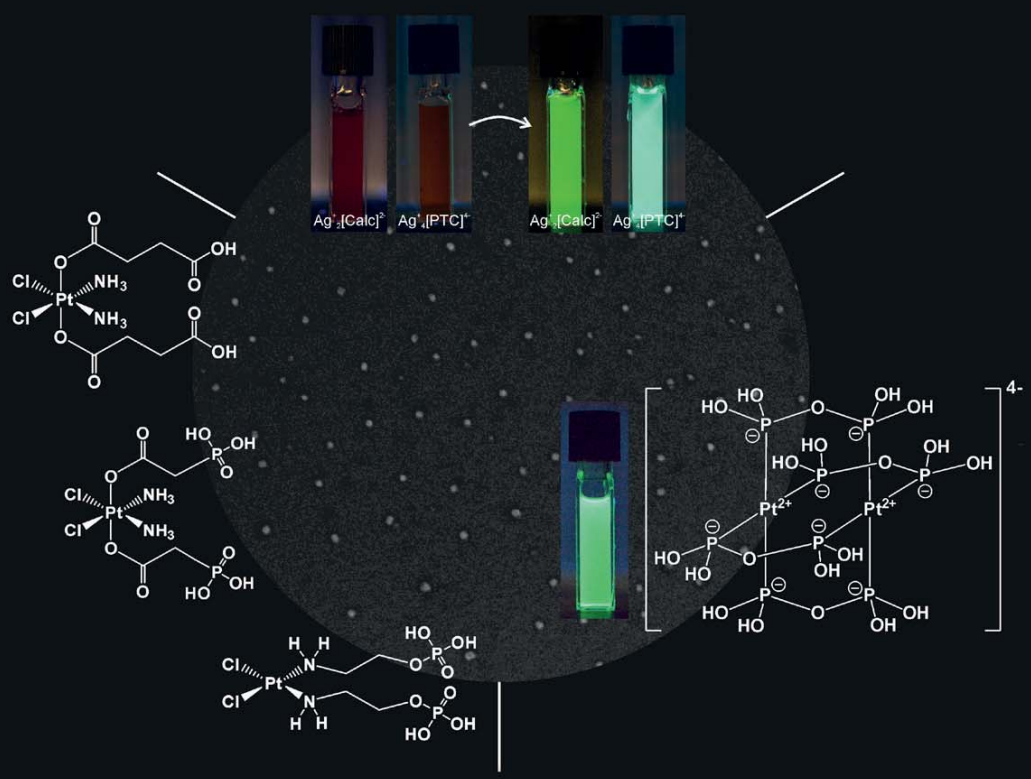
Beatrice Lilli Neumeier

Anorganisch-organische Hybridnanopartikel mit Carboxylat-funktionalisierten und Platin-haltigen Anionen



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

Anorganisch-organische Hybridnanopartikel mit Carboxylat-funktionalisierten und Platin-haltigen Anionen

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Anorganisch-organische Hybridnanopartikel mit Carboxylat-funktionalisierten und Platin-haltigen Anionen

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

Fakultät für Chemie und Biowissenschaften

Karlsruher Institut für Technologie (KIT) – Universitätsbereich

vorgelegte

DISSERTATION

von

Beatrice Lilli Neumeier

aus

Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Fischer

Referent: Prof. Dr. Claus Feldmann

Korreferent: Prof. Dr. Peter Roesky

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Februar 2019

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet
über http://dnb.d-nb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen: Cuvillier, 2019
Zugl.: Karlsruhe (KIT), Univ., Diss., 2019

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2019
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist
es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg
(Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.
1. Auflage, 2019
Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-7369-7006-9
eISBN 978-3-7369-6006-0

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2015 bis Januar 2019 am Institut für Anorganische Chemie des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) unter Anleitung von Prof. Dr. Claus Feldmann angefertigt.

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche kenntlich gemacht. Ich habe die Satzung des KIT zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis in ihrer gültigen Fassung beachtet.

Beatrice Lilli Neumeier

Karlsruhe, den 7. Januar 2019

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Inhalt

1. Einleitung…… 1

2. Experimentelles…… 5

2.1. Analytische Methoden…… 5

2.1.1. Rasterelektronenmikroskopie…… 5

2.1.2. Energiedispersive Röntgenspektroskopie…… 6

2.1.3. Dynamische Lichtstreuung…… 7

2.1.4. Zeta-Potentialmessungen…… 8

2.1.5. Spektroskopische Methoden…… 10

2.1.5.1. Photolumineszenzspektroskopie……10

2.1.5.2. Zeitkorrelierte Einzelphotonenzählung…… 12

2.1.5.3. Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie…… 13

2.1.5.4. UV/VIS-Spektroskopie……15

2.1.5.5. Kernresonanzspektroskopie…… 15

2.1.6. Thermische Analyse……16

2.1.7. Elementaranalyse……17

2.1.8. Röntgenpulverdiffraktometrie…… 17

2.2. Präparative Methoden…… 19

2.2.1. Kontrolle der Partikelgröße…… 19

2.2.2. Aufarbeitung von Partikelsuspensionen…… 20

2.2.3. Freisetzungsversuche…… 20

2.2.4. Verwendete Chemikalien……22

3. Ergebnisse und Diskussion…… 23

3.1. Carboxylat-basierte anorganisch-organische Hybridnanopartikel..... 23

3.1.1. $Ag^{+}_{2}[Calc]^{2-}$-Nanopartikel…… 24

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

3.1.1.1. Licht- und Temperaturabhängigkeit der Zersetzung von $Ag^{+}_{2}[Calc]^{2-}$-Nanopartikeln……..……28

3.1.2. Synthese von $Ag^{+}_{4}[PTC]^{4-}$-Nanopartikeln..……..….. 32

3.1.3. Fluoreszenznachweis von Histamin mit anorganisch-organischen Hybridnanopartikeln……..……..36

3.2. Nanopartikel mit Cisplatin-Derivaten…….....……..42

3.2.1. Cisplatin und Derivate……..…….. 42

3.2.2. Nanopartikel mit Pt(II)-Verbindungen ……..……45

3.2.2.1. Synthese von Diamminoethylphosphatodichlorido-platin(II) (CPAEP)..……. 46

3.2.2.2. Synthese von $[ZrO]^{2+}[CPAEP]^{2-}$-Nanopartikeln…. 48

3.2.3. Platin(IV)-Wirkstoffvorstufen……..……55

3.2.3.1. Synthese von Platin(IV) Wirkstoffvorstufen…… 56

3.2.3.2. Synthese von Cisplatin (CP)……. 57

3.2.3.3. Synthese von *cis,cis,trans*-Diammindichlorido-dihydroxidoplatin(IV) (CPOH)..……. 58

3.2.3.4. Synthese von *cis-cis-trans*-Diammindichlorido-disuccinatoplatin(IV) (CPSA)…..…….. 59

3.2.3.5. Synthese von *cis,cis,trans*-Diammindichlorido-diphosphonoacetatoplatin(IV) (CPPAA)..……61

3.2.3.6. Synthese von Hybridanopartikeln mit Pt(IV)-Wirkstoffvorstufen……..……63

3.2.3.6.1. Synthese von $Ag^{+}_{2}[CPSA]^{2-}$……..…… 63

3.2.3.6.2. Synthese von $[ZrO]^{2+}{}_{2}[CPPAA]^{4-}$…….. 66

3.2.4. Wirksamkeit von $[ZrO]^{2+}[CPAEP]^{2-}$, $Ag^{+}_{2}[CPSA]^{2-}$ und $[ZrO]^{2+}{}_{2}[CPPAA]^{4-}$ in Zelltests……..…… 72

3.3. Nanopartikel mit Tetrakis(*μ*-pyrophosphito)diplatinat(II) ($K_4[Pt_2(H_2P_2O_5)_4]$, PtPOP)..……..……..……. 76

3.3.1. Synthese von PtPOP……..……77

3.3.2. Synthese von $[ZrO]^{2+}{}_{2}[PtPOP]^{4-}$..……. 78

3.3.3. Synthese von $Gd^{3+}{}_{4}[PtPOP]^{4-}{}_{3}$……..…… 82

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

3.3.4. Lumineszenz von PtPOP, $[ZrO]^{2+}{}_2[PtPOP]^{4-}$ und $Gd^{3+}{}_4[PtPOP]^{4-}{}_3$…….. 87

3.3.5. Zelltests mit $[ZrO]^{2+}{}_2[PtPOP]^{4-}$-Nanopartikeln…….....91

4. Zusammenfassung……..……...……... 94

5. Ausblick……...……97

Anhang……..99

A1 Literaturverzeichnis……...…….…...99

A2 Abbildungsverzeichnis…...…….…..104

A3 Tabellenverzeichnis…….. 109

A4 Abkürzungsverzeichnis…….……110

A5 Publikationen…….……113

A6 Konferenzen…….…….. 114

A7 Lebenslauf…….……. 115

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

1. Einleitung

Die Nanowissenschaften sind ein sehr aktives Forschungsfeld, das in verschiedensten Disziplinen, wie zum Beispiel der Materialforschung, der Medizin oder der Chemie, untersucht wird. Die rasanten Fortschritte dieses Forschungsfeldes gelangen nicht zuletzt aufgrund der Entwicklung der dazu notwendigen Analytikmethoden, wie zum Beispiel der Rasterelektronenmikroskopie in den 1930er Jahren.[1]

Bei Nanomaterialien handelt es sich defintionsgemäß um Partikel, Stäbchen, Nanoröhrchen oder Beschichtungen, deren laterale Ausdehnung im Bereich zwischen einem und 100 nm (1 nm = 10^{-9} m) liegt. Auch die Anwendungsmöglichkeiten für Nanomaterialien entwickeln sich stetig weiter. Technologien werden in allen Bereichen zunehmend miniaturisiert. Dies betrifft Elektronik (z.B. Datenspeicher),[2] Medizin (z.B. Nanopartikel-basierte Medikamente),[3] aber beispielsweise auch den Alltag (z.B. Sonnencremes, Imprägniersprays).[4] Die Eigenschaften von Nanomaterialien unterschieden sich auf Grund der geringen Größe von denen des entsprechenden Volumenmaterials. Nanopartikel weisen ein großes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis auf, sodass ein großer Anteil der Atome auf der Partikeloberfläche exponiert ist. Dies kann zu einer erhöhten Reaktivität der Patikel führen (z.B. pyrophores Eisen).[5] Die geringe Größe von Nanopartikeln kann dazu führen, dass Ladungsträger in ihrer Bewegung eingeschränkt sind, was zu veränderten elektronischen und optischen Eigenschaften der Partikel führt (z.B. größenabhängige Fluoreszenz von Halbleiterquantenpunkten).[6] In Bereichen wie der Katalyse, Gasspeicherung, Sensorik, Biologie oder Medizin können diese besonderen Eigenschaften genutzt werden.[7] So kann zum Beispiel der Superparamagnetismus von Eisenoxidnanopartikeln für die Behandlung von Tumoren ausgenutzt werden. Die Wirkung dieser sogenannten SPIONS (von engl. *Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles*) erfolgt durch die Bewegung der Partikel in einem magnetischen Wechselfeld. Dies führt zu einem Temperaturanstieg des umliegenden Gewebes, was letztendlich das Absterben dieses Gewebes zur Folge hat.[8]

Bezüglich des Einsatzes von Nanopartikeln als Therapeutika in der Medizin besteht außerdem die Möglichkeit, Nanopartikel als Wirkstofftransporter zu nutzen. Das Ziel für die Entwicklung wirkstoffhaltiger Nanopartikel ist, dass Wirkstoffe nicht abgebaut oder ausgeschieden werden, bevor der Wirkungsort erreicht wird, wie es bei Wirkstoffen in Lösung häufig der Fall ist. Letztendlich soll durch den Einsatz von nanopartikulären Wirkstofftransportern eine insgesamt geringere Dosis des Wirkstoffs bei verminderten Nebenwirkungen aber gleichbleibender oder sogar verbesserter Wirkung erreicht

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

werden.[9] Eine Vielzahl von Wirkstoffen kommt in Frage, die von Entzündungshemmern, Schmerzmitteln, Antibiotika, Virostatika bis hin zu Zytostatika reichen. Gerade für die Behandlung von Tumoren haben wirkstoffbeladene Nanopartikel einen Vorteil gegenüber dem gelösten Wirkstoff. Das rapide Wachstum von Tumorgewebe erfordert die schnelle Ausbildung eines vaskulären Systems zur Versorgung dieses Gewebes. Dies führt dazu, dass Blutgefäße in schnell wachsenden Tumoren im Vergleich zu gesundem Gewebe Mängel wie beispielsweise größere Öffnungen, sogenannte Fenestrierungen, aufweisen. Das macht sie durchlässig für Makromoleküle und Nanopartikel, die in gesundes Gewebe üblicherweise nicht eindringen können. Hinzu kommt ein mangelhaftes Lymphsystem, wodurch der Abtransport der eindiffundierten Nanopartikel aus dem Gewebe erschwert ist. Dies wird als EPR-Effekt (EPR: *Enhanced Permeability and Retention*) bezeichnet.[10] Nanopartikel in der Größenordnung von 50-200 nm sammeln sich dadurch in einem Zeitrahmen von Stunden bis Tagen passiv in Tumorgewebe an. Im Gegensatz dazu steht das gezielte Ansteuern (engl. *Targeting*) von bestimmten Zellarten. Dies soll durch die Funktionalisierung der Partikel mit Liganden, die beispielsweise zellspezifische Rezeptoren ansprechen (z.B. Antikörper, Folsäure) oder Molekülen, die für den Zellstoffwechsel von Bedeutung sind (z.B. Mono- oder Polysaccheride) möglich sein.[11],[12] Nur wenige nanopartikelbasierte Therapeutika haben bislang die klinischen Testphasen erfolgreich durchlaufen und eine medizinische Zulassung erhalten. Für die Behandlung von Tumoren handelt es sich dabei um etwa zehn verschiedene Präparate, die zwischen 1994 und 2015 zugelassen wurden, darunter Polymernanopartikel, Proteinnanopartikel in Kombination mit einem Wirkstoff, mit Wirkstoff beladene Liposome sowie die zuvor beschriebenen SPIONS.[3]

Neben der Therapie ist die Diagnostik ein weiterer Anwendungsbereich von Nanopartikeln in der Medizin. Hier ist vor Allem die Entwicklung von Kontrastmitteln und Materialien mit sensorischen Eigenschaften von Bedeutung. Die Aufgabe von Kontrastmitteln besteht darin, die Darstellung von Geweben bis hin zu einzelnen Zellen zu ermöglichen oder zu verbessern. Kontrastmittel werden für verschiedenste Bildgebungsverfahren eingesetzt, wie zum Beispiel Gd^{3+}-Komplexe in der Magnetresonanztomographie (MRT),[13] $BaSO_4$ in der Computertomographie (CT)[14] oder Fluoreszenzmarker in der optischen Bildgebung.[15] Fluoreszenzmarker können außerdem sensorische Eigenschaften besitzen, die zur Detektion von Pathogenen und Biomarkern oder der Aufklärung von Faktoren wie pH-Wert oder Temperatur eingesetzt werden können. Dies gelingt durch die Veränderung der Fluoreszenzeigenschaften, wie zum Beispiel die Ab-/ Zunahme der Fluoreszenzintensität oder Veränderung der Emissionswellenlänge oder Fluoreszenzlebensdauer.[16],[17]

Einige Verbindungsklassen haben sich aufgrund ihrer Eigenschaften als Fluoreszenzmarker besonders hervorgetan, darunter Halbleiterquantenpunkte (Q-Dots,

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.