

# **UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT**

*Laboratoire de la Matière Condensée et Sciences Interdisciplinaires*

(LaMCSci)

*ET*

# **UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

*ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES*

Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé

(UMR 7515 CNRS)

Présentée par :

**Essyed Ahmed**

Soutenue le : **20 Septembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Physique – Chimie Physique

## **Les nanoparticules de $MnFe_2O_4$ superparamagnétiques pour la nano- médecine**

**THÈSE dirigée par :**

**M. BAATI Rachid**

Directeur de recherches, ICPEES, Université de Strasbourg

**M. BENAÏSSA Mohammed**

Professeur, FSR, Université Mohammed V de Rabat

**RAPPORTEURS :**

**BOSCHINI Frédéric**

Directeur de recherches, GREEnMat, Université de Liège

**BERTAINA Sylvain**

Chargé de recherches, IM2NP, Université d'Aix-Marseille

**EXAMINATEURS :**

**DOUCE Laurent**

Professeur, IPCMS, Université de Strasbourg

# Remerciements

Je remercie tous les membres de jury de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail de thèse, en particulier Mr. Frédéric BOSCHINI et Mr. Sylvain BERTAINA pour avoir accepté de rapporter ce manuscrit, Mr. Laurent DOUCE et Mr. Hamid EZ-ZARHAOUY en tant qu'examineurs.

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse Mr. Rachid BAATI de l'Institut de Chimie et Procédés pour l'Energie, l'Environnement et de la Santé (ICPEES), de m'avoir encadré, soutenu et aider pendant toute la période de ma thèse. Je tiens à remercier bien également mon codirecteur de thèse Mr. Mohammed BENAÏSSA du Laboratoire de Matière Condensée et Sciences Interdisciplinaires (LaMCScl), de m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse en cotutelle, de son encadrement et de son soutien permanent.

Mes remerciements vont également au Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique (CNRST, Maroc) et au Partenariat Hubert Curien (PHC, France) pour avoir financé ma thèse, et ce, dans le cadre du projet de collaboration internationale Toubkal/16/ 26–Campus France : 34725YB.

Je tiens également à remercier Mr. Abdelilah BENYOUSSEF et Mr. Mohammed HAMEDOUN, directeurs du Centre Matériaux-Nanomatériaux à MAScIR de m'avoir accueilli au sein de la fondation pour effectuer mes premières synthèses au laboratoire et d'être disponible à n'importe quel moment pour aider. Je remercie aussi Mr. Omar MOUNKACHI de son soutien autant que professeur et ami. J'en profite aussi pour remercier mes collègues à MAScIR : Brahim ABRAÏME (hankalis), Lahcen FKHAR (R4), Ghassane TIOUTCHI et Meriem FARDIOUI que je leur souhaite bonne chance dans leur carrière.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Mr. Ovidiu ERSEN pour son aide, son support permanent et de m'avoir ouvert la porte à votre laboratoire et équipe à tout moment. Sans oublier M. Dris IHIAWAKRIM, pour son aimable coopération, support et partage de joie. J'en profite également pour remercier Walid BAAZIZ qui m'a beaucoup aidé dans mon travail et m'a donné du support scientifique et moral autant qu'un vrai ami. Je remercie aussi tous les gens de l'équipe de microscopie Kassioyé, Mounib, Georgain, Nathaly, Assia et Othmane pour leur accueil chaleureux à chaque visite.

Je profite de l'occasion pour remercier mon ami et collègue Mohamed Alae AIT KERROUM pour son aide et support permanent, et de m'avoir supporté pendant des longues nuits au microscope.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Mr. Cuong Pham-Huu qui n'a jamais hésité à m'aider en toute circonstance avec un sourire chaleureux. Je tiens aussi à remercier du fond du cœur tous les gens du R5N2, particulièrement Jean-Mario, Housseinou, Clause, Fabrice, Isabella et Wei qui sont des amis plus que collègues. J'en profite aussi pour

remercier mes camarades Anurag, Ahmed et Hamza qui ont été des vrais amis dans les hauts et les bas de nos vies.

Au cours de cette thèse, j'ai été amené à utiliser plusieurs techniques de caractérisations dans lesquelles j'ai eu la chance d'avoir de l'aide de nombreuses personnes. Je remercie en particulier, Christophe SUTTER, Christophe MELART, Vasiliki PAPAEFTHYMIOU, Alexandra SUTTER, Sécou SALL, Thierry DINTZER et Thierry ROMERO pour leur coopération et leur gentillesse.

Pour finir Je tiens à remercier ma famille, mon père Mohamed, ma mère Malika et mon frère Hassan, et mes amis (es), Khalid, Mouaad, Soumia, etc. (trop d'amis pour en citer tout le monde) pour leurs encouragements et leur soutien permanent.

Merci à tous et à toutes.

## Sommaire

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : État de l'art</b> .....	5
I. Introduction au monde nano .....	5
1. Aperçu sur la nanoscience et la nanotechnologie .....	5
2. Introduction à la science des colloïdes .....	8
II. Structure cristalline et propriétés magnétiques des ferrites spinelles .....	11
1. Structure cristalline de la ferrite de manganèse.....	11
2. Propriétés magnétiques .....	12
2.1. Généralités sur le magnétisme .....	12
2.2. Structuration de domaines magnétiques .....	13
2.3. Sources d'anisotropies magnétiques .....	14
2.3.1. Anisotropie magnétocristalline .....	15
2.3.2 Anisotropie de forme .....	15
2.3.3. Anisotropie de surface .....	16
4. Effet de la diminution de la taille sur les propriétés magnétiques de nanoparticules.....	17
III. Les nanoparticules magnétiques pour la biologie –généralités .....	17
1. Intérêt des particules magnétiques pour la biologie .....	17
2. Action à distance d'un champ magnétique.....	18
3. Les nanoparticules magnétiques en biomédecine.....	18
4. Imagerie magnétique .....	19
Références .....	22
<b>Chapitre 2 : Techniques expérimentales de synthèse et caractérisations</b> .....	27
I. Techniques de synthèse des nanoparticules d'oxyde de fer .....	27
II . Techniques de caractérisation structurale et magnétique .....	36
1. La diffraction des rayons X (DRX) .....	36
1.1 Principe .....	36
1. 2. Appareillage .....	37
1.3 Calcul de la taille des cristallites : Loi de Scherrer .....	37
1.4. Calcul du paramètre de maille : Loi de Bragg .....	38
1.5. Préparation des échantillons .....	39

2. La microscopie électronique à transmission (MET) .....	39
2.1 Principe .....	39
2. 2. Appareillage .....	40
2.3 Préparation des échantillons .....	41
3. Les analyses gravimétriques thermiques (ATG) .....	41
4. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) .....	42
2.1 Principe .....	43
2. 2. Appareillage .....	43
5. Mesures magnétiques par magnétomètre SQUID.....	44
Références .....	46
<b>Chapitre 3 : Synthèse par coprécipitation, caractérisations et fonctionnalisation des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b> .....	<b>51</b>
I. Synthèse par coprécipitation des nanoparticules de ferrite de manganèse MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> avec NaOH .....	51
1. Synthèse par coprécipitation normale .....	52
2. Synthèse par coprécipitation inverse .....	54
II. Synthèse par coprécipitation des nanoparticules de ferrite de manganèse MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> avec MIPA .....	57
III. Fonctionnalisation des nanoparticules de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .....	59
IV. Propriétés magnétiques des nanoparticules de ferrite de manganèse MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> synthétisées par coprécipitation et fonctionnalisées .....	68
1. Résultats .....	68
2. Conclusion .....	71
Références .....	73
<b>Chapitre 4 : Synthèse par décomposition thermique, caractérisations et échange de ligands des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b> .....	<b>78</b>
I. Synthèse et caractérisations de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> par décomposition thermique avec les stéarates commerciaux .....	78
1. Choix du précurseur : Stéarate de Fe et Mn .....	78
2. Synthèse de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> avec stéarates .....	81
1.2. Caractérisations structurales des nanoparticules de MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .....	83
3. Influence des paramètres de synthèses sur la morphologie des nanoparticules .....	81
4. Caractérisations magnétiques des nanoparticules .....	91

1.1. Préparation des échantillons .....	91
1.2. Mesures magnétiques effectuées .....	91
4.2.1. Cycles d'aimantation .....	91
4.2.2. Aimantation en fonction de la température T .....	92
1.3. Résultats .....	94
II. Synthèse et caractérisations de $MnFe_2O_4$ par décomposition thermique avec les oléates synthétisés .....	95
1. Choix du précurseur : oléates de métaux .....	95
2. Synthèse des oléates de métaux mixtes .....	95
3. Synthèse de $MnFe_2O_4$ .....	99
3.1. Protocole standard de synthèse avec le complexe mixte d'oléates.....	99
3.2. Caractérisations structurales des nanoparticules de $MnFe_2O_4$ .....	99
4. Influence des paramètres de synthèses sur la morphologie des nanoparticules .....	102
5. Caractérisations magnétiques des nanoparticules .....	105
5.1. Préparation des échantillons .....	105
5.2. Résultats .....	105
III. Synthèse et caractérisations de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ par décomposition thermique avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca) .....	108
1. Synthèse et caractérisations de $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ à partir d'oléates mixtes.....	108
2. Synthèse et caractérisations de $Ca_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ avec oléates .....	113
3. Caractérisations magnétiques .....	118
3.1. Préparation des échantillons .....	118
3.2. Résultats .....	120
IV. Synthèse et caractérisations de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca) .....	121
1. Synthèse de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca).....	123
2. Caractérisations structurales de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca) .....	123
3. Caractérisations magnétiques de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca).....	127
3.1. Préparation des échantillons .....	127
3.2. Résultats .....	127

V. Echange de ligands pour les nanoparticules synthétisées par décomposition thermique des oléates.....	129
1. Généralités sur l'échange de ligands des nanoparticules .....	129
2. Protocole d'échange de ligands de nos nanoparticules .....	130
Références.....	132
Conclusion générale et perspectives .....	140
Partie expérimentale.....	142

# Introduction générale

Les nanotechnologies représentent aujourd'hui un domaine scientifique et technique en plein essor. A l'échelle mondiale, les nanotechnologies suscitent de plus en plus d'intérêt et sont en voie de constituer le cœur de la prochaine révolution industrielle. Ainsi, l'utilisation des nanotechnologies, et notamment des nanoparticules, dans le cadre plus spécifique de la médecine (ce que l'on appelle désormais *nanomédecine*) connaît de grands progrès et devrait permettre d'améliorer la détection précoce et le traitement de nombreuses pathologies, en particulier pour l'oncologie qui constitue un enjeu majeur de santé publique. En effet, la lutte contre le cancer est aujourd'hui élevée au rang de cause nationale. C'est parmi les premières causes de mortalité depuis plusieurs années. Actuellement, les principales voies thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Pour améliorer l'efficacité de ces voies, voire réduire leur impact dévastateur, **deux grands défis** doivent être rapidement levés, à savoir; le "diagnostic précoce" et le "traitement localisé". Le premier challenge nécessite des avancées importantes dans le domaine de la détection (imagerie) alors que le second doit utiliser des protocoles thérapeutiques ciblés.

Pour aborder ces deux défis, l'usage de **nanoparticules superparamagnétiques** à base de ferrites s'annonce très prometteur. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés au volet diagnostic en développant des procédés de synthèse de ces nanoparticules permettant d'améliorer significativement les propriétés bio-magnétiques des nano-ferrites, d'abord, en les substituant par des éléments alcalino-terreux et biocompatibles, et ensuite, en fonctionnalisant leurs surfaces pour qu'elles s'intègrent efficacement dans l'organisme. **Cette thèse a été réalisée en co-tutelle entre l'Université Mohammed-V de Rabat (Maroc) et l'Université de Strasbourg (France), et ce, dans le cadre du projet de collaboration internationale Toubkal/16/ 26– Campus France : 34725YB**, dont le financement était assuré par le Centre National pour la Recherche Scientifique (Maroc) et le Partenariat Hubert Curien (France).

Afin d'apporter une amélioration significative aux outils de diagnostic précoce, les espoirs actuels reposent en effet sur l'utilisation des nanoparticules. Ce choix semble répondre parfaitement aux contraintes drastiques imposées par une application *in vivo*, à savoir une taille minimale, de préférence inférieure à 20 nm. Ces dernières sont donc nettement plus petites qu'une cellule (10 à 100  $\mu\text{m}$ ) et de taille comparable à celle des virus (20 à 450 nm), des protéines (5 à 50 nm) ou encore des gènes (2 nm de large et 20 à 450 nm de long). Elles ont également l'avantage de circuler dans le compartiment sanguin, y compris dans les capillaires pulmonaires (5  $\mu\text{m}$  de diamètre), de traverser les membranes biologiques et également d'être internalisées dans les cellules, voire leurs différents compartiments. Ainsi, toutes ces caractéristiques des nanoparticules, qui font qu'elles sont décriées pour leur toxicité

dans la plupart des autres secteurs, pourraient devenir de véritables atouts dans le contexte d'un usage strictement médical.

De plus, l'association de propriétés magnétiques dans des nanoparticules s'avère fort utile pour la nanomédecine, d'autant plus que l'utilisation du magnétisme est pertinente puisque les tissus vivants sont transparents aux champs magnétiques (du moins pour les champs statiques et dans une certaine gamme de fréquences pour les champs alternatifs). Les propriétés magnétiques de ces nanoparticules leur confèrent une fonctionnalité qui ouvre des perspectives vers des applications en diagnostic, comme le contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) qui se positionne effectivement comme la méthode la plus puissante et la moins invasive de diagnostic *in vivo*. Le principe de l'IRM est la collecte des signaux des protons de l'eau qui permettent de distinguer différents tissus dans un même corps grâce aux différences des temps de relaxation des protons ( $T_1$  et  $T_2$ ) et aux différences de densité de protons entre les tissus. A cause de son faible contraste, une nouvelle classe de produits pharmacologiques a été développée pour améliorer la qualité des images IRM: les agents de contraste. Ainsi, le recours à des nanoparticules magnétiques en tant qu'agents de contraste est sensé créer des champs magnétiques approximativement un millier de fois plus fort que ceux correspondant aux seuls protons de l'eau, ce qui modifie la vitesse de relaxation magnétique des protons. C'est une propriété importante, car elle devrait permettre de suivre la biodistribution des nanoparticules injectées et notamment de valider l'efficacité du ciblage avant de procéder au traitement thérapeutique. Dans ce contexte, l'imagerie hautement résolue à base d'agents de contraste de type superparamagnétiques devrait améliorer la qualité des images IRM. Ce type d'application est basé sur le greffage sur la nanoparticule d'une sonde moléculaire spécifique d'un récepteur cellulaire surexprimé lors de la pathologie. La sonde moléculaire peut être un anticorps ou une entité dont la structure tridimensionnelle épouse parfaitement celle du récepteur et assure la haute spécificité de la liaison par un mécanisme de type "clef-serrure". Pour ce type d'applications, les nanoparticules superparamagnétiques possèdent également l'avantage de fixer plusieurs dizaines de milliers d'atomes actifs par récepteur au lieu d'un seul (cas des complexes paramagnétiques actuellement utilisés).

Au niveau clinique, le transport de la plupart des agents de contraste se fait par administration intraveineuse, constituant un critère déterminant de la taille des nanoparticules. Autrement dit, les particules doivent passer à travers la paroi capillaire vasculaire. Les agents de contraste superparamagnétiques les plus couramment utilisés en IRM sont constitués de nanoparticules d'oxyde de fer ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  ou  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) de taille moyenne allant de 5 à 20 nm et recouverts par des macromolécules biocompatibles de natures diverses. Le dextrane est de loin la macromolécule la plus employée dans la conception de ces produits car elle permet de prolonger la demi-vie plasmatique des nanoparticules *in vivo* par rapport à d'autres polysaccharides comme le mannose ou le galactose. Parmi les nanoparticules présentant un intérêt pour le diagnostic sans risque pour le patient, on trouve les USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Particle Iron Oxide) de taille comprise autour de 20 nm. Afin d'améliorer

significativement la résolution des images IRM, il est préférable de réduire la taille des nanoparticules (entre 5 et 10 nm) tout en gardant un moment magnétique des nanoparticules fort puisque celui-ci est inversement proportionnel au temps de relaxation  $T_2$  responsable de la différence de contraste en IRM. La réduction de la taille s'accompagne malheureusement d'une baisse du moment magnétique ce qui risque de constituer un frein.

Afin d'y remédier, et par conséquent espérer améliorer la résolution des images IRM, nous avons eu recours aux nano-ferrites, un choix d'abord justifié par leur caractère non-toxique puis par leur prédisposition à posséder des *propriétés magnétiques ajustables*. Généralement, les nanoferrites peuvent être synthétisées par diverses méthodes telles que la co-précipitation, la micro-émulsion, la mécano-synthèse, l'hydrothermal, le sol-gel et les techniques de combustion. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'utiliser deux méthodes à savoir; la co-précipitation et la décomposition thermique. La coprécipitation est une méthode de synthèse hydrolytique avec des conditions de synthèse simples et peut donner de grandes quantités d'échantillons mais avec un contrôle difficile de la morphologie et la distribution de taille. La décomposition thermique est une méthode non hydrolytique (solvants organiques) avec des conditions de synthèse complexes et utilisant des hautes températures de réactions (entre 200 et 400 °C) mais permet d'avoir un rendement élevé et un bon contrôle de la morphologie et la distribution de taille.

Pour améliorer l'aimantation des nanoparticules de ferrite, deux stratégies principales ont été suivies, à savoir; la substitution magnétique et le dimensionnement des nanoparticules. La substitution de la ferrite avec des éléments ferromagnétiques tels que le manganèse (Mn), le cobalt (Co) ou nickel (Ni) améliore généralement l'aimantation des nanoparticules. Dans notre cas, le Co et le Ni seront exclus pour leur caractère toxique. La structure de ferrite spinelle  $MFe_2O_4$ , où M correspond à un dopant métallique, peut être décrite comme un arrangement cubique d'atomes d'oxygènes, avec  $M^{2+}$  et  $Fe^{3+}$  situés à deux sites cristallographiques différents. Ces sites ont une coordination tétraédrique et octaédrique d'oxygène (appelé A et B, respectivement). La structure spinelle contient ainsi deux sites cationiques pour l'occupation du cation métallique M. Il existe huit sites A dans lesquels les cations métalliques sont en coordination tétraédrique avec l'oxygène, et 16 sites B qui possèdent une coordination octaédrique. L'occupation des deux sites (A et B) par les cations  $M^{2+}$  et  $Fe^{3+}$  influence fortement le moment magnétique net de la structure. L'interaction d'échange entre les électrons des ions dans les sous-réseaux des sites A et B possède une valeur fortement dépendante des cations utilisés et de leur taux d'occupation. Afin d'offrir à la ferrite un éventail très important de possibilités pour un système magnétique ajustable, notre stratégie a été de synthétiser des nanoparticules de sorte que les sites A et B soient occupés par deux types de cations métalliques différents  $M'$  (Mg et Ca) et  $M''$  (Mn). Le rapport  $M'/M''$  dans le quaternaire final  $M'_xM''_{1-x}Fe_2O_4$  a donc permis l'ajustement de l'aimantation, et une nette amélioration du moment magnétique des nanoparticules en comparaison de celui des ferrites non-substituées.

Cependant, un problème inévitable associé aux particules dans cette gamme de taille est leur instabilité intrinsèque sur des périodes de temps plus longues. De telles petites particules ont tendance à former des agglomérats afin de réduire l'énergie associée au rapport surface/volume élevé des SPIONs. De plus, les SPIONs "nues" sont chimiquement actives et s'oxydent facilement à l'air, ce qui entraîne généralement une perte du magnétisme et de la dispersibilité. Pour de nombreuses applications, il est donc crucial de développer des stratégies de protection pour stabiliser chimiquement les nanoparticules magnétiques nues contre la dégradation pendant ou après la synthèse. Ces stratégies comprennent le greffage ou le revêtement d'espèces organiques, notamment des surfactants ou de polymères, ou le revêtement d'une couche inorganique, telle que de la silice ou du carbone. Il est à noter que dans de nombreux cas, les coquilles protectrices stabilisent non seulement les nanoparticules, mais peuvent également être utilisées pour une fonctionnalisation ultérieure, par exemple avec d'autres nanoparticules ou divers ligands, en fonction de l'application souhaitée.

Le travail effectué dans le cadre de cette thèse est centré sur la synthèse des nanoparticules magnétiques de ferrite de manganèse simple, substituée et core-shell destinées à servir comme agent de contraste pour une application en IRM. Il est réparti en quatre chapitres:

Le premier chapitre est une étude bibliographique des propriétés structurales et magnétiques de la ferrite spinelle de manganèse, ainsi que l'utilisation des nanoparticules dans le domaine de la nanomédecine, en particulier le diagnostic.

Le deuxième chapitre présente les différentes voies de synthèse des nanoparticules et les techniques de caractérisation utilisées dans les études réalisées dans cette thèse.

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse et caractérisation des nanoparticules de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  par coprécipitation ainsi que leur fonctionnalisation par le carboxy-méthyl dextran (CMD) avec un protocole innovant. L'influence et l'optimisation des paramètres expérimentaux de synthèse ont été étudiées et discutées dans le but d'améliorer la monodispersité, la distribution de taille et les propriétés magnétiques des nanoparticules les plus possibles.

Le quatrième chapitre est dédié à la synthèse et à la caractérisation des nanoparticules de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{M}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  substituées et des core-shell  $\text{M}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4@Fe_3O_4$  (avec  $M = \text{Mg}, \text{Ca}$ ) obtenues par décomposition thermique des complexes métalliques. Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'optimisation des précurseurs organométalliques et des paramètres de synthèse et à leur influence sur la morphologie, la distribution de taille et les propriétés magnétiques des nanoparticules. Une fois ces paramètres fixés, nous avons étudié l'influence de la substitution sur les propriétés structurales et magnétiques des nanoparticules. Cette approche a également été appliquée à l'étude des nanoparticules sous forme de cœur-coquilles (core-shell) avec la substitution du cœur avec les mêmes éléments cités précédemment (Mg et Ca). Enfin, nous avons développé et décrit un protocole innovant permettant l'échange de ligands de nos nanoparticules avec le même polymère biocompatible (CMD).

# Chapitre 1 : État de l'art

D'abord, nous commençons par une introduction et notions importantes à la nanoscience et la nanotechnologie, ainsi qu'une initiation, historique et utilisation des matériaux dans la science des colloïdes. Ensuite nous décrivons les propriétés structurales et magnétiques de nanoparticules (NPs) de ferrites spinelles, et en particulier la ferrite de manganèse  $MnFe_2O_4$ . Enfin, nous allons décrire brièvement les intérêts des nanoparticules magnétiques dans la nanomédecine, et particulièrement leur utilisation en imagerie par résonance magnétique IRM.

## **I. Introduction au monde nano :**

### **1. Aperçu sur la nanoscience et la nanotechnologie :**

Les nanosciences et les nanotechnologies ont constamment gagné en importance depuis leur introduction en 1959 par le physicien Richard Feynman, lauréat du prix Nobel. Il a donné une conférence à l'American Physical Society intitulée "Il y a beaucoup de place en bas: une invitation à entrer dans un nouveau domaine de la physique".[1] Il a exposé l'idée de construire de très petits appareils et machines à très petite échelle avec de nouvelles propriétés remarquables telles que la haute densité de stockage d'informations ou la capacité de séquencer des gènes en lisant des molécules d'ADN. Il a également mis l'accent sur l'idée de construire de nouvelles machines mécaniques pour en faire de plus petites avec une précision accrue. Beaucoup de ses prédictions se sont réalisées dans le contexte actuel de "nanotechnologie", bien qu'il n'ait pas inventé le terme lui-même. C'est Norio Taniguchi, de l'Université des sciences de Tokyo, qui a utilisé pour la première fois le terme "nanotechnologie" en 1974 pour décrire la précision avec laquelle il était possible de réaliser des dispositifs de faible dimension à cette époque. Mais le terme n'est devenu populaire qu'à la publication d'un ouvrage fondateur intitulé "Les moteurs de la création : l'époque des nanotechnologies", de l'ingénieur K. Eric Drexler. Le préfixe "nano" vient du grec "nanos (νᾶνο)" qui signifie "nain". La Royal Society définit les nanosciences et les nanotechnologies de la manière suivante :

"La nanoscience est l'étude des phénomènes et la manipulation de matériaux à l'échelle atomique, moléculaire et supramoléculaire, où les propriétés diffèrent considérablement de celles à plus grande échelle."

"Les nanotechnologies impliquent la conception, la caractérisation, la production et l'application de structures, de dispositifs et de systèmes contrôlant la forme et la taille à l'échelle nanométrique."

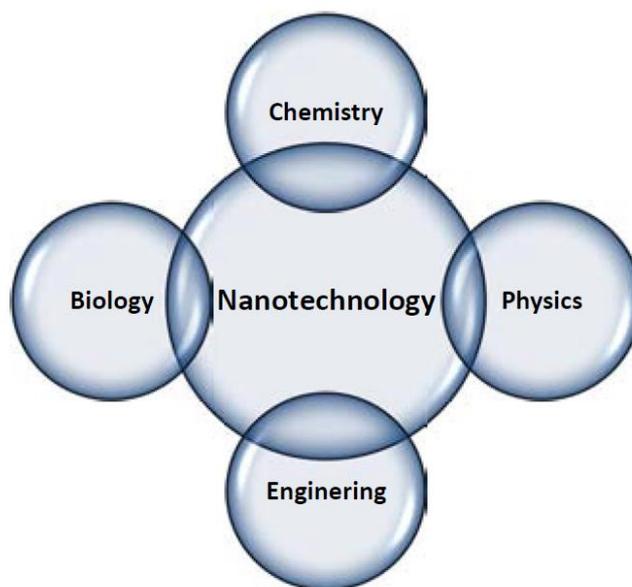
La nanotechnologie laisse entrevoir d'immenses améliorations dans les technologies de l'industrie manufacturière, l'électronique, les télécommunications, la santé et même la dépollution de l'environnement.[2],[3] Il s'agit de la production et de l'utilisation d'une diversité de nanomatériaux,

qui incluent des structures et des dispositifs d'une taille allant de 1 à 100 nm, et présentant des propriétés uniques, mais qui sont absentes des matériaux en massif (bulk).[4],[5]

La nanotechnologie, désormais considérée comme l'un des progrès les plus importants en science et technologie, est liée à l'étude du contrôle des matériaux à l'échelle atomique et moléculaire. Les nanosciences et les nanotechnologies reposent sur le développement et l'ingénierie de matériaux, de structures et de systèmes combinant les propriétés et les fonctionnalités souhaitées. À cette échelle, les matériaux présentent de nouvelles propriétés pour de nouvelles applications.[6] Ainsi, les nanotechnologies impliquent la production de toute une gamme de nanomatériaux, notamment des nanoparticules. La définition la plus communément admise pour un nanomatériau fait référence à tout matériau ayant au moins une dimension inférieure à 100 nanomètres (nm), alors que les nanoparticules sont définies comme des objets dont les trois dimensions sont inférieures à 100 nm.[7]

Le point essentiel de la nanoscience est le fait que les propriétés physico-chimiques des matériaux de tailles nanométriques diffèrent considérablement de celles des mêmes matériaux en bulk. Par exemple, l'or est un métal noble qui a toujours été considéré comme un catalyseur non actif.[8],[9] Cependant, Haruta a tout d'abord démontré que les nanoparticules d'or étaient de très bons catalyseurs pour l'oxydation du monoxyde de carbone (CO), encore mieux que le platine.[10] Ce sont également de très bons catalyseurs pour l'hydrogénation des nitrocomposés.[11] Les semi-conducteurs sont un autre exemple intéressant. En bulk, leur bande interdite est fixe mais lorsque leurs dimensions sont ramenées au nanomètre, il est possible de moduler leur énergie de bande en modifiant la taille de leurs particules. Cette propriété est très utile pour la synthèse de cellules solaires avec un contrôle de l'efficacité de la photo-réponse et de la photo-conversion.[12] Ces nouvelles propriétés de matériaux anciens et bien connus, apparaissant à leur nouvelle taille plus petite, ont ouvert de nouvelles dimensions à la science. Donc, quelle est l'origine de ces grandes différences ? Elles sont principalement dues à la forte proportion d'atomes de surface et aux effets quantiques. Quand on considère le rapport entre les atomes de surface et les atomes internes dans un cube de fer macroscopique de  $1 \text{ cm}^3$ , il n'est que de  $10^{-5} \%$ . Si le cube est réduit à  $10 \text{ nm}^3$ , le pourcentage augmente jusqu'à 10% et s'il est réduit à  $1 \text{ nm}^3$ , tous les atomes sont situés à la surface.[13] Par conséquent, les nanostructures supportent une énergie de surface élevée c'est pourquoi elles sont métastables thermodynamiquement. Pour compenser l'excès d'énergie de surface, les nano-entités ont tendance à s'agréger en structures plus grandes, modifiant ainsi leurs propriétés. La stabilisation des matériaux nanométriques est l'un des problèmes les plus difficiles en nanotechnologie.

La nanotechnologie combine les connaissances de nombreux types de sciences différentes comme la physique, la chimie, la biologie et l'ingénierie qui se complètent, comme le montre la figure 1 Par conséquent, la nanotechnologie doit être considérée comme l'une des technologies les plus importantes pour le présent et le futur.[14]



*Figure 1 : La multidisciplinarité de la nanotechnologie*

La chimie et la physique sont des disciplines scientifiques fondamentales pour le développement des nanosciences et des nanotechnologies. Parmi les différents domaines impliqués dans ces disciplines, la chimie de surface est particulièrement importante en ce qui concerne les propriétés des nanomatériaux et des nanoparticules en particulier. La raison d'un tel rapport avec la réduction de la taille des nanoparticules qui entraîne une augmentation de leurs effets de surface en raison d'une augmentation du nombre d'atomes de surface par rapport au volume.[15]

Les nanoparticules sont des blocs de construction importants dans la production des nanomatériaux. En relation avec ce qui est cité avant, les nouvelles propriétés des nanoparticules dépendent de la taille (électriques, magnétiques, optiques, etc.). La petite taille entraîne souvent une réactivité plus élevée car les atomes de surface contribuent largement aux caractéristiques thermodynamiques des solides. Cette petite taille donne aux nanoparticules un rapport surface/volume élevé. L'adaptabilité et la multifonctionnalité de surface ouvrent une multitude de nouvelles possibilités pour une grande variété d'applications dans différents domaines de la science et de la technologie.[16] En outre, la réactivité chimique est renforcée par la grande surface. Une grande surface peut signifier une forte concentration de défauts de surface qui facilitent l'interaction avec plusieurs types d'espèces chimiques, à la fois gazeuses et aqueuses. Par conséquent, les propriétés et les fonctions des nanomatériaux diffèrent radicalement de leurs équivalents en bulk.

La nanotechnologie a pour ambition d'influencer et de manipuler les nanostructures de manière spécifique à ce que les propriétés spéciales puissent être utilisées pour créer de nouveaux matériaux et pour rendre les surfaces plus résistantes aux dommages.

La science à l'échelle nanométrique est extrêmement prometteuse pour répondre aux questions cruciales actuelles, telles que l'amélioration des applications de la nanomédecine (diagnostic et

traitement), des énergies renouvelables, des technologies de l'information et la protection de l'environnement. Du point de vue de la science fondamentale, la recherche en nanotechnologie conçoit de nouvelles structures à l'échelle nanométrique, étudie leurs propriétés physiques et chimiques fondamentales et développe des moyens de les organiser en assemblages complexes dotés de nouvelles fonctionnalités.

Les dispositifs de taille nanométrique sont déjà présents dans de nombreux objets de la vie quotidienne. Depuis leur première réflexion en 1959 jusqu'à nos jours, de nombreuses recherches scientifiques ont été déployées dans ce domaine et de nombreuses applications technologiques sont désormais réelles.

## **2. Introduction à la science des colloïdes :**

Le concept de colloïde a été introduit pour la première fois par Thomas Graham en 1861.[17] Il l'a décrite comme une solution visqueuse, de faible diffusivité, incapable de passer à travers des filtres communs. Le mot "colloïde" vient du nom grec "κολλώδης" qui signifie collant ou visqueux.

La définition de l'IUPAC (Union internationale de chimie pure et appliquée) des états de dispersion colloïdale : un système avec des particules de taille colloïdale (1-1000 nm) de toute nature (solide, liquide ou gazeuse) dispersées dans une phase continue de différente composition ou état.[18]

Les ferrofluides sont des fluides magnétiques composés de particules magnétiques dispersées dans un liquide, à savoir des dispersions colloïdales magnétiques, aux propriétés étonnantes.[19] Ils ont été développés pour la première fois par la NASA dans les années 1960 pour être utilisés comme lubrifiants en raison de leur degré de scellage élevé, empêcher les fuites et faible frottement par rapport aux joints classiques. Ils peuvent également être utilisés pour séparer des objets non magnétiques en fonction de la densité. Cette propriété découle de la répulsion magnétostatique, qui peut pousser des objets non magnétiques immergés dans un ferrofluide hors de la zone d'un champ magnétique puissant. En ajustant l'intensité du champ magnétique, il est possible de ne faire flotter que des particules ayant une densité spécifique.[20] Un troisième exemple est la production de chaleur lorsqu'un ferrofluide est exposé à un champ magnétique alternatif. Les particules tournent pour s'aligner sur le champ externe et se relâchent une fois le champ terminé. L'énergie magnétique est transformée en énergie thermique. La figure 2 est un exemple de ferrofluide.

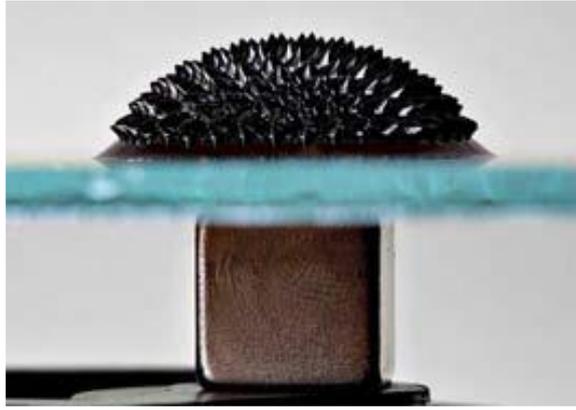


Figure 2 : Un ferrofluide sur un substrat de verre, avec un aimant en dessous

Les entités plus petites telles que les atomes ou les molécules constituent de vraies solutions, et leurs diamètres sont inférieurs à 0,5 nm. Les diamètres des molécules des solutés et solvants sont comparables aux vraies solutions, mais dans les dispersions colloïdales, les particules sont beaucoup plus grosses que les molécules de solvant (entre 1 et 4 ordres de grandeur). Ce fait implique des différences importantes dans les interactions avec la lumière. À l'autre extrémité de la gamme colloïdale, des particules supérieures à 1000 nm forment des suspensions. Certains exemples de dispersions colloïdales quotidiennes sont le brouillard, le lait, la mayonnaise, la gélatine, les lubrifiants, les cosmétiques, les mousses, les aérosols, etc.

Une dispersion stable de particules solides dans un liquide s'appelle un sol. On dit qu'il est stable lorsque les particules ne s'agrègent pas à une vitesse significative.[18] Ces systèmes ne sont pas thermodynamiquement stables comme les vraies solutions, mais cinétiquement stables pour une durée donnée.

Leur stabilité dépend du degré de dispersion de la phase, de l'affinité entre les deux phases, de la viscosité du solvant, de la charge électrique à la surface des particules discrètes et de la température. Les dispersions colloïdales peuvent être purifiées par dialyse, ultrafiltration, échange ionique et sédimentation/centrifugation.

Les nanostructures comme les colloïdes ont une énergie de surface très élevée en raison de leur pourcentage élevé d'atomes de surface. Pour minimiser cet excès d'énergie, ils ont tendance à suivre différents mécanismes tels que la réorganisation de la surface (de nouvelles liaisons contraintes sont créées entre les atomes de la surface), l'adsorption physique ou chimique des molécules environnantes, le frittage des particules (lorsque la température est élevée), la maturation ou l'agglomération de particules. L'agglomération de particules est l'association de groupes de particules par des liaisons physiques ou chimiques pour former des entités plus grandes avec une énergie de surface inférieure. En conséquence, les propriétés individuelles de particules individuelles sont sacrifiées et la stabilité du système de nanoparticules peut être détruite. La plupart des méthodes de synthèse physique nécessitent un substrat pour déposer les particules afin d'éviter leur agglomération.[21],[22] Les particules

résultantes sont fixées, elles n'ont aucune mobilité individuelle. Au contraire, les méthodes de synthèse chimique par voie humide peuvent synthétiser et stabiliser les particules individuellement dans un dispersant liquide. Le premier exemple signalé d'une dispersion colloïdale, l'or colloïdal, a été décrit pour la première fois par Michael Faraday il y a plus d'un siècle, en 1887,[23] il est dit que la dispersion est aujourd'hui encore stable.

La stabilisation colloïdale est divisée en stabilisation électrostatique et stérique. La stabilisation électrostatique découle de la densité de charge superficielle créée sur une particule lorsqu'elle est immergée dans un solvant polaire ou une solution électrolytique. Deux particules équivalentes se repoussent parce qu'elles portent la même charge de surface. La charge provient de la dissociation d'espèces chargées en surface, de la substitution isomorphe d'ions à la surface, de l'accumulation ou de l'épuisement des électrons à la surface ou de l'adsorption physique d'espèces chargées à la surface. Par conséquent, le potentiel de surface d'un solide dépend non seulement de la composition chimique de la particule, mais également du type et de la concentration en ions de la solution environnante. Cela peut être positif ou négatif.

La charge électrique sur les oxydes est principalement due à la dissociation des ions de surface ou à l'adsorption des ions environnants (définis comme des ions déterminant la charge), principalement des ions protons  $H^+$  et des ions hydroxyle  $OH^-$ . Les espèces adsorbées sont appelées ions déterminant la charge de surface. Par conséquent, la charge de surface variera avec le pH des valeurs positives (milieu acide, concentration élevée de protons) et des valeurs négatives (milieu basique, concentration élevée en ions hydroxyle). Le pH auquel la charge de surface est nulle s'appelle le point isoélectrique.

L'utilisation des colloïdes en biomédecine ne peut être exclue. Au cours des dernières années, plusieurs études ont été publiées sur leur synthèse, leur stabilisation et leurs applications (comme l'administration de médicaments, la détection ultra-sensible et la séparation de biomolécules, le marquage cellulaire, l'imagerie, l'hyperthermie, etc.).[24],[25]

Les nanoparticules doivent être biocompatibles lorsqu'elles sont utilisées *in vivo*. Par conséquent, les matériaux magnétiques tels que le cobalt, le nickel, l'alliage FePt ou les ferrites de chrome  $CrFe_2O_4$  sont laissés de côté en raison de leur toxicité, et d'autres matériaux magnétiques tels que les oxydes de fer gagnent en pertinence du fait de leur biocompatibilité. En particulier, les ferrites de manganèse  $MnFe_2O_4$ , devraient être explorées davantage. La biocompatibilité d'un matériau est définie comme sa capacité de coexistence avec des tissus ou organismes vivants sans causer de dommages. Ils peuvent être évalués *in vitro* via des tests de cytotoxicité qui évaluent le pourcentage de mort cellulaire quand ils sont exposés au matériau. La toxicité des nanoparticules est un nouveau domaine d'étude, car elles peuvent atteindre des entités subcellulaires alors que de plus grosses particules ne le peuvent pas.[26]

## II. Structure cristalline et propriétés magnétiques des ferrites spinelles :

### 1. Structure cristalline de la ferrite de manganèse :

La formule des ferrites de structure spinelle s'écrit sous la forme :  $MFe_2O_4$  où M représente un ou plusieurs cations appartenant la plupart du temps à des métaux de transition comme  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ .

La structure spinelle a été déterminée pour la première fois par Bragg[27] et Nishikawa[28] en 1915. Une description détaillée de cette structure a été étudiée par divers auteurs.[29],[30]

En Particulier, les ferrites  $MnFe_2O_4$  cristallisent dans une structure spinelle, qui se décrit par un empilement cubique à faces centrées des anions d'oxygènes avec une répartition des cations  $Fe^{+3}$  et  $Mn^{+2}$  dans les sites tétraédriques (sites A) et octaédriques (sites B). La cellule unité de la structure comporte 56 atomes, parmi lesquels 32  $O^{2-}$ , 16  $Fe^{+3}$  et 8  $Mn^{+2}$  (figure 1).

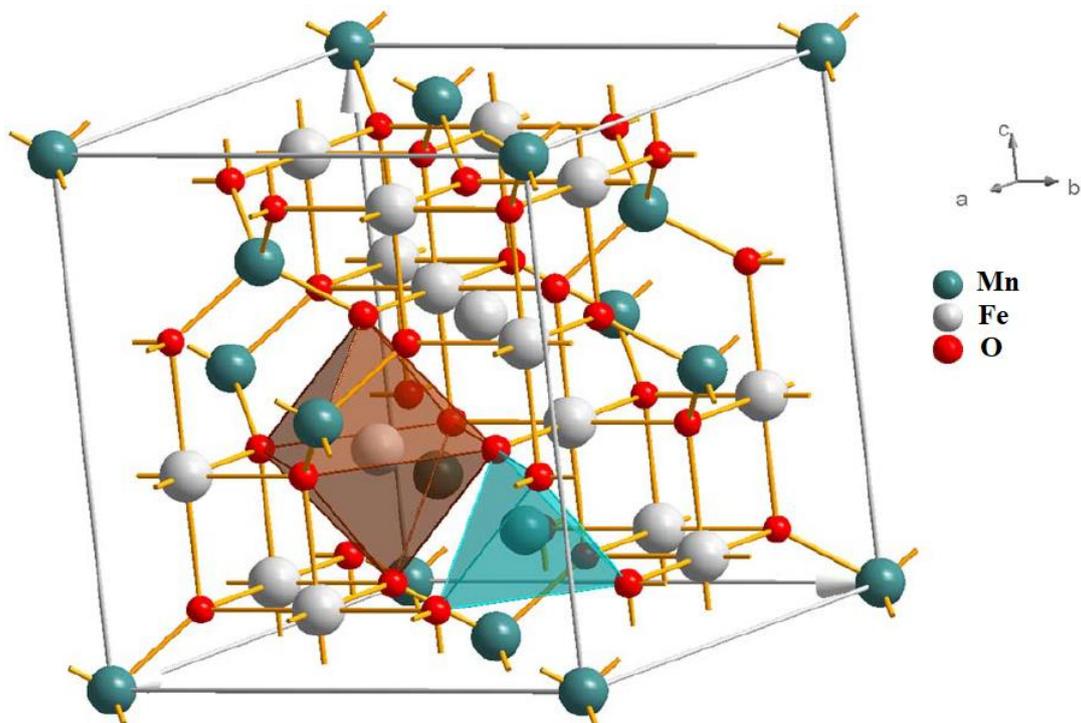
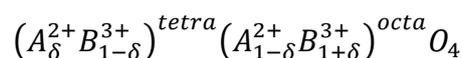


Figure 3 : Structure spinelle de la ferrite  $MnFe_2O_4$  avec les ions Mn dans les site A et les ions Fe dans les sites B

La formule générique pour des ferrites de structures spinelles est :



Il existe deux types de structure spinelle :

- La structure normale pour  $\delta=1$ . Les ions divalents occupent les sites tétraédriques et les ions trivalents les sites octaédriques (comme  $ZnFe_2O_4$ ).

- La structure inverse pour  $\delta=0$ . Cette structure est plus répandue puisqu'elle semble plus stable. Les ions divalents (plus gros que les ions trivalents) vont sur des sites octaédriques (plus grands que les sites tétraédriques). Comme les ferrites  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  par exemple.
- Il existe des structures intermédiaires ou mixtes dans lesquelles  $\delta$  peut varier entre 0 et 1 en fonction des ions présents et des conditions de préparation de la ferrite. La nature et la répartition des cations métalliques sont déterminantes sur les propriétés, surtout magnétiques, de la ferrite.

La ferrite de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  fait partie des spinelles mixte. Pour une structure spinelle normale, tous les cations  $\text{Fe}^{+3}$  sont en sites octaédriques et tous les cations  $\text{Mn}^{+2}$  sont en sites tétraédriques. Dans le cas d'une structure spinelle totalement inverse, les cations  $\text{Mn}^{+2}$  sont en sites octaédriques, tandis que les  $\text{Fe}^{3+}$  se répartissent de façon égale entre les sites octaédriques et tétraédriques. Dans les deux cas, seulement la moitié des sites B sont occupés et 1/8 des sites A.

Les composés  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  cristallisent dans les conditions ambiantes dans la structure cubique à faces centrés avec un groupe d'espace  $\text{Fd}3\text{m}$  (227).

## 2. Propriétés magnétiques :

### 2.1. Généralités sur le magnétisme

Les matériaux magnétiques sont caractérisés par trois grandeurs principales : leur moment magnétique  $\mu$ , leur aimantation à saturation  $M_s$  et leur susceptibilité magnétiques  $\chi$ . Le moment magnétique peut être assimilé à un dipôle provenant des moments orbitaux atomiques et de spin du matériau. Sous l'effet d'un champ magnétique extérieur imposé ( $H$ ), les moments magnétiques ont tendance à s'aligner dans la direction du champ, ce qui induit une aimantation  $M$  au sein du matériau, définit comme le moment magnétique par unité de volume. La susceptibilité magnétique  $\chi$  par  $\text{cm}^3$  représente la tendance des moments magnétiques du matériau à être alignés en présence d'un champ magnétique extérieur et qui peut être définie par le rapport de l'aimantation sur le champ extérieur  $M/H$ . L'aimantation de saturation  $M_s$  représente la valeur maximale de l'aimantation d'un matériau lorsque le champ magnétique extérieur augmente. Elle est donnée pour une température définie.

De manière générale, un champ magnétique est exprimé en Oersted (Oe), la susceptibilité magnétique est sans dimension et l'aimantation est exprimée en emu/g.

On distingue 5 types de comportements magnétiques (Figure 2). Le diamagnétisme, présent dans toute substance, est caractérisé par une susceptibilité magnétique faible et négative. Le paramagnétisme est caractéristique des systèmes présentant des spins non appariés pour lesquels la susceptibilité est positive. Certains matériaux présentent au contraire un arrangement magnétique spontané (même en l'absence de champ magnétique extérieur) résultant de l'alignement des moments magnétiques des atomes du fait d'une interaction forte dite d'échange. Cet alignement se produit au-dessus d'une température critique, appelée température de Curie, dans le cas d'un alignement parallèle

(ordre ferromagnétique) ou antiparallèle sans compensation des moments (ordre ferrimagnétique), ou température de Néel dans le cas d'un alignement antiparallèle avec compensation des moments magnétiques (ordre antiferromagnétique). Pour des températures supérieures à ces température critiques, les fluctuations thermiques suppriment l'ordre magnétique, le matériau perd son aimantation spontanée et apparaît comme paramagnétique.

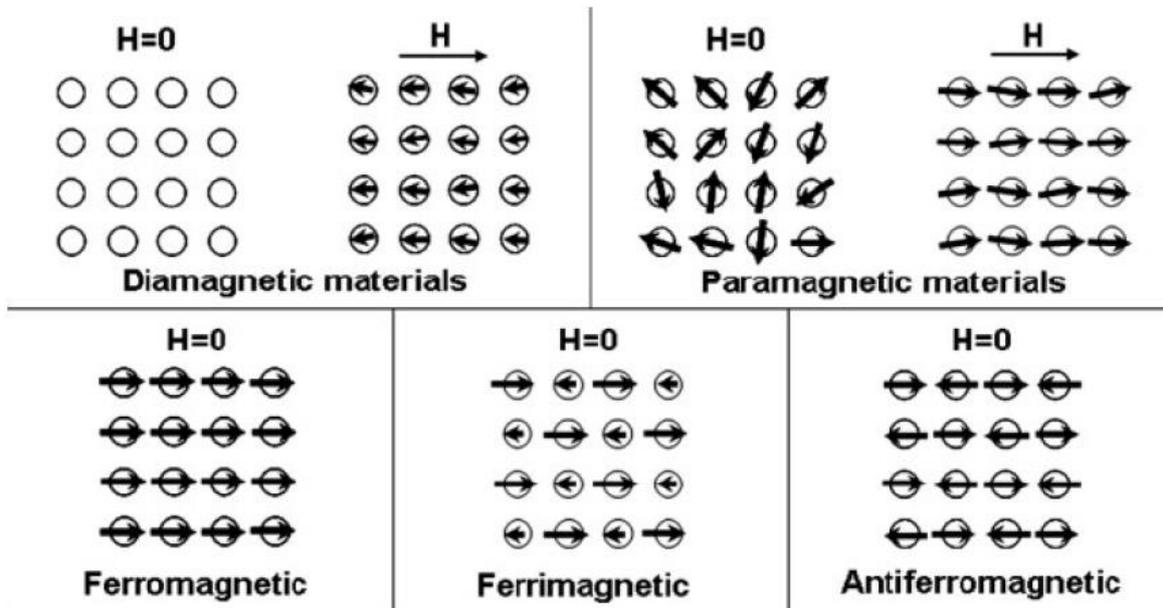


Figure 4 : Illustration de l'arrangement des dipôles magnétiques dans 5 types de matériaux différents en présence ou en l'absence de champ extérieur appliqué

Dans les trois cas de magnétismes coopératifs (ferro, ferri et antiferro), la susceptibilité est positive et plus élevée en valeur absolue que pour les matériaux paramagnétiques.

## 2.2. Structuration de domaines magnétiques

Un matériau massif peut diminuer son énergie magnétostatique (aussi appelée énergie de forme), en se divisant spontanément en domaines magnétiques appelés "domaines de Weiss" séparés par des parois appelées "parois de Bloch".[31] Du fait de la variation d'aimantation d'un domaine à l'autre, le matériau ne présente pas d'aimantation macroscopique en l'absence de champ magnétique extérieur. Sous l'effet d'un champ magnétique, les parois de Bloch se déplacent en élargissant les domaines qui présentent une orientation colinéaire au champ extérieur. Il y a alors une orientation progressive de tous les spins du matériau. Il est souvent nécessaire d'appliquer un champ magnétique extérieur important de l'ordre de plusieurs teslas afin d'orienter la totalité des spins magnétiques d'un matériau dans la même direction. Ce phénomène est à l'origine de l'aimantation rémanente et du cycle d'hystérèse observé lorsqu'on mesure l'aimantation d'un matériau en fonction du champ magnétique extérieur (Figure 3).

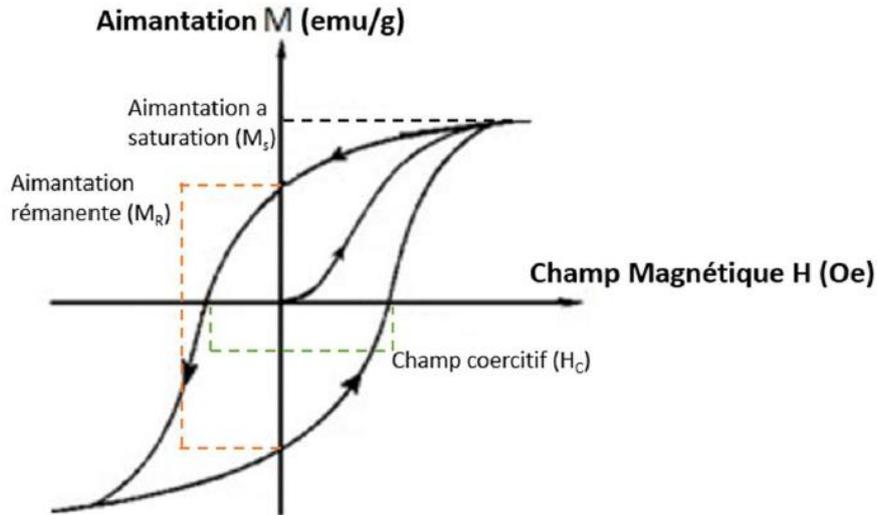


Figure 5 : Cycle d'hystérèse : aimantation en fonction du champ magnétique appliqué, pour un matériau ferro/ferrimagnétique

Sur la Figure 3, l'aimantation du matériau atteint la valeur maximale qui est l'aimantation à saturation ( $M_s$ ) lorsque tous les moments magnétiques sont orientés dans la même direction que celle du champ magnétique appliqué. La courbe d'hystérèse permet également de mettre en évidence le caractère de l'orientation des moments magnétiques au sein d'un matériau massif.

Deux valeurs caractéristiques du matériau peuvent être définies : le champ coercitif ( $H_c$ ) qui correspond au champ magnétique mesuré lorsque l'aimantation du matériau est nulle. Et l'aimantation rémanente ( $M_R$ ) qui correspond à l'aimantation du matériau lorsque le champ extérieur est nul.

### 2.3. Sources d'anisotropies magnétiques

L'énergie totale d'un matériau magnétique peut s'écrire comme la somme de plusieurs contributions[32] :

$$E = E_{\text{éch}} + E_{\text{an}} + E_d + E_z$$

- L'énergie d'échange ( $E_{\text{éch}}$ ), est due à une interaction entre les spins qui tend à aligner les moments voisins. C'est une interaction intense et de courte portée, à l'origine du comportement collectif des porteurs de moments magnétiques dans les matériaux ferro et ferrimagnétique.
- L'énergie d'anisotropie magnétocristalline ( $E_{\text{an}}$ ) qui provient de l'interaction entre l'aimantation et le réseau cristallin et donc contribue à aligner les moments dans une direction particulière du matériau.
- L'énergie du champ démagnétisant ( $E_d$ ), qui résulte de l'interaction dipolaire, c'est une énergie moins intense que l'interaction d'échange mais qui agit à longue distance.
- L'énergie Zeeman ( $E_z$ ) qui correspond à l'interaction entre le moment magnétique et un champ magnétique externe. Afin de minimiser son énergie globale et en particulier les énergies dipolaire et

d'anisotropie, un matériau magnétique massif se divise complétement en petits domaines élémentaires (domaines de Weiss).

### 2.3.1. Anisotropie magnétocristalline

Le vecteur d'aimantation n'est pas isotrope au sein d'un cristal, il existe des directions cristallographiques énergétiquement plus favorables pour l'alignement des moments magnétiques.

Ces directions sont appelées « axes de facile aimantation ». Cette anisotropie de la structure cristalline est à l'origine de l'anisotropie magnétique.[33]

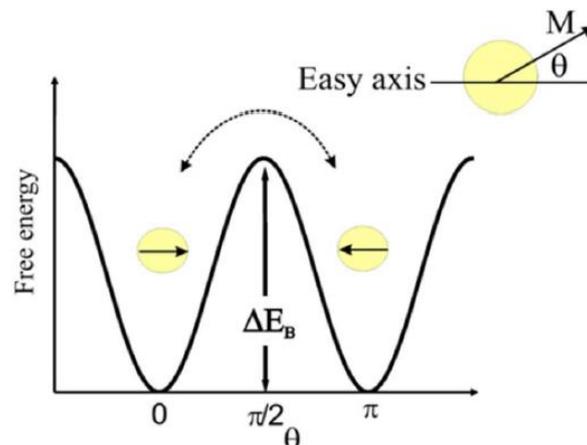


Figure 6 : Schéma de l'énergie libre d'une particule monodomaine avec une anisotropie uniaxiale en fonction de la direction de l'aimantation. D'après Bedanta et al.[34]

L'énergie nécessaire pour dévier le vecteur d'aimantation par rapport à une direction de facile aimantation est l'énergie d'anisotropie magnétocristalline et est définie par :

$$E_{an} = K_1 V \sin^2 \theta + K_2 V \sin^4 \theta + \dots$$

avec  $K_1$  et  $K_2$  les constantes d'anisotropie du matériau du premier ordre et  $\theta$  l'angle entre la direction de l'aimantation et l'axe de facile aimantation.

Dans le cas d'une particule magnétique monodomaine, on se limite souvent au premier ordre et ainsi l'équation précédente se réduit à l'expression de l'énergie d'anisotropie magnétocristalline :

$$E_{an} = K_1 V \sin^2 \theta$$

### 2.3.2. Anisotropie de forme

Cette anisotropie provient de l'interaction entre la distribution des moments magnétiques au sein du matériau et le champ démagnétisant  $H_D$  propre à tout matériau. Dans le cas d'un matériau aux dimensions anisotropes, cette énergie a tendance, à orienter le champ dans la direction de la plus grande dimension.

$$H_D = - N M$$

avec  $M$  l'aimantation du système,  $N$  le facteur démagnétisant. L'énergie dipolaire  $E_d$  est issue de l'interaction entre le champ démagnétisant et la distribution d'aimantation. Le champ démagnétisant dépend de l'orientation de l'aimantation par rapport à la forme de l'échantillon : on parle d'anisotropie de forme.

L'énergie associée est donnée par l'équation suivante :

$$E_{\text{an}}^{\text{forme}} = 1/2 \mu_0 V (N_x M_x^2 + N_y M_y^2 + N_z M_z^2)$$

avec  $N_x$ ,  $M_x$ ,  $N_y$ ,  $M_y$ ,  $N_z$  et  $M_z$  les composantes du facteur démagnétisant et de l'aimantation suivant les directions  $x$ ,  $y$ ,  $z$  et avec  $N_x + N_y + N_z = 1$  et  $\mu_0$  la perméabilité du vide, et  $V$  le Volume du système. Dans le cas d'une particule sphérique, on a  $N_x = N_y = N_z = 1/3$ .

### 2.3.3. Anisotropie de surface

L'anisotropie de surface résulte de la rupture de la symétrie cristalline et à la réduction de la coordination du plus proche voisin de la surface. L'anisotropie de surface améliore l'anisotropie totale des particules. Un effet maintenant bien connu dit de "spin canting" provoque la réorientation des spins magnétiques des atomes de surface de manière perpendiculaire à cette dernière et entraîne ainsi une baisse considérable de l'aimantation à saturation du matériau.[35] Cette source d'anisotropie est d'autant plus importante que les matériaux magnétiques sont de petites tailles car le rapport surface/volume augmente quand la taille diminue. Cette source d'anisotropie devient prépondérante dans le cas de nanoparticules.

L'énergie associée à cette anisotropie de surface s'écrit :

$$E_{\text{an}}^{\text{surf}} = K_S V \text{Sin}^2 \alpha$$

### 2.4. *Effet de la diminution de la taille sur les propriétés magnétiques de nanoparticules*

Le passage d'un matériau de l'état massif à l'échelle nanométrique modifie un certain nombre de ses propriétés magnétiques. Lorsque la taille des particules devient inférieure à une valeur critique  $D_C$  la création des domaines/parois devient défavorable. Les parois de Bloch séparant les domaines magnétiques disparaissent, de manière à minimiser l'énergie magnétostatique. Ainsi, les particules sont considérées comme étant monodomaines, et chacune étant formée d'un domaine unique. Cette taille critique peut être calculée par l'expression suivante :

$$D_C = 4 \gamma / \mu N_{MD} M_S^2$$

où  $N_{MD}$  est le facteur démagnétisant pour un monodomaine et  $\gamma$  représente l'énergie de la paroi.

Pour les oxyde de fer, la taille critique est d'environ 30 nm.[36],[37] En dessous de cette taille, les particules présentent une relaxation superparamagnétique. Autrement dit, les barrières d'énergie séparant les directions d'énergie minimale (directions faciles) peuvent être de l'ordre de l'énergie thermique à température ambiante. Le moment magnétique peut fluctuer d'une direction facile à une autre. D'une façon plus générale, l'alignement des moments magnétiques dans la direction du champ appliqué dépend du rapport de l'énergie d'anisotropie  $KV$  et l'énergie d'agitation thermique  $k_B T$  où  $K$  est la constante d'anisotropie, qui dépend du matériau magnétique et de la forme de la particule.  $k_B$  est la constante de Boltzmann et  $T$  la température. En fonction de ces deux énergies, on distingue deux situations possibles. Un état ferromagnétique pour lequel  $KV \geq k_B T$  où le moment magnétique est bloqué dans une direction de facile aimantation, on parle ainsi des particules monodomaines bloqués. Et un état superparamagnétique pour lequel  $KV \leq k_B T$  l'agitation thermique domine et le moment magnétique est libre de fluctuer.

### **III. Les nanoparticules magnétiques pour la biologie -généralités**

#### **1. Intérêt des particules magnétiques pour la biologie**

Depuis l'antiquité, les matériaux magnétiques ont été une source d'inspiration pour l'exploitation de leurs propriétés. Ainsi, les Chinois ont constaté qu'un petit aimant s'oriente dans le champ magnétique terrestre et ont réalisé les premières boussoles. Par la suite Avicenne, médecin et philosophe persan, a recommandé des grains de magnétite pris avec du lait pour éliminer les effets de l'ingestion accidentelle de rouille. Les aimants ont été également utilisés pour extraire des éclats de fer des yeux.

De nos jours où les technologies évoluent vers une miniaturisation toujours plus poussée, des micro ou nanoparticules magnétiques sont de plus en plus utilisées pour des applications dans le domaine des biotechnologies ou du biomédical. Les particules magnétiques conventionnelles les plus couramment utilisées sont en général préparées par voie chimique conduisant à la formation de solutions colloïdales (approche bottom-up). Elles peuvent être fonctionnalisées en fonction de l'application visée.

Les particules magnétiques sont en particulier destinées aux applications médicales et biologiques, offrant des possibilités attrayantes pour la biomédecine. Mais elles peuvent être utilisées aussi dans d'autres domaines concernant la nanomécanique, la microfluidique, les ferrofluides... En premier lieu, l'intérêt principal de ce type d'objet magnétique réside dans la possibilité d'exercer à distance une force ou une action sur les particules par l'intermédiaire d'un champ magnétique. La perméabilité magnétique de ces particules est en général bien supérieure à celle des tissus humains ce qui permet d'exercer des forces sur les particules par l'application de gradient de champ magnétique.

Du point de vue de leurs tailles, les particules magnétiques ont pu être obtenues avec des dimensions proches de celles d'entités biologiques, micro ou nanométriques. Leurs dimensions typiques (notamment celles des particules conventionnelles, dont la forme est en général quasi-sphérique), peuvent se réduire à des diamètres variant de quelques micromètres à quelques nanomètres. Ainsi, les

tailles peuvent être inférieures ou comparables à celles d'une cellule (10-100  $\mu\text{m}$ ), d'un virus (20-450 nm), d'une protéine (5-50 nm) ou d'un gène (2 nm de large et de 10-100 nm de long), ce qui signifie que les particules peuvent se rapprocher d'une entité biologique d'intérêt.

## **2. Action à distance d'un champ magnétique**

Les particules magnétiques peuvent également être destinées à répondre à l'effet d'un champ magnétique appliqué alternatif, permettant un transfert local d'énergie. En particulier, l'alternance du champ magnétique peut être utilisée pour chauffer les particules, ce qui conduit à leur utilisation comme agents d'hyperthermie. Par leur échauffement, elles délivrent des quantités toxiques d'énergie thermique aux organismes ciblés. Leur utilisation est envisagée en particulier pour provoquer ainsi la mort de cellules cancéreuses. De manière comparable, les particules peuvent servir d'agents de mise en valeur en chimiothérapie et radiothérapie, où à un degré modéré, l'échauffement des tissus améliore l'efficacité de la destruction de cellules malignes par les agents chimiques ou radiologiques.

## **3. Les nanoparticules magnétiques en biomédecine**

Grâce aux propriétés physiques particulières des nanoparticules magnétiques, la biomédecine dispose d'applications particulières comme celles citées ci-dessus, mais également de nombreuses autres applications potentielles. [24]

Les particules magnétiques présentent beaucoup d'intérêt en tant qu'outil thérapeutique, dans l'administration ciblée de produits pharmaceutiques par ciblage magnétique,[2],[3], et par ciblage actif grâce à la fixation de ligands de haute affinité. [40–42]

Ces particules possèdent le potentiel de surmonter les limitations associées à la distribution systémique des chimiothérapies conventionnelles. Grâce à l'action du champ magnétique à distance et la possibilité d'un ciblage spécifique par les biomarqueurs de maladies, les particules magnétiques offrent un moyen attrayant de diriger des agents thérapeutiques spécifiquement vers un site malade, ce qui permet la réduction des posologies et des effets secondaires associés à l'absorption non-spécifique de médicaments cytotoxiques par les tissus sains.

En particulier, les particules d'oxyde de fer colloïdal utilisées comme vecteurs de déplacement magnétiques ont démontré dans de premiers essais cliniques un certain degré de succès pour cette technique et montré une tolérance satisfaisante par les patients, [7],[8]. Bien que les niveaux de sécurité et d'efficacité requis pour une approbation réglementaire ne soient pas encore atteints, les études précliniques ont indiqué que certaines des insuffisances de cette méthode peuvent être surmontées par des améliorations dans la conception des particules magnétiques.[9],[10] En outre, les particules magnétiques qui servent de transporteurs de médicaments peuvent permettre la surveillance en temps réel de la livraison des médicaments, ce qui représente un vaste domaine d'intérêt. [47,48]

Un défi important lié à l'application de ces systèmes est leur comportement *in vivo*. L'efficacité de plusieurs de ces systèmes est souvent compromise en raison de la reconnaissance et de l'élimination des particules par le système réticulo-endothélial (RES) avant qu'elles ne puissent atteindre le tissu cible,

ainsi que par l'incapacité de surmonter les barrières biologiques, comme l'endothélium vasculaire ou la barrière hémato-encéphalique.

Le sort de ces particules magnétiques lors de leur administration par voie intraveineuse est fortement dépendant de leurs tailles, morphologies, charges et chimies de surfaces. Ces propriétés physico-chimiques des particules affectent directement leur pharmacocinétique et la biodistribution ultérieures [49]. Pour augmenter l'efficacité des particules magnétiques, plusieurs techniques, notamment la réduction de la taille et le greffage de polymères ont été employées, dans le but d'améliorer leur "furtivité" et pour augmenter leur temps de passage dans la circulation sanguine afin de maximiser les chances d'atteindre les tissus ciblés. [14],[15]

Parmi les nanoparticules magnétiques conventionnelles, une nouvelle génération d'agents de contraste pour l'imagerie et de vecteurs de déplacement pour l'administration ciblée de médicaments intègre de nouveaux noyaux nanocristallins magnétiques, matériaux de revêtement, et ligands fonctionnels pour améliorer la détection et le rôle spécifique de ces particules. Par exemple, des nanocristaux d'oxyde de fer substitués, des alliages métalliques et nanocomposites, sont utilisés, offrant de plus forts moments magnétiques, permettant ainsi d'augmenter le rapport signal/bruit en imagerie IRM.

Parallèlement, l'utilisation de nouveaux revêtements couvrant les surfaces des particules, par exemple d'or ou de silice, permettent d'améliorer la biocompatibilité des particules magnétiques qui autrement seraient toxiques. Par ailleurs, de récentes études et revues indiquent un rôle croissant de la mécanique cellulaire dans les maladies comme le paludisme [16],[17] ou les métastases du cancer [54–56]. En tant que tel, il existe un potentiel pour les nouvelles générations plates-formes à incorporer des qualités de surface qui permettrait de sondage et /ou la surveillance des changements physiques mécanistes locaux à une échelle de longueur qui contribuerait grandement à l'amélioration de la détection des maladies, la surveillance et le traitement.

La pénétration des champs magnétiques dans les tissus humains et la capacité de détecter à distance ou manipuler des matériaux magnétiques ont été étudiées pour être utilisées en médecine depuis des siècles.[57] Une des applications les plus récentes et importantes de ces propriétés est constituée par l'IRM en tant que modalité d'imagerie non invasive permettant de fournir des images anatomiques de haute résolution. Les potentiels de l'imagerie clinique médicale actuelle peuvent être encore considérablement élargis grâce à l'utilisation de particules magnétiques qui permettent d'améliorer la différenciation des tissus malades et sains. De plus, selon l'emplacement de la tumeur maligne ou de la lésion, les champs magnétiques externes peuvent contrôler et orienter l'accumulation de particules pour offrir des voies thérapeutiques.

#### **4. Imagerie magnétique**

Une des applications des nanoparticules magnétiques est leur utilisation comme agent de contraste en IRM, (Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire). Le contraste IRM étant nettement augmenté par une concentration de nanoparticules magnétiques accrochées à la tumeur cancéreuse à

l'aide d'anticorps spécifiques greffés. Cet effet est particulièrement efficace pour la détection de métastases.

L'IRM est l'un des modes d'imagerie non invasive les plus puissants utilisés en médecine clinique aujourd'hui. L'image des organes mous ou tissus biologiques, constitués essentiellement d'eau, est révélée très précisément par la cartographie 2D ou 3D de leur concentration en molécules d'eau, ceci par la détection localisée des atomes d'hydrogène présents dans l'eau. L'IRM permet d'imager ces parties du corps, leur composition, et les modifications dues aux anomalies telles que les lésions ou tumeurs. L'imagerie IRM est basée sur la propriété du spin des protons d'hydrogène de s'aligner et d'effectuer une précession autour d'un champ magnétique appliqué  $B_0$ . Par l'application d'une impulsion de champ magnétique transversal de fréquence radiofréquence (RF), le spin des protons est excité dans un mouvement de précession autour de  $B_0$ . Après l'arrêt de la perturbation, le processus par lequel ces protons retournent à leur état d'origine est appelé le phénomène de relaxation. Deux processus indépendants, la relaxation longitudinale ( $T_1$  : temps de récupération) et la relaxation transversale ( $T_2$  : temps de décroissance), peuvent être observés et sont utilisés pour générer une image IRM. La variation locale de la relaxation, source du contraste de l'image IRM, dépend de la densité des protons ainsi que de la nature chimique et physique des tissus à l'intérieur du spécimen. Cette dépendance est à l'origine des contrastes observés en fonction de la nature des tissus (concentration d'eau, de graisse, tissus osseux, etc.).

Bien qu'à l'équilibre, sur une population de protons telle que les noyaux d'hydrogène des molécules d'eau, l'effet d'un champ magnétique appliqué élevé  $B_0 = 1$  T soit faible au point de n'aligner parallèlement à  $B_0$  qu'un moment magnétique équivalent à celui de trois protons par million de protons  $m$ , un volume élémentaire sondé par l'IRM contient suffisamment de protons disponibles pour que la puissance du signal de détection IRM soit observable sur  $6.6 \times 10^{19}$  protons d'hydrogène présents dans chaque  $\text{mm}^3$  d'eau, les moments alignés des  $2 \times 10^{14}$  protons par  $\text{mm}^3$  fournit un signal détectable. L'excitation précessionnelle du spin des protons provient de l'absorption à la résonance de l'énergie du champ magnétique variable RF appliqué dans le plan perpendiculaire à  $B_0$ , et accordé à la précession de Larmor de fréquence  $\omega_0 = \gamma B_0$  des protons. Pour le proton 1 H, le rapport gyromagnétique  $\gamma = 2,67 \times 10^8 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ , de sorte que, dans la gamme de  $B_0 = 1$  T, la fréquence de précession de Larmor correspond à un champ magnétique appliqué aux fréquences radio avec  $\omega_0/2\pi = 42,57$  MHz. Dans la pratique le champ transverse de fréquence radio est appliqué sous la forme d'une séquence d'impulsions, d'une durée suffisante pour obtenir une réponse cohérente à partir du moment magnétique net des protons. Dès l'instant où l'impulsion de radio fréquence est éteinte, la relaxation de la réponse cohérente est mesurée par les courants induits dans les bobines de détection du scanner. Des bobines de détection résonante renforcent le signal par un facteur de qualité d'environ 50-100.

Pour  $B_0$  parallèle à l'axe  $z$ , les signaux de relaxation sont de la forme :

$$m_z = m(1 - e^{-t/T_1})$$

et

$$m_{x,y} = m \sin(\omega_0 t + \varphi) e^{-t/T_1}$$

où T1 et T2 sont les temps de relaxation longitudinale (ou spin-réseau) et transversale (ou spin-spin) et  $\varphi$  est une phase constante. La relaxation longitudinale reflète une perte d'énergie, sous forme de chaleur, du système vers le réseau environnant, et représente essentiellement une mesure du couplage dipolaire des moments des protons à leur environnement. La relaxation dans le plan xy est relativement rapide, étant entraînée par la perte de cohérence de phase dans la précession de l'ensemble des protons. En effet, le signal détecté dans le plan xy est relié à l'interaction magnétique des protons entre eux et l'interaction avec les autres moments magnétiques fluctuants dans le tissu. Le déphasage peut également être affecté par des inhomogénéités locales du champ longitudinal appliqué, qui entraîne le remplacement de T2 dans l'équation de  $m_{x,y}$  par un temps de relaxation plus court T2\* :

$$1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma \Delta B_0 / 2$$

où la variation  $\Delta B_0$  résulte soit d'une distorsion dans l'homogénéité du champ appliqué lui-même, soit de variations locales de la susceptibilité magnétique du système. [58,59]

Les deux temps de relaxation T1 et T2\* peuvent être raccourcis par l'utilisation d'un agent de contraste magnétique.

Notamment les nanoparticules magnétiques peuvent être utilisées en tant qu'agent de contraste magnétique en IRM. Les particules superparamagnétiques sont magnétiquement saturées dans la gamme de champ utilisé pour les scanners IRM, donc leur présence ajoute un champ dipolaire local qui produit une perturbation substantielle par rapport au champ appliqué global. Selon la dernière équation, la perturbation de B0 entraîne une réduction marquée de T2, avec une réduction moindre de T1, permettant d'augmenter notablement le contraste IRM. [60]

Ces temps de relaxation caractérisent les tissus imagés par l'IRM, en fonction de l'organisation physico-chimique de l'eau dans les tissus. Pour imager par exemple des cellules cancéreuses, les nanoparticules magnétiques sont fonctionnalisées par des anticorps spécifiques des cellules cancéreuses. Les anticorps reconnaissent alors les cellules, se fixent à celles-ci et par la même y fixent les nanoparticules magnétiques. L'imagerie IRM révèle alors les cellules cancéreuses comme des points brillants liés à l'influence locale des nanoparticules magnétiques sur la relaxation du spin des protons.

## Références :

- [1] R. Feynman, There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics, California Institute of Technology Engineering and science magazine, 1960.
- [2] D. Kim, H. El-Shall, D. Dennis, T. Morey, Interaction of PLGA nanoparticles with human blood constituents, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 40 (2005) 83–91. doi:10.1016/j.colsurfb.2004.05.007.
- [3] M.N. Moore, Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment?, *Environ. Int.* 32 (2006) 967–976. doi:10.1016/j.envint.2006.06.014.
- [4] V. Stone, B. Nowack, A. Baun, N. van den Brink, F. von der Kammer, M. Dusinska, R. Handy, S. Hankin, M. Hassellöv, E. Joner, T.F. Fernandes, Nanomaterials for environmental studies: Classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation, *Sci. Total Environ.* 408 (2010) 1745–1754. doi:10.1016/j.scitotenv.2009.10.035.
- [5] L. Wang, W. Ma, L. Xu, W. Chen, Y. Zhu, C. Xu, N.A. Kotov, Nanoparticle-based environmental sensors, *Mater. Sci. Eng. R Reports*. 70 (2010) 265–274. doi:10.1016/j.mser.2010.06.012.
- [6] A. Uheida, G. Salazar-Alvarez, E. Björkman, Z. Yu, M. Muhammed, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles for the adsorption of Co<sup>2+</sup> from aqueous solution, *J. Colloid Interface Sci.* 298 (2006) 501–507. doi:10.1016/j.jcis.2005.12.057.
- [7] R. Siegel, E. Hu, M. Roco, Editors, Nanostructure science and technology. A worldwide study. Prepared under the guidance of the IWGN, NSTC. WTEC, (1999). <https://apps.dtic.mil/docs/citations/ADA418342>.
- [8] G.C. Bond, Gold: A relatively new catalyst, *Catal. Today*. 72 (2002) 5–9. doi:10.1016/S0920-5861(01)00522-3.
- [9] R. Grisel, K.J. Weststrate, A. Gluhoi, B.E. Nieuwenhuys, Catalysis by gold nanoparticles, *Gold Bull.* 35 (2002) 39–45. doi:10.1007/BF03214836.
- [10] M. Haruta, Size- and support-dependency in the catalysis of gold, *Catal. Today*. 36 (1997) 153–166. doi:https://doi.org/10.1016/S0920-5861(96)00208-8.
- [11] H.U. Blaser, A golden boost to an old reaction, *Science* (80- ). 313 (2006) 312–313. doi:10.1126/science.1131574.
- [12] P. V. Kamat, Quantum dot solar cells. Semiconductor nanocrystals as light harvesters, *J. Phys. Chem. C*. 112 (2008) 18737–18753. doi:10.1021/jp806791s.

- [13] G. Cao, *Nanostructures and nanomaterials. Synthesis, properties and applications*, (2004).
- [14] R.G. Haverkamp, A decade of nanoparticle research in Australia and New Zealand, *Part. Sci. Technol.* 28 (2010) 1–40. doi:10.1080/02726350903405387.
- [15] D.M. Sherman, S.R. Randall, Surface complexation of arsenic(V) to iron(III) (hydr)oxides: Structural mechanism from ab initio molecular geometries and EXAFS spectroscopy, *Geochim. Cosmochim. Acta.* 67 (2003) 4223–4230. doi:10.1016/S0016-7037(03)00237-0.
- [16] G.M. Whitesides, 64 Whitesides, G. M. The ‘right’ size in nanobiotechnology. *Nat. Biotechnol.* 2003, 21, pdf, 21 (2003) 1161–1165.
- [17] T. Graham, Liquid diffusion applied to analysis, *Phil. Trans. Roy. Soc.* 151 (1861). <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/183/1>.
- [18] A. McNaught, A. D.; Wilkinson, *Compendium of chemical terminology*, 2nd Ed (th, IUPAC, Oxford, 1997).
- [19] W. Luo, S.R. Nagel, T.F. Rosenbaum, R.E. Rosensweig, Dipole interactions with random anisotropy in a frozen ferrofluid, *Phys. Rev. Lett.* 67 (1991) 2721–2724. doi:10.1103/PhysRevLett.67.2721.
- [20] U. Jeong, X. Teng, Y. Wang, H. Yang, Y. Xia, Superparamagnetic colloids: Controlled synthesis and niche applications, *Adv. Mater.* 19 (2007) 33–60. doi:10.1002/adma.200600674.
- [21] P. Kim, K.W. Kwon, M.C. Park, S.H. Lee, S.M. Kim, Soft lithography for microfluidics: a review, *Biochip J.* 2 (2008) 1–11.
- [22] E. Reverchon, R. Adami, *Nanomaterials and supercritical fluids*, *J. Supercrit. Fluids.* 37 (2006) 1–22. doi:10.1016/j.supflu.2005.08.003.
- [23] D. Thomson, Michael Faraday’s Recognition of Ruby Gold: the Birth of Modern Nanotechnology, *Gold Bull.* (2007) 267–269.
- [24] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, J.S. K, J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D. Appl. Phys.* 36 (2003) R167–R181. doi:10.1088/0022-3727/36/13/201.
- [25] A.V.D. J. D. G. Durán, J. L. Arias, V. Gallardo, Magnetic Colloids As Drug Vehicles, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 2948–2983. doi:10.1002/jps.
- [26] S.M. Hussain, L.K. Braydich-Stolle, A.M. Schrand, R.C. Murdock, K.O. Yu, D.M. Mattie, J.J. Schlager, Toxicity evaluation for safe use of nanomaterials: Recent achievements and technical challenges, *Adv. Mater.* 21 (2009) 1549–1559. doi:10.1002/adma.200801395.
- [27] W.H. Bragg, The Structure of Magnetite and the Spinel, *Nature.* 95 (1915).

- [28] Nishikawa S., Structure of Some Crystals of Spinel Group, *Phys Soc.* 8 (1915) 199–209.
- [29] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, The stability of ionic crystal surfaces., *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865–3868. doi:10.1103/PhysRevLett.77.3865.
- [30] J. Hubbard, P.R.S.L. A, Electron correlations in narrow energy bands III. An improved solution, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.* 281 (1964) 401–419. doi:10.1098/rspa.1964.0190.
- [31] D.L. Leslie-Pelecky, R.D. Rieke, Magnetic properties of nanostructured materials, *Chem. Mater.* 8 (1996) 1770–1783. doi:10.1021/cm960077f.
- [32] A. Hillion, Étude des propriétés magnétiques d’assemblées de nanoparticules de Co, FeRh et FeAu, 2012.
- [33] S. Blundell, D. Thouless, Magnetism in Condensed Matter, *Am. J. Phys.* 71 (2003) 94–95. doi:10.1119/1.1522704.
- [34] S. Bedanta, O. Petracic, W. Kleemann, Supermagnetism, *Handb. Magn. Mater.* 23 (2015) 1–83. doi:10.1016/B978-0-444-63528-0.00001-2.
- [35] L. Néel, Anisotropie magnétique superficielle et surstructures d’orientation, *J. Phys.* 4 (1954) 225–239.
- [36] M. Ma, Y. Wu, J. Zhou, Y. Sun, Y. Zhang, N. Gu, Size dependence of specific power absorption of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles in AC magnetic field, *J. Magn. Magn. Mater.* 268 (2004) 33–39. doi:10.1016/S0304-8853(03)00426-8.
- [37] J. Santoyo Salazar, L. Perez, O. De Abril, L. Truong Phuoc, D. Ihiwakrim, M. Vazquez, J.M. Greneche, S. Begin-Colin, G. Pourroy, Magnetic iron oxide nanoparticles in 10-40 nm range: Composition in terms of magnetite/maghemite ratio and effect on the magnetic properties, *Chem. Mater.* 23 (2011) 1379–1386. doi:10.1021/cm103188a.
- [38] A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski, A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski, Magnetic guidance of drug-carrying microspheres Magnetic guidance of drug-carrying microspheres, *J. Appl. Physics.* 3578 (1978). doi:10.1063/1.325219.
- [39] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, B. Von Rechenberg, Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system, *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005) 483–496. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.064.
- [40] V.P. Torchilin, Multifunctional nanocarriers, 58 (2006) 1532–1555. doi:10.1016/j.addr.2006.09.009.

- [41] Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang, Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake, *Biomaterials*. 23 (2002) 1553–1561.
- [42] O. Veiseh, C. Sun, J. Gunn, N. Kohler, P. Gabikian, D. Lee, N. Bhattarai, R. Ellenbogen, R. Sze, A. Hallahan, J. Olson, M. Zhang, Optical and MRI Multifunctional Nanoprobe for Targeting Gliomas, (2005).
- [43] A.S. Labbe, H. Riess, F. Schriever, P. Reichardt, K. Possinger, M. Matthias, B. Día, F. Herrinann, R. Gurtler, P. Hohenberger, N. Haas, R. Sohr, B. Sander, A. Lemke, D. Ohlendorf, W. Huhnt, D. Huhn, Clinical Experiences with Magnetic Drug Targeting : A Phase Epidoxorubicin in 14 Patients with Advanced Solid Tumors, *CANCER Res.* 56 (1996) 4686–4693.
- [44] A.S. Lu, D. Ph, C. Alexiou, C. Bergemann, Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting, *J. Surg. Res.* 95 (2001) 200–206. doi:10.1006/jsre.2000.6030.
- [45] A.S. Lu, C. Bergemann, J. Brock, D.G. McClure, Physiological aspects in magnetic drug-targeting, *J. Magn. Mater.* 194 (1999) 149–155.
- [46] A.S. Labbe, C. Bergemann, W. Huhnt, T. Fricke, H. Riess, Predinical Experiences Drug Targeting : Tolerance and Efficacy, *CANCER Res.* 56 (1996) 4694–4701.
- [47] N. Kohler, C. Sun, J. Wang, M. Zhang, Methotrexate-Modified Superparamagnetic Nanoparticles and Their Intracellular Uptake into Human Cancer Cells, *Langmuir*. 21 (2005) 8858–8864.
- [48] N. Kohler, C. Sun, A. Fichtenholtz, J. Gunn, C. Fang, Methotrexate-Immobilized Poly ( ethylene glycol ) Magnetic Nanoparticles for MR Imaging and Drug Delivery, *Nanoparticle Conjug. Magn. Reson. Imaging.* 6 (2006) 785–792. doi:10.1002/sml.200600009.
- [49] C. Choulyt, D. Pouliquen, I. Lucet, J.J. Jeune, P. Jallet, Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI : effect of particle size , charge and surface nature on biodistribution, *J. Microencapsul.* 13 (1996) 245–255.
- [50] R. Gref, M. Lu, P. Sud, E. Pharmaceutiques, ‘ Stealth ’ corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol ( PEG ): influences of the corona ( PEG chain length and surface density ) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 18 (2000) 301–313.
- [51] S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray, Long-Circulating and Target-Specific Nanoparticles : Theory to Practice, *Pharmacol Rev.* 53 (2001) 283–318.
- [52] S. Suresh, Biomechanics and biophysics of cancer cells, *Acta Mater.* 55 (2007) 3989–4014. doi:10.1016/j.actamat.2007.04.022.

- [53] M. Puig-de-morales-marinkovic, K.T. Turner, J.P. Butler, J.J. Fredberg, S. Suresh, T. Kt, B. Jp, S.S. Viscoelasticity, Viscoelasticity of the human red blood cell, *Am J Physiol Cell Physiol* 293. 02115 (2007) 597–605. doi:10.1152/ajpcell.00562.2006.
- [54] E. Sahai, Illuminating the metastatic process, *Nat. Rev. CANCER*. 7 (2007). doi:10.1038/nrc2229.
- [55] P.S. Steeg, Tumor metastasis : mechanistic insights and clinical challenges, *Nat. Med.* 12 (2006) 895–904. doi:10.1038/nm1469.
- [56] G.P. Gupta, J. Massagué, Cancer Metastasis: Building a Framework, *Cell*. 127 (2006) 679–695. doi:10.1016/j.cell.2006.11.001.
- [57] R. Mourino, S. Augustine, From Thales to MR Imaging: to Lauterbur, Magnetism or From the and Medicine, *Radiology*. 180 (1991) 593–612.
- [58] R.M. Hospital, S. Uk, Spatially localised nuclear magnetic resonance, *Phys. Med. Imaging*. 21 (1988).
- [59] M.A. Brown, R.C. Semelka, *MRI : basic principles and applications*, (1999).
- [60] A.D. Elster, J.H. Burdette, *Questions & Answers in Magnetic Resonance Imaging*, Mosby, 2001.

# Chapitre 2 : techniques expérimentales de synthèse et caractérisations

Dans la première partie, nous allons décrire les différentes méthodes de synthèse permettant d'obtenir des nanoparticules, tout en mettant l'accent avec plus de détails sur les méthodes qui sont utilisées lors de ce travail. La deuxième partie est consacré à la présentation et le fonctionnement des différentes de caractérisations structurales et magnétique utilisées, ainsi, on déterminera les objectifs des différentes techniques utilisées pour la caractérisation des nanoparticules étudiées

## ***I. Techniques de synthèse des nanoparticules d'oxyde de fer***

Depuis plus de 30 ans, la préparation des nanocristaux, c'est-à-dire des matériaux cristallins dont les dimensions vont de 1 à 100 nm, a fait l'objet de recherches approfondies, non seulement pour leur intérêt scientifique fondamental, mais aussi pour leurs nombreuses applications technologiques.[1] Au cours de cette période, de nombreuses stratégies ont été développées pour les synthétiser avec des compositions chimiques différentes et des distributions de tailles homogènes. Les nanomatériaux présentent des propriétés physiques et chimiques très différentes de celles de leurs homologues en bulk.[2]

Cependant, étant donné que ces propriétés dépendent fortement des dimensions des nanocristaux, la synthèse des nanoparticules de tailles uniformes est d'une importance capitale. Donc le choix du matériau magnétique à utiliser dans une application est pratiquement infini puisque, en principe, chaque composé magnétique peut être synthétisé sous une forme nanoparticulaire par des procédés chimiques ou physiques. Cependant, un ensemble de facteurs doit être pris en compte pour satisfaire aux exigences de sécurité, en particulier la biocompatibilité pour les applications du biomédical. En ce sens, les oxydes de fer deviennent les candidats les plus intéressants et sont examinés plus en détail ultérieurement.[3]

Le fer est le quatrième élément le plus commun de la croûte terrestre. Il existe dans des états d'oxydation allant de  $-2$  à  $+6$ , avec des états d'oxydation courants de  $+2$  et  $+3$ . L'ocre, composé des nanoparticules magnétiques d'oxo-hydroxyde de fer antiferromagnétiques (nano-spindles ou bâtonnets d'hématite aciculaire, nano-laths de goethite, nanosphères wustites) est utilisé dès les premiers âges de l'humanité et peut donc être considéré comme les précurseurs de nanoparticules magnétiques (MNPs) manufacturées et environnementales.[4] Les MNPs à base d'oxyde de fer combinent plusieurs aspects physico-chimiques conduisant à des propriétés attractives. Ces MNPs ont généralement des dimensions inférieures à 100 nm, ce qui procure un rapport surface/volume élevé et des propriétés différentes de celles d'un matériau à base d'oxyde de fer en bulk. Le métabolisme humain maintient l'homéostasie du fer en contrôlant cet élément nécessaire (mais potentiellement toxique en excès). Le corps humain est

capable de tolérer l'administration orale de fer à 5 mg/kg de masse corporelle,[5] bien en dessous de la limite de toxicité grave comprise entre 300 et 600 mg/kg de masse corporelle, ce qui a été déterminée sur des rats de Wistar avec  $\text{FeSO}_4$  comme source de fer.[6] Ce "bassin de fer" de l'organisme est composé à la fois d'ions de fer moléculaires (hémoglobine) et d'une forme nanoparticulaire, la ferritine, qui est une protéine capsulaire qui encapsule un noyau antiferromagnétique en ferrihydrite. Cette caractéristique unique de biocompatibilité, ainsi que ses propriétés magnétiques, font des MNPs à oxyde de fer d'excellents candidats pour les applications biomédicales telles que les agents de contraste pour l'IRM, le marquage des cellules, la séparation magnétique et la délivrance de médicaments assistée par des champs magnétiques DC ou AC (courant continu et courant alternatif) ou des médiateurs de chauffage magnétique pour l'hyperthermie.[7][8]

Des nanoparticules magnétiques ont été synthétisées avec un certain nombre de compositions et de phases différentes, y compris des oxydes de fer, tels que les nanoparticules métaux purs comme Fe, Co et Ni,[9,10] des oxydes métalliques tels que  $\text{FeO}$ ,[11]  $\text{CoO}$ ,  $\text{NiO}$ ,[12]  $\text{MnO}$ ,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ [13] et des nanoparticules de ferrites de type spinelle tels que  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ou  $\text{MFe}_2\text{O}_4$ , où M représente un autre métal de transition comme Mn, Co, Zn, Ni, Mg, etc.[14]

Frenkel et Dorfman ont été les premiers à prédire en 1930 qu'une particule d'un matériau ferromagnétique d'une taille inférieure à une taille critique était constituée d'un seul domaine magnétique. Il est admis qu'une particule ferromagnétique d'oxyde de fer de rayon inférieur à 30 nm est une particule à un seul domaine, ce qui signifie que sous tout champ magnétique, elle maintiendra un état d'aimantation uniforme (c'est-à-dire que tous les moments magnétiques dans les particules sont dirigés dans la même direction). Un assemblage colloïdal de ce type de nanoparticules en suspension dans un liquide est considéré comme un "ferrofluide" tant qu'il reste dans un état monophasique (pas de sédimentation ni d'agrégation). À l'équilibre thermique et sans aucun champ magnétique externe appliqué, il n'y a pas d'aimantation nette du ferrofluide due à l'agitation thermique conduisant à une orientation aléatoire des grains et donc de leurs moments magnétiques lorsque l'on considère l'ensemble de la population des MNPs. L'aimantation des particules monodomaines en équilibre thermodynamique est identique à celle d'atomes ou d'ions paramagnétiques, à l'exception des moments extrêmement importants (plusieurs centaines de milliers de magnétons de Bohr). Un tel équilibre thermique est appelé *superparamagnétisme*, et suit la théorie dite du paramagnétisme de Langevin lorsque les MNPs sont dans un état dilué où les interactions dipolaires peuvent être négligées. Les propriétés présentées par les MNPs d'oxyde de fer en font de bons candidats au diagnostic ou à la thérapie en tant qu'agents de contraste pour l'IRM facilitant le diagnostic et à la radiofréquence pour l'hyperthermie pour éliminer les cellules cancéreuses en appliquant un choc thermique induit par les MNPs. Il est possible de concevoir des systèmes théranostiques dans lesquels ces deux applications sont intégrées dans la même nanostructure pour la détection et le traitement simultanés de maladies.

Il existe de nombreuses approches différentes pour la synthèse des nanomatériaux magnétiques. Ces stratégies peuvent être classées dans les catégories suivantes: ‘top-down’ ou ‘bottom-up’. Le terme ‘top-down’ désigne généralement des processus qui reposent sur la lithographie ou la structuration pour définir les dimensions de la nanostructure. Les processus ‘bottom-up’ ne nécessitent pas de lithographie ni de structuration. La synthèse de nanomatériaux colloïdaux est un processus ‘bottom-up’.

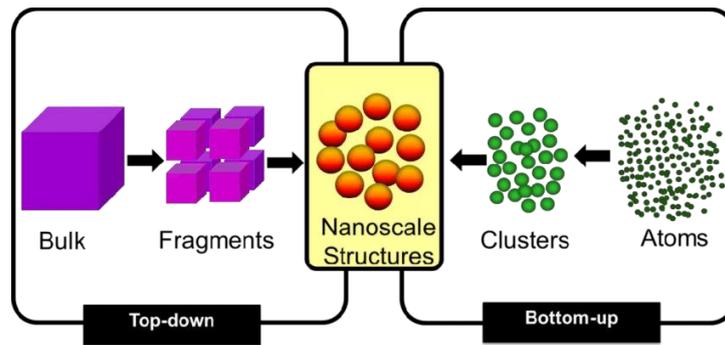


Figure 1 : Schéma représentatif des stratégies bottom-up et top-down pour la synthèse des nanoparticules

Les deux approches ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Les approches top-down peuvent être extrêmement efficaces pour définir de manière reproductible les dimensions des nanostructures, la lithographie est le fondement de l'industrie de la microélectronique et les longueurs de grille de transistors commercialement disponibles inférieures à 100 nm. Cependant, la lithographie se heurte à des limitations fondamentales dans la définition des caractéristiques ultra-fines inférieures à 10 nm de diamètre. Les coûts de traitement top-down deviennent également coûteux, avec une taille de fonctionnalité toujours plus grande. Les voies bottom-up vers les nanostructures, telles que les synthèses colloïdales, sont peu coûteuses et évolutives. Ces méthodes ont le potentiel de produire des nanocristaux, des nanorodes, des nanofils, etc de dimensions caractéristiques inférieures à 10 nm en grande quantité et à faible coût. Cependant, l'un des défis majeurs des processus partant de la base est que les nanostructures sont 'autonomes' et doivent ensuite être assemblées à des emplacements spécifiques sur un substrat pour les applications de dispositifs. Cela peut constituer un obstacle technologique important. Néanmoins, il existe des applications, comme dans les sciences médicales, dans lesquelles des particules dispersées sont en fait souhaitées. La dispersibilité des nanocristaux dans divers solvants et leur aptitude à les déposer par spin-coating, impression à jet d'encre, estampage, traitement roll-to-roll, etc., peuvent également constituer un avantage en termes de traitement par rapport aux procédés top-down en permettant le dépôt à basse température sur des substrats alternatifs comme les plastiques. Cette capacité pourrait conduire à de nouvelles technologies électroniques et photoniques à faible coût.

Un problème clé pour la préparation de nanoparticules magnétiques monodisperses est de comprendre le mécanisme de formation de base des nanocristaux en solution. Il est en fait surprenant que, bien que de nombreuses stratégies de synthèse différentes soient connues à ce jour, la

compréhension globale de la génération des nanoparticules et de la structure des noyaux reste très limitée. Cependant, les principaux facteurs qui déterminent ce processus, à savoir la nucléation et la croissance, seront brièvement abordés.[15],[16]

Les premiers efforts de recherche associés à la formation de particules colloïdales monodisperses ont été réalisés dans les années 1940. LaMer et ses collègues ont révélé qu'une brève nucléation suivie d'une croissance lente et contrôlée, sans aucune nucléation supplémentaire, est essentielle à la production de colloïdes à distribution de taille étroite. [17] Ce modèle était développé pour les hydrosols de soufre et les aérosols d'huile, mais peut être transféré à des systèmes nanoparticulaires. Selon le modèle de LaMer, l'ensemble du processus de nucléation et de croissance peut être divisé en trois phases (voir Figure 2). Dans la première phase, la concentration en monomère augmente progressivement jusqu'à atteindre le point de sursaturation ( $S$ ). En l'absence des germes (tels que des particules de poussière ou des petits cristallites) susceptibles d'initier une nucléation hétérogène, seule une nucléation homogène est possible. Cependant, étant donné que la barrière d'énergie pour le déclenchement d'un événement de nucléation homogène est considérablement élevée, la concentration en monomère peut augmenter davantage (phase II). En phase II, la sursaturation atteint finalement une valeur critique ( $S_c$ ), ce qui signifie que le système contient suffisamment d'énergie pour surmonter la barrière d'énergie. Par conséquent, une nucléation homogène dans toute la solution réactionnelle peut avoir lieu à tout moment. Finalement, un grand nombre de noyaux sont formés simultanément dans un processus qui peut être décrit comme une "explosion" de nucléation. En conséquence, la concentration en monomère tombe considérablement en dessous d'un point où aucune autre nucléation n'est possible. Enfin, en phase III, tous les noyaux se développent en même temps et, leurs historiques de croissance étant identiques, les NPs auront finalement une distribution de taille exceptionnellement étroite. Cette phase est dite *maturation d'Ostwald*. [2]

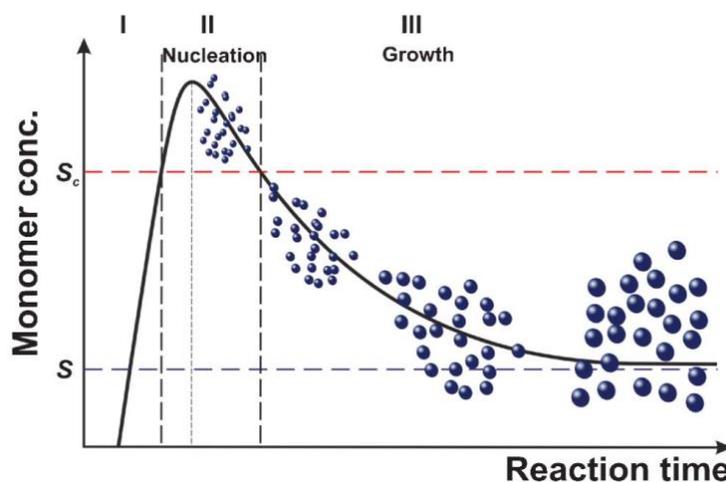


Figure 2 : Diagramme de LaMer illustrant la séparation de la nucléation et de la croissance lors de la synthèse des NPs monodisperses.  $S$  et  $S_c$  sont respectivement la sursaturation et la sursaturation critique

Toutefois, il convient de noter à ce stade que cette théorie a été dérivée pour les systèmes de microparticules et bien qu'il soit possible d'appliquer la plupart de ces considérations aux modèles de nanoparticules.

Moskowitz et Rosensweig, en collaboration avec la NASA, ont été les premiers en 1965 à préparer des ferrofluides destinés à la préparation de pompes à entraînement magnétique dans les satellites Explorer-17, par un procédé de broyage de poudres d'oxyde de fer pendant plusieurs semaines en présence de surfactants.[18] Douze ans plus tard, le 1<sup>er</sup> cours international avancé sur la thermomécanique des fluides magnétiques a eu lieu en 1977 en Italie. Il réunissait des expérimentateurs et des théoriciens du monde entier, lançant ainsi le cycle de la Conférence Internationale sur les Fluides Magnétiques qui a depuis été répété régulièrement à travers le monde entier.

Les procédés bottom-up consistent à synthétiser des MNPs d'oxyde de fer à partir d'ions de fer ou de précurseurs moléculaires offrent le grand avantage de contrôler la composition, la taille et la forme pour ajuster les propriétés souhaitées au moyen du contrôle des conditions de synthèse. Les voies de synthèse les plus décrites comprennent la coprécipitation et la décomposition thermique.

Selon les principes chimiques, les méthodes de synthèse à base de solutions pour la production de nanoparticules d'oxyde de fer peuvent être classées en deux catégories ; les voies hydrolytiques et les voies non hydrolytiques. Les voies de synthèse hydrolytiques, telles que la coprécipitation, la microémulsion, la synthèse hydrothermale, le sol-gel, la méthode électrochimique et la méthode sonochimique, reposent principalement sur l'hydrolyse des ions ferriques et ferreux (ou ions métalliques 2+ et 3+ en général), tandis que la méthode de décomposition thermique en tant que technique de synthèse non hydrolytique repose sur la pyrolyse de composés organiques du fer (ou d'autre métaux). De plus, l'eau en tant que réactif ou solvant des réactions d'hydrolyse des ions métalliques, peut induire une dynamique très complexe de la surface des particules qui influence fortement la taille des particules, la distribution de la taille et même la forme des particules, conduisant à des morphologies mal définies, notamment une large distribution granulométrique. En revanche, l'eau n'est pas présente dans les voies de synthèse non hydrolytiques, ce qui est très utile pour éliminer les inconvénients des méthodes de synthèse hydrolytiques.[19]

Au cours des dernières décennies, de nombreuses recherches ont été consacrées à la synthèse de nanoparticules magnétiques. Ces dernières années en particulier, de nombreuses publications ont décrit des voies de synthèse efficaces permettant d'obtenir des nanoparticules magnétiques à contrôle de forme, hautement stables et monodisperses.

La figure 3 présente les trois principaux itinéraires publiés pour la synthèse des SPIONs (nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques), selon une étude faite en 2011 par l'Institut d'information scientifique. Parmi toute les méthodes de synthèse, on va s'intéresser aux méthodes chimiques qui vont être utilisées pour la synthèse de nos NPs dans cette thèse.

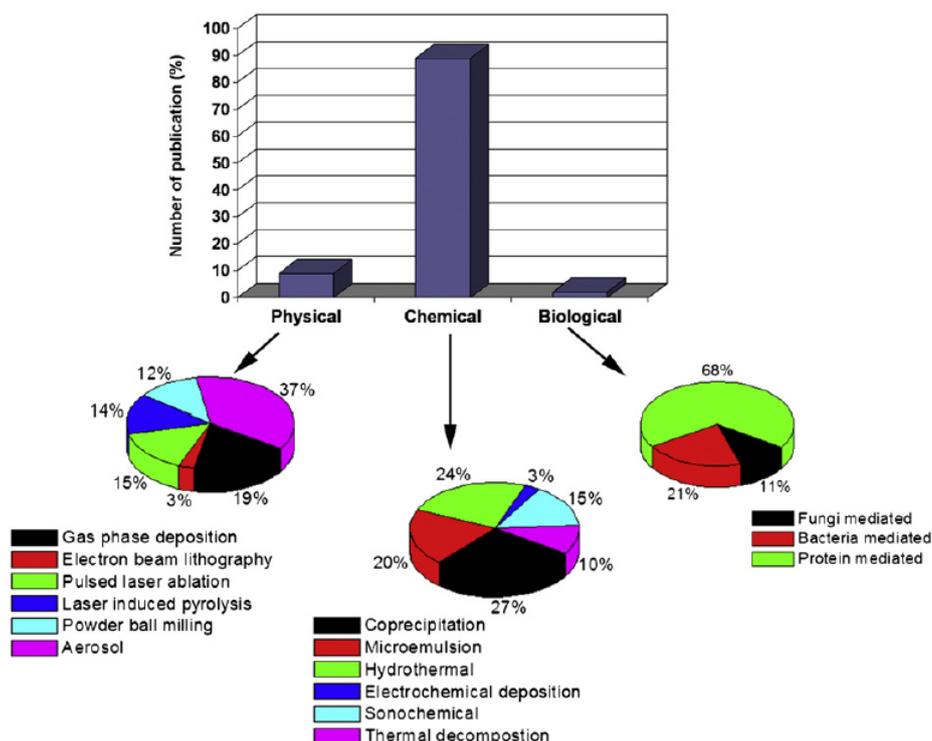


Figure 3 : Une comparaison des travaux publiés sur la synthèse des SPIONs par trois voies différentes.

- La coprécipitation :

Des recherches approfondies sur la synthèse et les propriétés magnétiques des NP d'oxydes de fer sous forme de ferrofluides ont été publiées au cours des années 1970.[20],[21]

Une méthode bien établie a été publiée par Sugimoto et al.[22], où des nanoparticules de magnétite sphériques bien définies ont été préparées à l'aide de sel ferreux en présence de nitrate de potassium et d'hydroxyde de potassium par une méthode de co-précipitation. Récemment, les mêmes auteurs[23] ont rapporté des propriétés bien définies en termes de taille, forme (sphérique / ellipsoïde), structure et magnétiques de la magnétite, de la maghémite et de l'hématite par une méthode sol-gel. La précipitation à partir de la solution est une méthode fondamentale de cristallisation dans laquelle la nucléation et la croissance cristalline sont les principales voies de formation des solides.[24] Avec cette méthode, les noyaux peuvent croître uniformément par diffusion de la solution à leurs surfaces.

Idéalement, les NP monodisperses peuvent être formées par une nucléation uniforme suivie d'une croissance cristalline sans autre nucléation. Cependant, des nucléations multiples peuvent également produire des NP uniformes résultant de la maturation d'Oswald[25], où de gros cristaux uniformes se forment par croissance cristalline par dissolution de petits cristallites. Des particules uniformes de plus grandes tailles peuvent également être obtenues par agrégation de petites cristallites par coalescence.[26],[27] La croissance des cristaux en solution est contrôlée par l'interface jusqu'à une certaine taille critique et au-delà, elle est contrôlée par la diffusion.

La méthode la plus courante de synthèse de SPION a été rapportée par Massart[28], dans laquelle l'ajout d'une base à une solution aqueuse d'ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) dans une stoechiométrie 1: 2 a produit un précipité noir de NP de magnétite sphérique de tailles uniformes dans un environnement sans oxygène. Il est important d'avoir un environnement exempt d'oxygène pendant la synthèse, sinon, la magnétite peut être davantage oxydée en hydroxyde ferrique dans le milieu réactionnel. Récemment, Sen et al.[29] ont comparé les méthodes de Sugimoto et de Massart pour la synthèse de magnétite, et ils ont découvert que la méthode de Sugimoto produisait des particules de tailles plus grosses (30 à 200 nm) de morphologies rhombiques (condition agitée) et sphériques (condition statique), tandis que la méthode de Massart produisait des particules sphériques plus petites (20 nm). La taille et la morphologie des NP de magnétite pourraient être contrôlées en faisant varier le rapport des ions ferreux et hydroxyde dans la méthode de Sugimoto.

Le contrôle de l'étape de croissance cristalline dans la voie de la coprécipitation est l'étape clé de la production de SPIONs.

- La microémulsion :

La méthode de la microémulsion directe (eau dans l'huile), utilisant des gouttelettes d'eau comme nanoréacteurs dans une phase continue (l'huile) en présence de molécules de surfactant[30],[31], serait une méthode alternative et mieux contrôlée. Dans cette méthode, les précurseurs de fer peuvent être précipités sous forme d'oxyde de fer dans la phase aqueuse spécifiquement située au centre des micelles. Les oxydes de fer ne précipitent pas dans la phase organique car les précurseurs de fer ne sont pas réactifs dans cette phase. La taille des NP peut être contrôlée en contrôlant la taille des gouttelettes d'eau. Les surfactants, responsables de la micellisation, peuvent être utilisés pour la dispersion de NP d'oxyde de fer.[32]

- L'hydrothermale

La synthèse hydrothermale a fait l'objet d'une attention soutenue. Cette approche comprend diverses technologies de cristallisation de la substance dans un récipient scellé à partir de la solution aqueuse à haute pression de vapeur, ce qui a tendance à donner les NPs magnétiques bien cristallisés avec une aimantation à saturation élevée.[33],[34] En outre, le traitement hydrothermal permet de fabriquer aussi des nanoparticules d'oxyde de fer telles que des nanocubes et des sphères creuses.[35],[36]

- La décomposition thermique :

Bien que les MNPs (magnetic nanoparticles) de ferrite synthétisées par la méthode de coprécipitation soient principalement utilisées pour l'imagerie *in vivo*, leur distribution de taille plus large et leur faible cristallinité limitent leur utilisation dans plusieurs applications et surtout en biomédicale.[37] En conséquence, des méthodes de décomposition thermique non hydrolytique ont été développées. En général, les MNPs de ferrite synthétisées par des voies non hydrolytiques ont une excellente cristallinité et une distribution homogène de la taille et une forme homogène (figure 4).[38],[39],[40]

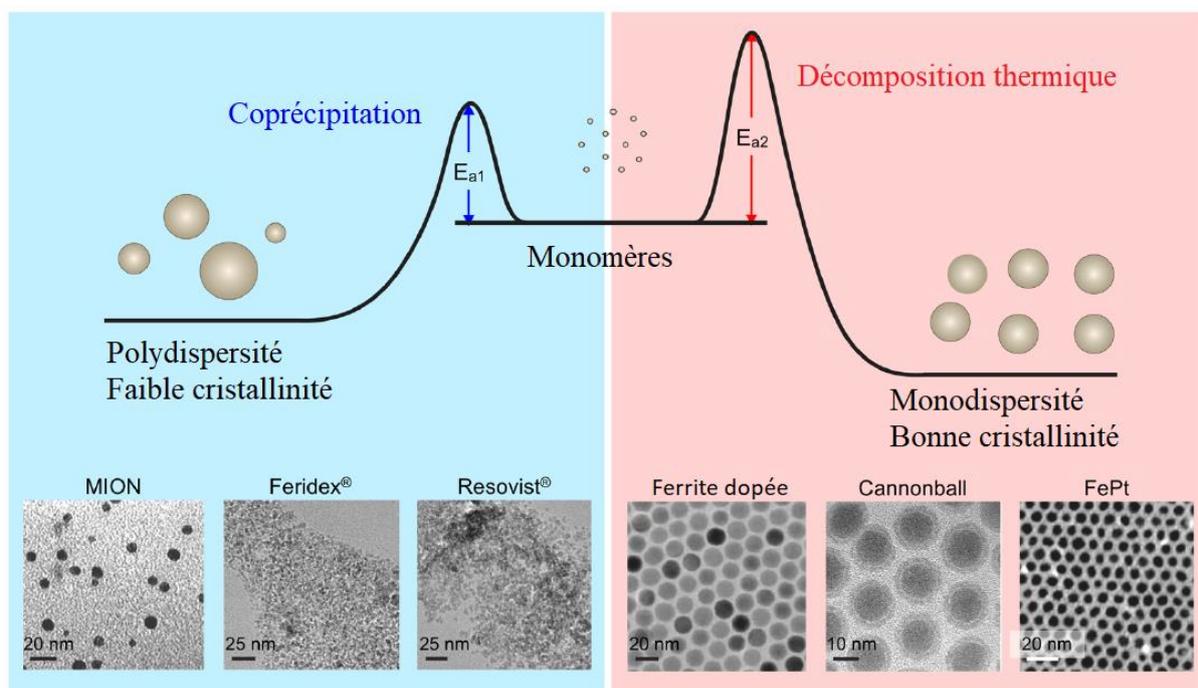


Figure 4 : Comparaison des méthodes de coprécipitation et de décomposition thermique

Les précurseurs organométalliques utilisés sont généralement des précurseurs à source unique possédant des ligands organiques et des liaisons métal-oxygène (par exemple, le cupoferronate de fer, l'acétylacétonate de fer et les complexes d'oléate de fer). Les précurseurs sont mélangés avec des solvants organiques non hydrolytiques contenant des surfactants stabilisants et/ou des agents réducteurs puis sont chauffés pour une décomposition thermique. En conséquence, des monomères sont générés et, lorsque leur concentration est supérieure à un niveau de sursaturation, la nucléation et la croissance ultérieure de nanoparticules cristallines sont induites.[41] La taille des MNPs peut être finement contrôlée en faisant varier les conditions de réaction, telles que la nature du solvant, la vitesse du traitement thermique, le surfactant et le temps de réaction, ou par un processus de croissance utilisant des semences.

Dans une étude typique de Sun et al., la préparation des MNPs  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  monodisperses d'une taille moyenne de 4 nm (écart type inférieur à 10%) est décrite. Dans leur étude, les précurseurs d'acétylacétonate de fer (III) ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) dans l'éther phénylique sont décomposés à haute température (260 °C) en présence d'un mélange de surfactants (acide oléique et oléylamine) et d'un agent réducteur (1,2-hexadécane-1,2-diol).[42] Lorsque le solvant réactionnel passe de l'éther phénylique (point d'ébullition = 258 °C) à l'éther benzylique ( $p_e = 298$  °C), on obtient des MNPs plus grandes d'un diamètre de 6 nm. La taille des MNPs peut être encore augmentée jusqu'à 20 nm par une croissance induite par les semences utilisant des MNPs de 3 à 4 nm  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  comme semences. Indépendamment de la taille des MNPs, la vitesse de chauffage est un paramètre important pour déterminer la distribution de la taille des MNPs. Typiquement, pour les MNPs hautement monodisperses, le mélange est d'abord chauffé à 200 °C, puis il reste à cette température pendant un certain temps (vieillessement), puis est chauffé à une

température comprise entre 260 et 300 °C. Lorsque le mélange est directement chauffé à une température de reflux, les MNPs résultantes ont une distribution de taille large allant de 4 à 15 nm.

Cheon et ses collègues ont démontré la synthèse de taille contrôlée des MNPs de maghémite monocristalline en modulant la quantité et le type de surfactants ainsi que les temps de réaction.[43] La taille des MNPs synthétisées est augmentée de 12 à 50 nm en augmentant le rapport du surfactant par rapport au précurseur de métal et le temps de réaction. Lorsque des quantités suffisantes de surfactant sont introduites, ils sont coordonnés de manière réversible à la surface des MNPs, permettant ainsi une croissance supplémentaire. La longue durée de réaction offre une opportunité suffisante pour le processus de maturation d'Ostwald au cours duquel les grands MNPs grossissent aux dépens des MNPs plus petites.[44]

Pour produire des MNPs hautement monodisperses, Hyeon et al.[45] ont pris avantage du complexe d'oléate de fer. Ils ont préparé tout d'abord un complexe d'oléate de fer III ( $\text{Fe}(\text{oléate})_3$ ) en faisant réagir du chlorure de fer avec l'oléate de sodium. Ensuite, le complexe est chauffé lentement jusqu'à 310 °C en présence du solvant organique et du surfactant. Selon l'étude, la nucléation se produit entre 200 et 240 °C lorsqu'un ligand oléate est dissocié de  $\text{Fe}(\text{oléate})_3$  et la croissance se produit vers 300 °C par dissociation des deux ligands d'oléates restants du complexe d'oléate de fer. En raison de cette nature du complexe d'oléate de fer, le processus de nucléation et de croissance peuvent être efficacement séparés, ce qui est une condition essentielle pour préparer des MNPs de taille uniforme. En modulant la température de décomposition et le temps de vieillissement, la taille des MNPs est contrôlée de 5 à 22 nm. De plus, tous les MNPs sont monodisperses avec un indice de polydispersité inférieure à 4%.

Ces approches de décomposition thermique non hydrolytique peuvent être étendues aux synthèses des MNPs à base de ferrite avec différents métaux de transition ( $\text{MFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{M} = \text{Co}, \text{Fe}, \text{Ni}, \text{Mn}$  et  $\text{Zn}$ ) simplement en utilisant des précurseurs de métaux de transition divalents supplémentaires, tels que  $\text{M}(\text{acac})_2$  ou  $\text{MCl}_2$  ( $\text{M} = \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}$  et  $\text{Zn}$ ).[46],[47],[48] Une telle substitution de  $\text{Fe}^{2+}$  en métaux de transition offre l'occasion de contrôler avec précision les propriétés magnétiques des MNPs de ferrite afin d'améliorer l'aimantation à saturation ( $M_s$  en emu/g).

À la suite du rapport de Sun et al.[48] sur les synthèses des MNPs de ferrite monodisperses avec différents métaux bivalents, Lee et al.[46] ont démontré les effets de la substitution de l'élément bivalent sur le magnétisme des MNPs (modifiées). Une série des MNPs en ferrite substituée au métal de 12 nm, comprenant  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{FeFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  et  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  est fabriquées. La réaction est effectuée en chauffant une solution d'éther octylique contenant du chlorure de métal divalent ( $\text{MCl}_2$ ,  $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  et  $\text{Ni}^{2+}$ ), de l'acétylacétonate de fer (III), de l'acide oléique et de l'oléylamine. En raison des configurations de spin électronique des MNPs de ferrites modifiées, leurs moments magnétiques nets par unité (atome pour chaque maille élémentaire) pour  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{FeFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  et  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  sont estimés à 5, 4, 3 et 2  $\mu_B$ , respectivement. Reflétant ces estimations, les valeurs d'aimantation à saturation ( $M_s$ ) de ces MNPs sont mesurées à 110 ([Mn + Fe]), 101 ([Fe]), 99 ([Co + Fe]) et 85 emu/g ([Ni + Fe]).

Récemment, Jang et al. ont synthétisées MNPs des ferrites substituées au Zn ( $(\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6})\text{Fe}_2\text{O}_4$ ) et des MNPs de ferrites substituées au Zn/Mn ( $(\text{Zn}_{0,4}\text{Mn}_{0,6})\text{Fe}_2\text{O}_4$ ) avec des valeurs de  $M_S$  élevées de 161 emu/g ([Zn + Fe]) et 175 emu/g ([Zn + Mn + Fe]).[47] Le niveau de substitution  $\text{Zn}^{2+}$ , paramètre clé pour une valeur de  $M_S$  élevée, est contrôlé avec précision en faisant varier le rapport molaire entre les précurseurs de métaux. Un autre exemple des MNPs de ferrites substituées aux métaux utilise non seulement la substitution, mais également les stratégies de dimensionnement pour obtenir une aimantation élevée. Lee et al. ont synthétisés des MNPs de ferrite substituées au métaux en faisant réagir le mélange de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2$  et 1,2-hexadécane diol à une température élevée de 300 °C.[49] La taille des MNPs de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  obtenues (10 nm) est ensuite augmentée à 12, 16 ou 22 nm par le biais d'une stratégie de "croissance à médiation par semence". En particulier, les MNPs de taille de 16 nm présentent une relaxivité transversale élevée de  $420 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , ce qui est environ 7 fois plus élevé que celui des MNPs de taille inférieure.

## II. *Techniques de caractérisation structurale et magnétique*

### 1. La diffraction des rayons X (DRX) :

Les rayons X, comme toutes les ondes électromagnétiques, provoquent une variation du nuage électronique par rapport aux noyaux dans les atomes. Ces oscillations provoquent une réémission des ondes électromagnétiques de même fréquence. Ce phénomène est appelé diffusion cohérente de Thomson (1898). La longueur d'onde des rayons X étant de l'ordre de grandeur des distances interatomiques (quelques Å), les interférences des rayons diffusés vont être alternativement constructives ou destructives. Selon la direction de l'espace, on va donc avoir un flux important de photons X, ou au contraire très faible ; ces variations selon les directions forment le phénomène de diffraction X.

Ce phénomène a été découvert par Max von Laue (Prix Nobel en 1914), et longuement étudié par sir William Henry Bragg et son fils sir William Lawrence Bragg (prix Nobel commun en 1915). L'idée d'utiliser les rayons X pour caractériser une poudre a été développée au début du XXème siècle en 1919 par Peter Debye et Paul Scherrer.

#### 1.1. Principe :

Les directions dans lesquelles les interférences sont constructives, appelées "pics de diffraction", peuvent être déterminées très simplement par la formule dite loi de Bragg :

$$2 d_{hkl} \sin \theta = \lambda$$

Avec  $d_{hkl}$ , distance interréticulaire, c'est-à-dire distance entre deux plans cristallographiques,  $\theta$ , demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur),  $\lambda$ , longueur d'onde des rayons X. Comme les plans cristallographiques peuvent être repérés par les indices de Miller  $\{hkl\}$ , on peut indexer les pics de diffraction selon ces indices. Ainsi les intensités et les angles correspondants aux interférences constructives sont dépendants de la structure cristalline.[50]

### 1.2. Appareillage :

Il existe deux types d'appareillage de DRX, ceux à température ambiante et ceux en fonction de la température. Dans notre cas, nous n'allons utiliser que celui à température ambiante.

Un diffractomètre Bruker D8 Advance équipé d'une source monochromatique de cuivre  $K_{\alpha 1} = 0,154056 \text{ nm}$ , dans la plage de  $20$  à  $70^\circ$  ( $2\theta$ ) avec un pas de balayage de  $0,03^\circ$ . Le détecteur était un détecteur d'analyse à trois degrés de largeur ("Lynx Eye"). Cet appareil possède une géométrie Bragg-Brentano  $\theta/2\theta$  pour lequel la source est fixe, et quand l'échantillon tourne d'un angle  $\theta$ , le compteur tourne d'un angle  $2\theta$  (Figure 5). La poudre est déposée sur un monocristal de silicium coupé de telle façon qu'il ne diffracte pas.

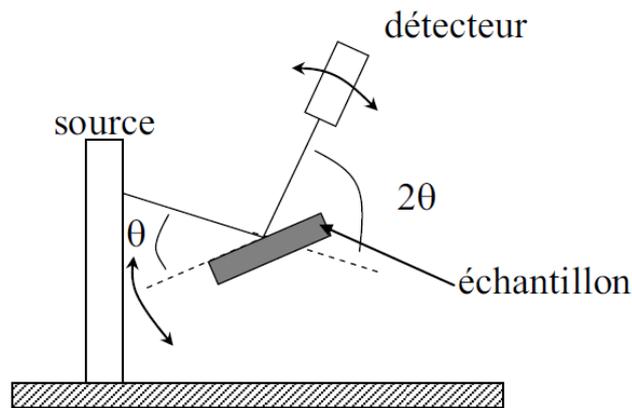


Figure 5 : Géométrie Bragg-Brentano  $\theta/2\theta$

Les positions et les intensités des raies de diffraction observées sont comparées à celles données par les fiches de références JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards).

### 1.3. Calcul de la taille des cristallites : Loi de Scherrer

La diffraction sur poudre permet de remonter à la taille des cristallites, c'est à dire, les plus petits domaines cohérents. Les tailles des particules ou des cristaux ne sont pas accessibles par DRX (Figure 6a). Chaque cristal (Figure 6b) est composé d'un ou plusieurs cristallites. La taille de chaque cristallite est en général inférieure ou égale à celle du cristal. De même chaque cristallite peut être composé d'un ou plusieurs domaines de réflexions cohérents (Figure 6c). La largeur des pics est due à ces domaines, qui ne peuvent pas être déterminés par DRX. La taille d'un domaine est en général égale ou inférieure à la taille d'une cristallite.

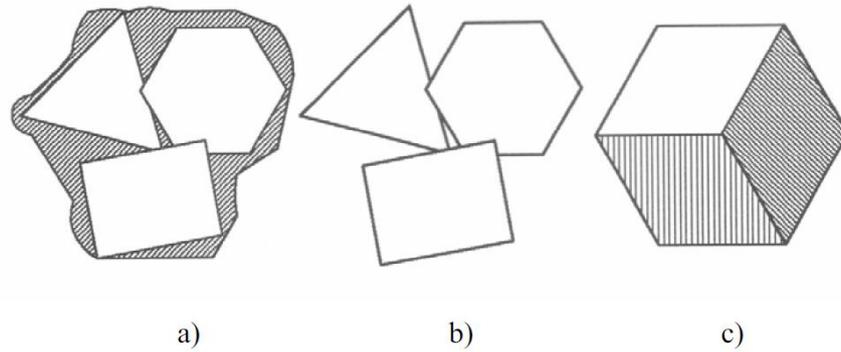


Figure 6 : Représentation schématique des termes : taille de particule ou de grain (a), taille de cristal (b) et taille de cristallite (c)

La forme et la largeur du profil d'intensité dépendent de la taille des cristallites. Par exemple, les nanoparticules donnent un pic large (relâchement des conditions de diffraction), qui s'affine avec l'augmentation de la taille. A partir de là, il est possible d'évaluer la taille des cristallites à partir de la largeur à mi-hauteur (Full Width at Half Maximum, FWHM) de la réflexion de Bragg. Le diamètre  $D$  des cristallites est estimé à l'aide de la formule de Scherrer :

$$D = (K \lambda) / (\beta \cos\theta)$$

Avec  $K$ , le facteur de forme ( $K = 0,9$  pour les particules sphériques, mais en général proche de 1),  $\lambda$ , longueur d'onde des rayons X (en Å),  $\beta$ , la largeur à mi-hauteur d'un pic de diffraction (en radian), et  $\theta$ , l'angle de la réflexion (en radian).

#### 1.4. Calcul du paramètre de maille : Loi de Bragg

La diffraction des rayons X nous permet de calculer le paramètre de maille  $a$ , en passant d'abord par le calcul de la distance interréticulaire  $d_{hkl}$  par la formule suivante :

$$d_{hkl} = \frac{1}{\sqrt{\frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2}}}$$

Avec  $h$ ,  $k$  et  $l$ , les indice de Miller des plans réticulaires,  $a$ ,  $b$  et  $c$ , les dimensions de la maille élémentaire. En introduisant cette valeur dans la formule de la loi de Bragg, nous pouvons calculer le paramètre de maille. Pour un matériau avec une structure cristalline cubique, telles que les ferrites spinelles (où  $a = b = c$ ), le paramètre de maille est donné par :

$$a = \frac{\lambda \sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}{2 \sin\theta}$$

#### 1.5. Préparation des échantillons

Les nanoparticules synthétisées par coprécipitation sont séchées et déposées au centre d'une lame de verre utilisée comme porte échantillon. Une goutte d'éthanol est déposée à l'aide d'une pipette pasteur pour étaler l'échantillon à la surface, et ainsi le fixer au moment de la rotation de la lame de verre. Dans le cas des nanoparticules synthétisées par décomposition thermique, initialement dispersées dans l'hexane ou le chloroforme, on prélève quelques gouttes depuis la solution mère sur la grille, qu'on

laisse sous atmosphère ambiante se sécher pendant quelques minutes. Les ajustements de correspondance de profil et élimination du bruit de fond du spectre ont été effectués par le biais du programme X'Pert HighScore Plus.

## 2. La microscopie électronique à transmission (MET) :

Ernst Ruska (1906-1988) réalisa le premier microscope électronique à transmission (MET) en 1931. Il fut tout naturellement récompensé du prix Nobel en 1986. Depuis, des progrès spectaculaires ont porté sur la nature des sources d'électrons et la correction des défauts instrumentaux. Ils permettent désormais d'atteindre des résolutions spatiales de 1 à 2 Å. La structure des matériaux cristallisés peut ainsi être visualisée à l'échelle atomique. Une avancée technique importante est aussi celle du couplage désormais possible entre la microscopie haute résolution et les microanalyses chimiques. L'utilisateur peut ainsi disposer à la fois d'une information diffractionnelle, structurale et microchimique.

Là où la diffraction des RX ne fournit qu'une structure moyenne sur un volume macroscopique, le MET apporte des informations sur la structure cristalline pratiquement à l'échelle de la maille pour la microscopie électronique à haute résolution.

### 2.1. Principe

Un faisceau d'électrons transmis à travers un échantillon forme un cliché de diffraction dans le plan focal après un diaphragme objectif comme le montre la Figure 7.[51]

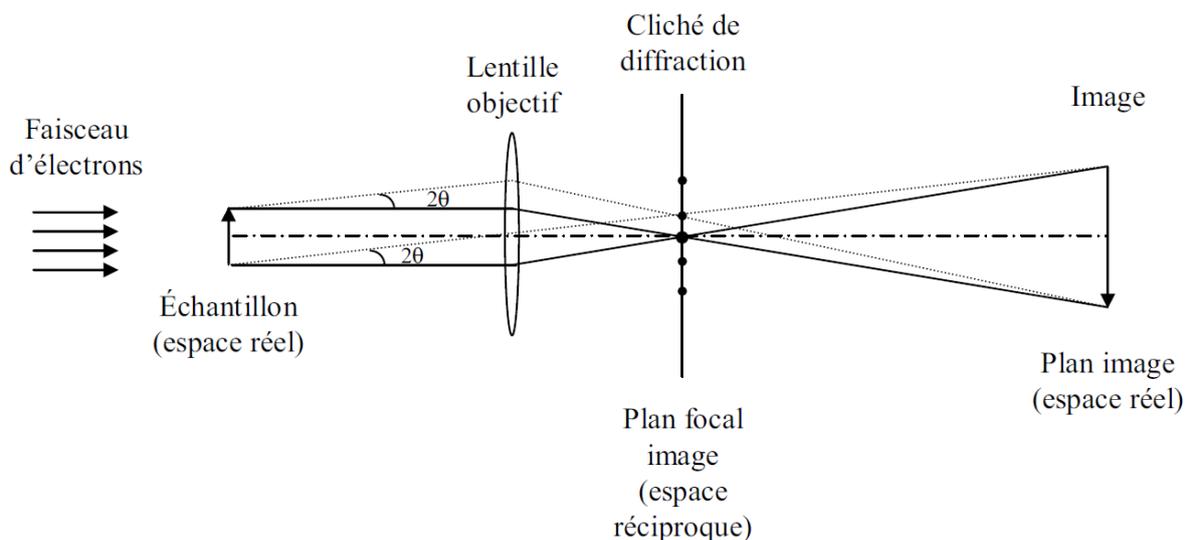


Figure 7 : Trajet optique avec une lentille objectif montrant les principes du processus d'imagerie du MET.

Les électrons incidents possédant une énergie supérieure à 100 keV sont généralement utilisés pour l'imagerie de structure interne, où l'épaisseur de l'échantillon doit être suffisamment faible. L'épaisseur maximum de l'échantillon dépend de l'énergie des électrons.

Pour un rayonnement corpusculaire, selon la théorie de Louis de Broglie, à une particule est associée une onde de longueur d'onde  $\lambda$ . Pour des électrons ayant des énergies supérieures à 200 keV, il faut tenir compte de la masse relativiste.

La caractéristique principale de tout microscope électronique est sa résolution ou pouvoir séparateur  $d$ . C'est la plus petite distance entre deux points de l'objet que le microscope permet de résoudre dans l'image. De plus, l'image d'un point est non pas un point mais une tâche dite tâche d'Airy (effet d'ouverture de taille finie). Le rayon de la tâche  $d$  est proportionnel à  $\lambda/(n.\alpha)$ , avec  $\alpha$  l'angle d'ouverture de l'objectif et  $n$  l'indice de réfraction du milieu. Lorsque  $d$  diminue, la résolution du microscope est meilleure. Pour y arriver, on peut diminuer la longueur d'onde  $\lambda$ , augmenter l'ouverture  $\alpha$  ou encore augmenter l'indice de réfraction  $n$ . Pour la microscopie électronique, le gain de résolution ne peut être dû qu'à la diminution de  $\lambda$ . En effet, on ne sait pas construire d'objectifs à grande ouverture et les analyses se font toujours sous vide dont l'indice de réfraction est égal à 1.

Cette excellente résolution de l'optique électronique, du même ordre de grandeur que les distances inter atomiques impose toutefois quelques conditions : (i) la nécessité d'un vide poussé dans le microscope, (ii) l'usage de techniques de préparation spéciales d'objets très minces en raison de la faible pénétrabilité des électrons dans l'objet, (iii) les fortes interactions électron-matière produisent des fois des dégâts d'irradiation sur l'échantillon selon sa nature.

## 2.2. Appareillage :

Un microscope électronique à transmission comprend un canon à électrons et un ensemble de lentilles dont les fonctions sont analogues à celles d'un microscope optique (Figure 8).

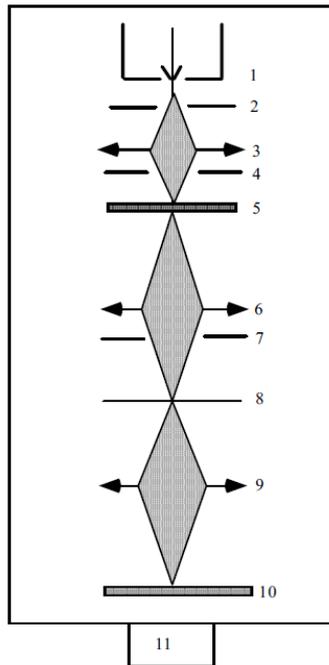


Figure 8 : Schéma d'un microscope électronique à transmission. 1 : canon à électron. 2 : anode. 3 : système de condenseurs. 4 : diaphragme condenseur. 5 : objet mince. 6 : objectif. 7 : diaphragme objectif. 8 : plan image de l'objectif. 9 : lentilles de projection. 10 : écran fluorescent d'observation. 11 : pompe à vide.

Trois grandes parties sont importantes : le canon à électron, les lentilles électromagnétiques et les diaphragmes. Pour le canon à électrons, deux types de source existent : les sources thermo-ioniques et celles à effet de champ. Dans les sources thermiques, les électrons sont émis par effet joule, dans un filament de tungstène (W) à 2500 °C ou de LaB<sub>6</sub> à 1500 °C. Pour les sources à effet de champ (noté

FEG), une pointe de W très fine est soumise à une tension d'environ 1000 V : le champ électrique est suffisant pour arracher les électrons par effet tunnel. Ces sources sont très intenses et ponctuelles, mais un ultravide soigné est nécessaire.

Pour l'analyse de nos échantillons, nous allons utiliser un microscope JEOL 2100F LaB<sub>6</sub> opérant à une tension de 200 kV et avec une résolution ponctuelle de 0,2 nm.

### **2.3. Préparation des échantillons :**

Les poudres des échantillons synthétisées par coprécipitation sont dispersées dans l'éthanol (1 à 3 mg dans 5 ml d'éthanol). Pour les nanoparticules synthétisées par décomposition thermique, l'échantillon est dispersé dans le chloroforme ou l'hexane (une solution très diluée par rapport à la solution mère).

Une goutte de la solution est alors déposée sur un support qui doit satisfaire à trois conditions : être transparent aux électrons, supporter les effets du faisceau et ne pas introduire d'artefacts dans l'image. Pour cela, le support est constitué d'une grille en cuivre recouverte de fines membranes amorphes, en matériaux formés d'éléments légers comme le carbone ou des matières organiques. Le carbone est un matériau de choix pour les supports du fait de sa grande solidité mécanique, ses conductivités thermique et électrique relativement importantes limitant les phénomènes de charge et d'échauffement de l'échantillon. Ces membranes sont elles-mêmes supportées par des grilles métalliques très fines, le plus souvent en cuivre. Le diamètre de ces grilles est normalisé à 3 mm environ.

Les nanoparticules dispersées dans les solvants organiques ont été déposées des grilles en cuivre recouvertes d'un film de carbone et d'un autre film à trou de carbone. La distribution de taille des échantillons avec un comptage manuel a été réalisée à partir des mesures de taille d'au moins 250 nanoparticules à l'aide du logiciel disponible gratuitement sur internet, ImageJ.[52]

### **3. Les analyses gravimétriques thermiques (ATG) :**

L'intérêt de cette technique est le suivi du comportement d'un échantillon donné en fonction de la température. Partant du principe que l'échantillon élimine de la matière sous forme gazeuse en éliminant de la matière organique, on peut suivre l'évolution de sa masse sur une gamme de température précise. Cela implique que l'échantillon soit un solide.

Typiquement, la poudre est pesée dans un creuset (contenance maximale de 10 mg environ) et insérée dans l'appareil. La température et la vitesse de chauffage sont programmées par ordinateur. Il y a possibilité de choisir une atmosphère différente de l'air. On peut ainsi faire la mesure sous flux d'azote.

Les analyses ATG ont été effectuées avec un instrument TA (modèle Q-5000) dotée d'un passeur d'échantillons permettant des analyses très rapides allant de l'ambiante à 1100°C. Ils ont été réalisés sous un flux d'air allant jusqu'à 1000 °C avec une vitesse de chauffage de 10 °C/min sous air.

Un exemple concret est présenté en Figure 9. C'est l'ATG d'un échantillon MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> synthétisé par décomposition thermique sous air, entre température ambiante et 1000 °C, avec une rampe de température de 10 °C/min sous air. Nous avons tracé sur la courbe le rapport entre la masse mesurée et

la masse initiale. On voit donc l'évolution de la perte de masse en fonction de la température. La perte de poids est d'environ 80 % (qui est due à la matière organique).

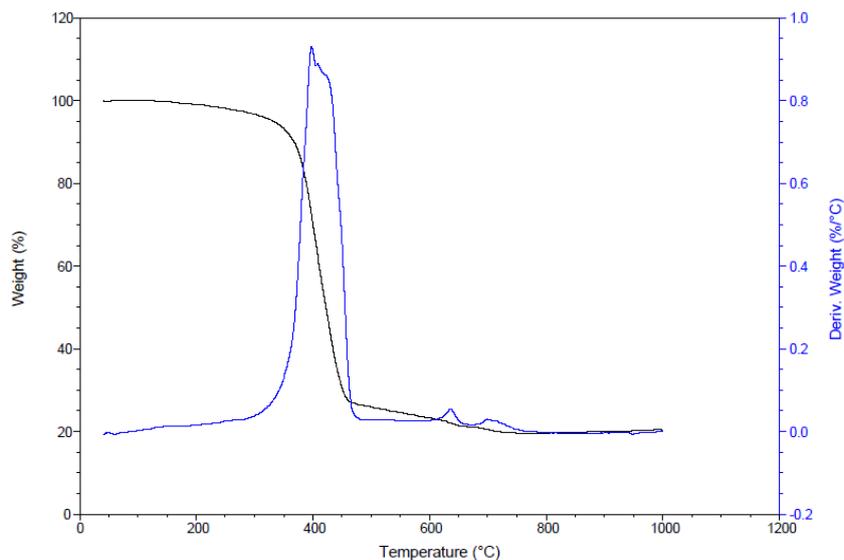


Figure 10 : courbe d'ATG d'un échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par décomposition thermique

#### 4. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La spectroscopie infrarouge (IR) est un moyen efficace de caractériser un grand nombre de molécules organiques et inorganiques. Et c'est pour nous le meilleur moyen de caractériser échantillons synthétisés, car chacun a une signature propre (grâce aux groupements carbonyle), ce qui permet de s'assurer de la nature du produit obtenu.

##### 4.1. Principe

Les ondes infrarouges sont les ondes électromagnétiques dont la longueur d'onde est comprise entre le visible et les microondes. La spectrométrie IR est une technique basée sur l'absorption de ces ondes par les molécules organiques ou inorganiques, ce qui induit des vibrations des liaisons chimiques.

Ces vibrations peuvent être de deux types, selon l'énergie de l'onde absorbée: élongation ou rotation. Les premières consistent en un mouvement le long de la liaison chimique, de telle manière que la distance interatomique varie. Les secondes font intervenir une modification de l'angle entre deux liaisons chimiques partageant un atome (Figure 10).

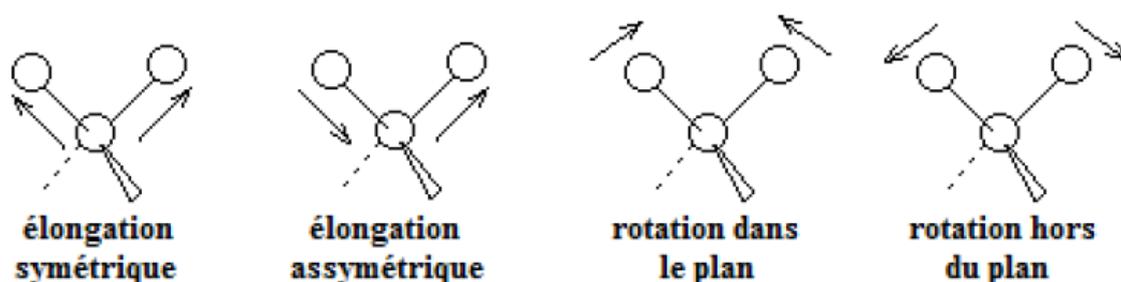


Figure 11 : Exemples de modes de vibration possibles.

La fenêtre spectrale où les ondes IR sont généralement utilisées est comprise entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$ . Des tables existent qui associent les différents groupements chimiques et types de liaisons aux valeurs des absorptions correspondantes. La région qui nous intéresse particulièrement est la zone 2200-1700  $\text{cm}^{-1}$ , car les bandes d'absorption des groupements carbonyle y apparaissent.

La position des bandes observées sur les spectres IR entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$  est donnée en nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ), qui est proportionnel à l'énergie de vibration. Ainsi, les vibrations d'élongation sont observées pour des grandes valeurs de nombre d'onde, et inversement, les vibrations de rotation sont observées pour des plus faibles valeurs.

#### 4.2. Appareillage

Les spectromètres modernes utilisent une source émettant toute la gamme de longueurs d'ondes de l'IR dans un même faisceau. Le dispositif est décrit sur le schéma de la Figure 11. Le faisceau émis par la source est divisé en deux par une lame séparatrice. Chaque portion du faisceau est renvoyée par un miroir. L'un des miroirs est fixe, mais le second est amovible. Cet ensemble (miroirs + lame séparatrice) forme l'interféromètre. Le fait de modifier la position du miroir amovible induit une différence de marche entre les deux faisceaux séparés, ce qui a pour conséquence de former des interférogrammes. Ceux-ci sont ensuite convertis, par transformée de Fourier, en ce qui correspond à un point du spectre IR. Le spectre complet est obtenu en modifiant la position du miroir amovible de manière à balayer toute la gamme souhaitée.

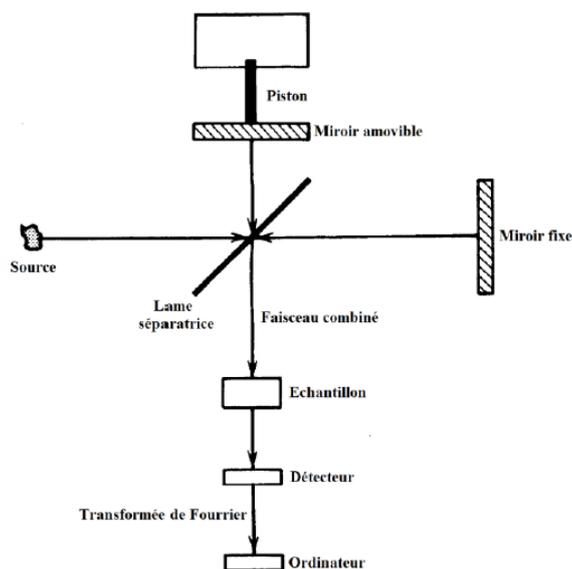


Figure 7 : Schéma général d'un spectromètre IR à transformée de Fourier.

Les analyses ont été effectuées sur des poudres déposées directement sur le cristal ATR (Attenuated Total Reflectance) retenue en contact par une presse. Le spectromètre utilisé est un spectromètre DIGILAB FTS 3000 séries Excalibur. Le traitement des données a été fait par le logiciel OMNIC.

## 5. Mesures magnétiques par magnétomètre SQUID :

L'appareil que nous avons employé pour les mesures magnétiques est un magnétomètre SQUID-VSM (Superconducting QUantum Interference Device - Vibrating Sample Magnetometer) (Quantum Design). Cet appareil est un Magnétomètre SQUID MPMS-XL fonctionnant dans une plage de température comprise entre 1,8 et 400 K dans un champ magnétique jusqu'à 7 T, et utilisant un spectromètre Bruker EMX en bande X classique ( $f = 9,39$  GHz,  $T = 250$  K).

Cet appareil comprend, comme détecteur, un anneau supraconducteur contenant deux zones dites de liaison faible, de faible épaisseur. Le courant peut passer par ces liaisons faibles (effet Josephson), et il évolue en fonction du champ magnétique extérieur, même pour des très faibles variations de flux magnétique. L'échantillon est placé entre deux bobines qui induisent un champ magnétique connu. Or la présence d'un échantillon perturbe ce champ magnétique et induit à son tour un courant dans les bobines. En changeant la position de l'échantillon entre les bobines, on peut intégrer la variation du flux magnétique, pour obtenir un signal (sous forme de tension électrique) proportionnel au moment magnétique de l'échantillon.

Les mesures ont été effectuées à l'Institut Matériaux Microélectronique et Nanosciences de Provence (IM2NP), par l'équipe Magnétisme (MAG) au département Physique à l'échelle nanométrique (PHANO). Les échantillons sont préparés en boîte à gants, en insérant le produit sous forme solide dans des gélules en gélatine. Le produit est comprimé dans une première gélule par une seconde gélule de diamètre inférieur, qui permet de maintenir immobile la poudre durant toute la durée de la mesure.

Il y a deux types de mesures, l'aimantation en fonction du champ magnétique à température fixe et l'aimantation en fonction de la température à champ fixe.

Le premier type consiste à étudier les cycles d'aimantation à basse température (2 K) et à température ambiante (300 K) en fonction du champ, qui varient entre +6 T et -6 T. Les valeurs de l'aimantation de saturation  $M_S$  (en emu), de l'aimantation rémanente  $M_r$  (en emu) ainsi que champ coercitif  $H_C$  (en Oe) obtenues sont extraites depuis la courbe. L'aimantation à saturation est déterminée d'après la masse d'échantillon pesée ( $M_S$  devient en emu/g).

Pour le deuxième type, le comportement magnétique est étudié à partir de la mesure de l'aimantation FC/ZFC (Field Cooled/ Zero Field Cooled). Pour cette caractérisation nous avons étudié le comportement de l'aimantation en fonction de la température sous un champ magnétique statique. L'aimantation est enregistrée entre 2 K et 300 K sous un champ magnétique statique de 0.01 T (100 Oe). Cette mesure se traduit par une courbe nommée ZFC. Cependant, pour la courbe FC, l'échantillon est refroidi sous champ appliqué depuis la température ambiante. Les courbes ZFC présentent un maximum nommé  $T_{MAX}$ , ce maximum provient de la compétition entre le déblocage des plus grosses particules et la réduction par l'agitation thermique de l'aimantation des particules déjà débloquées. La température  $T_{MAX}$  représente une moyenne des températures de blocage de chaque particule du système. C'est donc la température de blocage relative à un certain volume moyen qui dépend du champ appliqué, des vitesses de réchauffement et de refroidissement, et de la forme de la distribution de la taille.

La courbe de l'aimantation en fonction de la température à champ constant permet de déterminer la nature de la phase du matériau, ainsi que la température de transition (température de Curie  $T_C$  : passage de la phase ferromagnétique à la phase paramagnétique, température de Néel  $T_N$  : passage de la phase antiferromagnétique à la phase paramagnétique).

## Références :

- [1] A.H. Lu, E.L. Salabas, F. Schüth, Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 46 (2007) 1222–1244. doi:10.1002/anie.200602866.
- [2] T.D. Schladt, K. Schneider, H. Schild, W. Tremel, Synthesis and bio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment, *Dalt. Trans.* 40 (2011) 6315–6343. doi:10.1039/c0dt00689k.
- [3] E.A. Périgo, G. Hemery, O. Sandre, D. Ortega, E. Garaio, F. Plazaola, F.J. Teran, Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia, *Appl. Phys. Rev.* 2 (2015). doi:10.1063/1.4935688.
- [4] J.F.W. Bowles, R.M. Cornell and U. Schwertmann *The Iron Oxides: Structure, Properties Reactions Occurrence and Uses.* Weinheim and New York (VCH Verlagsgesellschaft mbH). 1996, xxxi + 573 pp. Price DM 328.00. ISBN 3-527-28576-8., *Mineral. Mag.* 61 (1997) 740–741. doi:10.1180/minmag.1997.061.408.20.
- [5] H.F. Gomez, H.H. McClafferty, D. Flory, J. Brent, R.C. Dart, Prevention of gastrointestinal iron absorption by chelation from an orally administered premixed deferoxamine/charcoal slurry, *Ann. Emerg. Med.* 30 (1997) 587–592. doi:10.1016/S0196-0644(97)70073-8.
- [6] G. Lushkov, M. Berkovitch, C. Talmor, G. Koren, Y. Bentur, J. Klein, A. Livne, M. Segal, The efficacy of oral deferiprone in acute iron poisoning, *Am. J. Emerg. Med.* 18 (2004) 36–40. doi:10.1016/s0735-6757(00)90045-7.
- [7] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, J.S. K, J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D. Appl. Phys.* 36 (2003) R167–R181. doi:10.1088/0022-3727/36/13/201.
- [8] F. Grasset, E. Duguet, S. Mornet, S. Vasseur, Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy, *J. Mater. Chem.* 14 (2004) 2161–2175. doi:10.1039/b402025a.
- [9] V.F. Puentes, K.M. Krishanan, A.P. Alivisatos, Colloidal Nanocrystal shape and size control, *Science* (80-. ). 291 (2001) 2115–2117. doi:10.1126/science.1058495.
- [10] S.J. Park, S. Kim, S. Lee, Z.G. Khim, K. Char, T. Hyeon, Synthesis and magnetic studies of uniform iron nanorods and nanospheres [12], *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 8581–8582. doi:10.1021/ja001628c.
- [11] J. Arenas-Alatorre, S. Tehuacanero C., O. Lukas, A. Rodríguez-Gómez, R. Hernández Reyes, C. Tapia-del León, J. Lara V., Synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles grown via a non-conventional chemical method using an external magnetic field, *Mater. Lett.* 242 (2019) 13–16. doi:10.1016/j.matlet.2019.01.098.

- [12] S. Rezaee, S. Shahrokhian, Facile synthesis of petal-like NiCo/NiO-CoO/nanoporous carbon composite based on mixed-metallic MOFs and their application for electrocatalytic oxidation of methanol, Elsevier B.V., 2019. doi:10.1016/j.apcatb.2018.12.013.
- [13] A. Asfaram, M. Ghaedi, S. Hajati, A. Goudarzi, Synthesis of magnetic  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-based nanomaterial for ultrasonic assisted dyes adsorption: Modeling and optimization, *Ultrason. Sonochem.* 32 (2016) 418–431. doi:10.1016/j.ultsonch.2016.04.011.
- [14] N. Chaibakhsh, Z. Moradi-Shoeili, Enzyme mimetic activities of spinel substituted nanoferrites (MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): A review of synthesis, mechanism and potential applications, *Mater. Sci. Eng. C.* 99 (2019) 1424–1447. doi:10.1016/j.msec.2019.02.086.
- [15] J. Park, J. Joo, G.K. Soon, Y. Jang, T. Hyeon, Synthesis of monodisperse spherical nanocrystals, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 46 (2007) 4630–4660. doi:10.1002/anie.200603148.
- [16] J. Van Embden, J.E. Sader, M. Davidson, P. Mulvaney, Evolution of colloidal nanocrystals: Theory and modeling of their nucleation and growth, *J. Phys. Chem. C.* 113 (2009) 16342–16355. doi:10.1021/jp9027673.
- [17] H. Dinegar, *JOURNAL OF THE*, 72 (1950).
- [18] R. Moskowitz, R.E. Rosensweig, Nonmechanical torque-driven flow of a ferromagnetic fluid by an electromagnetic field, *Appl. Phys. Lett.* 11 (1967) 301–303. doi:10.1063/1.1754952.
- [19] R. Qiao, C. Yang, M. Gao, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications, *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 6274–6293. doi:10.1039/b902394a.
- [20] R. Kaiser, Some applications of ferrofluid magnetic colloids, *IEEE Trans. Magn.* 6 (9AD) 694–698.
- [21] A. Tari, R. Chantrell, S.W. Charles, J. Popplewell, THE MAGNETIC PROPERTIES AND STABILITY OF A FERROFLUID CONTAINING Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> PARTICLES A. TARI, R. W. CHANTRELL, S. W. CHARLES and J. POPPLEWELL, *V* (1979) 57–64.
- [22] T. Sugimoto, E. Matijević, Formation of uniform spherical magnetite particles by crystallization from ferrous hydroxide gels, *J. Colloid Interface Sci.* 74 (1980) 227–243. doi:10.1016/0021-9797(80)90187-3.
- [23] H. Itoh, T. Sugimoto, Systematic control of size, shape, structure, and magnetic properties of uniform magnetite and maghemite particles, 265 (2003) 283–295. doi:10.1016/S0021-9797(03)00511-3.
- [24] K.E.Y. Words, THE EFFECTS OF MICROMIXING AND THE MANNER OF REACTOR, 43 (1988) 1949–1954. doi:10.1016/B978-0-08-036969-3.50035-X.

- [25] Analysis of the Formation of Monodisperse Populations by Homogeneous Nucleation, 143 (1991).
- [26] B.M. Ocaña, R. Rodríguez-Clemente, C.J. Serna, Uniform Colloidal Particles in Solution: Formation Mechanisms \*\*, (1995) 2–6.
- [27] M.P. Morales, C.J. Serna, The formation of  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> monodispersed particles in solution Particle size, (1992).
- [28] R. Massart, Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media, *IEEE Trans. Magn.* 17 (1981) 1247–1248. doi:10.1109/TMAG.1981.1061188.
- [29] T. Sen, S. Magdassi, G. Nizri, I.J. Bruce, Dispersion of magnetic nanoparticles in suspension, (n.d.) 39–42. doi:10.1049/mnl.
- [30] F. Ions, I. Reversed, R. Microemulsion, *It*, 16 (1982) 1465–1469.
- [31] R. December, P.C. University, G. Kiel, W. Germany, Particle Size Distributions and Particle Size Alterations in Microemulsions, 73 (1984) 1982–1985.
- [32] A.K. Gupta, S. Wells, Surface-Modified Superparamagnetic Nanoparticles for Drug Delivery: Preparation, Characterization, and Cytotoxicity Studies, 3 (2004) 66–73.
- [33] S. Ge, X. Shi, K. Sun, C. Li, J.R. Baker, M.M. Banaszak Holl, B.G. Orr, A Facile Hydrothermal Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles with Tunable Magnetic Properties., *J. Phys. Chem. C. Nanomater. Interfaces.* 113 (2009) 13593–13599. doi:10.1021/jp902953t.
- [34] H. Deng, X. Li, Q. Peng, X. Wang, J. Chen, Y. Li, *Zuschriften*, (2005) 2842–2845. doi:10.1002/ange.200462551.
- [35] S. Wang, Y. Min, S. Yu, Synthesis and Magnetic Properties of Uniform Hematite Nanocubes, (2007) 3551–3554.
- [36] C. Nanoscale, Nanoscale photovoltaic and sensing applications †, (2012) 194–205. doi:10.1039/c1nr10856e.
- [37] C. Binns, Medical applications of magnetic nanoparticles, *Front. Nanosci.* 6 (2014) 217–258. doi:10.1016/B978-0-08-098353-0.00006-3.
- [38] J. Park, K. An, Y. Hwang, J.E.G. Park, H.J. Noh, J.Y. Kim, J.H. Park, N.M. Hwang, T. Hyeon, Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals, *Nat. Mater.* 3 (2004) 891–895. doi:10.1038/nmat1251.
- [39] J. Rockenberger, E.C. Scher, A.P. Alivisatos, A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides [15], *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999)

- 11595–11596. doi:10.1021/ja993280v.
- [40] E. V Shevchenko, D. V Talapin, A.L. Rogach, A. Kornowski, M. Haase, H. Weller, ja025976l(2002\_Weller\_colloidal synthesis and self-assembly of CoPt3 nanocrystals).pdf, (2002) 11480–11485.
- [41] Y.W. Jun, J.S. Choi, J. Cheon, Shape control of semiconductor and metal oxide nanocrystals through nonhydrolytic colloidal routes, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 45 (2006) 3414–3439. doi:10.1002/anie.200503821.
- [42] S. Sun, H. Zeng, Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles., *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 8204–5. doi:10.1021/ja026501x.
- [43] J. Cheon, N. Kang, S. Lee, J. Lee, J. Yoon, S.J. Oh, 1535.J.Am.Chem.Soc.2004,125,1950.pdf, (2004) 1950–1951.
- [44] C. Liu, Z.J. Zhang, Size-Dependent Superparamagnetic Properties of Mn Spinel Ferrite Nanoparticles Synthesized from Reverse Micelles, *Chem. Mater.* 13 (2001) 2092–2096. doi:10.1021/cm0009470.
- [45] Y.C. and H.B.N. taeghwan Hyeon, Su Seong Lee, Jongnam Park, Synthesis of Highly Crystalline and Monodisperse Maghemite Nanocrystallites without a Size- Selection Process, *J. American Chem. Soc.* 123 (2001) 12789–12801. doi:10.1021/ja016812s.
- [46] J.H. Lee, Y.M. Huh, Y.W. Jun, J.W. Seo, J.T. Jang, H.T. Song, S. Kim, E.J. Cho, H.G. Yoon, J.S. Suh, J. Cheon, Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging, *Nat. Med.* 13 (2007) 95–99. doi:10.1038/nm1467.
- [47] J.T. Jang, H. Nah, J.H. Lee, S.H. Moon, M.G. Kim, J. Cheon, Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 48 (2009) 1234–1238. doi:10.1002/anie.200805149.
- [48] and G.L. Shouheng Sun, Hao Zeng, David B. Robinson, Simone Raoux, Philip M. Rice, Shan X. Wang, Controlled Synthesis of  $MFe_2O_4$  (  $M = Mn, Fe, Co, Ni$  and  $Zn$  ) Nanoparticles, *J.Am.Chem.Soc.* 126 (2004) 273–279. doi:10.1002/asia.201300068.
- [49] H. Lee, T.-J. Yoon, J.-L. Figueiredo, F.K. Swirski, R. Weissleder, Rapid detection and profiling of cancer cells in fine-needle aspirates, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106 (2009) 12459–12464. doi:10.1073/pnas.0902365106.
- [50] D. Shindo, Y. Murakami, 7 Fundamentals of Characterization, (2004).
- [51] J.-P. Eberhart, Structural and chemical analysis of materials, Paris, 1997.

[52] ImageJ, <https://imagej.nih.gov/ij/>.

# Chapitre 3 : Synthèse par coprécipitation, caractérisations et fonctionnalisation des nanoparticules de $\text{MnFe}_2\text{O}_4$

Dans ce chapitre, nous étudions les nanoparticules de ferrite de manganèse  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  synthétisées par la méthode de coprécipitation, qui est la voie chimique de synthèse la plus utilisée et reportée dans la littérature pour synthétiser des nanoparticules d'une manière générale.

Pour cet objectif, plusieurs séries de synthèses ont été réalisées en se basant sur la variation de plusieurs paramètres afin de trouver les conditions optimales de synthèse et d'obtenir des nanoparticules avec les compositions chimiques souhaitées et des tailles monodisperses dans la limite de nanoparticules monodomains.

La première partie est consacrée à la synthèse et la caractérisation des nanoparticules de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  avec la base souvent utilisée dans la coprécipitation qui est l'hydroxyde de sodium (NaOH), et voir l'influence de la variation de certains paramètres comme le pH, la température de synthèse, la température de calcination, le temps de synthèse et le rapport de la concentration des chlorures dans l'eau contenant les métaux sur la concentration de la base.

Dans la deuxième partie, le NaOH est remplacé par l'amino-alcool 1-Amino-2-propanol (ou aussi appelé monoisopropanolamine ou MIPA, et de formule  $\text{C}_3\text{H}_9\text{NO}$ ) pour voir son influence sur les propriétés structurales et magnétiques des nanoparticules magnétiques.

La troisième partie sera consacrée à la fonctionnalisation de nos nanoparticules avec les molécules biocompatibles du carboxymethyl-dextran (CMD).

## **I. Synthèse par coprécipitation des nanoparticules de ferrite de manganèse $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ par NaOH**

La coprécipitation traditionnelle est l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse des oxydes de fer magnétiques dans un milieu aqueux. Elle a été développée par Massart et al.[1] en 1980 et consiste à précipiter simultanément des ions ferreux et ferriques ( $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{3+}$ ), dans le cas de la magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , dans un milieu aqueux par l'ajout d'une base.

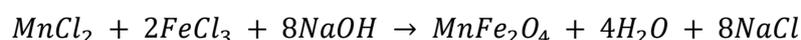
Cependant, le diamètre et la forme des nanoparticules préparées par le procédé de coprécipitation traditionnel ne sont pas uniformes et sont difficiles à contrôler. Récemment, une méthode de coprécipitation [2] améliorée appelée coprécipitation inverse a été appliquée pour obtenir des nanoparticules de ferrites. Différente de la méthode de coprécipitation traditionnelle, des ions des

précurseurs ont été ajoutés à la solution précipitante (solution basique), ce qui assure la précipitation dans un état sursaturé, de sorte que les ions précipitent complètement et produisent des nanoparticules de manière plus uniforme et plus petite que celle générée par la méthode de coprécipitation traditionnelle. En utilisant cette méthode, il est possible d'obtenir des nanoparticules de ferrites avec une morphologie, structure et composition chimique de surface contrôlées en suivant attentivement les paramètres de préparation.

### ***1. Synthèse par coprécipitation normale***

En se basant sur les travaux de R. Massart, nous avons modifié quelques conditions expérimentales à partir des différentes expériences de la littérature dans ce sens, comme la nature des précurseurs et le milieu réactionnel, dans le but de mettre au point un protocole de synthèse qui permet d'obtenir des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  avec tous les paramètres structuraux et magnétiques optimisés.

La réaction chimique suivie durant cette synthèse est la suivante:



Le protocole utilisé est comme suit :

Dans une solution de 60 ml d'eau distillée, on ajoute 5 mmol du chlorure de manganèse  $MnCl_2$  et 10 mmol du chlorure de fer hexahydraté  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ . Ce mélange est ensuite mis sous agitation magnétique à une température de 50 °C pendant 30 minutes jusqu'à avoir une solution homogène. Une solution d'hydroxyde de sodium NaOH de concentration 1 M a été ensuite préparée puis ajoutée au goutte à goutte à la solution de chlorures jusqu'à atteindre un pH de 9, avec apparition d'un précipité marron noirci au fur et à mesure de l'ajout de la base. La réaction est maintenue à une température de 50 °C pendant 2 heures sous reflux et dans un milieu inerte. Après refroidissement de la suspension, le précipité noir est récupéré à l'aide de la centrifugation et lavé plusieurs fois afin d'éliminer l'excès de NaOH et de NaCl, pour récupérer les nanoparticules à pH neutre. L'échantillon est séché dans l'étuve pour en récupérer la poudre qui est à la fin calcinée à une température de 300 °C pendant 6 h sous air et argon.

Dans le but d'optimiser les propriétés structurales et magnétiques, nous avons étudié plusieurs paramètres de synthèse comme le pH, température de synthèse, temps de synthèse, la température de calcination (300, 500 et 700 °C) et le milieu de calcination. Les variations de ces paramètres sont résumées dans le tableau 1. En plus de cela, nous avons aussi varier le temps de réaction (2, 4 et 6 heures) pour un pH = 12 et une température de réaction de 60 °C.

*Tableau 1 : Les nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  synthétisées par coprécipitation normale avec différents paramètres de synthèse*

<b>pH/Température</b>	<b>50 °C</b>	<b>60 °C</b>	<b>70 °C</b>	<b>80 °C</b>
<b>9</b>	Cal 300, 500 & 700			

<b>10</b>	Cal 300, 500 & 700			
<b>11</b>	Cal 300, 500 & 700			
<b>12</b>	Cal 300, 500 & 700			

En analysant ces échantillons par la diffraction des rayons X (DRX), nous avons remarqué que ceux calcinés sous air sont complètement oxydés en hématite  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  JCPDS card No. 13-0534 (et peut être aussi  $\text{Mn}_x\text{Fe}_{1-x}\text{O}_3$ ) avec une couleur marron rougeâtre.[3] Tandis que les échantillons calcinés sous argon ne montrent qu'un pic bien distingué qui correspond au plan (311) de la phase  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ . Les autres pics ne sont pas très clairs ce qui montre la faible cristallinité des nanoparticules. Les diagrammes de diffraction sont présentés sur la figure 1.

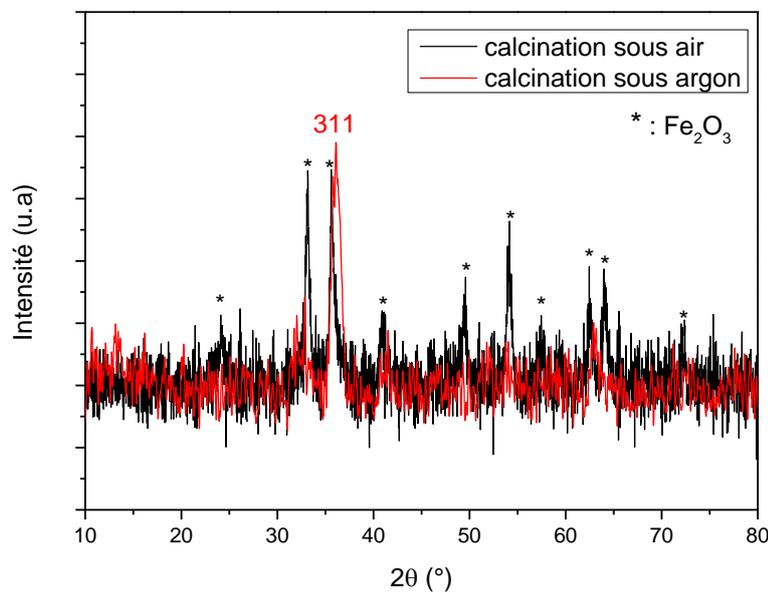


Figure 1 : diagramme de diffraction des rayons X des échantillons synthétisés par coprécipitation normale et calciné sous air et sous argon

Le calcul des tailles des cristallites en utilisant la formule de Debye-Scherrer donne  $d_{DRX} = 10.91 \text{ nm}$  pour les échantillons calcinés sous air et  $d_{DRX} = 19.61 \text{ nm}$  pour les nanoparticules calcinée sous argon. Les paramètres de maille par la loi de Bragg sont  $a = 8.3359 \text{ \AA}$  et  $a = 8.2399 \text{ \AA}$  pour les nanoparticules calcinée sous air et sous argon respectivement. Le paramètre de maille de l'échantillon oxydé (calciné sous air) correspond à la valeur du paramètre de maille de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  dans littérature ( $a = 8.3300 \text{ \AA}$ ), ce qui soutient le diagramme de diffraction indiquant l'oxydation de l'échantillon. En ce qui concerne l'échantillon calciné sous argon, la valeur du paramètre de maille est différente et inférieure à celle de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  et aussi  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (et aussi des autres oxydes de maille élémentaire cubique comme  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Mn}_2\text{O}_3$  et  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ ), ce qui confirme sa faible cristallinité.

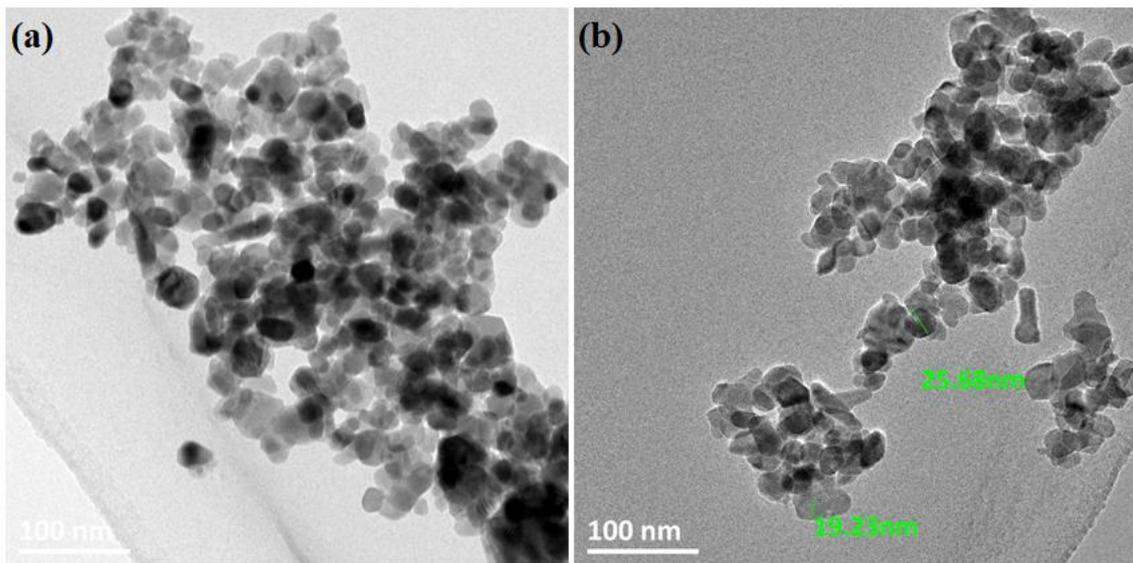


Figure 2 : Images TEM des échantillons synthétisés par coprécipitation normale et calciné sous air (a) et sous argon (b)

La figure 2 montre les images TEM des échantillons synthétisés par coprécipitation normale et calciné sous air et sous argon. Nous remarquons que dans les deux cas (calcination sous air et sous argon), la taille des nanoparticules est de l'ordre de  $25 \pm 6$  nm (le diamètre moyen est mesuré en utilisant ImageJ sur un nombre limité de nanoparticules vu leur agglomération). En comparant ces tailles avec les taille de cristallites eu par DRX, les valeurs sont proches pour les nanoparticules calcinées sous argon mais différents dans le cas de la calcination sous air. Cette différence entre les mesures TEM et DRX, est généralement due à la polydispersité des échantillons synthétisés par coprécipitation.

En variant différents paramètres, la coprécipitation normale nous a permis d'obtenir des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  de faible cristallinité ou oxydées en  $\gamma-Fe_2O_3$  avec des tailles supérieures à 20 nm, ce qui est loin de notre but (des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  de petite taille [dans les environs de 10 nm] et monodisperses). C'est pourquoi, un changement de la procédure de synthèse est demandé.

## 2. Synthèse par coprécipitation inverse

En se basant sur le protocole de F. Huixia[2] avec quelques modifications (changement de la nature et les molarités des précurseurs, ainsi que les températures de synthèse et calcination), les nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  ont été préparées en utilisant le procédé de coprécipitation inverse. Dans cette synthèse, nous ajoutons au goutte à goutte 80 ml de solution en ratio 2/1 d'un mélange de  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  (1 M) et  $MnCl_2$  (0.5 M) dans une solution de 120 ml de NaOH au pH souhaité (voir tableau 2). Pendant le processus de précipitation, une solution de 1 M de NaOH et une autre de 2 M de HCl peuvent être utilisés pour maintenir le pH à la valeur visée. La solution est agitée vigoureusement et le précipité est vieilli pendant une période de deux heures à une température de 100 °C. Après refroidissement, l'échantillon est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. Enfin, le précipité est séché dans une étuve à 100 °C pendant 12 heures.

Les poudres ont ensuite été calcinées à 500 °C pendant 1 heure sous air et refroidies à la température ambiante pour donner des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

Afin d'améliorer les propriétés structurales et magnétiques des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, nous avons changé plusieurs paramètres de synthèse comme le pH, température de synthèse et le ratio des concentrations de précurseurs R (le rapport R est la concentration des chlorures dans l'eau contenant les métaux sur la concentration de la base). Les variations de ces paramètres sont résumées dans le tableau 2. En plus de cela, nous avons varié le rapport R (0.2, 0.3 et 0.4) en fixant le pH à 12 et la température de synthèse à 60 °C (le choix de ce pH et cette température est pour voir l'influence de la variation de R de cette série avant de la généraliser pour le reste si nous remarquons un changement).

Tableau 2 : Les nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> synthétisées par coprécipitation inverse avec différents paramètres de synthèse

<b>pH/Température (R = 0.4)</b>	<b>Ambiante</b>	<b>60 °C</b>	<b>80 °C</b>	<b>100 °C</b>
<b>8</b>	Cal 500	Cal 500	Cal 500	Cal 500
<b>10</b>	Cal 500	Cal 500	Cal 500	Cal 500
<b>12</b>	Cal 500	Cal 500	Cal 500	Cal 500

En analysant ces échantillons par DRX, nous avons remarqué que toutes les poudres analysées correspondent à la phase ferrite de manganèse MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> JCPDS card No. 74-2403. La figure 3 présente le diagramme d'un échantillon synthétisé par coprécipitation inverse à un pH de 12, une température de synthèse de 80 °C, et une calcination à 500 °C. La taille moyenne des cristallites, calculée par la formule de Debye-Scherrer est de l'ordre de  $d_{DRX} = 34.9 \text{ nm}$ , et le paramètre de maille est de l'ordre de  $a = 8.4684 \text{ \AA}$  (loi de Bragg).

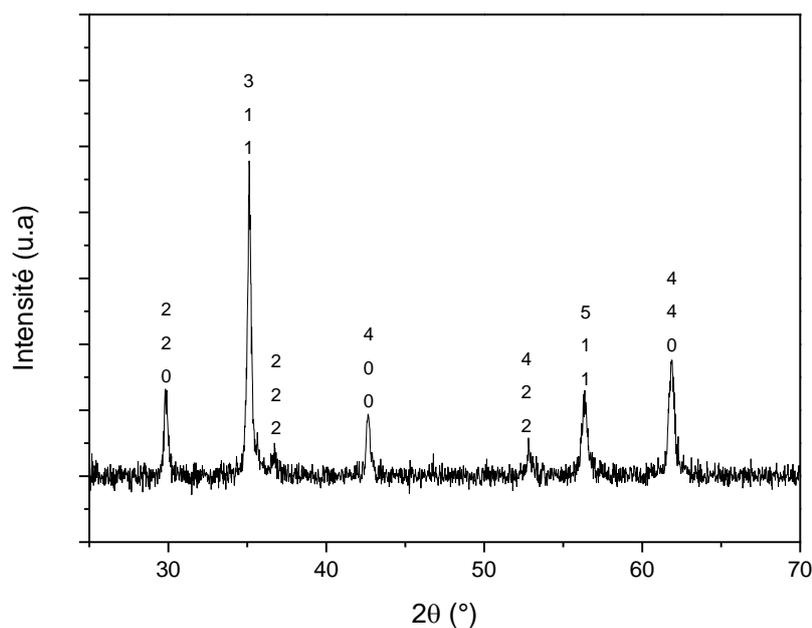


Figure 3 : Diagramme de diffraction des rayons X d'un échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation inverse avec un pH de 12, une température de 80 °C

La figure 4 présente les images TEM d'un échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation inverse avec un pH de 12, une température de 80 °C sur une échelle de 100 et 50 nm et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne dans la possibilité des cas vu que les nanoparticules sont agglomérées. D'après les images, nous constatons que la taille des nanoparticules est polydispense allant de 5 à plus de 100 nm, majoritairement centrée autour de 50 nm.

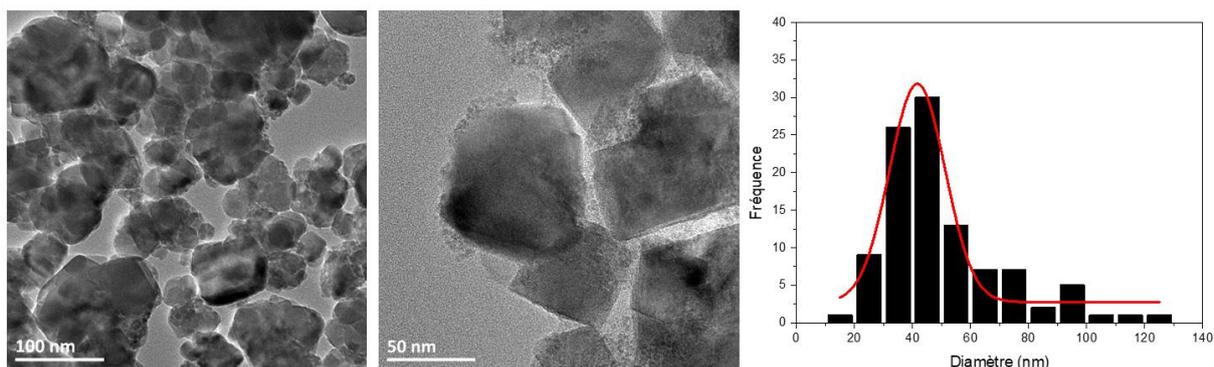


Figure 4 : Images TEM d'un échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation inverse sur une échelle de 100 et 50 nm et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne

Le tableau 3 résume les diamètres moyens obtenus par le DRX et le TEM, ainsi que le paramètre de maille. Vu que les nanoparticules sont polydispenses, le calcul de de la taille moyenne par TEM est fait par la relation :

$$d = \frac{\sum \text{taille} \times \text{fréquence}}{\text{nombre total des NPs}}$$

La valeur obtenue est :  $d = 45.7 \text{ nm}$ .

Tableau 3 : Les diamètres moyens obtenus par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille d'un échantillon  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  synthétisé par coprécipitation inverse avec un pH de 12, une température de 80 °C

$D_{\text{TEM}}$ (nm)	$D_{\text{DRX}}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
45.7	34.9	8.4684

La coprécipitation inverse nous a permis d'avoir des nanoparticules avec la phase  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , mais avec une taille polydisperse et qui dépasse la limite des nanoparticules monodomaines. Afin d'améliorer la monodispersion des nanoparticules, nous allons changer la stratégie de travail, mais toujours dans le cadre de la coprécipitation.

## II. Synthèse par coprécipitation des nanoparticules de ferrite de manganèse $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ par MIPA

La recherche de nouvelles méthodologies de coprécipitation en phase aqueuse permettant d'ajuster la taille des particules et les propriétés magnétiques reste un défi permanent.[4],[5],[6] Ce sont des questions critiques pour la conception des nanoparticules magnétiques fonctionnelles pour les applications théranostics et d'imagerie.[7],[8],[9],[10] Par exemple, dans l'administration des médicaments, l'amélioration de l'aimantation de saturation permet un transport plus efficace du support magnétique à la cible souhaitée.[11] La combinaison de la petite taille des nanoparticules, du superparamagnétisme et de l'aimantation à saturation élevée est également cruciale pour obtenir une sensibilité du signal plus élevée, ainsi que pour un meilleur contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) et pour améliorer l'efficacité de chauffage en hyperthermie magnétique.[12],[13] Cependant, à l'échelle nanométrique, une réduction de la taille des nanoparticules implique souvent une diminution de l'aimantation à saturation en raison de l'effet du spin-canting en surface.[14],[15] Ceci est particulièrement remarqué dans les nanoparticules de  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  préparées par coprécipitation, car elles présentent un désordre structural plus important en raison de la contribution accrue de la couche magnétique "morte".[16]

Pereira et al.[17] ont rapporté la synthèse de nanoparticules de  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  (M = Fe, Co, Mn) superparamagnétiques à hauts rendements grâce à une nouvelle méthodologie de coprécipitation en une étape basée sur l'utilisation d'une nouvelle génération de bases pour induire la coprécipitation des MNPs. Les alkanolamines du monoisopropanolamine (MIPA) et du diisopropanolamine (DIPA) ont été utilisées pour la première fois comme agents de coprécipitation au lieu des bases traditionnelles citées

dans la littérature (hydroxyde de sodium[18], tartrate de sodium[19] et hydroxyde de tétraméthylammonium[6]). En comparaison, des nanoparticules magnétiques de  $MFe_2O_4$  ont également été préparées dans les mêmes conditions expérimentales en utilisant la base inorganique classique l'hydroxyde de sodium NaOH. Une évaluation approfondie de l'influence des nouvelles bases sur la morphologie, la structure, la composition chimique et les propriétés magnétiques des nanomatériaux a été étudiée. En montrant le rôle de MIPA et de DIPA dans l'optimisation des caractéristiques physicochimiques des MNPs, en ce qui concerne l'ajustement de la taille des particules et le réarrangement des spins à la surface.

En se basant sur le protocole de Clara Pereira avec quelques modifications (molarités des solutions de précurseurs et agitation magnétique au lieu de celle mécanique) où nous utilisons que l'isopropanolamine (MIPA), les nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  sont préparées en utilisant le procédé de coprécipitation optimisé. Dans une synthèse typique, 20 mmol (3.24 g) de  $FeCl_3$  et 10 mmol (1.26 g) de  $MnCl_2$  ont été dissous dans 45 ml d'une solution 0.3 M de HCl et mélangés à une température de 50 °C pendant 30 minutes. Cette solution a été ajoutée rapidement à 200 ml d'une solution 3 M de MIPA (pH 11-12) à une température de 100 °C avec une agitation magnétique vigoureuse sous une atmosphère d'argon. Un précipité noir se forme immédiatement et l'agitation est poursuivie pendant 2 h à cette température sous argon. Après refroidissement, le précipité a été séparé magnétiquement, lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée. Enfin, le précipité est séché à 80 °C pendant 6 heures.

Parmi les avantages de ce procédé, on peut citer la possibilité d'avoir des nanoparticules avec la phase  $MnFe_2O_4$  recherchée sans avoir besoin d'une calcination supplémentaire.

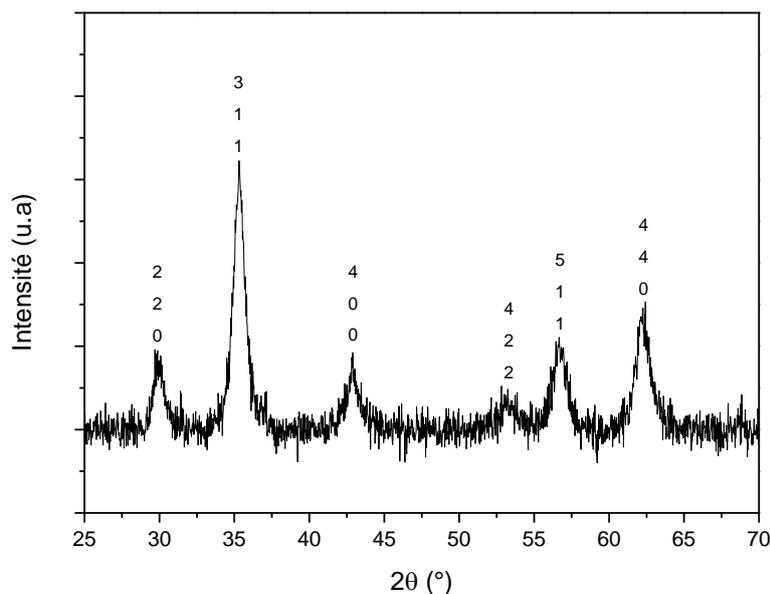


Figure 5 : diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA

Des mesures de DRX ont été réalisées pour identifier la structure cristallographique et estimer la taille des particules (figure 5). L'échantillon présenté sur le diffractogramme correspond à la structure  $MnFe_2O_4$  spinelle cubique attendue (Fd3m). La taille moyenne des cristallites calculée par la formule de Debye-Scherrer est  $d_{DRX} = 9.2 \text{ nm}$ , et le paramètre de maille par la loi de Bragg est  $a=8.4622 \text{ \AA}$ .

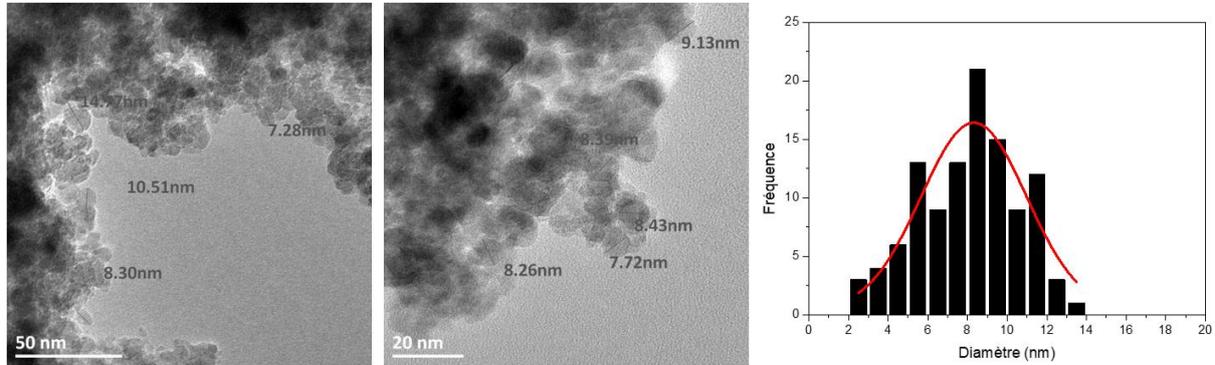


Figure 6 : Images TEM de l'échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA sur une échelle de 50 et 20 nm et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne

Les images TEM (Figure 6) révèlent que les nouvelles nanoparticules  $MnFe_2O_4$  préparées par la coprécipitation optimisée avec l'isopropanolamine (MIPA) sont presque sphériques, avec une taille moyenne de  $8.3 \pm 3.1 \text{ nm}$  avec un écart type de 37 %.

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer, le paramètre de maille calculé par la loi de Bragg ainsi que la taille estimée par les images TEM sont présentées sur le tableau 4.

Tableau 4 : Les diamètres moyens obtenus par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de l'échantillon  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX}$ (nm)	Paramètre de maille ( $\text{\AA}$ )
8.3	9,2	8.4622

De manière remarquable, ces nanoparticules présentent une taille plus petite que celles préparées par coprécipitation normale et inverse avec NaOH (respectivement 25 nm pour la coprécipitation normale et 41.4 nm pour la coprécipitation inverse) ou avec d'autres bases courantes comme l'hydroxyde de potassium KOH. Donc les nanoparticules synthétisées avec MIPA ont une taille qui a été réduite environ 3 fois par rapport à la coprécipitation normale, tandis que la réduction atteint 5 fois dans le cas de la coprécipitation inverse.

### III. Fonctionnalisation des nanoparticules de $MnFe_2O_4$

Bien que la synthèse des nanoparticules magnétiques (MNPs) ou les nanoparticules d'oxydes de fer superparamagnétiques (SPIONs) ait connu de nombreux développements significatifs, le maintien de la stabilité de ces particules pendant une longue période sans agglomération ni précipitation est une question importante. La stabilité est une exigence cruciale pour presque toutes les applications des

nanoparticules magnétiques et surtout les applications biomédicales. Particulièrement, les métaux purs tels que Fe, Co, Ni et leurs alliages métalliques, et généralement les SPIONs sont très sensibles à l'air. Ainsi, la principale difficulté pour leur utilisation provient de leur instabilité vis-à-vis de l'oxydation dans l'air, et la susceptibilité à l'oxydation devient d'autant plus grande que les particules sont petites.[20]

La stabilité des SPIONs en suspension est contrôlée par trois forces principales : (a) hydrophobe/hydrophile, (b) magnétiques et (c) de van der Waals. Les SPIONs ont tendance à s'agréger en clusters jusqu'à la taille d'un micron en suspension en raison des interactions hydrophobes entre les particules d'une taille inférieure au nm (rapport surface/volume élevé). Les clusters de taille micrométrique s'agrègent davantage en raison des interactions magnétiques dipôle-dipôle et deviennent magnétisées par les clusters voisins. En présence d'un champ magnétique externe, une aimantation supplémentaire de ces groupes peut se produire, ce qui augmente leur agrégation.[21] En général, les particules de taille nanométrique s'agglomèrent en suspension en raison des forces attractives de van der Waals afin de minimiser l'énergie de surface totale ou interfaciale. Par conséquent, une telle agrégation peut entraver l'efficacité des SPIONs dans les applications biomédicales en raison de leur surface superficielle plus basse et de leurs tailles plus grandes.[22]

Par conséquent, il est nécessaire de développer des stratégies efficaces pour améliorer la stabilité chimique des nanoparticules magnétiques. La méthode la plus simple semble être la protection par une couche impénétrable, de sorte que l'oxygène ne puisse pas atteindre la surface des particules magnétiques. Souvent, la stabilisation et la protection des particules sont étroitement liées.

Un revêtement de surface peut être exploité pour :

- Augmenter la stabilité et protéger les MNPs contre l'agglomération,
- Protéger le cœur magnétique contre l'oxydation,
- Fournir une surface réactive pour accueillir les molécules de protection ou les ligands,
- Ajouter la biocompatibilité des MNPs en limitant les interactions non spécifiques,
- Protéger les MNPs contre l'absorption et l'élimination du système réticulo-endothélial (RES), augmentant ainsi le temps de circulation sanguine.

Dans la littérature, les principaux agents d'enrobage des SPIONs sont généralement des matériaux à base de silice, de petites molécules organiques, des molécules biologiques et des polymères naturels et synthétiques.

Une stratégie couramment utilisée pour la modification de surface est la formation d'une coquille de silice, dans laquelle des molécules d'alkoxysilane ou du tétraéthyle orthosilicate sont généralement utilisées.[23] L'avantage d'un revêtement de silice est que les groupes silane peuvent être liés de manière covalente à la surface des MNPs par la réaction du groupe hydroxyle présent à la surface de l'oxyde de fer et des fonctions alkoxysilane (-Si-O-R, où R est couramment CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).[24] Une réticulation ultérieure induit la formation d'une couche de silice autour des particules. L'accumulation des MNPs d'oxyde de fer magnétiques revêtus de silane PEGylé (revêtu avec du Polyéthylène glycol) dans les

tumeurs murines a été rapportée.[25] Les SPIONs revêtues d'aminosilane ont démontré une absorption cellulaire accrue et une toxicité inférieure dans plusieurs lignées cellulaires, par rapport aux SPIONs revêtues de SiO<sub>2</sub> ou nues.[26] De plus, la modification de surface avec le 3-aminopropyltriéthoxysilane (APTES) fournit une plateforme pour la conjugaison ultérieure d'autres agents diagnostiques ou thérapeutiques aux groupes amine primaire d'APTES. De même, les coquilles d'or protègent de l'oxydation de surface et réduisent l'agglomération des MNPs en solution aqueuse.[27] Ils augmentent également la biocompatibilité des SPIONs en inhibant la formation des radicaux hydroxyles et d'espèces réactives de l'oxygène.

De petites molécules organiques sont fréquemment utilisées pour stabiliser les SPIONs magnétiques. Les molécules fréquemment utilisées sont les groupements carboxylates, les phosphates et les sulfates, en raison de leur grande affinité avec les surfaces des oxydes de fer. Ces interactions fortes entraînent une attraction ionique entre les fonctions acides des agents d'enrobage et les groupes hydroxyle des MNPs (les atomes de Fe se coordonnent avec l'eau dans des solutions aqueuses. Une surface d'oxyde de fer à fonctionnalité hydroxyle résulte de la dissociation ultérieure de l'eau. Puisque les groupes hydroxyle sont amphotères, ils réagissent avec les acides et les bases[9]). Parmi les acides carboxyliques, les acides citrique et dimercaptosuccinique sont les plus couramment utilisés.[28],[29] Ces polyacides contribuent à une suspension colloïdale stable, résultant de leur grande coordination sur la surface du métal. Malheureusement, les liaisons ioniques entre les fonctions carboxyliques et la surface de l'oxyde de fer sont labiles (fragiles ou peu stables) et peuvent être facilement rompues par l'élévation de la température ou par des composés carboxyliques présentant une plus grande affinité pour la surface. Les dérivés de phosphate et de phosphonate sont également des candidats stabilisants prometteurs, qui sont adsorbés de manière stable à la surface du métal et sont capables de former une forte interaction en solution aqueuse. La stabilisation par des molécules biologiques n'est pas une stratégie courante et implique l'application de protéines telles que l'avidine-biotine[30] ou la sérum albumine humaine[31]. Les revêtements de polymères naturels et synthétiques rendent les biocompatibilités des MNPs plus efficaces et améliorent leurs temps de circulation sanguine. En outre, les groupes fonctionnels de surface (par exemple des acides carboxyliques, des amines, des thiols, etc.) de polymères peuvent faciliter la conjugaison des ligands thérapeutiques, diagnostiques et/ou de ciblage. Le dextran est un polymère naturel largement utilisé pour le revêtement des MNPs d'oxyde de fer en raison de sa biocompatibilité et de sa biodégradabilité.[32] Ce polysaccharide peut être fortement absorbé à la surface des SPIONs par les fortes liaisons hydrogène formées entre les groupes hydroxyle présents sur les chaînes du polymère et la surface des noyaux d'oxyde de fer.[33] Plusieurs agents de contraste d'IRM précliniques ont été produits avec un enrobage de dextrane ou des dérivés de dextrane tels que le carboxydextrane (CD) et le carboxyméthyl-dextrane (CMD).[34] Bien que le dextrane soit un polymère naturel favorable, d'autres polymères tels que le chitosan, la gélatine, l'alginate et le pullulane peuvent également être utilisés comme agents stabilisants. L'acide polylactique est un autre polymère

naturel et biodégradable qui peut être utilisé pour la préparation de suspensions de colloïdes stables d'un diamètre hydrodynamique typique compris entre 10 et 180 nm.[35]

Le PEG (Polyéthylène glycol) est un polymère biocompatible synthétique très utilisé pour le revêtement des MNPs. La PEGylation améliore le temps de circulation sanguine, l'hydrophilie et la biocompatibilité des nanoporteurs. De plus, le PEG peut être couplé à d'autres polymères pour augmenter les propriétés hydrophiles des nanoporteurs.[36] Les micelles magnétiques polymères composées de copolymères de poly( $\epsilon$ -caprolactone)- $\beta$ -PEG entourant le cœur des SPIONs ont montré une augmentation des relaxivités  $r_2$  et du contraste de l'image en IRM.[37] Parmi les autres polymères synthétiques utilisés pour enrober les MNPs, on peut citer, entre autres, l'alcool polyvinylique (PVA),[38] le polystyrène,[39] la polyvinylpyrrolidone,[40] l'acide polyacrylique (PAA),[41] la polyéthylénimine[42] et une variété de leurs copolymères.

Les revêtements polymères améliorent le profil pharmacocinétique des SPIONs, tout en adaptant leurs comportements dans les applications biomédicales. Le revêtement des SPIONs peut être effectué via plusieurs approches, notamment le revêtement *in situ*, l'adsorption post-synthèse ou le greffage post-synthèse. Les deux premières méthodes forment un revêtement qui encapsule uniformément le noyau de la MNP, alors que dans la méthode de greffage post-synthèse, les groupes terminaux de polymères sont ancrés à la surface de la MNP, formant des extensions en forme de brosse.

Le revêtement est un facteur déterminant de la stabilité des SPIONs de ferrite en solution et dans les milieux physiologiques. La stabilité des MNPs  $MFe_2O_4$  ( $M = Fe, Mn, Zn, \text{etc.}$ ) est compromise dans les conditions ambiantes par oxydation en  $MFeO_3$  ou par dissolution en milieu acide (c'est pourquoi la synthèse des MNPs de ferrite est réalisée dans des conditions anaérobies ou milieu inerte). Au contraire, les MNPs de  $MFeO_3$  sont chimiquement stables dans les environnements alcalins ou acides.[43] En outre, l'oxydation des MNPs magnétiques par les ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) entraîne une perte des propriétés magnétiques. Le greffage ou le revêtement est utilisé pour augmenter la stabilité des SPIONs. Mais, lorsque des matériaux non magnétiques sont utilisés pour revêtir les SPIONs, une diminution de l'aimantation à saturation peut se produire.[44]

La présence des sels dans la solution favorise l'agrégation des SPIONs colloïdales par neutralisation des charges de surface.[45],[46] Bien que la présence des traces d'acides organiques déstabilise la dispersion des SPIONs, une concentration élevée en acides organiques améliore la stabilité colloïdale (électrostatique) et la tolérance au sel de la dispersion magnétique en masquant les propriétés de surface originales des SPIONs et en les surchargeant.[47] Ainsi, l'agrégation des SPIONs induite par les sels peut être inhibée par l'addition d'acides organiques ou des surfactants à la solution.[48] En outre, dans les solutions colloïdales, on observe une agrégation des SPIONs en raison de leur rapport surface/volume extrêmement élevé et de leur grande énergie de surface avec des forces de van der Waals magnétiques et à longue portée.[49] Par conséquent, la stabilité colloïdale des SPIONs dépend de la nature du revêtement ainsi que des conditions environnementales telles que la force ionique, le pH et les propriétés spécifiques des milieux.[46],[50]

A part l'augmentation du temps de circulation sanguine à travers les revêtements qui conduit à une concentration plus disponible des NPs pour cibler le tissu d'intérêt, l'accumulation active des SPIONs dans le site ciblé peut être améliorée par une ingénierie de surface avec des molécules de vecteurs reconnaissant les cellules. Par exemple, Huh et al.[51] ont modifié des nanocristaux magnétiques avec l'herceptine, un anticorps ciblant le cancer, et ont utilisé ces bioconjugués comme sondes d'IRM pour la surveillance *in vivo* de cellules cancéreuses humaines implantées chez des souris vivantes. Une fonctionnalisation plus poussée de ces sondes à nanocristaux avec des anticorps marqués avec un colorant fluorescent permet la détection optique *in vitro* et *ex vivo* simultanée du cancer ainsi que l'IRM *in vivo*.

Parmi tous les matériaux de fonctionnalisation cités ci-dessus, nous avons choisi de travailler avec du dextran, ou plus précisément un de ses dérivées : le carboxyméthyl-dextran (CMD). En plus de ces avantages mentionnés en haut, on peut aussi ajouter que le CMD est un polymère ayant une meilleure affinité pour les MNPs d'oxyde de fer que le dextran (par l'intermédiaire de groupes carboxylates) et son attraction à la surface des nanoparticules conduit à leur meilleure stabilité en solution en raison du faible point isoélectrique.[52] Costo et al. ont montré que l'échantillon revêtu avec du CMD montre une amélioration des propriétés magnétiques.[53]

Au début, nous avons commencé notre étude par plusieurs types de fonctionnalisations avec du dextran en adaptant la synthèse avec coprécipitation des SPIONs de  $MnFe_2O_4$  avec MIPA utilisée précédemment avec les travaux de Hauser et al.[54] et Shaterabadi et al.[55] avec plusieurs modifications (type de précurseurs, traitement thermique, protocole, etc.). La liste des expériences faites, qui sont décrites sur la figure 7, est comme suit :

- Synthèse en *one-pot* 1 : ajout du dextran avec la base de MIPA avant de le mélanger avec les chlorures de fer et de manganèse,
- Synthèse en *one-pot* 2 : mélange du dextran avec les chlorures de fer et manganèse avant de les ajouter à la base de MIPA,
- Synthèse en *one-pot* 3 : mettre une solution du dextran solubilisé dans de l'eau distillé dans le ballon et ajouter simultanément les chlorures de fer et manganèse, et la base de MIPA,
- Synthèse en *two-steps* : Ajout de la solution du dextran aux NPs de  $MnFe_2O_4$  lavées par décantation magnétiques et centrifugation. Le mélange est laissé agitation magnétique pendant 24 ou 48 heures à température ambiante.

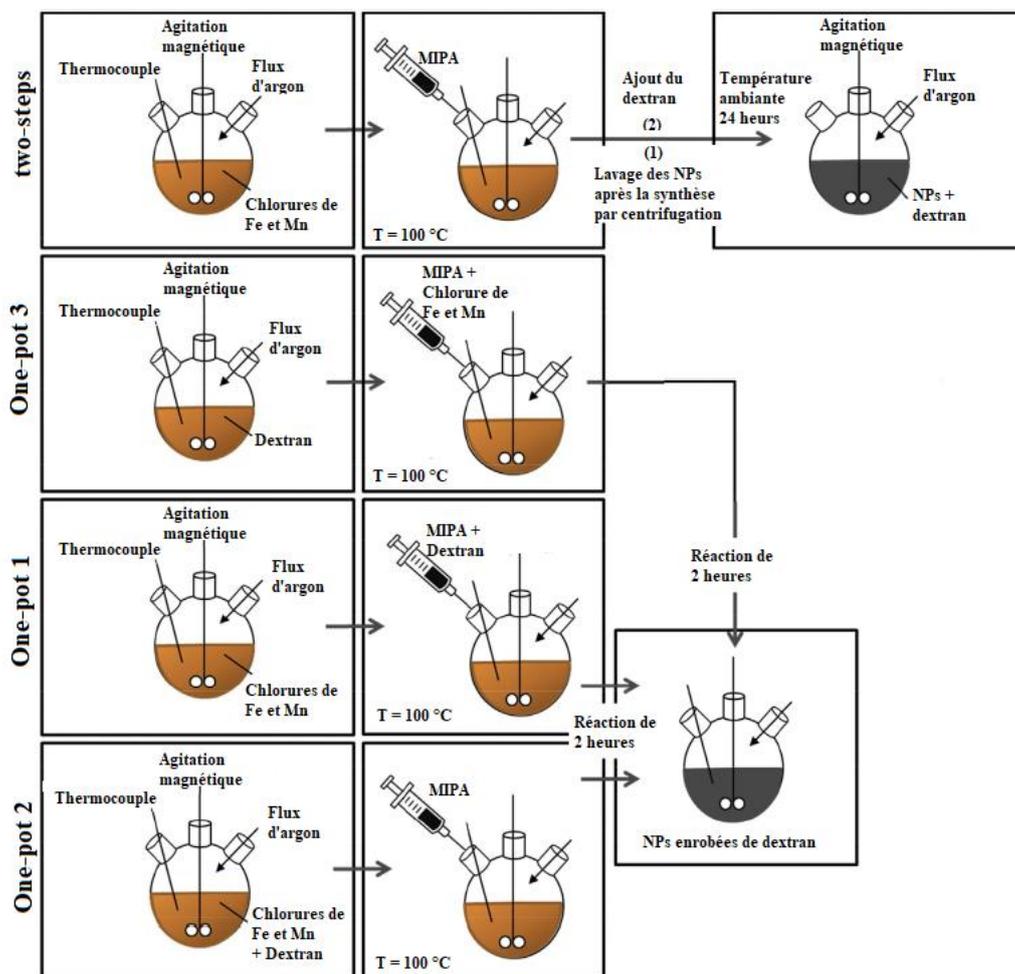


Figure 7 : Schéma des méthodes de la synthèse par coprécipitation et la fonctionnalisation par dextran des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

En analysant ces échantillons, nous avons remarqué l'oxydation des NPs fonctionnalisées en *one-pot* (où apparaît des pics de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Tandis que ceux fonctionnalisées en *two-steps* ne sont pas stables (les NPs précipitent directement après l'arrêt de l'agitation) et par analyse infrarouge, nous remarquons l'absence des pics de dextran (qui ressemble à la poudre initiale).

Pour y remédier, nous avons choisi de travailler avec du CMD comme polymère de fonctionnalisation (vu ses avantages que nous avons cités avant[34]). En s'inspirant de différents protocoles dans la littérature,[56],[57] mais qui nécessitent beaucoup de temps ou des procédés complexes pour la fonctionnalisation, nous avons élaboré un protocole au sein de notre laboratoire qui est simple et pas couteux en matière de temps. Dans un premier temps, nous avons mis 100 mg de NPs de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (synthétisées avec MIPA) dans une solution de 200 ml 1 M d'acide nitrique, puis nous mettons le mélange dans un sonicateur pendant 10 minutes avec une puissance de 30 % (120 W). Une fois la surface des NPs est chargée positivement, nous décantons les NPs à l'aide d'un aimant puissant de Néodyme. Nous écartons le surnageant pour ajouter, aux NPs, une solution de 200 ml d'eau distillé où nous dissolvons 100 mg du sodium de CMD et nous remettons le mélange dans le sonicateur avec la même puissance pendant 10 minutes. Enfin, nous obtenant une solution très stable.

Dans ce protocole, nous avons mis nos NPs dans une solution d'acide nitrique dans le but de charger leur surface positivement avec les ions  $H^+$  qui proviennent de l'acide (donc la surface des NPs qui était sous forme de  $R-OH$  devient  $R-OH_2^+$ ) pour ensuite réagir avec le CMD (qui va être sous forme de  $R-COO^-$ ). Ce qui va conduire à l'adsorption des molécules de CMD sur la surface des NPs.[58]

Nous prenons une goutte de la solution des NPs fonctionnalisée avec du CMD, que nous allons nommer MFO@CMD, et nous l'analysons avec la microscopie TEM.

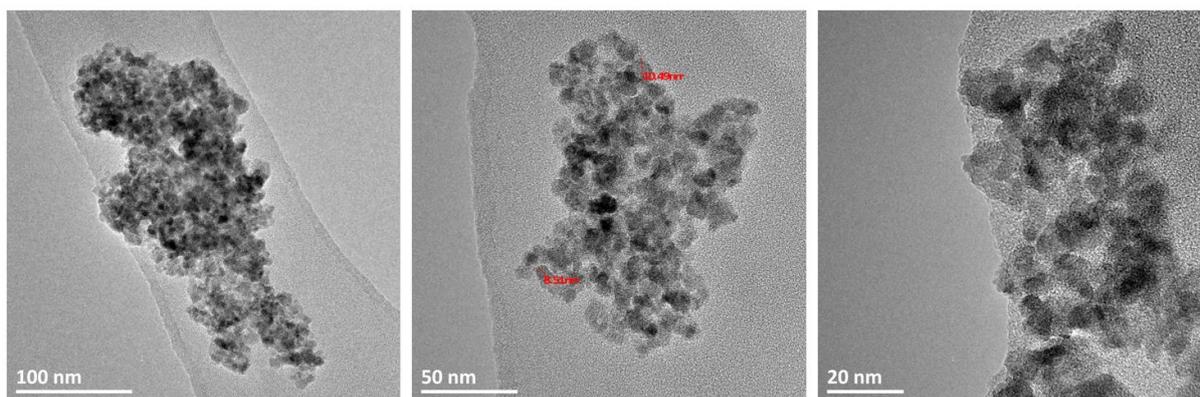


Figure 8 : Les images TEM de l'échantillon MFO@CMD sur différentes échelles 100, 50 et 20 nm

D'après les images TEM présentées sur la figure 8, nous remarquons que les NPs sont un peu moins agglomérées qu'avant la fonctionnalisation. La solution (agrégats) est très stable même en la séchant, cependant on n'a pas pu récupérer la poudre à cause de la cristallisation du CMD sur les parois du bécher.

Pour remédier à ce problème nous avons pensé à l'acétone, souvent utilisé pour la purification des sucres et des amidons (agent de précipitation).[59]

Dans une procédure typique, nous prenons 100 ml de la solution MFO@CMD et nous ajoutons 200 ml d'acétone (le ratio MFO@CMD : acétone est 1 : 2). Nous laissons la solution finale pendant 12 heures jusqu'à précipitation de l'échantillon. Nous écartons le surnageant pour récupérer l'échantillon et le sécher à une température de 60 °C jusqu'à obtention d'une poudre que nous allons nommer MFO@CMD-p.

En analysant la poudre obtenue par diffraction des rayons X, présentée sur la figure 9, nous remarquons que l'échantillon présenté sur le diffractogramme correspond à la structure  $MnFe_2O_4$  spinelle cubique attendue (Fd3m) et les pics correspondent à *JCPDS card No. 74-2403*. La taille moyenne des cristallites calculée par la formule de Debye-Scherrer est  $d_{DRX} = 8.3 \text{ nm}$ , et le paramètre de maille par la loi de Bragg est  $a = 8.3884 \text{ \AA}$ . Ces valeurs sont proches de ceux décrits dans la littérature.[17]

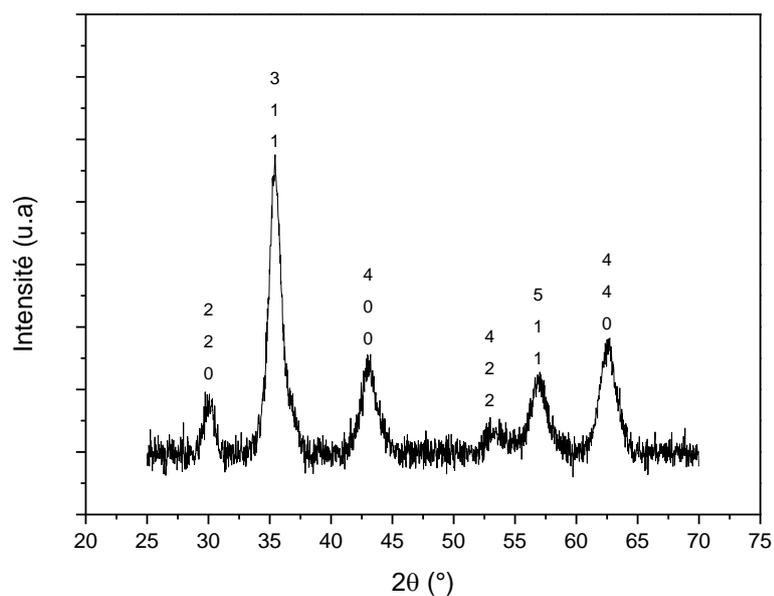


Figure 9 : diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon MFO@CMD-p

En dispersant la poudre MFO@CMD-p dans l'eau distillée pour vérifier la stabilité de notre solution colloïdale, nous avons obtenu deux cas de figures qui sont présentés sur la figure 10 que nous allons nommer MFO@CMD-sol1 et MFO@CMD-sol2.

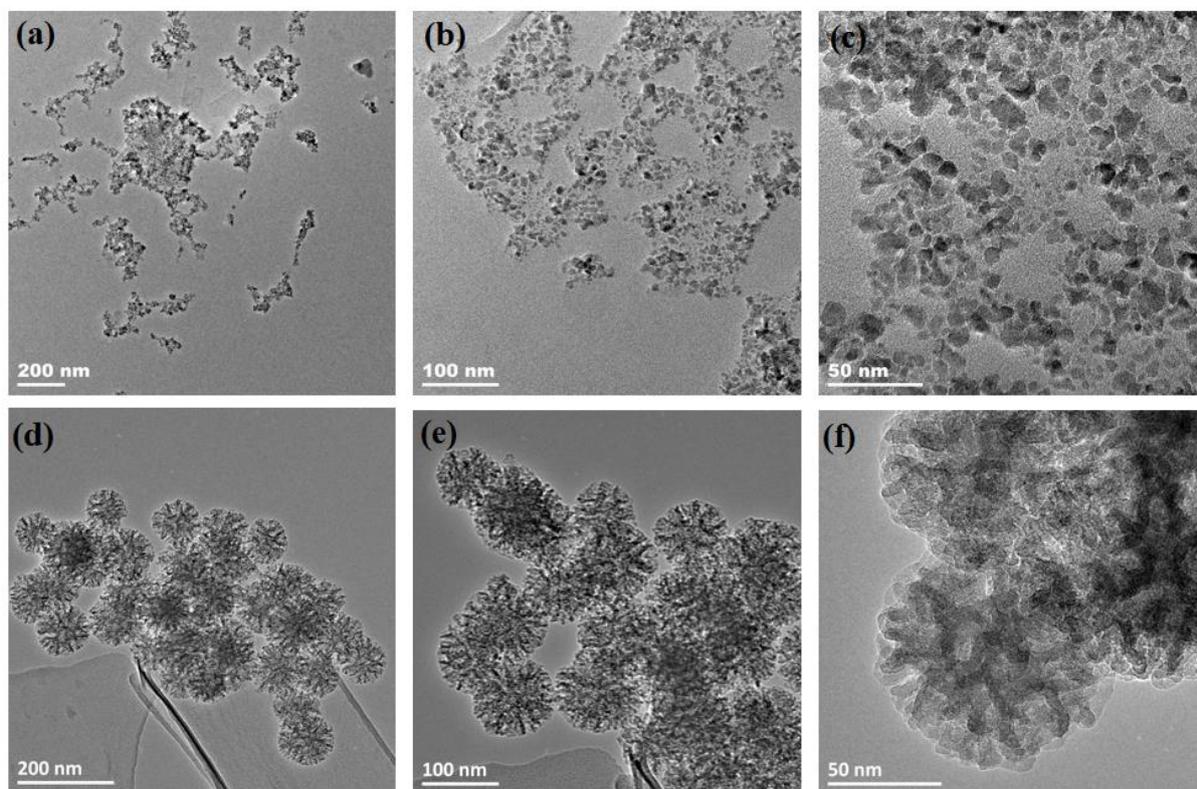


Figure 10 : Les images TEM des échantillons MFO@CMD-sol1 (a, b et c) et MFO@CMD-sol2 (d, e et f) sur différentes échelles

D'après les images TEM, le premier échantillon MFO@CMD-sol1 montre des NPs fonctionnalisées et bien dispersées. Et c'est le but recherché depuis le début, une solution colloïdale stable de NPs fonctionnalisées par du CMD. Quant au deuxième échantillon MFO@CMD-sol2, nous avons obtenu un type inhabituel de nanoparticules dans la littérature en ce qui concerne les MNPs de ferrite. La figure 9 (d, e et f) montre plutôt des nanoparticules mésoporeuses appelées des stellates (On trouve souvent dans littérature des nanoparticules ou des stellates de silice qui ressemble à cette forme).[60] Leur taille moyenne est dans les environs de 100 nm.

Pour s'assurer que c'est bien le CMD qui est la source de la forme des stellates, nous avons fait un test d'échantillon blanc, où nous avons fait le même protocole utilisé pour synthétiser les stellates en l'absence de nanoparticules. Nous avons constaté que le CMD dans ces conditions, se présente sur des morphologies presque sphériques. Donc nous supposons que les stellates sont des nanoparticules de CMD où les NPs de  $MnFe_2O_4$  sont piégées à l'intérieur. Ces NPs organiques de CMD sont présentées sur la figure 11.

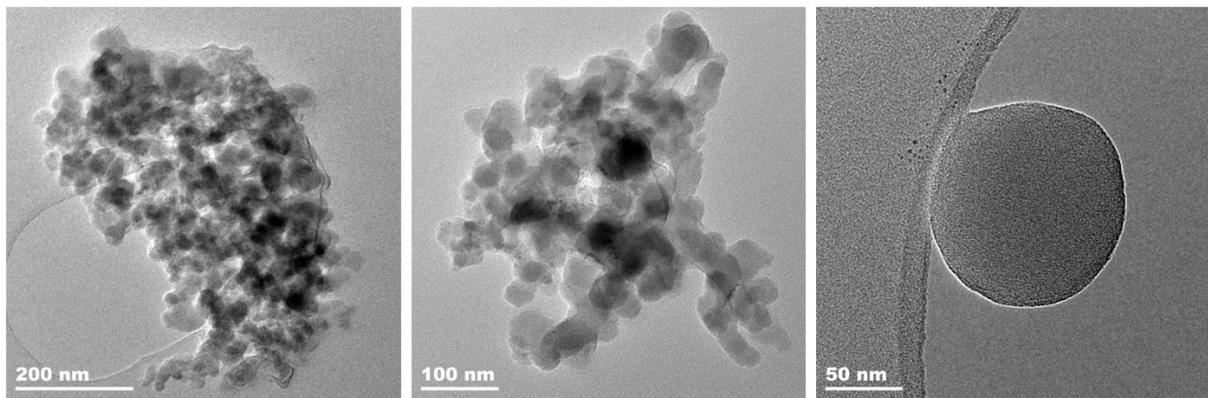


Figure 11 : Les images TEM de l'échantillon blanc synthétisé avec du CMD

- **Conclusion :**

Malgré l'échec aux premiers essais de fonctionnalisation avec du dextran, nous avons réussi à fonctionnaliser nos nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  avec du CMD, un des dérivées du dextran, avec une grande stabilité dans une solution aqueuse, via un protocole innovant et simple. En plus nous avons obtenu des nanoparticules appelées stellates qui sont rares dans la catégorie d'oxydes de fer. Elles se sont formées en présence de CMD pour donner cette forme de taille moyenne de 100 nm. Ces NPs nécessitent plus d'investigations et d'analyses (par exemple la cartographie chimique par STEM-EDX de différents éléments chimiques pour savoir la position de  $MnFe_2O_4$  par rapport au CMD) pour bien comprendre leur mécanisme de formation et aussi pour maîtriser leur taille pour les essayer dans l'application d'IRM.

## IV. Propriétés magnétiques des nanoparticules de ferrite de manganèse $MnFe_2O_4$ synthétisées par coprécipitation et fonctionnalisées

### 1. Résultats

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA et NaOH sont présentés dans la Figure 12.

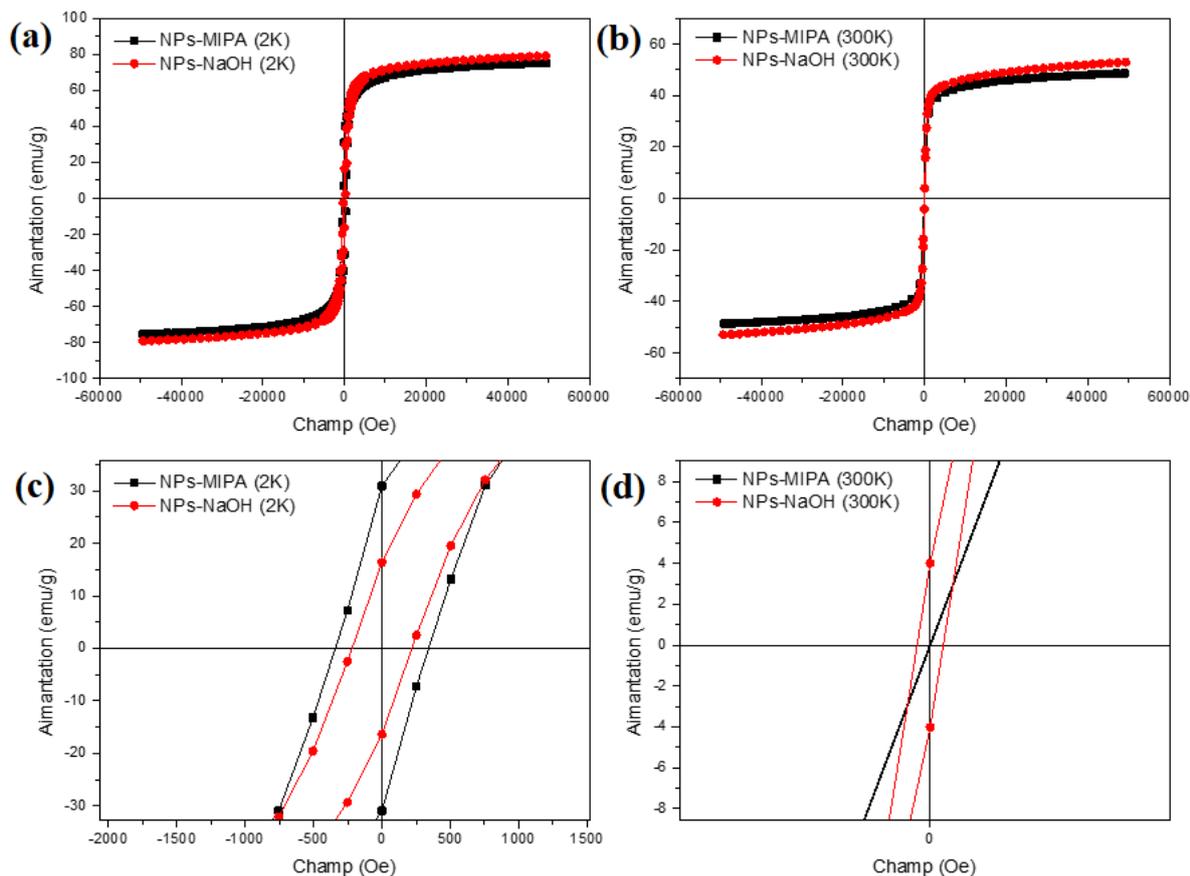


Figure 12 : Courbes d'aimantation des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  synthétisées par coprécipitation avec MIPA et NaOH en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs présentent un comportement superparamagnétique ( $H_C$  est presque nul), et surtout à température ambiante, qui correspond à des NPs monodomaines. On voit très bien que l'aimantation de saturation  $M_S$  pour NPs-MIPA et NPs-NaOH sont très proche dans les deux température (75,20 emu/g et 79,08 emu/g à 2 K, et 48,63 emu/g et 52,92 emu/g à 300 K pour NPs-MIPA et NPs-NaOH respectivement). Donc de là, nous pouvons voir l'intérêt de l'utilisation de MIPA pour avoir des SPIONs de  $MnFe_2O_4$  de petite taille et sans calcination pour avoir des bonnes propriétés magnétiques. Aussi, nous pouvons proposer que la forte augmentation de  $M_S$  lorsque la taille des NPs diminue, soit liée au rôle joué par MIPA sur la surface des NPs en diminuant l'épaisseur des couches mortes (magnétiquement).

De plus, si l'on prend en compte la quantité de la matière organique déterminée par l'ATG, les valeurs de  $M_s$  pour l'échantillon à base de MIPA augmente jusqu'à 25%, devenant même supérieures à celles avec NaOH. Ces propriétés étonnantes indiquent que les alcanolamines telles que le MIPA permettent d'ajuster l'aimantation de saturation à des valeurs plus élevées. Il est à noter que ces résultats magnétiques sont en général meilleurs que ceux rapportés dans la littérature pour les SPIONs de taille identique synthétisés par la méthode de coprécipitation avec d'autres bases.[17]

La figure 13 montre la courbe de l'aimantation en fonction de la température mesurée avec les procédures ZFC et FC de  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA (a) et NaOH (b) dans la plage de températures comprise entre 4 et 400 K sous un champ magnétique appliqué de 100 Oe.

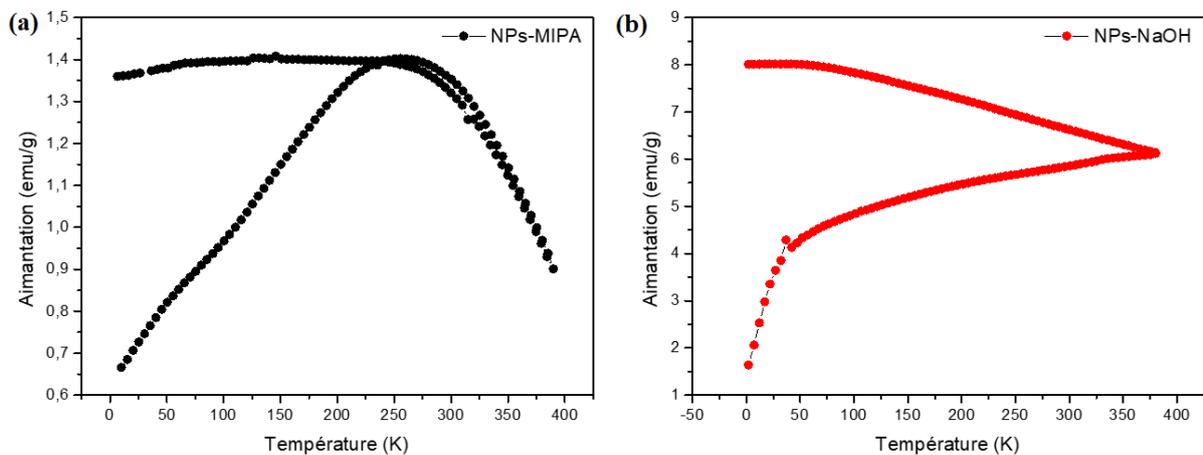


Figure 13 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC de  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA et NaOH sous un champ de 100 Oe

Les NPs préparés avec MIPA sont superparamagnétiques (SPM) à température ambiante (300 K), comme indiqué par la convergence totale des courbes ZFC et FC (Figure 13a), qui ne se bifurquent qu'à basse température.[61] En revanche, l'échantillon synthétisé avec NaOH reste bloqué jusqu'à la température ambiante.

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA, nues (ou sans revêtement) et fonctionnalisées par CMD sont présentés dans la Figure 14.

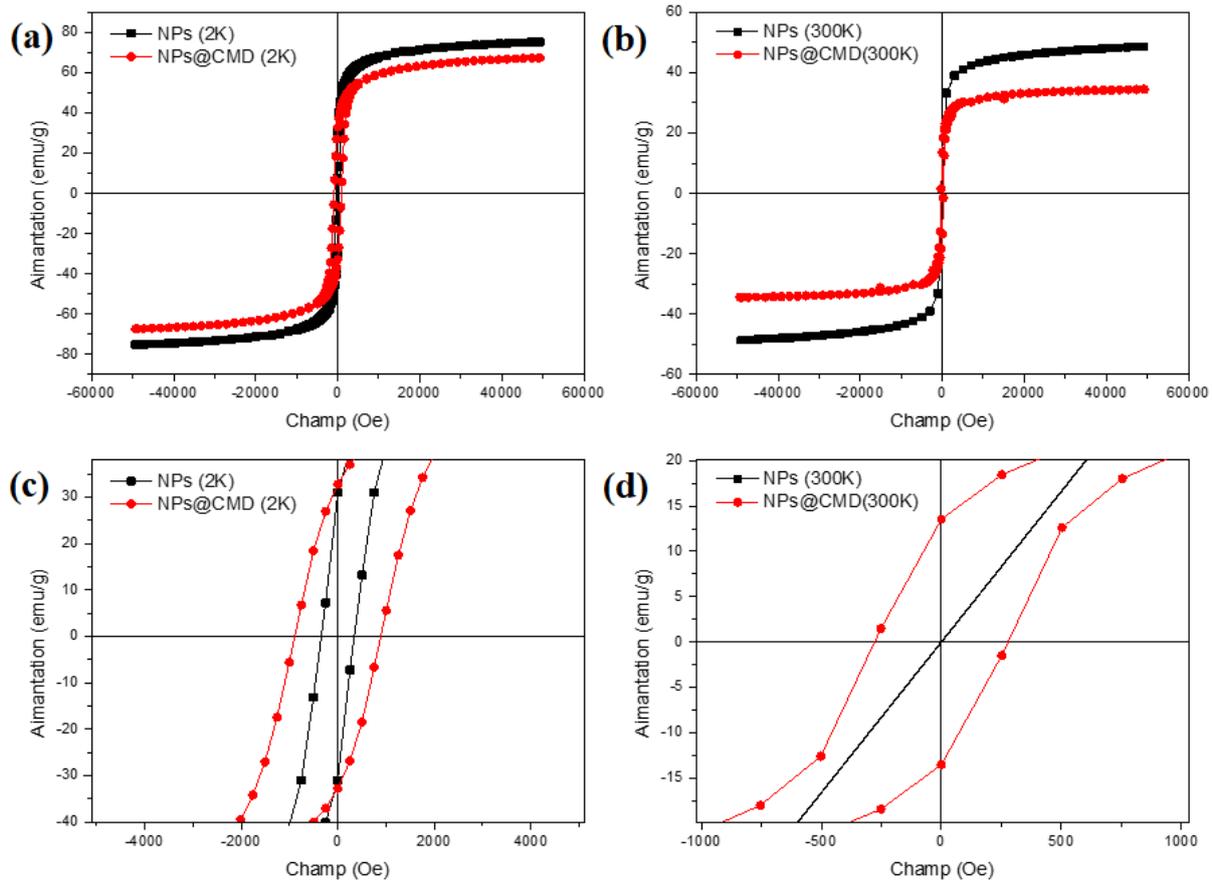


Figure 14 : Courbes d'aimantation des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  synthétisées par coprécipitation avec MIPA, nues et fonctionnalisées par CMD en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs présentent un comportement superparamagnétique ( $H_c$  est presque nul pour les NPs nues et 250 Oe pour les NPs fonctionnalisées mais reste une valeur faible), et surtout à température ambiante, qui correspond à des NPs monodomaines. Les valeurs de  $M_S$  sont 75,20 emu/g et 67,31 emu/g à 2 K, et 48,63 emu/g et 34,48 emu/g à 300 K pour NPs et NPs@CMD respectivement. Nous constatons une légère diminution de  $M_S$  de l'ordre de 10 % à 2K et 30 % à 300 K, contrairement à plusieurs cas dans la littérature où la diminution dépasse 50 %.[62]

La figure 15 montre la courbe de l'aimantation en fonction de la température mesurée avec les procédures ZFC et FC de  $MnFe_2O_4$  synthétisé par coprécipitation avec MIPA, nues (a) et fonctionnalisées avec du CMD (b) dans la plage de températures comprise entre 4 et 400 K sous un champ magnétique appliqué de 100 Oe.

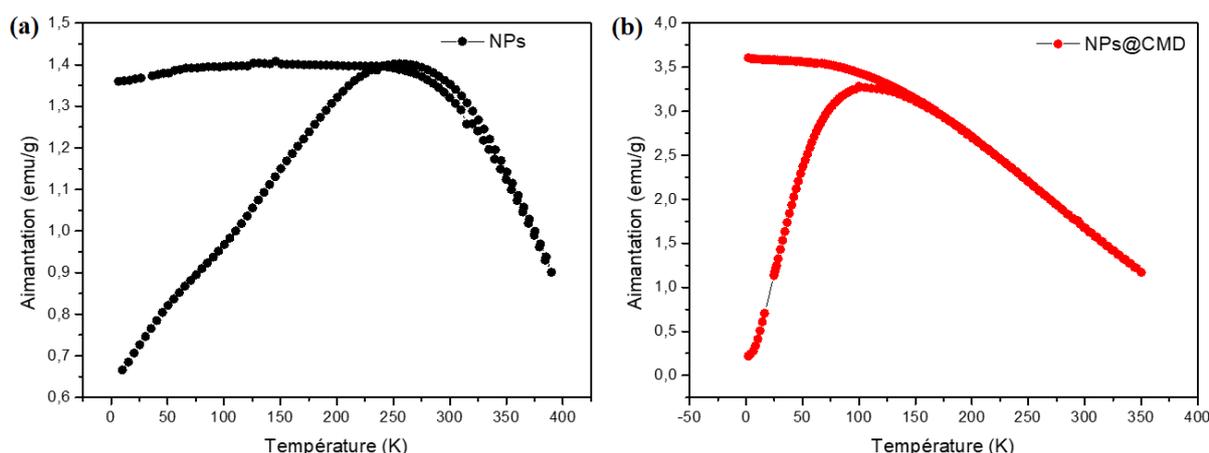


Figure 15 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  synthétisées par coprécipitation avec MIPA, nues (a) et fonctionnalisées par CMD (b) sous un champ de 100 Oe

Nous constatons que dans les deux types de NPs sont superparamagnétiques à température ambiante (300 K), comme indiqué par la convergence totale des courbes ZFC et FC, et la bifurcation à basse température. En revanche, La fonctionnalisation a permis de baisser la température de blocage  $T_B$  de 250 à 100 K. Cette diminution peut être due à l'augmentation de la taille hydrodynamique des nanoparticules après fonctionnalisation, vu que la température de blocage diminue avec l'augmentation de la taille.[63]

Le tableau 5 résume les valeurs de champ coercitif, aimantation de rémanence, aimantation de saturation et température de blocage des nanoparticules synthétisées par coprecipitation et fonctionnalisées.

Tableau 5 : champ coercitif  $H_c$ , aimantation rémanente  $M_r$ , aimantation de saturation  $M_s$  à 2 K et 300 K et température de blocage  $T_B$  des échantillons NPs-NaOH, NPs-MIPA et NPs@CMD

Echantillon	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$T_B$ (K)
	2 K	2 K	2 K	300 K	300 K	300 K	
NPs-NaOH	219,32	16,41	79,06	50	0,15	52,92	-
NPs-MIPA	341,96	30,93	75,20	0	0	48,62	260
NPs@CMD	897,20	32,77	67,31	279,71	13,62	34,48	110

La valeur du diamètre des NPs peut être estimé à partir de la relation suivante :

$$25 k_B T_B = K V_{NP}$$

Où  $k_B$  est la constante de Boltzmann,  $T_B$  est la température de blocage,  $K$  est constante d'anisotropie et  $V_{NP}$  est le volume de la nanoparticule qui est égal à  $\frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{\pi}{6}d^3$  si la nanoparticule est sphérique.

Pour calculer la constante d'anisotropie, on utilise la relation suivante :  $H_C = \frac{0.64 K}{M_S}$ , où l'aimantation de saturation est en emu/cm<sup>3</sup>. Pour convertir le M<sub>S</sub>, nous avons besoin de la masse volumique de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> qui est égale à 4.96 g/cm<sup>3</sup> (d'après Inorganic Solid Phases, Springer Materials Online Database). La valeur de K est donnée en J/m<sup>3</sup>, pour enfin calculer le volume de la nanoparticule.

### **Conclusion :**

Les travaux présentés dans ce chapitre ont comme but d'étudier les nanoparticules de ferrite de manganèse MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> synthétisées par la voie de coprécipitation, en essayant d'améliorer et optimiser les paramètres de synthèse pour avoir des nanoparticules superparamagnétiques de petite taille et monodisperses. Les protocoles de synthèses classiques avec la base d'hydroxyde de sodium NaOH n'ont pas menés aux résultats voulus, c'est pour cette raison que nous avons changé de stratégie.

Les nanoparticules superparamagnétiques de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> de taille moyenne de 8,32 nm ont été synthétisées par une nouvelle voie de coprécipitation aqueuse en une étape basée sur l'utilisation d'alcanolamines comme base. La méthodologie décrite fournit une voie simple, polyvalente et économique pour la synthèse à haut rendement des NPs de MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> présentant des propriétés magnétiques améliorées avec de petites particules. MIPA a un rôle prépondérant dans le processus de coprécipitation car ils ont servi de base et simultanément à la complexation, ce qui a pour effet de limiter la croissance des nanoparticules et d'obtenir un ordre de spin de surface plus élevé.

En utilisant notre protocole élaboré au sein de notre laboratoire, nous avons réussi à fonctionnaliser les NPs de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> avec du carboxyméthyl de dextan (CMD). En plus de ça, nous avons obtenu les stellates MFO@CMD qui sont très intéressantes vu que cette morphologie est rare pour ce type de matériaux et nécessitent donc plus d'analyses (STEM-EDX) pour comprendre le mécanisme de leur formation.

Enfin, tous ces échantillons sont prévus pour une utilisation en diagnostic, donc des mesures de relaxivité sont nécessaires pour voir leur efficacité autant d'agents de contraste pour l'IRM.

## Références :

- [1] R. Massart, Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media, *IEEE Trans. Magn.* 17 (1981) 1247–1248. doi:10.1109/TMAG.1981.1061188.
- [2] F. Huixia, C. Baiyi, Z. Deyi, Z. Jianqiang, T. Lin, Preparation and characterization of the cobalt ferrite nano-particles by reverse coprecipitation, *J. Magn. Magn. Mater.* 356 (2014) 68–72. doi:10.1016/j.jmmm.2013.12.033.
- [3] I. Malaescu, A. Lungu, C.N. Marin, P. Vlazan, P. Sfirloaga, G.M. Turi, Experimental investigations of the structural transformations induced by the heat treatment in manganese ferrite synthesized by ultrasonic assisted co-precipitation method, *Ceram. Int.* 42 (2016) 16744–16748. doi:10.1016/j.ceramint.2016.07.147.
- [4] G. Gnanaprakash, S. Ayyappan, T. Jayakumar, J. Philip, B. Raj, Magnetic nanoparticles with enhanced  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> phase transition temperature, *Nanotechnology.* 17 (2006) 5851–5857. doi:10.1088/0957-4484/17/23/023.
- [5] G. Gnanaprakash, J. Philip, T. Jayakumar, B. Raj, Effect of digestion time and alkali addition rate on physical properties of magnetite nanoparticles, *J. Phys. Chem. B.* 111 (2007) 7978–7986. doi:10.1021/jp071299b.
- [6] J. Santoyo Salazar, L. Perez, O. De Abril, L. Truong Phuoc, D. Ihiwakrim, M. Vazquez, J.M. Greneche, S. Begin-Colin, G. Pourroy, Magnetic iron oxide nanoparticles in 10-40 nm range: Composition in terms of magnetite/maghemite ratio and effect on the magnetic properties, *Chem. Mater.* 23 (2011) 1379–1386. doi:10.1021/cm103188a.
- [7] D. Ho, X. Sun, S. Sun, Monodisperse magnetic nanoparticles for theranostic applications, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 875–882. doi:10.1021/ar200090c.
- [8] H. Bin Na, I.C. Song, T. Hyeon, Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents, *Adv. Mater.* 21 (2009) 2133–2148. doi:10.1002/adma.200802366.
- [9] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R.N. Muller, Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2064–2110. doi:10.1021/cr068445e.
- [10] O. Veiseh, J.W. Gunn, F.M. Kievit, C. Sun, C. Fang, J.S.H. Lee, M. Zhang, Inhibition of tumor-cell invasion with chlorotoxin-bound superparamagnetic nanoparticles, *Small.* 5 (2009) 256–264. doi:10.1002/smll.200800646.
- [11] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M.R. Ibarra, J. Santamaría, Magnetic nanoparticles for drug delivery The potential of magnetic NPs stems from the intrinsic properties of their magnetic cores combined with their drug loading capability and the biochemical properties that can be bestowed on them by means of a suitab, 2 (2007) 22–32. <https://pdfs.semanticscholar.org/1844/8eb43dc235f82cb591983bc8df5ed799984c.pdf>.
- [12] H. Hosseinkhani, M. Hosseinkhani, K. Subramani, A. Simchi, S. Laurent, W.S. Journeay, S. Boutry, M. Mahmoudi, Magnetic Resonance Imaging Tracking of Stem Cells in Vivo Using Iron Oxide Nanoparticles as a Tool for the Advancement of Clinical Regenerative Medicine, *Chem. Rev.* 111 (2010) 253–280. doi:10.1021/cr1001832.
- [13] D. Yoo, J.H. Lee, T.H. Shin, J. Cheon, Theranostic magnetic nanoparticles, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 863–874. doi:10.1021/ar200085c.
- [14] Y.W. Jun, J.H. Lee, J. Cheon, Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 47 (2008) 5122–5135.

doi:10.1002/anie.200701674.

- [15] Y.-W. Jun, J.-W. Seo, J. Cheon, ChemInform Abstract: Nanoscaling Laws of Magnetic Nanoparticles and Their Applicabilities in Biomedical Sciences, ChemInform. 39 (2008). doi:10.1002/chin.200822266.
- [16] A.L. X. Battle, N. Pérez, P. Guardia, O. Iglesias, Magnetic nanoparticles with bulk-like properties, J. Appl. Phys. 109 (2011) 3329–3332. doi:10.1002/pssa.200405486.
- [17] C. Pereira, A.M. Pereira, C. Fernandes, M. Rocha, R. Mendes, A. Guedes, P.B. Tavares, J. Grene, P. Arau, C. Freire, Superparamagnetic MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Co, Mn) Nanoparticles : Tuning the Particle Size and Magnetic Properties through a Novel One-Step Coprecipitation Route Joa o, Chem. Mater. 24 (2012) 1496–1504. doi:10.1021/cm300301c.
- [18] R.G. Ciocarlan, A. Pui, D. Gherca, C. Virlean, M. Dobromir, V. Nica, M.L. Craus, I.N. Gostin, O. Caltun, R. Hempelman, P. Cool, Quaternary M<sub>0.25</sub>Cu<sub>0.25</sub>Mg<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Ni, Zn, Co, Mn) ferrite oxides: Synthesis, characterization and magnetic properties, Mater. Res. Bull. 81 (2016) 63–70. doi:10.1016/j.materresbull.2016.05.001.
- [19] A.K. Nikumbh, R.A. Pawar, D. V. Nighot, G.S. Gugale, M.D. Sangale, M.B. Khanvilkar, A. V. Nagawade, Structural, electrical, magnetic and dielectric properties of rare-earth substituted cobalt ferrites nanoparticles synthesized by the co-precipitation method, J. Magn. Magn. Mater. 355 (2014) 201–209. doi:10.1016/j.jmmm.2013.11.052.
- [20] A.H. Lu, E.L. Salabas, F. Schüth, Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application, Angew. Chemie - Int. Ed. 46 (2007) 1222–1244. doi:10.1002/anie.200602866.
- [21] I.W. Hamley, Nanotechnologie mit weichen Materialien, Angew. Chemie. 115 (2003) 1730–1752. doi:10.1002/ange.200200546.
- [22] C. Buzea, I.I. Pacheco, K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases. 2 (2007) MR17–MR71. doi:10.1116/1.2815690.
- [23] A.G. Roca, R. Costo, A.F. Rebolledo, S. Veintemillas-Verdaguer, P. Tartaj, T. González-Carreño, M.P. Morales, C.J. Serna, Progress in the preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, J. Phys. D. Appl. Phys. 42 (2009). doi:10.1088/0022-3727/42/22/224002.
- [24] H. Lee, M.K. Yu, S. Park, S. Moon, J.J. Min, Y.Y. Jeong, H.-W. Kang, S. Jon, Thermally Cross-Linked Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Application as a Dual Imaging Probe for Cancer in Vivo, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 12739–12745. doi:10.1021/ja072210i.
- [25] E.K.U. Larsen, T. Nielsen, T. Wittenborn, H. Birkedal, T. Vorup-Jensen, M.H. Jakobsen, L. Ostergaard, M.R. Horsman, F. Besenbacher, K.A. Howard, J. Kjems, Size-dependent accumulation of pegylated silane-coated magnetic iron oxide nanoparticles in murine tumors, ACS Nano. 3 (2009) 1947–1951. doi:10.1021/nn900330m.
- [26] X.M. Zhu, Y.X.J. Wang, K.C.F. Leung, S.F. Lee, F. Zhao, D.W. Wang, J.M.Y. Lai, C. Wan, C.H.K. Cheng, A.T. Ahuja, Enhanced cellular uptake of aminosilane-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles in mammalian cell lines, Int. J. Nanomedicine. 7 (2012) 953–964. doi:10.2147/IJN.S28316.
- [27] H. Maleki, A. Simchi, M. Imani, B.F.O. Costa, Size-controlled synthesis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles and their surface coating by gold for biomedical applications, J.

- Magn. Magn. Mater. 324 (2012) 3997–4005. doi:10.1016/j.jmmm.2012.06.045.
- [28] N. Fauconnier, J.N. Pons, J. Roger, A. Bee, Thiolation of maghemite nanoparticles by dimercaptosuccinic acid, *J. Colloid Interface Sci.* 194 (1997) 427–433. doi:10.1006/jcis.1997.5125.
- [29] M. Răcuci, D.E. Creangă, A. Airinei, Citric-acid-coated magnetite nanoparticles for biological applications, *Eur. Phys. J. E.* 21 (2006) 117–121. doi:10.1140/epje/i2006-10051-y.
- [30] J.A. Park, J.J. Lee, I.S. Kim, B.H. Park, G.H. Lee, T.J. Kim, H.C. Ri, H.J. Kim, Y. Chang, Magnetic and MR relaxation properties of avidin-biotin conjugated superparamagnetic nanoparticles, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 313–314 (2008) 288–291. doi:10.1016/j.colsurfa.2007.04.172.
- [31] Q. Quan, J. Xie, H. Gao, M. Yang, F. Zhang, G. Liu, X. Lin, A. Wang, H.S. Eden, S. Lee, G. Zhang, X. Chen, HSA coated iron oxide nanoparticles as drug delivery vehicles for cancer therapy, *Mol. Pharm.* 8 (2011) 1669–1676. doi:10.1021/mp200006f.
- [32] Y.T. Lee, K. Woo, K. Choi, Preparation of Water-Dispersible and Biocompatible Iron Oxide Nanoparticles for MRI Agent, *Adsorpt. J. Int. Adsorpt. Soc.* 7 (2008) 2008–2011.
- [33] S.L. Easo, P. V. Mohanan, Dextran stabilized iron oxide nanoparticles: Synthesis, characterization and in vitro studies, *Carbohydr. Polym.* 92 (2013) 726–732. doi:10.1016/j.carbpol.2012.09.098.
- [34] J.E. Rosen, L. Chan, D. Bin Shieh, F.X. Gu, Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 8 (2012) 275–290. doi:10.1016/j.nano.2011.08.017.
- [35] S.J. Lee, J.R. Jeong, S.C. Shin, J.C. Kim, Y.H. Chang, Y.M. Chang, J.D. Kim, Nanoparticles of magnetic ferric oxides encapsulated with poly(D,L lactide-co-glycolide) and their applications to magnetic resonance imaging contrast agent, *J. Magn. Magn. Mater.* 272–276 (2004) 2432–2433. doi:10.1016/j.jmmm.2003.12.416.
- [36] C. Prashant, M. Dipak, C.T. Yang, K.H. Chuang, D. Jun, S.S. Feng, Superparamagnetic iron oxide - Loaded poly (lactic acid)-d- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate copolymer nanoparticles as MRI contrast agent, *Biomaterials.* 31 (2010) 5588–5597. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.03.070.
- [37] H. Ai, C. Flask, B. Weinberg, X. Shuai, M.D. Pagel, D. Farrell, J. Duerk, J. Gao, Magnetite-loaded polymeric micelles as ultrasensitive magnetic-resonance probes, *Adv. Mater.* 17 (2005) 1949–1952. doi:10.1002/adma.200401904.
- [38] M. Mahmoudi, A. Simchi, M. Imani, A.S. Milani, P. Stroeve, Optimal design and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with polyvinyl alcohol for targeted delivery and imaging, *J. Phys. Chem. B.* 112 (2008) 14470–14481. doi:10.1021/jp803016n.
- [39] Y. Wang, X. Teng, J.S. Wang, H. Yang, Solvent-free atom transfer radical polymerization in the synthesis of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@polystyrene core-shell nanoparticles, *Nano Lett.* 3 (2003) 789–793. doi:10.1021/nl034211o.
- [40] S.H.C. H. Y. Lee, N. H. Lim, J. A. Seo, S. H. Yuk, B. K. Kwak, G. Khang, H. B. Lee, Preparation and magnetic resonance imaging effect of polyvinylpyrrolidone coated iron oxide nanoparticles, *J. Biomed. Mater. Res.* 5 (2006) 546–553. doi:10.1002/jbmb.
- [41] Y.Y. Xu, M. Zhou, H.J. Geng, J.J. Hao, Q.Q. Ou, S. Da Qi, H.L. Chen, X.G. Chen, A simplified

- method for synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA nanoparticles and its application for the removal of basic dyes, *Appl. Surf. Sci.* 258 (2012) 3897–3902. doi:10.1016/j.apsusc.2011.12.054.
- [42] S.C. McBain, H.H.P. Yiu, A. El Haj, J. Dobson, Polyethyleneimine functionalized iron oxide nanoparticles as agents for DNA delivery and transfection, *J. Mater. Chem.* 17 (2007) 2561–2565. doi:10.1039/b617402g.
- [43] W. Wu, Q. He, C. Jiang, Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface functionalization strategies, *Nanoscale Res. Lett.* 3 (2008) 397–415. doi:10.1007/s11671-008-9174-9.
- [44] S.A. Gómez-Lopera, R.C. Plaza, A. V. Delgado, Synthesis and characterization of spherical magnetite/biodegradable polymer composite particles, *J. Colloid Interface Sci.* 240 (2001) 40–47. doi:10.1006/jcis.2001.7579.
- [45] C. Schweiger, C. Pietzonka, J. Heverhagen, T. Kissel, Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)-g-poly(ethylene glycol) for potential biomedical application: Synthesis, stability, cytotoxicity and MR imaging, *Int. J. Pharm.* 408 (2011) 130–137. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.046.
- [46] F.N. Al-Deen, C. Selomulya, T. Williams, On designing stable magnetic vectors as carriers for malaria DNA vaccine, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 102 (2013) 492–503. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.09.026.
- [47] E. Tombácz, M. Szekeres, A. Hajdú, I.Y. Tóth, R.A. Bauer, D. Nesztor, E. Illés, I. Zupkó, L. Vékás, Colloidal stability of carboxylated iron oxide nanomagnets for biomedical use, *Period. Polytech. Chem. Eng.* 58 (2014) 3–10. doi:10.3311/PPch.7285.
- [48] X. Sun, P. Ma, X. Cao, L. Ning, Y. Tian, C. Ren, Positive hyaluronan/PEI/DNA complexes as a target-specific intracellular delivery to malignant breast cancer., *Drug Deliv.* 16 (2009) 357–362. doi:10.1080/10717540903059549.
- [49] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, B. Von Rechenberg, Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system, *J. Magn. Mater.* 293 (2005) 483–496. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.064.
- [50] W.R. Viali, E. Da Silva Nunes, C.C. Dos Santos, S.W. Da Silva, F.H. Aragón, J.A.H. Coaquira, P.C. Morais, M. Jafelicci, PEGylation of SPIONs by polycondensation reactions: A new strategy to improve colloidal stability in biological media, *J. Nanoparticle Res.* 15 (2013). doi:10.1007/s11051-013-1824-x.
- [51] Y.M. Huh, Y.W. Jun, H.T. Song, S. Kim, J.S. Choi, J.H. Lee, S. Yoon, K.S. Kim, J.S. Shin, J.S. Suh, J. Cheon, In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 12387–12391. doi:10.1021/ja052337c.
- [52] A. Repko, D. Nižňanský, I. Matulková, M. Kalbáč, J. Vejpravová, Hydrothermal preparation of hydrophobic and hydrophilic nanoparticles of iron oxide and a modification with CM-dextran, *J. Nanoparticle Res.* 15 (2013). doi:10.1007/s11051-013-1767-2.
- [53] R. Costo, M.P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, Improving magnetic properties of ultrasmall magnetic nanoparticles by biocompatible coatings, *J. Appl. Phys.* 117 (2015) 1–8. doi:10.1063/1.4908132.
- [54] A.K. Hauser, R. Mathias, K.W. Anderson, J. Zach Hilt, The effects of synthesis method on the physical and chemical properties of dextran coated iron oxide nanoparticles, *Mater. Chem. Phys.* 160 (2015) 177–186. doi:10.1016/j.matchemphys.2015.04.022.

- [55] Z. Shaterabadi, G. Nabiyouni, M. Soleymani, High impact of in situ dextran coating on biocompatibility, stability and magnetic properties of iron oxide nanoparticles, *Mater. Sci. Eng. C*. 75 (2017) 947–956. doi:10.1016/j.msec.2017.02.143.
- [56] M. Carmen Bautista, O. Bomati-Miguel, M. Del Puerto Morales, C.J. Serna, S. Veintemillas-Verdaguer, Surface characterisation of dextran-coated iron oxide nanoparticles prepared by laser pyrolysis and coprecipitation, *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005) 20–27. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.038.
- [57] H. Basti, L. Ben Tahar, L.S. Smiri, F. Herbst, S. Nowak, C. Mangeney, S. Ammar, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* Surface modification of  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles by grafting from poly- ( hydroxyethylmethacrylate ) and poly- ( methacrylic acid ): Qualitative and quantitative analysis of the polymeric, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 490 (2016) 222–231. doi:10.1016/j.colsurfa.2015.11.013.
- [58] M. Creixell, A.P. Herrera, M. Latorre-Esteves, V. Ayala, M. Torres-Lugo, C. Rinaldi, The effect of grafting method on the colloidal stability and in vitro cytotoxicity of carboxymethyl dextran coated magnetic nanoparticles, *J. Mater. Chem.* 20 (2010) 8539–8547. doi:10.1039/c0jm01504k.
- [59] R.G.P. Viera, G.R. Filho, R.M.N. de Assunção, C. da Carla, J.G. Vieira, G.S. de Oliveira, Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose, *Carbohydr. Polym.* 67 (2007) 182–189. doi:10.1016/j.carbpol.2006.05.007.
- [60] L. Xiong, X. Du, B. Shi, J. Bi, F. Kleitz, S.Z. Qiao, Tunable stellate mesoporous silica nanoparticles for intracellular drug delivery, *J. Mater. Chem. B*. 3 (2015) 1712–1721. doi:10.1039/c4tb01601g.
- [61] C. Pereira, A.M. Pereira, P. Quaresma, P.B. Tavares, E. Pereira, J.P. Araújo, C. Freire, Superparamagnetic  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> nanoparticles: A novel support for the immobilization of [VO(acac)<sub>2</sub>], *Dalt. Trans.* 39 (2010) 2842–2854. doi:10.1039/b920853d.
- [62] F. Dai, M. Du, Y. Liu, G. Liu, Q. Liu, X. Zhang, Folic acid-conjugated glucose and dextran coated iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for diagnosis and treatment response of rheumatoid arthritis, *J. Mater. Chem. B*. 2 (2014) 2240–2247. doi:10.1039/c3tb21732a.
- [63] J.P. Singh, G. Dixit, R.C. Srivastava, H.M. Agrawal, V.R. Reddy, A. Gupta, Observation of bulk like magnetic ordering below the blocking temperature in nanosized zinc ferrite, *J. Magn. Magn. Mater.* 324 (2012) 2553–2559. doi:10.1016/j.jmmm.2012.03.045.

# Chapitre 4 : Synthèse par décomposition thermique, caractérisations et échange de ligand des nanoparticules de $MnFe_2O_4$

Dans cette étude, nous avons commencé par la synthèse par décomposition thermique des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  par des stéarates commerciaux. Pour ensuite passer à la synthèse des oléates mixtes de métaux. A partir de ces oléates, nous allons étudier des séries de nanoparticules de  $M_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  substituées et des core-shell  $M_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  (avec  $M = Mg, Ca$ ). Dans chacune de ces études, nous nous sommes intéressés à l'optimisation des précurseurs organométalliques et des paramètres de synthèse et dans le but d'améliorer la morphologie, la distribution de taille et les propriétés magnétiques des nanoparticules. Enfin l'échange de ligands de nos nanoparticules avec un autre protocole innovant avec le même polymère biocompatible (CMD).

## I. Synthèse de $MnFe_2O_4$ par décomposition thermique avec les stéarates commerciaux

### 1. Choix du précurseur : Stéarate de Fe et Mn

Deux types différents de systèmes précurseurs organométalliques peuvent être utilisés : (i) les systèmes à deux sources où des précurseurs et des oxydants supplémentaires (par exemple, l'oxyde de triméthylamine  $(CH_3)_3NO$ ) sont introduits pour une oxydation contrôlée, ou (ii) des précurseurs à source unique possédant des ligands organiques et des liaisons métal-oxygène (par exemple, les cupoferronate[1], l'acétylacétonate de fer[2], les stéarates[3], le pentacarbonyle de fer  $Fe(CO)_5$ [4] et les complexes d'oléate de fer[5]).

Les synthèses de décomposition thermique peuvent à leur tour être classées en fonction du précurseur organométallique utilisé et si elles sont ou non chauffées avec le solvant (heating-up) ou injectés à chaud lorsque le solvant a atteint une température appropriée (hot-injection). Les acétylacétonates de fer  $[Fe(acac)_3]$  et les pentacarbonyles de fer  $[Fe(CO)_5]$  sont généralement utilisés dans les réactions "hot-injection"[6][7][8] où l'objectif est d'injecter rapidement le précurseur dans un solvant à haute température pour induire une nucléation rapide. Par contre, dans la méthode "heating-up" mise au point par Hyeon et ses collaborateurs,[5] un oléate de fer  $[Fe(OA)_3]$ , où  $OA =$

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-]$ , est amené à la température de réaction à une vitesse constante. Lorsque la température augmente, l'oléate de fer subit une série d'étapes de décomposition.

Baaziz et al.[9] se sont plutôt orientés vers l'utilisation d'un précurseur commercial pour garantir un niveau de reproductibilité suffisant. Ils ont choisi d'utiliser le stéarate de fer, qui présente une structure très similaire à l'oléate de fer mais est composé d'un ion de fer bivalent ( $\text{Fe}^{2+}$ ) lié à des ligands de stéarate ( $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COO}^-$ ).

Nous allons donc commencer notre étude par travailler avec les stéarates de fer et de manganèse commerciaux (figure 1) pour synthétiser nos nanoparticules de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ .

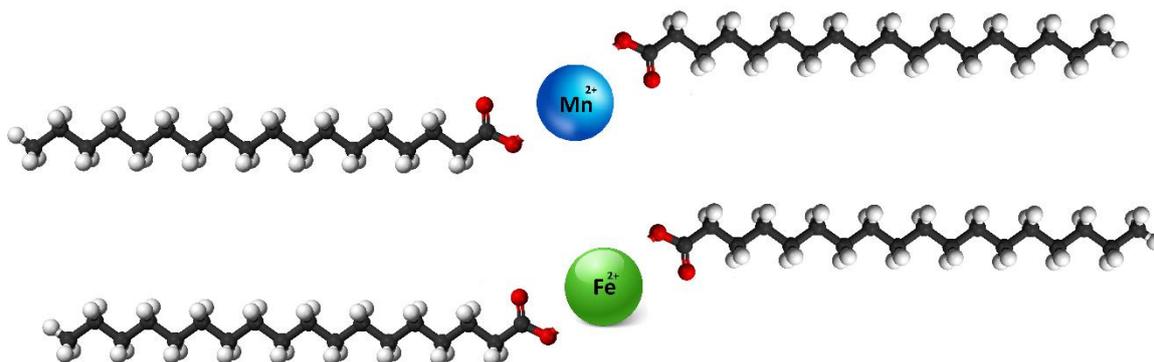


Figure 1 : Présentation des précurseurs organométalliques de stéarates de Fer et de Manganèse

Ces précurseurs ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et par analyse thermogravimétrique sous air (ATG). La Figure 2 présente le spectre infrarouge (IR) des stéarates de fer et manganèse. Pour le stéarate de fer, les deux bandes à  $2915\text{ cm}^{-1}$  et  $2848\text{ cm}^{-1}$  sont, respectivement, associées aux élongations asymétriques et symétriques des liaisons  $\nu(\text{C-H})$  des chaînes alkyles.

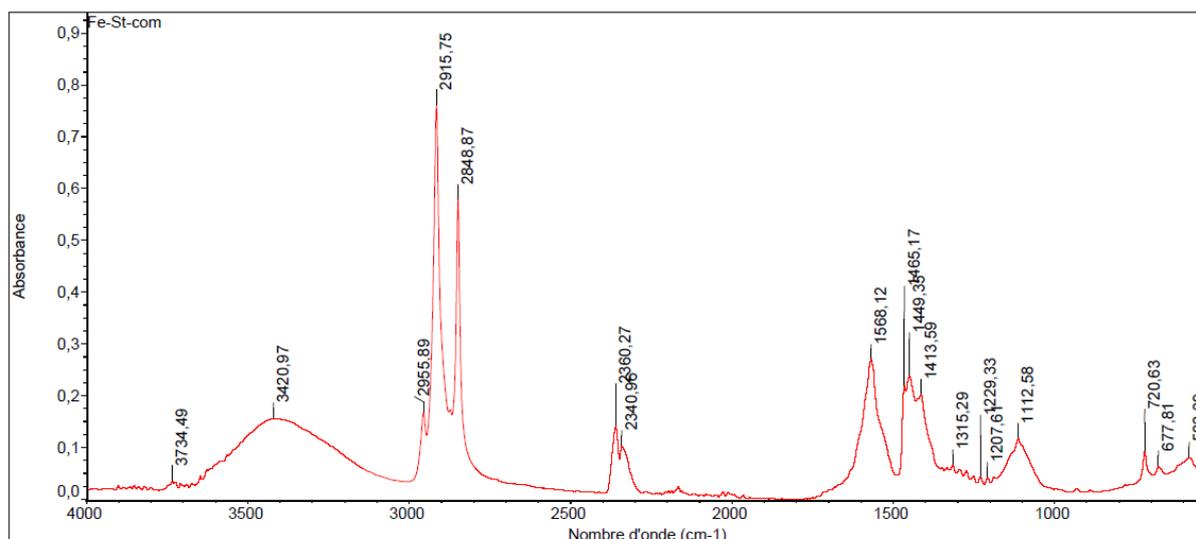


Figure 2 : Spectre infrarouge du stéarate de fer

Les deux bandes à  $1568\text{ cm}^{-1}$  et  $1449\text{ cm}^{-1}$  sont attribuées respectivement aux élongations asymétriques et symétriques des groupements carboxylates  $\nu(\text{COO}^-)$ . La différence ( $\Delta$ ) entre ces deux bandes est directement liée au mode de coordination du carboxylate à la surface des oxydes[10],[11] ou des métaux[12][13]. Une grande différence ( $200\text{-}300\text{ cm}^{-1}$ ) correspond à une interaction de type monodentate, une différence dans la gamme  $140\text{-}200\text{ cm}^{-1}$  à une interaction de type bidentate pontant et une plus petite différence ( $< 110\text{ cm}^{-1}$ ) au bidentate chélate.[14] Ces différents modes de coordinations sont schématisés dans la Figure 3.

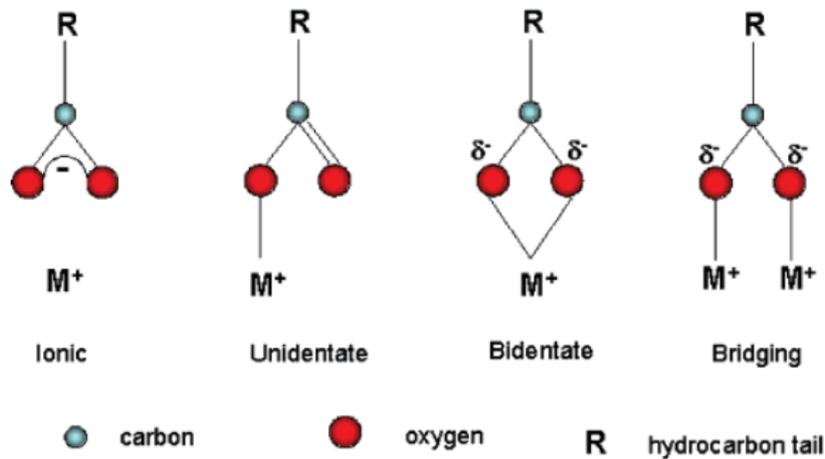


Figure 3 : Modes de coordination des carboxylates métalliques à la surface des nanoparticules de ferrites (pour la simplicité, le métal monovalent est montré au lieu du trivalent)

Dans notre cas, la différence entre les deux bandes est de  $119\text{ cm}^{-1}$ , ce qui suggère une interaction de type "bridging" entre les carboxylates et le fer dans le stéarate de fer. Enfin, le spectre infrarouge de ce complexe présente une bande large entre  $400$  et  $750\text{ cm}^{-1}$  avec en particulier un bande très fine et intense à  $720\text{ cm}^{-1}$ , attribuée à l'élongation des liaisons  $\nu(\text{Fe-O})$ . [15][16]

L'analyse thermogravimétrique (ATG) du stéarate de fer et de manganèse est effectuée sous air avec une rampe de température de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $800^\circ\text{C}$ .

En effet, les courbes d'ATG montrent que la décomposition des précurseurs se produit sur la large plage de températures comprise entre  $200$  et  $400^\circ\text{C}$ . La courbe d'ATG du stéarate de Fe est similaire à celle du complexe oléate de fer, qui a été largement étudié. [17],[18],[19],[20],[14],[21] La première perte de masse vers  $250^\circ\text{C}$  correspond à l'étape de nucléation et correspond à la dissociation de l'oléate de fer conduisant à la formation de monomères (les monomères, unités de construction minimales des nanocristaux d'oxyde de fer, sont supposés être des espèces intermédiaires telles que les clusters d'oxo de fer, dont la concentration augmente au fur et à mesure que la réaction progresse). [17][22] À cette première étape de décomposition, la concentration en monomère augmente et la germination se déroule comme prévu par le modèle de La Mer. [23] La croissance des NPs est favorisée par la décomposition du complexe de fer continu avec l'augmentation de la température (dans la plage de  $200$  à  $400^\circ\text{C}$  à partir de l'ATG). Ce taux de croissance dépendant de la température est

soutenu par l'augmentation de la taille des NPs avec la température de réaction (par exemple le point d'ébullition des solvants), en particulier avec les solvants à base d'alcène.[17]

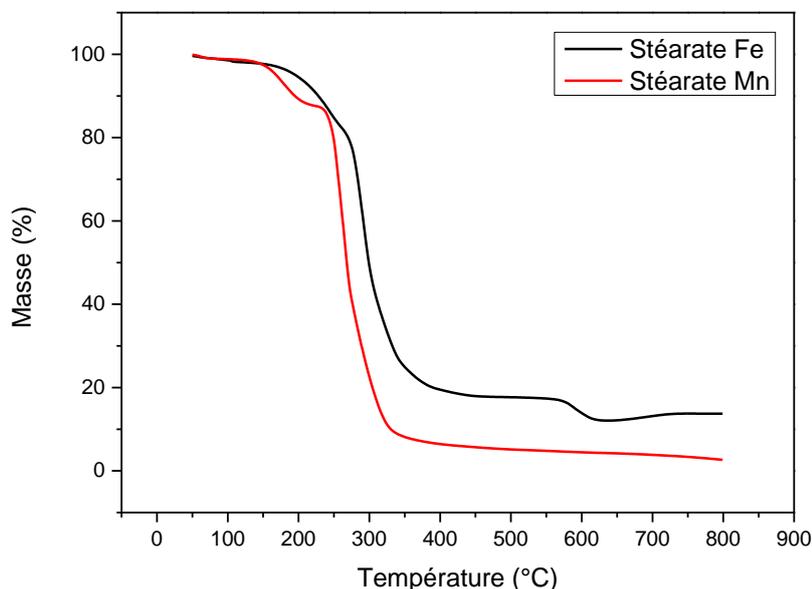


Figure 4 : Courbes d'ATG du stéarate de fer (ligne noire) et du stéarate de manganèse (ligne rouge)

La comparaison des courbes d'ATG des stéarates de fer et de manganèse (figure 4) montre clairement que le stéarate de manganèse se décompose à une température inférieure à celle du stéarate de fer et que l'étape de nucléation des NPs se produit à une température supérieure à 300 °C.

## 2. Synthèse de $MnFe_2O_4$ avec les stéarates :

### 1.1. Protocole standard de synthèse des nanoparticules de $MnFe_2O_4$

La procédure de synthèse est inspirée du travail de Baaziz et al.[9]. Tout d'abord, 1,38 g (2,22 mmol) de Fe(stéarate) (9,47% de Fe, Strem Chemicals), 0,69 g (1,11 mmol) de Mn(stéarate)<sub>2</sub> (ISALTIS), 1,024 ml (3,33 mmol) d'acide oléique (Carl Roth) comme ligand (ratio ligand/précurseurs = 1/1), 20 ml d'octadécène (90%, Sigma Aldrich) en tant que solvant ont été mis dans un ballon bicol de 50 ml. Ensuite, le contenu a été mélangé par agitation magnétique et maintenu à 130 °C pendant 30 minutes pour évaporer les traces résiduelles d'eau ou d'éthanol. Ensuite, la température augmente jusqu'à 318 °C (point d'ébullition de l'octadécène) avec une vitesse de chauffage de 5 °C/min avec réfrigération et a été maintenue à cette température pendant 1 heure à l'air libre (figure 5).

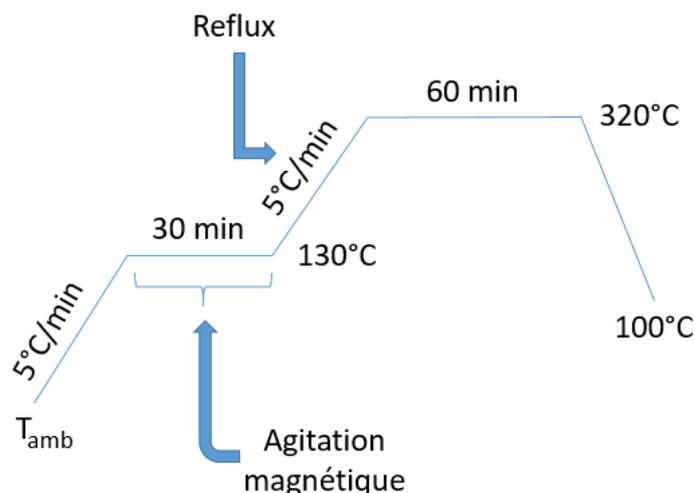


Figure 5 : Schéma représentatif du protocole standard de traitement thermique pour la synthèse de nos NPs de  $MnFe_2O_4$  avec les paliers de températures et la vitesse de chauffage

Le contrôle et le suivi de la température sont assurés par un thermocouple plongé dans la solution et lié à un ordinateur (Figure 6). La formation des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  est identifiée par le changement de la couleur orange foncé de la solution initiale (couleur caractéristique du mélange des stéarates de fer et manganèse) vers la couleur noire.

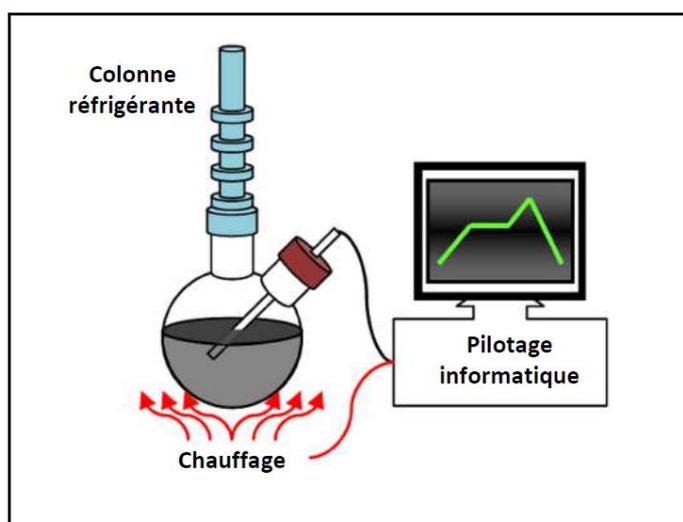


Figure 6 : Montage expérimental de la synthèse par décomposition thermique des précurseurs organométalliques

Enfin, le produit résultant a été refroidi et précipité par addition d'un excès d'acétone la première fois, puis lavés trois fois avec un mélange de chloroforme/éthanol (1/3) par centrifugation (5000 tr/min, 30 min), suivi de la suspension de l'échantillon dans du chloroforme. Le lavage des particules est une étape importante et délicate qui a pour but d'éliminer le précurseur non décomposé, l'excès de ligand, les sous-produits de la synthèse et le solvant. D'une manière générale, les nanoparticules sont séparées des sous-produits en les précipitant avec un anti-solvant (c'est-à-dire un solvant plus polaire), qui solubilise le précurseur non décomposé, les sous-produits de la décomposition et le solvant. Il s'agit de

trouver un certain équilibre pour éliminer le maximum de matière organique libre se trouvant dans la solution et conserver la couche d'oléates autour des particules.

### 1.2. Caractérisations structurales des nanoparticules de $MnFe_2O_4$

La Figure 7 montre le diffractogramme enregistré de l'échantillon MFO1 (synthétisé par le protocole standard) où apparaissent tous les pics représentant des plans cristallographiques observés et qui sont attribués à la structure ferrite spinelle. La ligne en rouge représente un affinement de Lorentz avec OriginPro pour montrer l'ensemble des pics vu que le bruit de fond est épais. La ligne de base est réglée par X'Pert HighScore Plus.

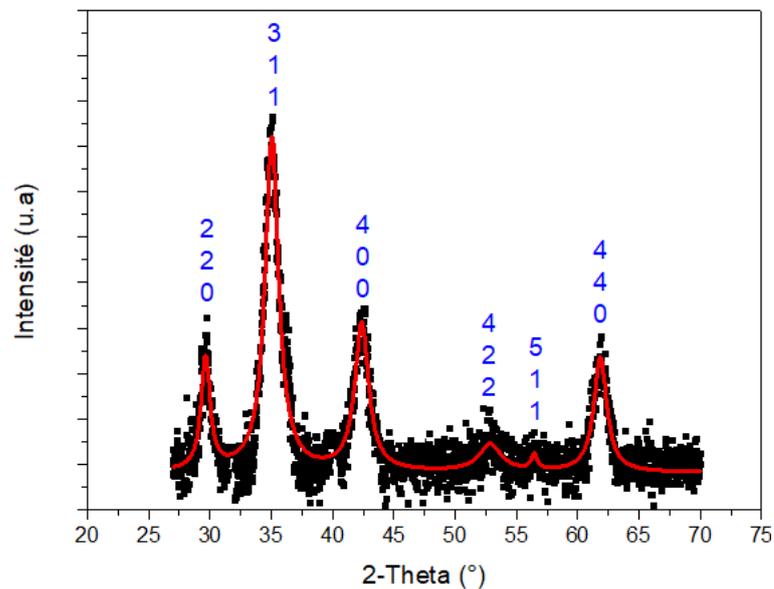


Figure 7 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillon MFO1

La Figure 7 montre le diffractogramme enregistré de l'échantillon MFO1 où apparaissent tous les pics représentant des plans cristallographiques observés et qui sont attribués à la structure ferrite spinelle. La ligne en rouge représente un affinement de Lorentz avec OriginPro pour montrer l'ensemble des pics vu que le bruit de fond est épais. La ligne de base est réglée par X'Pert HighScore Plus.

Les nanoparticules sont observées par microscopie électronique à transmission à différents grossissements, et leur diamètre est mesuré en utilisant un logiciel de traitement d'images (ImageJ) sur un grand nombre de nanoparticules (> 200) pour avoir la distribution de taille. Une goutte d'une suspension de NPs diluées dans le chloroforme est déposée sur une grille de cuivre recouverte d'une membrane de carbone. L'analyse est effectuée après l'évaporation du chloroforme.

Lors de la préparation d'une grille MET, les nanoparticules ont tendance à s'auto-assembler spontanément et un phénomène de d'agrégation de taille peut être observé, les plus petites particules étant rejetées en bordure de l'assemblage. La distribution de taille considère l'ensemble des nanoparticules et pas seulement le centre de l'assemblage.

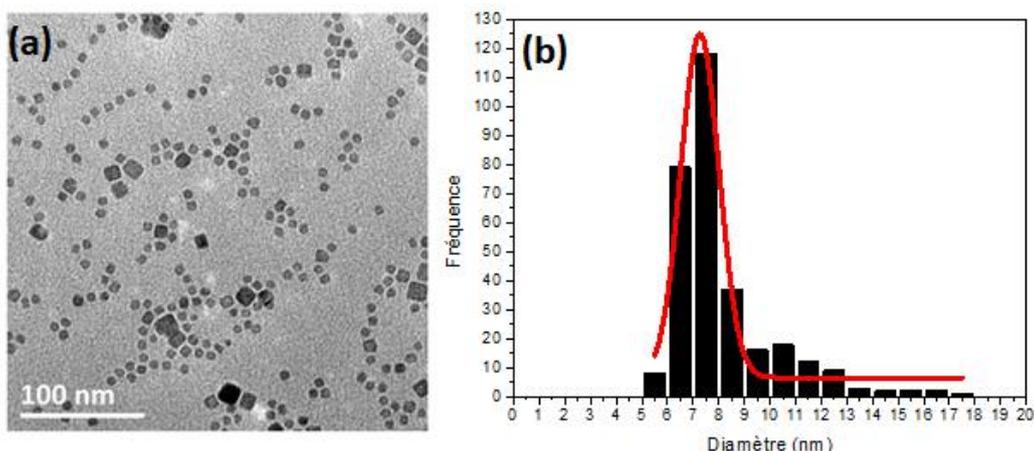


Figure 8 : Image TEM des NPs de  $MnFe_2O_4$  synthétisées avec le protocole standard (a) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (b)

La figure 8 montre l'image TEM des nanoparticules synthétisées dans les conditions standards, ainsi que la distribution de taille ajustée avec une gaussienne. Le diamètre moyen calculé est de  $7,2 \pm 0,8$  nm avec un écart type de 12 %. Ces nanoparticules seront notées MFO1.

Les NPs ont deux types de morphologie, sphériques et cubiques. Ceux qui ont une taille plus grande que 8 nm sont cubiques, tandis que ceux qui ont une taille inférieure à 8 nm sont plutôt sphériques.

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer, le paramètre de maille calculé par la loi de Bragg ainsi que le diamètre estimé par les images TEM sont présentés sur le tableau 6.

Tableau 6 : Les diamètres moyens obtenu par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de MFO1

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
7,2	6,6	8,4774

Le paramètre de maille calculé est très proche en comparaison avec *JCPDS card No. 74-2403* ( $a = 8,511$  Å).

### 3. Influence des paramètres de synthèses sur la morphologie des nanoparticules

Dans cette étude, on a choisi de changer certains paramètres comme la nature du solvant et aussi celle du ligand, dans le but d'optimiser la monodispersité des nanoparticules.

Pour le ligand, nous avons changé l'acide oléique par l'oleylamine (70%, Sigma Aldrich) qui est un alkylamine (ou en général amine) gras insaturé pour voir son impact sur la morphologie des NPs nommées MFO2.

La Figure 9 montre le diffractogramme de l'échantillon MFO2 où apparaissent tous les pics des plans  $hkl$  observés et qui sont attribués à la structure ferrite spinelle. On remarque aussi l'existence de

pics supplémentaires dus à la matière organique résiduelle et ne correspondent à aucune phase minérale (ces pics sont marqués par \*).

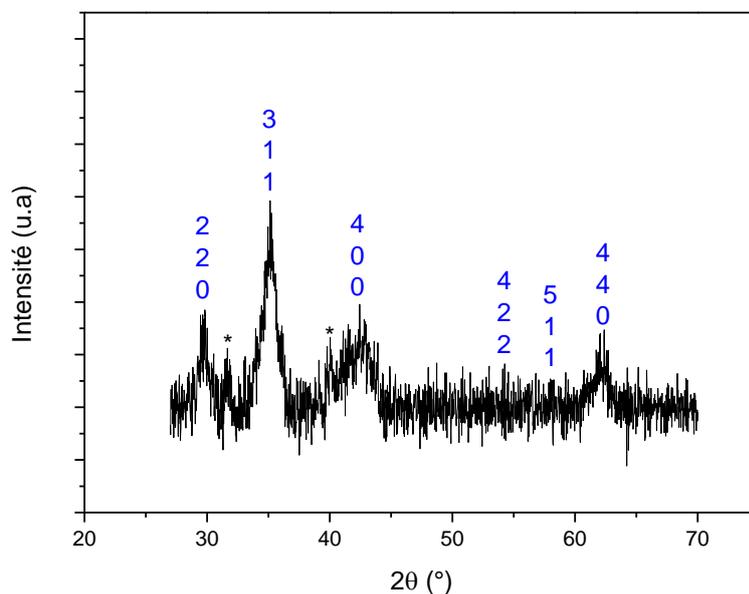


Figure 9 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillons MFO2

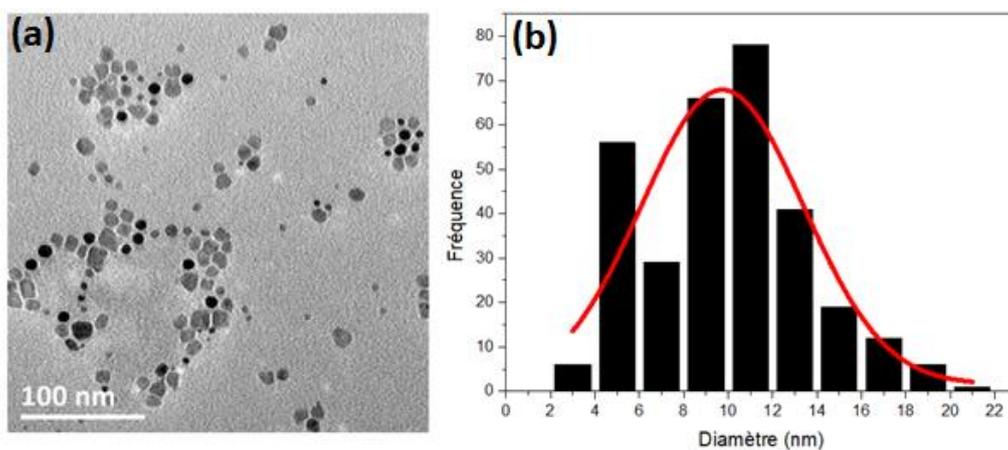


Figure 10 : Image TEM des NPs MFO2 synthétisées avec le protocole standard (a) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (b)

La figure 10 montre l'image TEM des nanoparticules MFO2 et la distribution de taille avec une gaussienne. Le diamètre moyen calculé est de  $9,7 \pm 4,3$  nm avec un écart type de 44 %. Cette grande polydispersité est due à la présence de deux familles de taille qui sont de l'ordre de 10,4 et 4,7 nm. On le voit clairement sur la figure 11 avec deux pics pour chaque taille. Le même comportement apparaît aussi sur l'échantillon MFO1, sauf que pour ce dernier, la différence entre les deux tailles n'est pas grande car les NPs de grande taille sont minoritaires (contrairement à MFO2).

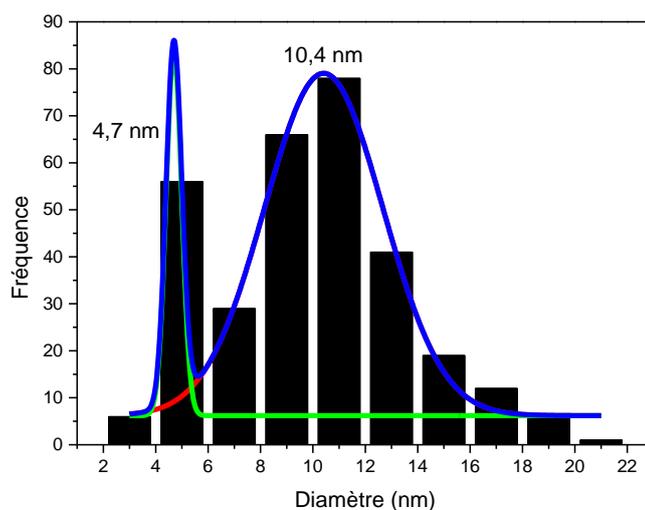


Figure 11 : La distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne pour chaque famille de taille

La taille des cristallites calculé par la formule de Scherrer, la taille ou le diamètre estimé par les images TEM et le paramètre de maille calculé par la loi de Bragg sont présentées sur le tableau 7.

Tableau 7 : Les diamètres moyens obtenu par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de MFO2

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
9,7	8,1	8,4644

Pour le solvant, nous avons choisi le benzyl ether (98%, Sigma Aldrich), toujours dans le but d'améliorer la monodispersité de nos NPs. On applique le même protocole standard sauf que pour ce solvant, sa température d'ébullition est de l'ordre de 298 °C. Cet échantillon sera noté MFO3.

La Figure 12 montre le diffractogramme de l'échantillon MFO3 où apparaissent tous les pics représentants des plans cristallographiques observées et qui sont attribuées à la structure ferrite spinelle, en particulier  $MnFe_2O_4$ .

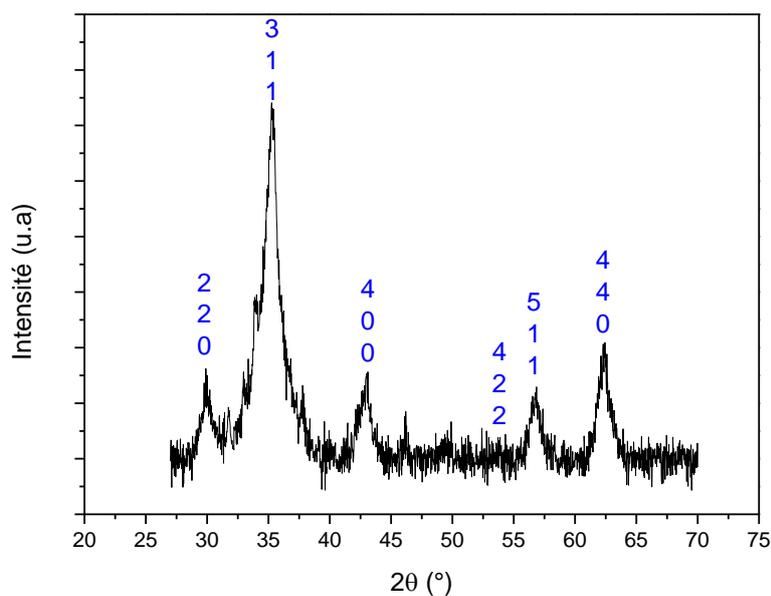


Figure 12 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillons MFO3

La figure 13 montre l'image TEM des nanoparticules MFO3 et la distribution de taille avec une gaussienne. Le diamètre moyen calculé est de l'ordre de  $3,9 \pm 1,5$  nm avec un écart type de 40 %. Comme dans MFO1 et MFO2, ici aussi on remarque une polydispersité due à la présence de deux familles de taille, une dans les environs de 20 nm qui sont minoritaires et l'autre de l'ordre de 3 nm qui sont majoritaires (figure 13-a).

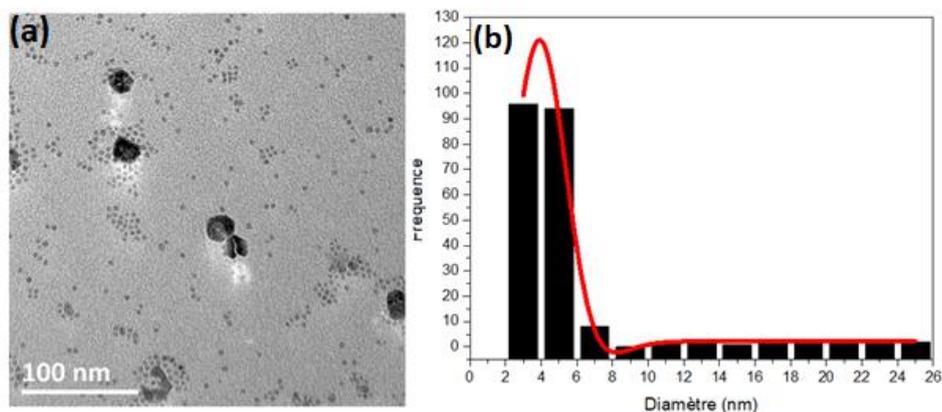


Figure 13 : Image TEM des NPs MFO3 synthétisées avec le protocole standard (a) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (b)

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer, la taille estimée par les images TEM et le paramètre de maille calculé sont présentés sur le tableau 8.

Tableau 8 : Les diamètres moyens obtenu par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de MFO3

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
3,9	5	8,4404

Dans les trois échantillons précédents, nous avons remarqué qu'il y a une différence de taille ou deux familles de taille sur le même échantillon. Nous avons proposé une solution qui peut résoudre ce genre de problème. Dans la figure d'ATG des stéarates de fer et de manganèse (figure 4), on remarque une différence entre les deux courbes d'environ 20 °C dans la plage du début de la décomposition des stéarates. Cette différence est centrée sur une valeur de température de 270 °C, donc nous avons proposé d'ajouter un palier de 270 °C pendant 30 minutes pour permettre aux stéarates de faire une décomposition homogène. Cet échantillon sera noté par MFO4.

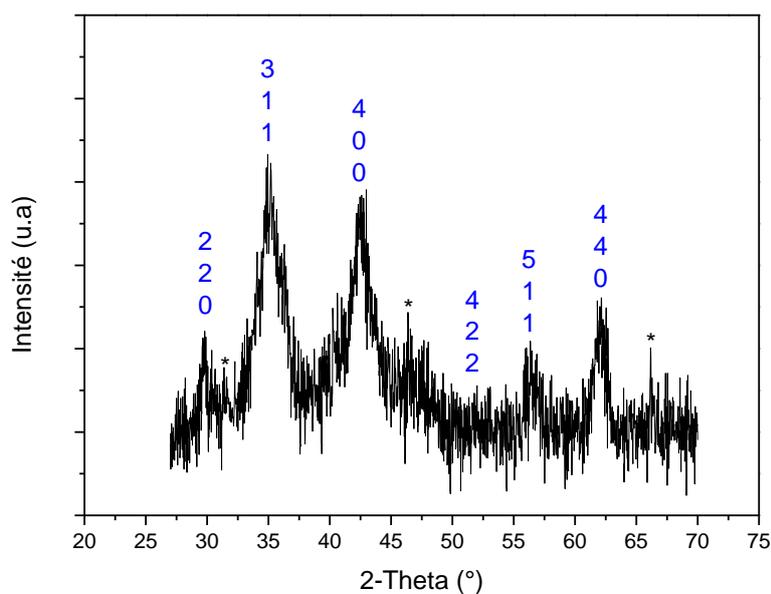


Figure 14 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillons MFO4

La Figure 14 montre le diffractogramme de l'échantillon MFO4 où apparaissent tous les pics représentant des plans cristallographiques observés et qui sont attribués à la phase ferrite spinelle, en particulier  $MnFe_2O_4$ .

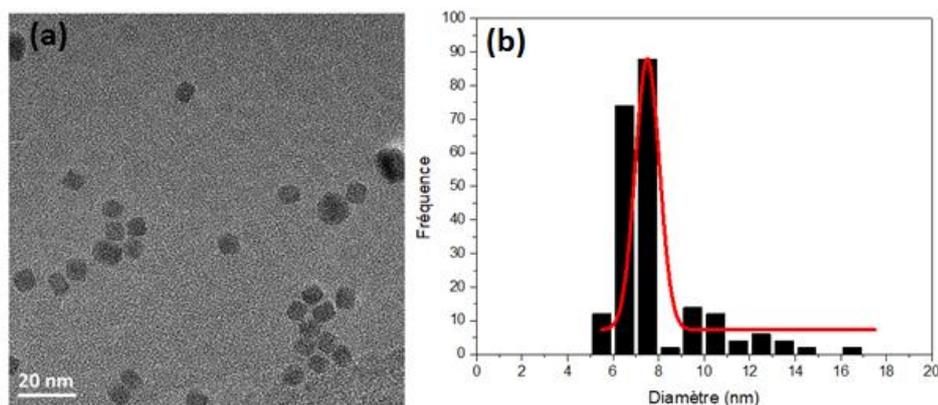


Figure 15 : Image TEM des NPs MFO4 synthétisées avec le protocole standard (a) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (b)

La figure 15 montre l'image TEM des nanoparticules MFO4 et la distribution de taille avec une gaussienne. Le diamètre moyen calculé est de  $7 \pm 0,6$  nm avec un écart type de 9 %. Cette valeur de polydispersité est inférieure à celle de MFO1 (12 %), ce qui s'explique par une augmentation de monodispersité des NPs.

Dans cette échantillon, la morphologie des NPs tend majoritairement vers le cubique, avec toujours une présence minoritaire de la morphologie sphérique.

Tableau 9 : Les diamètres moyens obtenu par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de MFO4

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
7	6,1	8,45252

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer, la taille estimée par les images TEM et le paramètre de maille calculé sont présentés sur le tableau 9.

Pour plus d'investigation sur les conditions qui influencent la morphologie des NPs, nous avons aussi varié la concentration du ligand (ratio ligand/précurseurs = 2/1). Dans cet échantillon, appelé MFO5, nous avons choisi de mettre 6,66 mmol de l'acide oleique (le double par rapport au protocole standard où nous travaillions avec 3,33 mmol pour MFO1).

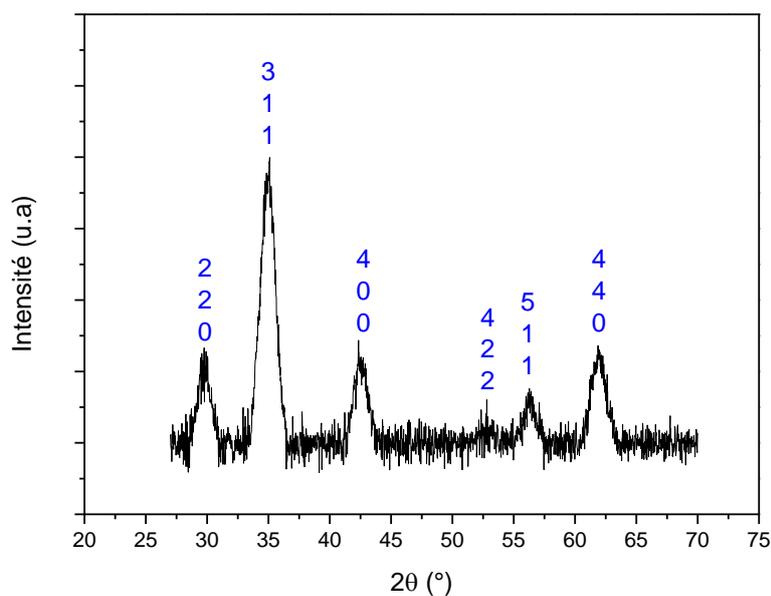


Figure 16 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillons MFO5

La Figure 16 montre le spectre des RX de l'échantillon MFO5 où apparaissent tous les pics représentant des plans cristallographiques observés et qui sont attribués à la phase ferrite spinelle, en particulier  $MnFe_2O_4$ . On remarque que parmi les 5 échantillons, celui-ci est bien cristallisé où apparaissent bien les pics qui ne sont pas trop affectés par le bruit de fond.

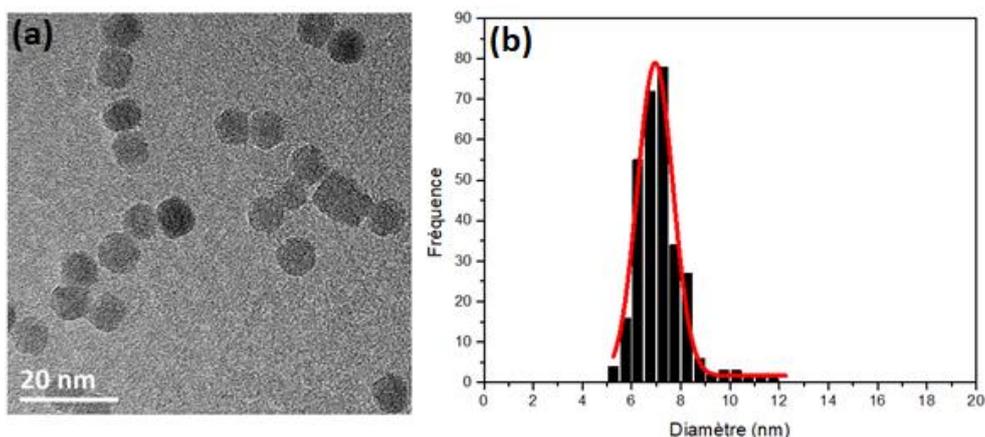


Figure 17 : Image TEM des NPs MFO5 synthétisées avec le protocole standard (a) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (b)

La figure 17 montre l'image TEM des nanoparticules MFO5 et la distribution de taille avec une gaussienne. Le diamètre moyen calculé est de  $6,9 \pm 0,5$  nm avec un écart type de 8 %. Cette valeur de polydispersité est la plus petite parmi les 5 échantillons étudiés, ce qui s'explique par une amélioration de la morphologie et la monodispersité des NPs.

Dans cette échantillon, la morphologie des NPs est majoritairement sphérique, avec toujours une présence minoritaire de NPs cubique de taille plus grande que la moyenne.

Tableau 10 : Les diamètres moyens obtenu par TEM et par formule de Scherrer, et le paramètre de maille de MFO5

$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
6,9	6	8,49921

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer, la taille estimée par les images TEM et le paramètre de maille calculé sont présentés sur le tableau 11. La valeur estimée par la relation de Scherrer est proche à celle calculé par ImageJ.

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des tailles de cristallites estimées par TEM et par DRX et les paramètres de mailles

Echantillon	$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX-Scherrer}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)
MFO1	7,2	6,6	8,4774
MFO2	9,7	8,1	8,4644
MFO3	3,9	5	8,4404
MFO4	7	6,1	8,45252
MFO5	6,9	6	8,49921

- **Conclusion :**

La décomposition thermique des stéarates de fer et de manganèse nous a permis de synthétiser des nanoparticules avec une taille moyenne comprise entre 3,90 et 9,74 nm. L'influence de divers paramètres, comme la nature du solvant, la nature du ligand et le ratio précurseur/ligand, sur la taille des NPs a été étudiée.

En utilisant deux précurseurs avec deux températures de décomposition différentes, l'ajout du palier à 270 °C nous a permis de synthétiser des NPs avec une bonne monodispersité.

L'échantillon MFO5 est celui qui a les deux valeurs de la taille de cristallite (par DRX et par TEM) les plus proche, ainsi que la valeur du paramètre de maille qui est la plus proche en comparaison avec *JCPDS card No. 74-2403* ( $a = 8,511 \text{ \AA}$ ).

#### 4. Caractérisations magnétiques des nanoparticules :

##### 1.1. Préparation des échantillons

Etant donné que les nanoparticules sont initialement dans du chloroforme, elles sont séchées à température ambiante par évaporation du solvant et sont directement introduites dans la gélule du SQUID. La quantité de poudre varie entre 1 et 5 mg.

##### 1.2. Mesures magnétiques effectuées

###### 4.2.1. Cycles d'aimantation :

Dans un premier temps, la première caractérisation consiste à étudier l'aimantation à une température donnée en fonction du champ magnétique appliqué. Les cycles d'aimantation sont effectués après avoir refroidi l'échantillon sans champ magnétique appliqué jusqu'à la température de mesure et en faisant varier le champ entre +5 T et -5 T, puis entre -5 T et +5 T. L'aimantation à saturation est déterminée d'après la masse d'échantillon pesée, en retranchant la masse d'acide oléique et de solvant résiduel calculée à partir de l'ATG. Nous avons enregistré les cycles à 2 K et 300 K, qui sont généralement les températures habituellement utilisées dans la littérature pour caractériser l'aimantation des particules.

#### 4.2.2. Aimantation en fonction de la température T

Une deuxième caractérisation consiste à enregistrer la variation de l'aimantation en fonction de la température sous un champ magnétique statique. Dans un premier temps, l'aimantation est enregistrée entre 4 K et 350 K sous un champ magnétique de 100 Oe après avoir diminué la température de l'ambiante à 4 K sans appliquer de champ magnétique. Cette mesure se traduit par une courbe nommée ZFC (*Zero Field Cooled*). L'échantillon est ensuite refroidi de 350 K à 4 K en maintenant le champ de 100 Oe, et on enregistre l'aimantation entre 4 K et 350 K, toujours sous un champ magnétique de 100 Oe. Cette mesure se traduit par une courbe nommée FC (*Field Cooled*).

### **1.3. Résultats**

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules MFO-1, MFO-4 et MFO-5 sont présentés dans la Figure 18.

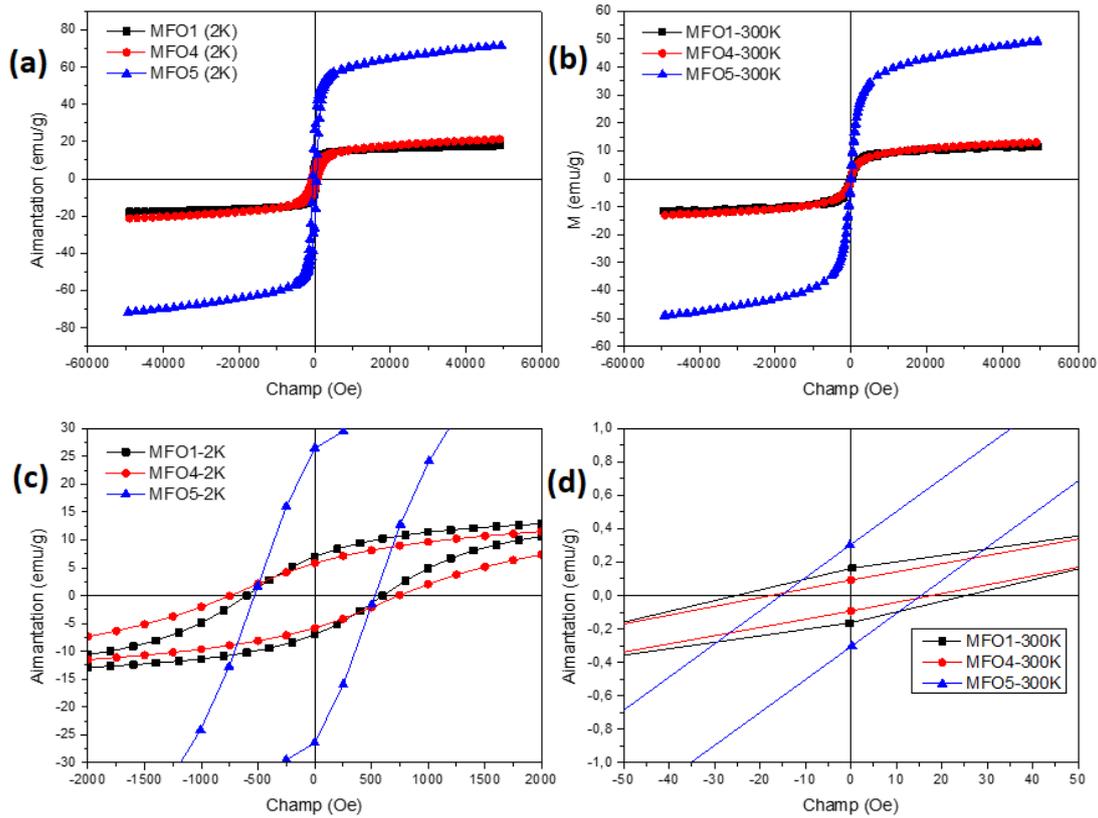


Figure 18 : Courbes d'aimantation des nanoparticules MFO-1, MFO-4 et MFO-5 en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs présentent un comportement superparamagnétique mais avec une différence dans les valeurs de l'aimantation de saturation ( $M_s$ ). Ces valeurs pour MFO-1, MFO-4 et MFO-5 sont respectivement 17.72, 21.26 et 71.58 emu/g à 2 K et 11.78, 13.02 et 49.05 à 300 K.

L'augmentation de  $M_s$  pour MFO-5 peut être dû à la haute cristallinité (qu'on peut voir sur la figure de DRX) ou au fait d'avoir de l'acide oléique en excès en présence du solvant organique qui peut créer un environnement réducteur, ce qui favorise la génération d'ions  $Fe^{2+}$  et empêche l'oxydation de  $Mn^{2+}$ . [24]

Les deux autres échantillons présentent un faible  $M_s$ . Cela peut s'expliquer par la présence d'une couche morte magnétique à la surface des NPs [25], [26]. En supposant que l'épaisseur de la couche morte ( $t$ ) soit constante, l'aimantation des particules peut être exprimée par :

$$M_s = M_s(\infty) \left(1 - \frac{6t}{d}\right)$$

Où  $M_s(\infty) = 80 \text{ emu/g}$  correspond à la valeur du bulk à température ambiante (cette valeur peut également être égale à 120 emu/g [27]), et  $d$  la taille de NP.

En Ajustant les données avec les tailles des NPs dans l'équation, nous obtenons les épaisseurs des couches mortes de MFO-1, MFO-4 et MFO-5 respectivement 0.94, 0.86 et 0.12 nm à 2 K et 1.03, 0.98 et 0.44 nm à 300 K.

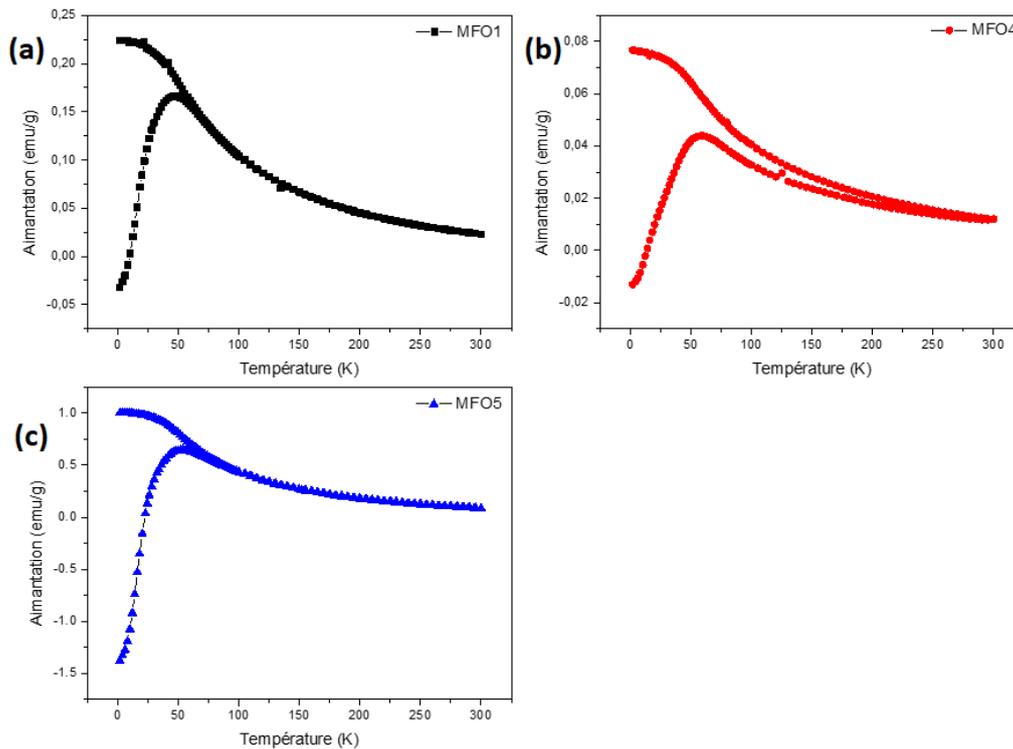


Figure 19 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC de MFO-1 (a), MFO-4 (b) et MFO-5 (c) sous un champ de 100 Oe

La figure 19 présente les courbes FC et ZFC des trois échantillons. Pour MFO-1, MFO-4 et MFO-5, la valeur de la température de blocage ( $T_B$ ) est dans les environs de 50 K. En changeant le champ appliqué,  $T_B$  change aussi mais reste toujours inférieure à la température ambiante.

Le tableau 12 résume les valeurs des champs coercitifs  $H_C$ , des aimantations rémanentes  $M_r$  et des aimantations de saturation  $M_s$  à 2 K et 300 K des échantillons MFO-1, MFO-4 et MFO-5.

Tableau 12 : champ coercitif  $H_C$ , aimantation rémanente  $M_r$ , aimantation de saturation  $M_s$  à 2 K et 300 K et température de blocage  $T_B$  des échantillons MFO-1, MFO-4 et MFO-5

Echantillon	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$T_B$ (K)
	2 K	2 K	2 K	300 K	300 K	300 K	
<b>MFO1</b>	600	7,04	17,72	25,34	0,16	11,78	50
<b>MFO4</b>	750	5,84	21,26	17,68	0,09	13,02	60
<b>MFO5</b>	532	26,44	71,58	15,42	0,31	49,05	53

En améliorant les paramètres de synthèse, nous avons aussi réussi à améliorer les propriétés magnétiques de nos nanoparticules de  $MnFe_2O_4$  et surtout l'aimantation de saturation. Ces résultats sont acceptables en comparaison avec la littérature,[26],[28],[29] mais nécessitent des améliorations du protocole de synthèse, qui peuvent engendrer des changements dans le but d'améliorer d'avantage les propriétés magnétiques de nos nanoparticules.

## II. Synthèse et caractérisations de $MnFe_2O_4$ par décomposition thermique avec les oléates synthétisés

### 1. *Choix du précurseur : oléates de métaux*

Comme nous l'avons expliqué ci-dessus pour les stéarates, la synthèse par décomposition thermique peut être classée en deux types : le *heating-up* et le *hot-injection*. Les deux réactions sont généralement effectuées à reflux, avec la taille finale des nanoparticules qui peut être contrôlée suivant la nature du solvant (c'est-à-dire par la température de réaction)[5],[6], par modification de la concentration en précurseurs et par l'utilisation de différents surfactants ou mélanges de surfactants (par exemple l'oléylamine, l'acide oléique, l'oxyde de trioctylphosphine [TOPO], etc.)[30] Il y a aussi d'autres paramètres à faire varier pour l'optimisation des NPs (taille, morphologie et composition chimique), comme le ratio précurseurs : ligand et le temps de synthèse. Ces paramètres vont faire partie de l'étude effectuée dans ce chapitre.

De ces deux approches générales de décomposition thermique, la méthode "heating-up" utilisant des oléates de fer est récemment devenue la plus populaire car elle permet la synthèse à une échelle relativement plus grande d'environ 4 g de la substance inorganique, elle évite les problèmes de contrôle de la température et de la formation de gaz dégagés inhérents dans la "hot-injection", en plus elle offre aussi un bon contrôle de la taille et la morphologie des NPs (monodispersité). En outre, une variété de compositions de ferrites a été obtenue par ces procédés grâce à l'utilisation de combinaisons de précurseurs organométalliques.[31],[32]

Au vu de ces avantages, nous allons utiliser pour notre étude des oléates de fer et de manganèse pour synthétiser des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$ .

### 2. *Synthèse des oléates de métaux mixtes*

Bao et ses collègues[33],[34] ont étudié le mécanisme de formation et le contrôle de la forme de nanoparticules de ferrite de cobalt obtenues à partir de la décomposition thermique d'oléates fer/cobalt. Ils ont évalué la structure du complexe oléate fer-cobalt et en ont conclu que trois ligands oléates se lient à l'ion  $Fe^{3+}$  et que deux ligands oléates se lient à l'ion  $Co^{2+}$ . Le mécanisme de formation des nanoparticules de ferrite de cobalt a ensuite été mis en relation avec la température à laquelle chaque oléate de métal se décompose, conduisant à une nucléation homogène. Il a été déterminé que cette température se situait entre 300 et 314 ° C. De plus, la dépendance temporelle de la croissance des nanoparticules a été étudiée à 320 ° C, en observant une relation directe entre la taille, la forme des nanoparticules et le temps de réaction. En outre, ils ont observé que la forme des nanoparticules synthétisées n'affectait pas leur aimantation à saturation, mais que la coercivité présentait une faible dépendance de forme, ce qui était attribué à l'influence de l'anisotropie de surface.

Herrera et al.[35] ont aussi confirmé que la décomposition thermique d'un précurseur d'oléate de fer/cobalt apparaît comme une bonne alternative pour obtenir des nanoparticules de ferrite de cobalt à distribution granulométrique étroite.

En ce qui concerne la ferrite étudiée dans cette thèse,  $MnFe_2O_4$ , Xu et al.[36] ont rapporté une approche facile pour la synthèse de différentes nanoparticules de ferrites magnétiques  $MFe_2O_4$  ( $M = Fe, Mn, Zn, Cu, Ca$  et  $Mg$ ) par décomposition thermique d'un mélange de complexes métal-oléate. Les ions dopants ont été introduits lors de la préparation du précurseur en formant un complexe mixte de  $M^{2+}/Fe^{3+}$ -oléates ( $M^{2+} = Fe^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$ ). La combinaison du chauffage par étapes et la présence de l'oléate de sodium sont responsables de la formation de NPs de morphologie cubique ou facettée.

Donc pour synthétiser un complexe d'oléates mixte fer/manganèse avec un ratio 2/1, on a besoin de deux ions  $Fe^{3+}$ , un ion  $Mn^{2+}$  et de huit chaînes d'oléates ( $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COO^-$ ) comme illustré sur la figure 20.

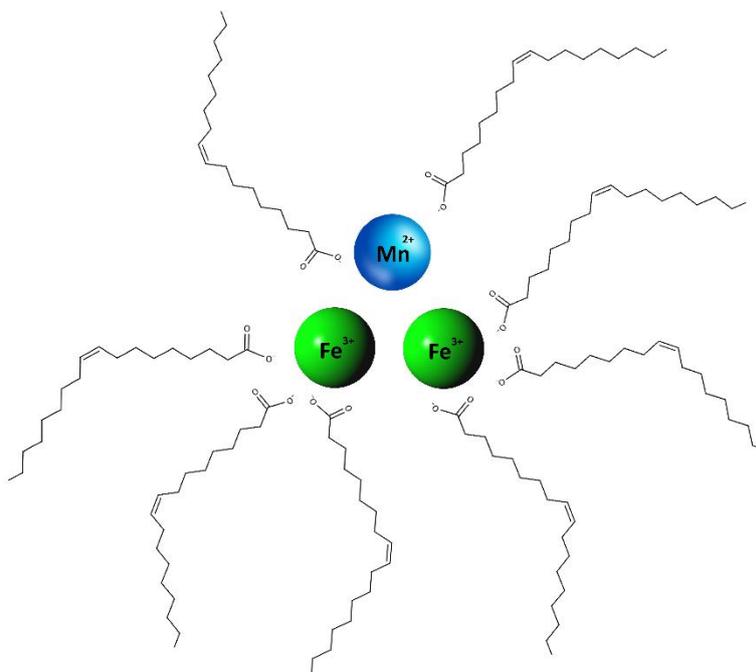


Figure 20 : Schéma représentatif d'une molécule du complexe d'oléates mixte Fer/Manganèse

Basé sur les travaux de Demortière et al.[19] et Xu et al.[36], nous avons préparé le complexe d'oléates mixte fer/manganèse. Expérimentalement, pour la préparation d'un oléate à deux éléments, 18,2 mmol (2,95 g) de  $FeCl_3$  et 9,1 mmol (1,15 g) de  $MnCl_2$  ont été dissous dans 60 ml d'eau distillée et 80 ml d'éthanol, et mélangés avec 72,8 mmol (22,17 g) d'oléate de sodium dissous dans 140 ml d'hexane. Le mélange a été chauffé au reflux à  $70^\circ C$  pendant 4 heures sous agitation vigoureuse. Ensuite, nous laissons la solution refroidir à température ambiante. Une première séparation à l'aide d'une ampoule à décanter est faite, puis nous ajoutons de l'eau distillée plusieurs fois pour extraire les sels restants. Nous utilisons le sulfate de sodium  $NaSO_4$  comme agent de séchage pour éliminer l'eau restante dans la

solution organique. Et finalement, l'hexane a été évaporé pour obtenir un solide cireux contenant les oléates métalliques mixtes stockés à 4° C.

Le complexe d'oléates mixte est caractérisé par la spectroscopie FTIR, qui est une méthode puissante pour examiner la coordination métal-carboxylate, car la position et la séparation des bandes  $\nu(\text{COO}^-)$  peuvent être utilisées pour déduire le mode de coordination du carboxylate.[37]

La figure 21 montre le spectre FTIR du complexe comme synthétisé (sans traitement spécial) avec les pics correspondants à différents types de liaisons. Il y a un petit pic à  $3005\text{ cm}^{-1}$  qui peut être attribué à la liaison  $\nu(\text{C-H})$ . Un coude peu profond est apparu à  $2953\text{ cm}^{-1}$  et a été affectée au mode de vibration asymétrique  $-\text{CH}_3$ . Les deux bandes qui apparaissent à  $2919$  et  $2850\text{ cm}^{-1}$  sont dues aux modes d'élongations symétrique et asymétrique  $-\text{CH}_2$ . La bande intense observée à  $1709\text{ cm}^{-1}$  a été attribuée à  $\nu(\text{C=O})$  du groupe carboxyle. Les bandes caractéristiques pour les carboxylates métalliques sont observées vers  $1579$  et  $1441\text{ cm}^{-1}$ , et qui correspondent aux vibrations asymétriques et symétriques respectivement ( $\nu_{\text{asy}}(\text{COO}^-)$  et  $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$ ). Les intensités des bandes des liaisons OH,  $\nu_{\text{in-plan}}(\text{O-H})$  et  $\nu_{\text{out-of-plan}}(\text{O-H})$  (respectivement  $1412$  et  $933\text{ cm}^{-1}$ ), dans le spectre sont considérablement réduites et même difficile à distinguer, peut-être en raison de la quantité réduite de l'acide oléique dans l'oléate. La bande de  $1115\text{ cm}^{-1}$  peut être assignée à l'élongation C-O dans l'alcool primaire. Finalement, le pic à  $720\text{ cm}^{-1}$  peuvent être attribué au mode d'étirement Fe-O ou Mn-O.[38],[39],[14],[40],[41]

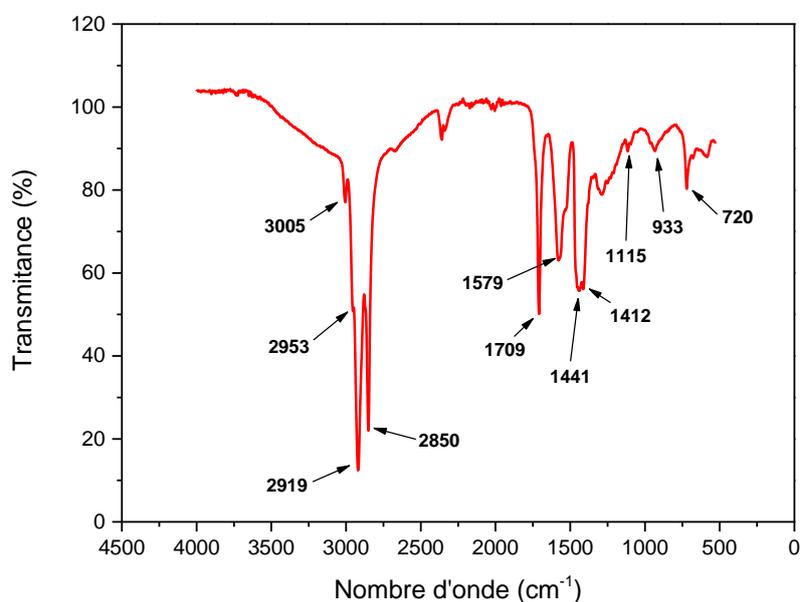


Figure 21 : Le spectre FTIR du complexe d'oléates mixte fer/manganèse

Dans la plage de  $1710\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ , un certain nombre de pics ont été attribués à des bandes de carboxylates de fer, comme indiqué précédemment par Hyeon et al.[22] Comme cité précédemment, les bandes  $1579$  et  $1441\text{ cm}^{-1}$  sont dues aux vibrations asymétriques et symétriques du carboxylate. La

coordination chimique des oléates de métaux peut être identifiée sur la base de l'emplacement et de la séparation des pics de carboxylate de fer asymétriques et symétriques, désignés par la valeur de la différence  $\Delta$ . [14] Pour  $\Delta > 200 \text{ cm}^{-1}$ , un mode unidentate peut être attendu. Pour  $110 \text{ cm}^{-1} < \Delta < 200 \text{ cm}^{-1}$ , il s'agit d'un mode bridging. Pour  $\Delta < 110 \text{ cm}^{-1}$ , il s'agit d'un mode bidentate. Et il y a aussi le mode ionique. Dans notre cas,  $\Delta = 138 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui nous permet de dire que dans notre oléate. Ce mode de coordination est de type Bridging.

Dans le but de faciliter la compréhension de la coordination entre l'ion de fer métallique et les groupements carboxylate des oléates, les quatre modes de coordination sont illustrés schématiquement à la Figure 22. Ce qui s'applique aussi pour la coordination de l'ion de manganèse. [42]

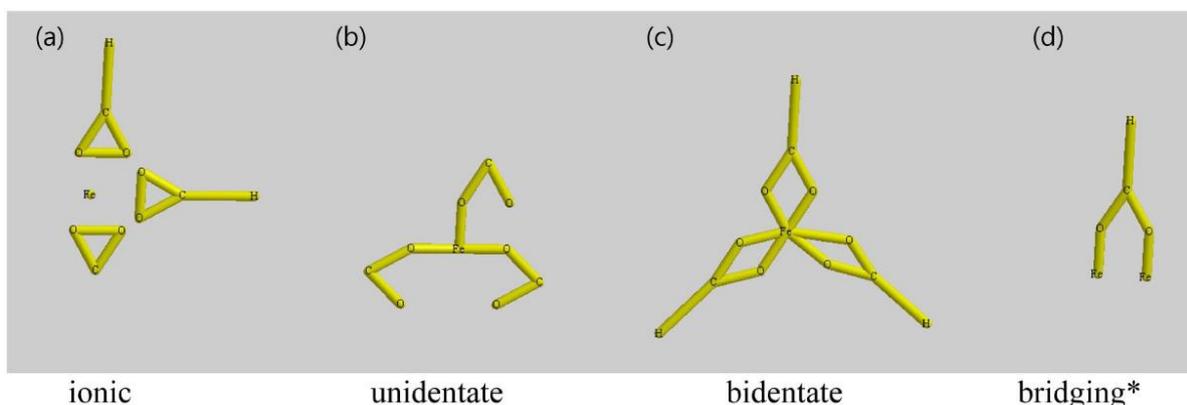


Figure 22 : Les quatre modes de coordination différents entre les ions Fe métalliques et les groupes carboxyles: (a) ionique, (b) unidentate, (c) bidentate et (d) bridging.

Ding et al. [37] ont remarqué que la courbe de la dérivée de perte de masse DTG montre un faible pic de perte de poids à  $71 \text{ }^\circ\text{C}$ , qui pourrait être attribué à l'élimination de certaines substances à faible point d'ébullition, tel que le méthanol. Le deuxième pic, commençant entre  $170$  et  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ , peut être attribué à la dissociation du premier groupement d'oléate et la formation des noyaux. Le troisième pic à  $323 \text{ }^\circ\text{C}$  est dû à l'élimination des groupements d'oléate restants, tandis que  $380 \text{ }^\circ\text{C}$  est la température à laquelle le précurseur de l'oléate de Fe est complètement décomposé, conformément au rapport précédent. Hyeon et al. [43] ont montré que sa décomposition thermique commençait à  $272 \text{ }^\circ\text{C}$ . Park et al. [5] ont révélé qu'un ligand oléate se dissocie du précurseur entre  $200$ – $240 \text{ }^\circ\text{C}$  et que les deux ligands restants se dissocient à environ  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  par une voie d'élimination du  $\text{CO}_2$ . L'image TEM de l'échantillon prélevé à  $310 \text{ }^\circ\text{C}$  sans vieillissement montre que les nanoparticules ne sont pas produites, alors que l'image TEM prise à  $320 \text{ }^\circ\text{C}$  révèle la formation de nanoparticules relativement uniformes avec des tailles allant de  $8$  à  $11 \text{ nm}$ . Toutes les images TEM prises après un vieillissement à  $320 \text{ }^\circ\text{C}$  pendant  $10$ ,  $20$  et  $30 \text{ min}$  présentaient des nanoparticules monodisperses de  $12 \text{ nm}$ .

Dans notre cas, la courbe d'ATG montre un faible pic vers  $72 \text{ }^\circ\text{C}$  qui peut se traduire par l'évaporation de certains solvants comme l'éthanol ou l'hexane. Le deuxième pic large qui commence de  $150$  à  $250 \text{ }^\circ\text{C}$  peut être attribué à la dissociation du premier groupement d'oléate. Les autres pics

(comme 310 et 327 °C) peuvent faire référence à l'élimination des groupements d'oléate restants. Enfin, le dernier pic entre 380 et 400 °C implique la décomposition complète des groupements de notre complexe d'oléates (figure 23). Normalement, la courbe devrait se stabiliser vers 10 % de masse (décomposition totale de la partie organique), mais suite à un problème technique, nous nous sommes arrêtés à une température de 400 °C.

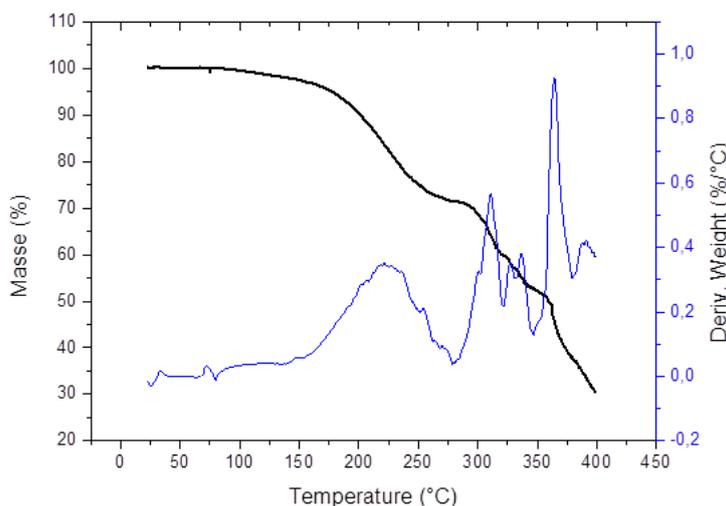


Figure 23 : Les courbes d'ATG et de la dérivée DTG du complexe d'oléates mixte fer/manganèse

### 3. Synthèse de $MnFe_2O_4$

#### 3.1. Protocol standard de synthèse avec le complexe mixte d'oléates

Le contrôle de la température, de la vitesse de chauffe et de la durée du traitement thermique ont été optimisés au sein de notre laboratoire. Ainsi, pour synthétiser des nanoparticules de  $MnFe_2O_4$ , 5.4g (2 mmol) des oléates fer/manganèse et 0,62 ml (2 mmol) d'acide oléique ont été ajoutés à 20 ml d'octadécène (point d'ébullition 318° C) dans un ballon à deux cols (nous utilisons l'octadécène comme solvant car la température de décomposition de cet oléate est élevée > 300 °C). Le mélange a été chauffé et agité à 130 °C, puis à sa température d'ébullition (environ 318 °C) avec une vitesse de chauffage de 5 °C/min et porté à reflux pendant 60 min à cette température sous air (le même protocole schématisé sur la figure 5). La suspension noire résultante a été refroidie à température ambiante. Les nanoparticules ont été lavées plusieurs fois par addition de chloroforme et d'acétone (volume 1:3) et centrifugées (5000 tr/min, 20 min). Ces NPs seront appelées NP-A.

#### 3.2. Caractérisations structurales des nanoparticules de $MnFe_2O_4$

La figure 24 est le diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon NP-A séché à partir de la dispersion d'hexane. Le diagramme de diffraction correspond bien à la structure cristalline spinelle de  $MnFe_2O_4$ , qui présente les pics de diffraction suivants (220), (311), (400), (422), (511) et (440).

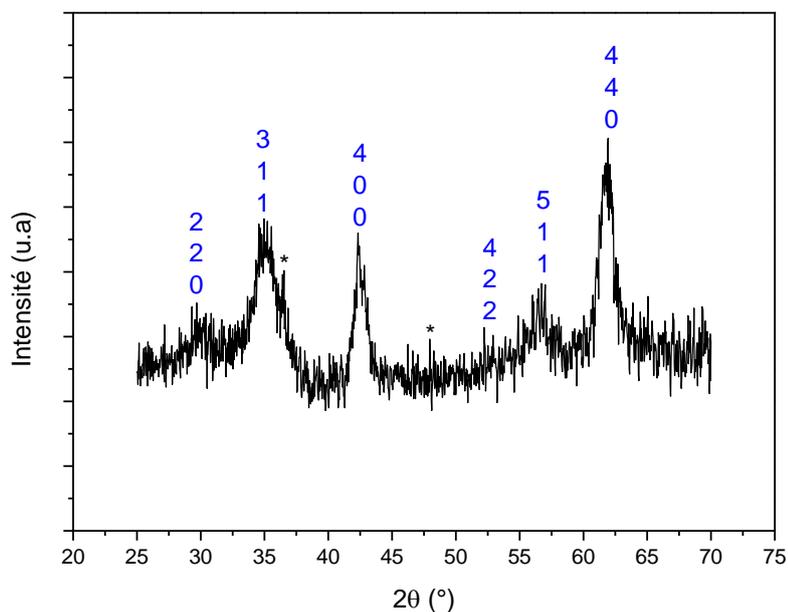


Figure 24 : Diffractogramme des rayons X de l'échantillons NP-A

On remarque que dans ce diagramme, contrairement au cas précédents et au cas général dans la littérature, le plan le plus intense est  $\{440\}$  (qui est de la famille des plans  $\{110\}$  et  $\{220\}$ ) et pas  $\{311\}$ . Lorsque l'un de ces plans est le plus intense, c'est révélateur d'une morphologie cubique.[24]

Les nanoparticules sont observées par la microscopie électronique à transmission (TEM) à différents grossissements, et leur diamètre est mesuré en utilisant ImageJ sur un grand nombre de nanoparticules ( $> 200$  NPs) pour avoir la distribution de taille sur différentes régions de présence des NPs. On dilue une goutte d'une suspension de NPs dans du chloroforme ou de l'hexane, puis on la dépose sur une grille de cuivre recouverte d'une membrane de carbone.

La figure 25 montre l'image TEM des nanoparticules NP-A telles qu'elles sont après synthèse et plusieurs lavages (a) et la distribution de taille avec une gaussienne (c). Le diamètre moyen calculé est de  $9,5 \pm 1$  nm avec un écart type de 10 %.

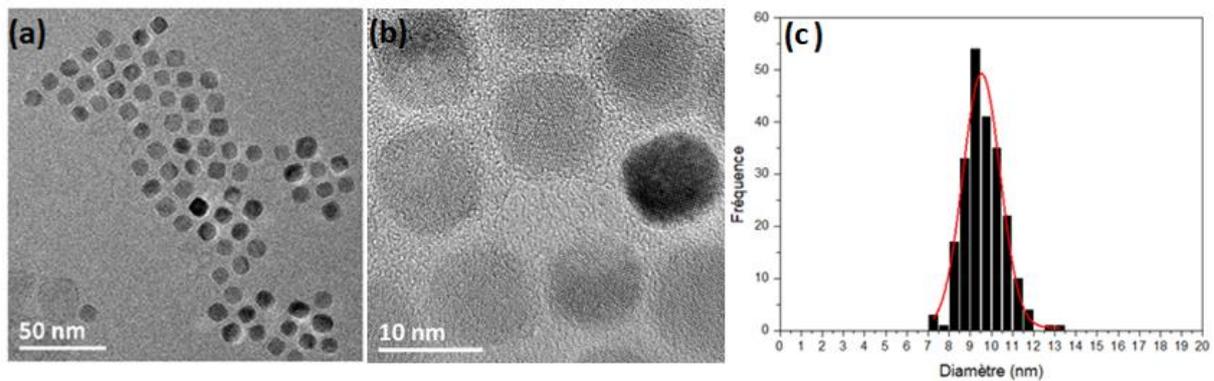


Figure 25 : Image TEM des NPs NP-A synthétisées avec le protocole standard (a), image TEM en zoom (b) et la distribution de taille calculée par ImageJ et ajustée avec une gaussienne (c)

Dans une première approche, les NP-A présentent une morphologie cubique (ce qui est en accord avec le DRX) qui peut être attribuée à la présence d'un excès d'oléate de sodium qui se lie préférentiellement aux plans (001) des oxydes, favorisant ainsi une croissance plus rapide dans les directions  $\langle 111 \rangle$  et stabilisant la forme cuboïdale des nanocristaux.[44],[45] Kwon et al.[21] ont vu sur des images HRTEM (TEM à haute résolution) d'un nanocristal de forme cubique que les faces sont des plans (100). Dans les structures spinelles, on sait que le plan (100) a la plus faible énergie libre de surface et qu'un cristal en forme de cube entouré d'un plan (100) est connu pour être la forme la plus stable sur le plan thermodynamique.[2] Pour mieux comprendre cela, en analysant les données de rendement de cristallisation, on peut voir que le changement de morphologie des nanocristaux s'est produit lorsque la concentration en monomère a diminué. Cela peut s'expliquer par le processus de maturation des particules cristallines dans la solution. Si les monomères peuvent se dissoudre et se former à la surface du cristal de manière réversible dans la solution, ils ont tendance à migrer d'une région d'énergie libre plus élevée à une autre, d'énergie inférieure. Lorsque la concentration en monomères est faible, cette tendance conduit au processus de maturation dans lequel interviennent la redistribution intra- et inter-particulaire des monomères. Au cours de ce processus, la morphologie des nanocristaux se transforme en une thermodynamiquement stable à surface lisse.[46],[47]

Plusieurs études ont montré que des NPs de formes cubiques peuvent être obtenues lorsque le ratio du surfactant acide oléique par rapport au précurseur de fer est supérieur à 3:1.[48],[49] Mais dans notre étude, nous sommes arrivés à les avoir à partir d'un ratio 1:1.

Tableau 13 : Les diamètres moyens obtenus par TEM et par formule de Scherrer pour NP-A, et le paramètre de maille

$D_{TEM}$ (nm)	Paramètre de maille (Å)	$D_{DRX}$ Selon la direction cristallographique (nm)		
		311	400	440
9,5	8,502	5,1	8,6	8

La taille des cristallites calculée par la formule de Scherrer pour chaque direction cristallographique sur les trois pics les plus intenses, ainsi que le paramètre de maille calculé par la loi de Bragg et la taille estimée par les images TEM sont présentées sur le tableau 13. Le paramètre de maille calculé est très proche en comparaison avec *JCPDS card No. 74-2403* ( $a = 8,511 \text{ \AA}$ ). Ce dernier est calculé à partir de la distance inter-réticulaire correspondante au plan {400} ( $d_{400} = 2,13 \text{ \AA}$ ) et aussi la taille de cristallite selon la direction  $\langle 400 \rangle$  qui est la plus proche à  $D_{\text{TEM}}$ . Xu et al.[36] ont montré sur des images HRTEM de nanocubes de ferrite  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , que la distance interréticulaire entre les franges analysés, qui est égale à  $2,13 \text{ \AA}$ , correspond bien au plan {400} de la structure cristalline  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ .

#### 4. Influence des paramètres de synthèses sur la morphologie des nanoparticules

Plusieurs travaux ont été publiés sur l'influence de la variation de certains paramètres sur les propriétés structurales et magnétiques, comme : la vitesse de chauffage[50], la nature du précurseur[51],[52],[53], le temps de réaction[54], le ratio précurseur/ligand[55], l'ajout d'agents réducteur ou accélérateur[56], la rampe ou la vitesse de température[53], la concentration du ligand[48],etc.

Dans le but d'optimiser nos nanoparticules, nous n'avons varié que certains paramètres tels que : le ratio précurseur/ligand et le temps de synthèse (ou de décomposition) afin de voir leur impact sur les propriétés des NPs. Le tableau 14 résume les conditions de synthèse des nanoparticules avec les complexes d'oléates synthétisés au sein de notre laboratoire.

Tableau 14 : Conditions de synthèse de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  avec les complexes d'oléates

Notation de l'échantillon	Ratio précurseur/ligand	Temps de réaction (min)
NP-A	1/1	60
NP-B	1/2	60
NP-C	2/1	60
NP-D	1/2	180

La figure 26 est le diagramme de diffraction des rayons X des échantillons NP-B, NP-C et NP-D séchés à partir de la dispersion d'hexane. Le diagramme de diffraction correspond bien à la structure cristalline spinelle de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , qui présente les pics de diffraction suivants (220), (311), (400), (422), (511) et (440). On remarque que NP-C et NP-D sont bien cristallisés, alors que les pics de diffraction de NP-B n'étaient pas distincts, probablement en raison de leur cristallinité relativement faible et de l'influence du surfactant resté dans les échantillons.[24]

Dans le cas de NP-C, le pic le plus intense est  $\{440\}$ , ce qui est révélateur d'une forme cubique. Et pour NP-D, le pic le plus intense est  $\{311\}$  qui peut faire référence à une morphologie sphérique.[24]

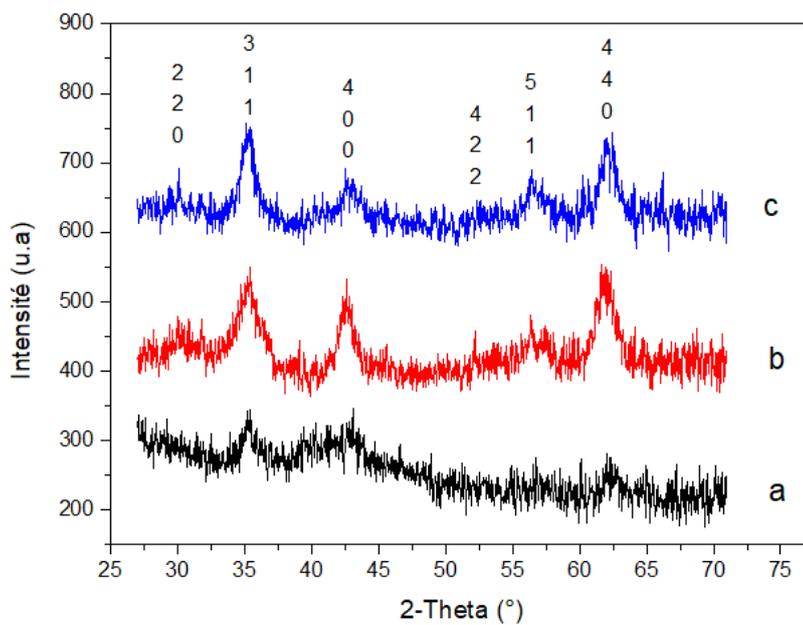


Figure 26 : Diffractogramme des rayons X de NP-B (a), NP-C (b) et NP-D (c)

La figure 27 montre les images TEM et les distributions de taille avec une gaussienne des nanoparticules NP-B (a), NP-C (b) et NP-D (c). Les diamètres moyens calculés et l'écart type  $\sigma$  pour les trois échantillons sont : NP-B ( $7,4 \pm 0,6$  ;  $\sigma = 8\%$ ), NP-C ( $8,8 \pm 0,9$  ;  $\sigma = 10\%$ ) et NP-D ( $7,6 \pm 0,5$  ;  $\sigma = 7\%$ ).

On remarque que la taille de NP-B a diminué par rapport à NP-A (de 9,5 à 7,4 nm) et aussi la forme a commencé à tendre vers le sphérique. Sathya et al.[55] ont montré par leur étude qu'en augmentant le ratio surfactant/précurseur (jusqu'à 6/1), la morphologie des particules a changé du cubique vers le sphérique. C'est pour cela aussi que NP-C sont plus proche de la forme cubique que NP-A, car la concentration du ligand est plus faible. Contrairement à la forme cubique, favorisée par la croissance des plans  $\{100\}$ , l'augmentation du temps de synthèse à 3h a favorisé la croissance suivant les plans  $\{110\}$ , qui donne comme résultat des NPs sphériques, et c'est le cas pour NP-D.[57] Les morphologies de NP-C et NP-D sont en accord avec le DRX.

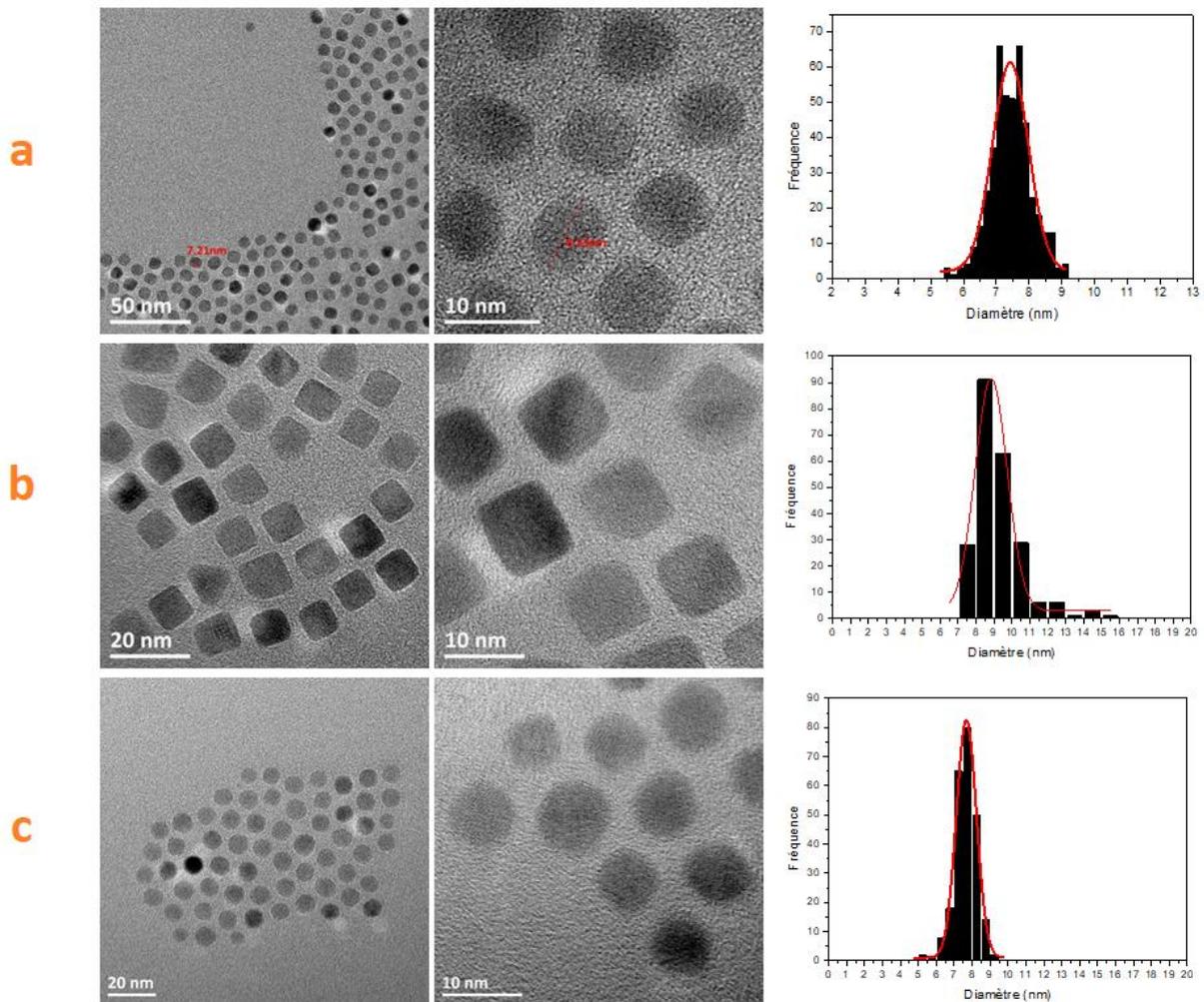


Figure 27 : Les Images TEM et les distributions de taille calculée par ImageJ de NP-B (a), NP-C (b) et NP-D (c)

Les tailles des cristallites calculées par la formule de Scherrer pour chaque direction cristallographique sur les trois pics les plus intenses, ainsi que le paramètre de maille calculé par la loi de Bragg et la taille estimée par les images TEM des trois échantillons sont présentés sur le tableau 15. Les paramètres de maille calculés pour NP-B et NP-C à partir des distances interréticulaires correspondantes au plan  $\{400\}$  sont proches en comparaison avec *JCPDS card No. 74-2403* ( $a = 8,511 \text{ \AA}$ ). Mais pour NP-D qui sont sphériques, le paramètre de maille le plus proche à la valeur expérimentale est celui qui correspond au plan  $\{440\}$ .

Tableau 15 : Les diamètres moyens obtenu par TEM, par formule de Scherrer et le paramètre de maille pour NP-B, NP-C et NP-D

Echantillon	D <sub>TEM</sub> (nm)	Paramètre de maille (Å)	D <sub>DRX</sub> Selon la direction cristallographique (nm)		
			<b>311</b>	<b>400</b>	<b>440</b>
NP-B	7,4	8,432 (311)	11,5	-	8,4
NP-C	8,8	8,483 (400)	5,6	7,8	8,4
NP-D	7,6	8,445 (440)	7,5	4,7	8,8

- **Conclusion :**

La décomposition thermique des oléates mixtes de métaux, synthétisés au sein de notre laboratoire, nous a permis de synthétiser des nanoparticules avec une taille moyenne comprise entre 7,43 et 9,53 nm en variant certains paramètres, comme le ratio précurseur/ligand et le temps de synthèse, pour voir leur influence sur la morphologie et la taille des NPs étudiées.

Par comparaison avec les NPs synthétisées par les stéarates commerciaux, on conclut que la synthèse par les oléates conduit à des nanoparticules de meilleure qualité avec une monodispersité meilleure. Le choix des paramètres optimaux serait fait à partir des mesures magnétiques pour fixer le protocole standard pour les autres études.

## 5. Caractérisations magnétiques des nanoparticules

### 5.1. Préparation des échantillons

Les nanoparticules, qui sont initialement dans de l'hexane, sont séchées à température ambiante par évaporation du solvant et sont directement introduites dans la gélule du SQUID. La quantité de poudre varie toujours entre 1 et 5 mg.

### 5.2. Résultats

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules NP-A, NP-B, NP-C et NP-D sont présentés dans la Figure 28.

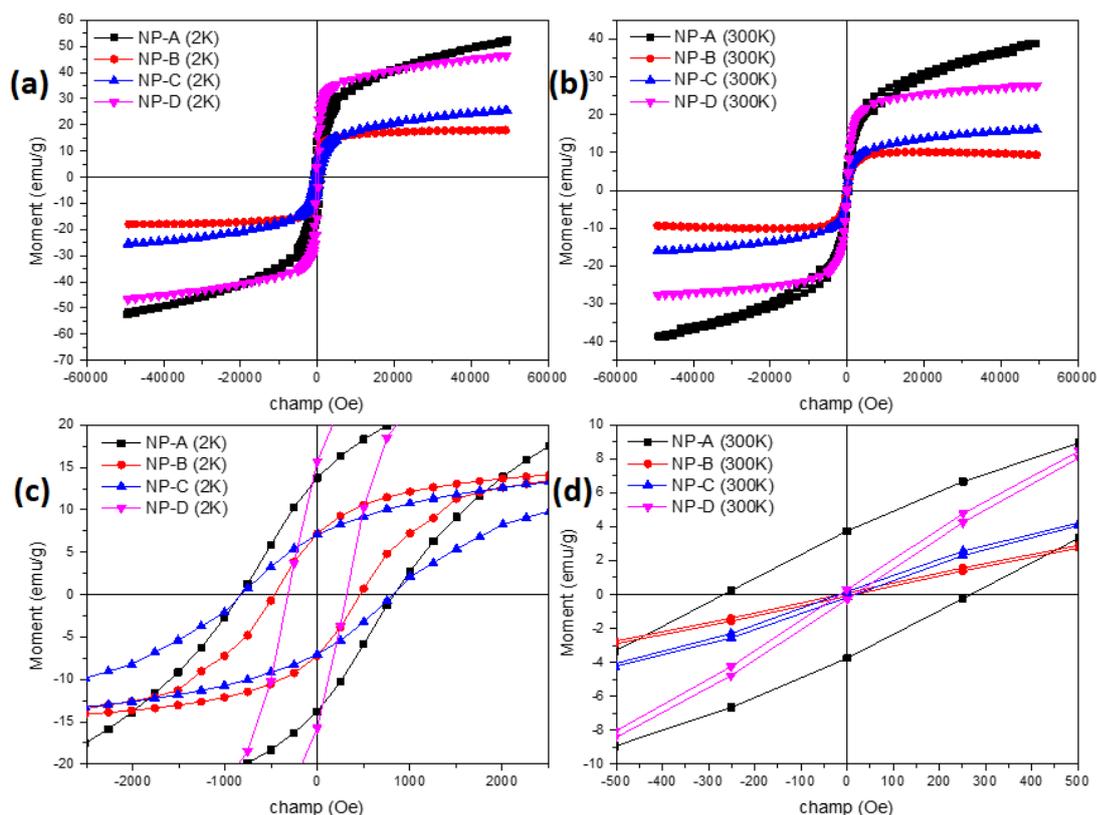


Figure 28 : Courbes d'aimantation des nanoparticules NP-A, NP-B, NP-C et NP-D en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs préparées à partir d'oléates mixtes présentent un comportement superparamagnétique mais avec une différence dans les valeurs de l'aimantation de saturation ( $M_s$ ). Ces valeurs pour NP-A, NP-B, NP-C et NP-D sont respectivement 51.49, 17.96, 25.53 et 46.43 emu/g à 2 K et 38.69, 9.40, 16.13 et 27.81 à 300 K.

Les deux échantillons NP-A et NP-D présentent des  $M_s$  plus grands que les autres. Tandis que NP-B et NP-C ont des  $M_s$  plus faibles, probablement dues aux paramètres de synthèse proposés qui ont mené à des NPs faible en degré de cristallinité ou avec une couche morte magnétique épaisse. Ceci montre la forte dépendance des propriétés magnétiques par rapport aux propriétés structurales telles que la taille des particules, la distribution granulométrique, les atomes de surface et le degré de cristallinité.[58]

À 2 K, l'augmentation de la coercivité pour NP-A et NP-C pourrait être liée aux interactions entre les couches de surface formées par des spins inclinés (spin canting).[59] Ces interactions semblent modifier l'anisotropie de surface, entraînant une augmentation de l'anisotropie effective  $K_{eff}$ . La diminution de la coercivité avec la température est due à l'énergie thermique qui favorise l'inversion du moment de la particule.[60]

Suite à cette étude, le meilleur échantillon parmi les quatre, est le NP-A qui possède le plus grand  $M_S$ . Le  $M_S$  de NP-D semble proche à NP-A, mais vu qu'il nécessite 2 heures de plus pour chaque synthèse, c'est pour cela le protocole de NP-A semble être un choix judicieux.

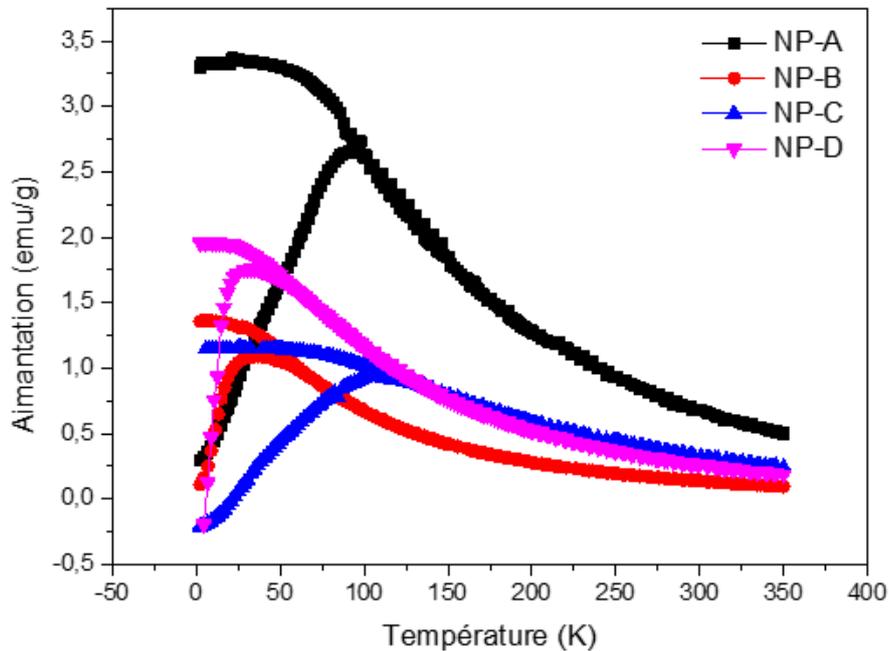


Figure 29 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC de NP-A, NP-B, NP-C et NP-D sous un champ de 100 Oe

La figure 29 présente les courbes FC et ZFC des quatre échantillons. Pour NP-B et NP-D,  $T_B$  est dans les environs de 50 K, et pour NP-A et NP-C  $T_B$  est dans les environs de 100 K. Ce qui est toujours au-dessous de la température ambiante. Ces deux derniers échantillons sont les mêmes qui présentent des champs de coercitivités ( $H_c$ ) plus grands que NP-B et NP-D, ce qui confirme la liaison entre  $H_c$  et  $T_B$ .

Etant donné que  $T_B$  et  $H_c$  sont liés à l'anisotropie magnétique et vu que les NPs sont monodomaines, alors  $T_B$  est proportionnelle à l'énergie d'anisotropie  $T_B = KV / 25 k_B$  et, en dessous de  $T_B$ ,  $H_c$  peut être approché par  $H_c \sim 2 K / M_S$ . [61],[62] Par conséquent, la diminution/augmentation du champ coercitif et de la température de blocage reflètent la diminution/augmentation de l'anisotropie magnétique.

Le tableau 16 résume les valeurs des champs coercitifs  $H_c$ , des aimantations rémanentes  $M_r$  et des aimantations de saturation  $M_S$  à 2 K et 300 K des échantillons NP-A, NP-B, NP-C et NP-D.

Tableau 16 : champ coercitif  $H_c$ , aimantation rémanente  $M_r$ , aimantation de saturation  $M_s$  à 2 K et 300 K et température de blocage  $T_B$  des échantillons NP-A, NP-B, NP-C et NP-D

Echantillon	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$T_B$ (K)
	2 K	2 K	2 K	300 K	300 K	300 K	
NP-A	834,50	13,80	51,49	268,23	3,75	38,69	93
NP-B	464	7,26	17,96	15,49	0,10	9,40	36
NP-C	821,46	7,07	25,53	17,72	0,17	16,13	108
NP-D	317,90	15,68	46,43	17,83	0,29	27,81	30

En comparant NP-A, qui a le  $M_s$  le plus grand dans cette série d'échantillons, avec le meilleur échantillon synthétisé en utilisant les stéarates MFO5, ce dernier possède une aimantation de saturation plus grande. C'est pour cette raison que nous avons pensé à la substitution de  $MnFe_2O_4$  pour encore améliorer ses propriétés magnétiques.

### III. Synthèse et caractérisations de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ par décomposition thermique avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca)

#### 1. Synthèse et caractérisations structurales de $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ à partir d'oléates mixtes

Pendant des décennies, les nanoparticules d'oxyde de fer (surtout  $Fe_3O_4$ ) ont servi de matériau modèle dans le domaine de la recherche biomédicale associée au magnétisme.[63] Cependant, étant donné que les effets des nanoparticules magnétiques pour les applications biomédicales dépendent fortement de leurs caractéristiques magnétiques, il est important de concevoir des nanoparticules avec un magnétisme élevé et ajustable, en particulier des valeurs d'aimantation à saturation ( $M_s$ ), tout en maintenant une bonne monodispersité. Par exemple, les nanoparticules à magnétisme ajustable, telles que les ferrites de manganèse substituées et les nanoparticules de  $FeCo$ , ont des effets de contraste améliorés pour l'IRM nettement supérieurs à ceux des nanoparticules d'oxyde de fer classiques.[64],[65]

Parmi les nombreux nanoferrites superparamagnétiques (SPNF), la phase magnésium-manganèse ( $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ) est considérée comme un matériau potentiel pour les applications biomédicales.[66] En outre, les propriétés magnétiques (notamment l'aimantation à saturation  $M_s$  et la susceptibilité magnétique) et, par conséquent, les paramètres relatifs aux applications (hyperthermie et IRM) peuvent être facilement ajustés et considérablement améliorés en adaptant avec précision la concentration en cations Mg dans les sites tétraédriques (sites A) et octaédrique (sites B).[67]

Pour synthétiser  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  et contrôler la concentration en cations Mg, une température élevée (750-1100 °C) est nécessaire. Cependant, cette même température élevée est également responsable d'une grande taille de particules indésirable. Par conséquent, pour les applications biomédicales, les technologies actuelles qui utilisent les SPNF  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  doivent relever deux

défis cruciaux: (1) comment synthétiser avec succès la phase superparamagnétique avec une taille et une distribution de taille uniformes à une température de synthèse plus basse, (2) comment contrôler la concentration en cation Mg pour améliorer les paramètres cruciaux.[66]

La synthèse des complexes d'oléates pour l'étude de la substitution de  $MnFe_2O_4$  par Mg serait la même sauf qu'au lieu de deux métaux (Fe et Mn), nous allons utiliser cette fois les oléates avec trois métaux Fe, Mn et Mg avec les proportions adéquates pour chaque pourcentage de substitution.

Dans cette étude, nous avons choisi de faire une série de substitution de Mn par Mg, dans le but d'améliorer les propriétés magnétiques (l'aimantation de saturation  $M_S$ ) des NPs ce qui nous permet d'améliorer automatiquement la relaxivité  $r_2$ . La proportion de substitution envisagée en Mg est : 10%, 30%, 50%, 70% et 100%, nommé respectivement MFO10, MFO30, MFO50, MFO70 et MFO100.

La figure 30 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons MFO10, MFO30, MFO50, MFO70 et MFO100 séchés à partir de la dispersion d'hexane. Les diagrammes de diffraction correspondent bien à la structure cristalline spinelle cubique JCPDS card no. 74-2403 ( $MnFe_2O_4$ ) et 88-1935 ( $MgFe_2O_4$ ) et d'un groupe d'espace  $Fd3m$ , qui présente les pics de diffraction suivants (220), (311), (400), (422), (511) et (440).[68]

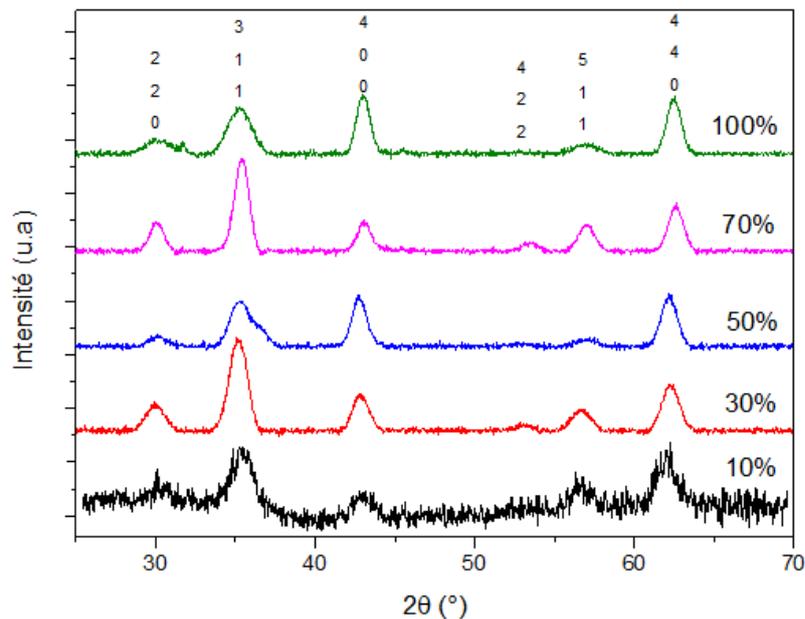


Figure 30 : Diffractogramme des rayons X de MFO10, MFO30, MFO50, MFO70 et MFO100

La figure 31 montre les images TEM et les distributions de taille avec une gaussienne des nanoparticules MFO10 (a), MFO30 (b), MFO50 (c), MFO70 (d) et MFO100 (e). Les diamètres moyens calculés et l'écart type  $\sigma$  pour les cinq échantillons sont : MFO10 ( $7,2 \pm 0,5$  ;  $\sigma = 7\%$ ), MFO30 ( $8,1 \pm$

0,8 ;  $\sigma = 10 \%$ ), MFO50 ( $8,8 \pm 1,4$  ;  $\sigma = 15 \%$ ), MFO70 ( $7,9 \pm 0,9$  ;  $\sigma = 11 \%$ ) et MFO100 ( $9,9 \pm 0,8$  ;  $\sigma = 8 \%$ ).

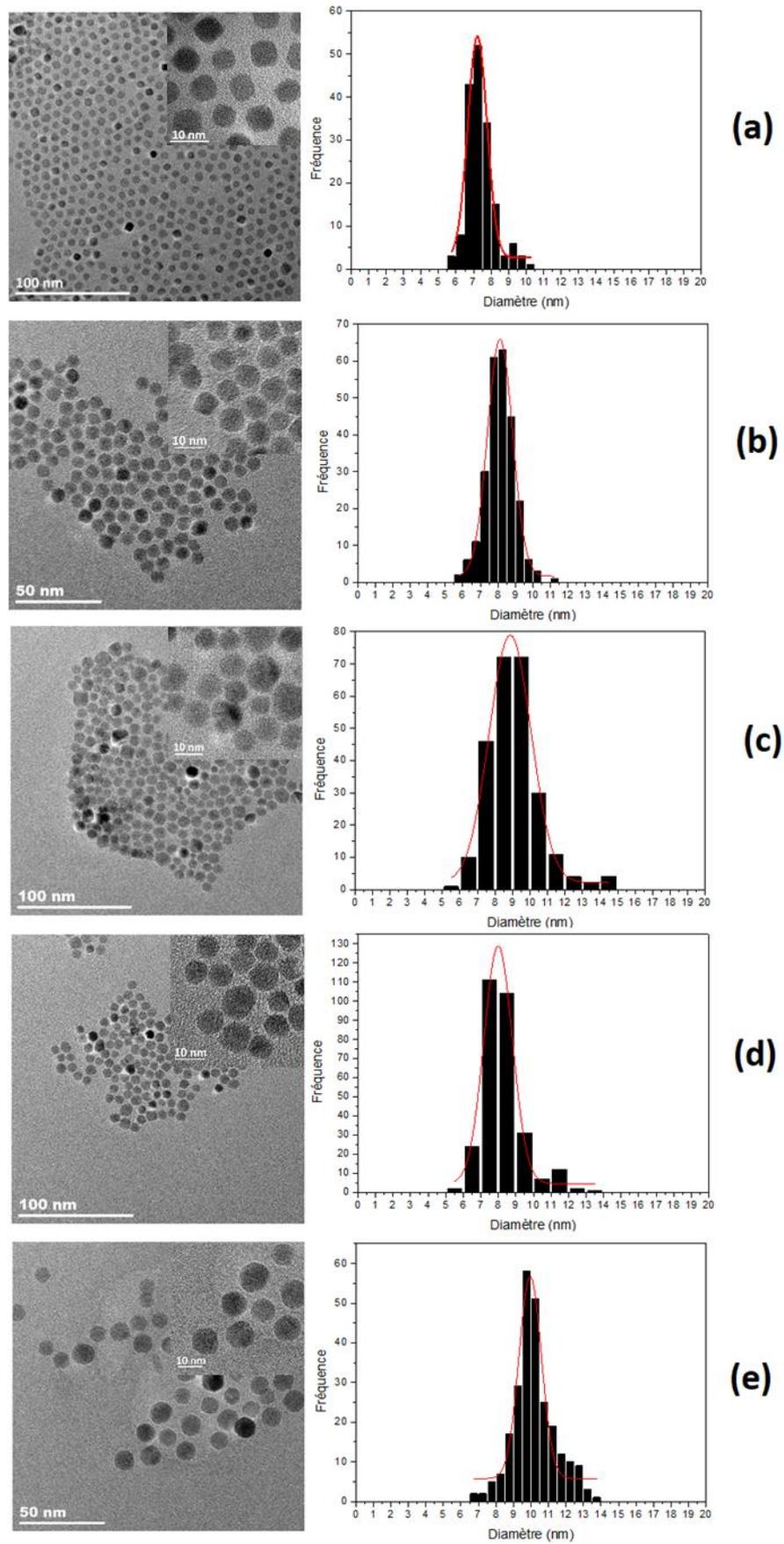


Figure 31 : Les Images TEM et les distributions de taille calculée par ImageJ de MFO10 (a), MFO30 (b), MFO50 (c), MFO70 (d) et MFO100 (e)

Les tailles des cristallites moyennes calculées par la formule de Scherrer pour chaque direction cristallographique sur tous les pics, ainsi que le paramètre de maille moyen calculé par la loi de Bragg et la taille estimée par les images TEM des cinq échantillons, sont présentées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Les diamètres moyens obtenu par TEM, par formule de Scherrer et le paramètre de maille de MFO10, MFO30, MFO50, MFO70 et MFO100

Echantillon	$D_{TEM}$ (nm)	$a_{moy}$ (Å)	$D_{DRX}$ (nm)
MFO10	7,2	8,4602	6,6
MFO30	8,1	8,4327	7,9
MFO50	8,8	8,4240	6,8
MFO70	7,9	8,3901	8,9
MFO100	9,9	8,4119	9,6

Nous avons remarqué un shift de tous les pics dû à la substitution de Mg et surtout pour le pic le plus intense qui est (311), présenté sur la figure 32.

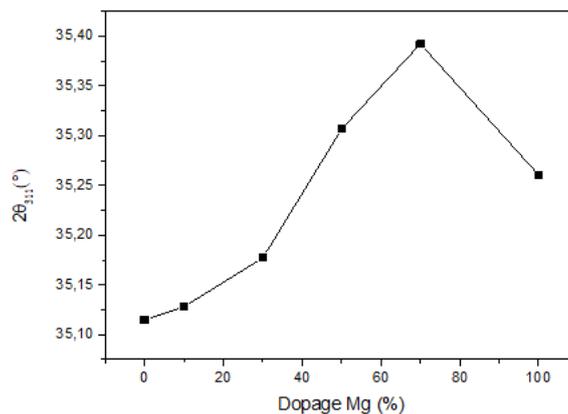


Figure 32 : Shift des angles  $2\theta$  pour le plan (311) pour chaque pourcentage de substitution

Donc plus que le pourcentage de la substitution augmente, plus que le pic fait un shift vers la droite (ascendant). Ce qui s'explique par la différence des rayons ioniques des deux ions bivalents ( $Mn^{2+}$  et  $Mg^{2+}$ ), ce qui va affecter le paramètre de maille aussi. Puisque la substitution a été faite par Mg de rayon ionique inférieur à celui de Mn, donc le paramètre de maille va diminuer. La figure 33 présente la variation du paramètre calculé et théorique de maille en fonction de la quantité de Mg dans le système.

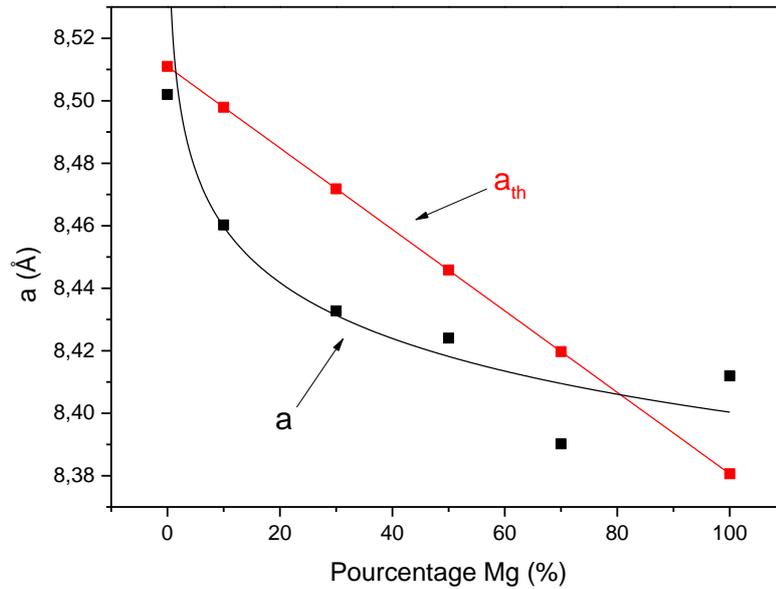


Figure 33 : Variation du paramètre de maille calculé et théorique en fonction de la quantité de Mg dans la composition

Le paramètre de maille théorique provient de la relation de la loi de Vegard :

$$a_{A_{(1-x)}B_x} = (1 - x)a_A + xa_B$$

Où B est l'élément substituant, A est l'élément substitué et x est la quantité de substitution.

Le paramètre de maille 'a' diminue avec la quantité de Mg de 8,4602 à 8,3901 (sauf pour le dernier point qui correspond à  $MgFe_2O_4$ ).[69] Cette diminution peut être attribuée à la différence des rayons ioniques de  $Mg^{2+}$  et de  $Mn^{2+}$ . Les plus gros cation divalent  $Mn^{2+}$  ( $r_{Mn^{2+}} = 117 pm$ ) sont remplacés par des ions  $Mg^{2+}$  plus petits ( $r_{Mg^{2+}} = 58 pm$ ).[70],[71]

On remarque aussi que la variation du paramètre de maille indique un comportement non linéaire montrant un phénomène d'arc ou « **bowing phenomenon** ».[72] Ce comportement peut être approché d'une variation linéaire en utilisant la loi de Vegard avec une correction quadratique comme suit[73] :

$$a_{A_{(1-x)}B_x} = (1 - x)a_A + xa_B - bx(1 - x)$$

Où b est le paramètre dit de bowing, généralement supposé constant.

- **Conclusion :**

La décomposition thermique des oléates mixtes de trois métaux destinés pour la substitution avec le magnésium, synthétisés aussi au sein de notre laboratoire, nous a permis de synthétiser une série de nanoparticules avec une bonne monodispersité de 10 % à 100 % dans le but d'améliorer les propriétés

magnétiques. La variation du paramètre de maille (ou aussi le shift des pics) dû à la substitution est en accord avec la littérature.[74]

## 2. Synthèse et caractérisations structurales de $\text{Ca}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ avec oléates

Vu que nous avons étudié la substitution de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  par Mg, nous avons fait la même étude mais cette fois avec le calcium (Ca) qui se situe dans la deuxième colonne du tableau périodique (comme Mg). De plus c'est un élément biocompatible puisque  $\text{CaFe}_2\text{O}_4$  est apprécié et utilisé à des fins biologiques et médicales.[75]

Plusieurs travaux ont été faits sur la substitution des ferrites par le calcium. Assar et al.[76] ont montré que l'augmentation de la quantité en  $\text{Ca}^{2+}$  dans la Ni-ferrite a entraîné une augmentation de l'aimantation à saturation. Ateia et al.[77] ont remarqué que la substitution par l'élément non magnétique  $\text{Ca}^{2+}$  dans  $\text{MgFe}_2\text{O}_4$  améliore les propriétés magnétiques des échantillons étudiés.

La série de substitution en Ca étudiée est la suivante : 10%, 30%, 50%, 70% et 100%, nommé respectivement CFO10, CFO30, CFO50, CFO70 et CFO100.

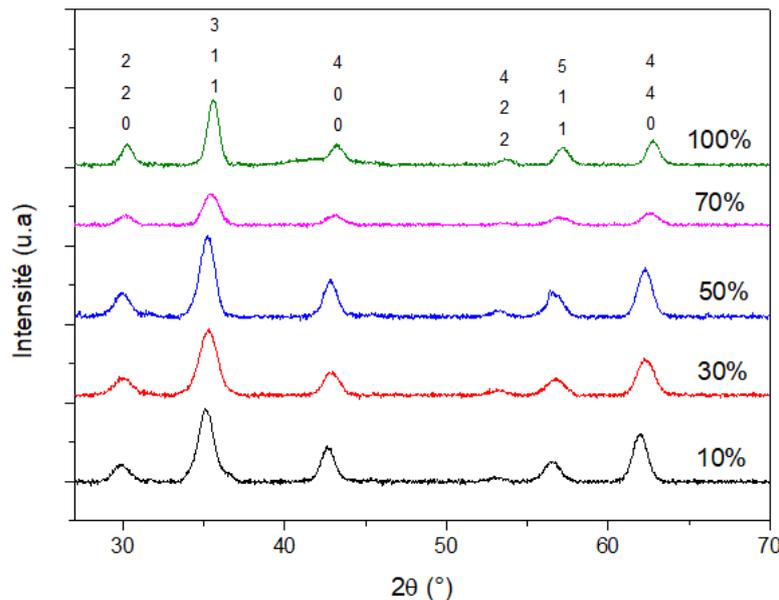


Figure 34 : Diffractogramme des rayons X de CFO10, CFO30, CFO50, CFO70 et CFO100

La figure 34 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons CFO10, CFO30, CFO50, CFO70 et CFO100 séchés à partir de la dispersion d'hexane. Les diagrammes de diffraction correspondent bien à la structure cristalline spinelle cubique JCPDS card no. 74-2403 ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ) et d'un groupe d'espace  $\text{Fd}3\text{m}$ , qui présente les pics de diffraction suivants (220), (311), (400), (422), (511) et (440).

La structure cristalline du ferrite de calcium ( $\text{CaFe}_2\text{O}_4$ ) a été étudiée pour la première fois par Decker et Kesper[78]. Selon leur travail, le réseau est orthorhombique avec le groupe spatial Pnam. Plusieurs d'autres travaux dans la littérature ont confirmé cette information.[79],[80]

Par contre, Chhaya et al.[81] ont étudié la substitution d'un cation de calcium par du Mg dans  $\text{MgFe}_2\text{O}_4$  sans modifier la symétrie cubique et ses effets sur les propriétés structurelles et magnétiques. Assar et al.[76] ont récemment étudié  $\text{Ca}_x\text{Ni}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  et ont trouvé que la structure cristalline cubique ne change pas. Et c'est le cas pour notre étude qui montre que même  $\text{CaFe}_2\text{O}_4$  a une structure spinelle cubique comme les autres ferrites, Donc le calcium s'est solubilisé complètement dans le système de ferrite de manganèse.[82]

La figure 35 montre les images TEM et les distributions de taille avec une gaussienne des nanoparticules CFO10 (a), CFO30 (b), CFO50 (c), CFO70 (d) et CFO100 (e). Les diamètres moyens calculés et l'écart type  $\sigma$  pour les cinq échantillons sont : CFO10 ( $10,6 \pm 0,8$  ;  $\sigma = 8$  %), CFO30 ( $8,2 \pm 0,7$  ;  $\sigma = 9$  %), CFO50 ( $9,7 \pm 0,9$  ;  $\sigma = 10$  %), CFO70 ( $8,5 \pm 0,8$  ;  $\sigma = 10$  %) et CFO100 ( $12,2 \pm 1,3$  ;  $\sigma = 10$  %).

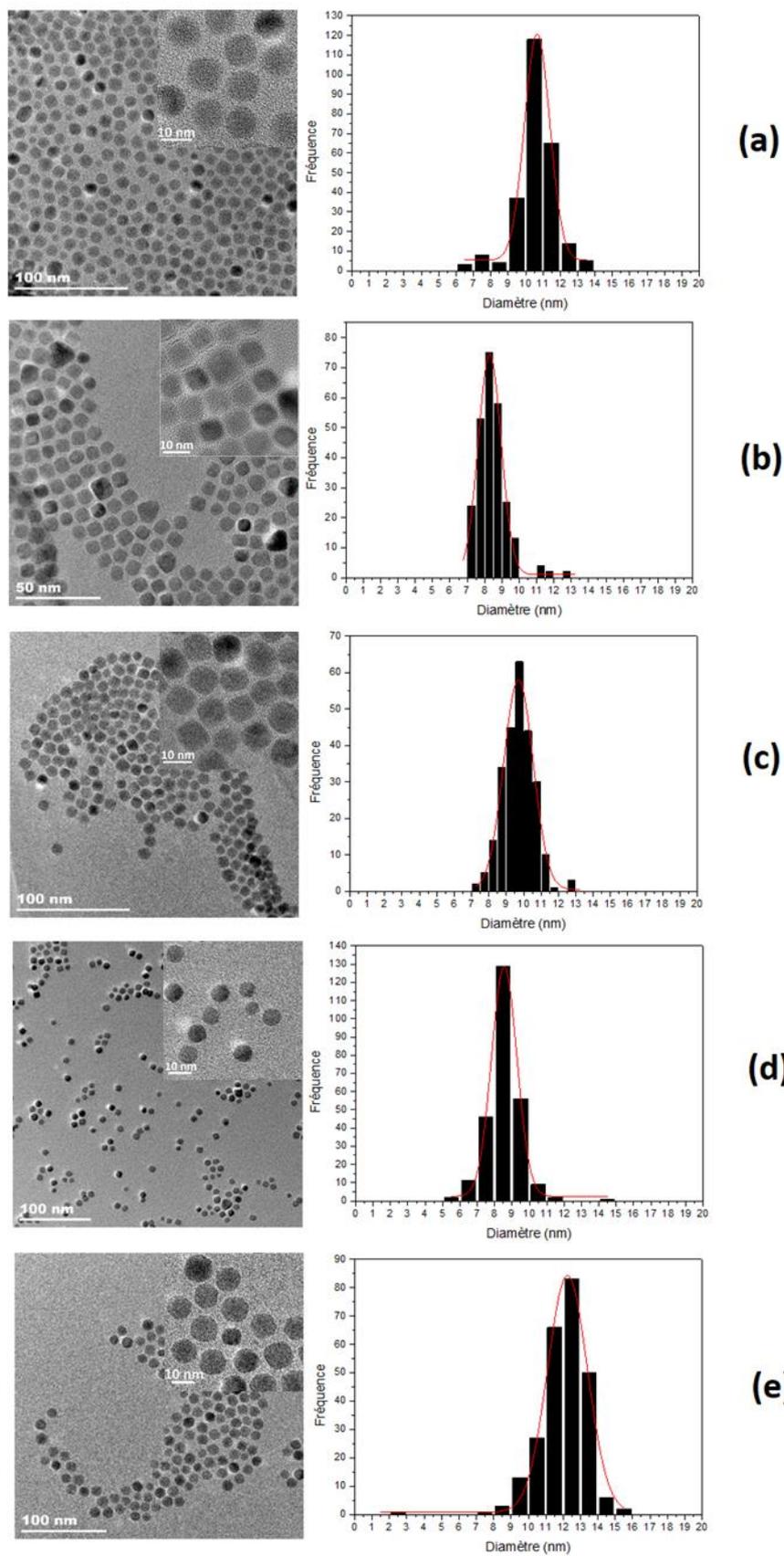


Figure 35 : Les Images TEM et les distributions de taille calculées par ImageJ de CFO10 (a), CFO30 (b), CFO50 (c), CFO70 (d) et CFO100 (e)

Les tailles des cristallites moyennes calculées par la formule de Scherrer pour chaque direction cristallographique sur tous les pics, ainsi que le paramètre de maille moyen calculé par la loi de Bragg et la taille estimée par les images TEM des cinq échantillons sont présentées sur le tableau 18.

Tableau 18 : Les diamètres moyens obtenu par TEM, par formule de Scherrer et le paramètre de maille de CFO10, CFO30, CFO50, CFO70 et CFO100

Echantillon	$D_{TEM}$ (nm)	$a_{moy}$ (Å)	$D_{DRX}$ (nm)
CFO10	10,6	8,4532	8,6
CFO30	8,2	8,4202	7,7
CFO50	9,7	8,4288	9,4
CFO70	8,5	8,3826	8,1
CFO100	12,2	8,3569	11,2

Comme pour le cas de  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ , nous avons aussi remarqué un shift vers la droite des pics dû à la substitution de Ca et surtout pour le pic le plus intense qui est (311). Ce shift est dû à la différence des rayons ioniques des deux ions bivalents ( $r_{Ca^{2+}} (= 90 pm) < r_{Mn^{2+}} (= 117 pm)$ ), ce qui va affecter le paramètre de maille également. La figure 36 présente la variation du paramètre calculé et théorique de maille en fonction de la quantité de Mg dans le système.

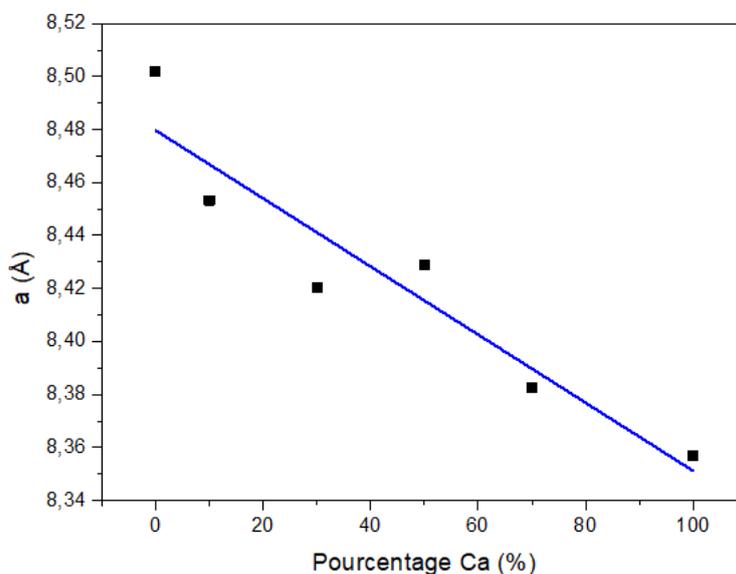


Figure 36 : Variation du paramètre de maille calculé en fonction de la quantité de Ca dans la composition

Le paramètre de maille 'a' diminue linéairement lorsque la quantité de Ca augmente de 8,4532 à 8,3569 Å obéissant à la loi de Vegard. Cette diminution peut être attribuée à la différence des rayons ioniques comme cité précédemment dans le cas de substitution par Mg.

- **Conclusion :**

La décomposition thermique des oléates ternaires de trois métaux destinés pour la substitution avec le calcium, synthétisés aussi au sein de notre laboratoire, nous a permis de synthétiser une série de nanoparticules avec une bonne monodispersité et une phase ferrite spinelle. Ces résultats sont rares dans la littérature pour une proportion allant de 10% à 100% de Ca ou Mg dans le but d'améliorer les propriétés magnétiques. La variation du paramètre de maille (shift des pics) dû à la substitution avec un élément de rayon ionique plus petit que celui du manganèse sont en accord avec la loi de Vagard.

En comparant nos résultats avec ceux de Jeun et al.[66] au niveau de la morphologie, la monodispersité et la cristallinité, nous remarquons que nos échantillons montrent de meilleurs résultats.

### ***3. Caractérisations magnétiques***

#### ***3.1. Préparation des échantillons***

Les nanoparticules, qui sont initialement dans de l'hexane, sont séchées à température ambiante par évaporation du solvant et sont directement introduites dans la gélule du SQUID. La quantité de poudre varie toujours entre 1 et 5 mg.

#### ***3.2. Résultats***

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  et  $\text{Mg}_{0,1}\text{Mn}_{0,9}\text{Fe}_2\text{O}_4$  sont présentés dans la Figure 37.

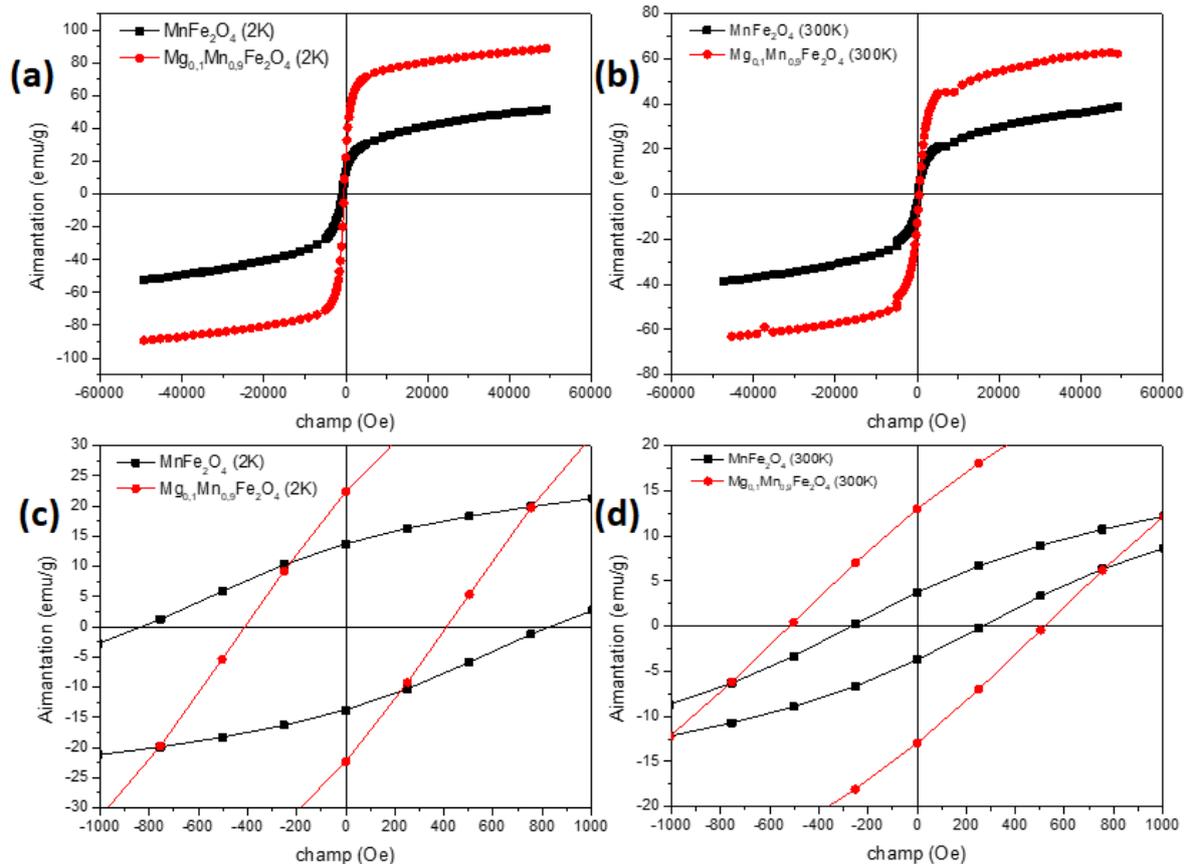


Figure 37 : Courbes d'aimantation des nanoparticules  $MnFe_2O_4$  et  $Mg_{0,1}Mn_{0,9}Fe_2O_4$  en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs présentent un comportement superparamagnétique qui correspond à des NPs monodomaines. On voit très bien que la substitution par le magnésium à 10% à améliorer le  $M_S$  passant de 52,49 à 88,66 emu/g pour 2 K, et de 38,69 à 62,24 emu/g pour 300 K.

D'après Jeun et al.[66], la substitution  $MnFe_2O_4$  avec Mg (élément biocompatible tel que Mn) peut améliorer  $M_S$  en incrustant Mg dans les sites A pour remplacer Mn, de sorte que le moment magnétique  $\mu_B$  du site A diminue et en conséquence le moment total augmente ( $\mu_B = \mu_B(\text{site B}) - \mu_B(\text{site A})$ ). Donc tout se joue sur la distribution des cations dans les sites A et B.

Giri et al.[83] ont remarqués dans l'investigation de  $Fe_{1-x}Mn_xFe_2O_4$ , que la diminution ou l'augmentation de  $M_S$  à une certaine valeur de substitution est due à l'affaiblissement ou le renforcement de l'interaction AB lorsque  $Fe^{3+}$  est remplacé par  $Mn^{2+}$  dans le site A.

Donc la valeur  $M_S$  de  $MnFe_2O_4$  substituée peut être expliquée sur la base du modèle de champ moléculaire de Néel et de la distribution des cations entre les sites A et B. Selon ce modèle, l'interaction A-B est plus forte et plus efficace que les interactions A-A et B-B. En général, on sait que  $MnFe_2O_4$  est à 20 % de spinelle inverse [63] et que sa structure peut être représentée par  $Mn_{0,8}Fe_{0,2}[Mn_{0,2}Fe_{1,8}]O_4$ . [84] Selon le modèle de Néel, augmenter le taux d'occupation du site B avec des ions magnétiques ( $Fe^{3+}$  ou

Mn<sup>2+</sup>) augmente les valeurs de M<sub>S</sub>, mais par contre augmenter le taux d'occupation du site A avec des ions magnétiques, diminue les valeurs de M<sub>S</sub>. [85] Ce qui rejoint les explications précédentes.

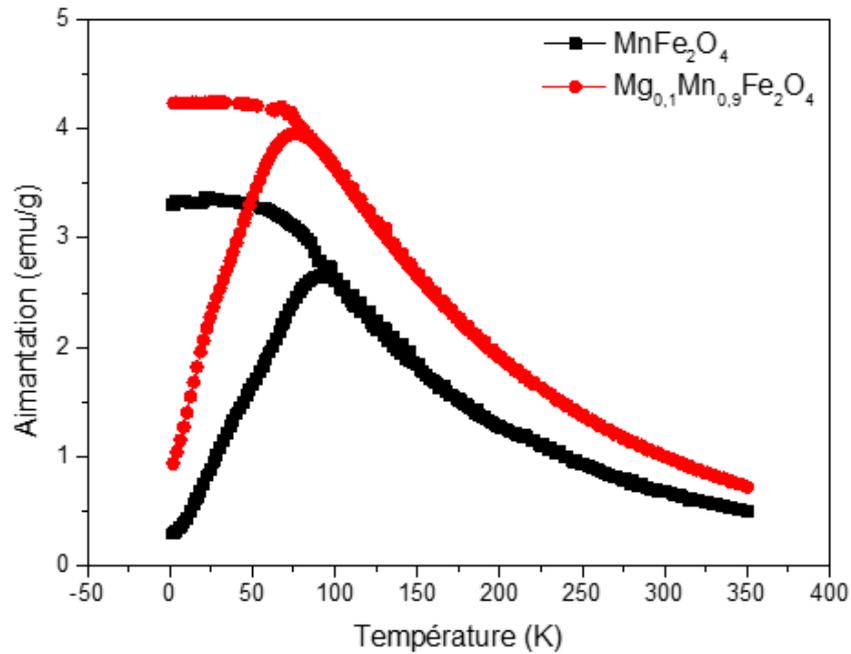


Figure 38 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et Mg<sub>0,1</sub>Mn<sub>0,9</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> sous un champ de 100 Oe

La figure 38 présente les courbes FC et ZFC des quatre échantillons. Pour MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et Mg<sub>0,1</sub>Mn<sub>0,9</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> T<sub>B</sub> est dans les environs de 100 K.

Le tableau 19 résume les valeurs des champs coercitifs H<sub>C</sub>, des aimantations rémanentes M<sub>r</sub> et des aimantations de saturation M<sub>S</sub> à 2 K et 300 K des échantillons MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et Mg<sub>0,1</sub>Mn<sub>0,9</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

Tableau 19 : champ coercitif H<sub>C</sub>, aimantation rémanente M<sub>r</sub>, aimantation de saturation M<sub>S</sub> à 2 K et 300 K et température de blocage T<sub>B</sub> des échantillons MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et Mg<sub>0,1</sub>Mn<sub>0,9</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Echantillon	H <sub>c</sub> (Oe)	M <sub>r</sub> (emu/g)	M <sub>s</sub> (emu/g)	H <sub>c</sub> (Oe)	M <sub>r</sub> (emu/g)	M <sub>s</sub> (emu/g)	T <sub>B</sub> (K)
	2 K	2 K	2 K	300 K	300 K	300 K	
MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	834,50	13,80	51,49	268,23	3,75	38,69	90
Mg <sub>0,1</sub> Mn <sub>0,9</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	411,15	22,39	88,66	519,56	12,97	62,24	75

- Conclusion :

Nous avons réussi à synthétiser des nanoparticules superparamagnétiques monodisperse de ferrite de manganèse substituées par la magnésium et le calcium. Et nous avons montré, pour le cas de la substitution par Mg à 10%, que l'aimantation de saturation M<sub>S</sub> augmente de plus de 60% par rapport à celle de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Cette valeur est plus grande que celle des NPs de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> synthétisées par les stéarates.

Vu que les NPs de type core-shell présentent des propriétés magnétiques plus poussées que les NPs simple, nous avons pensé de faire une étude qui combine la substitution par Mg et Ca, et les core-shell pour voir leur influence sur les propriétés magnétiques des nanoparticules résultates.

#### IV. Synthèse et caractérisations de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca)

Le développement rapide de la nanotechnologie au cours des dernières décennies a conduit à l'émergence des NPs core-shell en tant que nouveau type de matériau fonctionnel important.[86] Les NPs core-shell avec différentes compositions fonctionnelles sont largement étudiées en raison de leurs applications potentielles dans de nombreux domaines, tels que l'électronique, la biomédecine, les produits pharmaceutiques, l'optique et la catalyse.[87],[88],[89]

L'enveloppement du shell sur les matériaux du cœur (core) ne ferait pas seulement augmenter la fonctionnalité, la stabilité et la dispersibilité, mais aussi réduire la consommation de matériaux précieux. Tant du point de vue technologique qu'économique, les NPs core-shell représentent un type de matériau important dans les domaines de l'énergie, de l'environnement et de la durabilité. Elles peuvent être définis de manière large comme comprenant un cœur (matériau interne) et une coquille (matériau de couche externe). Le cœur peut être une seule sphère (Fig. 39A) ou une agrégation de plusieurs petites sphères[90] (Fig. 39B) (ou aussi d'autre formes comme cubique, hexagonale[91], etc). Il est également possible de piéger une petite sphère dans une coquille creuse, comme une structure *rattle-like* ou *yolk-shell*[92] (Fig. 39C). En plus d'une couche continue, la structure du shell peut également être une fixation de sphères plus petites sur une plus grande sphère centrale[93] (Fig. 39D). Les structures core-shell complexes sont aussi possibles avec plusieurs couches[94] (Fig. 39E) ou peuvent également être représentées par la combinaison d'autres structures de base[95] (Fig. 39F).

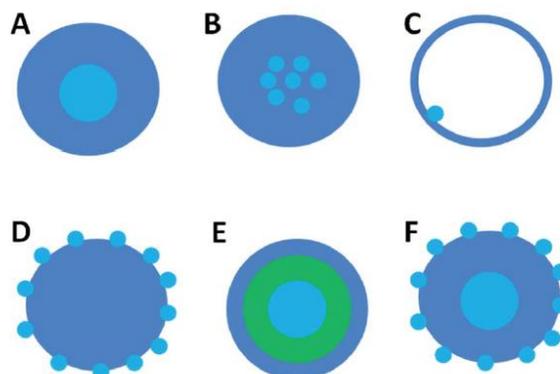


Figure 39 : Représentation schématique de différents types de particules core-shell

Le cœur et le shell peuvent être des matériaux différents ou du même type de matériau avec des structures différentes. En général, les nanostructures core-shell peuvent être divisées en plusieurs classes

en fonction de leur composition, notamment les types inorganique/inorganique,[96] inorganique/organique,[97] organique/inorganique[98] et organique/organique[99]. Les propriétés provenant des matériaux du cœur ou du shell peuvent être modifiées en changeant les matériaux constitutifs ou le rapport cœur/shell. La taille de la particule centrale, l'épaisseur du shell et la porosité dans le cœur ou le shell peuvent être ajustées pour répondre à différentes exigences. Outre leur propre fonctionnalité, les NPs core-shell peuvent également servir de modèle structuré pour la préparation des NPs creuses (hollow) après le retrait du cœur, soit par dissolution, soit par calcination.[100],[101],[102]

La synthèse traditionnelle des NPs core-shell se fait par un processus en deux étapes ou en plusieurs étapes. Les particules de cœur sont pré-synthétisées et, en fonction de l'interaction entre le cœur et la shell, le shell est ensuite formée sur la particule de cœur par différentes méthodes. Un revêtement couche par couche utilise les interactions électrostatiques entre les espèces chargées positivement et négativement pour assembler plusieurs couches[103]. La polymérisation des enveloppes sur des cœurs préformés représente une autre technologie courante pour un grand pourcentage de particules core-shell.[104],[105] Un défi important, auquel sont souvent confrontés les chimistes de synthèse et les spécialistes des matériaux, la mise au point de nanomatériaux core-shell robustes, peu coûteux et respectueux de l'environnement, au moyen d'une méthodologie simple, écologique et efficace.

De grands progrès ont été réalisés et de nombreux exemples ont été rapportés dans la préparation des NPs core-shell à travers une stratégie one-step au cours de la dernière décennie.[106],

La sélection rationnelle des précurseurs est une condition préalable à la capacité de tous les précurseurs à pouvoir former des matériaux du cœur ou du shell dans les mêmes conditions de réaction. La conception de l'interaction entre le cœur et le shell est un autre facteur important pour contrôler la croissance du cœur et le revêtement de la coquille.

La caractéristique unique de biocompatibilité, ainsi que les propriétés magnétiques, font des NPs d'oxyde de fer purs ou de ferrites de formule générale  $MFe_2O_4$ , où M représente un autre métal de transition, ou deux métaux différents dans le cas de ferrites mixtes  $(M,M')Fe_2O_4$  ou core-shell  $MFe_2O_4@M'Fe_2O_4$  d'excellents candidats pour les applications biomédicales et surtout telles que des agents de contraste pour IRM.[106] C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier ce genre de NPs.

Dans cette étude, nous avons synthétisé des NP score-shell de type  $MFe_2O_4@M'Fe_2O_4$ , en ajoutant aussi l'effet de substitution par les éléments utilisés précédemment (Mg et Ca) pour le cœur et  $Fe_3O_4$  pour le shell (vu que la magnétite est aussi un bon matériau pour les applications biomédicales). Nous avons commencé par  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$ , puis  $Mg_{0,5}Mn_{0,5}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $MgFe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $Ca_{0,5}Mn_{0,5}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  et  $CaFe_2O_4@Fe_3O_4$ . A notre connaissance, peu de travaux ont été faits sur la synthèse des core-shell de type ferrite-ferrite et surtout ferrite soft (comme celle de Mn, Mg, Fe, etc) et pas des ferrites hard (comme  $CoFe_2O_4$ ).

### 1. Synthèse de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés ( $A=Mg, Ca$ )

La synthèse des NPs core-shell est devisée en deux étapes. La première étape pour synthétiser le cœur (C) est similaire à celle pour synthétiser les NPs citées précédemment ( $MnFe_2O_4$ ,  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  et  $Ca_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ). Après refroidissement de la solution (130 °C), on prélève la moitié de la solution contenant les NPs (environ 12 ml) pour les analyses et on injecte la solution (la même quantité prélevée précédemment) contenant les précurseurs (oléates de fer  $Fe(OI)_3$ ) pour la synthèse du shell (S) que sera dans notre cas  $Fe_3O_4$ . On laisse le mélange en agitation pendant 30 minutes sur une température de 130 °C et après on fait le traitement thermique pour la formation du shell sur les NPs de cœur. Les étapes citées précédemment sont schématisées sur la figure 40 pour mieux comprendre les températures des paliers et les vitesses de chauffage.

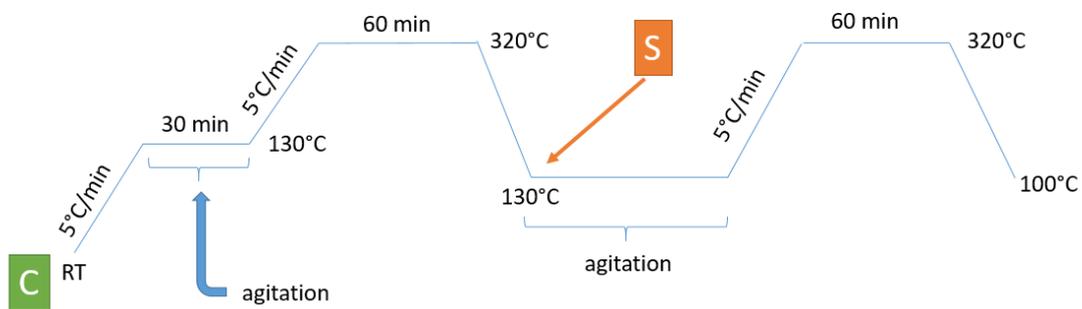


Figure 40 : Schéma représentatif du protocole standard de synthèse de nos NPs core-shell avec les paliers de températures et la vitesse de chauffage

Les échantillons synthétisés dans cette étude seront nommés comme suit :  $CS1=MnFe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $CS2=Mg_{0.5}Mn_{0.5}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $CS3=MgFe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $CS4=Ca_{0.5}Mn_{0.5}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $CS5=CaFe_2O_4@Fe_3O_4$ . Et les cœurs seront désignés respectivement C1, C2, C3, C4 et C5.

### 2. caractérisations structurales de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés ( $A=Mg, Ca$ )

La figure 41 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons C1, C2, C3, C4, C5, CS1, CS2, CS3, CS4 et CS5 séchés à partir de la dispersion d'hexane. Les diagrammes de diffraction correspondent bien à la structure cristalline spinelle cubique et d'un groupe d'espace  $Fd3m$ , qui présente les pics de diffraction suivants (220), (311), (400), (422), (511) et (440).

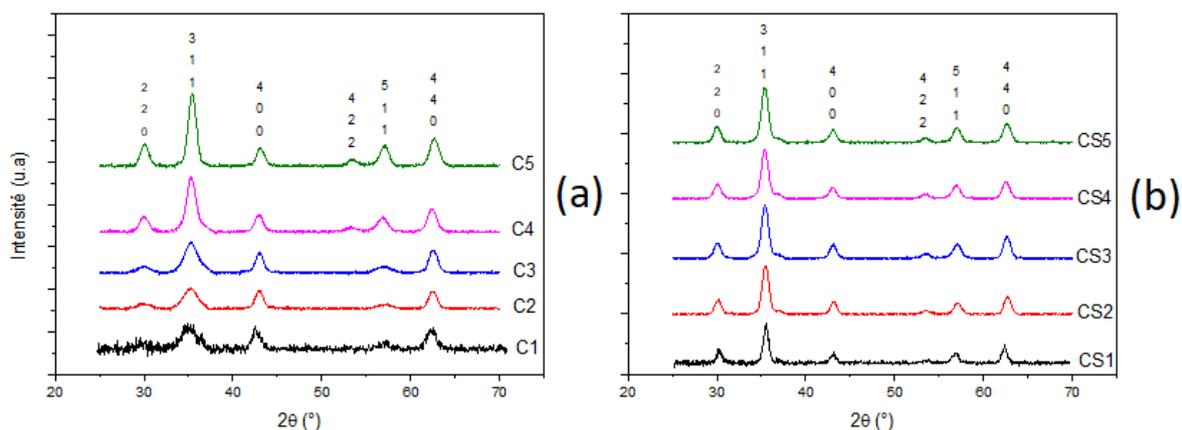


Figure 41 : Diffractogramme des rayons X de C1, C2, C3, C4 et C5 (a) ; CS1, CS2, CS3, CS4 et CS5 (b)

Sur tous les échantillons, le pic le plus intense est {311}. Ce pic peut faire référence à une morphologie sphérique ou quasi-sphérique (hexagonale, cubique tronqué, etc).

La figure 42 montre les images TEM et les distributions de taille avec une gaussienne des nanoparticules C1 (a), CS1 (b), C2 (c), CS2 (d), C3 (e), CS3 (f), C4 (g), CS4 (h), C5 (i) et CS5 (j). Les diamètres moyens calculés et l'écart type  $\sigma$  pour les cinq échantillons sont : C1 ( $9,3 \pm 0,7$  ;  $\sigma = 7\%$ ), CS1 ( $12,6 \pm 1,4$  ;  $\sigma = 11\%$ ), C2 ( $9,8 \pm 0,7$  ;  $\sigma = 7\%$ ), CS2 ( $12,5 \pm 1,3$  ;  $\sigma = 10\%$ ), C3 ( $9,7 \pm 0,7$  ;  $\sigma = 7\%$ ), CS3 ( $11,9 \pm 1,4$  ;  $\sigma = 11\%$ ), C4 ( $8,4 \pm 0,9$  ;  $\sigma = 11\%$ ), CS4 ( $11 \pm 1,5$  ;  $\sigma = 13\%$ ), C5 ( $8,1 \pm 1$  ;  $\sigma = 13\%$ ) et CS5 ( $10,5 \pm 0,8$  ;  $\sigma = 8\%$ ). On remarque que les NPs ont une bonne monodispersité vu que l'écart type ne dépasse pas une valeur de 14%. Aussi d'après la différence entre les tailles des NPs du cœur et celles du core-shell, les épaisseurs des shell sont comprises entre 2,2 et 3,2 nm.

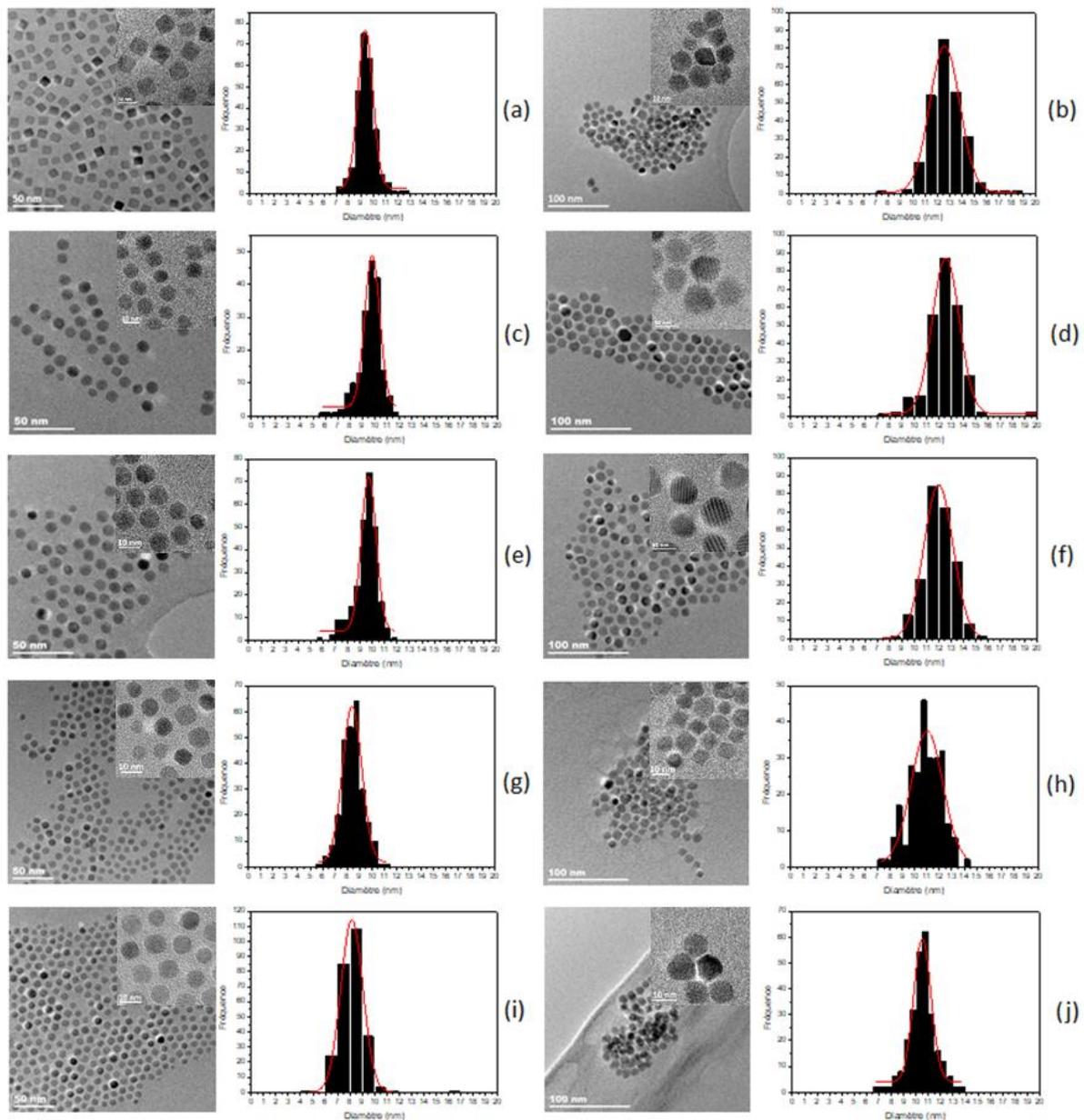


Figure 42 : Les Images TEM et les distributions de taille calculée par ImageJ de C1 (a), CS1 (b), C2 (c), CS2 (d), C3 (e), CS3 (f), C4 (g), CS4 (h), C5 (i) et CS5 (j)

Les tailles des cristallites moyennes calculées par la formule de Scherrer pour chaque direction cristallographique sur tous les pics et la taille estimée par les images TEM de chaque échantillon sont présentées sur le tableau 20.

Tableau 20 : Les diamètres moyens obtenu par TEM, par formule de Scherrer et le paramètre de maille de C1, C2, C3, C4, C5, CS1, CS2, CS3, CS4 et CS5

Echantillon	$D_{TEM}$ (nm)	$D_{DRX}$ (nm)	$a_{moy}$ (Å)
C1	9,3	7,1	8,4845
C2	9,8	6,9	8,4088

<b>C3</b>	9,7	7,3	8,4046
<b>C4</b>	8,4	7,5	8,4111
<b>C5</b>	8,1	8,6	8,3855
<b>CS1</b>	12,6	12,7	8,3933
<b>CS2</b>	12,5	11,0	8,3786
<b>CS3</b>	12	10	8,3892
<b>CS4</b>	11	10,1	8,39,70
<b>CS5</b>	10,5	10,3	8,3345

On remarque que les tailles de cristallites calculées par les données DRX sont comparables avec celle des grains vus sur les images TEM. Aussi pour le paramètre de maille, la différence entre le core et le core-shell (Cx et CSx) n'est pas très grande (au maximum dans l'ordre de 0,1 Å) vu que pendant la formation du shell les atomes doivent suivre l'ordre cristallographique du core qui va jouer le rôle de substrat.

- **Conclusion :**

La décomposition thermique de deux type d'oléates (oléates mixtes et oléates de fer) en série nous a permis de synthétiser une série de nanoparticules de type core-shell avec une bonne monodispersité en jouant sur la composition chimique des NPs du cœur dans le but d'étudier l'influence sur les propriétés magnétiques.

Dans des images de haute résolution, on peut distinguer clairement le cœur du shell sur les nanoparticules, comme sur l'image suivante :

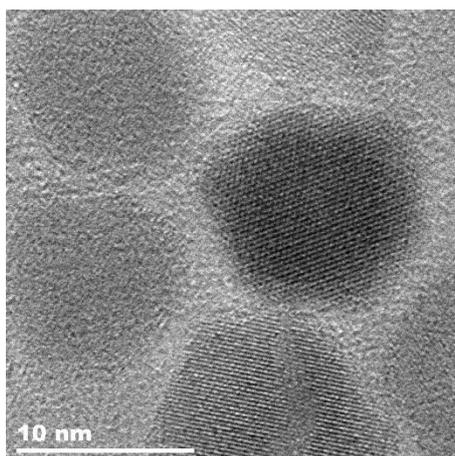


Figure 43 : une image en haute résolution TEM de CS2

### 3. Caractérisations magnétiques de $A_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$ avec les oléates synthétisés (A=Mg, Ca)

#### 3.1. Préparation des échantillons

Les nanoparticules, qui sont initialement dans de l'hexane, sont séchées à température ambiante par évaporation du solvant et sont directement introduites dans la gélule du SQUID. La quantité de poudre varie toujours entre 1 et 5 mg.

#### 3.2. Résultats

Les cycles d'aimantation à 2 K et 300 K des nanoparticules C1 et CS1 sont présentés dans la Figure 44.

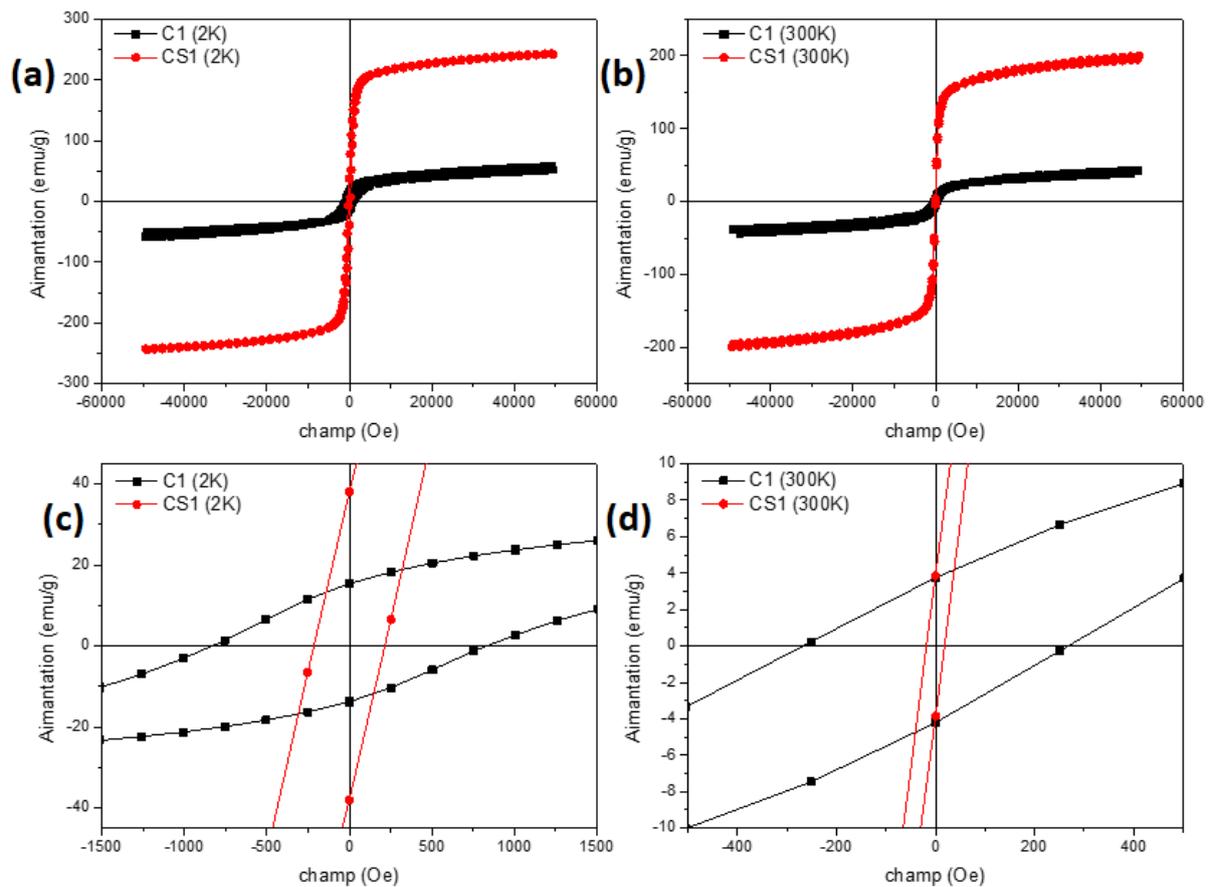


Figure 44 : Courbes d'aimantation des nanoparticules C1 et CS1 en fonction du champ magnétique appliqué à 2 K (a) et 300 K (b), et des agrandissements des deux courbes sont donnés respectivement en (c) et (d)

D'après les cycles d'hystérésis, les NPs présentent un comportement superparamagnétique qui correspond à des NPs monodomaines, et surtout pour le core-shell à 300K où il présente  $H_c$  et  $M_r$  presque nuls. Cela revient au fait que  $MnFe_2O_4$  et  $Fe_3O_4$  sont des ferrites de type "soft magnetic ferrite".[107] un matériau soft est considéré comme un système à faible anisotropie K (ce qui entraîne une faible coercivité  $H_c$ ) avec une grande aimantation à saturation  $M_s$ .

On voit très bien que la différence entre les  $M_S$  est très grande en comparant les deux échantillons ; 57,66 emu/g à 2 K et 43,34 emu/g à 300 K pour  $MnFe_2O_4$  et 243,77 emu/g à 2 K et 195,23 emu/g à 300 K pour  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$ , ce qui fait plus que 4 fois de différence.

Venkatesha et al.[108] ont synthétisé  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$  avec une taille de 12,5 nm et un  $M_S$  de 69,34 emu/g, ce qui est moins que la moitié de la valeur trouvée dans notre étude.

Lee et al.[109] ont étudié les core-shell suivants :  $CoFe_2O_4@MnFe_2O_4$ ,  $CoFe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $MnFe_2O_4@CoFe_2O_4$ ,  $Fe_3O_4@CoFe_2O_4$ . Les résultats montrent les caractéristiques du magnétisme du couplage d'échange entre le cœur et la coquille qui permet d'améliorer l'aimantation de saturation. Néanmoins, on sait que ce phénomène dépend essentiellement des interactions entre les matériaux de différentes anisotropies.[110]

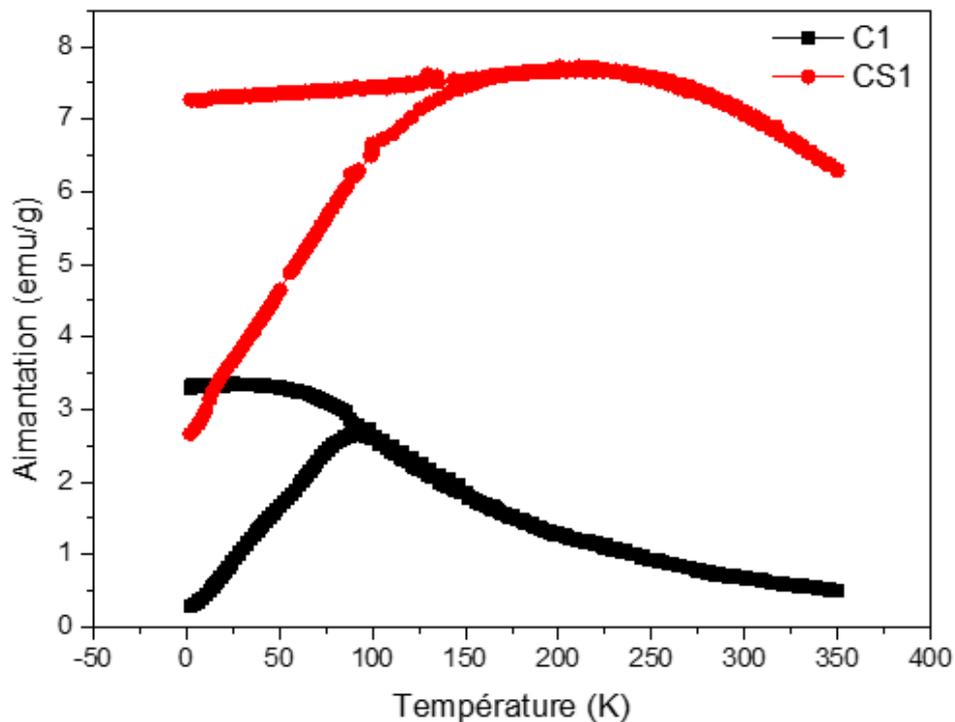


Figure 45 : Courbes d'aimantation en fonction de la température FC et ZFC de C1 et CS1 sous un champ de 100 Oe

La figure 45 présente les courbes FC et ZFC de C1 et CS1. La température de blocage pour C1  $T_B$  est dans les environs de 100 K, tandis que pour CS1 se situe dans les environs de 200 K. Dans les deux cas ça reste inférieur à la température ambiante.

Le tableau 21 résume les valeurs des champs coercitifs  $H_C$ , des aimantations rémanentes  $M_r$  et des aimantations de saturation  $M_S$  à 2 K et 300 K des échantillons  $MnFe_2O_4$  et  $Mg_{0,1}Mn_{0,9}Fe_2O_4$ .

Tableau 21 : champ coercitif  $H_c$ , aimantation rémanente  $M_r$ , aimantation de saturation  $M_s$  à 2 K et 300 K et température de blocage  $T_B$  des échantillons C1 et CS1

Echantillon	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (emu/g)	$M_s$ (emu/g)	$T_B$ (K)
	2 K	2 K	2 K	300 K	300 K	300 K	
C1	832,58	15,38	57,66	268,35	3,75	43,34	90
CS1	214,15	38,21	243,77	18,15	3,85	195,23	215

- Conclusion :

Nous avons réussi à synthétiser des NPs core-shell  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  et  $Ca_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  superparamagnétiques et monodisperses d'une taille allant de 10 à 12 nm. Les caractérisations magnétiques ont montré une valeur phénoménale du  $M_s$  pour  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$  qui atteint jusqu'à 243 emu/g à 2K et 195 emu/g à 300 K. Cette valeur est très grande (2,8 fois) que celle trouvée par Venkatesha et al.[108] (69,34 emu/g). Reste à continuer les caractérisations magnétiques pour voir l'influence de la substitution sur les propriétés magnétiques des core-shell.

## V. Echange de ligands pour les nanoparticules synthétisées par décomposition thermiques des oléates

### 1. Généralités sur l'échange de ligands des nanoparticules

Dans le troisième chapitre, nous avons discuté les différentes méthodes de fonctionnalisation ou la stabilisation des nanoparticules par différents types de matériaux.

Une autre méthode consiste à transformer les nanoparticules magnétiques telles qu'elles ont été synthétisées dans une phase organique en NPs fonctionnalisées du type dispersibles dans l'eau. Et la réaction d'échange de ligand est la principale approche pour atteindre cet objectif.[274] L'échange de ligand est une méthode bien connue pour ajuster les propriétés de surface des NPs. Il consiste à ajouter un excès de ligand à la solution de nanoparticules, ce qui entraîne le déplacement du ligand d'origine de la surface des NPs. En particulier, les réactions d'échange de ligands sur les NPs de métaux nobles, via l'auto-assemblage de thiols, sont utilisées depuis de nombreuses années déjà.[275],[276] Cependant, récemment, plusieurs groupes ont rapporté l'utilisation de l'échange de ligands pour modifier les propriétés de surface des NPs d'oxyde de fer. Sun et al.[107] ont préparé des NPs monodisperses de magnétite  $Fe_3O_4$ ,  $MnFe_2O_4$  et  $CoFe_2O_4$  avec un diamètre ajustable allant de 3 à 20 nm par réaction en phase solution à haute température de l'acétylacétate de fer (III) ( $Fe(acac)_3$ ) avec du 1,2-hexadécane-1,2-diol en présence d'acide oléique et d'oléylamine. Et les NPs hydrophobes peuvent être transformés en NPs hydrophiles en les mélangeant à des surfactants bipolaires tels que le 11-aminoundécane-11-oate de tétraméthylammonium, permettant ainsi la préparation de dispersions aqueuses de nanoparticules. Par la suite, Lattuada et Hatton[277] ont rapporté que les groupes oléiques initialement présents sur les surfaces des nanoparticules étaient remplacés par une réaction d'échange de

ligands avec divers agents de fonctionnalisation portant des fragments hydroxyle réactifs. Ils ont également découvert que les particules de taille comprises entre 6 et 11 nm pouvaient être ajustées sans utiliser le processus de croissance par ensemencement (seeded-growth) en faisant simplement varier la vitesse de chauffage de la solution contenant les particules de nucléation. Cette voie a été proposée à une méthodologie flexible pour la préparation de divers types de NPs magnétiques dispersibles dans l'eau, monodisperses, recouvertes de différentes branches de polymère (polyer brushes). Une approche similaire a été utilisée par Fan et al.[278] pour préparer des nanoparticules de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  dispersables dans l'eau présentant une distribution de taille étroite ( $13 \pm 2$  nm) par réaction d'échange de ligand. Ces nanoparticules étaient superparamagnétiques et stables sans agrégation dans une plage de pH de 3 à 9. Cependant, la réaction d'échange de ligand contribue souvent à la complexité de l'opération et à la difficulté de contrôler le taux d'échange.

## 2. Protocole d'échange de ligands de nos nanoparticules

Vu la complexité des protocoles d'échange de ligand, nous avons établi un procédé innovant, simple et ne nécessitant pas beaucoup de temps. Le protocole en résumé est schématisé sur la figure 46.

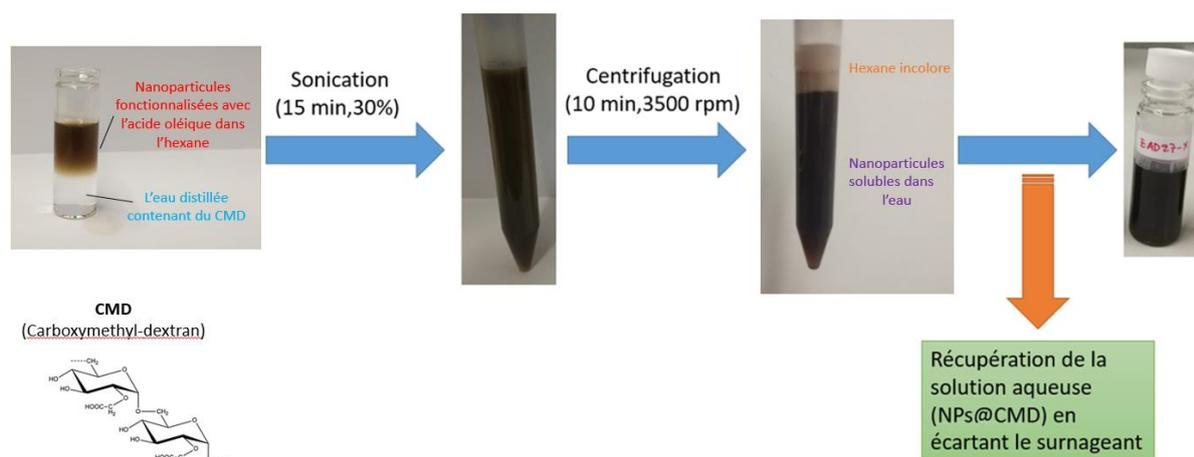


Figure 46 : schéma du protocole d'échange de ligand des nanoparticules synthétisées par décomposition thermique des oléates

Dans un premier temps, nous mettons 30 mg de nanoparticules fonctionnalisées par de l'acide oléique (telles qu'elles sont après le lavage qui suit la synthèse) dans 4 ml d'hexane avec 100 mg de CMD dissous dans 10 ml d'eau distillé (1<sup>ère</sup> image à gauche). Ensuite nous mettons le mélange dans un sonicateur avec 30 % de puissance (120 W) pendant 15 minutes. Après, nous déposons le mélange résultant en centrifugation avec une vitesse de 3500 rpm pendant 10 minutes. Enfin nous récupérons les nanoparticules revêtues avec du CMD solubles dans l'eau.

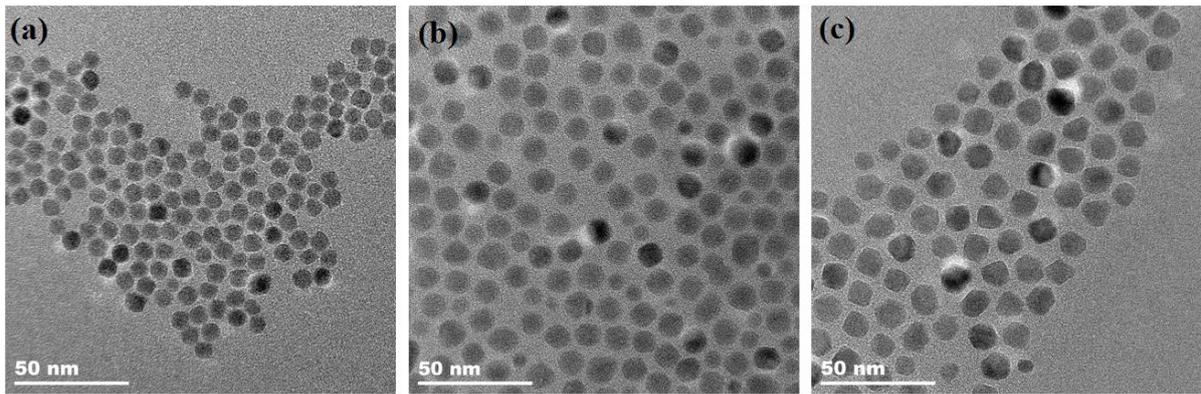


Figure 47 : Images TEM de  $Mg_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$  (a),  $Ca_{0.1}Mn_{0.9}Fe_2O_4$  (b) et  $Mg_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  (c) après échange de ligand

La figure 47 présente quelques images TEM des nanoparticules de  $Mg_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$ ,  $Ca_{0.1}Mn_{0.9}Fe_2O_4$  et  $Mg_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  après échange de ligand. Nous constatons que les nanoparticules sont toujours bien dispersées.

Pour conclure, Nous avons réussi à faire un échange de ligand entre l'acide oléique et le CMD pour tous les échantillons synthétisés par décomposition thermique des oléates mixtes, tout en gardant la dispersité des NPs transférées en solution aqueuse.

Et comme perspectives, nous allons procéder à d'autres analyses (comme FTIR) pour s'assurer que le processus de l'échange s'est bien déroulé et aussi les mesures de relaxivité pour voir l'efficacité des NPs comme agents de contraste.

- Références :

- [1] W.J. Duan, H. Zhou, H.C. Yang, Z.L. Wu, D. Zheng, Y.S. Wang, Growth and Properties of ZnO/Zn<sub>1-x</sub>Mg<sub>x</sub>O Core/Shell Nanoparticles, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 11 (2012) 9871–9876. doi:10.1166/jnn.2011.5222.
- [2] Q. Song, Z.J. Zhang, Shape Control and Associated Magnetic Properties of Spinel Cobalt Ferrite Nanocrystals, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 6164–6168. doi:10.1021/ja049931r.
- [3] N.R. Jana, Y. Chen, X. Peng, 0253.Chem.Mater.2004,16,3931.pdf, (2004) 3931–3935. doi:10.1021/cm049221k.
- [4] J. Cheon, N. Kang, S. Lee, J. Lee, J. Yoon, S.J. Oh, 1535.J.Am.Chem.Soc.2004,125,1950.pdf, (2004) 1950–1951.
- [5] J. Park, K. An, Y. Hwang, J.E.G. Park, H.J. Noh, J.Y. Kim, J.H. Park, N.M. Hwang, T. Hyeon, Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals, *Nat. Mater.* 3 (2004) 891–895. doi:10.1038/nmat1251.
- [6] S. Sun, H. Zeng, Size-Controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 8204–8205. doi:10.1021/ja026501x.
- [7] and G.L. Shouheng Sun, Hao Zeng, David B. Robinson, Simone Raoux, Philip M. Rice, Shan X. Wang, Controlled Synthesis of MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Mn, Fe, Co, Ni and Zn) Nanoparticles, *J.Am.Chem.Soc.* 126 (2004) 273–279. doi:10.1002/asia.201300068.
- [8] O. Masala, D. Hoffman, N. Sundaram, K. Page, T. Proffen, G. Lawes, R. Seshadri, Preparation of magnetic spinel ferrite core/shell nanoparticles: Soft ferrites on hard ferrites and vice versa, *Solid State Sci.* 8 (2006) 1015–1022. doi:10.1016/j.solidstatesciences.2006.04.014.
- [9] W. Baaziz, B.P. Pichon, Y. Liu, J.M. Grenèche, C. Ulhaq-Bouillet, E. Terrier, N. Bergéard, V. Halté, C. Boeglin, F. Choueikani, M. Toumi, T. Mhiri, S. Begin-Colin, Tuning of synthesis conditions by thermal decomposition toward core-shell Co<sub>x</sub>Fe<sub>1-x</sub>O@Co<sub>y</sub>Fe<sub>3-y</sub>O<sub>4</sub> and CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with spherical and cubic shapes, *Chem. Mater.* 26 (2014) 5063–5073. doi:10.1021/cm502269s.
- [10] D.H. Lee, R.A. Condrate, W.C. Lacourse, FTIR spectral characterization of thin film coatings of oleic acid on glasses Part II Coatings on glass from different media such as water, alcohol, benzene and air, 5 (2000) 2–3.
- [11] T.A. Egerton, N.J. Overall, I.R. Tooley, R. Ts, Characterization of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Surface Modified with Aluminum Stearate, (2005) 3172–3178.
- [12] Y. Ren, T. Kato, Spectroscopy of a Cadmium Arachidate Monolayer at the Air / Water Interface, (2002) 8560–8565.
- [13] N.N. Kariuki, J. Luo, S.A. Hassan, I.S. Lim, L. Wang, Assembly of Bimetallic Gold - Silver Nanoparticles via Selective Interparticle Dicarboxylate - Silver Linkages, (2006) 123–132.
- [14] L.M. Bronstein, X. Huang, J. Retrum, A. Schmucker, M. Pink, B.D. Stein, B. Dragnea, R. V December, V. Re, M. Recei, V. April, Influence of Iron Oleate Complex Structure on Iron Oxide Nanoparticle Formation, *Chem. Mater.* 19 (2007) 3624–3632. doi:10.1021/cm062948j.
- [15] Z. Osawa, N.O.R. Kurisu, K. Nagashima, The Effect of Transition Metal Stearates on the Photodegradation of Polyethylene, 23 (1979) 3583–3590.
- [16] Synthesis of ultrafine Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> powders by decomposition of organic, (2003) 931–932.

- [17] W. Baaziz, B.P. Pichon, S. Fleutot, Y. Liu, C. Lefevre, J.M. Greneche, M. Toumi, T. Mhiri, S. Begin-Colin, Magnetic iron oxide nanoparticles: Reproducible tuning of the size and nanosized-dependent composition, defects, and spin canting, *J. Phys. Chem. C*. 118 (2014) 3795–3810. doi:10.1021/jp411481p.
- [18] T. Hyeon, Y. Chung, J. Park, S. s. Lee, Y.-W. Kim, B.H. Park, Synthesis of highly crystalline and monodisperse cobalt ferrite nanoparticles, *J. Phys. Chem. B*. 106 (2002) 6831–6833.
- [19] A. Demortière, P. Panissod, B.P. Pichon, G. Pourroy, D. Guillon, B. Donnio, S. Bégin-Colin, Size-dependent properties of magnetic iron oxide nanocrystals, *Nanoscale*. 3 (2011) 225–232. doi:10.1039/c0nr00521e.
- [20] B.P. Pichon, O. Gerber, C. Lefevre, I. Florea, S. Fleutot, W. Baaziz, M. Pauly, M. Ohlmann, C. Ulhaq, O. Ersen, P. Panissod, M. Drillon, S. Begin-Colin, Microstructural and Magnetic Investigations of  $Wu$ , *Chem. Mater.* 23 (2011) 2886–2900. doi:10.1021/cm2003319.
- [21] and T.H. Soon Gu Kwon, † Yuanzhe Piao, † Jongnam Park, † Subramanian Angappane, ‡ Younghun Jo, § Nong-Moon Hwang, | Je-Geun Park, Kinetics of Monodisperse Iron Oxide Nanocrystal Formation by “Heating-Up” Process Soon, (2003) 2002–2003. doi:10.1021/ja074633q.
- [22] Y.C. and H.B.N. taeghwan Hyeon, Su Seong Lee, Jongnam Park, Synthesis of Highly Crystalline and Monodisperse Maghemite Nanoystallites without a Size- Selection Process, *J. American Chem. Soc.* 123 (2001) 12789–12801. doi:10.1021/ja016812s.
- [23] H. Dinegar, *JOURNAL OF T H E*, 72 (1950).
- [24] L. Song, C. Yan, W. Zhang, H. Wu, Z. Jia, M. Ma, J. Xie, N. Gu, Y. Zhang, Influence of Reaction Solvent on Crystallinity and Magnetic Properties of  $MnFe_2O_4$  Nanoparticles Synthesized by Thermal Decomposition, *J. Nanomater.* 2016 (2016). doi:10.1155/2016/4878935.
- [25] M. ZHENG, X. WU, B. ZOU, Y. WANG, Magnetic properties of nanosized  $MnFe$ , *J. Magn. Mater.* 183 (1998) 152–156.
- [26] B. Aslibeiki, P. Kameli, M.H. Ehsani,  $MnFe_2O_4$  bulk, nanoparticles and film: A comparative study of structural and magnetic properties, *Ceram. Int.* 42 (2016) 12789–12795. doi:10.1016/j.ceramint.2016.05.041.
- [27] N. Bao, L. Shen, Y. Wang, P. Padhan, A. Gupta, A Facile Thermolysis Route to Monodisperse Ferrite Nanocrystals, (2007) 12374–12375.
- [28] A. Ceylan, S. Ozcan, Effects of disordered surface structure on the magnetic properties of nanocrystalline  $MnFe_2O_4$ , *Ceram. Int.* 41 (2015) 3875–3878. doi:10.1016/j.ceramint.2014.11.066.
- [29] O. Masala, R. Seshadri, Magnetic properties of capped, soluble  $MnFe_2O_4$  nanoparticles, *Chem. Phys. Lett.* 402 (2005) 160–164. doi:10.1016/j.cplett.2004.12.032.
- [30] G. Gao, X. Liu, R. Shi, K. Zhou, Y. Shi, R. Ma, E. Takayama-Muromachi, G. Qiu, Shape-controlled synthesis and magnetic properties of monodisperse  $Fe_3O_4$  nanocubes, *Cryst. Growth Des.* 10 (2010) 2888–2894. doi:10.1021/cg900920q.
- [31] H. Bin Na, I.C. Song, T. Hyeon, Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents, *Adv. Mater.* 21 (2009) 2133–2148. doi:10.1002/adma.200802366.
- [32] C.N.R. Rao, H.S.S. Ramakrishna Matte, R. Voggu, A. Govindaraj, Recent progress in the synthesis of inorganic nanoparticles, *Dalt. Trans.* 41 (2012) 5089–5120. doi:10.1039/c2dt12266a.

- [33] C.O. Nanocrystals, N. Bao, L. Shen, W. An, P. Padhan, C.H. Turner, A. Gupta, Formation Mechanism and Shape Control of Monodisperse Magnetic, (2009) 3458–3468. doi:10.1021/cm901033m.
- [34] N. Bao, L. Shen, P. Padhan, A. Gupta, N. Bao, L. Shen, P. Padhan, A. Gupta, Self-assembly and magnetic properties of shape-controlled monodisperse Co Fe 2 O 4 nanocrystals Self-assembly and magnetic properties of shape-controlled monodisperse CoFe 2 O 4 nanocrystals, 173101 (2014) 2–5. doi:10.1063/1.2917444.
- [35] A.P. Herrera, L. Polo-Corrales, E. Chavez, J. Cabarcas-Bolivar, O.N.C. Uwakweh, C. Rinaldi, Influence of aging time of oleate precursor on the magnetic relaxation of cobalt ferrite nanoparticles synthesized by the thermal decomposition method, *J. Magn. Mater.* 328 (2013) 41–52. doi:10.1016/j.jmmm.2012.09.069.
- [36] Y. Xu, J. Sherwood, Y. Qin, R.A. Holler, Y. Bao, A general approach to the synthesis and detailed characterization of magnetic ferrite nanocubes, *Nanoscale*. 7 (2015) 12641–12649. doi:10.1039/c5nr03096j.
- [37] X. Ding, L. Bao, J. Jiang, H. Gu, Colloidal synthesis of ultrathin  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoplates, *RSC Adv.* 4 (2014) 9314–9320. doi:10.1039/c3ra46728g.
- [38] J.M. Chem, L. Bao, W. Low, J.Y. Ying, Colloidal synthesis of magnetic nanorods with tunable aspect ratios †, (2012) 7117–7120. doi:10.1039/c2jm16401a.
- [39] J.C. Bear, B. Yu, C. Blanco-Andujar, P.D. McNaughten, P. Southern, M.K. Mafina, Q.A. Pankhurst, I.P. Parkin, A low cost synthesis method for functionalised iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia from readily available materials, *Faraday Discuss.* 175 (2014) 83–95. doi:10.1039/c4fd00062e.
- [40] L.I. Cabrera, Á. Somoza, J.F. Marco, C.J. Serna, M. Puerto Morales, Synthesis and surface modification of uniform MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Mn, and Co) nanoparticles with tunable sizes and functionalities, *J. Nanoparticle Res.* 14 (2012) 873. doi:10.1007/s11051-012-0873-x.
- [41] T. Muthukumar, J. Philip, *SC, J. Alloys Compd.* (2016). doi:10.1016/j.jallcom.2016.08.067.
- [42] D.K. Kim, J.W. Lee, Communication Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles, 55 (2018) 625–634.
- [43] Y. Lee, J. Lee, C.J. Bae, J.G. Park, H.J. Noh, J.H. Park, T. Hyeon, Large-scale synthesis of uniform and crystalline magnetite nanoparticles using reverse micelles as nanoreactors under reflux conditions, *Adv. Funct. Mater.* 15 (2005) 503–509. doi:10.1002/adfm.200400187.
- [44] W. Baaziz, B.P. Pichon, Y. Liu, J.-M. Greneche, C. Ulhaq-Bouillet, E. Terrier, N. Bergeard, V. Halte, C. Boeglin, F. Choueikani, M. Toumi, T. Mhiri, S. Begin-Colin, Tuning of synthesis conditions by thermal decomposition towards core-shell Co<sub>x</sub>Fe<sub>1-x</sub>O@Co<sub>y</sub>Fe<sub>3-y</sub>O<sub>4</sub> and CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with spherical and cubic shapes., *Chem. Mater.* 26 (2014) 5063–5073. doi:10.1021/cm502269s.
- [45] S. Zhang, S. Sun, Monolayer Assembly of Ferrimagnetic Co, (2014) 3–7.
- [46] L. Zu, D.J. Norris, T.A. Kennedy, S.C. Erwin, A.L. Efros, V. Uni, W.A. V Southeast, Impact of Ripening on Manganese-Doped ZnSe Nanocrystals, (2006).
- [47] Minamiashigara-City, Kanagawa 250-01, 28 (1987) 65–108.
- [48] L.T. Lu, N.T. Dung, L.D. Tung, C.T. Thanh, O.K. Quy, N. V. Chuc, S. Maenosono, N.T.K. Thanh, Synthesis of magnetic cobalt ferrite nanoparticles with controlled morphology, monodispersity and composition: The influence of solvent, surfactant, reductant and

- synthetic conditions, *Nanoscale*. 7 (2015) 19596–19610. doi:10.1039/c5nr04266f.
- [49] G. Balaji, N.S. Gajbhiye, G. Wilde, J. Weissm, Magnetic properties of MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles, *J. Magn. Magn. Mater.* 245 (2002) 617–620.
- [50] P. Guardia, A. Riedinger, S. Nitti, G. Pugliese, S. Marras, A. Genovese, M.E. Materia, C. Lefevre, L. Manna, T. Pellegrino, One pot synthesis of monodisperse water soluble iron oxide nanocrystals with high values of the specific absorption rate, *J. Mater. Chem. B*. 2 (2014) 4426–4434. doi:10.1039/c4tb00061g.
- [51] M. Hashemi, F. Mohandes, M. Salavati-Niasari, Application of [M(en)<sub>3</sub>][Fe(ox)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (M = Zn, Cd, Ni) complexes as new precursor for the synthesis of ferrite micro/nanostructures, *Adv. Powder Technol.* 27 (2016) 388–394. doi:10.1016/j.apt.2016.01.013.
- [52] H. Hu, C. Zhang, L. An, Y. Yu, H. Yang, J. Sun, H. Wu, General Protocol for the Synthesis of Functionalized Magnetic Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging from Protected Metal – Organic Precursors, (2014) 7160–7167. doi:10.1002/chem.201305072.
- [53] E. Solano, R. Yáñez, S. Ricart, J. Ros, New approach towards the polyol route to fabricate MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles: The use of MCl<sub>2</sub> and Fe(acac)<sub>3</sub> as chemical precursors, *J. Magn. Magn. Mater.* 382 (2015) 380–385. doi:10.1016/j.jmmm.2015.02.002.
- [54] R. Hufschmid, H. Arami, R.M. Ferguson, M. Gonzales, E. Teeman, L.N. Brush, N.D. Browning, K.M. Krishnan, Synthesis of phase-pure and monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition, *Nanoscale*. 7 (2015) 11142–11154. doi:10.1039/c5nr01651g.
- [55] A. Sathya, P. Guardia, R. Brescia, N. Silvestri, G. Pugliese, S. Nitti, L. Manna, T. Pellegrino, CoFe<sub>3-x</sub>O<sub>4</sub> Nanocubes for Theranostic Applications: Effect of Cobalt Content and Particle Size, *Chem. Mater.* 28 (2016) 1769–1780. doi:10.1021/acs.chemmater.5b04780.
- [56] C. Moya, M.D.P. Morales, X. Batlle, A. Labarta, Tuning the magnetic properties of Co-ferrite nanoparticles through the 1,2-hexadecanediol concentration in the reaction mixture, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 13143–13149. doi:10.1039/c5cp01052g.
- [57] J. Zhao, E. Baibuz, J. Vernieres, P. Grammatikopoulos, V. Jansson, M. Nagel, S. Steinhauer, M. Sowwan, A. Kuronen, K. Nordlund, F. Djurabekova, Formation Mechanism of Fe Nanocubes by Magnetron Sputtering Inert Gas Condensation, *ACS Nano*. 10 (2016) 4684–4694. doi:10.1021/acsnano.6b01024.
- [58] V. Blanco-Gutierrez, M. Virumbrales, R. Saez-Puche, M.J. Torralvo-Fernandez, Superparamagnetic behavior of MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> composites (M: Co, Ni), *J. Phys. Chem. C*. 117 (2013) 20927–20935. doi:10.1021/jp4052648.
- [59] P. Crespo, P. De La Presa, P. Marín, M. Multigner, J. María Alonso, G. Rivero, F. Yndurain, J. María González-Calbet, A. Hernando, Magnetism in nanoparticles: Tuning properties with coatings, *J. Phys. Condens. Matter*. 25 (2013). doi:10.1088/0953-8984/25/48/484006.
- [60] Surface and internal spin canting in γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles, *Chem. Mater.* 11 (1999) 3058–3064. doi:10.1021/cm991018f.
- [61] M. Andr, Uniform and water stable magnetite nanoparticles with diameters around the monodomain – multidomain limit, 134003 (2008). doi:10.1088/0022-3727/41/13/134003.
- [62] G.F. Goya, T.S. Berquó, F.C. Fonseca, M.P. Morales, F.C. Fonseca, Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles, 3520 (2003). doi:10.1063/1.1599959.
- [63] M. Kettering, J. Winter, M. Zeisberger, S. Bremer-Streck, H. Oehring, C. Bergemann, C. Alexiou,

- R. Hergt, K.J. Halbhauer, W.A. Kaiser, I. Hilger, Magnetic nanoparticles as bimodal tools in magnetically induced labelling and magnetic heating of tumour cells: An in vitro study, *Nanotechnology*. 18 (2007). doi:10.1088/0957-4484/18/17/175101.
- [64] J.H. Lee, Y.M. Huh, Y.W. Jun, J.W. Seo, J.T. Jang, H.T. Song, S. Kim, E.J. Cho, H.G. Yoon, J.S. Suh, J. Cheon, Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging, *Nat. Med.* 13 (2007) 95–99. doi:10.1038/nm1467.
- [65] W.S. Seo, J.H. Lee, X. Sun, Y. Suzuki, D. Mann, Z. Liu, M. Terashima, P.C. Yang, M. V. McConnell, D.G. Nishimura, H. Dai, FeCo/graphitic-shell nanocrystals as advanced magnetic-resonance-imaging and near-infrared agents, *Nat. Mater.* 5 (2006) 971–976. doi:10.1038/nmat1775.
- [66] M. Jeun, S. Park, G.H. Jang, K.H. Lee, Tailoring  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  superparamagnetic nanoferrites for magnetic fluid hyperthermia applications, *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 6 (2014) 16487–16492. doi:10.1021/am5057163.
- [67] V. Šepelák, I. Bergmann, D. Menzel, A. Feldhoff, P. Heitjans, F.J. Litterst, K.D. Becker, Magnetization enhancement in nanosized  $MgFe_2O_4$  prepared by mechanosynthesis, *J. Magn. Mater.* 316 (2007) 764–767. doi:10.1016/j.jmmm.2007.03.087.
- [68] M.A. Ahmed, The effect of urea-to-nitrates ratio on the morphology and magnetic properties of  $Mn_{0.8}Mg_{0.2}Fe_2O_4$ , *J. Magn. Mater.* 322 (2010) 763–766. doi:10.1016/j.jmmm.2009.10.019.
- [69] S.S. Bhatu, V.K. Lakhani, A.R. Tanna, N.H. Vasoya, J.U. Buch, P.U. Sharma, U.N. Trivedi, H.H. Joshi, K.B. Modi, Effect of nickel substitution on structural, infrared and elastic properties of lithium ferrite, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 45 (2007) 596–608.
- [70] M.H. Abdellatif, A.A. Azab, M. Salerno, Effect of rare earth doping on the vibrational spectra of spinel Mn-Cr ferrite, *Mater. Res. Bull.* 97 (2018) 260–264. doi:10.1016/j.materresbull.2017.09.012.
- [71] P. Amalathi, J. Judith Vijaya, L. John Kennedy, M. Bououdina, Microwave Based Synthesis; Structural, Optical and Magnetic Measurements of  $Co^{2+}$  Doped  $MnFe_2O_4$ , *J. Nanosci. Nanotechnol.* 16 (2016) 715–722. doi:10.1166/jnn.2016.10680.
- [72] S. Kumar, P. Sharma, V. Sharma, Redshift in Absorption Edge of  $Cd_{1-x}Co_xS$  Nanofilms, *IEEE Trans. Nanotechnol.* 13 (2014) 343–348. doi:10.1109/TNANO.2014.2303200.
- [73] A.V.G. Chizmeshya, M.R. Bauer, J. Kouvetakis, Experimental and theoretical study of deviations from Vegard's law in the  $Sn_xGe_{1-x}$  system, *Chem. Mater.* 15 (2003) 2511–2519. doi:10.1021/cm0300011.
- [74] T.S.S.M.M.S.M. Mirkazemi, Thermal Decomposition Synthesis of  $MgFe_2O_4$  Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia, (2018).
- [75] R. Bilas, K. Sriram, P.U. Maheswari, K.M.M. Sheriffa Begum, Highly biocompatible chitosan with super paramagnetic calcium ferrite ( $CaFe_2O_4$ ) nanoparticle for the release of ampicillin, *Int. J. Biol. Macromol.* 97 (2017) 513–525. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.01.036.
- [76] S.T. Assar, H.F. Abosheisha, Effect of Ca substitution on some physical properties of nano-structured and bulk Ni-ferrite samples, *J. Magn. Mater.* 374 (2015) 264–272. doi:10.1016/j.jmmm.2014.08.011.
- [77] E.E. Ateia, A.T. Mohamed, Improvement of the Magnetic Properties of Magnesium Nanoferrites Via  $Co^{2+}/Ca^{2+}$  Doping, *J. Supercond. Nov. Magn.* 30 (2017) 627–633.

doi:10.1007/s10948-016-3839-x.

- [78] B.F. Decker, J.S. Kasper, The structure of calcium ferrite, *Acta Crystallogr.* 10 (1957) 332–337. doi:10.1107/s0365110x5700095x.
- [79] N. Sharma, K.M. Shaju, G. V. Subba Rao, B.V.R. Chowdari, Iron-tin oxides with CaFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> structure as anodes for Li-ion batteries, *J. Power Sources.* 124 (2003) 204–212. doi:10.1016/S0378-7753(03)00670-0.
- [80] N.H. Sulaiman, M.J. Ghazali, J. Yunas, A. Rajabi, B.Y. Majlis, M. Razali, Synthesis and characterization of CaFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles via co-precipitation and auto-combustion methods, *Ceram. Int.* 44 (2018) 46–50. doi:10.1016/j.ceramint.2017.08.203.
- [81] S.D. Chhaya, M.P. Pandya, M.C. Chhantbar, K.B. Modi, G.J. Baldha, H.H. Joshi, Study of substitution limit, structural, bulk magnetic and electrical properties of Ca<sup>2+</sup> substituted magnesium ferrite, *J. Alloys Compd.* 377 (2004) 155–161. doi:10.1016/j.jallcom.2003.11.151.
- [82] I. Quinzeni, V. Berbenni, D. Capsoni, M. Bini, Ca- and Al-doped ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as possible anode materials, *J. Solid State Electrochem. c* (2018). doi:10.1007/s10008-018-3901-7.
- [83] J. Giri, P. Pradhan, V. Somani, H. Chelawat, Synthesis and characterizations of water-based ferrofluids of substituted ferrites [ Fe<sub>1-x</sub> B<sub>x</sub> Fe<sub>2</sub> O<sub>4</sub>, B = Mn, Co ( x = 0 – 1 ) ] for biomedical applications, *J. Magn. Magn. Mater.* 320 (2008) 724–730.
- [84] J. Judith Vijaya, G. Sekaran, M. Bououdina, Effect of Cu<sup>2+</sup> doping on structural, morphological, optical and magnetic properties of MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> particles/sheets/flakes-like nanostructures, *Ceram. Int.* 41 (2014) 15–26. doi:10.1016/j.ceramint.2013.10.145.
- [85] N.Y. Mostafa, Z.I. Zaki, Z.K. Heiba, Structural and magnetic properties of cadmium substituted manganese ferrites prepared by hydrothermal route, *J. Magn. Magn. Mater.* 329 (2013) 71–76. doi:10.1016/j.jmmm.2012.09.004.
- [86] R. Ghosh Chaudhuri, S. Paria, Core/Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications, *Chem. Rev.* 112 (2012) 2373–2433. doi:10.1021/cr100449n.
- [87] R. Hayes, A. Ahmed, T. Edge, H. Zhang, Core-shell particles: Preparation, fundamentals and applications in high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A.* 1357 (2014) 36–52. doi:10.1016/j.chroma.2014.05.010.
- [88] Q. Sun, X.Q. Zhang, Y. Wang, A.H. Lu, Recent progress on core-shell nanocatalysts, *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.* 36 (2015) 683–691. doi:10.1016/S1872-2067(14)60298-9.
- [89] M.B. Gawande, A. Goswami, T. Asefa, H. Guo, A. V. Biradar, D.L. Peng, R. Zboril, R.S. Varma, Core-shell nanoparticles: synthesis and applications in catalysis and electrocatalysis, *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 7540–7590. doi:10.1039/c5cs00343a.
- [90] X. Le Zhang, H.Y. Niu, W.H. Li, Y.L. Shi, Y.Q. Cai, A core-shell magnetic mesoporous silica sorbent for organic targets with high extraction performance and anti-interference ability, *Chem. Commun.* 47 (2011) 4454–4456. doi:10.1039/c1cc10300h.
- [91] S.A. El-Safty, Synthesis, characterization and catalytic activity of highly ordered hexagonal and cubic composite monoliths, *J. Colloid Interface Sci.* 319 (2008) 477–488. doi:10.1016/j.jcis.2007.12.010.
- [92] J. Liu, S.Z. Qiao, J.S. Chen, X.W. Lou, X. Xing, G.Q. Lu, Yolk/shell nanoparticles: New platforms for nanoreactors, drug delivery and lithium-ion batteries, *Chem. Commun.* 47 (2011) 12578–

12591. doi:10.1039/c1cc13658e.
- [93] H.H. Park, K. Woo, J.P. Ahn, Core-shell bimetallic nanoparticles robustly fixed on the outermost surface of magnetic silica microspheres, *Sci. Rep.* 3 (2013) 1–7. doi:10.1038/srep01497.
- [94] X. Lai, J. Li, B.A. Korgel, Z. Dong, Z. Li, F. Su, J. Du, D. Wang, General synthesis and gas-sensing properties of multiple-shell metal oxide hollow microspheres, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 50 (2011) 2738–2741. doi:10.1002/anie.201004900.
- [95] R. Gui, A. Wan, H. Jin, Facile synthesis of quantum dots/mesoporous silica/quantum dots core/shell/shell hybrid microspheres for ratiometric fluorescence detection of 5-fluorouracil in human serum, *Analyst.* 138 (2013) 5956–5964. doi:10.1039/c3an01089a.
- [96] T. Li, J. Moon, A.A. Morrone, J.J. Mecholsky, D.R. Talham, J.H. Adair, Micelle and Sol-Gel Technique, *Composites.* (1999) 4328–4334.
- [97] S. Balakrishnan, M.J. Bonder, G.C. Hadjipanayis, Particle size effect on phase and magnetic properties of polymer-coated magnetic nanoparticles, *J. Magn. Magn. Mater.* 321 (2009) 117–122. doi:10.1016/j.jmmm.2008.08.055.
- [98] R.A. Caruso, A. Sussha, F. Caruso, Multilayered titania, silica, and Laponite nanoparticle coatings on polystyrene colloidal templates and resulting inorganic hollow spheres, *Chem. Mater.* 13 (2001) 400–409. doi:10.1021/cm001175a.
- [99] S. Shi, Y. Yu, T. Wang, Q.M. Wang, C. Wang, S.I. Kuroda, Poly(methyl methacrylate)/poly(N-isopropylacrylamide) core-shell particles prepared by seeded precipitation polymerization: Unusual morphology and thermo-sensitivity of zeta potential, *Chinese J. Polym. Sci. (English Ed.)* 32 (2014) 524–530. doi:10.1007/s10118-014-1435-8.
- [100] J. Hu, M. Chen, X. Fang, L. Wu, Fabrication and application of inorganic hollow spheres, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 5472–5491. doi:10.1039/c1cs15103g.
- [101] X. Lai, J.E. Halpert, D. Wang, Recent advances in micro-/nano-structured hollow spheres for energy applications: From simple to complex systems, *Energy Environ. Sci.* 5 (2012) 5604–5618. doi:10.1039/c1ee02426d.
- [102] X.Y. Liu, J.M. Yang, L.S. Zha, Z.J. Jiang, Self-assembly of hollow PNIPAM microgels to form discontinuously hollow fibers, *Chinese J. Polym. Sci. (English Ed.)* 32 (2014) 1544–1549. doi:10.1007/s10118-014-1508-8.
- [103] W. Tong, X. Song, C. Gao, Layer-by-layer assembly of microcapsules and their biomedical applications, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 6103–6124. doi:10.1039/c2cs35088b.
- [104] J. Moraes, K. Ohno, T. Maschmeyer, S. Perrier, Monodisperse, charge-stabilized, core-shell particles via silica-supported reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization for cell imaging, *Chem. Mater.* 25 (2013) 3522–3527. doi:10.1021/cm401957m.
- [105] G.L. Li, H. Möhwald, D.G. Shchukin, Precipitation polymerization for fabrication of complex core-shell hybrid particles and hollow structures, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 3628–3646. doi:10.1039/c3cs35517a.
- [106] E.A. Périgo, G. Hemery, O. Sandre, D. Ortega, E. Garaio, F. Plazaola, F.J. Teran, Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia, *Appl. Phys. Rev.* 2 (2015). doi:10.1063/1.4935688.
- [107] P. Mathur, A. Thakur, M. Singh, Effect of nanoparticles on the magnetic properties of Mn-Zn soft ferrite, *J. Magn. Magn. Mater.* 320 (2008) 1364–1369. doi:10.1016/j.jmmm.2007.11.008.

- [108] N. Venkatesha, S.M. Pudukalakatti, Y. Qurishi, H.S. Atreya, C. Srivastava, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell nanoparticles as a potential contrast agent for magnetic resonance imaging, *RSC Adv.* 5 (2015) 97807–97815. doi:10.1039/c5ra20474g.
- [109] J.H. Lee, J.T. Jang, J.S. Choi, S.H. Moon, S.H. Noh, J.W. Kim, J.G. Kim, I.S. Kim, K.I. Park, J. Cheon, Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction, *Nat. Nanotechnol.* 6 (2011) 418–422. doi:10.1038/nnano.2011.95.
- [110] R. Cabreira-Gomes, F. G. Silva, R. Aquino, P. Bonville, F.A. Tourinho, R. Perzynski, J. Depeyrot, Exchange bias of MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> at  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> at  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> core/shell nanoparticles, *J. Magn. Mater.* 368 (2014) 409–414. doi:10.1016/j.jmmm.2014.03.003.

# Conclusion générale et perspectives :

Dans ce travail, nous avons réussi à synthétiser des nanoparticules de ferrite de manganèse  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  avec les méthodes de coprécipitation et de décomposition thermique, et à fonctionnaliser nos nanoparticules avec le carboxy-méthyl dextran (CMD), un polysaccharide biocompatible.

Dans ce cadre, la première stratégie a été la synthèse par coprécipitation. Les résultats ont montré la limite de l'utilisation de la base classique NaOH, qui n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés. L'utilisation d'une nouvelle base, l'alkanoamine monoisopropanolamine (MIPA), a permis d'avoir des nanoparticules superparamagnétiques avec une petite taille (~ 8 nm) et une bonne monodispersion (un écart type de 37.56 %). De plus, nous avons significativement amélioré l'aimantation à saturation  $M_S$  des nanoparticules. En effet, des valeurs de 75 emu/g à 2 K et 48 emu/g à 300 K ont été mesurées pour les nanoparticules de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , ce qui correspond à une  $M_S$  des NPs ayant une taille d'environ 40 nm obtenues par l'utilisation de NaOH, ce qui correspond à un gain significatif de taille.

En ce qui concerne la fonctionnalisation, nous avons réussi à fonctionnaliser nos nanoparticules avec le CMD. Une grande stabilité dans une solution aqueuse accompagnée d'une très légère diminution de la  $M_S$  (10 % à 2K et 30 % à 300 K) ont été obtenues. Là encore, nos résultats représentent une véritable avancée contrairement à plusieurs cas dans la littérature où la diminution de la  $M_S$  dépassait les 50 %. En plus nous avons obtenu des nanoparticules sous forme de stellates qui sont rares dans la catégorie des oxydes de fer. Ces stellates se sont formées en présence de CMD pour donner des nanoparticules de taille moyenne de 100 nm. Ces NPs nécessitent plus d'investigations et d'analyses pour bien comprendre leur mécanisme de formation et pour maîtriser et diminuer leur taille pour les essayer dans l'application d'IRM.

La deuxième stratégie concerne la synthèse par décomposition thermique. En optimisant les paramètres de synthèse, nous avons réussi à synthétiser des NPs de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  avec des stéarates de fer et de manganèse commerciaux. Du fait de l'indisponibilité des stéarates de différents métaux et à l'insatisfaction de la monodispersité des nanoparticules, nous avons procédé à la synthèse des oléates de différents métaux, à partir des chlorures au sein du laboratoire. Ces précurseurs sont connus dans la littérature pour avoir un bon control de la taille et de la morphologie des NPs. En utilisant ces oléates et en optimisant les paramètres de synthèse nous avons réussi à avoir des nanoparticules superparamagnétiques monodisperses de taille ~ 9 nm. Pour optimiser encore la  $M_S$ , nous avons procédé à la substitution avec le magnésium et le calcium. Nous sommes parvenus à synthétiser des SPIONs monodisperses de  $\text{Mg}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  et  $\text{Ca}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  avec des tailles de 7 à 12 nm (avec x variant de 0 à 1). Les caractérisations magnétiques ont montré une amélioration de la  $M_S$  avec la substitution (augmentation de 60,89 % pour  $\text{Mg}_{0,1}\text{Mn}_{0,9}\text{Fe}_2\text{O}_4$  par rapport à  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ). Nous sommes parvenus aussi à synthétiser des NPs core-shell  $\text{Mg}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4@ \text{Fe}_3\text{O}_4$  et  $\text{Ca}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4@ \text{Fe}_3\text{O}_4$

superparamagnétiques et monodisperses d'une taille allant de 10 à 12 nm. Les caractérisations magnétiques ont montré une valeur exceptionnelle de  $M_S$  pour  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$  qui atteint jusqu'à 243 emu/g à 2K et 195 emu/g à 300 K. Cette valeur est plus grande que celle reportée dans la littérature (69 emu/g à 300 K). Enfin, nous avons accompli la fonctionnalisation de nos NPs avec du CMD avec un protocole innovant et peu coûteux en temps et en matière pour transférer nos nanoparticules en phase aqueuse stable.

Les échantillons les plus prometteurs ont été soumis à l'analyse et la détermination de la relaxivité, paramètre clé pour une application en IRM.

De nombreux travaux restent encore à mener et qui pourront faire l'objet d'études complémentaires, en particulier la valorisation des différentes nanoparticules synthétisées en tant qu'agents de contraste pour l'IRM.

# Partie expérimentale

## 1. Protocole de synthèse par coprecipitation

### a. Précurseurs

Chlorure de fer (III) anhydre (98%, Alfa Aesar), chlorure de manganèse (II) anhydre (97%, Alfa Aesar), hydroxyde de sodium ( $\geq 99\%$ , Carl Roth), ( $\pm$ ) 1-amino-2-propanol (MIPA, 94%, Alfa Aesar), acide chlorhydrique (37%, Acros Organics), dextran (MW 20000, Alfa Aesar), sodium du Carboxymethyl-dextran (CMD, Sigma-Aldrich), acide nitrique (68%, VWR), acetone et eau ultra pure (Millipore, résistivité spécifique 18 M $\Omega$  cm)

### b. Synthèse par coprecipitation normale avec NaOH de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Dans une solution de 60 ml d'eau distillée, on ajoute 5 mmol (1 g) du chlorure de manganèse MnCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O et 10 mmol (2.7 g) du chlorure de fer hexahydraté FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O. Ce mélange est ensuite mis sous agitation magnétique à une température de 50 °C pendant 30 minutes jusqu'à avoir une solution homogène. Une solution de 100 ml d'hydroxyde de sodium NaOH de concentration 1 M (4 g) a été ensuite préparée puis ajoutée au goutte à goutte à la solution de chlorures jusqu'à atteindre un pH de 9 (ou autre pH), avec apparition d'un précipité marron qui se noirci au fur et à mesure de l'ajout de la base. La réaction est maintenue à une température de 50 °C pendant 2 heures sous reflux et dans un milieu inerte. Après refroidissement de la suspension, le précipité noir est récupéré à l'aide de la centrifugation et lavé plusieurs fois avec de l'eau distillé afin d'éliminer l'excès de NaOH et de NaCl, pour récupérer les nanoparticules à pH neutre. L'échantillon est séché dans l'étuve à une température de 60 à 80 °C pour en récupérer la poudre qui est à la fin calcinée à une température de 300 °C pendant 6 h sous air et argon.

### c. Synthèse par coprecipitation inverse avec NaOH de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Dans cette synthèse, nous ajoutons au goutte à goutte 80 ml de solution en ratio 2/1 d'un mélange de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (1 M) et MnCl<sub>2</sub> (0.5 M) dans une solution de 120 ml de NaOH au pH souhaité. Pendant le processus de précipitation, une solution de 1 M de NaOH et une autre de 2 M de HCl peuvent être utilisés pour maintenir le pH à la valeur visée. La solution est agitée vigoureusement et le précipité est vieilli pendant une période de deux heures à une température de 100 °C. Après refroidissement, l'échantillon est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. Enfin, le précipité est séché dans une étuve à 100 °C pendant 12 heures. L'échantillon sous forme de poudre est calciné à 500 °C pendant 1 heure sous air ou argon et refroidies à la température ambiante pour donner des nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

#### **d. Synthèse par coprecipitation inverse avec MIPA de $MnFe_2O_4$**

20 mmol (3.24 g) de  $FeCl_3$  et 10 mmol (1.26 g) de  $MnCl_2$  ont été dissous dans 45 ml d'une solution 0.3 M de HCl et mélangés à une température de 50 °C pendant 30 minutes. Cette solution a été ajoutée rapidement à 200 ml d'une solution 3 M de MIPA (pH 11-12) à une température de 100 °C avec une agitation magnétique vigoureuse sous une atmosphère d'argon. Un précipité noir se forme immédiatement et l'agitation est poursuivie pendant 2 h à cette température sous argon. Après refroidissement, le précipité a été séparé magnétiquement, lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée à l'aide de la centrifugation jusqu'à pH neutre. Enfin, le précipité est séché à 80 °C pendant 6 heures.

#### **e. Protocole de fonctionnalisation de $MnFe_2O_4$**

- Synthèse et fonctionnalisation en *one-pot* 1 : 20 mmol (3.24 g) de  $FeCl_3$  et 10 mmol (1.26 g) de  $MnCl_2$  ont été dissous dans 45 ml d'une solution 0.3 M de HCl et mélangés à une température de 50 °C pendant 30 minutes. Cette solution a été ajoutée rapidement à 200 ml d'une solution 3 M de MIPA qui contient 0.5 g de dextran (pH 11-12) à une température de 100 °C avec une agitation magnétique vigoureuse sous une atmosphère d'argon. Un précipité noir se forme immédiatement et l'agitation est poursuivie pendant 2 h à cette température sous argon. Après refroidissement, le précipité a été séparé magnétiquement, lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée à l'aide de la centrifugation jusqu'à pH neutre. Enfin, le précipité est séché à 80 °C pendant 6 heures,
- Synthèse et fonctionnalisation en *one-pot* 2 : 20 mmol (3.24 g) de  $FeCl_3$ , 10 mmol (1.26 g) de  $MnCl_2$  et 0.5 g de dextran ont été dissous dans 45 ml d'une solution 0.3 M de HCl et mélangés à une température de 50 °C pendant 30 minutes. Cette solution a été ajoutée rapidement à 200 ml d'une solution 3 M de MIPA (pH 11-12) à une température de 100 °C avec une agitation magnétique vigoureuse sous une atmosphère d'argon. Un précipité noir se forme immédiatement et l'agitation est poursuivie pendant 2 h à cette température sous argon. Après refroidissement, le précipité a été séparé magnétiquement, lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée à l'aide de la centrifugation jusqu'à pH neutre. Enfin, le précipité est séché à 80 °C pendant 6 heures,
- Synthèse et fonctionnalisation en *one-pot* 3 : 0.5 g de dextran est solubilisé dans 60 ml de l'eau distillé dans le ballon à une température de 100 °C. Après, une solution de 45 ml de 0.3 M de HCl contenant 20 mmol (3.24 g) de  $FeCl_3$  et 10 mmol (1.26 g) de  $MnCl_2$  et une autre solution de 200 ml de 3 M de MIPA sont ajoutées simultanément à la solution de dextran avec une agitation magnétique vigoureuse sous une atmosphère d'argon. Un précipité noir se forme immédiatement et l'agitation est poursuivie pendant 2 h à cette température sous argon. Après refroidissement, le précipité a été séparé magnétiquement, lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée à l'aide de la centrifugation jusqu'à pH neutre. Enfin, le précipité est séché à 80 °C pendant 6 heures,

- Synthèse et fonctionnalisation en *two-steps* : Une solution de 60 ml de l'eau distillé contenant 0.5 g de dextran est ajoutée aux NPs de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  lavées par décantation magnétiques et centrifugation. Le mélange est laissé en agitation magnétique pendant 24 ou 48 heures à température ambiante.
- Fonctionnalisation avec du CMD : Dans un premier temps, nous avons mis 100 mg de NPs de  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  (synthétisées avec MIPA) dans une solution de 200 ml 1 M d'acide nitrique, puis nous mettons le mélange dans un sonicateur pendant 10 minutes avec une puissance de 30 % (120 W). Une fois la surface des NPs est chargée positivement, nous décantons les NPs à l'aide d'un aimant puissant de Néodyme. Nous écartons le surnageant pour ajouter, aux NPs, une solution de 200 ml d'eau distillé où nous dissolvons 100 mg du sodium de CMD et nous remettons le mélange dans le sonicateur avec la même puissance pendant 10 minutes. Enfin, nous obtenant une solution très stable. Pour analyser les NPs fonctionnalisées, nous avons besoin de poudre. Nous ajoutons de l'acétone à la solution de NPs avec un ratio 2:1 (acétone : solution NPs) et nous laissons le mélange pendant 12 heures jusqu'à précipitation des nanoparticules. Nous écartons le surnageant et nous séchons les NPs dans l'étuve à une température de 80 °C pendant 1 heure.

## 2. Protocole de synthèse par décomposition thermique

### a. Précurseurs

Stéarate de fer (II) (9,47% Fe, Strem Chemicals), stéarate de manganèse (II) (ISALTIS), acide oléique (90%, Carl Roth), oleylamine (70%, Sigma-Aldrich), 1-octadécène (90%, Sigma-Aldrich), benzyl éther (98%, Sigma-Aldrich), Chlorure de magnésium (II) anhydre ( $\geq 98.5\%$ , Carl Roth), chlorure de calcium (II) anhydre ( $\geq 97\%$ , Sigma-Aldrich), oléate de sodium ( $\sim 90\%$ , Carl Roth), hexane ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich), eau ultra pure (Millipore, résistivité spécifique 18  $\text{M}\Omega$  cm), sulfate de sodium ( $\geq 99\%$ , VWR), chloroforme, éthanol absolue, acetone et Carboxymethyl-dextran de sodium (CMD, Sigma-Aldrich).

### b. Synthèse de $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ par les stéarates

2.22 mmol (1.38 g) de stéarate de fer, 1.11 mmol (0.69 g) de stéarate de manganèse, 3.33 mmol (1.024 ml) d'acide oléique comme ligand (ratio ligand/précurseurs = 1/1) et 20 ml d'octadécène en tant que solvant ont été mis dans un ballon bicol de 50 ml. Ensuite, le contenu a été mélangé par agitation magnétique et maintenu à 130 °C pendant 30 minutes pour évaporer les traces résiduelles d'eau ou d'éthanol. Ensuite, la température augmente jusqu'à 318 °C (point d'ébullition de l'octadécène) avec une vitesse de chauffage de 5 °C/min avec réfrigération et a été maintenue à cette température pendant 1 heure à l'air libre. Après refroidissement du mélange jusqu'à 80 °C, nous procédons au lavage des NPs pour éliminer les précurseurs non décomposés, l'excès du ligand et le solvant. Le mélange est mis dans un tube de centrifugation où nous ajoutons l'acétone en excès et centrifugé à 5000 tours/min

pendant 40 minutes (ce qui permet la précipitation des NPs). En éliminant le surnageant, nous redispersons les NPs dans 10 ml de chloroforme et 30 ml d'acétone. Cette étape de lavage est répétée plusieurs fois.

### ***c. Mode opératoire de synthèse des oléates métalliques mixtes***

Pour la préparation d'un oléate binaire à deux éléments, 18.2 mmol (2.95 g) de  $\text{FeCl}_3$  et 9.1 mmol (1.15 g) de  $\text{MnCl}_2$  ont été dissous dans 60 ml d'eau distillée et 80 ml d'éthanol, et mélangés avec 72.8 mmol (22.17 g) d'oléate de sodium dissous dans 140 ml d'hexane. Le mélange a été chauffé au reflux à 70° C pendant 4 heures sous agitation vigoureuse. Ensuite, nous laissons la solution refroidir à température ambiante. Une première séparation à l'aide d'une ampoule à décanter est faite, puis nous ajoutons de l'eau distillée plusieurs fois pour extraire les sels restants. Nous utilisons le sulfate de sodium  $\text{NaSO}_4$  comme agent de séchage pour éliminer l'eau restante dans la solution organique. Et finalement, l'hexane a été évaporé par un évaporateur rotatif pour obtenir un solide cireux contenant les oléates métalliques mixtes qui seront stockés à 4° C.

Pour la préparation d'un oléate ternaire ou à trois éléments (prenons l'exemple de substitution à 30% par Mg), 18.2 mmol (2.95 g) de  $\text{FeCl}_3$ , 6.37 mmol (0.80 g) de  $\text{MnCl}_2$  et 2.73 mmol (0.26 g) de  $\text{MgCl}_2$  ont été dissous dans 60 ml d'eau distillée et 80 ml d'éthanol, et mélangés avec 72.8 mmol (22.17 g) d'oléate de sodium dissous dans 140 ml d'hexane. Et le traitement est le même que pour l'oléate à deux éléments. Dans le cas de substitution à 30% par le calcium, 18.2 mmol (2.95 g) de  $\text{FeCl}_3$ , 6.37 mmol (0.80 g) de  $\text{MnCl}_2$  et 2.73 mmol (0.30 g) de  $\text{CaCl}_2$  ont été dissous dans 60 ml d'eau distillée et 80 ml d'éthanol, et mélangés avec 72.8 mmol (22.17 g) d'oléate de sodium dissous dans 140 ml d'hexane.

### ***d. Synthèse de $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , $\text{Mg}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ et $\text{Ca}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$***

2 mmol (5.4 g) des oléates métalliques mixtes (binaire pour  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  et ternaire pour  $\text{Mg}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  et  $\text{Ca}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ ) et 2 mmol (0,62 ml) d'acide oléique sont ajoutés à 20 ml d'octadécène dans un ballon à deux cols. Le mélange est chauffé, mélangé par agitation magnétique et maintenu à 130 °C pendant 30 minutes pour évaporer les traces résiduelles d'eau ou d'éthanol. Ensuite, la température est augmentée jusqu'à 318 °C à reflux avec une vitesse de chauffage de 5 °C/min est maintenue à cette température pendant 1 heure à l'air libre. Après refroidissement du mélange jusqu'à 80 °C, nous procédons au lavage des NPs pour éliminer les précurseurs non décomposés, l'excès du ligand et le solvant. Le mélange est mis dans un tube de centrifugation où nous ajoutons l'acétone en excès et centrifugé à 5000 tours/min pendant 40 minutes (ce qui permet la précipitation des NPs). En éliminant le surnageant, nous redispersons les NPs dans 10 ml de chloroforme et 30 ml d'acétone. Cette étape de lavage est répétée plusieurs fois.

**e. Synthèse de  $MnFe_2O_4@Fe_3O_4$ ,  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$  et  $Ca_xMn_{1-x}Fe_2O_4@Fe_3O_4$**

La synthèse des nanoparticules core-shell (ou cœur-coquille) est divisée en deux étapes. La première étape pour synthétiser le cœur est similaire à celle pour synthétiser les NPs citées précédemment ( $MnFe_2O_4$ ,  $Mg_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  et  $Ca_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ). En ce qui concerne la deuxième étape, après refroidissement de la solution jusqu'à 130 °C, nous prélevons 12 ml de la solution contenant les NPs et nous injectons une solution contenant 1 mmol (1 g) d'oléate de fer (qui sont synthétisés auparavant avec le même protocole que les autres oléates), 1 mmol (0.31 ml) et 10 ml d'octadécène pour la synthèse de la coquille que sera dans notre cas  $Fe_3O_4$ . Nous laissons le mélange en agitation pendant 30 minutes sur une température de 130 °C et ensuite, la température est augmentée jusqu'à 318 °C à reflux avec une vitesse de chauffage de 5 °C/min est maintenue à cette température pendant 1 heure à l'air libre. Après refroidissement du mélange jusqu'à 80 °C, nous procédons au lavage des NPs.

**f. Protocole d'échange de ligand**

30 mg de nanoparticules fonctionnalisées par de l'acide oléique (telles qu'elles sont après le lavage) sont redispersées dans 4 ml d'hexane et mélangées avec 100 mg de CMD dissous dans 10 ml d'eau distillé. Ensuite nous mettons le mélange dans un sonicateur avec 30 % de puissance (120 W) pendant 15 minutes. Après, nous déposons le mélange résultant en centrifugation avec une vitesse de 3500 rpm pendant 10 minutes. Enfin nous récupérons les nanoparticules revêtues avec du CMD solubles dans l'eau.

# Les nanoparticules de $MnFe_2O_4$ superparamagnétiques pour la nano-médecine

## Résumé

L'utilisation des nanoparticules d'oxyde de fer dans la nanomédecine connaît de grands progrès et devrait permettre d'améliorer la détection précoce et le traitement de nombreuses pathologies, en particulier pour l'oncologie qui constitue un enjeu majeur de santé publique. En effet, la lutte contre le cancer est aujourd'hui élevée au rang de cause nationale pour remplacer les principales voies thérapeutiques qui sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés au volet diagnostique en développant des procédés de synthèse de ces nanoparticules, à savoir la coprecipitation et la décomposition thermique, permettant d'améliorer significativement les propriétés structurales et magnétiques de la ferrite, d'abord, en les substituant par des éléments alcalino-terreux et biocompatibles, ensuite, en synthétisant des nanoparticules en core-shell et enfin en fonctionnalisant leurs surfaces pour qu'elles s'intègrent efficacement dans l'organisme.

Mots clés : nanoparticules d'oxyde de fer, IRM, coprecipitation, décomposition thermique, superparamagnétique, substitution, core-shell, fonctionnalisation

## Résumé en anglais

The use of iron oxide nanoparticles in nanomedicine is making great progress and should make it possible to improve the early detection and treatment of numerous pathologies, in particular for oncology, which constitutes a major public health issue. In fact, the fight against cancer is now elevated to the rank of national cause to replace the main therapeutic pathways, which are surgery, radiotherapy and chemotherapy. In this thesis, we focused on the diagnostic part by developing methods for synthesizing these nanoparticles, namely coprecipitation and thermal decomposition, to significantly improve the structural and magnetic properties of ferrite, firstly by substituting them with alkaline-earth and biocompatible elements, then synthesizing core-shell nanoparticles and finally functionalizing their surfaces so that they integrate effectively into the body.

Key words: iron oxide nanoparticles, MRI, coprecipitation, thermal decomposition, superparamagnetic, substitution, core-shell, functionalization