

Hybrid-Silicapartikel mit Kern-Schale und Kern-Doppel- Schalen Strukturen

Dissertation

der Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhart Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Farhad Jafarli
aus Baku/Aserbaidshan

Tübingen

2017

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

29.03.2017

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Hermann A. Mayer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Reiner Anwander

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2013 bis Februar 2017 am Institut für Anorganische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hermann A. Mayer angefertigt.

Meinem verehrten Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. Hermann A. Mayer,

danke ich herzlich für die Aufnahme in seines Arbeitskreis, für die Bereitstellung des interessanten Themas, die zahlreichen wertvollen Anregungen und Diskussionen, sein stetes Interesse an meiner Arbeit, das hervorragende Arbeitsklima, sowie die Möglichkeit, meine Ergebnisse auf der internationalen Konferenz zu präsentieren.

Dem Deutschen Akademischen Austausch Dienst (DAAD) gilt mein Dank für die Förderung durch ein Promotionsstipendium.

Mein Dank gilt

Meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen Melike Baltaci, Fabian Deuring, Akanksha Dohare, Dr. Farzia Hossain, Dr. Filiz Kocak, Dr. Wolfgang Leis, Dr. Johannes Maisch, Dennis Meisel, Thomasz Misztal, Felix Piaskowski, Dr. Marc Stickel und Dr. Helene Strauch für das freundschaftliche Arbeitsklima und die sehr schöne gemeinsame Zeit.

Dr. Johannes Maisch und Dr. Wolfgang Leis danke ich für die vielen Anregungen und Diskussionen und für Ihre Unterstützung

Dr. Farzia Hossain, Dennis Meisel und Fabian Deuring danke ich zusätzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Allen Kollegen im Arbeitskreis Wesemann für die schöne gemeinsame Zeit.

Den Modulpraktikanten Florian Höse, Jens Kalmbach, Matthias Kotsch, Florian Menzel, Pascal Rath, Stefanie Wagner und dem Bachelorand Valiollah Jadidi für die fleißige Mitarbeit und ihrem Beitrag zu meiner Arbeit.

Frau Elke Nadler, Hilmar Adler und Prof. Dr. Thomas Chassé für die zahlreichen REM und RTEM-Aufnahmen.

Dr. Klaus Eichele und Kristina Strohmaier für die Aufnahmen der ^1H -HRMAS-NMR- und der Festkörper-NMR Spektren, sowie für die Hilfe bei NMR relevanten Fragen.

Dr. Markus Ströbele, Thorsten Hummel und Prof. Dr. H.-Jürgen Meyer für Weitwinkel-XRD- und TGA-Messungen sowie für das Bereitstellen der $\text{C}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Verbindung.

Dr. Ulrich Schuermann, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, für die Aufnahmen der HAADF-RTEM-Bilder.

Herrn Wolfgang Bock für die gewissenhafte Anfertigung der Elementaranalysen.

Der gesamten Abteilung der Massenspektrometrie für die Aufnahmen der ESI-MS-Spektren.

Leilei Luo, Daniela Kauling, Christoph Otto Hollfeder und Prof. Dr. Reiner Anwander danke ich für die Durchführung der Stickstoffsorptions-, Kleinwinkelbereich XRD-, ICP-OES- und GPC-Messungen.

Felix Blendinger, Michael Metzger, Prof. Dr. Alfred J. Meixner und Prof. Dr. Marc Brecht, sowie Dr. Lars Dähne und Barbara Baude, Surflay Nanotec GmbH für die Aufnahmen der Konfokal-Bilder.

Das PET/CT-Team des Departments Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen, danke ich für die Messungen an der PET/CT-Scanner.

Dr. Matthias F. Valverde Salzmann, Dr. Rolf Pohmann, Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen und Dr. Julia Mannheim, Universitätsklinikum Tübingen, möchte ich herzlich für die schöne Kooperation, sowie die Experimente in den Röntgen- und MR-Tomographen danken.

Sheyda und Ilgar danke ich für die guten Ratschläge, für die zahlreichen Diskussionen und für die moralische Unterstützung während der Promotion, sowie für die Aufnahmen der T₁-Spektren.

Meiner Familie für ihre grenzlose Unterstützung und Liebe.

Beiträge

Teile dieser Arbeit sind die Ergebnisse einer Kooperation mit Dr. Matthias Valverde und Dr. Rolf Pohmann (Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen) und Dr. Julia Mannheim (Abteilung für Präklinische Bildgebung und Radiopharmazie, Universitätsklinikum Tübingen).

In vitro CT-Experimenten (Kapitel 4.2.2.4), die Abbildung 4.27 und die Werte der PI in der Tabelle 4.10 wurden von Dr. Julia Mannheim und Dr. Matthias Valverde zur Verfügung gestellt. Die MRT-Experimenten (Kapitel 4.2.1.3 und 4.2.2.1), die Abbildung 4.10 und Abbildung 4.35, sowie die T_1 -Relaxationszeiten in der Tabelle 4.7 wurden von Dr. Rolf Pohmann durchgeführt und zur Verfügung gestellt.

Eine weitere Kooperation für die Charakterisierung der anisotropen Silicapartikel wurde mit Prof. Dr. Marc Brecht, Prof. Dr. Thomas Chassé (Institut für physikalische Chemie, Universität Tübingen) und Dr. Lars Dähne (Suflay Nanotec GmbH) durchgeführt. Die Ergebnisse der Zusammenarbeit wurden in der Referenz [80] veröffentlicht und im Kapitel 3.2.2 dargestellt.

Publikation

J. Maisch, F. Jafarli, T. Chassé, F. Blendinger, A. Konrad, M. Metzger, A. J. Meixner, M. Brecht, L. Dähne, H. A. Mayer, „One-pot synthesis of micron partly hollow anisotropic dumbbell shaped silica core-shell particles“ (*Chem. Commun.* **2016**, 52, 14392–14395)

Poster

Fourth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, 2015, Sitges, Spain:

F. Jafarli, Klaus Scheffler, Julias G. Mannheim, Bernd J. Pichler, Matthias F. Valverde Salzmann and Hermann A. Mayer,

„Hybrid Nanoparticles as Contrast Agents for X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging“

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | iv |
| 1 Einleitung | 1 |
| 2 Allgemeiner Teil | 3 |
| 2.1 Sol-Gel-Prozess der Silicate | 3 |
| 2.2 Stöber-Prozess | 3 |
| 2.3 Mikroemulsionsverfahren | 4 |
| 2.4 Nomenklatur | 5 |
| 2.5 Stabilität in kolloidalen Systemen | 6 |
| 2.6 Silanisierung der Silicaoberfläche | 8 |
| 2.7 Polymermodifikation der Silicaoberfläche | 9 |
| 2.8 Atom-Transfer radikalische Polymerisation | 9 |
| 2.9 Regeneration des Aktivators durch Elektronentransfer-ATRP | 10 |
| 2.10 Kern-Schale-Nanopartikel | 11 |
| 2.11 Anisotrope Partikel | 11 |
| 2.12 Mesoporöse Silica-Materialien | 12 |
| 2.13 Bildgebendes Verfahren in der Medizin | 13 |
| 2.14 Röntgen Computertomographie | 14 |
| 2.15 Magnetresonanztomographie | 15 |
| 3 Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln | 18 |
| 3.1 Zielsetzung | 18 |
| 3.2 Ergebnisse und Diskussion | 18 |
| 3.2.1 Synthese von Kern-Schale-Partikeln mit zwei unterschiedlichen Halbschalen | 18 |
| 3.2.1.1 Synthese von Silicapartikeln | 19 |
| 3.2.1.2 Synthese von isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln | 21 |
| 3.2.1.3 Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln | 23 |
| 3.2.1.4 Schlussfolgerung | 28 |
| 3.2.2 Synthese von anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikeln | 28 |
| 3.2.2.1 Rührgeschwindigkeit während der Synthese | 30 |
| 3.2.2.2 Das zeitabhängige Wachstum der anisotropen M2b Partikel | 32 |
| 3.2.2.3 Charakterisierung | 35 |
| 3.2.2.4 Nachbehandlung der anisotropen M2b Partikel in verschiedenen Medien | 42 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.2.2.5 | Reaktionsmechanismus | 43 |
| 3.2.2.6 | Schlussfolgerung | 45 |
| 4 | Hybrid Kern-Doppel-Schalen-Partikel als Multimodale Kontrastmittel für Diagnostik | 46 |
| 4.1 | Zielsetzung | 46 |
| 4.2 | Ergebnisse und Diskussion | 48 |
| 4.2.1 | Synthese der PEG-beschichteten Kern-Schale-Silicapartikel mit Gd[DOTA-GA] | 48 |
| 4.2.1.1 | Synthese der PEG-beschichteten Kern-Sschale-Partikel | 49 |
| 4.2.1.2 | Anbindung des MRT-Kontrastmittels Gd[DOTA-GA] an die PEG-beschichteten Kern-Schale-Partikel | 59 |
| 4.2.1.3 | Messung der longitudinalen Relaxivität | 61 |
| 4.2.1.4 | Schlussfolgerung | 63 |
| 4.2.2 | Synthese des Silica-beschichteten CT-Kontrastmittel (1. Schale) | 64 |
| 4.2.2.1 | Synthese von Cs₂W₆I₁₄@SiO₂ Partikeln | 64 |
| 4.2.2.2 | Synthese der BaYbF ₅ -Nanokristalle | 67 |
| 4.2.2.3 | Aufbau der Silica-Schale um die BaYbF ₅ -Partikel (1. Schale) | 72 |
| 4.2.2.4 | <i>In vitro</i> CT-Imaging | 78 |
| 4.2.2.5 | Synthese der BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ Partikel (2. Schale) | 81 |
| 4.2.2.6 | Oberflächenmodifizierung der BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ Partikel mit Gd[DOTA-GA] | 89 |
| 4.2.2.1 | Messung der longitudinalen Relaxivität | 92 |
| 4.2.2.2 | Schlussfolgerung | 93 |
| 5 | Experimenteller Teil | 95 |
| 5.1 | Lösungsmittel, Reagenzien und Ausrüstung | 95 |
| 5.2 | Analytische Messungen | 96 |
| 5.2.1 | Rasterelektronenmikroskop (REM) und Rastertransmissionselektronen-mikroskop (RTEM) | 96 |
| 5.2.2 | Dynamische Lichtstreuung (DLS) | 96 |
| 5.2.3 | Zeta-Potential Messungen | 97 |
| 5.2.4 | Diffuse Reflectance Infrared Forier Transform (DRIFT)-Spektroskopie | 97 |
| 5.2.5 | Elementaranalyse | 97 |
| 5.2.6 | Stickstoffsorption-Messungen | 97 |

| | |
|--|------------|
| 5.2.7 Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie _____ | 98 |
| 5.2.8 Gd(III)-Gehalt von <i>Bulk Magnetic Susceptibility</i> (BMS)-Messungen _____ | 98 |
| 5.2.9 T ₁ -Messungen _____ | 98 |
| 5.2.10 Pulver Röntgen-Diffraktometrie _____ | 99 |
| 5.2.11 Gelpermeations-Chromatographie (GPC) _____ | 99 |
| 5.2.12 Konfokal-Mikroskopie und –Spektroskopie _____ | 100 |
| 5.2.13 MR- <i>Imaging</i> von Gd(III)-modifizierte Hybridpartikel _____ | 100 |
| 5.2.14 Human CT-Aufnahmen _____ | 100 |
| 5.3 Synthesen _____ | 100 |
| 5.3.1 Synthese der Kern-Schale-Partikel mit zwei unterschiedlichen Halbschalen ____ | 100 |
| 5.3.1.1 Synthese der isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale Partikel__ | 102 |
| 5.3.1.2 Synthese der anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale Partikel | 103 |
| 5.3.2 Synthese der anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikel _ | 104 |
| 5.3.3 Synthese des MRT-Kontrastmittels Gd[DOTA-GA] _____ | 104 |
| 5.3.4 Synthese der PEG-beschichteten Kern-Schale-Silicapartikel mit Gd[DOTA-GA] _____ | 105 |
| 5.3.5 Synthese der Hybrid Kern-Doppel-Schalen-Partikel_____ | 108 |
| 6 Literaturverzeichnis _____ | 111 |
| 7 Zusammenfassung _____ | 116 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| μ | Röntgenabsorptionskoeffizient |
| A | Atommasse |
| A _{BET} | spezifische Oberfläche |
| AEMA | 2-Aminoethylmethacrylat |
| AGET | Regeneration des Aktivators durch Elektronentransfer |
| APTES | (3-Aminopropyl)triethoxysilan |
| ATRP | Atom Transfer radikalische Polymerisation |
| BET | Brunauer-Emmet-Teller |
| BIBB | α -Bromoisobutyrylbromid |
| BiPy | Bipyridin |
| CP | Kreuzpolarisiert |
| CT | Röntgen-Computertomographie |
| CTAB | Cetyltrimethylammoniumbromid |
| D | Durchmesser |
| DCM | Dichlormethan |
| DIPEA | <i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid |
| DLS | dynamische Lichtstreuung |
| DMAEMA | 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat |
| DOTA | 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure |
| DOTA-GA | 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-glutaric-4,7,10-triessigsäure |
| DP | Polymerisationsgrad |
| DRIFT | <i>diffuse reflectance infrared fourier transform</i> |
| E | Röntgen-Energie |
| EA | Elementaranalyse |
| EtOH | Ethanol |
| FITC | Fluoresceinisothionate |
| HAADF | <i>high-angle annular dark field</i> |
| HMS | Hexagonal Mesoporöse Silica |
| HU | Haunsfield-Einheiten |
| L | Liter |
| m | Meter |

| | |
|-------------------|---|
| MAS | <i>magic angle spinning</i> |
| M _{atom} | Atomgewicht |
| MCM | <i>Mobile Composition of Matter</i> |
| min | Minuten |
| M ^m /L | Übergangsmetallkomplex |
| M _n | Zahlenmittel der Molmassen |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mV | Millivolt |
| M _w | Massenmittel der Molmassen |
| n | Anzahl an Atomen |
| N _A | Avogadro Konstante |
| nm | Nanometer |
| NMR | Kernspinresonanzspektroskopie |
| P/P ₀ | Partialdruck |
| PDI | Polydispersionsindex |
| PEG | Polyethylenglycol |
| PEGMEMA | Polyethylenglycolmethylethermethacrylat |
| PI | Pixel Intensität |
| ppm | <i>parts per million</i> |
| R | Rührgeschwindigkeit |
| R [•] | Radikal |
| r ₁ | longitudinale Relaxivität |
| REM | Rasterelektronenmikroskop |
| rpm | Umdrehungen pro Minute |
| RTEM | Rastertransmissionselektronenmikroskop |
| S. | Stunden |
| SBA | Santa-Barbara |
| SPS | <i>solvent purification system</i> |
| T | Temperatur |
| T ₁ | Longitudinale Relaxationszeit |
| T ₂ | Transversale Relaxationszeit |
| TBTU | <i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyluroniumtetrafluoroborat |
| TEOS | Tetraethylorthosilicat |

| | |
|-------------|------------------------------|
| TGA | Thermogravimetrische Analyse |
| UV | Ultraviolett |
| V | Potentialenergie |
| V | Volumen |
| W/Ö | Wasser in Öl |
| X | Initiator |
| Z | Ordnungszahl |
| ζ-Potential | Zeta-Potential |
| μm | Mikrometer |
| v | Valenzschwingung |
| ρ | Dichte |

1 Einleitung

Nach dem Massenanteil ist Silicium nach Sauerstoff das zweithäufigste Element auf der Erde.^[1] Sowohl die Salze und Ester von Orthokieselsäure ($\text{Si}(\text{OH})_4$) (Silicate) und Siliciumdioxid (Silica) sind als Oxidformen des Siliciums die Hauptbestandteile von Sand und Quarz und tragen bis zu 90 % zur Masse der Erdkruste bei. Aufgrund seiner einzigartigen physikalischen und chemischen Eigenschaften gewann Silica immer mehr an Bedeutung, nicht nur in der Forschung, sondern auch in der Industrie.^[2-5] Silica hat eine besondere Stellung bei der Herstellung von Hybridpartikeln und wird häufig als anorganische Matrix zur Beschichtung verwendet. Diese Silicabeschichtung hat mehrere Vorteile im Vergleich zu anderen anorganischen Materialien: Silica ist ein chemisch inertes Material und kann daher z. B. bei Redoxreaktionen die beschichteten Materialien vor der reaktiven Umgebung schützen.^[6] Es ist ein optisch transparentes Material,^[7] was die Untersuchung der Absorptionsbanden von Oberflächenplasmonen des beschichteten Kerns ermöglicht. Durch die weitere Funktionalisierung der Silicaoberfläche ist es möglich, die Silica-Schale weiter zu modifizieren und somit mehrere Schalen aufeinander aufzubauen.

Der Sol-Gel-Prozess ist ein Verfahren, das sehr spezifische Syntheseabläufe für die Herstellung von anorganischen Oxidpartikeln wie Al_2O_3 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Fe}_2\text{O}_3$, TiO_2 oder SiO_2 beschreibt.^[8] Die seit langem bekannte Methode bietet die Möglichkeit für eine elegante und energiesparende Prozessführung.^[9] Die Methode ist kostengünstig und ermöglicht durch die Prozessbedingungen, die Größe der hergestellten Partikel während der Synthese zu steuern. Ein anderer wichtiger Vorteil des Sol-Gel-Prozesses ist, dass die Synthese bei niedrigen Temperaturen stattfindet. Dieses erlaubt es während der Synthese einer anorganischen Matrix, diese mit einem organischen Material zu kombinieren wie zum Beispiel bei der Herstellung von anorganisch/organischen oder anorganisch/bioorganischen Hybridpartikeln.^[10,11]

Silicapartikel im Nano- und Mikrometergrößenbereich haben ein außerordentliches Entwicklungspotential für die nächsten Jahrzehnte.^[12] Aufgrund relativ einfacher Herstellungsmethoden können Silicapartikel in hochreiner Form und in größeren Mengen reproduzierbar dargestellt werden. Gründe für das steigende Interesse an der Partikeltechnologie sind die Eigenschaften, die Silicapartikel in diesem geringen Größenbereich besitzen. Mit abnehmender Partikelgröße nimmt das Oberfläche/Volumen Verhältnis zu. Somit steigen die Reaktivität und die Adsorptionsfähigkeit der Partikel.

Da Silica im Allgemeinen biokompatibel ist, findet man eine große Verwendung von Silicapartikel in biomedizinischen Anwendungen.^[13] Silicapartikel dienen als anorganische Matrix für Trägermaterialien in der Medizin. Einerseits erlauben Silicapartikel, sensitive Proteine und Zellen von Säugetieren oder Nanokristalle von Schwermetallen in eine Silica-Matrix einzukapseln.^[14,15] Andererseits haben Silicapartikel eine große Oberfläche, die modifiziert werden kann. Somit ist es möglich, multifunktionale Partikel herzustellen, die gleichzeitig mehrere Funktionen bekleiden können. Diese machen Silicapartikel zu idealen Kandidaten für die Verwendung in der Theranostik.^[16]

Wie oben erwähnt, hat Silica viele Einsatzmöglichkeiten. Deswegen ist es nachvollziehbar, dass ein großer Bedarf in der Entwicklung von Silica-basierten Partikeln besteht. Darum ist das Ziel dieser Arbeit, neue Silica-basierte Hybridpartikel herzustellen und diese mit Hilfe moderner Analysemethoden zu untersuchen und zu charakterisieren. Dabei ist es wichtig, die Natur der Oberfläche und die Stabilität dieser hergestellten Partikel in Lösung zu untersuchen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Sol-Gel-Prozess der Silicate^[17–19]

Unter einem Sol-Gel-Prozess versteht man die Synthese eines Sols mit einem anschließenden Übergang zu einem Gel. Als Sol wird eine kolloidale Dispersion eines festen Stoffes bezeichnet, der in feinsten Verteilung in einem flüssigen oder gasförmigen Medium vorliegt. Die Sol-Partikel müssen durch die Brownsche Molekularbewegung in der Lösung schweben. Unter dem Gel versteht man einen Festkörper, der aus zwei Phasen besteht. Die feste Phase bildet ein Netzwerk, das die flüssige Phase einschließt.

Durch den Sol-Gel-Prozess wird in einer Lösung von molekularen Präkursoren durch Hydrolyse- und Kondensationsprozesse eine kolloidale Dispersion (Sol) erhalten. Als typische Präkursoren für die Herstellung von Silica-Sole werden Kieselsäureester verwendet. Die Hydrolyse und Kondensation der Präkursoren kann sowohl sauer als auch basisch katalysiert werden und läuft nach den Prinzipien von Substitutionsreaktionen ab. Dabei werden die Reaktionsteilschritte Hydrolyse und Kondensation jedoch unterschiedlich beeinflusst.

Im sauren Medium verläuft der Sol-Gel-Prozess relativ schnell, so entstehen zahlreiche, sehr kleine Partikel. Im Basischen hingegen entstehen sphärische Teilchen, da durch die langsame Hydrolysereaktion ein stabiles Sol aus Einzelpartikeln gebildet wird. Der beim Sol-Gel-Prozess verwendete Alkohol dient als Co-Lösungsmittel, das in der Lage ist, Wasser und Silica-Präkursoren zu lösen. Mittels des Sol-Gel-Prozesses können zahlreiche Typen von Materialien hergestellt werden wie Fasern, Dünnschichten, nicht poröse Gläser und Keramiken als auch poröse sowie nicht poröse Nano- und Mikropartikel.^[20]

2.2 Stöber-Prozess

Der Stöber-Prozess ist eine spezielle, basisch bzw. Ammoniak-katalysierte Form des Sol-Gel-Verfahrens. Dieser Prozess ermöglicht die kontrollierte Synthese von nicht porösen, sphärischen, monodispersen Silicapartikeln im Größenbereich von 50 bis 2000 nm.^[21] Zur Synthese werden als Präkursoren die Tetraalkyloxysilicat (Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *n*-Butyl-) verwendet, die in Gegenwart von Wasser und Ammoniak hydrolysieren und kondensieren. Der Stöber-Prozess wird durch viele Faktoren beeinflusst. Durch genauere Steuerung ist es möglich, einen bestimmten Partikeldurchmesser zu reproduzieren. Im Folgenden sind einige Parameter zur Steuerung der Partikelgröße beschrieben:

- Konzentration von Ammoniak und Wasser:
Mit zunehmender Konzentration steigt die Partikelgröße.
- Temperatur:
Mit steigender Temperatur nimmt die Größe der Partikel ab.
- Kettenlänge des Alkylrestes am Tetraalkoxysilan:
Mit zunehmender Kettenlänge der Substituenten am Tetraalkoxysilan steigt die Partikelgröße.
- Kettenlänge des Alkylrests am Alkohol:
Mit zunehmender Kettenlänge des Alkohols nimmt die Partikelgröße zu.

Insbesondere die verwendete Menge von Ammoniumhydroxidlösung und die eingestellte Temperatur während des Stöber-Prozesses wurden als kritische Parameter zur Steuerung der Partikeldurchmesser festgestellt.^[22]

2.3 Mikroemulsionsverfahren

Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Metalloxid-Nanopartikel mittels des Sol-Gel-Prozesses ist der Wasser in Öl (W/Ö) Mikroemulsionsprozess. Wasser und Öl sind normalerweise nicht mischbar, wegen der hohen spezifischen Grenzflächenenergie wird nämlich die Grenzflächen-Gesamtenergie durch Phasentrennung minimiert. Eine Mikroemulsion ist ein isotropes und thermodynamisch stabiles einphasiges System, das aus drei Komponenten besteht: Wasser, Öl und Tenside (Abbildung 2.1). Die Tensidmoleküle verringern die Grenzoberflächenspannung zwischen Wasser und Öl. Somit bilden sich wasserbeladene Mizellen, in denen ein Sol-Gel-Prozess stattfinden kann.^[23] In einer Mikroemulsion sind alle Mizellen, abgesehen von thermischen Fluktuationen, gleich groß. Deshalb sind die Mizellen in Mikroemulsionen als Nanoreaktoren für Synthesen mit Teilchengrößenkontrolle bestens geeignet.^[24]

Die Grundidee dieser Technik ist es, durch die Steuerung der Syntheseparameter sphärische, monodisperse Nanopartikel im Größenbereich kleiner 100 nm zu reproduzieren. Durch die Steuerung folgender Parameter kann man die Größe von Silicapartikeln einstellen:

- Das Molverhältnis des Wassers zum Tensid (R ; $R = [\text{Wasser}]/[\text{Tensid}]$):^[25]
Mit zunehmender Wasserkonzentration nimmt die Partikelgröße zu.
- Molverhältnis des Wasser zu Tetraethylorthosilicat (TEOS) (H ; $H = [\text{Wasser}]/[\text{TEOS}]$):^[26]

Bei einem festen Wert für R, wenn H zunimmt, nimmt der Partikeldurchmesser ab, weil die TEOS-Konzentration sinkt.

- Ammoniakkonzentration:^[25]

Bei niedrigem R (z. B. $R = 0.5$) mit steigender Ammoniakkonzentration nimmt die Partikelgröße ab. Hingegen steigt bei höherem R ($R = 5$) die Partikeldurchmesser linear mit der Konzentration.

Eine Stärke des Mikroemulsionsverfahrens ist die Möglichkeit, verschiedene Nanopartikel in Silicapartikel einzukapseln. Darum wird diese Methode zur Herstellung der anorganischen Kern-Schale Partikel benutzt. Hierbei wurden schon Nanopartikel, die z. B. aus Cobalt,^[27] Silber,^[26] Cadmiumsulfide^[28] und Eisenoxide bestehen,^[29] mit Silica beschichtet. Diese beschichteten Partikel zeigen eine gute Monodispersität und haben eine glatte Oberfläche.^[30] Interessant dabei ist, dass sich die Nanopartikel mit hydrophoben Liganden an der Oberfläche durch Mikroemulsionsverfahren mit Silica beschichten lassen, was eine besondere Bedeutung für die Anwendung dieser Materialien in der Biomedizin hat.^[31]

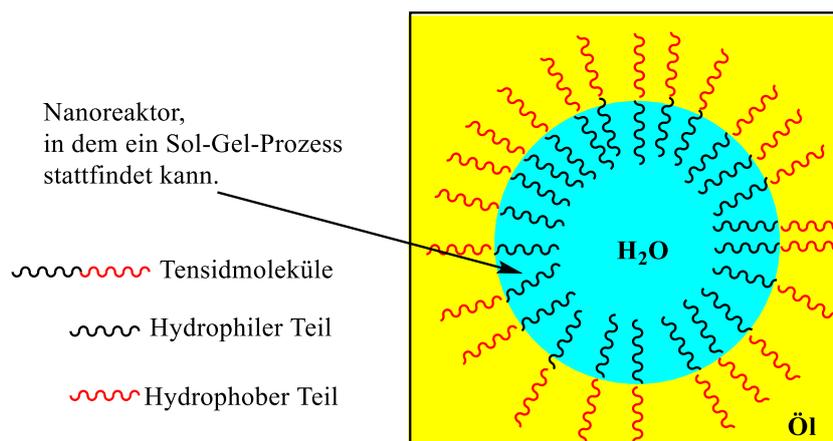


Abbildung 2.1 Struktur der Mikroemulsion.

2.4 Nomenklatur

Nach den Einheiten, die an einem Siliciumatom angebunden sind, werden die Siloxan-Spezies nach Q-, T-, D- und M-Gruppen klassifiziert (Abbildung 2.2). Q-Gruppen haben vier Siloxanbindungen (Si-O-Si) in dreidimensionaler Raumstruktur. Bei den T-Gruppen sind es drei Siloxanbindungen, die zum Aufbau von zweidimensionalen Schichtstrukturen führen. D-Gruppen führen nur zur Bildung von Ketten und Ringen, da nur zwei Siloxanbindungen gebildet werden können. M-Gruppen stellen eine dimere Form dar, wobei nur eine Siloxanbindung geknüpft wird. Mittels ²⁹Si-Festkörper-NMR-Spektroskopie können die

Gruppen unterschieden werden. Die Verschiebungsbereiche sind hier zwischen -90 und -110 ppm für Q-Gruppen, zwischen -50 und -80 ppm für T-Gruppen und zwischen -10 und -30 ppm für D-Gruppen charakteristisch.^[32]

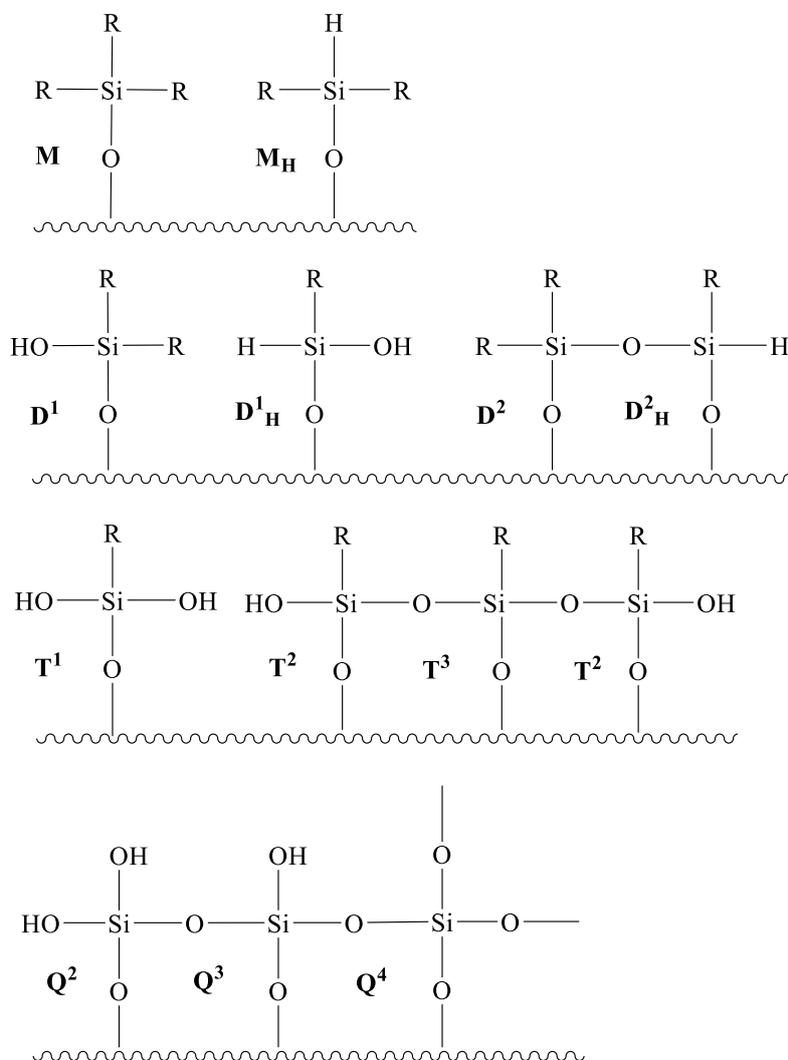


Abbildung 2.2 Nomenklatur der Siloxane-Spezies.

2.5 Stabilität in kolloidalen Systemen

Als kolloidale Systeme bezeichnet man Teilchen oder Tropfen, die in einem Dispersionsmedium (Feststoff, Flüssigkeit oder Gas) fein verteilt sind. Es gibt verschiedene Beispiele für kolloidale Systeme wie Aerosole, Emulsionen, kolloidale Suspensionen und Assoziationskolloide (Mizellen).

Die Theorie der Stabilität kolloidaler Systemen wurde 1940 von Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek (DLVO) entwickelt.^[33] Die DLVO-Theorie schlägt vor, dass die Stabilität der Teilchen in der Lösung von der Funktion von der Gesamtpotentialenergie (V_G) abhängig ist.^[34]

$$V_G = V_L + V_A + V_R \quad \text{Gl. 2.1}$$

Die Potentialenergie V_L ist abhängig vom Lösungsmittel. V_A und V_R sind attraktive und repulsive Beiträge.

Nach dieser Theorie ist die Stabilität der Partikel in Lösung von attraktiven (van der Waalsschen Wechselwirkungen) und repulsiven (elektrischen Doppelschicht) Kräften stark abhängig. Die Werte für V_A und V_R sind dominant. Deswegen spielt das Gleichgewicht zwischen V_A und V_R die Hauptrolle bei der Stabilität von Partikeln in Lösung.

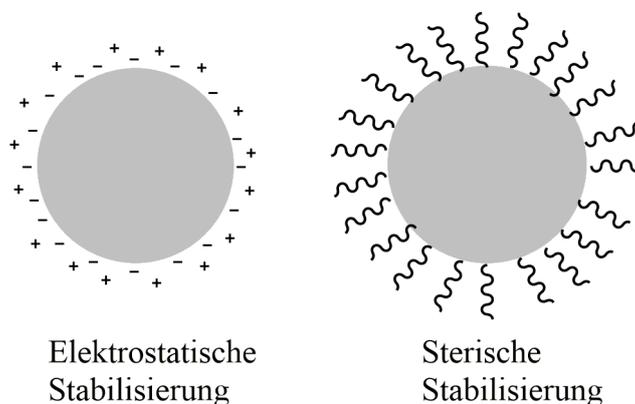


Abbildung 2.3 Elektrostatische und sterische Stabilisierung der Partikel in der Lösung.

Die elektrische Doppelschicht bildet eine energetische Barriere auf der Partikeloberfläche und verhindert somit die Aggregation von Partikeln. Falls die Partikel genug Energie besitzen, um diese Barriere zu überwinden, werden sich die Partikel wegen der Anziehungskräfte zusammenlagern. So bilden die Partikel eine Aggregation, die sich häufig von der Lösung durch Sedimentation trennt. Damit die Stabilität der Partikel in Lösung erhalten bleibt, müssen die repulsiven Kräfte über die attraktiven Wechselwirkungen dominieren. Eine Stabilisierung (Abbildung 2.3) kann elektrostatisch oder sterisch erfolgen.^[35]

1. Elektrostatische Stabilisierung:

Zur elektrostatischen Stabilisierung müssen an der Oberfläche der Teilchen Ladungen vorhanden sein. Die Oberflächenladungen werden durch die Gegenionen (bei negativ geladenen Oberflächenladungen also Kationen) kompensiert. Die Gegenionen bilden eine diffuse Ionenschicht um die Teilchen. Die Abstoßung zwischen den diffusen Ionenschichten stabilisiert die Dispersion.

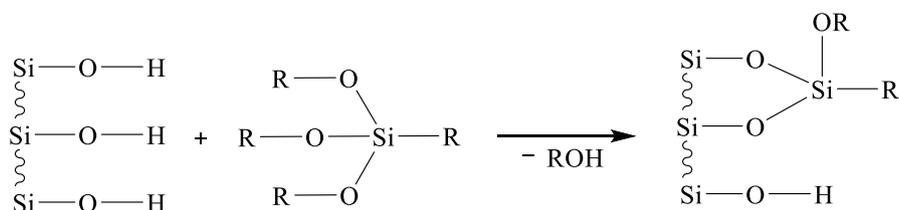
2. Sterische Stabilisierung:

Die sterische Stabilisierung tritt auf, wenn Tenside oder Makromoleküle, durch Adsorption oder kovalente Bindungen, an der Teilchenoberfläche angeheftet sind. Man wählt das Lösungsmittel, in dem sich Makromoleküle oder Tenside gut lösen. So können sich die Hüllen der Teilchen nicht wesentlich ineinander schieben und die Teilchen bleiben soweit voneinander entfernt, dass die Dispersion stabil ist.

2.6 Silanisierung der Silicaoberfläche

Die Immobilisierung verschiedener funktioneller Gruppen an der Silicaoberfläche wird meistens durch Silanisierung durchgeführt (Schema 2.1). Die Anbindung der funktionellen Gruppen ist durch eine Si–C Bindung möglich, da die Si–C Bindung im Vergleich zur Si–O Bindung unpolar und somit stabil gegenüber der Hydrolyse ist. Zur Silanisierung werden die Silane mit M-, D- und T-Siloxangruppen verwendet. Die Modifizierung geschieht durch die Anbindung der Silane an die terminalen Q-Hydroxylgruppen der Oberfläche. Die Alkoxygruppen der Silane werden mit den Silanol- oder Alkoxygruppen an der Silicaoberfläche hydrolysiert und anschließend kondensiert. Somit werden neue Si–O–Si Bindungen ausgebildet. Theoretisch können die Silane mit drei Si–O–Si Bindungen an die Oberfläche binden. Aber das ist wegen sterischen Gründen unwahrscheinlich. Viele verschiedene funktionelle Gruppen wurden an Silicaoberfläche mittels der Silanisierung chemisch angebunden und untersucht.^[36]

Bei der Synthese von Silica-Materialien mittels Sol-Gel-Prozess bleiben auf der Oberfläche restliche Alkoxygruppen übrig. Um reine Hydroxyloberflächen darzustellen, müssen diese entweder durch Tempern und anschließendem Rehydroxylieren oder durch Säurebehandlung entfernt werden.



Schema 2.1 Die Silanisierung der Silicaoberfläche.

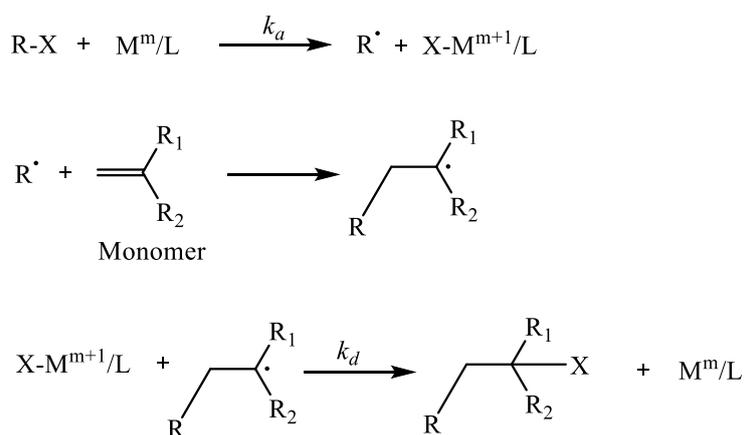
2.7 Polymermodifikation der Silicaoberfläche^[37]

Die Modifikation eines anorganischen Füllstoffs mit Polymeren gilt als „eleganter Weg“, die Kompatibilität mit einer organischen Matrix zu verbessern. Die Pfropfung der Polymerketten auf die Silicaoberfläche ist ein vielseitiges Verfahren, um die festen Oberflächen zu modifizieren. Die Pfropfung der Polymerketten auf der Oberfläche können mit zwei Synthesewegen durchgeführt werden.

1. „*Grafting to*“-Methode. Hierbei werden die Polymere mit funktionellen Gruppen am Kettenende auf die Oberfläche gepfropft.
2. „*Grafting from*“-Methode. Bei diesem Syntheseweg wird *in situ* die Synthese der Polymerketten direkt an der Silicaoberfläche initiiert.

Mit beiden Methoden entsteht die Polymerschicht auf der Oberfläche, die die Oberflächeneigenschaften des Partikels bestimmt. Fast alle bekannten Mechanismen für die Polymersynthese können für den „*grafting from*“-Ansatz verwendet werden. Zur Oberflächenmodifizierung durch „*grafting from*“ ist es erforderlich, einen Initiator an der Oberfläche einzuführen. Hierbei wird ein geeigneter Initiator abhängig von der Polymerreaktion gewählt und auf der Oberfläche chemisch angebunden.

2.8 Atom-Transfer radikalische Polymerisation



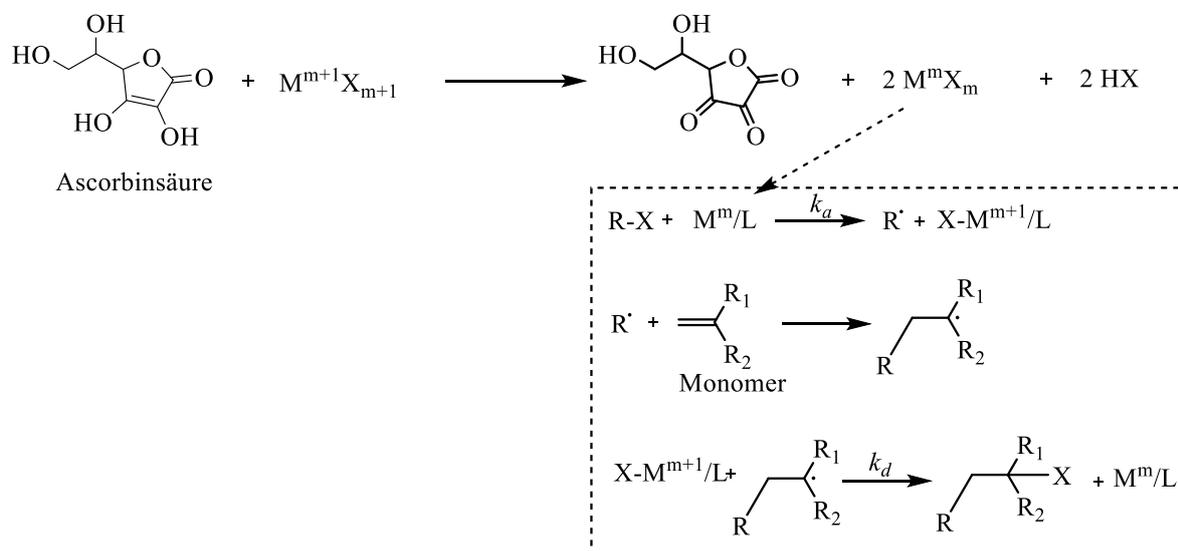
Schema 2.2 Mechanismus der ATRP.

Atom-Transfer radikalische Polymerisation (ATRP) ist eine der bekanntesten kontrollierten („lebenden“) Polymerisationsmethode und wurde erstmals im Jahr 1995 von der Arbeitsgruppe *Matyjaszewski et al.* beschrieben (Schema 2.2).^[38] ATRP ermöglicht die Synthese von Copolymeren mit verschiedenen Kettenarchitekturen wie Statistische-, Gradient-,

Alternierende-, Block- und Pfropf-Copolymere.^[39] Seit der Einführung der ATRP dominiert diese Polymerisationsmethode in der Fachliteratur im Vergleich zu anderen kontrollierten radikalischen Polymerisation wie NMP (*nitroxide mediated Polymerisation*),^[40] RAFT (*reversible addition-fragmentation chain transfer-process*)^[41] und erreicht dabei einen großen Anteil aller hierzu publizierten Artikel.^[42]

Für die ATRP ist ein Drei-Komponenten-System notwendig (Schema 2.2).^[42] Dieses System besteht im Wesentlichen aus einem Monomer, einem Initiator (z.B. einem Organohalogenid) und einem Übergangsmetallkomplex als Katalysator, der sich aus einem Metallhalogenid und einem Liganden zusammensetzt. Der Initiator (X) reagiert periodisch mit dem Übergangsmetallkomplex (M^m/L), der in der niedrigsten Oxidationsstufe ist. Damit entsteht aus dem „schlafenden“ ($R-X$) eine „aktive“ Spezies bzw. ein Radikal (R^\cdot). Das entstandene R^\cdot addiert sich an die Doppelbindung des Monomers. Der Rücktransfer des Halogenatoms vom Komplex zum organischen Radikal erfolgt mit der „Deaktivierung“ (k_d) des Übergangsmetallkomplexes.

2.9 Regeneration des Aktivators durch Elektronentransfer-ATRP



Schema 2.3 Mechanismus der AGET-ATRP im Vergleich zur „klassischen“ ATRP.

Im Jahr 2005 wurde über AGET (Regeneration des Aktivators durch Elektronentransfer)-ATRP erstmals von *Matyjaszewski et. al.* berichtet.^[43] Dieser Prozess ermöglicht es im Vergleich zur „klassischen“ ATRP, dass ein oxidativ stabiler Übergangsmetallkomplex zur Reaktionsmischung hinzugefügt werden kann. Die aktive Übergangsmetallkomplex (M^m/L)

werden im AGET-ATRP von der stabilen Spezies (M^{m+1}) durch Einführung eines Reduktionsmittels wie Ascorbinsäure oder Zinn(II)-2-Ethylhexansäure gebildet (Schema 2.3).^[44]

2.10 Kern-Schale-Nanopartikel

Nanopartikel können hauptsächlich in zwei Gruppen eingeteilt werden. Einmal in einfache Nanopartikel, die aus einem Material bestehen oder Hybrid-Nanopartikel, die aus zwei oder mehreren Materialien bzw. Bestandteilen aufgebaut werden können. Unter Kern-Schale-Partikel versteht man die Hybridpartikel, die aus einem Kern und einer Schale bestehen.^[45] Die Schale setzt sich aus einem anderen Material zusammen oder weist eine andere Morphologie als der Kern auf. Dieses ermöglicht eine umfangreiche Kombination von verschiedenen Materialien und dadurch auch einen Zugang zu verschiedenen Arten von Partikeln mit einem breiten Einsatzbereich.^[46] In Abhängigkeit von der Endanwendung wird das Schalenmaterial für die Kern-Schale-Partikel gewählt. Wie im Folgenden ersichtlich können die Kern-Schale-Partikel in vier Hauptgruppen eingeteilt werden:^[45]

- Anorganisch-Anorganisch
- Anorganisch-Organisch
- Organisch-Organisch
- Organisch-Anorganisch

Silica hat eine besondere Stellung bei der Herstellung der Kern-Schale-Nanopartikel und wird häufig als Matrix zur Beschichtung verwendet, da es mehrere Vorteile im Vergleich zu anderen anorganischen Materialien hat.^[15] Durch die Modifizierung der Silicaoberfläche ist es möglich, Kern-Multischalpartikeln zu synthetisieren,^[47] was eine besondere Bedeutung bei der Herstellung von multifunktionalen Partikeln hat.

2.11 Anisotrope Partikel

Unter anisotropen Partikeln versteht man Sol, das durch gezielte Synthesen in verschiedenen Formen dargestellt werden kann. Im Vergleich zu den klassischen isotropen Partikeln haben die anisotropen Partikel komplexe Formen. Anisotrope Partikel können wegen ihrer Architektur, wie in der Abbildung 2.4 ersichtlich, in fünf Hauptkategorien klassifiziert werden.^[48]

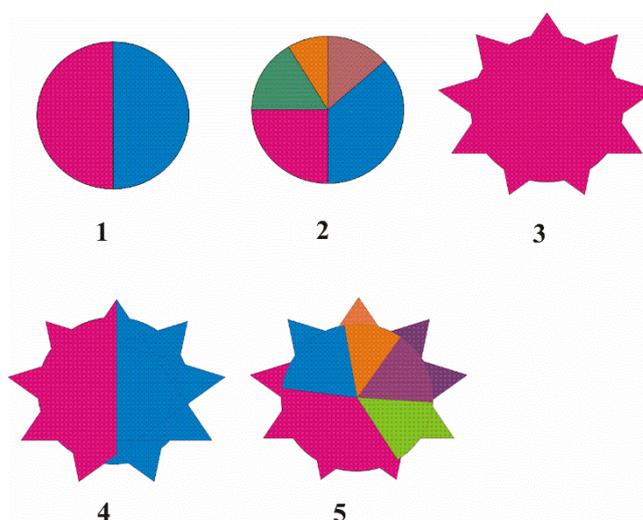


Abbildung 2.4 Schematische Darstellung der Architektur von anisotropen Partikeln. Januspartikel (1), *Multicompartment*-Partikel (2), *Patchy*-Partikel (3), *Patchy*-Januspartikel (4) und *Patchy multicompartment*- Partikel (5).

2.12 Mesoporöse Silica-Materialien

Um die Vielfalt poröser Stoffe zu klassifizieren, werden die porösen Materialien nach IUPAC anhand ihres Porendurchmessers in mikro-, meso- und makroporöse Materialien eingeteilt.^[49] Mikroporöse Materialien verfügen demnach über Porendurchmesser, die kleiner als 2 nm sind, mesoporöse über solche zwischen 2 und 50 nm und makroporöse Materialien besitzen Porendurchmesser größer als 50 nm. Mesoporöse Silica-Materialien sind eine intensiv beforschte Materialklasse, die in Gegenwart von Tensid-Mizellen als Template durch Sol-Gel-Verfahren hergestellt werden können. Die geordneten, mesoporösen Silica-Materialien wurden erstmals von der *Mobil Oil Corporation* im Jahre 1992 publiziert.^[50] Diese Silica-Materialien besitzen charakteristische Eigenschaften, wie hoch geordnete Porensysteme mit scharfen Porengrößenverteilungen, großen, spezifischen Oberflächen und hohe thermische Stabilität, bis etwa 600 °C.^[51]

Einige sehr bekannte mesoporöse Silica-Materialien sind *Mobil Composition of Matter* (MCM-41 und MCM-48),^[52] Hexagonal Mesoporöse Silica (HMS bzw. *wormlike*)^[53] und Santa Barbara (SBA-1, SBA-15 und SBA-16).^[54] Die MCM Materialien zählen zu einer Familie der bekanntesten mesoporösen Silica-Materialien. Das MCM-48 ist aus zwei dreidimensionalen voneinander völlig unabhängigen Porenetzwerken aufgebaut (Abbildung 2.5-a). Die Porenwände von MCM-48 bestehen aus röntgenamorphen Silica-Einheiten. Das MCM-41 besitzt hingegen eine regelmäßige Strukturanordnung aus zylindrischen Mesoporen, welche hexagonal zueinander angeordnet sind (Abbildung 2.5-b).^[52]

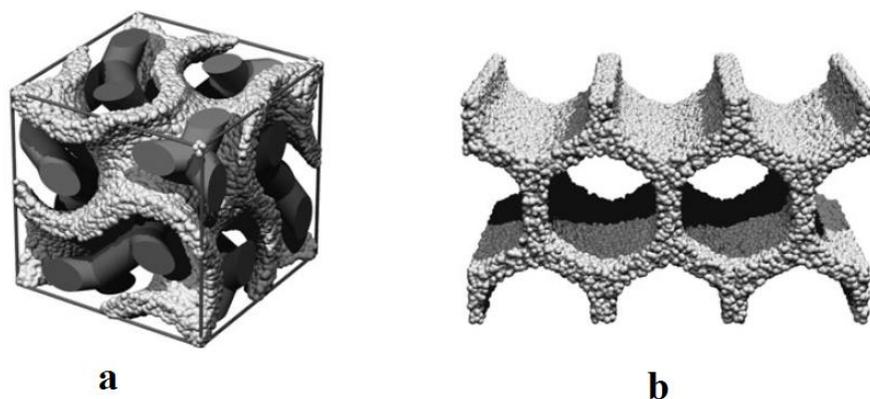


Abbildung 2.5 Aufbau eines MCM-48 mit Template (a) und MCM-41 ohne Template (b).^[52]

2.13 Bildgebendes Verfahren in der Medizin

Das Bildgebende Verfahren ist ein Oberbegriff in der Medizin bzw. in der Diagnostik für verschiedene Modalitäten (Medizingeräte). Durch die nicht-invasive Untersuchung des menschlichen Körpers mittels physikalischer Methoden werden vom Körper zwei- oder dreidimensionale Bilder erzeugt, die zur Bestimmung von krankheitsbedingten Veränderungen eingesetzt werden. Die medizinische Bildgebung im heutigen Sinne begann im Jahre 1895, als Wilhelm Conrad Röntgen in Würzburg die Röntgenstrahlen entdeckte. Seitdem sind viele andere Modalitäten in der Medizin hinzugekommen (Tabelle 2.1).^[55]

Tabelle 2.1 Übersicht über die verschiedenen bildgebenden Verfahren in der Medizin, die täglich in der Klinik im Einsatz sind.

| |
|---|
| Projektionsröntgen |
| Computertomographie |
| Szintigraphie |
| <i>Single Photon Emission</i> Computertomographie |
| Positronen-Emissions-Tomographie |
| Magnetresonanztomographie |
| Ultraschallbildgebung |
| Endoskopie |
| Operationsmikroskopie |
| Optische Kohärenztomographie |

2.14 Röntgen Computertomographie

Röntgen Computertomographie (CT) ist eine bewährte Modalität, die in klinischen Untersuchungen eingesetzt wird. Mit CT können 3D-Bilder von verschiedenen Gewebetypen und Organen mit höherer Auflösung als im Vergleich zur MRT erstellt werden. In der Computertomographie werden Absorptionsprofile des Objekts aus mehreren verschiedenen Richtungen erstellt und daraus die Volumenstruktur rekonstruiert. Im Gegensatz zum klassischen Röntgen bestehen die gemessenen Daten nicht aus einem zweidimensionalen, sondern aus einem dreidimensionalen Bild.^[56]

Die unterschiedlich dichten Gewebetypen des menschlichen Körpers absorbieren die Röntgenstrahlen unterschiedlich stark, sodass man aus den Absorptionsunterschieden eine Abbildung des Körperinneren rekonstruieren kann. In der Regel können Materialien mit höherer Dichte (ρ) oder einer höheren Ordnungszahl (Z) Röntgenstrahlen besser absorbieren. Die Beziehung zwischen ρ , Z und Röntgenabsorptionskoeffizient (μ) ist in der Gl. 2.2 verdeutlicht.

$$\mu = \frac{\rho Z^4}{AE^3} \quad \text{Gl. 2.2}$$

A = Atommasse, E = Röntgenenergie.

Viele Körpergewebe können mittels CT gut dargestellt werden. Die Fähigkeit der Materie, die Röntgenstrahlen abzuschwächen wird in Hounsfield-Einheiten (HU) gemessen.^[57] Per Definition wird Wasser ein Schwächungswert von 0 HU und Luft von -1000 HU zugeordnet. Die Schwächungswerte für die meisten Weichteile fallen zwischen 30 und 100 HU. Ausnahmen hierbei bilden Lungengewebe mit einem Schwächungswert von -1000 HU (aufgrund des hohen Luftgehaltes) und Knochen mit einem Schwächungswert von ca. 1000 HU.

Das grundlegende physikalische Prinzip aller Röntgenverfahren und somit auch der CT ist die Abschwächung der Röntgenstrahlen-Intensität beim Durchtritt durch das Gewebe.^[58] Unter Intensität versteht man die Energie der Röntgenstrahlen, die in einer bestimmten Zeit durch eine bestimmte Fläche hindurch tritt. Diese Energie-Abschwächung wird durch unterschiedliche physikalische Effekte bewirkt. Der „Photoelektrische Effekt“ ist maßgeblich für die Abschwächung verantwortlich.^[59] Ein Röntgenstrahlen-Photon überträgt beim Kontakt mit einem Atom seine gesamte Energie auf ein Valenzelektron, das sich aus der Atomhülle ablöst bzw. ionisiert. Beim Auffüllen der frei gewordenen Atomschale durch ein Elektron aus einer äußeren Schale wird charakteristische elektromagnetische Strahlung (ein Photon)

emittiert. Der photoelektrische Effekt tritt insbesondere an den inneren Atomshalen auf, wobei die innerste als K-Schale (nach außen dann L-, M-Schale usw.) bezeichnet wird. Einerseits ist der photoelektrische Effekt von der Ordnungszahl des getroffenen Atoms abhängig. Andererseits ist dieser Effekt von der Energie der Röntgenstrahlen abhängig. Besitzen Röntgenstrahlen-Photonen eine Energie knapp oberhalb der Bindungsenergie der K-Elektronenschale (K-edge) des getroffenen Atoms, wird eine starke Abschwächung aufgezeichnet. Verschiedene Elemente haben verschiedene charakteristische K-edge Werte.

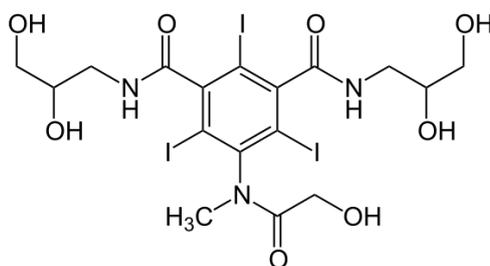


Abbildung 2.6 Struktur des kommerziell erhältlichen klinisch zugelassenen iodhaltigen CT-Kontrastmittels Iomeprol.

Mittels CT lässt sich vor allem die Skelet-/ Knochenstruktur ohne weitere Hilfsmittel detailliert untersuchen. Um die Struktur von anderen Geweben darzustellen, ist in der Regel der Einsatz von CT-Kontrastmitteln erforderlich.^[60] Heutzutage werden oft bariumsulfathaltige Kontrastmittel für gastroenterologische Untersuchungen und wasserlösliche iodhaltige Kontrastmittel (Abbildung 2.6) für angiographische Untersuchungen verwendet.^[57] Die Kontrasteffizienz der eingesetzten CT-Kontrastmittel ist stark abhängig von der Röntgenschwächung der Elemente, aus denen das Kontrastmittel besteht.

2.15 Magnetresonanztomographie

Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren in der klinischen Diagnostik, das die Aufnahme von weichem Gewebe im menschlichen Körper ermöglicht. Das Messprinzip basiert auf der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR). Die ¹H-NMR Signale des Wassermoleküls im menschlichen Körper werden hierbei detektiert. Da in unterschiedlichen Geweben die Protonenkonzentration bzw. die Spindichte und insbesondere die Relaxationszeiten T₁ und T₂ unterschiedlich sind, werden die Signale mit unterschiedlichen Intensitäten erhalten. Durch die Anwendung der verschiedenen Pulssequenzen ist es möglich, Signalintensität in Abhängigkeit von Spindichte und von Relaxationszeiten (T₁ und T₂) zu erstellen. Das endgültige MRT-Bild wird durch die Umwandlung der Signalintensität jedes

Voxel (zusammengesetzt aus *volumetric* und Pixel) in die Helligkeit des Graustufenwertes übertragen.^{[61],[62]}

Kontrastmittel für MRT beeinflussen die Signalintensität der Protonen durch Verkürzung der Relaxationszeiten T_1 und T_2 . Dazu werden paramagnetische Verbindungen als MRT-Kontrastmittel verwendet. Die Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit führt zur Zunahme der Helligkeit, wobei die Verkürzung der T_2 -Relaxationszeit zur Abnahme der Helligkeit in den Aufnahmen führt. Um eine bessere Kontrasteffizienz des Kontrastmittels zu ermöglichen, muss das Kontrastmittel so viele ungepaarte Elektronen wie möglich besitzen, die gute Korrelationen zur Larmorfrequenz der beeinflussten Protonen zeigen. Die Fe(III)-, Mn(II)- und Gd(III)-Ionen sind am besten für MRT-Kontrastmittel geeignet.^[61]

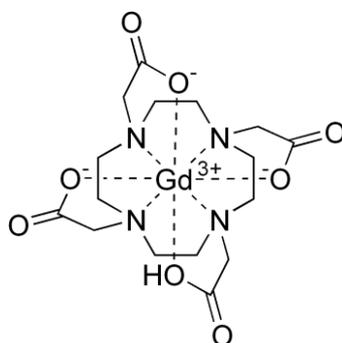


Abbildung 2.7 Das Gd(III)-basierte MRT-Kontrastmittel Dotarem™.

Die am häufigsten für klinische Untersuchungen eingesetzten MRT-Kontrastmittel basieren auf Gadolinium. Gadolinium besitzt sieben ungepaarte Elektronen und eine gute Elektronenspin-Relaxationsrate. Damit hat das Gadolinium einen starken Einfluss auf die longitudinale Relaxationszeit der Wasserprotonen.^[63]

Die Gd(III)-Ionen sind toxisch und werden daher in Form von Chelatkomplexen eingesetzt. Die stabilen und inerten Komplexe können als MRT-Kontrastmittel verwendet werden. Als Beispiel ist der derzeit eingesetzte Komplex (Dotarem™) von Gd(III) mit dem achtzähligen Ligand 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) als MRT-Kontrastmittel in Abbildung 2.7 gezeigt.

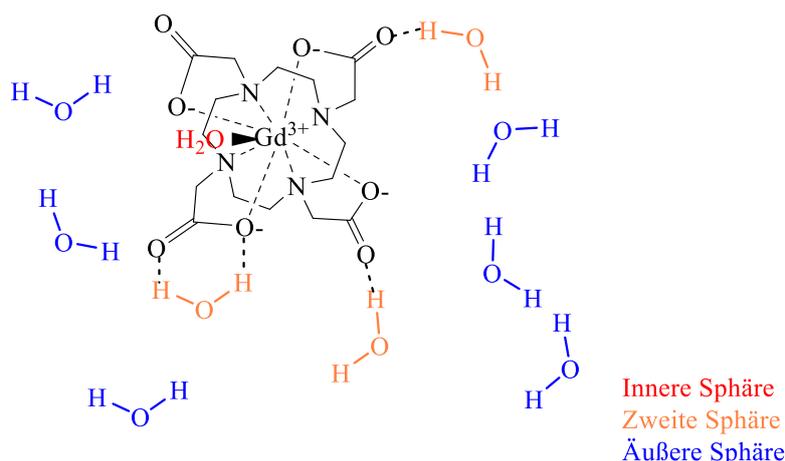


Abbildung 2.8 Die Wechselwirkungen von Wassermolekülen mit Gd(III)-basierten Kontrastmitteln.

Die Relaxivität der Protonen $r_{1,2}$ [$\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$] ist ein Maß für die Wirksamkeit eines Komplexes als Kontrastmittel. Die Ursache für die Erhöhung von Relaxationsraten durch paramagnetische Gadolinium-Komplexe kann in drei verschiedene Beiträge unterteilt werden (Abbildung 2.8): Relaxation durch die an das Metall koordinierte Wassermoleküle (innere Sphäre), durch die an das Ligandensystem koordinierte Wassermoleküle (zweite Sphäre) und durch die Wassermoleküle in der äußeren Koordinationssphäre. Der Beitrag der inneren Sphäre beruht auf der Wechselwirkung zwischen Elektronenspins des Gd(III)-Ions und den Protonen des koordinierten Wassers. Durch chemischen Austausch der Protonen in der inneren Sphäre wird dieser Beitrag in das Volumen übertragen. Wassermoleküle, die um den Komplex herum diffundieren, erfahren den paramagnetischen Effekt ebenfalls. Dieser Relaxationsmechanismus ist die Relaxation in der äußeren Sphäre. Diese beiden Einflüsse sind additiv. Für die bisher eingesetzten Kontrastmittel beträgt der Einfluss der inneren Sphäre etwa 60%, der der zweiten und äußeren Sphäre 40%.^[61,63,64]

3 Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln

3.1 Zielsetzung

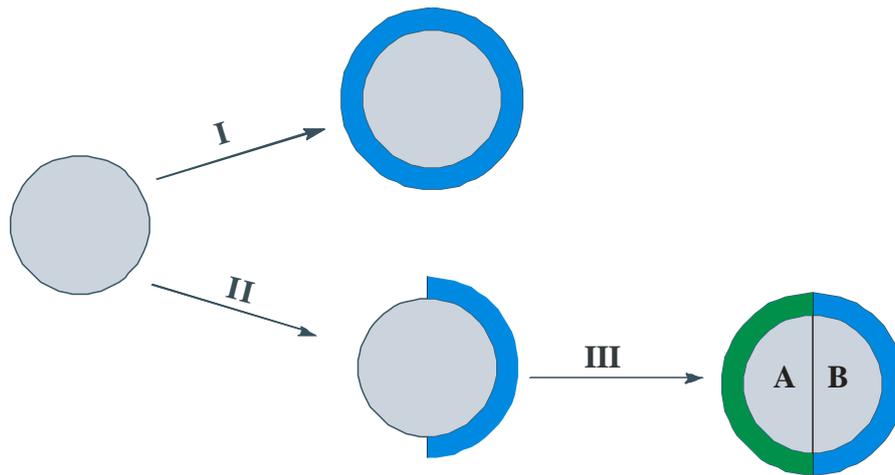
Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften ist in den letzten Jahren das Interesse an anisotropen Partikeln deutlich gestiegen.^[65] Wegen ihrer Selbstorganisationsprozesse sind anisotrope Partikel im Vergleich zu entsprechenden isotropen bzw. sphärischen Partikeln besser als Bausteine für den Aufbau neuer komplexer Materialien geeignet.^[66] Da diese Partikel eine komplexe Form haben, ist es möglich, komplexe Wechselwirkungen besser zu untersuchen. Durch Selbstorganisation hergestellte anisotrope Materialien können in photo-/plasmonischen Geräten,^[67] in der Nanoelektronik,^[68] bei einer hoch effizienten Energieumwandlung und -speicherung,^[69] in miniaturisierten Diagnosesystemen, beim Wirkstoff- und Gentransport^[70] und bei hierarchisch strukturierten Katalysatoren Anwendung finden.^[71]

Da die Kombination von komplexen Partikelformen mit anisotropen Wechselwirkungen neue und sehr interessante Materialeigenschaften versprechen,^[72] wurden in diesem Kapitel Synthesestrategien zur Herstellung von zwei Arten von anisotropen Kern-Schale-Partikeln untersucht. Die anisotrope anorganische-organische und anorganische-anorganische Kern-Schale-Partikel wurden jeweils aus sphärischen Silicapartikeln generiert.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

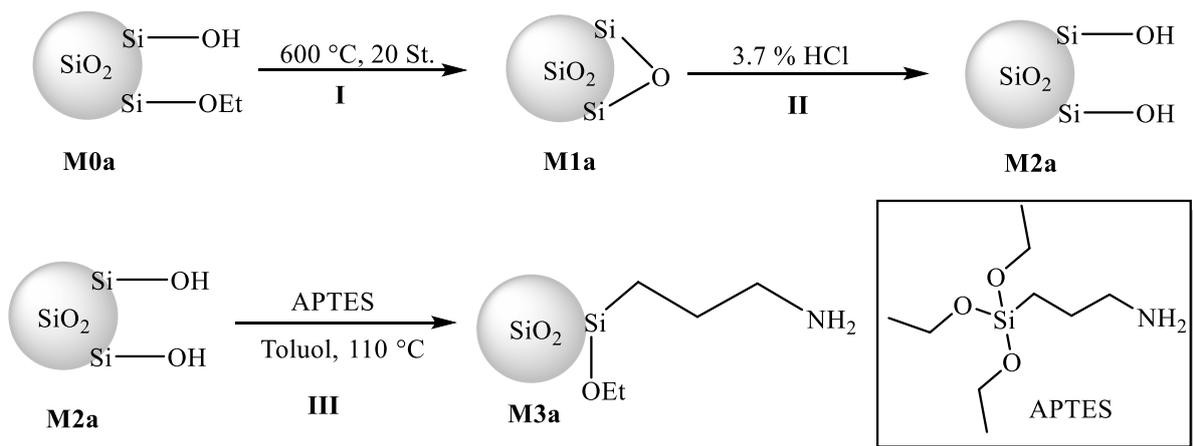
3.2.1 Synthese von Kern-Schale-Partikeln mit zwei unterschiedlichen Halbschalen

Die Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln mit polaren und unpolaren Halbschalen ist durch Immobilisierung von zwei verschiedenen Polymeren an der Silicaoberfläche geplant. Das erste Polymer wird auf der Oberfläche einer Halbkugel der sphärischen Silicapartikel durch Atom Transfer radikalische Polymerisation (ATRP), „*grafting from*“-Methode, immobilisiert (Schema 3.1-II). Die Immobilisierung des zweiten Polymers soll durch die chemische Anbindung von Polymerketten auf der zweiten Halbschale der Silicaoberfläche mit der „*grafting to*“-Methode durchgeführt werden (Schema 3.1-III).^[73] Dies führt zu anisotropen Kern-Schale-Partikeln mit unterschiedlichen Polaritäten und Ladungen auf den beiden Halbschalen der Oberfläche. Die Eigenschaften der neuen anisotropen Partikel sollen untersucht werden. Entsprechende isotrope Kern-Schale-Partikel werden synthetisiert, um sie mit den anisotropen Kern-Schale-Partikeln zu vergleichen (Schema 3.1-I).



Schema 3.1 Schematische Darstellung der Synthese von isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln (I) und entsprechenden anisotropen Kern-Schale Partikeln (II und III).

3.2.1.1 Synthese von Silicapartikeln



Schema 3.2 Aufarbeitung von **M0-3a** Partikeln.

Als Ausgangsprodukt zur Darstellung von Kern-Schale-Partikeln, werden zunächst sphärische Silicapartikel mittels eines Stöber-Prozesses mit einer Partikelgröße von 800 nm synthetisiert (**M0a**). Im nächsten Schritt werden die **M0a** Partikel bei 600 °C getempert, um die restliche Ethoxygruppen und Wasser von den Partikeln zu entfernen (**M1a**) (Schema 3.2-I). Für die Generierung der OH-Gruppen auf der Partikeloberfläche werden die **M1a** Partikel mit einer Salzsäure-Lösung (3.7 %) rehydroxyliert (**M2a**) (Schema 3.2-II). Dadurch wird eine homogene Verteilung der OH-Gruppen auf der Silicaoberfläche erreicht. Damit die Oberfläche der **M2a** Partikel mit einem Polymer modifiziert werden kann, müssen erst die Si-OH-Gruppen durch Aminogruppen ersetzt werden (Schema 3.2-III). Dazu werden die Silicapartikel **M2a** mit

3. Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln

(3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) zur Reaktion gebracht, wodurch sich die **M3a** Partikel bilden. Der Durchmesser der **M0a** Partikel wurde mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops (REM) auf 805 ± 31 nm bestimmt (Abbildung 3.1-a). Die Größenverteilung der hergestellten Partikel unterliegt einer Gauß-Verteilung (Abbildung 3.1-b).^[74]

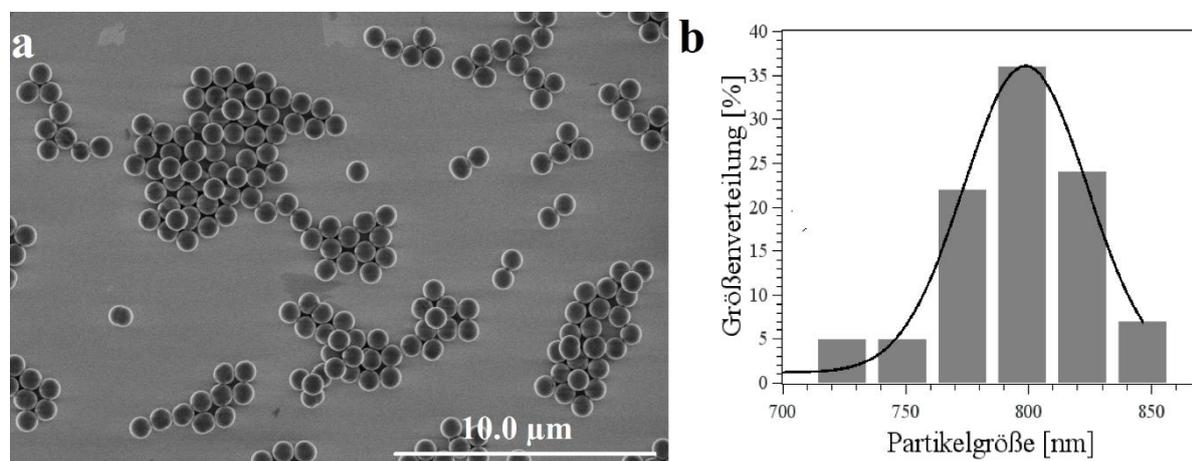


Abbildung 3.1 REM-Aufnahme der **M0a** Silicapartikel (a) und REM-Auswertung der Partikelgröße (b).

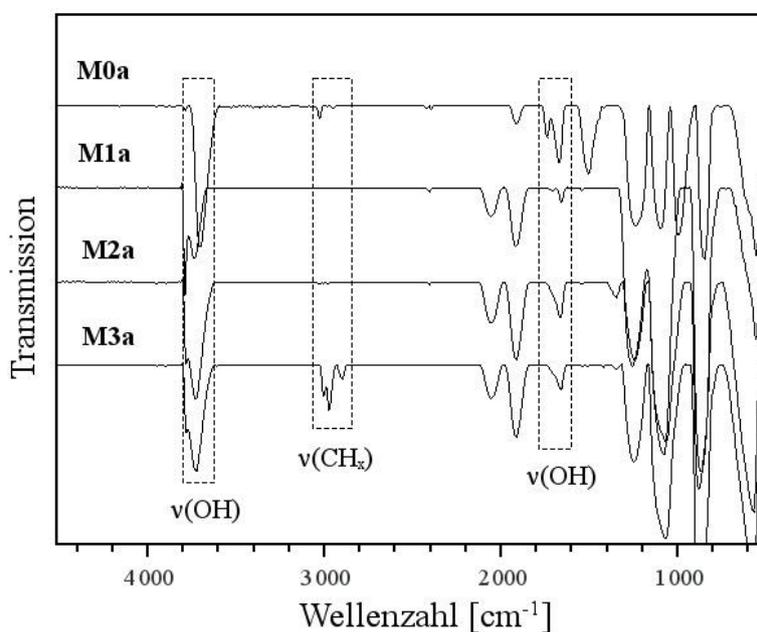
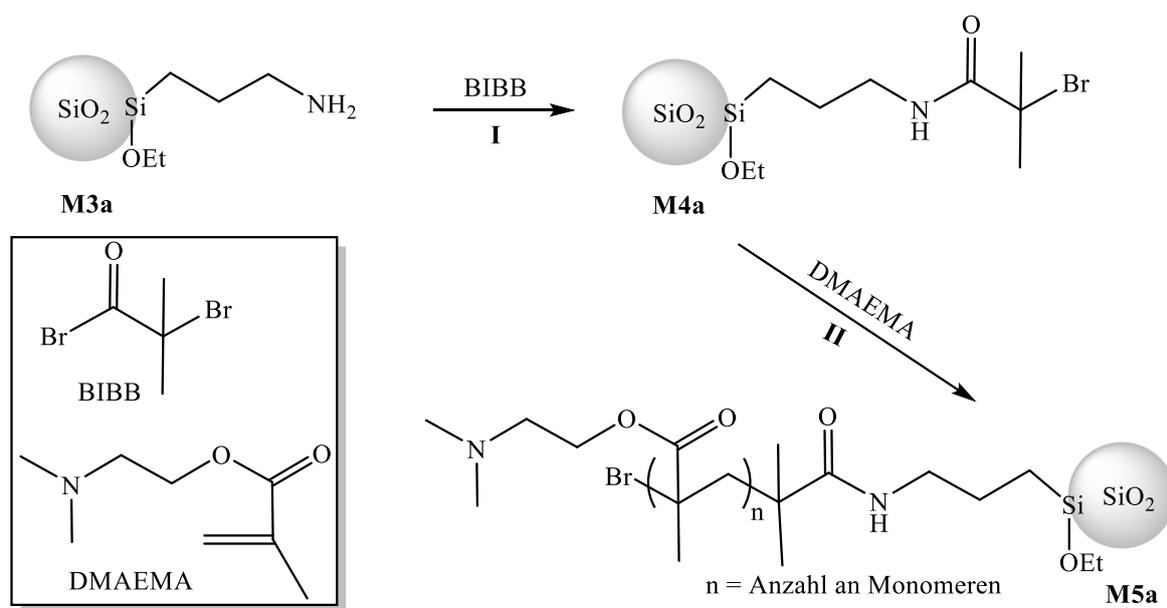


Abbildung 3.2 DRIFT-Spektren der **M0a**, **M1a**, **M2a** und **M3a** Partikel.

Aus den DRIFT-Spektren (Abbildung 3.2) sind die Änderungen der Schwingungen für Wasser bei 3740 cm^{-1} , für Si-OH-Gruppen bei 1630 cm^{-1} und für C-H-Gruppen bei 2982 cm^{-1} von **M0a**, **M1a** und **M2a** zu erkennen. Aus der Zunahme der Intensitäten der Schwingungen der

C–H-Gruppen (Abbildung 3.2) und des Kohlenstoffanteils aus der Elementaranalyse (Tabelle 5.2, Experimenteller Teil-5.3.1) für **M3a** kann der Schluss gezogen werden, dass die Partikeloberfläche mit APTES belegt ist.

3.2.1.2 Synthese von isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln



Schema 3.3 Syntheseroute von isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln.

Für den Aufbau der ersten Polymere auf der Partikeloberfläche durch die ATRP muss ein Initiator kovalent an die Partikeloberfläche gebunden werden. Dazu werden α -Bromoisobutyrylbromid (BIBB) durch Acylierung der Aminofunktionen an der Oberfläche der **M3a** Partikel in terminale Bromfunktionen umgewandelt (**M4a**) (Schema 3.3-I). Die Polymerisation von 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat (DMAEMA) an der Partikeloberfläche von **M4a** erfolgt in einem entgastem Gemisch aus Methanol/Wasser. Die Partikel **M4a** werden in Lösung homogenisiert und anschließend mit DMAEMA zu den **M5a** Partikeln umgesetzt (Schema 3.3-II). Die Polymerkettenlänge nimmt linear mit der Menge an Monomer zu und ist somit einstellbar.^[75] Werden 5.82 mmol Monomer pro Gramm Silicapartikel polymerisiert, ist die Kern-Schale-Struktur aus der REM-Aufnahme zu erkennen. Ferner ist aus der REM-Aufnahme (Abbildung 3.3) deutlich zu entnehmen, dass die Tentakel des *poly*-DMAEMA der **M5a** Partikel interpartikulär wechselwirken und Polymerfäden ausbilden. Daher bilden die **M5a** Partikel im trockenen Zustand größere Aggregate, als im **M3a** und **M4a**, welche als Pulver vorliegen.

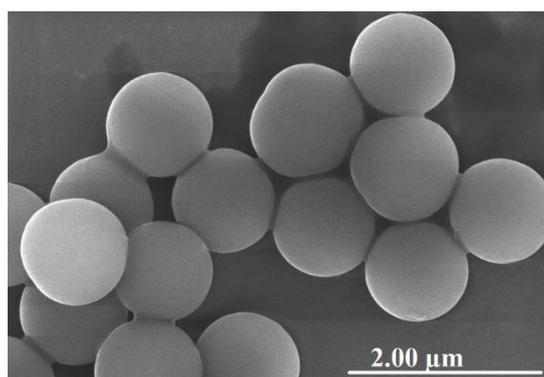


Abbildung 3.3 REM-Aufnahme der **M5a** isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikel.

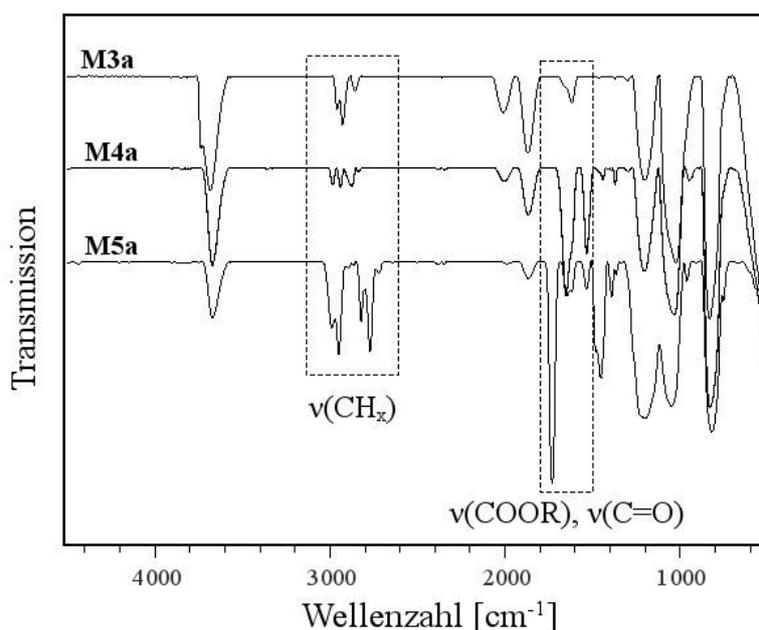
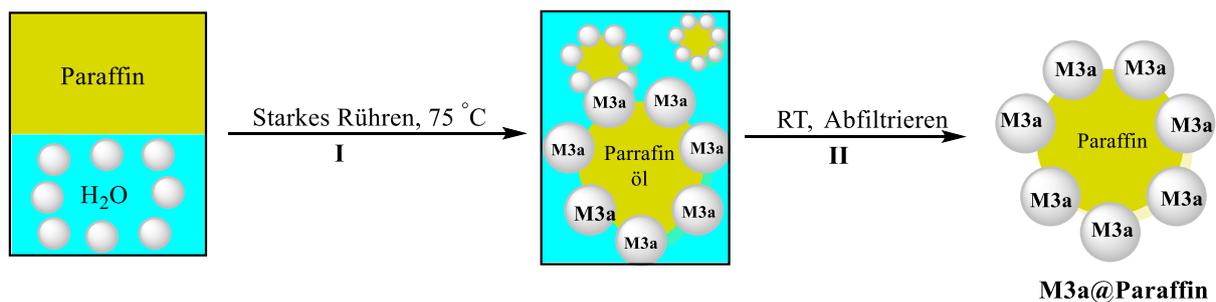


Abbildung 3.4 DRIFT-Spektren von **M4a** und **M5a**.

Der Aufbau der Polymerketten auf der Silicaoberfläche kann mit Hilfe der DRIFT-Spektroskopie verfolgt werden (Abbildung 3.4). Die Anbindung von BIBB an die **M4a** Partikel kann durch die Schwingung der Amid-Bindung im Bereich von $1655\text{-}1530\text{ cm}^{-1}$ beobachtet werden. Charakteristische Schwingungen für den Aufbau der *poly*-DMAEMA auf den **M5a** Partikeln sind die CH_x -Banden im Bereich von $2658\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ und bei 1390 cm^{-1} , sowie die Schwingungs-Bande bei 1680 cm^{-1} , welche den Ester-Banden $\nu(\text{COOR})$ des Acrylats zuzuordnen sind. Die Zunahme der Kohlenstoffanteile aus der Elementaranalyse (Tabelle 5.3, Experimenteller Teil-5.3.1.1) stimmen mit den Intensitäts-Zunahmen der entsprechenden Schwingungen in den DRIFT-Spektren überein.

3.2.1.3 Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikel

Um von den Silicapartikeln eine anisotrope Kern-Schale-Partikel zu erhalten, werden **M3a** Partikel auf Paraffinwachs aufgetragen. Dadurch wird ein Teil der **M3a** Partikel in geschmolzenes Paraffin eingetaucht. Das Eintauchen der Silicapartikel in das Paraffin wird mittels einer *Pickering*-Emulsion^[76] (Öl in Wasser, Ö/W) erreicht und wurde erstmals von *Granick et. al.* beschrieben (Schema 3.4).^[77] Dadurch ist eine Seite der **M3a** Partikel vor der reaktiven Umgebung geschützt. Die auf diese Weise von Paraffin eingeschlossenen Aminofunktionen stehen für eine Funktionalisierung nicht zur Verfügung und werden daher von weiteren Modifizierungen ausgeschlossen. In einer *Pickering*-Emulsion werden Emulsionen durch einen festen Stoff, der zwischen zwei Phasen adsorbiert wird, stabilisiert.^[78] Dazu wird eine Dispersion von Wasser und **M3a** Partikel auf 75 °C erhitzt. Unter starkem Rühren wird Paraffin zur Lösung gegeben (Schema 3.4-I). Nach dem Abkühlen der Dispersion auf Raumtemperatur (RT) entstehen sogenannte Kolloidosome (Schema 3.4-II).



Schema 3.4 Die Entstehung von Kolloidosome (**M3a@Paraffin**) durch *Pickering*-Emulsion.

Die Kolloidosome **M3a@Paraffin** bestehen aus mehreren großen Paraffin-Partikeln (zwischen 10 und 400 μm), deren Oberflächen mit den Silicapartikeln **M3a** belegt sind (Abbildung 3.5). Aus den REM-Aufnahmen ist zu erkennen, dass sich auf der Oberfläche der Paraffin-Partikel die **M3a** Partikel hauptsächlich in Monolagen anordnen. An einigen ausgewählten Beispielen (Abbildung 3.6) ist es möglich den Kontaktwinkel (θ) zwischen der **M3a**-Partikel und der Paraffinoberfläche zu messen. Es wird ein Wert von ca. 20° bestimmt.

3. Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln

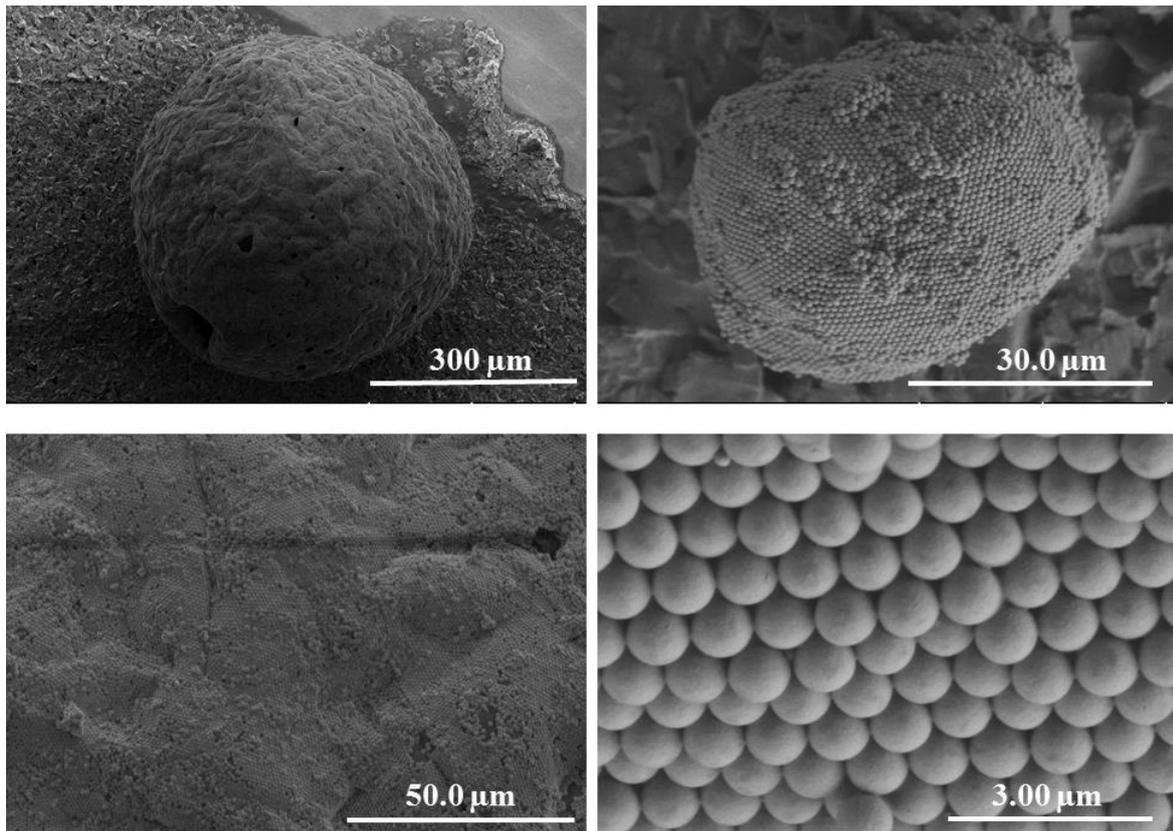


Abbildung 3.5 REM-Aufnahmen der M3a@Paraffin Kolloidosome.

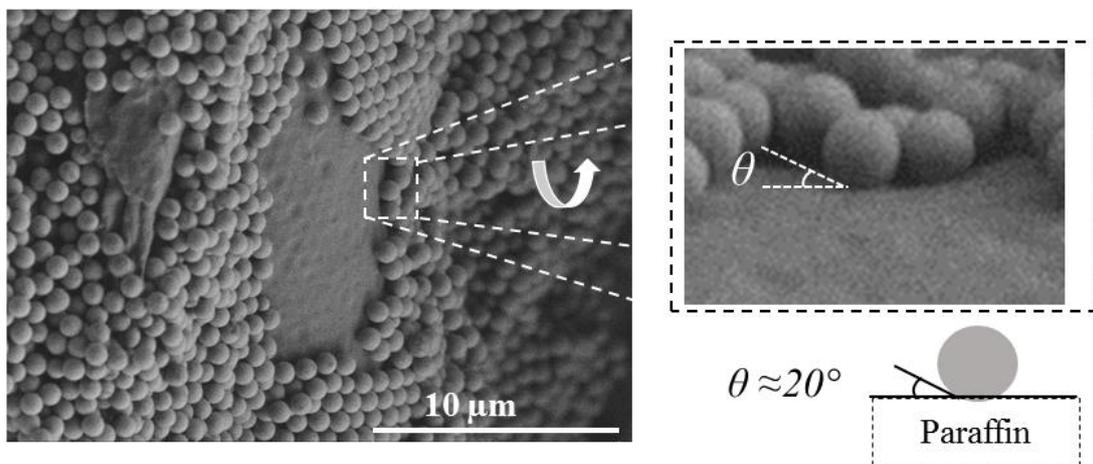
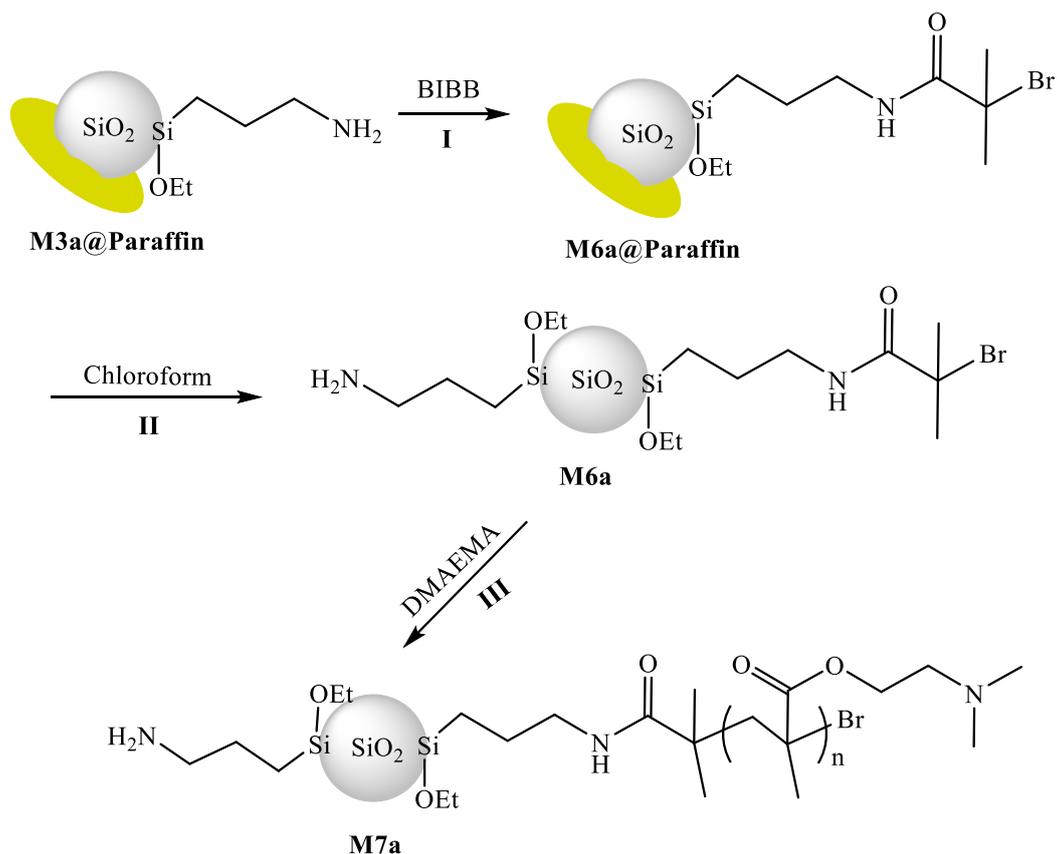


Abbildung 3.6 REM-Aufnahme der M3a@Paraffin-Kolloidosome.



Schema 3.5 Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln.

Damit die Oberfläche der **M3a** Partikel mit dem Initiator BIBB für die ATRP modifiziert werden kann, müssen die Kolloidosome (**M3a@Paraffin**) im Gegensatz zur Acylierung der sphärischen **M4a** Partikel (Schema 3.3-I) in Wasser gelöst werden, da sich die Paraffinpartikel in einem organischen Lösungsmittel auflösen (Schema 3.5-I).^[79] Dadurch bilden sich **M6a@Paraffin** Kolloidosome. Die mit Initiator funktionalisierten **M6a** Partikel werden vom Paraffin durch Auflösen des Paraffins der **M6a@Paraffin** Kolloidosome in Chloroform befreit (Schema 3.5-II). Im nächsten Schritt erfolgte die Polymerisation von DMAEMA auf den **M6a** Partikeln (Schema 3.5-III). Die Polymersynthese an der Oberfläche der **M6a** Partikel wird unter den gleichen Bedingungen wie die bei der Synthese der **M5a** Partikel durchgeführt. Somit bilden sich die neuen Hybridpartikel **M7a**.

In den DRIFT-Spektren (Abbildung 3.7) sind die Unterschiede der **M6a** und **M3a** Partikel durch die Intensitätszunahme der Schwingungen für CH_x -Gruppen im Bereich von $2750\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ und durch das Auftreten der Schwingungsbanden der Amid-Bindung im Bereich von 1630 cm^{-1} zu beobachten. Dies spricht für die Anbindung von BIBB an die **M3a** Partikel. Der Aufbau der Polymerschale der **M7a** Partikel wird durch charakteristische Schwingungen für CH_x -Banden im Bereich von $2720\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ und bei 1500 cm^{-1} , sowie durch die

3. Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln

Schwingungsbande der Esterfunktion des Acrylats bei 1770 cm^{-1} bestätigt. Durch die Funktionalisierung mit *poly*-DMAEMA steigen der Stickstoff- und Kohlenstoff-Gehalt an was durch die Elementaranalysen bestätigt wird (Tabelle 5.4, Experimenteller Teil-5.3.1.2). Dies stimmt mit der Intensitäts-Zunahme der entsprechenden Schwingungen aus den DRIFT-Spektren überein.

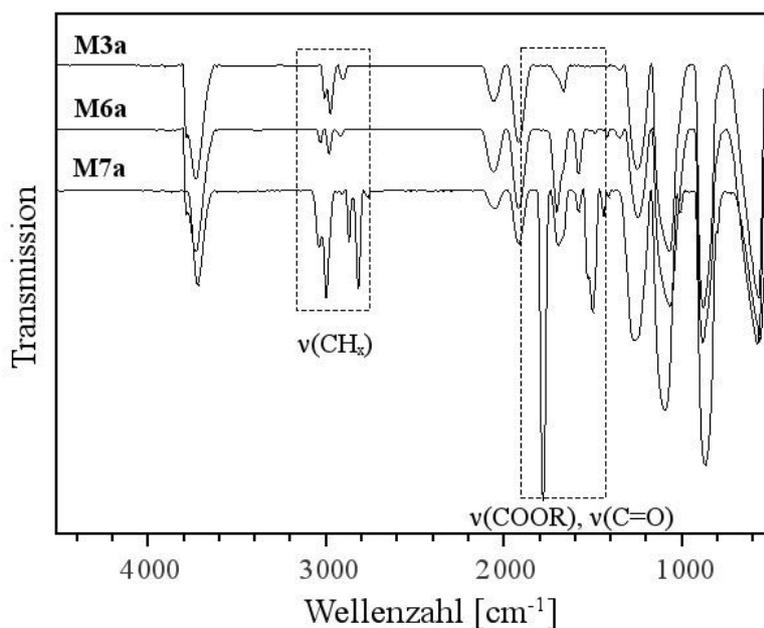


Abbildung 3.7 DRIFT-Spektren der M3, M6a und M7a Partikel.

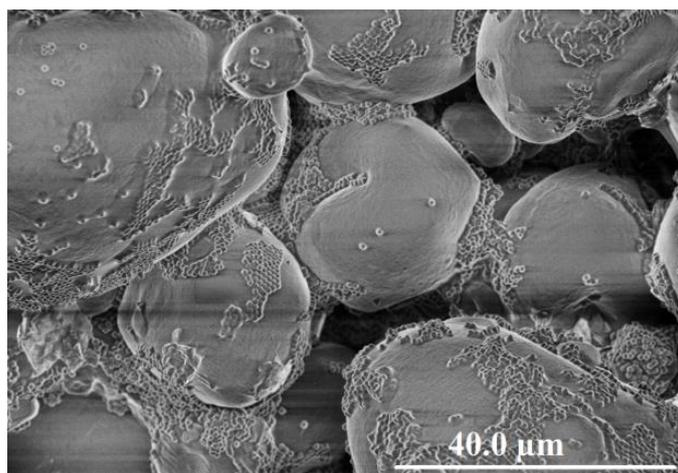


Abbildung 3.8 REM-Aufnahme der M6a@Paraffin Kolloidosome.

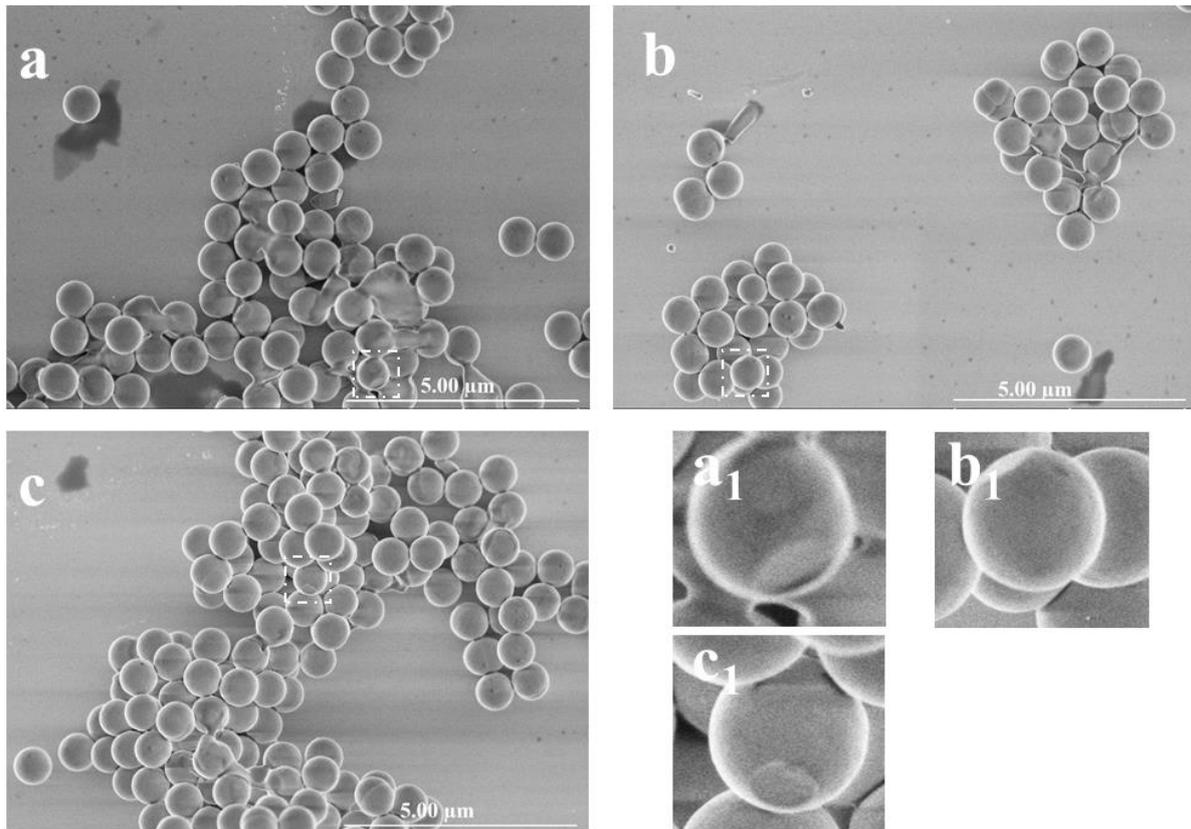


Abbildung 3.9 REM-Aufnahmen der **M7a**-Partikel.

In Abbildung 3.8 ist die REM-Aufnahme der **M6a@Paraffin** Kolloidosome abgebildet. Im Vergleich zu den **M3@Paraffin** Kolloidosomen (Abbildung 3.5) ist zu sehen, dass die Oberfläche der **M6a@Paraffin** Kolloidosome nicht vollständig von Silicapartikeln belegt ist. Dies lässt darauf schließen, dass der Kontaktwinkel zwischen den Silica- und Paraffinoberflächen zu klein war (Abbildung 3.7) und ein großer Teil der **M3a** Partikel während der Oberflächenfunktionalisierung von Paraffin abgelöst wurde. Dadurch wird hauptsächlich die ganze Kugel der **M3a** Partikel mit BIBB modifiziert. Aus der REM-Aufnahme (Abbildung 3.9) ist zu sehen, dass die **M7a** wie die **M5a** Partikel interpartikulär wechselwirken und Polymerfäden ausbilden (Abbildung 3.3). Dieses spricht für den Aufbau der Polymerschale an der Partikeloberfläche. An einigen ausgewählten Beispielen (Abbildung 3.9-a₁, b₁ und c₁) kann man erkennen, dass bei einigen Partikeln die Polymerschale bis auf einen kleinen Bereich die ganze Kugel umgibt. Die Fläche der Polymer-modifizierten Teilkugel einiger **M7a** Partikel stimmt mit dem Eintauchwinkel der **M3a** Partikel in Paraffin überein. Unter Berücksichtigung, dass die Ausbeute der anisotropen Partikel gering ist und dass die Trennung der anisotropen von den isotropen Partikeln unmöglich ist, wurde die Modifizierung mit dem zweiten Polymer nicht durchgeführt.

3.2.1.4 Schlussfolgerung

In einem Mehrschrittverfahren wurde versucht die anisotrope anorganische-organische Kern-Schale-Partikel herzustellen. Nach Ergebnissen der DRIFT-Spektroskopie und Elementaranalysen wird deutlich, dass die Polymermodifikation auf der Oberfläche der Silicapartikel erfolgreich war. Jedoch ist aus den REM-Aufnahmen der **M7a** Materialien (Abbildung 3.9) nur bei wenigen Partikeln die anisotrope Struktur erkennbar. Offensichtlich sind die Syntheseschritte zum Aufbau der Kolloidosome und zu deren Modifizierung schwer zu optimieren. Die Ablösung des großen Teils der Silicapartikel aus der Paraffinoberfläche unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen kann auf den geringen Kontaktwinkel zurückgeführt werden. Alternativ kann auch das Paraffin zu weich sein, was daher die Silicapartikel nicht nachhaltig einschließt. Dies führt zu sehr geringen Ausbeuten der anisotropen Partikel und verhindert weitere Synthesen mit den Partikeln.

3.2.2 Synthese von anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikeln

Über einen weiteren Zugang zu anisotropen Kern-Schale-Partikeln wurde erst kürzlich berichtet.^[75,80] In einer Eintopf-Synthese können aus sphärischen Silicapartikeln anisotrope Dumbbell-Kern-Schale-Partikel (*colloidal silica dumbbells*),^[72,81,82] die ausschließlich aus Silica aufgebaut sind dargestellt werden. Die monodispersen kolloidalen Partikel bestehen aus zwei Teilen unterschiedlicher Größe und Morphologie (Abbildung 3.10). Während der Kern des größeren Teils (Hauptpartikel) nicht porös ist, ist der kleine Teil (Rucksack) in der Mitte hohl. Die Oberfläche des großen dichten Kerns und die der kleinen hohlen Kugel sind mit mesoporösen Schalen des MCM-41-Typs (*Mobile Composite of Matter* Strukturen)^[50] ummantelt.

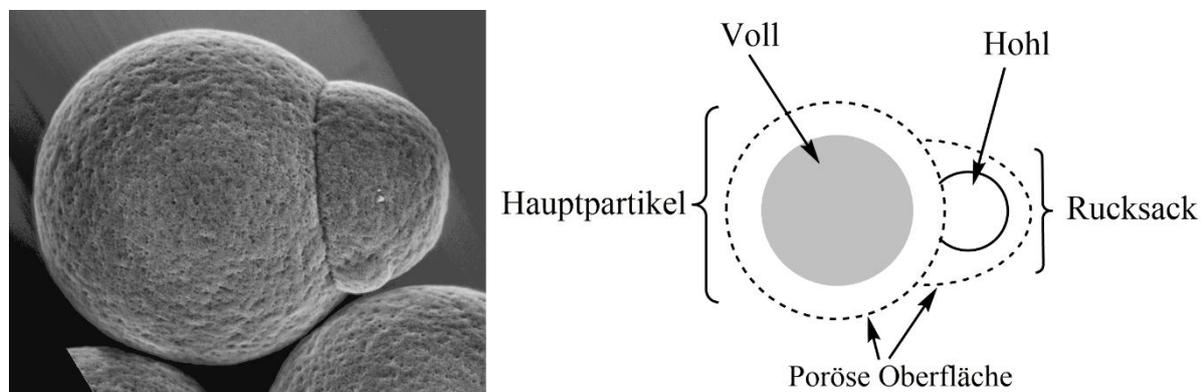


Abbildung 3.10 Schematische Darstellung der anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikel.

Ursprünglich sollte in einer *top-down* Strategie aus nichtporösen sphärischen Silicapartikeln in einem „*Etching*“-Prozess Kern-Schale-Partikel mit nichtporösem Kern und poröser Schale für die HPLC dargestellt werden.^[84,85] Dazu wurden die sphärischen, nichtporösen Silicapartikel **M0b** mit einem Durchmesser von 1516 ± 50 nm eingesetzt (Abbildung 3.11). Zu einer vorgeheizten wässrigen Dispersion aus den **M0b** Partikel, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und n-Tridecan wird eine wässrige Ammoniak-/Ammoniumfluoridlösung gegeben. Diese initiiert einen Hydrolyse-Prozess („*Etching*“-Prozess) an der Oberfläche der **M0b** Partikel. Die auf der Partikeloberfläche adsorbierten CTAB-Mizellen fungieren danach als Template für die erneute Kondensation der durch „*Etching*“ herausgelösten Silica-Spezies. Somit bildet sich an der Oberfläche der **M0b** Partikel eine Schale mit zwei unterschiedlichen porösen Strukturen. Durch das Herauslösen von Silica-Spezies bilden sich „Wurmloch-artigen“ Poren und über die CTAB-Mizellen vom MCM-41-Typ Poren.^[86] Das Verhältnis der Schalendicke und des Kerndurchmessers lässt sich über die Reaktionszeit steuern.^[75] Im Folgenden wird der Einfluss verschiedener Reaktionszeiten und Rührgeschwindigkeiten auf das Wachstum der anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikel untersucht. Zum besseren Verständnis des Reaktionsmechanismus und der Struktur der anisotropen Silicapartikel wurden auch die entsprechenden isotropen Kern-Schale-Partikel und hohle Partikel synthetisiert und charakterisiert. Die porösen Oberflächen der anisotropen und isotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikel werden unter anderem mittels Konfokal-Mikroskopie und -Spektroskopie untersucht.

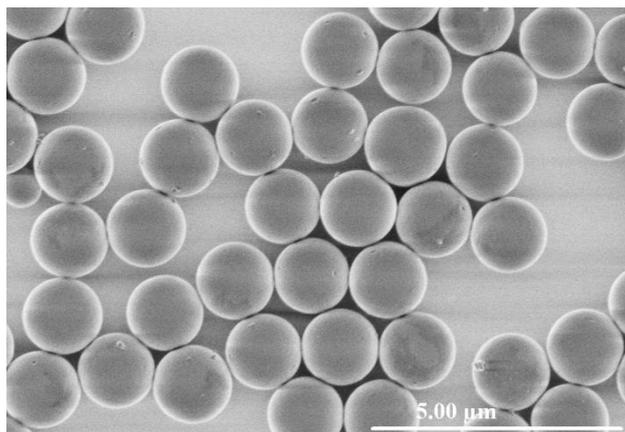


Abbildung 3.11 REM-Aufnahme der sphärischen nicht porösen **M0b** Partikel.

3.2.2.1 Rührgeschwindigkeit während der Synthese

Da die Rührgeschwindigkeit für die Ausbildung der anisotropen Silicapartikel von zentraler Bedeutung ist, wurde die Synthese mit drei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten (150, 240 und 280 Umdrehungen pro Minute (rpm)) durchgeführt. Um die Poren vom Porenbildner-Agent CTAB und *n*-Tridecan zu befreien, wurden die Partikel anschließend bei 600 °C kalziniert. Stellt man die Rührgeschwindigkeit auf 150 ± 10 rpm ein, entstehen aus nichtporösen **M0b** die isotropen Kern-Schale-Partikel **M1b**. Aus den REM-Aufnahmen (Abbildung 3.12) wird ein Durchmesser von 1696 ± 38 nm ermittelt. Die Größenverteilung von **M1b** unterliegt einer Gaußverteilung (Abbildung 3.12-d).^[74] Anhand eines ausgewählten Beispiels eines zerstörten Partikels lässt sich die Dichte der Schale erkennen (Abbildung 3.12-b). Die Dicke für die Schale kann auf 235 nm und für den Kern auf 1240 nm abgeschätzt werden (Abbildung 3.12-c).

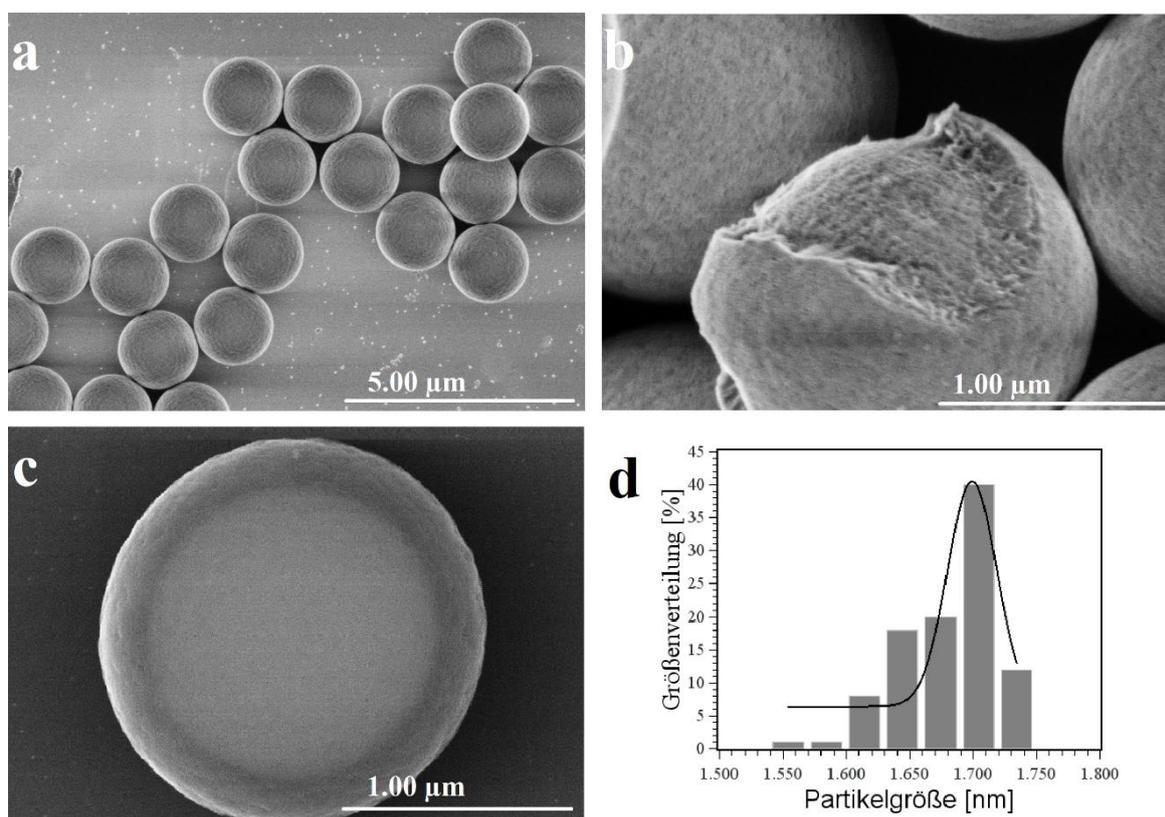


Abbildung 3.12 REM-Aufnahmen der **M1b** Partikel, die bei 150 rpm entstehen (a-c), Größenverteilung der **M1b** Partikel (d).

Interessanterweise entstehen die anisotropen Kern-Schale-Partikel **M2b**, wenn die Rührgeschwindigkeit auf 240 ± 10 rpm eingestellt ist (Abbildung 3.13-a). Diese anisotropen **M2b** Partikel bestehen wie bereits beschrieben aus einer größeren vollen Hauptpartikel und aus

einem zweiten, kleinen und hohlen Halbpartikel, der wie ein Rucksack an dem Hauptpartikel haftet (Abbildung 3.13-b, c). Beide Partikelteile von **M2b** werden von einer porösen Schale umgeben. Aus Abbildung 3.13-d kann der Durchmesser der Hauptpartikel auf 1683 ± 47 nm bestimmt werden. Auch die Rucksäcke zeigen eine enge Größenverteilung. Es kann eine Länge von 688 nm und eine Breite von 967 nm abgeschätzt werden (Abbildung 3.14). Aus den Rastertransmissionselektronenmikroskopie-(RTEM)-Aufnahmen (Abbildung 3.13-c) werden die Schalen-Dicke der Hauptpartikel zu 114 nm und der Rucksäcke zu 66 nm abgeschätzt.

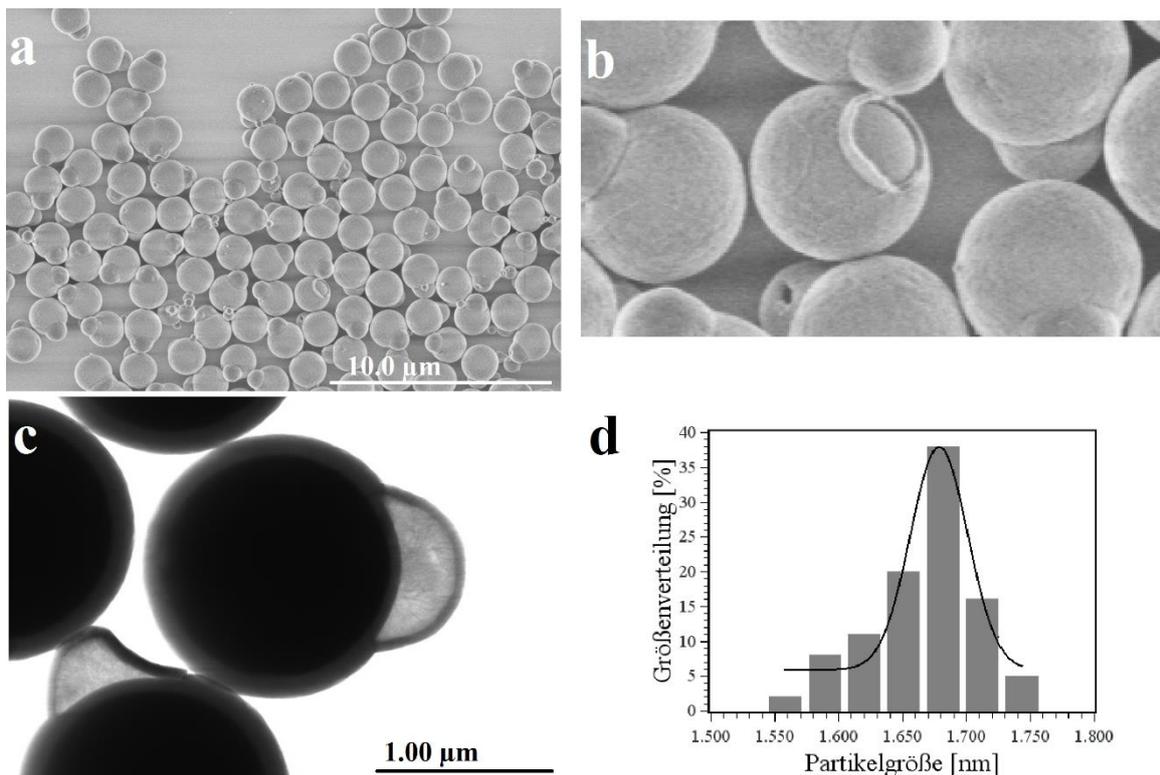


Abbildung 3.13 REM- und RTEM-Aufnahmen der **M2b** Partikel, die bei 240 rpm entstehen (a-c), Größenverteilung der Hauptpartikel von **M2b** (d).

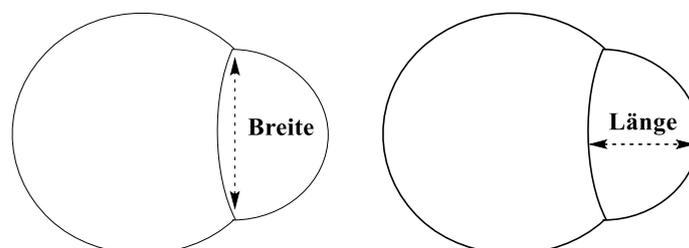


Abbildung 3.14 Definition der Länge und Breite des Rucksacks von **M2b**.

In einem weiteren Versuch wird die Rührgeschwindigkeit auf 280 ± 10 rpm eingestellt. In diesem Fall bilden sich zwei Typen von Partikeln. Große, volle **M31b** und kleine, hohle **M32b**

3. Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln

(Abbildung 3.15-a). Bei beiden Partikel-Typen sind poröse Oberflächen zu erkennen. Die Partikel können durch kurze Zentrifugation voneinander getrennt werden. Für die Kern-Schale-Partikel **M31b** wird ein mittlerer Durchmesser von 1660 nm bestimmt und eine mittlere Dicke von 150 nm für die Schale abgeschätzt (Abbildung 3.15-b). Im Gegensatz zu den großen **M31b** Partikel weisen die kleinen **M32b** Partikel keine enge Größenverteilung auf. In Abbildung 3.15-d ist zu erkennen, dass die **M32b** Partikel im Zentrum dunkel erscheinen. Die Dichte im Inneren muss daher sehr gering sein. Vermutlich sind auch diese Partikel, wie die Rucksäcke der **M2b** Partikel, hohl.

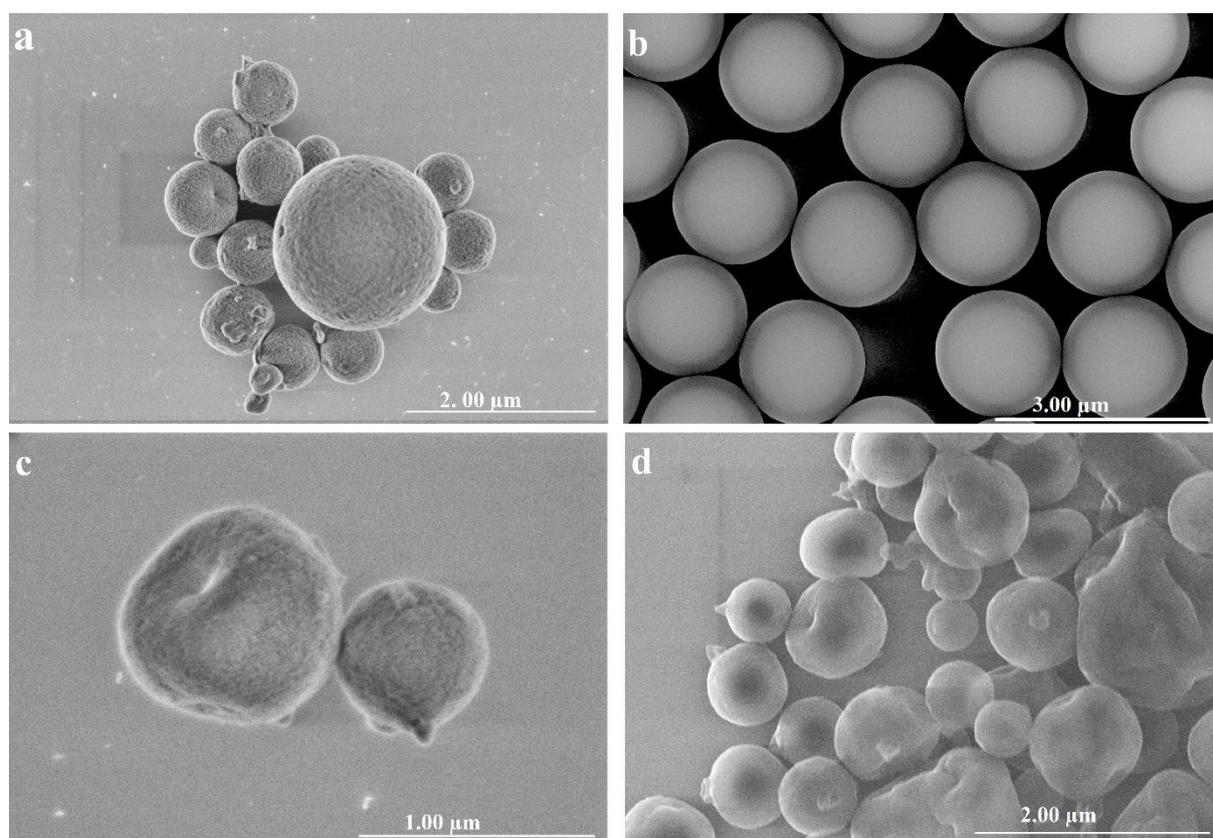


Abbildung 3.15. REM-Aufnahmen der **M31b** und **M32b** Partikel, die bei einer Rührgeschwindigkeit von 280 rpm entstehen.

3.2.2.2 Das zeitabhängige Wachstum der anisotropen **M2b** Partikel

Das zeitabhängige Wachstum der anisotropen **M2b** Partikel wird bei der Rührgeschwindigkeit von 240 ± 10 rpm und ansonsten identischen Reaktionsbedingungen wie in 3.2.2.1 beschrieben untersucht. Dazu werden während der Reaktion in regelmäßigen Zeitabständen Proben aus der Suspension entnommen, gewaschen und REM-Aufnahmen angefertigt (Abbildung 3.16). Die aus den REM-Aufnahmen ausgewerteten Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst und in Abbildung 3.17 visualisiert.

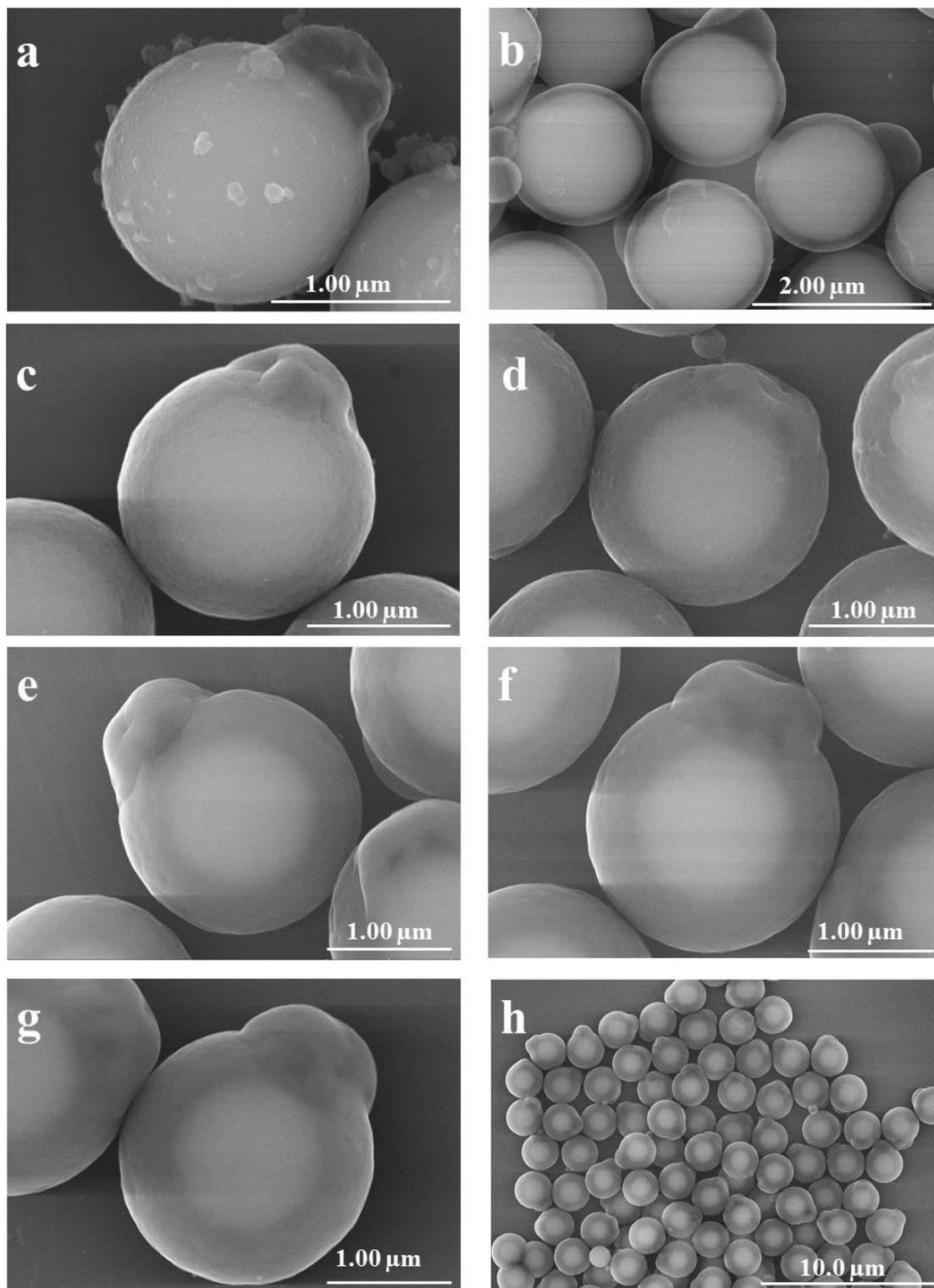


Abbildung 3.16 REM Aufnahmen der **M2b** Partikeln nach 2 (a), nach 24 (b), nach 44 (c), nach 76 (d), nach 100 (e), nach 172 (f), nach 196 (g) und nach 220 (h) Stunden.

Tabelle 3.1: Zeitabhängiges Wachstum der **M2b** Partikel. Aktuelle Rührgeschwindigkeit (R) bei der Probenentnahme [rpm], ermittelte Durchmesser der Hauptpartikel (D), abgeschätzte Durchmesser des Kerns der Hauptpartikel (D_K), abgeschätzte Größe der Schale der Hauptpartikel (D_S), abgeschätzte Breite (B) und Länge (L) der Rucksäcke [nm].

| Zeit [S] | R | D | D_K | D_S | B | L |
|----------|-----|------|-------|-------|------|-----|
| 2 | 240 | 1492 | 1382 | 32 | 783 | 423 |
| 24 | 244 | 1593 | 1350 | 106 | 966 | 395 |
| 44 | 242 | 1778 | 1290 | 209 | 1003 | 352 |
| 76 | 242 | 1915 | 1225 | 284 | 1108 | 291 |
| 100 | 242 | 1949 | 1122 | 350 | 1184 | 434 |
| 172 | 242 | 2034 | 1194 | 381 | 1224 | 575 |
| 196 | 242 | 2038 | 1104 | 434 | 1212 | 546 |
| 220 | 242 | 2073 | 1093 | 442 | 1311 | 410 |

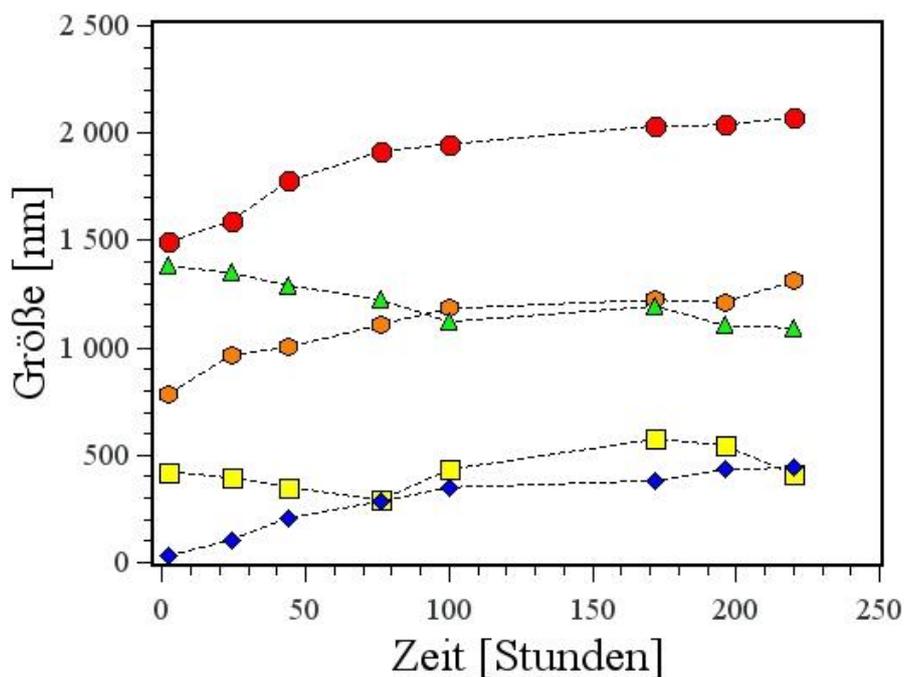


Abbildung 3.17 Wachstumsprozess der **M2b** Partikel in Abhängigkeit der Reaktionszeit, Durchmesser der Hauptpartikel (●), Durchmesser des Kerns der Hauptpartikel (▲), Dicke der Schale der Hauptpartikel (◆), die Breite (◆) und die Länge (■) der Rucksäcke.

Der Durchmesser der Hauptpartikel (●) nimmt mit der Reaktionszeit zu, da die poröse Schale (◆) auf den Hauptpartikeln anwächst. Die immer größer werdende Schale hat zur Folge, dass der Kerndurchmesser (▲) sinkt, weil der Kern als Silica-Quelle für den Aufbau der Schale dient. Der nicht poröse Kern löst sich mit der Zeit auf und kondensiert als poröse Schale an der

Oberfläche. Diese Transformation kann mit einer Pseudomorphose einem Phänomen aus der Mineralogie verglichen werden.^[87] Der Wachstumsprozess der anisotropen **M2b** Hauptpartikel läuft ebenfalls linear ab, vergleichbar mit dem Wachstumsprozess der isotropen **M1b** Partikel.^[75]

Diese Ausbildung der Rucksäcke auf der Hauptpartikel kann bereits nach zwei Stunden nach der Zugabe von Ammoniak-/Ammoniumfluoridlösung zum Reaktionsgemisch beobachtet werden (Abbildung 3.16-a). Nach dieser Zeit wird die Breite der Rucksäcke auf 783 nm und die Länge auf 423 nm abgeschätzt. Interessanter Weise nimmt mit fortschreitender Reaktionszeit die Breite der Rucksäcke zu (Abbildung 3.17-). Jedoch gibt es keinen linearen Zusammenhang zwischen der Länge der Rucksäcke und der Reaktionsdauer (Abbildung 3.16-f-h).

3.2.2.3 Charakterisierung

Eine weitere Eigenschaft, die für alle Partikel (**M1b**, **M2b**, **M31b** und **M32b**) charakteristisch ist, ist deren hochgeordnete poröse Oberfläche. Dies ist ein Ergebnis der Anwesenheit von Porenbildner-Agent CTAB und *n*-Tridecan während der Reaktion.^[88] Die Stickstoffsorptions-Isothermen aller Partikel zeigen Hysterese-Kurven des Typs IV, der für mesoporöse Materialien charakteristisch ist (Abbildung 3.18-a).^[89] Aus den Stickstoffadsorptions-Isothermen werden die spezifischen Oberflächen für die Partikel nach dem BET-Modell^[90] berechnet (A_{BET}) (Tabelle 3.2). Die spezifische Oberfläche nimmt von **M31b** über **M2b** und **M1b** zu **M32b** kontinuierlich zu. Dieses kann das Verhältnis der porösen Schale zum unporösen Kern in den Proben sein. Da die **M32b** Partikel hohl sind und nur aus poröse Schale bestehen, wird die maximale spezifische Oberfläche für **M32b** erhalten. Bei der vollen Kern-Schale-Partikel wird die maximale spezifische Oberfläche für die **M1b** Partikel berechnet, die im Vergleich zu den **M2b** und **M31b** Partikel deutlich unterschiedlich ist. Offensichtlich werden durch die langsame Rührgeschwindigkeit der Reaktion die aufgelöste Silica-Spezies mehr an die Partikeloberfläche kondensieren. Somit bildet sich eine dickere poröse Schale an der Partikeloberfläche. In Abbildung 3.18-b sind die Porenverteilungen nach dem BJH-Modell^[91] für die vier Proben dargestellt. Es ergibt sich eine enge Porenverteilung von 4.9 nm für die **M1b**, von 6.1 nm für die **M2b** und von 4.7 nm für die **M31b** und **M32b** Partikel. Das Gesamtporenvolumen nimmt gleich wie die spezifische Oberfläche zu (Tabelle 3.4). Dies kann auch auf die unterschiedlichen Verhältnisse von porösem zu nicht porösem Silica in der Partikeln zurückgeführt werden und stimmt mit dem Kern-Schale-Verhältnis aus den Ergebnissen von der REM- und RTEM-Aufnahmen überein.

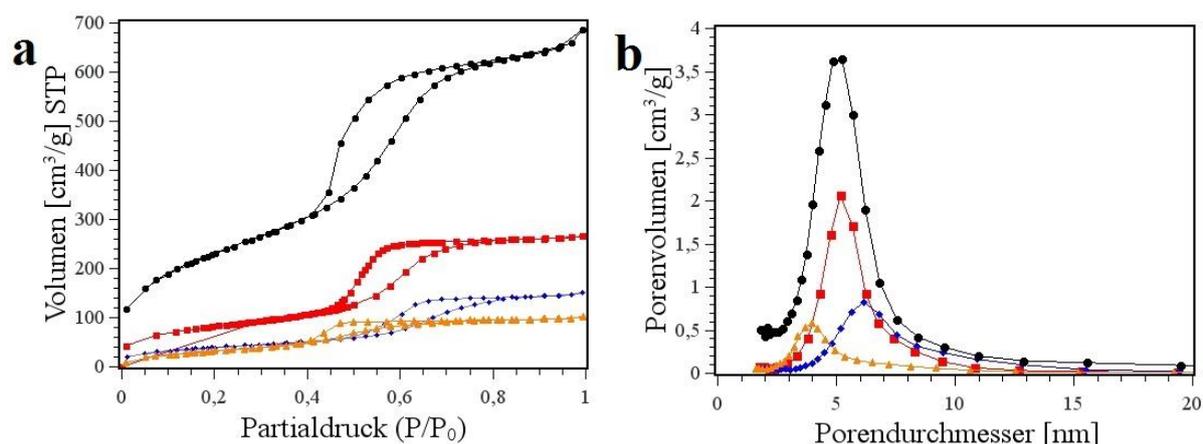


Abbildung 3.18 Stickstoffadsorption und -desorption Isothermen (a) und BJH-Porenverteilung aus der Stickstoffdesorption-Isothermen (b) für **M1b** (■), **M2b** (◆), **M31b** (▲) und **M32b** (●) Partikeln.

Tabelle 3.2 Zusammenfassung der Porositätsparameter der **M1b**, **M2b**, **M31b** und **M32b** Partikel.

| Material | A_{BET} [m²/g] | Gesamtporenvolumen [cm³/g] | Porendurchmesser [nm] |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| M1b | 302.2 | 0.4 | 5.4 |
| M2b | 146.7 | 0.2 | 6.1 |
| M31b | 127.8 | 0.15 | 4.7 |
| M32b | 862.4 | 1.0 | 4.7 |

Für alle Partikel wird im Kleinwinkelbereich der Röntgen-Diffraktogramme ein starker (100)-Reflex sowie ein breiter und überlappender Peak, der eine Kombination aus (110)- und (200)-Reflexen ist, erhalten (Abbildung 3.19). Dies weist auf einen MCM-41 Typ mit hexagonale Porenstruktur hin.^[84] Die Überlagerung der (110)- und (200)- Reflexe ist auf die Krümmung des Kerns zurückzuführen, der die radial angeordneten Kanäle daran hindert sich regelmäßig über einen großen Bereich zu strukturieren.^[88] Der Intensitätsunterschied in den vier Proben weist auf Unterschiede im Kern zu Schale-Verhältnis hin, was mit den Auswertungen aus den REM- und RTEM-Aufnahmen und berechneten Oberflächen (A_{BET}) und Gesamtporenvolumina (Tabelle 3.2) übereinstimmt.

In der Tabelle 3.3 sind die maximalen Werte für 2θ und berechneten Werte für $d_{(100)}$, Wandabstände sowie die Wandbreiten aus den entsprechenden (100)-Reflexen für die alle **M1b**, **M2b**, **M31b** und **M32b** Partikel dargestellt. Mit Hilfe der Bragg-Gleichung (Gl. 3.1) kann die Wiederholungseinheit (a_0) abgeschätzt werden. Durch Abziehen der

Wiederholungseinheit vom Porendurchmesser, der aus der Stickstoffsorptionsanalyse (Tabelle 3.2) erhalten wurde, können die Wandbreite für die alle Partikel bestimmt werden. Die berechnete Wandbreite stimmt gut mit der Wandbreite der MCM-41-Porenstruktur überein.^[84]

$$a_0 = \frac{2d_{(100)}}{\sqrt{3}} \quad \text{Gl. 3.1}$$

Tabelle 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Röntgen-Diffraktometrie.

| Probe | 2θ [°] | $d_{(100)}$ [nm] | a_0 [nm] | Wandbreite [nm] |
|-------------|---------------|------------------|------------|-----------------|
| M1b | 1.44 | 6.1 | 7.0 | 1.8 |
| M2b | 1.42 | 6.2 | 7.1 | 1.8 |
| M31b | 1.52 | 5.9 | 6.8 | 2.1 |
| M32b | 1.57 | 5.7 | 6.5 | 1.4 |

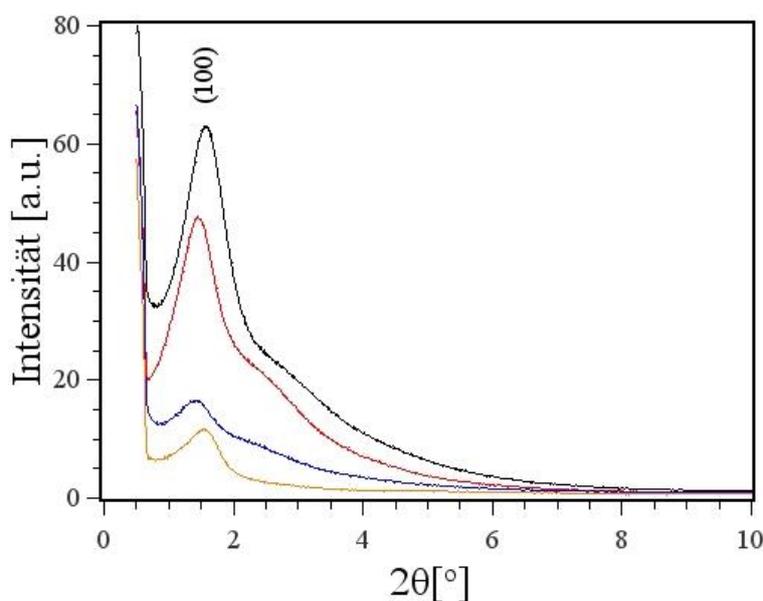


Abbildung 3.19 Röntgen-Diffraktogrammen der **M1a** (—), **M2b** (—), **M31b** (—) und **M32b** (—) Partikel.

Die geordnete Oberflächenstruktur ist ebenfalls auf REM- und RTEM-Aufnahmen zu sehen (Abbildung 3.20). Die radial geordneten Porenkanäle an der Oberfläche der Hauptpartikel (Abbildung 3.20-a) und des Rucksacks in **M2b** (Abbildung 3.20-b) sind gut zu erkennen. Abbildung 3.20-c bestätigt, dass die Schalen der Partikel eine hexagonal geordnete Porenstruktur aufweisen. Diese Auswertungen stimmen mit den berechneten Aussagen aus den Röntgen-Diffraktogrammen überein.

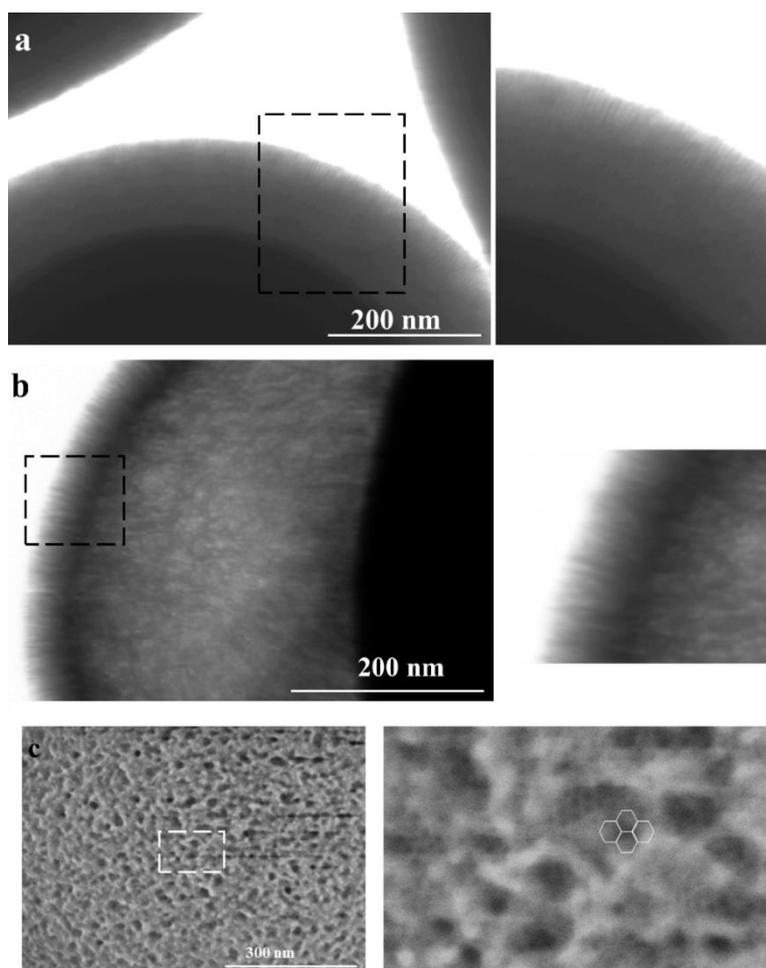


Abbildung 3.20 RTEM-Aufnahmen (a, b) von radial geordnete Porenkanälen an der Oberfläche der **M2b** Partikeln und (c) REM-Aufnahme der hexagonal geordnete Oberflächenstruktur.

Um die Permeabilität der porösen Schale zu untersuchen, wurden die **M1b** und **M2b** Partikel in wässrigen Lösungen unterschiedlicher Rhodamine-Derivate (Atto 488) dispergiert und mittels Konfokal-Mikroskopie und -Spektroskopie untersucht. In Abbildung 3.21 sind die Konfokal-Fluoreszenzbilder der isotropen **M1b** (Abbildung 3.21-a) und anisotropen **M2b** (Abbildung 3.21-b) Partikel dargestellt. Für die **M1b** Partikel ist eine höhere Intensität im Vergleich zum Hintergrund in einer Kreisform mit einem Durchmesser von 1.8 μm und einer verringerte Intensität in der Mitte (nicht poröse Kern) zu erkennen, da die Farbstoffmoleküle nur in die Poren der Schale eingedrungen sind. Für die **M2b** Partikel wird zusätzlich eine hohe Intensität mit einem Durchmesser von 0.7 μm im Bereich des Rucksacks beobachtet. Dies weist darauf hin, dass Fluoreszenz aus dem Rucksack emittiert wird.

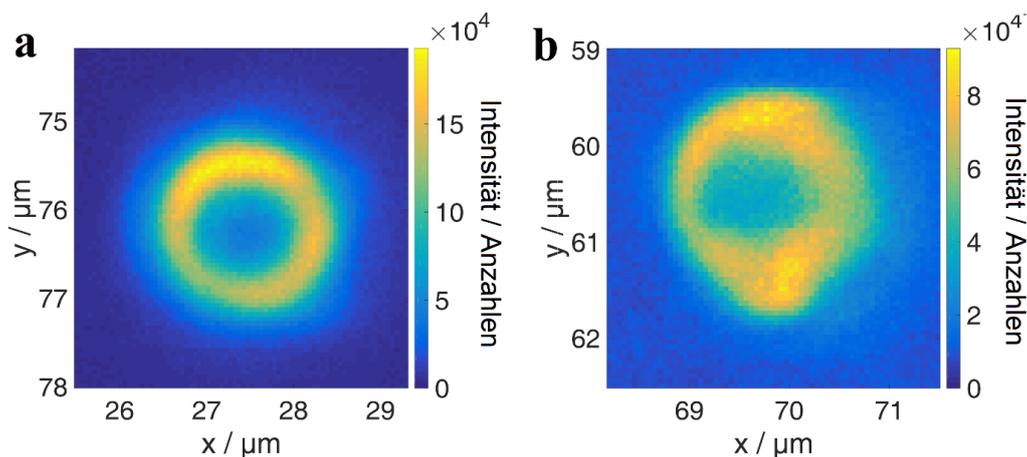


Abbildung 3.21 Konfokal-Fluoreszenz-Aufnahmen für **M1b** (a) und für **M2b** (b).

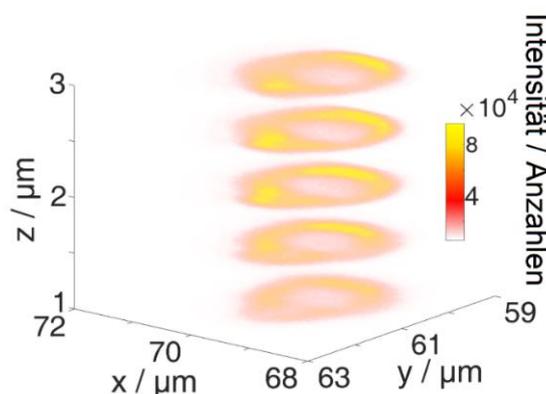


Abbildung 3.22 Konfokal-Fluoreszenz-Aufnahme von **M2b** in Abhängigkeit von der z-Position.

In Abbildung 3.22 ist eine anisotrope **M2b** Partikel in verschiedenen z-Positionen zur Fokalebene dargestellt. Man kann sehen, dass der Kern der Hauptpartikel für alle Fokalebenen dunkel ist. Für den kleinen Rucksack ist die Intensität über den ganzen Raum verteilt. Mit Zunahme der z-Position bis 2 μm (Mitte des Rucksacks) steigt die Intensität bis zum Maximum an und weist darauf hin, dass sich die Farbstoffmoleküle im Inneren des Rucksacks befinden. Dies stimmt mit der RTEM-Aufnahme (Abbildung 3.13-c.) überein und bestätigt, dass die Poren der Rucksäcke für Moleküle permeabel sind.^[75] Die Abweichung der Größe der Partikel berechnet aus den Aufnahmen des Konfokal-Mikroskops von den Ergebnissen der REM-Aufnahmen kann mit der unterschiedlichen Auflösung der Methoden erklärt werden.

Eine interessante Beobachtung wird in Lösungen der anisotropen **M2b** Partikel mit unterschiedlichen Farbstoffen gemacht. Während die Schale der Hauptpartikel eine höhere Affinität zum negativ geladenen Farbstoffen (Sulforhodamin) zeigt, bevorzugt der Hohlraum

der Rucksäcke die positiv geladenen Farbstoffe (Rhodamin 6G). Offensichtlich besitzen die Hauptpartikel und der Rucksack der **M2b** Partikel verschiedene Zeta-Potentiale.

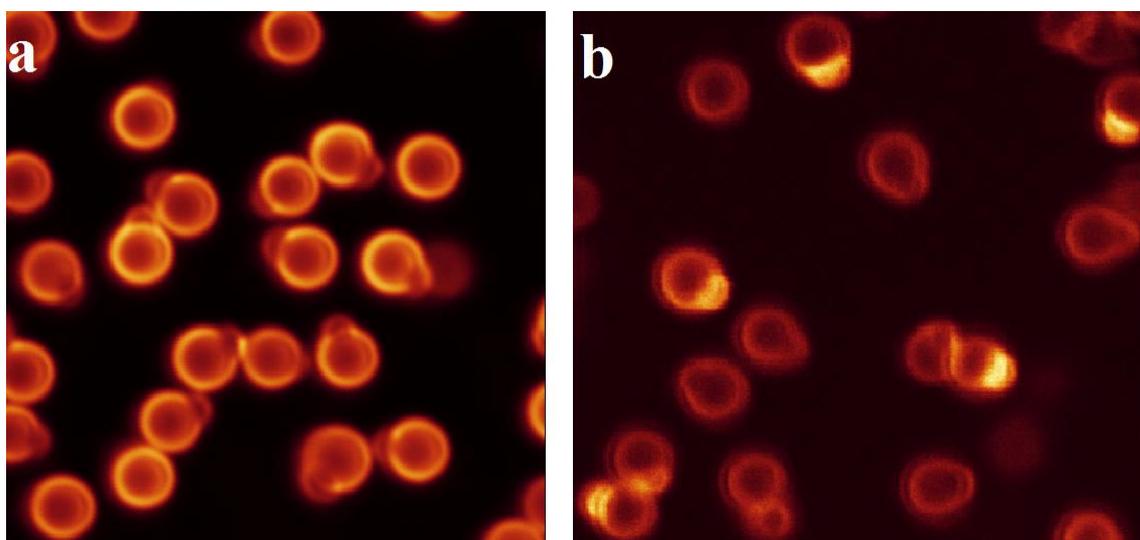
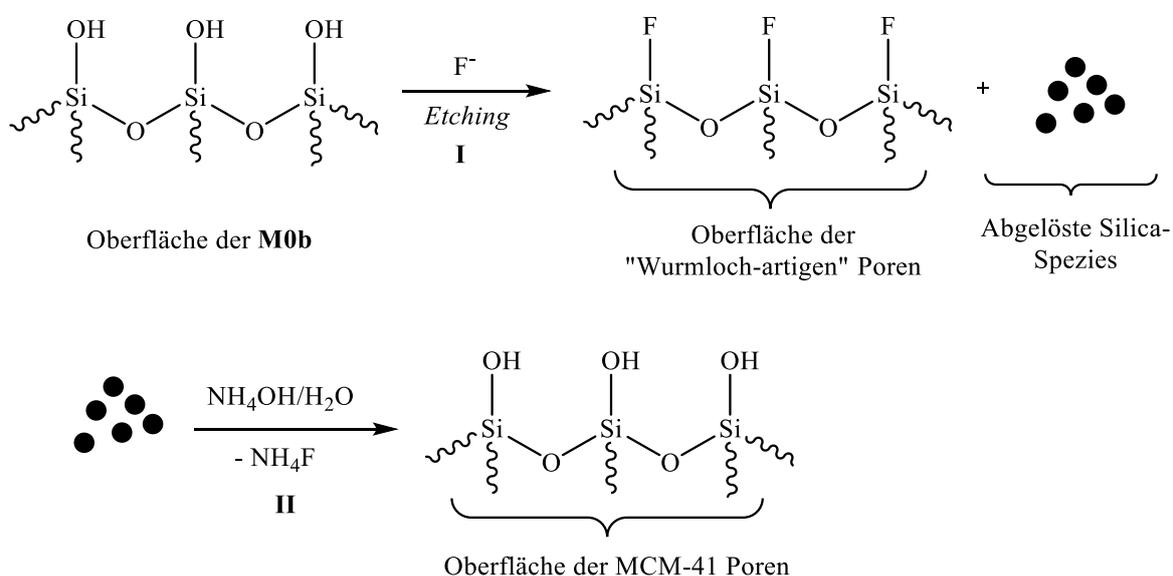


Abbildung 3.23 Konfokal-Mikroskop-Aufnahmen der **M2b** Partikeln mit dem negativ geladenen Farbstoff (Sulforhodamin) (a) und mit dem positiv geladenen Farbstoff (Rhodamin 6G) (b).



Schema 3.6 Der Entstehung-Mechanismus von „Wurmloch-artigen“ und MCM-41 Porenstruktur.

Die unterschiedlichen Oberflächenladungen an Hauptpartikel und Rucksack können durch die Verwendung von NH_4F als „Etching“-Agens erklärt werden. Während des „Etching“-Prozesses werden negativ geladene Silica-Spezies durch eine nucleophile Substitution der F^- -Ionen aus der Silica-Partikel herausgelöst. Durch diesen Vorgang werden viele SiOH -Gruppen an der

Oberfläche der Hauptpartikel durch SiF-Einheiten ersetzt, wodurch die negative Ladung an der Oberfläche der Hauptpartikel verringert wird (Schema 3.6-I). Durch das Herauslösen der Silica-Spezies bleibt eine Schale mit „Wurmloch-artigen“ Poren zurück.^[84] Im Gegensatz zu den „Wurmloch-artigen“ Poren werden die radial geordneten MCM-41 Porenstrukturen durch Kondensation der gelösten Silicate aufgebaut, welche an der Oberfläche SiOH-Gruppen besitzen (Schema 3.6-II). Die Oberfläche der Hauptpartikel besteht aus „Wurmloch-artigen“ und MCM-41 Porenstrukturen (Doppel-Schalen, Abbildung 3.24) und die des Rucksacks nur aus den MCM-41 Porenstrukturen (Abbildung 3.20-b). Da die Oberfläche der „Wurmloch-artigen“ Poren aufgrund der SiF-Einheiten neutral ist, ist die negative Ladung an der Oberfläche der Hauptpartikel stark reduziert. Daher dringt der negativ geladene Farbstoff Sulforhodamin bevorzugt in die Poren an der Oberfläche der Hauptpartikel und der positiv geladene Farbstoff Rhodamin 6G eher in die Poren des Rucksacks. So wird auch ein anderer „Etching“-Agent (Na_2CO_3) bei der Synthese von **M0b** verwendet (**M0b'**), um die unterschiedlichen Oberflächenladungen zu untersuchen. Die gemessenen Zeta-Potentiale (ζ) zeigen, dass die verschiedenen Behandlungen die Ladungen deutlich beeinflussen (Tabelle 3.4).

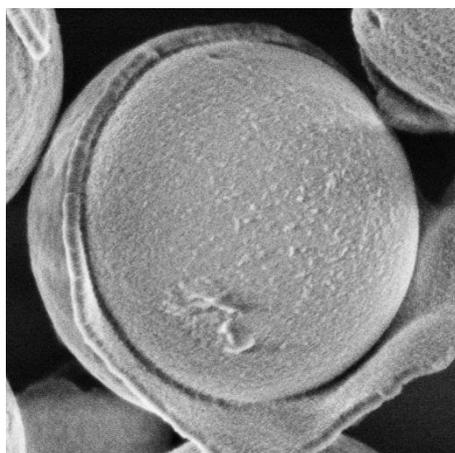


Abbildung 3.24 Poröse Doppel-Schalen-Struktur an der Oberfläche der **M0b** Partikel.

Tabelle 3.4 Die Wirkung der verschiedenen „Etching“-Agenten auf die ζ -Potentiale der **M0b** Partikel.

| Probe | ζ -Potential |
|----------------------------|--------------------|
| M0b | - 23.7 |
| M0b' ^(a) | - 35.5 |

^(a) Für die Synthese von **M0b'** wird als Ätzmittel Na_2CO_3 genommen.

3.2.2.4 Nachbehandlung der anisotropen M2b Partikel in verschiedenen Medien

Um die Stabilität der **M2b** Partikel in verschiedenen Medien zu untersuchen, wurden Lösungen von **M2b** Partikel mit unterschiedlichen pH-Werten vorbereitet. In Abbildung 3.25 sind REM-Aufnahmen der **M2b** Partikel, die für 17 Stunden in einer sauren (pH = 4) oder basischen (pH = 10) Lösung gerührt wurden. Nach der Behandlung im sauren Medium sind keine deutlichen Unterschiede zur ursprünglichen **M2b** Partikel erkennbar (Abbildung 3.25-a). Dagegen ändert sich die Morphologie und die Porenstruktur von **M2b** in basischen Medium (Abbildung 3.25-b). Offensichtlich findet im basischen Medium ein Sol-Gel-Prozess statt, in dessen Folge sich der Rucksack auflöst und die Porenstruktur ändert.

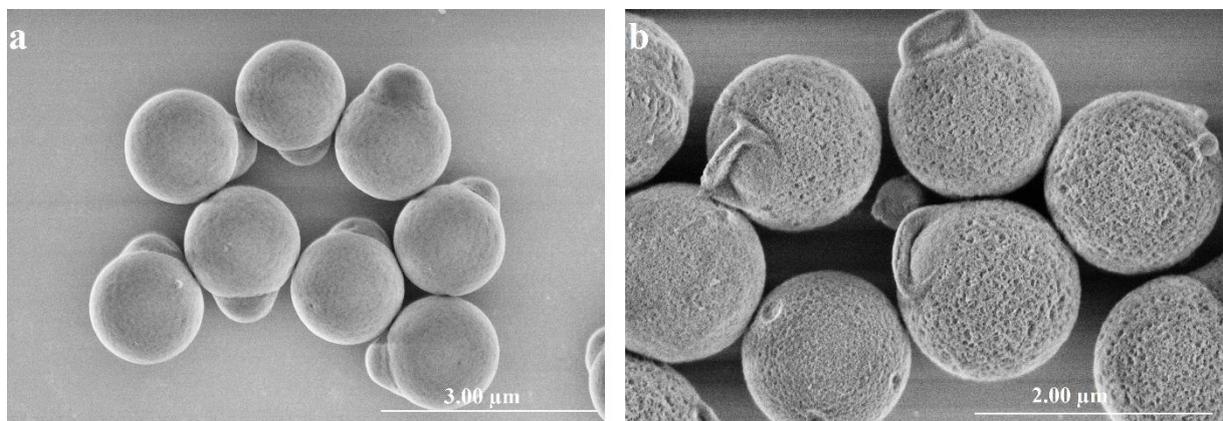


Abbildung 3.25 REM-Aufnahmen nach Behandlung von **M2b** in sauren Medium (a) und in basischen Medium (b).

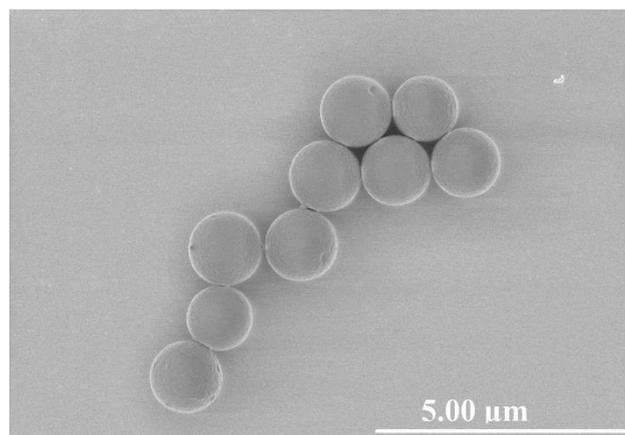


Abbildung 3.26 REM-Aufnahme nach Behandlung von **M2b** Partikeln in 30 %-iger Ammoniaklösung.

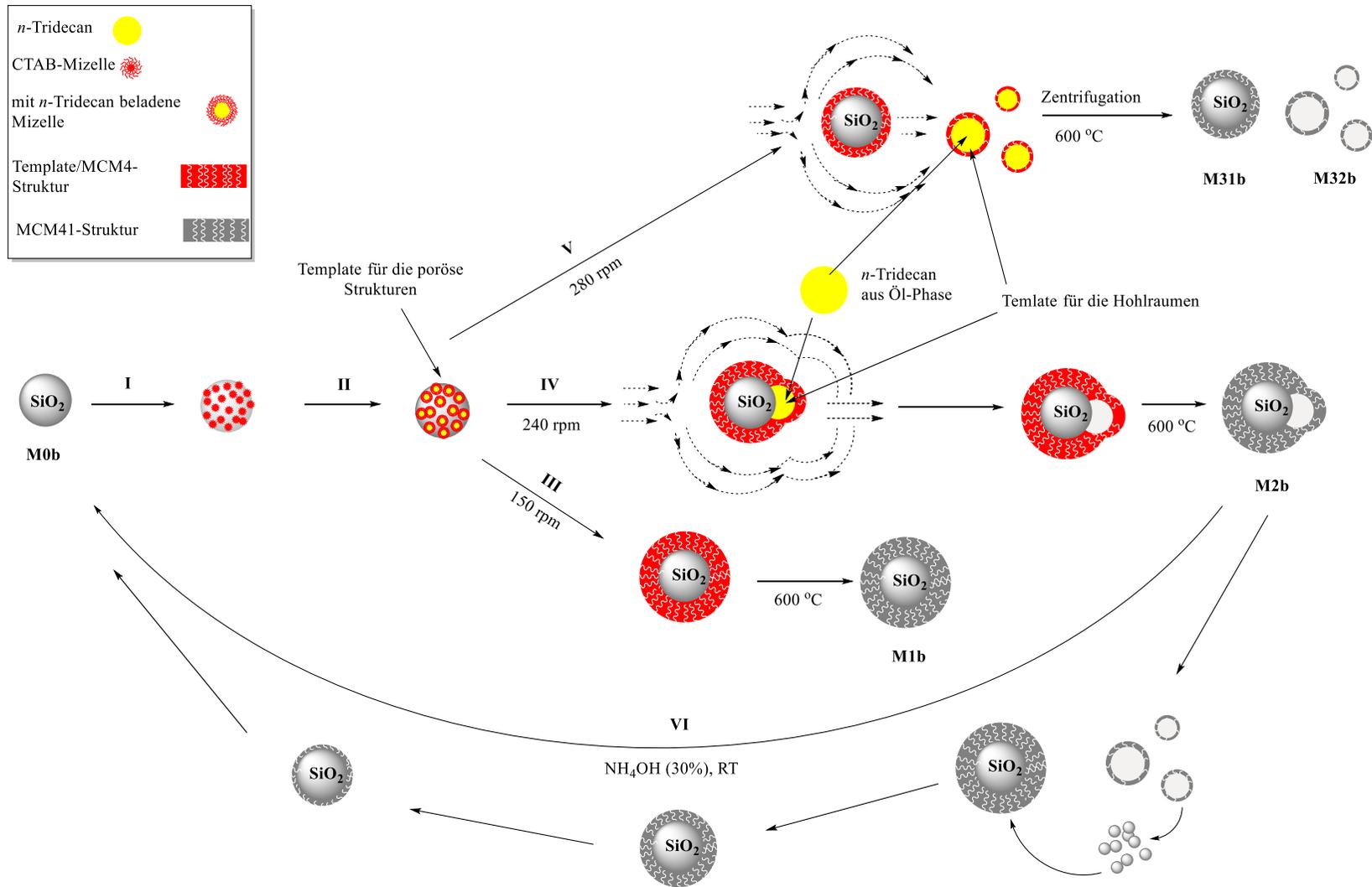
Behandelt man die **M2b** Partikel in 30 %-iger Ammoniaklösung für 17 Stunden, entstehen aus porösen anisotropen Partikeln nicht poröse sphärische Silicapartikel mit einem Durchmesser

von 1433 ± 48 nm (Abbildung 3.26). Dies weist darauf hin, dass ein Umkehrprozess von anisotropen porösen **M2b** Partikeln zu isotropen nichtporösen **M0b** Silicapartikeln stattfindet. Dieses wird auf das Fehlen von *n*-Tridecan und CTAB zurückgeführt, die während der Synthese als Template für die Rucksacks und Poren dienen.

3.2.2.5 Reaktionsmechanismus

Während der Synthese der **M1b**, **M2b**, **M31b** und **M32b** Partikel wird zunächst die Oberfläche von nichtporösem **M0b** mit CTAB-Mizellen voll belegt (Schema 3.7-I). Die Zugabe des Alkans (*n*-Tridecan) führt dazu, dass die CTAB-Mizellen an der Oberfläche der **M0b** Partikel mit Alkan beladen werden (Schema 3.7-II), was eine Vergrößerung des Mizellendurchmessers und im Folgenden zur Erhöhung des Porendurchmessers führt.^[92] Da ein Überschuss des Alkans eingesetzt wird, reicht die gewählte Konzentration von CTAB (1g/100 mL Wasser) nicht, um das unpolare Alkan in der wässrigen Phase zu stabilisieren. Das überschüssige Alkan bildet eine zweite Phase in der wässrigen Lösung. Nach dem Erhitzen der Lösung und der Zugabe von Ammoniak/Ammoniumhydroxidlösung fängt der „*Etching*“-Prozess an, der die Pseudomorphose in die mesoporöse Struktur an der Oberfläche von **M0b** Partikeln fördert. Im Weiteren ist der Reaktionslauf stark von der Rührgeschwindigkeit abhängig. Die eingestellte Rührgeschwindigkeit wirkt sich auf die Homogenität der Dispersion bzw. wie sich die zwei Phasen ineinander mischen. Eine Rührgeschwindigkeit von 150 rpm reicht nicht, um die *n*-Tridecan-Phase mit der wässrigen CTAB/Phase gut zu homogenisieren. Man kann während der Reaktion beobachten, wie Teile des Alkans auf der wässrigen Phase verbleiben. Deswegen hat die Schale der isotropen **M1b** Partikel die größte Dicke (Schema 3.7-III). Stellt man eine Rührgeschwindigkeit von 240 rpm ein, führt es dazu, dass sich die zwei Phasen mischen. Es entsteht ein Strömungsprofil, das mit den vorherrschenden Zentrifugalkräfte einen Alkan-Tropfen aus dem überschüssigen Alkan an der Oberfläche der **M0b** Partikeln stabilisiert und mit CTAB-Mizellen umgibt (Schema 3.7-IV). Durch einen Hydrolyse-Prozess (*Etching*) werden Silica-Spezies vom unporösen Partikelteil abgelöst, die an CTAB-Mizellen des Alkan-Tropfens kondensieren. Es läuft eine „*emulsion based soft templating*“-Synthese,^[93] die die Bildung hohler Rucksäcke an der großen Hauptpartikeln fördert.^[82] Da in den unpolaren Alkan-Tropfen kein Sol-Gel-Prozess stattfinden kann, sind die entstehenden Rucksäcke in der Mitte hohl. Während der anschließenden Waschschrte und der Trocknung der Partikel entweicht das Öl durch die poröse Schale nach außen und hinterlässt somit einen stabilen Hohlraum. Stellt man eine Rührgeschwindigkeit von 280 rpm ein, führt es dazu, dass Alkan-Tropfen nicht an der Partikeloberfläche haften können (Schema 3.7-V). Somit entstehen Kern-Schale-Partikel

3. Synthese von anisotropen Kern-Schale-Partikeln



Schema 3.7 Vorgeschlagene Reaktionsmechanismus.

M31b und hohle Partikel **M32b**, mit einer mesoporösen Oberfläche. Starkes Rühren führt zu starke Ablösung der porösen Schale von der Partikeloberfläche. Somit kann die kleine Dicke der Schale der **M31b** Partikeln erklärt werden. Rührt man **M2b** Partikeln in der Ammoniak-Lösung, findet ein Umkehrprozess statt (Schema 3.7-VI). Die poröse Schalen und Rücksäcke lösen sich auf und kondensieren an Kern wieder. Da die Template für die porösen MCM-41-Strukturen durch tempern aus Poren entfernt sind.

3.2.2.6 Schlussfolgerung

Der bereits bekannte Ein-Schritt-Reaktionsprozess für die Synthese der monodispersen anisotropen Kerns-Schale Partikel **M2b** werden weiter untersucht. Mit der Variation der Rührgeschwindigkeit können nicht nur isotrope und anisotrope Kern-Schale-Partikel sondern auch hohle Partikel hergestellt werden. Alle Partikeln **M1b**, **M2b**, **M31b** und **M32b** unterscheiden sich nicht nur in der Form sondern auch in ihrer Morphologie. Mittels unterschiedlicher physikalischer Methoden wurden die Morphologie der allen Partikel charakterisiert.

Mittels Konfokal-Mikroskopie wurde gezeigt, dass die mesoporösen Oberflächen der beiden Partikelteile der anisotropen **M2b** (Hauptartikel und Rucksack) permeabel für Moleküle sind. Dies ermöglicht, dass sich Moleküle in der porösen Schale und in dem hohlen Rucksack akkumulieren. Außerdem besitzen die zwei mesoporösen Schalen der **M2b** Partikel unterschiedliche Oberflächeladungen, welche für neue Selbstorganisationseigenschaften eingesetzt werden kann oder eine Diskriminierung zwischen chemischen und physikalischen Eigenschaften von Molekülen erlaubt. Die Nachbehandlung der anisotropen Partikel im basischen Medium zeigt eine Änderung der Porenstruktur. Durch weitere Auflösung von **M2b** Partikeln in der Ammoniaklösung entstehen nicht poröse Silicapartikel (**M0b**). Durch die Reaktionsbeobachtungen als Funktion der Rührgeschwindigkeit und Zeit, und durch die Auswertungen der analytischen Ergebnisse konnte ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen werden. Es lässt sich festlegen, dass die Synthese der anisotropen **M2b** Partikel sehr sensibel auf Änderungen der Reaktionsparameter wie die Rührgeschwindigkeit, Zeit, Homogenität der Suspension reagiert.

4 Hybrid Kern-Doppel-Schalen-Partikel als Multimodale Kontrastmittel für Diagnostik

4.1 Zielsetzung

Der Feinaufbau des Blutgefäßsystems im menschlichen Gehirn – der Mikro-Angioarchitektur – steht im Fokus der Neurowissenschaften und der Medizin. In neueren Studien hat sich gezeigt, dass nicht nur eine generelle Versorgung aller Hirnbereiche und seiner Areale wichtig sind, sondern dass im speziellen die gezielte Versorgung von einzelnen lokal abgegrenzten Nervenzellpopulationen (sogenannten Kolumnen) mit „frischen“ sauerstoffreichen Blut und die Abfuhr des „verbrauchten“ sauerstoffarmen Blut aus diesen Bereichen, ein zentrales Element im Funktionsapparat des Gehirns sind. Vor allem für die Interpretation des sogenannten BOLD-Signals (*blood oxygenation level dependent*),^[94] das in der klinischen Diagnostik durch die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) gemessen wird und gemeinhin als Marker für neuronale Aktivität angesehen wird, ist ein genaues Verstehen der Zusammenhänge von dynamischer Blutversorgung und neuronaler Aktivität essentiell. MRTs gehören mittlerweile zum Standarduntersuchungsverfahren in Kliniken, da sie eine nichtinvasive Untersuchung vom Innern eines Patienten ermöglichen und deshalb wurden in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt. Jedoch ist das genaue Zustandekommen des BOLD-Signals trotz etlicher Modelle noch weitgehend unklar.

Eine Methode, die eine Darstellung der Mikro-Angioarchitektur in die drei-dimensionale Struktur (3D) erlaubt, ist die Mikro-Computertomographie (μ CT) mittels Röntgenstrahlung. Mit μ CTs lassen sich Gewebereiche von mehreren Millimetern Durchmesser scannen und eine komplette 3D Rekonstruktion der Gefäße bis hinunter zu den kleinsten Kapillaren erstellen. Ein Problem bei der Erstellung solcher μ CT Rekonstruktionen ist das Fehlen eines geeigneten Kontrastmittels für die Gefäßdarstellung. In bisherigen Arbeiten verwendete μ CT-Kontrastmittel zeigen für die geplanten Anwendungen mehrere Schwächen. Zum einen sind die in dieser Suspension eingesetzten Partikel ($> 1.5 \mu\text{m}$) zu groß, um die feinsten Kapillaren zu durchfließen, zum anderen haben sie starke Tendenzen zum Verklumpen, dadurch das Gefäßsystem zu Verstopfen und sich aus der Suspension abzusetzen, so dass eine gleichmäßige Füllung und damit komplette Darstellung des Gefäßsystems nicht mehr gegeben ist.

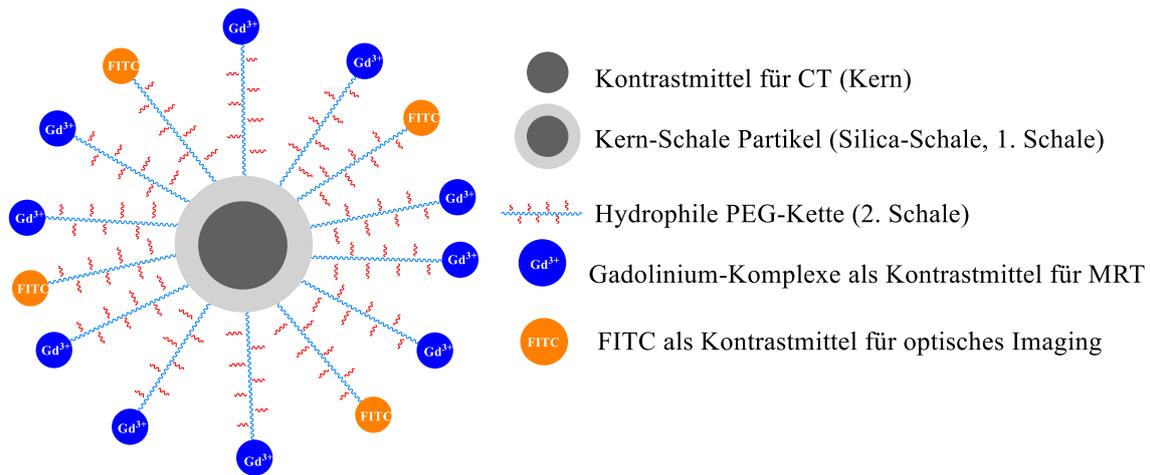


Abbildung 4.1 Darstellung von Kern-Multi-Schale-Partikeln.

Das Ziel dieses Projekts ist die Synthese und Charakterisierung von Hybridnanomaterialien, die eine hohe Kreislaufzeit *in vivo* haben werden und die gleichzeitig als multimodale Kontrastmittel für MRT, μ CT und optisches Imaging (OI) dienen können. Abhilfe sollen multimodale Kontrastmittel auf Basis von Kern-Doppel/Schale-Partikeln schaffen.^[95] Solche Nanopartikel bestehen aus einem Kern von Kristallen aus Schwermetallen als Kontrastmittel für μ CT, die von einer Silica-Schale (1. Schale) umgeben sind. Auf dieser Schale werden Polyethylenglycol-Ketten (2. Schale) angebracht,^[96] die mit [(1,4,7,10,-Tetraazacyclododecane-1-glutaric-4,7,10-triessigsäure)Gd(III)] Chelat-Komplexen (**Gd[DOTA-GA]**) (Abbildung 4.2-I)^[97] für MRT bzw. mit Fluorophoren (**FITC**) (Abbildung 4.2-II) für OI verknüpfte werden können.^[98] Solche Partikel zeigen mehrere Vorteile gegenüber herkömmlichen Kontrastmitteln:

1. Die Partikel (~ 50 nm) sind wesentlich kleiner und können daher selbst feinste und auch verengte Gefäße durchfließen.
2. Durch das Einbringen von verschiedenen Kontrastelementen zeigen die Partikel einen wesentlich verbesserten Röntgenkontrast gegenüber den herkömmlichen Kontrastmitteln (wie Bariumsulfat oder Iod).
3. Die auf der Oberfläche der Partikel aufgebrauchten funktionelle Gruppen (wie Polyethylenglycol (PEG)) tragen dazu bei die Partikel während des Einbringens in die Gefäße stabil in Lösung zu halten, Verklumpungen zu vermeiden und so eine gleichmäßige Verteilung in den Gefäßen zu ermöglichen.^[99,100]
4. Aber der größte angestrebte Vorteil ist die Modifikation der Partikel mit oberflächlich angebrachtem Gadolinium. Gadolinium wird im Bereich der MRT-Diagnostik als MRT-Kontrastmittel eingesetzt. Durch das Anheften von Gadolinium an die

Nanopartikel erhält man schließlich ein multimodales Kontrastmittel, das es erlaubt die Blutgefäße zusätzlich zu den μ CTs auch durch anatomische MRTs hochaufgelöst darstellen zu können. Damit können die im MRT gemessenen Hirnaktivitätsbereiche direkt mit den μ CT Rekonstruktionen überlagert und abgeglichen werden und stellt damit eine signifikante Verbesserung der bisherigen Untersuchungsmethodik dar.^[101]

- Die Entwicklung eines einzigen Kontrastmittels, das in mehreren Verfahren eingesetzt werden kann, reduziert die Kontamination von toxischen Stoffen bei Patienten.^[102]

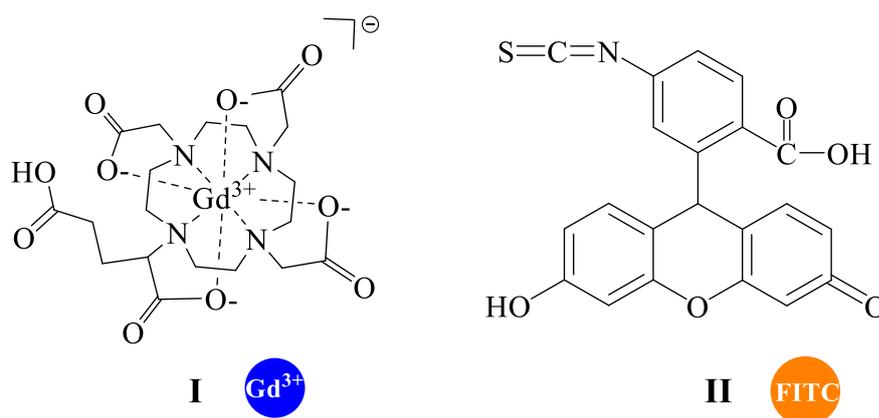
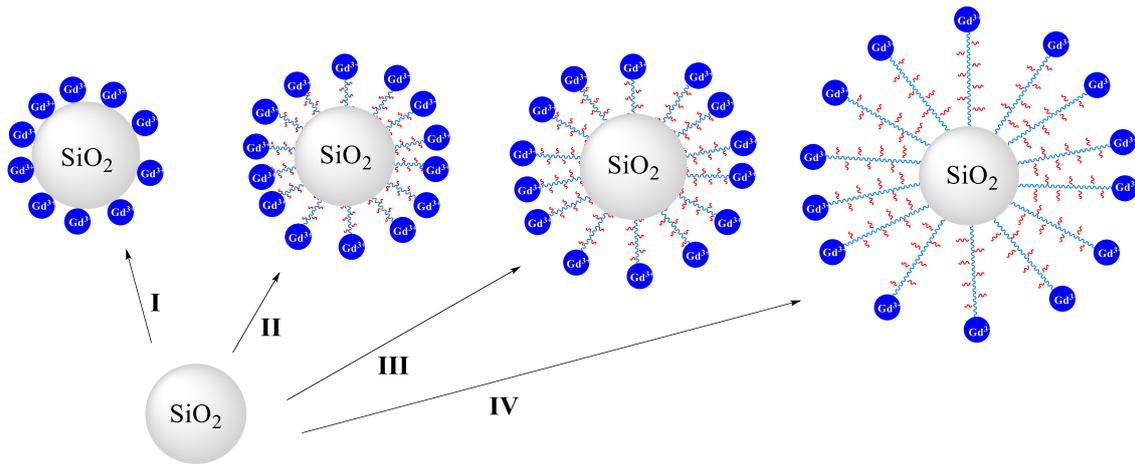


Abbildung 4.2 Das Gd(III) basierte MRT-Kontrastmittel **Gd[DOTA-GA]** (I) und OI-Kontrastmittel **FITC** (II).

4.2 Ergebnisse und Diskussion

4.2.1 Synthese der PEG-beschichteten Kern-Schale-Silicapartikel mit Gd[DOTA-GA]

Bevor die Synthese der multimodalen Kern-Doppel-Schalen-Partikel durchgeführt wird, wurde zunächst die Auswirkung der PEG-Polymerketten auf die Kontrasteffizienz der MRT-Kontrastmittel **Gd[DOTA-GA]** an der Oberfläche der Silicapartikel untersucht. Einerseits können die PEG-Einheiten an Gd(III)-Zentren koordinieren und somit die Relaxation der Wassermoleküle verringern. Andererseits können sie durch die hydrophilen Eigenschaften den Wasseraustausch beschleunigen und somit die Kontrasteffizienz verbessern. Als Ausgangsprodukt dienen sphärische Silicapartikel (**SiO₂@OH**). Die Oberfläche der **SiO₂@OH** Partikel wird mit (3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) silanisiert, danach werden die Silicapartikel mit drei verschiedenen Kettenlängen PEG-Polymerketten modifiziert (Schema 4.1-II - IV). Um die Gd(III)-Komplexe an das Ende der PEG-Polymerketten anzubinden, werden die Endgruppen über eine Blockpolymerisation mit Aminofunktionen modifiziert. Zum Vergleich werden auch Silicapartikel hergestellt, die direkt an die Aminofunktionen an der Silicaoberfläche angebondenen Gd(III)-Komplexen haben (Schema 4.1-I).



Schema 4.1 Schematische Darstellung verschiedenen Gd(III) modifizierte Hybridpartikel.

4.2.1.1 Synthese der PEG-beschichteten Kern-Schale-Partikel

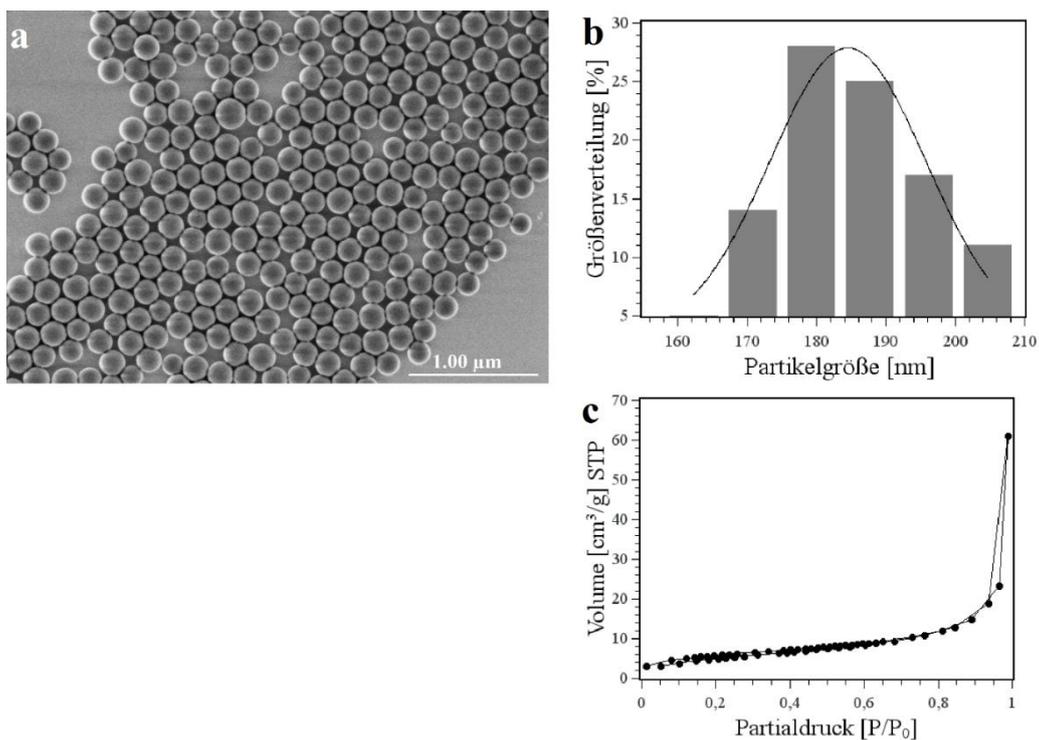
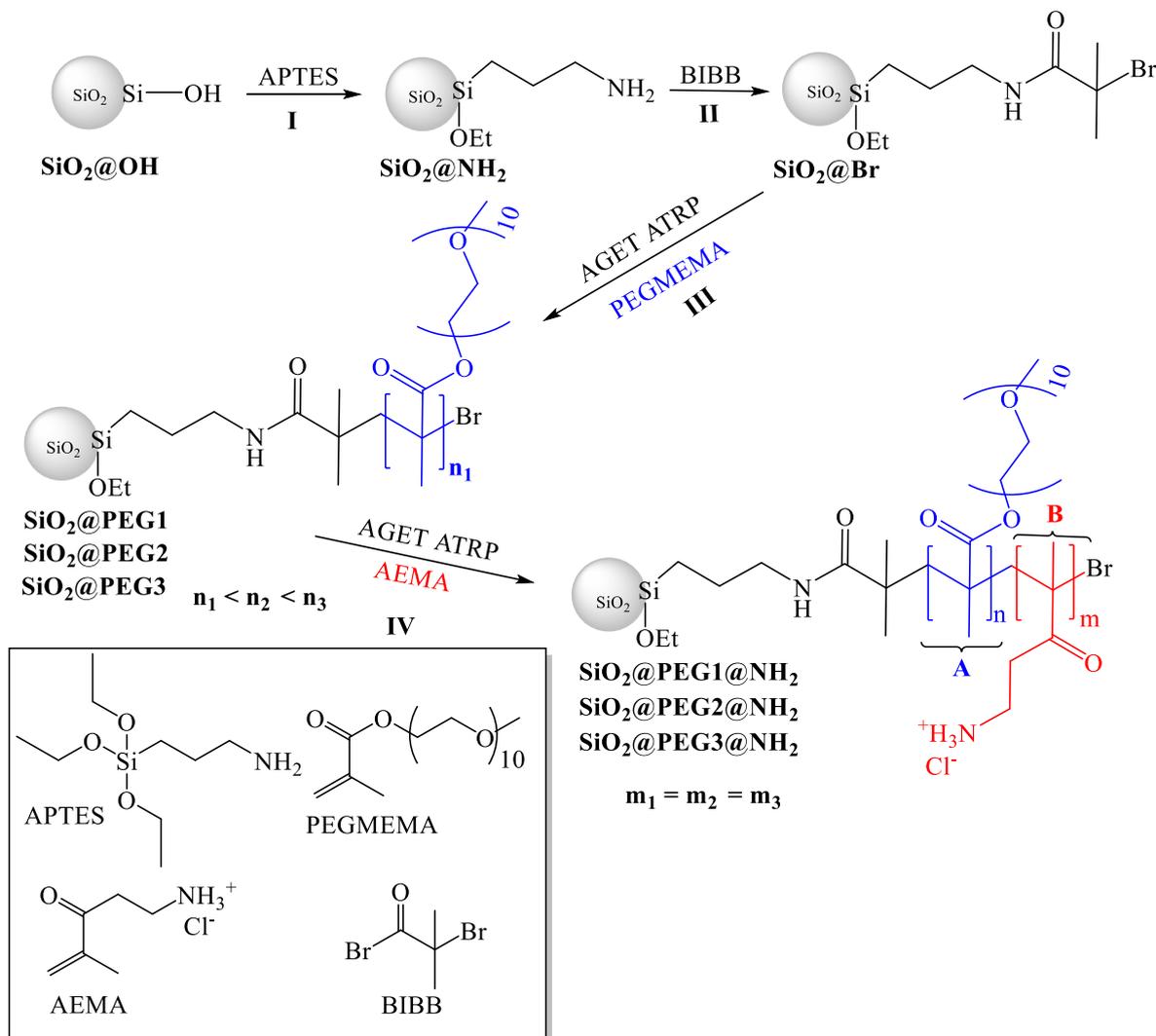


Abbildung 4.3 REM-Aufnahme (a), die Größenverteilung (b) und die Stickstoffsorption Isothermen (c) der **SiO₂@OH** Partikel.

Die sphärischen Silicapartikel mit einem Durchmesser von 188 ± 11 nm werden durch einen Stöber-Prozess synthetisiert. Die spezifische Oberfläche der rehydroxylierten **SiO₂@OH** Partikel wird auf $21.2 \text{ m}^2/\text{g}$ berechnet (BET Modell,^[90]Abbildung 4.3-c). Für die weitere Modifizierung der Oberfläche werden die **SiO₂@OH** Partikel in Toluol suspendiert und mit

(APTES) zur Reaktion gebracht (Schema 4.2-I). Die neuen $\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikeln werden mit Hilfe der Elementaranalyse (EA, Tabelle 5.5), ^{29}Si -CP/MAS-Spektroskopie (Abbildung 5.3) und DRIFT-Spektren (Abbildung 5.4) charakterisiert (Experimenteller Teil-5.3.4).



Schema 4.2 Synthese der $\text{SiO}_2@\text{PEG1@NH}_2$, $\text{SiO}_2@\text{PEG2@NH}_2$ und $\text{SiO}_2@\text{PEG3@NH}_2$ Kern-Schale-Partikel.

In der weiteren Synthese werden $\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikel mit einem Initiator für ATRP durch Anbindung von α -Bromisobutyrylbromid (BIBB) umgewandelt, wodurch sich $\text{SiO}_2@\text{Br}$ Partikel bilden (Schema 4.2-II). Ausgehend von den terminalen Bromfunktionen werden an der Oberfläche der $\text{SiO}_2@\text{Br}$ Partikel drei verschiedene Blockpolymer-Ketten in zwei Schritten aufgebaut (Schema 4.2-III, IV). Im ersten Syntheseschritt werden $\text{SiO}_2@\text{Br}$ Partikel mit je 0.18, 1.80 und 18.0 mmol/g Polyethylenglycolmethylethermethacrylat (Monomer A, PEGMEMA) durch Regeneration des Aktivators durch Elektronentransfer Atom radikalische

Polymerisation (AGET ATRP) zur Reaktion gebracht. Dadurch bilden sich die drei Materialien **SiO₂@PEG1**, **SiO₂@PEG2** und **SiO₂@PEG3**, die sich durch ihre unterschiedlich langen *poly*-PEGMEMA-Ketten (n_1 , n_2 und n_3) auf den Silicaoberflächen unterscheiden. Alle Partikel werden mit Hilfe der Dialyse von nicht polymerisiertem Monomer A getrennt. Im zweiten Schritt werden die Suspensionen der entsprechenden Partikel **SiO₂@PEG1**, **SiO₂@PEG2** und **SiO₂@PEG3** mit 2-Aminoethylmethacrylat-Hydrochlorid (AEMA, Monomer B) wieder durch AGET ATRP zur Reaktion gebracht. Da nur die Endgruppen in Aminofunktionen umgewandelt werden sollen, werden bei allen Materialien immer 0.18 mmol/g an Monomer B eingesetzt (Schema 4.2-IV). Die neuen Partikel (**SiO₂@PEG1@NH₂**, **SiO₂@PEG2@NH₂** und **SiO₂@PEG3@NH₂**) werden mit Hilfe der Dialyse gereinigt und anschließend lyophilisiert. Die Abwesenheit von nicht polymerisierten Monomer-Einheiten wird mittels ¹H-NMR Spektroskopie belegt.

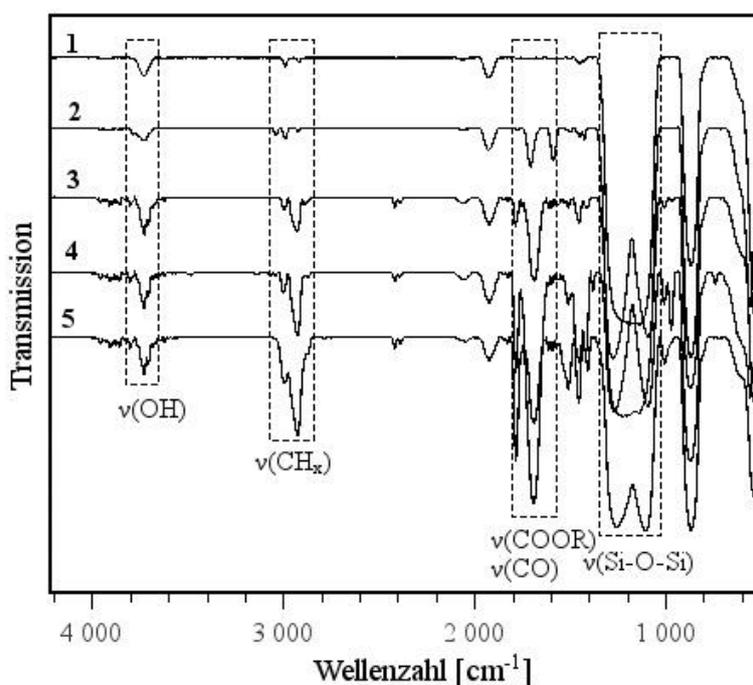


Abbildung 4.4 DRIFT Spektren der **SiO₂@NH₂** (1), **SiO₂@Br** (2), **SiO₂@PEG1@NH₂** (3), **SiO₂@PEG2@NH₂** (4) und **SiO₂@PEG3@NH₂** (5) Partikel.

Tabelle 4.1 Zuordnung der DRIFT-Spektren.

| Zuordnung | Wellenzahl [cm^{-1}] | | | |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | SiO₂@ Br | @PEG1@ NH₂ | @PEG2@ NH₂ | @PEG3@ NH₂ |
| v(OH) | 3795 | 3739 | 3785 | 3795 |
| v(CH_x) | 2896-3086 | 2845-3035 | 2848-3103 | 3059-2845 |
| v(NHC=O) | 1701 | 1694 | 1695 | 1698 |
| v(COOR) | | 1786 | 1786 | 1786 |
| v(Si-O-Si) | 1053-1347 | 1382-1029 | 1338-1039 | 1385-1028 |

Die DRIFT-Spektren (Abbildung 4.4, Tabelle 4.1) bestätigen die Anbindung des BIBB durch die Beobachtung der Schwingung der neu geknüpften Amidbindung im Bereich von 1659-1750 cm^{-1} . Darüber hinaus nehmen die Intensitäten der CH_x-Schwingungen zwischen 2883 und 2995 cm^{-1} zu. Die Anbindung der Polymerketten auf der Silicaoberfläche kann durch die charakteristische Schwingungen der CH_x-Banden im Bereich von 2911-3086 cm^{-1} sowie bei 1899-1688 cm^{-1} , welche der Esterbande der Acrylats und des PEG zuzuordnen wird, belegt werden. Um Rückschlüsse auf die Polymerkettenlänge ziehen zu können, kann entweder die Intensität der CH_x-Valenzschwingung bei 2911 bis 3086 cm^{-1} oder die COOR Schwingungsbande bei 1732 cm^{-1} in das Verhältnis zur Intensität der asymmetrischen Si-O-Si Schwingung bei 1217-1033 cm^{-1} gesetzt werden. Dieses Verhältnis vergrößert sich kontinuierlich von **SiO₂@PEG1@NH₂** über **SiO₂@PEG2@NH₂** zu **SiO₂@PEG3@NH₂** Partikel.

Die Anzahl der Funktionellengruppen an der Oberfläche der Hybridpartikel wird mittels Elementaranalyse abgeschätzt.^[103] Für die **SiO₂@OH** Partikel wurde nach dem Zhuravlev-Modell 4.9 Silanolgruppen pro nm^2 genommen, wovon nur die Hälfte funktionalisiert werden kann.^[104] Da der Stickstoffgehalt an der Nachweisgrenze liegt, werden nur die Kohlenstoffwerte zur Berechnung herangezogen. Die Oberflächenkonzentrationen (Γ_{Ligand}) von Amino- und Bromfunktionen für die **SiO₂@NH₂** und **SiO₂@Br** Partikel können mit Hilfe der Differenzen der jeweiligen Kohlenstoffwerte (C^* %) von den entsprechenden Ausgangsmaterialien abgeschätzt werden (Gl. 4.1, Tabelle 4.2). Als Grundlage für die Berechnung der Dichte an Ligand pro nm^2 ($\alpha_{\text{Ligand}}/\text{nm}^2$) dient die spezifische Oberfläche (A_{BET}) der **SiO₂@OH** Partikel von 20.2 m^2/g (Gl. 4.2). Nach der Modifizierung der Oberfläche mit APTES werden für die **SiO₂@NH₂** Partikel eine Liganden-Dichte von 2.5 Aminogruppen pro nm^2 berechnet. Diese bedeutet, dass 51 % der OH-Gruppen mit APTES reagiert haben. Nach

der Acylierung der Aminofunktionen mit BIBB können 1.7 Bromfunktionen an der Oberfläche von **SiO₂@Br** berechnet werden. Demnach haben 68 % der Aminogruppen mit BIBB reagiert und wurden in ATRP-Initiatoren transformiert. Für die Polymer-modifizierte Kern-Schale Partikel stimmen die Ergebnisse mit den Ergebnissen aus den DRIFT-Spektren überein. Je mehr Monomer dem Reaktionsgemisch zugegeben wird, desto höher werden die prozentualen Kohlenstoffanteile. Trotzdem nimmt die Ausbeute mit steigender Menge an Monomer ab. Es wird eine Ausbeute für **SiO₂@PEG1@NH₂** von 21.6, für **SiO₂@PEG2@NH₂** von 6.8 und für **SiO₂@PEG3@NH₂** von 1.1 % berechnet.

$$\Gamma_{\text{Ligand}} = \frac{C^* \%}{100 \cdot n_C \cdot M_C} \left[\frac{\text{mol}}{\text{g}} \right] \quad \text{Gl. 4.1}$$

n_C = Anzahl an Atomen, M_C = Atomgewicht.

$$\alpha_{\text{Ligand}} = \frac{\Gamma_{\text{Ligand}} \cdot N_A}{A_{\text{BET}} \cdot 10^{18}} \left[\frac{\text{Ligand}}{\text{nm}^2} \right] \quad \text{Gl. 4.2}$$

Tabelle 4.2 Die Auswertungen des Kohlenstoffanteils aus der Elementaranalyse.

| Partikel | C [%] | C ^{*(a)} [%] | Γ_{Ligand} [mmol/g] | $\alpha_{\text{Ligand}}/\text{nm}^2$ | $\alpha_{\text{Ligand}}/\alpha_{\text{OH}}$ [%] | DP | $M_{n,\text{theo}}$ |
|--|----------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|------|---------------------|
| SiO₂@NH₂ | 0.45 | 0.34 | 0.09 | 2.5 | 51 | | |
| SiO₂@Br | 0.77 | 0.32 | 0.06 | 1.7 | 34 | | |
| SiO₂@PEG1@NH₂ | 1.95 | 1.18 | 0.03 | | | 0.65 | 325 |
| SiO₂@PEG2@NH₂ | 4.49 | 3.72 | 0.12 | | | 2.06 | 1030 |
| SiO₂@PEG3@NH₂ | 7.16 | 6.39 | 0.21 | | | 3.55 | 1775 |

^(a) $C^*(\text{@NH}_2) = C(\text{@NH}_2) - C(\text{@OH})$, $C^*(\text{@Br}) = C(\text{@Br}) - C(\text{@NH}_2)$.

Für die unterschiedlichen Polymer-Kettenlängen an den Oberflächen der **SiO₂@PEG1@NH₂**, **SiO₂@PEG2@NH₂** und **SiO₂@PEG3@NH₂** werden mit Gl. 4.3 die entsprechenden theoretischen Polymerisationsgrade (*degree of polymerisation*, DP) abgeschätzt (Tabelle 4.2). Da das Molekulargewicht des Monomers A (~ 500) im Vergleich des zu Monomer B (165.62) deutlich größer ist und die eingesetzte Menge des Monomers B bei allen Reaktionen gleich war (0.18 mmol/g), wird die Masse des Monomers B während der theoretischen Berechnungen vernachlässigt. Mit Hilfe der Gl. 4.4 kann daraus das theoretische Zahlenmittel der Molmasse ($M_{n,\text{theo}}$) der Polymerketten an der entsprechenden Silicaoberfläche abgeschätzt werden. Es

wird ein Zahlenmittel der Molmasse für $\text{SiO}_2@\text{PEG1}@\text{NH}_2$ von 325, für $\text{SiO}_2@\text{PEG2}@\text{NH}_2$ von 1030 und für $\text{SiO}_2@\text{PEG3}@\text{NH}_2$ von 1775 berechnet (Tabelle 4.2).

$$\text{DP} = \frac{\Gamma_{\text{Monomer A}}}{\Gamma_{\text{Br}}} \quad \text{Gl. 4.3}$$

$\Gamma_{\text{Monomer A}}$ = Die Menge des polymerisierten Monomers A pro Gramm Partikel, Γ_{Br} = die Menge der Bromfunktionen pro Gramm Partikel.

$$M_{n,\text{theo}} = \text{DP} \cdot M_{\text{Monomer A}} \quad \text{Gl. 4.4}$$

$M_{n,\text{theo}}$ = Theoretische Molekulargewicht der Polymerketten an der Silicaoberfläche,
 $M_{\text{Monomer A}}$ = Zahlenmittel der Molekulargewicht von Makromonomer PEGMEMA

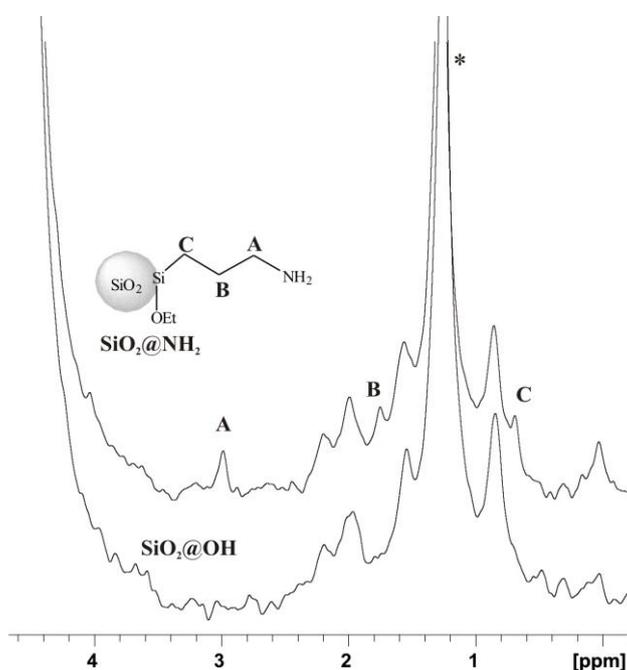


Abbildung 4.5 ^1H -HRMAS-NMR-Spektren der $\text{SiO}_2@\text{OH}$ und $\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikel (* Hintergrundsignal).

In den ^1H -HRMAS-NMR-Spektren (Abbildung 4.5) sind die charakteristischen drei Signale für das angebundene APTES bei 2.9, 1.7 und 0.7 ppm der $\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikel zu erkennen. Die Intensitäten der entsprechenden Signale für die zentrale PEG-Einheit bei 3.7 ppm nimmt von $\text{SiO}_2@\text{PEG1}@\text{NH}_2$ über $\text{SiO}_2@\text{PEG2}@\text{NH}_2$ zu $\text{SiO}_2@\text{PEG3}@\text{NH}_2$ zu (Abbildung 4.6). Die Analysen stimmen mit den Ergebnissen aus den DRIFT-Spektren und den Elementaranalysen überein. Das charakteristische Signal für Aminogruppen wird bei 9.6 ppm für das Monomer B erhalten, welches ein Hinweis für die erfolgreiche Blockpolymerisation auf der Silicaoberfläche ist. Da die Messungen in D_2O durchgeführt wurden und die Wasserstoffprotonen der

Aminogruppen leicht mit dem Deuterium des Wassers austauschen, ist es schwierig das Monomeren Verhältnis A zu B für die Partikel zu bestimmen.

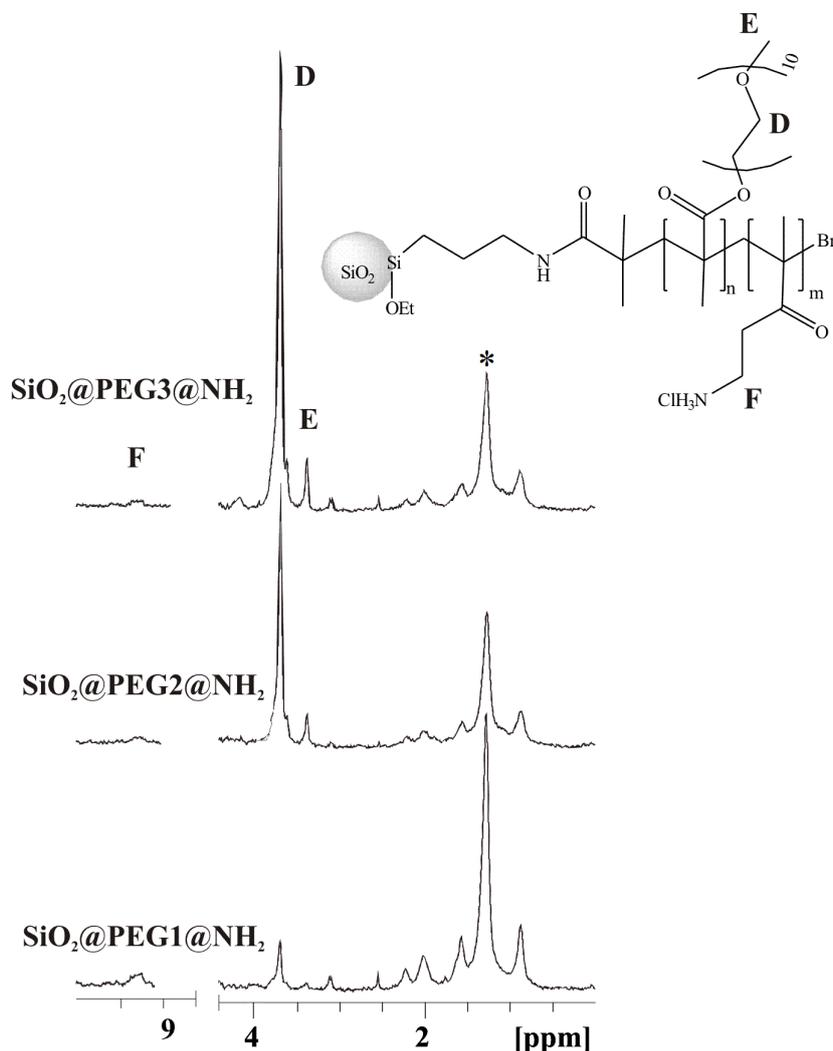


Abbildung 4.6 ¹H-HRMAS-NMR-Spektren der SiO₂@PEG1@NH₂, SiO₂@PEG2@NH₂ und SiO₂@PEG3@NH₂ Partikel (* Hintergrundsignal).

Die REM- und RTEM-Aufnahmen zeigen den Unterschied zwischen Polymerfunktionalisierten SiO₂@PEG1@NH₂, SiO₂@PEG2@NH₂ und SiO₂@PEG3@NH₂ Partikel (Abbildung 4.7). Aus der Abbildung 4.7-a ist zu sehen, dass die SiO₂@PEG1@NH₂ Partikel ohne interpartikuläre Verklebungen vorliegen. Dies kann auf die kleine Polymer-Schale an der Silicaoberfläche zurückgeführt werden. Aus Abbildung 4.7-b kann eine Dicke für Polymerschale der SiO₂@PEG1@NH₂ Partikel von 4 nm abgeschätzt werden. In der Abbildung 4.7-c ist deutlich zu erkennen, dass die Tentakel des Polymers der SiO₂@PEG2@NH₂ Partikel interpartikulär wechselwirken und Polymerfäden ausbilden. Es kann eine Dicke für Polymerschale von 7 nm abgeschätzt werden (Abbildung 4.7-d). Die

SiO₂@PEG3@NH₂ Partikel bilden im Vergleich zu **SiO₂@PEG2@NH₂** Partikel so starke interpartikuläre Wechselwirkungen, dass die Partikel sich in hexagonalen Schichten anordnen. Die Partikel sind sphärisch, die Schichtdicke der weichen Polymerschale steigt auf 19 nm (Abbildung 4.7-f). Mit der Schichtdicke nehmen die interpartikulären Wechselwirkungen zu.

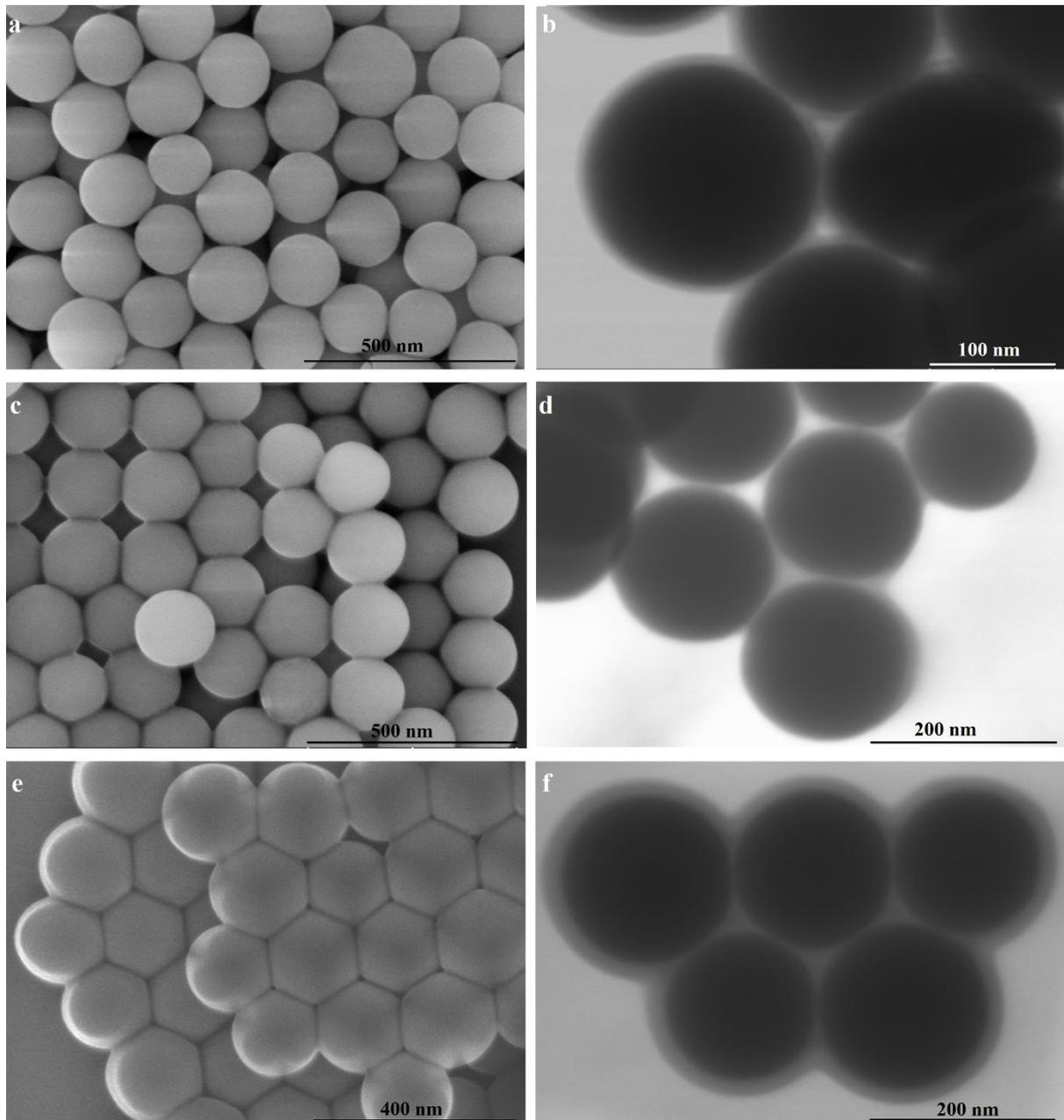


Abbildung 4.7 REM- und RTEM-Aufnahmen der **SiO₂@PEG1@NH₂** (a, b) **SiO₂@PEG2@NH₂** (c, d) und **SiO₂@PEG3@NH₂** Partikel (e, f).

Für die rehydroxylierten **SiO₂@OH** Partikel wird ein hydrodynamischer Durchmesser von 211 nm bestimmt. Da die Oberfläche der **SiO₂@OH** Partikel mit OH-Gruppen belegt ist wird ein negatives Zeta-Potential erhalten. Nach der Modifizierung der Oberfläche mit APTES wird

die Oberfläche der Silicapartikel deutlich positiver. Durch die Modifizierung der Oberfläche mit verschiedenen Polymerkettenlängen wird die Oberfläche mit steigende Polymer-Schale negativer geladen. Dies lässt die unterschiedlichen Verhältnisse der leicht negativer geladenen Monomere A^[105,106] zu den positiv geladenen Monomer B zurückführen. Nach der Anbindung des Polymers an die Oberfläche nimmt der hydrodynamische Durchmesser zu. Hingegen nimmt der PDI-Wert aus den DLS-Messung von **SiO₂@PEG1@NH₂** über **SiO₂@PEG2@NH₂** nach **SiO₂@PEG3@NH₂** ab. Offensichtlich beeinflusst die zunehmende Polymer-Schale die Stabilität der Partikel in den wässrigen Lösungen.

Tabelle 4.3 Hydrodynamische Durchmesser und Zeta Potentiale der Partikel im Wasser.

| Probe | D [nm] | PDI | M | ζ [mV] |
|--|--------|------|-------|--------|
| SiO₂@OH | 211 | 0.14 | Mono | -3.9 |
| SiO₂@NH₂ | 220 | 0.34 | Mono | 12.8 |
| SiO₂@PEG1@NH₂ | 230* | 0.48 | Multi | 4.1 |
| SiO₂@PEG2@NH₂ | 255* | 0.35 | Multi | 0.5 |
| SiO₂@PEG3@NH₂ | 252 | 0.14 | Mono | -1.9 |

(*) Ausgewertet über die Partikelvolumen.

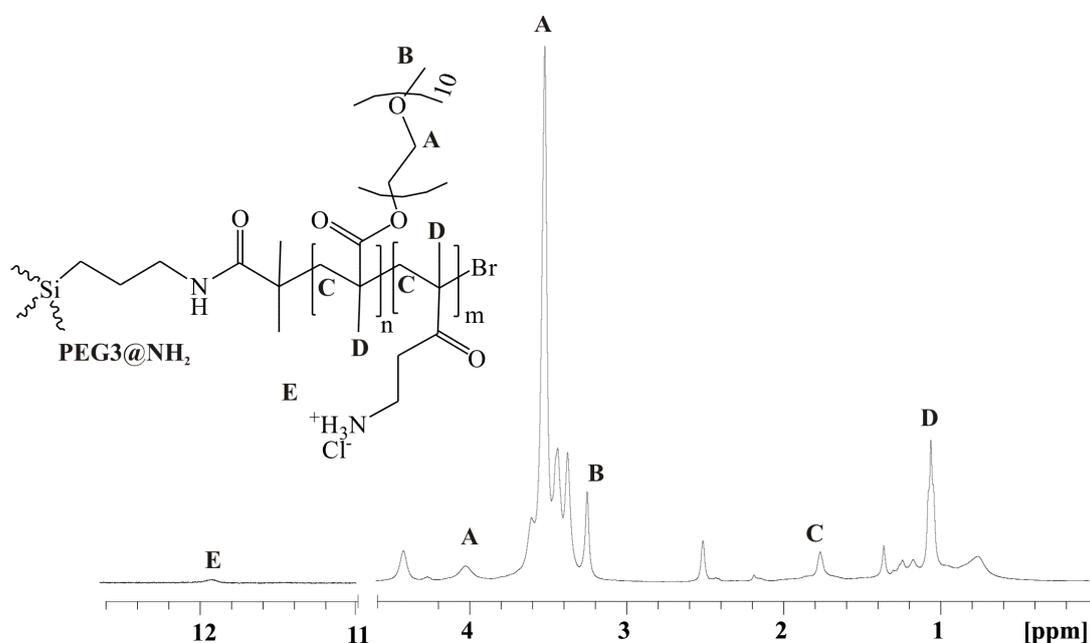


Abbildung 4.8 ¹H-NMR-Spektrum von **PEG3@NH₂** in DMSO.

Für weitere Charakterisierungen werden die Polymerketten von der Oberfläche der **SiO₂@PEG3@NH₂** Partikel abgespalten. Dazu wird der Silica Kern mit HF-Lösung (5 %) zerstört, wodurch die Homopolymeren **PEG3@NH₂** entstehen. Die Ablösung der Polymerketten vom Silica-Kern bei den **SiO₂@PEG1@NH₂** und **SiO₂@PEG2@NH₂** Partikeln führte zu keinen vernünftigen Ergebnissen, da mit abnehmender Polymer-Schale die Extraktion auf Grund des zu geringen Polymeranteils nicht mehr möglich war. Die charakteristischen ¹H-NMR-Signale von **PEG3@NH₂** werden zwischen 3.3 und 4.5 ppm erhalten (Abbildung 4.8). Die Protonenresonanz bei 1.7 ppm kann den CH₂-Gruppen der Kette und die bei 1.0 den Methylgruppen des Methacrylats zugeordnet werden. Das erhaltene ¹H-NMR-Spektrum in Lösung stimmt gut mit ¹H-HRMAS-NMR-Spektrum der **SiO₂@PEG3@NH₂** Partikel überein (Abbildung 4.6).

Um die Zahlenmittel (M_n) und Massenmittel (M_w) der Molmassen der **PEG3@NH₂**-Homopolymeren und die Verteilung der Molekulargewichte (PDI, M_w/M_n) der Homopolymeren zu bestimmen, werden die **PEG3@NH₂**-Polymere mittels Gelpermeations-Chromatographie (GPC) untersucht (Tabelle 4.4). Der Mittelwert für M_n ist fast um das 247-fache größer als $M_{n,theo}$, der aus dem Kohlenstoffanteil der Elementaranalyse berechnet wurde (Tabelle 4.2). Für die Berechnung von $M_{n,theo}$ wurde die Polymermasse durch die Anzahl der Bromfunktionen geteilt (Gl. 4.3). Dies führt zu einem niedrigen Polymerisationsgrad, da nicht alle Bromfunktionen an der Oberfläche für die ATRP zu Verfügung stehen und abreagieren.^[107] An den Bromfunktionen, an welchen eine Polymerisation initiiert wird, wachsen die Ketten jedoch so lange weiter, wie Monomere in der Reaktionslösung vorhanden sind. Aus dem Verhältnis von $M_n/M_{n,theo}$ kann die Konzentration der „aktiven“ Br-Einheiten zu 0.24 $\mu\text{mol/g}$ abgeschätzt werden. Trotz der geringen Belegung wird eine gute Verteilung der Molmassen (M_w/M_n , PDI) von 1.13 bestimmt. Dieses weist auf eine gute Verteilung der Monomeren zwischen Aktiven-Spezies (freie Radikale) während der ATRP hin.^[42] Offensichtlich sind die Reaktionsbedingungen für das Kettenwachstum sehr gut, während die Bedingungen zur Aktivierung möglichst vieler Bromfunktionen optimiert werden muss.

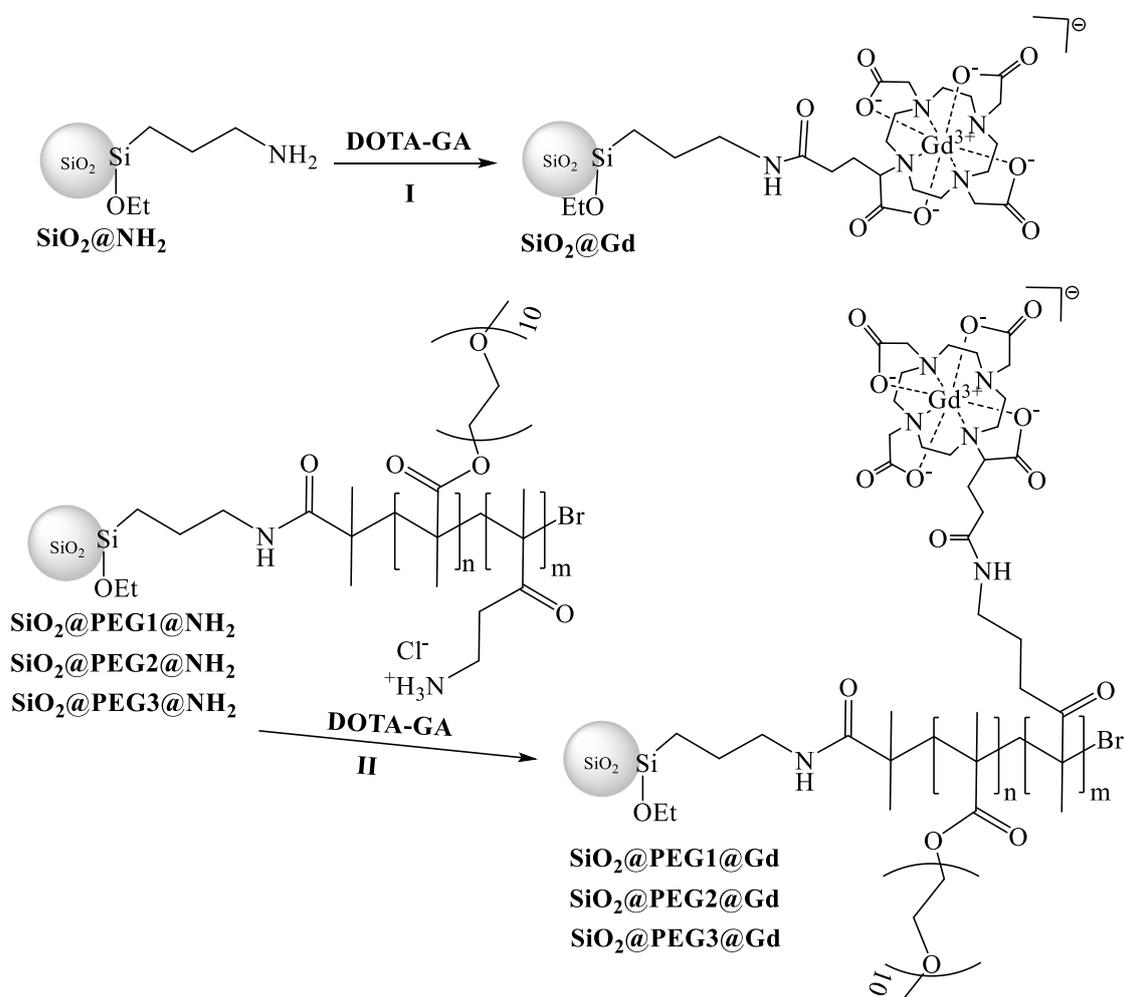
Tabelle 4.4 Experimentelle Daten aus GPC-Analyse.

| Probe | $M_{n,theo}^{(a)}$ | M_n | M_w | DP | PDI(M_w/M_n) |
|----------------------------|--------------------|--------|--------|-----|------------------|
| PEG3@NH₂ | 1775 | 439775 | 500146 | 879 | 1.13 |

^(a) wurde aus Kohlenstoffanteil von Elementaranalyse berechnet.

4.2.1.2 Anbindung des MRT-Kontrastmittels Gd[DOTA-GA] an die PEG-beschichteten Kern-Schale-Partikel

Das säurefunktionalisierte MRT-Kontrastmittel **Gd[DOTA-GA]** wird über die Aminogruppen an der Oberfläche der Hybridpartikel **SiO₂@PEG1@NH₂**, **SiO₂@PEG2@NH₂** und **SiO₂@PEG3@NH₂** mit Hilfe einer Peptid-Synthese angebunden (Schema 4.3). Zum Vergleich wird **Gd[DOTA-GA]** auch auf APTES-funktionalisierte Silicapartikel (**SiO₂@NH₂**) immobilisiert (Schema 4.3-I). Die neuen Gd(III)-modifizierten Materialien **SiO₂@Gd**, **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** werden mittels Dialyse gereinigt, um die Hybridpartikel von nicht chemisch angebundenen **Gd[DOTA-GA]** zu befreien. Das Fehlen der freien Gd(III)-Ionen wird durch den Xylenol-Test bestätigt.^[108]



Schema 4.3 Synthese der **SiO₂@Gd**, **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** Partikel.

Die Konzentrationen des angebundenen Gadoliniums an die Oberfläche der Hybridpartikel werden durch Messung des *bulk magnetic susceptibility shifts* (BMS-Messung) bestimmt.^[109]

Dazu werden die Partikel in konzentrierter Salpetersäure erhitzt, um die im Chelatkomplex eingeschlossenen Gd(III)-Ionen zu befreien. Die Konzentration der Gd(III)-Ionen wird durch die Differenz der chemischen Verschiebungen von *tert*-Butanol mit und ohne Gd(III)-Ionen bestimmt (Gl. 4.5). Für die **SiO₂@Gd** Partikel wird eine Gd(III)-Konzentration von 54.6 μmol/g berechnet, die mit in der Literatur beschriebenen Materialien übereinstimmt (Tabelle 4.5).^[110] Hingegen werden für Polymer-modifizierte Kern-Schale-Partikel **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** deutlich geringere Gd(III)-Konzentrationen bestimmt.

$$[\text{Gd}] = \left(\frac{2.84}{7.94}\right)^2 \frac{3\Delta_x T}{4\pi} \quad \text{Gl. 4.5}$$

[Gd] = die Konzentration von Gadolinium [mmol/L], T = Absolute Temperatur [K], Δ_x = die chemische Verschiebung [ppm]

Tabelle 4.5 Gadolinium-Gehalt in der **SiO₂@Gd**, **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** Partikel.

| Probe | Γ _{Gd} [μmol/g] | α _{Gd} /nm ² | α _{Gd} /α _{OH} [%] |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| SiO₂@Gd | 54.6 | 1.5 | 31.6 |
| SiO₂@PEG1@Gd | 13.6 | 0.3 | 7.7 |
| SiO₂@PEG2@Gd | 11.3 | 0.3 | 6.5 |
| SiO₂@PEG3@Gd | 15.9 | 0.4 | 9.1 |

Tabelle 4.6 Hydrodynamische Durchmesser und Zeta-Potentiale von **Gd[DOTA-GA]** modifizierte Partikel im Wasser.

| Probe | D [nm] | M | PDI | ζ [mV] | Δζ [mV] ^a |
|--------------------------------|------------------|-------|-------|--------|----------------------|
| SiO₂@Gd | 214 | Mono | 0.166 | 0.7 | - 12.1 |
| SiO₂@PEG1@Gd | 220 [*] | Multi | 0.320 | - 5.8 | - 9.9 |
| SiO₂@PEG2@Gd | 250 [*] | Multi | 0.665 | - 1.5 | - 2.0 |
| SiO₂@PEG3@Gd | 297 [*] | Multi | 0.669 | - 5.5 | - 3.6 |

(*) Ausgewertet über die Partikelvolumen.

(^a) Die Abnahme der Zeta-Potentiale von den entsprechenden Ausgangsmaterialien.

Als Folge der negativ geladenen Gd(III)-Komplexe nehmen die Zeta-Potentiale aller Materialien ab (Tabelle 4.6). Die Abnahme der Zeta-Potentiale für **SiO₂@Gd** und **SiO₂@PEG1@Gd** ist deutlich größer als die für die Materialien mit den dickeren PEG-Hüllen

(**SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd**). Offensichtlich wird wegen der dickeren Polymerschale die negative Ladung der Gd(III)-Komplexe besser kompensiert.

Die hydrodynamischen Durchmesser der **SiO₂@Gd** Partikel wird von 214 nm bestimmt, welches mit hydrodynamischer Durchmesser der **SiO₂@NH₂** Partikel übereinstimmt (Tabelle 4.3). Für die **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** Partikel wird eine multimodale Größenverteilung mit einem höheren PDI beobachtet.

4.2.1.3 Messung der longitudinalen Relaxivität

Die longitudinalen Relaxationszeiten (T_1) der Gd(III)-modifizierten Partikel **SiO₂@Gd**, **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd** sowie des Gadoliniumkomplexes **Gd[DOTA-GA]** wurden durch Inversion-Recovery-Experimente bestimmt (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7 Die longitudinale Relaxivität der Gd(III)-modifizierte Proben.

| Probe | NMR | | | MRT | |
|--------------------------------|-----------|--|-------------------|-----------|--|
| | T_1 [s] | r_1 [$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$] | Δr_1 [%]* | T_1 [s] | r_1 [$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$] |
| Gd[DOTA-GA] | 0.032 | 3.302 | | | |
| SiO₂@Gd | 1.040 | 2.935 | - 11.11 | 4.477 | 0.409 |
| SiO₂@PEG1@Gd | 1.529 | 3.434 | 3.8 | 3.472 | 2.117 |
| SiO₂@PEG2@Gd | 0.364 | 17.365 | 425 | 1.639 | 5.399 |
| SiO₂@PEG3@Gd | 1.751 | 2.565 | - 22 | 4.368 | 1.439 |

(*) Die prozentuale Änderung der Relaxation im Vergleich zu freien **Gd[DOTA-GA]**.

Durch die Anbindung von **Gd[DOTA-GA]** an die Silicaoberfläche von **SiO₂@NH₂** nimmt die Relaxivität um 11.1 % ab. Die Abnahme der Relaxivität für die **SiO₂@Gd** Partikel ist unerwartet, weil in vorherigen Arbeiten durch die Anbindung der **Gd[DOTA-GA]** an die Oberfläche der Silica-Nanopartikel (130 nm) eine Zunahme der Relaxivität beobachtet wurde.^[103,110,111] Offensichtlich wird die Messungen wegen die Präzipitation der **SiO₂@Gd** Partikel verfälscht (Abbildung 4.9). Dies stimmt mit dem geringen Zeta-Potential überein (Tabelle 4.3). Nach der Anbindung von **Gd[DOTA-GA]** an die Silicaoberfläche über die PEG-Ketten wird eine Änderung der Relaxivität in Abhängigkeit der Kettenlänge beobachtet. Interessanterweise steigen die Relaxivitäten der **SiO₂@PEG1@Gd** und **SiO₂@PEG2@Gd** Partikel um 3.8 beziehungsweise 425 % während die der **SiO₂@PEG3@Gd** Partikel um 22 % sinkt. Offensichtlich weisen die **SiO₂@PEG2@Gd** Partikel die optimale Dicke der Polymer-

Schale auf, die die Kontrasteffizienz von **Gd[DOTA-GA]** positiv beeinflusst (Abbildung 5.1). Hingegen beeinträchtigt eine zu dicke PEG-Schale wie am Beispiel der **SiO₂@PEG3@Gd** Partikel die Kontrasteffizienz. Ähnliches Verhalten von PEG-modifizierten Gd(III)-Kontrastmitteln wurde auch von *Double et al.* berichtet.^[112] Auch sie beobachten, dass kurze PEG-Einheiten zu besseren Relaxivitäten führen als lange. Dieses Verhalten wurde auf die bessere Wechselwirkung der langen PEG-Ketten mit den Gd(III)-Komplexen zurückgeführt.

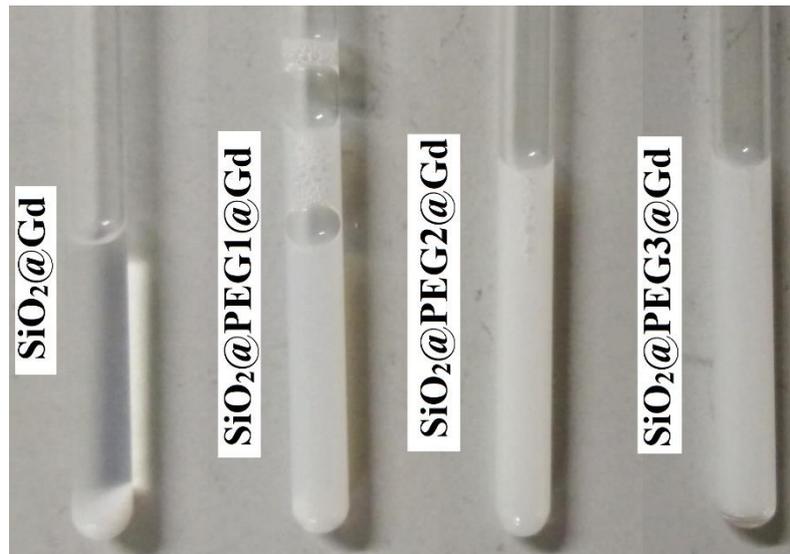


Abbildung 4.9 Fotografie der Gd(III)-modifizierten Partikel in wässriger Lösung nach der Aufnahme der T₁-Spektren.

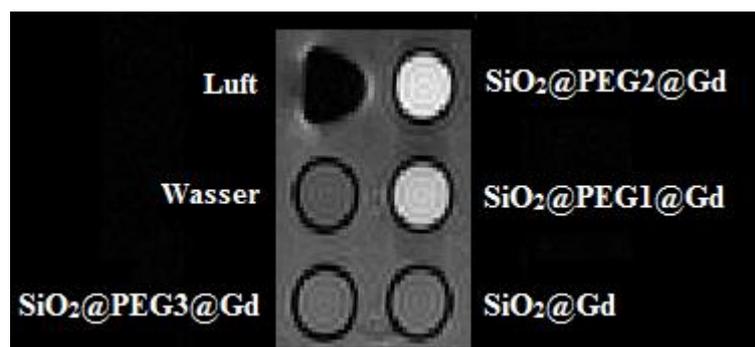


Abbildung 4.10 MRT-Aufnahme von Gd(III)-modifizierte Partikel.

Die longitudinale Relaxationszeit der Gd(III)-modifizierte Hybridpartikel wurde auch mit klinischen Scannern bei 3 T (123 MHz) gemessen (Tabelle 4.7, Abbildung 4.10). Da die Experimente bei verschiedenen Feldstärken durchgeführt wurden unterschieden sich die r_1 -Werte der MRT-Messungen deutlich von den r_1 -Werten, die mittels NMR-Spektroskopie gemessen wurden. Trotzdem bleibt die Tendenz der Änderung der Kontrasteffizienz erhalten

(Abbildung 4.11). Die **SiO₂@PEG2@Gd** Partikel besitzen die beste Kontrasteffizienz im Vergleich zu den **SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG3@Gd** und **SiO₂@Gd** Partikel.

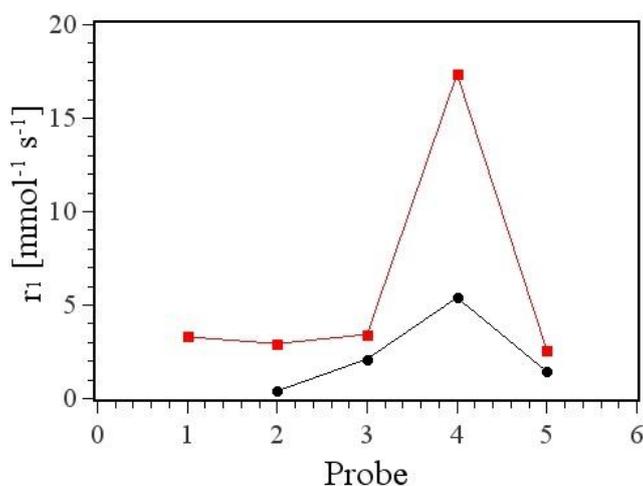


Abbildung 4.11 Die Änderung der longitudinalen Relaxation von Gd(III)-modifizierte Proben **Gd[DOTA-GA]** (1), **SiO₂@Gd** (2), **SiO₂@PEG1@Gd** (3), **SiO₂@PEG2@Gd** (4) und **SiO₂@PEG3@Gd** (5) mittels NMR-Spektroskopie (400 MHz (■)) und MRT (123 MHz (●)).

4.2.1.4 Schlussfolgerung

In einem Mehrschrittverfahren lassen sich mit PEG-modifizierte Kern-Schale-Partikel unterschiedlicher Schalendicke aufbauen. Die Silicapartikel werden über eine „grafting from“ Methode in einer PEG-Schale umhüllt und über eine Block-Polymerisation mit Amino-Gruppen modifiziert. Die Silica- und Polymeroberflächen werden mit MRT-Kontrastmittel **Gd[DOTA-GA]** funktionalisiert. Alle hergestellten Partikel werden mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Methoden charakterisiert. Es wurde festgelegt, dass es schwierig ist die Polymerisation an der Silicaoberfläche zu steuern. Obwohl die Dicke der Polymer-Schale sich mit der Menge des zugegebenen Monomers einstellen lässt, sinkt die Polymerisations-Ausbeute mit steigender Menge des Monomers unter gleichen Reaktionsbedingungen. Die auf der Silicaoberfläche angebundene ATRP-Initiatoren (Bromfunktionen) nehmen nicht gleichmäßig an der Polymerisation teil. Deswegen wachsen zu lange Polymerketten an den Bromfunktionen, an welchen eine Polymerisation initiiert wird. Für die Aktivierung von mehreren Bromeinheiten während der ATRP müssen die Reaktionsbedingungen noch optimiert werden.

Die Wirkung der PEG-Hülle auf die Kontrasteffizienz von **Gd[DOTA-GA]** wurde untersucht. Es wurde festgelegt, dass die PEG-Hülle bis zu einer bestimmten Schalen-Dicke den Wasseraustausch beschleunigt und somit die Kontrasteffizienz der MRT-Kontrastmittel erhöht.

Für die **SiO₂@PEG2@Gd** Partikel wurde eine Zunahme der Kontrasteffizienz um 425 % im Vergleich zu freien Komplexen (**Gd[DOTA-GA]**) erhalten. Die Modifizierung der dickeren PEG-Hülle mit **Gd[DOTA-GA]** führt zu Abnahme der Kontrasteffizienz. Es kann davon ausgegangen werden, dass es eine kritische Anzahl von PEG-Einheiten gibt. Bei den Komplexen mit längeren PEG-Einheiten die Sauerstoffatome mit Gd(III)-Zentrum wechselwirken und dadurch die gebundenen Wassermoleküle verdrängen.

4.2.2 Synthese des Silica-beschichteten CT-Kontrastmittel (1. Schale)

4.2.2.1 Synthese von Cs₂W₆I₁₄@SiO₂ Partikeln

Als Kontrastmittel für CT werden die Nanocluster von Cs₂[W₆I₁₄] vorgeschlagen.^[113] Da diese Verbindung aus zwei Cäsium-, sechs Wolfram- und 14 Iod-Atomen besteht, sollte sie sehr gut als Kontrastmittel für die CT geeignet sein.^{[57],[59]} Diese Verbindung ist an der Luft stabil und kann in polaren organischen Lösungsmitteln als Präkursor, bestehend aus Cs²⁺ Kationen und dem oktaedrischen anionischen Cluster [W₆I₁₄]²⁻, dienen. Die anionischen Cluster [W₆I₁₄]²⁻ bestehen aus sechs Wolfram-Einheiten (W₆), die mit acht Iod-Liganden in der inneren Sphäre (I₈ⁱ) und mit sechs Iod-Liganden in der äußeren Sphäre (I₆^ä) umgeben sind [(W₆I₈ⁱ)I₆^ä]²⁻ (Abbildung 4.12). Aus kristallographischen Untersuchungen kann ein Durchmesser von ca. 1 nm für Cs₂[W₆I₁₄] bestimmt werden.^[113]

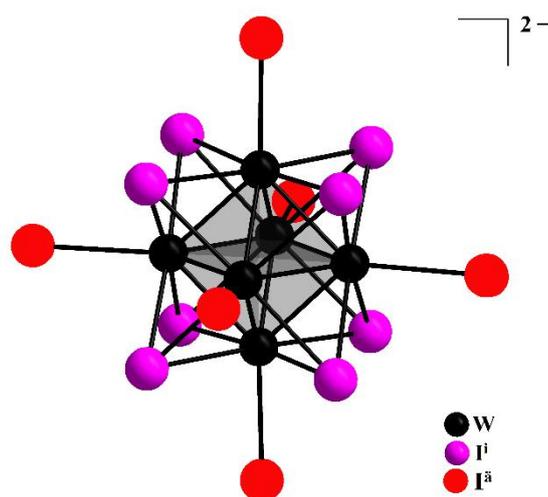


Abbildung 4.12 [(W₆I₈ⁱ)I₆^ä]²⁻ (anionische) Cluster in Cs₂[W₆I₁₄].

Die lumineszenzspektroskopischen Untersuchungen haben gezeigt, dass Cs₂[W₆I₁₄] eine breite Emissionsregion im Rot und Nahinfrarot (550-900 nm) überdeckt,^[113] welche eine praktische Bedeutung für biotechnologische Anwendungen hat.^[114] Jedoch sind die

Lumineszenzeigenschaften von $\text{Cs}_2[\text{W}_6\text{I}_{14}]$ bei Anwesenheit von Sauerstoff eingeschränkt, da der Sauerstoff durch Mitwirkung der Cluster Singulett-Sauerstoff bildet.^[115] Um bei einer biologischen Anwendung den Sauerstoff von den Clustern fernzuhalten und ionische Diffusion oder Ligandenaustausch der äußeren Sphäre zu vermeiden ist es sinnvoll, die Cluster in eine inerte Matrix wie Silica, einzukapseln. Dafür muss der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Cluster in Wasser gelöst werden, damit ein Sol-Gel-Prozess durchgeführt werden kann. Die Nanocluster sind schwer löslich und können nur in einer Mischung aus Ethanol/Wasser (EtOH/H₂O, V/V, 1/1) mit einem pH-Wert von 2 gelöst werden. Um den Ligandenaustausch in der äußeren Sphäre einzuschränken, wird der pH-Wert der Lösung mittels einer Iodwasserstoff-Lösung eingestellt. Mit einer dynamischen Lichtstreuungsmessung (DLS) wird in diesem Medium eine hydrodynamische Größe für $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ von 3.13 nm bestimmt (Abbildung 4.13).

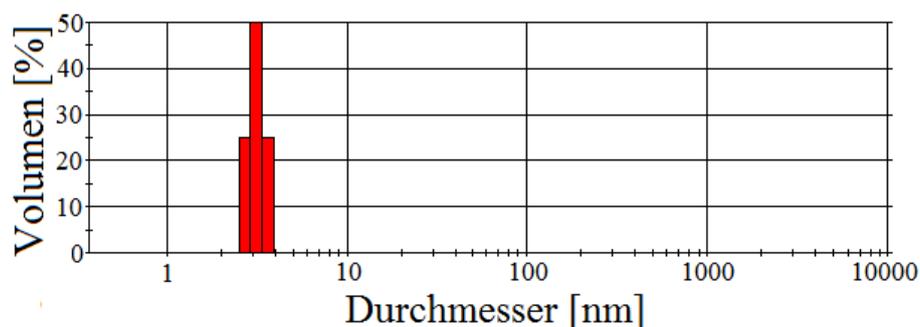


Abbildung 4.13 Hydrodynamische Größenverteilung der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ (Ausgewertet über die Partikelvolumen).

Um im nächsten Schritt $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ in Silicapartikel einzukapseln, wird eine Sol-Gel-Synthese durch ein Mikroemulsionsverfahren initiiert.^[116] Dazu wird als Öl-Phase *n*-Heptan und als Tensid der nichtionische Polyoxyethylen(4)-Laurylether (Brij-30) eingesetzt. Die Lösung der Cluster in EtOH/H₂O (0.01 M, pH=2) wird tropfenweise in die *n*-Heptan/Brij-30-Lösung gegeben. Somit bildet sich eine Wasser-in-Öl Mikroemulsion, in der die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Cluster gelöst sind. Durch Zugabe von Tetraethylorthosilicat (TEOS) findet in der Mikroemulsion ein Sol-Gel-Prozess statt, der durch Iodwasserstoff katalysiert wird. Dadurch sollten die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Einheiten von einer Silica-Schale eingeschlossen werden.^[117] Durch die weitere Zugabe einer Base werden in der Mikroemulsion aus kleinen Silicapartikeln große Silicapartikel ($\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$) entstehen.

In der Abbildung 4.14 sind die Rastertransmissionselektronenmikroskopie- (RTEM)- und Rasterelektronenmikroskopie (REM)-Aufnahmen der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel zu sehen. Man erkennt die Silicapartikel, die einen Durchmesser von 30 ± 2 nm haben. Da die Auflösung der

RTEM nicht gut genug ist, um $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ mit einem Durchmesser von 1 nm in den Silicapartikeln darzustellen, wurden die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel mit *high-angle annular dark field* (HAADF)-RTEM untersucht (Abbildung 4.15). Aus den Abbildungen ist ersichtlich, dass die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Einheiten nicht in die Silicapartikel eingebaut wurden.

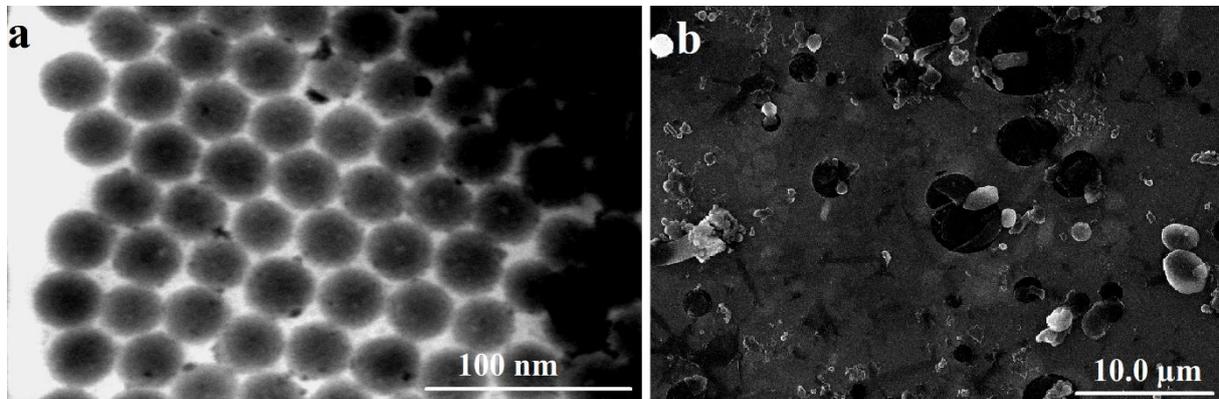


Abbildung 4.14 RTEM-(a) und REM(b)-Aufnahmen der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel.

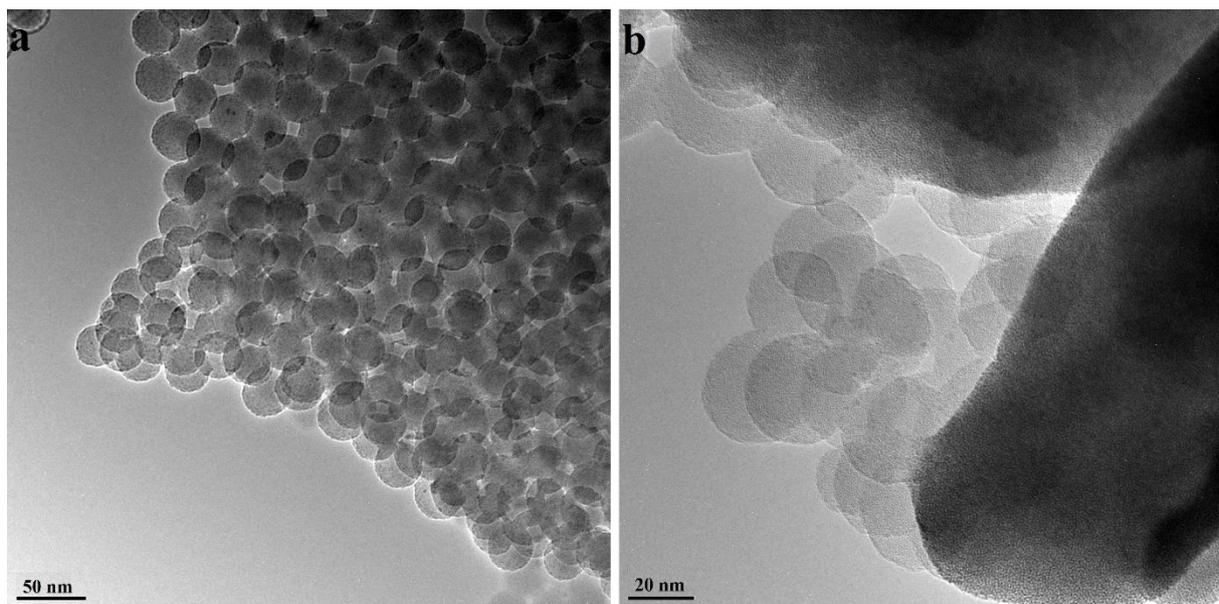
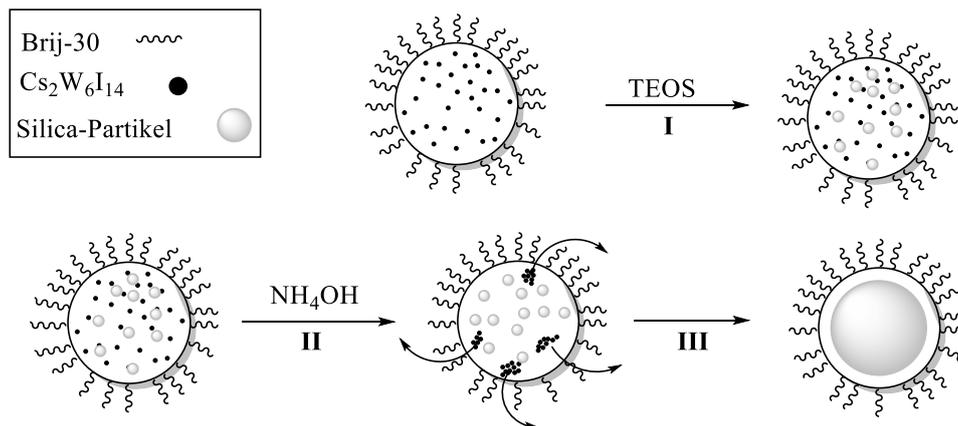


Abbildung 4.15 HAADF-RTEM-Aufnahmen der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel.

Voraussichtlich werden die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Einheiten durch den Säure-katalysierten Sol-Gel-Prozess in der Mikroemulsionen nicht mit einer Silica-Schicht umhüllt (Schema 4.4-I). Nach der Zugabe der Ammoniaklösung werden $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Cluster von der Mikroemulsion durch Flockung getrennt und anschließend gleichmäßig zwischen Silicapartikeln verteilt. Durch weiteres Rühren entstehen die Silicapartikel mit einem Durchmesser von 30 nm (Schema 4.4-III). Obwohl nach der Synthese die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel mehrmals mit Ethanol und Wasser

gewaschen wurden, ist es schwierig, $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ vollständig von der Oberfläche der Silicapartikel zu entfernen. Da die Silicapartikel Agglomerate bilden (Abbildung 4.14-b), werden die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Cluster in den Zwischenräumen der Silicapartikel gleichmäßig verteilt. Damit können die dunklen Punkte mit Durchmesser von 3 bis 5 nm in Abbildung 4.14-a und das Lumineszenzverhalten der Materialien bei einer Anregung mit UV-Licht (365 nm) erklärt werden (Abbildung 4.16).



Schema 4.4 Voraussichtlicher Ablauf des Mikroemulsion-Prozesses.

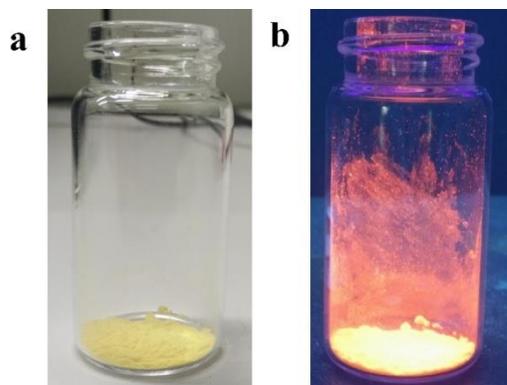
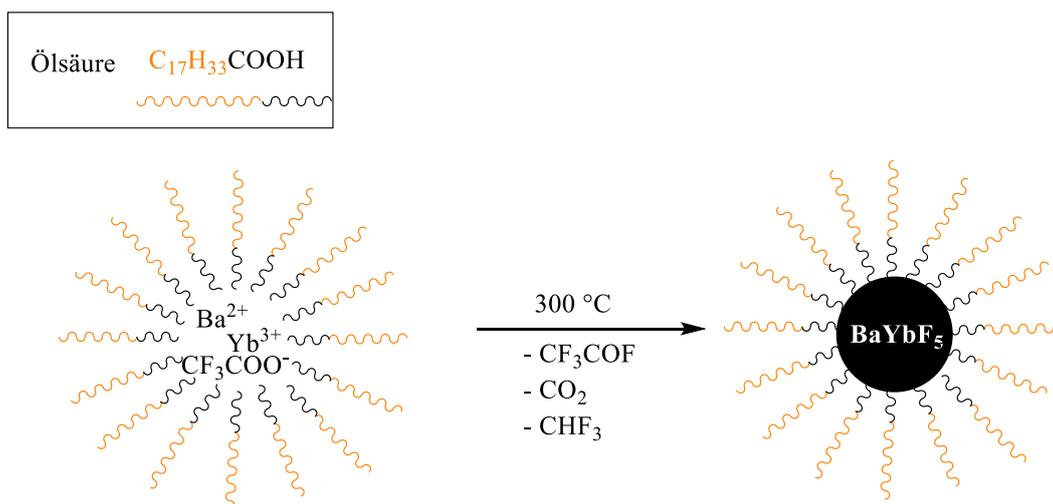


Abbildung 4.16 Fotografien der $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel im Tageslicht (a) und unter UV-Anregung bei 365 nm (b).

4.2.2.2 Synthese der BaYbF_5 -Nanokristalle

Eine andere vielversprechende Möglichkeit CT-Kontrastmittel herzustellen, ist die Synthese von BaYbF_5 -Nanokristallen. Diese Nanokristalle bestehen aus den Schwerelementen Barium und Ytterbium.^[57] Die *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen haben gezeigt, dass die BaYbF_5 Nanokristalle im Vergleich zu klinisch eingesetzten CT-Kontrastmitteln eine deutliche Verbesserung der Kontrasteffizienz ermöglichen.^[118–120]

Die Nanokristalle des BaYbF₅ werden über eine thermische Zersetzung geeigneter Ausgangsmaterialien in Lösung synthetisiert.^[121] Dazu werden die Trifluoracetate von Barium und Ytterbium in Ölsäure gelöst und entgast. Dann wird unter Argonatmosphäre die Lösung bis 300 °C für eine Stunde erhitzt, was die pyrolytische Zersetzung der Trifluoracetate in der Lösung fördert. Hierbei spielt Ölsäure eine wichtige Rolle. Sie hat einen Siedepunkt von 360 °C und ist als Lösungsmittel für die Synthese der Nanokristalle am besten geeignet. Voraussichtlich entstehen durch das Lösen von Ba(CF₃COO)₂ und Yb(CF₃COO)₃ in Ölsäure Ba(RCOO)₂, Yb(RCOO)₃ (R = C₁₇H₃₃) und CF₃COOH-Komplexe. In der Hitze wird die Trifluoressigsäure vermutlich zu CHF₃, CF₃COF, CO₂ und zu HF zersetzt.^[122] Die entstehenden F⁻-Ionen reagieren mit Ba²⁺- und Yb³⁺-Kationen zu den BaYbF₅-Nanokristallen. Während dieser Reaktion verhindert die Ölsäure die Bildung von größeren Aggregaten und unterstützt die Nukleation von BaYbF₅ zu Nanokristallen (Schema 4.5).^[123,124]



Schema 4.5 Synthese der BaYbF₅ Nanokristalle.

Die entstandenen Nanokristalle werden mittels REM und RTEM untersucht (Abbildung 4.17). Die Nanokristalle zeigen eine gute Monodispersität und haben eine kubische Form mit einem Durchmesser von 7 ± 1 nm (Abbildung 4.18).

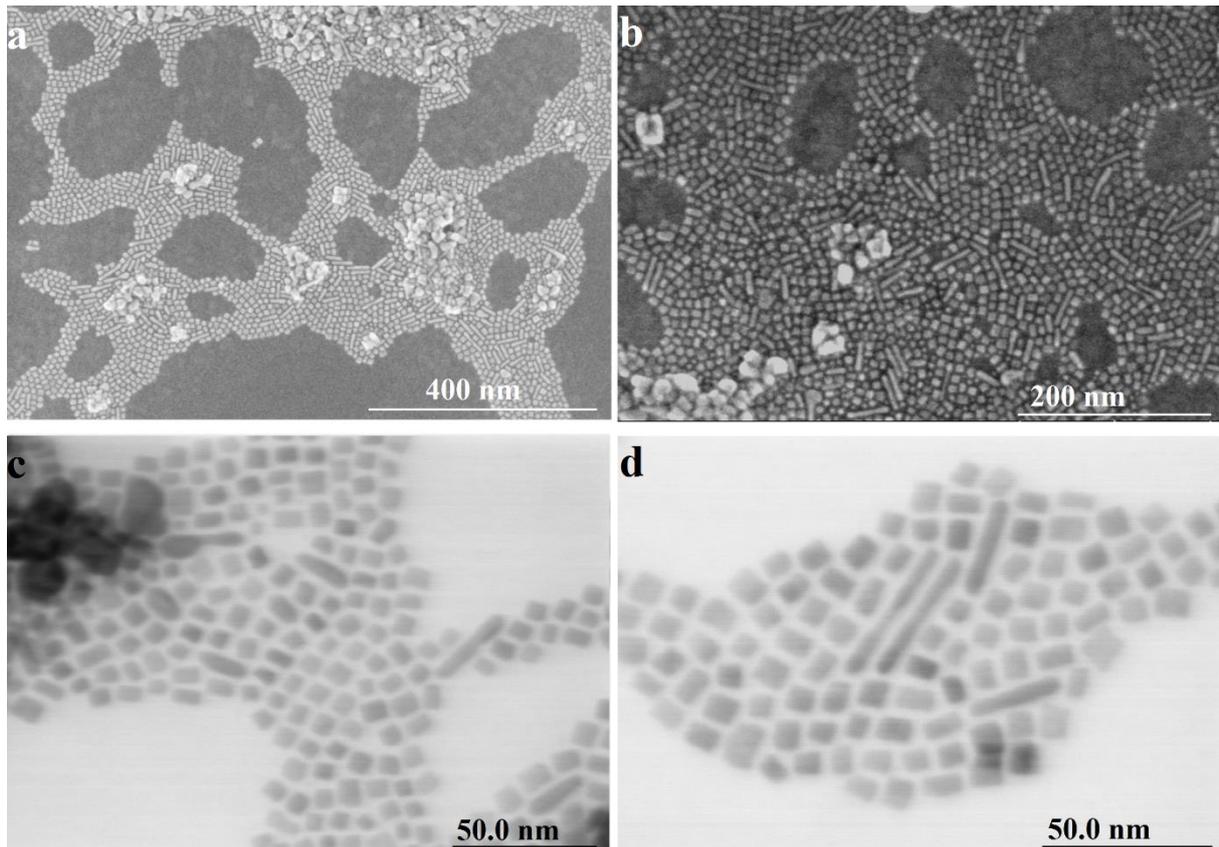


Abbildung 4.17 REM- (a, b) und RTEM- (c, d) Aufnahmen der BaYbF₅-Nanokristalle.

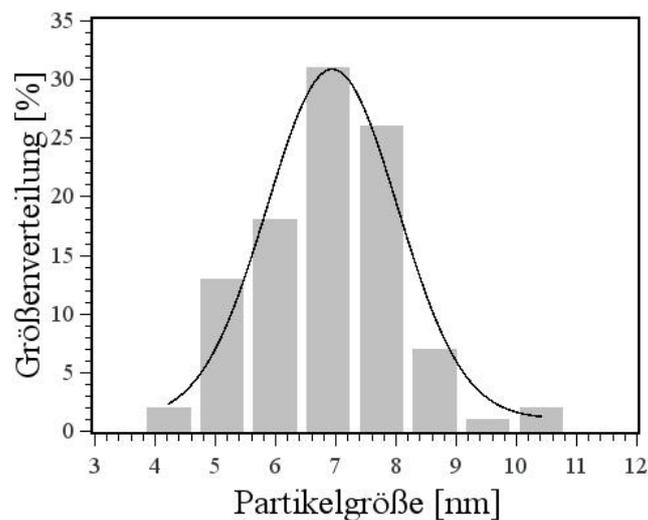


Abbildung 4.18 Größenverteilung der BaYbF₅-Nanokristalle.

Die BaYbF₅-Nanokristalle lassen sich gut in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol und Cyclohexan lösen und bilden dabei eine klare und stabile Lösung. Auch nach mehr als einem Monat ist in der Lösung keine sichtbare Agglomeration und Sedimentation zu erkennen. Dies kann damit erklärt werden, dass auf der Oberfläche der Nanokristalle noch chemisch gebundene

Ölsäure verbleibt, die die Nanokristalle in einem unpolaren Lösungsmittel sterisch stabilisiert. Die chemisch angebondenen Ölsäure-Reste an der Oberfläche der Nanokristalle von BaYbF₅ sind mittels DRIFT-Spektroskopie zu erkennen (Abbildung 4.19). Die Schwingungsbanden für die C-H-Gruppen zwischen 3065 und 2685 cm⁻¹ und für die Carbonsäure-Reste bei 1670 und 1330 cm⁻¹ sind gute Hinweise für chemisch angebondene Ölsäure-Reste auf der Oberfläche der Nanokristalle. Dies kann auch mittels thermogravimetrische Analyse (TGA) bestätigt werden (Abbildung 4.20). Durch Erhitzen bis 514 °C kann ein Massenverlust bis zu 15.39 % beobachtet werden. Diese lässt darauf schließen, dass an der Oberfläche angebondene organische Reste abgebaut werden. Der Kohlenstoffanteil aus der Elementaranalyse (EA) und energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) unterstützen die Vermutung von Ölsäure an der Oberfläche der Nanokristalle (Tabelle 4.8).

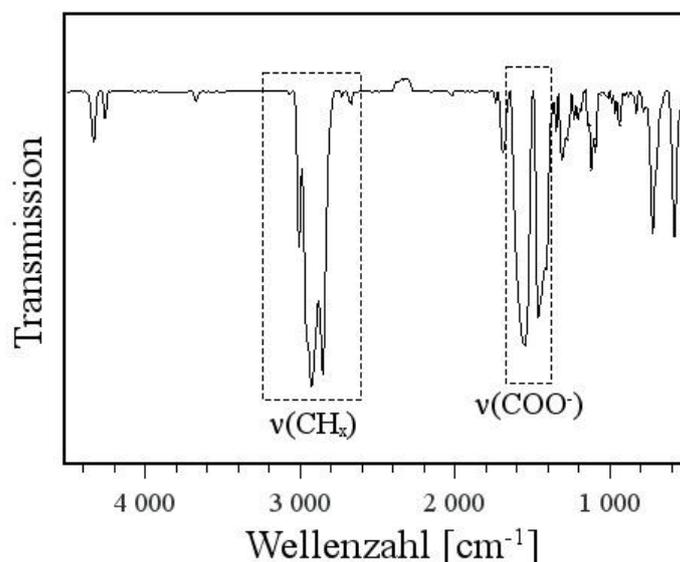


Abbildung 4.19 DRIFT-Spektrum der BaYbF₅-Nanokristalle.

Tabelle 4.8 Die Ergebnissen von EDX und EA für die BaYbF₅-Nanokristalle.

| | C [%] | Ba [%] | Yb [%] |
|------------|-------|--------|--------|
| EDX | 15.47 | 24.66 | 35.21 |
| EA | 17.22 | | |

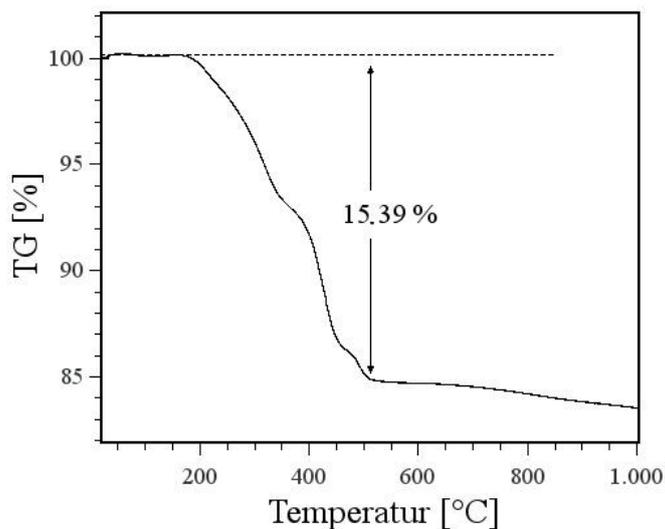


Abbildung 4.20 Graphische Darstellung der TGA der BaYbF₅-Nanokristalle.

Die kristalline Struktur der Nanopartikel wird mittels Pulver-Diffraktometrie im Weitwinkelbereich nachgewiesen. Aus der Abbildung 4.21 ist ersichtlich, dass die Peak-Positionen und Intensität der hier hergestellten BaYbF₅-Nanokristalle gut mit dem berechneten Muster von BaYF₅ (JCPDS NO. 46-0039) übereinstimmen.^[119,125,126] Auch das berechnete Molverhältnis von Ba/Yb aus Barium- und Ytterbiumanteil aus den EDX-Daten (Tabelle 4.8) ist in der Nähe von 1:1.

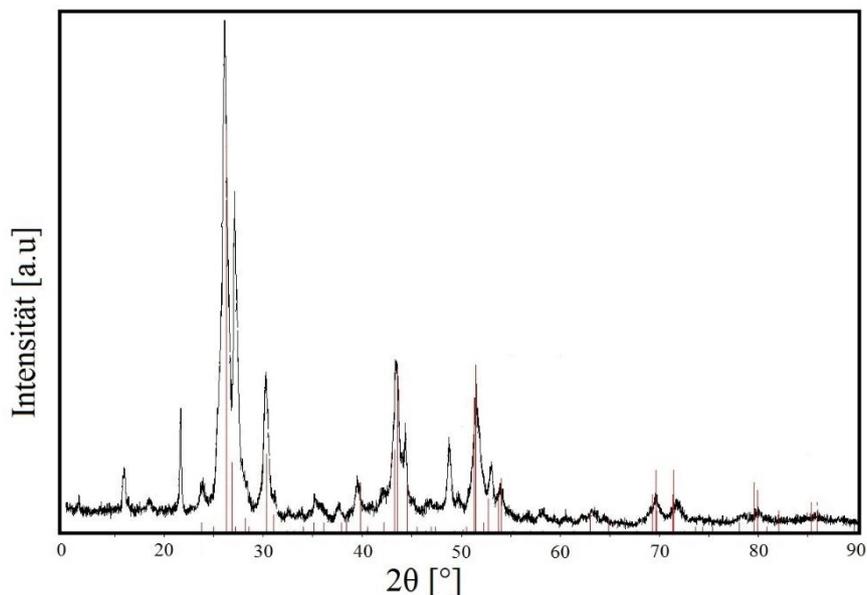
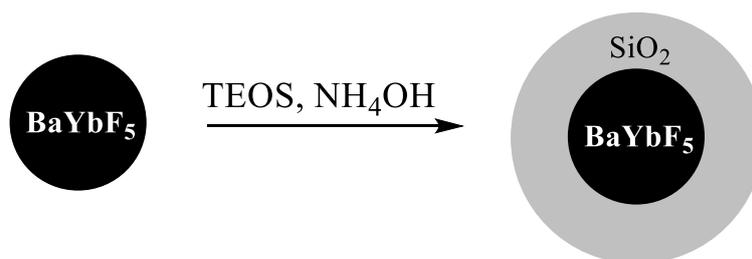


Abbildung 4.21 Röntgendiffraktogramm der BaYbF₅-Nanokristalle (—) und von BaYF₅ (|).

4.2.2.3 Aufbau der Silica-Schale um die BaYbF₅-Partikel (1. Schale)

Da die Nanokristalle in toxische Schwermetall-Ionen (Ba²⁺ und Yb³⁺) dissoziieren können und wegen der angebundenen hydrophoben Liganden an der Oberfläche nicht in Wasser löslich sind, sind sie in dieser Form für biomedizinische Anwendungen ungeeignet. Daher ist es notwendig, die BaYbF₅-Nanokristalle mit einer Silica-Schale zu ummanteln. Darüber hinaus ermöglicht die Silica-Schale deren Oberfläche weiter zu modifizieren, was für die Synthese der multimodalen Kontrastmittel notwendig ist. Für die Ummantelung wird in einer Mikroemulsion ein Sol-Gel-Prozess initiiert. Dazu werden BaYbF₅-Nanokristalle in einer Lösung aus Cyclohexan (Öl-Phase) und Polyoxyethylen(5)-nonylphenylether (Igepal CO-520, Tensid) dispergiert.^[119] Unter Rühren wird eine Ammoniumhydroxidlösung und TEOS dazugegeben. Durch Hydrolyse und Kondensation von TEOS entsteht um die als Kondensationskeime fungierenden BaYbF₅-Nanokristalle eine Silica-Schicht (1. Schale), wodurch sich die **BaYbF₅@SiO₂** Partikel bilden (Schema 4.6).



Schema 4.6 Synthese der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel.

Aus den RTEM-Aufnahmen (Abbildung 4.22-a, c) erkennt man die BaYbF₅-Nanokristalle als schwarze Punkte, die von einer Silica-Schale umgeben sind (**BaYbF₅@SiO₂**-Partikel). Alle entstehende Partikel sind sphärisch (Abbildung 4.22-b, d) und mit BaYbF₅-Nanokristallen gefüllt. Aus Abbildung 4.23-a ist ersichtlich, dass die Größe der Kerne von Partikel zu Partikel variiert, weil unterschiedlich viele BaYbF₅-Nanokristalle in eine Partikel eingeschlossen werden. Interessanterweise weist die Silica-Schale bei fast allen Partikeln die gleiche Dicke von 11 nm auf. Die Größe der **BaYbF₅@SiO₂**-Kern-Schale-Partikel hängt von der Anzahl der BaYbF₅ Nanokristalle in einem Partikel ab.^[127] Der mittlere Durchmesser der **BaYbF₅@SiO₂**-Partikel kann auf 34 ± 4 nm bestimmt werden.

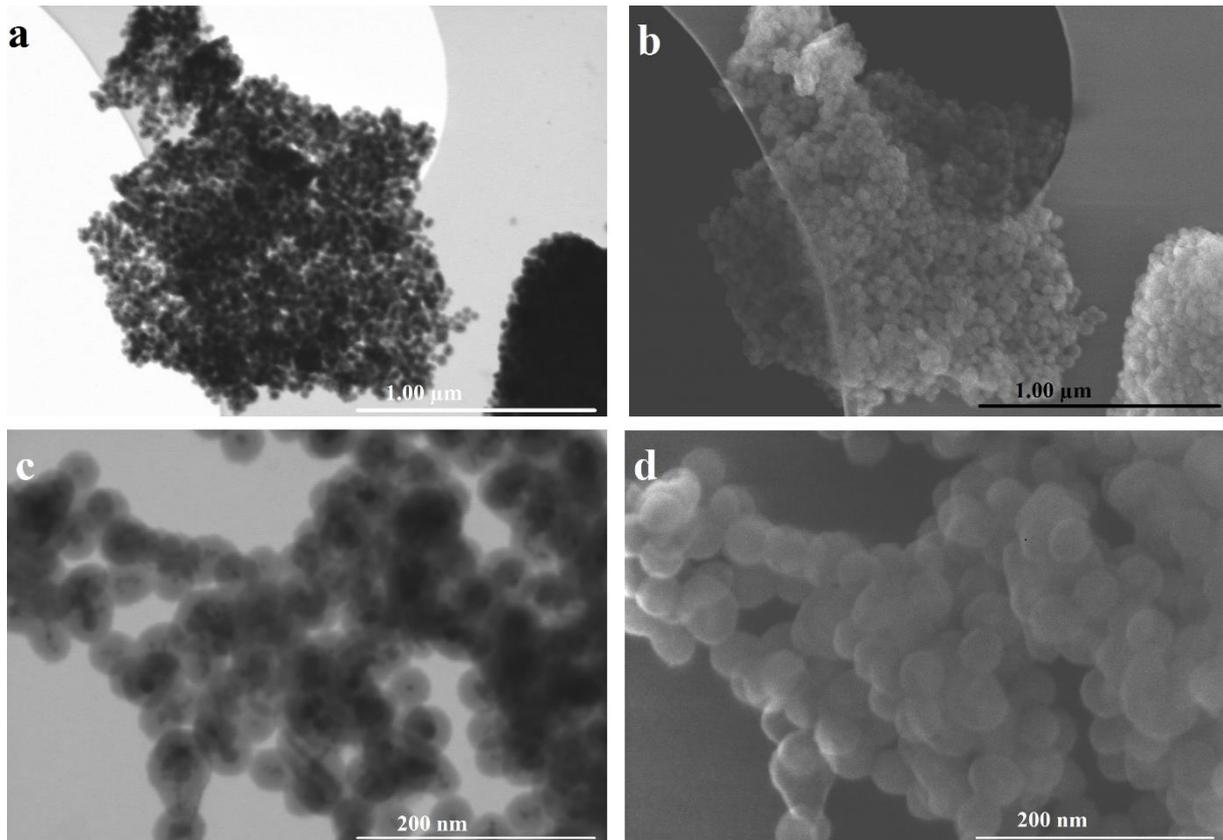


Abbildung 4.22 RTEM- (a, c) und REM (b, d)-Aufnahmen der $\text{BaYbF}_5@SiO_2$ Partikel.

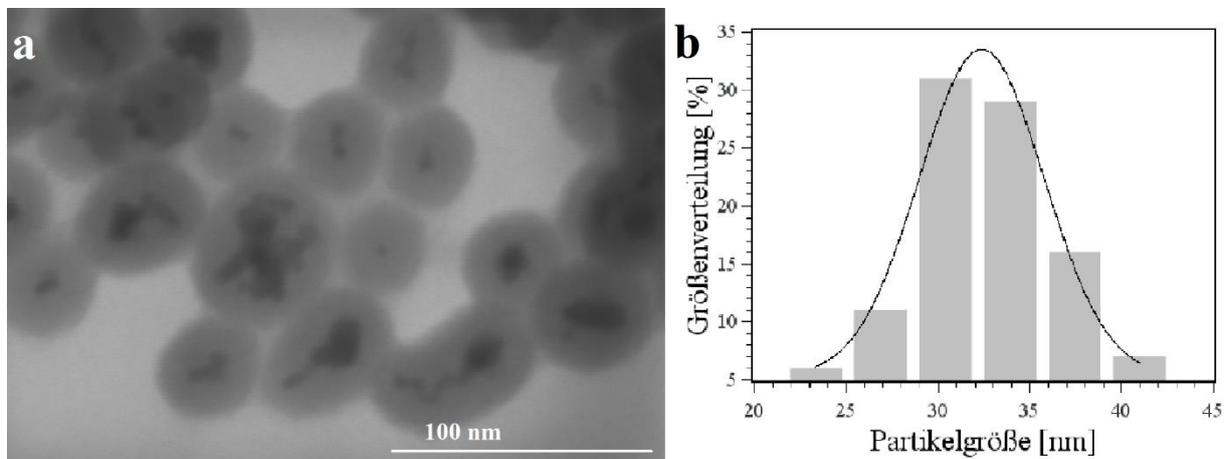


Abbildung 4.23 RTEM-Aufnahme (a) und Größenverteilung (b) der $\text{BaYbF}_5@SiO_2$ -Partikel.

Die in Silica eingekapselten BaYbF_5 -Nanokristalle wurden mittels Röntgen-Diffraktometrie untersucht (Abbildung 4.24). Die erhaltenen Peak-Positionen stimmen mit denen aus dem Diffraktogramm der BaYbF_5 -Nanokristalle überein. Die Intensitätsabnahme im Röntgen-Diffraktogramm der $\text{BaYbF}_5@SiO_2$ Partikel im Vergleich zum Diffraktogramm der BaYbF_5 -Nanokristalle kann mit der Verdünnung von kristallinem BaYbF_5 mit amorphem Silica erklärt

werden, was mit der Auswertungen aus der RTEM-Aufnahmen übereinstimmt (Abbildung 4.22).

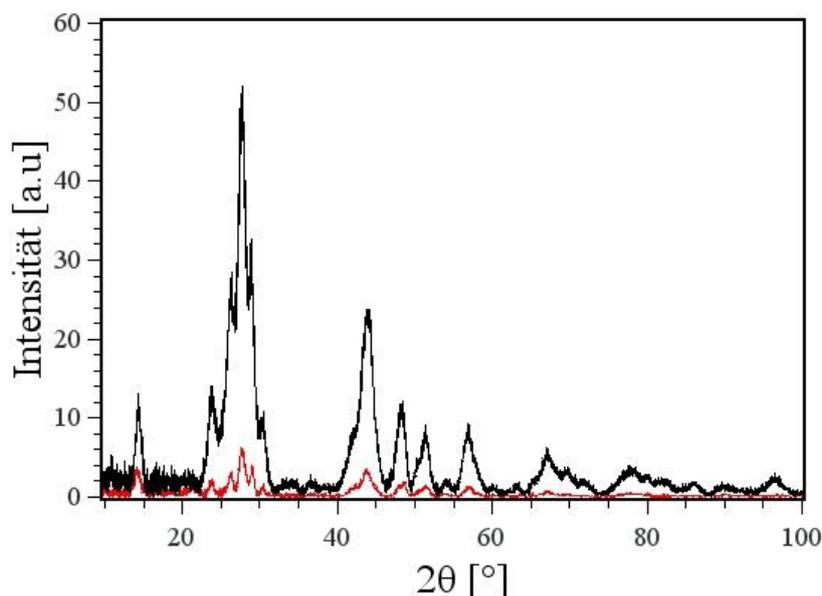


Abbildung 4.24 Röntgendiffraktogramme der **BaYbF₅** Nanokristalle (—) und **BaYbF₅@SiO₂** Partikel (—)

Die hydrodynamischen Durchmesser der Kern-Schale-Partikel **BaYbF₅@SiO₂** wurden mittels DLS bestimmt. Da die **BaYbF₅@SiO₂** Partikel in wässriger Lösung instabil sind und Agglomerate bilden, werden die Partikel mit Ammoniumhydroxidlösung elektrostatisch stabilisiert.^[128] Es wird ein Mittelwert für den hydrodynamischen Durchmesser von 161 ± 25 nm bestimmt, der deshalb so groß ist, weil die **BaYbF₅@SiO₂** Partikel trotz Ammoniak-Zugabe Agglomerate bilden. Darauf weist auch der höhere Werte des Polydispersionsindex (PDI, Tabelle 4.9) hin. Die Bildung der Agglomerate ist auch aus den REM- und RTEM-Aufnahmen erkennbar (Abbildung 4.22). Wertet man die hydrodynamische Größenverteilung über die Partikelvolumen aus, resultiert eine bimodale Verteilung 39 ± 11 und von 226 ± 73 nm (Abbildung 4.25). Der hydrodynamische Durchmesser von 39 nm (84.5 %) stimmt mit dem Durchmesser aus den REM und RTEM-Aufnahmen überein (Abbildung 4.23).

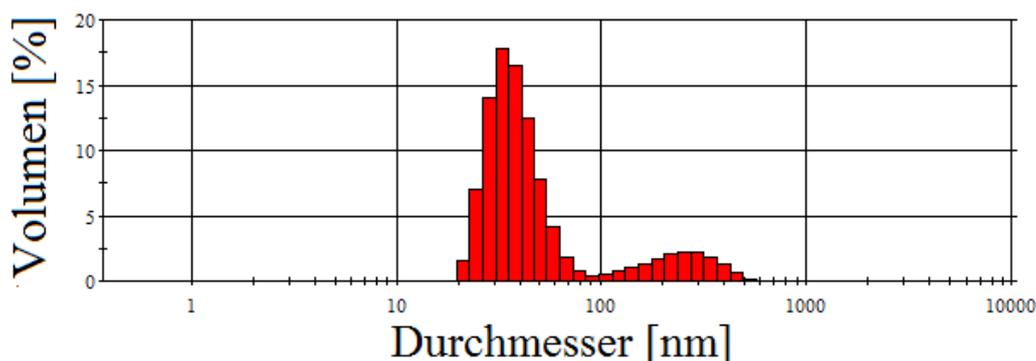


Abbildung 4.25 Hydrodynamische Größenverteilung der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel (Ausgewertet über die Partikelvolumen).

Tabelle 4.9 Hydrodynamische Durchmesser der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel.

| Probe | D [nm] | D _{v1} * [nm] | D _{v2} * [nm] | PDI |
|--|------------|------------------------|------------------------|---------------|
| BaYbF₅@SiO₂ | 161 ± 25.1 | 39 ± 11 (84.9 %) | 226 ± 73 (15.1 %) | 0.499 ± 0.165 |

(*) Ausgewertet über die Partikelvolumen

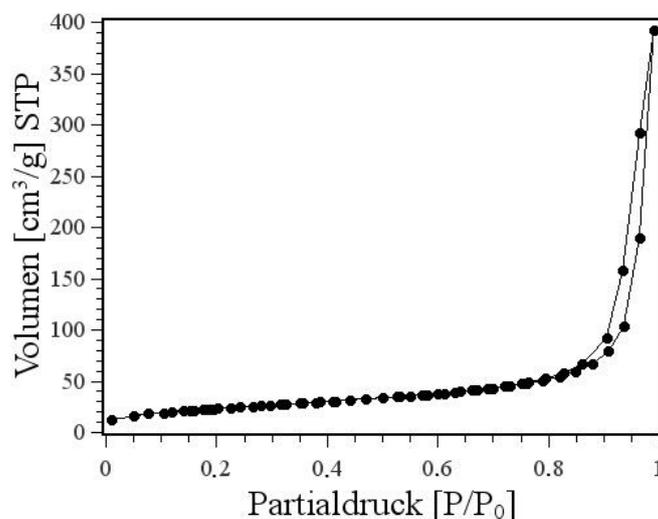


Abbildung 4.26 Stickstoffsorption Isothermen der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel.

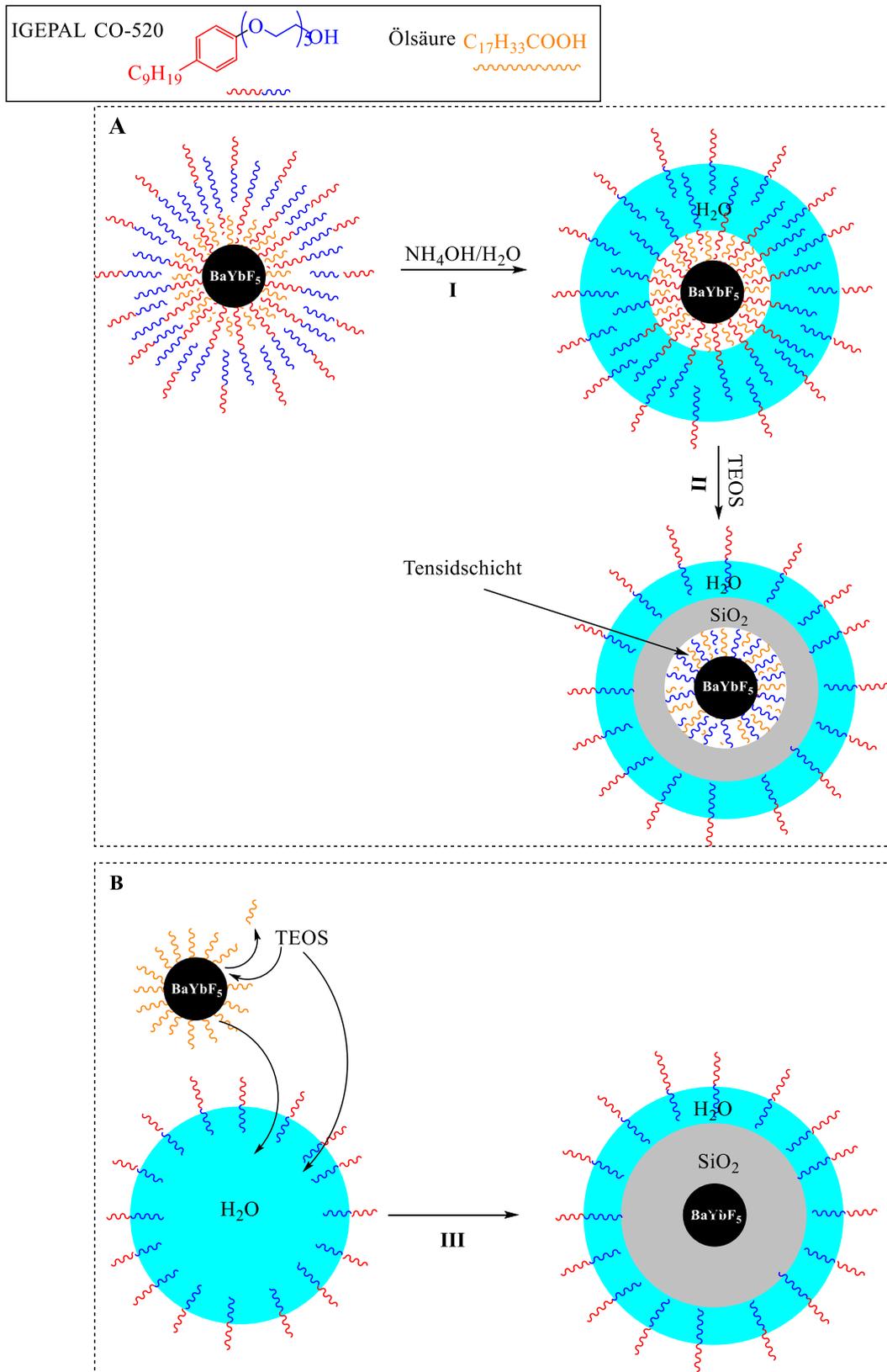
Die Oberfläche der **BaYbF₅@SiO₂** Kern-Schale-Partikel wurde mittels Stickstoff-Sorption-Isothermen untersucht. Die Isothermen zeigen eine Hysterese, die auf mesopöröse Materialien hinweist. Es wird eine Oberfläche nach dem BET-Modell^[90] von 88.0 m²/g berechnet. Nach dem BJH-Modell^[91] wird ein Porendurchmesser von 13.3 nm bestimmt, was ein zu großer Wert für Partikel mit einem Durchmesser von 35 nm ist und bei den REM- und RTEM-Messungen nicht beobachtet wird. Offensichtlich verhindert der interpartikuläre Raum, der bei Partikeln

dieses Ausmaßes in der Größenordnung der Mesoporen liegt die genaue Bestimmung der Porendurchmesser.^[103]

In Kombination mit der Ölsäure als Ligand bilden die BaYbF₅-Kristalle eine hydrophobe Oberfläche, da die polare Seite der Ölsäure an Barium und Ytterbium koordiniert. Die Tatsache, dass die BaYbF₅-Nanokristalle sich mit Silica umhüllen, ist jedoch überraschend. Dieses Silica-Coating durch das Mikroemulsionsverfahren kann durch zwei hypothetische Mechanismen erklärt werden: Erstens, Silica-Coating ohne Ligandenaustausch (Schema 4.7-A) und zweitens, durch Ligandenaustausch (Schema 4.7-B).^[127]

Nach dem ersten vorgeschlagenen Mechanismus bildet das IGEPAL CO-520 eine Doppelschicht an der Oberfläche der Nanokristalle (Schema 4.7-A). Dabei umhüllt die erste Tensid-Schicht mit der unpolaren Seite die Nanokristalle, da sie mit dem hydrophoben Rest der Ölsäure wechselwirken. Durch eine Selbstorganisation bildet sich eine zweite Tensid-Schicht, in der sich die polaren PEG-Ketten anziehen. Bei der Zugabe der Ammoniumhydroxidlösung bildet sich eine wässrige Phase zwischen zwei Tensid-Schichten und somit entstehen wässrige Mikroemulsionen (Schema 4.7-I), in denen TEOS um die BaYbF₅-Nanokristalle hydrolysiert und kondensiert (Schema 4.7-II). Nach dem zweiten vorgeschlagenen Mechanismus werden die hydrophoben Liganden an der Oberfläche der Kristalle in der Öl-Phase durch z. B. TEOS ersetzt. Durch Zugabe der Ammoniumhydroxidlösung wird TEOS mit Nanokristallen in den Mikroemulsionen hydrolysiert und kondensiert. Somit entstehen **BaYbF₅@SiO₂** Partikel (Schema 4.7-III).

Einige Beobachtungen während der REM- und RTEM Aufnahmen gelten als Argumente für die Mechanismen A oder B. Für die Unterstützung des Mechanismus A spricht, dass sich alle Nanokristalle im Zentrum der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel befinden und die Partikeldurchmesser von der Menge der zugegeben Kristalle abhängt. Dagegen spricht für den Mechanismus B die Tatsache, dass keine Tensidschicht zwischen Nanokristallen und Silica beobachtet wird.



Schema 4.7 Die Voraussichtliche Mechanismen der Entstehung der $BaYbF_5@SiO_2$ Partikel; ohne Liganden Austausch (A) und mit Liganden-Austausch an der Oberfläche der Nanokristalle (B).

4.2.2.4 *In vitro* CT-Imaging

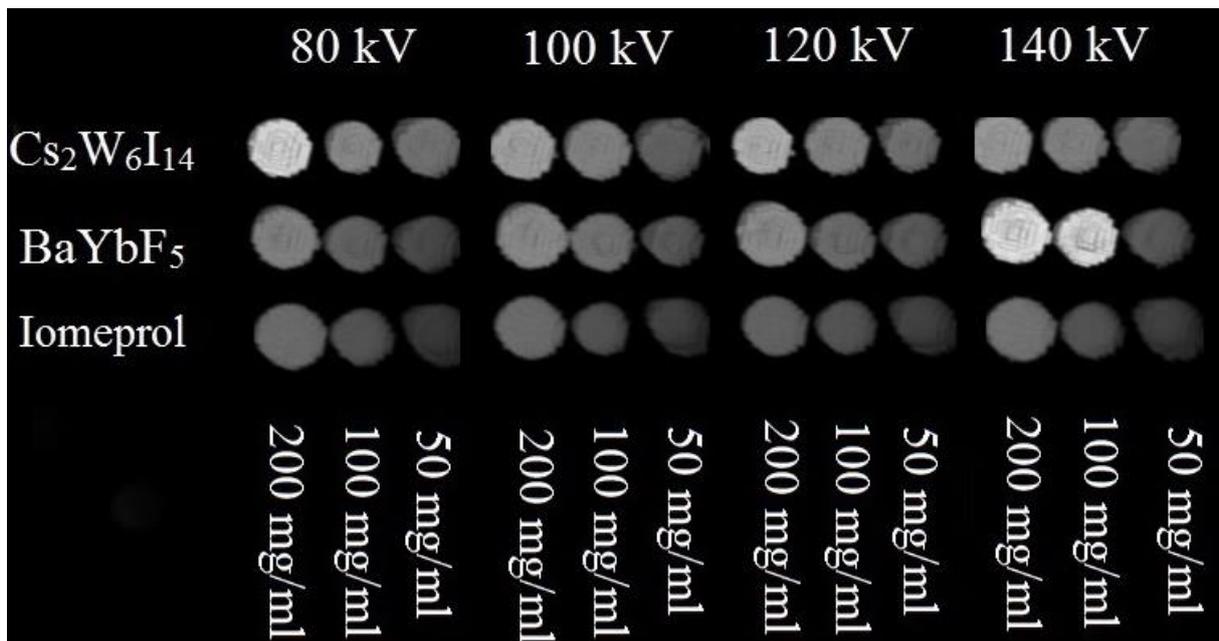


Abbildung 4.27 *In vitro* CT-Aufnahme von $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Clustern, BaYbF_5 -Nanokristallen und Iomeprol bei verschiedenen Konzentrationen und Spannungen.

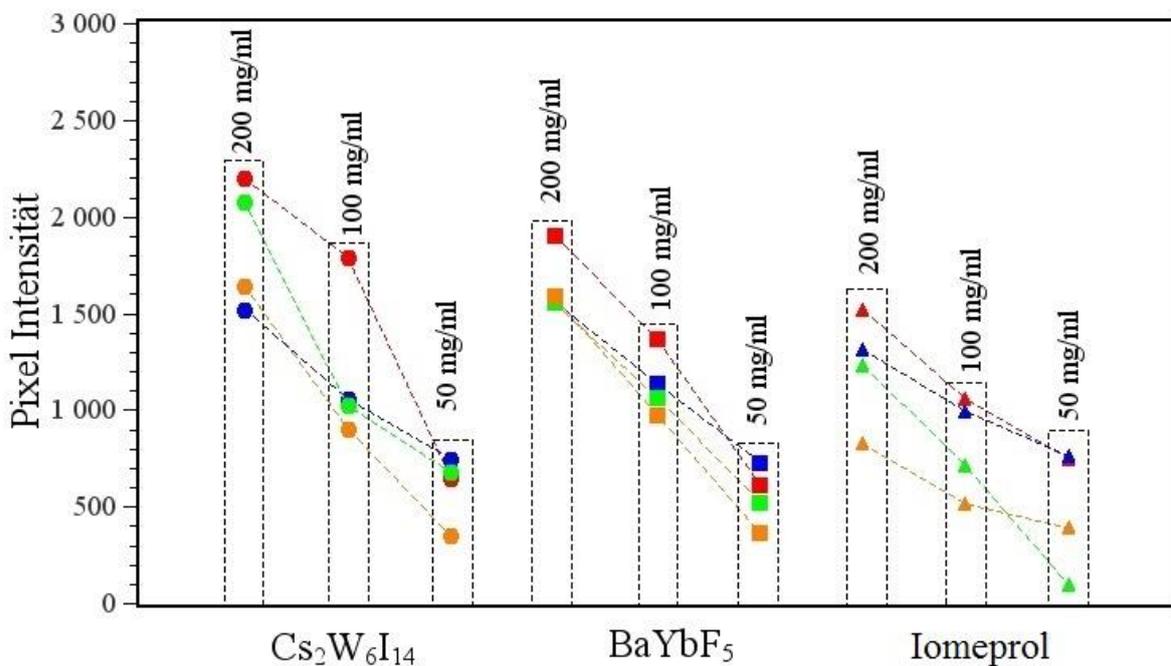


Abbildung 4.28 Visualisierte Darstellung der Kontrasteffizienz von $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ (○), BaYbF_5 (□) und Iomeprol (△) in verschiedenen Konzentrationen und Spannungen (80 kV-Rot, 100 kV Blau, 120 kV-Grün, 140 kV-Orange).

Die Kontrasteffizienz der Cs₂W₆I₁₄-Cluster und der BaYbF₅-Nanokristalle wurde mit der von Iomeprol (Abbildung 2.6), einem kommerziell verfügbaren und klinisch eingesetzten CT-Kontrastmittel, *in vitro* verglichen. Da die Molmassen der Proben unterschiedlich sind (Cs₂W₆I₁₄ = 3145.51, BaYbF₅ = 405.35, Iomeprol = 777.09 g/mol), werden verschiedene Massenkonzentrationen für jede Probe vorbereitet. Die vorbereiteten Proben werden bei verschiedenen Spannungen 80 kV, 100 kV, 120 kV und 140 kV gemessen, die auch in der klinischen Anwendung gebräuchlich sind (Abbildung 4.27). Als Referenz der Kontrasteffizienz dient Wasser, dessen Schwächungswert 0 Hounsfield-Einheiten (*Hounsfield units*, HU) zugeordnet wird (Tabelle 4.10).^[57] Die Abhängigkeit zwischen Massenkonzentration und Kontrasteffizienz bei den verschiedenen Spannungen ist in Abbildung 4.27 und Abbildung 4.28 dargestellt.

Aus den Abbildung 4.28 ist zu erkennen, dass die Kontrasteffizienz von der Konzentration des Kontrastmittels linear abhängt ist. Ferner zeigen sie signifikante Unterschiede zu Wasser (Tabelle 4.10). Bei gleichen Konzentrationen und Spannungen zeigen Cs₂W₆I₁₄ und BaYbF₅ eine deutlich höhere Pixel Intensität (PI) als das Iomeprol.

Tabelle 4.10 Kontrast-Effizienz von Cs₂W₆I₁₄, BaYbF₅ und Iomeprol bei verschiedenen Konzentrationen und Spannungen.

| Probe | Konzentration | | Pixel Intensität | | | |
|--|---------------|-------|------------------|--------|--------|--|
| | [mg/ml] | 80 kV | 100 kV | 120 kV | 140 kV | |
| Cs ₂ W ₆ I ₁₄ | 200 | 2198 | 1524 | 2076 | 1641 | |
| | 100 | 1792 | 1058 | 1023 | 906 | |
| | 50 | 653 | 749 | 681 | 349 | |
| BaYbF ₅ | 200 | 1909 | 1567 | 1559 | 1591 | |
| | 100 | 1371 | 1139 | 1067 | 981 | |
| | 50 | 619 | 734 | 529 | 367 | |
| Iomeprol | 200 | 1524 | 1314 | 1236 | 827 | |
| | 100 | 1058 | 995 | 712 | 515 | |
| | 50 | 749 | 763 | 577 | 390 | |
| Wasser | | - 309 | - 276 | - 295 | - 288 | |

Da bei einer niederenergetische Röntgenstrahlung die meisten Energie vom Körper der Patienten absorbiert wird, ist es wichtig, die Kontrasteffizienz der Kontrastmittel bei höherenergetischen Strahlung zu testen.^[120] Generell ist bei allen Konzentrationsreihen die

Abnahme (Δ PI) der PI mit der Erhöhung der Spannung von 80 bis 140 kV zu beobachten. Bei der Erhöhung der Spannung von 80 kV auf 100 kV wird eine Abnahme der PI bei allen Proben beobachtet. Mit weiterer Zunahme der Spannung von 100 auf 120 kV (200 mg/mL) steigt die Kontrasteffizienz von $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ um 12 %. Hingegen bleibt die Kontrasteffizienten von BaYbF_5 fast gleich (-0.5%) und im Fall von Iomeprol sinkt sie um 5.9 %. Bei der höheren Spannung von 140 kV wird ein Unterschied für $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ von -20% , für BaYbF_5 wird kein signifikanter Unterschied ($+2\%$) und für Iomeprol eine Abnahme um 33 % beobachtet. Die maximale prozentuale Abnahme der PI wird für Iomeprol beobachtet. Hingegen zeigen BaYbF_5 und $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ die bessere Kontrasteffizienz bei der höchsten Spannung. Als die Abnahme der PI von der Spannung wurde für die Konzentrationsreihe von 200 mg/mL detailliert in der Tabelle 4.11 beschrieben. Dieses kann aufgrund der Anwesenheit von mehreren Kontrast-Elementen, bzw. die Anwesenheit von Wolfram in $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Verbindung und Ytterbium in BaYbF_5 -Verbindung erklärt werden, die im Vergleich zu Iod andere K-edge Werte bei der Erhöhung der Spannung haben (Abbildung 4.28).^[129] Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Verwendung im klinischen Einsatz von $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ oder BaYbF_5 als CT-Kontrastmittel die Dosierung bzw. die verabreichten Volumina am Patienten reduziert werden könnte, wodurch die Gefahr von möglichen Nebenwirkungen verringert werden könnte.

Tabelle 4.11 Prozentuale Abnahme der PI mit der Zunahme von Spannung von 80 bis 140 kV.

| Probe | Konzentration | Δ PI [%] |
|--|---------------|-----------------|
| | [mg/ml] | |
| $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ | 200 | - 25.3 |
| | 100 | - 49.4 |
| | 50 | - 46.5 |
| BaYbF_5 | 200 | - 16.6 |
| | 100 | - 28.4 |
| | 50 | - 40.7 |
| Iomeprol | 200 | - 45.7 |
| | 100 | - 51.3 |
| | 50 | - 47.9 |
| Wasser | | - 6.7 |

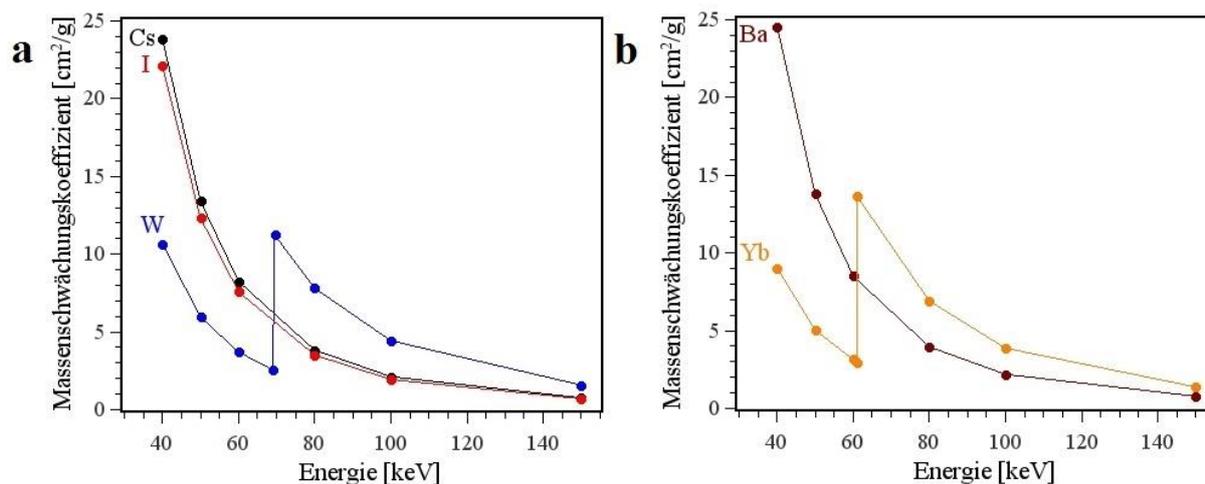


Abbildung 4.29 Die Abhängigkeit des Massenenergiekoeffizienten der Photon-Energie für die unterschiedliche Elemente von Cs₂W₆I₁₄ (a) und BaYbF₅ (b).^[129]

4.2.2.5 Synthese der BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ Partikel (2. Schale)

In Silica verkapseltes BaYbF₅ (**BaYbF₅@SiO₂**) dient weiterhin als Basis für mehrere Oberflächenmodifikationen (Schema 4.8). Da die **BaYbF₅@SiO₂** Partikel kleiner als 100 nm sind, wird der Kalzinierungsschritt bei 600 °C unterlassen, um die irreversible Agglomeration und Zerstörung der Kern-Schale-Struktur der Partikel zu vermeiden.^[103,104,130] Für die Synthese der *poly*-Polyethylenglycolmethylethermethacrylat-Ketten (*poly*-PEGMEMA, PEG-Polymerketten) auf der Silicaoberfläche müssen die Partikel mit Aminogruppen modifiziert werden. Dazu werden **BaYbF₅@SiO₂** in Toluol suspendiert und mit (3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) zur Reaktion gebracht (Schema 4.8-I), wodurch sich die **BaYbF₅@SiO₂@NH₂** Partikel bilden.

Als Initiator für die ATRP werden die Aminofunktionen in terminale Bromfunktionen durch Anbindung von α -Bromoisobutyrylbromid (BIBB) umgewandelt (Schema 4.8-II). Ausgehend von den terminalen Bromfunktionen werden mittels der AGET ATRP die Monomeren PEGMEMA (Monomer A) und 2-Aminoethylmethacrylathydrochlorid (AEMA, Monomer B), zu Blockpolymeren an der Oberfläche der **BaYbF₅@SiO₂** Partikel in zwei Stufen aufgebaut (Schema 4.8-III, IV). Im ersten Schritt werden die **BaYbF₅@SiO₂@Br** Partikel mit Monomer A zur Reaktion gebracht (Schema 4.8-III). Nach drei Stunden werden die Hybrid-Partikel mittels Dialyse von nicht polymerisierte Monomer A getrennt. Die erhaltene Suspension wurde entgast und mit Monomer B wieder durch AGET ATRP zur Reaktion gebracht. Während der zweistufigen Synthese wurden verschiedene Mengen an Monomer A (6.6 mmol/g) und Monomer B (0.6 mmol/g) eingesetzt. Daraus entstehen Blockpolymer-modifizierte

Schwingung der Amid-Bindung in Bereich von 1500-1699 cm^{-1} beobachtet werden. Charakteristische Schwingungen für den Aufbau der Blockpolymere auf den **BaYbF₅@SiO₂@Br** Partikeln sind die CH_x-Banden im Bereich von 2841 bis 3081 cm^{-1} und die Ester-Bande des Acrylats bei 1757 cm^{-1} .

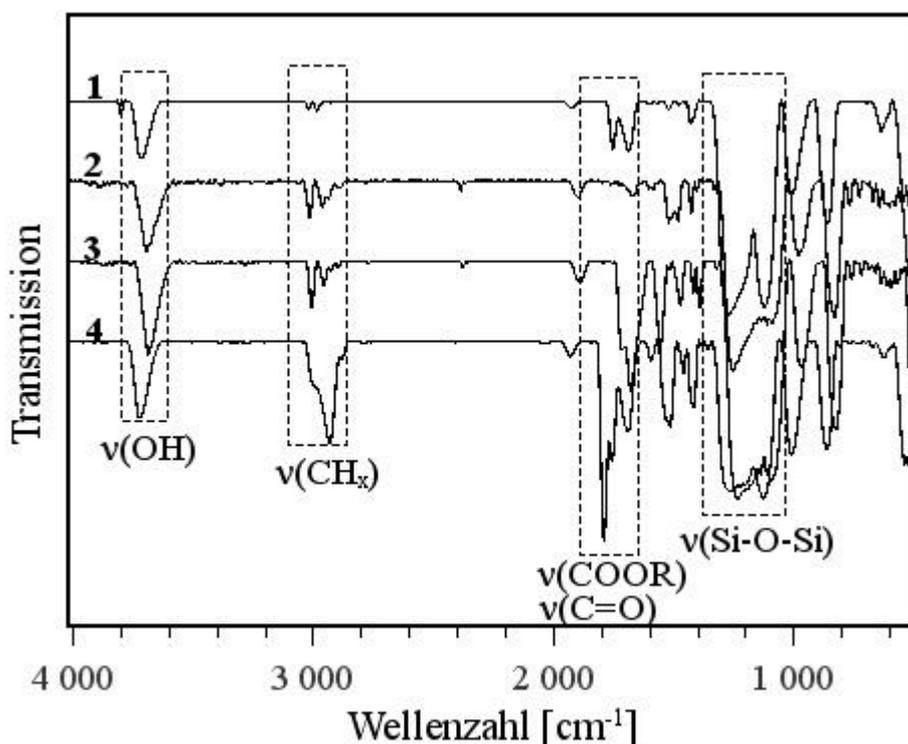


Abbildung 4.30 DRIFT-Spektren der Hybrid Partikel von 1) **BaYbF₅@SiO₂**, 2) **BaYbF₅@SiO₂@NH₂**, 3) **BaYbF₅@SiO₂@Br** und 4) **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂**.

Tabelle 4.12 Zuordnung der DRIFT-Banden.

| Zuordnung | Wellenzahl [cm^{-1}] | | | |
|---------------------|---------------------------------|-------------------|-----------|-----------------------|
| | -@SiO ₂ | -@NH ₂ | -@Br | -@PEG@NH ₂ |
| freie v(OH) | 3805 | 3891 | | |
| Verschiedene v(OH) | 3619-3656 | 3761-3603 | 3740-3603 | 3774-3653 |
| v(CH _x) | 3040-2950 | 3049-2879 | 3040-2885 | 3034-2842 |
| v(NHC=O) | | | 1555 | 1518 |
| δ(NH ₂) | | 1598 | | 1595 |
| v(COOR) | | | | 1790 |
| v(Si-O-Si) | 1053-1347 | 1016-1307 | 1913-1218 | 1060-1347 |

Die Anzahl der funktionellen Gruppen^[103] an der Oberfläche der Hybridpartikel kann, wie im Kapitel 4.2.1, mittels Elementaranalyse abgeschätzt werden (Tabelle 4.13,).

Tabelle 4.13 Die Auswertungen aus den Kohlenstoffanteilen der Elementaranalysen.

| Partikel | A _{BET} [m ² /g] | C [%] | C ^{*(a)} [%] | Γ _{Ligand} [mmol/g] | α _{Ligand} / nm ² | α _{Ligand} / α _{OH} [%] |
|---|---|----------|--------------------------|---------------------------------|--|--|
| BaYbF₅@SiO₂ | 80.8 | 4.09 | | | 4.9 ^(b) | |
| BaYbF₅@SiO₂@NH₂ | | 7.54 | 3.45 | 0.95 | 7.1 | 144 |
| BaYbF₅@SiO₂@Br | | 8.60 | 1.06 | 0.22 | 1.63 | 33 |
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ | | 16.32 | 7.72 | | | |

^(a) C^{*}(@NH₂) = C(@NH₂) – C(@SiO₂), C^{*}(@Br) = C(@Br) – C(@NH₂).

^(b) Mittelwert für die Dichte der OH-Gruppen (α_{OH}) an der Silicaoberfläche.^[104]

Für die **BaYbF₅@SiO₂** Partikel wird eine Ligandendichte an der Oberfläche von 7.1 (NH₂) pro Quadratnanometer erhalten. Dieses entspräche einer Oberflächenbeladung von 144 %. Dieser Wert liegt weit über der zu erwartenden Ligandendichte und ist mit einer monolagigen Belegung nicht plausibel erklärbar. Offensichtlich haben sich mehrere Schichten von APTES auf der Oberfläche gebildet. Aus der Ligandendichte für die **BaYbF₅@SiO₂@Br** Partikel kann der Schluss gezogen werden, dass 22 % der Aminogruppen durch Acylierung in Bromfunktionen umgewandelt wurden.

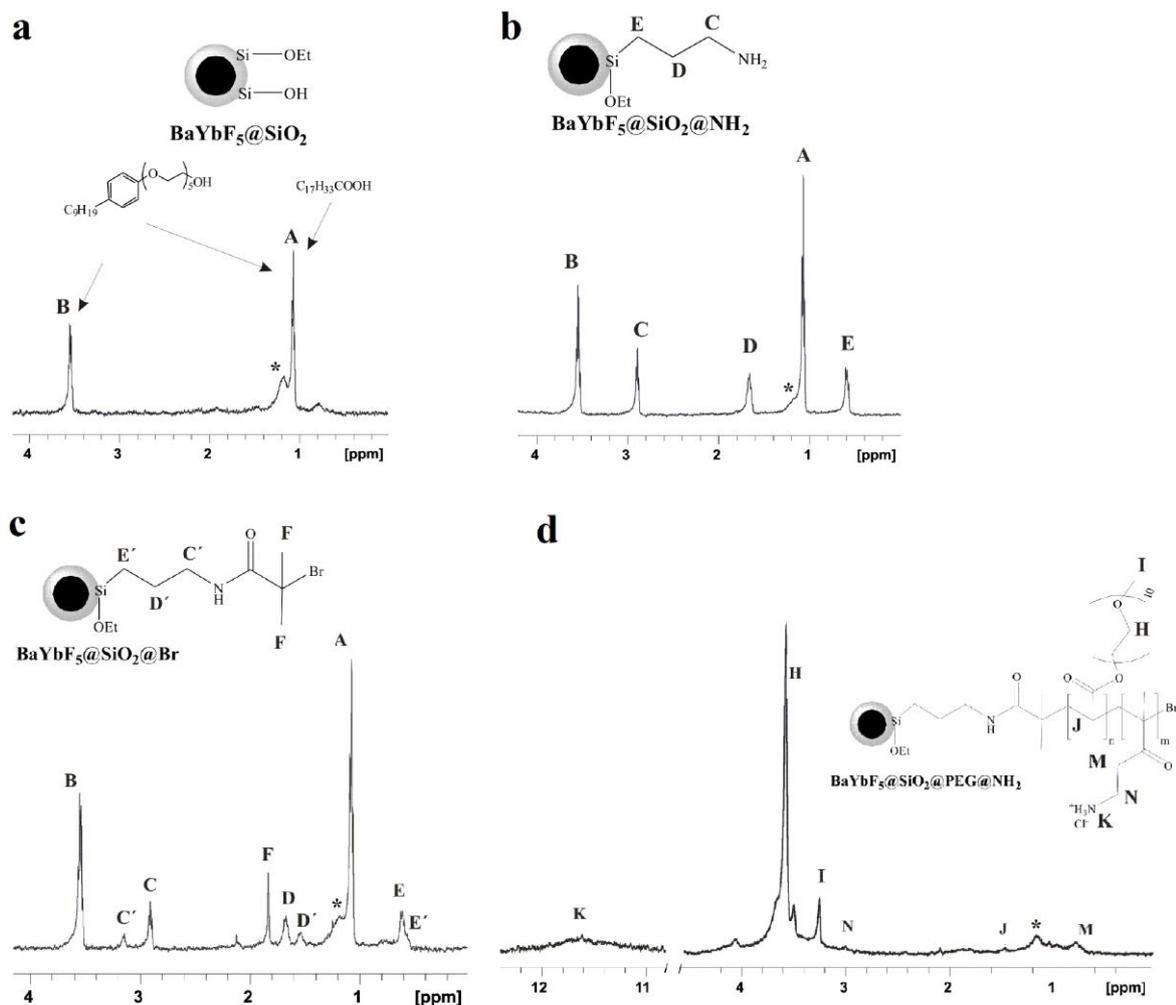


Abbildung 4.31 ^1H -HRMAS-NMR Spektren von $\text{BaYbF}_5@SiO_2$ (a), $\text{BaYbF}_5@SiO_2@NH_2$ (b) $\text{BaYbF}_5@SiO_2@Br$ (c) und $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@NH_2$ (d) (* Hintergrundsignal).

Die Modifizierung der Oberfläche der Kern-Schale-Partikel wurden mit ^1H -HRMAS-NMR-Spektroskopie in D_2O kontrolliert (Abbildung 4.19). Für die $\text{BaYbF}_5@SiO_2$ Partikel werden zwei Signale bei 3.5 und 1.0 ppm (A, B) beobachtet, die auf restliches Igepal CO 520 und/oder Ölsäure auf der BaYbF_5 -Oberfläche zurückgeführt werden können (Abbildung 4.31-a). Im Spektrum von $\text{BaYbF}_5@SiO_2@NH_2$ werden zusätzlich drei Signale bei 2.8, 1.6 und 0.5 ppm (C, D, E) beobachtet, die dem angebondenen APTES zugeordnet werden können (Abbildung 4.31-b). Dagegen erscheint im Spektrum von $\text{BaYbF}_5@SiO_2@Br$ ein doppelter Satz von Signalen für die Propyleneinheit. Neben den Signalen für die nicht umgesetzten APTES-Funktionen treten die entsprechenden Signale für die acylierten APTES-Gruppen auf. Diese sind deutlich schwächer und sprechen für einen geringen Acylierungsgrad. Dies stimmt mit den Zunahme der Kohlenstoffwerte (C^* %) für die $\text{BaYbF}_5@SiO_2@Br$ Partikel überein (Tabelle 2.1).

Außerdem werden mittels ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie für die $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2$ Partikel Signale der Q^3 bei -101 und Q^4 bei -110 ppm beobachtet. Nach der Anbindung der APTES-Funktionen wird für die $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2@ \text{NH}_2$ Partikel ein breites Signal bei -67 ppm erhalten und Q^3 -Gruppen werden minimiert, was die Anbindung der APTES an die Silicaoberfläche durch Hydrolyse und Kondensation bestätigt.

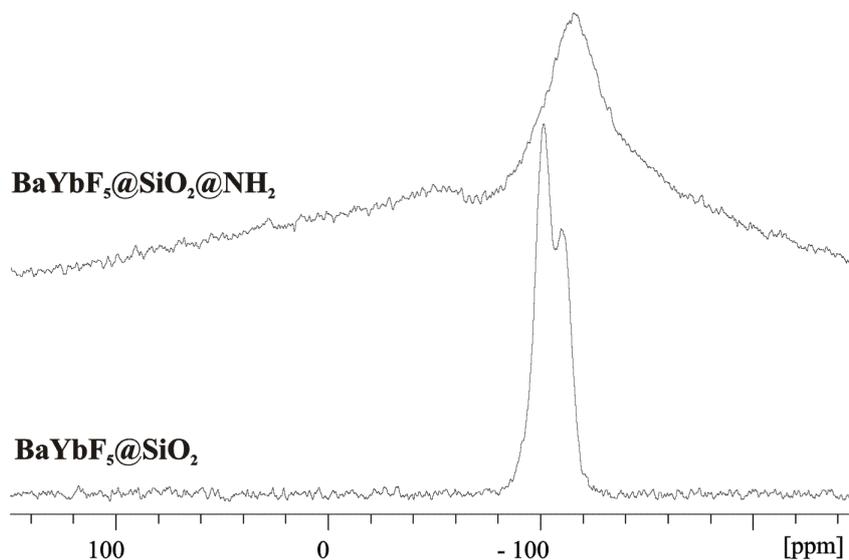


Abbildung 4.32 ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektren von $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2$ und $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2@ \text{NH}_2$.

Die erfolgreiche Blockpolymerisation durch AGET ATRP auf der Silicaoberfläche ist aus dem ^1H -HRMAS-NMR-Spektrum (Abbildung 4.31-d) zu entnehmen. Die charakteristischen PEG-Signale bei 3.6 ppm für die Methylengruppen ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und bei 3.5 ppm für die Methoxygruppen ($-\text{OCH}_3$) der PEGMEMA-Einheiten können neben einem breiten Signal bei 11.6 ($-\text{NH}_2$) sowie Signalen bei 4.1 für die Protonen der $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}=\text{O}$ Funktionen und bei 3.0 ppm für die NH_2-CH_2 -Protonen, die aus dem Polymerteil AEMA-Monomeren bestehen, beobachtet werden. Da die Signale bei 4.1 und 3.0 ppm zu schwach sind, ist es schwierig über die Integration den Polymerisationsgrad der Monomeren zu berechnen. Die Signale zwischen 1.7 und 2.0 ppm können den $-\text{CH}_2-$ Protonen und bei 0.9 ppm den $-\text{CH}_3$ -Protonen des Methacrylats zugeordnet werden.

Die Zeta-Potentiale der $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2$ und $\text{BaYbF}_5@ \text{SiO}_2@ \text{NH}_2$ Partikel liegen zwischen -30 und $+30$ mV (Tabelle 4.14) und weisen auf Labilität des Sols hin. Dies ist auch aus der multimodale Größenverteilung und hohe Werte für PDI aus den DLS-Messungen ersichtlich. Nach der Anbindung der PEG-Polymerketten an der Silicaoberfläche ist es nicht mehr eindeutig möglich, aus den Zeta-Potentialen auf die Stabilität der Partikel in Lösung zu schließen. Da

durch die Anbindung der Blockpolymere, die von dem PEG-Polymer dominiert wird, wird an der Silicaoberfläche die Oberflächenladung ausgeglichen.^[105] Deswegen wird ein Zeta-Potential für die **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** Partikel von 0.3 mV erhalten. Die hydrodynamischen Durchmesser der **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** Partikel haben im Vergleich zu **BaYbF₅@SiO₂** deutlich zugenommen. Es ist davon auszugehen, dass die Polymerketten unter den Messbedingungen von der Partikeloberfläche abstehen (Schema 4.9).

Tabelle 4.14 Hydrodynamische Durchmesser und Zeta-Potentiale (ζ) in Wasser (D_v = hydrodynamische Durchmesser ausgewertet über die Partikelvolumen, M = Modalität der Größenverteilung).

| Probe | D_v [nm] | M | PDI | ζ [mV] |
|---|-------------------|-------|-------|--------------|
| BaYbF₅@SiO₂ | 39 ^(a) | Multi | 0.499 | - 4.7 |
| BaYbF₅@SiO₂@NH₂ | | Multi | 0.408 | - 2.8 |
| BaYbF₅@SiO₂@Br | 24 ^(b) | Multi | 1 | |
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ | 68 | Multi | 0.272 | 0.3 |

^(a) Die Partikel wurden mit Ammoniumhydroxidlösung stabilisiert.

^(b) Die DLS-Messung wurde im Ethanol durchgeführt.

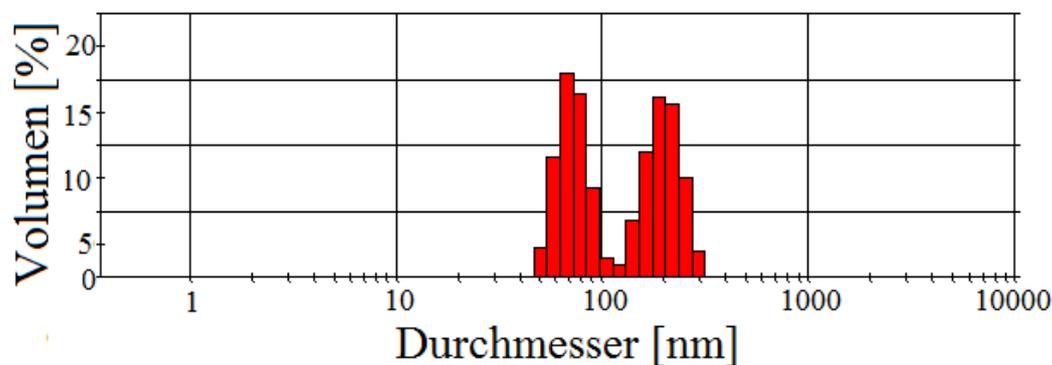


Abbildung 4.33 Multimodale Größenverteilung **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** im Wasser (Ausgewertet über die Partikelvolumen).

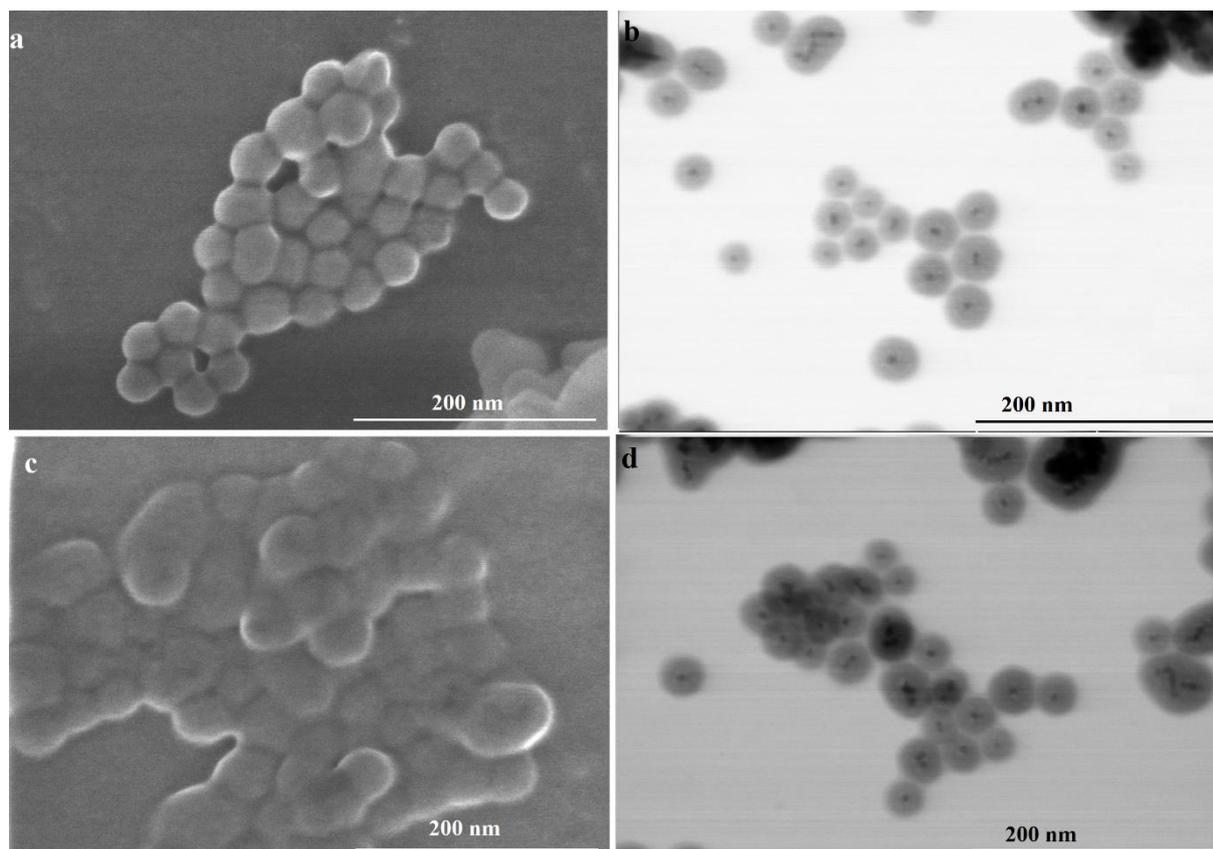
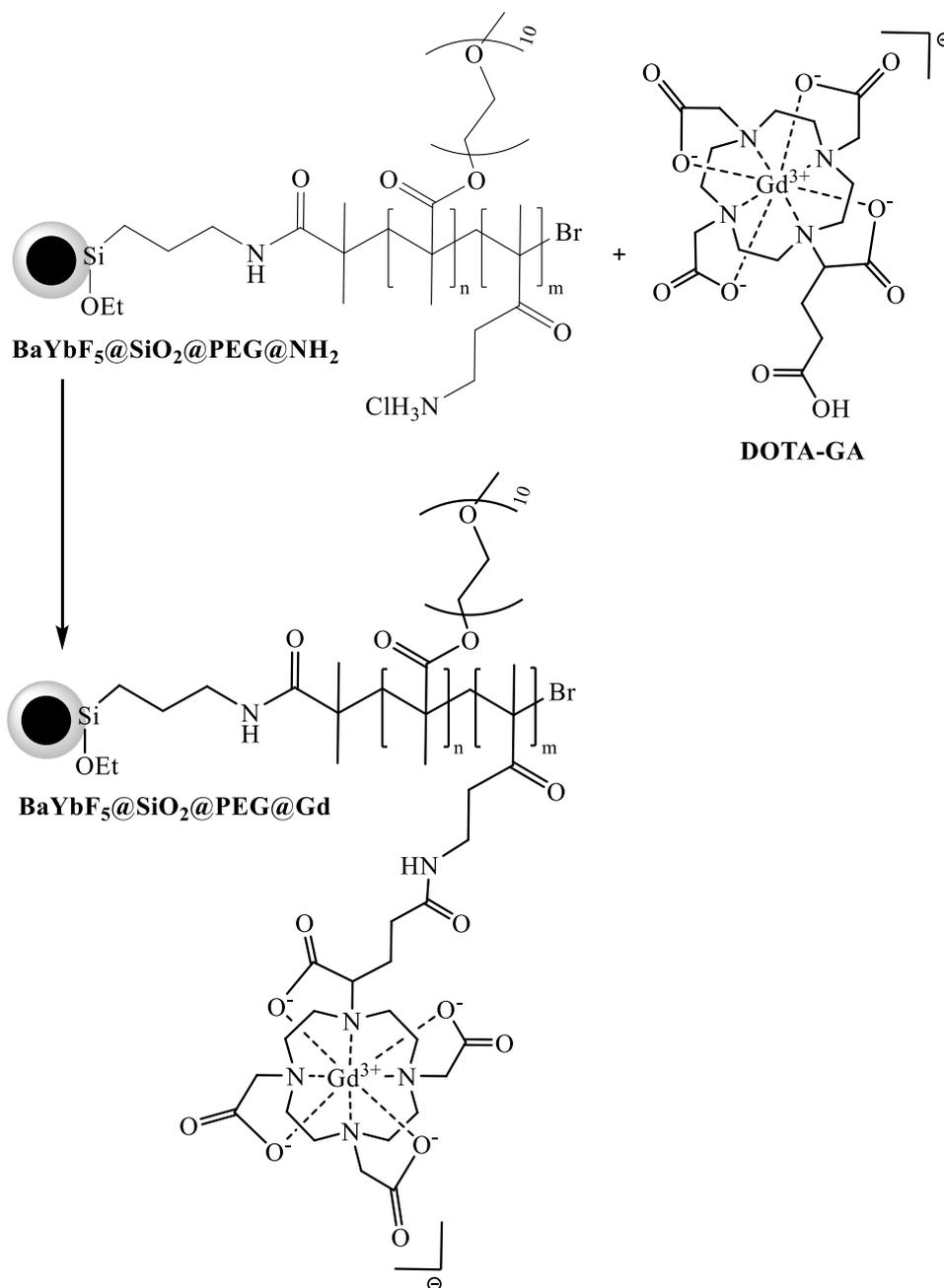


Abbildung 4.34 REM- (a, c) und RTEM (b, d)-Aufnahmen der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@NH_2$ Partikel.

4.2.2.6 Oberflächenmodifizierung der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@NH_2$ Partikel mit $\text{Gd}[\text{DOTA-GA}]$

Das MRT-Kontrastmittel $\text{Gd}[\text{DOTA-GA}]$ wird über eine Carbonsäuregruppe durch eine Peptid-Synthese mit Aminogruppen der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@NH_2$ chemisch angebunden (Schema 4.10).^[103,111] Als Peptide-Kupplung-Reagenzien werden *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborate (TBTU) und für die Deprotonierung der Wasserstoffprotonen Diisopropylethylamin (DIPEA) eingesetzt. Dadurch bilden sich $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@Gd$. Um die Oberfläche der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@Gd$ Partikel von nicht chemisch Angebundene $\text{Gd}[\text{DOTA-GA}]$ zu befreien werden die Partikel mittels Dialyse gereinigt. Das Fehlen von freien Gd(III)-Ionen wird durch ein Xylenol-Test bestätigt.^[108]



Schema 4.10 Synthese der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@Gd$ Partikel.

Für die Bestimmung der Konzentration des angebondenen Gadoliniums an der Oberfläche der $\text{BaYbF}_5@SiO_2@PEG@Gd$ Partikel werden die Partikel in konzentrierter Salpetersäure erhitzt. Somit wird im Komplex angebondenes Gadolinium in die wässrige Lösung als freie Ionen befreit. Die Konzentration der freien Gd(III) -Ionen werden durch Messung des *bulk magnetic susceptibility shift* (BMS) in einer Lösung in $\text{D}_2\text{O}/\text{tert}$ -Butanol (1 %) gegen einen Standard von $\text{D}_2\text{O}/\text{tert}$ -Butanol gemessen.^[109] Aus der Differenz der chemischen Verschiebungen wird (Δ_x in ppm) die Gadolinium-Konzentration in der Lösung berechnet (Gl. 4.5, Kapitel 4.2.1.2).

Aus der Gl. 4.3 (Kapitel 4.2.1.1) wird eine Konzentration des Gadoliniums (Γ_{Gd}) von 2.5 μmol pro Gramm bestimmt. Durch die Einsetzung Γ_{Gd} in die Gl. 4.2 kann eine Dichte an Gadolinium pro Quadratnanometer (α_{Gd}) von 0.000018 berechnet werden.

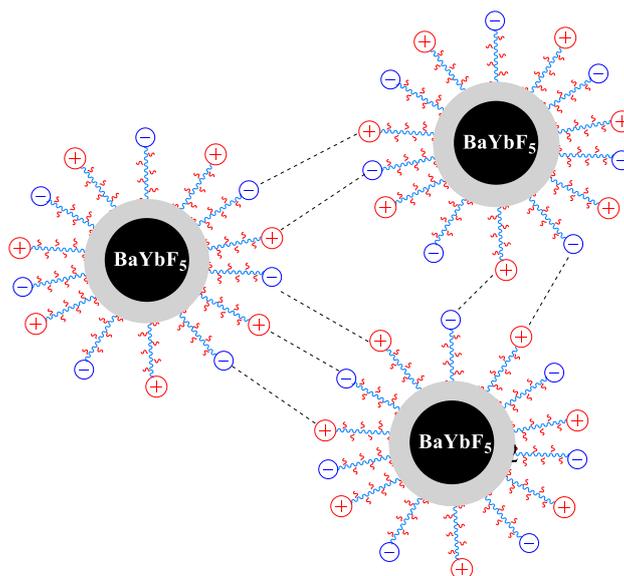
Tabelle 4.15 Gadolinium-Gehalt in **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel.

| Partikel | $\Gamma_{\text{Gd}}^{(a)}$ [$\mu\text{mol/g}$] | α_{Gd} / nm^2 | $\alpha_{\text{Gd}}/\alpha_{\text{OH}}$ [%] |
|---|---|---|--|
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd | 38.6 | 0.28 | 5.71 |

Da die Oberfläche der Partikel schon mit Polymerschale modifiziert ist, ist es schwierig die chemisch Angebundene Gd(III)-Komplexe mittels DRIFT-Spektroskopie oder die entsprechende Yttrium-Analoga mittels NMR-Spektroskopie zu belegen. Die mit Gadolinium modifizierten Hybridpartikel werden mittels DLS- und Zeta-Potential Messungen untersucht. Es wird ein hydrodynamischer Durchmesser von 73 nm bestimmt der gut mit den hydrodynamischen Durchmesser der **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** Partikel vergleichbar ist. Für die **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel wird eine Erhöhung der PDI-Werte beobachtet, die für die Labilität des Sols in Lösung spricht. Dieses kann aufgrund der attraktiven Wechselwirkung zwischen den Partikeln sein, die sich durch die gegensätzlich Ladungen von **Gd[DOTA-GA]** und den restlichen protonierten Aminogruppen anziehen (Schema 4.11). Durch die Modifizierung mit **Gd[DOTA-GA]** wird die Oberfläche von **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** mit Gd(III)-Komplexe beladen und eine Veränderung des Zeta-Potentials beobachtet. Dies kann mit der Anbindung der negativ geladenen **Gd[DOTA-GA]** an die Oberfläche der **BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂** Partikel begründet werden.

Tabelle 4.16 Hydrodynamische Durchmesser und Zeta-Potentiale in Wasser (D_v = hydrodynamische Durchmesser ausgewertet über die Partikelvolumen, M = Modalität der Größenverteilung).

| Probe | D_v [nm] | M | PDI | ζ [mV] |
|---|------------|-------|-------|--------------|
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ | 68 | Multi | 0.272 | 0.3 |
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd | 73 | Multi | 0.882 | - 12.9 |



Schema 4.11 Die mögliche interpartikulare Wechselwirkung.

4.2.2.1 Messung der longitudinalen Relaxivität

Die longitudinale Relaxivität (r_1 , $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$) der Partikel wurde aus der longitudinalen Relaxationszeit (T_1) und aus der, durch BMS-Messungen bestimmten, Gd(III)-Konzentration berechnet. Die T_1 -Messungen wurden durch Inversion-Recovery-Experimente bestimmt und mit **Gd[DOTA-GA]** verglichen. Für die **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel wird ein T_1 von 2.434 s bestimmt, wovon eine longitudinale Relaxivität von $0.76 \text{ mMol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ berechnet wird (Tabelle 4.17). Die Relaxivität der Kern-Doppel-Schalen Partikel hat im Vergleich zu **Gd[DOTA-GA]** um 76.9 % abgenommen. Die Abnahme der Relaxivität kann mit der Labilität des Sols erklärt werden. Dieses wird durch die Multimodale Größenverteilung des hydrodynamischen Durchmessers und größeren PDI-Werte während der DLS-Messungen bestätigt (Tabelle 4.16). Offensichtlich bilden die **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel Agglomerate und verringern dadurch den Wasseraustausch an dem Gd(III)-Komplexen. Auch in der Bilder (Abbildung 4.35), die durch klinischen MRT-Scanner erzeugen wurden, kann man Agglomeration der **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel erkennen.

Tabelle 4.17 Longitudinale Relaxivität von Gd(III) modifizierte Materialien.

| Probe | T_1 [s] | r_1 [$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$] |
|---|-----------|--|
| Gd[DOTA-GA] | 0.032 | 3.30 |
| BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd | 1.315 | 0.76 |



Abbildung 4.35 MRT-Aufnahme (3 T, 123 MHz) der **BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd** Partikel.

4.2.2.2 Schlussfolgerung

In diesem Teil der Arbeit wurden durch die verschiedenen Verfahren und mehrstufigen Synthesen hybride Kern-Doppel-Schalen-Partikel hergestellt, die mit CT- und MRT-Kontrastmitteln modifiziert wurden. Nach jeder Synthesestufe wurden die Partikel mit verschiedenen physikalisch-chemischen Methoden charakterisiert, deren Ergebnisse gut miteinander übereinstimmen.

Als CT-Kontrastmittel werden Cs₂W₆I₁₄-Cluster und BaYbF₅-Nanokristalle eingesetzt. Die Untersuchungen am klinischen Human CT-Scanner haben ergibt, dass diese Verbindungen im Vergleich zu klinisch eingesetztem iodhaltigem Iomeprol nicht nur bessere Kontrasteffizienz zeigen, sondern auch kleine prozentuale Abnahme der Kontrasteffizienz bei höheren Spannungen zeigen. Die gute CT-Kontrasteffizienz kann aufgrund der Anwesenheit von mehreren Kontrastelementen erklärt werden, die höhere K-edge-Werte bei höheren Spannungen im Vergleich zu Iod haben.

Die Einkapselung der CT-Kontrastmittel in eine Silica-Schale wird über Mikroemulsion-Verfahren durchgeführt. Das Silica-Coating der Cs₂W₆I₁₄-Cluster war wegen deren eingeschränkten Löslichkeit nicht erfolgreich. Ein Base-katalysierte Sol-Gel-Prozess hat dazu geführt, dass die Cluster sich durch Flokkulation von der wässrigen Phase abgetrennt haben. Hingegen werden die BaYbF₅-Nanokristalle über Mikroemulsionsverfahren erfolgreich in eine Silica-Hülle gekapselt. Die Silicaoberfläche der entstehenden Kern-Schale-Partikel (**BaYbF₅@SiO₂**) wird über eine Mehrschritt-Synthese mit einer zweiten Schale (PEG-Einheiten) erfolgreich modifiziert. An die Polymeroberfläche werden Gd(III)-Komplexe

(MRT-Kontrastmittel) angebunden. Die Relaxivität der Partikel ist im Vergleich zu freiem Komplex **Gd[DOTA-GA]** geringer. Die neue Partikel bilden Agglomerate und verfälschen die Relaxivitätsmessungen. Im Vergleich zur CT-Kontrasteffizienz müssen die Partikel für eine gute MRT-Kontrasteffizienz stabile Sole bilden. Die Labilität der Sols kann aufgrund des größeren Oberfläche/Volumen Verhältnisses der Kern-Doppel-Schalen-Partikel sein, die nicht über PEG-Polymerketten in der Suspension stabilisiert wurden. Offensichtlich ist die Polymerisation über ATRP an der Silicaoberfläche nicht optimal und die Synthese der Polymerketten ist nicht an allen Bromfunktionen initiiert. Die Dichte der entstehenden hydrophilen PEG-Polymerketten an der Silicaoberfläche ist klein. Deswegen werden die Sole nicht stabilisiert und die Partikel agglomeriert.

5 Experimenteller Teil

5.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Ausrüstung

Alle Reagenzien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

(3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES, 99 %), α -Bromoisobutyrylbromid (BIBB, 98 %), 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat (DMAEMA, 98 %), Polyethylenglycolmethylethermethacrylat, $M_n = 500$ (PEGMEMA), 2-Aminoethylmethacrylat-Hydrochlorid (AEMA, 90 %), Ölsäure (90 %), NH_4OH (wässriges Ammoniak, 29 %), Triethylamin, *tert*-Butanol (>99.7 %), Chelex 100, Xylenolorange, $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, GdCl_3 Hydrat, Gd(III)-Atomabsorption-Standardlösung (1002 ppm in 1.2 HNO_3), Polyoxyethylen(4)-laurylether (Brij-30) und Polyoxyethylen(5)-nonylphenylether (Igepal CO-520) wurden von *Sigma-Aldrich* erworben. Tetraethylorthosilicat (TEOS, 99 %), *n*-Tridecan (98 %), Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB, >99 %), α -Bipyridyl (BiPy, 99 %), 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (Cyclen, 98 %) und Ytterbium(III)-oxid (99.9 %) wurden von *abcr* erhalten. Silicapartikel (**M0b**, 99.9 %) wurden von *Exmere* hergestellt. *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-Tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), *N,N'*-Diisopropylethylamine (DIPEA) und Paraffin-Wachs (53-57 °C) wurden von *Merck* erworben. Die $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}$ -Verbindung wurde von Thorsten Hummel (AG Meyer, Universität Tübingen) bereitgestellt.

Diafiltration. Die modifizierte Partikel wurden mit einem Diafiltration-System von *Pall MinimateTM Tangential Flow Filtration* gewaschen. Als Ultrafiltration-Membrane wurden *Pall MinimateTM Omega^{T1} 300K* und *Omega^{T1} 100K* (Nominelle Porengröße der Membran 35 und 10 nm) genommen.

Ofen. Zum Tempern der Partikel wurde ein *Heraeus* Röhrenofen RO 4/50 mit Thermicon P[®] Steuereinheit verwendet.

Ultraschallbad. Zur Behandlung der Proben mit Ultraschall wurde ein *Transsonic TI-H-10* Ultraschallbad der Firma Elma verwendet.

pH-Elektrode. Zum Einstellen von pH-Werten wurde eine Inlab[®] Mivro pH-Elektrode der Firma *Metter-Toledo* mit einem HandylabPH12 Messgerät der Firma Schott verwendet.

Zentrifugen. Zur Abtrennung der Partikel wurde eine EBA 200 Zentrifuge von *Hettich L.T.* verwendet.

Gefriertrocknen. Zur Aufarbeitung der Partikel wurde ein *Edwards Modulyo 4K* verwendet.

5.2 Analytische Messungen

5.2.1 Rasterelektronenmikroskop (REM) und Rastertransmissionselektronenmikroskop (RTEM)^[131]

Für die REM- und RTEM-Aufnahmen wurde ein SU8030 Mikroskop der Firma *Hitachi* verwendet. Die Partikel wurden in Ethanol suspendiert (~ 0.7 mg/mL) und im Ultraschallbad für 15 Minuten homogenisiert. Für die REM-Aufnahmen wurde ein Tropfen der vorbereitenden Dispersionen auf Silicium-Wafer aufgetragen und mittels *spin-coating* getrocknet. Um bei einigen Proben die Morphologie der Partikel untersuchen zu können, werden die REM-Messungen bei einer Primärstrahlung von 30 kV durchgeführt. Für die RTEM-Aufnahmen wurden die Dispersionen der Partikel auf die 200 mesh Kohlenstoff-Film aufgetragen und über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet. Die Berechnung der Durchmesser der Partikel wurde durch Messung von 100-200 Partikel mittels *ImageJ 1.4.3.67* durchgeführt.

5.2.2 Dynamische Lichtstreuung (DLS)

DLS-Messungen wurden mit einem *Zetasizer Nano ZS* der Firma *Malvern Instruments* aufgenommen. Für die Messungen werden die Nanopartikel in Wasser oder Ethanol suspendiert und im Ultraschallbad homogenisiert. Der hydrodynamische Durchmesser wird durch Streuung-Winkel von 173° in 12 mm Polystyrol-Küvette durchgeführt.

Durch DLS kann die Partikelgröße über die Messung von Diffusionsraten in einer Flüssigkeit bestimmt werden. Die Diffusionsrate ist abhängig von der Temperatur und der Viskosität der Flüssigkeit und von der Partikelgröße. Sind Temperatur und Viskosität der Flüssigkeit bekannt, kann die Partikelgröße, bzw. der hydrodynamische Radius der Partikel, bestimmt werden. Die Messprinzipien beruhen auf der Brownschen Molekularbewegung und der Photonen-Korrelations-Spektroskopie (*Photon Correlation Spectroscopy, PCS*).^[132]

Bei der Anpassung von exponentiellen Korrelationsfunktionen an die gemessene Autokorrelationsfunktion liefert DLS als Ergebniss den mittleren intensitätsgewichteten hydrodynamischen Durchmesser (*Z-average*). *Z-average* ist für monodispersen Partikel mit einer engen Größenverteilung verwendbar und ist sehr empfindlich für die Anwesenheit von

Agglomeraten und größeren Partikeln. Im Fall einer multimodalen Größenverteilung in der Suspension kann der hydrodynamische Durchmesser mittels *Mie*-Theorie durch volumengewichtete oder anzahlgewichtete hydrodynamischen Durchmesser charakterisiert werden.^[133] Außerdem liefert DLS-Messungen den Polydispersitätsindex (PDI). Der PDI beschreibt den mathematischen Unterschied zwischen der gemessenen Autokorrelationsfunktion und der angepassten Korrelationsfunktion. Er dient als Maß für die Breite der Größenverteilung der vermessenen Partikel.

| | |
|-------------------|------------------------|
| PDI < 0.05 | sehr eng verteilt |
| 0.05 < PDI < 0.15 | enge Verteilung |
| 0.15 < PDI < 0.25 | breite Verteilung |
| 0.25 < PDI < 0.5 | sehr breite Verteilung |

5.2.3 Zeta-Potential Messungen

Zeta-Potential Messungen wurden mit Zetasizer Nano ZS der Firma *Malvern Instruments* durchgeführt. Dazu wurden die Partikel in Wasser suspendiert und in die Einweg-Kapillar-Zelle übertragen.

5.2.4 Diffuse Reflectance Infrared Forier Transform (DRIFT)-Spektroskopie^[134]

Die DRIFT-Spektren wurden mit einem Vertex 70 FTIR-Spektrometer der Firma *Bruker* bei einer Auflösung von 4 cm^{-1} mit 16 Scans aufgenommen. Für das Hintergrundspektrum wurde fein gemörstertes KBr verwendet. Die Proben wurden mit dem KBr vermengt (5 mg mit 25 mg) und ebenfalls fein gemörset.

5.2.5 Elementaranalyse

Für die Elementaranalyse wurde ein *VarioMicro VI.9.2 cube*, der Firma *Elementar* verwendet.

5.2.6 Stickstoffsorption-Messungen

Die Adsorption- und Desorptionsisothermen wurden 77.3 K mit ASAP 2010 V 4.01 G der Firma *Micrometrics* durchgeführt. Die Proben wurden für 150 Minuten bei 100 °C und 1 mPa entgast. Die spezifische Oberfläche wurde nach *Brunauer, Emmet* und *Teller* (BET)-Modell und die Porendurchmesser nach *Barrett, Joyner* und *Halenda* (BJH)-Modell aus der Stickstoffdesorption Isothermen berechnet.^[90,91]

5.2.7 Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie

Die Lösungs-NMR-Spektren wurden am Spektrometer *Bruker* AVII+400 mit einem 5 mm *Quad Nucleus Probe* (QNP) Probekopf und Messfrequenz von 400.13 MHz (^1H), 100.61 (^{13}C) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden auf Tetramethylsilan bezogen und in *parts per million* (ppm) angegeben.

Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren wurden an einem ASX 300 (7.1 T) von *Bruker* mit 7 mm ZrO_2 -Rotoren aufgenommen. Die Rotationsgeschwindigkeiten betragen im Allgemeinen 4 kHz, Messfrequenz 59.6 MHz und als Pulsprogramme wurde CP/MAS eingesetzt. Als externer Standard wurde Q_8M_8 verwendet.

^1H -HRMAS-Spektren wurden an einem *Bruker* AVII+500 mit einem 4 mm g-HR Trippelresonanzprobenkopf, mit 4 mm o,d, Zirkoniarotoren mit susceptibilitäts angepassten *Inserts* (50 μL) und bei der Messfrequenz von 500.13 MHz aufgenommen.

5.2.8 Gd(III)-Gehalt von *Bulk Magnetic Susceptibility* (BMS)-Messungen^[109]

Die Gd(III) modifizierten Partikel wurden in konzentrierter Salpetersäure suspendiert und auf 120 °C für 24 Stunden erhitzt. Somit wird Gd(III) von Chelatkomplex abgelöst. Die ^1H -NMR-Spektrum von dieser Lösung wurde bei 400 MHz gegen 1 % *tert*-Butanol in D_2O gemessen. Aus der Differenz der chemischen Verschiebungen wurde die Gd(III)-Konzentration mittels Gl. 4.3 berechnet. Um die Genauigkeit der Methode zu Testen wurden vier verschiedene Gd(III)-Konzentrationen aus der Gd(III)-Atom Absorption Standard Lösung vorbereitet. Die berechnete Konzentrationen aus BMS-Messungen stimmen gut mit den tatsächlichen Konzentrationen der Lösungen überein (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1 Die berechnete Gd(III)-Konzentrationen [$\mu\text{mol/L}$] für Standard-Lösungen.

| Gd(III)-Konz. | Gd(III)-Konz. aus BMS |
|---------------|-----------------------|
| 0.031 | 0.029 |
| 0.063 | 0.064 |
| 0.127 | 0.132 |
| 0.252 | 0.232 |

5.2.9 T_1 -Messungen

Gd(III)-funktionalisierte Hybridpartikel wurden in Wasser suspendiert. Zu jeder Suspension wurde eine kleine Menge von D_2O gegeben (10 μl). Die T_1 -Werte der Wasserprotonen der

Suspensionen wurden mit *Inversion Recovery*-Messungen bei 400 MHz und Raumtemperatur gemessen. Aus den gemessenen T_1 -Werten [s] wurden mittels Gl. 5.1 die R_1 -Werte [$\text{mMol}^{-1} \text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$] wurden für jeder Probe berechnet.

$$R_1 = \frac{1}{[\text{Gd}] T_1} \quad \text{Gl. 5.1}$$

$[\text{Gd}] = \text{mM}$

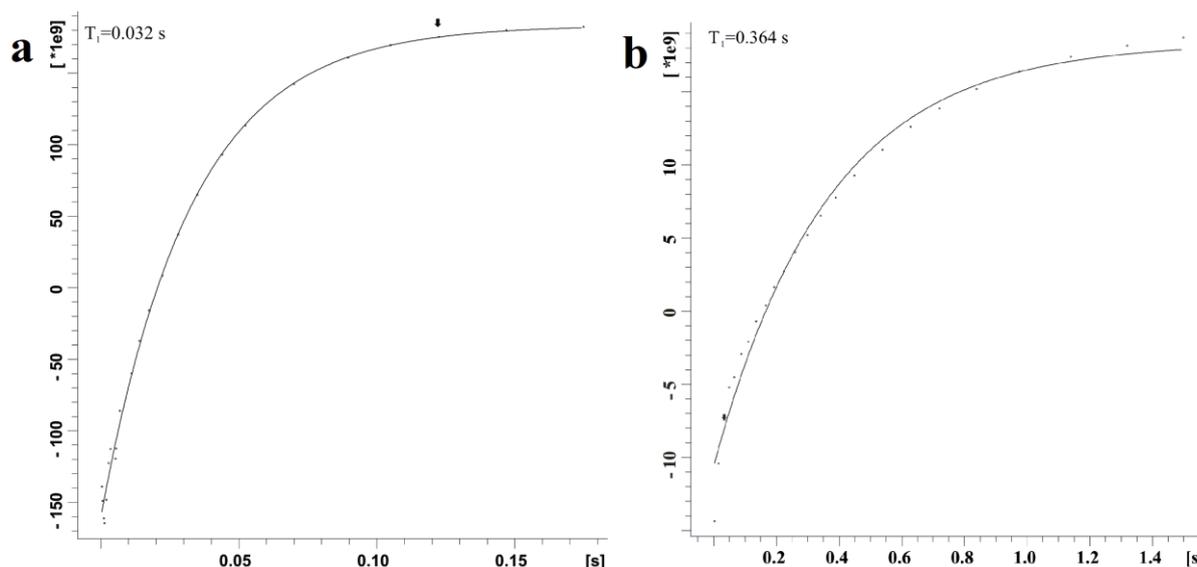


Abbildung 5.1 Die Kurvenanpassung von T_1 -Messpunkten für **Gd[DOTA-GA]** (a) und **SiO₂@PEG2@Gd** (b).

5.2.10 Pulver Röntgen-Diffraktometrie

Die Röntgen-Diffraktometrie im Kleinwinkelbereich wurde mit einem Bruker D8 ADVANCE in dem *step/scan* Modus, im Bereich $(2\theta) = 0.50-10.00$ und bei monochromatischen $\text{CuK}\alpha$ Strahlung ($\lambda = 1.540562 \text{ \AA}$) aufgenommen.

Die Röntgen-Diffraktometrie im Weitwinkelbereich wurde mittels Stadip, Stoe von der Firma Darmstadt, im Bereich $2(\theta) = 10-100$ und mit einer Ge-monochromatischen $\text{CuK}\alpha$ Strahlung aufgenommen.

5.2.11 Gelpermeations-Chromatographie (GPC)

Die molekulare Gewichte (M_w und M_n) der Polymeren wurden mit GPC von der Firma Viscotek (GPCmax VE 2001) mit einem ViscoGel-Säule bestimmt. Dazu wurde die Probelösung mit einer Konzentration von 1.0 mg von Polymer in 1 mL THF vorbereitet und durch 0.45 μm

Spritzen-Filter abfiltriert. Die Signale wurden mittels einem *triple detection array* (TDA 305) detektiert und gegen Polystyrolstandart ($M_w/M_n < 1.15$) kalibriert. Die Durchflussrate wurde auf 1.0 mL/min eingestellt.

5.2.12 Konfokal-Mikroskopie und –Spektroskopie^[135,136]

Zur Untersuchung der Fluoreszenzeigenschaften wurde ein konfokales Fluoreszenzmikroskop verwendet. Dieses ist aus den einzelnen optischen Komponenten im Selbstbau entstanden und wurde an die experimentellen Anforderungen angepasst. Als Objektiv dient ein Zeiss Ölimmersionsobjektiv (Zeiss alpha Plan-Apochromat 63x/1.46 Oil, NA=1.46) und als Anregungslichtquellen wurden zwei Laser mit Emissionswellenlängen $\lambda=488$ nm und $\lambda = 532$ nm verwendet. Dazu wurden 0.2 mg von Probe und 50 μ L Farbstoffe (Atto 488 10^{-7} mol/L) mit Polyvinylalkohollösung (4 %) gemischt. Die Suspension wurde für 10 min im Ultraschallbad homogenisiert und auf Glasabdeckung (Menzel 22 x 22 mm) aufgetragen.

5.2.13 MR-Imaging von Gd(III)-modifizierten Hybridpartikel

Die MR-Bilder wurden bei 3 T (123 MHz) und Raumtemperatur aufgenommen. Dazu wurden 0.6 mL Dispersionen aus Gd(III)-modifizierte Hybridpartikel in Wasser vorbereitet (10 mg/mL). Die Suspensionen wurden in 1.6 mL Mikroreaktionsgefäße gefüllt. Die Mikroreaktionsgefäße wurden mit 1.5 % Agarose-Lösung in einem 50 mL Falcon-Röhrchen geliert. Die longitudinale Relaxation der Suspensionen wurde in 1 mm Axialschichten durch die Agar-Schicht bestimmt.

5.2.14 Human CT-Aufnahmen

Die Human CT-Bilder wurden mit einem kombinierten PET/CT-Scanner der Firma *Siemens Healthcare* aufgenommen. Dazu wurden verschiedene Konzentrationen (200, 100, 50 mg/ml) von $Cs_2W_6I_{14}$ und $BaYbF_5$ in Cyclohexan vorbereitet. Um die Stabilität der Suspension zu erhalten, werden die Lösungen vor der Messung im flüssigen Stickstoff eingefroren.

5.3 Synthesen

5.3.1 Synthese der Kern-Schale-Partikel mit zwei unterschiedlichen Halbschalen

Synthese der M0a Partikel. Die M0a Partikel wurden mittels Stöber-Prozess hergestellt. Dazu wurden 750 mL *iso*-Propanol und 200 mL (29 %) wässrige Ammoniak vorgelegt. Anschließend wurde 50 mL TEOS unter Rühren zugegeben. Die Reaktionssuspension wurde 4 Stunden bei

Raumtemperatur mit einem KPG-Rührer bei 250 rpm gerührt. Die **M0a** Partikel wurden durch Zentrifugieren (5 min, 5000 rpm) abgetrennt und mit einer Mischung aus Ethanol/Wasser (1/1), Ethanol und Aceton gewaschen. Abschließend wurden die Partikel bei 70 °C für 16 Stunden getrocknet und bei 600 °C in der Luft für 18 Stunden kalziniert, wodurch ein feines weißes Pulver erhalten wurde (**M1a**). Ausbeute: 12.31 g.

Synthese der M2a Partikel. 12 g der **M1a** Partikel wurden in 120 mL HCl-Lösung suspendiert. Die Suspension wurde unter Rückfluss auf 100 °C für drei Stunden erhitzt. Die entstehende **M2a** Partikel wurden drei Mal mit Wasser gewaschen und für 24 Stunden gefriergetrocknet. Ausbeute: 9.56 g

Synthese der M3a Partikel. In einem inertisierten 100 mL Schlenkkolben wurden 8 g der **M2a** Partikel in 65 mL wasserfreiem Toluol suspendiert und im Ultraschallbad 20 Minuten lang homogenisiert. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 79 µL APTES zugegeben. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden unter Rückfluss auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurden die Partikel zwei Mal mit Toluol und Hexan gewaschen und für 18 Stunden bei 80 °C getrocknet. Ausbeute: 7.61 g

Tabelle 5.2 Ergebnisse von der Elementaranalyse für **M0-3a**.

| Probe | N [%] | C [%] | H [%] |
|------------|-------|-------|-------|
| M0a | 1.42 | 0.53 | 1.23 |
| M1a | 0.01 | 0.38 | 0.07 |
| M2a | 0.00 | 0.49 | 0.20 |
| M3a | 0.02 | 0.61 | 0.24 |

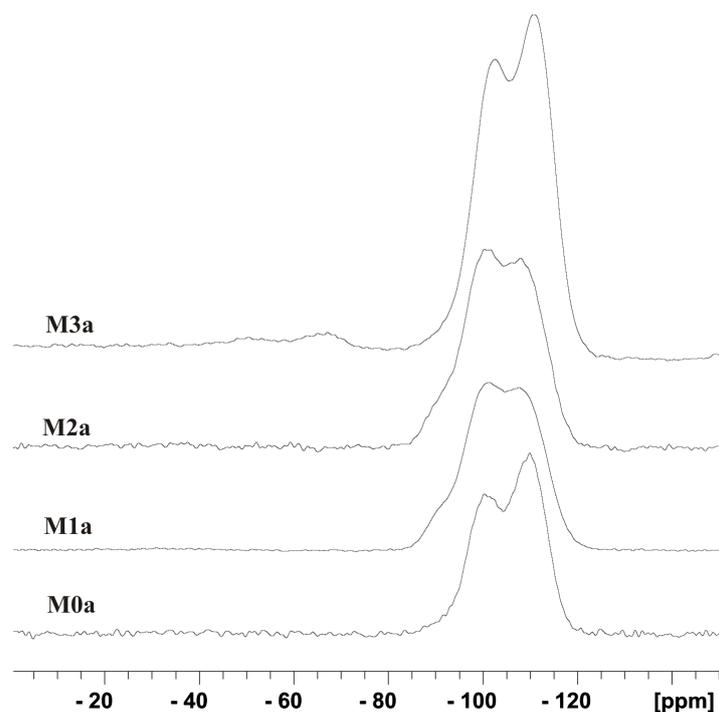


Abbildung 5.2 ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektren der M0a, M1a, M2a und M3a Partikel.

5.3.1.1 Synthese der isotropen anorganischen-organischen Kern-Schale Partikel

Synthese der M4a Partikel. 3.5 g der M3a Partikel wurden mit in 80 ml Dichlormethan suspendiert und im Ultraschallbad homogenisiert. Zu der Suspension wurden 2 mL Triethylamin gegeben. Unter Rühren wurde die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 1.2 mL BIBB zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufreinigung wurden die Partikel zwei Mal mit einer Mischung aus Aceton/Wasser (1/1) und abschließend mit reinem Aceton gewaschen. Nach jedem Waschriff wurden die Partikel bei 5000 rpm für 5 min zentrifugiert. Ausbeute: 3.32 g

Synthese der M5a Partikel. 3 g der M4a Partikel wurden in einem 100 mL Schlenkkolben vorgelegt und inertisiert und eine 40 mL Mischung aus Methanol/Wasser (V/V, 5/3) wurde zugegeben. Nach der Behandlung für 30 Minuten im Ultraschallbad wurde unter Rühren 0.015 g CuBr und 0.300 g Bipyridin zugegeben. Es bildet sich eine rote Suspension. Anschließend wurden 2.93 mL (17.416 mmol) DMAEMA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser gequench, wobei ein Farbumschlag von rot nach türkis zu beobachten war. Zur Aufreinigung werden die Partikel abwechselnd mit Wasser und Methanol gewaschen und jeweils bei 5000 rpm für 10 min abzentrifugiert und bei 80 °C getrocknet. Ausbeute: 3.84 g

Tabelle 5.3 Ergebnisse von der Elementaranalyse für die **M4a** und **M5a** Partikel.

| Probe | N [%] | C [%] | H [%] |
|------------|-------|-------|-------|
| M4a | 0.09 | 0.50 | 0.15 |
| M5a | 0.39 | 4.79 | 0.74 |

5.3.1.2 Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale Partikeln

Synthese der M3a@Paraffin Kolloidosome. In einem 50 mL Rundkolben wurden 0.4 g der **M3a** Partikel und 30 mL Wasser vorgelegt. Dazu wurde 2 g Paraffin zugegeben und für eine Stunde bei 75 °C und einer Rührgeschwindigkeit von 1500 rpm gerührt. Die Kolloidosome wurden vorsichtig abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurden die Kolloidosome für 18 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 1.76 g.

Synthese der M6a Partikel. 4 g der **M3a@Paraffin** Kolloidosome wurden im 50 mL Wasser suspendiert. Unter Rühren wurde die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zur Suspension wurden 0.6 mL Triethylamine, 0.077 g EDC und 0.4 mL BIBB zugegeben. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die entstehende **M6@Paraffin** Kolloidosome wurden abfiltriert. Um die **M6a** Partikel vom Paraffin zu befreien, wurden das **M6@Paraffin** in Chloroform gelöst. Die **M6a** Partikel wurden 3 Mal mit Chloroform gewaschen und bei 80 °C getrocknet. Ausbeute: 0.98 g.

Synthese der M7a Partikel. 1.5 g der **M6a** Partikel wurden in 16 mL einer Mischung aus entgastem Methanol und entgastem Wasser (V/V, 5/3) suspendiert und 30 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Unter Rühren wurden 0.007 g CuBr und 0.150 g Bipyridin und 1.465 mL zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser gequenchet. Zur Aufreinigung wurden die Partikel abwechselnd mit Wasser und Methanol gewaschen und jeweils bei 5000 rpm für 10 min abzentrifugiert und bei 80 °C getrocknet. Ausbeute: 1.21 g

Tabelle 5.4 Ergebnisse von der Elementaranalyse für **M6a** und **M7a**.

| Material | N [%] | C [%] | H [%] |
|------------|-------|-------|-------|
| M6a | 0.01 | 0.79 | 0.19 |
| M7a | 0.26 | 4.50 | 0.79 |

5.3.2 Synthese der anisotropen anorganischen-anorganischen Kern-Schale-Partikel

In einer typischen Reaktion wurden in einem 250 mL Rundkolbe 2.1 g CTAB im 210 mL Wasser durch Erhitzung gelöst. Zu der Lösung wurden 2.1 g **M0b** Partikel gegeben und im Ultraschallbad für 15 Minuten homogenisiert. Im Ultraschallbad wurden 11.6 mL *n*-Tridecan zugegeben. Anschließend wurden die Reaktions suspension auf 90 °C erhitzt. Während der Aufwärmphase wurde mit einem KPG-Rührer eine Rührgeschwindigkeit von 150 rpm für **M1b**, 240 rpm für **M2b** und 280 rpm für **M31b** sowie für **M32b** eingestellt. Eine Lösung aus 12 mL einer 29 % Ammoniaklösung und 0.050 g Ammoniumfluorid wurde nach Erreichen 90 °C schnell zugegeben. Die Suspension wurde 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Abschließend wurden die Partikel abzentrifugiert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und 18 Stunden bei 600 °C in der Luft getempert.

Nachbehandlung der anisotropen M2b Partikel in verschiedenen Medien. 0.6 g der **M2b** Partikel wurden in 10 mL Wasser suspendiert und im Ultraschallbad 10 Minuten homogenisiert. Die Suspension wurde in zwei geteilt. Mittels HCl-Lösung (1 M) und Tetrabutylammoniumhydroxid wurden für die Lösungen die pH-Werte von 4 und 10 eingestellt. Die Lösungen wurden 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

5.3.3 Synthese des MRT-Kontrastmittels Gd[DOTA-GA]

Synthese der DOTA-GA. Der entsprechender säurefunktionalisierende Ligand DOTA-GA wurde nach Referenzen [137] und [138] synthetisiert.

¹H NMR (400.13 MHz, D₂O): $\delta = 3.99$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, ¹H, NCHCOOH), 3.95 - 2.90 (br, 22H, NCH₂), 2.68 (m, 2H, CH₂CH₂COOH), 2.01 (m, 2H, CH₂CH₂COOH); **MS** (ESI) *m/z*: +477.1 ([M+H]⁺), +499.1 ([M+Na]⁺), Molmasse ber. für C₁₉H₃₂N₄O₁₀: 476.48

Synthese von Gd[DOTA-GA]. DOTA-GA (1 eq.) wurde in destilliertem Wasser gelöst und eine wässrige GdCl₃-Lösung (0.384 M, 1,1 eq.) zugegeben. Der pH-Wert der Lösung wurde mit (n-Bu)₄NOH (20 %) auf 6.9 eingestellt und die Reaktionslösung unter Rühren für 3 Stunden auf 55 - 60 °C erhitzt. Um überschüssige Gd(III)-Ionen zu entfernen, wurde das Ionenaustauscherharz Chelex 100 zugegeben und 15 h bei RT gerührt. Danach wurde die milchig weiße Reaktionslösung abdekantiert. Das Lösungsmittel wurde im Ölpumpenvakuum bei 40 °C entfernt und das Rohprodukt 15 h bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Das hellgelbe

Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Das Fehlen von Gd(III)-Ionen wurde durch einen Xylenol-Test bewiesen.

Xylenoltest.^[108] Eine kleine Spatelspitze Xylenolorange (verrieben mit NaCl) wurde in etwa 2 mL eines Essigsäure-Acetat-Puffers (pH 5.8) gelöst. Dazu wurde ein Tropfen der zu untersuchenden Lösung gegeben. Sind freie Gd(III)-Ionen vorhanden, erfolgt ein Farbumschlag von gelb nach pink.

5.3.4 Synthese der PEG-beschichteten Kern-Schale-Silicapartikel mit Gd[DOTA-GA]

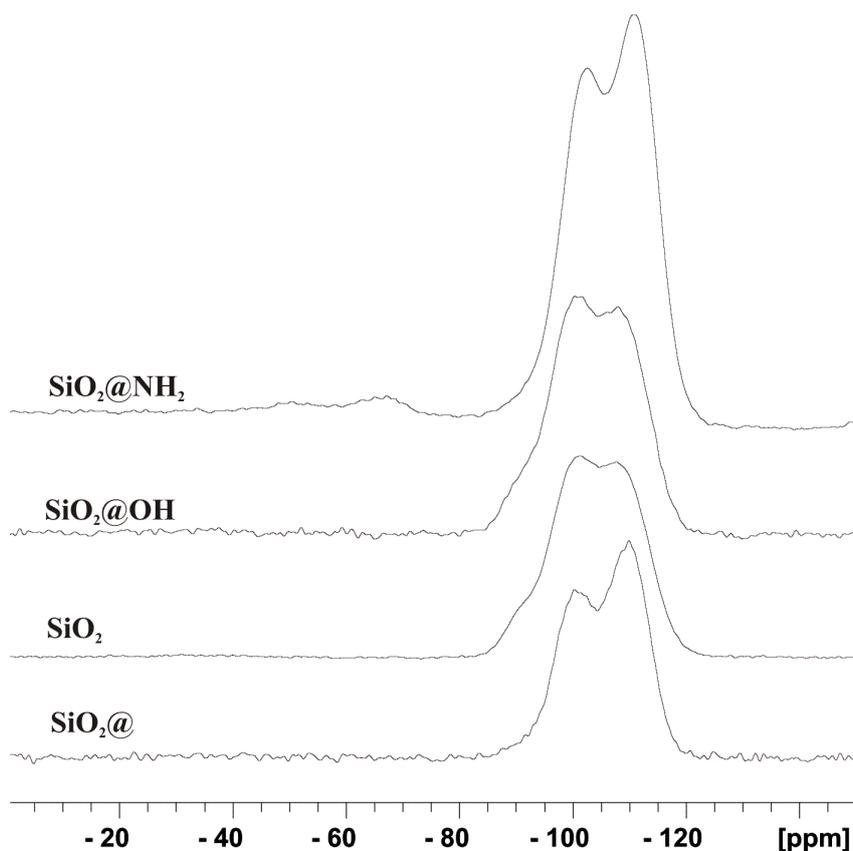
Synthese der SiO₂@ Partikel. In einem 2 L Rundkolben wurden 800 mL Ethanol und 144 ml Wasser vorgelegt und unter Rühren (800 rpm) auf 65 °C erhitzt. Es wurden 40 mL Ammoniumhydroxidlösung zugegeben. Anschließend wurden 60 mL TEOS zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei 60 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die entstehende SiO₂@ Partikel wurden 15 min bei 8000 rpm abzentrifugiert und wurden mit einer Mischung aus Ethanol/Wasser (1/1), Ethanol und Aceton gewaschen. Abschließend wurden die Partikel bei 70 °C für 16 Stunden getrocknet und bei 600 °C in der Luft für 18 Stunden kalziniert, wodurch ein feines weißes Pulver erhalten wurde (SiO₂). Ausbeute: 15.383 g

Synthese der SiO₂@OH Partikel. 15 g der SiO₂ Partikel wurden in 150 mL HCl-Lösung suspendiert. Die Suspension wurde unter Rückfluss bei 100 °C für drei Stunden gekocht. Die entstehende SiO₂@OH Partikel wurden drei Mal mit Wasser gewaschen und für 24 Stunden gefriergetrocknet. Ausbeute: 12.122 g

Synthese der SiO₂@NH₂ Partikel. In einem inertisierten 100 mL Schlenkkolben wurden 12 g der SiO₂@OH Partikel in 65 mL wasserfreiem Toluol suspendiert und im Ultraschallbad homogenisiert. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 80 µL APTES zugegeben. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden unter Rückfluss auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurden die Partikel mit Diafiltration gegen 3 L Wasser gewaschen und für 24 Stunden gefriergetrocknet. Ausbeute: 8.398 g

Tabelle 5.5 Ergebnisse aus der Elementaranalyse für die **SiO₂@**, **SiO₂**, **SiO₂@OH** und **SiO₂@NH₂** Partikel.

| Probe | N [%] | C [%] | H [%] |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| SiO₂@ | 0.48 | 2.70 | 1.55 |
| SiO₂ | 0.01 | 0.03 | 0.03 |
| SiO₂@OH | 0.06 | 0.09 | 0.15 |
| SiO₂@NH₂ | 0.12 | 0.45 | 0.24 |

**Abbildung 5.3** ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektren der **SiO₂@**, **SiO₂**, **SiO₂@OH** und **SiO₂@NH₂** Partikel.

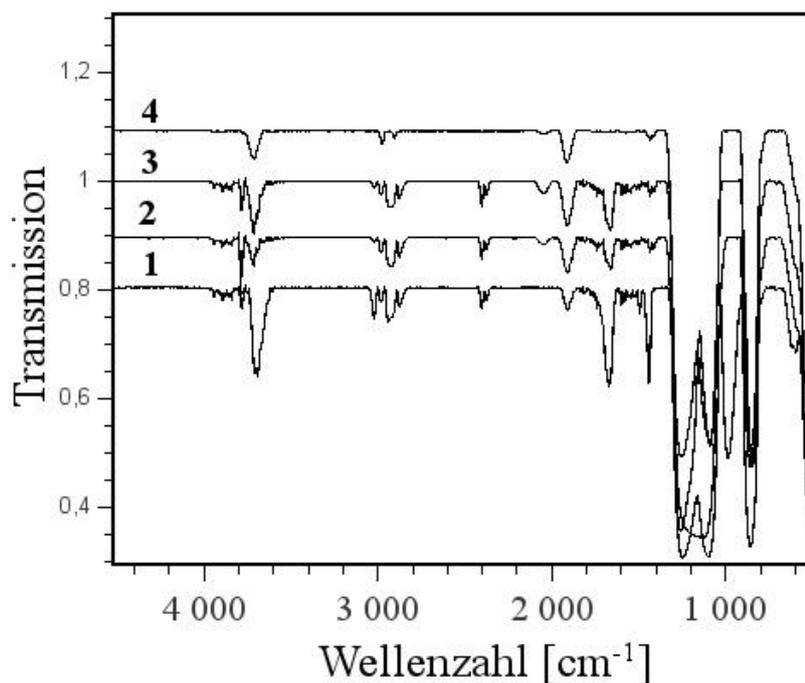


Abbildung 5.4 DRIFT-Spektren der $\text{SiO}_2@$ (1), SiO_2 (2), $\text{SiO}_2@OH$ (3) und $\text{SiO}_2@NH_2$ (4) Partikel.

Synthese der $\text{SiO}_2@Br$ Partikel. 8 g der $\text{SiO}_2@NH_2$ Partikel wurden in 130 ml Dichlormethan suspendiert und im Ultraschallbad homogenisiert. Zu der Suspension wurden 1.2 mL Triethylamin gegeben. Unter Rühren wurde die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 1.5 mL BIBB zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufreinigung wurden die Partikel zwei Mal mit einer Mischung aus Aceton/Wasser (1/1) und abschließend mit reinem Aceton gewaschen. Nach jedem Waschriff wurden die Partikel bei 8000 rpm für 15 min zentrifugiert. Ausbeute: 7.966 g

Synthese der $\text{SiO}_2@PEG1@NH_2$, $\text{SiO}_2@PEG2@NH_2$, und $\text{SiO}_2@PEG3@NH_2$ Partikel. In einer typischen Reaktion wurden 2 g der $\text{SiO}_2@Br$ Partikel (Γ_{Br} wurde als 1 eq geschätzt) 40 mL einer Mischung aus entgastem Methanol und Wasser (1/3, V/V) suspendiert und 30 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Unter Rühren wurden 0.043 g (1 eq) CuBr_2 , 0.062 g (2 eq) Bipyridin und 0.010 g (0.3 eq) Ascorbinsäure zugegeben. Aus der blauen Suspension bildet sich eine rote Suspension. Anschließend wurden 0.272 mL (3 eq) für $\text{SiO}_2@PEG1@NH_2$, 2.72 mL (30 eq) für $\text{SiO}_2@PEG2@NH_2$ und 27.2 mL für $\text{SiO}_2@PEG3@NH_2$, PEGMEMA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei 65 °C gerührt und anschließend direkt mittels Diafiltration gegen 500 mL Wasser gewaschen

und auf ~30 mL eingengt. Zur Suspension wurde 10 mL *iso*-Propanol gegeben und mit Argongasstrom aus Sauerstoff befreit. Zu der Suspensionen wurden 0.043 g (1 eq) CuBr₂, 0.062 g (2 eq) BiPy und 0.010 g (0.3 eq) Ascorbinsäure zugegeben. Zur roten Reaktionslösungen wurden gleiche Mengen 42.8 mg (0.3 eq) AEMA gegeben und 3 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend durch Diafiltration gegen 250 ml EDTA-Lösung (0.1 M) und 1 L Wasser gereinigt. Nachdem die Suspension auf 50 mL eingengt wurde, wurden die Partikel durch Gefriertrockner von Wasser befreit. Ausbeute: **SiO₂@PEG1@NH₂** = 0.904 g, **SiO₂@PEG2@NH₂** = 1.238 g und **SiO₂@PEG3@NH₂** = 1.751 g.

Synthese der SiO₂@PEG1@Gd, SiO₂@PEG2@Gd, SiO₂@PEG3@Gd und SiO₂@Gd Partikel. In einer typischen Reaktion wurden 0.5 g der **SiO₂@PEG1@NH₂**, **SiO₂@PEG2@NH₂**, **SiO₂@PEG3@NH₂** oder **SiO₂@NH₂** Partikel (Γ_{Br} und Γ_{NH_2} wurde als 1 eq. geschätzt) in 3 ml wasserfreiem DMSO suspendiert, eine Lösung aus 1.1 eq **Gd[DOTA-GA]** in 2 mL DMSO zugegeben. Anschließend wurden TBTU (1.5 eq.) und DIPEA (10 eq.) unter Rühren zu der Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abzentrifugiert (15 min, 8000 rpm) und mittels Diafiltration gegen 500 mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde für 24 Stunden im Gefriertrockner getrocknet. Ausbeute: **SiO₂@Gd** = 0.075, **SiO₂@PEG1@Gd** = 0.150 g, **SiO₂@PEG2@Gd** = 0.163 und **SiO₂@PEG3@Gd** = 0.265 g.

5.3.5 Synthese der Hybrid Kern-Doppel-Schalen Partikel

Synthese der BaYbF₅-Nanokristalle.^[119] In einem 100 mL Rundkolben wurden 0.630 g (2 mmol) Bariumhydroxid (Ba(OH)₂ x 8H₂O) und 0.394 g (1 mmol) Ytterbiumoxid vorgelegt und 18 Stunden in 15 mL Trifluoressigsäure-Lösung (50 %) bei 90 °C unter Rückfluss gelöst. Nach der Entstehung der klaren Lösung wurde Säure und Wasser unter Vakuum bei 60 °C entfernt und 30 mL Ölsäure wurde zugegeben. Die Lösung wurde 2 Stunden unter verringertem Druck bei 60 °C und 30 Minuten bei 110 °C gerührt. Danach wurde die Lösung unter Argon-Atmosphäre bis 295 °C für eine Stunde erhitzt. Nach der Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die Nanokristalle 15 min bei 8000 rpm abzentrifugiert. Die Partikel wurden zwei Mal mit Ethanol gewaschen und in Cyclohexan gelöst (0.15 M). Ausbeute: 0.726 g.

Synthese der Cs₂W₆I₁₄@SiO₂ Partikel. In einem 100 mL Rundkolben wurden 90 mL *n*-Heptan und als Tensid Brij-30 eingesetzt und im Ultraschallbad 30 Minuten homogenisiert. Zur *n*-Heptan/Brij-30-Lösung wurde 1.5 mL einer Lösung der Cs₂W₆I₁₄-Cluster in

Ethanol/Wasser (pH=2, der pH-Wert wurde mittels einer Iodwasserstoff-Lösung eingestellt) tropfenweise zugegeben. Danach wurde 1.2 mL TEOS zugegeben und bei 750 rpm für 4 Stunden gerührt. Anschließend wurde 0.6 mL Ammoniumhydroxidlösung zugegeben und weiter für 48 Stunden gerührt. Die Suspension wurde durch Zugabe von 10 mL Ethanol destabilisiert. Die entstehenden $\text{Cs}_2\text{W}_6\text{I}_{14}@\text{SiO}_2$ Partikel wurden für 15 Minuten abzentrifugiert und mit einer Mischung aus Ethanol/Wasser (1/1) dreimal gewaschen.

Synthese der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2$ Partikel. In einem 100 mL Rundkolben wurden 90 mL Cyclohexan und 4.5 mL Igepal CO 520 vorgelegt und im Ultraschallbad 30 Minuten homogenisiert. Zur Lösung wurde eine 1.5 mL Lösung der BaYbF_5 -Nanokristalle zugegeben und bei 750 rpm für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde zu dieser Lösung eine 0.8 mL Ammoniumhydroxidlösung und 0.4 mL TEOS gegeben und weiter für 48 Stunden gerührt. Die Suspension wurde durch Zugabe von 10 mL Ethanol destabilisiert, für 10 min bei 8000 rpm abzentrifugiert und mittels Diafiltration gegen 250 mL Wasser gewaschen. Ausbeute: 0.225 g

Synthese der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikel. In einem 250 mL Schlenkkolben wurden 3.5 g der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2$ Partikel in 150 mL Toluol suspendiert und eine Stunde im Ultraschallbad homogenisiert. Zur Suspension wurden 1 mL Triethylamin und 1.5 mL APTES zugegeben und für 20 Stunden bei 110 °C unter Rückfluss gerührt. Die Partikel wurden 15 min bei 8000 rpm abzentrifugiert und mittels Diafiltration gegen 1 L Wasser gewaschen. Ausbeute 2.1 g.

Synthese der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2@\text{Br}$ Partikel. 2 g der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2@\text{NH}_2$ Partikel wurden in 60 mL Dichlormethan suspendiert und 30 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Zu der Suspension wurden 0.29 mL Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 0.188 mL α -Bromisobutyrylbromid zugetropft. Die Suspension wurde drei Stunde bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufreinigung wurden die Partikel mit einer Mischung aus Aceton und Wasser (1/1) und abschließend mit reinem Aceton gewaschen. Ausbeute: 1.48 g.

Synthese der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2@\text{PEG}@\text{NH}_2$ Partikel. In einem 50 mL Rundkolben wurden 1.4 g der $\text{BaYbF}_5@\text{SiO}_2@\text{Br}$ Partikel (Γ_{Br} wurde als 1 eq geschätzt) 40 mL einer Mischung aus entgastem Methanol und Wasser (1/3, V/V) suspendiert und 30 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Unter Rühren wurden 0.206 g (1 eq) CuBr_2 , 0.290 (2 eq) Bipyridin und 0.049 g

(0.3 eq) Ascorbinsäure zugegeben. Aus der blauen Suspension bildet sich eine rote Suspension. Anschließend 4.91 mL (30 eq) PEGMEMA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei 65 °C gerührt und anschließend direkt mittels Diafiltration gegen 500 mL Wasser gewaschen und auf ~30 mL eingengt. Zur Suspension wurde 10 mL *iso*-Propanol gegeben und mit Argongasstrom von Sauerstoff befreit. Zu der Suspension gibt man wieder 0.206 g (1 eq) CuBr₂, 0.29 g (2 eq) Bipyridin und 0.049 g (0.3 eq) Ascorbinsäure zu. Zur roten Reaktionslösung wurden nun 503 mg (0.3 eq) AEMA gegeben und 3 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit der Diafiltration gegen 250 ml EDTA-Lösung (0.1 M) und 1 L Wasser aufgereinigt. Nachdem die Suspension auf 50 mL eingengt wurde, wurden sie Partikel durch Gefriertrocknung von Wasser entfernt. Ausbeute: 0.95 g

Synthese der BaYbF₅@SiO₂@PEG@Gd Partikel. Gd[DOTA-GA] (1.1 eq.) wurde in wasserfreien DMSO (3 mL) gelöst, eine Suspension aus der BaYbF₅@SiO₂@PEG@NH₂ Partikel (Γ_{Br} wurde als 1 eq geschätzt) in DMSO (0.8 g/5 mL) zugegeben und kräftig gerührt. Anschließend wurden TBTU (1.5 eq.) und DIPEA (10 eq.) unter Rühren zu der Lösung gegeben, die sich daraufhin hellgelb färbte. Das Reaktionsgefäß wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abzentrifugiert (15 min, 8000 rpm) und mittels Diafiltration gegen 500 mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde für 24 Stunden im Gefriertrockner getrocknet. Ausbeute 0.150 g

6 Literaturverzeichnis

- [1] J. F. Ma, *Crit. Rev. Plant Sci.* **2005**, *24*, 267–281.
- [2] H. Wang, M. Yu, K. C. Lin, J. Lin, *J. Colloid Interface Sci.* **2006**, *300*, 176–182.
- [3] T. Suratwala, R. Steele, M. D. Feit, L. Wong, P. Miller, J. Menapace, P. Davis, *J. Non-Cryst. Solids* **2008**, *354*, 2023–2037.
- [4] Y. Kobayashi, J. Imai, D. Nagao, M. Konno, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2008**, *326*, 109–114.
- [5] R. Janzen, K. K. Unger, H. Giesche, J. N. Kinkel, M. T. W. Hearn, *J. Chromatogr. A* **1987**, *397*, 81–89.
- [6] X. Zhao, Y. Shi, T. Wang, Y. Cai, G. Jiang, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1188*, 140–147.
- [7] M. Rubin, C. M. Lampert, *Sol. Energy Mater.* **1983**, *7*, 393–400.
- [8] H. K. Schmidt, *Chem. Unserer Zeit - 35* **2001**, 176–184.
- [9] L. L. Hench, J. K. West, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33–72.
- [10] J. Wen, G. L. Wilkes, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1667–1681.
- [11] I. Gill, A. Ballesteros, *Trends Biotechnol.* **2000**, *18*, 282–296.
- [12] L. Pasqua, S. Cundari, C. Ceresa, G. Cavaletti, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3054–3063.
- [13] H. Jaganathan, B. Godin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 1800–1819.
- [14] I. Gill, A. Ballesteros, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8587–8598.
- [15] A. Burns, H. Ow, U. Wiesner, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1028–42.
- [16] J. E. Lee, N. Lee, T. Kim, J. Kim, T. Hyeon, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 893–902.
- [17] G. W. Scherer, C. J. Brinker, *Acad. N. Y.* **1990**, 908.
- [18] H. K. Schmidt, *Chem. Unserer Zeit - 35* **2001**, 176–184.
- [19] L. L. Hench, J. K. West, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33–72.
- [20] J. D. Wright, N. A. Sommerdijk, *Sol-Gel Materials: Chemistry and Applications*, CRC Press, **2000**.
- [21] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62–69.
- [22] N. Plumere, A. Ruff, B. Speiser, V. Feldmann, H. A. Mayer, *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *368*, 208–219.
- [23] F. Meyer, R. Hempelmann, S. Mathur, M. Veith, *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1755–1763.
- [24] R. Hempelmann, *das Forschungsmagazin der Universität des Saarlandes* **1997**, 8–15.
- [25] F. Arriagada, K. Osseo-Asare, *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, *211*, 210–220.
- [26] T. Li, J. Moon, A. A. Morrone, J. J. Mecholsky, D. R. Talham, J. H. Adair, *Langmuir* **1999**, *15*, 4328–4334.
- [27] M. Bonini, A. Wiedenmann, P. Baglioni, in *Phys. Stat. Mech. Its Appl.*, **2004**, 86–91.
- [28] T. Mokari, H. Sertchook, A. Aharoni, Y. Ebenstein, D. Avnir, U. Banin, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 258–263.
- [29] S. Santra, R. Tapeç, N. Theodoropoulou, J. Dobson, A. Hebard, W. Tan, *Langmuir* **2001**, *17*, 2900–2906.
- [30] M. Darbandi, R. Thomann, T. Nann, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5720–5725.
- [31] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995–4021.
- [32] E. Lindner, T. Schneller, F. Auer, H. A. Mayer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2288–2309.
- [33] B. W. Ninham, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, *83*, 1–17.
- [34] M. Hermansson, *Colloids Surf. B Biointerfaces* **1999**, *14*, 105–119.
- [35] S. Sepeur, *Nanotechnologie: Grundlagen und Anwendungen*, Vincentz Network GmbH & Co KG, **2008**.
- [36] P. V. D. Voort, E. F. Vansant, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **1996**, *19*, 2723–2752.
- [37] M. Stamm, *Polymer Surfaces and Interfaces*, **2008**.

- [38] J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1995**, *28*, 7572–7573.
- [39] K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990.
- [40] J. Nicolas, Y. Guillauneuf, C. Lefay, D. Bertin, D. Gigmes, B. Charleux, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 63–235.
- [41] J. Chiefari, Y. K. (Bill) Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, et al., *Macromolecules* **1998**, *31*, 5559–5562.
- [42] K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015–4039.
- [43] W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 4139–4146.
- [44] J. K. Oh, K. Min, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3161–3167.
- [45] R. Ghosh Chaudhuri, S. Paria, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2373–2433.
- [46] F. Caruso, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 11–22.
- [47] V. Salgueiriño-Maceira, M. Spasova, M. Farle, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1036–1040.
- [48] J. Du, R. K. O'Reilly, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2402–2416.
- [49] K. S. W. Sing, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 603–619.
- [50] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10834–10843.
- [51] T. Wilke, S. Haffer, M. Tiemann, T. Waitz, *CHEMKON* **2012**, *19*, 67–72.
- [52] P. V. D. Voort, C. Vercaemst, D. Schaubroeck, F. Verpoort, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 347–360.
- [53] P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *Science* **1995**, *267*, 865–867.
- [54] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024–6036.
- [55] O. Dössel, *Bildgebende Verfahren in Der Medizin*, **2000**.
- [56] W. A. Kalender, *Phys. Med. Biol.* **2006**, *51*, R29.
- [57] H. Lusic, M. W. Grinstaff, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1641–1666.
- [58] M. H. McKetty, *Radio Graphics* **1998**, *18*, 151–163.
- [59] S.-B. Yu, A. D. Watson, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2353–2378.
- [60] Y. Liu, K. Ai, L. Lu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1817–1827.
- [61] *In Chem. Contrast Agents Med. Magn. Reson. Imaging*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2013**, pp. i–xvi.
- [62] D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, **2014**.
- [63] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352.
- [64] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927.
- [65] Q. Chen, J. K. Whitmer, S. Jiang, S. C. Bae, E. Luijten, S. Granick, *Science* **2011**, *331*, 199–202.
- [66] S.-M. Yang, S.-H. Kim, J.-M. Lim, G.-R. Yi, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 2177–2190.
- [67] Q. Liu, Y. Cui, D. Gardner, X. Li, S. He, I. I. Smalyukh, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 1347–1353.
- [68] M. Endo, S. Kanai, S. Ikeda, F. Matsukura, H. Ohno, *Appl. Phys. Lett.* **2010**, *96*, 212503.
- [69] M.-R. Gao, Y.-F. Xu, J. Jiang, S.-H. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2986–3017.
- [70] G. Tuncelli, A. N. Ay, B. Zümreoglu-Karan, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2015**, *55*, 562–8.
- [71] G. A. Ozin, K. Hou, B. V. Lotsch, L. Cademartiri, D. P. Puzzo, F. Scotognella, A. Ghadimi, J. Thomson, *Mater. Today* **2009**, *12*, 12–23.

- [72] X. Li, L. Zhou, Y. Wei, A. M. El-Toni, F. Zhang, D. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15086–15092.
- [73] Q. He, J. Zhang, J. Shi, Z. Zhu, L. Zhang, W. Bu, L. Guo, Y. Chen, *Biomaterials* **2010**, *31*, 1085–1092.
- [74] P. Profos, T. Pfeifer, *Grundlagen der Meßtechnik*, Walter De Gruyter GmbH & Co KG, **1997**.
- [75] J. Maisch, Oberflächenporöse Silica-Partikel Für Die HPLC, Universität Tübingen, **2016**.
- [76] S. U. Pickering, *J. Chem. Soc. Trans.* **1907**, *91*, 2001–2021.
- [77] L. Hong, S. Jiang, S. Granick, *Langmuir* **2006**, *22*, 9495–9499.
- [78] R. Aveyard, J. H. Clint, T. S. Horozov, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 2398–2409.
- [79] S. Berger, A. Synytska, L. Ionov, K.-J. Eichhorn, M. Stamm, *Macromolecules* **2008**, *41*, 9669–9676.
- [80] J. Maisch, F. Jafarli, T. Chassé, F. Blendinger, A. Konrad, M. Metzger, A. J. Meixner, M. Brecht, L. Dähne, H. A. Mayer, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14392–14395.
- [81] P. M. Johnson, C. M. van Kats, A. van Blaaderen, *Langmuir* **2005**, *21*, 11510–11517.
- [82] D. Nagao, C. M. van Kats, K. Hayasaka, M. Sugimoto, M. Konno, A. Imhof, A. van Blaaderen, *Langmuir* **2010**, *26*, 5208–5212.
- [83] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz and et. al., *J. of Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10834–10843.
- [84] H. Dong, J. D. Brennan, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 13197–13203.
- [85] X. Fang, C. Chen, Z. Liu, P. Liu, N. Zheng, *Nanoscale* **2011**, *3*, 1632–1639.
- [86] N. K. Raman, M. T. Anderson, C. J. Brinker, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1682–1701.
- [87] T. Martin, A. Galarneau, F. Di Renzo, F. Fajula, D. Plee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2590–2592.
- [88] P. Botella, A. Corma, M. T. Navarro, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1979–1983.
- [89] Gregg, S. J., *Adsorption, Surface Area, and Porosity*, Academic Press Inc., London, **1982**.
- [90] S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309–319.
- [91] E. P. Barrett, L. G. Joyner, P. P. Halenda, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 373–380.
- [92] H. Gustafsson, S. Isaksson, A. Altskär, K. Holmberg, *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *467*, 253–260.
- [93] X. Wang, J. Feng, Y. Bai, Q. Zhang, Y. Yin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10983–11060.
- [94] S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann, K. Ugurbil, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 803–812.
- [95] C. Caltagirone, A. Bettoschi, A. Garau, R. Montis, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4645–4671.
- [96] H. Ma, D. Li, X. Sheng, B. Zhao, A. Chilkoti, *Langmuir* **2006**, *22*, 3751–3756.
- [97] E. J. Werner, A. Datta, C. J. Jocher, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8696–8709.
- [98] R. Joshi, V. Feldmann, W. Koestner, C. Detje, S. Gottschalk, H. A. Mayer, M. G. Sauer, J. Engelmann, *Biol. Chem.* **2012**, *394*, 125–135.
- [99] H. Xu, F. Yan, E. E. Monson, R. Kopelman, *J. Biomed. Mater. Res. A* **2003**, *66A*, 870–879.
- [100] K. Ohno, T. Akashi, Y. Tsujii, M. Yamamoto, Y. Tabata, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 927–936.
- [101] Y. Zeng, D. Zhang, M. Wu, Y. Liu, X. Zhang, L. Li, Z. Li, X. Han, X. Wei, X. Liu, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 14266–14277.
- [102] A. Louie, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3146–3195.
- [103] V. Feldmann, Multifunctional Silica Particles as Contrast Agents for Optical and Magnetic Resonance Imaging, Dissertation, Universität Tübingen, **2011**.

- [104] L. T. Zhuravlev, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *173*, 1–38.
- [105] S. M. S. Björkegren, L. Nordstierna, A. Törnecrona, M. E. Persson, A. E. C. Palmqvist, *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *452*, 215–223.
- [106] T. Maldiney, C. Richard, J. Seguin, N. Wattier, M. Bessodes, D. Scherman, *ACS Nano* **2011**, *5*, 854–862.
- [107] R. Tang, R. N. Palumbo, L. Nagarajan, E. Krogstad, C. Wang, *J. Controlled Release* **2010**, *142*, 229–237.
- [108] A. Barge, G. Cravotto, E. Gianolio, F. Fedeli, *Contrast Media Mol. Imaging* **2006**, *1*, 184–188.
- [109] D. M. Corsi, C. Platas-Iglesias, H. van Bekkum, J. A. Peters, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 723–726.
- [110] V. Feldmann, J. Engelmann, S. Gottschalk, H. A. Mayer, *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *366*, 70–79.
- [111] F. Kocak, Silsesquioxanes and Silica Nanoparticles as Platforms for Fluorine and Gadolinium Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Dissertation, Universität Tübingen, **2014**.
- [112] D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10758–10759.
- [113] T. Hummel, M. Ströbele, D. Schmid, D. Enseling, T. Jüstel, H.-J. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 5063–5067.
- [114] C. H. Contag, B. D. Ross, *J. Magn. Reson. Imaging* **2002**, *16*, 378–387.
- [115] J. A. Jackson, C. Turro, M. D. Newsham, D. G. Nocera, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4500–4507.
- [116] T. Aubert, F. Cabello-Hurtado, M.-A. Esnault, C. Neaime, D. Lebrete-Chauvel, S. Jeanne, P. Pellen, C. Roiland, L. Le Polles, N. Saito, et al., *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 20154–20163.
- [117] F. Grasset, F. Dorson, S. Cordier, Y. Molard, C. Perrin, A.-M. Marie, T. Sasaki, H. Haneda, Y. Bando, M. Mortier, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 143–148.
- [118] Y. Liu, K. Ai, J. Liu, Q. Yuan, Y. He, L. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1437–1442.
- [119] Y. Liu, K. Ai, J. Liu, Q. Yuan, Y. He, L. Lu, *Adv. Healthc. Mater.* **2012**, *1*, 461–466.
- [120] Y. Liu, J. Liu, K. Ai, Q. Yuan, L. Lu, *Contrast Media Mol. Imaging* **2014**, *9*, 26–36.
- [121] J.-C. Boyer, F. Vetrone, L. A. Cuccia, J. A. Capobianco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7444–7445.
- [122] D. M. Jollie, P. G. Harrison, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1571–1576.
- [123] L. Lei, D. Chen, F. Huang, Y. Yu, Y. Wang, *J. Alloys Compd.* **2012**, *540*, 27–31.
- [124] Y. Xia, Y. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 62–108.
- [125] Z. Liu, E. Ju, J. Liu, Y. Du, Z. Li, Q. Yuan, J. Ren, X. Qu, *Biomaterials* **2013**, *34*, 7444–7452.
- [126] F. Vetrone, V. Mahalingam, J. A. Capobianco, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 1847–1851.
- [127] M. Darbandi, R. Thomann, T. Nann, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5720–5725.
- [128] J. D. Rimer, R. F. Lobo, D. G. Vlachos, *Langmuir* **2005**, *21*, 8960–8971.
- [114] C. Suplee, “X-Ray Mass Attenuation Coefficients,” <https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients>, 2009.
- [130] F. Novak, N. Plumeré, B. Schetter, B. Speiser, D. Straub, H. A. Mayer, M. Reginek, K. Albert, G. Fischer, C. Meyer, et al., *J. Solid State Electrochem.* **2009**, *14*, 289–303.
- [131] J. Goldstein, D. E. Newbury, D. C. Joy, C. E. Lyman, P. Echlin, E. Lifshin, L. Sawyer, J. R. Michael, *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*, **2003**.
- [117] M. D. Lechner, E. H. Nordmeier, P. D. em K. Gehrke, *Makromolekulare Chemie*, Birkhäuser Basel, 2010.
- [133] T. Wriedt, Thomas, *Part. Part. Syst. Charact.* **1998**, *15*, 67–74.

- [134] G. Kortüm, *Reflexionsspektroskopie - Grundlagen, Methodik, Anwendungen*, Springer Verlag, Berlin, **1969**.
- [135] M. Minsky, *Scanning* **1988**, *10*, 128–138.
- [136] L. Novotny, B. Hecht, *Principles of Nano-Optics*, Cambridge University Press, **2012**.
- [137] I. Mammadov, Lanthanide Complexes of Bifunctional Chelates as pH and Ca²⁺ Sensitive Contrast Agents for MR Imaging. Design, Synthesis and Characterization, Dissertation, Universität Tübingen, **2006**.
- [138] J. Henig, É. Tóth, J. Engelmann, S. Gottschalk, H. A. Mayer, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6124–6138.

7 Zusammenfassung

Der seit langem bekannte Sol-Gel-Prozess bietet die Möglichkeit einer eleganten und energiesparenden Prozessführung für die Herstellung von Silicapartikeln. Silica hat eine besondere Stellung bei der Herstellung von Hybridpartikeln und wird nicht nur als Matrix zur Beschichtung, sondern auch als Matrix zur Verankerung von funktionellen organischen Komponenten an der Oberfläche verwendet. Das Ziel dieser Arbeit war es, Hybrid-Silicapartikel zu synthetisieren, die aus zwei oder mehreren Bestandteilen bzw. Schalen aufgebaut sind. Solche Hybrid-Silicapartikel scheinen besonders effizient, die Anforderungen für sehr interessante Materialeigenschaften zu erfüllen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Synthesestrategien zur Herstellung von anorganischen-organischen und anorganischen-anorganischen anisotropen Kern-Schale-Partikeln untersucht, die jeweils aus sphärischen Silicapartikeln generiert wurden. Die Synthese von anisotropen anorganischen-organischen Kern-Schale-Partikeln mit polaren und unpolaren Halbschalen sollte durch Immobilisierung von polaren und unpolaren Polymeren an der Silicaoberfläche durch die „grafting from“-Methode und „grafting to“-Methode auf der Silicaoberfläche zugänglich gemacht werden. Als Ausgangsprodukt zur Darstellung von anorganischen-organischen Kern-Schale Partikeln, wurden zunächst sphärische Silicapartikel mit einer Partikelgröße von 800 nm synthetisiert. Um von den Silicapartikeln anisotrope Kern-Schale-Partikel zu erhalten, wurden die Partikel mittels einer *Pickering*-Emulsion auf Paraffinwachs aufgetragen. Dadurch ist eine Seite der Partikel vor der reaktiven Umgebung geschützt. Die zugängliche Seite der Partikel wurde mit dem Initiator für die Atom Transfer radikalische Polymerisation (ATRP) modifiziert. Im nächsten Schritt erfolgte die Polymerisation von DMAEMA auf den Silicapartikeln. Anhand von spektroskopischen Untersuchungen wurde deutlich, dass die Polymermodifikation auf der Oberfläche der Silicapartikel erfolgreich war. Jedoch ist aus der REM-Aufnahmen zu sehen, dass hauptsächlich die ganze Kugel der Partikel mit *poly*-DMAEMA modifiziert ist. Dies lässt darauf schließen, dass der Kontaktwinkel zwischen den Silica- und Paraffinoberflächen zu klein war und ein großer Teil der Silicapartikel während der Oberflächenfunktionalisierung vom Paraffin abgelöst wurden. Außerdem ist aus den REM-Aufnahmen der Materialien nur bei wenigen Partikeln die anisotrope Struktur erkennbar.

Die anisotrope anorganische-anorganische Kern-Schale-Partikel wurden durch den Aufbau von mesoporösen Strukturen auf der Oberfläche von Silicapartikeln synthetisiert. Zum besseren

Verständnis des Reaktionsmechanismus und der Struktur der anisotropen Silicapartikel wurden die Einflüsse verschiedener Reaktionszeiten und Rührgeschwindigkeiten auf das Wachstum der Partikel untersucht. Die Synthese wurde mit drei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten durchgeführt, wodurch sich isotrope, anisotrope und hohle Kern-Schale-Partikel bilden. Die poröse Oberfläche der Partikel wurde mit verschiedenen physikalisch-chemischen Methoden charakterisiert. Die Permeabilität der porösen Schalen der isotropen und anisotropen Partikel wurde mittels Konfokal-Mikroskopie und -Spektroskopie belegt. Eine interessante Beobachtung wurde in Lösungen der anisotropen Partikel mit unterschiedlich geladenen Farbstoffen gemacht. Dieser konnte durch unterschiedlichen Oberflächeladungen an den zwei Partikelteilen erklärt werden. Durch die Reaktionsbeobachtungen als Funktion der Rührgeschwindigkeit bzw. Zeit, und der Auswertungen der analytischen Ergebnisse wurde der Reaktionsmechanismus erstellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Hybridnanomaterialien hergestellt, die eine hohe Verweildauer im Blutkreislauf haben und die gleichzeitig als multimodale-Kontrastmittel für Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Röntgen-Computertomographie (CT) dienen können. Solche Hybridpartikel bestehen aus einem Kern von Kristallen aus Schwermetallsalzen (Kontrastmittel für CT), die von einer Silica-Schale umgeben sind. Auf dieser Schale wurden Polyethylenglycol (PEG)-Ketten angebracht, die mit **Gd[DOTA-GA]** (Kontrastmittel für MRT) verknüpften wurden.

Zunächst wurde die Auswirkung der PEG-Polymerketten auf die Kontrasteffizienz der MRT-Kontrastmittel **Gd[DOTA-GA]** an der Oberfläche der Silicapartikel untersucht. Hierfür wurden die Oberflächen der Silicapartikel über ATRP mit drei verschiedenen Längen PEG-Polymerketten modifiziert und deren Endgruppen über eine Blockpolymerisation mit Aminofunktionen versetzt (**SiO₂@PEG1@NH₂**, **SiO₂@PEG2@NH₂** und **SiO₂@PEG3@NH₂**). Die Silicapartikel und die Oberfläche der modifizierten Partikel wurden sorgfältig auf die chemische Eigenschaften der Partikeloberflächen, den Grad der Funktionalisierung und die Anzahl der funktionellen Gruppen an der Oberfläche charakterisiert. Es wurde festgestellt, dass nicht alle auf der Silicaoberfläche angebondenen ATRP-Initiatoren an der Polymerisation teilnehmen. An der Oberfläche der PEG-beschichteten Kern-Schale-Partikel wurden **Gd[DOTA-GA]** kovalent angebonden (**SiO₂@PEG1@Gd**, **SiO₂@PEG2@Gd** und **SiO₂@PEG3@Gd**). Zum Vergleich wurde **Gd[DOTA-GA]** auch auf die Silicapartikel immobilisiert und die MRT-Kontrasteffizienz untersucht. Für die **SiO₂@PEG2@Gd** Partikel wurde eine Zunahme der Kontrasteffizienz um 425 % im Vergleich zu freien Komplexen (**Gd[DOTA-GA]**) erhalten. Es wurde festgestellt, dass die PEG-Hülle bis

zu einer bestimmten Schalen-Dicke den Wasseraustausch beschleunigt und somit die Kontrasteffizienz der MRT-Kontrastmittel erhöht. Die Modifizierung der dickeren PEG-Hülle (**SiO₂@PEG3@NH₂**) mit **Gd[DOTA-GA]** führt zu Abnahme der Kontrasteffizienz. Es konnte davon ausgegangen werden, dass es eine optimale Länge von PEG-Ketten gibt, um die MRT-Kontrasteffizienz zu verbessern.

Als CT-Kontrastmittel wurden die Nanocluster von Cs₂[W₆I₁₄] und Nanokristalle von BaYbF₅ genommen. Die CT-Kontrasteffizienz dieser Verbindungen wurde mit der klinisch eingesetzten CT-Kontrastmittel Iomeprol *in vitro* verglichen. Die Messungen wurden mit einem Human CT-Scanner bei verschiedenen Spannungen durchgeführt. Bei gleichen Konzentrationen und Spannungen zeigen Cs₂[W₆I₁₄] und BaYbF₅ eine deutlich höhere Pixel Intensität (PI) als das Iomeprol. Bei der Erhöhung der Spannung wurde die Abnahme der PI bei allen Proben beobachtet. Hingegen zeigen BaYbF₅ und Cs₂[W₆I₁₄] die bessere Kontrasteffizienz im Vergleich zu Iomeprol bei der höchsten Spannung. Die bessere Kontrasteffizienz wurde durch die Anwesenheit von mehreren Kontrast-Elementen in Cs₂[W₆I₁₄] und BaYbF₅ erklärt, die im Vergleich unterschiedliche K-edge Werte bei der Erhöhung der Spannung haben.

Durch ein Mikroemulsionsverfahren wurde versucht, die Cs₂[W₆I₁₄]-Nanocluster in Silicapartikel einzukapseln. Aus Untersuchungen der Partikel mittels *high-angle annular dark field* (HAADF)- Rastertransmissionselektronenmikroskopie (RTEM) wird ersichtlich, dass die Cs₂[W₆I₁₄]-Einheiten nicht in die Silicapartikel eingebaut wurden. Das Silica-Coating der Cs₂[W₆I₁₄]-Nanocluster war wegen deren eingeschränkter Löslichkeit nicht erfolgreich. Hingegen wurden die BaYbF₅-Nanokristalle mit einer Silica-Schale durch ein Mikroemulsionsverfahren erfolgreich ummantelt (1. Schale), die über eine thermische Zersetzung in Lösung synthetisiert wurden. An Kern-Schale-Partikeln wurde über mehrere Oberflächenmodifikationen die PEG-Schale (2. Schale) aufgebaut. Anschließend wurde **Gd[DOTA-GA]** an die Oberfläche der Kern-Doppel-Schalen Partikel angebunden. Die Partikel wurden in Bezug auf den Grad der Funktionalisierung, ihr Agglomerationsverhalten und ihre Anwendbarkeit als MRT-Kontrastmittel charakterisiert. Die Relaxivitätsmessungen haben gezeigt, dass die MRT-Kontrasteffizienz der Kern-Doppel-Schalen-Partikel zu gering ist. Die schlechte MRT-Kontrasteffizienz der Partikel lässt sich auf die Labilität der Sols in Suspension zurückführen, die durch die Bildung von Agglomeraten die Messungen verfälschen. Die Ergebnisse zeigen, dass diese Art von Kern-Doppel-Schalen-Partikeln eine geeignete Plattform für die Entwicklung hocheffizienter multimodaler Kontrastmittel darstellen. Die Synthese der PEG-Schale (2. Schale) über ATRP muss optimiert werden, um die Labilität der Sole in Suspension zu vermeiden.

