



1 Einleitung

Die Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts.^[1] Dabei sollte stets bedacht werden, dass die Grundlagenforschung einer anwendungsorientierten Forschung vorausgeht. Der Kern der Nanowissenschaften ist neben der Grundlagenforschung die Entwicklung neuer Synthesen und die anschließende Charakterisierung. Dazu gehören sowohl das Verständnis als auch Erklärungsansätze für die damit verbundenen, neuartigen Eigenschaften dieser Nanomaterialien im Vergleich zum Volumenmaterial. Ein stark wachsendes Gebiet stellen dabei die Nanopartikel (NP) dar. Ihr Name leitet sich vom griechischen „Nanos“ für Zwerg sowie vom lateinischen „Particula“ für Teilchen ab. Definitionsgemäß weisen NP einen Durchmesser von 1-100 nm auf.^[2] Im Vergleich zu ausgedehnten Festkörpern können sich aufgrund dieser geringen Dimension dramatische Änderungen der physikalischen und chemischen Eigenschaften zeigen. Bemerkenswert ist dabei das hohe Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis, sodass davon auszugehen ist, dass die physikalischen und chemischen Eigenschaften solch kleiner Partikel von ihrer Oberfläche dominiert werden.^[2] Ein eindrucksvolles Beispiel für die erhöhte Reaktivität aufgrund der großen Oberfläche stellt dabei pyrophores Eisen dar.^[3] Neben einer erhöhten Reaktivität können Nanomaterialien auch neuartige optische, magnetische und elektronische Eigenschaften infolge der kleinen Dimensionen aufweisen.

Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften erschließen sich für Nanomaterialien umfangreiche Anwendungsmöglichkeiten, sodass diese mehr und mehr Einzug in unser tägliches Leben halten. Sowohl im Bereich der Leuchtstoffe,^[4] als auch in der Katalyse^[5] und im Bereich der Gas-Sensorik^[6,7] sind NP kaum noch wegzudenken. Aufgrund der geringen Größe der NP können diese auch von Körperzellen (10-100 μm ^[8]) aufgenommen werden, wodurch sie auch für medizinische Anwendungen Aufmerksamkeit erregen. Hier sei vor allem das Konzept der anorganisch-organischen Hybrid-Nanopartikel (AOH-NP) zu nennen, das auf einer einfachen wasserbasierten Synthese basiert. Die AOH-NP setzen sich formal aus einem anorganischen $[\text{ZrO}]^{2+}$ -Kation und einem $[\text{R}_{\text{Organo}}\text{-OPO}_3]^{2-}$ -Organophosphatanion zusammen, die in Wasser eine schwer lösliche Verbindung ergeben, sodass die Möglichkeit gegeben ist, NP über Fällungsreaktionen herzustellen.^[9-13] Hierbei kann der organische Rest ein Fluoreszenzfarbstoff oder Wirkstoff sein. AOH-NP finden be-



reits Anwendung in medizinischen Tests, die allerdings große Mengen der Partikel in gleichbleibender Qualität benötigen.^[11]

Aufgrund der Erschließung neuer Anwendungsgebiete und dem damit eingehenden Bedarf an NP ist in den letzten Jahren die Mikroreaktionstechnik innerhalb der NP-Synthese in den Fokus geraten.^[14-16] Diese beschäftigt sich mit der Konstruktion und Optimierung kleiner Reaktoren für Durchflusssynthesen. Das Hochskalieren von Synthesen erweist sich bei herkömmlichen nicht-kontinuierlichen Batch-Verfahren oftmals als große Herausforderung, beispielsweise im Hinblick auf das homogene Durchmischen der Reaktanten oder bei der Kontrolle des Temperaturgradienten.^[17-19] Hierbei bietet die Durchflusssynthese eine Möglichkeit der Herstellung größerer Mengen mit hoher Reproduzierbarkeit, wenngleich die Umsetzung bzw. die Optimierung der zugrunde liegenden Syntheseparameter nicht weniger herausfordernd sein kann.^[17-19] Jedoch bietet sie nach der Optimierung neben der verbesserten Kontrolle der Prozessparameter, wie Temperatur oder Konzentration, im Vergleich zu den herkömmlichen Batch-Verfahren, auch die Möglichkeit der Einstellung neuer Prozessfenster.^[20-22] Die Durchführung einer Synthese unter solchen präzise definierten Bedingungen ermöglicht eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Nach dem Screening der optimalen Reaktionsbedingungen besteht die Möglichkeit durch Anwendung der Mikroreaktionstechnik NP in hoher Qualität, mit hoher Ausbeute sowie kostengünstig herzustellen.^[23-29] Grund dafür ist ein gezielter Einfluss auf Prozesse wie Keimbildung und Keimwachstum sowie die Entstehung von Adsorbatschichten und Agglomeratbildung.^[30-34]

Motiviert von den oben aufgezeigten Vorteilen einer kontinuierlichen Synthese, war ein Ziel dieser Arbeit, erstmals die Anwendung der Mikroreaktionstechnik zur Darstellung von AOH-NP auszuarbeiten.

Aufgrund der bisherigen Notwendigkeit von Organophosphaten zur Herstellung von AOH-NP widmet sich ein weiterer Teil dieser Arbeit der Erweiterung des Konzepts der AOH-NP im Hinblick auf funktionalisierbare Partikel. Durch Verwendung von zirkoniumphosphat-basierten AOH-NP mit funktionellen Gruppen, die als Linker fungieren, können Funktionalisierungen an AOH-NP ermöglicht werden. Somit ist eine Umfunktionalisierung der Partikeloberfläche durch Kupplungsreaktionen denkbar. Dieser Ansatz könnte die Möglichkeit eröffnen, die bisherige Notwendigkeit von phosphat-haltigen Verbindungen zur Darstellung von AOH-NP zu umgehen.



2 Grundlagen und Stand der Technik

2.1 Kontrolle der Partikelgröße

Die in dieser Arbeit beschriebenen Synthesen von Nanopartikeln (NP) basieren auf Fällungsreaktionen schwer löslicher Verbindungen aus einer flüssigen Phase. Um dabei NP mit enger Größenverteilung zu erhalten, ist eine Kontrolle der Keimbildung sowie des Keimwachstums unverzichtbar. Von zentraler Bedeutung ist hier die Abnahme der Oberflächenenergie aufgrund der Verringerung der freien, nicht abgesättigten Oberfläche. Bei der Synthese von NP ist demnach eine wirksame Unterdrückung der Agglomeratbildung unerlässlich. Daneben erfordert die Synthese kontrollierte Keimbildungs- und Keimwachstumsprozesse. Zur Synthese von NP mit einer schmalen Größenverteilung orientiert man sich daher am Konzept der schlagartigen Keimbildung von *LaMer* und *Dinegar*.^[35] Dieses Modell beschreibt, dass die Keimbildung beim Überschreiten der Sättigungskonzentration (C_s) nicht eintritt, sondern eine übersättigte Lösung ausgebildet wird (Bild 2.1, Abschnitt I). Die Keimbildung ist kinetisch gehemmt, da sie ein endothermer Vorgang mit einer hohen Aktivierungsenergie ist. Durch Zuführen von Energie (z. B. Erhitzen) kann dieser Vorgang beschleunigt werden. Eine Keimbildung tritt erst ein, wenn eine kritische Konzentration (C_{min}) erreicht ist (Bild 2.1, Abschnitt II). Damit verbunden ist eine Herabsetzung der Übersättigung, sodass diese ein Maximum erreicht (C_{max}). Wird durch den Abbau der Übersättigung C_{min} unterschritten, tritt ein Wachstum der vorliegenden Keime ein, welches exotherm abläuft, bis C_s erreicht ist. (Bild 2.1, Abschnitt III).^[35]

In der Synthese von NP muss ebenfalls die sogenannte Ostwaldreifung (nach *W. Ostwald*) berücksichtigt werden.^[36–38] Danach wachsen große Teilchen exotherm zugunsten von kleinen Teilchen, da große Teilchen eine geringere Energie aufweisen als ein Ensemble von kleinen Teilchen. Grund dafür ist eine Verringerung der Gitterenergie wie auch der Oberflächenenergie.

Somit ist es bei der Synthese von NP mit einer geringen Breite der Größenverteilung wichtig, schlagartig eine hohe, homogene Übersättigung oberhalb von C_{min} zu erzeugen, damit Abschnitt II für eine monodisperse Verteilung der Partikelgröße so kurz wie möglich verläuft. Dies wird in der Praxis meist durch schnelles Mischen der Reagenzien unter kräftigem Rühren erreicht.

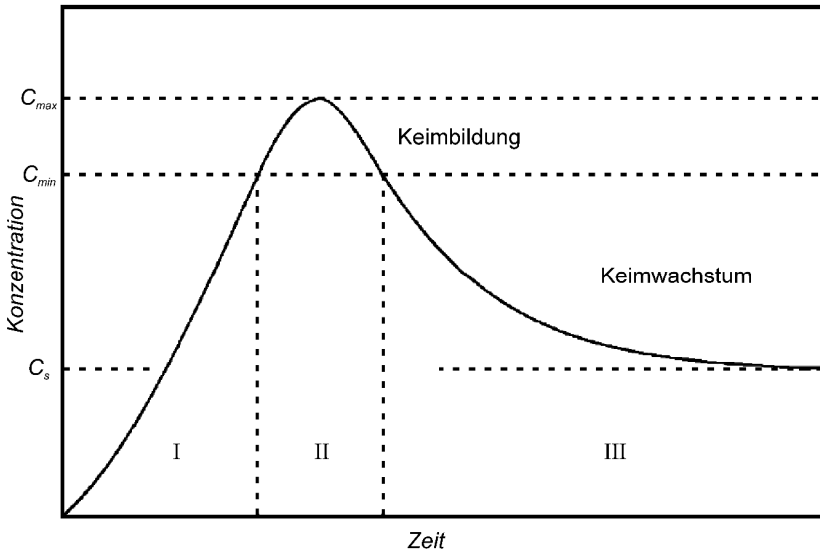


Bild 2.1: Modell des Konzentrationsverlaufs für Keimbildung und Keimwachstum nach LaMer und Dinegar (modifiziert nach: [35]).

Ferner muss die Ostwaldreifung und die Agglomeration der NP vermieden werden. Die Stabilität einer Dispersion kann dabei mithilfe der Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek-Theorie (DLVO-Theorie) beschrieben werden. Unter Einbeziehung der attraktiven Van-der-Waals-Kräfte sowie den sich abstoßenden gleich gerichteten elektrostatischen Kräften, kann die Stabilität einer Dispersion vorhergesagt werden. Überwiegen die repulsiven Kräfte, wird keine Aggregation von Partikeln beobachtet, und es liegt eine stabile Suspension vor. Dies ist z. B. der Fall, wenn die Partikel eine ausreichend gleichnamige Oberflächenladung aufweisen, welche durch Gegenionen in diffuser Verteilung kompensiert wird. Die Stabilität des kolloidalen Systems beruht auf dem Abstoßen der Doppelschichten mit gleicher Ladung. Entscheidend für die abstoßende Wirkung ist die Dicke der Ionenschicht, weil bei großen Abständen der Teilchen die attraktiven Van-der-Waals-Wechselwirkungen noch keine Wirksamkeit zeigen. Oberflächenladungen können durch verschiedene Prozesse auftreten. Unter anderem durch die Dissoziation saurer oder basischer Gruppen an der Oberfläche, Adsorption von Ionen an der Phasengrenze in Konkurrenz zur Adsorption von Wasser, Adsorption von Polyelektrolyten oder Tensiden, isomorphe Substitution von Ionen an der Phasengrenze oder geladene Kristalloberflächen. Anhand der physikalischen Bedingungen der DLVO-Theorie können Sta-



bilisierungen des kolloiden Systems über den pH-Wert, die Elektrolytkonzentration oder -wertigkeit gelingen. Ebenso können kolloide Systeme durch die Absättigung der Oberfläche der NP sterisch stabilisiert werden. Dabei werden langkettige organische Moleküle (wie Oleylamin), Polymere oder Proteine an die Oberfläche adsorbiert oder verankert.^[39–41]

2.2 Adsorptionsprozesse

In einer Suspension werden geladene Partikel an der Partikeloberfläche von einer Hülle aus Gegenionen der Elektrolytlösung oder Molekülen des Dispersionsmediums umgeben (Bild 2.2). Dabei unterscheidet man in der elektrochemischen Doppelschicht zwischen fest gebundenen, adsorbierten sowie diffus schwach gebundenen Ionen bzw. Molekülen. Die innerste Lage an fest gebundenen Ionen oder Molekülen wird als Stern-Schicht bezeichnet. Somit werden alle Ladungen bzw. Potentiale ausgeglichen und das Partikel wirkt nach außen hin neutral. Jedoch erfolgt aufgrund von Reibung während der Partikelbewegung in einer Suspension eine Abscherung der angelagerten Teilchen. Dadurch bedingt, liegt kein elektrisch neutraler Charakter mehr vor und es resultiert eine Ladungsdifferenz. An der Abscherrenzfläche zwischen den fest und diffus gebundenen Teilchen herrscht somit ein elektrisches Potenzial, das, gemessen gegen das Lösungsinnere, das Zeta-Potenzial ζ genannt wird. Es ist daher ein Maß für die Oberflächenladung der Partikel. Freie Ladungsträger, wie H_3O^+ oder OH^- , beeinflussen die Partikeloberfläche, sodass das Zeta-Potenzial eine starke pH-Abhängigkeit zeigt. Der isoelektrische Punkt (IEP) stellt dabei den pH-Wert dar, an dem ein Zeta-Potenzial von Null gemessen wird. An diesem Punkt weisen die Partikel nach außen keine Ladung auf und es kann mit einer maximalen Agglomeration gerechnet werden.^[42–46] Dagegen liegt eine elektrostatische Stabilisierung der Partikel in einem Dispersionsmittel vor, wenn sich das Zeta-Potenzial von Null unterscheidet. Dabei unterscheidet man zwischen sehr instabil (± 0 -10 mV), relativ stabil (± 10 -20 mV), mäßig stabil (± 20 -30 mV) und hochstabil (± 30 -40 mV).^[47] Mithilfe der Laser-Doppler-Elektrophorese kann die Beweglichkeit der Partikel bestimmt werden (vgl. Kapitel 3.9), sodass das Zeta-Potenzial anhand der Helmholtz-Smoluchowski-Gleichung (Formel 2.1) berechnet werden kann.^[48]



$$\zeta = \frac{\eta v}{\epsilon_r \epsilon_0 \vec{E}} \quad (2.1)$$

Zeta-Potenzial ζ , dynamische Viskosität des Lösungsmittels η , Partikelgeschwindigkeit v , relative Permittivität ϵ_r , Permittivität des Vakuums ϵ_0 , angelegte Feldstärke \vec{E}

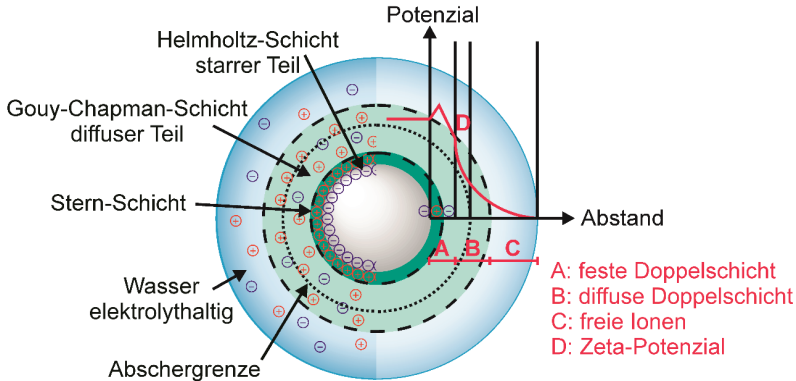


Bild 2.2: Schematische Abbildung eines Nanopartikels mit negativ geladener Oberfläche in einer wässrigen Elektrolytlösung (modifiziert nach: [45]).

2.3 Bildung von Amid-Bindungen

In der organischen Chemie zählt die Bildung von Amid-Bindungen zu den wichtigsten grundlegenden Reaktionen. Gemäß den vorliegenden Ausgangsverbindungen und den Reaktionsbedingungen kann die Synthese der jeweiligen Amid-Bindung über eine Vielzahl an sogenannten Kupplungsreagenzien erfolgen. In der Entwicklung und Zusammensetzung von biologischen Systemen spielen Amid-Bindungen eine wichtige Rolle. Vor allem ist hier die Bildung von Proteinen aus Aminosäure-Bausteinen zu nennen.^[49]

Typischerweise wird eine Amid-Bindung durch Vereinigung einer Carbonsäure und einem Amin synthetisiert. Dieser Vorgang erfolgt jedoch nicht spontan bei Raumtemperatur, da die notwendige Abspaltung des Wassers erst bei hohen Temperaturen ($> 200\text{ °C}$) erfolgt.^[50] Um dies zu umgehen, wird in der Regel die OH-Gruppe der Carbonsäure aktiviert, damit sie bei der Umsetzung mit dem Amin als gute Abgangsgruppe abgespalten werden kann. Für diese Aktivierung dienen so-



genannte Kupplungsreagenzien. Mit ihrer Hilfe können Verbindungen wie Carbonsäurechloride, (gemischte) Carbonsäureanhydride oder Carbonsäureester hergestellt werden.^[51] Neben der Aktivierung der Carbonsäure werden für die Kupplung Carbodiimide benötigt. Das Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) stellt dabei den bekanntesten Vertreter dar und wird seit 1955 für die Synthese von Amiden eingesetzt.^[52] Aufgrund der Unlöslichkeit von DCC^[53] in Wasser, sowie der schwierigen Entfernung der gebildeten Harnstoffe,^[49] sind weitere Carbodiimide entwickelt worden. So wird 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) in Amid-Synthesen erfolgreich eingesetzt.^[54,55] EDC ist in Wasser löslich,^[56] sodass Kupplungsreaktionen auch in wässrigem Medium möglich sind. So konnte neben einer Amidierung von Monoschichten auf Silizium auch eine Biofunktionalisierung von kolloiden NP realisiert werden.^[57,58] Um die Ausbeute zu steigern und gleichzeitig den Epimerisierungsgrad zu verringern, wird als Additiv 1-Hydroxy-1*H*-Benzotriazol (HOBt) eingesetzt.^[59,60]

In Bild 2.3 ist ein allgemeines Reaktionsschema der Synthese einer Amid-Bindung dargestellt. Dabei wird von einer Carbonsäure (1) das Carbonsäureamid (2) mithilfe der Kupplungsreagenzien EDC (4) und HOBt (5) unter Zugabe von Triethylamin (TEA, 6) hergestellt. Im ersten Schritt greift nach der Deprotonierung das Carboxylat nukleophil das Kohlenstoff-Atom des EDC an, sodass ein *O*-Acylharnstoffderivat gebildet wird. Im nächsten Schritt greift das durch das TEA deprotonierte HOBt das zuvor gebildete *O*-Acylharnstoffderivat an, sodass ein Carbonsäureester mit OBt entsteht. Dieser Ester wird auch als „Aktiv-Ester“ bezeichnet, da er die Annäherung des Amins über Wasserstoffbrückenbindung fördert. Im letzten Schritt erfolgt die Umsetzung des Esters mit dem Amin unter Rückbildung von HOBt sowie Bildung des gewünschten Carbonsäureamids (2).^[49]

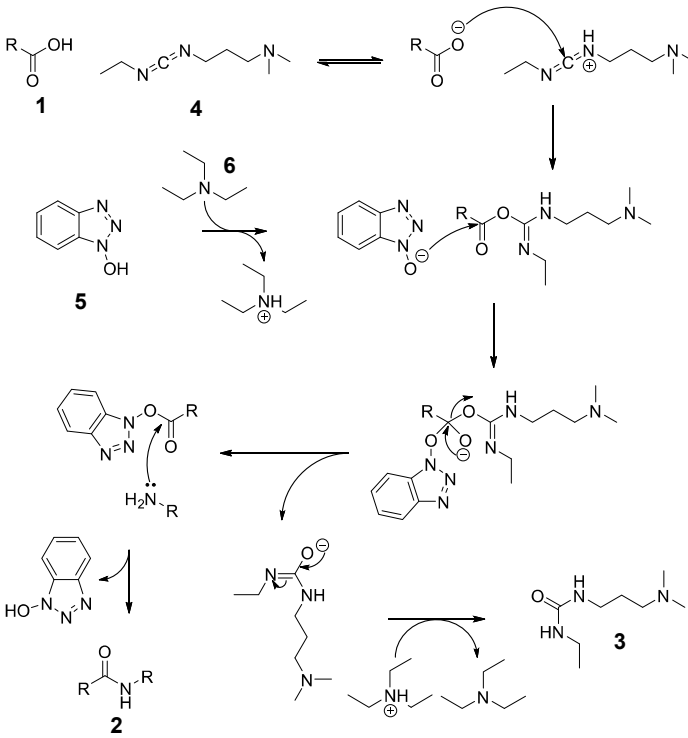


Bild 2.3: Reaktionsschema einer Synthese eines Carbonsäureamids (2) ausgehend von einer Carbonsäure (1) unter Verwendung von Kupplungsreagenzien (vgl. Bild 6.10).

3 Analytische Methoden

3.1 Röntgenpulverdiffraktometrie

Die Röntgenpulverdiffraktometrie (Röntgenbeugung, *engl.* X-Ray Diffraction, XRD) ermöglicht eine Untersuchung pulverförmiger organischer und anorganischer polykristalliner Substanzen durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlung definierter Wellenlänge.^[61] Mit dieser Methode können Informationen zur Kristallsymmetrie, Modifikation, qualitativen und quantitativen Zusammensetzung einer Verbindung erhalten werden. Ebenso ist eine Identifizierung kristalliner Festkörper möglich und es werden Erkenntnisse über deren Kristallinität und Phasenreinheit gewonnen.

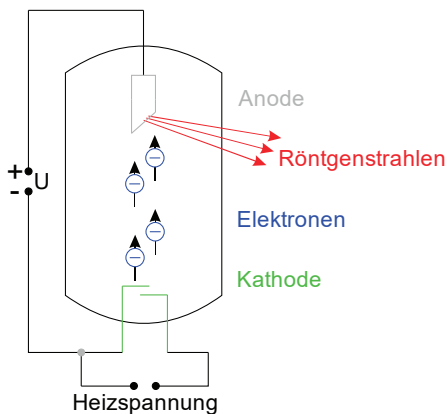


Bild 3.1: Erzeugung von Röntgenstrahlung mittels einer Röntgenröhre, indem Elektronen durch das Anlegen einer hohen Feldstärke an der Kathode emittiert werden und in das Anodenmaterial eindringen (modifiziert nach: ^[62]).

Die für die Analytik erforderliche Röntgenstrahlung wird mittels einer Röntgenröhre, einem evakuierten Glaszylinder (Bild 3.1), erzeugt, indem eine Kathode durch Anlegen einer sehr hohen Feldstärke Elektronen emittiert, die eine Beschleunigungsspannung erfahren und auf eine Anode gelenkt werden. Dringen diese Elektronen in das Anodenmaterial ein, treten sie in Wechselwirkung mit den dort befindlichen Atomen bzw. Elektronen. Dabei werden z. B. kernnahe Elektronen herausgeschlagen und instabile Zustände erreicht, die sofort aufgehoben werden, da Elektronen aus höher liegenden Schalen die entstandenen Leerstellen wieder auf-



füllen. Aufgrund der Energiedifferenz zwischen den beiden beteiligten Schalen wird bei diesem Vorgang Energie in Form von Röntgenstrahlung hoher Intensität frei. Diese charakteristische Röntgenstrahlung weist eine bestimmte Energie auf, die für das eingesetzte Anodenmaterial charakteristisch ist. Röntgenstrahlung unterschiedlicher Wellenlängen tritt ebenfalls auf, wenn die eindringenden Elektronen wegen der gleichen Ladung in ihrer Richtung abgelenkt sowie gleichzeitig abgebremst werden und dabei Energie verlieren. Aus diesem Grund wird das kontinuierliche Energiespektrum dieser Röntgenstrahlung auch Bremsstrahlung genannt.

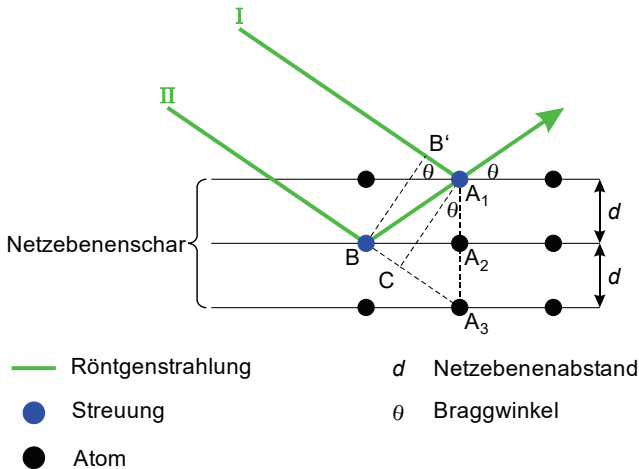


Bild 3.2: Beugung zweier Röntgenstrahlen (I, II) jeweils an einer Netzebenenschar (modifiziert nach: ^[61]).

Röntgenstrahlung kann an einem Kristallgitter gebeugt werden, da die Wellenlänge der Röntgenstrahlung und die Gitterkonstanten der Kristalle die gleiche Größenordnung aufweisen. Trifft ein paralleler, monochromatischer Röntgenstrahl mit dem Einfallswinkel θ , dem sogenannten Braggwinkel, auf ein Kristallgitter, das aus einer Netzebenenschar paralleler Ebenen im Abstand d besteht, wird Strahl I in A_1 und Strahl II in B gestreut (Bild 3.2), sodass am Ende konstruktive Interferenz auftritt (Bild 3.3a). Da der Gangunterschied l für alle Strahlen, die nicht an A_1 reflektiert werden, CA_3 beträgt, findet man für den Braggwinkel die Beziehung Formel 3.1.