

Multivalente Ligandenhüllen kolloidaler Nanopartikel

Dissertation zur Erlangung des akademischen
Grades des Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)



eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin.

vorgelegt von
Benjamin Stein
aus São Paulo, Brasilien

April, 2014

Die Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2010 - April 2014 am Institut für Chemie und Biochemie (Physikalische und Theoretische Chemie) der Freien Universität Berlin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christina Graf.

1. Gutachterin: Prof. Dr. C. Graf
2. Gutachter: Prof. Dr. E. Rühl

Kurzfassung

In dieser Dissertation wurden offene Fragestellungen aus den Bereichen Nanochemie und Multivalenz vorgestellt, diskutiert und beantwortet. Die Motivation bestand darin, multivalente Effekte von Nanopartikeln untereinander und mit komplementär geformten Oberflächen zu studieren. Nachfolgend wird eine Kurzfassung über die erzielten Ergebnisse der einzelnen Bereiche gegeben.

Im ersten Teil der Arbeit wurde die *In-situ*-Koordination von nackten Goldnanopartikeln mit mono-, di- und trivalent thiolierten Polyethylenglykolliganden aufgezeigt. Die Goldnanopartikel wurden aus einer hydrolytischen Zersetzung des molekularen Präkursors $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ erhalten. Zunächst wurde eine Route für die Synthese des trivalenten Liganden sowie eine optimierte Synthese des mono- und divalenten Liganden erarbeitet. Die kolloidale und chemische Stabilität der erhaltenen monodispersen ($d = 5,5 \pm 0,5 \text{ nm}$) großen Kolloide wurde im Anschluss getestet. Die gesteigerte chemische Stabilität der *in situ* funktionalisierten Partikel im Vergleich zu Kolloiden aus einem Ligandenaustausch wurde mittels Umsetzung der jeweiligen Kolloide mit ätzendem Natriumcyanid dokumentiert. Gezeigt wurde ferner, dass monovalent funktionalisierte Kolloide eine um zwei Größenordnungen gesteigerte Stabilität gegenüber Cyanid aufweisen als di- oder trivalent stabilisierte Kolloide. Auch die kolloidale und chemische Stabilität der *in situ* funktionalisierten Kolloide in hochkonzentrierten Halogenidlösungen wurde untersucht. Die Bindung der Liganden an die Goldpartikeloberfläche nimmt vom mono- zum trivalenten Liganden zu und führt zu einer gesteigerten Stabilität der Kolloide in konzentrierten Halogenidlösungen. Damit konnte gezeigt werden, dass die Kombination einer Chlorid-freien Synthese von Goldnanopartikeln und die Verwendung von sterisch anspruchsvollen multivalenten Liganden eine geeignete Lösung für biomedizinische Anwendungen darstellen kann, bei denen Chlorid störend wirkt. Ferner wurde durch Transmissionselektronenmikroskopie-Aufnahmen (TEM) gezeigt, wie die Goldnanopartikel in Iodid- und Bromidlösungen durch Ostwaldreifung zu anisotropen Morphologien wachsen.

Im zweiten Teil der Arbeit wird die mehrstufige Synthese von Goldnanopartikeldimeren präsentiert. Dabei wurde gezeigt, dass eine gezielte regioselektive Funktionalisierung eines Goldnanopartikels nur dann gelingt, wenn multivalente Liganden zu einer nachhaltigen Schützung der inaktiven Seite des Goldnanopartikels beitragen. Im folgenden Schritt werden komplementär heterogene Goldnanopartikel zu Dimeren verknüpft, bei denen der Abstand zueinander durch geeignete Liganden eingestellt werden kann.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die multivalente Wechselwirkung der Ligandenhülle von Silicananopartikeln mit glatten und komplementär konkav geformten Goldoberflächen mithilfe von Mes-

sungen mit einer Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QMC-D) und Rasterelektronmikroskopie-Messungen (REM) untersucht. Dabei wurden neue Synthesewege für nanoskalige Oberflächenstrukturen, die komplementär zu den Silicakolloiden sind, aufgezeigt. Zum einen wurden Goldhalbschalen als ausgedehnte geordnete Monolagen über ein kontrolliertes Eintrocknungsverfahren hergestellt. Zum anderen wurde die Selbstanordnung von Titandioxidnanoröhren zu hexagonal geordneten Gittern während der Anodisierung von Titan zur Darstellung von hoch geordneten Goldhalbschalen ausgenutzt.

Die QMC-D-Messungen wurden mit unterschiedlichen Parametern (Kolloidkonzentration und Flussrate) durchgeführt. Anhand einer nachfolgenden REM-Messung der Oberflächenbeladung mit Nanopartikeln wurden die Ergebnisse verglichen und die Kinetik der Adsorption der Dispersionen an die jeweiligen Oberflächen diskutiert. Die Geschwindigkeitskonstante der Bindung von SiAPS-Partikeln auf glatten Goldoberflächen wurde durch Variation der Konzentration der SiAPS-Partikel bestimmt. Eine schnellere Bindung wurde bei einer höheren Konzentration von 1 g/l im Vergleich zu 0,1 g/l erzielt. Es konnten keine Änderungen der Oberflächenbeladung durch die Erhöhung der Kolloidkonzentration beobachtet werden, da die Partikel irreversibel an die Oberfläche binden und nach einem bestimmten Zeitintervall, das abhängig von der Konzentration ist, eine maximale Oberflächenbeladung erreicht wird. Eine Erhöhung der Flussrate führt zu einer niedrigeren Oberflächenbeladung des Sensors.

Abstract

In this dissertation, open questions in the fields of nanochemistry and multivalency were presented, discussed, and answered. The motivation was to study multivalent effects of nanoparticles among each other and with complementary shaped surfaces. In the following, a summary of the results obtained in the different areas is presented.

Unprotected (“naked”) gold nanoparticles with a high monodispersity ($d = 5.5 \pm 0.5$ nm) were obtained in a facile and single-step microwave-assisted hydrolytic decomposition of the molecular precursor $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$. Given their chloride-free surface chemistry, the as-obtained gold nanoparticles were *in situ* functionalized with mono-, di-, and trivalent thiolated PEG ligands in order to study the influence of the multivalent character of the ligands on the stability of the colloidal solutions. For this purpose, a novel tridentate ligand was synthesized and the previously reported syntheses of mono- and divalent thiol ligands were improved. Owing to the pristine character of the gold nanoparticles, no ligand exchange was required, and the colloidal and chemical stability of the mono- and multivalent functionalized particles purely depended on the ligating ability of the thiolated

groups. *In situ*-functionalized gold nanoparticles showed a strikingly (two orders of magnitude higher) improved stability against small nucleophiles such as sodium cyanide compared to gold nanoparticles coated with citrate ligands and functionalized via a ligand-exchange reaction. The monovalent thiol PEG ligand produced most stable colloids against cyanide, which is explained by a strongly increased numerical ligand-density on the surface. The colloidal and chemical stability of the *in situ* functionalized colloids in highly concentrated halide solutions was investigated. The strength of the binding of the ligand to the gold particle surface increases from mono- to trivalent ligands and leads to an increased protection of the colloids in concentrated halide solutions. It was demonstrated that the combination of a chloride-free synthesis of gold nanoparticles and the use of bulky multivalent ligands could be a suitable solution for biomedical applications disrupted by chloride. Moreover, transmission electron microscopy (TEM) showed how by Ostwald ripening, the gold nanoparticles grow to anisotropic morphologies in iodide and bromide solutions.

In the second part of the thesis, the multi-step synthesis of gold nanoparticle dimers is presented. It was shown that regioselective functionalization of a gold nanoparticle only succeeds when multivalent ligands contribute to the sustainable protection of the inactive side of the gold nanoparticle. In the following step, complementary heterogeneous gold nanoparticles are linked in order to form dimers allowing the adjustment of the distance between one another by suitable ligands.

In the third part, the multivalent interaction of the ligand shell of silica nanoparticles with flat and complementary concave-shaped gold surfaces was investigated by quartz crystal micro-balance with dissipation (QMCD) and scanning electron microscopy (SEM). Synthesis routes for surface structures which are complementary shaped to the spherical silica colloids were developed. Gold half-shell arrays were prepared through a controlled drying method. In the second method for the preparation of highly ordered gold half-shells, the self-assembly of titania nanotubes into hexagonally ordered lattices during the anodization of titanium was taken advantage of. QMC-D measurements were performed with different parameters (colloid concentration and flow rate). Using a subsequent SEM measurement of the surface, the results were compared, and the kinetics of adsorption of the dispersions to the respective surfaces was discussed. The rate constant for the binding of particles to SiAPS particles on flat gold surfaces was determined by varying the concentration of the SiAPS particles. Faster binding was achieved at a higher concentration of 1 g/l in comparison to 0.1 g/l. It was not observed that the surface coverage changed due to the increase of the colloid concentration, because the particles bind irreversibly to the surface, and after a certain time interval which is independent of the concentration, a maximum surface coverage is reached. An increase in the flow rate leads to lower surface coverage of the sensor.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen und Theorieteil.....	5
2.1	Multivalenz.....	5
2.1.1	Physikalische Grundlagen der Multivalenz	5
2.1.2	Multivalenten Wechselwirkungen zwischen Liganden und Nanopartikeln	7
2.2	Kolloidchemie	7
2.2.1	Goldnanopartikel (AuNP)	7
2.2.1.1	Optische Eigenschaften von Goldnanopartikeln	9
2.2.1.2	Synthese und Stabilisierung von Goldnanopartikel	12
2.2.1.2.1	PEGylierung, physikochemische Eigenschaften des Polyethylenglykols	14
2.2.1.2.2	Synthese mono- und multivalenter thiolhaltiger PEG-Liganden für die Stabilisierung von AuNP.....	14
2.2.1.3	Stabilität kolloidaler Systeme.....	15
2.2.1.3.1	Ostwaldreifung	17
2.2.1.3.2	Spezifische ionische Effekte	17
2.2.1.3.3	Wechselwirkung von Goldnanopartikeln mit Halogeniden	18
2.2.1.3.4	Goldnanopartikelfusion.....	22
2.2.1.4	Anisotrope Goldnanopartikel.....	23
2.2.1.4.1	Goldnanostäbe	23
2.2.1.4.2	Goldnanoprismen.....	25
2.2.1.4.3	Goldnanopartikeldimere.....	27
2.2.2	Silicananopartikel (SiNP)	29
2.2.3	Polystyrolnanopartikel	29
2.3	Herstellung von halbschalenstrukturierten Goldoberflächen	30
2.3.1	Hochgeordnete Polystyrolmatrizen als Substrat.....	30
2.3.2	Titandioxidnanoröhren Synthese.....	31
2.4	Messmethoden.....	33
2.4.1	Dynamische Lichtstreuung (DLS).....	33
2.4.2	Zetapotential.....	36
2.4.3	UV-VIS-Extinktionsspektroskopie.....	37

2.4.4	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM).....	38
2.4.5	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	40
2.4.6	Energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX)	42
2.4.7	Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QCM-D)	43
2.4.8	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES).....	44
3	Experimentaltteil.....	45
3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	45
3.2	Chemikalien.....	45
3.3	Nanopartikelsynthesen.....	46
3.3.1	Goldnanopartikel	46
3.3.2	Polystyrolnanopartikel	47
3.3.3	Silicananopartikel (SiNP)	47
3.4	Herstellung von halbschalenstrukturierten Oberflächen.....	48
3.4.1	Erzeugung von Trägerschichten aus Polystyrolnanopartikeln.....	48
3.4.2	Herstellung von Goldhalbschalenoberflächen	48
3.4.3	Elektrochemische Synthese von Halbschalenoberflächen.....	48
3.5	Ligandensynthese	49
3.5.1	O-Carboxyl-O'-methyl-polyethylenglykol (1).....	49
3.5.2	Tris(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)methylamin (2).....	49
3.5.3	O-[N-(Tris(<i>tert</i> -Butyldimethyloxymethyl)acetamid)-O'-methyl-polyethylenglykol]....	50
3.5.4	O-[N-(Tris(hydroxymethyl)acetamid)-O'-methyl-polyethylenglykol (4).....	50
3.5.5	O-[N-(Tris(S-methylethanethioat)acetamid)-O'-methyl-polyethylenglykol (5).....	51
3.5.6	O-[N-(Tris(mercaptomethyl)acetamid)-O'-methyl-polyethylenglykol (6)	51
3.5.7	O-(Methansulfonyl)-O'-methyl-polyethylenglykol (7)	52
3.5.8	O-(2-Aminoethyl)-O'-methyl-polyethylenglykol (8).....	52
3.5.9	mPEG-SH (9); MonothiolPEG.....	52
3.5.10	mPEG-TA (10).....	53
3.5.11	mPEG-DHLA (11); DithiolPEG	54
3.5.12	2-(Benzyloxy)-ethanthiol (12).....	54
3.6	Umfunktionalisierung der SiO ₂ -Oberfläche des Quarzsensors mit 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan (MPTMS).....	55
3.7	Versuchsdurchführung Schwingquarzmikrowaage	55
3.8	Arbeitsvorschrift für Aggregationsstudien.....	55

3.9	Verwendete Geräte und Methoden	56
4	Ergebnisse und Diskussion	59
4.1	Erhöhte Stabilität nackter Goldnanopartikel durch <i>In-situ</i> -Funktionalisierung mit mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden	59
4.1.1	Liganden- und Nanopartikelsynthese	60
4.1.1.1	Synthese des trivalenten ThiolPEG-Liganden	61
4.1.1.2	Synthese mono- und divalenter PEG-Liganden	65
4.1.1.3	Synthese der Goldnanopartikel	67
4.1.2	Chemische Stabilität von ThiolPEG-funktionalisierten AuNP in Cyanidlösungen	70
4.1.3	Kolloidale und chemische Stabilität von ThiolPEG-funktionalisierten AuNP in konzentrierten Halogenidlösungen	77
4.1.3.1	Chlorid	78
4.1.3.2	Bromid	84
4.1.3.3	Iodid	93
4.1.3.3.1	Reaktion von Iodid mit monoAuNPis	94
4.1.3.3.2	Reaktionsverlaufs von monoAuNPis in einem 2.0 M NaI-Medium	96
4.1.3.3.3	Temperaturabhängigkeit der Reaktion der monoAuNPis mit NaI	107
4.1.3.3.4	Reaktion von Iodid mit diAuNPis	109
4.1.3.4	ICP-OES-Auswertung	111
4.1.4	Stabilität gegenüber Dithiothreitol (DTT)	113
4.1.5	Zusammenfassung	117
4.2	Multivalente Liganden für die Synthese von Goldnanopartikeldimeren	121
4.3	Bindung von Silicakolloiden an glatten und rauen Goldoberflächen	124
4.3.1	Silicananopartikel (SiNP)	125
4.3.1.1	Synthese von 3-Aminopropyltrimethoxysilan funktionalisierter Silicapartikel ..	126
4.3.2	Herstellung von halbschalenstrukturierten Oberflächen	128
4.3.2.1	Kontrolliertes Eintrocknungsverfahren mit anschließendem Goldsputtern	128
4.3.2.1.1	Polystyrolnanopartikel	129
4.3.2.1.2	Herstellung von Partikelmatritzen	130
4.3.2.1.3	Herstellung von geordneten Monolagen von Goldhalbschalen	131
4.3.2.2	Elektrochemischer Ansatz für die Synthese von Goldhalbschalenoberflächen ...	133
4.3.3	Darstellung von Quarzsensoren mit geordneten Monolagen von Goldhalbschalen für QCM-Messungen	136

4.3.3.1	Anbringung mittels Zweikomponenten-Epoxyharzklebstoff.....	136
4.3.3.2	Anbringung mittels Chemisorption	137
4.3.4	QCM-D-Messungen an glatten Goldoberflächen.....	140
4.3.5	QCM-D-Messungen an Goldhalbschalen	146
4.3.6	Bindungskinetik von SiAPS an Goldsubstraten.....	150
4.3.7	Zusammenfassung Silica QCM-D.....	154
5	Zusammenfassung und Ausblick	157
	Literaturverzeichnis	i
	Publikationen.....	x
	Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Selbständigkeitserklärung	xii
	Danksagung	xiii

1 Einleitung

Bei der Erforschung der Natur befinden wir uns noch an der Oberfläche eines gigantischen Konstrukts, das Milliarden Jahre Zeit hatte, um zu dem zu werden, was es heute ist: eine riesige Bandbreite an Lebewesen, deren genaue Beschreibung bereits schwer fällt. Während der Evolution konnten sich aus primitiven Lebensformen hochkomplexe Lebewesen entwickeln. Ein Wirkungsprinzip hat sich bei dieser Entwicklung als äußerst wertvoll und energiesparend herausgestellt: die Multivalenz.¹ Für zentrale biologische Prozesse wie die Selbstorganisation von Materie, die Signaltransduktion sowie bei Erkennungsprozessen spielt die Multivalenz eine herausragende Rolle. Anschaulich wird das Wirkungsprinzip der Multivalenz bei den Geckos. Durch Millionen von feinen Härchen auf ihren Zehen, die sich wiederum zu 200 nm kleinen Enden (Spatulae) aufspalten, kann der Gecko selbst auf poliertem Glas haften (siehe Abb. 1.1).² Jede Spatula geht mit einer beliebigen Oberfläche eine schwache Van-der-Waals-Bindung ein, zusammen summieren diese sich zu einem Klebeffekt, der es den Geckos erlaubt, sich an glatten Oberflächen fortzubewegen.

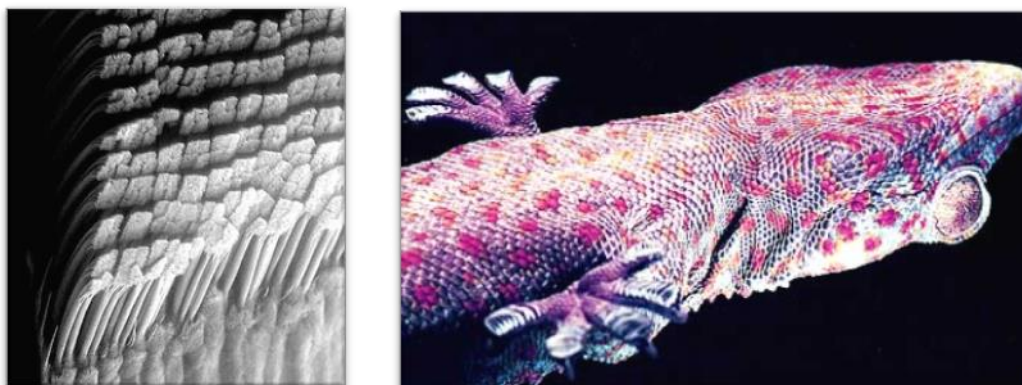


Abb. 1.1 Nahaufnahme der Zehenspitzen eines Geckos (links) und Foto eines an einer polierten Glasfläche haftenden Geckos (rechts).²

Dieses makroskopische Beispiel ist in der Natur auch auf molekularer Ebene in der Koordinationschemie zu beobachten, wo man die Spatulae mit spezifisch bindenden Einheiten (Liganden) und die Oberfläche mit entsprechenden Bindungstaschen in einem Molekülkomplex (Rezeptor) vergleichen kann. Im biologischen Kontext sind die multivalenten Wechselwirkungen von Zellen untereinander oder mit anderen Organismen – besonders mit Bakterien und Viren – von großer medizinischer Bedeutung. Hierbei kommt es ebenfalls zu einer großflächigen Wechselwirkung einer großen Zahl einzelner, zueinander komplementärer Bindungspartner im Nanometermaßstab.

Neue Erkenntnisse der Nanowissenschaften erweitern das Verständnis über die Multivalenz und noch viele weitere Wechselwirkungen. Als Nanowissenschaft wird die Forschung von Materialien im Nanometermaßstab bezeichnet. Nano (altgr. *nannos*, der Zwerg) bezeichnet den milliardsten Teil einer Einheit. Das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis ist bei Nanomaterialien im Vergleich zu makroskopischen Festkörpern extrem hoch. Deshalb spielt die Oberflächenchemie von Nanostrukturen eine besonders hohe Rolle. Kolloide sind aufgrund ihres großen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis thermodynamisch instabil, können allerdings durch Ladung oder sterisch anspruchsvolle Liganden stabilisiert werden. Für biomedizinische Anwendungen eignen sich Polyethylenglykohlaltige Liganden, da sie nicht-toxisch und hydrophil sind. Multivalent an Nanopartikel bindende Liganden haben sich für die Stabilisierung von Kolloiden als besonders effizient erwiesen und ermöglichen u. a. die Herstellung von Goldnanopartikeldimeren.³ Das ist auch die Triebkraft für die Synthesen immer zielgerichteter multivalenter Liganden, die zu maßgeschneiderten Kolloidsystemen führen. Auch neuartige Synthesewege von Goldkolloiden die eine direkte Bindung von Liganden ohne einen Umfunktionalisierungsschritt erlauben sind von besonderem Interesse in der anorganischen Chemie. Durch die neuartigen Kolloid- und Ligandensynthesen ist es möglich die multivalenten Wechselwirkung zwischen Liganden-funktionalisierten Nanopartikeln und Rezeptoroberflächen zu studieren.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war das Studium von multivalenten Einflüssen auf neu synthetisierte Kolloidsysteme. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Kinetik der multivalenten Bindung von sphärischen Nanopartikeln an planaren Modelloberflächen und an Oberflächen mit komplementär funktionalisierten Halbschalen und die Synthese der einzelnen Komponenten. In Abb. 1.2 wird ein Überblick der gesamten Arbeit gegeben. Die grauen Kästchen sind die verbindenden Elemente zwischen den Themengebieten. In dem ersten Kapitel des Ergebnisteils (blauer Kasten in Abb. 1.2) wird der Einfluss von multivalent bindenden Liganden auf nahezu sphärischen AuNP (Kap. 4.1) erörtert. Dabei wird die neuartige Synthese eines trivalenten Thiolliganden präsentiert. In den folgenden Kapiteln werden unterschiedliche nanostrukturierte Systeme untersucht, bei denen die Multivalenz entscheidende Synthesevorteile generiert.

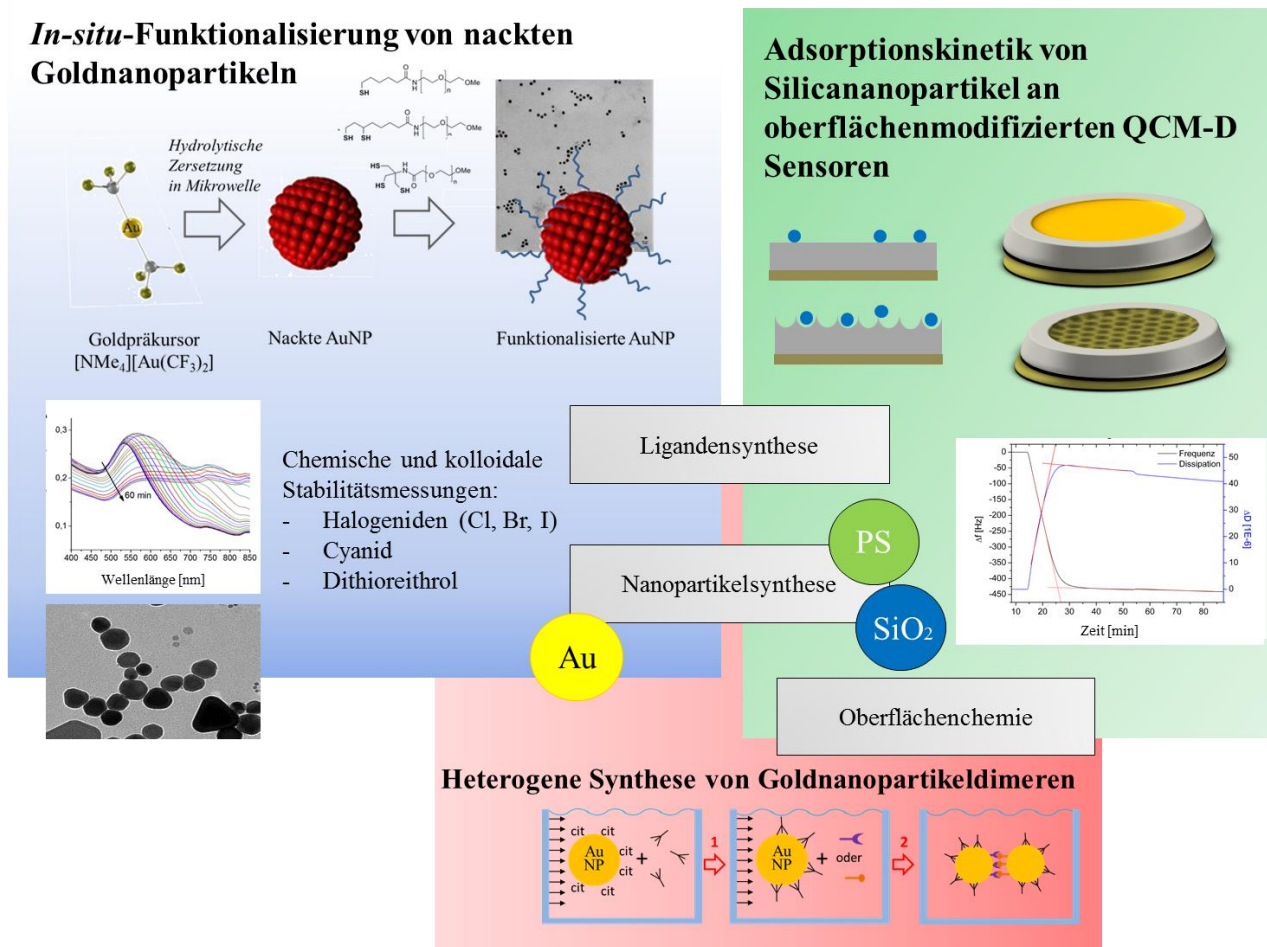


Abb. 1.2 Überblick über der drei bearbeiteten Themengebiete. Im blauen Kasten ist die *In-situ*-Funktionalisierung von nackten Goldnanopartikeln schematisch dargestellt und in den kleineren Bildern sind Extinktionsspektren und TEM-Aufnahmen von Stabilitätsmessungen gezeigt. Im grünen Kasten wird die Adsorption von Silicananopartikeln an glatten und halbschalenstrukturierten Oberflächen (die 3-D Abbildungen stellen QCM-D-Sensoren dar) gezeigt. Im roten Kasten wird die heterogene Synthese von Goldnanopartikeldimeren erläutert.

Die *In-situ*-Koordination von nackten Goldnanopartikelnⁱ mit mono-, di- und trivalent thiolierten Polyethylenglykolliganden wird in Kap. 4.1 beschrieben. Zunächst werden die neue Synthese des trivalenten sowie optimierte Synthesen des mono- und divalenten Liganden beschrieben. Die kolloidale und chemische Stabilität der erhaltenen monodispersen 5,5 nm großen Kolloide wird in den folgenden Unterabschnitten getestet. Die gesteigerte chemische Stabilität der *in situ* funktionalisierten Partikel im Vergleich zu Kolloiden aus einem Ligandenaustausch wird mittels Umsetzung der jeweiligen Kolloide mit ätzendem Natriumcyanid dokumentiert.⁴ Gezeigt wird ferner, dass monovalent funktionalisierte Kolloide eine um zwei Größenordnungen gesteigerte Stabilität gegenüber

ⁱ Als nackt werden Partikel bezeichnet, deren Oberfläche lediglich von Lösungsmittelmolekülen umgeben ist.

Cyanid aufweisen als di- oder trivalent stabilisierte Kolloide. Im letzten Unterabschnitt wird die kolloidale und chemische Stabilität der *in situ* funktionalisierten Kolloide in hoch konzentrierten Halogenidlösungen untersucht. Die Bindung der Liganden an die Goldpartikeloberfläche nimmt vom mono- zum trivalenten Liganden hin zu und führt zu einem gesteigerten Schutz der Kolloide in Halogenidlösungen. Die unterschiedliche Reaktionsweise der jeweiligen Halogenide mit den Kolloiden wird diskutiert. Dabei zeigen Transmissionselektronenmikroskopie-Aufnahmen (TEM) wie die Nanopartikel in Iodid- und Bromidlösungen durch Ostwaldreifung zu anisotropen Morphologien wachsen.

Die mehrstufige Synthese von Goldnanopartikeldimeren (roter Kasten in Abb. 1.2) wird in Kap. 4.2 dargestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine gezielte regioselektive Funktionalisierung eines Goldnanopartikels (AuNP) nur dann gelingt, wenn multivalente Liganden zu einer nachhaltigen Schützung der inaktiven Seite der AuNP beitragen. Im folgenden Schritt werden komplementär heterogenen AuNP zu Dimeren verknüpft, bei denen der Abstand zueinander durch geeignete Liganden eingestellt werden kann.

Der zweite Fokus in der vorliegenden Arbeit (grüner Kasten in Abb. 1.2) liegt auf der Wechselwirkung mehrfach präsentierter terminaler Funktionalitäten der Ligandenhüllen mit komplementär funktionalisierten Rezeptoroberflächen. Dabei sollen die Multivalenzeinflüsse zwischen nanopartikulären Systemen mit großer relativer Wechselwirkungsfläche aufgezeigt werden. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen komplementär nanostrukturierten Substraten. In Kap. 4.3 werden die multivalenten Wechselwirkungen von sphärischen Silicapartikeln auf unterschiedlichen Rezeptoroberflächen untersucht, mithilfe von Messungen mit einer Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QMCD) und Rasterelektronmikroskopie-Messungen (REM). Die Adsorptionskinetik von Aminopropyltrimethoxysilan-funktionalisierten Silicakolloiden (SiAPS) wird an glatten und an halbschalenstrukturierten Oberflächen bestimmt. Zunächst werden die Synthesen der Nanopartikel und der Goldhalbschalenmonolage erörtert. Anschließend folgt eine ausführliche Diskussion über die QMCD-Messungen, die mit unterschiedlichen Parametern durchgeführt werden. Mit einer nachfolgenden REM-Messung der Oberflächenbeladung mit Nanopartikeln werden die Ergebnisse verglichen und die Kinetik der Adsorption der Dispersionen an die jeweiligen Oberflächen diskutiert.

2 Grundlagen und Theorieteil

2.1 Multivalenz

Multivalente Wechselwirkungen werden durch die gleichzeitige Bindung von mehreren Liganden einer Einheit an mehrere Rezeptoren einer anderen Einheit charakterisiert.⁵ Diese multivalenten Wechselwirkungen haben eine Reihe von Eigenschaften, die monovalente Wechselwirkungen nicht haben. Die wichtigsten Vorteile von multivalenten Wechselwirkungen liegen darin, dass sie kollektiv viel stärker als die entsprechenden monovalenten Wechselwirkungen sind.⁶ Es besteht ein wachsendes Interesse an der Verwendung multivalenter Moleküle, da eine effektive mehrwertige Beeinflussung zu spezifischeren biologischen Interaktionen führen kann.⁷⁻¹⁰ Multivalente Liganden werden bereits in unterschiedlichen Bereichen verwendet, beispielsweise als starke Inhibitoren,⁷ wirksame Effektoren,¹¹ in Arzneimitteln wie Antikrebs-Impfstoffen,¹¹ Bakterientoxinen¹¹ und um gewünschte zelluläre Antworten zu erhalten.⁹ Multivalente Liganden können aus kleinen Molekülen,¹² Dendrimern,¹² Glycopeptiden,¹² zyklischen Peptiden,¹³ Alkyliliganden¹⁴ und wasserlöslichen, auf Polyethylenglykol basierenden¹⁵ Einheiten bestehen.

2.1.1 Physikalische Grundlagen der Multivalenz

Multivalente Wechselwirkungen sind deutlich stärker als die entsprechenden einwertigen.^{1, 3} Multivalente Liganden besitzen eine höhere Avidität als die Summe der Assoziationskonstanten der entsprechenden monovalenten Liganden.⁷ Die Aviditätskonstante ist eine kollektive Assoziationskonstante, die auf mehreren Interaktionen zwischen mehreren Liganden (N) und mehreren Rezeptoren (N) basiert.

Die thermodynamischen Prinzipien der multivalenten Wechselwirkungen wurden von mehreren Gruppen untersucht.^{7, 13} Affinität ist ein qualitativer Begriff, und die Affinitätskonstante (K_a) ist die Assoziationskonstante. Bei einem monovalenten System, das aus einem Rezeptor und einem Liganden zusammengesetzt ist, ist die Affinitätskonstante (K_a) die Bindungsstärke. Die Bindungsstärke und die freie Energie der Assoziation (ΔG_{mono}) werden über die Gibbs-Gleichung kombiniert (Gleichung (2.1)).⁷

$$\Delta G^{\text{mono}} = -RT \ln(K_a^{\text{mono}}) \quad (2.1)$$

Für multivalente Systeme, die mehr als einen Rezeptor und einen Liganden besitzen, wird die Assoziationskonstante als Avidität definiert. Die Beziehung der Aviditätskonstante und der freien Assoziationsenergie wird wie folgt definiert (Gleichung (2.2)):

$$\Delta G_N^{multi} = -RT \ln(K_a^{multi}) \quad (2.2)$$

Meistens ist die Avidität K_a^{multi} größer als die Affinität K_a^{mono} . Über den Koeffizienten α (Gleichung (2.3)) kann die Kooperativität bestimmt werden.

$$\alpha = \frac{\Delta G_N^{multi}}{N \Delta G^{mono}} \quad (2.3)$$

Wenn $\alpha > 1$ ist, sind die multivalenten Wechselwirkungen positiv kooperativ, bei $\alpha = 1$ nicht kooperativ und bei $\alpha < 1$ negativ kooperativ, d. h. störend. Der Begriff Kooperativität wird oft für biologische Systeme verwendet. Allerdings gibt es zurzeit keine überzeugenden Beispiele für positive Kooperativität für multivalente Systeme in der Literatur. Somit ist die Kooperativität, wie sie für herkömmliche biologische Systeme definiert ist, weder sinnvoll, noch ein deskriptiver Parameter für multivalente Systeme, wie sie es für einwertige ist. Daher wird ein neuer Ausdruck β (Gleichung (2.4)) eingeführt, der die Verstärkung der Bindung bei mehrwertiger Assoziation beschreibt. Die Größe β ist über Gleichung (2.4) berechenbar.⁷ Die freie Energie setzt sich aus enthalpischen und entropischen Komponenten zusammen (Gleichung (2.5)).

$$\beta = \frac{K_a^{multi}}{K_a^{mono}} \quad (2.4)$$

$$\Delta G_N^{multi} = \Delta H_N^{multi} - T \Delta S_N^{multi} \quad (2.5)$$

Als Näherung kann ΔH_N^{multi} durch die Summe der Enthalpien von N monovalenten Wechselwirkungen ($N \Delta H^{mono}$) geschätzt werden. Wenn die Bindung eines Liganden an einen Rezeptor mit einer gegebenen Enthalpie die Bindung eines weiteren Liganden an den Rezeptor mit einer größeren Enthalpie begünstigt, wird der Wert der Enthalpie ΔH^{multi} negativer als der Wert von ΔH^{mono} . Eine solche Bindung wird als enthalpisch verstärkte multivalente Bindung bezeichnet. Eine enthalpisch verminderte multivalente Bindung liegt vor, wenn die Bindung eines Liganden an einen Rezeptor eine weitere Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung behindert, z. B. wenn mehrere Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen zwischen mehreren Entitäten energetisch ungünstige Molekülkonformationen erfordern.^{1, 9, 12}

2.1.2 Multivalenten Wechselwirkungen zwischen Liganden und Nanopartikeln

Die Festigkeit der Partikel-Ligand-Bindung kann durch die Verwendung von Liganden mit zwei oder mehreren koordinierenden Gruppen (multivalenten Liganden) erhöht werden (siehe Kap. 2.1).^{14, 16-17} Mehrere Forschergruppen haben gezeigt, dass die kolloidale und chemische Stabilität von Nanopartikel durch Verwendung multivalenter Liganden gesteigert werden kann, und untermauern diese Beobachtung durch verschiedene Stabilitätstests.^{4, 18} In dieser Arbeit werden Studien (siehe Kap. 4.1) vorgestellt, die den Einfluss der Anzahl an koordinierenden Gruppen (Thiole) pro Ligand auf die chemische und kolloidale Stabilität von Goldnanopartikeln beschreiben.

2.2 Kolloidchemie

Nach Ostwald bestehen kolloidale Systeme aus einer dispersen Phase, die gleichmäßig in fein verteiltem Zustand in einem Medium dispergiert ist.¹⁹ Nach IUPAC (engl. *International Union of Pure and Applied Chemistry*) sind Kolloide Objekte, bei denen mindestens eine Dimension im Bereich von 1 - 1000 nm liegt.²⁰ Nanomaterialien werden entweder über *Top-Down*- oder über *Bottom-Up*-Verfahren hergestellt. Bei *Top-Down*-Verfahren wird eine makroskopische feste Phase bis zum Erreichen einer nanoskaligen Größe verringert, während bei *Bottom-Up*-Verfahren Kolloide ausgehend von Atomen oder Molekülen durch geeignete Verfahren hergestellt werden. Bei Nanomaterialien ist im Vergleich zu makroskopischen Objekten die Oberfläche im Verhältnis zum Volumen um ein Vielfaches gesteigert. Diese Eigenschaft führt zur Verwendung von Nanomaterialien in der Katalyse²¹ und bedingt allgemein, dass die Reaktivität von Nanomaterialien von der Chemie der Oberfläche dominiert wird.

2.2.1 Goldnanopartikel (AuNP)

Allgemeine Goldchemie

Gold wird seit Jahrtausenden aufgrund seiner Seltenheit und seiner intensiven gelben Farbe für rituelle Gegenstände, Schmuck und als Zahlungsmittel genutzt. Die goldgelbe Farbe, sowie die hohe Duktilität des Goldes lassen sich am besten mit dem relativistischen Effekt erklären.²² Durch den relativistischen Effekt bewegen sich bei den schweren Elementen (ab der 6. Periode des Periodensystems) die Elektronen in der Nähe des Atomkerns, mit Geschwindigkeiten knapp unter der Lichtgeschwindigkeit. Deswegen nimmt ihre relative Masse zu (Relativitätstheorie). Der relativistische

Massenzuwachs führt zu einer Kontraktion der s-Orbitale und einiger p-Orbitale. Dadurch wird die Abschirmung der Kernladung durch die Elektronen erhöht und die Energieniveaus der übrigen Orbitale werden angehoben. In seinen Verbindungen kommt Gold hauptsächlich in den Oxidationsstufen +1 und +3 vor. Daneben sind auch -1-, +2- und +5-wertige Goldverbindungen bekannt. Goldverbindungen sind instabil und zersetzen sich bei Erwärmung leicht unter Entstehung von elementarem Gold. Goldkomplexe in den Oxidationsstufen +1 und +3 zählen laut dem HSAB-Konzept zu weichen Lewis-Säuren.²³ Deshalb nimmt die Stabilität der Goldhalogenidkomplexe vom Iodid zum Chlorid ab.²⁴ Der weiche Charakter des Golds erklärt auch die Stabilität von Goldverbindungen mit weichen, polarisierbaren Molekülen wie Thiolen.

Kolloidales Gold

Seit der Antike beeindruckten Goldnanopartikel (AuNP) durch ihre einzigartigen optischen Eigenschaften. Der Lykurgosbecher wurde im vierten Jahrhundert nach Chr. hergestellt und ist das einzige vollständig erhaltene Diaretrglas,ⁱⁱ dass die Farbe ändert, wenn es gegen das Licht gehalten wird. In Abb. 2.1 ist der Farbwechsel gezeigt, der stattfindet, wenn die Beleuchtung der Lykurgosbecher von außen (A) nach innen (B) gewechselt wird. Verantwortlich für diesen Farbeffekt im Lykurgosbecher ist eine fein verteilte kolloidale (Partikel von ca. 70 nm Durchmesser) Goldsilberlegierung.²⁵

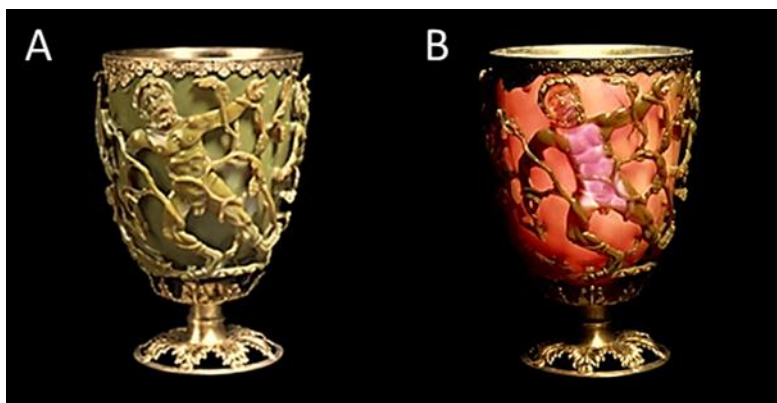


Abb. 2.1 Lykurgosbecher von (A) außen und (B) innen beleuchtet.²⁶

ⁱⁱ Ein Gefäß, das von einem durchbrochenem Glasnetz umfassen wird. Der Lykurgosbecher ist zudem auch das einzige Diaretrglas, bei dem eine fein ausgearbeitete figurative Gestaltung mit einer mythologischen Szene (21. Gesang der Dionysiaka) dargestellt wird.

Goldnanomaterialien beeindrucken auch durch ihre vielfältigen Anwendungen in der Katalyse,²¹ Optik²⁷ oder Biosensorik.²⁸ AuNP werden bereits in der biomedizinischen Diagnostik und bei therapeutischen Anwendungen eingesetzt,²⁹ insbesondere wegen ihres nicht-toxischen Verhaltens gegenüber verschiedenen Arten von Zellen.³⁰⁻³² Allerdings werden ihre Langzeitzytotoxizität und Details über ihre Wechselwirkung mit Proteinen, Aminosäuren und anderen endogenen Substanzen noch nicht vollständig verstanden. Goldnanomaterialien besitzen eine katalytische Wirkung auf verschiedene Stoffwechselprozesse im Körper von Mäusen und können Störungen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Änderung der Fellfarbe und Gewichtsabnahme induzieren.³³⁻³⁵

2.2.1.1 Optische Eigenschaften von Goldnanopartikeln

Mie publizierte 1908 in den Annalen der Physik einen Artikel über die Wechselwirkung von elektromagnetischen Wellen mit kugelförmigen Nanopartikeln. Die heute als Mie-Theorie bekannten Gleichungen beschreiben die optischen Eigenschaften von Dispersionen sphärischer Nanopartikel.³⁶ Der Extinktionsquerschnitt σ_{Ext} ist die Summe aus dem Absorptionsquerschnitt σ_{Abs} und dem Streuquerschnitt σ_{Str} (siehe Gleichung (2.6)).³⁷

$$\sigma_{Ext} = \sigma_{Abs} + \sigma_{Str} \quad (2.6)$$

Wenn die Radien R der Partikel viel geringer als die eingestrahelte Wellenlänge sind ($\lambda \gg 2R$, für Gold $2R < 25$ nm), kann die Streuung an den Nanopartikeln bei sichtbarem Licht vernachlässigt werden.

Für entsprechend kleine Partikel mit der frequenzabhängigen, komplexen dielektrischen Funktion aus Gleichung (2.7), die in einem Medium als Dispersion vorliegen, erhält man für den Extinktionsquerschnitt in Gleichung (2.8) nach der Theorie von Mie folgende Zusammenhänge:³⁸

$$\varepsilon = \varepsilon' + i\varepsilon'' \quad (2.7)$$

$$\sigma_{Ext}(\lambda) = \frac{24\pi^2 R^3 \varepsilon_m^{3/2}}{\lambda} \frac{\varepsilon''}{(\varepsilon' + 2\varepsilon_m)^2 + \varepsilon''^2} \quad (2.8)$$

Dabei steht ε' für die Polarisation aufgrund des Felds, ε'' für die Absorption und R für den Radius der Teilchen. ε_m gibt die dielektrische Konstante des umgebenden Mediums an. Die Permittivität ε (auch als relative Dielektrizitätskonstante bekannt) gibt die Durchlässigkeit eines Materials für elektrische Felder an. Die relative Permittivität ε_r eines Mediums ist das Verhältnis seiner Permittivität ε

zu der des Vakuums ϵ_0 . In Tabelle 2.1 sind die relativen Permittivitäten unterschiedlicher Stoffe aufgelistet. Neben den großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Medien zeigt die Tabelle auch die Temperaturabhängigkeit der Permittivität, bei Wasser sinkt die relative Permittivität bei steigender Temperatur (0 - 40 °C) von $\epsilon_r = 88$ zu $\epsilon_r = 73,4$.

Tabelle 2.1 Permittivität einiger Stoffe. ³⁹

Material	Relative Permittivität
Diamant	16,5
Eis	16 (- 20 °C)
Glas	5 - 10
Ethanol	25,8 (20 °C)
Petroleum	2,1 (18 °C)
Wasser	88,0 (0 °C)
Wasser	81,1 (18 °C)
Wasser	73,4 (40 °C)
Luft	1,000576 (0 °C)
Vakuum	1

Wenn Gleichung (2.9) erfüllt ist, wird eine Absorptionsbande erhalten. ³⁸

$$\epsilon' = -2\epsilon_m \tag{2.9}$$

Das elektrische Feld der einfallenden Strahlung induziert eine kollektive Oszillation der Leitungselektronen der AuNP. In Abb. 2.2 wird die Bildung eines Dipols in einem Nanopartikel schematisch dargestellt. ³⁸ Im Nanopartikel entsteht eine Gegenkraft, um den Dipol zu kompensieren. Durch diesen Prozess entsteht eine Oberflächenplasmonenresonanz. ⁴⁰

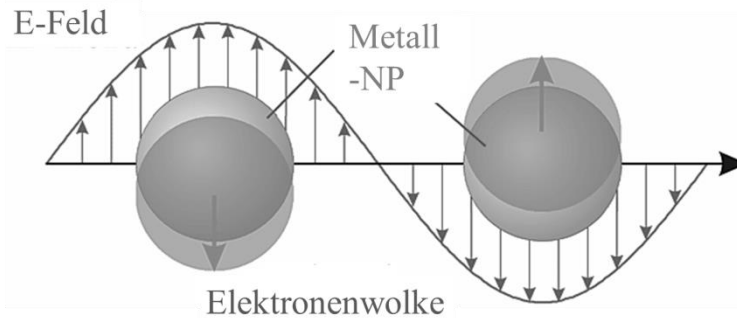


Abb. 2.2 Schematische Darstellung der Entstehung der charakteristischen Resonanz.⁴¹

Bei sphärischen AuNP liegt die Oberflächenplasmonenresonanzwellenlänge zwischen 510-580 nm im sichtbaren Bereich (siehe Abb. 2.3).³⁸ Die Resonanzbedingung für Oberflächenplasmonen kann mit mithilfe von Gleichung (2.10) berechnet werden.

$$\varepsilon'(\lambda_{SPR}) = -2\varepsilon_m(\lambda_{SPR}) \quad (2.10)$$

Die Extinktion setzt sich aus einem auf Streuung basierenden Beitrag (erster Faktor in Gleichung (2.8) und einem Beitrag aus den dielektrischen Konstanten von Gold und des umgebenden Mediums zusammen (zweiter Faktor in Gleichung (2.8). Der zweite Term bildet dabei die Oberflächenplasmonenmode mit der Oberflächenplasmonenresonanzwellenlänge λ_{SPR} ab.⁴² Durch Überlagerung beider Beiträge wird das Extinktionsspektrum der AuNP erhalten. Link *et al.* zeigten experimentell die Abhängigkeit der Plasmonenresonanzspektren von Goldnanopartikeln vom Durchmesser sphärischer Goldnanopartikel (siehe Abb. 2.3).⁴³

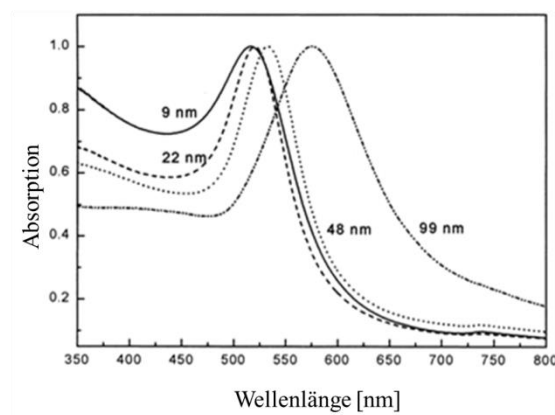
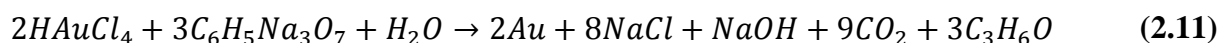


Abb. 2.3 Normierte UV-VIS-Extinktionsspektren von 9, 22, 48 und 99 nm großen sphärischen AuNP in Wasser.⁴³

2.2.1.2 Synthese und Stabilisierung von Goldnanopartikel

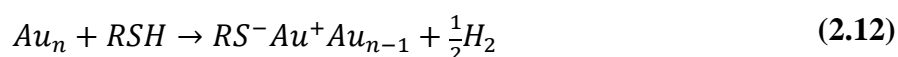
Goldnanopartikel können über unterschiedliche Routen synthetisiert werden. Die wohl bekannteste Synthese, von Turkevich *et al.* entwickelt, beruht auf der Reduktion von Tetrachloridogoldsäure in siedenden Wasser durch Trinatriumcitrat. Das Trinatriumcitrat dient gleichzeitig als Reduktionsmittel der Tetrachloridogoldsäure und als elektrostatischer Ligand der sich bildenden Kolloide.⁴⁴ Folgende Reaktionsgleichung (2.10) zeigt die stattfindenden Prozesse:



Kohlenstoffdioxid und Aceton entweichen aus dem Reaktionsgemisch und beschleunigen dadurch die Bildung von AuNP. Ein Vorteil dieser Synthese liegt darin, dass die Größe der Nanopartikel über das Verhältnis von Tetrachloridogoldsäure zu Trinatriumcitrat eingestellt werden kann.⁴⁵ Dadurch können AuNP mit einem Durchmesser von 12 nm bis ca. 99 nm hergestellt werden.

Für die Synthese von kleineren Nanopartikel wird häufig die Brust-Schiffrin-Synthese angewandt.⁴⁶ In dieser 2-Phasen-Synthese (Wasser/Toluol) kann die Tetrachloridogoldsäure, die in der wässrigen Phase gelöst vorliegt, durch einen Phasentransferkatalysator an die Phasengrenze überführt werden. Durch Zugabe von Natriumborhydrid wird die Tetrachloridogoldsäure reduziert und die Nanopartikelformation ermöglicht. Mittels eines Liganden (meistens eines Thioalkans), der in der organischen Phase gelöst ist, werden die AuNP stabilisiert. Die Größe der Kolloide kann durch das Verhältnis von Tetrachloridogoldsäure zum eingesetzten Thioalkan eingestellt werden.

Durch eine Umfunktionalisierung der AuNP (die aus der Turkevich- oder der Brust-Schiffrin-Synthese stammen) werden neue Eigenschaften der Kolloide ermöglicht, wie z. B. Biokompatibilität. Thiolliganden werden aufgrund der starken Au-S-Bindung (188 kJ/mol für SAM (*self assembled monolayer*)) am häufigsten verwendet.⁴⁷ Der Mechanismus der Bindung des Thiols an die Goldoberfläche ist noch nicht vollständig verstanden. In der Literatur wird folgende vereinfachte Reaktionsgleichung (2.12) meistens verwendet:⁴²

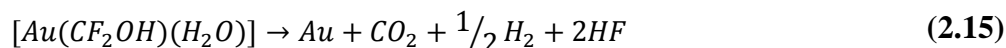
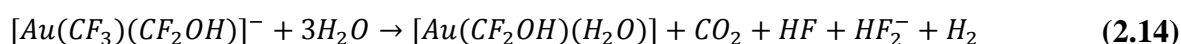
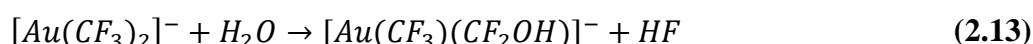


Ein großes Problem bei der Verwendung monovalenter Thiolliganden ist die Reversibilität der Au-S-Bindung.^{14, 48} Die Verwendung von Liganden mit mehreren Bindungsstellen kann dieses Problem minimieren (siehe Kap. 2.1).^{14, 49} Nanopartikel, die über di- oder trivalente Thiolliganden stabilisiert

sind, zeigen eine stark erhöhte Stabilität gegenüber Aggregation im Vergleich zu Teilchen, die durch die entsprechenden einwertigen Liganden stabilisiert sind.^{18, 50} Trithiolliganden-stabilisierte AuNP mit drei Gold-Thiol-Bindungen pro Ligandenmolekül zeigen keinen Ligandenaustausch nach Zugabe eines Monothiols.⁵¹

Bei der Umfunktionalisierung von Goldnanopartikeln, bei denen Tetrachloridogoldsäure als Goldpräkursor verwendet wurde, verbleiben Chloridspuren an den umfunktionalisierten AuNP,^{44, 52} aufgrund der hohen Affinität des Chlorids zu den Goldkationen der AuNP.⁵³ Die Blockierung der Oberfläche durch Halogenide führt zu einer verringerten katalytische Effizienz.^{21, 54} Starkey *et al.* zeigten, dass bei den meisten Veröffentlichungen über katalytisch aktive Metallnanopartikel die Oberfläche der Nanopartikel mit Chloriden kontaminiert sind.

Synthesen mit chloridfreien Goldpräkursoren können diese Problematik umgehen. Walter *et al.* haben kürzlich gezeigt, dass eine effiziente Oberflächenbelegung von Goldnanopartikeln mit Aptameren erreicht werden kann, wenn ligandenfreie Goldteilchen aus einer Laserablationssynthese *in situ* mit diesen Biomolekülen funktionalisiert werden.⁵⁵ Allerdings besitzen die AuNP aus dieser Synthese eine große Polydispersität. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die *In-situ*-Funktionalisierung von nackten Goldnanopartikeln, durch die hydrolytische Zersetzung eines neuartigen Goldkomplexes, eine Möglichkeit darstellt, die Oberfläche der Partikel ohne störende Fremdionen mit beliebigen Liganden zu funktionalisieren.⁴⁹ Zopes *et al.* zeigten, dass die hydrolytische Zersetzung von $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ in Wasser zur Bildung von AuNP führt.⁵⁶ Der Mechanismus der Hydrolysis von $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ wurde mittels ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Messungen aufgeklärt und verläuft nach folgendem Mechanismus (siehe Gleichungen (2.13) bis (2.15)).⁵⁶



Der verwendete Präkursor $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ enthält im Gegensatz zu Tetrachloridogoldsäure kein Chlorid und das bei der hydrolytischen Zersetzung frei werdende Fluorid besitzt eine schwächere Affinität zu der AuNP-Oberfläche als Chlorid.⁵⁷ In dieser Arbeit (siehe Kap. 4.1) wird gezeigt, dass eine direkte Funktionalisierung der erhaltenen AuNP mit Polyethylenglykol-haltigen Thiolliganden zu kolloidal und chemisch hochstabilen, monodispersen AuNP führt.⁴⁹

2.2.1.2.1 PEGylierung, physikochemische Eigenschaften des Polyethylenglykols (PEG)

Polyethylenglykol ist ein Polyether mit der ungewöhnlichen Eigenschaft, sich bei moderaten Temperaturen in Wasser in allen Verhältnissen, auch für hohe Polymerisationsgrade von Oligomeren ($M \sim 160.000 \text{ g/mol}$), zu lösen.⁵⁸ Unter den kurzen Polymeren, bei denen die Endgruppen eine große Wirkung besitzt, ist sowohl das Poly(ethylenglykol) als auch der analoge Methylether in Wasser gut löslich.⁵⁹ Die Löslichkeit des PEG in Wasser kann teilweise aufgrund spezifischer Wasserstoffbindungen zwischen den Ethersauerstoffatomen von PEG und Wasser erklärt werden.⁶⁰ Bei einer erhöhten Temperatur wird das Phasensystem PEG/Wasser getrennt. Bei mäßigen Temperaturen ist die Mischungsentropie für PEG und Wasser über fast den ganzen Bereich der Zusammensetzung negativ. Weiterhin ist die Entropie der Verdünnung zwischen beliebigen Zusammensetzungen im Bereich zwischen 90 – 0.1 Gew.-% PEG negativ. Die Mischungsenthalpie ist negativ für alle Zusammensetzungen, die Lösungsenthalpie ebenso.⁶¹ Durch Koordinieren der Oberfläche von Nanopartikeln mit Polyethylenglykol (oft als PEGylierung bezeichnet) können die Eigenschaften des Materials mit denen des Liganden kombiniert werden.^{30, 62-63} Die PEGylierung führt zu verschiedenen Vorteilen, insbesondere ermöglicht die hohe Wasserlöslichkeit und der hohe sterische Schutz des PEG eine kolloidale Stabilität der Partikel unter *in-vivo*-Bedingungen und somit ihren Einsatz in biomedizinischen Anwendungen,^{29, 64} beispielsweise bei *in-vivo*-Bildgebung von Zellen und Geweben, bei der medizinische Diagnostik sowie bei klinische *in-vitro*-Studien.⁶⁴

2.2.1.2.2 Synthese mono- und multivalenter thiolhaltiger PEG-Liganden für die Stabilisierung von AuNP

AuNP mit sterisch anspruchsvollen, hydrophilen Liganden sind von außerordentlichem Interesse für biomedizinische Anwendungen.²⁹ PEG kombiniert diese beiden Eigenschaften und wird deshalb vielfach als Ligand für Goldkolloide verwendet. PEG enthält als mögliches Koordinationsatom zu einem Metallpartikel nur Sauerstoff, das nach dem HSAB-Konzept eine geringe Affinität zu Gold hat, sodass nur eine schwache Koordinierung zwischen Gold und Sauerstoff gegeben ist.⁶⁵ Im Gegensatz dazu wurde die hohe Affinität von Goldnanomaterialien zu Thiolen in mehreren Berichten dokumentiert.⁴⁶ Wuelfing *et al.* waren die ersten, die AuNP mit einem Thiol-modifizierten PEG koordinierten.⁶⁶ Otsuka *et al.* entwickelten bifunktionelle, Thiol-terminierte PEG-Liganden für die Bindung an Goldkolloide.⁶² Palui *et al.* erweiterten das Spektrum und synthetisierten Liganden mit mehreren Thiolgruppen pro Ligand und konnten damit in hohen Salzkonzentrationen stabile Goldkolloide erhalten.⁶⁷ Eine Erhöhung von Thiolgruppen pro Ligand führt zu einer festeren Bindung der

Liganden an die Goldoberfläche. Die kolloidale Stabilität gegenüber unterschiedlichen Ionen kann dadurch gesteigert werden.⁶⁷

Die Herstellung von ThiolPEGylierten Goldnanomaterialien basiert meist auf einem Ligandenaustausch von Citrat-geschützten Goldkolloiden, die durch schwach physisorbierten Citrat-Anionen stabilisiert sind, durch ThiolPEG-Liganden, die eine stärkere Bindung zum Gold besitzen.⁶⁸ Obwohl dieser Austausch in einem hohen Grad erreicht werden kann, ist er insbesondere bei Synthesen, die HAuCl_4 als Präkursor verwenden, nicht vollständig.^{44,52}

2.2.1.3 Stabilität kolloidaler Systeme

Dispersionskolloide sind aufgrund ihres großen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses thermodynamisch instabil. Ohne schützende Liganden oder einem elektrostatischen Schutz aggregieren Kolloide. Dabei bilden sich zunächst NP-Paare, welche zu größeren Aggregaten heranwachsen, die aufgrund der größer werdenden Masse sedimentieren.

Eine kinetische Stabilität der Kolloide kann durch eine elektrostatische und/oder eine sterische Stabilisierung erreicht werden. Eine elektrostatische Stabilisierung kann durch die Anlagerung von geladenen Molekülen auf der Oberfläche der Kolloide erzielt werden oder durch eine Ladung der Nanopartikel. Durch Bildung einer elektrostatischen Doppelschicht, die aus der starren Sternschicht und einer diffusen Schicht besteht, ergibt sich eine Ladungswolke, die symmetrisch um die Nanopartikel aufgebaut wird. Freie Ladungsträger (beispielsweise Ionen) im Dispersionsmittel verringern die kolloidale Stabilität elektrostatisch stabilisierter Kolloide (siehe Kap. 2.2.1.3.3). Eine sterische Stabilisierung kann durch räumlich anspruchsvolle Liganden erzielt werden. Sterisch stabilisierte Kolloide zeigen eine höhere Stabilität gegenüber ionischen Fremdeinwirkungen als elektrostatisch stabilisierte Kolloide.⁶³ Der Schutz ist am stärksten, wenn Partikel mit einem Polymer ummantelt werden⁶⁹ oder multivalente sterisch anspruchsvolle Liganden eingesetzt werden.^{14, 17, 49}

Eine generelle Vorhersage des Aggregationsverhaltens von Nanopartikeln ist aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen (zwischen den Nanopartikeln und ihren Liganden, zwischen den Nanopartikeln, zwischen den Nanopartikel und dem Lösungsmittel und ggf. darin enthaltenen Ionen) schwierig. Mit Hilfe der DLVO-Theorie (Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek) ist es möglich, die kolloidale Stabilität von elektrostatisch stabilisierten Systemen modellhaft zu beschreiben.⁷⁰⁻⁷¹ Dabei werden die Oberflächen der Nanopartikel als Kondensatorplatten betrachtet, und führen in Elektrolytlösungen zu einer elektrochemischen Doppelschicht. Die elektrochemische Doppelschicht führt zu repulsiven Kräften zwischen den einzelnen Nanopartikeln. Wenn die repulsiven Kräfte größer als die

anziehenden Van-der-Waals-Kräfte sind, ist die Nanopartikeldispersion stabil (siehe Abb. 2.4). Allerdings treffen die Vorhersagen der DLVO-Theorie nur auf wenige Kolloide zu, da außer den sogenannten DLVO-Interaktionen noch viele weitere Kriterien existieren. Beispielsweise spezifische ionische Effekte (siehe Kap. 2.2.1.3.2) oder gelöstes Gas, dass die Stabilität der Kolloide beeinflusst.⁷²

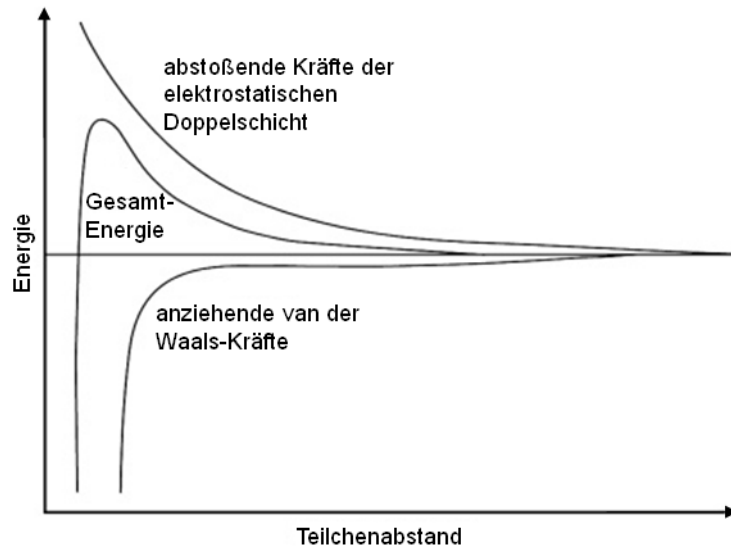


Abb. 2.4 Gesamtenergie zwischen zwei Partikeln aufgetragen gegen den Teilchenabstand.⁷³

In der Literatur werden unterschiedliche Modelle für den Aggregationsverlauf instabiler Systeme angewendet.⁷⁴⁻⁷⁸ In Dispersionen, bei denen starke Anziehungskräfte zwischen den Nanopartikeln vorhanden sind, ist eine stattfindende Aggregation durch die Diffusion der Partikel limitiert (Diffusions-limitierte-Aggregation, DLA).⁷⁹⁻⁸⁰ Wenn die Interaktion zwischen den einzelnen Nanopartikeln im energetischen Grenzbereich ist (zwischen anziehender und abstoßender Energie), dann wird die Aggregation als Reaktions-limitierte-Aggregation (RLA) bezeichnet, da nicht jeder NP-Zusammenstoß durch zufällige Brownsche Bewegung zu einer Aggregation führt.⁸¹⁻⁸²

Ein Fortschreiten der Aggregation führt zu immer größer werdenden Aggregaten. Die resultierenden Aggregate sind irregulär, jedoch statistisch selbstähnlich. Wenn eine RL-Aggregation stattfindet werden kompakte Aggregate erhalten, während eine DL-Aggregation zu losen verzweigten Aggregaten führt.⁸³⁻⁸⁴

2.2.1.3.1 Ostwaldreifung

Die Auflösung von kleinen Teilchen (in flüssigen Emulsionen oder festen Nanopartikeldispersionen) und die Wiederabscheidung der gelösten Spezies auf den Oberflächen der größeren Teilchen wurde zuerst von Ostwald 1896 beschrieben.¹⁹ Dieser thermodynamisch angetriebene spontan ablaufende Prozess tritt auf, weil größere Teilchen energetisch begünstigter sind als kleinere Partikel. Dies ist bedingt durch energetisch weniger stabile Atome auf der Oberfläche eines Teilchens im Vergleich zu inneren Atomen. Während der Ostwaldreifung wird die freie Energie des Systems minimiert.

Durch die Ostwaldreifung wird der von dem Krümmungsradius der Partikel abhängende Unterschied in der Löslichkeit der Partikel einem geschlossenen System aus Nanopartikeln in einem Lösungsmittel ausgeglichen. Dabei findet ein Materiestrom von den kleinen zu den großen Kolloiden statt, wodurch die kleinen Partikel schrumpfen und die großen Partikel wachsen. Unterschreitet der Radius eines kleinen Partikels einen kritischen Wert, wird es energetisch instabil und löst sich vollständig auf. Dadurch verringert sich die Anzahl der Kolloide mit fortschreitender Evolution. Der gleiche Effekt tritt auch bei Tröpfchen in der Gasphase auf.

2.2.1.3.2 Spezifische ionische Effekte

Im Jahr 1888 berichtete Hofmeister über die proteinfällende Wirkung von Salzen in Wasser. In der nach ihm benannten Hofmeister-Reihe werden die Ionen nach ihrer chaotropen (gr., chaosbildend) und kosmotropen (gr. ordnungsbildend) Wirkung klassifiziert.⁸⁵ Kosmotrope Salze verstärken die Proteinaggregationen in wässrigen Proteinlösungen, was auch unter Aussalzen bekannt ist. Chaotrope Verbindungen erhöhen die Löslichkeit von Proteinen in Wasser. In der folgenden Reihe werden die Ionen der Salze aufgelistet. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Hofmeister-Effekt ursprünglich für Ionenpaare (Salze) beschrieben wurde.

Anionen: $SO_4^{2-} < HPO_4^{2-} < OH^- < Cl^- < NO_3^- < Br^- < ClO_3^- < I^- < ClO_4^- < SCN^-$

Kationen: $NH_4^+ < Cs^+ < Rb^+ < K^+ < Na^+ < Li^+ < Mg^{2+} < Ca^{2+}$

Die chaotrope Wirkung nimmt von links nach rechts zu. Die Reihenfolge der Salze in der Liste kann je nach untersuchtem Protein variieren. Die Theorie hinter der Hofmeister-Reihe ist noch nicht vollständig verstanden.⁸⁶⁻⁸⁷ Dafür müsste das komplexe Zusammenspiel von Wechselwirkungen zwischen den Ionen, dem Lösungsmittel und den gelösten Makromolekülen verstanden werden. Er-

schwerend kommt auch die chemische Komplexität von biologischen Systemen hinzu. Die Veränderung von hydrophoben Effekten und die Struktur des Wassers spielen eine wichtige Rolle.

Das Wissen über die Hofmeister-Reihe ermöglicht eine effiziente Proteinreinigung. Ebenso bedeutend sind die Erkenntnisse der Hofmeister-Reihe für die hydrophobe Interaktionschromatographie. In der Medizin sind die Hofmeister-Reihen auch für die Diuresewirkungⁱⁱⁱ von Bedeutung.

Der Hofmeister-Effekt spielt auch in der Kolloidchemie eine Rolle, auch wenn er vielen Wissenschaftlern bisher unbekannt ist.⁸⁷⁻⁹¹ Zhang *et al.* beobachteten bei der Zugabe unterschiedlicher Salze zu 20 nm großen mit Oligoethylenglykolphiol-funktionalisierten Goldkolloiden (OEG-NP) spezifische ionische Effekte.⁹² Dabei zeigte sich, dass die OEG-NP nur in Na₂SO₄-Lösungen (ab 0,35 M) aggregieren, während bei NaCl-, NaSCN- und MgCl₂-Lösungen keine Aggregation eintritt. Nach Zhang *et al.* liegt das an den starken kosmotropen Eigenschaften von Na₂SO₄.⁹²

2.2.1.3.3 Wechselwirkung von Goldnanopartikeln mit Halogeniden

Es ist allgemein bekannt, dass die Ionenstärke einen starken Einfluss auf die Stabilität von elektrostatisch stabilisierten Nanopartikel aufweist, da die Debye-Länge der elektrostatischen Doppelschicht mit zunehmender Ionenstärke abnimmt.⁹³ Rein elektrostatisch stabilisierte AuNP aggregieren bereits bei einer NaCl-Konzentration von 100 mM,⁹⁴ einer Konzentration die in Standardzellkulturmedien wie DMEM (Dulbeccos modifiziertes Eagle-Medium) vorliegt. Mit thiolhaltigen PEG-Liganden funktionalisierte AuNP zeigen dagegen eine kolloidale Stabilität selbst in 3 M NaCl-Lösungen.⁴⁹ In dieser Arbeit wird gezeigt (siehe Kap. 4.1.3), dass eine Erhöhung der Anzahl der koordinierenden Thiolgruppen pro Ligand zu einer deutlichen Steigerung der chemischen und kolloidalen Stabilität der Goldkolloide in hohen Halogenidkonzentrationen führt. Die Affinität der Halogenide zu Gold steigt vom Fluorid zum Iodid, aufgrund des HSAB-Prinzips, da Gold als weiche Säure angesehen wird und Iodid unter den Halogeniden die weichste Base und Fluorid die härteste Base darstellt.²³ Diesen Trend zeigen auch die Stabilitäten der Halogenidkomplexe des Golds (siehe Tabelle 2.2):⁹⁵

ⁱⁱⁱ Der Ausdruck Diurese (gr. „durch-harnen“) bezeichnet die Harnausscheidung durch die Nieren. Diese beträgt beim Menschen etwa 1 – 1,5 L pro Tag.

Tabelle 2.2 Stabilitätskonstanten für Au(I)- und Au(III)-Halogenidkomplexe.⁹⁵

Ligand	Au(I)	Au(III)
Chlorid	10^9	10^{26}
Bromid	10^{12}	10^{32}
Iodid	4×10^{19}	5×10^{47}

Es ist bekannt, dass Halogenide auf Goldoberflächen binden (siehe Kap. 2.2.1.4.3). Dabei steigt die Bindungsenergie mit größer werdender Polarisierbarkeit der Ionen ($I^- > Br^- > Cl^-$) und bei der Bindung an unterschiedliche Kristallflächen ((111) > (110) > (100)).⁹⁶⁻⁹⁷ Aus Abb. 2.5, bei der die Bindungsenergien zwischen den Halogeniden und den unterschiedlichen Goldoberflächen dargestellt sind, wird ersichtlich, dass Chlorid endotherm an die Goldoberfläche bindet, während diese Bindung beim Bromid nahezu thermoneutral und beim Iodid exotherm ist.

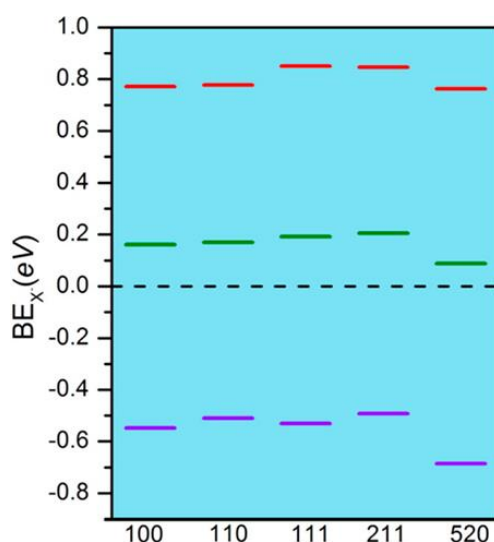


Abb. 2.5 Bindungsenergien (BE) von Halogeniden X^- (Cl = rot, Br = grün und I = lila) an unterschiedliche Goldoberflächen.⁹⁷

Durch Fotoemissionsmessungen konnte zudem gezeigt werden, dass eine starke Wechselwirkung der Halogen-p-Orbitale mit den s- und d-Bändern des Metalls erfolgt, sowie eine Hybridisierung der $p_{x,y}$ -Halogenorbitale, was zu einer zweidimensionalen Bandstruktur führt.⁹⁸ Diese Untersuchungen zeigen zudem, dass der kovalente Charakter der Bindung zu Gold in der Reihe ($I^- > Br^- > Cl^-$) zunimmt.⁹⁶ Zudem bilden Halogenide unterschiedliche Monoschichten auf glatten Gold(111)-Oberflächen. Chlorid bildet geordnete, hexagonale, dicht gepackte Monoschichten durch epitakti-

ches Wachstum auf der Goldoberfläche, bei Bromid ist die Ordnung geringfügig schwächer,⁹⁶ während Iodid zwei unterschiedlich geordnete Schichten bildet (siehe Abb. 2.6).⁹⁹

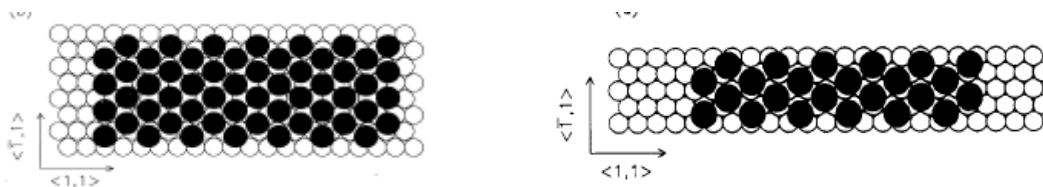


Abb. 2.6 (links) Chlorid-⁹⁶ und (rechts) Iodidmonoschicht⁹⁹ auf Au(111)Oberfläche.

Die Gegenwart von Halogenidionen in AuNP-Dispersionen kann zu einem Aggregationsprozess führen, der abhängig von den verwendeten Halogeniden ist (siehe Kap. 2.2.1.3.2). Nachfolgend werden anhand ausgewählter Beispiele aus der Literatur die spezifischen Effekte der Halogenide mit unterschiedlich funktionalisierten AuNP geschildert.¹⁰⁰⁻¹⁰⁶

Liu *et al.* beobachteten, dass der Zusatz von Fluorid oder Chlorid zu Glutaminsäure-geschützten Goldnanopartikeln eine andere Wirkung hervorruft als Bromid und Iodid.¹⁰⁰ Fluorid und Chlorid sind zu schwach, um die Glutaminsäure auf der Goldoberfläche zu ersetzen, sodass nur die Verringerung der schützenden elektrostatischen Doppelschicht der AuNP durch die Zugabe der Salze zu einer Aggregation der NP führt. Dabei zeigen die Verbreiterung der Plasmonenbande und eine Abnahme der Extinktion (siehe Kap. 2.2.1.1) den Aggregationsverlauf an (siehe Abb. 2.7-A, B). Bromid und Iodid besitzen eine stärkere Affinität zu Gold und tauschen deshalb mehr Glutaminsäuremoleküle aus der AuNP-Oberfläche aus. Dadurch werden die van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen I^- und Br^- -beschichteten AuNP stärker und Aggregate bilden sich schneller nach der Zugabe dieser Salze (siehe Abb. 2.7-C,D) im Vergleich zu Chlorid und Fluorid.¹⁰⁰ Mittels TEM (siehe Abb. 2.7-E, F) konnte gezeigt werden, dass die Durchmesser der einzelnen AuNP in den Aggregaten der Reaktion von Bromid und Iodid teilweise größer und teilweise kleiner als im ursprünglichen Kolloid sind. Dieselbe Reaktion mit Chlorid zeigte lediglich eine Aggregation der Kolloide ohne eine Veränderung der Durchmesser der einzelnen Partikel.

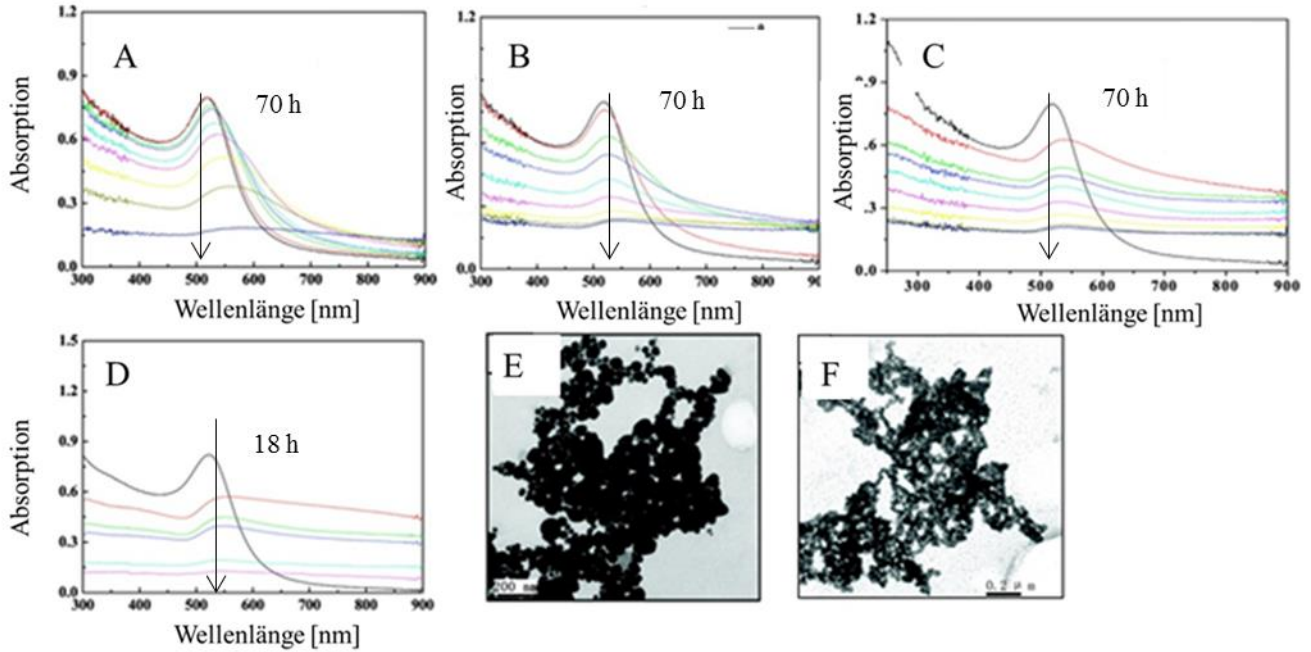


Abb. 2.7 UV-VIS-Extinktionsspektren (A-D) von Glutaminsäure-geschützten AuNP zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von 0,1 M Salz. (A) NaF, (B) NaCl, (C) NaBr und (D) NaI. TEM-Aufnahmen der AuNP-Aggregate, die durch Zugabe von 0,1 M Salz gebildet wurden, (E) NaI und (F) NaBr.¹⁰⁰

Ähnliche spezifische Effekte der Halogenide beobachteten Singh *et al.*¹⁰⁵ Dabei wurden Octadecylamin-geschützte AuNP mit unterschiedlichen Succinimidhalogeniden versetzt. Auch hier wurde gezeigt, dass Bromid und Iodid die Durchmesser der einzelnen AuNP zu größeren und auch kleineren NP verändern (siehe Abb. 2.8-B, C), während dies bei Chlorid nicht der Fall ist. Bei Chlorid findet lediglich eine Aggregation der Partikel statt. Während die TEM-Aufnahmen eine Veränderung der Partikelgrößen (so wie zu größeren als auch zu kleineren Durchmessern hin) für Bromid und Jodid zeigen, sind diese Veränderungen mittels UV-VIS-Extinktionsspektroskopie nur für das Iodid sichtbar (siehe Abb. 2.8-A). Die Spektren Goldpartikel in Gegenwart der anderen Halogenide unterscheiden sich nur geringfügig vom Ausgangsspektrum.¹⁰⁵ Beim Iodid hingegen ist eine Rotverschiebung des Maximums und eine Verbreiterung der Plasmonenbande deutlich zu erkennen. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, dass die gebildeten Partikel nach der Reaktion mit Iodid deutlich größer sind als bei der Reaktion mit Bromid (siehe Abb. 2.8-B mit C).

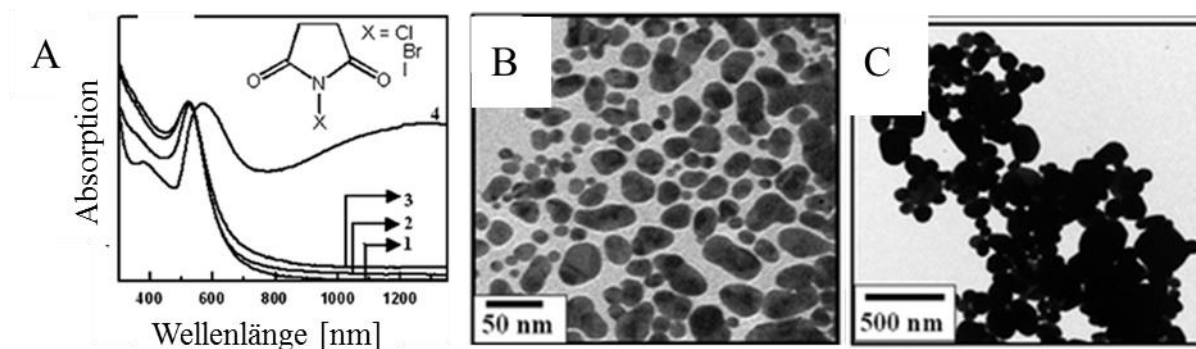


Abb. 2.8 A) UV-VIS-Extinktionsspektren von Octadecylamin-geschützten Goldkolloide in Chloroform (1) nach Reaktion mit 0,1 mM *N*-Chlorsuccinimid (2), 0,1 mM *N*-Bromsuccinimid (3) und 0,1 mM *N*-Iodsuccinimid (4). TEM-Aufnahme von Octadecylamin-geschützten Goldkolloide nach der Zugabe von einer (B) 0,1 mM *N*-Bromsuccinimid-Lösung und einer (C) 0,1 mM *N*-Iodsuccinimid-Lösung.¹⁰⁵

Der Mechanismus des Reaktionsverlaufs zwischen Kaliumiodid und 12 nm großen, Citrat-stabilisierten AuNP verläuft nach Cheng *et al.* über einen chemisorptiven Prozess.¹⁰¹ Durch eine energetische Injektion der chemisorbierten Iodide ($I^- - e^- \rightarrow I_{(\text{adsorbiert})} + e^-$) auf der AuNP-Oberfläche wird ein Austausch an Goldmonomeren zwischen den einzelnen NP ermöglicht.¹⁰¹ Die Autoren schlussfolgern aus den beobachteten Spektren und TEM-Aufnahmen eine Fusion (siehe Kap. 2.2.1.3.4) der Partikel.¹⁰¹ Möglicherweise handelt es sich auch um eine Ostwald Reifung (siehe Kap. 2.2.1.3.1). Zudem fanden Cheng *et al.* heraus, dass ein mit AuNP beschichtetes Glas, das für einige Minuten in eine wässrige 1 mM KI-Lösung eingetaucht wird, ein charakteristisches Zyklovoltogramm der Desorption und eine Oxidation von Iod zu Iodat (einen fünf-Elektronen-Prozess) zeigt, was im Einklang zu den Ergebnissen mit festem Gold steht.^{101, 107}

Dasog *et al.* zeigten, dass AuNP (aus einer Brust-Schiffirin-Synthese) in Gegenwart von Bromid und Sauerstoff oxidiert und aufgelöst werden können. Dabei findet eine sequentielle Oxidation der verankerten Thiolgruppen zu Disulfid- und Sulfonatgruppen zusammen mit der Oxidation von Au^0 -Atomen zu Au^{3+} -Spezies statt.¹⁰² Diese Reaktionen von einer Ostwald-Reifung begleitet. Bei hohen Bromid-Konzentrationen findet zunächst eine vollständigen Oxidation der AuNP statt und im weiteren Reaktionsverlauf werden die Goldkolloide komplett aufgelöst.¹⁰²

2.2.1.3.4 Goldnanopartikelfusion

Neben Aggregationen und Ostwaldreifungen können in Goldkolloiden auch Fusionsprozesse auftreten. Liu *et al.* untersuchten mittels hochauflösender Transmissionselektronenmikroskopie (HR-TEM)

die Verbindungsstelle, zwischen den einzelnen Partikeln in einem Aggregat, das durch die Reaktion zwischen Glutaminsäure-stabilisierten Goldkolloiden mit Halogeniden (Bromid und Iodid) entstand. So ergaben sich stichhaltige Beweise, dass es sich um fusionierte und nicht um physisorbierte Partikel handelt.¹⁰⁰ Der Abstand in der Gitterebene in den Verbindungsbereichen dieser Aggregate beträgt 0,230 nm, was einer (111)-Kristallebene entspricht und die Kristallinität dieser Verbindungsstelle demonstriert.¹⁰⁰ Auch Pei *et al.* beschrieben einen Fusionsmechanismus und belegten diesen mit HR-TEM-Messungen, bei der Untersuchung der Bildung von Nanodrähten in einer Citrat-basierenden Reduktionsreaktion mit Tetrachloridogoldsäure als Goldpräkursor.¹⁰⁸ Die eingesetzte Citratmenge reichte in dieser Versuchsanordnung nicht aus, um die zunächst gebildeten AuNP zu schützen. Die Folgereaktion war die Bildung von 2-D-Nanostrukturen. In diesen Nanodrähten können einzelne Nanopartikel nachgewiesen werden, die mit dem Nanogerüst fusioniert vorliegen.¹⁰⁸ Der Mechanismus der Fusion verläuft nach Pei *et al.* zunächst durch die Anziehungskräfte (Van-der-Waals-Kräfte) zwischen zwei AuNP die daraufhin aneinanderhaften. Die eigentliche Fusion entsteht durch die selektive Abscheidung von Goldverbindungen auf der konkaven Oberfläche zwischen zwei aneinandergelagerten AuNP.¹⁰⁸

Ähnliche Ergebnisse erzielten Cheng *et al.* bei der Untersuchung der Reaktion von Iodid mit 12 nm großen, Citrat-stabilisierten AuNP (vgl. Kap. 2.2.1.4.3).¹⁰¹ Die Citrat-stabilisierten Partikel bilden zunächst über eine Ostwaldreifung polydisperse Kolloide. Die polydispersen Kolloide aggregieren, wonach es zur Fusion in den Aggregaten der einzelnen Partikel zu großen anisotropen Nanostrukturen.¹⁰¹ Offen bleibt bei dieser Veröffentlichung die Frage nach dem Mechanismus der Fusion. Hier wird lediglich darauf verwiesen, dass eine „energetische Injektion“ von chemisorbierten Iodid auf den AuNP die Fusion begünstigt.¹⁰¹

2.2.1.4 Anisotrope Goldnanopartikel

Anisotrope Goldnanopartikel besitzen wichtige anwendungsorientierte Eigenschaften,¹⁰⁹ wie SERS-Aktivität (oberflächenverstärkte Raman-Streuung, engl. *surface-enhanced raman spectroscopy*)¹¹⁰ und eine anisotrope chemische Reaktivität.¹¹¹

2.2.1.4.1 Goldnanostäbe

Am häufigsten wird die sog. CTAB-Synthese (Hexadecyltrimethylammoniumbromid) für die Synthese von Goldnanostäbchen herangezogen,¹¹² die 2003 von Nikoobakht *et al.* entwickelt wurde.¹¹³ Durch die CTAB-Synthese werden hohe Ausbeuten (bis zu 99 %) an Goldnanostäbchen, mit einem

Seitenverhältnis von 1,5 – 8,5 erhalten. Zunächst werden Goldnanokeime durch die Reduktion von Tetrachloridogoldsäure mittels Natriumborhydrid in Gegenwart von CTAB hergestellt. Die Goldkeime werden in einem weiteren Schritt zu einer Au^{3+} - und Silbernitrat haltigen CTAB-Lösung gegeben.¹¹⁴ Die Vorgänge, die zu dem anisotropen Wachstum führen, sind noch nicht vollständig verstanden.¹¹² Nach Murphy et al. bindet die CTA^+ -Kopfgruppe bevorzugt an die (100)-Gitterebene der Goldnanokeime. Dadurch wird das Kristallwachstum in der (100)-Gitterebene gehemmt und in den restlichen Gitterebenen (vor allem bei der (110)-Gitterebene) gefördert.

Weiterhin ist bekannt, dass Silbersalze und Halogenide, einen entscheidenden Einfluss auf das 1-D-Wachstum ausüben (siehe Kap.2.2.1.3.3).¹¹⁵⁻¹¹⁶ Millstone *et al.* zeigten,¹¹⁶ dass die Iodid-Konzentration bei der Bildung von anisotropen Goldpartikeln über die CTAB-Synthese eine entscheidende Rolle in der resultierenden Morphologie spielt. Durch die Verwendung von CTAB ohne Iodidverunreinigungen werden nur wenige anisotrope Nanopartikel gebildet (< 10%). Allerdings wird bereits bei niedrigen Konzentrationen von I^- (2,5 - 5 μM) eine große Population von Nanostäbchen beobachtet (45% Ausbeute). Eine Erhöhung der Konzentration (> 10 μM) führt zu Partikeln mit unterschiedlichen Morphologien (Stäbchen, Prismen, Kugeln). Bei einer 50 μM Iodid-Konzentration werden 65 % trigonale Prismen gebildet. Bei noch höheren Konzentrationen (> 75 μM) werden gerundete, dreieckige und scheibenförmige Teilchen gebildet. Interessanterweise waren diese Ergebnisse nicht abhängig von den Gegenionen des Iodids.¹¹⁶

Auch die eingesetzte Menge an Goldkeimen beeinflusst das Seitenverhältnis der Goldnanostäbchen, wie in Abb. 2.9 anhand von UV-VIS-NIR-Spektren demonstriert wird. Je größer das Seitenverhältnis wird, umso mehr verschiebt sich die longitudinale Bande zum NIR (nahes Infrarot) hin.

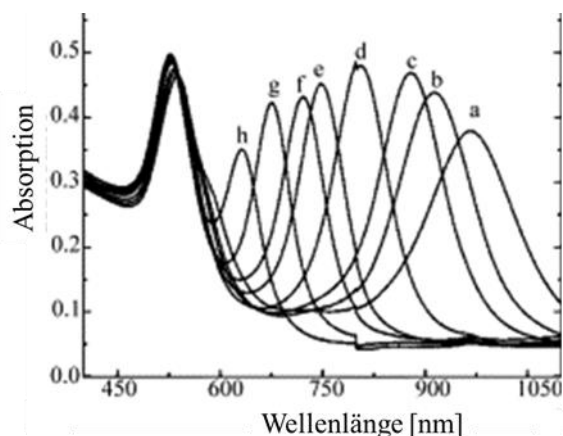


Abb. 2.9 UV-VIS-NIR-Spektren von Goldnanostäbchen mit unterschiedlichen Seitenverhältnissen (a) besitzt das größte Seitenverhältnis (4,5) und (h) das kleinste (1,5), die durch Variation der eingesetzten Menge an Goldkeimen synthetisiert wurden.¹¹³

Eine genaue Vorhersage des Extinktionsspektrums von Goldnanostäben bleibt weiterhin eine große Herausforderung.¹¹⁷ Berechnungen für die Extinktion von metallischen Ellipsoiden sind möglich, allerdings besitzen die meisten synthetisierten Nanostäbchen eine eher zylindrische Form, für die keine analytischen Lösungen existieren.¹¹⁸ Im Allgemeinen besitzen Goldnanostäbe zwei Banden im Extinktionsspektrum, die höherwelligere Bande wird durch longitudinale Extinktion verursacht. Auch sphärische NP-Dimere können näherungsweise als Nanostäbchen betrachtet werden, deren optische Eigenschaften werden im Kapitel 2.2.1.4.3 diskutiert.

2.2.1.4.2 Goldnanoprismen

Goldnanoprismen können über unterschiedliche Methoden hergestellt werden.¹¹⁹⁻¹²² Ha *et al.* synthetisierten trigonale Goldnanoprismen durch Iodidzusätze in der CTAB-Synthese (siehe Kap. 2.2.1.4.1).¹¹⁹ Nach Ha *et al.* bindet Iodid spezifisch an die (111)-Goldgitterebene, so dass das Kristallwachstum an den (100)- und (110)-Gitterebenen begünstigt wird.

Goldnanoprismen mit einem dreieckigen Grundgerüst können über einen biologischen Ansatz mithilfe eines Aloe-Vera-Extrakts synthetisiert werden.¹²¹ Die Gegenwart von Chlorid während der Synthese fördert das Wachstum von Nanoprismen, während die Gegenwart von Iodid die Prismenmorphologie verzerrt und eine Aggregation hervorruft. Auch ein abgewandelter Turkevich-Ansatz mit Halogenidzusätzen führt zu dreieckigen Nanostrukturen.¹²² Dabei wurde in dieser Synthese gezeigt, dass Chlorid zur Bildung von Nanoprismen führt, während Bromid und Iodid das Nanoprismenwachstum hemmen. Über die Rolle der Halogenide bei der Bildung anisotroper Goldnanostrukturen

existieren unterschiedliche Aussagen in der Literatur, die sich teilweise widersprechen (siehe Kap. 2.2.1.3.3).^{116, 119, 121-122} Neben den Halogeniden spielen auch andere Zusätze (CTAB, Silbernitrat) eine Rolle und erschweren eine Vorhersage des Halogenideinflusses.

Im Extinktionspektrum von Goldnanodreiecken finden sich mehrere Extinktionsbanden wieder, die durch Anregung unterschiedlicher Plasmonen und durch Streueffekte verursacht werden. In Abb. 2.10 sind Extinktionspektren, von *in situ* wachsenden Prismenkolloiden dargestellt.

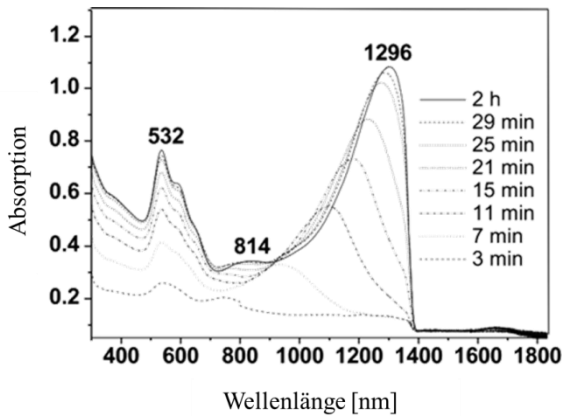


Abb. 2.10 *In-situ*-UV-VIS-NIR-Extinktionsspektren der Bildung von Goldnanoprismen während einer modifizierten CTAB-Synthese (vgl. Kap. 2.2.1.4).¹²³

Nach Lofton *et al.* wird die Bildung anisotroper Partikel durch die Nukleation und kinetische Einflüsse gesteuert.¹²⁴ Demnach bestimmt die Anwesenheit und Orientierung von Zwillings Ebenen in den flächenzentriert-kubischen (*face-centered cubic, fcc*) Metallen die Richtung des Kristallwachstums (siehe Abb. 2.11).

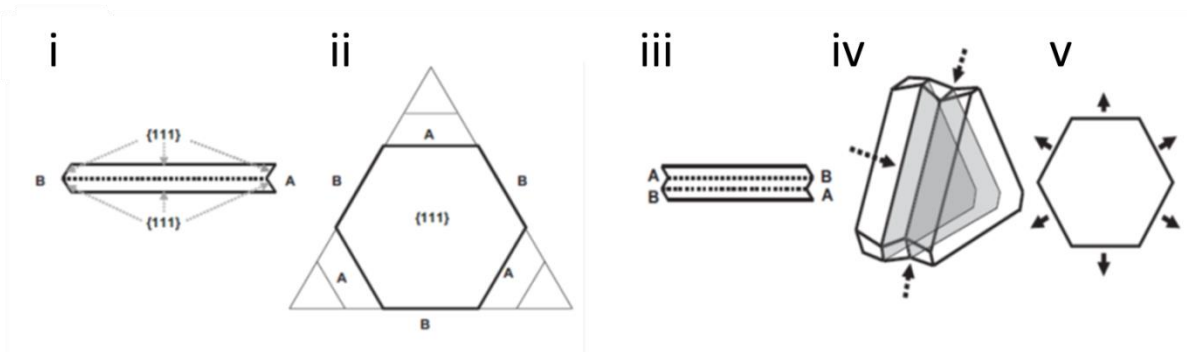


Abb. 2.11 (i) Modell einer Zwillings ebene im Querschnitt, wodurch zwei unterschiedliche Seiten entstehen: eine konvexe (A-Typ) und eine konkave (B-Typ). Das Kristallwachstum findet bevorzugt

im A-Typ statt, sodass (ii) dreieckige Prismen aus einer hexagonalen Zwillingsstruktur entstehen. (iii) Querschnitt von zwei parallelen Zwillings Ebenen, wodurch das (iv) Wachstum in (v) alle Richtungen begünstigt wird.¹²⁴

Ha *et al.* erklären die Bevorzugung der dreieckigen Prismamorphologie durch Iodidzusätze in der CTAB-Synthese von AuNP durch die unterschiedlichen Affinitäten zu den Gold-Netzebenen (siehe Abb. 2.12).¹²⁵ Es ist bekannt, dass Halogenidionen auf Goldoberflächen adsorbieren mit Bindungsenergien, die von der Polarisierbarkeit ($I^- > Br^- > Cl^-$) und den Kristallnetzebenen ($\{111\} > \{110\} > \{100\}$) abhängen.⁹⁶ Iodid adsorbiert bevorzugt auf der $\{111\}$ -Ebene (an den Enden der Nanostäbchen, siehe Abb. 2.12), wobei die $\{110\}$ - und $\{100\}$ -Ebenen (die lange Achse der Nanostäbchen) frei für die Adsorption von einer dicht gepackten CTAB-Schicht bleiben, welche die Reduktion von Goldionen an diesen Ebenen verhindert.¹¹⁶

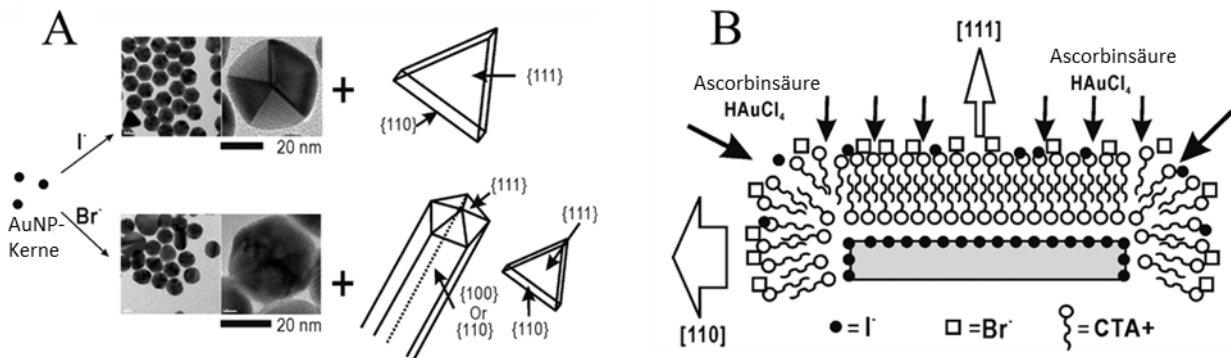


Abb. 2.12 (A) Schematische Darstellung, die die formgesteuerten Synthesen von Au-Nanoprismen und -Nanostäbchen in Gegenwart von Iodidionen zeigt. (B) Weitere schematische Darstellung des Einflusses von CTAB in Verbindung mit einer Iodid-Adsorptionsschicht als passive Barriere für das Kristallwachstum während der Bildung der Nanoprismen. Die weißen Pfeile zeigen die bevorzugte Wachstumsrichtung.¹²⁵

2.2.1.4.3 Goldnanopartikeldimere

Die kontrollierte Wechselwirkung zwischen metallischen Nanopartikeln erzeugt neue Eigenschaften, die sich deutlich von denen der entsprechenden isolierten Nanopartikel unterscheiden.^{126,127-128} Wenn sich Partikel einander nähern, findet eine interpartikuläre Kopplung der einzelnen Dipolmomente statt, die eine Rotverschiebung der Oberflächenplasmonenbande (siehe Abb. 2.13) verursacht.¹²⁹

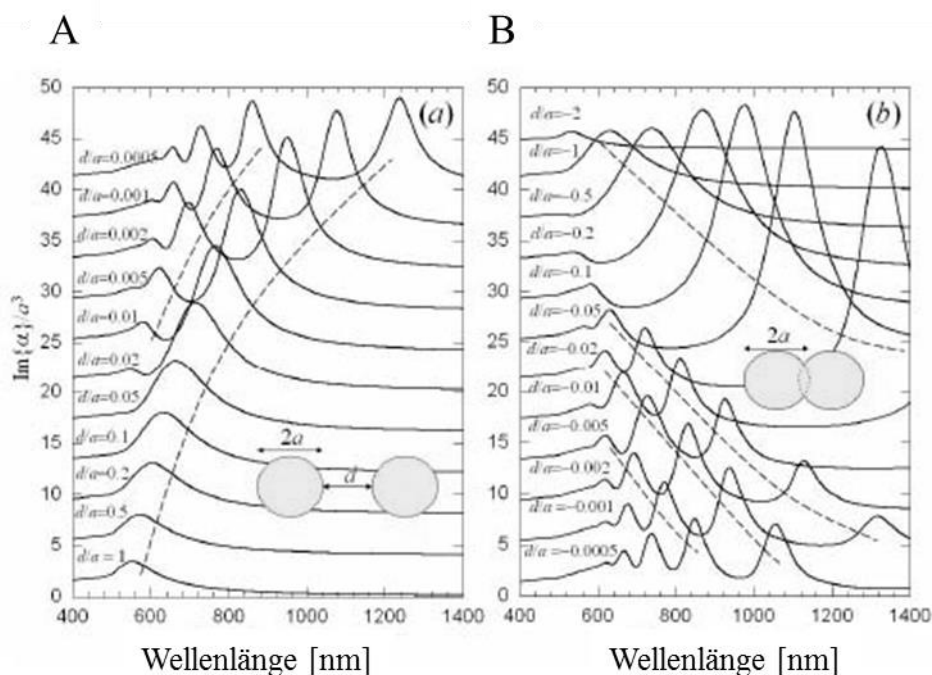


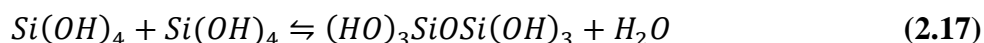
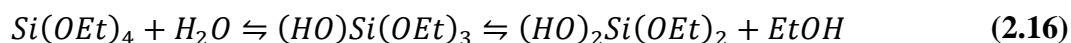
Abb. 2.13 Darstellung der (a) Wellenlängenabhängigkeit des Imaginärteils der Polarisierbarkeit eines Dimers aus zwei sphärischen AuNP ($a = 60$ nm) für verschiedene Abstände zwischen ihren Oberflächen d . Das angelegte elektrische Feld ist entlang der interpartikulären Achse polarisiert. (b) Wie bei (a) bei einem AuNP bestehend aus zwei sich überlappenden Bereichen ($d < 0$). Die gestrichelten Kurven verdeutlichen die Entwicklung der Verschiebung des ersten Maxima mit unterschiedlichen Abständen d .¹²⁹

Die erste erfolgreiche Bildung von Goldnanopartikel-Dimeren wurde über einen DNA-basierten Ansatz erreicht.¹³⁰ Ein besserer Ansatz zur Bildung von Dimeren wird durch die Verknüpfung der Nanopartikel mit einem organischen Liganden erzielt, da eine Steuerung des Abstands zwischen den verbundenen Partikeln ermöglicht wird.^{3, 131} Diese Ansätze erfordern eine regional begrenzte Oberflächenmodifizierung der Nanopartikel, die nicht durch einen einfachen Ligandenaustausch erreicht werden kann. Eine regioselektive Funktionalisierung wird zusätzlich durch die Tatsache erschwert, dass viele Liganden reversibel auf der Oberfläche der Nanopartikel gebunden sind. In der Literatur wurden vielseitige Methoden zur Herstellung regioselektiv funktionalisierter Nanopartikel auf Basis der Festphasensynthese beschrieben.¹³²⁻¹³⁴ In allen Ansätzen werden monovalente Thiolliganden zur regioselektiven Funktionalisierung der AuNP verwendet,⁴⁷ jedoch ist die Ausbeute an Dimeren aufgrund der Reversibilität der Au-S-Bindung (siehe 2.2.1.1) niedrig. Die Verwendung von trivalenten Thiolliganden zur regioselektiven Immobilisierung von AuNP wird in dieser Arbeit präsentiert.³ Dadurch ist die kontrollierte Bildung von AuNP-Dimeren in hoher Ausbeute möglich.

2.2.2 Silicananopartikel (SiNP)

Unter den zahlreichen anorganischen/organischen Hybridmaterialien gehören Kieselsäure-Polymerhybridmaterialien zu den am häufigsten in der Literatur erwähnten.¹³⁵⁻¹³⁹ Dies ist auf ihre breite Verwendung und die Leichtigkeit der Partikelsynthese zurückzuführen. Silicananopartikel (SiNP) werden als Füllstoffe bei der Herstellung von Lacken, Gummi und Plastik verwendet.¹³⁵ Mit organischen Modifikatoren beschichtete SiNP werden bereits in der stationären Chromatografie,¹³⁶ in der Luft- und Raumfahrtsensorik,¹³⁷ als Wirkstoffträger¹³⁸ sowie als Biomarker eingesetzt.¹³⁹ Kolloidales Siliciumdioxid ist wegen der präzisen Steuerung der Größe und Verteilung der Partikel von besonderem Interesse.¹⁴⁰ Stöber *et al.* berichteten über eine einfache Synthese von monodispersen sphärischen SiNP durch die Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilicat (TEOS) in einem Gemisch aus Alkohol, Wasser und Ammoniak.¹⁴¹

Der Durchmesser der Siliciumdioxidteilchen wird durch die relativen Beiträge von Keim- und Wachstumsprozessen definiert. Die Hydrolyse- (Gleichung (2.21)) und Kondensationsreaktionen (Gleichung (2.22)) führen zu den Vorläuferspezies und der notwendige Übersättigung der Lösung für die Bildung von Partikeln. Bei der Hydrolyse wird die Ethoxygruppe von TEOS durch eine Hydroxylgruppe substituiert.



2.2.3 Polystyrolnanopartikel

Polystyrolnanopartikel zählen, im Gegensatz zu den anorganischen SiNP, zu den organischen Nanomaterialien. Polystyrolnanopartikel können über radikalische Emulsionspolymerisation hergestellt werden.¹⁴² Der Nachteil dieses Synthesewegs ist die Verwendung von einer Seife als Emulgator, die eine mühsame Aufreinigung mittels Dialyse oder Deionisierung erfordert.¹⁴³ Kotera *et al.* berichteten 1970 erstmals über die detergenzienfreie Emulsionspolymerisation.¹⁴³ Bei dieser Methode wird als Radikalinitiator Kaliumperoxodisulfat genutzt. Das wasserunlösliche, monomere Styrol wird im Wasser als kontinuierliche Phase emulgiert und durch Zugabe des Radikalstarters zu kugelförmigen Partikeln polymerisiert. Es entstehen geladene Oligomere mit einer hydrophoben Kette, die Mizellen bilden. Im Mizelleninneren wachsen langsam kleine Polymerpartikel. Die Abstoßungskräfte der Sulfatgruppe führen zu einer Dispersion mit einer geringen Polydispersität und sind für die negative

Oberflächenladung der Polystyrolpartikel verantwortlich. Die Größe der Partikel hängt von der Konzentration des Monomers und des Radikalstarters ab. Je höher die Konzentration des Monomers bzw. des Radikalstarters, desto größer werden die Partikel.¹⁴³

2.3 Herstellung von halbschalenstrukturierten Goldoberflächen

In den folgenden Unterkapiteln werden unterschiedliche Herangehensweisen zur Herstellung von halbschalenstrukturierten Goldoberflächen gezeigt.

2.3.1 Hochgeordnete Polystyrolmatrizen als Substrat

Durch das Sputtern von Gold auf hochgeordnete Polystyrol-Nanopartikelmatrizen werden großflächige aneinander gereichte Goldhalbschalenoberflächen hergestellt. Dafür wurden zunächst Polystyrolnanopartikel synthetisiert, welche über ein kontrolliertes Eintrocknungsverfahren hochgeordnete Partikelmatrizen ergaben (siehe Kap. 4.3.2.1.2).

Durch die Selbstanordnung von Polystyrolnanopartikeln während eines kontrollierten Trocknen auf einem senkrecht-positionierten Träger ist es möglich hochgeordnete Polystyrolmatrizen zu erhalten.¹⁴⁴ Als Selbstanordnung wird die Selbstorganisation von Materie zu geordneten Strukturen ohne menschlichen Eingriff verstanden.¹⁴⁵ Selbstorganisierende Prozesse sind überall in der Natur und der Technik wiederzufinden.¹⁴⁶ Die kontrollierte Anordnung der Polystyrolnanopartikeln erfolgt durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels. Zwischen dem Träger und der Dispersion bildet sich ein Meniskus. Die Partikelmonolagen wachsen aufsteigend im Meniskus bis zum Trägerboden. Die Anzahl an Polystyrol-Monolagen die in diesem Prozess an dem Träger gebildet werden hängt von der Konzentration und Größe der Partikel ab (siehe Gleichung (2.18)).

$$\kappa = \frac{\beta L \varphi}{0,605 d (1 - \varphi)} \quad (2.18)$$

Dabei ist κ die Anzahl an Monolagen ist, β das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit der Partikel in der Dispersion und der Geschwindigkeit der Lösungsmittelmoleküle, L die Meniskushöhe ($L = 316 \mu\text{m}$ für Ethanol), φ der Volumenbruch der Partikel und d der Partikeldurchmesser. Die Verwendung der Polystyrolkolloide als Matrixpartikel für die Halbschalenstrukturen hat gegenüber Silicakolloiden den Vorteil, dass Polystyrol in Toluol löslich ist, während sich Silica nur in Flusssäure oder stark alkalischen Laugen löst.¹⁴⁷

Hochgeordnete halbschalenstrukturierte Goldoberflächen werden erhalten werden, wenn die hergestellten Polystyrolmatrizen mit Gold gesputtert werden (siehe Kap. 3.4.2).

2.3.2 Titandioxidnanoröhren Synthese

Durch die Anodisierung von Titanfolien ist es möglich, hochgeordnete Gitter aus TiO_2 -Nanoröhren zu erhalten.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ Hierzu wird eine elektrochemische Zelle mit zwei Elektroden verwendet, bei der die Kathode aus einem inerten Material (in der Regel Platin) und die Anode aus einer Titanfolie bestehen (siehe Abb. 2.14). Als Elektrolyt dienen Fluorid-haltige Lösungen, die in der Lage sind, Titan und Titanoxid zu ätzen.

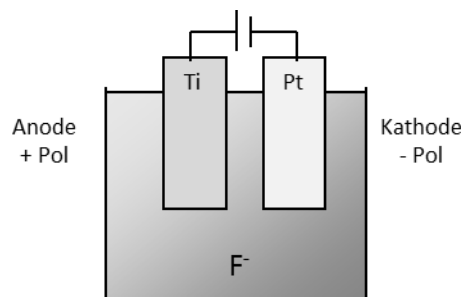


Abb. 2.14 Aufbau der Elektrolyse-Zelle für die Synthese von TiO_2 -Nanoröhren.

Im Jahr 1991 haben Zwilling *et al.* erstmals von einer „porösen Oberfläche auf Titan“ berichtet, die durch fluorierte Elektrolyten hervorgerufen worden waren.¹⁵⁰ Seitdem wurde die Anodisierung von Titanfolien in einem Fluorid-haltigen Elektrolyten umfangreich studiert. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der präzisen Kontrolle der Parameter Länge, Durchmesser und Wanddicke der Röhren. Diese können durch geeignete Spannung, Reaktionszeit, Temperatur, pH-Wert und Elektrolyt beeinflusst werden. Die so erzeugten TiO_2 -Nanoröhren werden durch thermische Behandlung kristallin. Die gewählte Temperatur entscheidet über die entstehende Kristallphase.

Die Bildung der Nanoröhren (siehe Abb. 2.15) basiert auf drei simultan verlaufenden Prozessen, die in einem komplexen Gleichgewicht zueinander stehen:¹⁵¹

- feldunterstützte Oxidation von Titan zu TiO_2
- feldunterstützte Lösung von Titan zu Titan-Ionen in den Elektrolyten
- Auflösung von Titan und TiO_2 zu $[\text{TiF}_6]^-$ durch chemische Reaktion mit den F^- -Ionen

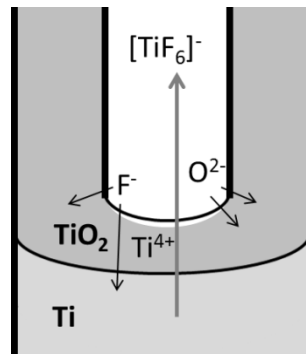


Abb. 2.15 Schematische Darstellung der Bildung von TiO₂-Nanoröhren.

2.4 Messmethoden

Die Strukturaufklärung der synthetisierten Liganden erfolgte über Kernspinresonanzspektroskopie (NMR, engl. *nuclear magnetic resonance*) und Infrarot-Absorptionsmessungen (IR). Die Bestimmung der Größe und Morphologie der Nanopartikel sowie der unterschiedlich strukturierten Oberflächen erfolgte mittels elektronenmikroskopischen Untersuchungen, Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und/oder Rasterelektronenmikroskopie (REM). Die Zusammensetzung der Nanomaterialien wurde mittels energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX) und optischer Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) untersucht. Die optischen Eigenschaften der Goldkolloide wurden mittels UV-VIS-Extinktionsspektroskopie bestimmt. Dynamische Lichtstreuung-Messungen (DLS) zeigten den hydrodynamischen Durchmesser der Kolloide und Zetapotentialmessungen die Ladung der Kolloide und gaben Aufschluss über die Stabilität der Dispersionen.

2.4.1 Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Dynamische Lichtstreuung^{iv} (DLS, engl. *dynamic light scattering*) ist eine Messmethode zur Bestimmung des Größenverteilungsprofils von Kolloiden oder Polymeren in Lösung.¹⁵²

Elektromagnetische (EM) Wellen interagieren vielfältig mit Materie, abhängig von der Frequenz der EM-Wellen und der Natur der Materie. Die Materie kann die EM-Wellen absorbieren oder streuen. Wenn elektromagnetische Wellen auf kleine Partikel im Vergleich zur Wellenlänge treffen, wird es in alle Richtungen (Rayleigh-Streuung) elastisch gestreut. Der Streuquerschnitt σ der Rayleigh-Streuung ist proportional zu ω^4 (ω = Kreisfrequenz der elektromagnetischen Welle). Die Durchstrahlung einer kolloidalen Probe mit monochromatischem und kohärentem Laserlicht (für Partikel deren Durchmesser kleiner als ein Zehntel der Laserwellenlänge ist) führt zu zeitabhängigen Schwankungen der Streuintensität. Diese Schwankung sind auf Brownsche Bewegung der Kolloide zurückzuführen, da der Abstand zwischen den Streuzentren in der Lösung ständig verändert wird.¹⁵³ Die Brownsche Bewegung hängt von der Partikelgröße (je größer desto langsamer), der Viskosität und der Temperatur des Mediums ab. Die unterschiedlichen gestreuten elektromagnetischen Wellen können miteinander interferieren. Eine Betrachtung dieser Fluktuationen hinsichtlich der Zeitskala, auf der sie

^{iv} Auch als Photonenkorrelationsspektroskopie oder quasielastische Lichtstreuung bezeichnet.

passieren, gibt Information über die Geschwindigkeiten, der Teilchenbewegung in Lösung. Daraus lässt sich ein Diffusionskoeffizient ermitteln, aus dem sich nach der Stokes-Einstein-Beziehung der hydrodynamische Radius berechnen lässt.

Die Fluktuation der Streuintensität $G(\tau)$ kann mithilfe folgender Autokorrelationsfunktion (Gleichung (2.19)) analysiert werden.

$$G(\tau) = \langle I(t) * I(t + \tau) \rangle \quad (2.19)$$

Dabei ist $I(t)$ das Intensitätssignal und $I(t + \tau)$ das um τ zeitlich versetzte Intensitätssignal. $I(t)$ wird mit $I(t + \tau)$ in einem Zeitdurchschnitt (eckigen Klammern) korreliert.

Eine Auswertung der Autokorrelationsfunktion ergibt den Diffusionskoeffizienten der Partikel¹⁵³ Die Breite der Partikelgrößenverteilung (Dispersität) hat einen entscheidenden Einfluss auf die Messung und Auswertungsmöglichkeit, da die Intensität der Streuung proportional zur sechsten Potenz des Partikeldurchmessers ist.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ Nachfolgend werden die Auswertungsmöglichkeiten für mono- und polydisperse Teilchen aufgezeigt.

Monodisperse Teilchen:

Bei monodispersen Systemen besitzen alle Partikel den gleichen Durchmesser und somit den gleichen Diffusionskoeffizienten. Die Autokorrelationsfunktion solcher Systeme wird folgendermaßen berechnet (Gleichung (2.20)):

$$g^{(l)}(\tau) = \exp(-q^2 D \tau) \quad (2.20)$$

Dabei ist $g^{(l)}(\tau)$ die Autokorrelationsfunktion, τ die Korrelationszeit, q der Betrag des Streulichtvektors und D der Diffusionskoeffizient. Mit dem Diffusionskoeffizient D ist es möglich den hydrodynamischen Radius R_h zu berechnen mit Hilfe der Stokes-Einstein-Beziehung (Gleichung (2.21)).

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta R_h} \quad (2.21)$$

Dabei ist k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur, η die Viskosität des Lösungsmittels und R_h der hydrodynamische Radius.¹⁵⁶ Diese Berechnung gilt nur für sphärische Partikel.^{153,}

¹⁵⁵ Bei nichtsphärischen Partikeln wird der durchschnittliche Translationsdiffusionskoeffizient ermittelt.

Polydisperse Teilchen:

Bei polydispersen Systemen besitzen die Partikeldurchmesser eine breite Verteilung. Die Autokorrelationsfunktion ist eine Überlappung von so vielen Funktionen wie es unterschiedliche Teilchengrößen gibt. Die einzelnen Funktionen werden zusätzlich durch die Streuintensitätsbeiträge F der einzelnen Partikelfraktionen gewichtet. Daraus ergibt sich folgende Korrelationsfunktion (Gleichung (2.22)):

$$g^{(l)}(\tau) = \int_0^\infty F(\tau) e^{-\tau\Gamma} d\Gamma \quad \text{mit } \Gamma = q^2 D \tag{2.22}$$

Dabei ist $g^{(l)}(\tau)$ die Korrelationsfunktion, F die Streuintensitätsbeiträge der einzelnen Partikel und Γ die Abklingrate. Zur Auswertung und Berechnung der Partikelverteilung wird häufig die Kumulantenanalyse verwendet. Die gemessene Autokorrelationsfunktion (Gleichung (2.23)) wird durch folgendes Polynom mit den Koeffizienten K_m angepasst:

$$\ln(g^{(l)}(\hat{\delta})) = \sum K_m \frac{(-\hat{\delta})^m}{m!} \tag{2.23}$$

Der Koeffizient erster Ordnung ist das Produkt aus dem mittleren Diffusionskoeffizienten und dem Quadrat des Streuvektors ($D \cdot q^2$). Der mittlere hydrodynamische Radius wird hieraus berechnet. Die Division des Koeffizienten zweiter Ordnung durch das Quadrat des Koeffizienten erster Ordnung ergibt den Polydispersitätsindex (PDI). Der PDI ist ein Maß für die Verteilungsbreite der Partikeldurchmesser.^{153, 157} In Tabelle 2.3 wird die Beziehung zwischen der Größenverteilung der Partikel und dem PDI gezeigt.

Tabelle 2.3 Beziehung zwischen dem PDI und der Größenverteilung der Partikel.

PDI	Größenverteilung
$0,05 < \text{PDI}$	monodispers
$0,02 < \text{PDI} < 0,2$	enge Verteilung
$0,2 < \text{PDI} < 0,7$	breite Verteilung
$0,7 < \text{PDI}$	nicht mehr auswertbare Autokorrelationsfunktion

2.4.2 Zetapotential

Das Zetapotential ist das elektrische Potential an der Abscherschicht eines Partikels (in Bewegung) in einer Dispersion.¹⁵⁸ Das elektrische Potenzial gibt an, welche potentielle Energie eine Ladung in einem Punkt hat, wenn sie in einem vorgegebenen elektrischen Feld zu einem Punkt gebracht wurde. Bei geladenen Partikeln in einer Suspension wird deren Potential durch Anlagerung von Ionen im Dispersionsmedium ausgeglichen. Die Partikeloberfläche ist von fest gebundenen Ionen (Helmholtz-Doppelschicht) umgeben.¹⁵⁹ Um die Helmholtz-Doppelschicht lagern sich eher locker gebunden Ionen in einer diffusen Schicht an (siehe Abb. 2.16).¹⁶⁰ Durch die Bewegung eines Partikels, wird ein Teil der locker gebundenen diffusen Schicht durch die Reibung abgeschert. Dadurch erscheint das Partikel von außen betrachtet als elektrisch neutral, d. h. besitzt ein Potential. Das Potential an der Scherebene zwischen Partikel und Dispersionsmedium wird als Zetapotential bezeichnet (siehe Abb. 2.16).¹⁶¹ Das Zeta-Potential kann indirekt durch unterschiedliche Methoden gemessen werden. In dieser Arbeit wird es durch elektrophoretische Lichtstreuung ermittelt.

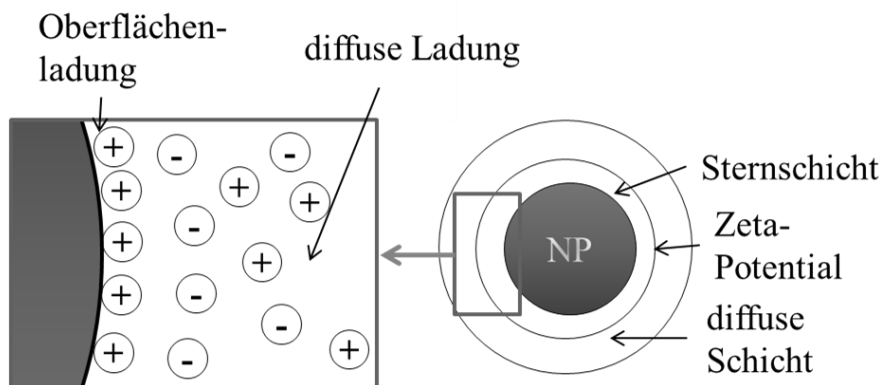


Abb. 2.16 Grafische Darstellung des Zetapotentials.

Die diffuse Schicht verändert sich durch die Partikelbewegung, dabei entsteht eine Reibungskraft, die laut dem Stokes'schen Gesetz proportional zur Partikelgeschwindigkeit ist (siehe Gleichung (2.24)).

$$F_R = 6\pi\eta vr \quad (2.24)$$

Dabei ist F_R die Reibungskraft, η die Viskosität, v die Geschwindigkeit und r der Partikelradius.

Wenn die Feldstärke so stark ist, dass sie die gesamte Sternschicht abscheret, bewegen sich die Partikel mit einer konstanten Geschwindigkeit.

Bei der elektrophoretischen Lichtstreuung wird die elektrophoretische Bewegung von geladenen Partikeln mittels der Laser-Doppler-Anemometrie (LDA) durch das Anlegen eines elektrischen Feldes gemessen und daraus das Zetapotential bestimmt.¹⁶⁰ In der vorliegenden Arbeit wird für die Messungen ein Zweistrahlphotometer mit einer Frequenz von 10^{14} Hz verwendet. Das durch Partikel gestreute Laserlicht (Rayleigh-Strahlung) führt zu einer Frequenzverschiebung, die von der elektrophoretischen Bewegung abhängig ist. Durch die Frequenzdifferenz ist es mittels der Helmholtz-Smoluchowski-Beziehung (Gleichung (2.24)) möglich, das Zetapotential (Gleichung (2.25)) zu berechnen.

$$\zeta = \mu \frac{4 \pi \eta}{\varepsilon} \quad (2.25)$$

Dabei ist ζ das Zetapotential, μ die Wanderungsgeschwindigkeit, η die Viskosität und ε die Permittivität. Das Zetapotential hängt von der Partikelladung, dem Elektrolyten (insbesondere der Elektrolytkonzentration) und der Temperatur ab. Je höher die Ladung (positiv oder negativ) der Partikel ist, desto größer ist das Zetapotential. Kolloide ab einem Zetapotential von 30 mV (positiv oder negativ) besitzen eine elektrostatische Stabilität. Bei Kolloiden (ohne einen sterischen Schutz) führt eine Verringerung des Zetapotential in die Nähe des Nullwerts zu einer Aggregation (siehe Kap. 2.2.1.3).¹⁶²

2.4.3 UV-VIS-Extinktionsspektroskopie

Bei der UV-VIS-Extinktionsspektroskopie handelt es sich um eine analytische Methode, die auf der Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie beruht. Es handelt sich dabei um die Absorption und Streuung von ultraviolettem (200-380 nm) und sichtbarem Licht (380-780 nm) durch die Materie.¹⁶³ Das Grundprinzip bei der UV-VIS-Extinktionsspektroskopie ist, dass Lichtstrahlen (200-780 nm) die Probe durchdringen und ein Teil des Lichts probenabhängig absorbiert und gestreut wird. Dadurch kann die Lichtintensität die die Probe durchdringt als Messgröße verwendet werden. Das Resultat der Wechselwirkungen wird auf die eingestrahlte Intensität bezogen (Gleichung (2.26)).

$$I(\lambda) = I_0 e^{-a \cdot d(\lambda)} \quad (2.26)$$

d ist die Weglänge und $a = \varepsilon \cdot c$ ein konstanter Faktor, der von der Konzentration und dem dekadischen Extinktionskoeffizienten abhängt. Mithilfe des Lambert-Beerschen Gesetzes (siehe Gl. 2.8) kann die Konzentration der Lösung über die Extinktion des Lichts ermittelt werden.

In der Regel wird zur Messung von UV-VIS-Extinktionsspektren die so genannte Zwei-strahmesstechnik verwendet. Bei dieser Technik wird ein Lichtstrahl durch einen Strahlteiler geleitet, und es entstehen zwei Lichtstrahlen gleicher Intensität und Wellenlänge, von denen einer durch die Referenzprobe und der andere durch die zu untersuchende Probe geleitet werden. Anhand der ermittelten unterschiedlichen wellenlängenabhängigen Intensitäten lassen sich die Spektren berechnen.¹⁶⁴

2.4.4 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Die Transmissionselektronenmikroskopie ist eine geeinigte Methode für die hochauflösende Abbildung von Nanopartikeln, da moderne HR-TEM (engl. *high resolution transmission electron microscopy*) eine Auflösung von bis zu 0,1 nm besitzen können, wodurch auch Atomgitter sichtbar werden. Ein Transmissionselektronenmikroskop (siehe Abb. 2.17) besitzt im Vergleich zu einem Lichtmikroskop eine etwa 1000-fach größere Auflösung.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ In der Funktionsweise ähneln die beiden Mikroskope einander, jedoch wird bei der TEM die Probe mit Elektronen anstatt Licht durchstrahlt.

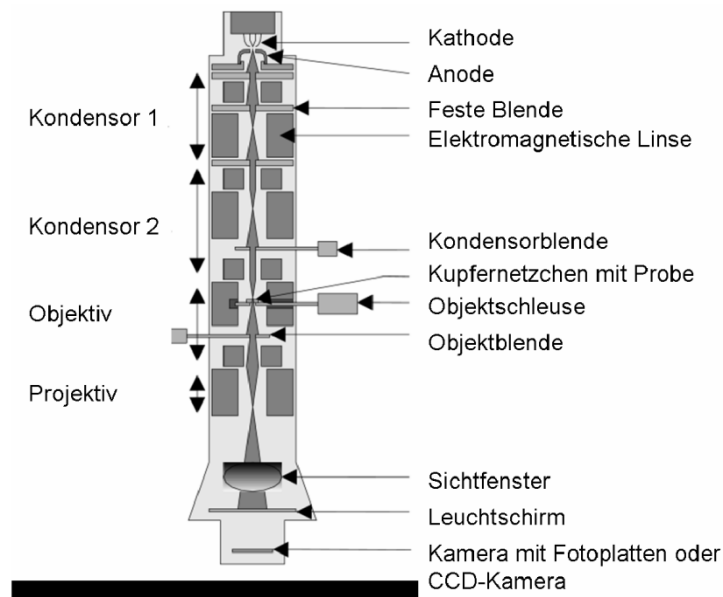


Abb. 2.17 Schematischer Aufbau eines Transmissionselektronenmikroskops.¹⁶⁷

Anstelle von Glaslinsen, wie es beim Lichtmikroskop der Fall ist, werden elektromagnetische Linsen verwendet. Die Betrachtung erfolgt bei einem Lichtmikroskop durch ein Okular, bei einem Elektronenmikroskop mithilfe eines Fluoreszenzbildschirms. Damit bei der Bestrahlung der Probe die Elektronen nicht durch Gasmoleküle abgelenkt werden, steht die gesamte Säule des TEMs unter Vakuum.¹⁶⁵

Für die Wellenlänge von Elektronen gilt die de Broglie-Beziehung (Gleichung (2.27)).

$$\lambda_B = \frac{h}{p} \quad (2.27)$$

λ_B ist die Wellenlänge, h das Plancksche Wirkungsquantum und p der Impuls des Teilchens.

Bei einem HR-TEM besitzen die Elektronen eine höhere Energie und somit eine kürzere Wellenlänge als bei einem TEM. Dadurch werden höherauflösende Aufnahmen ermöglicht.¹⁶⁸

Da die Elektronen bei diesem Verfahren die Probe durchstrahlen, ist es notwendig, dass die Probe dünn auf einem Trägermaterial aufgetragen wird. Ansonsten würde eine mehrfache Streuung der Elektronen stattfinden und den Kontrast der Abbildung verschlechtern. Für die Untersuchung von Nanopartikeln werden diese dispergiert und auf ein Netz mit einem Trägermaterial (engl. *grid*) aufgetragen. Dabei handelt es sich um ein dünnes millimetergroßes

Metallgitter (meist Kupfergitter), auf dem sich ein dünner Film z. B. aus Kohlenstoff oder Polyvinylformal (Formvar) befindet.¹⁶⁶

2.4.5 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Bei einem Rasterelektronenmikroskop (REM) werden Bilder durch das Rastern eines fokussierten Elektronenstrahls über die Probe erzeugt. Die Wechselwirkungen der Elektronen mit den Oberflächenatomen der Probe führen zu verschiedenen Signalen (siehe Abb. 2.19).¹⁶⁹ Die Signale können detektiert werden und Informationen über die Probenoberflächentopographie sowie der chemischen Zusammensetzung (siehe Kap. 2.4.6) erhalten werden. Moderne REM-Geräte erreichen eine Auflösung von 1,3 nm.¹⁷⁰ Die häufigste Art der Detektion ist die von Sekundärelektronen, die durch die Anregung der Atome durch den Elektronenstrahl erzeugt werden. Die Anzahl der Sekundärelektronen ist eine Funktion des Winkels zwischen der Oberfläche und dem Strahl. Als Strahlungsquelle für die Elektronen werden wie bei TEM (siehe Kap. 2.4.4) Glühkathoden oder in moderneren Geräten Feldemissions-Kathoden verwendet.

Die Elektronenstrahlen werden durch ein Kondensatorsystem als kleiner Punkt auf die Probe fokussiert (siehe Abb. 2.18) und die Probe nach einem bestimmten Muster abgerastert.¹⁷¹ In Abb. 2.18 ist der schematische Aufbau eines Rasterelektronenmikroskops dargestellt.

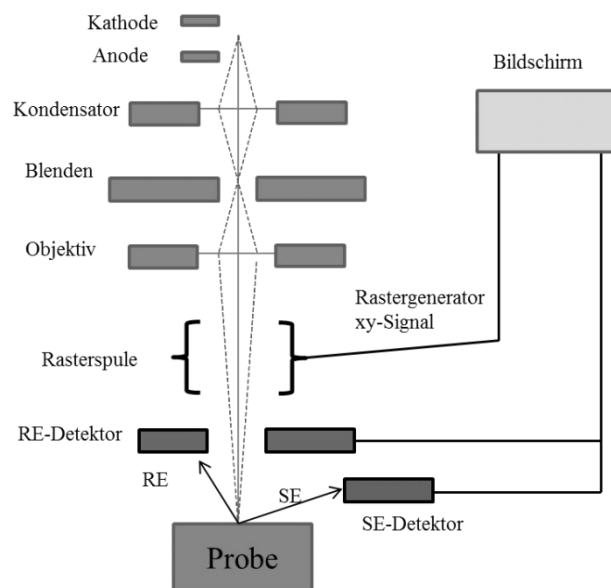


Abb. 2.18 Schematischer Aufbau eines Rasterelektronenmikroskops.

Der fokussierte Elektronenstrahl wird elastisch und unelastisch von dem Probenmaterial gestreut (siehe Abb. 2.19). Bei unelastischen Zusammenstößen zwischen Primärelektronen und Probenatomen werden Sekundärelektronen (SE) frei (siehe Abb. 2.19). Allerdings können nur SE, die in unmittelbarer Nähe der Oberfläche bis maximal 10 nm Tiefe entstehen, die Probe verlassen und somit detektiert werden. Es werden auch Rückstreuelektronen (RE) erzeugt (siehe Abb. 2.19). Die RE entstehen, wenn die Primärelektronen des Strahls von den Probenatomen abgelenkt und reflektiert werden.

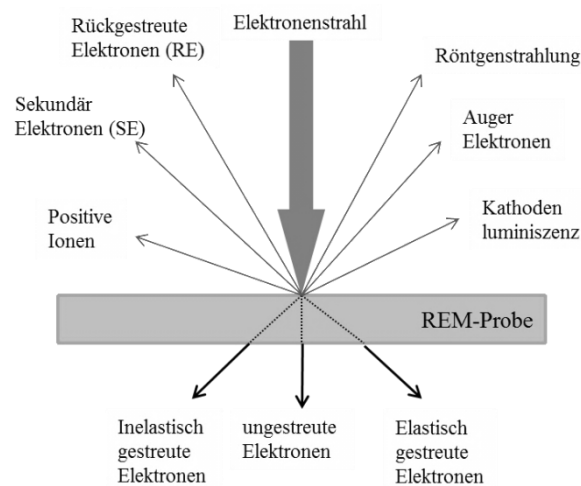


Abb. 2.19 Unterschiedliche Signale, die beim Auftreffen eines Elektronenstrahls auf eine REM-Probe detektiert werden können.

SE sind energieärmer als RE. RE haben fast die gleiche Energie wie Primärelektronen, während SE eine Energie von maximal 50 eV haben. Durch die Auswahl des Detektors können unterschiedliche Eigenschaften der Probe dargestellt werden (siehe Abb. 2.20). Die niederenergetischen SE werden mittels eines entsprechenden Detektors ausgemacht, der aus einem Szintillator^v und einem Photomultiplier besteht. Die SE-Detektoren sind seitlich von der Probe angebracht. Die Elektronen werden mit einem positiv geladenen Saugkäfig zum Detektor beschleunigt. Die RE werden mit einem ringförmigen Detektor gemessen, der direkt oberhalb der Probe steht. Dieser Detektor besteht aus mehreren Detektorfeldern, die daraus entste-

^v Ein Szintillator ist ein lumineszierendes Material, das die Elektronenenergie absorbiert und wieder in Form von elektromagnetischen Wellen abgibt.

henden Signale werden miteinander verrechnet. Unterhalb der Probenhalter kann sich zusätzlich ein STEM-Detektor (ST engl.: *Scanning Transmission*) befinden, der die Elektronen detektiert, die die Probe durchdringen. Dieser Detektor wird im Transmissionselektronenmikroskopie-Modus verwendet, da die Primärelektronen die Probe durchdringen und nicht an einem Spiegel reflektiert werden. Hierfür wird ein geeigneter Probenhalter benötigt, bei dem eine Transmission des Elektronenstrahls möglich ist.

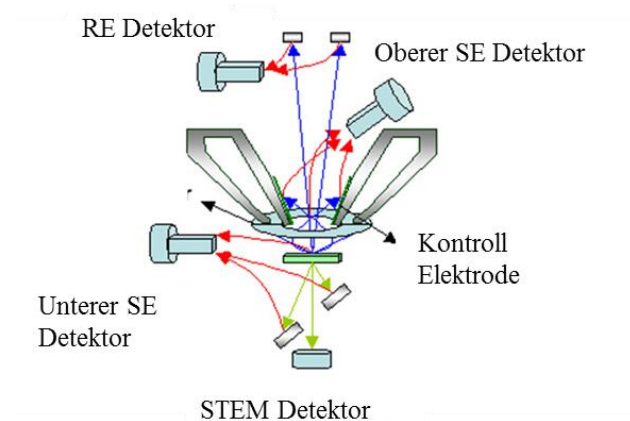


Abb. 2.20 Überblick über die Detektoren im Rasterelektronenmikroskop.¹⁷⁰

2.4.6 Energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX)

Mit modernen REM-Geräten ist es möglich eine energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX, engl. *energy dispersive X-ray spectroscopy*) durchzuführen, mittels derer die chemische Zusammensetzung des Probenmaterials bestimmt werden kann.¹⁷² Der Elektronenstrahl kann Elektronen von inneren Schalen der Atome des Probenmaterials ausschlagen (siehe Abb. 2.19). Die entstehende Lücke wird durch energiereichere Elektronen aufgefüllt, wodurch eine für das Element spezifische charakteristische Röntgenstrahlung entsteht, die der Energiedifferenz der jeweiligen Orbitale entspricht.

Die charakteristische Röntgenstrahlung hängt davon ab aus welcher Schale (K,L,M,...) das Elektron ausgeschlagen wird und aus welcher Schale das Elektron kommt, dass die Lücke auffüllt.¹⁵² Die entstehenden Röntgenquanten werden mit $K\alpha$, $K\beta$, $L\alpha$,... gekennzeichnet. Die Energie einer Röntgenlinie zeigt aus welchem Element das Probenmaterial besteht. Die Intensität der Linie gibt zudem Aufschluss über prozentualen Atomanteil des Elementes innerhalb der Probe.¹⁵²

2.4.7 Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QCM-D)

Eine Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QCM-D) besteht aus zwei Elektroden, die durch eine Quarzscheibe getrennt sind. Durch das Anlegen von Wechselspannung mit geeigneter Frequenz wird der Quarzkristall durch den inversen piezoelektrischen Effekt in Schwingung versetzt.¹⁷³ Unter inversen piezoelektrischen Effekt wird die Eigenschaft von bestimmten Materialien beschrieben die sich bei Anlegen einer elektrischen Spannung verformen. Die Resonanzfrequenz des Schwingquarzes ist abhängig von der Masse des auf der Oberfläche adsorbierten Materials. Aus der Änderung der Resonanzfrequenz lässt sich die Masse pro Flächeneinheit bis in den Nanogrammbereich berechnen. Die Messung der Dissipationsmessung gibt Informationen über die viskoelastischen Eigenschaften von dünnen Filmen auf unterschiedlichen Oberflächen.¹⁷⁴

Die QCM-D kann unter Vakuum, in der Gasphase und in einem flüssigen Medium verwendet werden. Mit Hilfe der Resonanzfrequenzänderung lassen sich Rückschlüsse über die Bindungsaffinität von Materialien (Kolloide, Proteine, Polymere) auf unterschiedliche Oberflächen ziehen. In der QCM-D-Technik werden die Quarzscheiben in der so genannten AT-Cut (engl. *ambient temperature*) geschnitten. Die besondere Eigenschaft dieser AT-Kristalle ist, dass sie in einem Temperaturbereich von 0 - 50° C im Vergleich zu anderen Schnitten eine geringe und nahezu lineare Temperaturabhängigkeit vorweisen und die Oszillation des Kristalls auf die Scherdeformation begrenzen.¹⁷⁴

Sauerbrey erkannte den Zusammenhang zwischen der Frequenzänderung Δf und der Massenänderung Δm (siehe Gleichung (2.28)). Diese Gleichung, auch als Sauerbrey-Gleichung bekannt, ermöglicht es die QCM zur Massenbestimmung zu benutzen.¹⁷⁵

$$\Delta f = \frac{2f_0^2}{\sqrt{\rho_q \mu_q}} \frac{\Delta m}{A} = -S_f \frac{\Delta m}{A} \quad (2.28)$$

Dabei steht f_0 für die Resonanzfrequenz des Quarzkristalls, ρ_q und μ_q für die Dichte und das Schermodul des Quarzes, A für die Elektrodenfläche, Δm für die Massenänderung, die aufgrund der zusätzlichen Massenbelegung durch die zu untersuchende Substanz zustande kommt, und S_f für die Sauerbrey-Konstante. Δm wiederum ist durch folgende Formel (siehe Gleichung (2.29)) definiert:

$$\Delta m = -\frac{C \Delta f}{n} \quad (2.29)$$

In Gleichung (2.29) ist $C = 17,7 \text{ ngHz}^{-1}\text{cm}^{-2}$ für einen 5 MHz Quarzkristall der Firma *QSense* und n ist die Ordnung des Obertons (OT).

Die Sauerbrey-Gleichung gibt exakte Ergebnisse für unterschiedliche Abscheidungsprozesse von Materialien auf QCM-Sensoren im Vakuum. In einem Lösungsmittel gilt die Sauerbrey-Gleichung nur noch bedingt, da die Viskosität und die Dichte der Flüssigkeit, sowie die viskoelastischen Eigenschaften der Sensoroberfläche und der darin gelösten Materialien eine wichtige Rolle spielen. Eine starre Masse verringert die Dissipation, d. h. die Kristallschwingung klingt langsamer ab.¹⁷⁴ Die Dissipation D wird durch folgende Beziehung definiert (Gleichung (2.30)):

$$D = \frac{E_v}{2 \pi E_g} \quad (2.30)$$

Dabei ist E_v die verlorene Energie nach einem Oszillationszyklus und E_g die gesamte Energie, die im Oszillator gespeichert ist.

2.4.8 Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)

Bei der optischen Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma wird ein heißes Argonplasma zur Anregung der optischen Emission der zu analysierenden Elemente verwendet. Ein Plasma ist ein Gas, dessen Bestandteile teilweise oder vollständig als Ionen und Elektronen vorliegen. Die Energieübertragung beginnt durch die Zündung eines Teslafunken durch das in den Spulen anliegende Hochfrequenzfeld. Die generierten freien Elektronen werden durch das anliegende Feld beschleunigt und heizen durch Kollision mit den Atomrümpfen das Plasma bis zu 12000 K auf. Das gebildete Plasma emittiert Licht elementspezifischer Zusammensetzung, welches detektiert wird und durch Vergleichsmessung standardisierter Metallionenlösungen quantitative Analysen ermöglicht.

3 Experimentalteil

3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Alle Reaktionen wurden in flamm- oder ofengetrockneten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt, und magnetisch oder mit einem KPG-Rührer (Kerngezogenes Präzisionsglasgerät) gerührt. Die Glasgeräte für Goldnanopartikelsynthesen wurden vorher mit Königswasser und diejenigen für Silicananopartikelsynthesen mit 8 % iger Flusssäurelösung gereinigt.

3.2 Chemikalien

In Tabelle 3.1 werden die Chemikalien zusammengefasst, die im Rahmen der Dissertation für die Synthesen der Nanopartikel und der Liganden verwendet wurden.

Tabelle 3.1 Auflistung der verwendeten Chemikalien, deren Hersteller und Reinheit.

Chemikalie (Abkürzung)	Hersteller	Reinheit
2-Phenyl-1,3-oxathiolan	Sigma Aldrich	99 %
4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP)	Sigma Aldrich	99 %
6-Mercaptohexansäure	Sigma Aldrich	99 %
Aceton	Roth	99 %
Aminopropyltrimethoxysilan (APS)	Aldrich	99 %
Ammoniak	Merck	28 - 30 %
Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN)	Sigma Aldrich	98 %
Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD)	Sigma Aldrich	98 %
Benzol	Sigma Aldrich	99 %
Calciumcarbonat	Materialausgabe	purum
Calciumchlorid	Fluka	purum
Chloroform	VWR	purum
Dichlormethan	Sigma Aldrich	purum
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)	Sigma Aldrich	99 %
Diethylether	Sigma Aldrich	99 %
Diisopropylazodicarboxylat	Sigma Aldrich	99 %
Dikaliumhydrogenphosphat	Sigma-Aldrich	99 %
Dimethylformamid (DMF)	Sigma Aldrich	99,80 %
Dimethylsulfoxid	Merck	purum
Ethanol	Berkel AHK	purum
Ethylacetat	Stockmeier	purum
Flusssäure	Riedel de Haen	40 - 45 %
Hexadecandiol	Sigma-Aldrich	100 %
Hexan	VWR	purum

Chemikalie (Abkürzung)	Hersteller	Reinheit
Kaliumperoxidisulfat	Fluka	99 %
Liponsäure	Sigma Aldrich	98 %
Mercaptoessigsäure	Sigma Aldrich	99 %
Mercaptopropyltrimethoxysilan	Sigma Aldrich	95 %
Methanol	Sigma Aldrich	99,80 %
Methansulfonylchlorid	Sigma Aldrich	99 %
Methoxypolyethylenglykol-750 (mPEG)	Sigma Aldrich	99 %
N,N-Dimethylformamid	Merck	purum
Natriumborhydrid	Aldrich	99 %
Natriumbromid	Grüning	99.5 %
Natriumchlorid	Roth	99.5 %
Natriumhydroxid	Roth	99 %
Natriumiodid	Acros	99 %
N-Hydroxysuccinimid	Sigma Aldrich	98 %
N'N'-Diisopropylcarbodiimid	Sigma Aldrich	98 %
Salpetersäure 70 %	Grüssing	purum
Salzsäure 37 %	Roth	purum
Siliciumdioxid	Grace	99 %
Styrol	Sigma Aldrich	99 %
Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)	Sigma Aldrich	98 %
Tetrachloro(III)aurat	Acros	purum
Tetrahydrofuran (THF)	Sigma Aldrich	99,90 %
Tetrakis(hydroxymethyl)phosphoniumchlorid	--	--
Toluol	Sigma Aldrich	99 %
Tributylzinnhydrid	Sigma Aldrich	99 %
Triethylamin	Sigma Aldrich	99 %
Trinatriumcitrat Dihydrat	Merck	99 %
Wasserstoffperoxid	Materialausgabe	30 %
Zweikomponenten-Klebstoff Epotek	Epoxy Techn. Inc.	
Zweikomponenten-Klebstoff UHU Plus	UHU	

3.3 Nanopartikelsynthesen

3.3.1 Goldnanopartikel

Die Verbindung $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ wurde von der Universität zu Köln zur Verfügung gestellt.^{49, 56} 1,6 mg (4,0 μmol) des molekularen Präkursors wurden in 8 ml Wasser gelöst, sodass die Konzentration 0,5 mmol/l betrug. Unmittelbar danach wurden die Proben in einem Mikrowellengerät (dynamischer Modus, 25 W) für 3 min bei 75 °C bei maximaler Rührgeschwindigkeit erhitzt, wodurch der gesamte Präkursor in Goldnanopartikel umgewandelt wurde. Die resultierende Lösung wies eine charakteristische rote Farbe mit Luftblasen an der Glaswand aufgrund der Bildung von Kohlendioxid auf. Die Koordination der freien Partikel-

oberflächen wurde durch die Zugabe von 2 ml einer 0,5 Gew.-% wässrigen Lösung bei RT der jeweiligen PEG-haltigen Thiolliganden (ThiolPEG-Liganden (Mono-, Di- oder Trithiol)) zu 8 ml der frisch zubereiteten kolloidalen Lösung erreicht. Alle Proben wurden durch einen Millex-LCR-Filter (0,45 mm Durchmesser) gefiltert und über einen Zentrifugalfilter (Millipore MWCO 50 k) 3 mal gereinigt (mit 600 g zentrifugiert).

3.3.2 Polystyrolnanopartikel

Die Reaktion wurde nach der detergentienfreien radikalischen Polymerisation durchgeführt.¹⁴³ Zu 200 ml Reinstwasser wurden 157 mg Kaliumperoxodisulfat, 3 ml monomeres Styrol und 100 µL gesättigte Dikaliumhydrogenphosphatlösung gegeben. Die Mischung wurde 28,5 h bei 70 °C erhitzt und mit einem KPG-Rührer (350 U/min) gerührt. Es wurde eine milchig-weiße Dispersion erhalten, welche 7 d mittels Dialyse^{vi} mit Reinstwasser als Austauschmedium von den organischen Resten befreit wurde. Nach jedem Tag wurde die Dialyselösung ausgetauscht. Anschließend wurde die Dispersion bei 650 g zentrifugiert und in einem Wasser-Ethanol-Gemisch im Verhältnis 1:3 redispergiert.

3.3.3 Silicananopartikel (SiNP)

10 ml Silicapartikeldispersion (22 g/l) wurden mit einem Durchmesser von 190 nm (von Prof. Dr. Graf synthetisiert) 15 min im Ultraschallbad behandelt, und mit einer zuvor 1 min im Ultraschallbad behandelten Ammoniak/Ethanol-Lösung (0,92 ml - 11,08 ml) in einem 25 ml-Dreihalskolben verdünnt. Der Ansatz wurde so berechnet, dass die Kolloidkonzentration 10,0 g/l und die Ammoniakkonzentration 0,65 mol/l betragen. Danach wurden 11 µL APS hinzu getropft und 12 h bei RT gerührt. Die 3-Aminopropyl-trimethoxysilan-Menge (APS) wird so berechnet, dass die Partikeloberfläche mit 7 Monolagen APS bedeckt ist, wobei davon ausgegangen wird, dass ein APS-Molekül einen Platzbedarf von 0,6 nm² beansprucht.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷ Nach dem Rühren wurde das Gemisch 1 h unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen aufgereinigt. Dazu wurde die Partikeldispersion bei 650 G zentrifugiert, anschließend wurden der Überstand abgetrennt und die Partikel in Ethanol mithilfe eines Ultraschallbads redispergiert. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Die erhaltene Partikeldispersion wurde unter Argon bei 4 °C aufbewahrt.

^{vi} Der Dialyseschlauch (von der Firma *SigmaAldrich* mit einer Molekulargewichtsgrenze von 12.000 Da) wurde vor der Dialyse mehrmals mit Reinstwasser gespült.

3.4 Herstellung von halbschalenstrukturierten Oberflächen

3.4.1 Erzeugung von Trägerschichten aus Polystyrolnanopartikeln

Die Erzeugung von Trägerschichten aus Polystyrolnanopartikeln wurde nach Jiang *et al.* durchgeführt.¹⁴⁴ Die Träger (Glas und Silizium) wurden mit definierter Fläche in Stücke geschnitten und jeweils 10 min im Ultraschallbad mit Ethanol und anschließend mit Aceton behandelt. Dann wurden sie 1 h in eine 70 °C warme Piranhalösung (konz. H₂SO₄/H₂O₂ (30 %) im Verhältnis 7:3) gelegt. Anschließend wurden die Träger mehrmals mit Reinstwasser gespült und im Argonstrom getrocknet. Die Träger (2,5 x 1 cm²) wurden an eine Trägerklammer geschraubt und dann senkrecht in die Partikeldispersion eingetaucht, sodass zwei Drittel des Trägers benetzt waren. Um die Anzahl an Monolagen zu definieren, wurde der Volumenbruch der Dispersion bestimmt. Nach Verrechnung mit der Dichte von Polystyrol wurde die benötigte Partikelkonzentration bestimmt.¹⁴⁴ Das Aufwachsen der Trägerschicht wurde auf einem schwingungs isolierten Tisch durchgeführt, da die kontrollierte vertikale Trocknungsmethode gegenüber Schwingung empfindlich ist. Für den Schichtbildungsprozess wurden jeweils 14 Tage angesetzt.

3.4.2 Herstellung von Goldhalbschalenoberflächen

Auf die präparierten Träger (siehe Kap. 3.4.1) wurden unterschiedliche Goldschichtdicken gesputtert. Für die Herstellung von Goldhalbschalengittern wurde eine Schichtdicke von 300 nm auf die Polystyrolmatritzen gesputtert. Anschließend wurden die anhaftenden Polystyrolpartikel mit Toluol abgelöst. Die zurückgebliebenen Goldhalbschalen wurden mittels REM charakterisiert.

3.4.3 Elektrochemische Synthese von Halbschalenoberflächen

Bei den Vorversuchen wurde eine 250 µm dünne Titanfolie (99,5 %; *Alfa Aesar*) in einer elektrochemischen Zwei-Elektroden-Zelle, die mit einem Hochspannungsnetzteil verbunden war, potentiostatisch anodisiert. Als Gegenelektrode diente eine Platinspirale. Vor der Anodisierung wurden die Titanfolien nacheinander mit Ethanol, Aceton und Wasser im Ultraschallbad gereinigt. Als Elektrolyt diente Glycerol mit 0,1 M NH₄F und 2 Vol.-% H₂O. Es wurden Spannungen zwischen 20 - 65 V verwendet und Reaktionszeiten zwischen 5 - 45 min. Um nur eine Fläche einer Seite zu anodisieren, wurde eine eigens hergestellte elektrochemische Zelle

verwendet, bei der die Folie gegen eine Dichtung gepresst wurde. Der Abstand zwischen Anode und Kathode wurde bei 3 - 4 cm gehalten. Die Temperatur betrug ca. 20 °C. Der Quarzsensormit einer Titanoberfläche von der Firma *Q-Sence* wurde 20 min bei 60 V mit denselben Elektrolyten anodisiert. Nach der Anodisierung wurden die Titanfolie bzw. die Quarzsensoren im Ultraschallbad behandelt, um die Titandioxidnanoröhren abzutrennen.

3.5 Ligandensynthese

3.5.1 O-Carboxyl-O'-methyl-polyethylenglykol (1)

mPEG (20,00 g, ~27 mmol) und KOH (1,14 g, 20 mmol) wurden in 10 ml H₂O gelöst. Zur Lösung wurden KMnO₄ (9,32 g, 59 mmol), in 85 ml H₂O gelöst, tropfenweise zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das entstandene braune MnO₂ wurde abgefiltert, das Filtrat wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.1).

Ausbeute 64 % (ausgehend von mPEG)

¹H-NMR (400 MHz, in CDCl₃): δ[ppm] = 4.33 (m, 2 H),
3.64-3.52 (m), 3.17 (s, 3H).

IR: ν [cm⁻¹] = 2866; 1734 ; 1454; 1348; 1296; 1248; 1100;
946; 846.

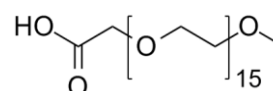


Abb. 3.1 Strukturformel von O-Carboxyl-O'-methyl-polyethylenglykol **1**.

3.5.2 Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)methylamin (2)

Nach einer Synthesevorschrift von Unciti-Boceta *et al.* wurde Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)methylamin **2** (Tris-TBS) hergestellt.¹⁷⁸ *Tert*-butyldimethylsilylchlorid (5,0 g, 33 mmol) und Imidazol (4,7 g, 69 mmol) wurden in 10 ml DMF gelöst. Tris(hydroxymethyl)methylamin (1,1 g, 9 mmol), in 2 ml DMF gelöst, wurde tropfenweise hinzu getropft und über Nacht bei RT gerührt. Das DMF wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das übrige Öl wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt (siehe Abb. 3.2) ist ein weißer Feststoff und wurde im Kühlschrank unter Argon aufbewahrt.

Ausbeute 90 % (ausgehend von Tris)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 3.44$ (m, 6H),
1.55 (s, 2H), 0.88 (m, 27H), 0.03 (m, 18H).

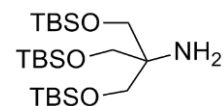


Abb. 3.2 Strukturformel von Tris(tert-butylsilyloxy)methylamin **2**.

3.5.3 O-[N-(Tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)acetamid]-O'-methylpolyethylenglykol (**3**)

Amin **2** (2,44 g, 5,26 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (1,19 g, 5,78 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (0,13 g, 1,05 mmol) wurden in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. Verbindung **1** (4,00 g, 5,26 mmol), in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst, wurde tropfenweise hinzu gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und verworfen. Unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.3).

Ausbeute 92 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 4.16$ (s, 2H),
3.70 (m, 6H), 3.60-3.42 (m), 3.43 (s, 3H), 3.36 (m, 2H),
0.87 (m, 27H), 0.02 (m, 18H).

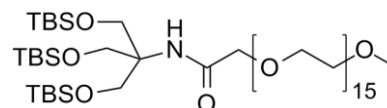


Abb. 3.3 Strukturformel von O-[N-(Tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)acetamid]-O'-methylpolyethylenglykol **3**.

3.5.4 O-[N-(Tris(hydroxymethyl)acetamid]-O'-methylpolyethylenglykol (**4**)

Verbindung **3** (6,00 g, 5,05 mmol) wurde in trockenem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Tetrabutylammoniumfluorid (3,96 g, 15,15 mmol), in 12 ml THF gelöst, wurde tropfenweise hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Produkt säulenchromatografisch (CHCl_3 : MeOH = 75:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Das Produkt ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.4).

Ausbeute: 90 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 4.16$ (s, 2H),
3.70 (m, 6H), 3.60-3.42 (m), 3.43 (s, 3H), 3.36 (m, 2H).

IR: $\nu[\text{cm}^{-1}] = 3521, 2866, 2360, 1603, 1454, 1348, 1296,$

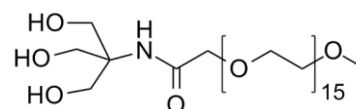


Abb. 3.4 Strukturformel von O-[N-(Tris(hydroxymethyl)acetamid]-O'-methyl-

1248, 1100, 946; 846.

polyethylenglykol **4**.

3.5.5 O-[N-(Tris(S-methylethanethioat)acetamid)]-O'-methyl-polyethylenglykol (**5**)

Triphenylphosphin (1,43 g, 5.45 mmol) wurde in 20 ml trockenem THF gelöst. DIAD (Diisopropylazodicarboxylat) (1,07 ml, 5.45 mmol) wurde bei 0 °C portionsweise addiert und 10 min lang gerührt. Verbindung **4** (1,00 g, 1,22 mmol) und Mercaptoessigsäure (0,39 ml, 5,45 mmol) wurden in THF gelöst, tropfenweise zur Reaktionsmischung bei RT hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 48 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach der Zugabe von 6 ml Ethanol wurde eine 1 h unter Rückfluss erhitzt, um die Reaktion zu beenden. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Produkt säulenchromatografisch (CHCl₃: MeOH = 100:1 → 50:1) gereinigt. Das Produkt ist ein gelblicher, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.5).

Ausbeute: 22 %

¹H-NMR (400 MHz, in CDCl₃): δ[ppm] = 4.28 (s, 2H), 3.64-3.47 (m), 3.36 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.79 (m, 6H), 2.27 (m, 9H).

IR: ν [cm⁻¹] = 3521, 2866, 2360, 1742, 1690, 1454, 1348, 1296, 1248, 1100, 946; 846.

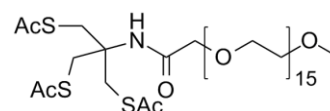


Abb. 3.5 Strukturformel von O-[N-(Tris(S-methylethanethioat)acetamid)]-O'-methyl-polyethylenglykol **5**.

3.5.6 O-[N-(Tris(mercaptomethyl)acetamid)]-O'-methyl-polyethylenglykol (**6**); TrithiolPEG

Verbindung **5** wurde drei Tage lang in trockenem Methanol mit katalytischen Mengen an K₂CO₃ gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Produkt säulenchromatografisch (CHCl₃: MeOH = 50:1) gereinigt. Das Produkt ist ein gelblicher, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.6).

Ausbeute: 85 %

¹H-NMR (400 MHz, in CDCl₃): δ[ppm] = 4.29 (s, 2H), 3.75-3.54 (m), 3.37 (s, 3H), 2.87 (d, 6H), 1.69 (s, 3H).

IR: ν [cm⁻¹] = 3521, 2866, 2360, 1454, 1348, 1296, 1248,

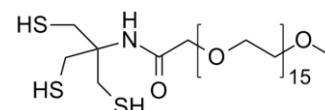


Abb. 3.6 Strukturformel von TrithiolPEG **6**.

1100, 946; 846.

3.5.7 O-(Methansulfonyl)-O'-methyl-polyethylenglykol (7)

mPEG (11,0 g, 14,6 mmol) wurde in trockenem CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander Methansulfonylchlorid (1,13 ml, 14,63 mmol) und Triethylamin (2,10 ml, 14,63 mmol) tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.7).

Ausbeute: 92 %

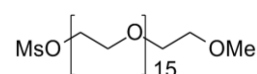
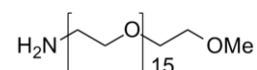


Abb. 3.7 Strukturformel von O-(Methansulfonyl)-O'-methyl-polyethylenglykol **7**.

3.5.8 O-(2-Aminoethyl)-O'-methyl-polyethylenglykol (8)

Verbindung **7** wurde drei Tage lang in einer Ammoniak-Wasser-Mischung (1:1) gerührt. Das Produkt wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Produkt ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.8).

Ausbeute: 93 %



¹H-NMR (400 MHz, in CDCl₃): δ[ppm] = 3.83 (t, 2H), 3.63-3.46 (m), 3.35 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 1.95 (s, 2H).

Abb. 3.8 Strukturformel von O-(2-Aminoethyl)-O'-methyl-polyethylenglykol **8**.

3.5.9 mPEG-SH (9); MonothiolPEG

Verbindung **8** (1,95 g, 2,2 mmol), DMAP (46 mg, 0,37 mmol) und DCC (387 mg, 1,69 mmol), wurden in 25 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. 6-Mercaptohexansäure (0,26 ml, 1,9 mmol), in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, wurde langsam hinzugegeben und drei Tage lang bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltene ölige Mischung wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die orga-

nischen Phasen wurden verworfen, die wässrige Phase mit NaHCO_3 gesättigt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Produkt ist ein gelblicher, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.9).

Ausbeute: 85 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in CDCl_3): δ [ppm] = 6.40 (br s, 1H), 3.66-3.53 (m), 3.51-3.52 (m, 4H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.51 (dt, 2H), (t, 2H), 2.17, 1.58-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H).

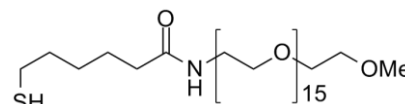


Abb. 3.9 Strukturformel von MonothiolPEG **9**.

3.5.10 mPEG-TA (10)

DMAP (1,10 g, 9,00 mmol), DCC (0,84 g, 4,07 mmol) und Amin **8** (3,0 g, 4,00 mmol) wurden in trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Liponsäure (TA, engl. *Thiolic acid*) (0,83 g, 4,02 mmol) wurde tropfenweise hinzugegeben und 24 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde über Celite filtriert, mehrmals mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltene ölige Mischung wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen, die wässrige Phase mit NaHCO_3 gesättigt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt säulenchromatografisch (CHCl_3 : MeOH = 30:1) gereinigt. Das Produkt **10** ist ein gelblicher, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.10).

Ausbeute: 90 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in CDCl_3): δ [ppm] = 6.31 (br s, 1H), 3.65-3.72 (m), 3.51 -3.52 (m, 4H), 3.48 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.36 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.22 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 2H).

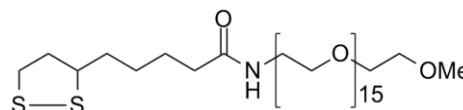


Abb. 3.10 Strukturformel von mPEG-TA **10**.

IR: ν [cm^{-1}] = 3521, 2866, 2360, 1536, 1454, 1348, 1296, 1248, 1100, 946, 846.

3.5.11 mPEG-DHLA (11); DithiolPEG

Verbindung **10** (305 mg, 0,423 mmol) wurde in einer 45 ml Ethanol-Wasser-Mischung (1:2) gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Natriumborhydrid (28 mg, 0,740 mmol), in 10 ml Wasser gelöst, wurde tropfenweise hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit NaCl gesättigt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **11** ist ein weißer, wachsartiger Feststoff (siehe Abb. 3.11).

Ausbeute: 95 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 6.31 (br s, 1H), 3.65-3.72 (m), 3.51 -3.52 (m, 4H), 3.48 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.61-2.82 (m, 2H), 2.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.42-1.81 (m, 7H), 1.38 (t, 1H, j = 8.0 Hz), 1.34 (d, 1H, J = 7.6 Hz).

IR: ν[cm⁻¹] = 3525, 2870, 2550, 1653, 1543, 1454, 1348, 1296, 1248, 1100, 946; 846.

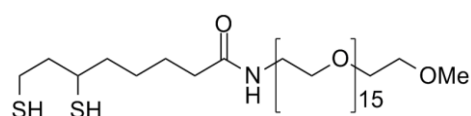


Abb. 3.11 Strukturformel von DithiolPEG **10**.

3.5.12 2-(Benzyloxy)-ethanthiol (12)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben wurden 2-Phenyl-1,3-oxathiolan (0.4 ml, 3.0 mmol), Tributylzinnhydrid (811 μL, 3.0 mmol) und eine Spatelspitze Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) in 4 ml Benzol 8 h unter Rückfluss erhitzt. Alle 2 h wurde eine weitere Spatelspitze AIBN zugegeben. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das verbliebene Reaktionsgemisch säulenchromatografisch (CH₂Cl₂ / Hexan 1:20) gereinigt (siehe Abb. 3.12).

Ausbeute: 63 % (Lit. 76 %) ¹⁷⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 7.37-7.47 (m, 5H), 4.78 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.72 (t, 2H).

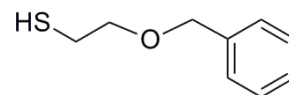


Abb. 3.12 Strukturformel von 2-(Benzyloxy)-ethanthiol **12**.

3.6 Umfunktionalisierung der SiO₂-Oberfläche des Quarzsensors mit 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan (MPTMS)

Die Funktionalisierung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Singh *et al.*¹⁸⁰ Die gereinigten Quarzkristalle wurden in einer 5 mM MPTMS Lösung in Benzol 2 h bei RT eingelegt, danach mit Benzol und Ethanol gewaschen, anschließend direkt auf die bedampften Träger gelegt und bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wurde die Polystyrolschicht mit Toluol abgelöst.

3.7 Versuchsdurchführung Schwingquarzmikrowaage

Vor Beginn der Messung wurde die Durchflusskammer zunächst mit Argon durchgespült. Anschließend wurde 10 min lang mit absoluten Ethanol gespült, das vorher 1 h im Ultraschallbad (Bandelin Sonorex, RK 512 H 860 W) behandelt worden war. Auch die SiAPS-Dispersionen wurden vor den Messungen 1 h im Ultraschallbad behandelt. Nach den Messungen wurde die Zelle 10 min mit absolutem Ethanol gespült. In Tabelle 3.2 wird eine Übersicht über die durchgeführten Versuche gegeben. Anschließend wurde die Adsorption der Partikel auf den jeweiligen Quarzsensoren mittels REM charakterisiert.

Tabelle 3.2 Übersicht Versuchsdurchführungen mit der QCM-D

Versuchsnummer	Art des Substrats	Konzentration Silica-nanopartikel	Flussrate
G1	glatte Goldoberfläche	0,1 g/l	0,01 ml/min
G2	glatte Goldoberfläche	0,1 g/l	0,10 ml/min
G3	glatte Goldoberfläche	1,0 g/l	0,10 ml/min
HS1	Goldhalbschalen (200 nm)	0,1 g/l	0,10 ml/min
HS2	Goldhalbschalen (400 nm)	0,1 g/l	0,10 ml/min

3.8 Arbeitsvorschrift für Aggregationsstudien

Die Salzlösungen (Natriumchlorid, Natriumbromid und Natriumiodid) für die Aggregationsstudien wurden frisch angesetzt. Die Kolloidlösung und die jeweilige Salzlösung wurden in einem Volumenverhältnis 1:1 miteinander in einer Quarzküvette durch mehrmaliges Hin- und Herschwenken vermischt. Wichtig dabei ist, dass die Temperaturen beider Lösungen iden-

tisch sind. Anschließend wurde direkt mit den UV-VIS-Extinktionsspektroskopie-Messungen begonnen.

3.9 Verwendete Geräte und Methoden

Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Nanopartikel wurden für TEM-Untersuchungen auf mit Formvar beschichtete Kupfernetze der Firma *QuantifoilMicro* (Jena, Deutschland) aufgetragen. Für die TEM-Untersuchungen wurden die Kupfernetze in die jeweilige verdünnte (ca. 0,1 mg/l) Kolloid-Dispersion eingetaucht und an der Luft getrocknet. Die Kupfernetze wurden anschließend mit einem *Zeiss-EM-10-CR-TEM* der Firma *Carl Zeiss* bei einer Beschleunigungsspannung von 80 kV untersucht. Die angefertigten Bilder wurden zur Bestimmung der Durchmesser und der Polydispersität der Partikel mit dem Programm Simple-PCI ausgewertet.

Rasterelektronmikroskopie (REM)

Die Messungen mittels REM wurden an drei verschiedenen Instituten durchgeführt: am Forschungszentrum für Elektronmikroskopie der Freien Universität Berlin mit einem *Hitachi SU8030EM*, am Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft in der Abteilung für Anorganische Chemie an einem *Hitachi S-4800SEM* und am ZELMI-Zentrum der Technischen Universität Berlin an einem *Hitachi-S-4000*. Für die Aufnahme der REM-Bilder wurde die jeweilige verdünnte Probe auf einen Siliziumwafer aufgetragen und an der Luft getrocknet. Die Untersuchung der Proben auf den Quarzsensoren benötigten keine weiteren Vorbereitungen. Zur Bestimmung der Fourier-Transformationen der hergestellten kolloidalen Kristalle wurden die REM-Bilder mit dem Programm *WSxM 4.0* ausgewertet.

Dynamische Lichtstreuung

Die Bestimmung der Partikelgröße durch dynamische Lichtstreuung erfolgte mit dem Partikelanalysator *DelsaTMNano* der Firma *BeckmanCoulter Inc.*. Dazu wurde die Probe im jeweiligen Lösungsmittel (Wasser, Ethanol) auf eine Konzentration von ca. 0,1 mg/l verdünnt und vor der Messung mit einem sterilen, für das jeweilige Lösungsmittel geeigneten Spitzenvoratzfilter (Porengröße 0,20 – 0,40 μm) filtriert. Die Messung erfolgte in einer vorher mit filtrierten Lösungsmitteln gereinigten Quarzglaszuvette der Firma *Helma* mit einer Schichtdicke von 10 mm bei Raumtemperatur.

Zetasizer

Die Bestimmung des Zetapotentials erfolgte ebenfalls mit dem Partikelanalysator *DelsaTMNano* der Firma *BeckmanCoulter Inc.*, in den jeweiligen Lösungsmitteln und bei der gleichen Konzentration wie die DLS-Messungen. Für die Messung des Zetapotentials wurde eine Flusszelle ins Gerät eingebaut werden, und das Gerät zunächst kalibriert werden. Für die Kalibrierung wurde die Zellkonstante einer 10^{-4} M NaCl-Lösung bestimmt. Die Messung erfolgte in einer vorher mit filtrierten Lösungsmitteln gereinigten Messzelle bei Raumtemperatur.

Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QCM-D)

Die QCM-D-Messungen wurden an einem *QSense QE 401-F1300* Gerät der Firma *Biolin Scientific AB* (Schweden) durchgeführt. Die Quarzkristalle (siehe Tabelle 3.3) wurden vor jeder Messung gereinigt. Für die Reinigung wurden die Quarzkristalle zunächst 10 min im UV-Ozon-Ofen (*UV/Ozon Pro Cleaner*, der Firma *BioforceNanosciences Inc.*) gestellt. Bei diesem Prozess werden organische Moleküle auf der Kristalloberfläche durch UV-Strahlung (254 nm) aufgespaltet und mit Ozon verdampft. Zusätzlich wurde der Quarzkristall 30 min in eine als Detergenz wirkende Natriumdodecylsulfatlösung getaucht, mit Reinstwasser gespült und mit Stickstoff getrocknet. Die Auswertung der QCM-D-Messungen erfolgte mit der Software *QTools* der Firma *Qsense*.

Tabelle 3.3 Spezifizierung der verwendeten Quarzsensoren (QSense)

Bezeichnung	Oberfläche	Oberflächendicke [nm]	Frequenz [MHz]	Kristalldicke/ Kristalldurchmesser [mm]
QSX 301	Gold	100	5	0,3 / 14
QSX 303	SiO ₂	50	5	0,3 / 14
	Titan			

Die Kristalle mit der SiO₂-Oberfläche werden als Substrate für die geordneten Goldhalbschalenmonolagen verwendet. Zur stabilen Bindung der Goldhalbschalen werden verschiedene Methoden ausprobiert. Zum einem mittels Zweikomponentenklebstoffs, zum anderen durch chemische Bindung des Golds nach Umfunktionalisierung der SiO₂-Oberfläche des Quarzsensors mit 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan (MPTMS).

Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)

Es wurde das Gerät iCAP 6200 Duo der Firma Thermo Fisher Scientific in der Technischen Universität Berlin verwendet. Tabelle 3.4 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Messbedingungen. Die Kolloide wurden verdünnt, sodass die Goldkonzentration in etwa 1 mg/l betrug. Um Komplikationen in der Versuchsdurchführung zu vermeiden, wurden die Kolloide mittels Königswasser gelöst.

Tabelle 3.4 Verwendete Messbedingungen bei ICP-OES

Messbedingungen	
Analysenpumprate [U/min]	50
Messrichtung	axial
HF-Leistung [W]	1150
Hilfsgasstrom [l/min]	0,5
Zerstäubergasstrom [l/min]	0,5
Analytwellenlänge [nm]	Au 242,7 und 267,5 S 180,7

Mikrowelle

Für die hydrolytische Zersetzung von $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ wurde ein Mikrowellengerät *Discover* der Firma *CEM* verwendet.

Wasseraufbereitungssystem

Reinstwasser wurde durch die Aufbereitung von prädestillierten Wasser mit dem Wasseraufbereitungssystem *MilliQ-Reference* der Firma *Millipore* hergestellt, mit einem Restwiderstand von 18,2 M Ω /cm bei 25 °C.

Goldbeschichtung

Für die Goldbeschichtung wurde die Sputteranlage *SCD 030* der Firma *Balzers* in der Technischen Universität Berlin verwendet. Das erzeugte Vakuum beträgt 0,05 mbar und die Stromstärke 20 mA. Die Filmdicke wurde dabei mittels der Quarzkristallwaage *MTN 10* der Firma *Cressington* gemessen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Erhöhte Stabilität nackter Goldnanopartikel durch *In-situ*-Funktionalisierung mit mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden

Goldnanostrukturen gelten als vielversprechende Materialien für die biomedizinische Diagnostik und therapeutische Anwendungen,¹⁸¹ aufgrund ihres nicht-toxischen Verhalten gegenüber verschiedenen Arten von Zellen (siehe Kap. 2.2.1).¹⁸²⁻¹⁸⁴ Eine Möglichkeit Goldnanopartikel stabil in Wasser zu dispergieren bietet die Funktionalisierung der Oberfläche der Nanopartikel mit thiolmodifizierten Polyethylenglykol (im weiteren Verlauf als ThiolPEG abgekürzt, theoretische Grundlagen in Kap. 2.2.1.2.1).¹⁸³⁻¹⁸⁴ Der Einsatz von multivalenten Liganden erhöht die Stärke der Teilchen-Ligand-Bindung signifikant (siehe Kap. 2.1).^{17, 185} Allerdings wurden bis jetzt alle systematischen Arbeiten, die die stabilisierende Auswirkung der Multivalenz auf Goldkolloide zeigen, mit Goldnanopartikeln die über einem Ligandenaustauschprozess synthetisiert wurden, durchgeführt.^{35, 68, 186} Obwohl dieser Austausch in einem hohen Maß erreicht wird, ist ein quantitativer Austausch bei Ligandenaustauschreaktionen, aufgrund der hohen Affinität des Chlorids zu Gold, nicht möglich.^{53, 187-188} In diesem Kapitel wird gezeigt, dass die *in-situ*-Funktionalisierung von ungeschützten nackten Goldnanopartikeln zu stabileren Kolloiden führt als Kolloide, die über einen Ligandenaustausch produziert wurden.⁴⁹

Walter *et al.* zeigten, dass eine *in-situ*-Funktionalisierung von Goldnanopartikeln mit Aptameren erreicht werden kann, wenn nackte Nanopartikel^{vii} über eine Laserablation *in situ* mit den Biomolekülen funktionalisiert werden.⁵⁵ Der Nachteil dieser Syntheseroute liegt in der großen Polydispersität der erhaltenen Kolloide.⁵⁵ Zopes *et al.* berichteten über die Synthese von 10 nm großen nackten AuNP durch die Hydrolyse einer neuen Gold(I)-Spezies, $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$.¹⁸⁹ Allerdings war die kolloidale Stabilität der erhaltenen Nanopartikel – aufgrund fehlender sterischer Abschirmung - nur kurzzeitig.

In diesem Kapitel wird gezeigt, dass die *in-situ*-Funktionalisierung dieser nackten AuNP durch mono-, di- und trivalenten ThiolPEG-Liganden monodisperse stabile Goldkolloide ergibt. Zunächst werden die Synthesen der mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden sowie die Synthese der nackten AuNP beschrieben. Anschließend werden unterschiedliche Stabilitätsuntersuchungen der funktionalisierten Goldkolloide aufgeführt (siehe Abb. 4.1).

^{vii} Als nackt werden Partikel bezeichnet, deren Oberfläche lediglich von Lösungsmittelmolekülen umgeben ist.

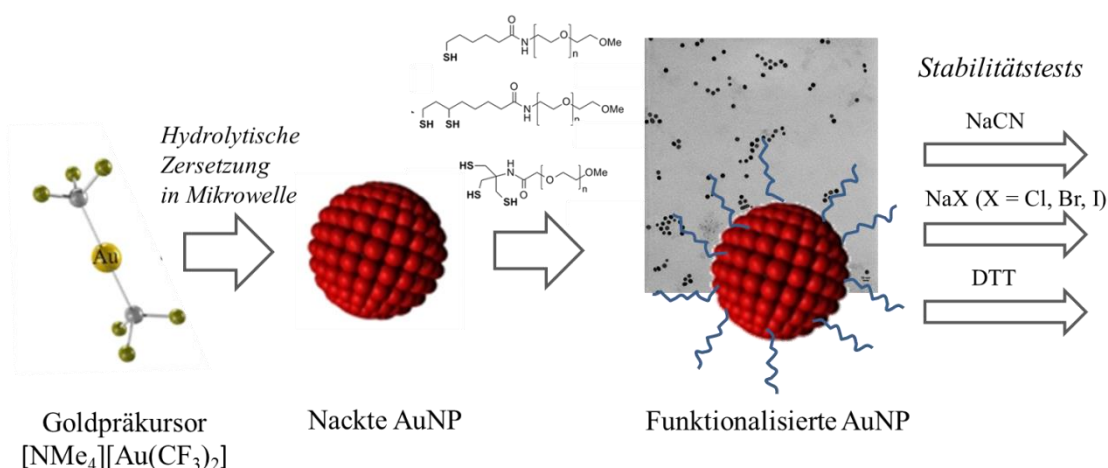


Abb. 4.1 Schematische Darstellung der Synthese der nackten Goldnanopartikeln gefolgt von einer *in-situ*-Funktionalisierung mit mono- und multivalenten PEG-Liganden und anschließenden Stabilitätstests.

Die Stabilitätsuntersuchungen zeigen den Einfluss des Grads der Multivalenz der Liganden auf die kolloidale und chemische Stabilität der AuNP sowie eine Steigerung der Stabilität durch die *in-situ*-Funktionalisierung von nackten Goldkolloiden im Vergleich zu Kolloiden, die mit denselben Liganden über eine Ligandenaustauschreaktion erhalten wurden. Es wird zunächst die chemische Stabilität der Goldkolloide gegenüber ätzendem Cyanid beschrieben und eine Erklärung zu sich widersprechenden Ergebnissen zur Literatur gegeben. Des Weiteren wird die Stabilität der ThiolPEG-funktionalisierten Partikel in hohen Halogenidkonzentrationen untersucht. Zuletzt wird die chemische Stabilität gegenüber dem kleinen chelatisierenden Dithioreithrol beschrieben, wobei der Fokus auf der Stärke der Multivalenz liegt.

4.1.1 Liganden- und Nanopartikelsynthese

In diesem Kapitel wird zunächst die Synthese mono- und multivalenter thiolhaltiger Polyethylenglykolliganden diskutiert (siehe Abb. 4.2), die für die Funktionalisierung von Goldnanopartikel verwendet wurden (siehe Kap. 4.1.1.1 und 4.1.1.2). Anschließend wird die Synthese der Goldnanopartikel beschrieben (siehe Kap. 4.1.1.3). Die in dieser Arbeit verwendeten PEG-Liganden bestehen aus ca. 8 - 10 Glykoleinheiten, die die Nanopartikel sterisch schützen und eine hohe Löslichkeit in Wasser gewährleisten.¹⁸³ Liganden mit kürzeren Glykoleinheiten können zu einer Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol und Methanol führen, sind

in Wasser allerdings unbrauchbar.¹⁹⁰ Dadurch ist es möglich, ThiolPEG-geschützte Goldnanopartikel mit langen PEG-Einheiten allgemein für *in vitro* und auch für *in vivo* Zwecke zu verwenden.^{17, 35, 182, 191} In Abb. 4.2 sind die synthetisierten Liganden und ihre Syntheseverfahren aufgezeigt.

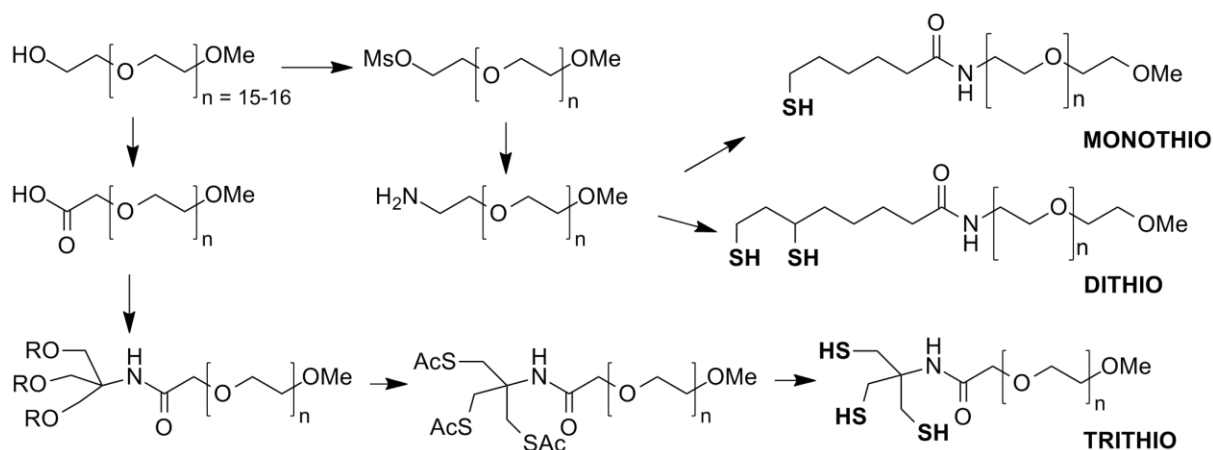


Abb. 4.2 Schematische Darstellung der verwendeten Liganden und ihrer Synthese.

4.1.1.1 Synthese des trivalenten ThiolPEG-Liganden

Im Gegensatz zu trivalenten thiolhaltigen PEG-Liganden sind trivalente Thiolliganden mit einem Alkylrest bereits aus der Literatur bekannt.^{15, 192} In Abb. 4.3 wird die Synthese des ersten trivalenten thiolhaltigen PEG-Liganden skizziert, ausgehend von kommerziell erhältlichen Methoxypolyethylenglykol (mPEG). Das in polaren Medien gut lösliche PEG erschwert das Anbringen funktioneller Gruppen, da eine Trennung von Nebenprodukten nur über langwierige Trennungsprozesse möglich ist.

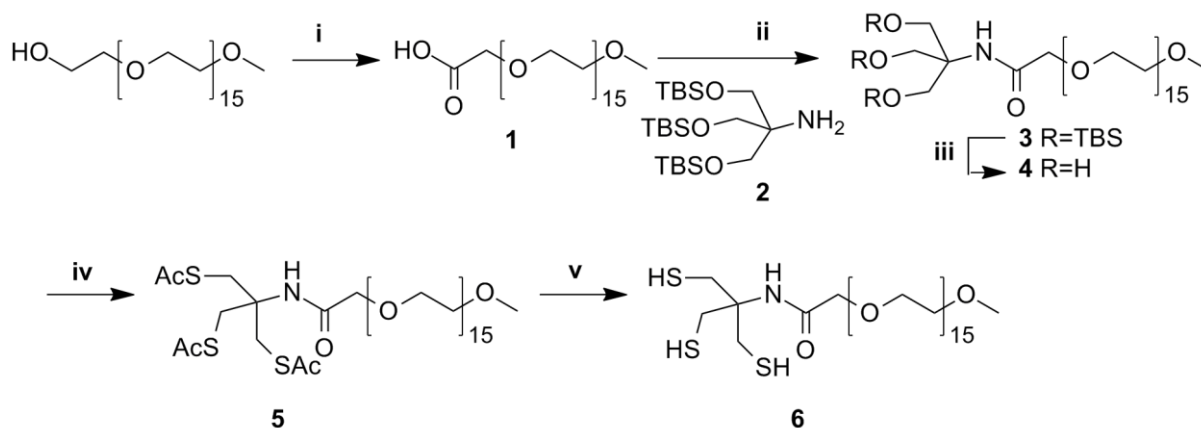


Abb. 4.3 Synthese des trivalenten Liganden (**6**). Folgende Chemikalien wurden in den jeweiligen Schritten verwendet: (i) Kaliumpermanganat und Kaliumhydroxid (ii) Tris-TBS (**2**), Dicyclohexylcarbodiimid und 4-(Dimethylamino)pyridin (iii) Tetrabutylammoniumfluorid (iv) Mercaptoessigsäure, Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediisopropylester (v) Kaliumcarbonat.

Die Fünf-Schritt-Synthese ist in Abb. 4.3 dargestellt. Die entscheidenden Schritte dieser Synthese sind die Kopplung eines Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Derivats **2** (Tris-TBS) an die PEG-Endgruppe, sowie die Umfunktionalisierung des Triols **4** zu einem Triacetat **5** durch eine abgewandelte Mitsunobu-Reaktion. Die Verwendung eines trivalenten Thiolderivats versprach weitere Einblicke in die Wirkung der Multivalenz in Teilchen-Liganden-Wechselwirkungen. Verschiedene Ansätze für die Synthese eines trivalenten ThiolPEG-Liganden wurden ausprobiert. Der einzige erfolgreiche Syntheseweg (siehe Abb. 4.3) begann mit der Oxidation von kommerziell erhältlichem Methoxypolyethylenglykol mit Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel (siehe Abb. 4.4).

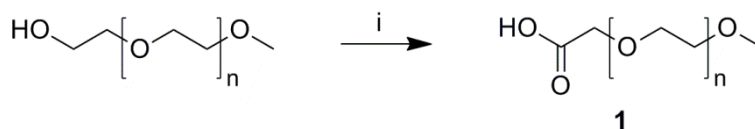


Abb. 4.4 Darstellung der PEG-Carbonsäure **1**, ausgehend von kommerziell erhältlichem mPEG durch Oxidation der Hydroxygruppe mit i) KMnO_4 in Wasser bei RT.

Kaliumpermanganat (KMnO_4) oxidiert Hydroxygruppen in den meisten Fällen bis zur Säure und erspart dadurch eine zweistufige Oxidation über die Bildung eines Aldehyds als Zwischenstufe.¹⁹³⁻¹⁹⁴ Eine säulenchromatographische Reinigung trennte die Nebenprodukte der

Reaktion, beispielsweise nicht umgesetztes mPEG. Im IR-Spektrum ist die erfolgreiche Umsetzung der Reaktion durch die Carbonylbande bei 1734 cm^{-1} sichtbar.

Die direkte Verknüpfung der erhaltenen Säure **1** mit Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Tris) mittels standardisierter Kupplungsreaktionen (Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP)) gelang aufgrund der störenden Hydroxygruppen von Tris sowie der schlechten Löslichkeit von Tris in organischen Lösungsmitteln nicht. Deshalb wurden die Hydroxygruppen des Tris zunächst mit polaren Tertbutyldimethylsilan-Gruppen (TBS) zu dem geschützten Trisderivat **2** umgesetzt (siehe Abb. 4.5).

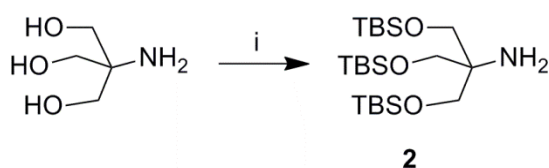


Abb. 4.5 Darstellung der Schützung der drei Hydroxygruppen durch i) TBS-Cl.

Das Verhältnis der Protonen der TBS-Gruppe zu den Protonen des Trisgerüsts im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte die erfolgreiche Schützung von Tris durch TBS-Gruppen an. Im nächsten Schritt wurde Trib-TBS **2** mit der PEG-Carbonsäure **1** über eine Peptidbindung mittels 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zur Verbindung **3** gekuppelt (siehe Abb. 4.6) und über eine säulenchromatographische Trennung gereinigt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind beide Komponenten des Ligandens sichtbar; ein Multiplett bei 3,60 - 3,42 ppm der Polyethylenglykol-Protonen, sowie ein Singulettsignal der Methoxygruppe bei 3,36 ppm und die Protonen des Tris-TBS-Gerüsts. Die TBS-Schutzgruppen wurden anschließend (siehe Abb. 4.6) mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgetrennt, welches das Silizium mit dem nukleophilen Fluorid angreift (Ausbildung einer starken Si-F-Bindung). Die Carbonylbande im IR-Spektrum verschiebt sich durch die Peptidbindung von 1734 zu 1603 cm^{-1} .

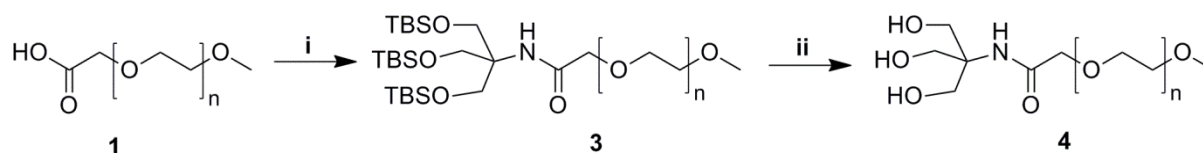


Abb. 4.6 Darstellung der Verknüpfung der mPEG-Carbonsäure **1** mit i) Tris-TBS **2** und anschließender Entschützung der Hydroxygruppen von Verbindung **3** mittels ii) TBAF zum Triol **4**.

Die drei entschützten Hydroxygruppen von Verbindung **4** wurden über eine Thioacetat-Mitsunobu-Reaktion in acetylierte Thiolgruppen umgewandelt (siehe Abb. 4.7).¹⁹² In der klassischen Mitsunobu-Reaktion wird ein Alkohol mittels Carbonsäure, Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediisopropylester zu einem Ester transformiert.¹⁹⁵ Durch säulenchromatographische Reinigung wurden die trivalenten mPEG-Thioacetate von unvollständig substituierten mPEG-Thioacetate (mit einer oder zwei Thioacetatgruppen) und weiteren Nebenprodukten (vor allem Triphenylphosphinverbindungen)¹⁹⁵ getrennt. Die Ausbeute in diesem Schritt betrug durch die langwierigen Aufreinigungsprozesse im Durchschnitt lediglich 22 %. Der letzte Schritt bestand aus der Entschützung der Thiole zur Zielverbindung **6** mittels katalytischen Mengen von Kaliumcarbonat.¹⁹⁶

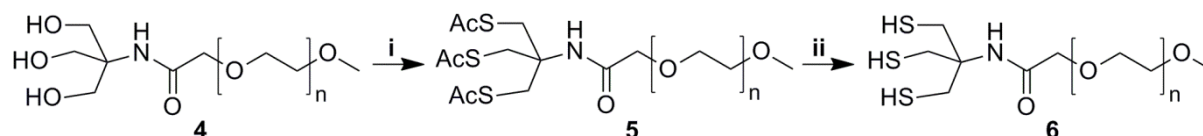


Abb. 4.7 Thioacetylierung des Triols **4** mit i) AcSH, Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediisopropylester zu dem Trithioacetat **5**, gefolgt von der Entschützung der Thiole mittels ii) katalytischer Mengen an Carbonat zum Trithiol **6**.

Die erfolgreiche Reduktion des mPEG-Thioacetats **5** zu den mPEG-Trithiol **6** konnte mittels IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie gezeigt werden. Die Carbonylstreckschwingung der Thioacetatgruppe bei 1742 cm⁻¹ ist nur in dem IR-Spektrum des Triacetats **5** vorhanden. Im ¹H-NMR-Spektrum des Triacetats **5** bilden die Protonen der Thioacetatgruppe ein Multipllett bei 2,27 ppm, und verschwinden im ¹H-NMR-Spektrum des Trithiols **6**.

Die Gesamtausbeute, ausgehend von Methoxypolyethylenglykol beträgt 10 %. Hauptsächlich ist für diesen geringen Wert die Thioacetat-Mitsunobu verantwortlich, bei der viele Nebenreaktionen vorkommen.¹⁹⁵

4.1.1.2 Synthese mono- und divalenter PEG-Liganden

Die Synthese des mono- sowie des divalenten ThiolPEG-Liganden wurde durch eine Modifikation der Literaturvorschrift von Mei *et al.* um einen Reaktionsschritt verkürzt.⁴ Dadurch konnte die Gesamtausbeute der Reaktion zu 70 - 75 % erhöht werden, im Vergleich zu 50-60 % aus der Literatur.⁴ Auch diese Synthese geht von Methoxypolyethylenglykol (mPEG) aus, welches über das Anbringen von funktionellen Gruppen mit den Thioleinheiten verknüpft wird (siehe Abb. 4.8).

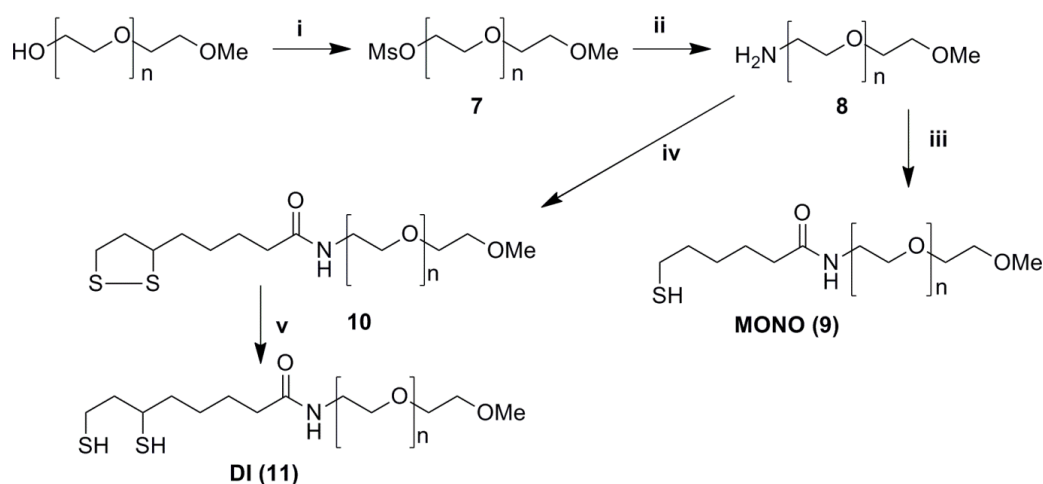


Abb. 4.8 Darstellung des monovalenten **9** und des divalenten **11** Liganden, ausgehend von Methoxypolyethylenglykol. i) Mesitylchlorid ii) Ammoniak/Wasser-Mischung iii) Mercaptohexansäure, DCC, DMAP iv) Liponsäure, DCC, DMAP v) Natriumborhydrid.

Anders als bei der Synthese des trivalenten Liganden wurde die Hydroxygruppe von mPEG zunächst in das entsprechende Mesylat umgewandelt und anschließend durch Ammoniak zu dem gewünschten Amin substituiert (siehe Abb. 4.9). Beim trivalenten Liganden wurde die Hydroxygruppe von mPEG zu einer Säuregruppe oxidiert (siehe Abb. 4.4). Die Umwandlung der Hydroxygruppe in eine Amingruppe ermöglicht die Anbringung weiterer Komponenten (hier mono- und divalente Thiolmoleküle mit einer Säuregruppe) an das PEG-Gerüst durch eine stabile Peptidbindung. Aus der Literatur sind auch Liganden bekannt, bei denen die

zusätzlichen Komponenten direkt an die Hydroxygruppe von mPEG durch eine Esterverbindung verankert wurden, allerdings sind diese Verbindungen aufgrund der labilen Esterverknüpfung weniger stabil, insbesondere bei harschen Bedingungen.¹⁹⁷ Mei *et al.* synthetisierten das mPEG-Amin **8** (siehe Abb. 4.9) über zwei Zwischenstufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 50%.¹⁹⁷ Die direkte Substitution der Oxymesitylensulfonylgruppe in einer wässrigen Ammoniaklösung zum mPEG-Amin **8** ersparte einen Syntheseschritt und erhöhte die Ausbeute deutlich auf 85%. Das Mesitylat ist eine gute Abgangsgruppe und wird vom Amin schneller, aufgrund der stärkeren Nukleophilie des Ammoniaks gegenüber Wasser, ausgetauscht.

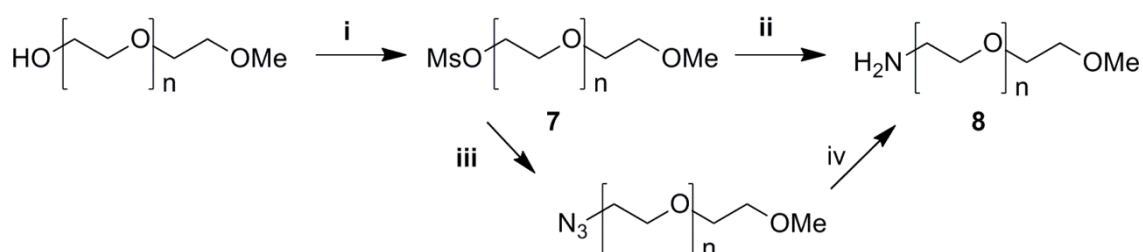


Abb. 4.9 Vergleich zweier Synthesen zum selben Zielmolekül **8**. Beide Synthesen verlaufen über die Zwischenstufe **7** mittels i) MsCl. In der Literatur wird die OMs-Gruppe mit iii) Natriumazid substituiert und anschließend mit iv) Triphenylphosphin reduziert.¹⁹⁷ Durch direkte Substitution mit ii) Ammoniak wird der Zwischenschritt übersprungen.

Auch die nachfolgenden Schritte der Synthese des monovalenten Liganden wurden verkürzt (siehe Abb. 4.10). In der Literatur wurde zunächst 6-Bromhexansäure in das entsprechende Thioacetat umgewandelt und anschließend mit dem mPEG-Amin **8** gekuppelt. Das Acetat wurde schließlich mittels Natriummethanolat zum mPEG-Monothiol **9** transformiert. Die Gesamtausbeute betrug durchschnittlich 55%. Durch eine direkte Kupplung von kommerziell erhältlicher 6-Mercaptohexansäure mit dem mPEG-Amin **6** wurde die Syntheszeit verkürzt und die Ausbeute auf 70% erhöht.

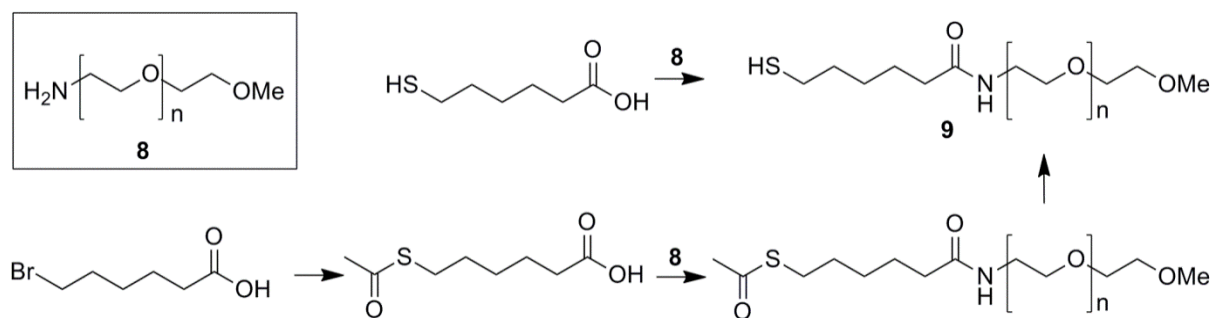


Abb. 4.10 Darstellung der Synthese des monovalenten Thiols **9** nach der modifizierten Variante ausgehend von Mercaptohexansäure (oben) und der Methode von Mei *et al.* (unten).¹⁹⁷

Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass bei der Kupplungsreaktion des mPEG-Amins mit den jeweiligen mono- und divalenten organischen Resten beide Komponenten vorhanden sind; ein Multipllett bei 3,60 - 3,42 ppm der Polyethylenglykol-Protonen, sowie ein Singulettsignal der Methoxygruppe bei 3,36 ppm und die Protonen der jeweiligen Alkylreste.

4.1.1.3 Synthese der Goldnanopartikel

Die AuNP wurden durch die Hydrolyse des Au(I)-Präkursors $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ erhalten.⁵⁶ Die Synthese erfolgte innerhalb von 3 min bei 75 °C mithilfe einer Mikrowelle und ergab monodisperse Teilchen mit einer durchschnittlichen Größe von 5,5 – 6,0 nm und einem Oberflächenplasmonenresonanzmaximum bei ca. 524 nm (siehe Abb. 4.11). Die Synthese wurde 10 mal wiederholt, und Partikel wurden mit der gleichen Größe mit einer Genauigkeit von 0,5 nm reproduzierbar erhalten.

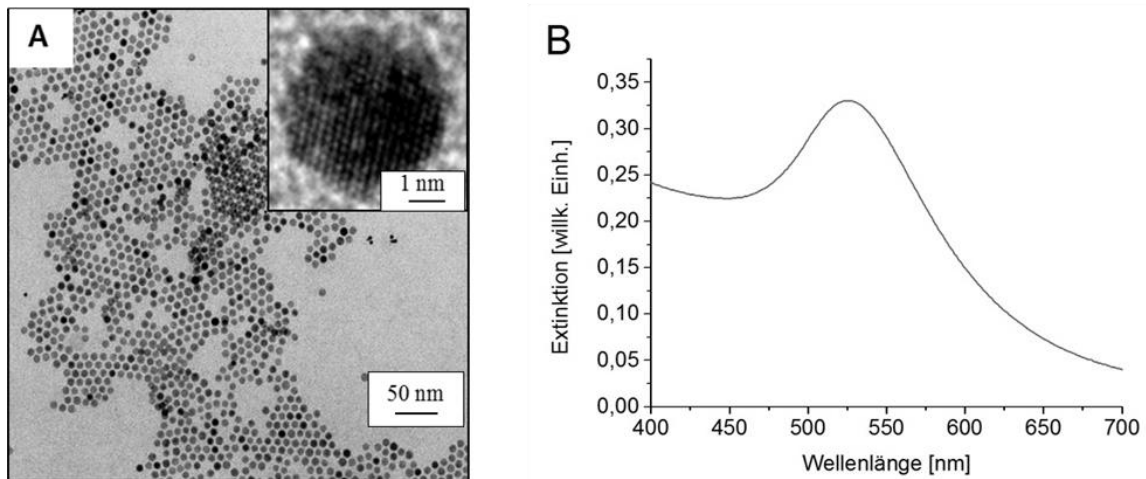


Abb. 4.11 A) Typische TEM- und HR-TEM-Aufnahme der mono- und multivalent geschützten Goldkolloide (auf diesem Bild wurde ein divalenter mPEG-Thiolligand verwendet) und B) das entsprechende Extinktionsspektrum.

Die Oberfläche der Partikel ist nach der Synthese praktisch nackt. Eine XPS-Messung der Goldnanopartikeloberfläche zeigt (siehe Abb. 4.12), dass in der Probe lediglich Spuren von Fluor, Kohlenstoff und Sauerstoff vorhanden sind.

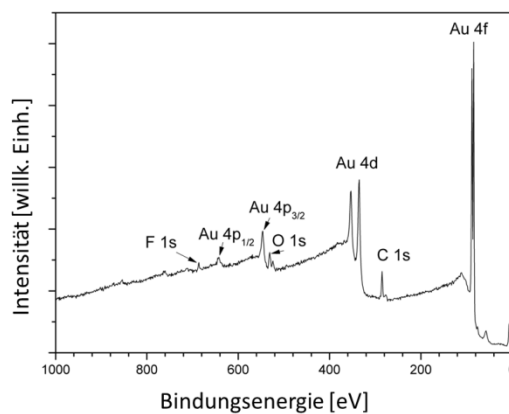


Abb. 4.12 XPS-Spektrum der „nackten“ Goldkolloide, die über die Hydrolyse von $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ synthetisiert wurden.

Die Kohlenstoff- und Sauerstoffspuren kommen von Kohlenstoffdioxid aus der Atmosphäre. Fluor besitzt im Gegensatz zu Chlor und Schwefel eine geringe chemische Affinität zu Gold, da Chlor und Schwefel stabile Komplexe mit Gold bilden.^{121, 198-199} Die Stärke der spezifischen Adsorption von Halogeniden auf Goldoberflächen steigt nach folgender Reihe: $\text{F} < \text{Cl}^-$

$< \text{Br}^- < \text{I}^-$,^{57, 200} aufgrund der kleiner werdenden Solvatationsenergie vom Fluorid zum Iodid, sowie der stärkeren Bindung nach dem HSAB-Konzept (siehe Kap. 2.2.1.3.3).²⁰¹ Zudem konnten Gao *et al.* mittels oberflächenverstärkter Ramanspektroskopie zeigen, dass der kovalente Charakter der Bindung zwischen einer polykristallinen Goldoberfläche mit Halogeniden in der Reihenfolge $\text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ steigt.¹⁹⁸

Um die Stabilität der Partikel gegen Aggregation und Zersetzung zu erhöhen, wurden dem Reaktionsgemisch unmittelbar nach der Teilchenbildung drei verschiedene thiolierte Polyethylenglykole hinzugefügt. Die verwendeten ThiolPEG-Liganden enthalten ein, zwei oder drei Thiolgruppen, auch Mono-, Di- oder drei Trithiol genannt (siehe Kap. 4.1.1.1 und 4.1.1.2 und Abb. 4.2). Der Einfachheit halber werden in den folgenden Abschnitten Abkürzungen eingeführt (siehe Tabelle 4.1):

Tabelle 4.1 Verwendete Abkürzungen für die verwendeten Goldkolloide und die Kolloide, die aus der Literatur als Vergleich herangezogen worden sind.

Abkürzung	Bedeutung
monoAuNPis	Mit MonothiolPEG-Liganden <i>in situ</i> funktionalisierte 5,5 nm große AuNP
diAuNPis	Mit DithiolPEG-Liganden <i>in situ</i> funktionalisierte 5,5 nm große AuNP
triAuNPis	Mit TrithiolPEG-Liganden <i>in situ</i> funktionalisierte 5,5 nm große AuNP
monoAuNPla	5,0 nm große AuNP, die mit dem MonothiolPEG-Liganden über einen Ligandenaustausch funktionalisiert wurden ⁴
diAuNPla	5,0 nm große AuNP, die mit dem DithiolPEG-Liganden über einen Ligandenaustausch funktionalisiert wurden ⁴

Alle kolloidalen Lösungen, die durch die jeweiligen PEG-Liganden geschützt sind, sind über mindestens 12 Monate stabil und können als Partikelpulver monatelang gelagert werden und anschließend wieder in Wasser redispergiert werden, ohne dass ihre Größe und optischen Eigenschaften verändert werden. Dieses Ergebnis belegt die hohe Stabilität der erhaltenen Partikel. Wässrige Dispersionen von allen drei unterschiedlichen ThiolPEGylierten Goldnanopartikeln zeigen die gleiche rote Farbe und ähnliche Extinktionsspektren mit Extinktionsmaxima (λ_{max}) zwischen 522 - 524 nm (siehe Abb. 4.11).

4.1.2 Chemische Stabilität von ThiolPEG-funktionalisierten AuNP in Cyanidlösungen

Die kolloidale und chemische Stabilität der synthetisierten Goldkolloide wurde mittels Stabilitätstests geprüft. Die chemische Stabilität der mono- und multivalenten ThiolPEG geschützten Goldkolloide ($c = 60 \text{ nM}$) wurde in einer 7 mM Natriumcyanid (NaCN) Lösung untersucht. Cyanidionen komplexieren irreversibel die Goldoberflächenatome von ungeschützten Nanopartikeln unter Bildung von $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ -Komplexen.¹⁸

Die Abbaurrate der AuNP wurde durch eine zeitabhängige Messung der Abnahme des Extinktionsmaximums bestimmt. Die Geschwindigkeit der Zersetzung zeigt, in welchem Umfang die verwendeten ThiolPEG-Liganden eine schützende Barriere für die Goldoberfläche bilden.²⁰²⁻²⁰³ Die Stabilität gegenüber einem solchen Angriff wird durch die Ligandendichte auf der Oberfläche der Partikel maßgeblich beeinflusst. Eine hohe Ligandendichte führt zu einer hohen sterischen Abschirmung der Oberfläche der Partikel und behindert die Diffusion von Cyanidionen zur Partikeloberfläche.

Die Konzentrationen sowie die Konzentrationsverhältnisse zwischen Gold und Cyanid wurden der Literatur angepasst,⁴ damit ein Vergleich mit ThiolPEG-stabilisierten Nanopartikeln derselben Größe ($\sim 5 \text{ nm}$) möglich ist, die über Ligandenaustauschreaktionen Citrat-stabilisierter AuNP erhalten wurden.¹⁸ Die Ergebnisse dieser Stabilitätsmessungen sind in Abb. 4.13 dargestellt. Die monoAuNPis zeigen eine deutliche erhöhte Stabilität gegen den ätzenden Angriff der Cyanidanionen im Vergleich zu den diAuNPis und triAuNPis.

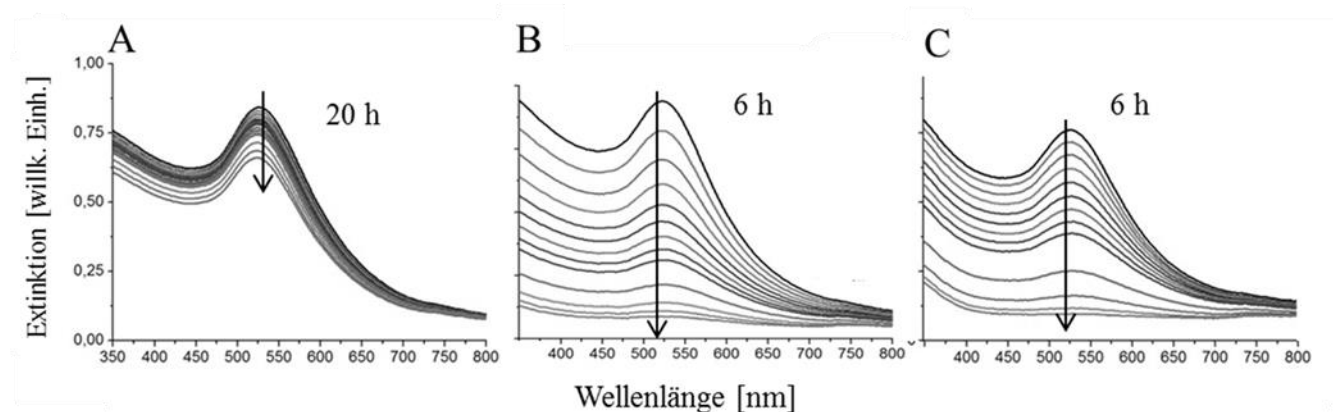


Abb. 4.13 Extinktionsspektren von (A) monoAuNPis (B) diAuNPis und (C) triAuNPis in einer 7 mM NaCN Lösung

Für monoAuNPis ist auch nach 20 h über 80% der ursprünglichen optischen Dichte bei der Wellenlänge des Oberflächenplasmonenmaximums (524 nm) vorhanden. Das Maximum des

Oberflächenplasmonenresonanzspektrums und die Halbwertsbreite der Spektren verändern sich während des Prozesses nicht, was bedeutet, dass sich der Durchmesser der Partikel nicht verändert. Wäre dies der Fall, würden eine Verschiebung des Maximums (Blauverschiebung für kleiner werdenden Durchmesser und Rotverschiebung für größer werdenden Durchmesser) und eine Veränderung der Halbwertsbreite beobachtet werden (siehe Kap. 2.2.1.1). Eine plausible Erklärung hierfür ist, dass die Partikel, die einmal vom Cyanid angegriffen worden sind, in der Folge rasch vollständig durch weitere Komplexbildung aufgelöst werden, sodass die Zwischenstufe der Auflösung nicht im UV-VIS-Extinktionsspektrum beobachtbar ist.

Im Gegensatz zu den monoAuNPis wurden bei den diAuNPis sowie den triAuNPis bereits nach 6 h mehr als 80% der Partikel zersetzt. Die zeitabhängigen Zerfallskurven in Abb. 4.14 erlauben einen Vergleich der Stabilität der drei verwendeten PEG-Liganden. Diese Kurven zeigen die relative Intensität bei dem Extinktionsmaximum als Funktion der Zeit nach der Zugabe von NaCN. Hierzu wurden alle Extinktionsmaximawerte für $t = 0$ auf 1 normiert.

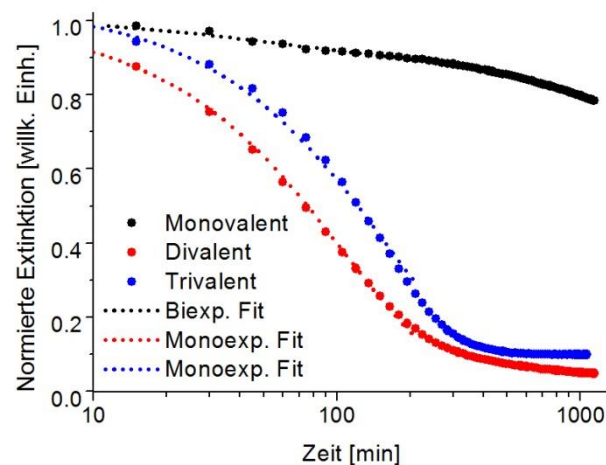


Abb. 4.14 Darstellung der unterschiedlich schnell ablaufenden Abbaureaktionen von mono- und multivalent geschützten Goldkolloiden durch Cyanid.

Der Zersetzungsprozess der diAuNPis und triAuNPis lässt sich durch die Abklingkurven in Abb. 4.14 grafisch darstellen. Die Abklingkurven können mit einer monoexponentiellen Funktion beschrieben werden (siehe Gleichung 4.2). Isaacs *et al.* benutzten erstmals diese Funktion, um die Kinetik der Cyanidzersetzung von Tetraoctylammoniumthiosulfat-geschützten Goldkolloiden zu beschreiben.²⁰⁴ Mei *et al.* benutzten die Funktion für die Be-

schreibung des zeitabhängigen Verlaufs der durch Cyanid erfolgenden Zersetzung von monoAuNP₁ und diAuNP₁.⁴ Gleichung (4.2) beschreibt den Zersetzungsprozess der AuNP durch ein Gesetz erster Ordnung unter der Annahme, dass die Konzentration an Goldnanopartikeln proportional zur Extinktion ist und dass die Extinktion bei t_{∞} ungleich null und bei $t = 0$ gleich eins ist. Gleichung (4.1) zeigt die physikalische Herleitung von Gleichung (4.2).

$$-\frac{d[Au]}{dt} = k[Au] \Leftrightarrow \frac{d[Au]}{[Au]} = -k dt \Leftrightarrow \int_{[Au]_0}^{[Au]} \frac{d[Au]}{[Au]} = -k \int_0^t dt \Leftrightarrow [Au] = [Au]_0 e^{-kt} \quad (4.1)$$

$$A(t) = A_{\infty} + e^{-t/\tau_D} \quad (4.2)$$

Dabei ist $[Au]$ die Goldnanopartikelkonzentration, k die Geschwindigkeitskonstante, τ_D die Abklingzeit und A_{∞} der Extinktionswert bei $t \rightarrow \infty$, wenn von einem reinen monoexponentiellen Verlauf ausgegangen wird.

Im Gegensatz dazu konnte die Zersetzung von monoAuNP₁s, nicht durch die monoexponentielle Gleichung (4.2) beschrieben werden, da hier die chemische Auflösung der Partikel in den ersten 75 min deutlich schneller als im späteren Verlauf des Prozesses vonstatten geht. In diesem Fall können die erhaltenen Daten durch eine biexponentielle Funktion beschrieben werden (siehe Gleichung (4.3)).

$$A(t) = A_{\infty} + A_1 e^{-t/\tau_{D1}} + A_2 e^{-t/\tau_{D2}} \quad (4.3)$$

Dabei ist A_{∞} der Extinktionswert bei $t = \infty$, τ_{D1} und τ_{D2} sind die Abklingzeiten und A_1 und A_2 die Amplituden für die beiden jeweiligen Zerfallsprozesse. Eine plausible Erklärung des Unterschieds zwischen mono- und multivalente (di- und tri-) schützende ThiolPEG-Liganden kann durch den Reaktionsverlauf der monoAuNP₁s geliefert werden. In den ersten 75 min werden alle Partikel, die eine unvollständige Oberflächenbelegung mit monovalenten Liganden aufweisen, durch das Cyanid aufgelöst. Wenn diese Fraktion vollständig aufgelöst wurde, verbleiben die Nanopartikel mit einer kompletten Oberflächenbenetzung, die einen robusten Schutz gegen die Cyanidanionen besitzen. Di- und trivalente Liganden können anders als die monovalenten keinen kompletten Schutz der Oberfläche bilden (siehe Abb. 4.15 und Erklärung unterhalb von Tab. 4.2).

Die erhaltenen Abklingzeiten und Amplituden sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Hauptabbauprozess (d. h. der zweite, langsamere Prozess) der monoAuNPis mehr als eine Größenordnung langsamer ist als derjenige der diAuNPis und triAuNPis. Auch für $t \rightarrow \infty$ beträgt die Extinktion der monoAuNPis noch $(61 \pm 2)\%$ des ursprünglichen Werts. Beide Ergebnisse zeigen die hohe Stabilität der monoAuNPis. Die triAuNPis besitzen eine geringfügig höhere Stabilität gegen NaCN als die diAuNPis.

Tabelle 4.2 Ergebnisse der Anpassung der zeitabhängigen Zersetzung von monoAuNPis, diAuNPis und triAuNPis in 7 mM NaCN Lösungen gemäß Gleichung 4.2) (diAuNPis und triAuNPis) und (4.32) (monoAuNPis).

Kolloide	A_∞ [willk. Einh.]	τ_D [min]	A_1 [willk. Einh.]	τ_{D1} [min]	A_2 [willk. Einh.]	τ_{D2} [h]
monoAuNPis	0.61±0.02		0.08±0.00	42±2	0.32±0.02	1900±200
diAuNPis	0.003±0.009	108±3				
triAuNPis	0.04±0.02	157±9				

Die dargestellten Trends überraschen nicht, wenn sie mit der Koordinierungseinheit (ihrem Fußabdruck, engl. *footprint*) der verwendeten ThiolPEG-Liganden (Abb. 4.15) korreliert werden: Der Abstand zwischen den koordinierenden Thioleinheiten der DithiolPEG- (ca. 325 pm)²⁰⁵ und TrithiolPEG-Liganden (ca. 320 - 350 pm),²⁰⁶ ist groß genug, um ein Gold-Atom (ca. 135 pm) unkoordiniert dazwischen zu lassen. Folglich können diese ungeschützten Goldatome durch kleine Cyanidanionen (100 -110 pm Ionendurchmesser)²⁰⁷ angegriffen werden. Im Gegensatz dazu ist für die MonothiolPEG-Liganden dieser Zwischenraum nicht vorhanden, und alle Goldatome an der Oberfläche können ohne Ausnahme koordiniert werden.

Darüber hinaus steigt die Anzahl von Koordinationseinheiten, und somit erhöht sich der Koordinierungsbereich von mono- über di- zu den trivalenten Liganden (zunehmender Ligandenfußabdruck auf der Partikeloberfläche), aber alle drei Derivate besitzen nur eine PEG-Kette mit der gleichen Länge. Zusätzlich hindert die Geometrie der Nanopartikel die zwei- und dreiwertigen ThiolPEG-Liganden an einer effizienten Bindung an den Oberflächenatomen an den Kanten und Ecken der näherungsweise ikosaedrischen AuNP.¹⁴ Demzufolge nimmt die sterische Abschirmung der Partikeloberfläche vom mono- zum divalenten PEG-

Derivat durch die abnehmende Koordinationsdichte der PEG-Ketten auf der Teilchenoberfläche (Abb. 4.15) ab.

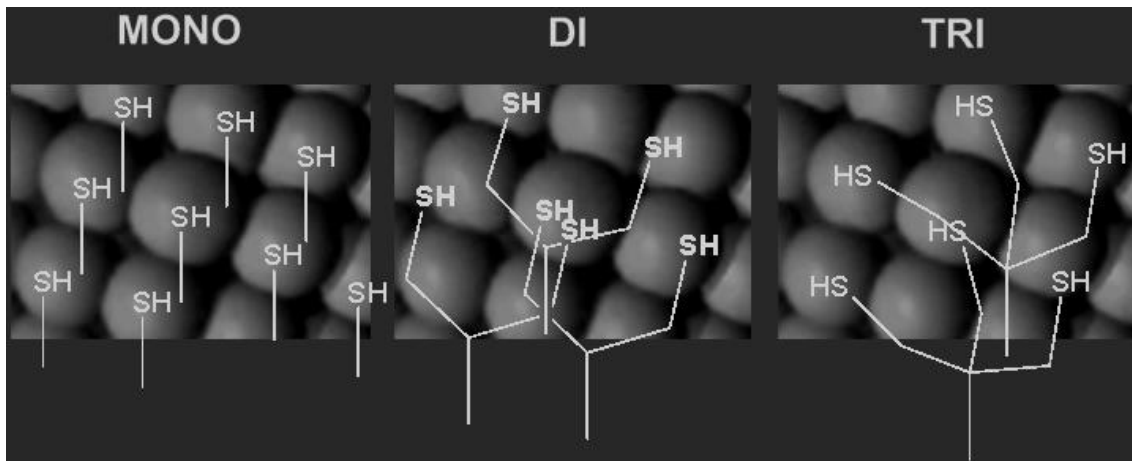


Abb. 4.15 Schematische Darstellung der Oberflächenbelegung der jeweiligen Liganden an der Oberfläche der AuNP. Durch eine größer werdende Anzahl an Thiolendgruppen pro Ligand entstehen größere Lücken, die einen Cyanidangriff erleichtern.

Mei *et al.* berechneten die Abklingzeiten über eine monoexponentiellen Anpassung der Zerfallsdaten für monoAuNP1a und diAuNP1a in 7 mM NaCN-Lösung. Die monoAuNP1a besitzen eine Abklingzeit von 26 min, und die diAuNP1a von 127 min. In beiden Fällen wurde eine Anpassungsfunktion mit $A_\infty = 0$ verwendet.⁴ Somit ist die chemische Auflösung durch Cyanid bei den monoAuNPis fast zwei Größenordnungen langsamer als bei den monoAuNP1a. Nur in diesem Fall ist eine große Fraktion der Partikel langzeitstabil ($\tau_{D2} = 1900 \pm 200$ min, siehe Tabelle 4.2). Im Gegensatz dazu ist die Kinetik der diAuNPis (108 ± 3 min) derjenigen der diAuNP1a (127 min) ähnlich. Da alle Parameter (Konzentrationen, Liganden, Partikeldurchmesser) identisch mit denen in der Literatur sind, liegt der Hauptunterschied in den verwendeten nackten Goldnanopartikeln, die während der Funktionalisierung keine störenden Ionen wie Chlorid aufweisen.

Mei *et al.* berichten, dass 15 nm Goldnanopartikel, die mit MonothioIPEG-Liganden über eine Ligandenaustauschreaktion koordiniert wurden, eine höhere Resistenz gegen NaCN-Angriffe zeigen ($\tau_D = 119$ min) als Teilchen, die mit dem entsprechenden Dithiolderivat ($\tau_D = 50$ min) funktionalisiert sind.⁴ Die Autoren erklären dies durch die Veränderung des Ligandenfußabdrucks und die daraus resultierende veränderte Abschirmung der Partikel durch ihre Ligandenschale. Die Beobachtung, dass die Abklingzeit der monovalent funktionalisierten 15 nm

großen Teilchen höher als jene der divalenten 15 nm-Teilchen ist, während das entgegengesetzte Ergebnis für 5 nm Teilchen erhalten wird, wird von Mei *et al.* durch eine Zunahme des Krümmungsradius der Partikel mit abnehmender Teilchengröße erklärt. Wegen der Zunahme des Krümmungsradius werden die Unterschiede in der Ligandenpackungsdichte, der Ligandenfußabdruck, mit abnehmender Partikelgröße weniger wichtig. Infolgedessen schützt der stärker bindende DithiolPEG-Ligand kleine AuNP effektiver gegen korrosive Zerstörung als der entsprechende monovalente Ligand. Wie bereits oben beschrieben zeigen die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse dagegen deutlich, dass 5 nm große monoAuNPs, eine höhere Stabilität gegen Cyanidauflösung aufweisen, als gleich große diAuNPs und triAuNPs. Im Vergleich zu den DithiolPEG-Liganden führt die niedrigere Bindungsstärke der MonothiolPEG-Liganden dazu, dass bei einer Ligandenaustauschreaktion ausgehend von Goldnanopartikeln aus einer einfachen HAuCl_4 -Reduktion mit Citrat mehr Chloridionen auf der Partikeloberfläche verbleiben.

Goldatome auf der Partikeloberfläche, die durch Chloridionen besetzt sind, sind im Vergleich zu ThiolPEG-koordinierten Goldatomen sterisch schlecht geschützte Bereiche, die ideal für einen Angriff der Cyanidanionen sind. In Abb. 4.16 werden die Auswirkungen der unterschiedlichen Synthese auf die chemische Stabilität gegenüber einem Cyanidangriff verdeutlicht. AuNP, die aus einer Chlorid-haltigen Synthese, mit anschließendem Ligandenaustausch, stammen (siehe Abb. 4.16 oben) sind nicht vollständig mit Liganden besetzt, in einigen Stellen verbleibt das Chlorid. Chlorid bietet im Vergleich zu den thiolierten Molekülen einen schwächeren Schutz gegen einen Cyanidangriff. Die *in-situ*-Funktionalisierung hingegen (Abb. 4.16 unten) führt zu einer kompakteren Ligandenhülle und schirmt Cyanid dadurch besser ab.

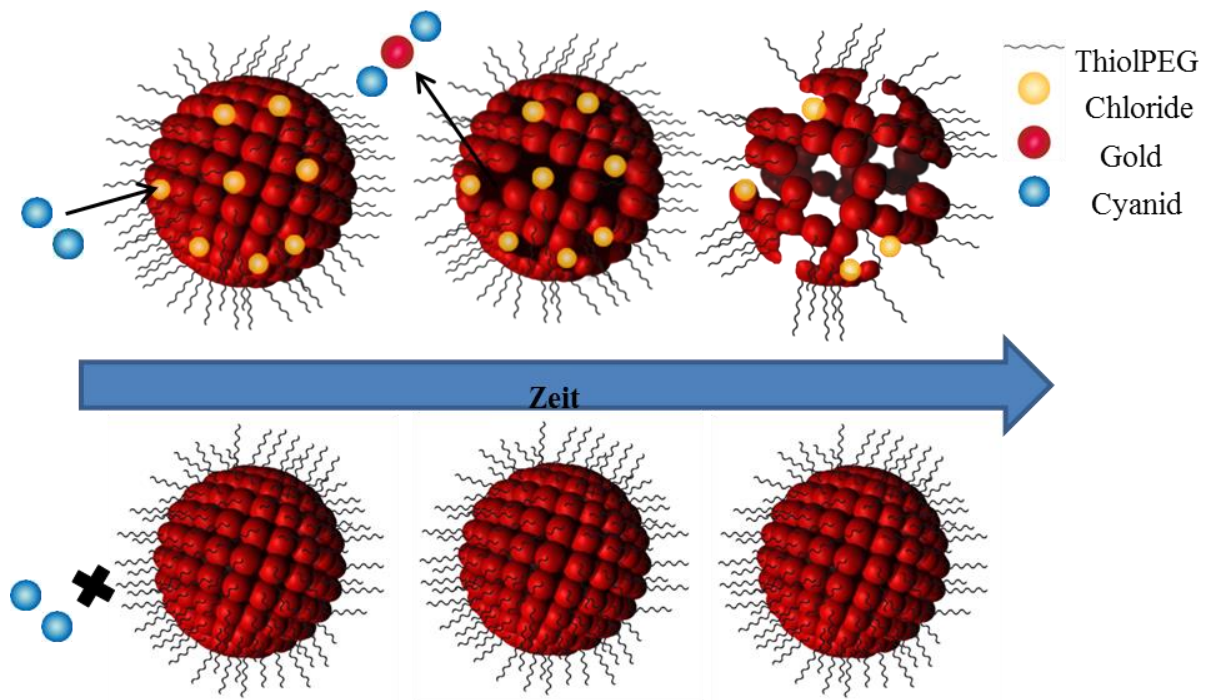


Abb. 4.16 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Oberflächenbelegung. Oben sind AuNP dargestellt, die durch einen Ligandenaustausch hergestellt sind. Trotz der Umfunktionalisierung verbleiben Chloridionen an der Oberfläche, die einen Cyanidangriff erleichtern. *In situ* funktionalisierte Partikel (unten) besitzen durch eine maximale Oberflächenbelegung einen stärkeren Schutz gegen einen Cyanidangriff.

Die Tatsache, dass Mei *et al.* eine erhöhte Stabilität für AuNP mit monovalenten ThiolPEG-Liganden und einem Durchmesser von 15 nm im Vergleich zu analogen Partikeln mit 5 nm Durchmesser beobachtet haben, zeigt, dass die Auswirkungen von Defekten aufgrund von Chloridionen auf der Partikeloberfläche bei dieser Partikelgröße durch eine höhere Ligandendichte und einen niedrigeren Ligandenfußabdruck kompensiert werden können. Im Gegensatz dazu führt die direkte Funktionalisierung von kleinen Goldnanopartikeln (5,5 nm Durchmesser) aus einer Chlorid-freien Synthese mit monovalenten Liganden zu Partikeln mit einer dichten Oberflächenbelegung mit ThiolPEG-Liganden, die eine hohe sterische Abschirmung und damit eine hohe Stabilität gegen angreifende Cyanidionen bieten.

4.1.3 Kolloidale und chemische Stabilität von ThiolPEG-funktionalisierten AuNP in konzentrierten Halogenidlösungen

In diesem Abschnitt wird die kolloidale und chemische Stabilität der AuNP, die mit einer Schicht aus mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden geschützt sind, (Synthese siehe Kap. 4.1.1.3) in hohen Halogenidkonzentrationen (Cl, Br, I) gezeigt. In der Natur kommen solche hohen Halogenidkonzentrationen in Salzseen vor, beispielsweise im Toten Meer, das einen Salzgehalt von bis zu 30 % aufweist und zu wissenschaftlich nachweisbaren Therapieeffekten führen kann.²⁰⁸ Des Weiteren ist die Chemie von hoch konzentrierten Salzlösungen von Bedeutung in der Metallurgie²⁰⁹ sowie als Lagerungsmittel von Erdöl.²¹⁰ Nanopartikel können als Kontrastmittel für bildgebende Sensoren in Ölreservoirs, die oft in konzentrierten Salzlösungen unter der Oberfläche vorliegen, verwendet werden.²¹¹⁻²¹²

Die Erforschung der Wechselwirkung zwischen hydrophilen Nanopartikeln mit den einzelnen Komponenten des menschlichen Organismus ist von außerordentlicher Bedeutung, da diese in Zukunft bessere, weil zielgerichtete Medikamente versprechen.²¹³⁻²¹⁴ Chlor ist mit einem Gewichtsprozent das am häufigsten vorkommende Halogen im Körper, während die übrigen Halogene (mit Ausnahme von Astat) als Spurenelemente vorkommen.

Das Zetapotential der in diesem Kapitel betrachteten Goldnanopartikel liegt nahezu bei Null ($-2,2 \pm 0,5$ mV). Somit werden die Partikel nur sterisch und nicht elektrostatisch von langen PEG-Ketten und ihrer neutralen Methoxyendgruppe stabilisiert. Die Wechselwirkung von Halogeniden mit sterisch geschützten Kolloiden ist im Gegensatz zu elektrostatisch stabilisierten Kolloiden wenig erforscht.

Die Veränderungen der kolloidalen Stabilität werden mit zeitabhängiger UV-VIS-Extinktionsspektroskopie sowie TEM verfolgt. ICP-OES-Messungen zeigen zudem, ob und wie sich das Verhältnis zwischen Gold und Schwefel (Ligand) während der Untersuchungen verändert. Die erhaltenen UV-VIS-Extinktionsspektren und TEM-Bilder werden in Unterabschnitten nacheinander gezeigt, beginnend mit dem Chlorid, anschließend mit Bromid und Iodid. Die kolloidale Stabilität der mono- und multivalent geschützten ThiolPEG-Nanopartikel wird in jedem Unterabschnitt miteinander verglichen. Anschließend folgt ein Vergleich der Wechselwirkung der drei Halogenide mit den mono- und multivalent funktionalisierten AuNP sowie mit Literaturdaten.

Abschließend werden mögliche Mechanismen für die Wechselwirkung mit den Halogeniden diskutiert. Zeitgleich ablaufende Reaktionen wie die Aggregation,⁷⁶ die Ostwaldreifung und

möglicherweise eine Fusion der Partikel¹⁰¹ werden besprochen sowie spezifische ionische Effekte auf den Kolloiden.^{104, 215-216} Die Sonderstellung des Iodids wird ausführlicher erörtert, und unterschiedliche Theorien des Ablaufs der Reaktionen werden herangezogen. Des Weiteren werden die Gründe der Bildung anisotroper Nanogeometrien bei fortschreitendem Reaktionsablauf der Goldkolloide in hohen Iodidkonzentrationen mit Beispielen aus der Literatur verglichen.

4.1.3.1 Chlorid

Peshchevitski *et al.* zeigten, dass Thiole eine höhere Komplexbildungskonstante als Chloride aufweisen (siehe Gleichung (4.4) und (4.5)).^{53, 217} Bei hoher Chloridkonzentration kann es dennoch aufgrund des Massenwirkungsgesetzes zu einem Austausch der schützenden Thiol-PEG-Liganden gegen Chloridanionen kommen.⁴

$$\frac{[AuSH]}{[Au] \cdot [SH]} = 20,0 \quad (4.4)$$

$$\frac{[AuCl_2]}{[Au] \cdot [Cl]^2} = 12,4 \quad (4.5)$$

In einer 1 M NaCl-Lösung sind monoAuNPis für mehrere Tage stabil. Lediglich eine kleine Verbreiterung der Plasmonenbande und eine Verringerung der Intensität wird nach drei Tagen beobachtet (siehe Abb. 4.17).

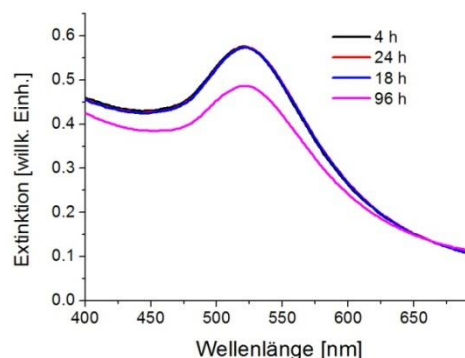


Abb. 4.17 Zeitabhängige Änderung des Extinktionsspektrums zur Darstellung des Aggregationsverlaufs von monoAuNPis in einer 1 M NaCl-Lösung.

Die Stabilität der monoAuNPis in einer 1.0 M NaCl-Lösung ist deutlich höher als die von monoAuNPis.¹⁹⁷ Diese sind bereits nach 18 h vollständig aggregiert. Die direkte, chloridfreie *in-situ*-synthese sorgt für einen kompakteren Ligandenschutz der Partikel (siehe Abb. 4.16) und erschwert den Austausch der ThiolPEG-Liganden gegen Chlorid.

Mit zunehmender NaCl-Konzentration (2 M) nimmt die Stabilität der monoAuNPis ab (siehe Abb. 4.18). Hierbei nimmt die Intensität der Oberflächenplasmonenbande kontinuierlich ab, in einer 3 M Chloridlösung schneller als in einer 2 M Lösung.

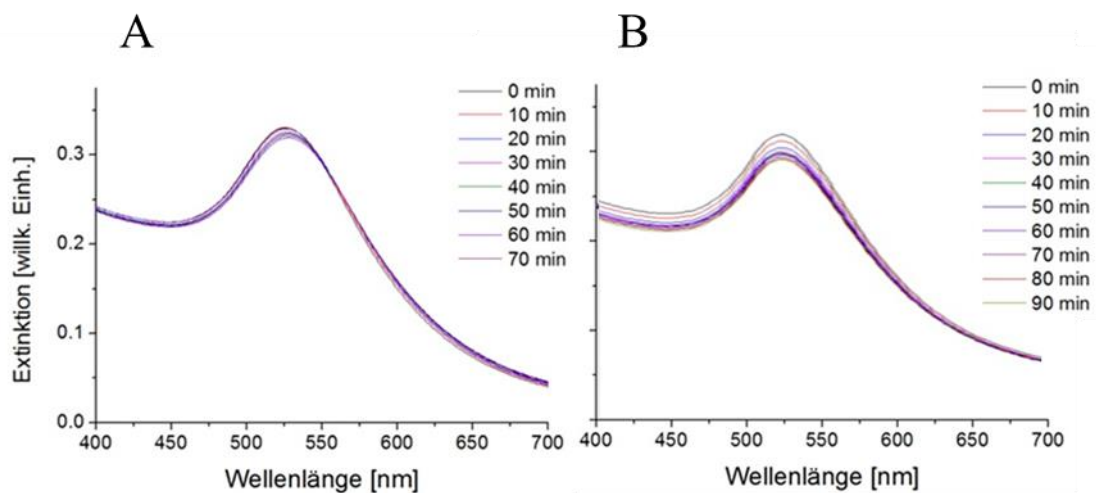


Abb. 4.18 Extinktionsspektren von monoAuNPis zu verschiedenen Zeitpunkten nach Zugabe von NaCl zur wässrigen Dispersion zu einer Gesamtkonzentration von (A) 2 M und (B) 3 M.

Der Aggregationsprozess kann durch Veränderungen im Verhältnis der Extinktion, die überwiegend von einzelnen Nanopartikeln herrührt, im Vergleich zur rotverschobenen Extinktion von Goldnanopartikel-Aggregaten, das als Quotient aus den Extinktionswerten bei 615 nm und 524 nm berechnet wird, quantifiziert werden.¹⁵ In der Literatur wird dieser Quotient häufig als Aggregationsfaktor R bezeichnet.⁴ Wenn Nanopartikel elektromagnetisch koppeln, nimmt der Wert von R zu, da eine Verbreiterung der Plasmonenresonanz und eine Verringerung der Extinktionsintensität eintreten.²¹⁸

Eine Auswertung der Graphen aus Abb. 4.18 zeigt, dass die Partikel in einem 3 M Medium schneller aggregieren als in einem 2 M Medium (siehe Abb. 4.19). Eine größer werdende Konzentration an Chlorid bewirkt einen schnelleren Austausch der ThiolPEG-Liganden an der Goldoberfläche und beschleunigt dadurch die Aggregation der AuNP. In einem 1 M

NaCl-Medium verändert sich der Aggregationsfaktor innerhalb von 60 min nicht und wurde deshalb in Abb. 4.19 nicht mit dargestellt.

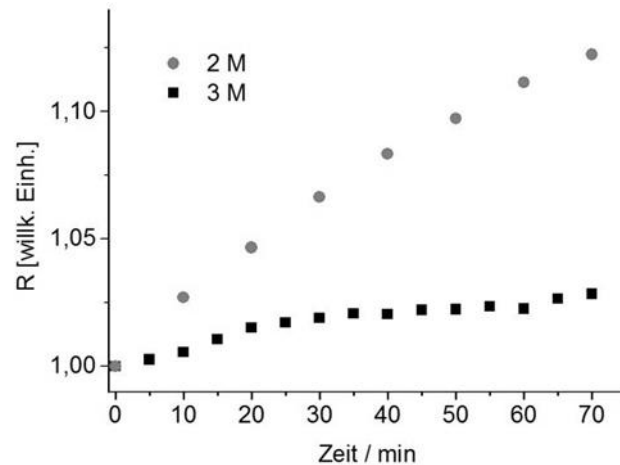


Abb. 4.19 Auftragung des normierten Aggregationsfaktors gegen die Zeit für die Reaktion von monoAuNPis in einer 2 M (Kreise) und in einer 3 M (Vierecke) wässrigen NaCl-Lösung.

DiAuNPis sind über mehrere Monate in NaCl-Lösungen mit Konzentrationen bis zu 2 M stabil. Die UV-VIS-Extinktionsspektren dieser Proben blieben dementsprechend über mehrere Monate unverändert. Die multivalente Bindung der divalenten Liganden verhindert, dass ein Ligandenaustausch geschieht. Eine höhere Anzahl an koordinierenden Thiolliganden pro Ligand führt zu einer stärkeren Bindungsstärke an die Goldoberfläche, was zu einem höheren Maß an Schutz vor einem Austausch gegen Chloride führt.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Zhang *et al.*, die zeigten, dass Goldnanopartikel (20 - 50 nm), die durch di- oder trivalente Alkylthiolliganden stabilisiert werden (über einen Ligandenaustausch), eine stark erhöhte Stabilität gegenüber Aggregation haben, im Vergleich zu den Partikeln, die durch die entsprechenden monovalenten Liganden stabilisiert wurden.¹⁸ Auch Stewart *et al.* zeigten, dass die Stabilität von Kolloiden in einer 2 M NaCl-Lösung mit multivalent stabilisierenden Liganden größer ist als von Kolloiden, die mit den entsprechenden monovalenten Liganden funktionalisiert sind.¹⁷ Ein entropiegetriebener mehrzähliger Chelateffekt erklärt dieses Phänomen (siehe Kap. 2.1).

TEM-Messungen (siehe Abb. 4.20) haben zudem gezeigt, dass die Durchmesser und die Morphologie von monoAuNPis und diAuNPis in einer 3 M NaCl-Konzentration unverändert bleiben (während des ausgewählten Zeitrahmens von 2 h). Das steht in Gegensatz zu den

Beobachtungen bei der Reaktion von monoAuNPis in einer 3 M NaBr (siehe Kap. 4.1.3.2) und auch in einer 3 M NaI-Lösung (siehe Kap. 4.1.3.3.2). In den TEM-Aufnahmen (Abb. 4.20-A) der monoAuNPis wurden mehrere Aggregate und frei liegende Partikel beobachtet. Diese Aggregate können, wie weiter oben bereits diskutiert, durch einen Ligandenaustausch entstanden sein, welcher dazu führt, dass die Partikel nicht mehr ausreichend sterisch stabilisiert sind. In Abb. 4.20-B sind TEM-Aufnahmen von diAuNPis in einer 3 M NaCl-Lösung bei 35 °C nach 90 min gezeigt. Hier liegen die Partikel jeweils einzeln vor. Durch Trocknungseffekte gruppieren sich die einzelnen Partikel zu kleinen Verbänden.

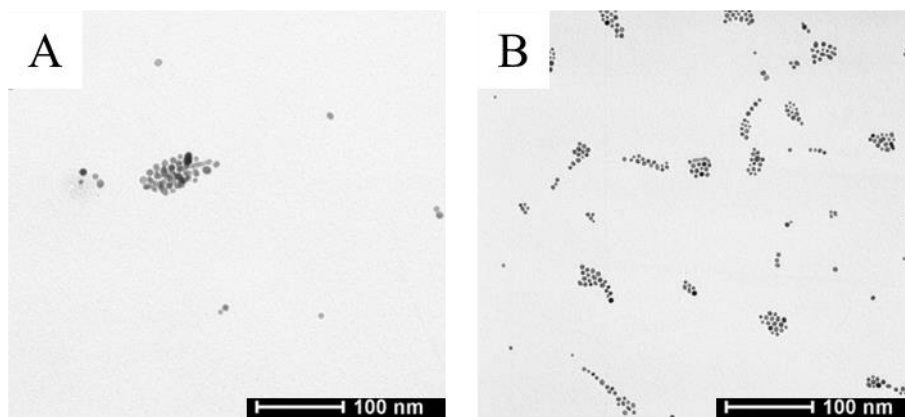


Abb. 4.20 TEM-Aufnahmen von (A) monoAuNPis und (B) diAuNPis in einer 3 M NaCl-Lösung bei 35 °C nach 90 min.

In Abb. 4.21 ist der Aggregationsverlauf der mono- und divalent geschützten Kolloiden schematisch dargestellt. Die hohe Chloridkonzentration führt zu einem teilweisen Ligandenaustausch der ursprünglichen Thiolliganden durch Chloridanionen. Dadurch werden diese Partikel nicht mehr ausreichend sterisch stabilisiert und beginnen zu aggregieren, die Aggregate werden immer größer und führen schließlich zu einer Sedimentation der Kolloide.

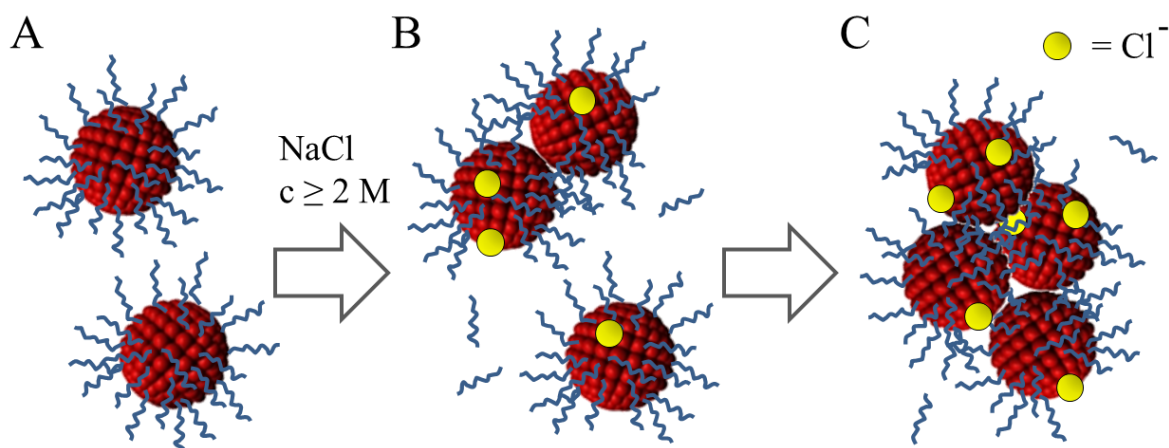


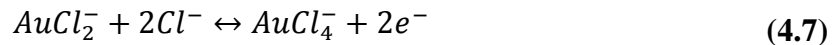
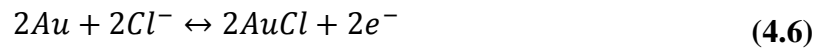
Abb. 4.21 Schematische Darstellung des Aggregationsverlaufes der *in situ* funktionalisierten Goldkolloide bei hohen Natriumchloridkonzentrationen. (A) Ohne NaCl liegen die Goldkolloide durch die hohe sterische Abschirmung der Liganden dispergiert vor. (B) Liganden werden teilweise durch Chlorid ausgetauscht, so dass die sterische Abschirmung schwächer wird und kleine Aggregate entstehen. (C) Die Größe der Aggregate nimmt zu und führt schließlich zu einer Sedimentation der Goldkolloide.

In einer ICP-OES-Messung (siehe Kap. 4.1.3.4) des Filtrats von monovalent stabilisierten Kolloiden, die zwei Monaten in einer 2 M NaCl-Lösung gelagert wurden, wurde gezeigt, dass geringe Mengen an gelöstem Gold (vermutlich als Komplex gebunden) vorliegen. Eine TEM-Aufnahme dieser Probe zeigte allerdings, dass sich die durchschnittliche Größe der Nanopartikel unverändert bei $5,5 \pm 0,5$ nm liegt.

Aus der Chemie der Goldgewinnung^{viii} ist bekannt, dass Gold bei Anwesenheit eines starken Oxidationsmittels durch Chlorid zu Au(I)- und Au(III)-Komplexen gelöst wird (siehe Gleichung (4.9) und (4.10)).⁹⁵ Die Geschwindigkeit der Auflösung des Goldes ist dabei proportional zur Konzentration des Chlorids sowie des Oxidationsmittels und der Temperatur, da der Geschwindigkeits-bestimmende Schritt diffusionslimitiert ist.²¹⁹ Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht vollständig verstanden.⁹⁵ Vermutlich verläuft die chemische Auflösung über zwei Schritte. Zunächst wird das Intermediat AuCl gebildet (siehe Gleichung (4.9)), welches in einem weiteren Schritt zum (siehe Gleichung (4.10)) stabilen Tetrachloroauratkomplex weiter oxidiert wird.²¹⁹ Diese Zusammenhänge sind für das Gleichgewicht von festem Gold zu Chlor-Chlorid-Lösungen beschrieben worden. Im Gegensatz dazu besitzen die

^{viii} Bis ins Jahr 1800 wurde die Chlorierung neben dem Amalgamverfahren für die Goldgewinnung herangezogen, danach durch die Cyanidlaugerei größtenteils ersetzt.

Goldkolloide eine um mehrere Größenordnungen gesteigerte Oberfläche, die zunächst durch die Liganden blockiert ist.



In den Experimenten wurden stets frisch angesetzten NaCl-Lösungen verwendet, bei denen zunächst lediglich gelöste Natrium- und Chloridionen vorliegen. Durch Kontakt der Probe mit der Luft können in der Lösung oxidierend Spezies entstehen, welche die Oxidationen des Goldes zu Chloridkomplexen ermöglichen.

Möglicherweise beeinflusst die hohe Natriumchlorid-Konzentration zusätzlich die kolloidale Stabilität der Goldkolloide durch spezifische ionische Effekte (siehe Kap. 2.2.1.3.2) und führt zu einer Aussalzung der Kolloide (siehe Abb. 4.22). Triebkraft dieser Reaktion ist der Eigen volumeneffekt der unterschiedlichen gelösten/dispergierten Komponenten des Systems (Ionen, Liganden, Goldkerne) die zu einer Trennung der Phasen (flüssig/fest) führen kann.²²⁰⁻²²¹

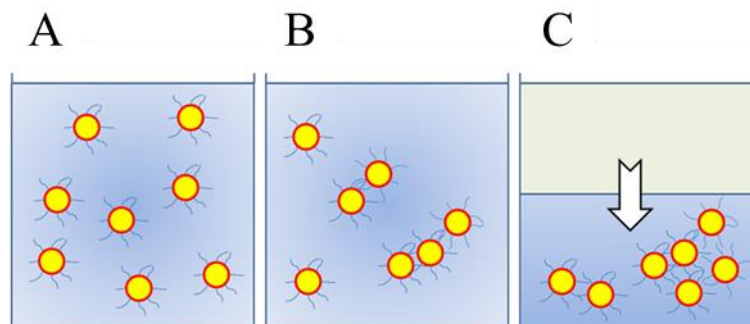


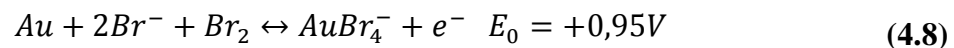
Abb. 4.22 Schematische Darstellung des Aussalzungseffekts, der möglicherweise parallel zu der Aggregation stattfindet. In (A) liegen die Kolloide dispergiert vor. Die hohe Salzkonzentration (B) führt zu einer zunächst lokal eintretenden Phasentrennung (Aggregatbildung), die bei fortschreitender Größe zu einer (C) Sedimentation führt.

Die Stärke des Aussalzens ist dabei für jedes Salz spezifisch (Hofmeistereffekt, siehe Kap. 2.2.1.3.2).⁸⁵ Dieser Effekt wurde bereits bei der Zugabe unterschiedlicher Salze zu 20 nm großen, mit Oligoethylglykolphiol-funktionalisierten Goldkolloiden (sterisch anspruchsvolle Liganden) beobachtet.⁹² Die spezifischen Effekte, die jedes Salz auf die Goldkolloide ausübt,

können somit teilweise die unterschiedlichen Reaktivitäten der Goldkolloide erklären. Die Ursachen der spezifischen ionischen Effekte sind bis dato noch nicht erklärbar.

4.1.3.2 Bromid

Aus der Chemie der Goldgewinnung ist bekannt, dass Gold in wässrigen Brom- und Bromidhaltigen Lösungen aufgelöst werden kann. In Gleichung (4.8) ist eine vereinfachte Reaktionsgleichung der chemischen Goldauflösung dargestellt.⁹⁵



Die Reaktionsmöglichkeiten von Bromid mit kolloidalem Gold sind vielfältig (siehe Kap. 2.2.1.3.3) und hängen von der Konzentration von Bromid und der Funktionalisierung der verwendeten Kolloide ab. Die Zugabe von Bromid zu Goldkolloiden führt nicht nur zur Aggregation der Partikel, auch eine Ostwaldreifung der AuNP und möglicherweise auch eine Fusion der Partikel werden in der Literatur diskutiert.^{100, 102, 121} Dasog *et al.* beschrieben weiter, dass Goldkolloide (aus einer Brust-Schiffrin-Synthese mit Mercaptoundecansäure stabilisiert) ab einer bestimmten Konzentration an Bromid in Anwesenheit von Sauerstoff chemisch aufgelöst werden.¹⁰² In der Literatur wurden bisher allerdings nur Systeme untersucht, die nicht so eine hohe kolloidale Stabilität aufweisen wie die hier untersuchten mono- und divalent geschützten ThiolPEG-Golddispersionen.

Um die Wechselwirkung der monoAuNPis und diAuNPis in Bromidlösungen zu studieren, wurde mittels UV-VIS-Extinktionsspektroskopie die kolloidale Stabilität der Goldnanopartikel in Bromidhaltigen Lösungen zeitabhängig untersucht. Um den Mechanismus der Reaktion zwischen Bromid und den Goldnanopartikeln genauer zu verstehen, wurden während der Reaktion Proben entnommen und mittels TEM die Morphologie analysiert.

Auch gegenüber Bromid zeigen diAuNPis eine erheblich gesteigerte Stabilität: Während bei monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung innerhalb von 90 min eine Intensitätsabnahme des Maximums der Plasmonenbande um ca. 10 % beobachtet wurde (siehe Abb. 4.23), zeigen DiAuNPis bei dieser Konzentration keinerlei Veränderung innerhalb des gleichen Zeitfensters.

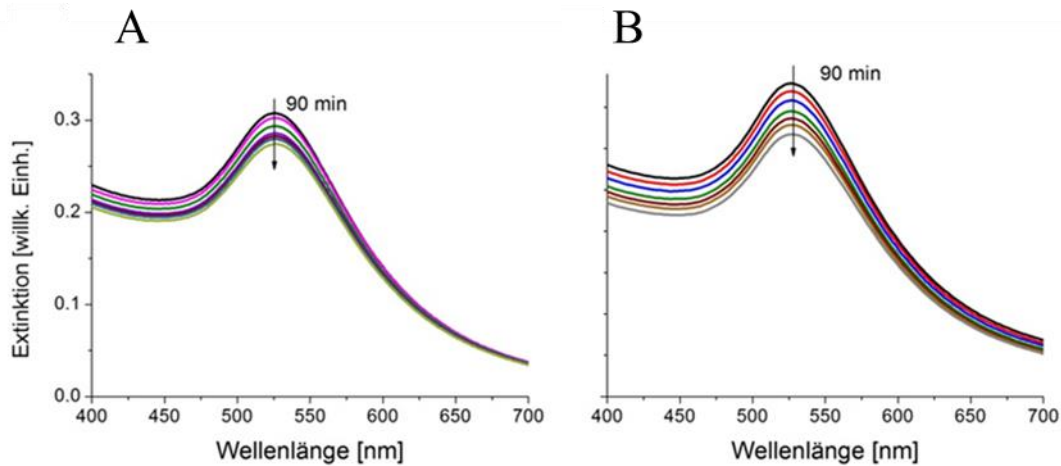


Abb. 4.23 Extinktionsverlauf der monoAuNPis in einer (A) 2 M und (B) 3 M NaBr-Lösung innerhalb von 90 min.

Eine Auftragung des Aggregationsfaktors R gegen die Zeit erlaubt einen Vergleich der Aggregation der kolloidalen Dispersionen in unterschiedlichen NaBr-Konzentrationen (siehe Abb. 4.24). Während beim Chlorid ein deutlicher Unterschied im Aggregationsverlauf der monoAuNPis zwischen 2 M und 3 M Lösungen sichtbar war (siehe Abb. 4.19), ist dieser Unterschied in NaBr-Lösung deutlich geringer (siehe Abb. 4.24). Dieser Unterschied kann durch die größere Affinität des Bromids zum Gold erklärt werden.^{121, 198-199}

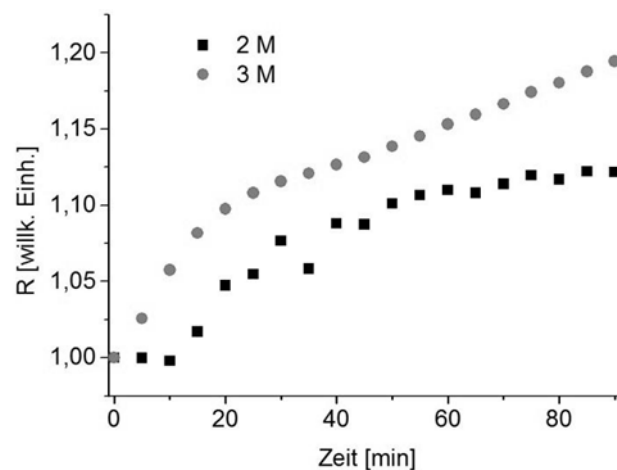


Abb. 4.24 Auftragung des normierten Aggregationsfaktors gegen die Zeit für die Reaktion von monoAuNPis in einer 3,0 M (Kreise) und in einer 2,0 M (Vierecke) wässrigen NaBr-Lösung.

Um Veränderungen in der Größe und Form während der Reaktion der monoAuNPs mit Bromid nachzuverfolgen, wurden während einer Reaktion Proben entnommen und diese mittels TEM untersucht. In einer 2 M NaBr-Lösung bei 25 °C sind keine Veränderungen in der Größe und Form der mono- und divalent stabilisierten Nanopartikel innerhalb eines Zeitintervalls von 2 h sichtbar (siehe Abb. 4.25).

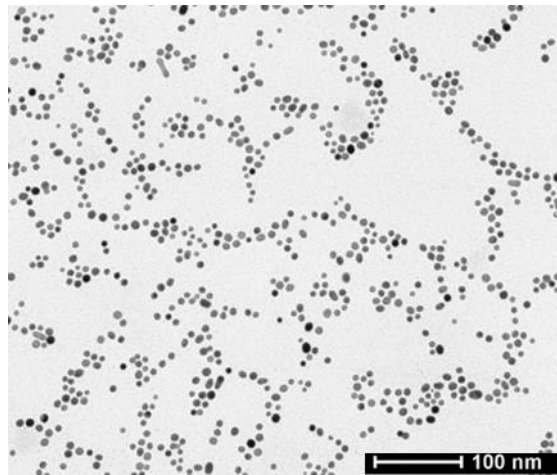


Abb. 4.25 TEM-Aufnahme von monoAuNPs in einer 2 M NaBr-Lösung bei 25 °C nach 90 min.

Wenn die Reaktionstemperatur auf 35 °C erhöht wird, sind allerdings drastische Veränderungen in der Größenverteilung und Morphologie der monovalent stabilisierten Nanopartikel in einer 2 M NaBr-Lösung zu beobachten, während die diAuNPs auch bei erhöhten Temperaturen stabil bleiben.

Nachfolgend werden die TEM-Aufnahmen und die dazugehörigen UV-VIS-Extinktionsspektren besprochen, die nach 5, 45 und 90 min Reaktionszeit der monoAuNPs in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C entnommen sind. Die Entnahmezeitpunkte wurden nach sichtbaren Veränderungen im UV-VIS-Extinktionsspektrum gewählt. In Abb. 4.26 sind die dazugehörigen UV-VIS-Extinktionsspektren dargestellt. In den UV-VIS-Extinktionsspektren ist eine geringe Verbreiterung der Plasmonenbande nach 45 min sichtbar. Nach 90 min nimmt diese Verbreiterung geringfügig zu. Die TEM-Aufnahmen (Abb. 4.27 und Abb. 4.30) zeigen allerdings, dass während dieser 90 min signifikante Veränderungen in der Größenverteilung und Morphologie der Kolloide geschehen.

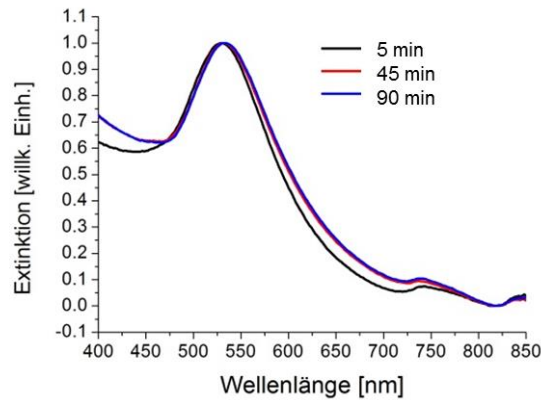


Abb. 4.26 UV-VIS-Extinktionsspektren, die den Aggregationsverlauf der monoAuNPs in einem wässrigen 2 M NaBr Medium bei 35 °C zeigen.

Die Goldnanopartikel besitzen vor der Reaktion mit NaBr einen Durchmesser von $5,5 \pm 0,5$ nm und haben eine nahezu sphärische Morphologie (siehe Abb. 4.11). Nach 5 min Reaktionszeit in einer 2 M NaBr-Lösung liegen alle Partikel (siehe Abb. 4.27-A), bis auf wenige Ausnahmen, einzeln vor und besitzen eine sphärische Morphologie. Der durchschnittliche Durchmesser der Partikel liegt bei 6 ± 2 nm (siehe Abb. 4.27-B), und die Probe ist polydisperser als zu Reaktionsbeginn. Die Mehrzahl der Partikel besitzt zu diesem Reaktionszeitpunkt einen Durchmesser zwischen 5,0 und 7,5 nm, eine kleinere Fraktion mit bis 20 nm Durchmesser ist ebenfalls vorhanden, wie auch eine kleine Fraktion von Partikeln mit einem Durchmesser von 30 ± 5 nm (siehe Abb. 4.27-B). Dies spricht dafür, dass schon bereits nach wenigen Minuten eine Ostwaldreifung eintritt, bei der kleine Partikel aufgelöst werden, während größere Partikel heranwachsen.

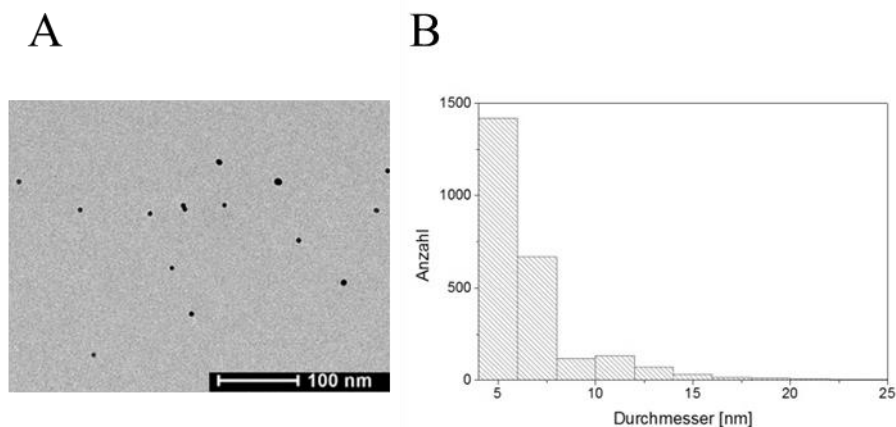


Abb. 4.27 (A) TEM-Aufnahme von monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 5 min Reaktionszeit. (B) Grafische Darstellung der Größenverteilung von monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 5 min Reaktionszeit (Auswertung von 2639 Partikeln).

Nach 45 min Reaktionszeit wurde eine weitere Probe entnommen und mittels TEM analysiert (siehe Abb. 4.28). Der durchschnittliche Durchmesser der Partikel beträgt 14 ± 12 nm. Neben Partikeln mit dem Ausgangsdurchmesser von 5,5 nm (siehe Abb. 4.28-A) treten kleinere Partikel bis 1 nm und größere bis 60 nm Durchmesser auf (siehe Abb. 4.28 und Abb. 4.29). Das Vorhandensein von kleineren und größeren Partikeln zeigt, dass die Ostwaldreifung, bei der die kleineren Partikel durch das Bromid aufgelöst werden und die großen Partikel durch das gelöste Gold weiter heranwachsen, fortschreitet. Dafür müssen zunächst die schützenden ThiolPEG-Liganden durch das Bromid ausgetauscht werden. Da Bromid laut HSAB-Prinzip eine weichere Lewis-Base als Chlorid darstellt, ist die Bindung zum weichen Gold hier ausgeprägter und der Austausch geschieht schneller.^{23, 199}

Die großen Goldnanopartikeln weisen unterschiedliche Morphologien auf, neben annähernd sphärischen Partikeln (siehe Abb. 4.28-B), sind auch hexagonale und dreieckige Strukturen mit abgerundeten Kanten sichtbar (siehe Abb. 4.28-B).

Aus der Literatur ist bekannt, dass Halogenide während der Synthese von Goldkolloiden einen Einfluss auf die Morphologie der Partikel ausüben.¹²⁵ Ein populärer Syntheseweg für Goldnanostäbe ist die Reduktion von Tetrachloridogoldsäure mit einem organischen Bromidsalz (CTAB). Auch Rai *et al.* haben gezeigt, dass die Gegenwart von Halogeniden, während des Wachstums von Goldnanopartikeln durch die Reduktion von Tetrachloridogoldsäure mit einem Zitronengrasextrakt einen starken Einfluss auf die Morphologie der gebildeten Teil-

chen ausübt.¹²¹ Chloridionen fördern laut Rai *et al* die Bildung von dreieckigen Nanoprismen, während Bromid und Iodid die dreieckige Morphologie verzerren.¹²¹ Nach Lofton *et al.* entstehen durch Zwillings Ebenen in den Partikeln während des Nukleationsprozesses Goldnanoprismenstrukturen (dreieckige und hexagonale), die das Wachstum des Kristalls in bestimmte Richtungen lenken (siehe Abb. 2.11 in Kapitel 2.2.1.4.3).¹²⁴ Alle Halogenide, mit Ausnahme des Fluorids,¹⁹⁸ binden bevorzugt an die (100)-Ebene im Vergleich zu anderen Ebenen des Goldes, wobei die Stärke der Bindung vom Chlorid zum Iodid zunimmt.^{96, 101} Eine Belegung der (100)-Ebene mit Halogeniden hindert das Wachstum der Partikel in diese Richtung, wodurch der Kristall entlang der (110)-Kristallgitterebenen wächst, die eine schwächere Bindung zu den Halogeniden besitzen.⁹⁶⁻⁹⁷ Das führt zu einer anisotropen Morphologie der AuNP.¹¹⁶

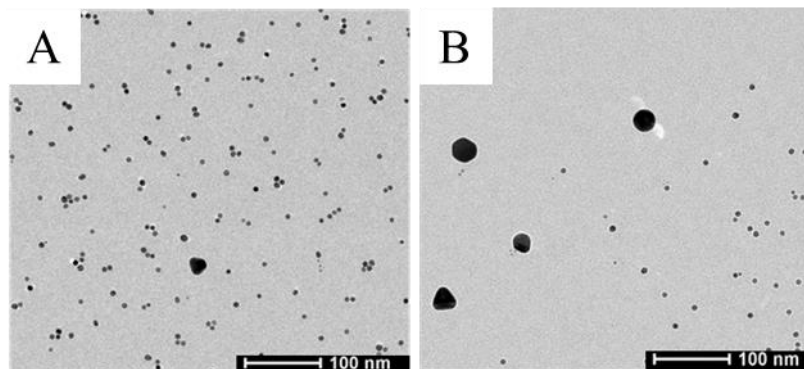


Abb. 4.28 TEM-Aufnahmen von monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 45 min Reaktionszeit. In (A) sind größtenteils sphärische kleine Partikel und in (B) neben kleinen sphärischen auch größere anisotrope Partikel zu sehen.

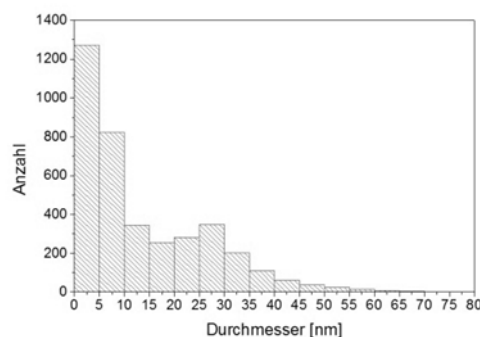


Abb. 4.29 Grafische Darstellung der Größenverteilung der monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 45 min Reaktionszeit (Auswertung von 3793 Partikeln).

In Abb. 4.30 sind die TEM-Aufnahmen nach 90 min Reaktionszeit dargestellt. Im Vergleich zu den Aufnahmen nach 45 min (siehe Abb. 4.28) hat die Anzahl an größeren Partikeln zugenommen. Auch deren durchschnittliche Größe hat, mit Maximalgrößen von knapp 50 nm, zugenommen. Ebenso die Anzahl an großen Partikeln mit einer dreieckigen Morphologie. Weiterhin sind auch kleine Partikel (bis 8 nm Durchmesser) und mittlere Partikel (bis 15 nm Durchmesser) in der Probe sichtbar (siehe Abb. 4.30-A). Eine grafische Auswertung in Abb. 4.31 zeigt, dass Partikel bis 30 nm in etwa gleich verteilt vorliegen und die größte Fraktion bilden.

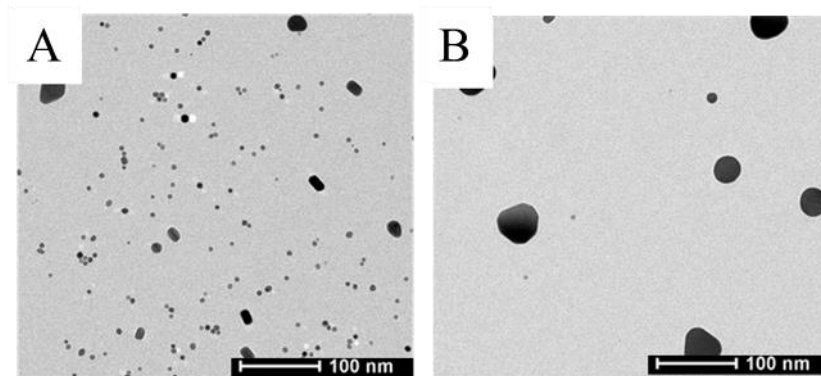


Abb. 4.30 TEM-Aufnahmen von monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 90 min Reaktionszeit.

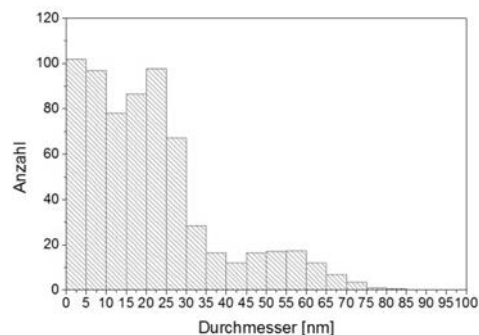


Abb. 4.31 Grafische Darstellung der Größenverteilung der monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 90 min Reaktionszeit (Auswertung von 660 Partikeln).

Der Anteil an größeren Partikeln nimmt während der Reaktion von monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung stetig zu, wie auch der mittlere Durchmesser der sich bildenden Partikel zunimmt. Die Ostwaldreifung, die diesen stattfindenden Prozess erklärt, beginnt direkt nach der

Zugabe der Kolloide. Sobald die schützenden ThiolPEG-Liganden durch das Bromid ausgetauscht werden, kann Gold aus der Oberfläche der Kolloide durch das Bromid, möglicherweise durch Komplexbildung, abgelöst werden. Nach 5 min haben sich bereits einige Partikel mit Durchmessern bis 30 nm gebildet. Nach 45 min ist die Anzahl an größeren Partikeln, im Vergleich zur Ausgangsgröße von 5,5 nm deutlich gestiegen und dieser Trend setzt sich bis zur 90 min fort.

Der durchschnittliche Durchmesser der Nanopartikel bleibt auch nach 90 min unter 30 nm. Deshalb sind im UV-VIS-Extinktionsspektrum (siehe Abb. 4.26) keine großen Veränderungen des Maximums oder der Halbwertsbreite der Plasmonenbande sichtbar, da das UV-VIS-Extinktionsspektrum von Goldkolloiden zwischen 10 und 30 nm nahezu unverändert bleibt.²²² Ähnliche Beobachtungen machten Singh *et al.* bei der Reaktion von N-Bromsuccinimid mit Octadecylamin-geschützten Goldkolloiden, bei der große Veränderungen im TEM sichtbar sind, während diese Veränderungen mittels UV-VIS-Extinktionsspektroskopie kaum sichtbar sind (siehe Abb. 2.8 in Kap. 2.2.1.4.3).¹⁰⁵ Einen anderen UV-VIS-Extinktionsspektrenverlauf verzeichneten Liu *et al.* bei der Reaktion von 0,1 M NaBr mit Glutaminsäure-stabilisierten AuNP (siehe Abb. 2.7-C in Kap. 2.2.1.2.1).¹⁰⁰ Hier tritt eine Verbreiterung der Plasmonenbande bereits nach einer Minute auf. Eine TEM-Aufnahme dieser Partikel (siehe Abb. 2.7-F in Kap. 2.2.1.2.1) zeigt, dass die Partikel bei dieser Reaktion zu größeren schwammartigen Gebilden aggregieren und dadurch eine Verbreiterung der Plasmonenbande bewirken.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Reaktion von Bromid mit unterschiedlich geschützten Goldkolloiden zeigt, dass der schützende Ligand einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsmöglichkeiten der Kolloide nimmt. MonoAuNPis und diAuNPis zeigen im Vergleich zu Octadecylamin-¹⁰⁵ und Glutaminsäure-¹⁰⁰ geschützten Kolloiden eine höhere Stabilität in schwach konzentrierten (bis 0,1 M) Bromidlösungen und fangen erst bei höheren Konzentrationen (ab ca. 2 M) an zu reagieren. Dabei weisen diAuNPis eine noch höhere Stabilität als die monoAuNPis auf. Im Gegensatz zu monoAuNPis zeigen diAuNPis auch bei 35 °C in einer 2 M NaBr-Lösung innerhalb von 2 h keine Veränderungen in der Größenverteilung und Morphologie der Partikel (siehe Abb. 4.32).

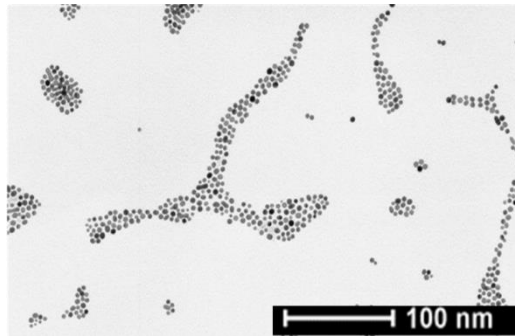


Abb. 4.32 TEM-Aufnahmen von diAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung bei 35 °C nach 90 min Reaktionszeit.

Die unterschiedliche Funktionalisierung der Kolloide führt auch zu unterschiedlich ablaufenden Reaktionen. Während bei den Glutaminsäure-geschützten Kolloiden offenbar eine Fusion der Kolloide untereinander stattfindet, sprechen die TEM-Ergebnisse der ThiolPEG-funktionalisierten Kolloide für eine stattfindende Ostwaldreifung der Nanopartikel, denn:

- keine zusammengewachsenen Partikel wurden gefunden
- die Morphologien die entstanden sind (Prismen mit dreieckigen und hexagonalen Grundflächen), weisen auf ein kontrolliertes Wachstum hin

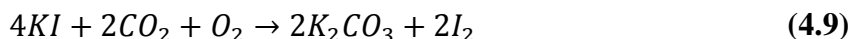
Die Tatsache, dass diAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung auch bei 35 °C keine Veränderungen in Größe und Form aufweisen, belegt, dass diese stärker an die Goldoberfläche binden als die monovalenten Liganden und bestätigen den beobachteten Effekt der Multivalenz wie bei den Chloriden (siehe Kap. 4.1.3.1). Weiterhin ist die starke Temperaturabhängigkeit der mono-AuNPis in hoch konzentrierten Bromidlösungen bemerkenswert. Während bei 25 °C lediglich eine konstante Abnahme der Extinktion feststellbar ist, findet bei 35 °C eine Ostwaldreifung statt.

Bei 35 °C wird der Austausch von monovalenten Liganden durch Bromid beschleunigt. Das Heranwachsen anisotroper Partikel zeigt, dass eine Ostwaldreifung im Anschluss stattfindet. Die Ostwaldreifung wird durch erhöhte Temperaturen beschleunigt.²²³ Die Kinetik des Ligandenaustauschs von Goldclustern wurde in Literatur vielfältig studiert und hängt von mehreren Faktoren ab: verwendete Liganden,²²⁴ Temperatur,²²⁵ Konzentration der Liganden,²²⁶ Größe der Nanocluster,²²⁷ Ladung des Goldkerns.²²⁸ Allerdings ist die Kinetik des Ligandenaustauschs von größeren Goldpartikeln in der Literatur noch nicht studiert werden.

4.1.3.3 Iodid

Aus der Literatur ist bekannt, dass Iodid mit kolloidalem Gold reagiert und es dabei zu Veränderungen in der Größe und Morphologie der Kolloide kommen kann (siehe Kapitel 2.2.1.4.3).^{100-101, 105-106} Iodid besitzt aufgrund des weichen Charakters beider Elemente (HSAB-Prinzip) innerhalb der homologen Reihe der Halogene die stärkste Affinität zu Gold.⁵⁷ Deshalb wurde für Iodid die schnellste Aggregation der Kolloide erwartet, bzw. auch eine begleitende Ostwaldreifung (siehe Kap. 2.2.1.3.1) oder sogar eine Fusion der sphärischen Partikel zu anisotropen Gebilden (siehe Kap. 2.2.1.3.4). Die Wechselwirkung zwischen nanostrukturiertem Gold und Iodid ist besonders ausgeprägt und hängt stark von dem jeweiligen Nanosystem, d. h. der Größe und Morphologie der Nanopartikel, der stabilisierenden Liganden und dem Lösungsmittel ab.^{99, 101, 229}

In diesem Abschnitt wird die Wechselwirkung von hoch konzentrierten Natriumiodidlösungen (1,00 – 3,00 M) mit *in situ* funktionalisierten Goldkolloiden gezeigt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass Iodid in wässrigen Lösungen durch Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und UV-Strahlung langsam zu Iod oxidiert wird (siehe Gleichung (4.9)).²³⁰ Die Oxidation von Iodid zu Iod wird zudem durch Goldoberflächen katalysiert.²³¹⁻²³²



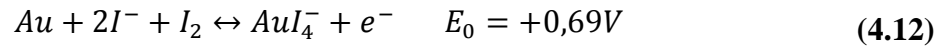
Iod und Iodid reagieren zu Triiodid (siehe Gleichung (4.10)), mit der Gleichgewichtskonstanten $K = [I^-] \cdot [I_2] / [I_3^-] = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$.²³³



Lösungen die Iodid und Triiodid enthalten sind in der Lage Gold aufzulösen. Dabei findet folgende Reaktion statt (siehe Gleichung (4.11)).²³⁴



Die Gold(I)verbindungen können, abhängig von den vorliegenden Konzentrationen der einzelnen Komponenten, weiter zu stabileren Gold(III)iodid oxidiert (siehe Tabelle 2.2) werden.⁹⁵ Analog zum Bromid (siehe Gleichung (4.8)) findet bei der chemischen Auflösung des Goldes in Iod-Iodid-haltigen Lösungen folgende Gesamtreaktion statt.⁹⁵



4.1.3.3.1 Reaktion von Iodid mit monoAuNPis

Bei monovalenten geschützten Kolloiden ist ab einer Konzentration von ca. 1,25 M Iodid eine Verbreiterung und Rotverschiebung der Plasmonenbande sowie eine Zunahme der Extinktionsintensität des Maximums in den ersten 30 - 60 min im UV-VIS-Extinktionsspektrum ersichtlich (siehe Abb. 4.33-B). Das genaue Zeitintervall hängt von der Iodidkonzentration und der Temperatur ab. In Abb. 4.33 wird diese Beobachtung gezeigt, in den zwei Graphen A und B wurde alle 5 min die Extinktion gemessen: In Abb. 4.33-A sind die UV-VIS-Extinktionsspektren der monoAuNPis in einer 1,0 M NaI-Lösung gezeigt und in Abb. 4.33-B in einer 3,0 M NaI-Lösung. Bei der 1,0 M Lösung nimmt die Intensität der Extinktion ab und deutet auf eine Aggregation hin. Eine TEM-Messung der Kolloide nach 90 min zeigte keine Veränderung in Größe in Form der einzelnen Partikel. Bei der 3,0 M NaI-Lösung ist nach 10 min das Extinktionsmaximum um 20 nm rotverschoben, die Halbwertsbreite der Plasmonenresonanz verdoppelt und die Extinktionsintensität des Plasmonenbandenmaximums nimmt zu. Die analogen UV-VIS-Extinktionsspektren von diAuNPis in hohen Iodidkonzentrationen werden in Kapitel 4.1.3.3.4 besprochen.

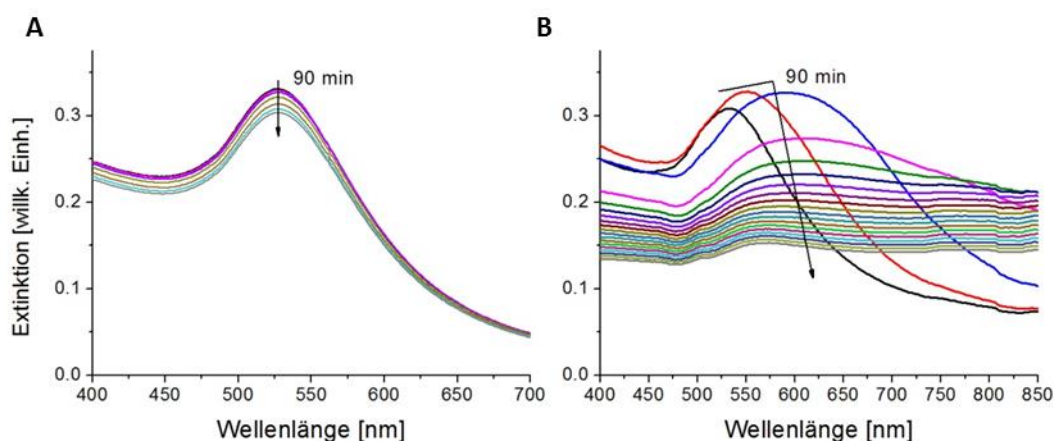


Abb. 4.33 UV-VIS-Extinktionsspektren des Aggregationsverlaufs von monoAuNPis bei einer (A) 1,0 M und einer (B) 3,0 M NaI-Lösung.

Bisherige Experimente in der Literatur zeigen,¹⁰⁰⁻¹⁰¹ dass Iodid eine Verbreiterung der Plasmonenbande bei elektrostatisch stabilisierten Goldkolloiden hervorruft (vgl. Abb. 2.7-D in Kap. 2.2.1.4.3), allerdings wurde noch keine damit einhergehende Steigerung der Extinktionsintensität beobachtet. Im Gegensatz zu den in der Literatur studierten elektrostatisch stabilisierten Kolloiden ist es möglich, die hier untersuchten sterisch geschützten Kolloide in einer hohen Iodidkonzentration mittels UV-VIS-Extinktionsspektroskopie zu untersuchen, ohne dass die Kolloide sofort aggregieren.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Der durch die hohe Iodidkonzentration induzierte Prozess (Aggregation und Ostwaldreifung), der hier stattfindet, ist durch die hohe sterische Stabilität der monoAuNPis deutlich verzögert. Bei den diAuNPis ist die Reaktion noch langsamer (siehe Kap. 4.1.3.3.4).

Die Auftragung der Verschiebung des Maximums der Spektren gegen die Zeit gibt ein Indiz auf die Geschwindigkeit der Veränderungen, die im kolloidalen System in einer Iodidlösung stattfinden. In Abb. 4.34 ist ersichtlich, dass die Rotverschiebung des Maximums der Plasmonenbande bei zunehmender Iodidkonzentration schneller zunimmt. Diese Beobachtung deckt sich mit den bisherigen Ergebnissen der anderen Halogeniden: eine größer werdende Konzentration beschleunigt den Reaktionsverlauf.

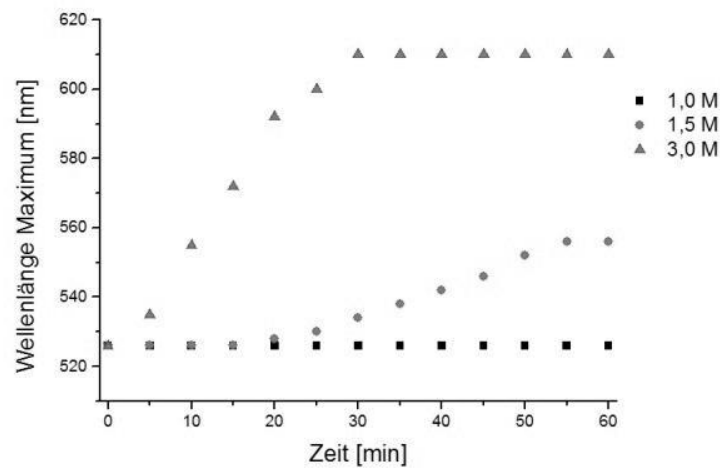


Abb. 4.34 Verschiebung des Maximums der Oberflächenplasmonenbande von monoAuNPis in unterschiedlich konzentrierten Iodidlösungen.

Die erhaltenen Ergebnisse (siehe Abb. 4.33 und Abb. 4.34) zeigen, dass die Reaktion von monoAuNPis mit Iodid im Vergleich zu Chlorid (siehe Kap. 4.1.3.1) und Bromid (siehe Kap.

4.1.3.2) schneller und intensiver verändern. Sie werfen gleichzeitig die Frage auf, weshalb im Spektrenverlauf die Intensität des Extinktionsmaximums zunächst zunimmt.

4.1.3.3.2 Reaktionsverlaufs von monoAuNPis in einem 2.0 M NaI-Medium

In Abb. 4.36 – 4.39 sind TEM-Aufnahmen gezeigt, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Iodidzugabe angefertigt wurden, und die dazugehörigen UV-VIS-Extinktionsspektren in Abb. 4.35. Im UV-VIS-Extinktionsspektrum verändern sich die Intensität und die Position des Maximums und die Halbwertsbreite der Plasmonenbande.

Analog zu den Graphen in Abb. 4.33-B steigt zunächst die Intensität am Extinktionsmaximum (siehe Abb. 4.35-A) der monoAuNPis, in diesem Fall erst nach ca. 15 ± 2 min. Nach 30 ± 2 min ist sie am größten, danach fällt sie allmählich wieder ab. Das Maximum der Plasmonenbande verschiebt sich zwischen der 10. und 40. Minute rapide um ca. 70 nm zu größeren Wellenlängen und bleibt anschließend unverändert bei 606 ± 2 nm (siehe Abb. 4.35-E). Die Halbwertsbreite nimmt ab der 12 ± 2 min kontinuierlich zu (siehe Abb. 4.35-C), wobei die Intensität im höherwelligen Bereich ansteigt, während der Verlauf der Plasmonenbande im kürzerwelligen Bereich nahezu unverändert bleibt. Ab der 44 ± 2 min verläuft die Extinktion für $\lambda \geq 550$ nm annähernd parallel zur x-Achse.

Ein ähnliches UV-VIS-Extinktionsspektrum (parallel zur x-Achse ab $\lambda \geq 550$ nm) erhielten Liu *et al.* 1 min nach der Zugabe von 0,1 M NaI zu Glutaminsäure-stabilisierten Goldkolloiden (siehe Abb. 2.7-D).¹⁰⁰ Die hier verwendeten monovalenten thiolhaltigen PEG-Liganden weisen eine höhere Stabilität gegenüber Iodid auf und verzögern die Reaktionszeit von Iodid mit den Goldkolloiden.

Diese parallel eintretenden zeitlichen Effekte, die Zu- und Abnahme der Intensität am Extinktionsmaximum, dessen Verschiebung zu größeren Wellenlängen, die Zunahme der Extinktion bei größeren Wellenlängen, und die Änderung der Gesamtintensität (zwischen 400 und 850 nm) deren zeitabhängige Änderung eine Glockenform besitzt, führen zu einem charakteristischen Verlauf der einzelnen Spektren (siehe Abb. 4.35-D). Dabei nimmt die Gesamtintensität ab der 10 ± 2 Minute exponentiell zu, erreicht ihr Maximum nach 34 ± 2 min und fällt anschließend wieder exponentiell ab. Zunächst steigt die Gesamtintensität, weil die Intensität am Extinktionsmaximum steigt und die Halbwertsbreite größer wird. Anschließend nimmt die Extinktionsintensität insgesamt ab, da die Partikeln infolge von Aggregation zunehmend sedimentieren (siehe Abb. 4.35-A). In Abb. 4.35-F werden die verschiedenen Ansätze zur

Analyse der zeitabhängigen Änderung der Extinktionsspektren miteinander verglichen. Dabei wurden die Werte der jeweiligen Auswertungen auf ihren Anfangswert normiert und gegen die Zeit aufgetragen. Der Aggregationsfaktor (Berechnung siehe Kap. 4.1.3.1) sowie die Verschiebung des Maximums steigen ab der 12 ± 2 min bis zur 40 ± 2 Minute. Dabei ist die Steigung des Aggregationsfaktors im Vergleich zur Verschiebung des Maximums größer und spiegelt die Veränderungen im UV-VIS-Extinktionsspektrum besser wieder. Nachfolgend wird eine physikalische Erklärung des Verlaufs des UV-VIS-Extinktionsspektrums mithilfe der TEM-Aufnahmen präsentiert.

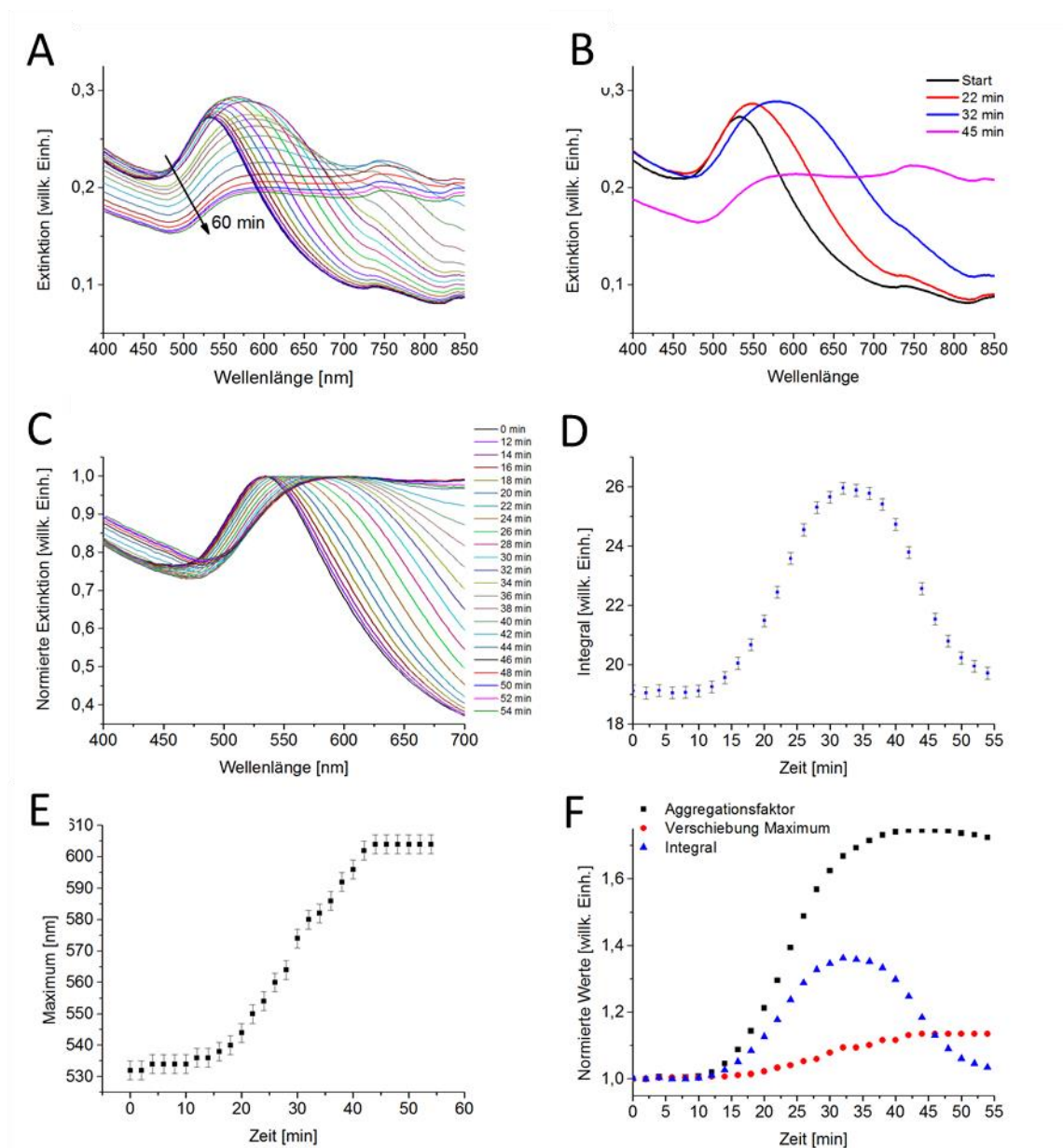


Abb. 4.35 (A) UV-VIS-Extinktionsspektren, die den Reaktionsverlauf der monoAuNPs in einem wässrigen 2 M NaI Medium bei 25 °C zeigen. (B) UV-VIS-Extinktionsspektren, die zu den Zeitpunkten aufgenommen sind, zu denen jeweils eine Probe für TEM entnommen wor-

den ist. (C) Auf das Maximum normierte UV-VIS-Extinktionsspektren. D) Gesamtintensität der einzelnen UV-VIS-Extinktionsspektren zwischen 400 und 850 nm und (E) Wellenlänge des Extinktionsmaximums, aufgetragen gegen die Zeit. (F) Aggregationsfaktor (schwarze Vierecke), Verschiebung des Maximums (rote Kreise) und Gesamtintensität der Spektren (blaue Dreiecke) aufgetragen gegen die Zeit. Der Übersicht halber wurden die Werte jeweils durch Division durch den Anfangswert normiert.

Nach 22 min wurde die erste Probe entnommen und mittels TEM anhand mehrerer Aufnahmen bildlich dargestellt (rote Kurve in Abb. 4.36). Eine Auswertung von 2283 Partikeln ergibt einen durchschnittlichen Durchmesser von 22 ± 19 nm (siehe Abb. 4.37). Dieser Wert ist allerdings unter Vorbehalt zu betrachten, denn eine genaue Abmessung der Aggregate ist schwierig, da die Abgrenzung der einzelnen Partikel nicht immer eindeutig ist (siehe Abb. 4.36-F). Neben zahlreichen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 6 ± 1 nm (siehe Abb. 4.36-B, C, D und Abb. 4.37), der in der Nähe des Durchmessers der Ausgangslösung von 5,5 nm liegt, sind zahlreiche Aggregate sichtbar (siehe Abb. 4.36-A, F). Vereinzelt liegen auch Aggregate vor, die aus mehreren Hundert Partikeln bestehen (Abb. 4.36-F). Die Verbreiterung der Plasmonenbande (siehe Abb. 4.35-B) tritt aufgrund der Bildung von Aggregaten, bei denen sich die Plasmonenbande der einzelnen Partikel koppeln und die Extinktion zu größeren Wellenlängen verschieben, sowie durch das Wachstum einiger Partikel auf. Die Kopplung mehrerer Partikel führt zu einer Zunahme der Stärke der Oszillation der longitudinalen Plasmonenbande und kann zu einer Zunahme der Intensität der Extinktion führen. Einen ähnlichen Effekt beobachteten Brousseau *et al.* bei der Bildung von AuNP-Dimeren und – Trimeren.²³⁵

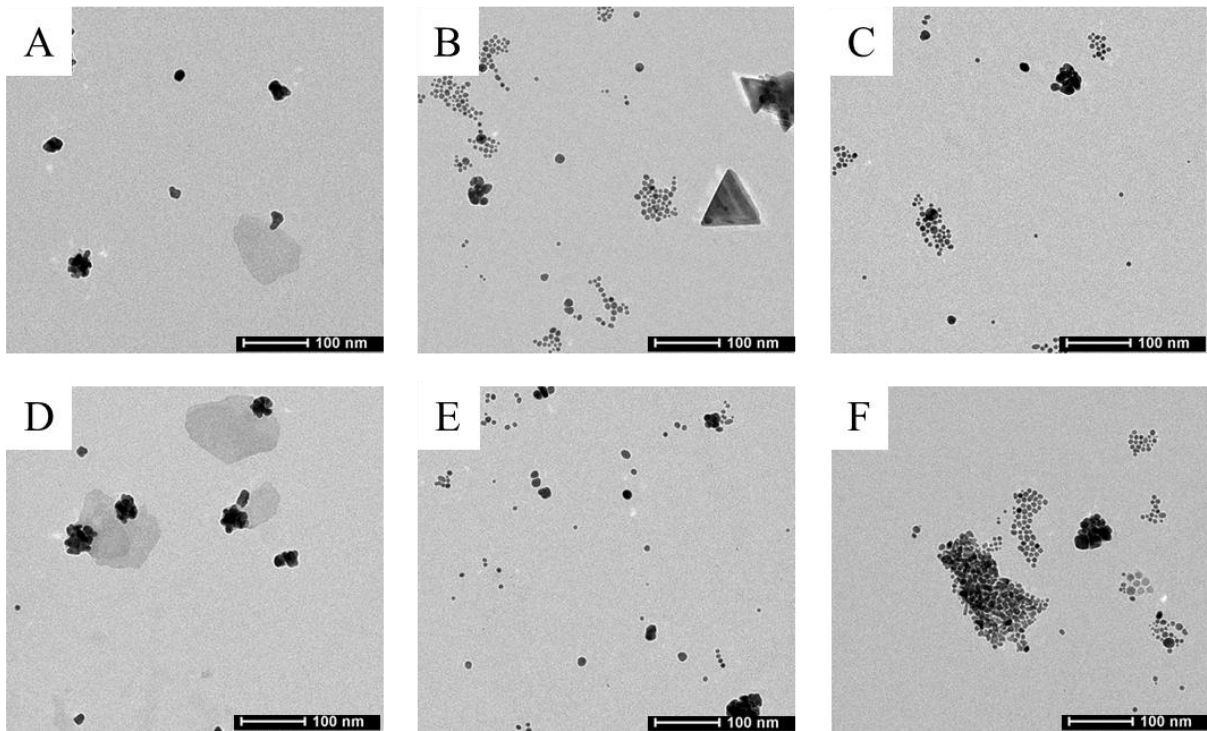


Abb. 4.36 Verschiedene TEM-Aufnahmen der Reaktion zwischen monoAuNPis in einer 2,0 M NaI-Lösung nach 22 min.

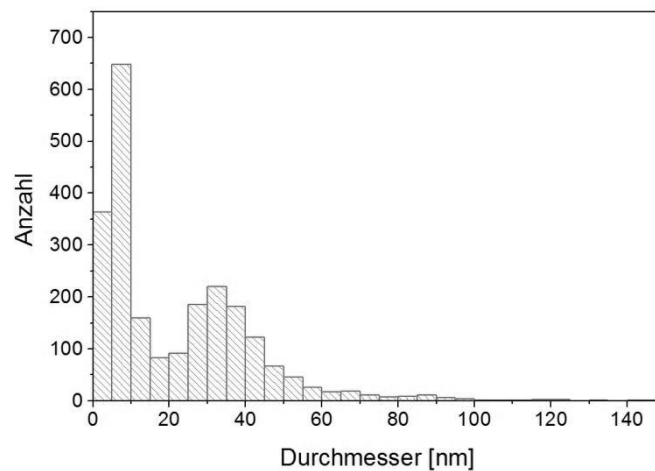


Abb. 4.37 Grafische Darstellung der Größenverteilung der monoAuNPis nach 22 min Reaktionszeit in einer 2,0 M NaI-Lösung (Auswertung von 2283 Partikeln). Aggregate, bei denen keine einzelnen AuNP sichtbar sind wurden als ganze Partikel gezählt.

Nach 32 min Reaktionszeit wurde eine weitere Probe entnommen (blaue Kurve in Abb. 4.38). In den TEM-Aufnahmen sind keine Aggregate mehr sichtbar. Neben zahlreichen Partikeln mit einer Größe zwischen 5 - 20 nm (siehe Abb. 4.39) sind große Nanopartikel bis zu 100 nm unterschiedlicher Morphologie sichtbar. Neben dreieckigen Prismen mit abgerundeten Kanten

(siehe Abb. 4.38-E, F) sind hexagonale Strukturen (Abb. 4.38-C, E) und Strukturen in Stäbchenform (Abb. 4.38-C) in der Reaktion nach 32 min entstanden. Die entstandenen, definierten, geometrischen Strukturen zeigen, dass Partikel über eine Ostwaldreifung entstanden sind. Die Bildung dieser Strukturen über einen Fusionsprozess ist äußerst unwahrscheinlich, da diese geometrischen Formen durch ein kontrolliertes Kristallwachstum entstehen. Aus der Literatur ist zudem bekannt, dass der Zusatz von Iodid bei der Synthese von AuNP mit anisotropen Morphologien eine entscheidende Rolle spielt.^{116, 124}

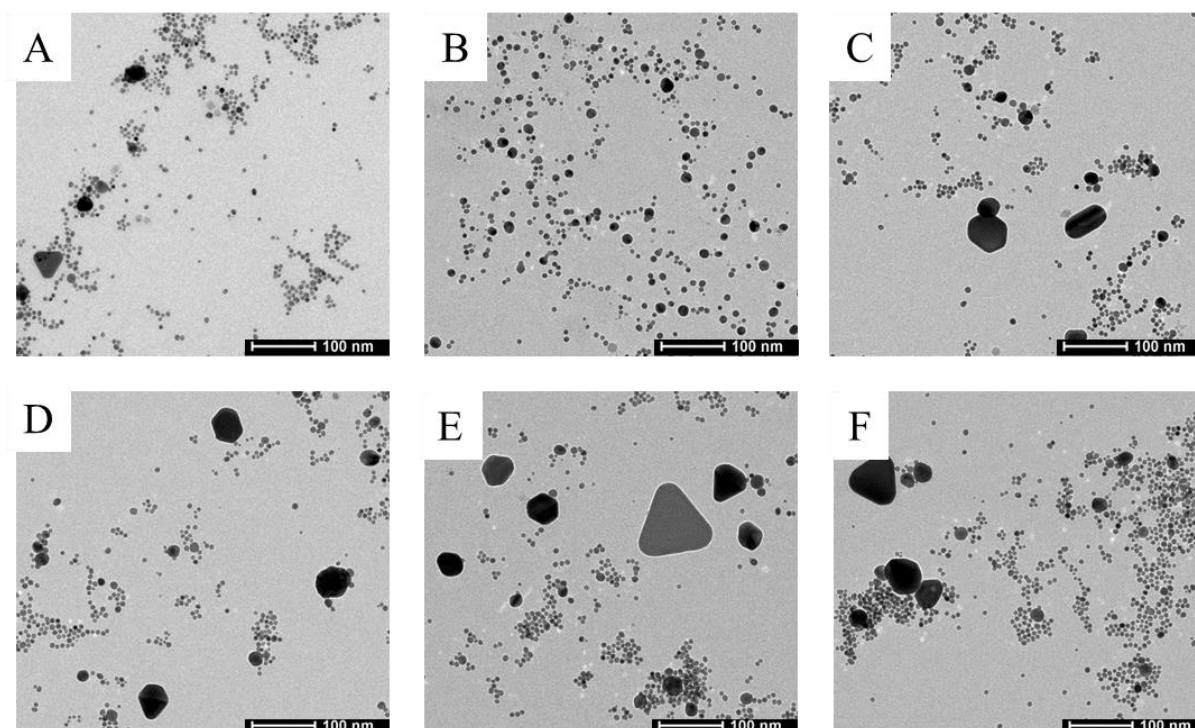


Abb. 4.38 Verschiedene TEM-Aufnahmen von monoAuNPis nach 32 min in einer 2,0 M NaI-Lösung.

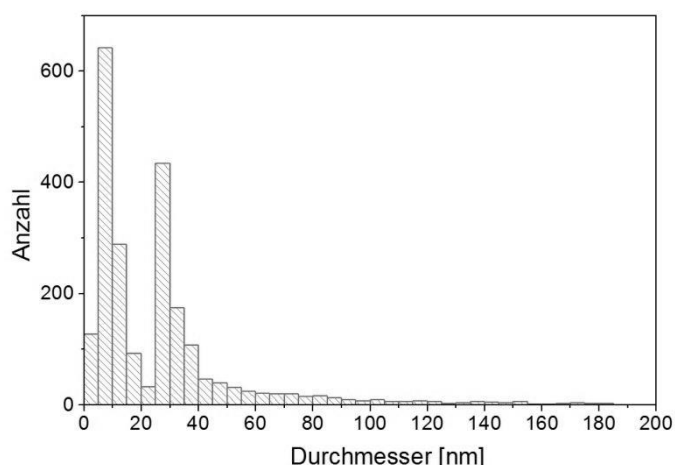


Abb. 4.39 Grafische Darstellung der Größenverteilung der monoAuNPs nach 32 min Reaktionszeit in einer 2,0 M NaI-Lösung (Auswertung von 2226 Partikeln).

Nach 45 min (rosafarbene Kurve in Abb. 4.36) hat sich der durchschnittliche Durchmesser der Partikel auf 50 ± 48 nm erhöht (siehe Abb. 4.40 und Abb. 4.41). Das Wachstum der Goldkolloide schreitet weiter voran, und in der Dispersion werden Partikel aller Größen zwischen 1 und 300 nm beobachtet. Große Partikel dieser Dispersion zeigen am häufigsten eine hexagonale Morphologie (siehe Abb. 4.40-D), gefolgt von dreieckigen Prismen- (Abb. 4.40-D,E) und Stäbchenformen (Abb. 4.40-F). Daneben werden weiterhin zahlreiche (siehe Abb. 4.40-A, C und Abb. 4.41) kleinere Partikel mit annähernd sphärischer Morphologie beobachtet.

Die Ostwaldreifung führt zur Bildung großer Partikel. Chemisorbiertes Iodid an der (100)-Ebene begünstigt vermutlich das Wachstum in die anderen Ebenen und führt so zur Bildung anisotroper Nanopartikel. Das Extinktionsspektrum wird einerseits durch Streuungseffekte verändert, die durch wachsende Partikel eine größere Rolle spielen (siehe Kap. 2.2.1.1), andererseits durch Absorptionsbanden der anisotropen Partikel (siehe Kap. 2.2.1.4.1 und 2.2.1.4.2), die bei höheren Wellenlängen vorkommen (siehe Abb. 4.35). Sowohl die Extinktionsspektren von Goldnanostäbchen (siehe Abb. 2.9 in Kap. 2.2.1.4.1) sowie von dreieckigen Goldnanoprismen (siehe Abb. 2.10 in Kap. 2.2.1.4.2) unterscheiden sich von denen der sphärischen Goldnanopartikel durch das Auftreten von Banden im höherwelligen Bereich, welche physikalisch durch Quadrupolmoden oder Moden noch höherer Ordnung hervorgerufen werden (siehe Kap. 2.2.1.4).^{113, 117, 123} Durch eine Überlagerung der Absorptionen und der Streuungseffekte aller Nanopartikel entsteht das beobachtete Extinktionsspektrum (siehe Abb.

4.36). Eine genaue Berechnung des Beitrags der einzelnen Partikel zur Gesamtextinktion ist durch die große Anzahl an unterschiedlichen Partikelgrößen und -formen erschwert.

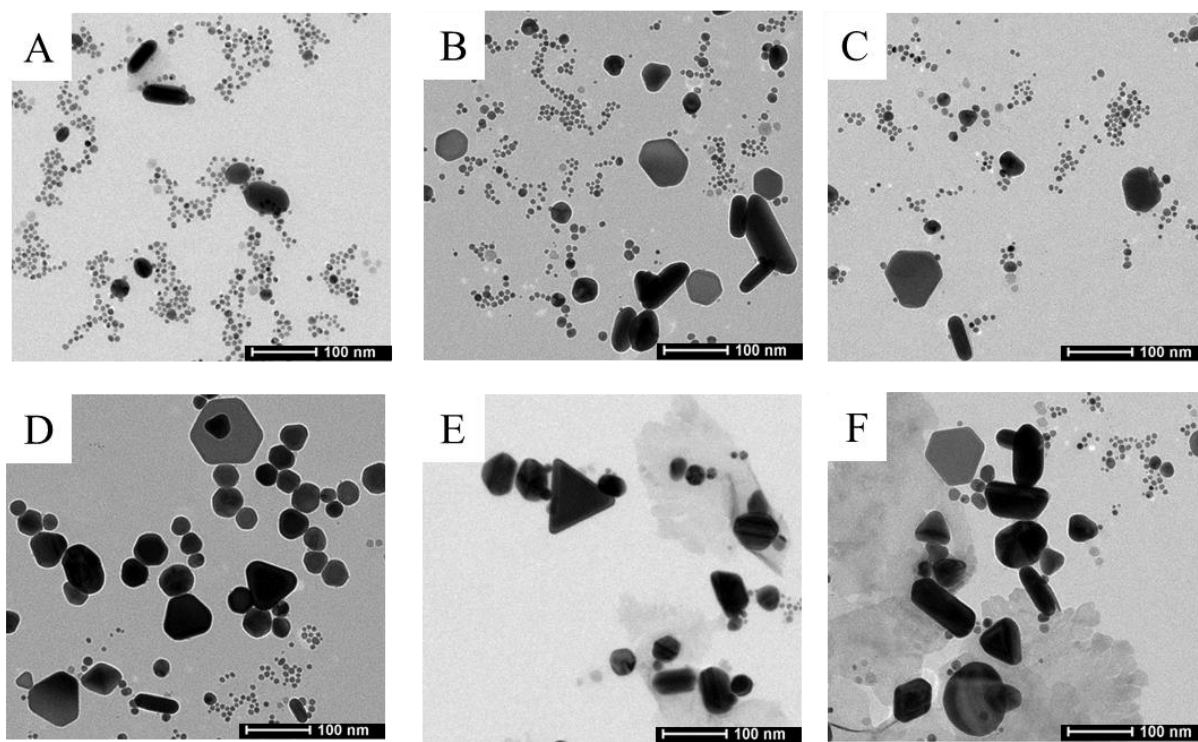


Abb. 4.40 Verschiedene TEM-Aufnahmen von monoAuNPis nach 45 min in einer 2,0 M NaI-Lösung.

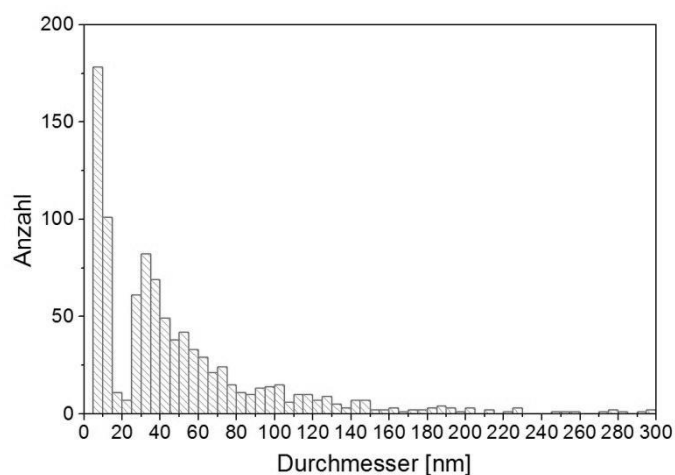


Abb. 4.41 Grafische Darstellung der Größenverteilung der monoAuNPis nach 45 min Reaktionszeit in einer 2,0 M NaI-Lösung (Auswertung von 929 Partikeln).

In Abb. 4.42 ist der Verlauf des durchschnittlichen Durchmessers der monoAuNPis in einer 2,0 M NaI-Lösung dargestellt. Deutlich zu erkennen ist das der durchschnittliche Durchmesser kontinuierlich zunimmt. Dabei steigt auch die Polydispersität der Kolloide in der Abbildung als Fehlerbalken dargestellt.

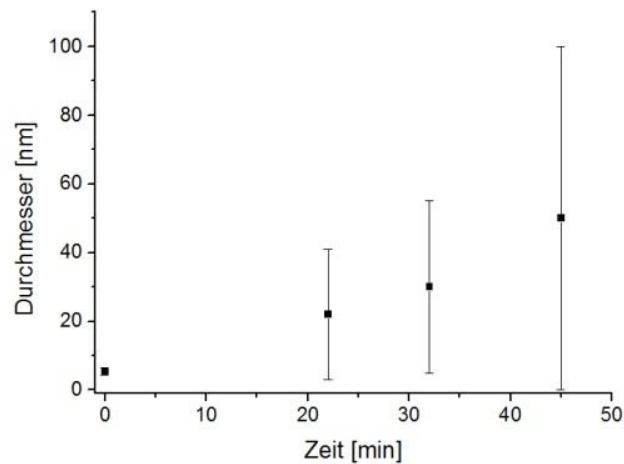


Abb. 4.42 Grafische Darstellung der Veränderung des durchschnittlichen Durchmessers von monoAuNPis in einer 2,0 M NaI-Lösung.

Während Abb. 4.42 eine Erklärung für die Verbreiterung der Extinktionsspektren liefert ist eine nachweisbare Erklärung für die Steigerung der Extinktionsintensität mit den bisherigen Ergebnissen noch nicht möglich. Mehrere Ergebnisse aus der Literatur, die im Folgenden besprochen werden, deuten allerdings darauf hin, dass chemisorbierte Iodverbindungen (Iodid, Iod und Triiodid) auf der Oberfläche der AuNP, zu einer Veränderung (in diesem Fall eine Steigerung) der Extinktion der AuNP führt.

- Cheng *et al.* beschrieben die Reaktion von Kaliumiodid mit 12 nm großen Citrat-stabilisierten Goldnanopartikeln, die als Monolage auf einem ITO-beschichtetem Glas adsorbiert sind. Die untersuchte Monolage zeigte ein charakteristisches Voltammogramm einer Desorption und Oxidation von Iodid zu Iodat, nachdem 1 mM KI-Lösung hinzugegeben wurde.¹⁰¹ Nach Cheng *et al.* werden die AuNP durch die stattfindende Reaktion ($I^- - e^- \rightarrow I_{(adsorbed)} + e^-$) „energetisch aufgeladen“.¹⁰¹ Dieser Fünf-Elektronen Prozess (Oxidation von Iodid zu Iodat) wurde auch bei elektrochemischen Messungen von Iodid auf festem Gold beschrieben.^{107, 236} Lorenz *et al.* zeigten, dass die Bildung einer chemischen Bindung während der Adsorption von Iodid auf die Goldoberfläche

zu einer Umverteilung der Elektronendichte führt.²³⁷ Nach Anson *et al.* liegt die Ursache der elektronischen Umverteilung an der Goldoberfläche und einer parallel (zu der Oxidation von Iodid) stattfindenden Oxidation der Goldelektrode.²³⁶ Templeton *et al.* zeigten, dass die elektrolytische Aufladung von 5,2 nm großen AuNP ins Positive zu einer Rotverschiebung der Oberflächenplasmonenbande um bis zu 9 nm und eine Zunahme der Intensität der Extinktion zur Folge hat.²³⁸ Eine Erklärung für diese Beobachtung konnten die Autoren nicht liefern.

- Möglich ist auch, dass durch die Adsorption von Iodverbindungen auf die Goldoberfläche der AuNP ein Elektronentransfer stattfindet, analog zu einem Charge-Transfer-Komplex. Einen vergleichbaren Effekt konnten Du *et al.* bei Silbernanopartikeln (AgNP), nach der Zugabe von Pyridin, zeigen.²³⁹ Durch die Zugabe von Pyridin entstehen (durch die Bildung von Charge-Transfer-Komplexen) neue Extinktionsbanden. Du *et al.* untersuchten auch den Einfluss von Halogeniden in geringen Mengen (0,01 M) auf die Adsorption von AgNP, konnten hier allerdings keinen Elektronentransfer feststellen. In dem hier untersuchten System werden die AuNP einer erheblich größeren Iodidkonzentration ausgesetzt, bei der auch die Konzentration an Iod und Triiodid (siehe Kap. 4.1.3.3), die in einem Gleichgewicht vorliegen, erhöht ist. Die Bildung von Charge-Transfer-Komplexen zwischen den AuNP und den Iodverbindungen könnte neue Extinktionsbanden verursachen, welche durch Überlagerung zu bereits bestehenden Extinktionsbanden zu einer Intensitätserhöhung führt. Im Vergleich zu einem molekularen Komplex, sind in Nanopartikeln mehr elektronische Zustände erlaubt und ein Elektronentransfer von dem Iodid zum AuNP kann in diesem delokalisiert werden, so dass die Rückreaktion verzögert wird. An Titandioxidnanopartikeln konnte dieser Elektronentransfer nachgewiesen werden,²⁴⁰ für AuNP sind bisher keine Experimente in diese Richtung gemacht worden.

Weitere Reaktionen die in dem untersuchten System stattfinden können und Effekte auf das Extinktionsspektrum besitzen wurden ebenfalls getestet (siehe Abb. 4.43). Gelöstes Iod in Wasser absorbiert bei 500 nm und Triiodid bei 360 nm. Die Adsorption von Iod überlagert sich mit der des kolloidalen Gold. Während den Stabilitätsmessungen (siehe Abb. 4.35) wurde (aufgrund von technischen Problemen des Spektrometers) der Messbereich auf 400 - 850 nm begrenzt. Deshalb konnte die mögliche Entstehung von Triiodid nicht detektiert werden. Allerdings zeigten Nachmessungen von alten Proben (monoAuNPis in 2,0 M NaI-Lösung nach 2 Monaten) eine Extinktionsbande bei 350 nm und weisen auf die Bildung von Triiodid

hin (siehe Abb. 4.43). Weiterhin könnte in der Lösung vorhandenes Triiodid mit den abgelösten Thiolliganden Komplexe bilden (möglich wäre auch eine Reaktion des Triiodids mit den Liganden auf der Goldoberfläche). Ein UV-VIS-Extinktionsspektrum dieser Verbindung (Triiodid + Thiolligand) zeigte lediglich eine schwache Extinktion im Bereich zwischen 350 - 700 nm (siehe Abb. 4.43). Diese Experimente konnten zeigen, dass die Steigerung der Extinktionsintensität der Goldnanopartikel in NaI-Lösungen nicht durch die überlagerte Extinktion von gelösten Iodverbindungen hervorgerufen wird.

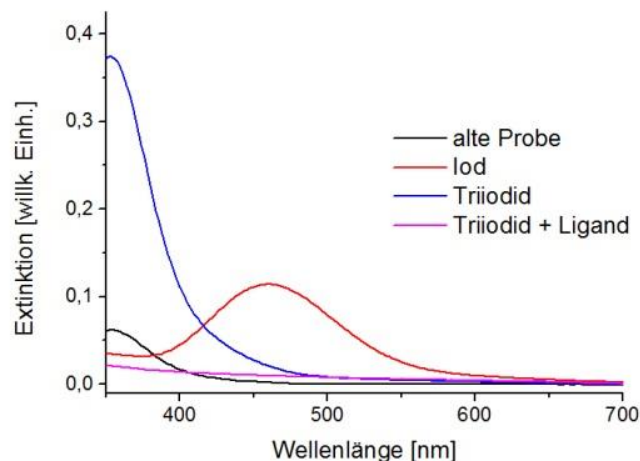


Abb. 4.43 UV-VIS-Extinktionsspektren von Iod (5 mM), Triiodid (10 mM), Triiodid (10 mM) zusammen mit dem Monothiolliganden (1 mM) und einer alten Probe (monoAuNPs in einer 2,0 M NaI-Lösung nach 2 Monaten) jeweils in Wasser gelöst.

Die Ergebnisse der Reaktion zwischen monoAuNPs in einer 2 M NaI-Lösung werden nachfolgend zusammengefasst. Während des Reaktionsverlaufs wachsen die Nanopartikel von anfangs 5,5 nm großen, nahezu sphärischen Partikeln zu 50 ± 50 nm großer Partikeln mit unterschiedlichen Morphologien heran. Während dieses Prozesses nimmt die Intensität des Extinktionsmaximums der Reaktionslösung bis zur 30. Minute zu und fällt anschließend ab. Dabei verbreitert sich die Halbwertsbreite der Plasmonenbande durch die Zunahme der Extinktion bei größeren Wellenlängen.

Dies kann mit folgendem Modell erklärt werden: Zunächst verdrängt das Iodid die Liganden auf der Oberfläche der AuNP und verringert dadurch die kolloidale Stabilität der Goldkerne, da das Iodid keinen sterischen Schutz bietet und ein möglicher elektrostatischer Schutz der absorbierten Iodide durch die hohe Ionenstärke in der Lösung nicht gegeben ist. Die Chemisorption der Iodide auf der Goldoberfläche gibt eine mögliche Erklärung für die Intensitäts-

steigerung des Extinktionsmaximums im UV-VIS-Extinktionsspektrum. Demnach führt die Oxidation der Iodide auf der NP-Oberfläche¹⁰¹ oder ein Charge-Transfer-Übergang zu einer Aufladung der Goldnanopartikelkerne, wodurch sich die Extinktion der Partikel erhöht.²³⁸

In der Reaktionslösung könne aufgrund der Verdrängung der ThiolPEG-Liganden durch das Iodid zunächst drei Prozesse parallel stattfinden: Aggregation, Fusion und Ostwaldreifung. Eine Aggregation und eine Ostwaldreifung können anhand von TEM-Auswertungen gezeigt werden. Gleichzeitig zeigen die TEM-Aufnahmen zwischen allen Zeitpunkten (siehe Abb. 4.36 bis Abb. 4.40) trigonale, hexagonale und stäbchenartige Goldstrukturen, die ein kontrolliertes Kristallwachstum voraussetzten und die stattfindende Ostwaldreifung demonstrieren. Die durchschnittliche Größe der Partikel nimmt dabei stetig zu.

Das Iodid beeinflusst maßgeblich die Bildung anisotroper Partikelmorphologien. Der genaue Mechanismus ist dabei noch nicht vollständig bekannt und hängt stark von den übrigen Reaktionsparametern ab (siehe Kap. 2.2.1.4.3).^{101, 105-106, 116, 124-125} Nach Lofton *et al.* führt das Kristallwachstum an Zwillingsstrukturen zur Bildung von anisotropen Partikelmorphologien.¹²⁴ HR-TEM-Aufnahmen der Ausgangsdispersion zeigen, dass sich unter den Kolloiden Nanopartikel mit diesen Zwillingsstrukturen befinden (siehe Abb. 4.44).

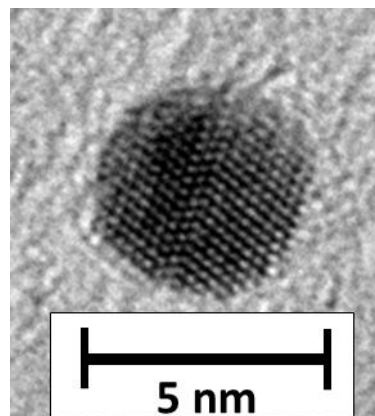


Abb. 4.44 HR-TEM-Aufnahme eines ca. 5 nm großen monoAuNPis mit einer Zwillingsstruktur.

Nach Ha *et al.* hemmt die Adsorption von Iodid auf der (111)-Ebene von AuNP das weitere Wachstum in diese Richtung und führt zur Bildung von trigonalen Nanoprismen, bei denen die großen dreieckigen Flächen aus den (111)-Ebenen bestehen.¹²⁵ Dieses Ergebnis wird von Millstone *et al.* bestärkt,¹¹⁶ die bei der CTAB-Synthese mit Iodidzusätzen feststellten, dass

lediglich bei den trigonalen Nanoprismen Iodid auf der Goldoberfläche mittels XPS gefunden wurde, während bei Nanostäbchen und Nanosphären kein Iodid nachweisbar war.

Der Reaktionsmechanismus, für die Reaktion zwischen Kaliumiodid und 12 nm großen, Citrat-stabilisierten Goldkolloiden (siehe Kap. 2.2.1.4.3)¹⁰¹ den Cheng *et al.* aufgestellt haben, weist Parallelen zu den hier untersuchten monoAuNPis in einer 2 M NaBr-Lösung auf. Bei beiden Prozessen treten eine Ostwaldreifung und eine Fusion der Partikel auf. Cheng *et al.* zeigten, dass sich anisotrope Morphologien (Nanostäbe und Nanowürfel) ab einer bestimmten Iodidkonzentration (für 1 mL AuNP (3,88 nM) sind es 60 µl 0,2 M KI-Lösung) bilden. Bei geringeren Iodidkonzentrationen wurde zwar ein Wachstum der Goldpartikel beobachtet, dabei bildeten sich allerdings annähernd sphärische Partikel. Singh *et al.* erhielten durch die Reaktion Octadecylamin-funktionalisierter AuNP mit 0,1 mM N-Iodsuccinimid ähnliche Partikelmorphologien (siehe Abb. 2.8-C) wie Cheng *et al.* bei niedrigen Iodidkonzentrationen.¹⁰⁵ Diese Ergebnisse zeigen, dass die Iodidkonzentration eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Goldnanostäben und anderen anisotropen Goldnanopartikeln spielt.

Verglichen mit den hier verwendeten Partikeln mit ThiolPEG-Liganden besitzen die jeweiligen AuNP aus der Literatur sterisch weniger anspruchsvolle Liganden zur Stabilisierung gegenüber Iodid und reagieren bereits bei niedrigen Salzkonzentrationen. Die sterisch anspruchsvollen ThiolPEG-Liganden erlauben hingegen das Verhalten von Goldkolloiden in hohen Iodidkonzentrationen zu untersuchen. Diese Untersuchung sind von bedeutendem Interesse für ein besseres Verständnis über die Wechselwirkung von kolloidalem Gold mit Iodid. Wichtig ist das Verständnis dieser Wechselwirkung bei der Synthese von anisotropen Goldnanopartikeln (siehe Kap. 2.2.1.4.1) und auch für biomedizinische Anwendungen, da Iodid auch im menschlichen Körper vorkommt.

4.1.3.3.3 Temperaturabhängigkeit der Reaktion der monoAuNPis mit NaI

Die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Iodid (1,25 M Lösung) und den monoAuNPis wurde bei drei unterschiedlichen Temperaturen mittels Extinktionsspektroskopie (5 min Intervalle) verfolgt. In Abb. 4.45-A-C sind die UV-VIS-Extinktionsspektren bei 35 °C, 25 °C und 15 °C dargestellt. Um die Veränderung der Form besser nachzuvollziehen werden in den Abb. 4.45-D-F die jeweiligen auf das Maximum normierten Spektren präsentiert.

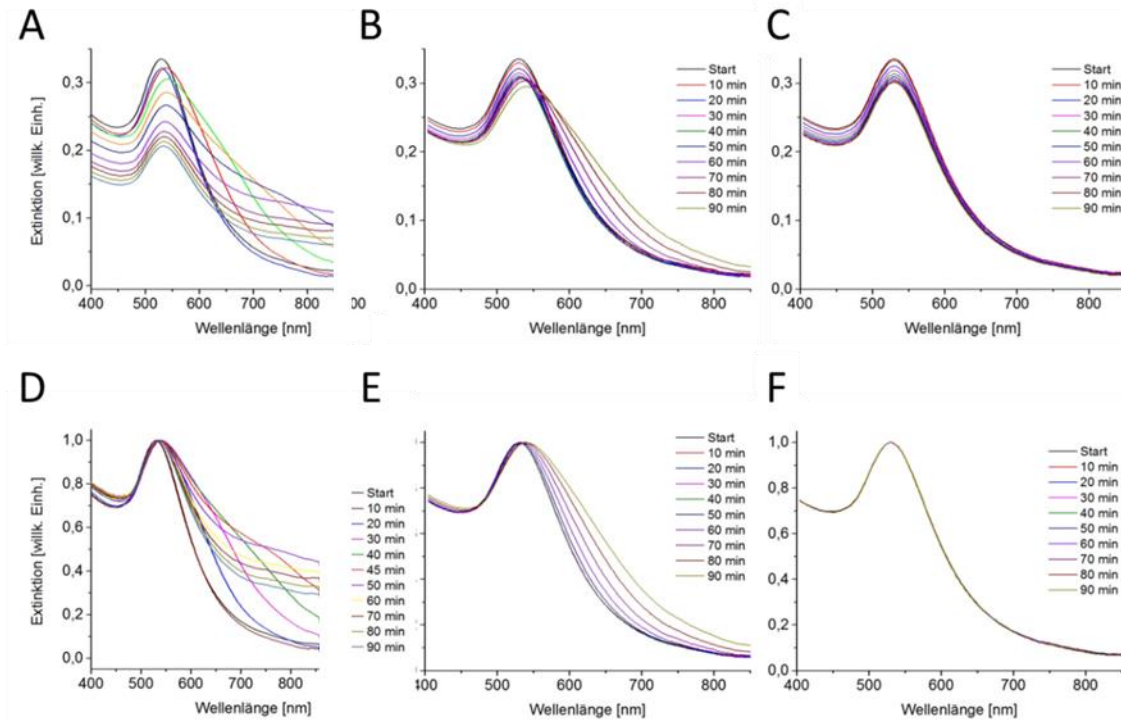


Abb. 4.45 UV-VIS-Extinktionsspektren des Aggregationsverlaufs von monoAuNPis in einer 1,25 M NaI-Lösung bei (A) 35 °C, (B) 25 °C und (C) 15 °C. Eine Normierung auf dem Maximum der Spektren zeigt die Veränderung der Form der Plasmonenbande ohne den eintretenden Intensitätsverlust. (D), (E) und (F) sind die jeweiligen normierten Spektren von (A), (B) und (C).

Dabei zeigte sich, dass die Rotverschiebung der Spektren mit gleichzeitiger Gesamtintensitätserhöhung ab einer bestimmten Temperatur beginnt. Bei 15 °C wurde lediglich ein Intensitätsverlust der Spektren beobachtet. Bei 25 °C beginnt eine rapide Verbreiterung der Plasmonenbande nach 45 min, während bei 35 °C diese bereits nach 15 min deutlich intensiver eintritt. In Abb. 4.46 ist dieser Zusammenhang schematisch in Form des Aggregationsfaktors dargestellt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass neben dem Aggregationsprozess auch eine Ostwaldreifung stattfindet (vor allem bei 35 °C), welche ebenfalls das Extinktionsspektrum beeinflusst. Korrekter wäre in diesem Zusammenhang der Begriff „Veränderungsfaktor“, der Übersichtlicher wird trotzdem der Begriff Aggregationsfaktor verwendet. Wahrscheinlich ist der Ostwaldreifungsprozess auch dafür verantwortlich, dass sich die Aggregationsverläufe zwischen 25 °C und 35 °C deutlich voneinander unterscheiden. Während bei 25 °C erst nach 45 min eine langsame Erhöhung des Aggregationsfaktors eintritt, tritt bei 35 °C bereits nach 10 min eine rapide Steigerung auf, welche nach ca. 30 min abklingt. Das deutet darauf hin,

dass bei 35 °C durch eine Ostwaldreifung große anisotrope Goldpartikel entstanden sind, die in den höherwelligen Bereich absorbieren und dadurch den Aggregationsfaktor steigern.

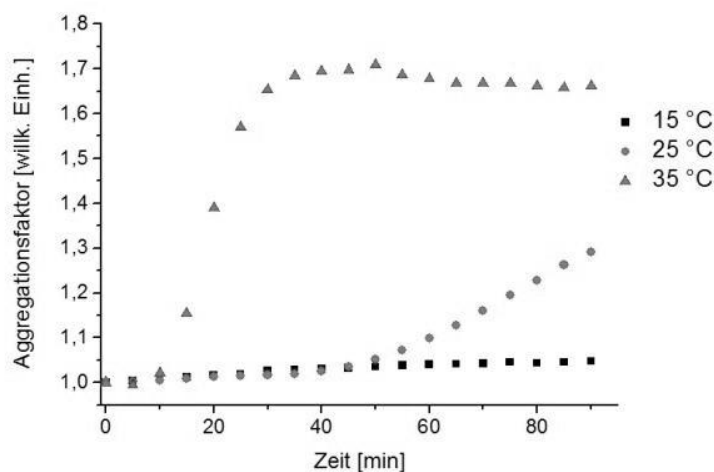


Abb. 4.46 Aggregationsfaktor für monoAuNPs in einer 1,25 M NaI-Lösung bei 15 °C, 25 °C und 35 °C.

Die Gründe der starken Temperaturabhängigkeit der Reaktion von monoAuNPs mit hochkonzentrierten Iodidlösungen sind analog zu denen der Reaktion mit hochkonzentrierten Bromidlösungen (siehe Kap. 4.1.3.2) vermutlich kinetischer Natur. Bei einer Temperaturerhöhung wird der Austausch von monovalenten Liganden durch Iodid beschleunigt.²⁴¹ Das Heranwachsen anisotroper Partikel zeigt, dass eine Ostwaldreifung stattfindet, die ebenfalls durch erhöhte Temperaturen beschleunigt wird.²²³

4.1.3.3.4 Reaktion von Iodid mit diAuNPs

DiAuNPs zeigen eine erheblich gesteigerte Stabilität in Lösungen mit hohen Iodidkonzentrationen im Vergleich zu monovalent geschützten Kolloiden. Die UV-VIS-Extinktionsspektren der diAuNPs zeigen einen anderen Verlauf der zeitlichen Änderung als die der monovalent geschützten. In Abb. 4.47 A-C werden drei Serien von Spektren gezeigt, die bei unterschiedlichen NaI-Konzentrationen (1,5 M, 3,0 M und 4,5 M) gemessen wurden, und in Abb. 4.47 D, F werden die dazugehörigen normierten Spektren dargestellt. Die Intensität des Maximums verringert sich während der ersten 90 min. Dabei nimmt die Intensität bei steigender Iodid-

konzentration stärker ab (Abb. 4.47 A-C). Ebenfalls nimmt die Verbreiterung der Plasmonenbande innerhalb dieses Zeitfensters mit steigender Iodidkonzentration zu (Abb. 4.47 B-D).

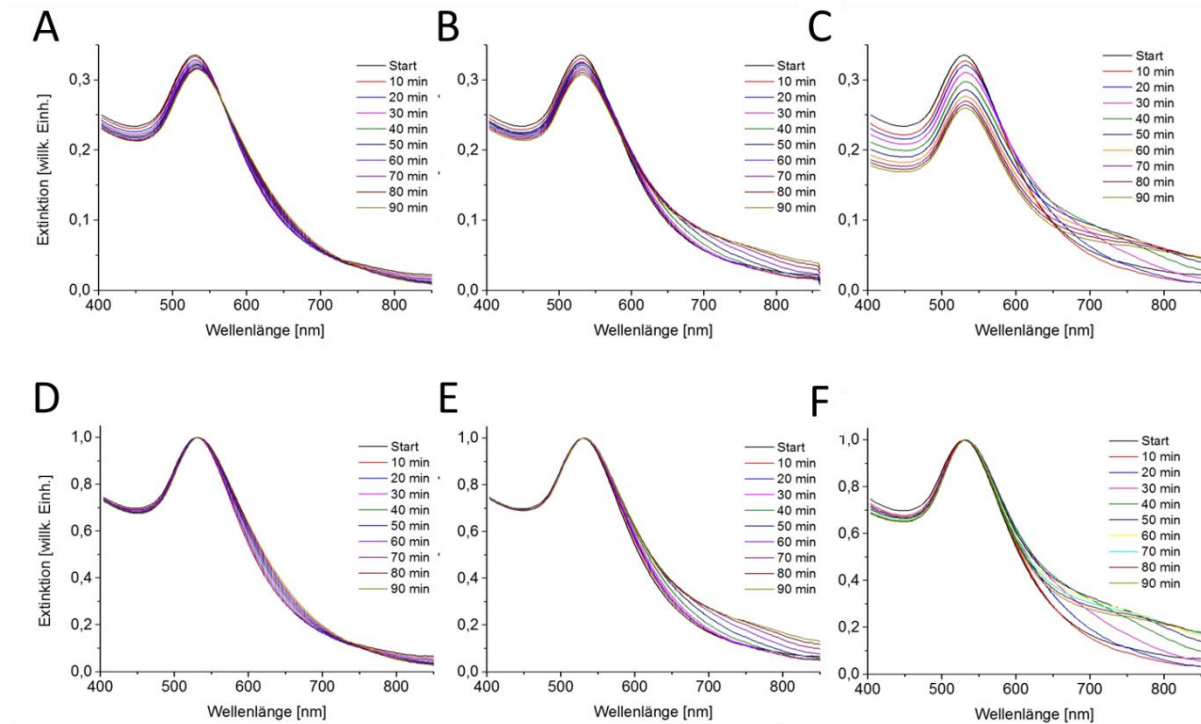


Abb. 4.47 UV-VIS-Extinktionsspektren, die den Reaktionsverlauf von diAuNPis bei Raumtemperatur in (A) 1,5 M, (B) 3,0 M und (C) 4,5 M NaI-Lösung demonstrieren. Die Abb. (D), (E) und (F) sind jeweils die auf eine maximale Intensität von 1 normierten Spektren aus Abb. (A), (B) und (C).

In Abb. 4.48 ist eine TEM-Aufnahme von diAuNPis in einer 3,0 M NaI-Lösung nach 90 min Reaktion bei einer Temperatur von 35 °C gezeigt. Eine Auswertung der Größenverteilung ergibt einen durchschnittlichen Durchmesser von $6,7 \pm 1,3$ nm, welcher innerhalb der Messgenauigkeit mit dem Ausgangsdurchmesser von $5,5 \pm 0,5$ nm übereinstimmt. Die TEM-Aufnahmen zu früheren Zeitpunkten sind mit denen der Ausgangslösung nahezu identisch und werden deshalb hier nicht gezeigt.

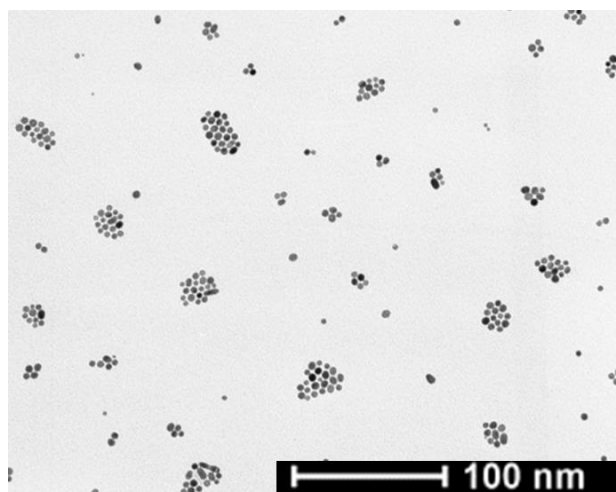


Abb. 4.48 TEM-Aufnahme von diAuNPis nach 90 min Reaktion in einer 3,0 M NaI-Lösung bei 35 °C.

Ein Vergleich der zeitlichen Änderung der monoAuNPis (siehe Abb. 4.33) und diAuNPis (Abb. 4.47 B) in einer 3,0 M NaI-Lösung zeigt deutlich, dass die monoAuNPis eine erheblich schwächere chemische Stabilität gegenüber Iodid aufweisen als die diAuNPis. Die großen Veränderungen im UV-VIS-Extinktionsspektrum der ThiolPEG-stabilisierten Kolloide (siehe Abb. 4.33) zeigen, dass die Schutzschicht der ThiolPEG-Liganden durch das Iodid innerhalb weniger Minuten verdrängt wird und dies zu den Aggregations- und ggf. Fusionsprozessen führt, die in Kapitel 4.1.3.3.2 näher erläutert werden. Die Abschirmung durch die DithiolPEG-Liganden verlangsamt einen Austausch gegen Iodid. Dadurch wird im Spektrum keine Erhöhung der Intensität des Extinktionsmaximums innerhalb von 90 min beobachtet, und die Verbreiterung der Plasmonenbande ist im Vergleich zu den monoAuNPis minimal.

Die Steigerung der kolloidalen Stabilität in hochkonzentrierten Iodidlösungen durch eine weitere Thiolgruppe pro Ligand deckt sich mit den Ergebnissen, die in den vorherigen Abschnitten (Kap. 4.1.3.1 und 4.1.3.2) für die Versuche mit den homologen Elementen Chlor und Brom erhalten wurden.

4.1.3.4 ICP-OES-Auswertung

In den hier untersuchten Systemen reagieren Halogenide mit sphärischen AuNP, die mit ThiolPEG-Liganden funktionalisiert sind, durch die Thiolgruppe eine starke Bindung zur Goldoberfläche besitzen und durch die langen PEG-Ketten einen sterischen Schutz gegen Aggregation bieten. Um die nativen ThiolPEG-Liganden zu verdrängen, müssen die Halo-

genide durch die PEG-Schicht diffundieren und die Thiole, die die Oberfläche dicht belegen, substituieren.^{100, 121}

Die Ergebnisse zeigen, dass die Halogenide mit steigender Ordnungszahl stärker mit den ThiolPEG-geschützten Kolloiden reagieren. Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur für die Reaktion zwischen Halogeniden und elektrostatisch stabilisierten Kolloiden beschrieben worden.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ ICP-OES-Messungen bestätigen die Annahme, dass die nativen ThiolPEG-Liganden von den Halogeniden verdrängt werden. Dazu wurden die monoAuNPis zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei der Reaktion in 2 M Halogenidlösungen mithilfe eines Zentrifugenfilters von der Salzlösung getrennt, um die Reaktion zu stoppen und die Menge an Thiolen, die an den Kolloiden verbleiben, zu ermitteln.²⁴²

ICP-OES-Messungen des Filtrats unterliegen großen Schwankungen, da die hohe Menge an Natrium zu Ionisationsinterferenzen führen.²⁴³ Allerdings konnte in den Filtraten aller Halogenide Gold detektiert werden, wobei die Menge an Gold vom Chlorid zum Iodid steigt, was anzeigt, dass das Iodid unter den Halogeniden am stärksten die monoAuNPis auflöst. Bei einer Blindmessung ohne Gold in 2 M Halogenidlösungen konnte kein Gold detektiert werden.

In Tabelle 4.3 sind die Au/S-Verhältnisse des vom Filtrat abgetrennten Feststoffes zusammengefasst. Das Verhältnis zwischen Gold und Schwefel für die Goldkolloide vor den Versuchen beträgt 2,9. Dieser Wert passt zu Ergebnissen von Hinterwirth et al., die den Zusammenhang zwischen der Ligandenlänge mit der Ligandendichte in Goldnanopartikelsystemen studierten, und die für 4 nm große AuNP mit HS-(PEG)₇-COOH-Liganden (Synthese der AuNP über einen Ligandenaustausch) einen Wert Au/S = 3 erhielten.²⁴⁴ In dieser Untersuchung und weiteren Studien wurde zudem festgestellt, dass die Ligandendichte bei größer werdenden Liganden abnimmt.²⁴⁵ Da die hier verwendeten monoAuNPis einen in etwa doppelt so langen Liganden aufweisen, ist der Wert von 2,9 vergleichsweise hoch und kann durch die Chloridfreie In-situ-Synthese erklärt werden (siehe Kap. 4.1.2).

Nach 2 h in einer 2 M Halogenidlösung steigt das Au/S-Verhältnis im Filtrat für Bromid und Iodid, während es bei Chlorid konstant bleibt (siehe Tabelle 4.3). Nach 48 h steigt das Au/S-Verhältnis bei Bromid weiter an, beim Chlorid bleibt es weiterhin konstant. Beim Iodid befindet sich zu diesem Zeitpunkt das komplette Gold im Filtrat, und eine Angabe des Verhältnisses für die Kolloide ist nicht mehr möglich. Diese Ergebnisse zeigen, dass mit steigender Ordnungszahl die Halogenide die Thiolliganden stärker verdrängen und gleichzeitig das Gold

stärker aus der Goldnanopartikeloberfläche durch Bildung von Halogenidkomplexen herauslösen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Stabilität der Goldhalogenidkomplexe, die vom Chlorid zum Iodid zunimmt (siehe Tabelle 2.2 in Kap. 2.2.1.3.3).

Tabelle 4.3 Berechnung des Au/S-Verhältnisses des vom Filtrat abgetrennten Feststoffes in unterschiedlichen Halogenidlösungen und Zeitpunkten durch ICP-OES-Messungen.

Probe	Au/S	
	2 h	48 h
monoAuNPis	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2
2 M I ⁻	4,5 ± 0,2	--
2 M Br ⁻	3,5 ± 0,2	5,0 ± 0,2
2 M Cl ⁻	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2

4.1.4 Stabilität gegenüber Dithiothreitol (DTT)

Die kolloidale Stabilität der *in situ* mit mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden funktionalisierten nackten Goldkolloide wurde gegenüber dem chelatisierenden Dithiothreitol (DTT) getestet. Ziel der Untersuchung war es, zum einen den Einfluss der *in-situ*-Funktionalisierung, die eine chloridfreie Synthese ermöglicht, auf die kolloidale Stabilität zu testen und mit Kolloiden, die über einen Ligandenaustausch synthetisiert wurden, zu vergleichen. Zum anderen sollten die mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Kolloide gegenüber den kleinen DTT-Molekülen zu schützen, miteinander verglichen werden. Die kleinen, chelatisierenden DTT-Moleküle (siehe Abb. 4.49) haben eine hohe Affinität zu Gold. Dies ermöglicht einen schnellen Austauschprozess mit der Schutzschicht der ThiolPEG-Liganden.¹⁹⁷ DTT ermöglicht weder eine wirksame sterische Stabilisierung, noch kann es als neutrales Molekül eine ausreichende Oberflächenladung erzeugen.

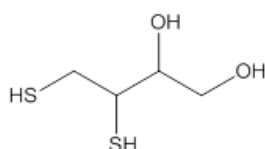


Abb. 4.49 Strukturformel von Dithiothreitol (DTT).

Zusätzlich wurde bei der Reaktion Natriumchlorid (400 mM) hinzugegeben, da dieses die Aggregation der unzureichend geschützten Teilchen beschleunigt. Die zeitabhängige Aggregation der Goldnanopartikel kann durch die Verfolgung der zeitlichen Änderungen der Extinktionsspektren, in Form einer Rotverschiebung und einer Absorptionsbandenverbreiterung beobachtet werden (siehe Abb. 4.50). Eine signifikante Aggregation der monoAuNPis in einer 400 mM NaCl und 1 M DTT-Lösung wurde bereits nach 20 min beobachtet. Der Aggregationsfaktor R (siehe Kap. 4.1.3.1) steigt kontinuierlich bis zur vollständigen Aggregation der Partikel nach ca. 100 min (siehe Abb. 4.51-C, D). Deshalb sind in den Graphen Abb. 4.51-C, D nach 100 min keine weiteren Daten für monoAuNPis dargestellt.

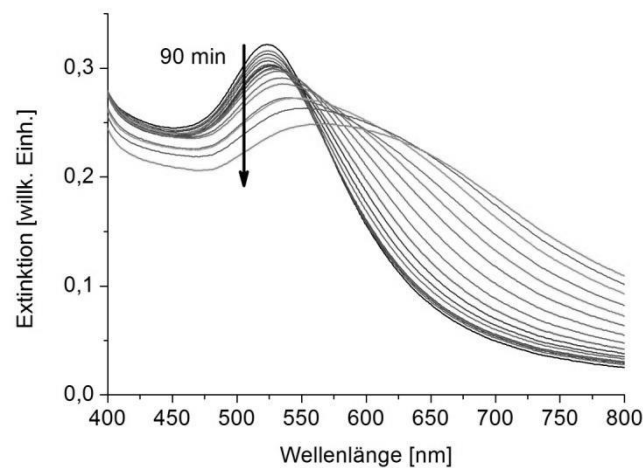


Abb. 4.50 Verlauf der Aggregation der monoAuNPis in einer 400 mM NaCl und 1 M DTT-Lösung. Die Oberflächenplasmonenbande verbreitert sich und die Intensität nimmt ab.

Mei *et al.* beobachteten für monoAuNPis etwa denselben zeitabhängigen Anstieg von R unter ähnlichen Bedingungen innerhalb der ersten 60 min.⁴ DiAuNPis zeigen eine leichte Aggregation nach 90 min, aber das Ausmaß dieses Prozesses ist wesentlich geringer als im Falle der monoAuNPis (siehe Abb. 4.51-A). In Abb. 4.51-D ist ersichtlich, dass der Aggregationsfaktor bei den diAuNPis von der 90 min zur 6 h kontinuierlich ansteigt, bis die Probe vollständig aggregiert ist. Im Gegensatz dazu ist bei den literaturbekannten DiAuNPis innerhalb von 60 min eine starke Abnahme der Oberflächenplasmonenbande zu beobachten.¹⁷ TriAuNPis besitzen die höchste Stabilität gegen einen DTT-Austausch und zeigen auch nach 90 min kein Anzeichen von Aggregation (siehe Abb. 4.51-C). Die Extinktionsspektren dieser Partikel

blieben während der ersten 90 min unverändert (siehe Abb. 4.51-B). Nach ca. 110 min steigt der Aggregationsfaktor kontinuierlich bis zur 20 h.

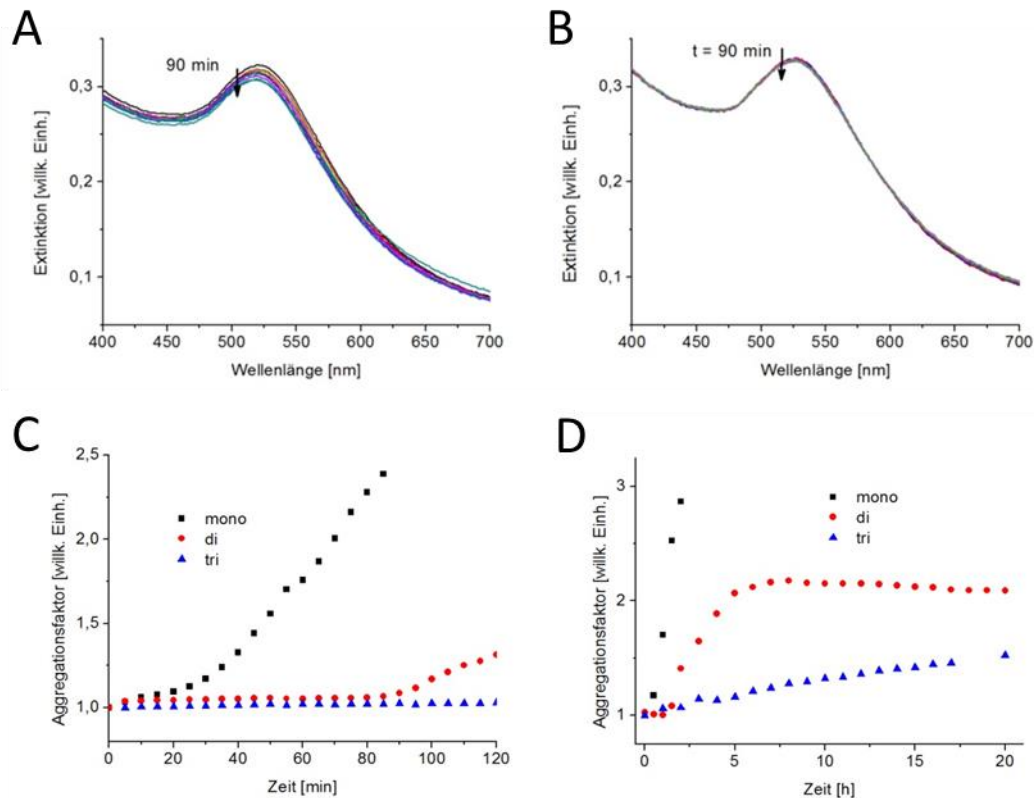


Abb. 4.51 Die Extinktionsspektren zeigen den schnelleren Aggregationsverlauf der (A) di-AuNPis im Vergleich zu den (B) triAuNPis in einer 400 mM NaCl und 1 M DTT-Lösung. Zeitlicher Verlauf des Aggregationsfaktors innerhalb von (C) 120 min und (D) 20 h.

Stewart *et al.* berichteten bereits über eine solche Erhöhung der Stabilität der Teilchen-Ligand-Bindung mit einer zunehmenden Anzahl von koordinierenden Gruppen pro Ligand für AuNP mit mono-, di- und tetravalenten ThiolPEG-Liganden, die aus einer Ligandenaustauschreaktion erhalten wurden.¹⁷ Diese Beobachtung wird hier bestätigt und durch einen weiteren Liganden, den trivalenten ThiolPEG-Liganden (TrithiolPEG), ergänzt. Zusätzlich dazu wird hier der Vorteil der *in-situ*-Synthese demonstriert. Die trivalent *in situ* funktionalisierten AuNP besitzen eine höhere Stabilität innerhalb der ersten 60 min (in der Veröffentlichung von Stewart *et al.* werden nur die ersten 60 min gezeigt) als die über einen Ligandenaustausch synthetisierten tetravalenten stabilisierten Kolloide.¹⁷ Bei den tetravalent stabilisierten Kolloiden ist eine geringe Abnahme der Intensität der Plasmonenbande beobachtbar.¹⁷

Der Anstieg der kolloidalen Stabilität mit einer zunehmenden Anzahl von koordinierenden Gruppen kann durch einen Chelateffekt erklärt werden. Multivalente Liganden sind über multiple Bindungen an die Goldoberfläche gebunden, es wirken daher insgesamt höhere Bindungskräfte zwischen der Goldoberfläche und dem Liganden (siehe Kap. 2.1). Zum Ligandenaustausch müssen mehrere koordinative Bindungen gelöst werden. Wenn alle Ankergruppen der multivalenten Liganden an eine Oberfläche binden, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine einzelne abgelöste Ankergruppe eines Liganden, aufgrund der gegebenen räumlichen Nähe des Liganden zur Oberfläche, wieder an die Oberfläche bindet, da die anderen Ankergruppen noch an die Oberfläche gebunden sind.⁷ Diese unter Rekombination bekannte Eigenschaft der Liganden, wirkt mit ansteigender Anzahl an Thiolgruppen pro Ligand stärker.

4.1.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die *in-situ*-Funktionalisierung von Goldnanopartikeln (AuNP), die über eine hydrolytische Zersetzung von $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ erhalten wurden, mit mono- und multivalenten ThioIPEG-Liganden gezeigt. Hierdurch wurde eine erheblich gesteigerte chemische und kolloidale Stabilität erzielt als sie vergleichbare AuNP aufweisen, die über standardisierte Citratsynthesen ausgehend von HAuCl_4 und anschließendem Ligandenaustausch stammen.

Die Liganden bestehen aus einer Kopfgruppe mit jeweils ein, zwei oder drei Thiolankergruppen und einem hydrophilen Polyethylenglykolschwanz. Der trivalente Thiolligand wurde in fünf Schritten synthetisiert. Der ausschlaggebende Schritt war die Kopplung eines Tris(hydroxymethyl)-aminomethanderivats an ein bifunktionelles Polyethylenglykol mit einer Methoxy- und einer Carbonsäureendgruppe. Die Hydroxyendgruppe von Methoxypolyethylenglykol (mPEG) wurde durch Kaliumpermanganat direkt zu einer Carbonsäure oxidiert. Durch Schützung der Hydroxygruppen von Tris mit Tertbutyldimethylsilan wurde die Löslichkeit von Tris modifiziert und die Kupplung mit mPEG-Carbonsäure konnte erfolgreich durchgeführt werden. Anschließend wurden die Schutzgruppen der Hydroxygruppen mittels Tetrabutylammoniumfluorid entfernt und mit Mercaptoessigsäure über eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion zu Thioacetat substituiert. Im letzten Schritt wurden die drei Thioacetatgruppen des Moleküls mit katalytischen Kaliumcarbonatmengen zu Thiolen reduziert. Die Synthese des mono- sowie des divalenten ThioIPEG-Liganden wurde durch eine Modifikation der Literaturvorschrift von Mei *et al.* um einen Reaktionsschritt verkürzt. Die Hydroxyendgruppe von mPEG wurde in zwei Syntheseschritten – Mesitylierung gefolgt von Substitution mit Ammoniak - in das entsprechende Amin umgewandelt. Die direkte Substitution der Oxymesitylensulfonylgruppe in einer wässrigen Ammoniaklösung ergab mPEG-Amin und ersparte einen Syntheseschritt im Vergleich zu bisherigen Synthesen aus der Literatur. Die Ausbeute konnte deutlich von 50 % auf 85 % gesteigert werden. Durch eine direkte Kupplung von kommerziell erhältlicher 6-Mercaptohexansäure mit dem Polyethylenglykolamin wurde der monovalente Thiolligand erhalten und verkürzte die Synthesezeit. Die Ausbeute konnte auf 70 % im Vergleich zu bisherigen Vorschriften erhöht werden. Der divalente Thiolligand wurde analog zur Literatur synthetisiert, durch Kupplung von Liponsäure mit dem mPEG-amin und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid.

AuNP ($5,5 \pm 0,5$ nm) wurden über eine Mikrowellen-unterstützte hydrolytische Zersetzung des chloridfreien molekularen Präkursors $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ synthetisiert und unmittelbar

nach der Keimbildung mit mono-, di- und trivalenten Thiolliganden funktionalisiert. Eine XPS-Messung zeigte, dass auf der Oberfläche der AuNP lediglich Spuren von physisorbierten Fluorid vorzufinden sind. Die nahezu reine Goldoberfläche erlaubt eine direkte Bindung der Liganden, wodurch ein Ligandenaustausch ohne störendes Chlorid vermieden wird.

Beim der ersten systematischen Untersuchung wurde die chemische Stabilität der AuNP gegenüber Cyanidionen getestet, welche die Goldoberflächenatome von ungeschützten Nanopartikeln irreversibel unter Bildung von $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ komplexieren. Die Abbaurrate konnte mittels einer monoexponentiellen Funktion für die di- und trivalent geschützten Kolloide und einer bifunktionellen Funktion für die monovalent geschützten Kolloiden beschrieben werden. Die *In-situ*-Funktionalisierung führte zu einer erhöhten Stabilität gegen Cyanid, im Vergleich zu AuNP die über einen Ligandenaustausch synthetisiert wurden. Monovalente geschützte Kolloide die nach *In-situ*-Funktionalisierung hergestellt wurden zeigten nach 20 h noch 80 % der ursprünglichen optischen Dichte am Maximum. Die Stabilitätsdifferenz im Vergleich Goldnanopartikel aus einem Ligandenaustausch ist hier am größten und beträgt zwei Größenordnungen und kann durch eine stark erhöhte Dichte von Liganden auf der Oberfläche der Nanopartikel erklärt werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass monovalent stabilisierte AuNP im Vergleich zu divalent und trivalent stabilisierten Kolloiden, welche nach 6 h schon 80 % der ursprünglichen optischen Dichte einbüßten, aufgrund einer dichteren Ligandenbelegung der Goldoberfläche einen größeren Schutz gegenüber einem Cyanidangriff bieten. Der Abstand zwischen den koordinierenden Thioleinheiten der DithiolPEG- und TrithiolPEG-Liganden, ist groß genug, um ein Goldatom unkoordiniert dazwischen zu lassen. Folglich können diese ungeschützten Goldatome durch kleine Cyanidanionen²⁰⁷ angegriffen werden.

Die Zugabe von Halogeniden zu den sterisch geschützten AuNP führt zu mehreren Wechselwirkungen: Die Halogenide konkurrieren, aufgrund ihrer großen Aurophilie, die vom Chlorid zu Iodid zunimmt, mit den Thiolankergruppen der Liganden um Bindungen an die AuNP-Oberfläche. Durch die Verdrängung der ThiolPEG-Liganden sind die AuNP nicht mehr sterisch geschützt und aggregieren. Durch Oxidation mit der Luft und UV-Strahlung entstehen geringe Mengen an weiteren Halogenverbindungen, beispielsweise Iod und Triiodid, die mit dem Gold stabile Halogenidkomplexe bilden können. Weiterhin wird vermutet, dass die kolloidale Stabilität der Golddispersion durch spezifische ionische Effekte, die vom Chlorid zum Iodid zunehmen, beeinflusst wird.

Bei divalent stabilisierten Goldkolloiden wurde durch Extinktionsspektroskopie gezeigt, dass die Aggregationsgeschwindigkeit bei gleicher Ionenstärke vom Chlorid zum Iodid steigt. Die stärkere Affinität von Iodid zu Gold erklärt diesen Unterschied. TEM-Aufnahmen während den ersten 90 min der Reaktion von divalent geschützten Kolloiden in 2 M Halogenidlösungen zeigten keine (bei Chlorid und Bromid) bis minimale (bei Iodid) Veränderungen in Größe und Form der Nanopartikel. Im Gegensatz dazu zeigten monovalent stabilisierten AuNP in hoch konzentrierten Bromid- und Iodidlösungen eine Veränderung in Größe und Form der Nanopartikel im Laufe der Reaktion, während keine Veränderungen in Chloridlösungen konstatiert wurde. ICP-OES-Messungen an monovalent stabilisierten Kolloiden zeigten, dass mit steigender Ordnungszahl die Halogenide die Thiolliganden stärker verdrängen und gleichzeitig das Gold stärker aus der AuNP-Oberfläche durch Bildung von Halogenidkomplexen herauslösen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Stabilität der Goldhalogenidkomplexe, die vom Chlorid zum Iodid zunimmt.

In situ funktionalisierte nackte Goldkolloide zeigen im Vergleich zu analogen Kolloiden, die über einen Ligandenaustausch synthetisiert wurden, eine um zwei Größenordnungen erhöhte Stabilität in 2 M NaCl-Lösungen. TEM-Messungen zeigten, dass innerhalb von 90 min weder mono- noch divalent stabilisierte Kolloide Veränderungen in der Größe und Form der AuNP.

In 2 M Bromidlösungen konnte bei erhöhten Temperaturen (ab 35 °C) ein großer Unterschied zwischen mono- und divalent geschützten Kolloiden konstatiert werden. Während divalent geschützte AuNP stabil bleiben, zeigten TEM-Messungen, dass monovalent stabilisierten AuNP bei diesen Bedingungen eine Ostwaldreifung erfahren. Dabei veränderten sich die nahezu sphärischen 5,5 nm großen Kolloide innerhalb von 90 min zu Partikeln mit einem durchschnittlichen Durchmesser von ca. 20 nm und unterschiedlichen Partikelmorphologien.

Ab einer bestimmten Konzentration und Temperatur (bei 25 °C ca. 1,25 M) konnten an den Extinktionsspektren von monovalent stabilisierten AuNP folgende Effekte beobachtet werden: Die Zunahme der Intensität des Extinktionsmaximums, die Rotverschiebung des Extinktionsmaximums und eine Verbreiterung der Halbwertsbreite. Die Steigerung der Intensität des Extinktionsmaximums tritt vermutlich aufgrund eines chemisorptiven Prozesses von Iodverbindungen auf der Goldoberfläche auf. Durch Oxidation und/oder durch Charge-Transfer-Übergänge werden dabei die Extinktionseigenschaften der Nanopartikel verändert. TEM-Aufnahmen zeigten, dass die Verbreiterung der Plasmonenbande auf die Bildung von bis zu

300 nm großen anisotropen Partikeln – trigonale, hexagonale und stäbchenartige Strukturen - zurückzuführen ist. Eine Ostwaldreifung führt zum Wachstum der anisotropen Kolloide.

Die gesteigerte kolloidale Stabilität durch die Verwendung der divalenten Liganden wurde des Weiteren über die Zugabe des Komplexbildners Dithiothreitol zu den Partikeldispersionen in Gegenwart von NaCl gezeigt. Auch bei diesem Test konnte gezeigt werden, dass die *in-situ*-Funktionalisierung zu stabileren Kolloiden führt als vergleichbare AuNP mit denselben Liganden, die über einen Ligandenaustausch synthetisiert wurden.

Zusammenfassend stellt die Kombination einer direkten und chloridfreien, nackten AuNP-Synthese, gefolgt von *in-situ*-Stabilisierung mit multivalenten PEG-Thiolliganden eine einfache Syntheseroute zu klar definierten AuNP mit einer ausgezeichneten chemischen und kolloidalen Stabilität dar.

4.2 Multivalente Liganden für die Synthese von Goldnanopartikeldimeren

In diesem Abschnitt wird die heterogene Synthese von AuNP-Dimeren mit einem definierten innerpartikulären Abstand im Hinblick auf den multivalenten Einfluss der Liganden diskutiert. Eine genaue Beschreibung der einzelnen Synthesevorschriften sowie der Ergebnisse wurden in der Dissertation von Hofmann bereits präsentiert.^{3, 246} Deshalb werden in diesem Abschnitt lediglich eine kurze Übersicht der Ergebnisse präsentiert und die neuen Aspekte erläutert.

Ansätze für die kontrollierte Bildung von stabilen AuNP-Dimeren wurden untersucht. Diese basierten auf einer regional begrenzten Oberflächenmodifizierung von AuNP, gefolgt von der Überbrückung zweier Teilchen mit einem organischen Linker. Die regioselektive Funktionalisierung der AuNP-Oberflächen wurde in zwei Schritten erreicht (siehe Abb. 4.52). In einem ersten Schritt wurde eine Amin-funktionalisierte Glasoberfläche zur Immobilisierung von Citrat-stabilisierten AuNP verwendet, und die vom Glas abgewandte Seite wurde mit geeigneten trivalenten Liganden inaktiviert. In diesem Kapitel wird gezeigt, dass ein monovalenter Ligand, der eigens dafür synthetisiert wurde, nicht in der Lage ist, die vom Glas abgewandte Seite der AuNP zu inaktivieren. Der zweite Schritt umfasst die Bindung eines reaktiven Thiolliganden während der Desorption von Glas.

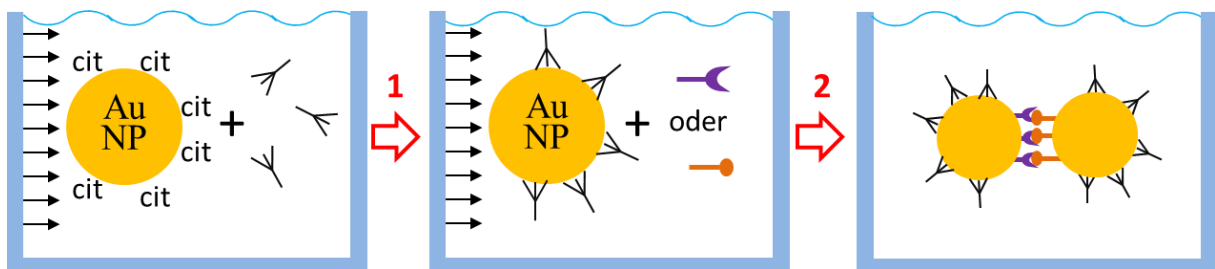


Abb. 4.52 Schematische Darstellung der regioselektiven Synthese von AuNP-Dimeren. Im ersten Schritt wurde eine aminfunktionalisierte (im Bild mit schwarzen Pfeilen symbolisiert) Glasoberfläche zur Immobilisierung von Citrat-stabilisierten AuNP verwendet, und die vom Glas abgewandte Seite der AuNP wurde mit trivalenten Liganden inaktiviert. Im zweiten Schritt werden die AuNP mittels Ultraschall vom Glas gelöst und regioselektiv mit einem reaktiven Thiolliganden funktionalisiert.

Für die partielle Inaktivierung der immobilisierten Teilchen wurde ein trivalenter Ligand (siehe Abb. 4.52) verwendet. Die Funktionalisierung mit monovalenten Liganden erlaubt keine erfolgreiche Immobilisierung und Stabilisierung der Partikel. In Abb. 4.53 sind der

terung der Plasmonenbande bei den monovalent geschützten Kolloiden wird durch die Aggregate (siehe Abb. 4.55-A) hervorgerufen.

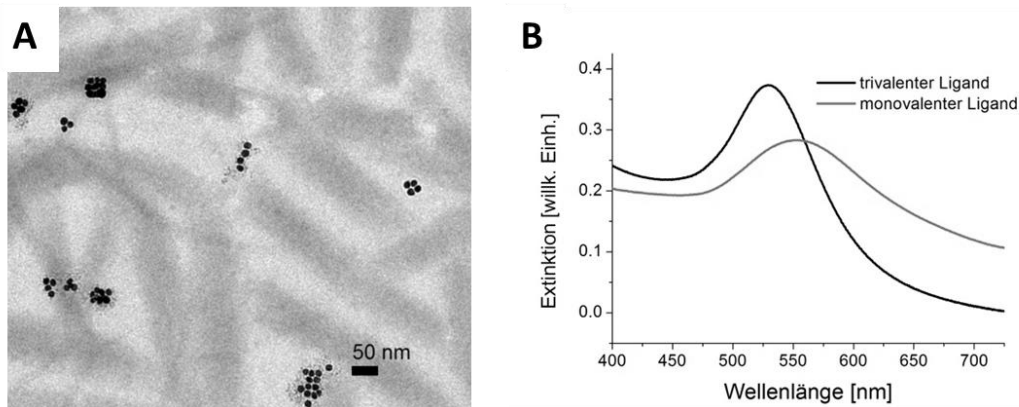


Abb. 4.55 (A) TEM-Aufnahme der monovalent geschützten AuNP. Vergleich der Extinktionsspektren, zwischen monovalent (Lig. 12) und trivalent (Lig. T-12) geschützten Goldkolloiden in Ethanol.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine erfolgreiche regionale beschränkte Funktionalisierung im zweiten Schritt nur möglich ist, wenn multivalente Liganden in der ersten Stufe verwendet wurden, da die Verwendung des monovalenten Liganden die Kolloide nicht ausreichend vor Aggregation schützt. Darüber hinaus ist die regioselektive Funktionalisierung nicht dauerhaft in diesem Fall. Beide Ergebnisse können durch das dynamische Gleichgewicht zwischen gebundenen und freien Liganden erklärt werden. Die Verwendung eines multivalenten Liganden verschiebt dieses Gleichgewicht auf die Seite der gebundenen Liganden.

4.3 Bindung von aminfunktionalisierten Silicakolloiden an glatten und rauen Goldoberflächen

Die Wechselwirkung von nanoskaligen Objekten mit biologischen Systemen rückt immer stärker in den Fokus der Nanowissenschaften. Um diese Wirkung hervorzurufen, können synthetische Nanopartikel, die den biologischen Systemen ähneln, hergestellt werden. Die Wechselwirkungen von biologischen Materialien untereinander werden häufig durch viele schwache multivalente Bindungen bestimmt und seltener durch eine starke Bindung (siehe Kap. 2.1).^{1,7} Eine Herangehensweise, um die komplexen multivalenten Wechselwirkungen zu studieren, wird in diesem Abschnitt in einem vereinfachten Modell beschrieben. In diesem Modell werden die Wechselwirkungen von sphärischen Partikeln auf unterschiedlichen Rezeptoroberflächen mithilfe von QMCD- (Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation) und REM-Messungen (Rasterelektronenmikroskopie) aufgezeigt (siehe Abb. 4.56).

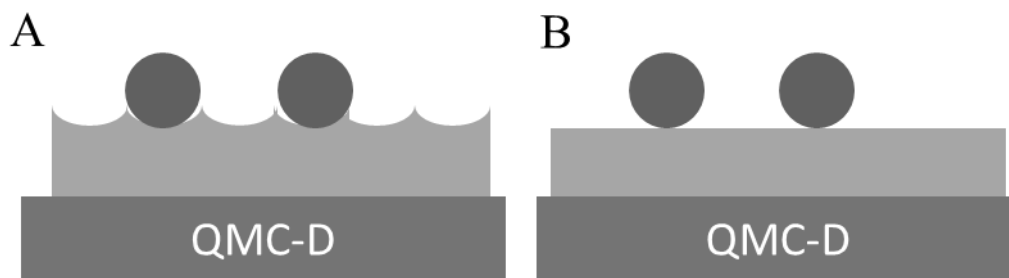


Abb. 4.56 Schematische Darstellung der QMCD-Messungen von 3-Aminopropyltrimethoxysilan funktionalisierten Silicakolloiden (SiAPS) an (A) mit Halbschalen strukturierten und (B) glatten Goldoberflächen.

Genauer wird die Bindung von 3-Aminopropyltrimethoxysilan-funktionalisierten Silicananopartikel (SiAPS) an glatten und an mit einer regelmäßigen Anordnung konkaver Halbschalen mit einer dem Durchmesser der Kugeln entsprechenden Größe strukturierten Oberflächen erläutert. Dadurch sollen tiefgreifende Einblicke in die Wechselwirkung der Oberfläche (und der Vergrößerung der Oberfläche durch die Halschalenstruktur) mit sphärischen Partikeln gezeigt werden. Zunächst werden die Synthesen der Nanopartikel und der Goldhalbschalenmonolage erörtert. Anschließend folgt eine ausführliche Diskussion über die QMCD-Messungen, die mit unterschiedlichen Parametern durchgeführt werden. Die dabei erhaltenen Ergebnisse werden mit REM-Aufnahmen korreliert, die jeweils am Ende eines Bindungsexperiments von den Nanopartikel-beladenen Oberflächen aufgenommen wurden. Zuletzt wird

anhand der Ergebnisse die Kinetik der Bindung der aminfunktionalisierten Nanopartikeln an die jeweiligen Oberflächen diskutiert.

4.3.1 Silicananopartikel (SiNP)

Die Silicananopartikel (SiNP) wurden nach dem Stöberverfahren synthetisiert.¹⁴¹ Durch die langsame Zugabe von Tetraethylorthosilicat (TEOS) zu einer $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ -Mischung wurden SiNP gebildet und durch mehrmaliges Zentrifugieren und Redispersieren mit Ethanol aufgereinigt. Anschließend wurde durch einen schrittweisen Prozess das Wachstum des Kerns durch die kontinuierliche Zugabe von TEOS bis zur gewünschten Größe erreicht. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Zugabe von TEOS langsam erfolgte, sodass eine Neubildung und Aggregation der Partikel vermieden wurde.

Die Größe der SiNP wurde schrittweise vergrößert, dafür wurden in einem $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ -Gemisch Silicananopartikel dispergiert und die berechnete TEOS-Menge schrittweise dazu getropft. Das Mengenverhältnis Ammoniak/TEOS ist von entscheidender Bedeutung. Eine zu hohe Ammoniakkonzentration führt zu einer Zweitnukleation, und eine zu geringe Ammoniakkonzentration verhindert das Schalenwachstum.²⁴⁷

In Abb. 4.57 sind die sphärischen und nahezu monodispersen 191 ± 11 nm großen Partikel abgebildet, die in dem schrittweisen Wachstumsprozess schließlich erhalten wurden. Die Polydispersität beträgt 3 %. Eine DLS-Messung ergab einen hydrodynamischen Durchmesser von 207 ± 9 nm, mit einem Polydispersitätsindex von $0,07 \pm 0,02$. Diese Daten zeigen an, dass eine enge Größenverteilung der Kolloide vorliegt (siehe Kap. 2.4.1).

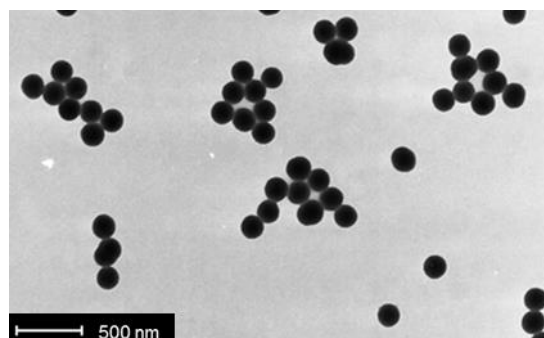


Abb. 4.57 TEM Aufnahme von SiNP mit einer Größe von 191 ± 11 nm.

4.3.1.1 Synthese von 3-Aminopropyltrimethoxysilan funktionalisierter Silicapartikel (SiAPS)

Durch eine Reaktion der Kolloide mit 3-Aminopropyltrimethoxysilan (APS) (siehe Abb. 4.58) wurde die Oberflächenladung der Silicakolloide positiv.²⁴⁷

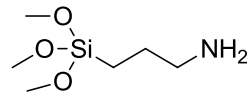


Abb. 4.58 Strukturformel von 3-Aminopropyltrimethoxysilan.

In Abb. 4.59 wird die Kopplungsreaktion von APS an der Oberfläche eines Silicapartikels gezeigt. Das APS-Molekül bindet dreifach unter Ausbildung von Etherbindungen an die Hydroxyendgruppe der Silicaoberfläche. Die entstandene multivalente Bindung verstärkt die Bindung des Amins an den Silicakern (siehe Kap. 2.1).

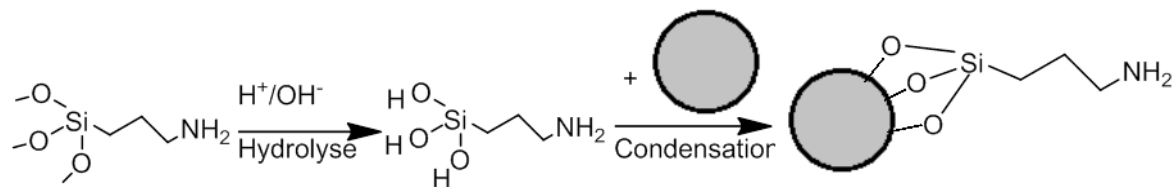


Abb. 4.59 Schematische Darstellung der Oberflächenfunktionalisierung von Silicakolloiden.

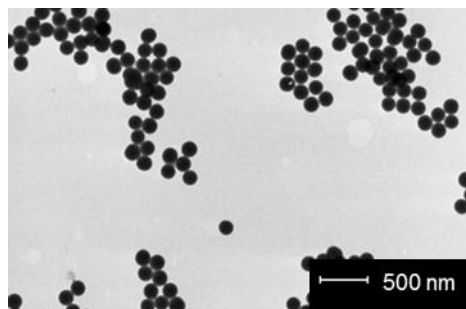
In Abb. 4.60 ist eine TEM-Aufnahme der Probe SiAPS dargestellt. Es sind sphärische, nicht aggregierte Silicakugeln mit einer Polydispersität von 5 % sichtbar. In

Tabelle 4.4 werden die TEM- und DLS-Durchmesser sowie der Polydispersitätsindex der synthetisierten Silicakolloide und der APS-funktionalisierten Silicakolloide zusammengefasst.

Tabelle 4.4 TEM- und DLS-Durchmesser sowie der Polydispersitätsindex der synthetisierten Silicakolloide und der APS-funktionalisierten Silicakolloide (SiAPS).

Probenname	TEM-Durchmesser	DLS-Durchmesser	Polydispersitätsindex
SiNP	191 ± 11 nm	207 ± 9 nm	$0,07 \pm 0,02$
SiAPS	193 ± 11 nm	210 ± 10 nm	$0,06 \pm 0,02$

Der Partikeldurchmesser ist nach der TEM-Auswertung um 2 nm größer geworden und der hydrodynamische Durchmesser um ca. 3 nm gewachsen. Allerdings liegen beide Werte im Fehlerbereich der zur Bestimmung des Partikeldurchmessers verwendeten Messmethoden, sodass nicht eindeutig zu bestimmen ist, ob die Umfunktionalisierung mit APS eine Vergrößerung des Partikeldurchmessers bewirkt hat. Das war zu erwarten gewesen, da das Aufwachsen einer 7-fachen Monolage an APS nur zu einer minimalen Zunahme des Durchmessers führen sollte. Trotz der Funktionalisierung der Silicapartikel mit APS und mehrmaligem Zentrifugier- (650 g) und Redispersionsschritten ist keine Zunahme der Polydispersität der Partikel zu beobachten. Eine Zetapotentialmessung an den SiAPS-Nanopartikeln erfolgte in Ethanol direkt nach der Synthese und ergab einen Wert von 67 ± 5 mV. Dieses Ergebnis bestätigt eine erfolgreiche Umfunktionalisierung. Vor der Umfunktionalisierung betrug das Zetapotential der SiNP -45 ± 5 mV.

**Abb. 4.60** TEM Aufnahme von SiAPS mit einem Durchmesser von 193 ± 11 nm.

Vor jeder QCM-D-Messung wurden der hydrodynamische Durchmesser und das Zetapotential der Partikel gemessen. In Tabelle 4.5 wird gezeigt, wie sich das Zetapotential, der hydrodynamische Durchmesser und der Polydispersitätsindex (PDI) innerhalb von 5 Monaten verändert haben.

Tabelle 4.5 Zeitliche Veränderung des Zetapotentials und Durchmessers der SiAPS.

Zeit	Zetapotential [mV]	Durchmesser [nm]	PDI
30 d	67 ± 5	210 ± 10	$0,06 \pm 0,02$
90 d	63 ± 6	207 ± 12	$0,07 \pm 0,01$
120 d	57 ± 2	213 ± 9	$0,06 \pm 0,01$
150 d	30 ± 2	209 ± 10	$0,07 \pm 0,03$

Der Wert des Zetapotentials nimmt über die Zeit konstant ab, während der hydrodynamische Durchmesser sowie der Polydispersitätsindex nahezu unverändert bleiben. Nach 5 Monaten beträgt das Zetapotential noch 30 ± 2 mV. Durch die mehrmalige Verwendung der SiAPS konnte Luft in die Dispersion gelangen. Kohlenstoffdioxid reagiert mit den APS und führt zu einer langsamen Dissoziation von APS-Molekülen von der Partikeloberfläche und verringert dadurch das Zetapotential.²⁴⁸

4.3.2 Herstellung von halbschalenstrukturierten Oberflächen

Halbschalenstrukturierten Oberflächen wurden durch das Sputtern von Gold auf hochgeordnete Nanopartikelmatrizen hergestellt. Dafür wurden zunächst Polystyrolnanopartikel synthetisiert, welche über ein kontrolliertes Eintrocknungsverfahren hochgeordnete Partikelmatrizen ergaben (siehe Kap. 4.3.2.1.2).

Ein alternativer elektrochemischer Ansatz für die Synthese von einem konkaven Halbschalenoberflächen (siehe Kap. 4.3.2.2) wurde zusätzlich in Erwägung gezogen. Durch eine Anodisierung einer Titanfolie werden aneinander gereihete Titandioxidnanoröhren erhalten. Durch das Ablösen der Titandioxidnanoröhren wird eine konkave Halbschalenstruktur erhalten. Allerdings konnte der Transfer der Halbschalengitter auf die Chips der QMCD-Waage nicht erfolgreich durchgeführt werden.

4.3.2.1 Kontrolliertes Eintrocknungsverfahren mit anschließendem Goldsputtern

In Abb. 4.61 ist eine schematische Darstellung der Herangehensweise für die Herstellung von halbschalenstrukturierten Goldoberflächen auf QMCD-Sensoren gezeigt. Die einzelnen Schritte, von der Synthese der Polystyrolpartikel, über das kontrollierte Eintrocknungsverfahren zu Polystyrolmatrizen, bis zur Sputterung des Goldes auf die Matrizen und der Immobili-

sierung des Goldes auf die QMCD-Sensoren, werden in den nächsten Unterkapiteln näher erläutert.

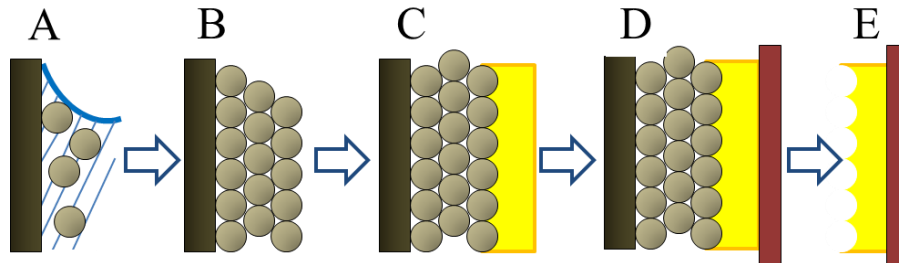


Abb. 4.61 Schematische Darstellung der Synthese von halbschalenstrukturierten Goldoberflächen. (A) Das kontrollierte Eintrocknungsverfahren auf senkrecht-positionierte Träger ergibt (B) hoch geordnete Polystyrolmatrizen. (C) Auf die Polystyrolmatrizen wird Gold gesputtert (D) und anschließend an einem QMCD-Sensor fixiert. (E) Die Polystyrolmatrizen werden mittels Toluol abgelöst und halbschalenstrukturierten Goldoberflächen auf den QMCD-Sensor werden schließlich erhalten.

4.3.2.1.1 Polystyrolnanopartikel

Der Durchmesser der Polystyrolnanopartikel bestimmt den Durchmesser der einzelnen Goldhalbschalen. Neben Polystyrolpartikeln mit einem Durchmesser von 437 ± 5 nm, die bereits zur Verfügung standen, wurden Partikel mit einem Durchmesser von 205 ± 10 nm hergestellt, um Partikelmatrizen mit unterschiedlich großen Durchmessern herzustellen. Die Synthese der Nanopartikel erfolgte über die detergenzienfreie Emulsionspolymerisation.¹⁴³ Nach einer einwöchigen Aufreinigung über eine Dialyse mit Reinstwasser als Austauschmedium und dem Entfernen unerwünschter kleiner Partikel mittels Zentrifugation wurden monodisperse Polystyrolkolloide erhalten.

In Abb. 4.62 sind die TEM-Aufnahmen der synthetisierten Polystyrolkolloide (Abb. 4.62 A) sowie der zur Verfügung gestellten größeren Partikel (Abb. 4.62 B) gezeigt. In Tabelle 4.6 sind des Weiteren die physikalischen Daten beider Partikelsorten zusammengefasst.

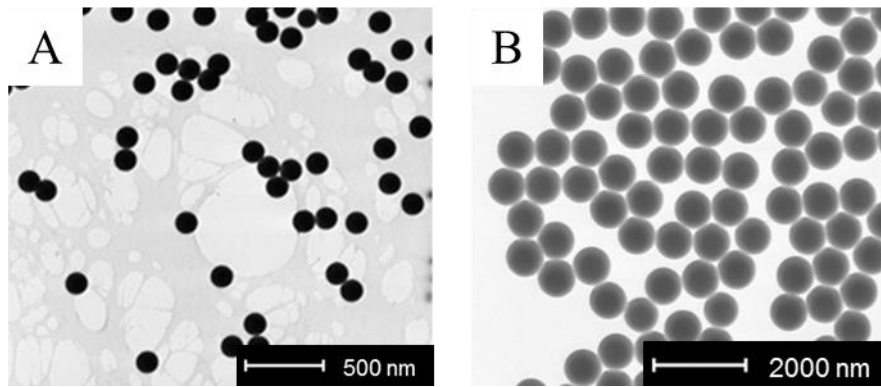


Abb. 4.62 TEM-Aufnahmen von (A) 205 ± 10 nm und (B) 437 ± 5 nm großen Polystyrolnanopartikeln.

Tabelle 4.6 TEM- und DLS-Durchmesser sowie Polydispersitätsindizes der synthetisierten Polystyrolkolloide (PS1) und der zur Verfügung gestellten Kolloide (PS2).

Probenname	TEM-Durchmesser	DLS-Durchmesser	Polydispersitätsindex
PS1	205 ± 10 nm	244 ± 13 nm	$0,04 \pm 0,01$
PS2	437 ± 5 nm	438 ± 5 nm	$0,11 \pm 0,04$

Im Vergleich zum TEM-Durchmesser wurde bei der DLS ein um ca. 40 nm größeren Durchmesser für die kleineren Polystyrolkolloide gefunden. Bei den größeren Polystyrolkolloiden ist kein Unterschied zwischen DLS- und TEM-Durchmesser messbar. Bei der DLS-Messung wird die Streuintensität von größeren Partikeln, stärker berücksichtigt, selbst wenn diese nur geringfügig in der Probe vorliegen, da die Streuintensität zur sechsten Potenz des Partikeldurchmessers proportional ist.²⁴⁹ Vermutlich haben sich bei den kleineren Polystyrolkolloide vereinzelt Aggregate gebildet, die die DLS-Messung beeinflussen.

4.3.2.1.2 Herstellung von Partikelmatritzen

Für die Herstellung von Partikelmatritzen werden die synthetisierten Kolloide in mehreren Monolagen übereinander angeordnet. Diese werden nach dem vertikalen Eintrocknungsverfahren nach Jiang *et al.* hergestellt.¹⁴⁴ Für diese Methode müssen die verwendeten kolloidalen Dispersionen eine Polydispersität unter 5 % aufweisen, da die Partikel sich sonst nicht dicht aneinander anordnen können.¹⁴⁴ Zur Bildung der Matritzen wurden zunächst die Konzentration und der Durchmesser der jeweiligen Partikel bestimmt. Anschließend wurde der Volumenbruch und die benötigte Konzentration der Partikel berechnet. Danach wurden die vorgerei-

nigten Träger auf einem schwingungsentkoppelten Tisch senkrecht in die Partikeldispersion eingeführt.

Es wurden kolloidale Kristalle aus Polystyrolnanopartikeln erfolgreich hergestellt. Die Dicke der Schicht konnte durch die Variation der Konzentration der Partikeldispersion eingestellt werden. Es wurden Matrizen von 20 Nanopartikelmonolagen hergestellt, womit dicke Schichten erhalten wurden, die weniger Phasengrenzen als dünne Schichten aufweisen. Zudem wiesen dickere Kristallschichten weniger Defekte als dünnere Schichten auf, sodass beim Sputtern eine gleichmäßigere Goldschicht auf der Oberfläche verteilt wurde.

Das kontrollierte Eintrocknen der Dispersionen auf den Substraten dauerte etwa 7 Tage und ergab opaleszierende Kristalle (Abb. 4.63). Die Opaleszenz kommt aufgrund von Bragg-Reflexionen zustande, welche nur bei hoch geordneten Proben auftreten. Somit kann diese optische Eigenschaft als qualitativer Beweis für die Höhe der Ordnung der kolloidalen Kristalle herangezogen werden.¹⁴⁴ Abb. 4.63 zeigt eine REM-Aufnahme von einer Matrix aus Polystyrolnanopartikeln (Polydispersität 5%). Auch hier sind die Partikel hexagonal angeordnet. Dies wird auch durch die Fourier-Transformation der Probe in der Abbildung gezeigt.

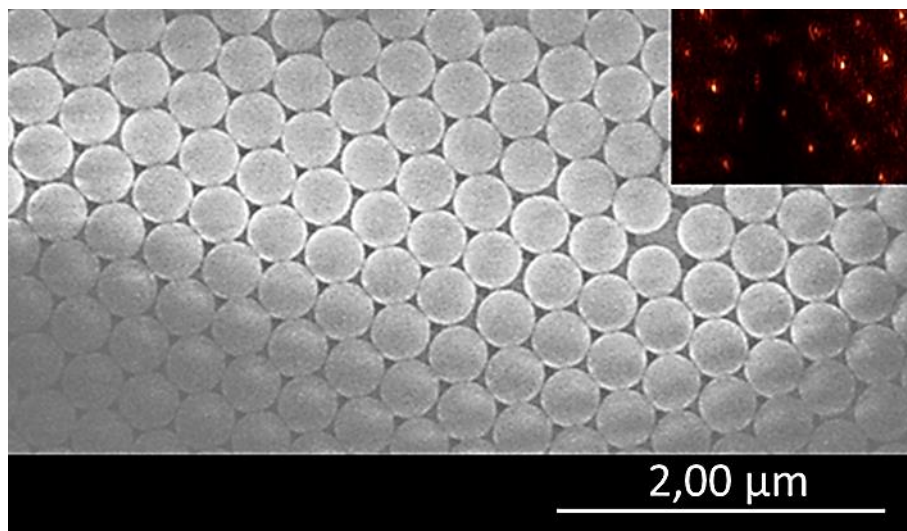


Abb. 4.63 REM-Aufnahme von geordneten Multilagen von Polystyrolnanopartikeln ($d = 205 \pm 10$ nm). Der kleine Ausschnitt zeigt eine Fourier-Transformation dieser Aufnahme.

4.3.2.1.3 Herstellung von geordneten Monolagen von Goldhalbschalen

Geordnete Monolagen von Goldhalbschalen wurden durch Sputtern einer 300 ± 10 nm dicken Goldschicht auf die hergestellten Matrizen aus Polystyrolnanopartikeln dargestellt. Vorversu-

che mit Schichtdicken von 80 nm bis 200 nm zeigten, dass diese im weiteren Arbeitsverlauf nicht stabil genug waren und beim Ablösen der anhaftenden Partikelmatrix zerbrachen.

Nach dem Sputtern wurden die Goldhalbschalen-Arrays von den Polystyrolpartikeln mit Toluol getrennt und aufgefangen. In Abb. 4.64 wird eine REM-Aufnahme der Goldhalbschalengitter nach dem Ablösen mit Toluol gezeigt.

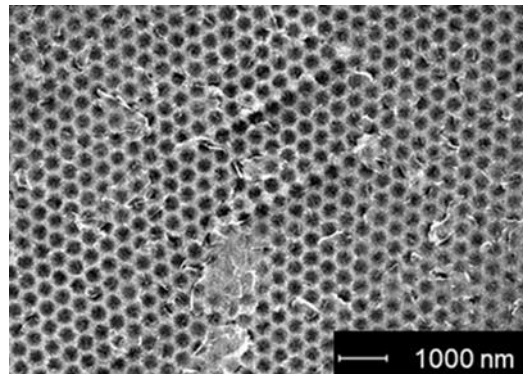


Abb. 4.64 REM-Aufnahme von geordneten Monolagen von Goldhalbschalen, die mit Polystyrol gefüllt sind.

In den Aufnahmen sind deutlich Polystyrolreste zu sehen, erkennbar an den sich unterscheidenden Grautönen von Polystyrol und Gold. Die Goldhalbschalen sind in der REM-Aufnahme heller als die Polystyrolnanopartikel. Dies liegt daran, dass die Intensität von der mittleren Ordnungszahl der Materie abhängt und schwerere Elemente – in diesem Fall Gold – eine stärkere Rückstreuung erzeugen und dadurch heller erscheinen.

Die Polystyrolreste auf den Halbschalen wurden durch mehrmaliges Waschen mit Toluol entfernt. In Abb. 4.65 wird eine REM-Aufnahme einer gereinigten Goldhalbschalenoberfläche gezeigt. Die wabenartige Struktur der Goldhalbschalenoberfläche besitzt eine gleichmäßige Geometrie, bei der jede Halbschale symmetrisch mit sechs weiteren Halbschalen benachbart ist. Hexagonal-dichtesten Packung der Partikel in den Polystyrolmatrizen bildete die Grundlage für die hexagonal-dichteste Anordnung der Halbschalen.

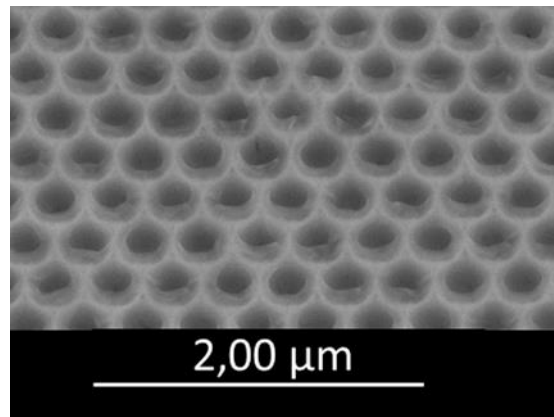


Abb. 4.65 REM-Aufnahme (gekippte Ansicht bei einem Winkel von 30°) von leeren Goldhalbschalen.

4.3.2.2 Elektrochemischer Ansatz für die Synthese von Goldhalbschalenoberflächen

Eine weitere Herangehensweise zur Darstellung von geordneten Halbschalen beruht auf der Anodisierung von Titan. Es ist seit Längerem bekannt, dass die Anodisierung von Titan in Gegenwart von Fluoridanionen zu geordneten TiO_2 -Nanoröhrengittern führt. Die Größe der Durchmesser der einzelnen Röhren sowie deren Wanddicke können über die eingestellte Spannung und die Wahl des Elektrolyten modifiziert werden.¹⁴⁸

In diesem Abschnitt wurde der Fokus auf die unterliegende Struktur gelegt, die bei diesem Prozess entsteht: die Halbschalenoberfläche. In Abb. 4.66 ist ein schematischer Aufbau der Herstellung dargestellt. Erst wird Titan in einer elektrochemischen Zelle in einem Fluoridhaltigen Elektrolyten anodisiert. Dadurch entsteht ein TiO_2 -Nanoröhrengitter, das durch eine schwache amorphe Schicht mit dem Titan verbunden ist und mittels Ultraschall gelöst werden kann. Zurück bleibt eine Halbschalenoberfläche bestehend aus Titan. Im letzten Schritt muss diese Halbschalenoberfläche analog zu den bereits beschriebenen Herangehensweisen mit Gold bedampft werden.

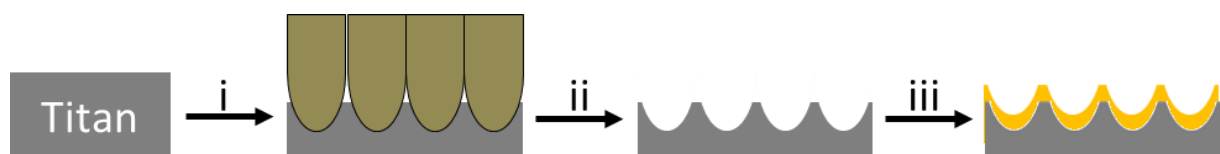


Abb. 4.66 Schematische Darstellung der Herstellung einer Goldhalbschalenoberfläche, via (i) Anodisierung von Titan zu Titandioxidnanoröhren, (ii) Ablösen der Nanoröhren mittels Ultraschallbehandlung und (iii) Goldbedampfung des erhaltenen Halbschalenoberfläche.

Ziel des Versuchs war es, Quarzsensoren für die QCM-D mit einer Titanoberfläche zu anodisieren, um die Halbschalenstruktur direkt auf den Sensoren zu erhalten. Somit wäre der schwierige Schritt der Immobilisierung der dünnen und zerbrechlichen Goldhalbschalen auf den Sensor nicht nötig.

Da die Quarzsensoren teuer sind, wurden zunächst Vorversuche mit Titanfolien durchgeführt. Für die Elektrolyseversuche wurde eine Zelle angefertigt, bei der die Anodisierung der Titanfolie nur auf einer Seite stattfand. Die zu anodisierende Fläche wurde an die Quarzsensorgröße angepasst. Bei den jeweiligen Experimenten wurden der Elektrolyt und die Spannung variiert; als Gegenkathode diente ein Platindraht.

In Abb. 4.70 sind TiO_2 -Nanoröhren abgebildet, die durch die Anodisierung einer Titanfolie in Glycerol mit 0,1 M Ammoniumfluorid synthetisiert wurden. Die Durchmesser der Röhren betragen 100 ± 25 nm, während die Wände der Röhren 18 ± 6 nm dick waren.

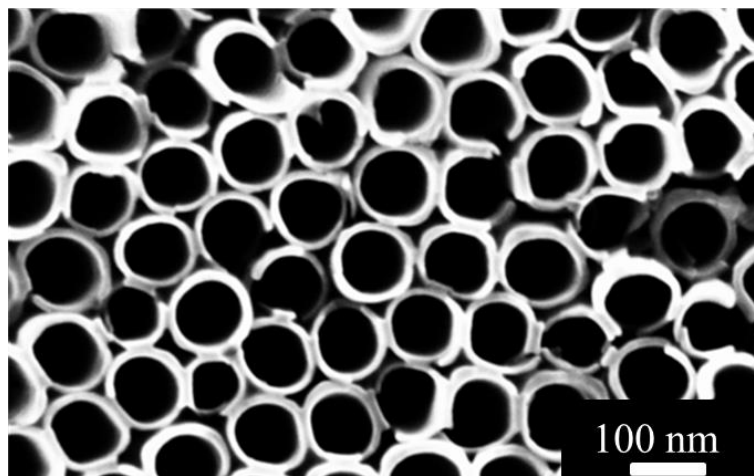


Abb. 4.67 REM-Aufnahme von TiO_2 -Nanoröhren. Die Anodisierung erfolgte in 0,1 M Ammoniumfluorid-haltigem Glycerol bei 60 V.

Nach einer 30 min Behandlung der Titanfolie mit den darauf gewachsenen TiO_2 -Nanoröhren im Ultraschall konnten im REM keine TiO_2 -Nanoröhren beobachtet werden. In Abb. 4.68 sind die Halbschalen abgebildet.

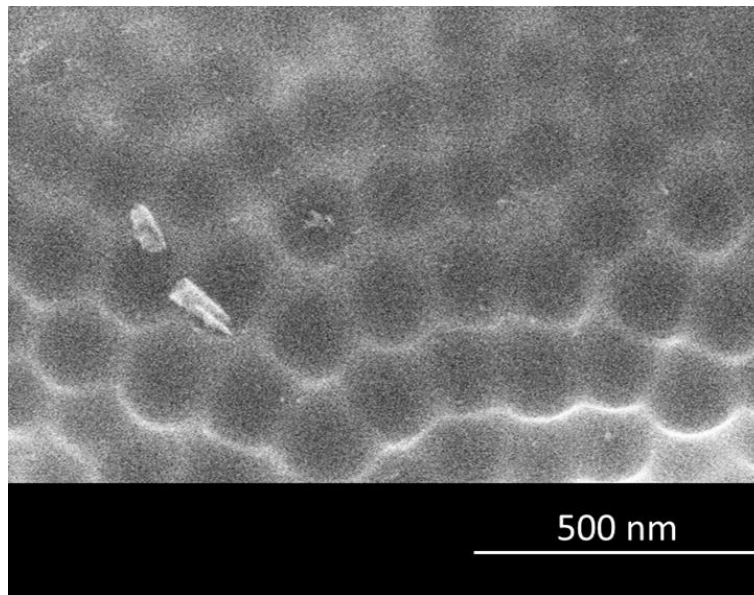


Abb. 4.68 REM-Aufnahme von einer Titanhalbschalenoberfläche, welche durch eine Ultraschallbehandlung von einer Ti/TiO₂-Nanoröhrenfolie erhalten wurde.

Die Anodisierung von Quarzsensoren für die QCM-D mit einer Titanoberfläche führte nicht zu vergleichbaren Ergebnissen wie die Vorversuche mit den Titanfolien, stattdessen wurden im REM glatte Oberflächen beobachtet. In Abb. 4.69 ist ein Querschnitt der verwendeten Sensoren gezeigt. Auf eine 300 µm dicke Quarzschicht, dem Herzstück des Sensors, ist eine dünne ca. 5 nm dicke Chromschicht aufgetragen damit die darauffolgende 100 nm dicke Goldschicht besser haftet. Die letzte Schicht, 50 nm dick besteht aus Titan.



Abb. 4.69 Querschnitt der Titanbeschichteten Quarzsensoren.

Die Elektrochemie an den Titanoberfläche-Sensoren, die aus mehreren übereinander gelagerten Metallen bestehen, wird möglicherweise durch den Aufbau der Sensoren beeinträchtigt.

Aus der dünnen Chromschicht können sich einzelne Atome herauslösen und bis zur Titanschicht migrieren und dort die Anodisierung von Titan beeinträchtigen.²⁵⁰

4.3.3 Darstellung von Quarzsensoren mit geordneten Monolagen von Goldhalbschalen für QCM-Messungen

Zur Anbringung der konkaven Halbschalen auf den Quarzsensor wurden unterschiedliche Ansätze ausprobiert, die nachfolgend genauer erläutert werden. Wichtig dabei ist, dass nur die konkave Seite der Halbschalenoberfläche nach oben zeigt und die Halbschalenoberfläche während der nachfolgenden Versuche nicht durch eine unzureichende Bindung an den Quarzsensor während des QCM-D-Experiments weggespült wird.

4.3.3.1 Anbringung mittels Zweikomponenten-Epoxyharzklebstoff

Die einfachste Variante der Anbringung der Goldhalbschalenoberfläche an den Quarzsensor erfolgte durch das Ankleben mit einem Zweikomponenten-Epoxyharzklebstoff.²⁵¹ Neben einen hochviskosen Klebstoff der Marke UHU wurde auch ein niederviskoser Klebstoff der Marke Epo-Tek-377 ausprobiert. Beide Klebstoffe wurden jeweils als dünner Film auf den gereinigten Quarzsensor aufgetragen und unmittelbar danach mit der Goldhalbschalenoberfläche bedeckt und bei RT getrocknet. Die Polystyrolnanopartikel wurden anschließend durch Toluol abgelöst. In Abb. 4.70 sind die REM-Aufnahmen der aufgeklebten Halbschalenoberfläche dargestellt. In Abb. 4.70-A sind keine Halbschalenstrukturen mehr zu erkennen, da der niederviskose Klebstofffilm (Epo-Tek 377) diese bedeckt. In Abb. 4.70-B ist eine hexagonal-dichteste Struktur sichtbar, allerdings handelt es sich nicht mehr um Halbschalen. Die Halbschalen sind vermutlich mit dem hochviskosen Klebstoff (UHU) gefüllt. Die Verwendung des hochviskosen Klebstoffs konnte die hexagonal-dichteste Anordnung zwar bewahren, jedoch nicht die Halbschalenstruktur. Die Klebstoffe können durch Strukturdefekte in der Goldhalbschalenoberfläche hindurchfließen, sich somit auf der konkaven Seite der Halbschalen verteilen und diese füllen und bedecken.

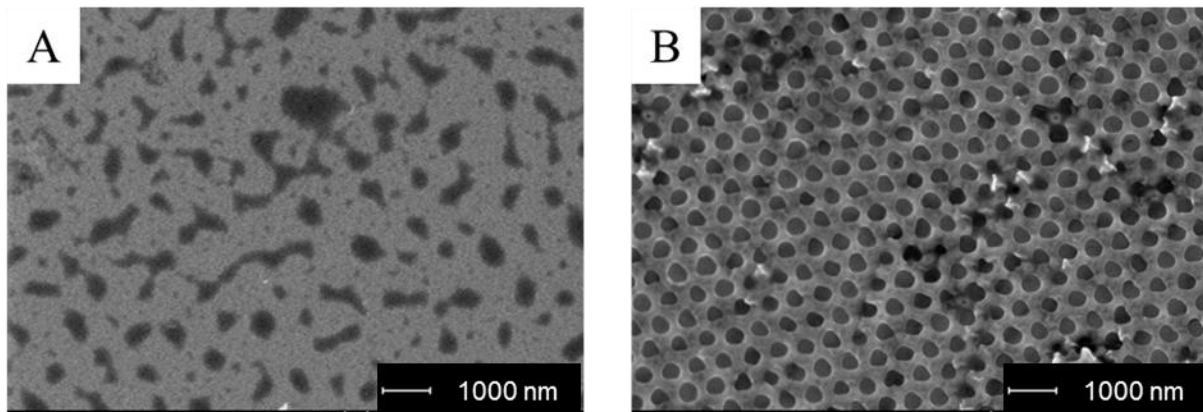


Abb. 4.70 REM-Aufnahme von Goldhalbschalenschichten, die auf die SiO₂-Oberfläche eines QCM-Sensors mit Epoxyklebstoff (A: UHU; B: EpoTek 377) aufgeklebt wurden.

4.3.3.2 Anbringung mittels Chemisorption

Die Umfunktionalisierung der Quarzoberfläche mittels MPTMS (3-Mercaptopropyltrimethoxysilan, siehe Abb. 4.71)¹⁸⁰ ermöglicht die Anbringung der Goldhalbschalenoberfläche durch die starke Bindung der Thiolgruppen ans Gold.

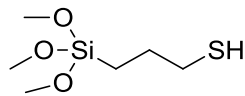


Abb. 4.71 Strukturformel von 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan (MPTMS)

Die Silanolgruppe von MPTMS reagierte mit der Oberfläche des Quarzsensors unter Bildung von Si-O-Si Bindungen (Vgl. Abb. 4.59) und führte zu einer Monolage von Thioleinheiten auf dem Quarzsensor. Die freistehenden Thiolankergruppen banden im darauffolgenden Schritt an die Goldhalbschalen. Dazu wurde der umfunktionalisierte Quarzsensor zunächst in Toluol eingetaucht, anschließend auf die mit einer 300 nm dicken Goldschicht gesputterte Partikelmatrix gelegt und bei Raumtemperatur 60 min stehen gelassen. Nachfolgend wurden die zusammengeklebten Träger 60 min in Toluol gelegt, bis sich die Polystyrolschicht ablöste. REM-Aufnahmen (siehe Abb. 4.74) und eine EDX-Analyse (siehe Abb. 4.72 und Abb. 4.73) vor und nach dem Ablösen der Polystyrolschicht zeigen, dass die Goldhalbschalenoberfläche erfolgreich auf den Quarzsensor transferiert und von den Polystyrolnanopartikeln befreit wurden. In Abb. 4.72 ist das EDX-Spektrum des Quarzsensors, auf den die Goldhalbschalen

mit MPTMS-immobilisiert wurden, vor dem Ablösen der Polystyrolnanopartikel gezeigt. Dabei wurde eine Fläche von $48 \pm 4 \mu\text{m}^2$ ausgewertet. Außer den Bestandteilen des Quarzsensors (u.a. Silizium, Chrom, Gold) wurden Kohlenstoff, Sauerstoff, Gold und Schwefel nachgewiesen. Der Schwefelatomanteil beträgt $0,9 \pm 0,1 \%$. Der relative Atomanteil an Kohlenstoff beträgt bei der ersten Probe $60 \pm 2 \%$, während der relative Goldatomanteil $36 \pm 3 \%$ beträgt.

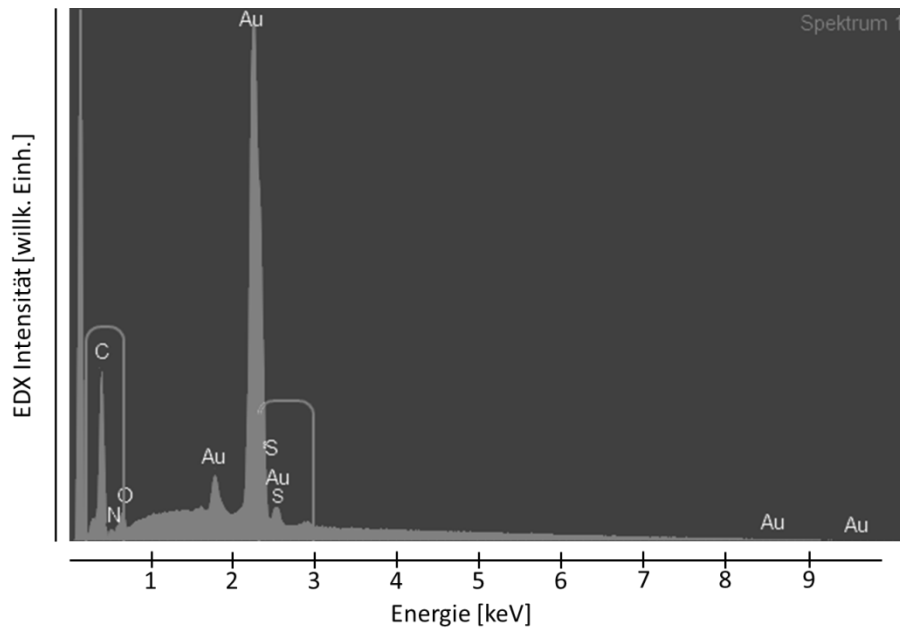


Abb. 4.72 EDX-Spektrum der mit Polystyrol gefüllten Goldhalbschalen auf einem QCM-D-Sensor.

In Abb. 4.73 ist das EDX-Spektrum (an derselben Stelle des Sensors) nach der Aufreinigung mit Toluol gezeigt. Es ist eine deutliche Absenkung um 75 % des Atomanteils an Kohlenstoff zu beobachten, welche die Entfernung des Polystyrolfilms aus den Goldhalbschalen aufzeigt. Der relative Atomanteil an Gold beträgt $83 \pm 2 \%$.

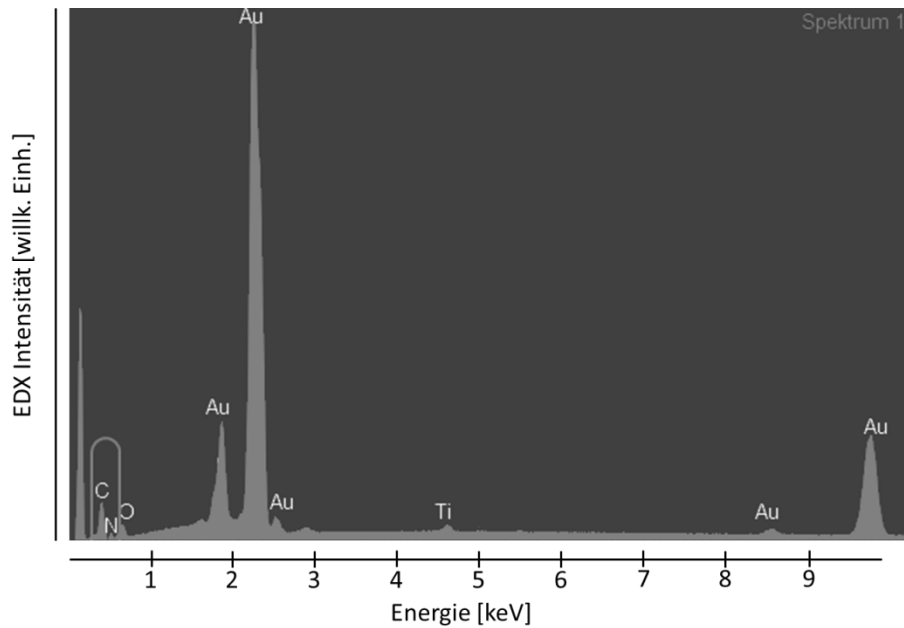


Abb. 4.73 EDX-Spektrum der Goldhalbschalenoberfläche auf einem QCM-D-Sensor nach der Reinigung mit Toluol.

Die Fläche des Quarzsensors konnte nach der gesamten Prozedur nur zu rund 80 % bedeckt werden. In Abb. 4.74 wird ein Überblick über die Bedeckung der Quarzsensuroberfläche mit dem Film aus Goldhalbschalen gezeigt. In den Abb. 4.74 A, B sind Risse im Goldhalbschalenfilm sichtbar. Das hohe Vakuum ($<10^{-6}$ mbar), das während der REM-Messungen herrscht, kann diese Risse verursacht haben. Möglicherweise sind die Risse schon während des Sputterverfahrens auf die Partikelmatritzen entstanden, da die Partikelmatritzen keine durchgängige hexagonal-dichteste Anordnung besitzen (siehe Abb. 4.63). In den Abb. 4.74 B, C, D sind REM-Aufnahmen am Rande des Films zu sehen, wo sich der Goldhalbschalenfilm umgedreht hat.

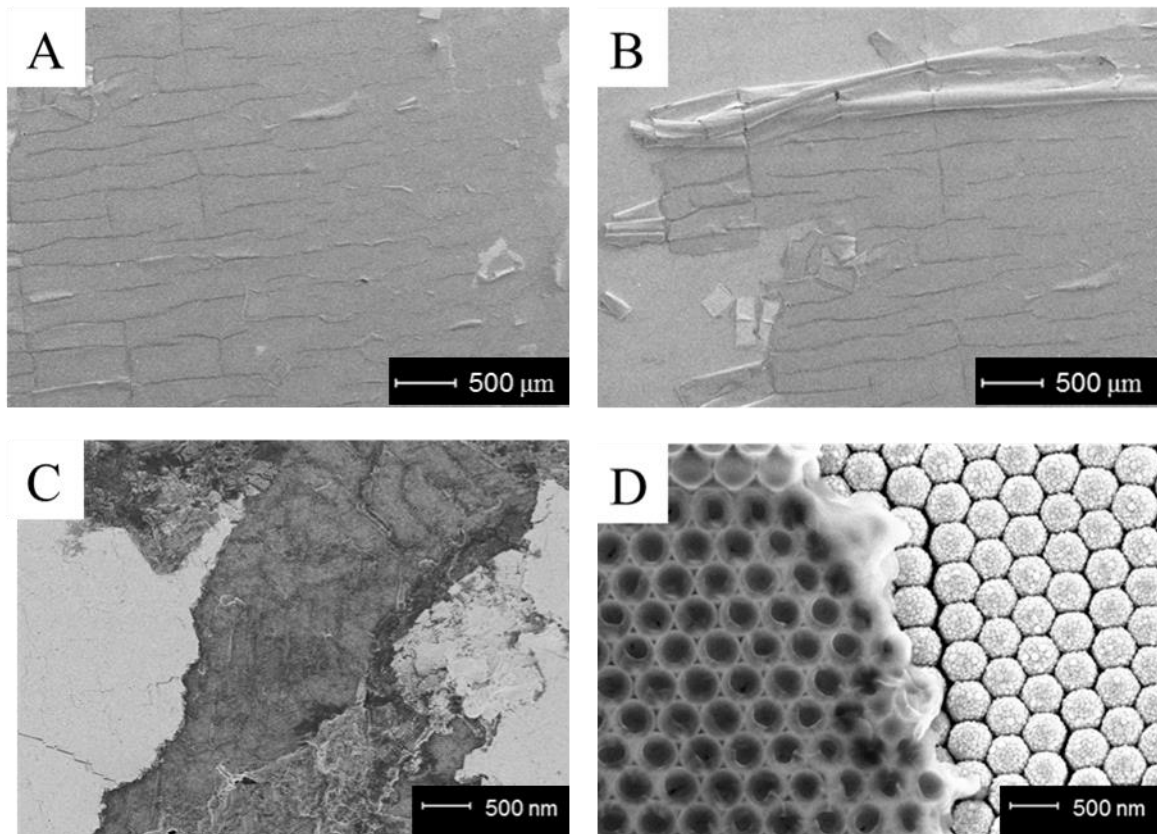


Abb. 4.74 REM-Aufnahmen des mit Halbschalen bedeckten Quarzsensors an unterschiedlichen Stellen vor der QCM-Messung. Abb. (A) zeigt in der Sensorenmitte einen gleichmäßig verteilten Halbschalenfilm; Abb. (B) zeigt ein Ende der Goldschalenschicht, wo sich der Film an manchen Stellen umgedreht hat; Abb. (C) und (D) zeigen bei einer höheren Vergrößerung die Stellen, an denen sich der Halbschalenfilm umgedreht hat.

4.3.4 QCM-D-Messungen an glatten Goldoberflächen

In diesem Kapitel wird die Oberflächenbeladungsdichte von SiAPS auf glatten Quarzsensoren mittels QCM-D-Messungen und einer nachfolgenden REM-Messung präsentiert. Die QCM-D-Technik ermöglicht auch die Bestimmung der Bindungskonstante durch eine Messung der zeitabhängigen Frequenzabnahme während des Adsorptionsvorgangs. Auf Quarzsensoren wurde eine 100 nm dicke Goldschicht bedampft, die eine Rauigkeit von ca. 3 nm aufwies. Diese Rauigkeit ist im Vergleich zu den 193 ± 11 nm großen Silicananopartikeln gering und kann vernachlässigt werden. In Tabelle 4.7 sind die durchgeführten Versuche aufgeführt. Jeder Versuch wurde zweimal wiederholt.

Tabelle 4.7 Konzentration und Flussrate der durchgeführten QCM-D-Experimente an glatten Goldoberflächen, mit Ethanol als Lösungsmittel und APS-funktionalisierte SiNP ($d = 193 \pm 11$ nm).

Messung	Konzentration	Flussrate
G1	0,1 g/l	10 μ L/min
G2	0,1 g/l	100 μ L/min
G3	1 g/l	100 μ L/min

In der ersten Messung (G1) wurden eine Konzentration von 0,1 g/l, ein Volumen von 5 ml und eine Flussrate von 10 μ L/min verwendet. Bei jeder Messung wurde die Messzelle zunächst 15 min mit reinem Ethanol gespült. Anschließend wurde der Quarzsensord 3 h mit der SiAPS-Dispersion durchspült. Die Partikel adsorbieren an die Goldoberfläche, bis die maximale Beladung des Quarzsensors erreicht wird. Danach wird die Messzelle weitere 2 h mit reinem Ethanol gespült. Bei einer reversiblen Bindung der SiAPS an die Sensoroberfläche würden die Partikel wieder dissoziieren.

In Abb. 4.75 sind die QCM-D-Messkurven des Versuchs G1 dargestellt. Ab der 42. Minute erreichen die SiAPS den Quarzsensord, und die Schwingungsfrequenz des Sensors nimmt ab diesem Zeitpunkt ab, während die Dissipationsänderung zunimmt. Ab der 76. Minute hat die Beladung der Oberfläche ihr Maximum erreicht, so dass keine weiteren SiAPS an die Oberfläche binden können (SiAPS stoßen sich aufgrund ihres hohen Zetapotentials ab). Die gesamte Frequenzabnahme beträgt 453 ± 22 Hz und die Dissipationszunahme 42 ± 6 ppm.

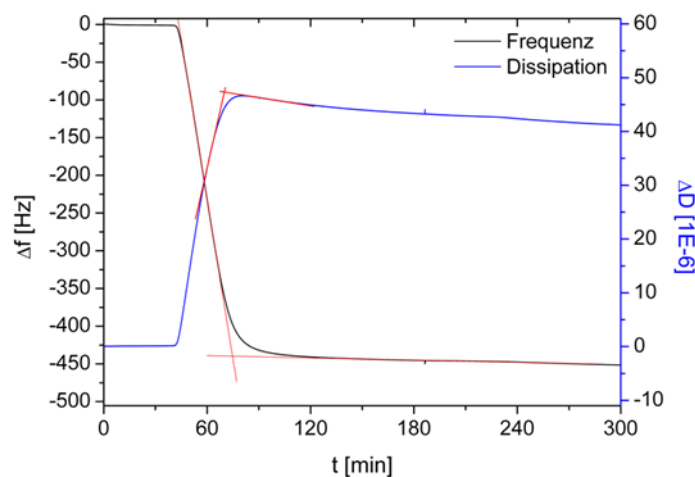


Abb. 4.75 QCM-D-Messkurven der Messung G1 (Goldoberfläche; 200 nm SiAPS-Kolloide Konzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,01 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.).

Die sphärischen SiAPS besitzen aufgrund ihrer Form eine im Vergleich zu ihrer Größe kleine Berührungsfläche zur planaren Goldoberfläche. Dadurch trägt nicht die vollständige Masse der Nanopartikel zur Frequenzänderung bei. Ein großer Anteil der Schwingungsenergie wird vor allem vom Lösungsmittel in der Grenzfläche Nanopartikel/Sensor-Oberfläche dissipiert.²⁵²⁻²⁵³ In Abb. 4.76 wird die Dissipationsverteilung in und um oszillierende NP bildlich dargestellt. Die Bilder wurden von Johannsmann *et al.* mit der Finite-Element-Methode (FEM) berechnet.²⁵² Durch diese Methode konnte festgestellt werden, dass der größte Anteil der Dissipation in der Grenzregion zwischen Partikel und Lösungsmittel liegt, wobei die Verteilung auch maßgeblich von der Härte des Partikels und der Sensoroberfläche ab. Wenn die Sensoroberfläche weicher als das Partikel ist (siehe Abb. 4.76 A), befindet sich ein Großteil der Dissipation auf der Sensoroberfläche, während bei dem umgekehrten Fall sich ein Großteil der Dissipation im Partikel befindet (Abb. 4.76 B).

Die SiAPS-Partikel sind im Gegensatz zur Goldoberfläche hart. Nach Johannsmann *et al.* führt das dazu, dass der Großteil der Dissipation in der Goldoberfläche stattfindet. Zusätzlich zu den Aspekten über die Weichheit der einzelnen Komponenten, muss auch berücksichtigt werden, dass ein Teil der Dissipation durch Hin- und Herrollen der SiAPS auf der Goldoberfläche stattfinden kann. Neuere Studien mit rauen Silica-Partikeln als Vergleich (durch die Rauigkeit wird das Rollen erschwert) bestärken diese Annahme.²⁵⁴

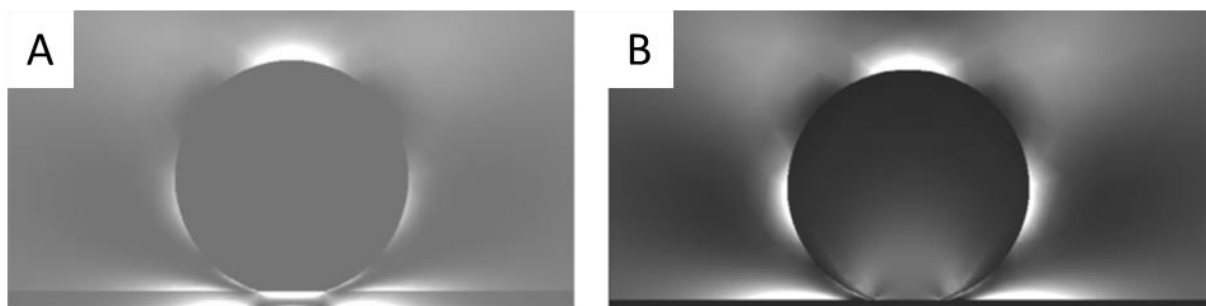


Abb. 4.76 Darstellung der Verteilung der Dissipation für zwei Grenzfälle: (A) harte Kugel, weiche Sensoroberfläche und der umgekehrte Fall. (B) Helle Regionen besitzen eine große Dissipation pro Volumeneinheit.²⁵²

Der Fakt, dass die Frequenz und die Dissipation sich nach dem Spülen mit Ethanol (ab 180 min) nicht mehr verändern, zeigt, dass die Partikel nicht vom Sensor dissoziieren. Eine Bestimmung der Bindungskonstante, die normalerweise über die Geschwindigkeitskonstanten

des Adsorptions- und des Desorptionsprozesses bestimmt wird, ist dadurch nicht möglich. Da der hier untersuchte Prozess irreversibel ist, kann nur die Geschwindigkeitskonstante der Adsorption bestimmt werden.

Nach der Gleichung von Sauerbrey (siehe Gleichung (2.28)) beträgt die Massenänderung $(7,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-3} \text{ mg/cm}^2$, wobei die zusätzliche Masse von mitschwingenden Lösungsmittelmolekülen berücksichtigt werden sollte, die in der Sauerbrey-Masse enthalten ist. Diese zusätzliche Masse kommt durch die Anlagerung von Lösungsmittelmolekülen zustande, die mit dem Kristall mitschwingen. Die Länge der Ethanolmoleküle, ca. 0,6 nm, entspricht in etwa der maximalen Auslenkung des QCM-D-Sensors, sodass die Schwingung des Sensors von den Molekülen gut aufgenommen werden kann. Streng genommen gilt die Sauerbrey-Gleichung nur, wenn keine Dissipation vorliegt.²⁵⁵ Gute Ergebnisse können mit der Gleichung aber auch erzielt werden, wenn das Verhältnis der Dissipationsänderung zur Frequenzänderung $\Delta D/\Delta f$ kleiner als $3,3 \cdot 10^{-8}/\text{Hz}$ ist.²⁵⁶ Bei noch größeren $\Delta D/\Delta f$ -Verhältnissen sind die Werte aus der Sauerbrey-Gleichung nicht mehr exakt, können allerdings als Vergleichsdaten zu anderen Messungen herangezogen werden. Das $\Delta D/\Delta f$ -Verhältnis gibt Informationen über die Stärke der Bindung zwischen dem Rezeptor und dem Liganden während der Adsorption. Je höher dieses Verhältnis ist, desto stärker ist die Adhäsion, was einer viskoelastischen Schicht entspricht. Ein kleines $\Delta D/\Delta f$ -Verhältnis entspricht einer starren und kompakten Schicht. In der Messung G1 beträgt das Verhältnis $\frac{\Delta D}{\Delta f} = 0,094 \cdot 10^{-6}/\text{Hz}$.

Eine REM-Aufnahme des Quarzsensors nach der Messung (siehe Abb. 4.77) zeigt, dass die Partikel mit Ausnahme vereinzelter Aggregate (in rot markiert) in der Mehrheit einzeln vorliegen. Das kann durch die stark abstoßende Kräfte zwischen den einzelnen Silicananopartikeln, aufgrund des hohen Zetapotentials, erklärt werden. In Abb. 4.77 ist zudem gezeigt, dass die Partikel sich in einigen Bereichen zu einem hexagonalen Gitter anordnen (in blau markiert). Die berechnete Partikeldichte beträgt $9,1 \pm 0,4 \text{ Partikel}/\mu\text{m}^2$. Das ergibt eine Gesamtbelastung des Schwingquarzes von $(6,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-3} \text{ mg/cm}^2$, wobei die Masse eines einzelnen Partikels auf $7,4 \cdot 10^{-12} \text{ mg}$ festgelegt wurde. Die Diskrepanz zur Massenänderung, die nach Sauerbrey berechnet wurde, beträgt $1,1 \pm 0,2 \text{ mg/cm}^2$. Dieser Unterschied kann daher rühren, dass die Sauerbrey-Gleichung bei der Korrelation von Frequenzabnahmen durch Masseanlagerungen in Flüssigkeiten nur eine grobe Abschätzung darstellt. Die gemessene Frequenzänderung wird auch durch die Viskoelastizität der Bindung zwischen den SiAPS-Partikeln und den Goldmolekülen auf dem Sensor beeinträchtigt.

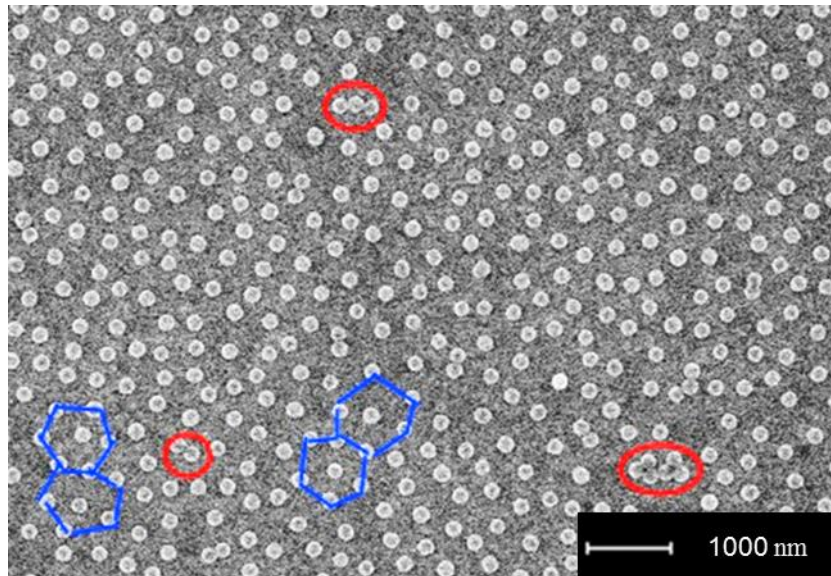


Abb. 4.77 REM-Aufnahme eines Sensorchips nach der QCM-D-Messung G1 (glatte Goldoberfläche; Nanopartikelkonzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,01 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.); rot markiert sind die Aggregate, blau markiert ist die hexagonale Packung, die durch Selbstanordnung der Nanopartikel entsteht.

Im zweiten Experiment (G2) wurde die Flussrate auf den zehnfachen Wert, von 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ auf 100 $\mu\text{L}/\text{min}$, gesteigert. Die restlichen Variablen sowie die Versuchsdurchführung wurden nicht verändert. Durch die Erhöhung der Flussgeschwindigkeit konnte eine schnellere Beladung des Sensors erreicht werden. In Abb. 4.78 sind QCM-D-Messkurven und die dazugehörige REM-Aufnahme dargestellt. Die Frequenzabnahme beträgt 450 ± 30 Hz und die Dissipationszunahme 45 ± 2 ppm. Beide Werte liegen nahe an den Werten der Messung G1. Durch die höhere Flussrate hat sich die komplette Beladung der Oberfläche nach 11 min (statt nach 34 min bei Messung 1) eingestellt. Die Massenänderung beträgt nach der Sauerbrey-Gleichung $(7,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ mg/cm². In der REM-Aufnahme (Abb. 4.78-B) sind einzeln verteilte Partikel und einige Aggregate zu sehen. Die Massenbeladung wurde auf $(5,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$ mg/cm² berechnet, mit einer Partikeldichte von $7,1 \pm 0,3$ Partikel/ μm^2 .

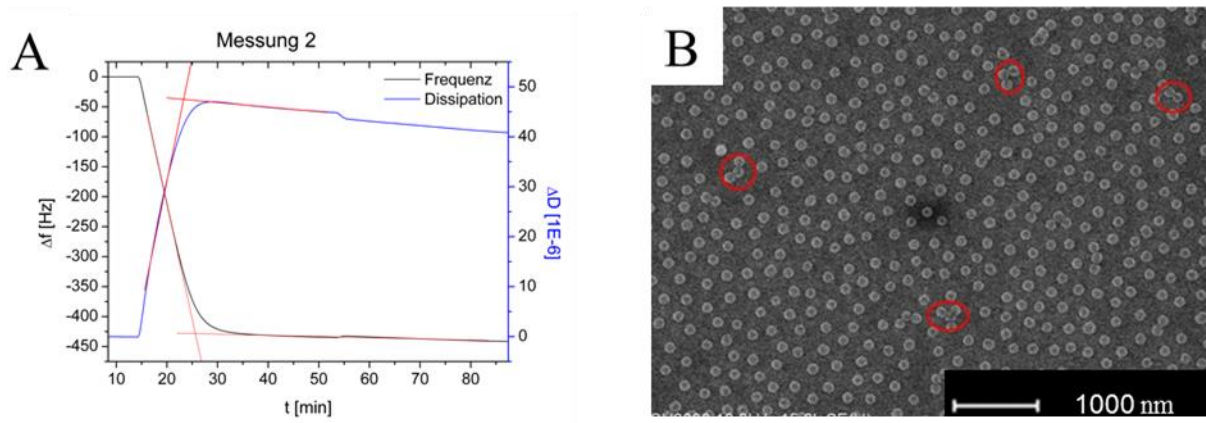


Abb. 4.78 QCM-D-Kurven (A) und REM-Aufnahmen (B) von Messung G2 (Goldoberfläche QSX 301; SiAPS-Konzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.). Die Aggregate sind in der REM-Aufnahme in rot markiert.

Bei der dritten Messung (G3) wurde die Konzentration der SiAPS-Kolloide auf 1 g/l erhöht, während die Flussrate bei 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ gehalten wurde. In Abb. 4.79 sind die QCM-D-Kurven und die REM-Aufnahme dieser Messung dargestellt. Die Frequenzabnahme ist durch die Erhöhung der Konzentration gestiegen und beträgt 519 ± 25 Hz. Die Dissipationszunahme beträgt 48 ± 2 ppm, fast genau wie bei den vorigen Messungen. Die Massenänderung beträgt nach der Sauerbrey-Gleichung $(9,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ mg/cm^2 . In der REM-Aufnahme (Abb. 4.79 B) sind einzeln verteilte Partikel und einige Aggregate zu sehen. Die Massenbeladung wurde auf $(6,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$ mg/cm^2 berechnet, mit einer Partikeldichte von $8,7 \pm 0,3$ Partikel/ μm^2 .

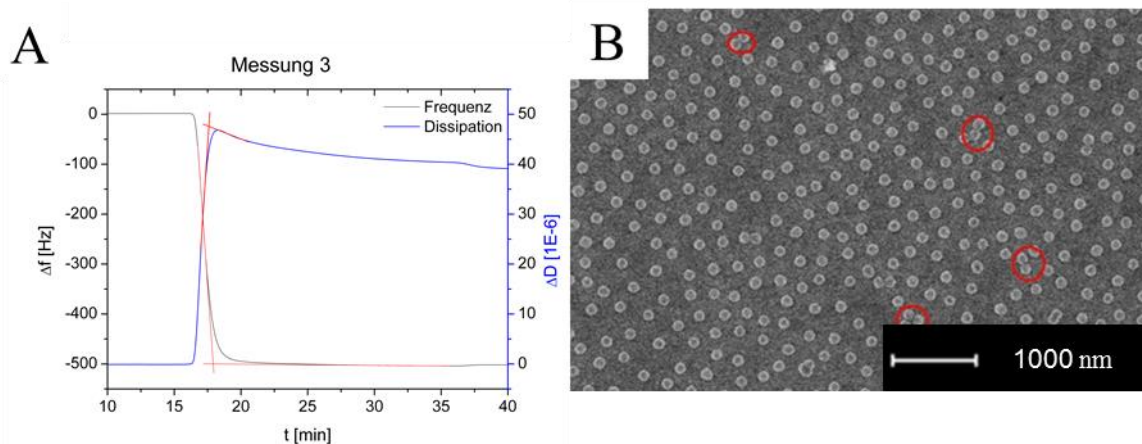


Abb. 4.79 QCM-D-Kurven (A) und REM-Aufnahmen (B) von Messung G3 (Goldoberfläche; SiAPS 1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.); Aggregate sind rot markiert.

In Tabelle 4.8 sind die Ergebnisse der QMCD-Messungen sowie der Auswertung der REM-Aufnahmen zusammengestellt. Daraus wird ersichtlich, dass eine Erhöhung der Flussrate zu einer niedrigeren Partikeldichte führt. Eine geringere Flussrate bewirkt eine langsamere Adsorption der SiAPS an die Goldoberfläche des Sensors, so dass eine maximale Beladung erreicht werden kann, bei einer hexagonalen Anordnung (siehe Abb. 4.77). Eine schnelle Flussrate beschleunigt den Adsorptionsvorgang, so dass eine ungeordnete Oberflächenbelegung geschieht (siehe Abb. 4.79-B). Die Berechnungen der Partikeldichte nach der Sauerbrey-Gleichung stimmen – trotz des hohen $\Delta D/\Delta f$ -Wertes – gut mit den ausgewerteten Partikeldichten aus den REM-Aufnahmen überein.

Tabelle 4.8 Zusammenstellung der Ergebnisse der QMCD und REM-Messungen.

Mes- sung	c [g/l]	Fluss rate [$\mu\text{L}/$ min]	Δf [Hz]	ΔD [willk. E.]	$\Delta D/\Delta f$ [$10^{-6}/\text{Hz}$]	Partikel- dichte Sau- erbrey [μm^{-2}]	Partikel- dichte REM [μm^{-2}]
G1	0,1	10	453 ± 22	42 ± 6	$0,094 \pm 0,02$	$8,6 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,4$
G2	0,1	100	450 ± 30	45 ± 2	$0,101 \pm 0,01$	$7,5 \pm 0,6$	$7,1 \pm 0,3$
G3	1	100	519 ± 25	48 ± 2	$0,092 \pm 0,01$	$9,0 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,3$

4.3.5 QCM-D-Messungen an Goldhalbschalen

Die QCM-D-Messungen an Halbschalen-strukturierten Quarzsensoren erfolgte an Halbschalenoberflächen mit zwei unterschiedlichen Durchmessern der einzelnen Halbschalen: 205 nm (mit HS1 abgekürzt), und 437 ± 5 nm (mit HS2 abgekürzt). Die Konzentration der SiAPS-Partikel betrug jeweils 0,1 g/l und die Flussgeschwindigkeit 100 $\mu\text{L}/\text{min}$.

Bei HS1 konnten maximal 80 % der Quarzsensoroberfläche mit den Goldhalbschalen bedeckt werden (siehe Kap.4.3.3.1). Im Gegensatz zu den Messungen an glatten Goldoberflächen ergaben nur zwei Obertöne sinnvolle Ergebnisse, nämlich der 3. und der 5. Oberton (siehe Gleichung (2.29) in Kapitel 2.4.7). Durch die hohe Sensitivität der QCM-D-Messungen sind die QCM-D-Spektren des 1. Obertones mit zahlreichen Artefakten behaftet, die eine Auswertung verhindern. Der Grund hierfür liegt vermutlich an eine ungleichmäßig belegte Goldschicht auf den Quarzsensor, sowie an teilweise nicht starr-gebundenen Goldschichtfragmenten, die jeweils die QCM-D-Sensibilität beeinträchtigen.²⁵⁵

In Abb. 4.80 sind die QCM-D-Kurven der Messung HS1 dargestellt. Der Verlauf der Frequenz- sowie Dissipationsänderung bei den zwei verschiedenen Obertönen unterscheidet sich deutlich voneinander. Zudem weisen die Signale ein großes Rauschen auf. Die Frequenzänderung des 3. Obertons, nimmt zunächst bis -100 ± 10 Hz ab und steigt anschließend auf -50 ± 10 Hz. Möglicherweise wird diese Zunahme der Frequenz durch ablösende Stücke der Goldhalbschalenoberfläche verursacht. Neuere Studien in der Arbeitsgruppe Graf konnten zeigen, dass eine Optimierung der Bindung der Goldhalbschalenstruktur auf den Detektor zu auswertbaren QCM-D-Kurven ohne ein starkes Rauschen führt.²⁵⁴ Beim 5. Oberton wird lediglich eine leichte Frequenzabnahme von 39 ± 7 Hz beobachtet. Nach der Sauerbrey-Gleichung beträgt die Massenänderung demnach $(0,14 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$ mg/cm². Beim 3. Oberton der Dissipation ist erst ein Anstieg von ΔD bis zur 20. min ersichtlich, gefolgt von einer langsamen Abnahme. Beim 5. Oberton der Dissipation nimmt der Wert von ΔD konstant bis zur 60. min ab und verbleibt anschließend beim selben Wert.

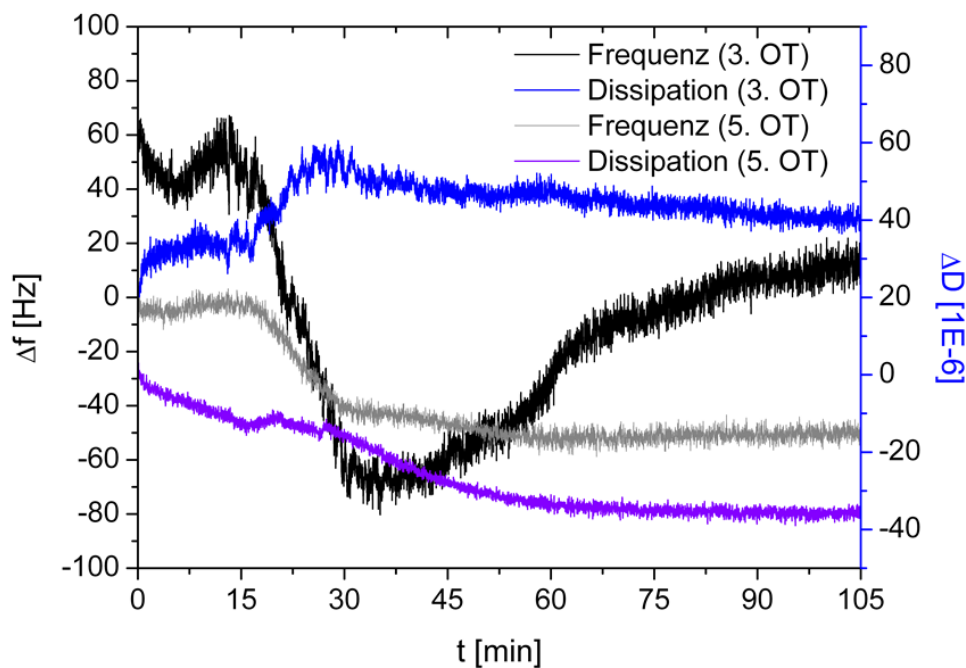


Abb. 4.80 QCM-Kurven der Messung HS1 (SiAPS-Konzentration 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel Ethanol p. a.) an Goldhalbschalen aus Polystyrol-Partikeln mit 205 nm Durchmesser. OT ist die Abkürzung von Oberton.

In Abb. 4.81 ist eine REM-Aufnahme des Sensors nach der QMCD-Messung dargestellt. Die Mehrzahl der Partikel (ca. 55%) liegt in den Halbschalen. Einige Partikel befinden sich jedoch

nur teilweise in den Halbschalen, andere sind daneben gebunden. Möglicherweise ist der geringe Größenunterschied zwischen den SiAPS-Partikeln (193 nm) und den Halbschalen (205 nm) hierfür verantwortlich. Im vorigen Unterkapitel wurde zudem gezeigt, dass die APS-Kolloide irreversibel an die glatte Goldoberfläche binden. Das zeigt, dass diese Bindung nicht nur an einer Halbschale stabil ist. Vielmehr hängt das Zustandekommen einer Bindung davon ab, wie viele Amingruppen der einzelnen Partikel mit dem Gold eine Bindung eingehen.

Im Vergleich zu den Messungen an glatten Oberflächen (G1, G2 und G3) sind die Werte der Partikeldichte von $12,9 \pm 0,3 \text{ Partikel}/\mu\text{m}^2$ sowie der Massenbeladung von $(9,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{cm}^2$ an Halbschalen höher. Durch eine insgesamt erhöhte Oberfläche im Vergleich zu glatten Oberflächen sind ca. $4 \pm 1 \text{ Partikel}/\mu\text{m}^2$ auf der Oberfläche der Goldhalbschalen. Die Mulden in der Goldoberfläche führen möglicherweise zu einer Minderung der abstoßenden Kräfte zwischen den Partikeln, sodass der Abstand zwischen den Partikeln kleiner wird.

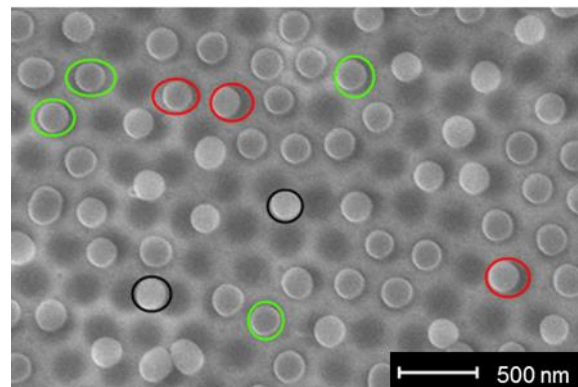


Abb. 4.81 REM-Aufnahme von SiAPS-Partikeln, die im Rahmen eines QCM-D-Experiments (Messung HS1, SiAPS 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a) an Goldhalbschalen gebunden wurden, die mithilfe einer Matrix aus 205 nm großen Polystyrol-Partikeln hergestellt wurden. Grün markiert sind Partikel, die in den Schalen liegen; rot markiert sind Partikel, die halb in den Schalen liegen und schwarz markiert sind Partikel, die neben den Halbschalen liegen.

Die anhand der REM-Aufnahmen berechnete Partikeldichte entspricht nicht der geringen Frequenzabnahme bei der QMCD-Messung. Möglicherweise wird die Schwingung des Schwingquarzes durch die zusätzliche Masse der Halbschalen stark beeinträchtigt, sodass die Massenzunahme durch die Bindung der Partikel nicht mehr korrekt detektierbar ist. Ein Blick

auf Abb. 4.74 zeigt weitere Faktoren, die eine genaue QMCD-Messung erschweren. In Abb. 4.74-B sind die Ränder der Halbschalenoberfläche gezeigt, bei denen teilweise die Oberflächenstruktur nicht glatt auf dem Sensor aufliegt. Diese Ungenauigkeit kann die QMCD-Messung beeinträchtigen, da einzelne Teile der Goldhalbschalenstruktur sich ablösen können. Des Weiteren zeigt Abb. 4.74-C die Unterseite der Halbschalenoberfläche, welche eine Bindung mit dem Quarzsensordring eingeht. Die Oberfläche dieser Unterseiten ist nicht glatt, weshalb es nicht zu einer starren Bindung zum Sensor kommt, sondern die Oberfläche besteht ihrerseits aus konvexen Halbschalen. Dadurch wird die Bindung der Halbschalen zum Sensor deutlich verringert. Während der QCM-D-Experimente geht dadurch ein Großteil der Schwingungsenergie an den Bindungen (zwischen Goldhalbschalen und Sensoroberfläche) verloren. In Messung HS2 wurden Goldhalbschalen mit einem Durchmesser von 437 ± 5 nm verwendet, während die Flussrate und die SiAPS-Konzentration unverändert blieben. Wie in Messung HS1 konnten auch hier nur der dritte und fünfte Oberton registriert werden. Die Messung konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, da das Signal nach wenigen Minuten verschwand. Nach dem Abbruch der Messung wurde die Partikeldispersion 1 h mit Ethanol gespült. In Abb. 4.82 ist die REM-Aufnahme der Messung HS2 dargestellt. Die größeren Halbschalen bewirken, dass hier ca. 80 % der Partikel in den Halbschalen liegen. Teilweise liegen mehrere Partikel in einer Halbschale und einzelne daneben. Die berechnete Partikeldichte beträgt $8,6 \pm 0,4$ Partikel/ μm^2 , was einer Massenbeladung von $(6,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$ mg/cm² entspricht. Der Wert der Partikeldichte liegt nahe bei den Werten der Messungen an glatten Oberflächen.

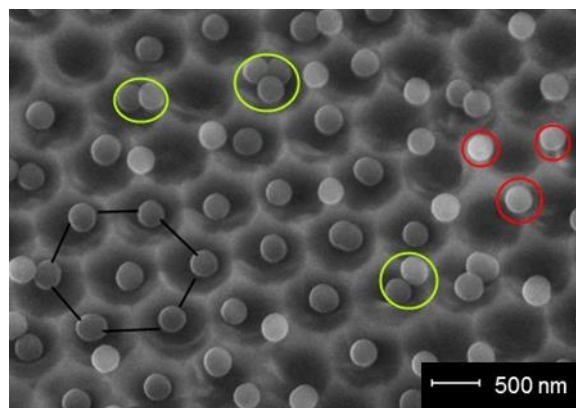


Abb. 4.82 REM-Aufnahme von SiAPS-Partikeln, die im Rahmen eines QCM-D-Experiments (Messung HS2: SiAPS-Konzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,01 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.) an Goldhalbschalen gebunden wurden, die mithilfe einer Matrix aus Polystyrolpartikeln

mit 437 ± 5 nm Durchmesser hergestellt wurden. Rot markiert sind Partikel, die halb in den Schalen liegen, schwarz markiert sind Partikel, die neben den Halbschalen liegen.

4.3.6 Bindungskinetik von SiAPS an Goldsubstraten

Die Bindungskinetik zwischen den SiAPS-Kolloiden mit der Goldoberfläche kann mittels QCM-D-Technik untersucht werden.²⁵⁷ Da die QCM-D-Messungen an den Halbschalen zu keinen quantitativ auswertbaren Messkurven führten, wurde die Studie der Bindungskinetik auf die glatten Oberflächen begrenzt. In Tabelle 4.9 ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller Messungen dargestellt. Jede Messung wurde zwecks Reproduzierbarkeit dreimal wiederholt. Dabei zeigte sich, dass die Messungen mit einer Flussrate von 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ keine hohe Reproduzierbarkeit aufwiesen. Deshalb wurden für die Bestimmungen der Bindungskinetik die Messungen G2 und G3 verwendet, bei denen die Kontrollmessungen gute Übereinstimmungen zeigten. Bei diesen Messungen war eine deutliche Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Frequenzabnahme von der Konzentration der SiAPS-Lösungen erkennbar.

Tabelle 4.9 Zusammenfassungen der Ergebnisse der QCM-D Messungen.

Name	c_{SiAPS} [g/l]	Fluss rate [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Partikel dichte [μm^{-2}]	$\Delta D / \Delta f$ $10^{-6}/\text{Hz}$
G1a	0,1	10	$9,1 \pm 0,4$	$0,081 \pm 0,004$
G1b	0,1	10	$8,1 \pm 0,3$	$0,107 \pm 0,005$
G2a	0,1	100	$7,1 \pm 0,3$	$0,109 \pm 0,005$
G2b	0,1	100	$7,9 \pm 0,4$	$0,093 \pm 0,004$
G3a	1	100	$8,6 \pm 0,4$	$0,096 \pm 0,004$
G3b	1	100	$9,5 \pm 0,4$	$0,089 \pm 0,004$
HS1	0,1	100	$12,9 \pm 0,3$	$0,21 \pm 0,08$
HS2	0,1	100	$8,6 \pm 0,4$	-

Die Bindung zwischen einem SiAPS-Partikel (Molekül A) und einem Goldmolekül (Molekül B) der Sensoroberfläche kann als Reaktion pseudo-erster Ordnung betrachtet werden, bei der ein Komplex AB gebildet wird (siehe Gleichung (4.13)).



Die QCM-D-Experimente zeigen, dass die Bindung der SiAPS-Partikel auf die Goldoberfläche irreversibel ist (siehe Kap. 4.3.4). Deshalb kann die Rückreaktion vernachlässigt werden, und folgendes Geschwindigkeitsgesetz wird erhalten (siehe Gleichung (4.14)):

$$v = \frac{d[AB]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k[A] \cdot [B] \quad (4.14)$$

Die SiAPS-Partikel (Molekül A) liegen während der Zugabe im Überschuss vor, ihre Konzentration wird deshalb als konstant betrachtet. Somit ergibt sich die Differentialgleichung (siehe Gleichung (4.16)) aus Gleichung (4.15).

$$k' = k[A] \quad (4.15)$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = k'[B] \quad (4.16)$$

Dabei ist k' die Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung und k die Geschwindigkeitskonstante. Die Konzentration der Bindungsstellen des Golds kann durch die Frequenzänderung bestimmt werden. Da die Frequenzänderung von der Massenänderung abhängt, kann die Konzentration von B aus der Anfangskonzentration $[B]_0$ (bei $t = 0$), und der Konzentration des Produkts $[AB]$ bestimmt werden (siehe Gleichung (4.17)).

$$[B] = [B]_0 - [AB] \quad (4.17)$$

Ebenfalls kann die Konzentration des Produkts $[AB]$ durch die Frequenzänderung $f(t)$ und ersetzt werden. Durch Umrechnung wird Gleichung (4.18) erhalten.

$$\frac{df}{dt} = k'(f_{max} - f_t) \quad (4.18)$$

Wobei f_{max} der maximalen Frequenzänderung bei einer vollständigen Sensorbelegung entspricht und f_t die Frequenzänderung zum Zeitpunkt t . Durch Integrieren ergibt sich das folgende Zeitgesetz (siehe Gleichung (4.19)).

$$f_t = f_{max}(1 - e^{-k't}) \quad (4.19)$$

Durch diesen Zusammenhang, der einer Langmuir-Adsorptionskinetik 1. Ordnung entspricht, kann die Geschwindigkeitskonstante durch eine nicht-lineare Regression des exponentiellen Verlaufs der QCM-D-Kurven ermittelt werden.

In Abb. 4.83 sind die Frequenzdifferenzen als Funktion der Zeit für die einzelnen QCM-D-Messungen dargestellt. Deutlich wird, dass eine Erhöhung der SiAPS-Konzentration die Geschwindigkeit der Frequenzabnahme beeinflusst. Die Messungen G2 (a und b) zeigen einen langsamen Abfall der Frequenz, während die Messungen G3 (a und b) einen schnelleren Abfall zeigen. Xu *et al.* beobachteten dieselbe Abhängigkeit zwischen der Nanopartikelkonzentration und der Absorption, bei der Untersuchung von 20 nm großen Silicananopartikeln an eine Poly(diallyldimethylammoniumchlorid)-Schicht mit einer QCM-D-Waage.²⁵⁸

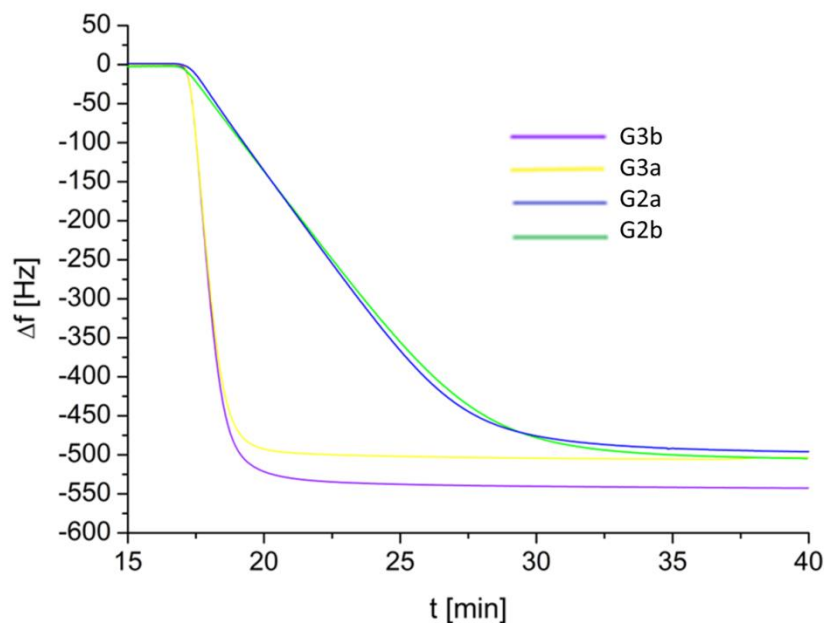


Abb. 4.83 Zeitabhängiger Verlauf der QCM-D-Messungen G2a und G2b (SiAPS-Konzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel Ethanol p. a.) und G3a und G3b (SiAPS-Konzentration: 1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a.) zum Vergleich der Konzentrationsabhängigkeit der SiAPS-Partikel bei gleicher Flussrate.

Die Geschwindigkeitskonstante wurde durch eine mathematische Kurvenanpassung berechnet. In Abb. 4.84 werden unterschiedliche Kurvenanpassungen für die Messung G3 gezeigt.

Dabei ergeben sich bei einer Anpassung nach Gleichung 4.20 jedoch bei allen Messungen leichte Abweichungen zwischen Messdaten und mathematischer Anpassung. Am genauesten wurde bei allen Messdaten die zeitliche Frequenzänderung jedoch mit diesem Modell, also einer Langmuirschen Adsorptionskinetik 1. Ordnung beschrieben mit Unbestimmtheitsmaßen von $R^2 = 0,97 - 0,98$. Weitere Kurvenanpassungen (Langmuirsche Adsorptionskinetik 2. Ordnung, sowie Diffusion-limitierte Langmuirkinetik 1. und 2. Ordnung) stimmen weniger gut den Messwerten überein.

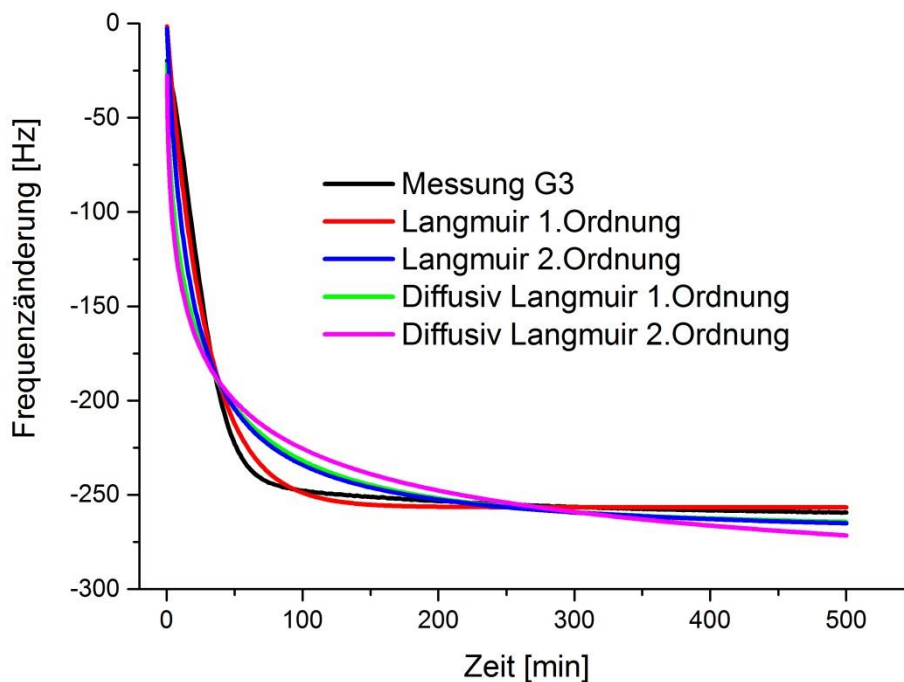


Abb. 4.84 Unterschiedliche Kurvenanpassungen an die Frequenzänderung von Messung G3. Die beste Übereinstimmung mit den Messergebnissen wird mit Langmuir 1.Ordnung erzielt.

Die Geschwindigkeitskonstante aus der nicht-linearen Regression der Kurven ergeben:

$$k_{G2} = (2,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-3} M^{-1} s^{-1} \text{ für } c = 0,1 \text{ g/l und}$$

$$k_{G3} = (16,7 \pm 1,9) \cdot 10^{-3} M^{-1} s^{-1} \text{ für } c = 1 \text{ g/l}$$

In Abb. 4.85 A ist die Frequenzdifferenz und in Abb. 4.85B die Dissipationsdifferenz gegen die Zeit aufgetragen. In beiden Abbildungen werden jeweils die Resultate der QCM-D-Messungen auf glatten (Messung G2a und G2b) und auf halbschalenstrukturierten (Messung HS1 und HS2) Sensoroberflächen gezeigt, die unter denselben Messbedingungen durchge-

führt wurden (Konzentration der SiAPS-Partikel = 0,1 g/l, Flussrate = 100 μ l/min). Es ist ein schnellerer Abfall der Frequenz sowie ein schnellerer Anstieg der Dissipation bei der Messung G2 im Vergleich zu den Messungen HS1 und HS2 zu sehen. Dies spricht dafür, dass die Bindung der SiAPS an Halbschalen langsamer verläuft als an der glatten Goldoberfläche.

Das $\Delta D/\Delta f$ -Verhältnis aus Tabelle 4.9 ergibt Aufschluss über die Bindungseigenschaften der unterschiedlichen Systeme. Die Bindung an den Halbschalen (Messung HS1) ist demnach stärker als an der glatten Goldoberfläche. Dies weist auf eine viskoelastische Bindung der SiAPS-Partikel an die Halbschalen hin, da die SiAPS-Partikel mehr Bindungsstellen zu den Halbschalen aufbauen können als zu einer glatten Oberfläche. Allerdings sind diese Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten, da die Messbedingungen an den konkaven Oberflächen noch mit mehreren Störfaktoren behaftet sind (siehe Kapitel 4.3.5).

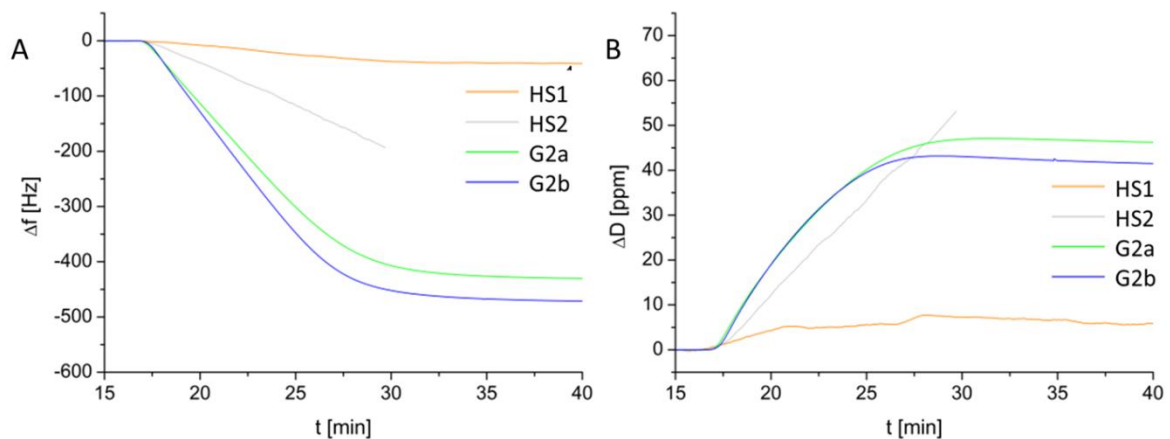


Abb. 4.85 Zeitabhängiger Verlauf der QCM-D Messungen zum Vergleich des Struktureinflusses der Rezeptoroberfläche. (A) zeigt die Frequenzabnahme in den Messungen G2a und G2b (glatte Goldoberfläche, SiAPS-Konzentration: 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p.a., Messung HS1 (Goldhalbschalen 205 nm; SiAPS-Konzentration 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p. a) und Messung HS2 (Goldhalbschalen 437 ± 5 nm; SiAPS Nanopartikel-Konzentration 0,1 g/l; Flussrate 0,1 ml/min; Lösungsmittel, Ethanol p.a.). Abb. (B) zeigt die dazugehörige Dissipationszunahme.

4.3.7 Zusammenfassung Silica QCM-D

Der Fokus in dem vorliegenden Kapitel lag auf der Wechselwirkung mehrfach präsentierter terminaler Funktionalitäten der Ligandenhüllen mit komplementär funktionalisierten Nanostrukturen. Die Multivalenzeinflüsse zwischen nanopartikulären Systemen mit großer relativer Wechselwirkungsfläche sollen dabei aufgezeigt werden. Ziel dieser Experimente war die Untersuchung der Reaktionskinetik von sphärischen 3-Mercaptopopyltrimetoxysilan-

funktionalisierten Silicananopartikel (SiAPS) mit unterschiedlich strukturierten Oberflächen mittels QCM-D- und REM-Messungen. Silica-Nanopartikel wurden nach dem Stöber-Verfahren hergestellt wurden, und mit der Stöberwachstumsmethode bis zum gewünschten Durchmesser von 207 ± 12 nm vergrößert.

Zur Herstellung von hoch geordneten aneinander gereihten Goldhalbschalen wurden zwei verschiedene Methoden getestet. Zum einen wurden Goldhalbschalen als ausgedehnte geordnete Monolagen über ein kontrolliertes Eintrocknungsverfahren hergestellt. Dafür wurden zunächst Polystyrolnanopartikel, über die emulgatorfreie Emulsionspolymerisation, synthetisiert mit einem Durchmesser von 244 ± 13 nm und 437 ± 5 nm, mit einer nahezu monodispersen Verteilung. Die kontrollierte Eintrocknung führte zu kolloidalen Kristallen aus 20 Polystyrolnanopartikel-Monolagen. Die Halbschalen wurden durch Sputtern einer 300 nm Goldschicht auf die Partikelmatrizen und anschließendem Auflösen der Polystyrolpartikel mittels Toluol hergestellt. Die Halbschalenoberfläche wurde an die Sensoroberfläche, die durch Umfunktionalisierung eine Thiolmonolage aufwies, durch Chemisorption angebracht und die PS-Partikel mit Toluol weggeätzt. Alternative Immobilisierungsversuche der Goldhalbschalenoberfläche mittels Zweikomponentenepoxydkleber führten zu einer teilweisen Belegung der Halbschalenoberfläche durch den Zweikomponentenepoxydkleber. Bei der zweiten Methode zur Darstellung von hoch geordneten Goldhalbschalen wurde die Selbstanordnung von Titandioxidnanoröhren zu hexagonal geordneten Gittern während der Anodisierung von Titan zu Nutze gezogen. Es konnte gezeigt werden, dass unter den Titandioxidnanoröhren, die durch Ultraschallbehandlung vom Titansubstrat entfernt wurden, eine geordnete Halbschalenoberfläche entstand. Die Vorversuche auf Titanfolien konnte erfolgreich durchgeführt werden, allerdings ist es bisher nicht gelungen die Ergebnisse auf Quarzsensoren mit einer Titanoberfläche zu wiederholen. Weitere Experimente können hier zu einer praktischen Synthese von großflächigen halbschalenstrukturierten Oberflächen führen.

Der Adsorptionsvorgang von SiAPS auf glatten Goldoberflächen wurde durch die Messung der Frequenz- und die Dissipationsdifferenz in einer QCM-D-Zelle nachverfolgt. Mit der Sauerbrey-Gleichung wurde die Oberflächenbeladung berechnet und mit den Ergebnissen einer REM-Untersuchung der gemessenen Sensoren verglichen. Die Differenzen der ermittelten Oberflächenbeladungen sind darauf zurückzuführen, dass die Sauerbrey-Gleichung bei der Korrelation von Frequenzabnahmen durch Masseanlagerungen in Flüssigkeiten nur eine grobe Abschätzung darstellt. Die gemessene Frequenzänderung wird durch die Viskoelastizität der Bindung zwischen den SiAPS-Partikeln und den Goldmolekülen auf dem Sensor beeinträchtigt.

tigt. Der Großteil der Dissipation findet in der Goldoberfläche statt, da diese weicher als die Silicapartikel ist.

Die Geschwindigkeitskonstante der Bindung von SiAPS-Partikel an Gold konnte auf den glatten Oberflächen durch Variation der Konzentration der SiAPS Partikel bestimmt werden. Eine schnellere Bindung wurde bei einer höheren Konzentration von 1 g/L im Vergleich zu 0,1 g/L erzielt. Eine Erhöhung der Flussrate führt zu einer niedrigeren Oberflächenbeladung des Sensors. Eine geringere Flussrate bewirkt eine langsamere Adsorption der SiAPS an die Goldoberfläche des Sensors, so dass eine maximale Beladung erreicht werden kann, bei einer hexagonalen Anordnung. Eine schnelle Flussrate beschleunigt den Adsorptionsvorgang, so dass eine ungeordnete Oberflächenbelegung geschieht. Es konnten keine Änderungen der Oberflächenbeladung durch die Erhöhung der Konzentration beobachtet werden, da die Partikel irreversibel an die Oberfläche binden und nach einem bestimmten Zeitintervall, der abhängig von der Konzentration ist, eine maximale Oberflächenbeladung erreicht ist.

Die erhaltenen QCM-D-Aufnahmen zu Goldhalbschalen sind stark verrauscht. Eine exakte kinetische Studie zur Bindung von Silicapartikeln an Goldhalbschalen wurde dadurch verhindert. Die REM-Aufnahmen der QCM-D-Messungen veranschaulichen, dass die SiAPS-Partikel einen definierten Abstand auf der glatten Goldoberfläche zueinander besitzen, aufgrund der großen Abstoßungskräfte, die durch das hohe Zetapotential der Partikel in der Dispersion verursacht werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war offene Fragen der Multivalenzchemie auf nanoskaligen Objekten zu beantworten. Die Erforschung von Kolloiden bei denen multivalente Effekte zu stabileren Systemen oder Systemen mit einer gezielter steuerbaren Reaktivität führen kann, erlaubt in Zukunft ein besseres Verständnis der in der Natur, u. a. in biochemischen Systemen ablaufenden Vorgängen, zu gewinnen, die sich im Nanometermaßstab abspielen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Themengebiete bearbeitet. Im Hauptkapitel des Ergebnisteils wird die neuartige *In-situ*-Synthese von robusten Goldkolloiden mit multivalenten Liganden demonstriert, welche selbst unter Extrembedingungen – in hoch konzentrierte Salzlösungen, selbst in Cyanidlösungen - stabil sind. Damit konnte gezeigt werden, dass die Kombination einer Chlorid-freien Synthese von Goldnanopartikeln (AuNP) und die Verwendung von sterisch anspruchsvollen multivalenten Liganden eine geeignete Lösung für biomedizinische Anwendungen darstellt, bei denen Chlorid störend wirkt. Im zweiten Kapitel des Ergebnisteils wird gezeigt, dass die Synthese von AuNP-Dimeren über einen zweistufigen Prozess nur dann funktioniert, wenn im ersten Schritt multivalente Liganden verwendet werden. Im letzten Kapitel des Ergebnisteils wird die Bindungskinetik von Amin-funktionalisierten Silicakolloiden an glatten und an halbschalenstrukturierten Goldoberflächen bestimmt. Dabei werden neue Synthesewege für nanoskalige Oberflächenstrukturen, die komplementär zu den Silicakolloiden sind, aufgezeigt. Die Ergebnisse und die Ausblicke der einzelnen Kapitel des Ergebnisteils werden nachfolgend zusammengefasst.

Erhöhte Stabilität nackter Goldnanopartikel durch In-situ-Funktionalisierung mit mono- und multivalenten ThiolPEG-Liganden

Die multivalente Funktionalisierung von Goldkolloiden führt zu einer robusten Ligandenhülle, die es erlaubt die Goldkolloide für die unterschiedlichsten Anwendungen zu benutzen. In den meisten AuNP-Synthesen werden Chlorid-haltige Präkursoren verwendet, mit der Folge, dass bei einem nachfolgenden Ligandenaustausch stets Chloridreste auf der AuNP-Oberfläche verbleiben. Eine *In-situ*-Funktionalisierung von frisch hergestellten, nackten Goldkolloiden konnte die chemische und kolloidale Stabilität steigern, im Vergleich zu Kolloiden aus einem Ligandenaustausch.

Synthese der mono-, di- und trivalenten Liganden und der AuNP

Die Funktionalisierung der Goldkolloide erfolgte mono-, di- und trivalenten Thiolliganden mit derselben hydrophilen Polyethylenglykolendgruppe. Der trivalente Thiolligand wurde in einer Fünf-Schritt-Synthese hergestellt. Der entscheidende Schritt dieser Synthese ist die Kupplung eines Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Tris) Derivats an ein bifunktionelles Polyethylenglykol (PEG). Durch Schützung der Hydroxygruppen von Tris mit Tertbutyldimethylsilan konnte die Kupplung mit der PEG-Carbonsäure durchgeführt werden. Die entschützten Hydroxygruppen wurden mit Mercaptoessigsäure zu Thioacetat substituiert und mit einer schwachen Base zu Thiolen reduziert. Die Synthese des mono- sowie des divalenten Thiol-PEG-Liganden wurde durch eine Modifikation der Literaturvorschrift von Mei *et al.* um einen Reaktionsschritt verkürzt.⁴ Die Hydroxyendgruppe von mPEG wurde in zwei Syntheseschritten – Mesitylierung der Hydroxygruppe gefolgt von Substitution mit Ammoniak - in das entsprechende Amin umgewandelt und ersparte einen Syntheseschritt im Vergleich zu bisherigen Synthesen und erhöhte die Ausbeute deutlich von 50 % auf 85 %. Durch eine direkte Kupplung von kommerziell erhältlicher 6-Mercaptohexansäure mit dem PEG-Amin wurde der monovalente Thiolligand erhalten. Die direkte Kupplung verkürzte die Synthesezeit zu bisherigen Vorschriften und erhöhte die Ausbeute auf 70 %. Die AuNP ($5,5 \pm 0,5$ nm) wurden über eine mikrowellenunterstützte hydrolytische Zersetzung des chloridfreien molekularen Präkursors $[\text{NMe}_4][\text{Au}(\text{CF}_3)_2]$ synthetisiert und unmittelbar nach der Keimbildung mit mono-, di- und trivalenten Thiolliganden funktionalisiert. Die nahezu reine Goldoberfläche erlaubt eine direkte Bindung der Liganden, sodass eine direkte Funktionalisierung ohne störendes Chlorid möglich wird.

Chemische Stabilität gegenüber Cyanid

Die Stabilität gegen korrosive Cyanidgruppen, die leicht mit Gold reagieren, um lösliche $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ Komplexe zu bilden, wurde vor allem für monovalent stabilisierte AuNP um ein vielfaches gesteigert, was durch eine stark erhöhte Dichte von Liganden auf der Oberfläche der Nanopartikel erklärt werden kann. *In-situ*-funktionalisierte Kolloide zeigen eine um zwei Größenordnungen höhere Stabilität gegen Natriumcyanid im Vergleich zu AuNP gleichen Durchmessers die über einen Ligandenaustausch mit denselben Liganden erhalten wurden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass monovalent stabilisierte AuNP, aufgrund einer dichteren Ligandenbelegung der Goldoberfläche einen größeren Schutz gegenüber einem Cyanidangriff bieten, im Vergleich zu divalent und trivalent stabilisierten AuNP.

Kolloidale und chemische Stabilität in hochkonzentrierten Halogenidlösungen

Divalent stabilisierte AuNP besitzen, im Gegensatz zu den monovalent stabilisierten, eine höhere Stabilität in konzentrierten Halogenidlösungen, aufgrund der stärkeren Bindung der Liganden zum Goldkern. *In situ* funktionalisierte Goldkolloide zeigen eine um zwei Größenordnungen erhöhte Stabilität gegenüber Chlorid, im Vergleich zu Kolloiden, die über einen Ligandenaustausch synthetisiert wurden. Ab einer bestimmten Bromidkonzentration und Temperatur findet bei monovalent stabilisierten Goldkolloiden eine Ostwaldreifung statt, bei der die sphärischen 5,5 nm Kolloide zu ca. 20 nm großen, unterschiedlich geformten Partikeln heranwachsen. Monovalent stabilisierte AuNP zeigen in Iodidlösungen mit einer Konzentration $\geq 1,25$ M bei 25 °C einen charakteristischen Extinktionsspektrumsverlauf: Eine Steigerung der Intensität des Extinktionsmaximums und eine Verbreiterung der Plasmonenbande. Möglicherweise führt eine Chemisorption von Iodverbindungen auf der Goldoberfläche zu einer Redoxreaktion (bei der Iodverbindungen oxidiert und der Goldkern reduziert werden) und/oder zu Charge-Transfer-Übergängen zwischen den Iodverbindungen und dem Goldkern. Weitere Forschungen in diesem Gebiet können die Verwendbarkeit dieses Effektes in der Sensorik ermöglichen. Die Verbreiterung der Plasmonenbande wurde durch die Bildung von bis zu 300 nm großen anisotropen Partikeln erklärt. Ein fundierteres Verständnis der ablaufenden Vorgänge – die Verdrängung der Thiolliganden, das Herauslösen des Goldes aus den Partikeln (u. a. durch Komplexierung) und das anisotrope Kristallwachstum – kann dazu beitragen alternative Routen für die Synthese von Goldnanoprismen und anderer AuNP zu generieren. Divalent stabilisierte AuNP zeigen keine Veränderung in Größe und Form während der Reaktion in hoch konzentrierten Iodidlösungen. Hier findet lediglich eine langsame Aggregation statt, die vermutlich durch Aussalzen hervorgerufen wird.

Kolloidale Stabilität gegenüber Dithiothreitol

Die gesteigerte kolloidale Stabilität durch die Verwendung der multivalenten Liganden wurde des Weiteren über die Zugabe des Komplexbildners Dithiothreitol, ein divalentes Thiol, zu den Partikel-Dispersionen in Gegenwart von NaCl gezeigt. Eine höhere Anzahl an Ankergruppen pro Ligand führte zu stabileren kolloidalen Systemen. Auch hier konnte eine Stabilitätssteigerung durch die *In-situ*-Funktionalisierung, im Vergleich zu analogen Kolloiden aus einem Ligandenaustausch, konstatiert werden.

Multivalente Liganden für die Synthese von Goldnanopartikeldimeren

In diesem Kapitel des Ergebnisteils wurde die Synthese von AuNPdimeren über einen heterogenen Ansatz diskutiert. Eine gezielte Funktionalisierung einer kleinen Fläche der einzelnen Nanopartikel mit kupplungsfähigen Liganden gelang nur, wenn multivalente Liganden die restliche Fläche des Nanopartikels irreversibel schützen. Für die partielle Inaktivierung der immobilisierten Teilchen wurde ein trivalenter Ligand verwendet. Die Funktionalisierung mit monovalenten Liganden erlaubt keine erfolgreiche Immobilisierung und Stabilisierung der Partikel bei dem entscheidenden Kupplungsschritt zu AuNP-Dimeren.

Bindung von aminfunktionalisierten Silicakolloiden an glatten und halbschalenstrukturierten Goldoberflächen

Ziel dieses Kapitels war die Untersuchung der Bindungskinetik zwischen sphärischen 3-Aminopropyltrimethoxysilan-funktionalisierten Silicananopartikel (SiAPS) mit halbschalenstrukturierten und mit glatten Goldoberflächen mittels Schwingquarzmikrowaage mit Dissipation (QCM-D) und Rasterelektronenmikroskopie (REM).

Zur Herstellung von hoch geordneten aneinander gereihten Goldhalbschalen wurden zwei verschiedene Methoden getestet. Zum einen wurden Goldhalbschalen als ausgedehnte geordnete Monolagen über ein kontrolliertes Eintrocknungsverfahren hergestellt. Das kontrollierte Eintrocknen von monodispersen Polystyrolnanopartikeln führte zu kolloidalen Kristallen aus 20 Polystyrolnanopartikel-Monolagen. Die Halbschalen wurden durch Sputtern einer 300 nm Goldschicht auf die Partikelmatrizen hergestellt und regioselektiv an einen 3-Mercaptopropyltrimethoxysilan funktionalisierten Quarzsensoren chemisch gebunden, so dass nur die konkave Seite zur Wechselwirkung frei ist. Bei der zweiten Methode zur Darstellung von hoch geordneten Goldhalbschalen wurde die Selbstanordnung von Titandioxidnanoröhren zu hexagonal geordneten Gittern während der Anodisierung von Titan zu Nutze gezogen. Es konnte gezeigt werden, dass unter den Titandioxidnanoröhren, die durch Ultraschallbehandlung vom Titansubstrat entfernt wurden, eine geordnete Halbschalenoberfläche entstand. Die Vorversuche auf Titanfolien konnte erfolgreich durchgeführt werden, allerdings ist es bisher nicht gelungen die Ergebnisse auf Quarzsensoren mit einer Titanoberfläche zu wiederholen. Weitere Experimente können hier zu einer praktischen Synthese von großflächigen halbschalenstrukturierten Oberflächen führen.

Der Adsorptionsvorgang von SiAPS auf glatten Goldoberflächen wurde durch die Messung der Frequenz- und der Dissipationsdifferenz in einer QCM-D-Zelle nachverfolgt. Mit der Sauerbrey-Gleichung wurde die Oberflächenbeladung berechnet und mit den Ergebnissen einer REM-Untersuchung der belegten Sensoren verglichen. Die Differenzen der ermittelten Oberflächenbeladungen sind darauf zurückzuführen, dass die Sauerbrey-Gleichung bei der Korrelation von Frequenzabnahmen durch Masseanlagerungen in Flüssigkeiten nur eine grobe Abschätzung darstellt. Die gemessene Frequenzänderung wird durch die Viskoelastizität der Bindung zwischen den SiAPS-Partikeln und den Goldmolekülen auf dem Sensor beeinträchtigt. Der Großteil der Dissipation findet in der Goldoberfläche statt, da diese weicher als die Silicapartikel ist.

Die Geschwindigkeitskonstante der Bindung von SiAPS-Partikel auf glatten Goldoberflächen wurde durch Variation der Konzentration der SiAPS Partikel bestimmt. Eine schnellere Bindung wurde bei einer höheren Konzentration von 1 g/L im Vergleich zu 0,1 g/L erzielt. Es konnten keine Änderungen der Oberflächenbeladung durch die Erhöhung der Konzentration beobachtet werden, da die Partikel irreversibel an die Oberfläche binden und nach einem bestimmten Zeitintervall, der abhängig von der Konzentration ist, eine maximale Oberflächenbeladung erreicht ist. Eine Erhöhung der Flussrate führt zu einer niedrigeren Oberflächenbeladung des Sensors. Eine geringere Flussrate bewirkt eine langsamere Adsorption der SiAPS an die Goldoberfläche des Sensors, so dass eine maximale Beladung bei einer hexagonalen Anordnung erreicht werden kann. Eine schnelle Flussrate beschleunigt den Adsorptionsvorgang, so dass eine ungeordnete Oberflächenbelegung geschieht.

Die Ergebnisse dieses Abschnittes werden hilfreich sein für weitere anwendungsbezogene Forschung. Ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Viren und komplementär funktionalisierten Nanostrukturen kann zu wirkungsvolleren, weil zielgerichteteren Medikamenten führen. Weiterhin verspricht die Forschung zwischen der Wechselwirkung zwischen unterschiedlich geformten Nanostrukturen (Oberfläche, Stäbchen, Halbschalen) mit einer einstellbaren Anzahl an mono- und multivalenten Liganden eines Tages den Aufbau von komplexen, passgenauen nanoskaligen Strukturen.

Literaturverzeichnis

1. Fasting, C.; Schalley, C. A.; Weber, M.; Seitz, O.; Hecht, S.; Koks, B.; Dornedde, J.; Graf, C.; Knapp, E.-W.; Haag, R., *Angew. Chem.* **2012**, *124* (42), 10622-10650.
2. Autumn, K.; Liang, Y. A.; Hsieh, S. T.; Zesch, W.; Chan, W. P.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Full, R. J., *Nature* **2000**, *405* (6787), 681-685.
3. Hofmann, A.; Schmiel, P.; Stein, B.; Graf, C., *Langmuir* **2011**, *27* (24), 15165-15175.
4. Mei, B. C.; Oh, E.; Susumu, K.; Farrell, D.; Mountziaris, T. J.; Mattoussi, H., *Langmuir* **2009**, *25* (18), 10604-10611.
5. Mammen, M.; Choi, S. K.; Whitesides, G. M., *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1998**, *37* (20), 2755-2794.
6. Badjić, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F., *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (9), 723-732.
7. Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37* (20), 2754-2794.
8. Reinhoudt, D. N.; Crego-Calama, M., *Science* **2002**, *295* (5564), 2403-2407.
9. Kane, R. S., *Langmuir* **2010**, *26* (11), 8636-8640.
10. Perl, A.; Gomez-Casado, A.; Thompson, D.; Dam, H. H.; Jonkheijm, P.; Reinhoudt, D. N.; Huskens, J., *Nat Chem* **2011**, *3* (4), 317-322.
11. Kiessling, L. L.; Gestwicki, J. E.; Strong, L. E., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4* (6), 696-703.
12. Gestwicki, J. E.; Cairo, C. W.; Strong, L. E.; Oetjen, K. A.; Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (50), 14922-14933.
13. Turnbull, W. B., *Nat Chem* **2011**, *3* (4), 267-268.
14. Perumal, S.; Hofmann, A.; Scholz, N.; Rühl, E.; Graf, C., *Langmuir* **2011**, *27* (8), 4456-4464.
15. Wojczykowski, K.; Meißner, D.; Jutzi, P.; Ennen, I.; Hütten, A.; Fricke, M.; Volkmer, D., *Chem. Commun.* **2006**, 3693-3695.
16. Li, Z.; Jin, R. C.; Mirkin, C. A., *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 1558-1562.
17. Stewart, M. H.; Susumu, K.; Mei, B. C.; Medintz, I. L.; Delehanty, J. B.; Blanco-Canosa, J. B.; Dawson, P. E.; Mattoussi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (28), 9804-9813.
18. Zhang, S.; Leem, G.; Srisombat, L.-o.; Lee, T. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130* (1), 113-120.
19. Ostwald, W., *Zeitschrift für physikalische Chemie* **1900**, *34*, 495-503.
20. Slomkowski, S.; Aleman, J. V.; Gilbert, R. G.; Hess, M.; Horie, K.; Jones, R. G.; Kubisa, P.; Meisel, I.; Mormann, W.; Penczek, S.; Stepto, R. F. T., *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (12), 2229-2259.
21. Starkey, O. L.; Finke, R. G., *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 1075-1100.
22. Wiberg, E.; Holleman, A. F.; Wiberg, N., *Lehrbuch der anorganischen Chemie*. Walter de Gruyter: Berlin, 2007.
23. Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533.
24. Riedel, E.; Janiak, C., *Anorganische Chemie*. De Gruyter: Berlin, 2011.
25. Barber, D. J.; Freestone, I. C., *Archaeometry* **1990**, *32* (1), 33-45.
26. Museum, T. B. https://www.britishmuseum.org/explore/highlights/highlight_objects/pe_mla/t/the_lycurgus_cup.aspx (accessed 01.02.2014).
27. Rosi, N. L.; Mirkin, C. A., *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1547-1562.
28. Stewart, M. E.; Anderton, C. R.; Thompson, L. B.; Maria, J.; Gray, S. K.; Rogers, J. A.; Nuzzo, R. G., *Chem. Rev.* **2008**, *108* (2), 494-521.
29. Dykman, L.; Khlebtsov, N., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (6), 2256-2282.

30. Veronese, F. M.; Pasut, G., *DDT* **2005**, *10*, 1451-1458.
31. Chen, Y.; Hung, Y.; Liao, I.; Huang, G. S., *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, *4*, 858–864.
32. Huang, G. S.; Chen, Y.; Yeh, H., *Nanoletters* **2006**, *6*, 2467-2471.
33. Chen, Y.-S.; Hung, Y.-C.; Liao, I.; Huang, G. S., *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, *4* (8), 858-864.
34. Huang, G. S.; Chen, Y.-S.; Yeh, H.-W., *Nano Lett.* **2006**, *6* (11), 2467-2471.
35. Prencipe, G.; Tabakman, S. M.; Welsher, K.; Liu, Z.; Goodwin, A. P.; Zhang, L.; Henry, J.; Dai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (13), 4783-4787.
36. Mie, G., *Ann. Phys.* **1908**, *25*, 377.
37. Bohren, C. F.; Huffman, D. F., *Wiley, New York* **1983**.
38. Liz-Marzan, L. M., *Mater. Today* **2004**, *7*, 26.
39. Hippel, A., *Dielectric Materials and Applications*. Technology Press: Boston MA, 1954.
40. Henglein, A., *The Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97* (21), 5457-5471.
41. Kelly, K. L.; Coronado, E.; Zhao, L. L.; Schatz, G. C., *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**, *107* (3), 668-677.
42. Cademartiri, L.; Ozin, G. A., *Wiley-VCH, Weinheim* **2009**.
43. Link, S.; El-Sayed, M. A., *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (21), 4212-4217.
44. Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J., *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *11*, 55-75.
45. Frens, G., *Colloid & Polymer Science* **1972**, *250* (7), 736-741.
46. Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R., *Chem. Commun.* **1994**, 801-802.
47. DeBono, R. F.; Loucks, G. D.; DellaManna, D.; Krull, U. J., *Canadian Journal of Chemistry- Revue Canadienne De Chimie* **1996**, *74* (5), 677-688.
48. Drake, P.; Lin, Y.-J., *Thin Solid Films* **2006**, *515* (1), 245-253.
49. Stein, B.; Zopes, D.; Mathur, S.; Graf, C., *Langmuir* **2013**, *29* (36), 11217-11226.
50. Weisbecker, C. S.; Merritt, M. V.; Whitesides, G. M., *Langmuir* **1996**, *12* (16), 3763-3772.
51. Wojczykowski, K.; Mei, Jutzi, P.; Ennen, I.; Hutten, A.; Fricke, M.; Volkmer, D., *Chem. Commun.* **2006**, *0* (35), 3693-3695.
52. Kimling, J.; Maier, M.; Okenve, B.; Kotaidis, V.; Ballot, H.; Plech, A., *The Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110* (32), 15700-15707.
53. Peshchevitski, B. I.; Erenburg, A. M.; Belevantsev, V. I.; Kazakov, V. P., *Jzv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. Nauk* **1970**, 75-83.
54. Li, W.; Sun, Q.; Su, B., *J. Solid State Electrochem.* **2013**, *17* (9), 2429-2435.
55. Walter, J. G.; Petersen, S.; Stahl, F.; Scheper, T.; Barcikowski, S., *J. Nanobiotechnology* **2010**, *8* (1), 21.
56. Zopes, D.; Kremer, S.; Scherer, H.; Belkoura, L.; Pantenburg, I.; Tyrre, W.; Mathur, S., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (2), 273-280.
57. Tucceri, R. I.; Posadas, D., *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* **1985**, *191* (2), 387-399.
58. Bailey, F. E.; Frederick, E., *Poly(ethylene oxide)*. Academic Press: New York, 1976.
59. Kjellander, R.; Florin, E., *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1981**, *77* (9), 2053-2077.
60. Franks, F., *Water, a Comprehensive Treatise: The physics and physical chemistry of water*. Plenum Press: Michigan, 1972; Vol. 1.
61. Malcolm, G. N.; Rowlinson, J. S., *Transactions of the Faraday Society* **1957**, *53* (0), 921-931.
62. Otsuka, H.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K., *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, *24*, 403-419.
63. Karakoti, A. S.; Das, S.; Thevutasan, S.; Seal, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1980–1994.

64. Giljohann, D. A.; Seferos, D. S.; Daniel, W. L.; Massich, M. D.; Patel, P. C.; Mirkin, C. A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (19), 3280-3294.
65. Pearson, R. G., *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (22), 3533-3539.
66. Wuelfing, W. P.; Gross, S. M.; Miles, D. T.; Murray, R. W., *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (48), 12696-12697.
67. Palui, G.; Na, H. B.; Mattoussi, H., *Langmuir* **2012**, *28* (5), 2761-2772.
68. Maus, L.; Dick, O.; Bading, H.; Spatz, J. P.; Fiammengo, R., *ACS Nano* **2010**, *4* (11), 6617-6628.
69. Chen, H. Y.; Abraham, S.; Mendenhall, J.; Delamarre, S. C.; Smith, K.; Kim, I.; Batt, C. A., *ChemPhysChem* **2008**, *9* (3), 388-392.
70. Derjaguin, B.; Landau, L., *Acta Physicochim.* **1941**, *14*, 663.
71. Verwey, E. J. W., *Journal of Physical and Colloid Chemistry* **1947**, *51* (3), 631-636.
72. Ninham, B. W., *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, *83* (1-3), 1-17.
73. Graf, C., Vorlesung. FU Berlin: Berlin, 2012.
74. Olivier, B. J.; Sorensen, C. M., *J. Colloid Interface Sci.* **1990**, *134* (1), 139-146.
75. Zhang, F.; Dressen, D. G.; Skoda, M. W. A.; Jacobs, R. M. J.; Zorn, S.; Martin, R. A.; Martin, C. M.; Clark, G. F.; Schreiber, F., *European Biophysics Journal* **2008**, *37* (5), 551-561.
76. Family, F.; Landau, D. P., *Kinetics of Aggregation and Gelation*. Elsevier: Athen, Georgia, USA, 1984; Vol. 1, p 274.
77. Sefcik, J.; Grass, R.; Sandkühler, P.; Morbidelli, M., *Chem. Eng. Res. Des.* **2005**, *83* (7), 926-932.
78. Witten, T. A., Jr.; Sander, L. M., *Phys. Rev. Lett.* **1981**, *47* (19), 1400-1403.
79. Meakin, P., *Phys. Rev. Lett.* **1983**, *51* (13), 1119-1122.
80. Meakin, P.; Vicsek, T.; Family, F., *Physical Review B* **1985**, *31* (1), 564-569.
81. Meakin, P.; Family, F., *Phys. Rev. A* **1987**, *36* (11), 5498-5501.
82. Meakin, P.; Family, F., *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (4), 2110-2123.
83. Micali, N.; Monsu' Scolaro, L.; Romeo, A.; Mallamace, F., *Physical Review E* **1998**, *57* (5), 5766-5770.
84. Mallamace, F.; Monsu' Scolaro, L.; Romeo, A.; Micali, N., *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82* (17), 3480-3483.
85. Kunz, W.; Henle, J.; Ninham, B. W., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, *9* (1-2), 19-37.
86. Dér, A.; Kelemen, L.; Fábíán, L.; Taneva, S. G.; Fodor, E.; Páli, T.; Cupane, A.; Cacace, M. G.; Ramsden, J. J., *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111* (19), 5344-5350.
87. Kunz, W., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2010**, *15* (1-2), 34-39.
88. Ninham, B. W.; Yaminsky, V., *Langmuir* **1997**, *13* (7), 2097-2108.
89. Deniz, V.; Boström, M.; Bratko, D.; Tavares, F. W.; Ninham, B. W., *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2008**, *319* (1-3), 98-102.
90. Bauduin, P.; Renoncourt, A.; Touraud, D.; Kunz, W.; Ninham, B. W., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, *9* (1-2), 43-47.
91. Blachechen, L.; Silva, J.; Barbosa, L. S.; Itri, R.; Petri, D. S., *Colloid Polym. Sci.* **2012**, *290* (15), 1537-1546.
92. Zhang, F.; Skoda, M. W. A.; Jacobs, R. M. J.; Dressen, D. G.; Martin, R. A.; Martin, C. M.; Clark, G. F.; Lamkemeyer, T.; Schreiber, F., *The Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113* (12), 4839-4847.
93. Derjaguin, B.; Landau, L., *Acta Physicochim. URSS* **1941**, *14*, 663.
94. Ghosh, S. K.; Pal, T., *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4797-4862.

95. Marsden, J.; House, I., *The Chemistry of Gold Extraction*. Society for Mining, Metallurgy, and Exploration: Littleton, Colorado, 2006; Vol. 2.
96. Magnussen, O. M.; Ocko, B. M.; Adzic, R. R.; Wang, J. X., *Physical Review B* **1995**, *51* (8), 5510-5513.
97. Almora-Barrios, N.; Novell-Leruth, G.; Whiting, P.; Liz-Marzán, L. M.; López, N., *Nano Lett.* **2014**, *14* (2), 871-875.
98. Dowben, P. A., *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.* **1987**, *13* (3), 191-210.
99. Ocko, B. M.; Watson, G. M.; Wang, J., *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98* (3), 897-906.
100. Liu, Y.; Liu, L.; Guo, R., *Langmuir* **2010**, *26* (16), 13479-13485.
101. Cheng, W.; Dong, S.; Wang, E., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42* (4), 449-452.
102. Dasog, M.; Scott, R. W. J., *Langmuir* **2007**, *23* (6), 3381-3387.
103. Zhu, M.; Chan, G.; Qian, H.; Jin, R., *Nanoscale* **2011**, *3* (4), 1703.
104. Zhang, F.; Skoda, M. W. A.; Jacobs, R. M. J.; Zorn, S.; Martin, R. A.; Martin, C. M.; Clark, G. F.; Goerigk, G.; Schreiber, F., *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111* (49), 12229-12237.
105. Singh, S.; Pasricha, R.; Bhatta, U. M.; Satyam, P. V.; Sastry, M.; Prasad, B. L. V., *J. Mater. Chem.* **2007**, *17* (16), 1614-1619.
106. Dasary, S. S. R.; Chandra Ray, P.; Singh, A. K.; Arbneshi, T.; Yu, H.; Senapati, D., *Analyst* **2013**, *138* (4), 1195-1203.
107. Finklea, H. O., *Electroanalytical Chemistry*. Marcel Dekker: New York, 1996; Vol. 19.
108. Pei, L.; Mori, K.; Adachi, M., *Langmuir* **2004**, *20* (18), 7837-7843.
109. Sharma, J.; Imae, T., *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9* (1), 19-40.
110. Nikoobakht, B.; Wang, J.; El-Sayed, M. A., *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *366* (1-2), 17-23.
111. Jana, N. R.; Gearheart, L.; Obare, S. O.; Murphy, C. J., *Langmuir* **2002**, *18* (3), 922-927.
112. Huang, X.; Neretina, S.; El-Sayed, M. A., *Advanced Materials* **2009**, *21* (48), 4880-4910.
113. Nikoobakht, B.; El-Sayed, M. A., *Chem. Mater.* **2003**, *15* (10), 1957-1962.
114. Gole, A.; Murphy, C. J., *Chem. Mater.* **2004**, *16* (19), 3633-3640.
115. Smith, D. K.; Miller, N. R.; Korgel, B. A., *Langmuir* **2009**, *25* (16), 9518-9524.
116. Millstone, J. E.; Wei, W.; Jones, M. R.; Yoo, H.; Mirkin, C. A., *Nano Lett.* **2008**, *8* (8), 2526-2529.
117. Pérez-Juste, J.; Pastoriza-Santos, I.; Liz-Marzán, L. M.; Mulvaney, P., *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249* (17-18), 1870-1901.
118. Prescott, S. W.; Mulvaney, P., *J. Appl. Phys.* **2006**, *99* (12), -.
119. Ha, T. H.; Koo, H.-J.; Chung, B. H., *J. Phys. Chem. C* **2006**, *111* (3), 1123-1130.
120. Millstone, J. E.; Métraux, G. S.; Mirkin, C. A., *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16* (9), 1209-1214.
121. Rai, A.; Singh, A.; Ahmad, A.; Sastry, M., *Langmuir* **2005**, *22* (2), 736-741.
122. Shankar, S. S.; Bhargava, S.; Sastry, M., *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2005**, *5* (10), 1721-1727.
123. Millstone, J. E.; Park, S.; Shuford, K. L.; Qin, L.; Schatz, G. C.; Mirkin, C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (15), 5312-5313.
124. Lofton, C.; Sigmund, W., *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15* (7), 1197-1208.
125. Hussain, I.; Wang, Z.; Cooper, A. I.; Brust, M., *Langmuir* **2006**, *22* (7), 2938-2941.
126. Novak, J. P.; Brousseau, L. C.; Vance, F. W.; Johnson, R. C.; Lemon, B. I.; Hupp, J. T.; Feldheim, D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (48), 12029-12030.
127. Xu, H.; Bjerneld, E. J.; Käll, M.; Börjesson, L., *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *83* (21), 4357-4360.

128. Nordlander, P.; Oubre, C.; Prodan, E.; Li, K.; Stockman, M. I., *Nano Lett.* **2004**, *4* (5), 899-903.
129. Romero, I.; Aizpurua, J.; Bryant, G. W.; García De Abajo, F. J., *Opt. Express* **2006**, *14* (21), 9988-9999.
130. Loweth, C. J.; Caldwell, W. B.; Peng, X.; Alivisatos, A. P.; Schultz, P. G., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38* (12), 1808-1812.
131. Sardar, R.; Heap, T. B.; Shumaker-Parry, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (17), 5356-5357.
132. Sung, K.-M.; Mosley, D. W.; Peelle, B. R.; Zhang, S.; Jacobson, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (16), 5064-5065.
133. Worden, J. G.; Dai, Q.; Shaffer, A. W.; Huo, Q., *Chem. Mater.* **2004**, *16* (19), 3746-3755.
134. Shaffer, A. W.; Worden, J. G.; Huo, Q., *Langmuir* **2004**, *20* (19), 8343-8351.
135. Hommel, H.; Touhami, A.; Legrand, A. P.; Balard, H.; Papirer, E., *Die Makromolekulare Chemie* **1993**, *194* (3), 879-889.
136. Wei, Y.; Fan, L. M.; Chen, L. R., *Chromatographia* **1997**, *46* (11-12), 637-640.
137. Brinkman, L. F., *Journal of Coatings Technology* **1984**, *56* (717), 99-99.
138. Lai, C.-Y.; Trewyn, B. G.; Jeftinija, D. M.; Jeftinija, K.; Xu, S.; Jeftinija, S.; Lin, V. S. Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (15), 4451-4459.
139. Santra, S.; Zhang, P.; Wang, K.; Tapeç, R.; Tan, W., *Anal. Chem.* **2001**, *73* (20), 4988-4993.
140. Yu, Y.-Y.; Chen, W.-C., *Mater. Chem. Phys.* **2003**, *82* (2), 388-395.
141. Stober, W.; Fink, A.; Bohn, E., *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26* (1), 62-&.
142. Ottewill, R. H.; Shaw, J. N., *Discuss. Faraday Soc.* **1966**, *42* (0), 154-163.
143. Kotera, A.; Furusawa, K.; Takeda, Y., *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* **1970**, *239* (2), 677-681.
144. Jiang, P.; Bertone, J. F.; Hwang, K. S.; Colvin, V. L., *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1999**, *218*, U431-U431.
145. Johnson, B. R.; Lam, S. K., *BioScience* **2010**, *60* (11), 879-885.
146. Whitesides, G. M.; Grzybowski, B., *Science* **2002**, *295* (5564), 2418-2421.
147. Love, J. C.; Gates, B. D.; Wolfe, D. B.; Paul, K. E.; Whitesides, G. M., *Nano Lett.* **2002**, *2* (8), 891-894.
148. Prakasam, H. E.; Shankar, K.; Paulose, M.; Varghese, O. K.; Grimes, C. A., *The Journal of Physical Chemistry C* **2007**, *111* (20), 7235-7241.
149. Mor, G. K.; Varghese, O. K.; Paulose, M.; Shankar, K.; Grimes, C. A., *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2006**, *90* (14), 2011-2075.
150. Zwillling, V.; Aucouturier, M.; Darque-Ceretti, E., *Electrochim. Acta* **1999**, *45* (6), 921-929.
151. Paulose, M.; Shankar, K.; Yoriya, S.; Prakasam, H. E.; Varghese, O. K.; Mor, G. K.; Latempa, T. A.; Fitzgerald, A.; Grimes, C. A., *The Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110* (33), 16179-16184.
152. Atkins, P. W., *Physikalische Chemie*. Wiley VCH: Weinheim, 2006; Vol. 4.
153. Pecora, R., *Applications of Photon Correlation Spectroscopy*. Plenum Pr.: New York, 1985.
154. Tomaszewska, E.; Soliwoda, K.; Kadziola, K.; Tkacz-Szczesna, B.; Celichowski, G.; Cichomski, M.; Szmaja, W.; Grobelny, J., *Journal of Nanomaterials* **2013**, *2013*, 10.
155. Zetasizer, M. <http://149.171.168.221/partcat/wp-content/uploads/Malvern-Zetasizer-LS.pdf> (accessed 06.09.2014).
156. Franck, E. U., *Angew. Chem.* **1960**, *72* (12), 426-426.
157. Lechner, M. D., *Makromolekulare Chemie. Ein Lehrbuch für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler und Verfahrenstechniker*. Berlin, 1996.

158. Riddick, T. M.; Zeta-Meter, I., *Control of Colloid Stability Through Zeta Potential: With a Closing Chapter on Its Relationship to Cardiovascular Disease*. Zeta-Meter, Incorporated: Michigan, 1968.
159. Bergna, H. E.; Roberts, W. O., *Colloidal Silica, Fundamentals and Applications*. London, New York, 2006.
160. Doane, T. L.; Chuang, C.-H.; Hill, R. J.; Burda, C., *Acc. Chem. Res.* **2011**, *45* (3), 317-326.
161. Reischl, M.; Stana-Kleinschek, K.; Ribitsch, V., Adsorption of surfactants on polymer surfaces investigated with a novel zeta-potential measurement system. In *Advanced Materials Forum Iii, Pts 1 and 2*, Vilarinho, P. M., Ed. Trans Tech Publications Ltd: Zurich-Uetikon, 2006; Vol. 514-516, pp 1374-1378.
162. Hidalgo-Álvarez, R.; Martín, A.; Fernández, A.; Bastos, D.; Martínez, F.; de las Nieves, F. J., *Adv. Colloid Interface Sci.* **1996**, *67* (0), 1-118.
163. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 4. überarbeitete Auflage ed.; Georg Thieme Verlag Stuttgart: Stuttgart, 2005; Vol. 5.
164. Kessler, R. W., *Prozessanalytik: Strategien und Fallbeispiele aus der industriellen Praxis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
165. Mulisch, M.; Welsch, U., *Romeis Mikroskopische Technik*. Spektrum: 2010; Vol. 18. Auflage.
166. Sepeur, S., *Nanotechnologie*. Farbe und Lack Edition ed.; Vincentz: Saarbrücken, 2008.
167. Institut für Biologie und Zoologie, F. U. B. <http://www.zoosyst-berlin.de/methods/TEM.html> (accessed 08.12.2013).
168. Modrow, S.; Falke, D.; Schätz, H.; Truyen, U., *Molekulare Virologie*. Spektrum: Heidelberg, 2009.
169. Khursheed, A., *Scanning Electron Microscope Optics and Spectrometers*. World Scientific: Singapore, 2011.
170. HHT-EU, H. <http://www.hht-eu.com/cms/24905.html> (accessed 05.12.2013).
171. Ardenne, M., *Z. Physik* **1938**, *109* (9-10), 553-572.
172. Bell, D.; Garratt-Reed, A., *Energy Dispersive X-ray Analysis in the Electron Microscope*. Taylor & Francis: Oxford, 2003.
173. Buttry, D. A.; Ward, M. D., *Chem. Rev.* **1992**, *92* (6), 1355-1379.
174. Höök, F.; Kasemo, B.; Nylander, T.; Fant, C.; Sott, K.; Elwing, H., *Anal. Chem.* **2001**, *73* (24), 5796-5804.
175. Sauerbrey, G., *Z. Physik* **1959**, *155* (2), 206-222.
176. Waddell, T. G.; Leyden, D. E.; DeBello, M. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (18), 5303-5307.
177. Graf, C.; van Blaaderen, A., *Langmuir* **2001**, *18* (2), 524-534.
178. Unciti-Broceta, A.; Moggio, L.; Dhaliwal, K.; Pidgeon, L.; Finlayson, K.; Haslett, C.; Bradley, M., *J. Mater. Chem.* **2011**, *21* (7), 2154.
179. Schmidt, K.; O'Neal, S.; Chan, T. C.; Alexis, C. P.; Uribe, J. M.; Lossener, K.; Gutierrez, C. G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (52), 7301-7304.
180. Singh, J.; Whitten, J. E., *The Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112* (48), 19088-19096.
181. Zhao, W.; Brook, M. A.; Li, Y., *ChemBioChem* **2008**, *9* (15), 2363-2371.
182. Otsuka, H.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K., *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, *55* (3), 403-419.
183. Karakoti, A. S.; Das, S.; Thevuthasan, S.; Seal, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (9), 1980-1994.
184. Veronese, F. M.; Pasut, G., *Drug Discov. Today* **2005**, *10* (21), 1451-1458.
185. Li, Z.; Jin, R. C.; Mirkin, C. A.; Letsinger, R. L., *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30* (7), 1558-1562.
186. Otsuka, H.; Akiyama, Y.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (34), 8226-8230.

187. Kimling, J.; Maier, M.; Okenve, B.; Kotaidis, V.; Ballot, H.; Plech, A., *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110* (32), 15700-15707.
188. Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J., *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, (11), 55-&.
189. Zopes, D.; Kremer, S.; Seherer, H.; Belkoura, L.; Pantenburg, I.; Tyrra, W.; Mathur, S., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, (2), 273-280.
190. Uyeda, H. T.; Medintz, I. L.; Jaiswal, J. K.; Simon, S. M.; Mattoussi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3870-3878.
191. Susumu, K.; Uyeda, H. T.; Medintz, I. L.; Pons, T.; Delehanty, J. B.; Mattoussi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (45), 13987-13996.
192. Jutzi, P.; Wojczykowski, K., *Synlett* **2006**, (1), 0039-0040.
193. Jefford, C. W.; Wang, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, (10), 634.
194. Fatiadi, A. J., *Synthesis* **1987**, 85.
195. Hughes, D. L., *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28* (2), 127-164.
196. Ishikawa, F.; Haushalter, R. W.; Burkart, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134* (2), 769-772.
197. Mei, B. C.; Susumu, K.; Medintz, I. L.; Mattoussi, H., *Nat. Protoc.* **2009**, *4* (3), 412-423.
198. Gao, P.; Weaver, M. J., *The Journal of Physical Chemistry* **1986**, *90* (17), 4057-4063.
199. Marakushev, A. A., *Miner. Deposita* **1977**, *12* (2), 123-141.
200. Magnussen, O. M., *Chem. Rev.* **2002**, *102* (3), 679-726.
201. Bockris, J. O. M.; Conway, B. E.; Yeager, E. B., *Comprehensive treatise of electrochemistry*. Plenum Press: New York, 1980.
202. Templeton, A. C.; Hostetler, M. J.; Kraft, C. T.; Murray, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (8), 1906-1911.
203. Paulini, R.; Frankamp, B. L.; Rotello, V. M., *Langmuir* **2002**, *18* (6), 2368-2373.
204. Isaacs, S. R.; Cutler, E. C.; Park, J.-S.; Lee, T. R.; Shon, Y.-S., *Langmuir* **2005**, *21* (13), 5689-5692.
205. Siemeling, U.; Brethauer, F.; Bruhn, C.; Fellingner, T. P.; Tong, W. L.; Chan, M. C. W., *Z.Naturforsch.(B)* **2010**, *65* (9).
206. Maisonnat, A.; Devillers, J.; Poilblanc, R., *Inorg. Chem.* **1987**, *26* (10), 1502-1507.
207. Berger, U.; Schnick, W., *Z. Naturforsch.* **1996**, *51b*, 1-8.
208. Katz, U.; Shoenfeld, Y.; Zakin, V.; Sherer, Y.; Sukenik, S., *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **2012**, *42* (2), 186-200.
209. Ficara, P.; Chin, E.; Walker, T.; Laroche, D.; Palumbo, E.; Celik, C.; Avedesian, M., *Cim Bulletin* **1998**, *91* (1019), 75-80.
210. Anderson, W. G., *Journal of Petroleum Technology* **1986**, *38* (11), 1125-1144.
211. Bagaria, H. G.; Neilson, B. M.; Worthen, A. J.; Xue, Z.; Yoon, K. Y.; Cheng, V.; Lee, J. H.; Velagala, S.; Huh, C.; Bryant, S. L.; Bielawski, C. W.; Johnston, K. P., *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, *398* (0), 217-226.
212. Yoon, K. Y.; Kotsmar, C.; Ingram, D. R.; Huh, C.; Bryant, S. L.; Milner, T. E.; Johnston, K. P., *Langmuir* **2011**, *27* (17), 10962-10969.
213. Davis, M. E.; Chen, Z.; Shin, D. M., *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7* (9), 771-782.
214. McNeil, S. E., *Wiley Interdiscip. Rev.-Nanomed. Nanobiotechnol.* **2009**, *1* (3), 264-271.
215. Bechinger, C.; Rudhardt, D.; Leiderer, P.; Roth, R.; Dietrich, S., *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *83* (19), 3960-3963.
216. Mao, Y.; Cates, M. E.; Lekkerkerker, H. N. W., *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **1995**, *222* (1-4), 10-24.
217. Peshchevitski, B. I.; Belevntsev, V. I.; Zenskow, V. I., *Jzv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR Ser. Khin. Nauk* **1976**, 24-45.

218. Lakowicz, J. R., *Plasmonics* **2006**, *1* (1), 5-33.
219. Arbitr, N.; Han, K. N., *Gold: Advances in Precious Metals Recovery*. Gordon and Breach: Boca Raton, 1990; Vol. 6.
220. Atha, D. H.; Ingham, K. C., *J. Biol. Chem.* **1981**, *256* (23), 12108-17.
221. Juckles, I. R. M., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure* **1971**, *229* (3), 535-546.
222. Mulvaney, P., *Langmuir* **1996**, *12* (3), 788-800.
223. Verma, S.; Kumar, S.; Gokhale, R.; Burgess, D. J., *Int. J. Pharm.* **2011**, *406* (1-2), 145-152.
224. Woehle, G. H.; Brown, L. O.; Hutchison, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (7), 2172-2183.
225. Beqa, L.; Deschamps, D.; Perrio, S.; Gaumont, A.-C.; Knoppe, S.; Bürgi, T., *The Journal of Physical Chemistry C* **2013**, *117* (41), 21619-21625.
226. Shibu, E. S.; Muhammed, M. A. H.; Tsukuda, T.; Pradeep, T., *The Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112* (32), 12168-12176.
227. Guo, R.; Song, Y.; Wang, G.; Murray, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (8), 2752-2757.
228. Song, Y.; Murray, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (24), 7096-7102.
229. Kim, S.-H.; Kim, E.-M.; Lee, C.-M.; Kim, D. W.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Jeong, H.-J., *Journal of Nanomaterials* **2012**, *2012*, 1-9.
230. Lyday, P. A., Iodine and Iodine Compounds. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Berlin, 2000.
231. Rodriguez, J. F.; Mebrahtu, T.; Soriaga, M. P., *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* **1987**, *233* (1-2), 283-289.
232. Tadayyoni, M. A.; Gao, P.; Weaver, M. J., *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* **1986**, *198* (1), 125-136.
233. Berlin, F. U. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000001229/14_kap9_6.pdf;jsessionid=750FCCFA5F11B8ED6CF03D13D5EA9D29?hosts= (accessed 01.02.2014).
234. Qi, P. H.; Hiskey, J. B., *Hydrometallurgy* **1991**, *27* (1), 47-62.
235. Brousseau Iii, L. C.; Novak, J. P.; Marinakos, S. M.; Feldheim, D. L., *Advanced Materials* **1999**, *11* (6), 447-449.
236. Anson, F. C.; Lingane, J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (5), 1015-1020.
237. Lorenz, W. J.; Salié, G., *Z. Phys. Chem.* **1963**, *218*, 259.
238. Templeton, A. C.; Pietron, J. J.; Murray, R. W.; Mulvaney, P., *The Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *104* (3), 564-570.
239. Du, Y.; Fang, Y., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2004**, *60* (3), 535-539.
240. Wang, Y.; Hang, K.; Anderson, N. A.; Lian, T., *The Journal of Physical Chemistry B* **2003**, *107* (35), 9434-9440.
241. Koole, R.; Schapotschnikow, P.; de Mello Donegá, C.; Vlugt, T. J. H.; Meijerink, A., *ACS Nano* **2008**, *2* (8), 1703-1714.
242. Elzey, S.; Tsai, D.-H.; Rabb, S.; Yu, L.; Winchester, M.; Hackley, V., *Anal. Bioanal. Chem.* **2012**, *403* (1), 145-149.
243. Morishige, Y.; Kimura, A., *SEI Technical Review* **2008**, *66*, 106-111.
244. Hinterwirth, H.; Kappel, S.; Waitz, T.; Prohaska, T.; Lindner, W.; Lämmerhofer, M., *ACS Nano* **2013**, *7* (2), 1129-1136.
245. Xia, X.; Yang, M.; Wang, Y.; Zheng, Y.; Li, Q.; Chen, J.; Xia, Y., *ACS Nano* **2011**, *6* (1), 512-522.
246. Hofmann, A., *Dissertation FU Berlin* **2010**.

247. Van Blaaderen, A.; Van Geest, J.; Vrij, A., *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *154* (2), 481-501.
248. Asenath Smith, E.; Chen, W., *Langmuir* **2008**, *24* (21), 12405-12409.
249. Pons, T.; Uyeda, H. T.; Medintz, I. L.; Mattoussi, H., *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110* (41), 20308-20316.
250. Krumbein, S. J., Metallic Electromigration Phenomena. In *33rd Meeting of the IEEE Holm Conference*, Chicago, Illinois, 1989; pp 312 - 89.
251. Wagner, P.; Hegner, M.; Guentherodt, H.-J.; Semenza, G., *Langmuir* **1995**, *11* (10), 3867-3875.
252. Johannsmann, D.; Reviakine, I.; Richter, R. P., *Anal. Chem.* **2009**, *81* (19), 8167-8176.
253. Reviakine, I.; Johannsmann, D.; Richter, R. P., *Anal. Chem.* **2011**, *83* (23), 8838-8848.
254. Schmudde, M. Dissertation in Vorbereitung, Freie Universität Berlin, Berlin, 2014.
255. QSense <http://www.q-sense.com/support-education/faq-qcm-d/viscoelastic-modeling> (accessed 05.09.2013).
256. Höök, F.; Rodahl, M.; Brzezinski, P.; Kasemo, B., *Langmuir* **1998**, *14* (4), 729-734.
257. Liao, P.-J.; Chang, J.-S.; Chao, S. D.; Chang, H.-C.; Huang, K.-R.; Wu, K.-C.; Wung, T.-S., *Sensors* **2010**, *10* (12), 11498-11511.
258. Xu, D.; Hodges, C.; Ding, Y.; Biggs, S.; Brooker, A.; York, D., *Langmuir* **2010**, *26* (23), 18105-18112.

Publikationen

- Improved Stability of “Naked” Gold Nanoparticles Enabled by in Situ Coating with Mono and Multivalent Thiol PEG Ligands
David Zopes,* Benjamin Stein,* Sanjay Mathur und Christina Graf
Langmuir **2013** 29 (36), 11217-11226.

- Controlled Formation of Gold Nanoparticle Dimers Using Multivalent Thiol Ligands
Andreas Hofmann,* Peter Schmiel,* Benjamin Stein, and Christina Graf
Langmuir **2011** 27 (24), 15165-15175

(*) = Gleicher Beitrag für die Veröffentlichung

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version

aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation eigenständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben. Alle öffentlichen Quellen sind als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist in dieser oder anderer Form zuvor nicht als Prüfungsarbeit zur Begutachtung vorgelegt worden.

Berlin,

Benjamin Stein

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Graf für die vierjährige Betreuung, für die wissenschaftliche Hilfestellung und eine nette und angenehme Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Rühl für die Übernahme des Zweitgutachtens und für die Betreuung und Bereitstellung der Labore.

Ich danke David Zopes, Charlotte Keppeler, Udo Stein und Christian Grunewald für das Korrekturlesen. Bei Katharina Dupp bedanke ich mich für die Erstellung zweier Grafiken.

Des Weiteren bedanke ich mich beim gesamten Arbeitskreis Graf und beim Arbeitskreis Rühl, die mir stets bei wissenschaftlichen Problemen zur Seite standen. Insbesondere bedanke ich mich bei Suguna Perumal, Shi-Hao Kung, Valerie Mondes und Christian Goroncy für die vielen Hilfestellungen und ein nettes Miteinander im Büro. Ich danke Prof. Dr. Christina Graf, Dr. Christoph Böttcher, Dr. Kai Ludwig, Patrick Stumpf und Christian Goroncy für die Durchführung der TEM-Messungen. Auch den zahlreichen Praktikanten bin ich sehr dankbar, ganz besonders Christelle Njiki-Noufele und Ralf Schneider für deren konstruktive, technisch versierte Mitarbeit.

Bei meinem Kooperationspartner Dr. Zopes aus der Universität zu Köln bedanke ich mich ganz herzlich für die hervorragende und erfolgreiche Zusammenarbeit. Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Mathur für eine großartige Zusammenarbeit.

Ein großes Danke geht an meine große Familie: Udo, Birgit, Roland, Anna, Matthias, Helene und Julia. Danke für eure Unterstützung in all den Jahren.

Schließlich möchte ich mich beim Sonderforschungsbereich-765 für die finanzielle Hilfe sowie den zahl- und lehrreichen Weiterbildungsangeboten bedanken. Weiter bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen des SFB-765, die bei bürokratischen Problemen stets geholfen haben.