

【基础研究】

通信作者: 阎玺庆(1971-),男,河南汝州人,博士,副教授,研究方向:靶向药物制剂;E-mail: yxqdoctor@163.com。孙祥德(1963-),男,河南新乡人,学士,教授,研究方向:药物分析;E-mail: sunxd@xxmu.edu.cn。

公司,分析纯);油酸钠、十八烯(国药集团化学试剂有限公司,分析纯);氨水(郑州派尼化学试剂厂);ZS-90 激光粒度仪(英国 Malvern 公司);H-7500 透射电子显微镜(日本日立公司);Prestige-21 傅里叶变换红外光谱仪(日本岛津公司);Bruke D8 Focus X-射线粉末衍射仪(杭州英鑫仪器有限公司);SK-3 310 超声仪器(上海科导超声仪器有限公司);SZCL-2 250 mL 数显智能控温磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.2 共沉淀法制备枸橼酸包裹的四氧化三铁磁性纳米粒(ferromagnetic oxide nanoparticles, Fe₃O₄NPs)

精确称取 406 mg FeCl₃ · 6H₂O 和 149 mg FeCl₂ · 4H₂O 粉末,在氮气保护下分散于 40 mL 去离子水中,加入 2 mL 氨水、1 mL 柠檬酸(2 g · L⁻¹),升温至 80 ℃ 保持 30 min,然后在氮气下自然冷却至室温,将产物用去离子水洗数次,60 ℃ 烘干即得枸橼酸 Fe₃O₄NPs。

1.3 高热分解法制备油酸包裹的 Fe₃O₄NPs 以油酸作为表面活性剂,通过高热分解法制备油分散性纳米粒油酸 Fe₃O₄NPs:(1)合成油酸铁,将 2.7 g 的 FeCl₃ · 6H₂O 和 9.1 g 的油酸钠置于 200 mL 烧杯中,加入体积分数 95% 乙醇 20 mL、去离子水 15 mL 及正己烷 35 mL,待完全溶解后,转移至 250 mL 单颈圆底烧瓶中,在 70 ℃ 下回流 2 h,将棕红色产物静置分离,上层用去离子水洗涤 2~3 次,真空 50 ℃ 干燥 48 h 即得到半固体状油酸铁;(2)合成油酸 Fe₃O₄NPs,将上述产物加入到 31.7 mL 的十八烯中,60 ℃ 溶解,滴加 1.57 mL 油酸,在氮气保护下回流,程序升温(3~5 ℃ · min⁻¹)至 200 ℃ 时保持 20 min,再继续升温到 320 ℃ 保持 40 min,然后再缓慢降温至室温,无水乙醇洗涤,14 000 r · min⁻¹ 离心 5 min,60 ℃ 烘干即得油酸 Fe₃O₄NPs。

1.4 枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 晶体结构观察 应用 Bruke D8 Focus X-射线粉末衍射仪对合成的枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 样品进行晶体结构和成分分析,采用 CuKα 激发源(λ = 1.540 6 Å),扫描速率为 4° · min⁻¹,扫描范围为 10°~80°。

1.5 表面活性剂与磁性纳米粒的吸附性能检测 将待测样品和溴化钾片在烘箱中 80 ℃ 烘烤 4 h,分别研磨过 200 目筛,在紫外灯下烘烤。先将纯溴化钾片压成透亮的薄片,扫描作为背景,再将枸橼酸 Fe₃O₄NPs、油酸 Fe₃O₄NPs 分别与溴化钾粉末混合压片,采用傅里叶变换红外光谱仪进行红外扫描。数据应用 Origin 8.0 软件制图进行分析,并在图上标出相应的峰值。

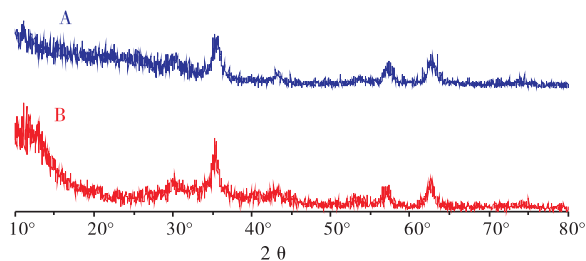
1.6 枸橼酸 Fe₃O₄NPs、油酸 Fe₃O₄NPs 在溶剂中的磁性检测 一定量的枸橼酸 Fe₃O₄NPs 溶解到体积分数 95% 乙醇溶液中和一定量的油酸 Fe₃O₄NPs 溶解到正己烷中,二者置于透明玻璃瓶中。使用 4 000 GS 磁铁在玻璃瓶四周吸引玻璃瓶中的溶液,通过观察溶液是否能被磁铁吸引来测试 2 种纳米粒在溶剂中的磁力情况。

1.7 透射电子显微镜观察乙醇中枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和正己烷中油酸 Fe₃O₄NPs 的粒径及分散性 将枸橼酸 Fe₃O₄NPs 溶于乙醇,油酸 Fe₃O₄NPs 样品溶于正己烷,超声处理 1 h,滴入铜网,分别于透射电子显微镜下观察乙醇中枸橼酸 Fe₃O₄NPs、正己烷中油酸 Fe₃O₄NPs 的粒径大小和分散性。

1.8 激光粒度仪检测枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 在多种溶剂中的粒径、分散性及稳定性检测 分别称取 5 份 0.06 g 的枸橼酸 Fe₃O₄NPs,编号为 A1、A2、A3、A4、A5,分别置于 4 mL 不同的溶剂(水、乙醇、甲醇、丙酮、氯仿)中;另称取 5 份 0.06 g 的油酸 Fe₃O₄NPs,编号为 B1、B2、B3、B4、B5,分别置于 4 mL 不同的溶剂(石油醚、正己烷、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯)中;均超声处理 1 h,利用激光粒度仪测相应溶液中枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 的粒径、粒子分散系数(particle dispersibility index, PDI),并观察纳米粒随时间的沉降情况。

2 结果

2.1 枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 的 X-射线粉末衍射仪表征图谱 X-射线粉末衍射仪分析显示,枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 在 2θ = 30.39°、35.81°、43.53°、57.59°、63.25° 的衍射峰分别对应于 Fe₃O₄ 标准品的 220、311、400、511 及 440 晶面峰(图 1),除此之外,未见枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 相对应于 Fe₂O₃ 在其他衍射角下的晶面峰。



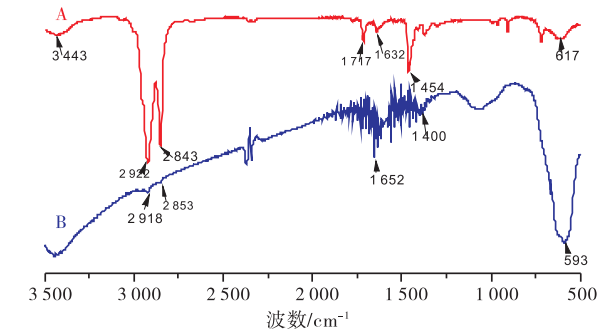
A:枸橼酸 Fe₃O₄NPs;B:油酸 Fe₃O₄NPs。

图 1 枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 的 X-射线粉末衍射仪表征图谱

Fig. 1 X-ray diffraction spectra characterization of citric acid and oleic acid Fe₃O₄NPs

2.2 表面活性剂与磁性纳米粒的吸附性能检测结果 油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 傅里叶变换红外光谱仪图谱显示, $3\,443\text{ cm}^{-1}$ 处为 -OH 的特征峰, $2\,922$ 、 $2\,843\text{ cm}^{-1}$ 处为 -CH_2 的特征峰, 617 cm^{-1} 处为 Fe-O 键的吸收峰, $1\,717\text{ cm}^{-1}$ 推测为油酸的 -C=O 与铁氧化物作用特征峰后发生的位移,在 $1\,632\text{ cm}^{-1}$ 和 $1\,454\text{ cm}^{-1}$ 出现的 2 个吸收峰为 $\nu_{\text{as}}(\text{-COO})$ 和 $\nu_{\text{s}}(\text{-COO})$ (图 2A)。枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 傅里叶变换红外光谱仪图谱未见典型有机物特征峰(图 2B)。

2.3 枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 、油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 在溶剂中的磁性检测结果 高热分解法制备的油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 在正己烷中均匀分散(图 3A),且易被磁场引导(图 3B);共沉淀法合成的枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 在乙醇中较均匀分散(图 3C),亦可被磁场引导(图 3D)。



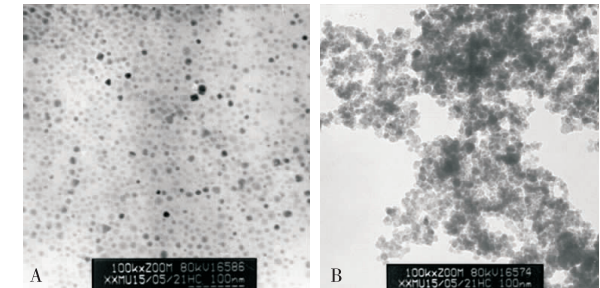
A:油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$;B:枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 。
图2 枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 和油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 的傅里叶变换红外光谱仪图谱
Fig. 2 Fourier infrared spectroscopy of citric acid and oleic acid $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$



A:油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 分散在正己烷中;B:正己烷中的油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 被磁铁引导;C:枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 分散在乙醇中;D:乙醇中的枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 被磁铁引导。
图3 枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 、油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 在溶剂中的分布及磁性检测
Fig.3 Dispersion and magnetic detection in solvent of citric acid and oleic acid $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$

2.4 乙醇中枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 和正己烷中油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 的粒径及分散性 透射电子显微镜观察显示正己烷中油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 粒径为 8 nm ,分散性良好(图 4A);而乙醇中枸缘酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 粒径为 20 nm ,电镜透射电子显微镜观察可见明显团聚现象(图 4B)。

2.5 枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 和油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 在多种溶剂中的粒径、分散性及稳定性检测结果 结果见表 1。油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 可均匀分散在石油醚、正己烷、二氯甲烷及四氢呋喃等有机溶剂中,且能在较长时间内保持稳定;而枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 只能在极性大的溶剂分散,且易于分层。



A:油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$;B:枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 。
图4 枸橼酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 和油酸 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$ 的透射电子显微镜图谱
Fig. 4 Transmission electron microscopy of citric acid and oleic acid $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs}$

表 1 枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 在不同溶剂中的粒径、分散性及稳定性

Tab.1 Particle size,dispersion and stability of citric acid Fe₃O₄NPs and oleic acid Fe₃O₄NPs in different solvents

样品	样品质量/g	溶剂	平均粒径/nm	PDI	稳定性	
					静置 0.5 h	静置 12 h
枸橼酸 Fe ₃ O ₄ NPs						
A1	0.06	水	1 734.00	0.314	轻微沉降	分层明显
A2	0.06	乙醇	657.30	0.191	轻微沉降	分层不明显
A3	0.06	甲醇	558.60	0.157	轻微沉降	分层不明显
A4	0.06	丙酮	1 001.00	0.253	沉降明显	分层明显
A5	0.06	氯仿	692.00	0.644	无沉降	分层不明显
油酸 Fe ₃ O ₄ NPs						
B1	0.06	石油醚	507.00	0.087	无沉降	无沉降
B2	0.06	正己烷	44.38	0.084	无沉降	无沉降
B3	0.06	二氯甲烷	61.05	0.256	无沉降	无沉降
B4	0.06	四氢呋喃	24.54	0.342	无沉降	无沉降
B5	0.06	乙酸乙酯	团聚	1.000	轻微沉降	明显沉降

3 讨论

本实验分别通过高热分解法和共沉淀法合成了油酸及枸橼酸改性的磁性纳米粒。通过 X-射线粉末衍射仪观察枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 晶体结构,结果显示枸橼酸 Fe₃O₄NPs 和油酸 Fe₃O₄NPs 在 2θ = 30.39°、35.81°、43.53°、57.59°、63.25° 的衍射峰分别对应于 Fe₃O₄ 标准品的 220、311、400、511 及 440 晶面峰,说明制备的产物为 Fe₃O₄ 纳米核,具有一定的结晶性。除此之外,均未见相对应于 Fe₂O₃ 在其他衍射角下的晶面峰,说明油酸及枸橼酸的修饰过程对 Fe₃O₄ 的结晶有一定抑制作用,但二者的作用差别不大。

油酸 Fe₃O₄NPs 的傅里叶变换红外光谱仪图谱在 1 632 cm⁻¹ 和 1 454 cm⁻¹ 出现的 2 个吸收峰为 ν_{as}(-COO) 和 ν_s(-COO)^[8]。根据 NAKAMOTO^[9] 理论,ν_{as}(-COO) 和 ν_s(-COO) 的频率区间 Δ 可用于判断羧基端和金属粒子之间的作用类型,其作用类型可分为 4 类:单分子螯合、二齿配体桥联、二齿配体螯合及离子间相互作用;Δ 最大为 200 ~ 300 cm⁻¹,为单齿配体相互作用;最小一般低于 110 cm⁻¹,为二齿配体螯合作用;而在中等区域为 140 ~ 190 cm⁻¹,为二齿配体桥联。本研究结果显示,2 个吸收峰 ν_{as}(-COO) 和 ν_s(-COO) 的差值 Δ = 1 632 cm⁻¹ - 1 454 cm⁻¹ = 178 cm⁻¹,因此,推测油酸和纳米核之间可能以二齿配体桥联,与 ZHANG 等^[8] 报道不一致,可能是所用原料不同,本实验采用 FeCl₃ 和 FeCl₂,而文献^[8] 则是采用乙酰丙酮铁的原因。故油酸改性的 Fe₃O₄NPs 表面有油酸包覆,二齿配体桥联,而枸橼酸改性的 Fe₃O₄NPs 表面无枸橼酸包覆。

透射电子显微镜观察枸橼酸 Fe₃O₄NPs 粒径为 20 nm,激光粒度仪测得枸橼酸 Fe₃O₄NPs 粒径为 600 nm,可能是因激光粒度仪测定原理与透射电子显微镜不同,故观察结果不一致。经过磁引导实验,

发现二者均具有良好的磁导向性。综上所述,高热分解法制备的油酸改性的 Fe₃O₄NPs,可保证纳米粒的高稳定性和分散性;透射电子显微镜观察发现 Fe₃O₄NPs 仅 8 nm,可以均匀地分散于正己烷等有机溶剂中。而共沉淀法制备的枸橼酸改性的 Fe₃O₄NPs 难以看出典型有机物特征峰,可能仅有物理包覆作用,故稳定性较差,在丙酮、氯仿分散性差,可在水、乙醇等极性较大的溶剂中分散,且很容易出现团聚现象。所以,通过高热分解法和共沉淀法得到了非极性溶剂中分散良好的油酸纳米粒和在极性溶剂中易于分散的枸橼酸纳米粒。

参考文献:

[1] WAHAJUDDIN M,ARORA S. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles;magnetic nanoplatfroms as drug carriers[J]. *Int J Nano Med*,2012,7(7):3445-3471.

[2] IACOVACCI V,LUCARINI G,RICOTTI L,*et al.* Untethered magnetic millirobot for targeted drug delivery[J]. *Biomed Microdevices*,2015,17(3):9962.

[3] TONG L Q,ZHAO M,ZHU S,*et al.* Synthesis and application of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in targeted therapy and imaging of cancer[J]. *Front Med*,2011,5(4):379-387.

[4] BENTLEY R T. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs[J]. *Vet J*,2015,205(2):204-216.

[5] PARK J,AN K,HWANG Y,*et al.* Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals[J]. *Nat Mater*,2004,3(12):891-895.

[6] WANG F,LI Z H,LIU D,*et al.* Synthesis of magnetic mesoporous silica composites via a modified Stöber approach[J]. *Porous Mater*,2014,21(5):513-519.

[7] XU J,YANG H,FU W,*et al.* Preparation and characterization of carbon fibers coated by Fe₃O₄ nanoparticles[J]. *CMSE*,2006,132(3):307-310.

[8] ZHANG L,HE R,GU H C. Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles[J]. *Appl Sur Sci*,2006,253(5):2611-2617.

[9] NAKAMOTO K. Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds: part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry[M]. 6th ed. New Jersey:John Wiley & Son,1997:221-222.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:杨 博)