

„Synthese von Silikahohlschalen mit Methoden der Durchflusschemie“

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie,
Geographie und Geowissenschaften
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Jonas Gabriel Schramm
Geb. in Filderstadt

Mainz, 2021

1. Berichtersteller:

2. Berichtersteller:

Tag der mündlichen Prüfung:

Für Rita und Roland.

Für Konni.

Für Irma und Karl, die daran Freude gehabt hätten.

Eidesstattliche Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von November 2016 bis Juni 2021 am Institut für Physikalische Chemie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in Kooperation mit der Abteilung Nanopartikeltechnologien am Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM, Mainz angefertigt.

Hiermit versichere ich, dass diese Arbeit selbständig von mir verfasst wurde und ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Stellen, die im Wortlaut oder dem Sinn gemäß anderen Arbeiten entnommen wurden, sind durch Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form weder veröffentlicht noch einer Prüfungsbehörde vorgelegt worden.

Mainz, den

Jonas Gabriel Schramm

*Etwas das alles und jeden verschlingt
Baum, der rauscht, Vogel, der singt
Frisst Eisen, zerreibt das zäheste Leder
Schreibt Promotionen mit flinker Feder
Stürzt Könige, schleift ihren Palast
Trägt schweren Fels fort als leichte Last
- Gollum*

Kurzfassung

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit werden Silikananopartikel hergestellt, aufgearbeitet und analysiert. Ziel sind Silikahohlschalen, die funktionale Partikel einschließen können. Diese sind innerhalb ihrer Schale von Lösungsmittel umgeben, jedoch gegen Umgebungseinflüsse geschützt.

Das Material wird dabei über Modifikationen der bekannten Stöbersynthese hergestellt. Nach eingehender Untersuchung der Durchflusssynthese zur Herstellung von Vollpartikeln und Heteropartikeln werden die zugrundeliegenden Prinzipien übertragen auf die Synthese von Hohlschalen und Schalen mit Heteropartikeln im Hohlraum.

Der Fokus der Arbeit liegt auf Verfahren mit weichen Templates, insbesondere mit kurzkettiger Polyacrylsäure. Untersucht wird der Einfluss verschiedener Größen, wie die Konzentration der Reaktanden, Temperatur sowie unterschiedlicher Flussraten, auf die Templatebildung. Neben der Zusammensetzung der Reaktionslösungen spielen hier kinetische Parameter eine große Rolle, die mit Hilfe von Mikromischern ausgenutzt werden, um die Templateform zu beeinflussen.

Die so hergestellten Hohlpartikel werden daraufhin weiterentwickelt, indem sie mit anderen Nanopartikeln wie Eisenoxiden oder Metallnanopartikeln befüllt werden. Als Syntheserouten werden dabei drei unterschiedliche Methoden untersucht:

Der erste Mechanismus ist das Einschließen der Partikel im Template mit anschließendem Schalenwachstum um die eingeschlossenen Partikel. In einem zweiten Schritt wird das Template ausgewaschen, die Nanopartikel verbleiben in der Schale. Die Herausforderung bei dieser Art der Heteropartikelgenese ist die Wechselwirkung der einzuschließenden Nanopartikel mit dem Template. Diese kann beispielsweise dazu führen, dass sich aus den Templates keine Hohlschalen mehr bilden. Eine zu schwache Wechselwirkung ist problematisch, da die zu verkapselnden Partikel sich hier überwiegend in der freien Lösung anstatt im Template aufhalten.

Alternativ hierzu ist die Verkapselung einer Emulsion mit einer Silikaschale möglich. Hier können sehr hohe Partikeldichten im Inneren der Hohlschalen erzielt werden, da die in der dispersen Phase vorhandenen Partikel die Phasengrenze üblicherweise nicht überschreiten. Nachteil der Methode sind das in der Hohlschale verbleibende Lösungsmittel und die relativ geringe Kontrolle über die Morphologie der Schalen.

Die dritte untersuchte Methode ist das nachträgliche Einbringen von Nanopartikeln in die Hohlschalen. Dabei werden die zu befüllenden Partikel im Vorfeld hergestellt, was eine bessere Kontrolle über ihre Morphologie (beispielsweise Hohlraum, Schalendicke, Partikeldurchmesser) erlaubt als mit einer Partikelinkorporation im Template erreichbar wäre. Als Verfahren werden hier Precursormaterialien, beispielsweise Metallsalze, in hoher Konzentration in die getrockneten Hohlschalen gefüllt. Anschließend werden die Partikel getrocknet, wobei sich die Salze im Inneren der Schalen anreichern. Im nächsten Schritt wird ein Reagenz zugegeben (bei Metallsalzen etwa ein Reduktionsmittel), das durch die Schale diffundiert und darin eingeschlossene Partikel bildet.

Abstract

Within the scope of the present doctoral thesis, silica nanoparticles are produced, processed and analyzed. The material is produced via modifications of the well-known Stöber synthesis. After a detailed investigation of the flow synthesis for the production of full particles and heteroparticles, the underlying principles are transferred to the synthesis of hollow shells and shells with heteroparticles in their cavity.

The focus of the work is on processing soft templates, in particular with short-chained polyacrylic acid to obtain hollow shell nanoparticles (HSNP). The influence of various variables on the formation of the templates is investigated. Besides the composition of the reaction solutions, kinetic parameters play a major role in template formation and are exploited with the aid of micromixers to influence the particle structure.

The hollow particles produced this way are further developed by trapping other nanoparticles such as iron oxides or precious metal nanoparticles inside the shell. Three different methods are being investigated as synthesis routes:

The first mechanism is entrapment of the particles in the template followed by shell growth around the entrapped particles. In a second step, the template is washed out while the nanoparticles remain in the shell. The challenge with this type of heteroparticle genesis is the interaction of the entrapping nanoparticles with the template. A strong interaction can lead to a distorted template formation. As a consequence hollow shells are no longer formed from the templates. A very weak interaction is also problematic, since the particles to be encapsulated tend to be predominantly in the free solution instead of the volume within the template.

An alternative is the encapsulation of an emulsion. Here, very high particle densities can be achieved inside the hollow shells, since the particles present in the disperse phase usually do not cross the phase boundary. The disadvantage of this method is the solvent remaining in the hollow shell and the limited control over the particle morphology.

The third method investigated is the subsequent introduction of nanoparticles into the hollow shells. Here, the hollow particles to be filled are prepared in advance, which allows better control over their morphology (cavity, shell thickness, particle diameter) compared to templates with incorporated particles. In this case, precursor materials, e.g. metal salts, are filled in high concentration into the dried hollow shells. The particles are then dried, and the salts accumulate inside the shells. In the next step, a reagent is added (e.g. in the case of noble metal salts a reducing agent), which diffuses through the shell and forms particles trapped inside.

The aim of the investigations is to obtain functional particles that are dispersed in solvent, but largely protected against environmental influences by the surrounding silica shell.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Einführung.....	- 1 -
2	Motivation	- 3 -
3	Theorie.....	- 4 -
3.1	Nanopartikel	- 4 -
3.2	Silikate	- 6 -
3.2.1	Der Stöber-Prozess	- 6 -
3.2.2	Modifikation der Partikeloberfläche.....	- 9 -
3.2.3	Modifikation der inneren Partikelstruktur	- 11 -
3.3	Magnetische Nanopartikel.....	- 13 -
3.4	Katalytisch aktive Nanopartikel.....	- 16 -
3.5	Emulsionen	- 18 -
3.6	Flow Chemistry	- 20 -
3.6.1	Sicherheit in Mikroreaktoren	- 21 -
3.6.2	Charakterisierung von Strömungen	- 21 -
3.6.3	Mikromischer	- 25 -
3.6.4	Analytik im Durchfluss.....	- 31 -
3.6.5	Aufreinigung im Durchfluss.....	- 32 -
3.7	Analytik.....	- 37 -
3.7.1	Dynamische Lichtstreuung.....	- 38 -
3.7.2	Zentrifugalsedimentation	- 40 -
3.7.3	Transmissionselektronenmikroskopie.....	- 40 -
4	Material und Methoden	- 44 -
4.1	Eingesetzte Chemikalien	- 44 -
4.2	Durchflussreaktoren	- 45 -
4.3	Analytik.....	- 49 -
4.3.1	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM).....	- 49 -
4.3.2	Scheibenzentrifuge (differential centrifugal sedimentation DCS).....	- 51 -
4.3.3	Dynamische Lichtstreuung.....	- 52 -
5	Ergebnisse und Diskussion.....	- 54 -
5.1	Silikananopartikel in Durchflusssynthese.....	- 54 -
5.1.1	Realisierung Produktionsanlage	- 55 -
5.1.2	Aufreinigung via Tangentialflussfiltration	- 57 -
5.1.3	Synthese von Nanopartikeln mit Oberflächenmodifikation im Durchfluss.....	- 61 -
5.1.4	Kern-Schale-Partikel	- 70 -
5.1.5	Zusammenfassung Silikasyntese im Durchfluss	- 75 -
5.2	Hohlstrukturen	- 76 -
5.2.1	Synthese via w/o Emulsion	- 76 -
5.2.2	Synthese via o/w Emulsion	- 77 -
5.2.3	Synthese via hydrophilem Template.....	- 80 -
5.2.4	Untersuchung der Templategröße	- 82 -
5.3	Zusammenfassung Hohlschalensynthese	- 103 -
6	Gesamtbetrachtung und Ausblick	- 105 -
7	Experimenteller Teil	- 108 -
7.1	Reaktionsparameter zur mehrstufigen Synthese Nanopartikeln	- 108 -
7.2	Reaktionsparameter der HSNP Synthesen	- 112 -

8	Anhang.....	- 119 -
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	- 119 -
8.2	Symbolverzeichnis.....	- 121 -
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	- 123 -
8.4	Tabellenverzeichnis.....	- 126 -
9	Literatur.....	- 127 -

1 Allgemeine Einführung

Nanotechnologie hat sich in den vergangenen 30 Jahren von einer Nischentechnologie zu einem der wachstumsstärksten Forschungsfelder entwickelt. Die Versprechen der Nanotechnologie, weite Felder von Anwendungen maßgeblich zu beeinflussen oder sogar zu revolutionieren, sorgten innerhalb dieser vergleichsweise kurzen Zeit für eine weit verbreitete Beachtung. Die hohe gesellschaftliche Relevanz der berührten Themenfelder - von medizinischer Forschung über Materialwissenschaften bis zu militärischen Entwicklungen - sorgte dafür, dass sich das Interesse nicht nur im akademischen und industriellen Sektor manifestierte, sondern sich auch über Massenmedien, Literatur, Film und Politik in der breiten Bevölkerung etablieren konnte.

Die große Bandbreite der Interessenten führte allerdings dazu, dass der Begriff der „Nanotechnologie“ gegenwärtig nicht scharf definiert ist. Die erste Erwähnung des Begriffs findet sich bei dem japanischen Ingenieurwissenschaftler Taniguchi Norio, der damit Prozesse bezeichnete, mithilfe derer Materialien Atom für Atom oder zumindest Molekül für Molekül aufgebaut oder zerlegt werden können [1]. Diese Vorstellung der Nanotechnologie wurde unter anderem vom kalifornischen Ingenieur und Autor Eric Drexler propagiert, der weitere Begriffe wie den des „Nanobots“ prägte [2]. Dieser bevölkert als hypothetische Maschine viele Werke in der Science-Fiction. Als Begründer des Forschungsfeldes gilt Richard Feynman, der bereits 1959 in seiner Rede „there’s plenty of room at the bottom“ [3] die Idee der extremen Miniaturisierung in verschiedenen Feldern, von praktischen Überlegungen wie der Informationsspeicherung bis zu hypothetischen Problemen, etwa der Schmiereigenschaften in mikrometergroßen Motoren, ausformulierte.

Taucht der Begriff Nanotechnologie heute im akademischen oder industriellen Kontext auf, ist nur selten die Manipulation von einzelnen Atomen oder Molekülen gemeint. Stattdessen werden jene Forschungszweige mit dem Präfix „Nano-“ bezeichnet, die sich mit der Produktion, Erforschung, Anwendung oder Analyse von Materialien beschäftigen, deren Strukturen sich in einem Größenbereich von einzelnen Atomen bis zu 100 Nanometern bewegen. Da hierbei unterschiedlichste Disziplinen involviert werden, darunter Chemie, Physik, Biologie, Medizin, Lebensmitteltechnologie und viele weitere, stellt die Nanotechnologie ein hochgradig interdisziplinäres Feld dar. Die jeweilige Disziplin entscheidet dabei über den Zugang zu den Nanostrukturen. Zwei Beispiele verdeutlichen die unterschiedlichen Herangehensweisen: In der Computerchiptechnik werden mittels lithographischer Verfahren Strukturen kleiner 100 Nanometern aus den Halbleiterchips geätzt, während in der Materialwissenschaft mittels chemischer Gasphasenabscheidung Kohlenstoffnanoröhrchen auf Oberflächen aufgewachsen werden, um extrem lichtabsorbierende (und damit „schwarze“) Oberflächen zu generieren.

Den größten Anteil der Nanomaterialien machen jedoch partikuläre Systeme aus, die entweder in *Top-Down*- oder *Bottom-Up*-Verfahren hergestellt werden können [4]. Unter dem Begriff *Top-Down* sind Verfahren zusammengefasst, die vom Vollmaterial ausgehen und dieses zerkleinern [5]. Darunter fallen beispielsweise thermische Zersetzung, elektrische Entladung oder Laserablation als Syntheserouten; das zumeist kostengünstigste und daher häufig eingesetzte Verfahren ist jedoch die mechanische Zerkleinerung, beispielsweise in Kugelmöhlen. Der Ansatz funktioniert

allerdings nicht für beliebige Stoffe; je nach Verfahren ist die Auswahl durch die Materialeigenschaften beschränkt. Weitere Nachteile dieser Methoden sind eine typischerweise sehr breite Verteilung der Korngrößen, eine begrenzte minimal erreichbare Größe sowie durch den Energieeintrag verursachte hohe lokale Temperaturen und Kräfte, die das Material verändern können. Des Weiteren erfährt auch das Mahlwerk eine gewisse Abnutzung, wodurch das Mahlgut gegebenenfalls verunreinigt werden kann.

Ein Bottom-Up-Verfahren beginnt am anderen Ende der Größenskala, um Nanomaterialien zu generieren. Anstatt Bulkmaterial zu zerkleinern, werden die Partikel aus der atomaren oder molekularen Ebene heraus aufgebaut [5]. Dabei werden üblicherweise spezielle Precursormaterialien verwendet, die sich bei entsprechenden Reaktionsbedingungen zu den gewünschten Materialien zersetzen oder verbinden. Bezüglich des konkreten Reaktionsweges steht ein breites Repertoire an chemischen und verfahrenstechnischen Möglichkeiten offen. Diese schließen Fällungsreaktionen, Emulsionstechniken, Sol-Gel-Verfahren, Hydrothermalsynthesen, Polymerisierungen oder Pyrolyse ein. Die beispielhaft genannten Verfahren werden teilweise nasschemisch, teilweise als Gasphasenreaktion durchgeführt. Letztere liefern häufig stofflich sehr reine Partikel; diese sind jedoch in ihrer Struktur meist auf eindimensionale Geometrien beschränkt, während nasschemisch auch komplexere Formationen zugänglich sind.

Auch wenn die Aktualität und das erst kürzlich erwachte Bewusstsein der Öffentlichkeit den Eindruck erwecken, Nanomaterialien seien eine neue Errungenschaft, so wurden sie bereits lange bevor sie als solche erkannt wurden verwendet. Im alltäglichen Leben sei als Beispiel der Autorreifen genannt: Diese werden aus Naturkautschuk hergestellt, der ohne Zusatzstoffe weiß bis gelblich ist. Durch Zusatz von feinkörnigen Rußen oder Silikaten wird das Rohmaterial abriebfester und langlebiger gemacht [6, 7]. De facto ist die Körnung so fein, dass solche Füllstoffe nach heutiger Definition als Nanopartikel gelten würden. Neben Rußen, die als Farbpigment schon verschiedenen alten Hochkulturen bekannt waren, wurden bereits im Mittelalter Farbpigmente verwendet, die ihre Eigenschaften explizit ihrer Größe im Nanometerbereich verdanken [8, 9]. So enthält beispielsweise Goldrubinglas ein nanoskaliges Kolloid, das für die charakteristische rote Farbe verantwortlich ist. Der zugrundeliegende Effekt, die Plasmonresonanz, kommt nur zustande, wenn die eingebetteten Goldpartikel sehr viel kleiner als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes sind; typische Größen liegen um die 10 nm [10].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten, die Besonderheiten der kleinsten Strukturen sowie das zukunftsweisende Potential, das der Nanotechnologie innewohnt, einen ganz besonderen Reiz auf die Wissenschaften ausüben. Aus dieser Faszination heraus ist auch diese Arbeit entstanden.

2 Motivation

Nanopartikel sind aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften ein ebenso spannendes wie weitläufiges Forschungsfeld, in dem die Anwendungsmöglichkeiten vom simplen Füllstoff [11] über Farbpigmente [12], Leuchtstoffe [13] bis zur pharmazeutischen [14] oder katalytischen Anwendung [15–18] reichen. Ebenso breit wie die Anwendungen sind die Möglichkeiten der Synthese und die Materialauswahl, weswegen für eine Forschungsarbeit notwendigerweise eine enge Auswahl getroffen werden muss.

Vom verfahrenstechnischem Standpunkt aus sind sowohl die Güte als auch die Reproduzierbarkeit der Partikelsynthese herausfordernd. Die Güte der Synthese zeigt sich maßgeblich an der Größe der Partikel sowie deren Verteilungsbreite, da für viele Spezialanwendungen möglichst uniforme Partikel gefordert sind. Die Reproduzierbarkeit gestaltet sich bei Kolloidsynthesen oftmals schwierig, da Mischprozesse und Temperaturgradienten besonders in Batch-Verfahren nicht exakt wiederholbar sind und der Wachstumsprozess häufig sensitiv selbst auf geringe Veränderungen reagiert. Um solche Probleme zu umgehen, wird in dieser Arbeit für den größten Teil der Synthesen ein Durchflussverfahren verwendet. Durch die dadurch erreichbare genauere Kontrolle der Reaktionsparameter wie Mischzeit und Temperaturverteilung kann die Reproduzierbarkeit deutlich erhöht werden. Zusätzlich zur klassischen Durchflusssynthese werden *in-line*-Verfahren zur Aufreinigung und Analyse des Produktstromes untersucht und bewertet. Durch diese Inklusion des *Downstream Processing* liefert die Synthesestrecke im besten Fall das fertige Produkt statt eines Rohprodukts, das anschließend diskontinuierlich aufgearbeitet werden muss. Parallel liefert die kontinuierliche Untersuchung des Produktstroms einen stetigen Datenstrom wodurch eventuelle Probleme bei der Synthese, die zu Agglomerationen führen, schnell entdeckt werden können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Siliziumdioxid, einem chemisch inerten, harten und transparenten Werkstoff mit vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten. Partikel aus diesem Material haben Vorteile auf verschiedenen Ebenen; beispielsweise eine gute Zugänglichkeit über die Zersetzung von Estern der Kieselsäure, die unter vergleichsweise milden Bedingungen stattfindet. Hinzu kommt die breite Anwendbarkeit; so ist das Material aufgrund seiner inerten Eigenschaften ein guter Kandidat sowohl als Trägermatrix für Katalysatoren [19–21] in potentiell aggressiven chemischen Medien als auch als Träger von pharmazeutischen Wirkstoffen [22]. Die Zugänglichkeit der Partikeloberfläche für Modifikationen ist dabei ebenso entscheidend bei der Materialauswahl wie die Möglichkeit, das Innenleben, beispielsweise durch Einkapseln anderer Partikel, Hohlräume oder Poren, zu beeinflussen.

Ziel der Arbeit ist es, die Vielfalt der Kolloidchemie von Silikapartikeln mithilfe der Durchflusschemie zu erweitern und bestehende Verfahren zu optimieren.

3 Theorie

3.1 Nanopartikel

Das Präfix „Nano-“ stammt von dem griechischen Wort „Nanos“ (νάνος) ab, was übersetzt „Zwerg“ bedeutet und wird folgerichtig für sehr kleine Dinge, Maße oder Effekte verwendet. Der für Nanopartikel namensgebende Größenbereich leitet sich von der Bezeichnung für eine Länge von 10^{-9} Metern ab: dem Nanometer. Nach gängiger Definition bezieht sich die Bezeichnung auf kolloidale Teilchen, die in mindestens einer Dimension kleiner als hundert Nanometer sind [5]. In den winzigen Dimensionen der Nanopartikel verändern sich die physikalischen Eigenschaften gegenüber dem korrespondierenden Vollmaterial (*Bulk*) dramatisch: Die Oberfläche erhöht sich bei gleichem Gesamtvolumen durch Verteilung auf eine größere Anzahl Partikel antiproportional zur charakteristischen Länge des Körpers. Dieser Skalierungseffekt des *AV*-Verhältnis (Verhältnis von Oberfläche zu Volumen) ist unabhängig von der Form eines Körpers.

Letztendlich ergibt sich aus diesem Verhältnis, dass sich beispielsweise die Oberfläche einer Bowlingkugel mit einem Radius von etwa 10 cm um einen Faktor von zehn Millionen steigert, wenn sie auf eine Korngröße von 10 nm zerkleinert wird. In absoluten Zahlen bedeutet das eine Steigerung von $0,14 \text{ m}^2$, der ungefähren Fläche eines DIN A3 Blattes, auf 14 km^2 , was der Fläche von Mainz-Hechtsheim entspricht, dem Ort, in dem dieser Satz geschrieben wurde.

Diese Vergrößerung der Oberfläche spielt eine enorme Rolle für die Chemie und Physik der Nanopartikel. Für heterogen katalysierte Reaktionen ist beispielsweise zumeist nicht die Masse, sondern die Oberfläche des Katalysatormaterials von Bedeutung, da hier die Reaktion abläuft. Folglich lassen sich durch Verkleinern der aktiven Partikel sowohl katalytisches Material einsparen als auch die Raumzeitausbeute erhöhen [23–26].

Aus biologischer Sicht sind Nanopartikel vor allem interessant, da sie mit pharmakologischen Wirkstoffen beladen werden können. Ein Vorteil solcher Systeme ist die Möglichkeit, wasserunlösliche Wirkstoffe, die sich nur schwer applizieren lassen, in ein wasserlösliches Partikel zu verkapseln [27].

Des Weiteren sind Nanopartikel je nach Oberfläche und Größe in der Lage, unterschiedliche Gewebe zu durchdringen. Durch gezielte Synthese des Trägersystems kann so ein pharmazeutischer Wirkstoff in einem bestimmten Teil des Organismus, beispielsweise einem Tumor, freigesetzt werden. Diese gezielte Anreicherung von beladenen Nanopartikeln in bestimmtem Gewebe ist als EPR Effekt (*enhanced permeability and retention*) bekannt, der in der Literatur beschrieben und in klinischen Studien bereits nachgewiesen wurde [28–30].

Für manche Partikelsysteme erwachsen im Nanomaßstab gänzlich neue Stoffeigenschaften. Beispielsweise seien Metallnanopartikel wie Gold oder Silber genannt, die – wenn der Partikeldurchmesser sehr viel kleiner als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes ist – eine Plasmonresonanz aufweisen, die sich makroskopisch als Farbigkeit zeigt. Die Wellenlänge des absorbierten Lichtes

ist dabei nicht nur abhängig vom verwendeten Material, sondern auch von der Größe der Partikel [31, 32].

Ein weiteres Beispiel für sich grundlegend verändernde Stoffeigenschaften sind ferromagnetische Stoffe (vgl. Kapitel 3.3). Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch die Ausrichtung ihrer magnetischen Domänen an einem externen Magnetfeld selbst magnetisch werden. Auf nanoskaliger Ebene ist es jedoch möglich, Partikel zu generieren, die kleiner sind als die mittlere Größe einer magnetischen Domäne. Die Folge davon sind Partikel, die superparamagnetische Eigenschaften zeigen. Superparamagnetismus manifestiert sich dadurch, dass ein solches Material sich in einem externen Magnetfeld magnetisieren lässt, jedoch seine magnetischen Eigenschaften sofort wieder verliert, sobald kein externes Feld mehr anliegt [33, 34]. Diese Eigenschaft kann sehr nützlich sein, um beispielsweise Dispersionen aufzutrennen. Die superparamagnetischen Partikel wandern zu einem angelegten Magneten und ziehen die angebundenen Zellen, Katalysatoren oder Moleküle so aus der Lösung. Nach Entfernen des Magnetfeldes lassen sie sich anschließend sofort wieder redispergieren, da die magnetische Anziehung untereinander verschwindet.

3.2 Silikate

Als Silikate werden formell Kondensate der Kieselsäure bezeichnet. Die Kieselsäure fällt in Lösung unter Abspaltung von Wasser als Siliziumdioxid aus. Das entstehende Material entspricht chemisch Quarzglas, ist also hart und chemisch weitgehend inert.

Nanopartikel auf Silikabasis haben sich in einem breiten Anwendungsspektrum etabliert, da sie biologisch vergleichsweise unbedenklich [35] und synthetisch relativ einfach zugänglich sind. Des Weiteren lässt sich sowohl ihre innere Struktur durch Einbringen von Hohlräumen als auch ihre Oberfläche durch funktionale Gruppen modifizieren. Dadurch können sie in diversen Medien eingesetzt werden und unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Eine klassische Anwendung ist die Verwendung als Katalysatorträgermaterial [16, 19], wobei die hohe Oberfläche genutzt wird, um katalytisch aktive Materialien fein verteilt auf die Silikaoberfläche zu binden und dadurch eine Sinterung zu verhindern. In der medizinischen Forschung werden mit Polyethylenglycol funktionalisierte Silikapartikel erforscht, die als Träger von pharmazeutischen Wirkstoffen im Organismus zirkulieren und die aktiven Agenzien langsam abgeben [36–38]. Gängige Beispiele für Anwendungen von Silikananopartikeln sind außerdem Polituren auf Basis von Silikapartikeln [39, 40], die beispielsweise für Siliciumwafer eingesetzt werden und eine sehr enge Verteilung der Korngröße aufweisen müssen, um Kratzer in der Oberfläche auszuschließen. Als Massenprodukt werden dagegen häufig pyrogene Silikapartikel, beispielsweise als Füllstoff in Gummimischungen zur Verbesserung der Haftung und Abriebfestigkeit von Autoreifen, verwendet [7].

3.2.1 Der Stöber-Prozess

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Produktion von Silikananopartikeln mit definierten Oberflächeneigenschaften sowie auf der Synthese von Strukturen abseits der reinen Vollpartikel. Hauptsächlich werden verschiedene Synthesestrategien zur Produktion von definierten Hohlstrukturen sowie Kombinationen von Silikaten mit anderen Materialien untersucht. Die Grundlage der Synthese ist der sogenannte Sol-gel-Prozess, der auf der hydrolytischen Zersetzung eines Precursors, also eines geeigneten Vorläufermoleküls, beruht. Schematisch dargestellt ist eine solche Zersetzung in Abbildung 1.

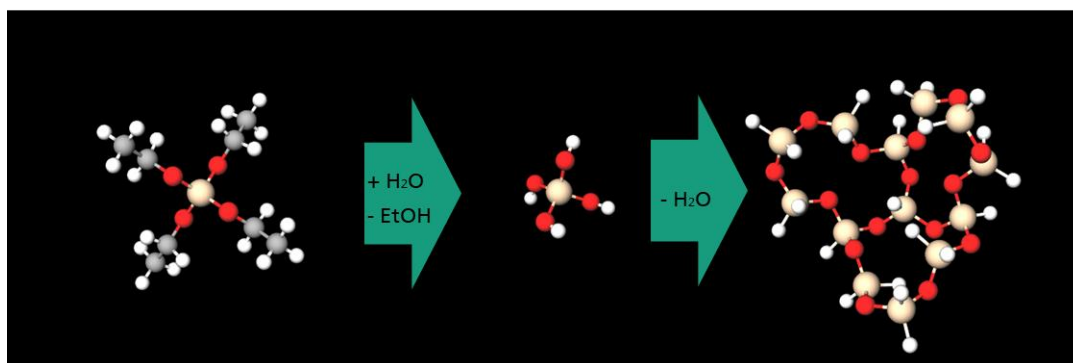


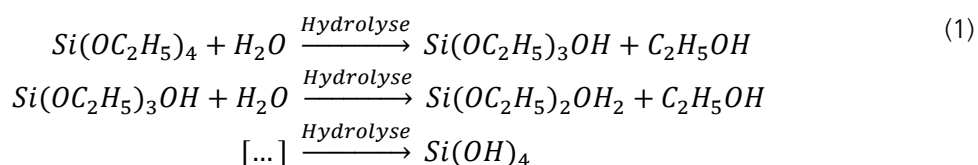
Abbildung 1: Bildung eines Siliziumdioxidnetzwerks durch Zersetzung von TEOS als Precursor

Als Precursoren sind beispielsweise Alkoholate von Metallen oder Halbmetallen üblich, die unter bestimmten Bedingungen katalytisch zersetzt werden und sich zum gewünschten Material verbinden. Als Katalysator eignen sich dabei sowohl Mineralsäuren als auch alkalische Agenzien. Die nasschemische Reaktion resultiert typischerweise in einem Kolloid von Partikeln im Nanometerbereich („Sol“), das gleichzeitig oder in einem Folgeschritt vernetzt werden kann („Gel“).

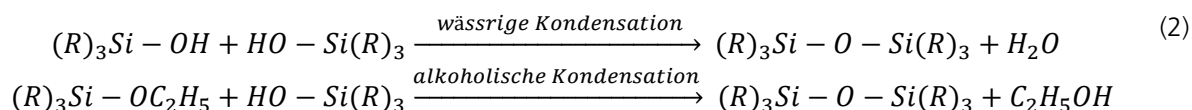
Die Synthese von vereinzelt Silikananopartikeln geht auf die Forschung von Gerhard Kolbe zurück [41], der im Rahmen seiner Dissertation 1956 unter anderem entdeckte, dass bestimmte Ester der Kieselsäure bei Zersetzung mit alkalischen Agenzien unter bestimmten Bedingungen Partikelösungen im Nanometerbereich bilden. Werner Stöber et al [42] führten darauf basierend eine Serie von Experimenten durch und erzeugten Silikananopartikel in verschiedenen Größen aus der Zersetzung von Silikaalkoholaten im alkoholischen Medium durch Zugabe von Ammoniak. Dabei wurde die Vorschrift so gewählt, dass bei der Synthese die Gelbildung unterdrückt wurde. Darüber hinaus wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf die Größe der entstehenden Partikel untersucht. Die erarbeiteten Synthesevorschriften finden bis heute Anwendung und werden, ebenso wie einige daraus abgeleitete Verfahren, allgemein als „Stöber-Prozess“ bezeichnet.

Vorteile der Synthesemethode sind vor allem die vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen: Die Reaktion läuft bereitwillig bei Raumtemperatur ab, kommt ohne aggressive organische Lösungsmittel oder gesundheitsschädliche Reaktanden aus und eignet sich für einen breiten Bereich an Partikelgrößen. Als erreichbar wird in der Literatur ein Bereich von 5 nm bis 2 µm [43] beschrieben; der einfach zugängliche Bereich liegt zwischen 20 nm und 500 nm [44].

Auf chemischer Ebene laufen zwei Prozesse parallel ab: die Hydrolyse der Silikaalkoholate sowie die Kondensation der daraus entstehenden Kieselsäurederivate zu Partikeln. Die alkalisch katalysierte Hydrolyse verläuft dabei schrittweise ab, am Beispiel von Tetraethylorthosilikat (TEOS) gezeigt:

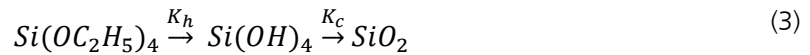


Die bei diesem Prozess entstehenden Silikate können miteinander zu Siliziumdioxid kondensieren:



Die verschiedenen Zwischenprodukte können mit Hilfe der Q_i^j Notation [45] beschrieben werden, wobei Q für das ternäre Siliziumatom steht, während der Index i die anhängenden Siloxanbrücken und der Index j die Silanolbindungen beschreiben. Somit wird beispielsweise mit Q_0^0 der Precursor, mit Q_4^4 die Kieselsäure und mit Q_4^0 vollständig kondensiertes Siliziumdioxid beschrieben. Verschiedene Untersuchungen, darunter ^{29}Si NMR [46, 47] und ^{13}C NMR [44], haben dabei ergeben, dass die Reaktion zur Kieselsäure sich mit steigendem Hydrolysegrad beschleunigt. Diese

These stützt sich dabei auf die Beobachtung, dass unter den Intermediaten hauptsächlich einfach umgesetzte Hydrolyseprodukte nachgewiesen werden können [48, 49]. Diese Q_0^1 Intermediate wurden auch von anderen Forschergruppen [43, 45] als dominant nachgewiesen, was ein starker Hinweis darauf ist, dass die folgenden Hydrolysestufen bis zur Kieselsäure sehr kurzlebig sind. Für die Reaktionskinetik lässt diese schnelle Weiterreaktion eine starke Vereinfachung zu, indem die Reaktion der Precursormoleküle wie folgend zusammengefasst wird:



Dabei wird außerdem für die Kondensation der Kieselsäure aufgrund ihrer sehr geringen Löslichkeit in Ethanol (etwa 10^{-4} M, nach [46]) angenommen, dass die Reaktion näherungsweise irreversibel ist.

Die kinetischen Gleichungen [50] sind dann

$$\begin{aligned} \frac{d[TEOS]}{dt} &= -K_h[TEOS] \\ \frac{d[Si(OH)_4]}{dt} &= K_h[TEOS] - K_c[Si(OH)_4] \\ \frac{d[SiO_2]}{dt} &= K_c[Si(OH)_4] \end{aligned} \quad (4)$$

Außerdem gilt

$$\frac{d[SiO_2]}{dt} = \frac{[TEOS]_0}{D_\infty^3 - D_0^3} \frac{dD^3}{dt} \quad (5)$$

für die Entwicklung des Partikeldurchmessers D bei einer finalen Partikelgröße von D_∞ sowie einer Anfangspartikelgröße von D_0 . Letztere ist nur für Seed-Reaktionen von Bedeutung, für den regulären Stöber-Prozess ohne Dotierung gilt $D_0 = 0$.

Für das Wachstum der Partikel ergibt sich aus der Reaktionskinetik

$$D(t) = D_\infty \left[1 - \frac{K_c}{K_c - K_h} \exp(K_h t) + \frac{K_h}{K_c - K_h} \exp(K_c t) \right]^{1/3} \quad (6)$$

wobei D_∞ die finale Größe der Partikel nach einer unendlich langen Reaktionszeit darstellt [50].

Grenzen des theoretischen Modells finden sich unter anderem in den Experimenten der Gruppe um Alfons van Blaaderen [44], die zeigen konnten, dass in ausgereiften Silikapartikeln noch ein Anteil von bis zu 40 % nicht vollständig zu Q_4^0 substituierter Silikate vorhanden ist. Darunter ist die häufigste Konformation Q_3^0 , niedriger substituierte Silikate kommen zu etwa 5 % vor. Die

Präsenz dieser Moleküle im ausgereiften Partikel zeigt, dass die Vereinfachung der schnellen und vollständigen Hydrolyse der Precursormaterialien zu Kieselsäure die Realität nicht vollständig abbildet.

Die Genauigkeit des Wachstumsmodells ist außerdem abhängig von der Bestimmung der Reaktionskonstanten, die wiederum in ihrer Wechselwirkung stark von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängen. Die Autoren um Chen Sheng-Li [50] führten ihre Versuche zur Ermittlung der Reaktionskonstanten beispielsweise ausschließlich in standardisierten Batch-Versuchen mit einer fixen Konzentration an TEOS durch, wobei die Berechnung sehr nah an die experimentellen Werte kommt. Für die Reaktionsführung im Durchfluss – wie in dieser Arbeit häufig durchgeführt – ergeben sich davon abweichende Durchmesser und Wachstumskinetiken.

Abgesehen von den chemischen Reaktionen der Precursormaterialien zu Siliziumdioxid über Zwischenprodukte ist auch die kolloidale Komponente der Reaktion erwähnenswert. So wurde die Theorie eines reinen Wachstums nach dem LaMer-Mechanismus durch Übersättigung inzwischen widerlegt. Stattdessen ist als Mechanismus weitgehend eine Mischform der Partikelgenese aus Monomeraddition und Agglomeration von kolloidal instabilen Protopartikeln akzeptiert [51, 52].

3.2.2 Modifikation der Partikeloberfläche

Die Silikapartikel aus dem Stöber-Prozess sind sehr gut zugänglich für Modifikationen der Struktur sowie der Oberfläche. So sind auf der Oberfläche nach dem Aufbrauchen des Precursors freie Hydroxylgruppen vorhanden, an die sich mit speziellen Reagenzien verschiedene Gruppen wie zum Beispiel Alkane, Amine, Sulfate oder Polymere anlagern lassen. Ein gängiger Weg die Oberfläche zu funktionalisieren, ist die Reaktion einer Dispersion von Nanopartikeln in einem leicht alkalischen, alkoholischen Medium mit funktionalisierten Siliziumalkoholaten. Die Reaktion verläuft, analog zur regulären Stöber-Reaktion, über eine Hydrolyse zur Kondensation des Kieselsäurederivates an der Oberfläche des Nanopartikels. Die funktionelle Gruppe ist somit kovalent an die Oberfläche gebunden. Ein Beispiel für solche Silikate, die die Oberfläche verändern können, ist Trimethylethoxysilan. Es bindet unter Ethanolabspaltung an die Partikeloberfläche und verleiht ihr einen hydrophoben Charakter, sodass sich die Löslichkeit umkehrt. Ist dagegen eine biologische Anwendung gewünscht, kann eine mit Silikaalkoholat terminiertes Polyethylenglykol (PEG) auf gleiche Weise aufgebracht werden, um den Partikel in einem Organismus zu tarnen und somit die Ausscheidung verzögern [36]. Sind starke Interaktionen mit metallischen Partikeln oder Oberflächen das Ziel können etwa Mercapto- oder Aminogruppen aufgebracht werden (Abbildung 2 & Abbildung 3). Diese Beispiele zeigen die breite Verwendbarkeit des Grundmaterials und damit einen der Hauptgründe für die hohe Verbreitung von Silikaten in Industrie und Alltag. Die Materialeigenschaften des Siliziumdioxids sowie die Modifizierbarkeit der Oberfläche machen es erstrebenswert, andere Partikelmaterialien mit einer Silikaschicht zu umhüllen. Dadurch können sie, zum einen von der Barrierewirkung der inerten Schale, zum anderen von einem erweiterten Einsatzgebiet durch die Anpassung der Oberfläche, profitieren.

Die Dicke einer solchen Beschichtung kann je nach Reagenz und Konzentration variieren. Sind mehrere Ethoxygruppen vorhanden, können die zur Oberflächenfunktionalisierung eingesetzten

Moleküle auch untereinander vernetzen und so eine dickere Schicht erzeugen, während mehrfachsubstituierte Moleküle wie beispielsweise $(\text{H}_3\text{C})_3\text{SiOEt}$ nur an einer Stelle an der Oberfläche angreifen können und somit eine Schicht mit der Dicke eines Moleküls bilden (*monolayer*).

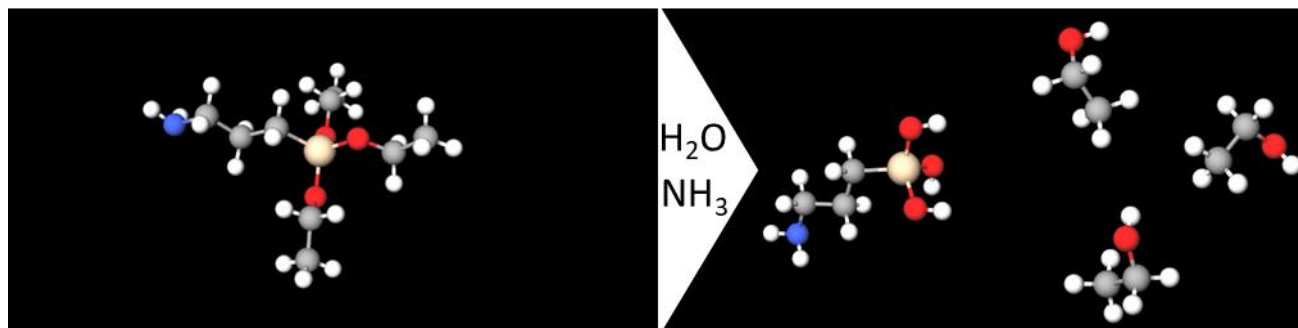


Abbildung 2: Hydrolyse von Aminopropyltriethoxysilan (APTES) in Gegenwart von Ammoniak als Katalysator.

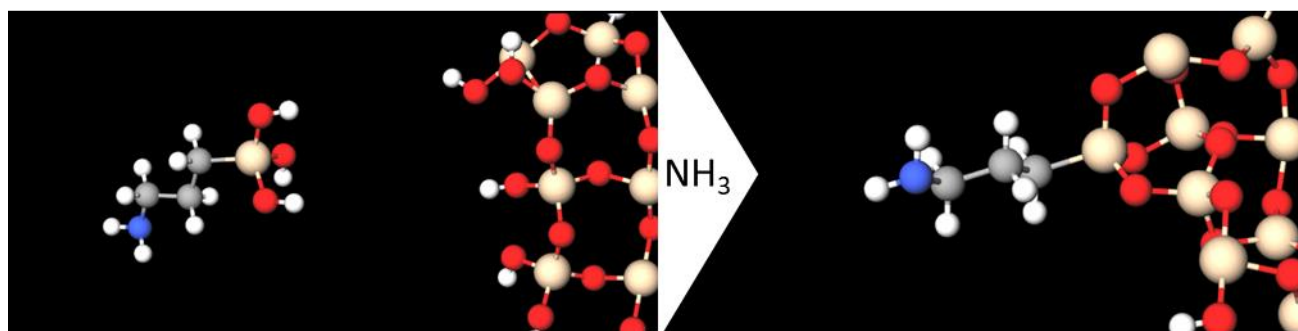


Abbildung 3: Reaktion des zur Aminopropyltrihydroxysilan hydrolysierten APTES mit der Oberfläche eines Silikapartikels.

Üblicherweise wird eine Funktionalisierung getrennt von der Partikelsynthese und erst nach diversen Reinigungsschritten durchgeführt. Innerhalb der vorliegenden Arbeit wird beispielhaft die Synthese von funktionalisierten Silikaten in einem vollständig kontinuierlich betriebenen System beschrieben, wobei die Zwischenreinigung über eine TFF (siehe Kapitel 3.6.5) realisiert wird.

3.2.3 Modifikation der inneren Partikelstruktur

Während der Synthese kann nicht nur die Oberfläche, sondern auch der innere Aufbau von Partikeln beeinflusst werden. Diese innere Struktur lässt sich gezielt durch Zugabe von Templates bei der Reaktionsführung beeinflussen. Beispielsweise ist die Einführung von Mesoporen häufig erwünscht, um die innere Oberfläche des Materials zu vergrößern. Ein für diese Anwendung häufig verwendetes Tensid ist Cetyltrimethylamoniumbromid (CTAB): Es bildet, wie in Abbildung 4 dargestellt, unter den Bedingungen der Stöber-Synthese, also einer alkalischen alkoholischen Lösung, Mizellen in einer Größenordnung von 10 nm. Diese koagulieren und bilden längliche Strukturen aus. An die Grenzfläche zwischen Mizellen und Lösung kondensieren die Intermediate der Stöber-Synthese bevorzugt und stabilisieren die Strukturen [53–55]. Nach abgeschlossener Synthese werden die Templates ausgewaschen und hinterlassen Mesoporen in der Silikamatrix, wodurch ein offenporiges System entsteht. Die in Silikapartikeln natürlich vorkommenden Mikroporen, die in einer Größenordnung von 0,3 nm bis 0,8 nm vorliegen [56], können durch dieses oder verwandte Verfahren auf 2-25 nm erweitert und die spezifische Oberfläche der Partikel vervielfacht werden [57, 58].

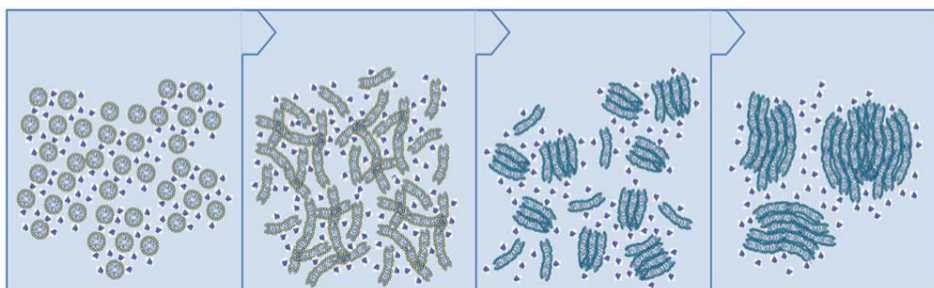


Abbildung 4: Bildung von mesoporösen Silikaten aus elongierten Mizellen [59]

Jenseits der Dimension von Mikro- und Mesoporen lassen sich auch größere Hohlräume in die Partikel einbringen, deren Volumen das der umgebenden Silikaschalen überschreiten kann; es entstehen Hohlshellennanopartikel (HSNP), die ebenfalls über Templatesynthesen zugänglich sind. Diese setzen sich zusammen aus der Verkapselung eines Platzhalters mit einer Silikaschicht und dem anschließenden Entfernen des Platzhalters. Die verwendeten Templates lassen sich grob in harte und weiche Templates unterteilen.

Als harte Templates bezeichnet man vor allem Nanopartikel, die mit einer Silikaschicht überzogen und anschließend durch thermische oder chemische Verfahren entfernt werden. Das thermisch und chemisch sehr widerstandsfähige Siliziumdioxid bleibt als Hohlshell zurück. So können beispielsweise in einer Seedreaktion dispergierte Polystyrolatexpartikel als Kern dienen, der mit einer Schale aus Silika überzogen wird [60, 61]. In einem darauffolgenden Schritt wird das organische Material in einem Kalzinierungsprozess aus dem Verbund entfernt. In vielen Fällen lassen sich polymere Materialien auch in organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Tetrahydrofuran (THF), auflösen. Alternativ können auch anorganische Materialien, die sich beispielsweise durch Mineralsäuren zersetzen lassen, als Templates eingesetzt werden [62]. In jedem Fall entsteht als Endprodukt eine Hohlkugel aus Siliziumdioxid, die von den oben genannten Mikroporen durchzogen ist.

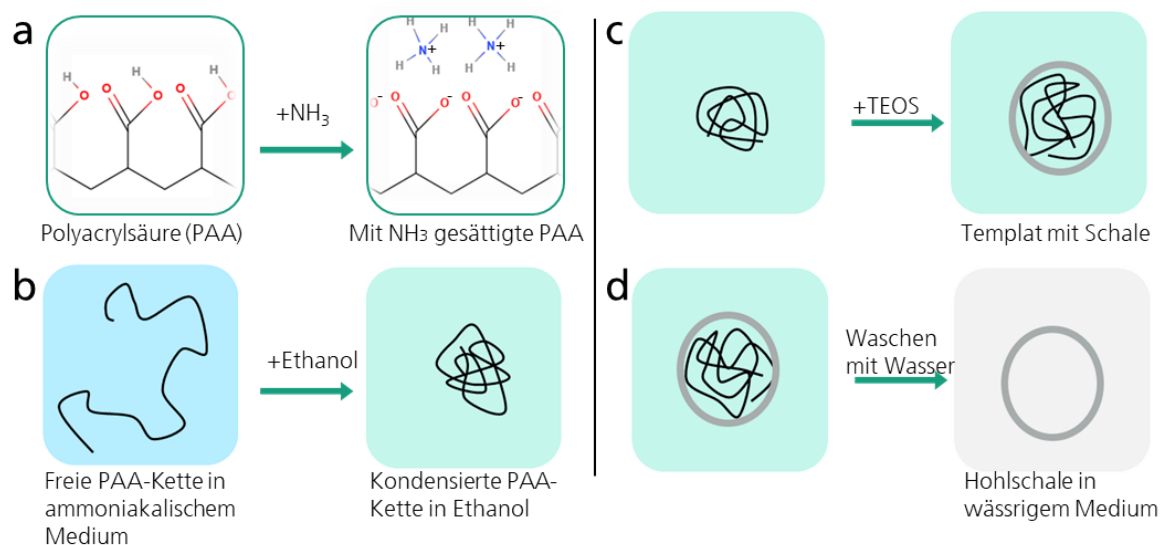


Abbildung 5: Schematische Darstellung der schrittweisen Bildung der Hohlkapselstruktur mit Hilfe von Polyacrylsäure (PAA) als weichem Template. a) Sättigung der Polyacrylsäure mit Ammoniak b) Zugabe von Ethanol im Überschuss und daraus folgende Bildung von polymerhaltigen Agglomeraten c) Aufwachsen einer Silikaschale auf das Template d) Waschschrift zur Templateentfernung

Weiche Templates lassen sich unter sehr milden Bedingungen entfernen, häufig ist ein Waschschrift bei Raumtemperatur ausreichend. Nachteilig ist jedoch die geringere strukturelle Integrität solcher Systeme; daher führen Synthesen mit weichen Templates im Vergleich zu harten Templates tendenziell zu breiter verteilten Partikelgrößen.

Eine Möglichkeit zur Herstellung weicher Templates, die in dieser Arbeit bevorzugt verwendet wird, sind kurzkettige Polymere, die im Reaktionsmedium nur geringfügig löslich sind [63]. Diese Polymere tendieren dazu, stärker mit sich selbst zu interagieren als mit dem Lösungsmittel und formen so sphärische Agglomerate, an deren Grenzfläche zum Reaktionsmedium sich die Silikaschale ausbilden kann (siehe Abbildung 5). Weitere weiche Templates sind beispielsweise zweiphasige Emulsionen [64] oder amphiphile Blockcopolymere, die Mizellen oder Vesikel mit einer für Kieselsäure attraktiven Oberfläche bilden [65].

Die Anwendungsmöglichkeiten solcher Hohlpartikel ist vielfältig. So eignen sie sich, bedingt durch den im Vergleich zu ihrer Gesamtgröße ausgedehnten Hohlraum, hervorragend zur Speicherung aktiver Agenzien. Diese Eigenschaft lässt sich im pharmazeutischen Bereich [66] ebenso ausnutzen wie für andere Bereiche, in denen eine verzögerte Freisetzung einer aktiven Substanz gewünscht ist [67].

Für andere Anwendungen ist insbesondere die Größe der so entstehenden Hohlräume interessant. Da bei Porengrößen im Bereich von 50 nm bis 100 nm die Maße der Kavität in der Größenordnung der mittleren freien Weglänge eines Gases bei Raumtemperatur sind, besteht in einem großen Teil der Partikel ein Quasivakuum. Ein Verbundstoff aus einem Polymer und Silikahohlpartikeln erreicht sehr geringe Wärmeleitfähigkeitskonstanten, bedingt durch den hohen Anteil an Hohlräumen im Verbund [68].

3.3 Magnetische Nanopartikel

Magnetismus ist ein komplexer Effekt, der sich aus quantenmechanischen Effekten der Orbitalelektronen ergibt. Phänomenologisch lassen sich zwei Haupttypen von Materialien anhand ihrer magnetischen Eigenschaften unterscheiden:

Diamagnetische Materialien zeichnen sich dadurch aus, dass sie in einem Magnetfeld eine geringere Feldstärke besitzen als das sie umgebende Feld. Dadurch wirkt auf sie in einem inhomogenen magnetischen Feld eine Kraft hin zur geringeren Feldstärke.

Auf paramagnetische Materialien wirkt dagegen im inhomogenen magnetischen Feld eine Kraft in Richtung der höheren Feldstärke, die durch ihre im Vergleich zur Umgebung größere magnetische Permeabilität [69].

Die negative Suszeptibilität, die verantwortlich für den Diamagnetismus ist, wird verursacht durch in den Materialien enthaltene gepaarte Elektronen. Während deren magnetische Eigenschaften durch das Pauli-Prinzip üblicherweise nicht zutage treten, sind sie verantwortlich für die beim Eintritt in ein Magnetfeld aufzubringende Arbeit. Da gepaarte Elektronen in allen alltäglichen Materialien vorkommen, ist folglich auch jedes Material diamagnetisch, wobei der Effekt bei Überlagerung mit üblicherweise deutlich stärkeren anderen magnetischen Eigenschaften in den Hintergrund tritt.

Paramagnetismus tritt auf, wenn das Material selbst magnetische Dipole besitzt. Diese werden in einem äußeren Magnetfeld entlang der Feldlinien ausgerichtet und verstärken dadurch das Magnetfeld innerhalb des Materials. Daraus ergibt sich eine attraktive Wechselwirkung mit Magneten. In Abwesenheit eines äußeren Magnetfeldes dominiert in paramagnetischen Materialien die thermische Verteilung die Ausrichtung der permanentmagnetischen Dipole. Da die Dipole in diesem Fall in alle Raumrichtungen verteilt sind ergibt sich eine mittlere Magnetisierung von Null.

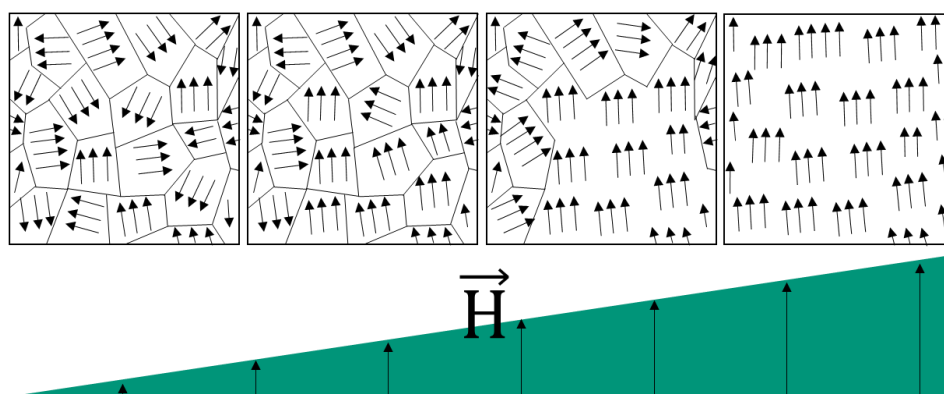


Abbildung 6: Verhalten der Weiss-Bezirke in ferrimagnetischen Materialien bei Anlegen eines externen Magnetfeldes.

Besondere Formen von magnetischen Materialien sind **ferro- oder ferrimagnetische** Stoffe. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass die magnetischen Momente ihrer Elementarmagnete dazu neigen, sich auszurichten, wodurch die Stoffe makroskopisch betrachtet magnetisierbar sind. Der

Unterschied der Zustände liegt darin, dass sich bei ferromagnetischen Stoffen in einem Magnetfeld alle Elementarmagnete in die gleiche Richtung ausrichten, während sich bei Ferrimagneten jeweils zwei Spins gegensätzlich ausrichten. Im Gegensatz zum Antiferromagnetismus, bei dem sich die Elementarmagnete jeweils aufheben, ist beim Ferrimagnetismus der Betrag der magnetischen Momente, die gegeneinander gepolt sind, nicht gleich groß. Dadurch zeigen diese Materialien ebenfalls eine Magnetisierbarkeit. Beispielhaft für Ferromagnetismus sind die Metalle Eisen, Nickel und Kobalt, in denen sich diese Eigenschaft bereits bei Raumtemperatur zeigt. Typische Ferrimagnete sind die Mineralien Magnetit (Fe_3O_4) sowie Maghemit (kubisches $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$); α -Hämatit dagegen verhält sich antiferromagnetisch und ist somit makroskopisch nichtmagnetisch [70].

Bei den ferrimagnetischen Stoffen bilden sich sogenannte Weiß-Bezirke aus, innerhalb deren Grenzen die Elementarmagneten gleich ausgerichtet sind. Da sich die Bezirke, wenn sie zufällig angeordnet sind, gegenseitig aufheben, ist makroskopisch betrachtet keine Magnetisierung zu beobachten. Diese tritt erst auf, wenn das ferrimagnetische Material einem starken äußeren Magnetfeld ausgesetzt wird. In diesem Fall richten sich die einzelnen Bezirke nach dem äußeren Magnetfeld aus und die Grenzen lösen sich auf. Es bleibt ein magnetisiertes Material zurück (Abbildung 6).

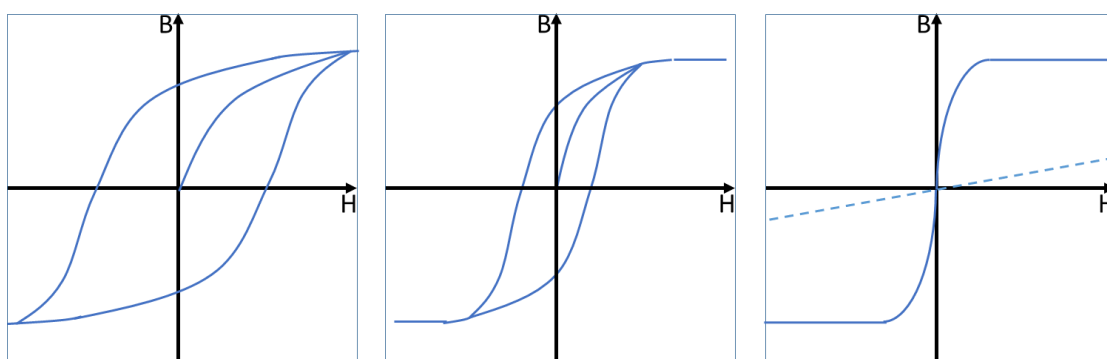


Abbildung 7: Reaktion der magnetischen Flussdichte im Material (B) auf ein äußeres Magnetfeld (H). Links: hart magnetisches Material; Mitte: weichmagnetisches Material; Rechts Superparamagnetisches Material (gestrichelt: Paramagnetisches Material)

Bei ausreichend kleinen Partikelgrößen ändert sich die Reaktion auf ein äußeres Magnetfeld zu einem **superparamagnetischen** Verhalten, was bedeutet, dass sie keine Magnetisierung halten, wenn ein zuvor angelegtes Magnetfeld abgeschaltet wurde. Die Koerzitivfeldstärke bei einem solchen Material beträgt also Null wie bei einem paramagnetischen Material, die Magnetisierbarkeit ist jedoch, wie aus Abbildung 7 ersichtlich, um ein Vielfaches erhöht. Die Eigenschaft erklärt sich auf mikroskopischer Ebene daraus, dass die Partikel kleiner sind als eine magnetische Domäne im ferromagnetischen Material. Diese wird somit nicht von ihren benachbarten Domänen beeinflusst und kann sich dementsprechend frei ausrichten, sobald kein äußeres Magnetfeld mehr anliegt [71].

Im biomedizinischen Bereich finden eisenoxidbasierte Präparate breite Anwendung als Kontrastmittel für Magnetresonanz-Untersuchungen, als Trennmittel in biologischen Fluiden oder zur se-

lektiven Erwärmung von Gewebe mittels eines alternierenden Magnetfeldes im Rahmen einer Hyperthermie-Behandlung [72, 73]. Nachteil der Partikel in medizinischem Kontext ist jedoch ihre Zersetzung in biologischen Medien, die zu einer ungewollten erhöhten Eisenaufnahme führen kann [74]. Um eine solche Resorption zu verhindern, können Eisenoxidpartikel mit einer Schutzschicht umgeben werden. Als passivierende Hüllen kommen beispielsweise bestimmte Stabilisatoren, Polymere oder anorganische Schichten in Frage. Zu letzterer Klasse gehören die Silikate; sie bieten neben ihrer chemischen Stabilität eine gute Biokompatibilität und eine leicht zugängliche Oberfläche. Diese Eigenschaften ermöglichen den Einsatz der verkapselten Eisenoxide in Medien, die ohne Silikaschale nicht zugänglich sind.

3.4 Katalytisch aktive Nanopartikel

Der Begriff der Katalyse geht auf den schwedischen Chemiker Jöns Jakob Berzelius 1835 zurück, der damit die zu diesem Zeitpunkt bereits in großer Zahl bekannten Phänomene, bei denen eine Reaktion in Anwesenheit einer weiteren Substanz abläuft, zusammenfasste und klassifizierte [75]. Beispiele für solche Phänomene erstrecken sich von der seit der Antike bekannten Fermentierung eines Teiges mithilfe von Hefekulturen über im engeren Sinne katalytische Prozesse wie der Knallgasreaktion von Wasserstoff mit Luft an einer Platinoberfläche durch die Geschichte der Menschheit und der Chemie [76].

Die moderne Definition der Katalyse wird in der Regel Wilhelm Ostwald zugeschrieben, der sie 1894 als „Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes“ beschreibt. Dabei ist ein Katalysator „jeder Stoff, der, ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert“ (1901) [76].

Um die Wirkungsweise eines Katalysators zu verstehen, muss zunächst der energetische Verlauf einer Reaktion geklärt werden. Dabei wird zunächst zwischen exo- und endothermen Reaktionen unterschieden. Während bei ersteren Energie frei wird, muss für letztere Energie aufgewendet werden. Daraus ist zu erwarten, dass exotherme Reaktionen immer freiwillig ablaufen, was jedoch in der Praxis nicht der Fall ist. Auch beim Übergang in einen thermodynamisch günstigeren Zustand muss ein sogenannter Übergangszustand durchlaufen werden, der zur Reorganisation der chemischen Bindungen einen gewissen Energieeintrag erfordert. Diese Energie, die benötigt wird damit eine Reaktion abläuft, wird Aktivierungsenergie genannt und kann über die nach dem schwedischen Chemiker Svante Arrhenius benannte Arrhenius-Gleichung beschrieben werden [77]:

$$k = A * e^{\frac{-E_A}{R*T}} \quad (7)$$

k Geschwindigkeitskonstante
A präexponentieller Frequenzfaktor
E_A Aktivierungsenergie
R allgemeine Gaskonstante
T Reaktionstemperatur

Experimentell kann die Aktivierungsenergie aus der Steigung der Auftragung von ln(k) gegen (1/T) bestimmt werden:

$$\ln(k) = \frac{-E_A}{R * T} + \ln(A) \quad (8)$$

Eben diese Aktivierungsenergie kann durch Einsatz eines Katalysators herabgesetzt werden. Molekular betrachtet wird dabei der Übergangszustand durch einen energetisch niedriger liegenden Übergangszustand ersetzt. Dadurch kann die katalysierte Reaktion bereits bei einer wesentlich niedrigeren Temperatur ablaufen als über den unkatalysierten Übergangszustand.

Auf diese Eigenschaft bezieht sich Rud Wegscheider, der 1900 schreibt, ein Katalysator könne „Reaktionen ermöglichen oder beschleunigen“ sowie „sonst überhaupt nicht stattfindende Reaktionen hervorrufen“ [78]. Diese These widerspricht scheinbar anderen Autoren wie Walter Nernst, der 1898 schreibt, ein Katalysator sei nur in der Lage „den Verlauf einer Reaktion zu beschleunigen, die auch ohne den Katalysator stattfinden könnte“ [79]. Wegscheider bezieht sich hier auf Reaktionen, die ohne Katalysator nicht stattfinden können, weil beispielsweise eine konkurrierende Reaktion bereits bei niedrigerer Temperatur stattfindet. Dadurch wird die gewünschte Reaktion, obwohl sie prinzipiell ablaufen könnte, unterdrückt.

Bei den katalytischen Prozessen sind homogene und heterogene Katalysatoren zu unterscheiden. Erstere sind Hilfsstoffe, die molekular in der Reaktionslösung verteilt sind und den katalytischen Effekt oftmals dadurch erzeugen, dass sie mit einem Edukt reagieren und sich bei der Bildung des Produktes wieder abspalten. Häufig verwendete homogene Katalysatoren sind Säuren und Basen, wie sie beispielsweise bei der Synthese von Estern oder auch in der Stöber-Synthese zur Herstellung von kolloiden Silikaten zum Einsatz kommen.

Im Gegensatz dazu läuft die heterogene Katalyse auf Oberflächen ab. Je nach konkretem Fall kann die Reaktion sehr unterschiedlich aussehen. So können etwa homogene Katalysatoren zwecks besserer Abtrennbarkeit auf Oberflächen fixiert werden. Die meisten heterogen katalysierten Reaktionen laufen jedoch an Metalloberflächen ab. Hier kann die Nanotechnologie einen entscheidenden Beitrag leisten: Durch die mit geringerer Partikelgröße anwachsende Oberfläche (siehe Kapitel 3.1) lässt sich bei gleicher Katalysatormasse durch eine Formulierung im Nanometerbereich eine um Größenordnungen höhere Aktivität erreichen als bei einer Körnung des Bulkmaterials beispielsweise im Millimeterbereich. Gerade bei teuren Edelmetallen wie Platin, die sehr häufig für katalytische Prozesse verwendet werden, ist dieser Faktor entscheidend.

3.5 Emulsionen

Ein flexibles Verfahren der Partikelsynthese ist das Emulsionsverfahren. Häufig angewendet bei der Synthese von Verkapselungssystemen oder Polymerpartikeln eignet es sich ebenso für die Synthese von Silikapartikeln. Der zugrundeliegende Vorgang bei diesem Verfahren ist die Bildung einer Emulsion aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. In einem solchen System liegt die disperse Phase als kleine Tröpfchen fein verteilt in der zweiten, kontinuierlichen Phase vor. Die Bildung eines solchen zweiphasigen Systems kann durch mechanische Arbeit (beispielsweise durch Rühren, Membranextrusion, Ultraschall) oder auf chemischem Wege durch Dispergieren der Tröpfchen durch Zugabe eines Emulgators erfolgen. Um eine stabile Emulsion zu erzeugen, wird häufig eine Kombination aus mechanischer und chemischer Dispergierung angewendet.

Die mechanische Arbeit, die zur Erzeugung einer Emulsion aufgewandt werden muss, ergibt sich aus der Grenzflächenspannung: Innerhalb einer Flüssigkeit erfährt jedes Molekül eine Kraft von seinen Nachbarmolekülen. Da die Moleküle von allen Seiten gleichmäßig umgeben sind, gleichen sich die Kräfte aus. An einer Oberfläche, beispielsweise der Grenzfläche zu einem Gas oder einer nicht mischbaren Flüssigkeit, werden die umgebenden Kräfte asymmetrisch, da die attraktiven Kräfte zu den mischbaren Molekülen größer sind als die Kräfte zu denen der nicht mischbaren Phase oder dem Gas. Durch dieses Ungleichgewicht entsteht eine nach innen gerichtete Kraft, die dafür verantwortlich ist, dass Tröpfchen in nicht mischbaren Flüssigkeiten oder Gasen immer zu einer Kugelform streben. Die Arbeit, die aufgewandt werden muss, um die Tröpfchen zu verkleinern, ist dabei proportional zur Vergrößerung der Grenzfläche.

$$W = \Delta A * \delta \quad (9)$$

W = Arbeit; ΔA = Änderung der Grenzfläche; δ = Grenzflächenspannung

Ein eingesetzter Emulgator reduziert die Grenzflächenspannung und sorgt dementsprechend dafür, dass die für die Emulsion benötigte Arbeit ebenfalls reduziert wird; die Wirkungsweise eines Emulgators ergibt sich dabei aus seinem amphiphilen Charakter. Durch Aufbau der Emulgatormoleküle aus einem hydrophilen und einem hydrophoben Teil bilden sie einen Film an der Grenzfläche zwischen den Phasen, wobei die lipophilen Anteile in die organische, die hydrophilen Anteile in die wässrige Phase hineinragen. Dadurch wird die direkte Wechselwirkung der miteinander nicht mischbaren Flüssigkeitsphasen durch die Wechselwirkung mit der jeweiligen Seite des Emulgators ersetzt und die Grenzflächenspannung dadurch insgesamt verringert [80].

Die Auswirkungen dieses Effektes können so weit gehen, dass sich Emulsionen spontan bilden. In diesem Fall begünstigt der Emulgator die Bildung der Oberfläche thermodynamisch so stark, dass ein Brechen der Emulsion energetisch ungünstig wäre. Diese Art der Emulsion führt üblicherweise zu Tröpfchengrößen unter 100 nm und wird als Mikroemulsion bezeichnet [81]. Vorteile dieses Typs sind, dass die Bildung ohne Energieeintrag auskommt und üblicherweise zu sehr gut reproduzierbaren Ergebnissen führt. Der größte Nachteil ist die hohe Emulgatorkonzentration, die zur Bildung einer Mikroemulsion benötigt wird.

Weniger materialaufwendig ist dagegen eine sogenannte Miniemulsion [82]. Dieser Typ bildet sich nicht spontan, da die Emulsion im Vergleich zu den getrennt vorliegenden Phasen nicht thermodynamisch begünstigt ist. Zur Herstellung der Emulsion muss somit ein Energieeintrag erfolgen. Der Emulgator sorgt nach erfolgter Dispergierung für eine kinetische Stabilisierung der Tröpfchen in der kontinuierlichen Phase, indem er thermodynamisch spontan ablaufende Prozesse wie Ausflocken, Koaleszenz und Ostwald-Reifung unterdrückt.

3.6 Flow Chemistry

In der Kolloidchemie sind, ebenso wie in weiten Teilen der Feinchemie, Batch-Verfahren die gängige Synthesemethode. Die dazu meist verwendeten beheizten Rührkessel sind erprobte und vielfach verfeinerte Apparate, die eine Vielzahl an Reaktionen ermöglichen. Insbesondere in der Spezialchemie mit häufig wechselnden Synthesen im gleichen Reaktor sind Rührkessel im Batch-Betrieb nicht zu ersetzen.

Die Reaktion in einem Batch-System bringt allerdings einige Nachteile mit sich: So ist das Verfahren inhärent diskontinuierlich; der Reaktor muss vor jedem Batch neu vorbereitet, befüllt und nach Abschluss der Reaktion geleert und gegebenenfalls gereinigt werden. Eine weitere Schwäche ist die Durchmischung des Reaktorinhaltes. Die Geschwindigkeit der Durchmischung variiert je nach Art des Rührers und der Bewehrung, generell können jedoch Konzentrationsgradienten der Reaktanden im Reaktionsvolumen ebenso wenig verhindert werden wie Inhomogenitäten in der Temperaturverteilung. Letztere sind besonders kritisch bei Reaktionen, die stark exotherm oder endotherm ablaufen und somit zusätzlich zu den im Reaktor vorhandenen Heiz- und Kühlflächen zu lokalen Temperaturunterschieden beitragen können. Auf solche Art entstehende Hotspots können dazu führen, dass eine Reaktion „durchgeht“, also ein selbstverstärkender Effekt eintritt, bei dem die Reaktionswärme schneller entsteht als sie abgeführt werden kann, was wiederum zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Zur Vermeidung derartig unkontrollierter Zustände wird häufig in starken Verdünnungen gearbeitet.

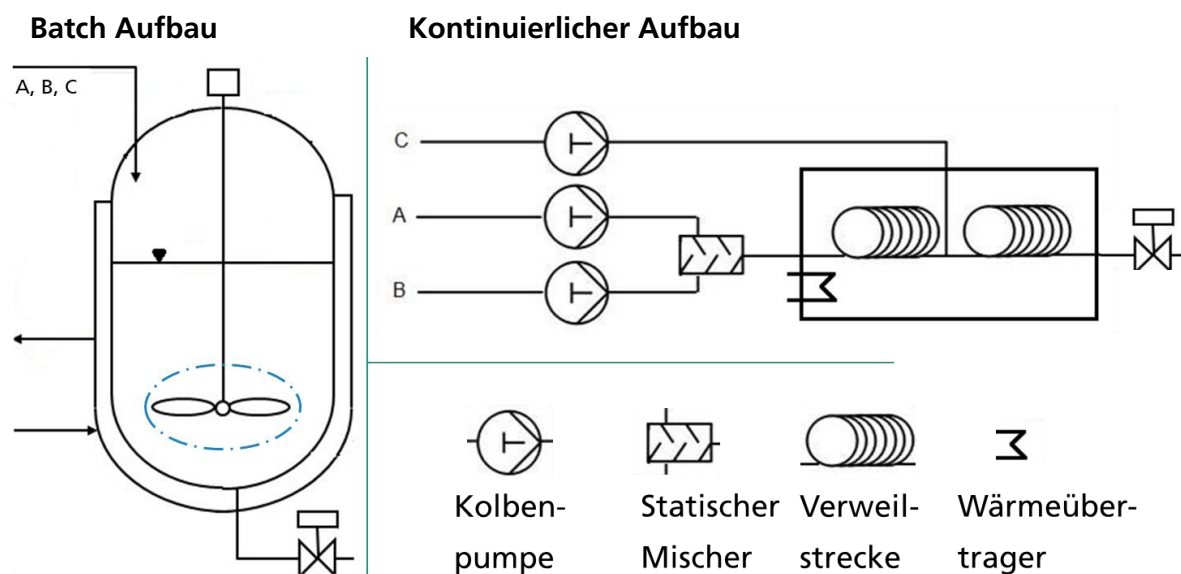


Abbildung 8: Batch-Aufbau im Vergleich zu einem Durchfluss Aufbau

Die Probleme der Batch-Reaktionsführung können in manchen Fällen umgangen werden, indem die Reaktion stattdessen in einem Durchflussreaktor geführt wird. Das Produkt wird in diesem Fall kontinuierlich produziert; Rüstzeiten entfallen weitgehend, weshalb sich diese Form der Prozessführung beispielsweise großtechnisch in der Petrochemie zur Herstellung von Grundchemikalien etabliert hat [83]. Theoretisch lassen sich die meisten Reaktionen in einem einphasigen flüssigen Medium von einem Batch- auf ein Durchflussverfahren übertragen (siehe Abbildung 8). Die Verweilzeit im Batch muss lediglich durch ausreichend lange Verweilstrecken und die zeitliche Abfolge

der Reaktandenzugabe durch entsprechende Mischpunkte ersetzt werden [84]. In der Praxis kann jedoch durch Faktoren wie beispielsweise ein hoher Feststoffgehalt, hohe Viskosität des Mediums oder häufig wechselnde Produkte die Betriebsführung als Batch-Reaktor von Vorteil sein.

3.6.1 Sicherheit in Mikroreaktoren

Besondere Vorteile erwachsen – insbesondere unter Gesichtspunkten der Sicherheit und der Selektivität – wenn die Reaktion in Durchflussreaktoren mit geringen Kanalgrößen durchgeführt werden. Da das Verhältnis der verfügbaren Oberfläche zum Reaktionsvolumen bei Verringerung der Reaktorgröße stark zunimmt, lässt sich der Reaktorinhalt sehr viel schneller heizen bzw. kühlen [85]. Der Reaktorinhalt kann so für die meisten Reaktionen annähernd isotherm gehalten werden. Durch die hohe Kühlleistung kann gegebenenfalls sogar eine thermische Explosion verhindert werden, da diese darauf beruht, dass die Reaktionsgeschwindigkeit einer exothermen Reaktion mit steigender Temperatur beschleunigt wird. Diese Dynamik wird unterbrochen, wenn die durch die Reaktorwand abgeführte Energie mindestens der durch die Reaktion erzeugten Energie entspricht [86]. Durch diese Eigenschaft lassen sich beispielsweise Synthesen mit explosiven Intermediaten [87] oder stark exothermen Reaktionen [88] unter sicheren Bedingungen realisieren. Die durch die verbesserte Betriebssicherheit erreichbare Erhöhung der eingesetzten Konzentrationen ermöglicht in vielen Fällen eine Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute des Reaktors.

3.6.2 Charakterisierung von Strömungen

Die in einem Durchflussreaktor vorherrschenden Flussbedingungen können durch eine Reihe von dimensionslosen Kennzahlen beschrieben werden. Eine der wichtigsten Kennzahlen der Strömungslehre ist die Reynolds-Zahl Re , die das Verhältnis der Trägheitskräfte in einer Lösung zu den Zähigkeitskräften beschreibt. Sie ist daher gut zur Beschreibung geeignet, welche flussdynamischen Bedingungen in der Strömung vorherrschen; daher stellt sie ein nützliches Instrument dar, um beispielsweise für *Scale-up*-Berechnungen durchzuführen. Des Weiteren kann das Flussregime, also ob eine Strömung laminar oder turbulent vorliegt, aus der Größe der Reynolds-Zahl abgeschätzt werden. Mit der Fließgeschwindigkeit u , der Fluidichte ρ und der dynamischen (μ) bzw. kinematischen Viskosität ν ergibt sich die folgende Gleichung:

$$Re = \frac{\rho * u * L}{\mu} = \frac{u * L}{\nu} \quad (10)$$

Die Größe L ist dabei eine charakteristische Länge, die je nach System unterschiedlich festgelegt ist. So ist beispielsweise für Rohr- oder Kanalströmungen der hydraulische Durchmesser charakteristisch. Bei diesen Strömungen liegt die kritische Reynolds-Zahl, also der Wert, bei dem sich eine Strömung nach einer Störung nicht mehr laminar verhält, bei 2300. Eine Strömung mit einer Reynolds-Zahl größer des kritischen Wertes ist nicht automatisch turbulent; es wurden bereits Systeme

beschrieben, die sich aufgrund besonders störungsarmer Verhältnisse auch bei sehr viel höheren Werten noch als laminare Strömung beschreiben lassen [89]. Für den praktischen Gebrauch kann allerdings bei einer Rohrströmung ab einer Reynolds-Zahl von 4000 davon ausgegangen werden, dass ein turbulenter Fluss vorliegt.

Für die in dieser Arbeit betrachteten Mikroreaktoren liegen die Reynolds-Zahlen in den Verweilstrecken (siehe Kapitel 4.2) im zweistelligen bis niedrigen dreistelligen Bereich, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass im Regelbetrieb keine turbulenten Strömungen auftreten. Die verwendeten Mikromischer (siehe Kapitel 3.6.3) erreichen jedoch – bedingt durch die sehr kleinen Geometrien – sehr viel höhere Werte. So erreicht bei einer Flussrate von 15 ml/min der Ausgang eines SIMM V2 Mischers $Re > 3000$ und damit einen turbulenten Strömungszustand. Bedingt durch die von Einbauten geformte Strömungsgeometrie können jedoch innerhalb der Mischerstruktur schon bei weit geringeren Reynolds-Zahlen lokale Turbulenzen auftreten. Diese können allerdings zu einem besseren Mischergebnis beitragen, sind also nicht unerwünscht.

Die Strömungsformen beeinflussen die Rückvermischung in der Strömung, die für die Verweilzeitverteilung essentiell sind und durch die sogenannte Bodenstein-Zahl quantifiziert werden können. Diese beschreibt das Verhältnis der Konvektion in Flussrichtung zu der axialen Diffusion und berechnet sich aus der Flussgeschwindigkeit u , der Länge des Reaktors L und dem axialen Dispersionskoeffizienten D_{ax} :

$$Bo = \frac{u * L}{D_{ax}} \quad (11)$$

Da der Diffusionskoeffizient je nach System stark variieren kann und analytisch nur schwer direkt zugänglich ist, wird die Bodenstein-Zahl experimentell aus der Verweilzeitverteilung bestimmt. Der Zusammenhang stellt sich mit dimensionslosen Varianz σ_{θ}^2 , bestehend aus der Varianz σ^2 der mittleren hydrodynamische Verweilzeit τ , wie folgend dar:

$$\sigma_{\theta}^2 = \frac{\sigma^2}{\tau^2} = \frac{2}{Bo} + \frac{8}{Bo^2} \quad (12)$$

Daraus lässt sich die Bedeutung der Bodenstein-Zahl ablesen: Sie beschreibt, wie breit die Verweilzeit von definierten Elementen beim Durchlaufen des kontinuierlichen Reaktors gestreut ist. Die beiden Extremfälle sind die idealisierten Reaktortypen des idealen Strömungsröhrs (plug flow reactor, PFR) sowie des kontinuierlichen Rührkessels (continuous stirred tank reactor, CSTR). Die Verweilzeitdichteverteilungen dieser Reaktortypen sowie Mischformen mit unterschiedlichen Bodenstein-Zahlen sind in Abbildung 9 dargestellt.

Ein CSTR beschreibt ein Reaktorvolumen, in dem alle Teile, die zufließen, instantan mit allen bereits im Reaktor befindlichen Teilen ideal vermischt werden. Der Abfluss ist also immer ein repräsentativer Mix aus allen im Reaktor befindlichen Teilen. In einem solchen Fall kann die Verweilzeit für ein einzelnes Teilchen von Null bis Unendlich variieren, es kann also den Reaktor direkt nach dem Eingang wieder verlassen, vorher eine beliebige Zeit zurückgehalten werden oder sich nur im

Reaktorvolumen bewegen, ohne den Ausgang zu erreichen. Die Varianz wird daraus folgend unendlich groß und die Bodenstein-Zahl dementsprechend $Bo = 0$.

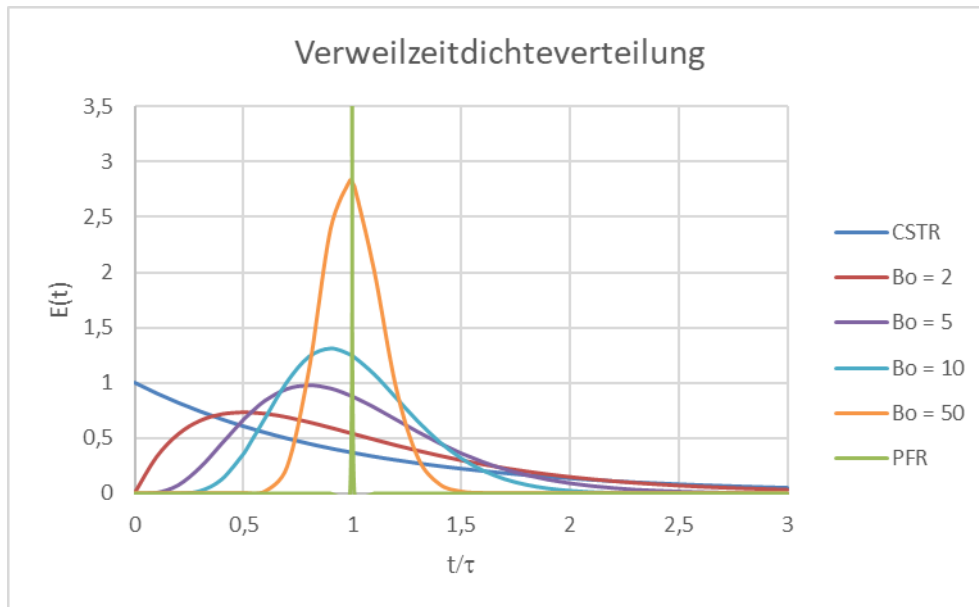


Abbildung 9: Verweilzeitdichteverteilung bei unterschiedlichen Bodenstein-Zahlen

Der PFR stellt das Gegenteil zu diesem Reaktortyp dar: Jedes Teilchen verlässt den Reaktor nach einer exakt festgelegten Verweilzeit wieder. Diese entspricht der hydrodynamischen Verweilzeit, die sich aus dem Quotienten aus dem Reaktorvolumen V_R und dem Volumenstrom \dot{V} berechnet:

$$\tau = \frac{V_R}{\dot{V}} \quad (13)$$

In diesem Reaktortyp besitzt Verweilzeit also per Definition keine Varianz, woraus sich eine Bodenstein-Zahl von $Bo = \infty$ ergibt. Keiner der beiden Reaktoren lässt sich praktisch realisieren; reale Durchflusssysteme befinden sich immer zwischen den beiden Extremfällen. Über die aus der Verweilzeitverteilung ermittelten Bodenstein-Zahl lässt sich jedoch gut beschreiben, welcher Charakteristik ein Reaktor nähersteht.

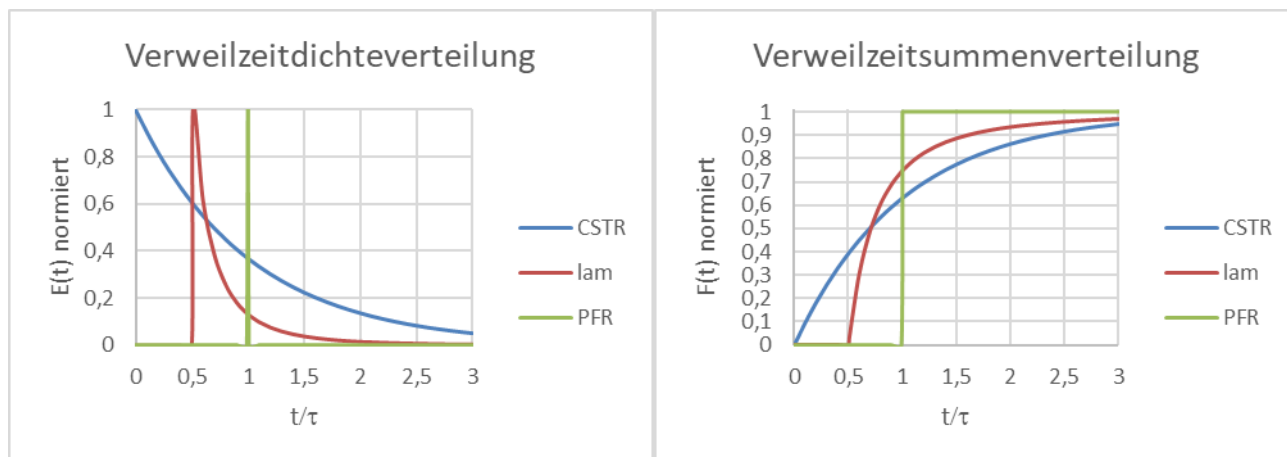


Abbildung 10: Auftragung der Verweilzeitdichteverteilung und Verweilzeitsummenverteilung von unterschiedlichen kontinuierlichen Reaktortypen (kontinuierlicher Rührkessel CSTR, Laminarer Rohrreaktor lam und ideales Strömungsrohr PFR) gegen die auf τ normierte Verweilzeit.

Für die Nanopartikelsynthese ist ein annähernd ideales Strömungsrohr von Vorteil, da diese Reaktorführung ermöglicht, die Verläufe des Wachstums der einzelnen Partikel sehr eng zusammenzubringen (siehe Abbildung 10). Nach der Wachstumstheorie von Victor LaMer sind die resultierenden Partikelgrößen monodispers verteilt, wenn alle aus der Nukleation entstehenden Kerne die gleiche Wachstumszeit durchlaufen [90]. In der Praxis ist ein Flussreaktor nicht ideal durchströmt. Die Reynolds-Zahlen für die durchströmten Kapillaren liegen bei den in dieser Arbeit üblichen Flussraten im zweistelligen Bereich und somit eindeutig im laminaren Bereich. Die Verweilzeitverteilung für eine ideale laminare Strömung ist im Vergleich zu einem idealen Strömungsrohr wesentlich verbreitert, da sich der innere Teil der radial symmetrischen Strömung doppelt so schnell wie die mittlere Fließgeschwindigkeit bewegt, während die Strömung direkt an der Wand null beträgt. Dieses Modell ist in einem realen Fluid überlagert von der Diffusion, die eine Quervermischung erzeugt, was den Rückhalt des an der Wand verlaufenden Fluids verringert. Somit beschreibt auch das laminare Modell die Strömung nicht vollständig. Das reale Fließverhalten ist tendenziell zwischen dem laminaren und dem idealen Durchflussrohr angesiedelt. Praktisch lässt sich die Gleichverteilung der Strömung verbessern, indem eine Quervermischung erzwungen wird. Diese kann z.B. über die Reaktorlänge durch wiederholte Umlenkung der Reaktionsstrecke erzeugt werden. Abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit u , der kinematischen Viskosität des Mediums ν , sowie dem Rohrdurchmesser d und dem Umlenkradius r können sich sogenannte Dean-Wirbel bilden [91]. Diese bilden sich, sobald die Dean-Zahl

$$De = \frac{u}{\nu} * \sqrt{\frac{d^3}{2 * r}} = Re * \sqrt{\frac{d}{2 * r}} \quad (14)$$

einen kritischen Wert überschreitet. Der kritische Wert ab dem sich Sekundärwirbel ausbilden beträgt für einen gekrümmten Kanal $De_{krit} = 54$. Die Dean-Wirbel können einen Beitrag zur Gleichverteilung im Reaktor durch verbesserte Quervermischung leisten beziehungsweise als eigenständiger Mischer fungieren (siehe Kapitel 3.6.3).

3.6.3 Mikromischer

Ein weiterer großer Vorteil der Mikroreaktionstechnik zeigt sich bei der Betrachtung der Mischgeschwindigkeit. Während in Batch-Reaktoren die Reaktanden üblicherweise Diffusionswege von einigen Zentimetern überwinden müssen, reduzieren sich diese Wege in einem Kapillarreaktor sehr stark. So ist bereits der Querschnitt eines Schlauchreaktors tendenziell kleiner als die üblichen Diffusionswege in einem Batch-Reaktor, wodurch die Durchmischung homogener wird. Zur punktuellen Durchmischung in einem Durchflussreaktor können Mikromischer eingesetzt werden, welche die Diffusionswege zusätzlich verkleinern.

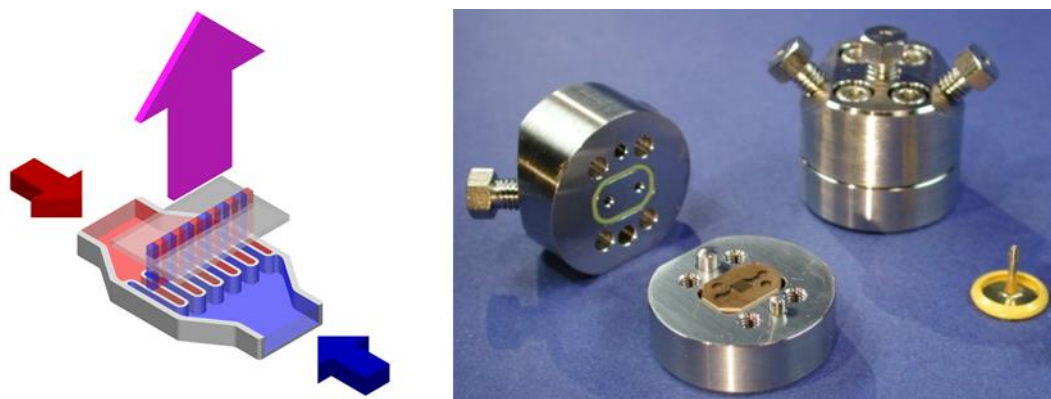


Abbildung 11: Links: Strömungsprofil in einem SIMM-Mischer, schematisch. Rechts: SIMM V2-Mischer in Edelstahlherstellung, gefertigt am Fraunhofer IMM

Beispiele für solche Mischer sind in einer großen Vielfalt vorhanden. Die einfachsten Mischer kontaktieren zwei Ströme durch Zusammenführen. Die Mischung erfolgt dann durch Diffusion. Je nach Form der Kanäle werden solche Mischer in der Literatur als T-, Y- oder Pfeilmischer bezeichnet. Die spezifische Oberfläche zwischen den beiden Fluidströmen ist dabei der kritische Faktor für die Mischgeschwindigkeit; diese kann vergrößert werden, indem die beiden Ströme vor der Zusammenführung in Lamellen aufgespalten werden, welche dann alternierend zusammengeführt werden (Interdigitalmischer). Ein Beispiel für einen solchen Mischer ist der am Fraunhofer IMM entwickelte SIMM V2 (*Slit Interdigital Micro Mixer*): Die Aufspaltung wird hier durch eine kammartige Struktur erreicht, die die beiden Ströme ineinander verzahnt (siehe Abbildung 11). Die lamellar zusammengeführten Ströme werden in einem dünnen Schlitz fokussiert und durch eine Lochblende mit einem Durchmesser von $60\ \mu\text{m}$ gefördert. Während die Flüsse über die Kammstruktur in einem laminaren Regime bleiben, entwickeln sich bei höheren Flussraten an der Lochblende sowie im Schlitz Turbulenzen, die das Mischverhalten zusätzlich verbessern.

Als Alternative kann der aus beiden Komponenten bestehende Strom mehrfach aufgeteilt und wieder zusammengeführt werden (siehe Abbildung 12), wodurch ebenfalls Lamellen entstehen und die Diffusion beschleunigt wird (*Split-and-Recombine Mixer, SAR*) [92]. Vorteil bei diesem Mischer ist, dass die Anzahl der Lamellen theoretisch mit jeder SAR-Einheit verdoppelt wird. Die Mischgüte kann somit durch einfaches Anhängen von weiteren SAR-Einheiten gesteigert werden. Im realen Mischer führen laminare Strömungseffekte zu einer rotierenden Strömung, die die Lamellierung überlagert. Die Aufspaltung ist somit weniger akkurat als bei Mixern vom Typ SIMM.

Gerade bei höheren Strömungen verändert sich das reale Verhalten der Mischung immens, da die Strömung durch die vielen Abrisskanten in der Struktur eine turbulente Komponente erhält. Diese Effekte zeigen sich bereits bei Reynolds-Zahlen um 100 [93], in anderen Mischstrukturen können bereits bei Reynolds-Zahlen von 10 Abweichungen vom laminaren Verhalten detektiert werden [94]. Die Mischung kann dadurch im Einzelfall durch die erhöhte Diffusion verbessert oder aber durch die unvollständige Lamination verschlechtert werden.

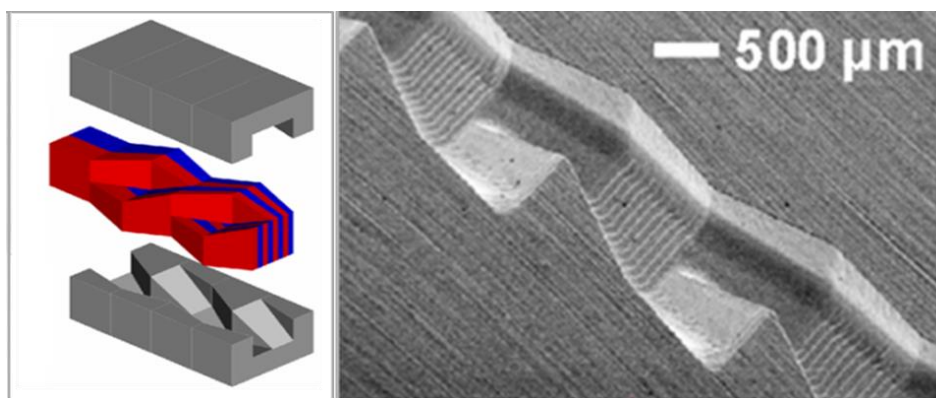


Abbildung 12: Split and Recombine Mischer. Links: Prinzip der SAR Mischung. Rechts: Mischerstruktur eines am Fraunhofer IMM gefertigten Caterpillar 300 Mischers [95].

Tabelle 1: Spezifikation der in dieser Arbeit verwendeten Mikromischer

Modellbezeichnung	SIMM-V2	CPMM-V1.2-R300
Größe (L x B x H) [mm]	30 x 40 x 30 (L x B x H)	60 x 45 x 20
Nennweite [μm]	60 (Lochblende) 50 x 200 (Kanal b x h)	300 x 300 (Mischkanalbreite)
Inneres Volumen [μL]	8	10
Material	Edelstahl 1.4571 (Halter) Edelstahl 1.4435 (Inlay)	Edelstahl 1.4435
Betriebstemperatur [°C]	-40 – 220	-40 – 220
Druckstabilität [bar]	100	100
Flussrate [L/h]	0,04 – 2,5	0,5 – 4
Verweilzeit [ms]	14 – 720	3 – 72

Ein weiterer Ansatz bei Mikromischern nutzt die Trägheit des sich bewegenden Fluides aus: Der bereits kombinierte Strom wird durch enge Kurven geführt, wodurch eine Fliehkraft auf das geförderte Medium wirkt. Da die Strömung in Richtung des Krümmungsradius nicht gleichförmig verteilt ist, wirkt die Kraft in der Mitte des Strömungsquerschnitts stärker als ober- und unterhalb. Aufgrund dieser Verteilung kommt es innerhalb des Strömungsquerschnitts zu Querströmungen, die der Verteilung des Mediums und damit der Durchmischung zuträglich sind. Die Effektivität dieser Mischung ist abhängig von der Fließgeschwindigkeit des Fluids, dem Durchmesser der durchströmten Querschnittsfläche, sowie dem Krümmungsradius der Strömung. Zusammengefasst werden diese Größen in der sogenannten Dean-Zahl (siehe Kapitel 3.6.2). Oberhalb einer kritischen Dean-Zahl bilden sich Verwirbelungen senkrecht zur Flussrichtung (siehe Abbildung 13),

die das laminare Strömungsprofil aufbrechen und somit zu einer besseren Gleichverteilung des Reaktionsmediums über die Stromquerschnittsfläche führen [96, 97]. Dieser Mischtyp hat vielfältige Einsatzgebiete. Die Einfachheit des Prinzips prädestiniert die Art der Mischung für Lab-on-a-Chip-Anwendungen, da sich entsprechende Strukturen mit wenig Aufwand prägen oder fräßen lassen. In der Kolloidchemie ist bei diesem Mischprinzip von Vorteil, dass keine feine Innenstruktur benötigt wird. Im Vergleich zu anderen Mischertypen – insbesondere SIMM Mischern – ist ein solches System wesentlich robuster gegenüber Verstopfungen, was bei Lösungen mit einer hohen Partikellast vorteilhaft ist. Des Weiteren verbessert die Querströmung die Kontaktierung des Fluides mit der Wand. Eine Dean-Struktur eignet sich dadurch besonders an Stellen, die einen schnellen Wärmeaustausch erfordern.

Zusätzlich zu der punktuellen Mischung durch eine kurze Dean-Struktur an einer bestimmten Stelle der Reaktionsstrecke kann das Prinzip auch über längere Strecken verwendet werden. Die dadurch entstehende Umwälzung des Reaktionsstroms kann sich vorteilhaft auf die Gleichverteilung der Reaktionskomponenten sowie den Wärmeaustausch auswirken [91].

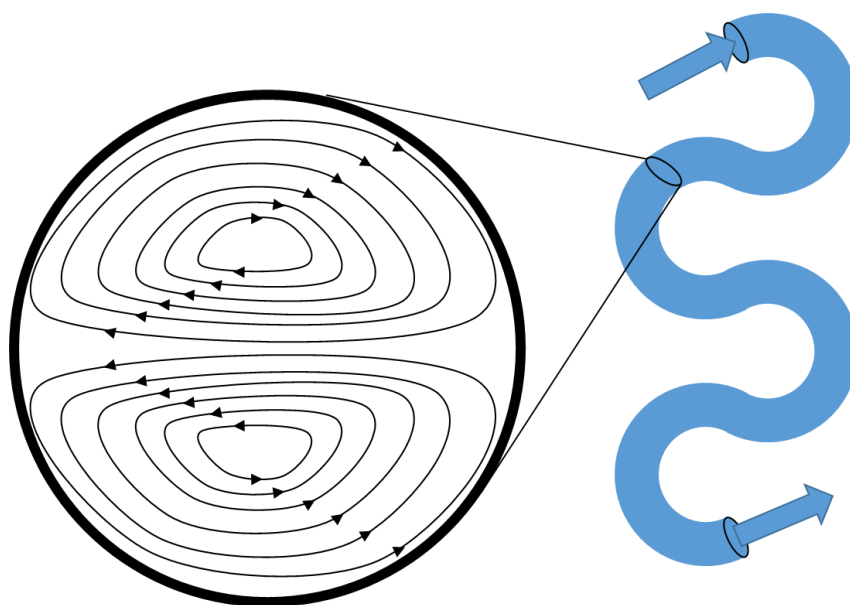


Abbildung 13: Effekt der Fliehkraft bei einer Umlenkung auf den Strömungsquerschnitt bei hoher Dean-Zahl [97]

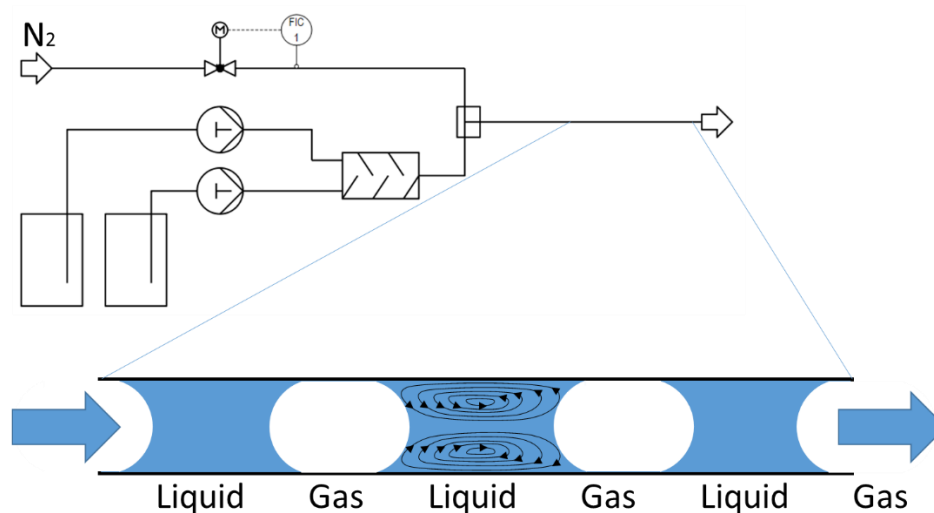


Abbildung 14: Darstellung einer Taylorströmung und Strömungsverhältnisse innerhalb eines Segmentes [98]

Alternativ kann eine kontinuierlichere Durchmischung der Strömung auch über ein Zweiphasensystem erreicht werden. In dieser Arbeit wurde mit Kombinationen aus Gas- und Flüssigphasen gearbeitet; möglich sind auch beispielsweise zwei nicht mischbare Flüssigkeiten. Das Verhalten der beiden Phasen hängt von der Strömungsgeschwindigkeit der Gasphase ab. Bei geringen Flüssigkeiten bilden sich kleine Blasen in der Flüssigkeit, die mitgetragen werden; bei großen Gasflüssen strömt das Gas in der Mitte der Leitung, während die Flüssigkeit an den Leitungswänden entlangströmt. In dem Bereich dazwischen entsteht eine Taylorströmung, in der Literatur häufig auch „slug-flow“ genannt. Dabei entsteht ein sequentieller Fluss, dessen Segmente annähernd vollständig voneinander getrennt durch die Reaktionsstrecke wandern [98].

Diese Trennung führt zu einem Verhalten, das einem idealen Strömungsrohr sehr nahekommt; im Experiment wurden Bodenstein-Zahlen >1000 erreicht [99]. Des Weiteren erfolgt eine kontinuierliche Durchmischung des Fluids; diese ergibt sich aus der Wandreibung, die bei nicht unterbrochenen Strömungen zu dem typischen parabelförmigen Strömungsprofil nach Hagen-Poiseuille führt. Durch die Segmentierung kann sich dieses Profil nicht ausbilden. Da die Wandreibung dennoch auf das Fluid wirkt, bildet sich eine Strömung innerhalb jedes Segmentes aus, die zu einer radialen Durchmischung des Stromes führt (siehe Abbildung 14).

Neben den bereits genannten Mischprinzipien existieren noch eine Reihe weiterer Typen. Teilweise werden bereits genannte Verfahren kombiniert, weitere Faktoren, etwa einer punktuellen Einschnürung des Stroms, ausgenutzt oder völlig abweichende Verfahren wie die Ausnutzung der kinetischen Energie zweier Flüssigkeitsstrahlen.

Derart optimierten Mikromischern ist gemein, dass sie Mischzeiten im Mikrosekundenbereich erreichen (siehe Tabelle 1). Dadurch geht die Mischung der Komponenten häufig schneller vonstatten als die Reaktion abläuft. Hiermit lassen sich beispielsweise kinetisch stabilisierte, selbstorganisierte Strukturen schaffen, die in einer Batch-Reaktion nicht realisierbar wären.

Die Vorteile bei der Durchflusssynthese im Mikroreaktor, insbesondere die schnelle Mischung und die verbesserte Kontrolle der Reaktionstemperatur, sind insbesondere bei schnellen Reaktionen, stark exo- oder endothermen Reaktionen sowie Systemen, bei denen das Produkt weiterreagieren kann, sehr nützlich [100]. Demgegenüber stehen einige Nachteile: So ist beispielsweise bei Synthesen, in denen quantitativ Präzipitat entsteht, die Gefahr einer Verstopfung der Kanäle gegeben. Des Weiteren lässt sich in die bereits gestartete Reaktion in mancher Hinsicht schwerer eingreifen als beim Batch-Prozess: Zwar kann die Temperatur effektiver nachgeregelt werden; dafür ist die Zugabe von zusätzlichen Agenzien, um beispielsweise eine durchgehende Reaktion zu stoppen, nur bedingt möglich. Die Reaktionslösung muss in der Regel den kompletten Reaktor passieren, wodurch gerade bei langsamen Reaktionen die Totzeit bis ein Eingriff wirkt gegebenenfalls sehr lang sein kann.

Für die Synthese von Kolloiden müssen Vor- und Nachteile der Durchflusssynthese gegeneinander abgewogen werden [101]: Durch den gewollten Anfall von Feststoff in der Lösung besteht immer ein latentes Verstopfungsrisiko der eingesetzten Kapillaren und Strukturen. Allerdings basieren viele Kolloidsynthesen darauf, dass alle Partikel nach Möglichkeit die gleiche Wachstumsgeschichte durchlaufen [90], um eine möglichst enge Verteilung der Partikelgrößen zu erreichen. Diese Gleichverteilung kann in einem Durchflussreaktor gegebenenfalls reproduzierbarer erreicht werden als im Rührkessel.

Eine solche Gleichverteilung kann in einem Durchflussreaktor mit einer möglichst hohen Bodenstein-Zahl gewährleistet werden, da hier annähernd eine Kolbenströmung erreicht wird, bei der die Verweilzeit für jedes Teilchen gleich groß ist. Dieses Verhalten allein stellt jedoch noch keinen entscheidenden Vorteil gegenüber dem Batch dar, da dieser gegebenenfalls im Verlauf der Reaktion ein ähnliches Verhalten aufweist. Die Inhomogenitäten durch Konzentrations- oder Temperaturgradienten, die durch unzureichende Mischung oder vergleichsweise geringe Wärmeaustauschflächen verursacht werden, können im Mikroreaktor verringert werden und tragen so ebenfalls zu einem homogeneren Reaktionsverlauf als bei einem vergleichbaren Batch-Ansatz bei.

Der besondere Vorteil eines kontinuierlichen Prozesses sind jedoch die wesentlich besser reproduzierbaren Ausgangsbedingungen. In einen Batch-Reaktor eine zusätzliche Komponente zuzugeben führt zu zwei Problemen:

Zum einen ist der Mischprozess nur schwer reproduzierbar, da die Dauer bis zum Erreichen einer homogenen Mischung auch bei gleicher Rührerdrehzahl schwanken kann. Dieser Umstand ergibt sich daraus, dass beispielsweise die Geschwindigkeit der Zugabe, die Form des Gefäßes sowie des Rührers, der Ort, an dem die zweite Komponente auf die Oberfläche der vorgelegten Lösung trifft, die Ausbildung einer Trombe und viele weitere Faktoren die Mischgeschwindigkeit teilweise maßgeblich beeinflussen. Diese Faktoren wirken sich abhängig von der Reaktionsgeschwindigkeit mehr oder weniger stark auf Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit einer Reaktion aus. Insbesondere ein *Scale-up* kann durch solche Einflüsse erschwert werden.

Zum anderen hat jede Zugabe eine lokale Überkonzentration der zudosierten Komponente an der Stelle des Auftreffens zur Folge. Da sich die Bildung von Partikelkernen insbesondere durch Übersättigungen vollzieht, können diese lokalen Überkonzentrationen die Anzahl von Partikelkernen stark beeinflussen. Nach LaMer wirkt sich die Anzahl der Protopartikel proportional auf die Größe der finalen Partikel aus.

Beide Probleme werden durch den Einsatz von mikrostrukturierten Mischern weitgehend gelöst. Da die zu mischenden Stoffströme laminar ineinanderfließen und dadurch ein sehr definiertes Profil ausbilden, lässt sich die Mischung sehr genau reproduzieren: Die einzigen Parameter, die bei gleicher Stromzusammensetzung eingestellt werden müssen, sind die Gesamtflussrate und das Verhältnis der Ströme zueinander. Diese können mit hoher Präzision eingestellt werden, die Mischung ist entsprechend eindeutig reproduzierbar. Ein *Scale-up* lässt sich bei laminaren Flüssen im Rahmen einer proportionalen Vergrößerung der Mischstrukturen oder einer Parallelisierung erreichen, wobei die Performance zwischen den Systemen gut übertragbar ist. Grenzen sind den Systemen gesetzt, sobald die innere Struktur der Mischer verändert wird, was beispielsweise durch Ablagerungen, Abrasion oder chemischen Angriff geschehen kann. Solche Risiken müssen bei der Auslegung miteinbezogen werden.

Die schnelle Durchmischung im Mikromischer ist bedingt durch die geringen Wegstrecken, die nach dem Mischer noch durch Diffusion überwunden werden müssen. So beträgt beispielsweise bei einem SIMM V2 Mischer mit 12 Lamellen die Dicke jeder Schicht in der Ausgangsbohrung (Durchmesser 60 μm) 5 μm .

Abgeleitet aus dem zweiten Fickschen Gesetz lässt sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit eines Teilchens in ein kontinuierliches Medium aus der Gleichung

$$x^2 = 2Dt \quad (15)$$

abschätzen, wobei D der Diffusionskoeffizient und x die zurückgelegte Wegstrecke in der Zeit t bezeichnen. Die Durchmischung der für die Stöber-Reaktion wichtigen Medien Ethanol in Wasser besitzt einen Diffusionskoeffizienten in der Größenordnung $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), woraus sich für eine zurückgelegte Wegstrecke 5 μm eine Zeit von

$$t = \frac{(5 * 10^{-6} \text{ m})^2}{2 * 10^{-9} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}} = 0,0125 \text{ s} \quad (16)$$

ergibt. Diese Größenordnung liegt im gleichen Bereich wie die Verweilzeit im Mischer (siehe Tabelle 1), daher kann davon ausgegangen werden, dass die in den Mischer strömenden Komponenten bereits beim Austritt aus dem Mischer annähernd vollständig gemischt sind.

Lokale Überkonzentrationen, wie für den Rührkessel beschrieben, treten in Mikromischern ebenfalls auf, sind jedoch bereits, in Abhängigkeit von der Durchflussgeschwindigkeit sowie der Viskosität der Medien, nach einigen hundertstel bis zehntel einer Sekunde abgebaut.

Neben den Sicherheitsaspekten und verbesserter Temperatur- und Durchmischungskontrolle, die ein erweitertes Spektrum an Reaktionen ermöglichen, besitzen Mikroreaktoren einen weiteren Vorteil: Der *Scale-Up* von der Produktion im Labormaßstab zu Pilot- oder Technikumsanlagen ist in vielen Fällen vergleichsweise einfach. Da beispielsweise die Durchmischung nur punktuell statt-

findet und auf strömungstechnischen Kennzahlen basiert, lassen sich viele Komponenten mit relativ wenig Aufwand vergrößern. Als Beispiel sei die Geometrie des am Fraunhofer IMM entwickelten Split and Recombine Mischers genannt: Die Geometrie kann bereits in Abstufungen mit einer Nennweite von 300 μm bis 2400 μm produziert werden, wodurch Flussraten zwischen 1 l/h und 50 l/h ermöglicht werden [102]. Des Weiteren ist eine Parallelisierung der Reaktionseinheiten möglich, wodurch der Durchsatz entsprechend multipliziert werden kann. Diese Parallelisierung muss nicht zwingend durch Kopieren der Komponenten erfolgen; oft kann auch innerhalb eines Apparates ein *numbering-up*, etwa durch Erhöhung der Anzahl durchströmter Kanäle, durchgeführt werden [103, 104]. Da die gleichmäßige Durchströmung der Kanäle nicht trivial ist, muss bei der Entwicklung eines vergrößerten Mischers die Funktionsweise durch Simulationen abgesichert werden.

3.6.4 Analytik im Durchfluss

Während die Literatur zu Nanopartikelsynthesen im Durchfluss sehr umfassend ist, wird die Aufreinigung und die Analytik des jeweiligen Produktes üblicherweise batchweise im Anschluss an die Synthese durchgeführt [105]. In dieser Arbeit werden daher zwei Konzepte zur Integration des *Downstream Processing* in das Durchflusssystem zur Nanopartikelproduktion getestet. Als kontinuierliche Aufreinigungsmethode wird eine Tangentialflussfiltration (TFF) eingeführt (siehe Kapitel 3.6.5).

Zur kontinuierlichen Überwachung des Produktstroms wurde eine Messmethode zur Charakterisierung der Partikel im Durchfluss eingeführt. Während Größen wie Temperatur, Druck, pH-Wert oder Leitfähigkeit eines Reaktionsstromes auch im Durchfluss leicht zu messen sind, ist eine Aussage über dispergierte Partikel wesentlich schwieriger zu erreichen. Zu diesem Zweck wurde ein am Fraunhofer IMM entwickeltes Durchflussgerät zur dynamischen Lichtstreuung [106] eingesetzt, das in der Lage ist, die Partikelgröße direkt am Reaktorausgang auf ihre mittlere Größe zu kontrollieren, um etwaige Schwankungen oder Agglomerationen frühzeitig zu entdecken.

Die Technologie hinter der Analyseneinheit basiert auf der dynamischen Lichtstreuung (*dynamic light scattering*, DLS), die in Kapitel 3.7.1 beschrieben ist. Im Detail unterscheidet sich die Auswertung jedoch von der klassischen DLS: Im Messgerät kommt ein Verfahren zum Einsatz, das die flussabhängigen Effekte auf die Messung ausgleicht. Diese führen in einer regulären DLS zu Problemen beim Auswerten der Autokorrelationsfunktion.

Bei der Methode der Durchflussmessung werden zwei Interferenzbilder desselben Volumenelementes im vorbeiströmenden Fluid mit kurzem zeitlichen Versatz aufgenommen. Die beiden Bilder werden anschließend in der Auswertungssoftware zur Deckung gebracht. Da sich in einer laminaren Strömung alle Volumenelemente (im Messbereich) mit annähernd gleicher Geschwindigkeit bewegen, ist der Unterschied zwischen den beiden versetzten Aufnahmen ausschließlich auf die Brownsche Molekularbewegung zurückzuführen. Somit kann aus den beiden Aufnahmen eine Autokorrelation bestimmt werden. Durch mehrere Messungen mit unterschiedlichen Versatzzeiten kann somit eine Autokorrelationsfunktion erstellt werden, die in der Folge klassisch ausgewertet werden kann.

3.6.5 Aufreinigung im Durchfluss

Ähnlich wie die Analytik ist auch die Aufreinigung nach einer Durchflusssynthese häufig ein nachgeschalteter Prozess, der batchweise durchgeführt wird. Diese Herangehensweise kann dazu führen, dass innerhalb einer Charge die Partikel unterschiedlich lange in der Reaktionslösung verweilen, bevor sie aufgereinigt werden. Dieser Umstand führt insbesondere bei Reaktionen, die auch bei Raumtemperatur ablaufen, gegebenenfalls zu einer Ungleichverteilung des Wachstums.

Die Aufreinigung der Reaktionslösung wird über eine Tangentialflussfiltration (TFF) realisiert [107]. Bei dieser Art der Filtration wird der zu filtrierende Strom nicht wie bei einer *Dead-End*-Filtration in Flussrichtung durch den Filter gedrückt, sondern am Filter vorbeigeführt (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16). Der in das Filtrationsmodul eingeführte Strom (*Feed*) wird dabei in einen konzentrierten Retentat- und einen partikelfreien Permeatstrom aufgeteilt. Der Filter, eine mikroporöse Membran aus regenerierter Zellulose oder Polyethersulfon, ist durchlässig für kleine Moleküle wie beispielsweise Lösungsmittel, retardierte aber größere Strukturen wie Nanopartikel. Vorteil dieser Filtrationsmethode ist, dass das Filtrat kontinuierlich aus dem Gesamtstrom abgezogen wird; da jedoch nie eine vollständige Trocknung erreicht wird, sorgt die parallel zur Membranoberfläche verlaufende Hauptströmung dafür, dass die Ablagerung von Partikeln auf der Membran reversibel verläuft. Dadurch stellt sich ein Gleichgewicht zwischen auf der Membran angelagertem und von der Strömung wieder weitergetragenen Filtriergut ein; ein Filterkuchen, der sich bei einer *Dead-End*-Filtration über die Zeit aufbaut und zu stetig steigendem Druck und schließlich zum Verstopfen des Filters führt, bildet sich somit nicht. aus

Je nach Betriebsbedingungen kann der Energieverbrauch einer TFF trotzdem deutlich höher liegen als bei einer vergleichbaren *Dead-end*-Filtration, da ein großer Teil der durch den *Feed* eingebrachten Energie durch den Retentatstrom verloren geht [108]. Diese Überschussenergie kann dadurch verringert werden, dass das Verhältnis von Permeat zu Retentat möglichst hoch gewählt wird. Des Weiteren fällt ein Teil der für die Filtration aufzuwendenden Energie bereits bei der Durchflusssynthese an, da die verwendeten Pumpen üblicherweise Präzisionspumpen aus dem HPLC Bereich sind. Diese benötigen einen gewissen Vordruck, um ordnungsgemäß zu arbeiten. Dieser Gegen- druck kann von der Membran geliefert werden, sodass zusätzliche Maßnahmen, etwa Rückdruck- ventile direkt nach den Pumpen, überflüssig werden. Praktisch spielt der Energieaufwand für das betrachtete System eine untergeordnete Rolle.

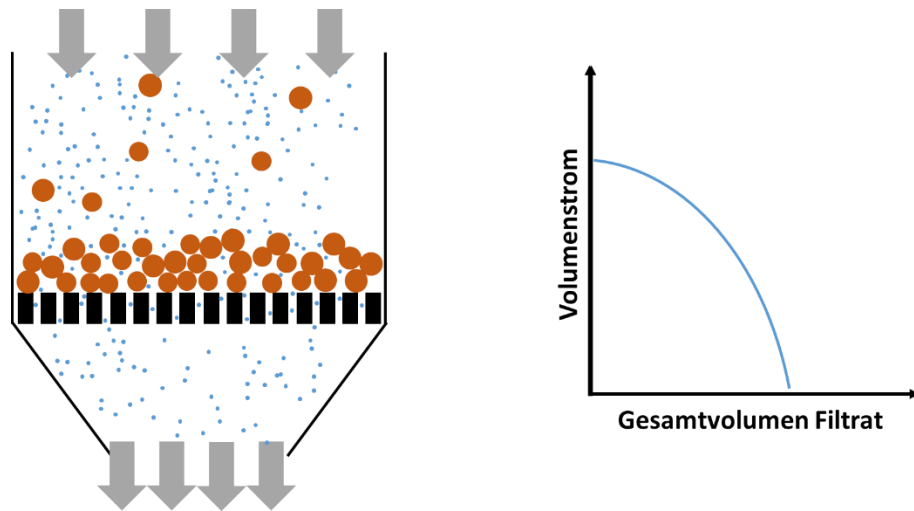


Abbildung 15: Funktionsprinzip einer Dead-End-Filtration und Verhalten des Volumenstroms bei konstantem Druck.

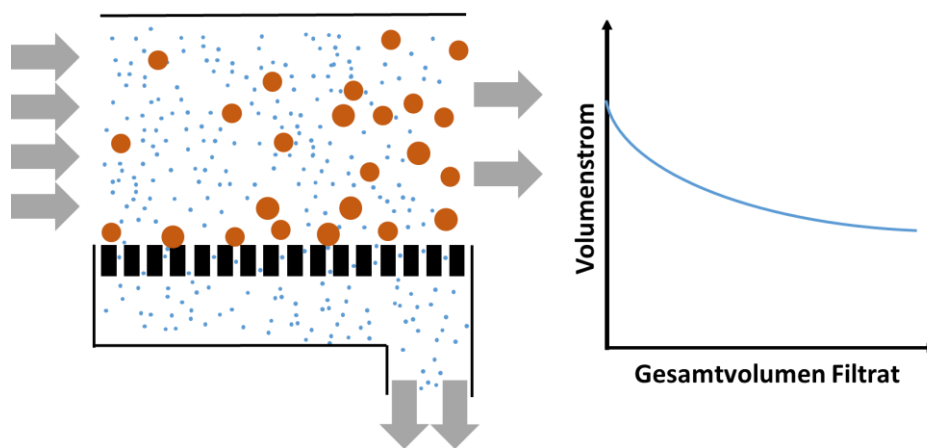


Abbildung 16: Funktionsprinzip einer Tangentialflussfiltration (TFF) und Verhalten des Volumenstroms bei konstantem Druck (modifiziert nach [109])

Die Filtration kann mit den im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Membranen aus Polyethersulfon und regenerierter Cellulose bei wässrigen Medien direkt zur Reduktion des Reaktionsstromvolumens verwendet werden, um eine höhere Produktkonzentration zu erreichen.

Die Porengröße der Membranen wird üblicherweise in Kilodalton (kDa) angegeben, was auf die verbreitete Anwendung solcher Membranen in der Biologie zurückzuführen ist. Die Bezeichnung Dalton bezieht sich auf die Masse von Proteinen; die auf der Membran angegebene Größe gibt den Cut-off an, also ab welcher Masse Proteine abgetrennt werden. Durch die von Proteinen abweichende Dichte von Silikananopartikeln ist diese Angabe weniger nützlich als der eigentliche Porendurchmesser.

Mit einem spezifischen Volumen für Proteine von $v = 0,73 \text{ cm}^3/\text{g}$ lässt sich das Volumen in nm^3 aus der der Proteinmasse in kDa bestimmen [110]:

$$V[\text{nm}^3] = \frac{(0,73 \text{ cm}^3/\text{g}) * (10^{21} \text{ nm}^3/\text{cm}^3)}{6.023 * 10^{23} \text{ Da}/\text{g}} * M[\text{Da}] \quad (17)$$

$$= 1,212 * 10^{-3} \text{ nm}^3/\text{Da} * M[\text{Da}]$$

Daraus ergibt sich umgekehrt

$$M = 825 \text{ Da}/\text{nm}^3 * V \quad (18)$$

Und für den Radius R und den Durchmesser D

$$R = \sqrt[3]{\left(\frac{3}{4\pi} * V\right)} \quad (19)$$

$$R = 0,066 \text{ nm}/\text{Da} * \sqrt[3]{M}$$

$$D = 0,133 \text{ nm}/\text{Da} * \sqrt[3]{M}$$

Daraus folgt für die eingesetzten Membranen mit einem Cut-off von 1 kDa bis 30 kDa ein mittlerer Porendurchmesser von 1,3 nm bis 4,1 nm.

Die Filtration kann entweder rezirkulierend oder als *single pass* durchgeführt werden. Bei letzterer wird der Reaktionsstrom nur einmal über die Membran geleitet und ein Teil des Volumenstroms über den Permeatstrom abgezweigt. Beim rezirkulierenden Verfahren wird, wie in Abbildung 17 dargestellt, die aufzureinigende Lösung wiederholt durch das Filtrationsmodul gefördert und dabei kontinuierlich mit Wasser rückverdünnt. Die Methode eignet sich besonders für relativ kleine Filterflächen, da die Aufreinigungsleistung weniger stark von der Permeationsrate durch die Membran abhängt. Auch wenn eine hohe Waschleistung gefordert ist, reicht ein Einzeldurchgang über die Membran oft nicht aus.

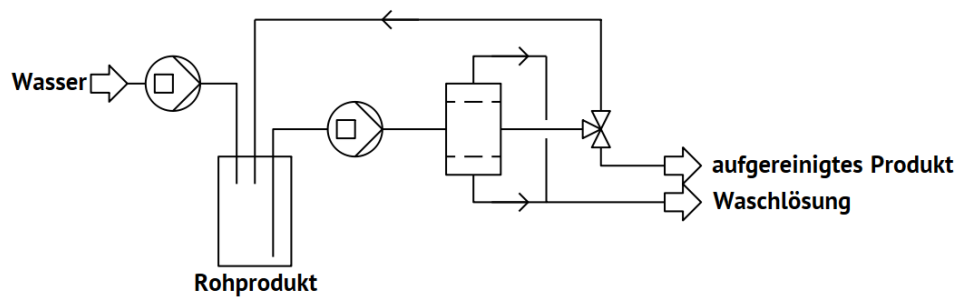


Abbildung 17: Aufbau einer TFF mit zyklischer Fahrweise.

Bei einem vergleichsweise geringen Verhältnis von Permeat zu Retentat, kann mit dieser Methode nach wenigen Zyklen eine Aufreinigung von $> 90\%$ erreicht werden. Nachteilig ist, dass bei dieser Ausführung die Filtration nicht mehr direkt an den Reaktorausgang koppelbar ist und folglich nicht als vollständig kontinuierlich bezeichnet werden kann. Nichtsdestotrotz hat sie Vorteile gegenüber einer klassischen Dead-End-Filtration: Die Partikel werden nicht in einem Filterkuchen zusammengepresst, wodurch die Gefahr der Aggregation sinkt. Selbiges gilt im Vergleich mit einer Aufreinigung via Zentrifugation, bei der die Partikel durch die Zentrifugalkraft zusammengepresst werden, was häufig zu einem nicht mehr vollständig redispergierbaren Pellet führt [111].

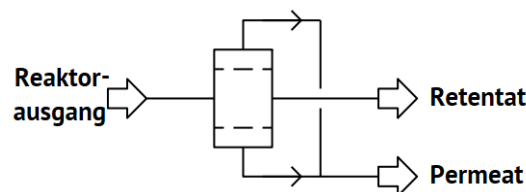


Abbildung 18: Aufbau einer TFF im kontinuierlichen Einsatz nach einem Durchflussreaktor.

Die vollkontinuierliche Form der Filtration wie in Abbildung 18 dargestellt wird als *Single Pass*-TFF bezeichnet und nutzt den größten Vorteil dieser Filtrationsmethode: Sie kann direkt an den Ausgang eines Durchflussreaktors angeschlossen werden, um das entstandene Rohprodukt aufzureinigen und/oder zu konzentrieren. Nachdem sich das Gleichgewicht von anlagernden und abgetragenen Partikeln an der Membranoberfläche eingestellt hat, bleiben die Betriebsbedingungen für lange Zeit annähernd statisch. Somit lässt sich die TFF als vollkontinuierliche Operation in den Durchflussprozess integrieren.

Begrenzend für den Durchsatz, also den Fluss, der über die Membran abgezogen werden kann, ist die Permeabilität der Membranfläche bei einem Druck von 4 bar, der laut Hersteller maximal auf das TFF System einwirken darf. Zusätzlich zu der vergrößerten Fläche sind bei *Single Pass* Systemen die Membranen so angeordnet, dass sich mit fortschreitender Filtration die Querschnittsfläche verjüngt und eine für den Reinigungseffekt ausreichende Flussgeschwindigkeit des Retentatstroms auch dann noch gegeben ist, wenn der größte Teil des Gesamtstroms bereits über die Membran abgefließen ist. Konkret umgesetzt wird dieser Aufbau durch eine Parallelschaltung der Membrankassetten wie in Abbildung 19 dargestellt.

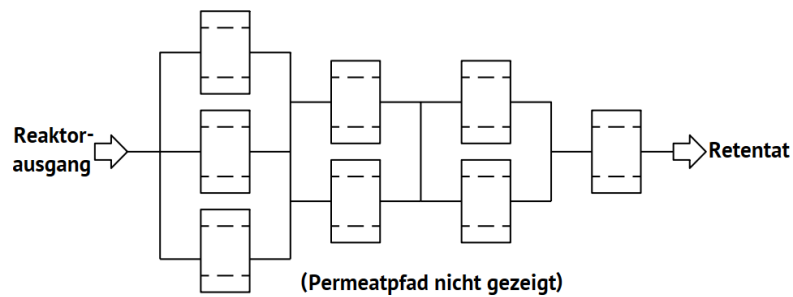


Abbildung 19: Anordnung der Membranen bei einem single pass Modul mit 7 gestapelten Membrankassetten.

Bei nicht wässrigen Systemen muss die Lösung aus dem Reaktorausgang vor der Filtration mit Wasser verdünnt werden, da die Permeabilität der Membran – insbesondere von regenerierter Cellulose – gegenüber organischen Lösungsmitteln stark abnimmt. Auch lassen sich Systeme, in denen eine hohe Konzentration des Filtriergutes zu Agglomeration führen kann, verdünnt besser filtrieren.

Durch die Verdünnung erhält der Aufbereitungsschritt den Charakter einer *Crossflow*-Filtration, also ein partieller Austausch des Lösungsmittels. Besonders vorteilhaft ist diese Art der Filtration, um Reaktionen abzustoppen: Der Reaktionsstrom wird zunächst stark verdünnt und anschließend das Lösungsmittel inklusive eventuell nicht reagiertem Precursor oder anderen nicht erwünschten wasserlöslichen Stoffen abgezogen. Somit erhält der Produktstrom nach der Filtration wesentlich weniger der reaktiven Stoffe, wodurch eine Weiterreaktion erschwert wird. Je nach Einstellung der Flussraten kann der Produktstrom im selben Schritt zusätzlich eingengt werden, um höhere Partikelkonzentrationen zu erreichen.

3.7 Analytik

Da Nanopartikel mit einer Größe weit unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes nicht direkt beobachtet werden können, werden zur Analyse von Größe und Struktur verschiedene Methoden herangezogen; die Auswahl ist dabei vielfältig. Bei der Interpretation eines Messwertes ist dabei immer ein Verständnis für die jeweilige Messmethode vorausgesetzt, da unterschiedliche Methoden gegebenenfalls deutlich abweichende Werte für dieselbe Probe ergeben. Diese Abweichungen sind keine Messfehler; es werden lediglich unterschiedliche Betrachtungen derselben Partikelzusammensetzung gemacht.

Die Größe eines einzelnen Partikels ist nicht aussagekräftig für die Eigenschaften einer Gesamtprobe; daher handelt es sich bei der Angabe einer Partikelgröße immer um einen gemittelten Wert. Dabei stehen verschiedene Mittelwerte zur Auswahl; gängig sind dabei Begrifflichkeiten aus der Polymerforschung. Hierbei wird bei der Angabe der Berechnungsmethode des Mittelwertes der Massen einer Probe M_n für den zahlengewichteten, M_A für den oberflächengewichteten sowie M_V für den masse- bzw. volumengewichteten Mittelwert verwendet. Die zugrundeliegenden Berechnungen unterscheiden sich geringfügig. Das Zahlenmittel ist das arithmetische Mittel aus allen Einzelpartikeln und wird folglich nach

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^f N_i M_i}{\sum_{i=1}^f N_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i} = \sum_{i=1}^{\infty} x_i M_i \quad (20)$$

$N_i \rightarrow$ Anzahl Partikel (Polymerketten) in Fraktion i

$M_i \rightarrow$ Masse der Partikel (Polymerketten) Fraktion i

$n_i \rightarrow$ Stoffmenge der Fraktion i

$f \rightarrow$ Gesamtzahl aller Fraktionen

$x_i \rightarrow$ Molenbruch der Fraktion i

berechnet [112]. Beim Massen- bzw. Volumenmittel M_w bzw. M_V bezieht der Mittelwert jede Massenfraktion auf ihren Anteil an der Gesamtmasse. Große Partikel werden somit im Vergleich zum zahlengemittelten Wert stärker gewichtet.

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^f m_i M_i}{\sum_{i=1}^f m_i} = \frac{\sum_{i=1}^f N_i M_i^2}{\sum_{i=1}^f N_i M_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i^2}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} x_i M_i^2}{\sum_{i=1}^{\infty} x_i M_i} = \sum_{i=1}^{\infty} w_i M_i \quad (21)$$

$m_i \rightarrow$ Gesamtmasse der Fraktion i

$w_i \rightarrow$ Massenanteil der Fraktion i

Während bei der Polymerforschung der Mittelwert der Länge der einzelnen Ketten beschrieben wird, ist die gängige Größe bei Nanopartikeln der mittlere Durchmesser. Die Gewichtung erfolgt analog zu bei den Kettenlängen der Polymere.

3.7.1 Dynamische Lichtstreuung

Die Lichtstreuung ist eine Methode zur Bestimmung des Radius von dispergierten Partikeln im Mikro- und Nanometerbereich. Eine Lichtstreuungsmessung kann mit vergleichsweise geringem apparativen Aufwand durchgeführt werden. Anders als beispielsweise bei der Untersuchung einer Probe unter dem Elektronenmikroskop (siehe Kapitel 3.7.3) kann eine Lichtstreuungsmessung mit Partikeln direkt in ihrem Medium durchgeführt werden.

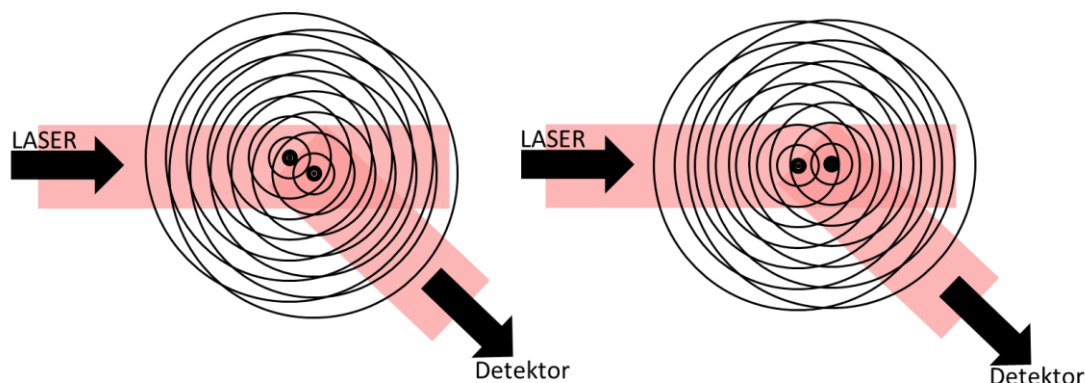


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Interferenz der Rückstreuung zweier Partikel (nach [113]). Links: destruktive Interferenz der beiden Punktstrahler, rechts: konstruktive Interferenz.

Betrachtet wird bei einer Lichtstreuungsmessung ein bestimmtes Probenvolumen, das sich aus dem Querschnitt des Lichtstrahls und dem durch einen Detektor beobachteten Abschnitt desselben zusammensetzt. Innerhalb dieses Probenvolumens werden alle dispergierten Partikel beobachtet. Jeder dispergierte Nanopartikel streut dabei das einfallende Licht in eine zufällige Richtung und kann somit als Punktstrahler angenommen werden, dessen Rückstreulicht mit dem seiner umgebenden Partikel interferiert (siehe Abbildung 20). Diese Interferenz wird mit passenden Detektoren aufgezeichnet und je nach Art der Messung verarbeitet. Zu unterscheiden sind dabei die statische und die dynamische Lichtstreuung.

Die statische Lichtstreuung (SLS) wird in dieser Arbeit nicht verwendet und sei nur am Rande erwähnt: Bei dieser Messmethode wird das gestreute Licht unter verschiedenen Winkeln zum Primärstrahl sowie bei unterschiedlichen Konzentrationen gemessen. Die erhaltenen Messwerte werden anschließend in einem sogenannten Zimm-Plot auf den experimentell nicht direkt zugänglichen Messwert bei einem Streuwinkel von $\Theta = 0^\circ$ und einer Konzentration $c = 0$ extrapoliert, woraus die mittlere molare Masse der Probe bestimmt werden kann [114, 115].

Bei der Messmethode der dynamischen Lichtstreuung (DLS) wird die Intensität des von gestreuten Lichts über die Zeit aufgezeichnet und eine Autokorrelationsfunktion erstellt. Diese ist eine mathematische Beschreibung dafür, wie stark das Rückstreu-Signal zu jedem Zeitpunkt t mit dem Signal zu späteren Zeitpunkten $t + \Delta t$ zusammenhängt. Durch die Brownsche Molekularbewegung der kolloidalen Partikel entstehen Interferenzen, die zu Fluktuationen in der Intensität des gestreuten Lichtes führen. Die Autokorrelation des Signals nimmt dementsprechend mit der Zeit

ab. Da die Brownsche Molekularbewegung vom hydrodynamischen Radius der dispergierten Teilchen abhängt, kann aus dem Verfall der Autokorrelation auf den Partikelradius geschlossen werden. Die Streuintensität ist dabei proportional zum Radius in der sechsten Potenz [113], ein Teilchen mit einem Radius von 50 nm entspricht also einer 1.000.000 mal höheren Intensität im Vergleich zu einem Teilchen mit einem Durchmesser von 5 nm. Diese Abhängigkeit macht die Messmethode anfällig für Verunreinigungen wie beispielsweise Staub in der Probe, bietet jedoch andererseits den Vorteil, dass Agglomerate in der Lösung auch in geringen Konzentrationen erkannt werden können.

Aus der Autokorrelationsfunktion lässt sich ein Diffusionskoeffizient bestimmen, aus dem wiederum durch Anwendung der Stokes-Einstein-Gleichung (22) der Radius der untersuchten Partikel berechnet werden kann.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta R_s} \quad (22)$$

D → Diffusionskoeffizient

k → Boltzmannkonstante

T → Temperatur

η → dynamische Viskosität

R_s → Stokes Radius

Ein Vorteil der DLS-Messung ist, dass sie für einfache Fragestellungen nach der Partikelgröße und -verteilung ohne großen Aufwand direkt im Medium durchgeführt werden kann. Untersuchungen von Partikeln mit bimodalen Verteilungen, mehrkomponentigen Partikel mit unbekanntem Brechungsindex sowie stark agglomerierte Proben liefern dagegen keine vertrauenswürdigen Ergebnisse und können lediglich als Abschätzung dienen.

3.7.2 Zentrifugalsedimentation

Die Messung der Verteilung der Partikelgröße kann mithilfe einer Scheibenzentrifuge (*disc centrifugal sedimentation* DCS, auch *analytical ultra centrifugation – sedimentation velocity* AUC-SV) erfolgen, die eine Form der analytischen Zentrifugation darstellt. Dabei wird die Probe in das Zentrum eines rotationssymmetrischen Schwerfeldes eingebracht, das durch eine Scheibenzentrifuge aufgebaut wird. In diesem Feld befindet sich ein Lösungsmittelgemisch, dessen Dichte nach außen hin zunimmt.

Bei einer Rotationsgeschwindigkeit von bis zu 24.000 U/h wandern die auf das Zentrum der Scheibe aufgegebenen Partikel mit einer von ihrer Größe und Dichte abhängigen Geschwindigkeit nach außen. Der jeweilige hydrodynamische Durchmesser d kann aus der Sedimentationszeit nach folgender Methode berechnet werden [116]:

$$d = \sqrt{\frac{18\eta \ln(R_a/R_i)}{(\rho_{NP} - \rho_{LM})\omega^2 t}} \quad (23)$$

Dabei ist η die Viskosität des Lösungsmittels, R_i der innere und R_a der äußere Radius der Rotation. ρ_{NP} und ρ_{LM} sind die Dichten der untersuchten Nanopartikel bzw. des eingesetzten Lösungsmittels. ω bezeichnet die Winkelgeschwindigkeit und t die Sedimentationszeit von R_i nach R_a . In der Praxis wird vor jeder Messung mit Standardpartikeln von bekannter Größe und Dichte kalibriert um Fehlereinflüsse, wie beispielsweise ein sich mit der Zeit verändernder Gradient, auszugleichen.

Die Messung liefert ein Spektrum der Sedimentationsgeschwindigkeiten der in der Probe vorliegenden Partikel, welches in eine Partikelgrößenverteilung umgerechnet werden kann. Somit ist die Methode gut geeignet, um einen Überblick über die Polydispersität der Probe zu erhalten. Nachteile ergeben sich bei der Vermessung von Hybrid-Partikeln mit unbekannter stöchiometrischer Zusammensetzung. Durch die daraus resultierend unbekannte Dichte sind die absoluten Werte der Durchmesser nicht vertrauenswürdig, die Verteilung kann jedoch weiterhin Aufschluss auf die Probenzusammensetzung liefern.

3.7.3 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ist eine verbreitete Technik zur Strukturaufklärung im Nanometer-Bereich, bei der ein fokussierter Elektronenstrahl zur Bildgebung verwendet wird. Der Aufbau ist dabei analog zu einem Transmissionslichtmikroskop, wobei die Lichtquelle durch eine Elektronenquelle und die optischen Elemente durch elektronenoptische Elemente ersetzt werden. Die Elektronenquelle ist dabei eine temperierte Wolfram-Haarnadel oder eine Lanthanhexaborid-Kristallspitze. Diese erzeugen thermische Elektronen, die durch elektrische Spannung beschleunigt werden. Der resultierende Elektronenstrahl wird durch eine Reihe von Blenden und Magnetspulen, die die beim Lichtmikroskop eingesetzten Linsen ersetzen, fokussiert und durch das zu untersuchende Objekt geleitet. Anschließend wird der Strahl durch eine weitere Anordnung von Magnetspulen geleitet, die in ihrer Anordnung einem Objektiv und einem Okular entsprechen. Da der Elektronenstrahl für menschliche Augen nicht sichtbar ist, wird er zuletzt auf

einen phosphoreszierenden Schirm projiziert, der den auftreffenden Strahl in sichtbares Licht umwandelt. Dadurch kann das Transmissionsbild direkt beobachtet werden. Alternativ kann der Strahl auf eine CCD Kamera mit vorgeschaltetem Schirm projiziert und das Bild somit digital erfasst werden.

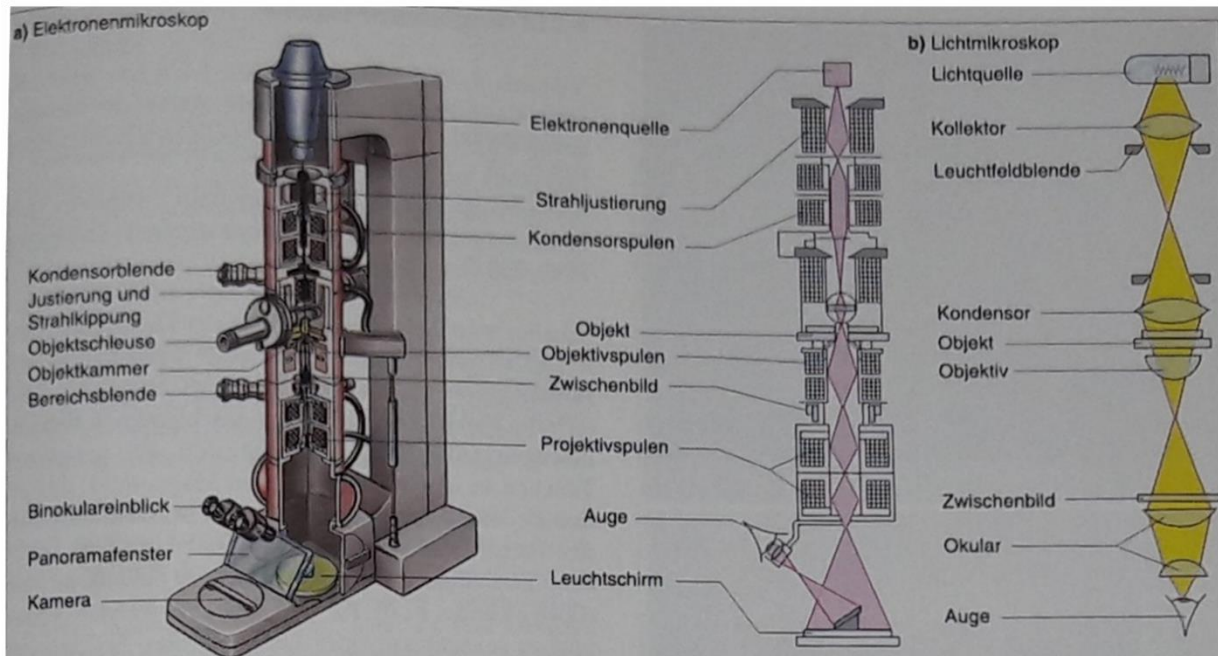


Abbildung 21: Vergleich des Aufbaus eines (a) Elektronenmikroskops mit dem eines (b) Lichtmikroskops [117]

Der Grund für die Verwendung von Elektronen als bildgebendes Medium ist ihre im Vergleich zu Photonen wesentlich kleinere Wellenlänge. Diese ist maßgeblich für das Auflösungsvermögen; so postulierte Ernst Abbe 1873 das „die Unterscheidungsgrenze für zentrale Beleuchtung doch niemals über den Betrag der ganzen, und für äusserste schiefe Beleuchtung niemals über den der halben Wellenlänge des blauen Lichts um ein Nennenswerthes hinausgehen wird“ [118]. Die daraus resultierende Formel

$$d = 0,5 \frac{\lambda}{n \sin \alpha} = 0,5 \frac{\lambda}{NA_{\text{Objektiv}}} \quad (24)$$

$d \rightarrow$ minimaler Abstand zweier zu unterscheidender Objekte

$\lambda \rightarrow$ Wellenlänge des einfallenden Lichtes

$n \rightarrow$ Brechungsindex des Immersionsmediums

$\alpha \rightarrow$ halber Öffnungswinkel des Objektivs

$NA \rightarrow$ numerische Apertur des Objektivs

verdeutlicht die Abhängigkeit des Auflösungsvermögens von der einfallenden Wellenlänge. Zwar wurde das Abbe-Limit inzwischen durch spezielle optische Verfahren wie beispielsweise der SALM (Spectrally Assigned Localization Microscopy) oder SPDM (Spectral Position Determination Microscopy) überwunden [119]; dennoch ist die Wellenlänge nach wie vor ein wichtiger Faktor

für die Auflösung. Die Wellenlänge eines Elektronenstrahls ist nach Louis de Broglie abhängig vom Impuls und damit von der Geschwindigkeit des Elektrons [120]:

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{m * v} \quad (25)$$

$\lambda \rightarrow$ Wellenlänge

$h \rightarrow$ Planksches Wirkungsquantum

$p \rightarrow$ Impuls

$m \rightarrow$ Masse

$v \rightarrow$ Geschwindigkeit

Die bei Elektronenmikroskopen genutzten Wellenlängen, die das Auflösungsvermögen bestimmen, sind dementsprechend direkt von der Beschleunigungsspannung abhängig. Diese liegt bei modernen Geräten häufig über 100 kV, wodurch extrem kleine Wellenlängen im Pikometerbereich erreicht werden können. Damit sind Hochleistungsgeräte sogar in der Lage, einzelne Atome aufzulösen [121].

Mithilfe dieser Technik gelingt es in relativ kurzer Zeit einen qualitativen Überblick über die wichtigsten Eigenschaften einer Probe, also Form, Größe und Größenverteilung der Partikel zu erlangen. Da die quantitative Auswertung von TEM-Aufnahmen auf der Größenbestimmung einzelner Partikel beruht, ist eine ausreichend große Anzahl an Messungen nötig, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten. Nebeneinander vorliegende Materialien lassen sich im TEM Bild, sofern der Unterschied in der Durchlässigkeit groß genug ist, anhand ihres unterschiedlichen Kontrastes häufig auf den ersten Blick voneinander unterscheiden.

Einen erweiterten Blick ermöglicht eine spektroskopische Methode, die EELS (*electron energy loss spectroscopy*) genannt wird. Diese ermöglicht es, genauere Aussagen über die elementaren Bestandteile einer Probe zu generieren [122]. Dabei wird der Elektronenstrahl, nachdem er die Probe durchlaufen hat, durch einen Energiefilter (*Gatan Imaging Filter*, GIF) geleitet und nach Energien aufgefächert. Die nach Energien aufgefächerten Elektronen werden von einer CCD Kamera als Detektor ortsaufgelöst aufgenommen. Das dabei entstehende Spektrum an Elektronenenergien liefert Rückschlüsse auf die in der Probe enthaltenen Elemente. Der Effekt beruht darauf, dass ein Elektron aus dem Primärstrahl bei einer inelastischen Wechselwirkung, mit einem Atom aus der Probe Energie verliert. Der Energieverlust ist dabei grob in drei Bereiche unterteilt: Der *Zero-loss* Bereich im Bereich von 0-5 eV Energieverlust bildet das Maximum der Kurve, der *Low-loss* Bereich unter 50 eV entsteht hauptsächlich durch Energieverluste bei der Anregung von Plasmonschwingungen in der Probe. Im *High-loss* Bereich, der sich bis etwa 2 keV erstreckt, sind die sehr viel schwächeren Banden von Wechselwirkungen wie Ionisationen zu finden. Diese Banden im Spektrum sind elementspezifisch [123].

Durch die Einführung eines Spaltes in die energiedispersive Ebene des GIF Spektrometers können Elektronen einer bestimmten Energie selektiv detektiert werden. Das zweidimensionale Abbild dieser Elektronen liefert eine Verteilung des untersuchten Elementes in dem untersuchten Probenausschnitt. Die zugrundeliegende Technologie wird als energiegefiltertes TEM (*energy filtered*

TEM, EFTEM) bezeichnet [124]. Um eine Unterscheidung der Bande vom Untergrund, der insbesondere durch Mehrfachstreuungen erzeugt wird, zu ermöglichen, werden insgesamt drei Bilder aufgenommen. Zwei Aufnahmen vor der zu untersuchenden Bande und eine auf dem Intensitätsmaximum. Die mit dieser „*three window technique*“ erzeugten Bilder werden verrechnet und ergeben die gesuchte Verteilung des Zielelementes [125]. Diese können anschließend mit dem zugrundeliegenden „regulären“ TEM Bild überlagert werden und ergeben eine Verteilung eines Elementes innerhalb eines Partikels (siehe Abbildung 82).

Im Unterschied zu den vorhergehenden Messmethoden wird, da die Messung im Hochvakuum durchgeführt wird, die Probe nicht in ihrem Medium untersucht. Stattdessen wird ein Tropfen der Probenlösung auf ein mit einem Kohlefilm beschichtetes Kupfernetz („*Grid*“) aufgebracht und vor der Untersuchung eingetrocknet. Die gemessenen Größen sind somit im Gegensatz zu den vorhergehenden Messmethoden keine hydrodynamischen Durchmesser, sondern beziehen sich auf lösungsmittelfreie Partikel. Bei dieser Prozedur können Artefakte und Unsicherheiten entstehen, die zumeist auf Trocknungseffekte oder die Anordnung der Partikel auf dem *Grid* zurückzuführen sind [126].

Trotz dieser Nachteile ist eine TEM-Messung die zuverlässigste der im Rahmen dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Methoden, um Informationen über die Morphologie von Partikeln zu generieren. Besonders bei kombinierten Partikeln mit unbekannter Zusammensetzung ist eine Untersuchung mit dem TEM sinnvoll, da keine Annahmen über die mittlere Partikeldichte oder die Oberflächenbeschaffenheit der Partikel getroffen werden muss.

4 Material und Methoden

4.1 Eingesetzte Chemikalien

Name	Konzentration /%	Hersteller
Aminopropyltriethoxysilan	99	abcr
Ammoniak	25	Merck
Chlorgoldsäure	99,9	Sigma Aldrich
Chloroplatinsäure	99	Sigma Aldrich
Cetyltrimethylaminbromid	99	Sigma Aldrich
Cyclohexan	99	VWR
Ethanol	99	J T Baker
Eisen(II)chlorid	99	Panreac Applichem
Eisen(III)chlorid	97	Sigma Aldrich
IGEPAL CO 520	--	Sigma Aldrich
Natriumborhydrid	98	Sigma Aldrich
Polyacrylsäure in Wasser	50	Sigma Aldrich
Rhodiumtrichlorid	99	abcr
Standardpartikel Ludox 50	50	Sigma Aldrich
Tetraethylorthosilan	99,9	abcr
Wasser	100	MiliQ
Zitronensäure	99,5	Th Geyer

4.2 Durchflussreaktoren

Die Durchflussreaktoren werden im Rahmen der Arbeit mit FEP-Schläuchen aufgebaut und mit Swagelock Verbindungsstücken verschraubt. Die Maße sind, wo nicht anders vermerkt, 1/8" Außen- und 1/16" Innendurchmesser. Eine Ausnahme bilden die Kapillaren, die direkt aus der HPLC Pumpe in die Mischer gehen. Bei temperierten Synthesen werden, wie in Abbildung 22 gezeigt, vor den Mikromischern zwei gewickelte 1/16" Kapillaren zur Temperierung der Reaktionsmedien eingesetzt, die die Reaktionsströme vor Eintritt in den Mischer vorwärmen.

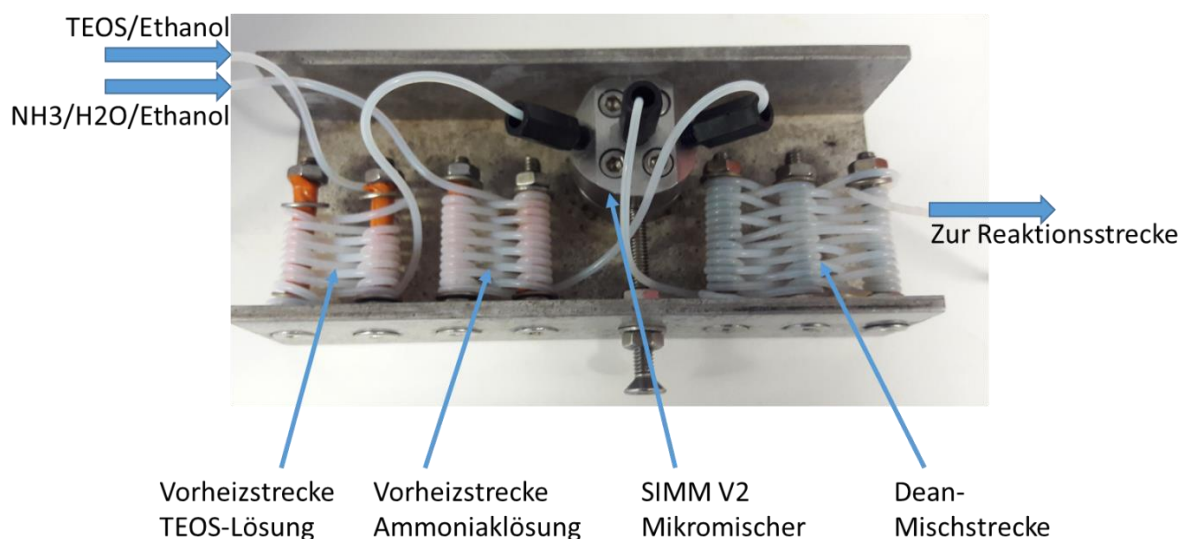


Abbildung 22: SIMM V2 Mischer mit Peripherie. Die beiden gewickelten Kapillare vor dem Mischereintritt sorgen für geringe Temperaturgradienten bei der Mischung, die Kapillare nach dem Mischerausgang sorgt für eine zusätzliche Verwirbelung des gemischten Stromes.

Als Mischelemente werden üblicherweise statische Mischer vom TYP SIMM V2 in Edelstahlausführung verwendet, für bestimmte Anwendungen kamen die Caterpillar 300 Mischer zum Einsatz (siehe Kapitel 3.6.3). Die Förderung der Fluide erfolgt mit HPLC Pumpen der Firma Knauer vom Typ Azura oder Smartline 100. Zur Generierung einer Taylorströmung kann zusätzlich ein Stickstoffstrom aus der Hausleitung über einen Massendurchflussregler (Bronkhorst El-Flow select, Typ: F-200CV; 5ml/min) zugeführt werden.

Die SIMM V2 und CPMM 300 Mischer besitzen ein Innenvolumen von 8 μl bzw 10 μl , woraus sich geringfügige Unterschiede bei den Verweilzeiten der Lösungen im Mischer bei identischer Flussrate ergeben.

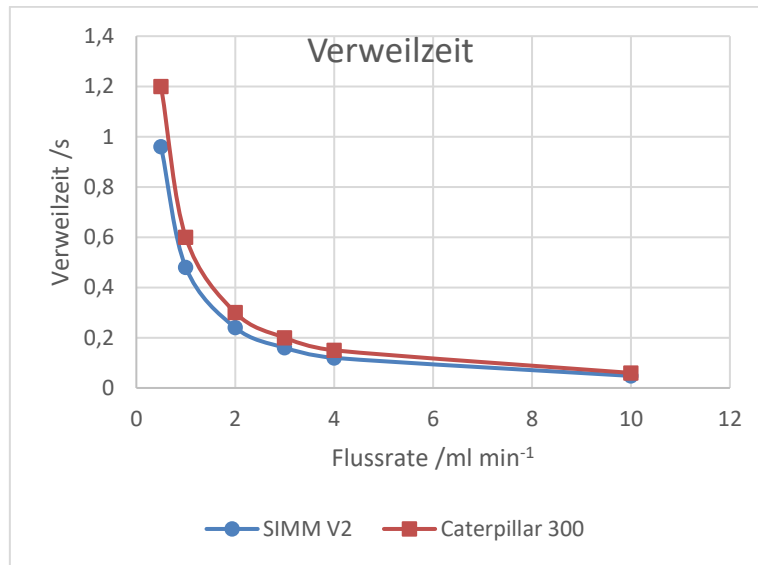


Abbildung 23: Verweilzeit Mikromischer SIMM V2 und Caterpillar 300

Zwischen Mischerausgang und dem Übergang in die Verweilschleife wird eine gewickelte 1/16'' Kapillare zwischengeschaltet (siehe Abbildung 22), die alternierende Drehrichtungen aufweist und somit senkrecht zur Fließrichtung Dean-Wirbel erzeugt (siehe Kapitel 3.6.2 und 3.6.3). Eine solche Dean-Mischstrecke wird auch nach der Zusammenführung zweier Ströme durch ein T-Stück verwendet. Während die Mischstrecke direkt nach einem SIMM oder Caterpillar Mischer nur zur Verbesserung der Mischung bei eventuell auftretenden Pulsationen dient, ist sie nach einem T-Stück die eigentlich mischende Komponente. Die Länge der Kapillare beträgt etwa 20 cm, der Innendurchmesser 1 mm und der Biegeradius (innen) 3 mm. Bei dieser Konstellation wird die kritische Dean-Zahl $De_{krit} = 54$, ab der ein nennenswerter Beitrag zur Durchmischung zu erwarten ist, bei einer Gesamtflussrate von 5,5 ml/min überschritten (siehe Kapitel 3.6.2).

Weiterhin wird eine Durchflussfiltration für die Aufreinigung der Nanopartikel angewendet. Als Filtermodule werden Filtermembranen aus der Pall Cadence Serie verwendet. Getestet werden sowohl die Delta-Membranen mit regenerierter Cellulose als Membranmaterial als auch die auf Polyethersulfon basierenden Omega-Membranen mit einer Porengröße von 1 kDa bis 30 kDa, was einem Porendurchmesser von 1,3 nm bis 4,1 nm entspricht (siehe Kapitel 3.6.5). Da die Radien der synthetisierten Partikel in der Größenordnung von 100 nm vorliegen werden, wo nicht anders erwähnt, die größten Membranen mit 10 kDa beziehungsweise 30 kDa verwendet. Ebenso wird standardmäßig regenerierte Cellulose als Material ausgewählt.

Die Trennmembranen werden in Kassetten eingesetzt, die aus zwei Membranschichten sowie Zwischendichtungen bestehen. Diese Kassetten können sowohl einzeln als auch als Stapel eingesetzt werden; der Gesamtfluss wird dann auf mehrere Membranen aufgeteilt. Die nutzbare Membranfläche beträgt dabei bei einer Einzelkassette 0,017 m², bei dem größten verwendeten Stapel 0,12 m². Die Einzelkassette wird überwiegend für Aufreinigungen mit Rezyklieren des Retentatstroms eingesetzt, während die Membranstapel als *Single-Pass*-Filter verwendet wird (siehe Kapitel 3.6.5).

Für nicht wässrige Systeme, wie in der klassischen Stöber-Synthese üblich, wird der Reaktionslösung vor der Filtration Wasser in einem Überschuss von mindestens 2:1 zugegeben und anschließend über die Membran eingeeengt. Im *Single-Pass* werden dabei die Flüsse so eingestellt, dass >90 % des Gesamtstroms (Reaktorausgang und Wasser) über die Membran abgezogen werden. In rezyklierenden Systemen wird die Gesamtmenge auf 10 % des Ursprungsvolumens konzentriert und anschließend wieder mit Wasser verdünnt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, um eine Aufreinigung von >99 % zu erreichen; anschließend wird die gewaschene Vorlage auf 10 % des Ursprungsvolumens eingeeengt.

Die Durchlässigkeit des Membranmaterials für das Lösungsmittel kann dabei über den NWP 20 (*normalized water permeability, 20 °C*) Wert bestimmt werden. Dieser bezeichnet ein standardisiertes Verfahren, um Rückschlüsse auf eine eventuelle Degradierung des Membranmaterials ziehen zu können. Dazu wird ein definierter Volumenstrom, angelegt. Anschließend wird der Druck am Retentat Ausgang schrittweise erhöht und die Veränderungen im Splitverhältnis zwischen Permeat und Retentat protokolliert. Der maßgebliche Druck dabei ist der Transmembrandruck (*trans membrane pressure, TMP*), also der mittlere Druck über die gesamte Membranfläche, der sich wie folgend berechnet:

$$TMP = \left(\frac{p_{Feed} + p_{Retentat}}{2} \right) - p_{Permeat} \quad (26)$$

Über den Transmembrandruck lässt sich die Permeabilität (*water permeability, WP*) und über einen Korrekturfaktor (*temperature correction factor, TCF*) die normalisierte Wasserpermeabilität bei 20 °C (NWP20) der Membran berechnen [109]:

$$NWP\ 20 = \frac{\dot{V}_{Permeat}}{TMP} * TCF_{20^{\circ}C} \quad (27)$$

Der Korrekturfaktor lässt sich für Temperaturen bis 50 °C der folgenden Tabelle entnehmen:

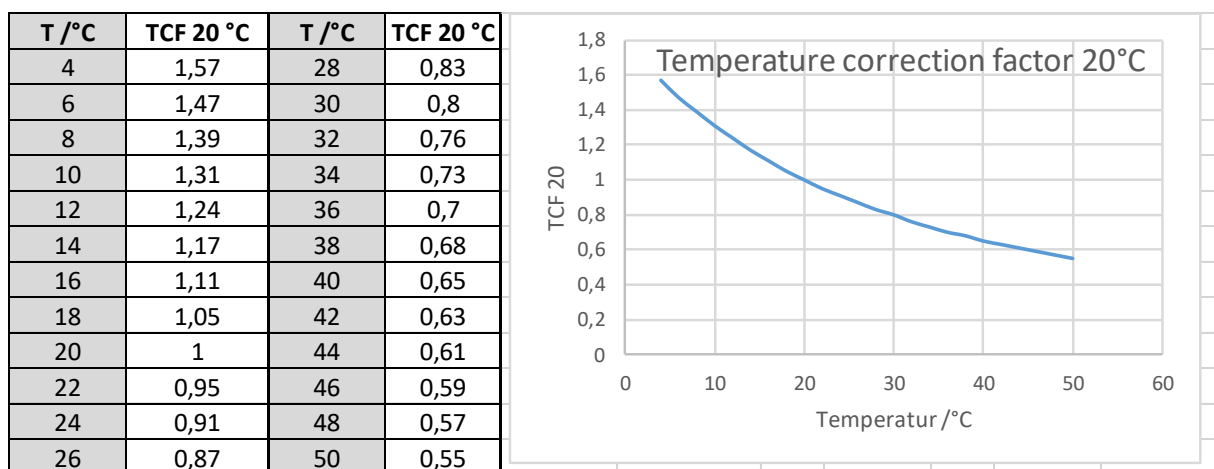


Abbildung 24: Verlauf des Korrekturfaktors für die normalisierte Wasserpermeabilität bei 20 °C [109].

Der NWP 20 Wert reagiert sensitiv auf partielle Verstopfung der Membranfläche und kann daher nach jeder Benutzung beziehungsweise Reinigung herangezogen werden, um zu überprüfen, ob Poren zugesetzt wurden oder die Membran uneingeschränkt weiterverwendet werden kann. Der Wert wird bei verschiedenen Drücken aufgenommen; die daraus resultierende Kurve flacht mit größerem Durchflusswiderstand durch die Membran deutlich ab. Diese Kurve wird vor und nach jedem Einsatz einer Membran aufgenommen, um Verstopfungen frühzeitig zu erkennen. Im Falle einer Verstopfung wird die Membran bei geschlossenem Permeatstrom durchspült. Dabei wird der Druck in langen Pulsen durch das Absperrventil am Retentatausgang periodisch aufgebaut und schlagartig wieder abgelassen, um die Partikelschicht auf der Membran abzutragen.

4.3 Analytik

4.3.1 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Die Aufzeichnung der TEM Bilder wird an einem TEM Libra 120 bei einer Beschleunigungsspannung von 120 kV sowie einem Kathodenstrom von 2,8 - 3,2 A durchgeführt. Der Emissionsstrom beträgt dabei zwischen 1 μ A und 4 μ A.

Die Probenvorbereitung erfolgt auf einem Kohlenstofffilm, der von einem feinen Kupfernetz (*grid*) stabilisiert wird. Dabei werden die Trägergrids mithilfe einer Pinzette für 5 Sekunden in die zu untersuchende Lösung eingetaucht und anschließend auf ein Filterpapier gelegt. Hierbei wird der größte Teil der Flüssigkeit aufgesaugt, lediglich ein dünner Film bleibt auf dem *Grid* zurück. Die so vorbereitete Probe wird, von einer Petrischale abgedeckt, an der Luft getrocknet; je nach Lösungsmittel dauert dieser Vorgang zwischen 30 Minuten und mehreren Stunden. Zur Beschleunigung kann die Probe in einem Exsikkator unter Vakuum getrocknet werden. Die Proben werden ohne weitere Vorbereitung in die Halterung des TEM übertragen und anschließend untersucht.

Die Auswertung der Daten erfolgt halbautomatisch über ein ImageJ Skript, das eine Verteilung der Partikeldurchmesser ermittelt und ausgibt. Dazu wird zunächst die zu untersuchende Bilddatei im .dm4 Format in ImageJ geladen. Das Bild kann mit verschiedenen Filtern in seiner Schärfe und Kontrastwirkung optimiert werden. Zunächst wird ein Medianfilter (2x2 bis 5x5 Pixel) über das Bild gelegt, um störende Einzelpixel zu entfernen. Anschließend erhöht eine Funktion den Kontrast, indem der Minimalwert der Helligkeit auf die niedrigste, der Maximalwert auf die höchste tatsächlich im Bild vorkommende Helligkeit eingestellt werden. Anschließend wird das Bild mithilfe eines Schwellenwertes in ein Schwarz-Weiß-Bild umgewandelt. Die Wahl des Schwellenwertes ist dabei der größte nutzerabhängige Faktor bei der Auswertung, da er die auf dem Bild pro Partikel bedeckte Fläche und damit die daraus berechnete Partikelgröße beeinflusst. Generell wird bei der Festlegung zunächst das im Programm vorgegebene „isometrische“ Verfahren zur Wertfindung verwendet und gegebenenfalls (etwa bei nicht vollständig erfassten Partikeln) angepasst.

Anschließend können bei der Auswertung weitere Kriterien vergeben werden. Zum einen kann ein Korridor von erwarteten Größen eingegeben werden, entdeckte „Partikel“, die aus dem Rahmen fallen (etwa durch Rauschen oder Verschmutzung erzeugte Pixelgruppen, die unter den Schwellenwert fallen) können so von der Auswertung ausgeschlossen werden. Zum anderen kann ein Wert zur Kreisförmigkeit der entdeckten Partikel definiert werden. Dieser wird errechnet aus Umfang und Durchmesser der Partikel nach

$$F = \pi * \frac{D}{U} \quad (28)$$

$F \rightarrow$ Formfaktor

$D \rightarrow$ Partikeldurchmesser

$U \rightarrow$ Partikelumfang

und kann daraus folgend zwischen 0 und 1 liegen. Ein Formfaktor $F=1$ beschreibt einen perfekt runden Kreis. Je kleiner der Wert wird, desto größer sind die Unregelmäßigkeiten an der Außen-
grenze. Diese erhöhen den Umfang der Form stärker als den Durchmesser und führen daher zu kleineren Werten für F . Ein typischer Grenzwert ist hier 0,8, was auch leicht verformte Partikel mit einschließt (siehe Abbildung 25). Bei einem Wert von $F>0,9$ werden nur sehr runde Partikel akzeptiert, ein Wert von $F<0,5$ akzeptiert annähernd alle Partikelformen; dementsprechend werden allerdings auch Agglomerate oder Verschmutzungen in die Auswertung mit aufgenommen.

Die resultierenden Listen von Partikelgrößen werden über alle brauchbaren Bilder einer bestimmten Probe gesammelt, eine Gewichtung findet nicht statt. Der resultierende Mittelwert ist ein Zahlenmittel über alle erfassten Partikel. Während die Methode in den einzelnen Bildern zuverlässige Werte ausgibt, ist der Rückschluss auf die Gesamtprobe einem Auswahlfehler unterworfen. Je nach Auswahl der konkret ausgewerteten Bilder kann das Ergebnis variieren. Um den Einfluss der Auswahl gering zu halten, wird die Mindestzahl der untersuchten Partikel für eine gültige Messung mit 100 angenommen und mindestens drei unterschiedliche Bilder ausgewertet. Für die meisten Messungen werden >1000 Partikel in den Mittelwert einbezogen.

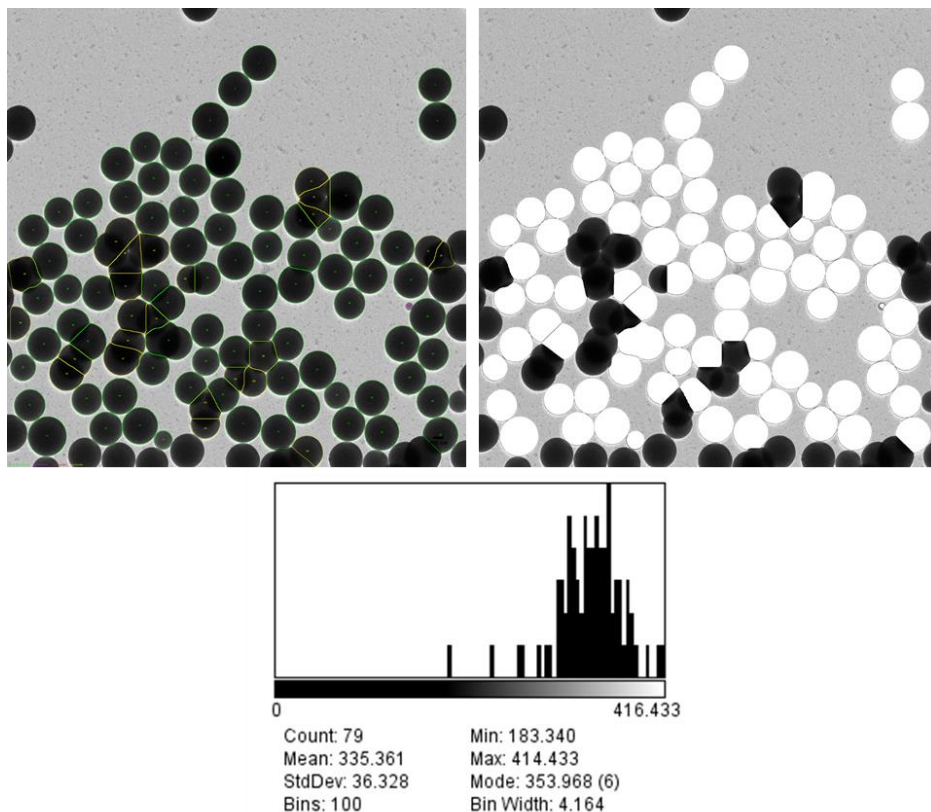


Abbildung 25: Prozessierung eines TEM Bildes in ImageJ. Links: Nach der Auswahl des s/w Grenzwertes erkannte und markierte Partikel. Grün: erfüllt alle Angaben. Gelb: Kriterium der "Rundheit" nicht erfüllt. Rechts: Akzeptierte Partikel werden ausgeschnitten. Unten: Verteilung der Partikeldurchmesser

Die Auswertung von Hohlschalenpartikeln wird von Hand durchgeführt, da die Automatisierung hier sehr anfällig für Fehler ist. Von einem Bild werden von allen abgebildeten Partikel nacheinander der Durchmesser sowie die Dicke der Schale aufgenommen. Daraus werden anschließend die Summe der Schalen und die Summe der Hohlräume bestimmt, woraus die Dichte des Gesamtmaterials berechnet wird.

Für eine EELS Messung (*electron energy loss spectroscopy*, siehe Kapitel 3.7.3) wird die zu untersuchende Probe analog zu einer regulären TEM Messung präpariert und in das Probenhaltersystem im TEM eingebracht. Daraufhin wird eine möglichst dicht von den zu untersuchenden Partikeln besiedelte Stelle auf dem *Grid* gesucht. Anschließend wird die Intensität möglichst niedrig gestellt und im Auswertungsprogramm auf EELS umgeschaltet, worauf im SPECmag das Nullspektrum erscheint. Nach dem Setzen des *Zero Loss Peak* kann aus der Elementtabelle das zu untersuchende Element mit seinen charakteristischen Energieverlustlinien ausgewählt werden. Der sinnvoll beobachtbare Bereich liegt zwischen 200 eV und 1500 eV, als Beispiel liegt Eisen mit einem Energieverlust von 728 eV gut in diesem Bereich.

Für eine EFTEM (siehe Kapitel 3.7.3) Aufnahme wird zunächst der Blendenschlitz auf die Breite des zu untersuchenden Peaks eingestellt. Anschließend wird im regulären Modus (ESI) ein Bildausschnitt gesucht und fokussiert. Mit der Einstellung auf den spezifischen Elektronenenergieverlust werden anschließend drei Bilder aufgenommen, die so miteinander verrechnet werden, dass in der Helligkeitsverteilung nur das eingestellte Element übrigbleibt. Dieses Bild wird daraufhin mit der ESI Aufnahme desselben Bildausschnitts überlagert, um eine zweidimensionale Auflösung der Elementverteilung zu erreichen.

4.3.2 Scheibenzentrifuge (differential centrifugal sedimentation DCS)

Die Scheibenzentrifugmessungen wurden in dieser Arbeit an einer CPS DC24000 UHR der Firma CPS Instruments Europe durchgeführt. Die Parameter der Analytik (siehe Kapitel 3.7.2) sind, wo nicht anders vermerkt, wie folgend: Die Rotationsgeschwindigkeit wird auf 20000 U/min eingestellt. Als Gradientenlösung werden 16 ml einer Glukoselösung verwendet, deren Konzentration in zehn Schritten (1,6 % pro Schritt) von außen nach innen von 24 % Glukose ($\rho = 1.10 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$) auf 8 % Glukose ($\rho = 1.03 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$) aufgebaut wird. Die Kalibration wird mit 255 nm Silikapartikeln (Standardpartikel HS0025-20, BS-Partikel GmbH) durchgeführt; die Probenmenge beträgt 100 μl . Nach Erscheinen des Hauptpeaks werden je nach erwarteter Größenverteilung noch 15-60 min auf eventuell folgende, kleinere Fraktionen gewartet.

Die Auswertung des Datensatzes erfolgt in Origin. Dabei wird zunächst ein Datensatz ausgewählt; die Scheibenzentrifuge bietet volumen-, oberflächen- und zahlengewichtete Datensätze an. Üblicherweise wird der volumengewichtete Satz herangezogen. In dem Datensatz wird jeder Peak mit einer automatischen Funktion als Gaußkurve angenähert und daraus sowohl der Mittelwert als auch die Verteilungsbreite bestimmt. Fehler entstehen dabei insbesondere durch die Asymmetrie der gemessenen Peaks.

4.3.3 Dynamische Lichtstreuung

Die DLS Messungen werden an einem Nanoflex-Gerät der Firma Microtrac durchgeführt, das eine Messung im 180°-Winkel durchführt. Dabei wurde als Standardprozedur fünf konsekutive Messungen mit einer Messdauer von je 45 Sekunden eingestellt.



Abbildung 26: Nanoflex der Firma Microtrac [127]

Das Gerät gibt drei verschiedene Mittelwerte aus, die als MV, MN und MA bezeichnet werden. MV beschreibt den Mittelwert aus der Volumenverteilung, die der Massenverteilung entspricht. Dieser Wert ist stark nach den größeren Partikeln in der Verteilung gewichtet. MN bezeichnet den mittleren Durchmesser nach der Partikelzahlverteilung, hier werden kleine Partikel stärker gewichtet. MA ist der mittlere Partikeldurchmesser bezogen auf die Oberflächenverteilung. Diese ist weniger verbreitet als Volumen- oder Anzahlgemittelte Werte, hat jedoch den Vorteil, dass sie sowohl sehr große als auch sehr kleine Partikelpopulationen weniger stark gewichtet als die vorher genannten Mittelwerte. Mathematisch stellen sich die Verteilungen wie folgend dar [128]:

$$MV = \frac{\sum V_i d_i}{\sum V_i} \quad (29)$$

$$MN = \frac{\sum \frac{V_i}{d_i^2}}{\sum \frac{V_i}{d_i^3}} \quad (30)$$

$$MA = \frac{\sum V_i}{\sum \frac{V_i}{d_i}} \quad (31)$$

V_i = Volumenanteil der jeweiligen Partikelfraktion
 d_i = Durchmesser einer Partikelfraktion

Für einige Experimente werden außerdem Messungen in dem von Peter Höbel entwickelten und patentierten *flowDLS* System durchgeführt (siehe Abbildung 27). Der Vorteil dieses Systems ist,

dass Proben direkt im Durchfluss untersucht werden können und somit in einer laufenden Synthese erste Aussagen über die produzierten Partikel getroffen werden können. Die Messung erfolgt hier im 90°-Winkel bei einer Messfrequenz von 25 Messungen pro Minute [106].

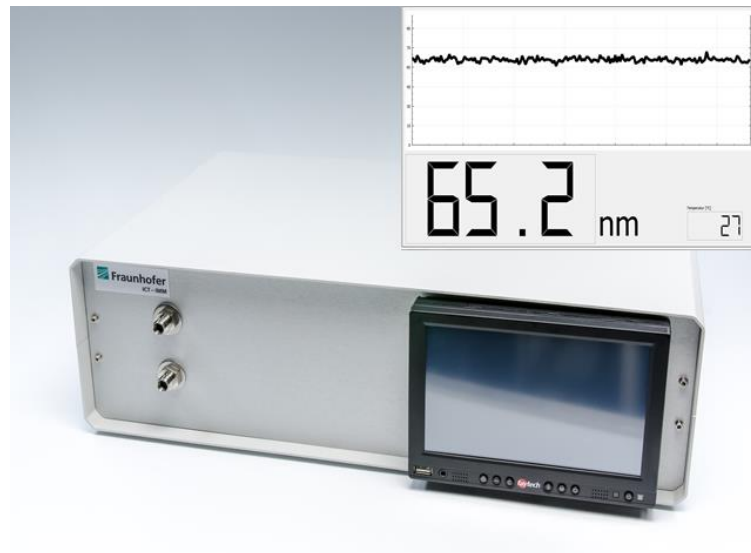


Abbildung 27: Flow DLS Gerät. links am Gerät: Ein- und Auslass des Probenstromes. Rechts oben: Zeitlicher Verlauf einer beispielhaften Messung von Silikapartikeln.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Silikananopartikel in Durchflusssynthese

Die Silikananopartikel in dieser Arbeit werden vornehmlich mithilfe von Durchflusssystemen synthetisiert. Dabei wird eine alkoholische Precursurlösung über einen Mikromischer mit einer ebenfalls alkoholischen Lösung zusammengeführt, die ein alkalisches Agens, üblicherweise Ammoniak, enthält. Die Stöber-Reaktion läuft anschließend in einer Verweilstrecke ab. Um eine gleichförmige Temperaturverteilung zu gewährleisten, werden die Verweilstrecke und der Mischer in einem Wasserbad mit Thermostat versenkt. Die Temperatur wird dabei auf einen Wert zwischen 25 °C und 70 °C eingestellt.

Als Freiheitsgrade stehen in der Stöber-Reaktion die Konzentrationen von Precursor und Base zur Verfügung. Variiert werden können überdies die Art des Precursors und der Base, die Temperatur, die Verweilzeit, der Durchmesser der Verweilschleife, ebenso wie die Flussrate und die Flussgeschwindigkeit der Medien. Eine weitere Variation der Reaktion lässt sich durch die Einführung eines Gastroms erreichen. Hierbei wird ein sogenannter Taylorfluss (siehe Kapitel 3.6.2) erzeugt, bei dem intermittierend Flüssigkeit und Gas durch die Verweilschleife strömen[129].

In der Literatur ist die Auswirkung vieler Parameter auf die Stöber-Reaktion bereits vielfältig dokumentiert, sowohl was die klassische Batch-Synthese [44, 130–132] als auch die Synthese im Mikroreaktor [59, 133–135] betrifft. Die durchgeführten Versuche, bei denen Standardsilikapartikel hergestellt werden, dienen vor allem dazu, Erkenntnisse über das betriebene Reaktorsystem zu erhalten und weniger dazu, die grundsätzlichen Reaktionsabläufe zu untersuchen. So konnte gezeigt werden, dass bei gleicher Reaktandenzusammensetzung die finale Partikelgröße der Partikel bei einer Präparation im Batch von der Größe bei einer Durchflusssynthese abweicht.

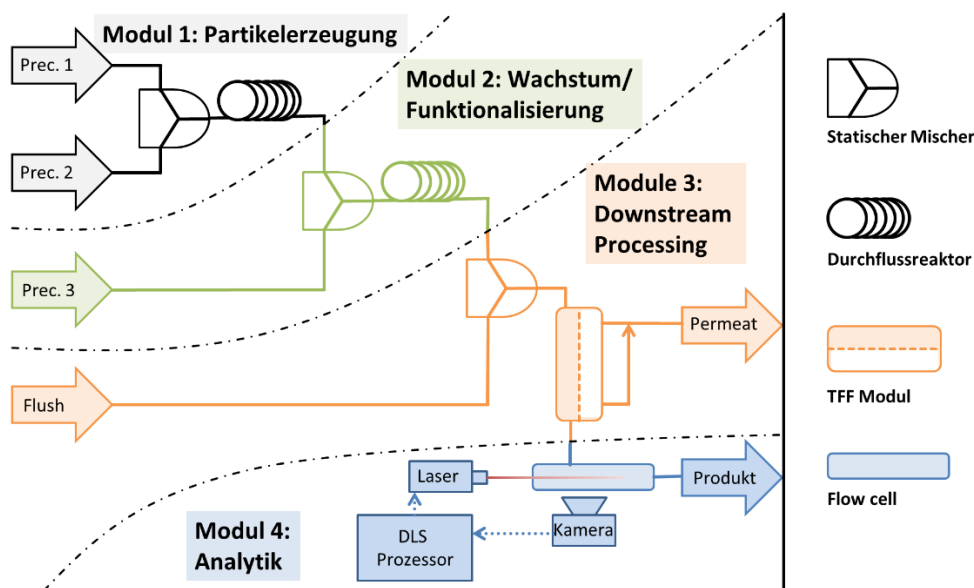


Abbildung 28: Schematischer Aufbau einer modularen Anlage mit Partikelsynthese, Funktionalisierung, Aufreinigung via TFF und anschließender Analytik im Durchfluss.

Die verwendeten Durchflussreaktoren für die Nanopartikelsynthese sind in einem modularen System aufgebaut (Abbildung 28). Dabei können je nach Bedarf der eigentlichen Partikelsynthese eine zweite Stufe, etwa für eine Funktionalisierung, sowie ein Aufreinigungs- und Analytikmodul angehängt werden.

5.1.1 Realisierung Produktionsanlage

Die in dieser Arbeit aufgebaute Versuchsanlage ist als modulare Plattform zur Synthese unterschiedlicher Partikelarten mit anschließender *in-line*-Aufreinigung und Analytik konzipiert. Verwirklicht wurde sie im Rahmen des Nanostream Projektes des Landes Rheinland-Pfalz.

Aufgebaut ist die Anlage in einem Minitec-Rahmen, in dem alle Module untergebracht sind (Abbildung 29). Die Reaktion der Precursormaterialien zu Silikananopartikel findet üblicherweise in dem Heizbad im linken Regal statt. Darunter befindet sich ein Ultraschallgerät für besondere Reaktionsbedingungen oder zur Vor- und Nachbereitung bestimmter Proben.

Das Regal in der Mitte trägt die Fluidik des Aufbaus. Hier sind im oberen Teil die Probenvorlagen sowie die Pumpen und Ventile der Anlage untergebracht. Der mittlere Teil beinhaltet eine alternative Synthesestufe für Vesikelstrukturen; hier können Polymersome, Liposome oder Niosome synthetisiert werden. Da in dieser Arbeit der Fokus auf Silikaten liegt, wird auf diese Stufe an dieser Stelle nicht weiter eingegangen; Ergebnisse der Untersuchungen finden sich in einer Veröffentlichung von 2019 [105].

Das rechte Regal beherbergt eine PCS 7 Steuerungseinheit, die sämtliche Messungen und Stellgrößen der Anlage aufzeichnet sowie die beteiligten Ventile und Pumpen steuert. Die Dimensionierung der Steuereinheit lässt es dabei prinzipiell zu, die Anlage noch um weitere Optionen zu erweitern. Außerhalb des Abzuges ist außerdem die Anzeige der PCS 7 zu sehen, die das Anlagenfließbild sowie alle Mess- und Regelstellen kontrolliert. Unterhalb der PCS 7 sind zwei Durchflusslichtstreugeräte, die vor und nach der Aufreinigung in den Strom integriert werden können (Abbildung 30).

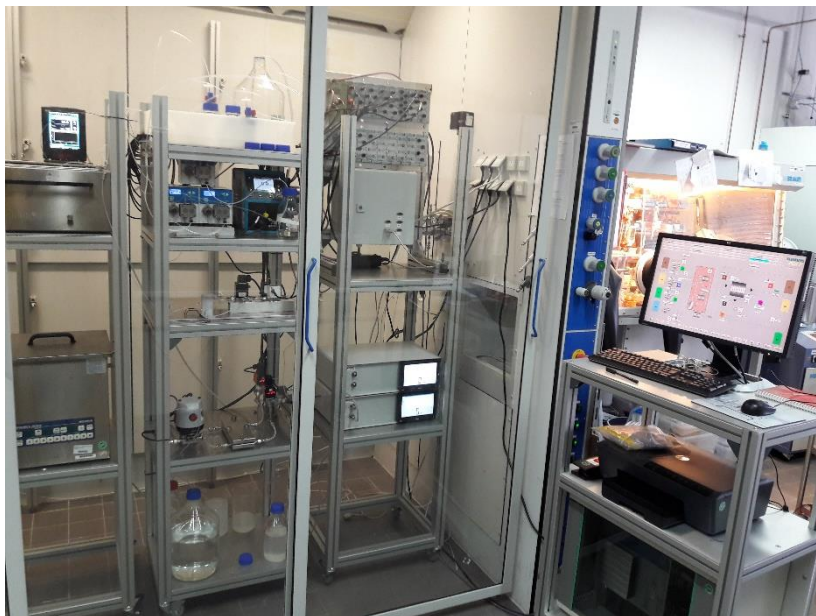


Abbildung 29: Aufbau Nanostream. Links (v.o.): Synthesemöglichkeiten im Wärmebad oder Ultraschallbad; Mitte (v.o.): Vorrat Reaktionslösungen, Pumpen, Mischer und Reaktionsstrecken für unbeheizte Synthesen, TFF Aufreinigung, Produkt und Waschwasser Gefäße; Rechts (v.o.): Schaltkasten für die Prozesssteuerung, Analytik durch zwei flowDLS Geräte



Abbildung 30: Detailansicht der flowDLS Analysengeräte. Oben: vor Filtration; unten: nach Filtration für das finale Produkt.

Im mittleren Regal der Anlage steht eine TFF Durchflussfiltration, die mit verschiedenen Modulen bestückt werden kann (siehe Kapitel 5.1.2, Abbildung 31). Die Module unterscheiden sich in ihren Membranflächen und mittleren Porendurchmessern. Der Ausgang des Retentatstromes wird durch einen Durchflusssensor überwacht und mithilfe eines Motorventils auf den gewünschten Wert geregelt. Der für die Aufreinigung vorgesehene Abschnitt ist drucküberwacht; bei einer Überschreitung des zulässigen Überdruckes wird der Reaktionsstrom direkt in das Waschlösungsgefäß gleitet.

5.1.2 Aufreinigung via Tangentialflussfiltration

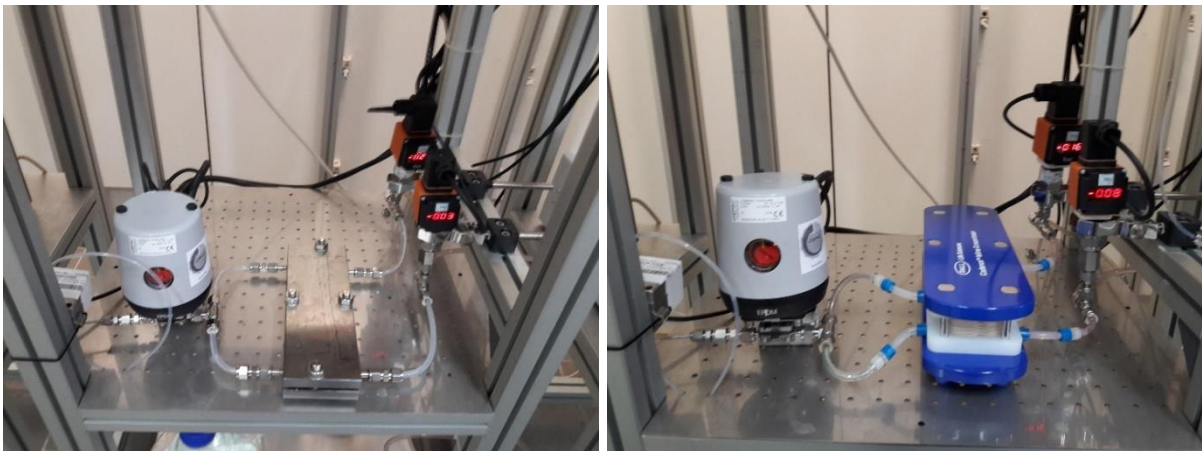


Abbildung 31 (links): TFF Modul mit Durchflussmesser Permeat (am Rahmen befestigt) Regelventil, 0,02 m² Membranstapel sowie Drucküberwachung von Eingangs- und Retentatstrom.

Abbildung 32 (rechts): TFF Modul mit 0,12 m² Membranstapel

Für die Aufreinigung des Produktstromes wurde eine TFF als kontinuierliche Methode zur Abtrennung von Precursorresten, organischen Lösungsmitteln und weiteren Eduktresten etabliert. Die dazu verwendeten Membranen unterscheiden sich insbesondere in ihren Cut-off Werten. Diese spielen bei der Abtrennung eine grundsätzliche Rolle, da der für den Durchfluss durch die Membran erforderliche Druck maßgeblich von der Porengröße abhängt. Des Weiteren lässt sich bei einer gegebenen Porengröße und Membranfläche der Durchfluss auch unter Erhöhung des angelegten Druckes nicht beliebig vergrößern. Zum einen ist der Druck durch die mechanische Stabilität der Membrankassette absolut begrenzt, zum anderen ergibt sich – trägt man bei einem bestimmten Gesamtfluss den Anteil des Permeatstroms am eingesetzten Feedstrom gegen den angelegten Transmembrandruck auf – eine Sättigung des erreichbaren Durchsatzes (siehe Abbildung 33). Bei einem Durchfluss von 30 ml/min einer wässrigen Silikananopartikellösung (Ludox TM50) ergibt sich für die 10 kDa Membran eine maximale Abtrennleistung von 59% des Gesamtstroms, während sich über die 30 kDa Membran bis zu 69 % des Gesamtstromes als Permeat abziehen lassen (siehe Abbildung 34).

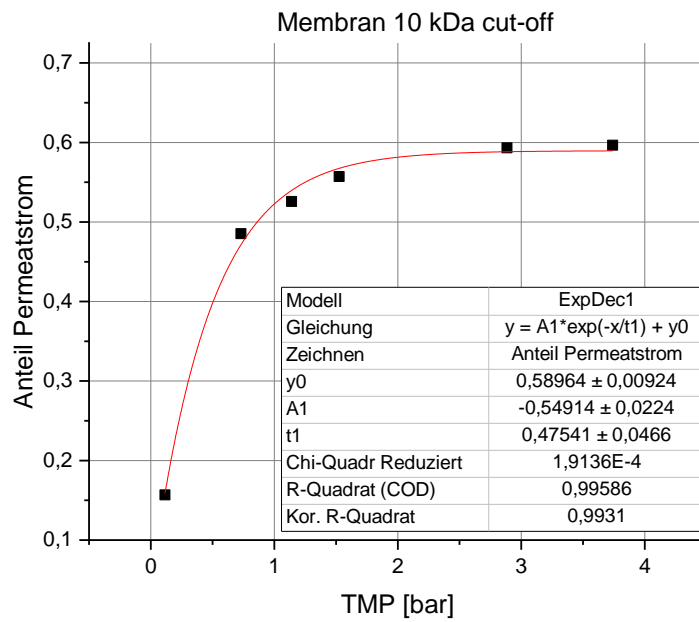


Abbildung 33: Verlauf der Abtrennleistung mit dem Transmembrandruck über eine 10 kDa Membran (regenerierte Cellulose).

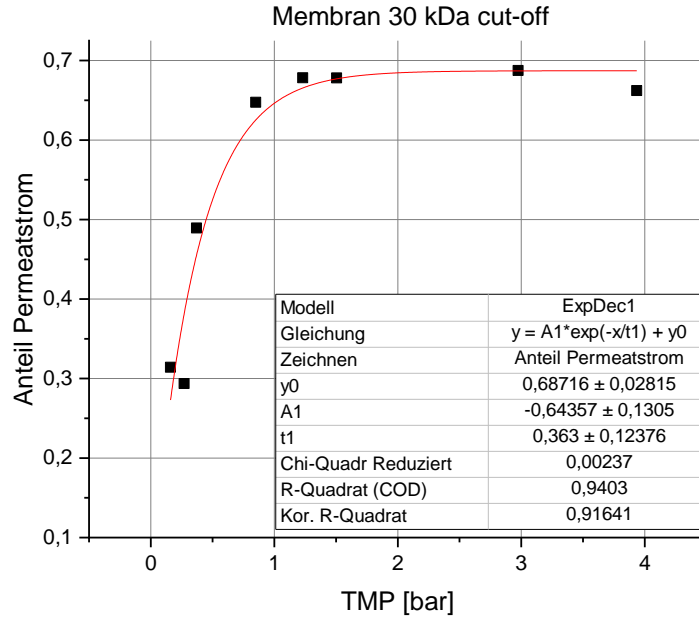


Abbildung 34: Verlauf der Abtrennleistung mit dem Transmembrandruck über eine 30 kDa Membran (regenerierte Cellulose).

Weitere Unterschiede ergeben sich bei der Resistenz gegen *fouling*, also dem graduellen Zusetzen der Membran bis hin zur vollständigen Undurchlässigkeit. Um die Leistungsfähigkeit der Membran zu beurteilen, wird eine NWP20 Kurve (siehe Kapitel 3.6.5) von der neuen Membran aufgenommen und nach jedem Einsatz samt anschließendem Spülvorgang mit der ursprünglichen Leistung verglichen. Der Abgleich der Druck-Permeat-Kurven zeigt, dass bei rezyklierender Filtration mit Silika Standardpartikeln vom Typ Ludox TM 50 zunächst keine Verschlechterung der Filtrationsleistung zu erkennen ist (siehe Abbildung 35).

Bei Langzeittests zeigten die unterschiedlichen Porengrößen jedoch ein abweichendes Verhalten (siehe Abbildung 37). Die 30 kDa Membran wies bei einer hohen Beladung von etwa 10 % Silikagehalt eine über die Zeit nachlassende Leistungsfähigkeit auf. Dieses Verhalten ließ sich durch den Verlauf des Gegendruckes am Eingang sowie am Retentat Ausgang des Filtrationsmoduls ablesen. Bei der Membran mit 30 kDa Cut-off zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Drücke bereits in den ersten Stunden, während sich der Druck bei der zum Vergleich eingesetzten 10 kDa Membran auch über 24 Stunden nicht wesentlich veränderte.

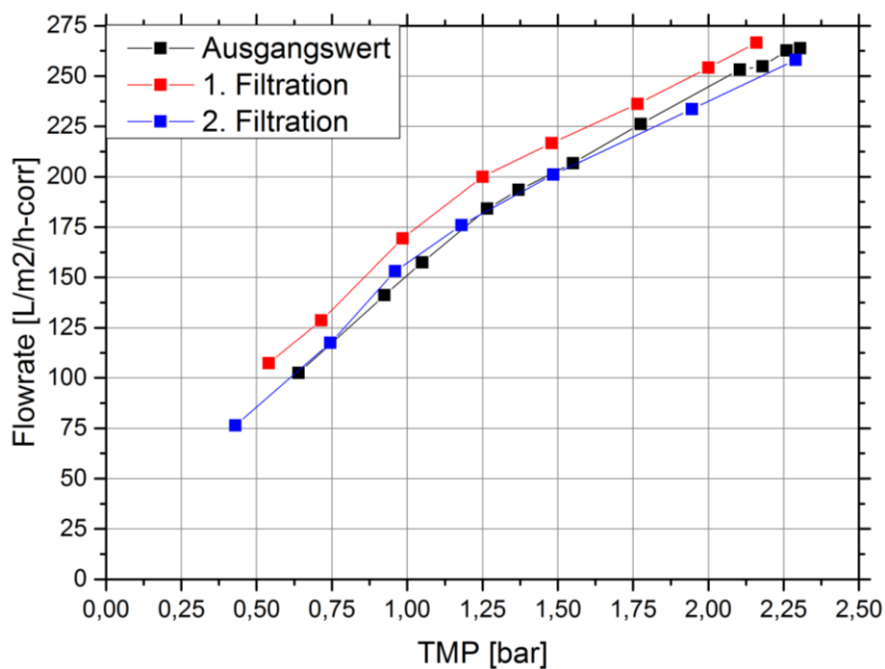


Abbildung 35: NWP 20 Messungen der 30 kDa Membran vor und nach der Filtration von Silikananopartikeln vom Typ Ludox 50.

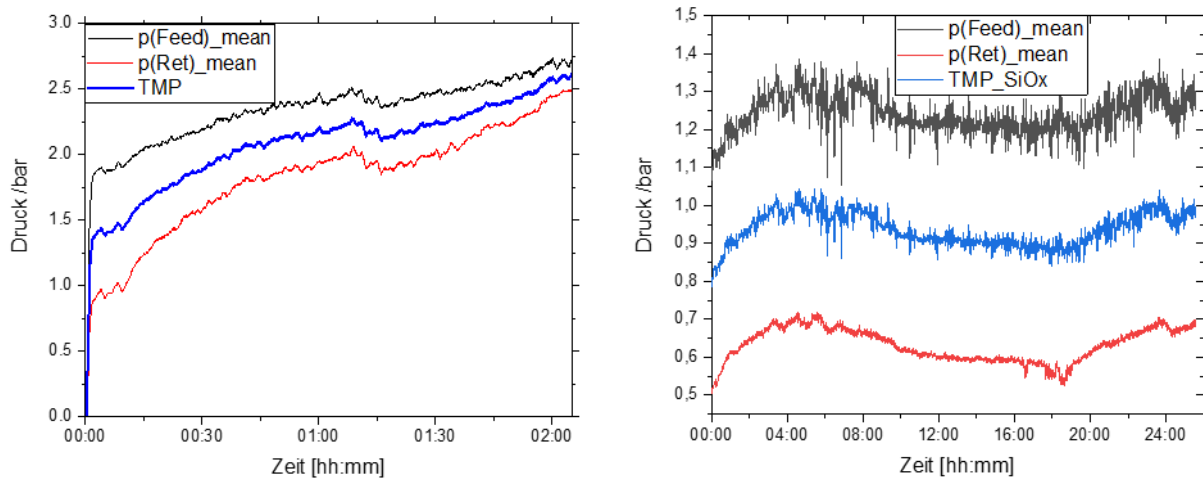


Abbildung 36: Druckverlauf über die Zeit bei vollem Rezykliren von Permeat und Retentatstrom. Links: 30 kDa Membran Rechts: 10 kDa Membran.

Ein nach dem 24 Stunden-Test durchgeführter NWP20 Test zeigte bei dieser ebenfalls keine Beeinträchtigung der Membranperformance. Als schädlicher für die Leistungsfähigkeit der Membran erwies sich die Filtration von Reaktionslösung direkt aus dem Reaktor. Von den darin enthaltenen Syntheseprodukten ist vermutlich die Restkonzentration an nicht abreagierten Precursor für die Leistungsminderung verantwortlich, da dieser in die Poren eindringen und sich dort zersetzen kann. Nichtsdestotrotz zeigte die Membran auch nach mehrstündigem Einsatz in direktem Kontakt mit dem Strom aus dem Reaktorausgang noch etwa 90% ihrer ursprünglichen Performance und kann somit als für die Anwendung geeignet angesehen werden.

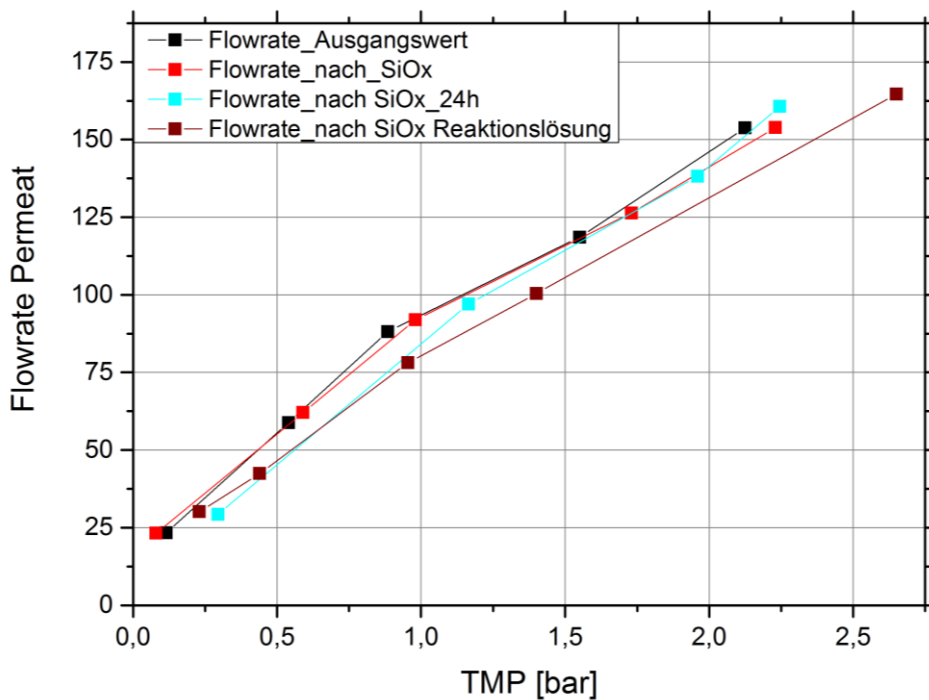


Abbildung 37: NWP 20 Messungen der 10 kDa Membran nach Langzeittest und Verwendung direkt am Reaktorausgang.

Einschränkend für den Einsatz der TFF Membranen ist die mechanische Stabilität der Kassetten, die den TMP auf 4 bar begrenzt. Durch diese Einschränkung sowie die schlechte Permeabilität von organischen Lösungsmitteln ist vor der Abtrennung eine Verdünnung des aufzureinigenden Stroms mit Wasser nötig. Bei unverdünnten ethanolischen Lösungen lassen sich beim Maximaldruck von 4 bar nur wenige Milliliter Permeat pro Minute abtrennen. Der daraus resultierende geringe Durchsatz macht die TFF mit den getesteten Membranen für Anwendungen mit reinem Lösungsmittel uninteressant.

5.1.3 Synthese von Nanopartikeln mit Oberflächenmodifikation im Durchfluss

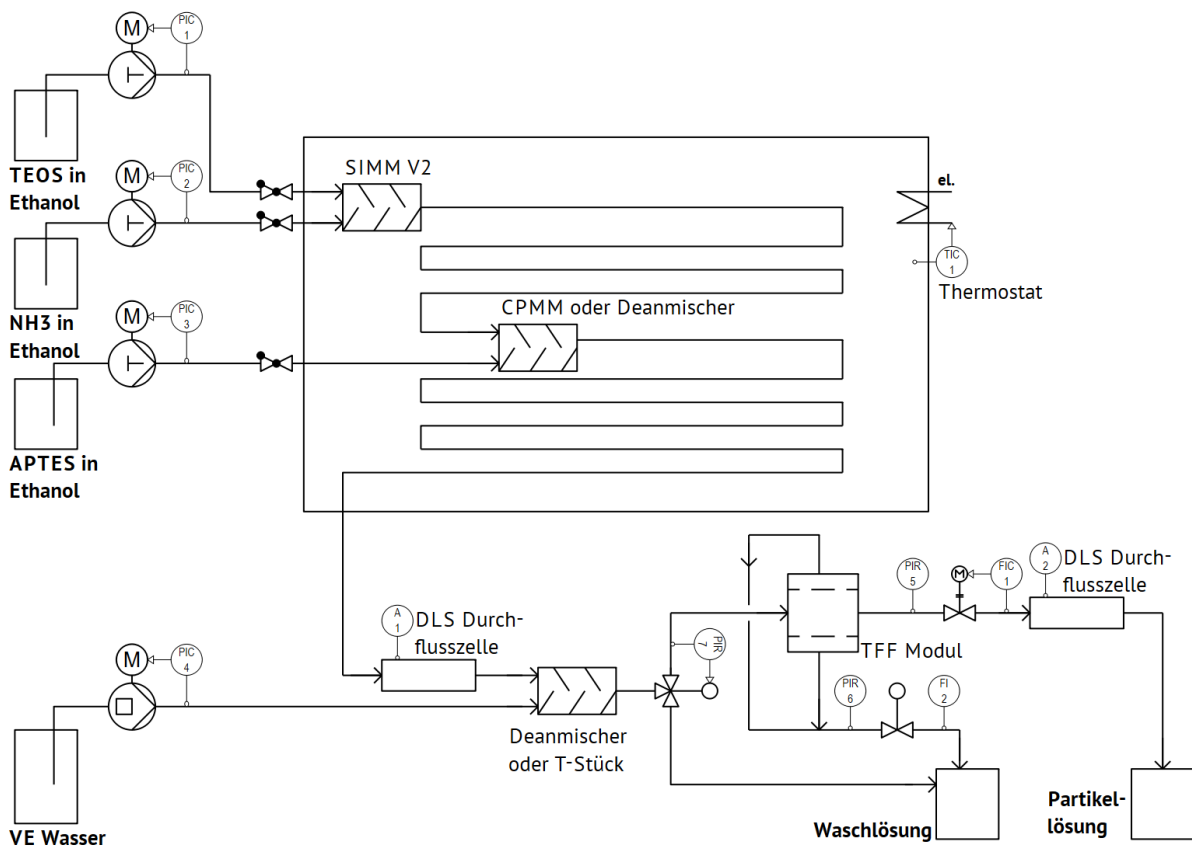


Abbildung 38: Fließbild der Anlage zur Synthese von oberflächenmodifizierten Silika Nanopartikeln

In einer vollkontinuierlichen, dreistufigen Synthese werden im Durchfluss Silika-Metall Hybridpartikel hergestellt (siehe Abbildung 38). In der ersten Stufe werden die Silikabasispartikel synthetisiert, deren Oberfläche in der zweiten Stufe funktionalisiert wird. Darauf folgend wird die Reaktionslösung verdünnt und über eine TFF wieder aufkonzentriert, was einem Waschschrift im Kreuzstrom entspricht. Zuletzt wird der gewaschene Reaktionsstrom mit einer vorbereiteten Lösung aus Edelmetallpartikeln umgesetzt. Die kombinierten Partikel weisen gegenüber freien Edelmetallnanopartikeln Vorteile auf: Während die Metalle einen großen Teil ihrer ursprünglichen Oberfläche behalten, können sie durch die schwereren Trägerpartikel aus einer Dispersion abzentrifugiert werden. Dadurch können sie als quasi-homogene Katalysatoren eingesetzt werden, sind aber

durch die anschließende Abtrennung mehrfach verwendbar. Des Weiteren ist zu erwarten, dass die Agglomeration der Metallpartikel durch die feste Anbindung an der Oberfläche des Trägermaterials reduziert wird. Dadurch bleibt die große Oberfläche der Metallnanopartikel erhalten.

Bei der Silikananopartikelsynthese wird untersucht, wie sich die Durchflussschemie auf Bildung und Wachstum der Silikapartikel auswirkt. Dabei wird insbesondere die Ammoniakkonzentration variiert: Dieser Parameter hat einen starken Einfluss auf die Größe sowie die Reifungszeit der Partikel. Da der Ammoniak als alkalisches Agens die Stöber-Synthese katalytisch beschleunigt, verbessert eine Erhöhung der Konzentration die Raumzeitausbeute des Reaktionssystems immens [99]. In der Batch-Synthese wird üblicherweise bei niedrigen Konzentrationen gearbeitet. Bereits eine einmolare Konzentration kann im Batch dazu führen, dass sich aufgrund der hohen lokalen Überkonzentration am Mischpunkt, an dem Precursor- oder Ammoniaklösung zugegeben werden, undefiniert Kieselsäure bildet. Diese Protopartikel sind kaum kontrollierbar, beeinflussen jedoch den folgenden Wachstumsprozess enorm. Gegebenenfalls kann sich lokal auch bereits ein Gel ausbilden; in diesem Fall muss das Produkt verworfen werden. Die Durchflusssynthese kann hier, insbesondere durch die schnelle Durchmischung im Mikromischer, das Reaktionsspektrum erweitern. So werden etwa bei den Synthesen im Rahmen des Nanostream Projektes üblicherweise Konzentrationen von etwa 2,5 mol/l verwendet. Durch diese erhöhte Konzentration von Katalysator kann die Partikelbildung innerhalb von 10-30 Minuten ablaufen, während eine typische Reaktion im Batch üblicherweise mehrere Stunden dauert.

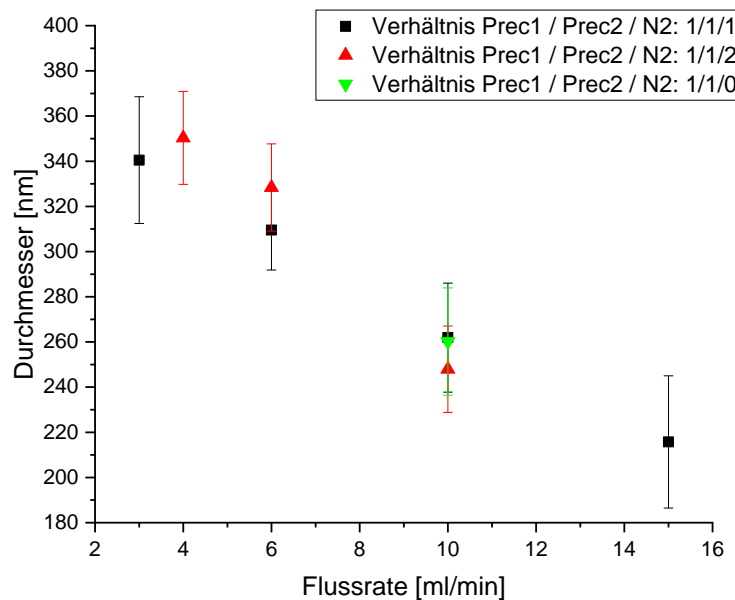


Abbildung 39: Einfluss der Flussrate auf die Partikelgröße. Schwarz: Taylorströmung mit einem Gasphasenstrom entsprechend der Hälfte des Flüssigkeitsstroms; Rot: Gas- und Flüssigphase gleich groß; Grün: keine Gasphase. Prec 1: TEOS in Ethanol (0,21 mol/l); Prec 2: Ammoniak (1,9 mol/l) und Wasser (25 mol/l) in Ethanol (Größenbestimmung via TEM).

Eine Möglichkeit das Partikelwachstum besonders gleichmäßig zu gestalten ist der Einsatz einer Taylorströmung. Dabei wird dem Strom eine Gasphase zudosiert, so dass eine intermittierende Strömung von Flüssigkeit und Gas entsteht (vgl. Kapitel 3.6.3). Diese Strömung sorgt für eine homogene Partikelgrößenverteilung, der Einfluss auf die mittlere Größe der synthetisierten Partikel ist dagegen gering. Abbildung 39 zeigt, dass die Gesamtflussrate der Strömung den größte Einfluss auf die mittlere Partikelgröße hat, wobei der Gasanteil keine Rolle spielt.

Der Haupteffekt dabei ist die Verweilzeit im Reaktor (siehe Abbildung 40, links); Andere Effekte, wie beispielsweise die schnellere Durchmischung bei hohen Flussraten, spielen dagegen eine untergeordnete Rolle. Dieses Verhalten ist in Abbildung 40 rechts sowie in Abbildung 41 zu beobachten. Nach einer Reifezeit von 24 Stunden ist kein signifikanter Unterschied der mittleren Partikelgrößen zwischen den Proben mehr zu erkennen.

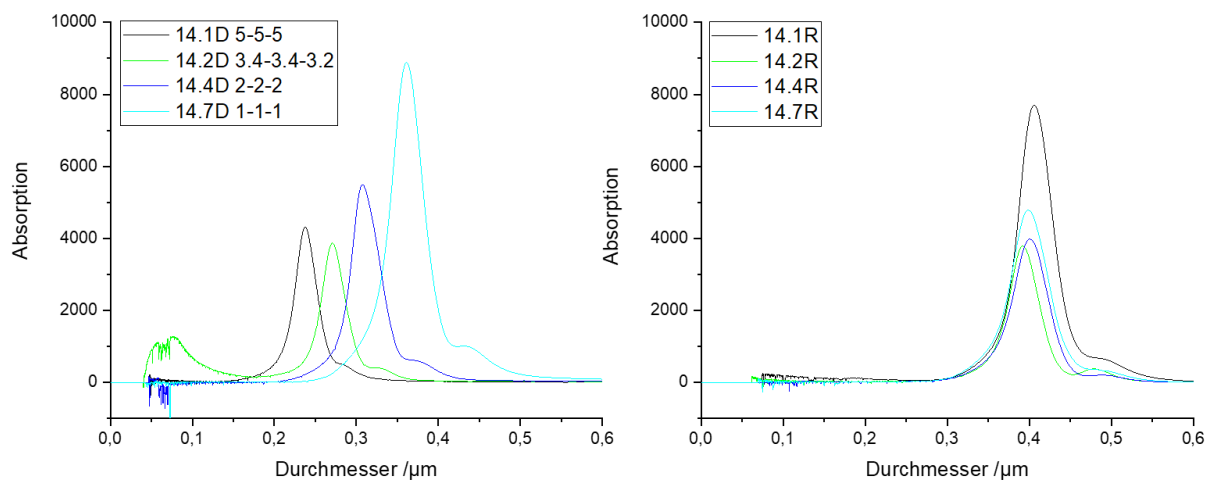


Abbildung 40: Synthese NS₁₄; Links: Messungen direkt am Reaktorausgang; Rechts Gleiche Proben, nach 24h zusätzlicher Reifezeit. Messung via DCS. Durchgeführt als Taylorfluss, Flussraten TEOS-Lösung/Ammoniaklösung/Gas variiert von 5 ml/min – 5 ml/min – 5 ml/min (Versuch 14.1) bis 1 ml/min – 1 ml/min – 1 ml/min (Versuch 14.7)

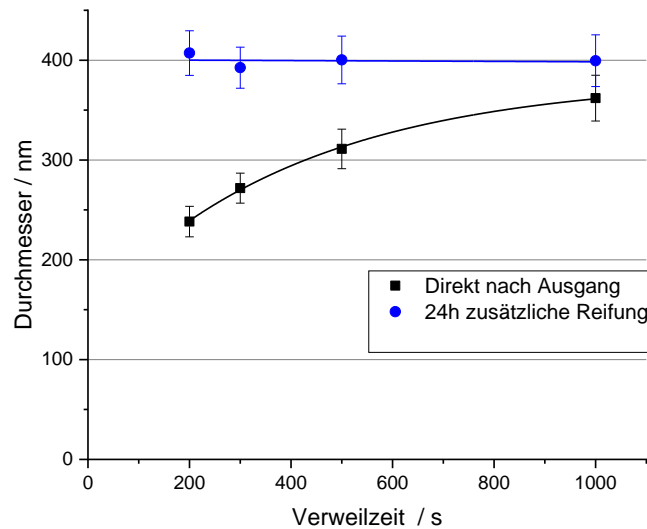


Abbildung 41: Auftragung der Scheibenzentrifugen Messungen NS_14

Unter Berücksichtigung der bei allen Proben gleichen Konzentration kann darüber hinaus angenommen werden, dass die Anzahl der Partikel ebenfalls annähernd gleich ist. Die Mischungsgeschwindigkeit, die im SIMM V2 bei den eingestellten Gesamtflussraten zwischen 160 ms und 32 ms bewegt, spielt also in der final erreichbaren Partikelgröße und -anzahl annähernd keine Rolle. Die Partikelgröße kann dementsprechend durch eine Einstellung der Gesamtflussrate eingestellt werden, sofern die Reaktionslösung direkt nach dem Reaktor aufgereinigt und damit weiteres Wachstum unterbunden wird.

Ein vollständiger Aufbau einer Partikelsynthese mit anschließender Oberflächenmodifikation ist im Nanostream Projekt (siehe Kapitel 5.1.1) realisiert. Im Rahmen dessen ist eine Synthesestrecke zur vollautomatischen Synthese von aminofunktionalisierten Silikananopartikeln aufgebaut, die nach dem Reaktorausgang mit Wasser versetzt, über eine TFF Membran aufkonzentriert und anschließend in einer Durchfluss DLS vermessen werden.

Der Aufbau der Reaktionsstrecke besteht aus zwei Reaktionsstrecken. In der ersten werden die Silikananopartikel aus TEOS mit Ammoniak in ethanolischer Lösung gebildet; in der zweiten bildet sich nach Zusatz des funktionalisierenden Agens die funktionalisierte Oberfläche aus (Abbildung 42). Die Verweilstrecken sind dabei zwei $\frac{1}{4}$ " FEP-Kapillaren, die Mischungen werden durch einen SIMM V2 Mischer (Zusammenführen von TEOS- und Ammoniaklösung) beziehungsweise einem Dean Mischer (nach Zuführung der APTES Lösung) realisiert. Der Aufbau wird für die Reaktion im Heizbad versenkt, um eine gleichmäßige Temperaturverteilung zu schaffen (Abbildung 43).

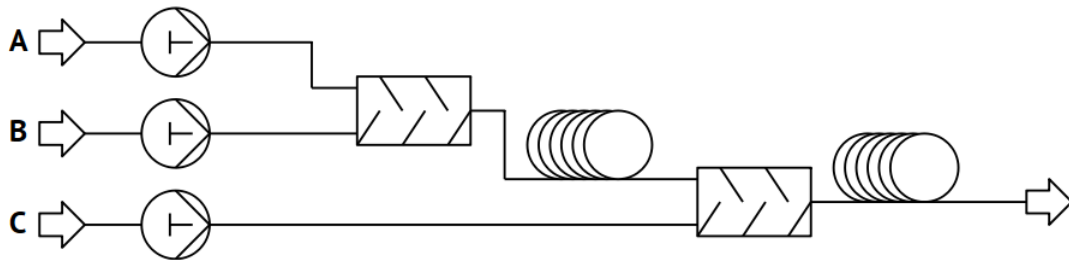


Abbildung 42: Durchflusssynthese von funktionalisierten Silikapartikeln. Strom A: TEOS in Ethanol ($\sim 0,2 \text{ mol/l}$); Strom B: Ammoniak in Wasser und Ethanol ($\sim 2,4 \text{ mol/l}$); Strom C: APTES in Ethanol ($\sim 0,1 \text{ mol/l}$)

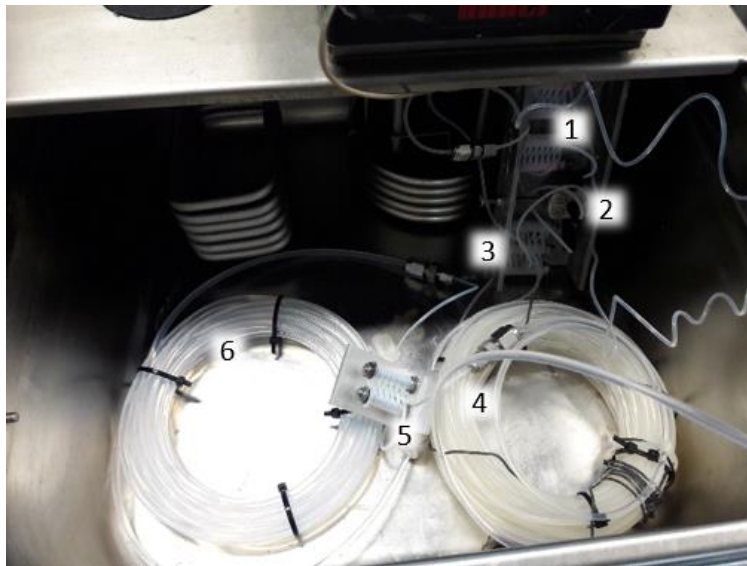


Abbildung 43: Innenansicht Heizbad. In Fließrichtung: 1 Vorwärmstrecken der Edukte; 2 SIMM V2 Mischer; 3 Dean Mischelement zur Homogenisierung; 4 erste Verweilstrecke zur Partikelbildung; 5 Dean Mischelement; 6 zweite Verweilstrecke zur Oberflächenfunktionalisierung

Ziel der Synthese ist eine Belegung der Oberfläche mit Edelmetallnanopartikeln, was eine Reihe von Herausforderungen mit sich bringt: Die Oberfläche der Partikel muss angepasst werden, indem eine dünne Schicht von funktionalisierten Silikaten aufgebracht wird, die eine Affinität zu bestimmten Metalloberflächen besitzen.

Die Modifikation der Oberfläche erfolgt dabei im Durchfluss, direkt im Anschluss an die eigentliche Silikasyntese. Der naheliegende Vorteil einer solchen kombinierten Synthese ist die Zeitersparnis, da keine Zwischenaufreinigung durchgeführt wird und die zweite Stufe nicht separat abgearbeitet werden muss. Insbesondere Letzteres ist ein wesentlicher Aspekt bei der kontinuierlichen Synthese, da die Apparaturen nach jedem Durchgang sorgfältig gespült und gegebenenfalls auch neu aufgebaut werden müssen. Folglich muss für die kombinierte Reaktionsführung de facto ein one-pot Ansatz gewählt werden, da alle Nebenprodukte und nicht abreagierten Edukte aus der ersten Stufe mit in die zweite Stufe übertragen werden. Dementsprechend ist bei der ersten Stufe ein Überschuss an alkalischer Agenz nötig, da dieses in der zweiten Stufe nicht mehr gesondert zugesetzt wird.

Die Reaktion des Precursormaterials zu Silikapartikeln läuft in der ersten Stufe nicht vollständig ab. Der Zusammenhang zwischen Verweilzeit und Partikelgröße wird in Abbildung 41 ersichtlich: Auch bei sehr geringen Flussraten können die Partikel der Probe nach einem Reaktordurchlauf noch weiter wachsen, was auf einen Rest an Precursormaterial schließen lässt. Daher ist zu erwarten, dass in der zweiten Reaktionsstufe neben dem zugesetzten Silikat auch TEOS aus der ersten Stufe kondensiert. Dementsprechend formt sich an der Oberfläche ein Mischsilikat, das jedoch von den funktionellen Gruppen dominiert wird.

Die Funktionalisierung der Oberfläche von Silikapartikeln lässt dabei eine Vielfalt von aktiven Gruppen zu. Diese können auf unterschiedlicher Weise genutzt werden: So ist die Funktionalisierung der Oberfläche beispielsweise ein sehr direkter Weg zu Silika-Heteropartikeln. Eine Belegung der Oberfläche mit Gruppen, die ein freies Elektronenpaar aufweisen, zeigt eine starke Affinität zu Metallpartikeln. Gemäß dem HSAB Prinzip [136] bilden Schwefelverbindungen, beispielsweise Thiol-Endgruppen, starke Bindungen zu im Sinne von Pearson „weichen“ [137, 138] metallischen Oberflächen wie etwa Gold aus. Die Bindung dieser Metalle an die Oberfläche ergibt insbesondere für katalytische Anwendungen Sinn, da vorgefertigte Metallnanopartikel mit Durchmesser im einstelligen Nanometerbereich synthetisiert werden können, wodurch sie sehr große spezifische Oberflächen erreichen.

Gerade für katalytische Anwendungen können sich jedoch Schwefelverbindungen negativ auswirken, da sie die katalytische Aktivität stark herabsetzen; sie wirken als Katalysatorgift [139]. Für die Bildung von Heteroverbindungen mit Metallen wurde daher eine aminofunktionalisierte Oberfläche gewählt. Diese Oberfläche ist sensitiv auf Veränderungen des pH-Werts, da die Aminogruppe leicht protoniert werden kann. Dabei zeigt die $-NH_2$ Gruppe ein deutlich anderes Verhalten als die protonierte $-NH_3^+$ Gruppe: Wird eine Lösung von aminofunktionalisierten Silikananopartikeln mit einer Lösung von citratstabilisierten Goldnanopartikeln [140] vermischt, entscheidet bereits die Zugabe geringer Mengen Salzsäure oder Natronlauge (50 μ l einer 1N Lösung in 1 ml; resultierende pH Werte sind 5 respektive 9) über die Anlagerung der Goldnanopartikel. Bereits im leicht alkalischen verschlechtert sich die Anlagerung dramatisch, während ein leicht saures Milieu zu einer nahezu vollständigen Belegung der Oberfläche führt.

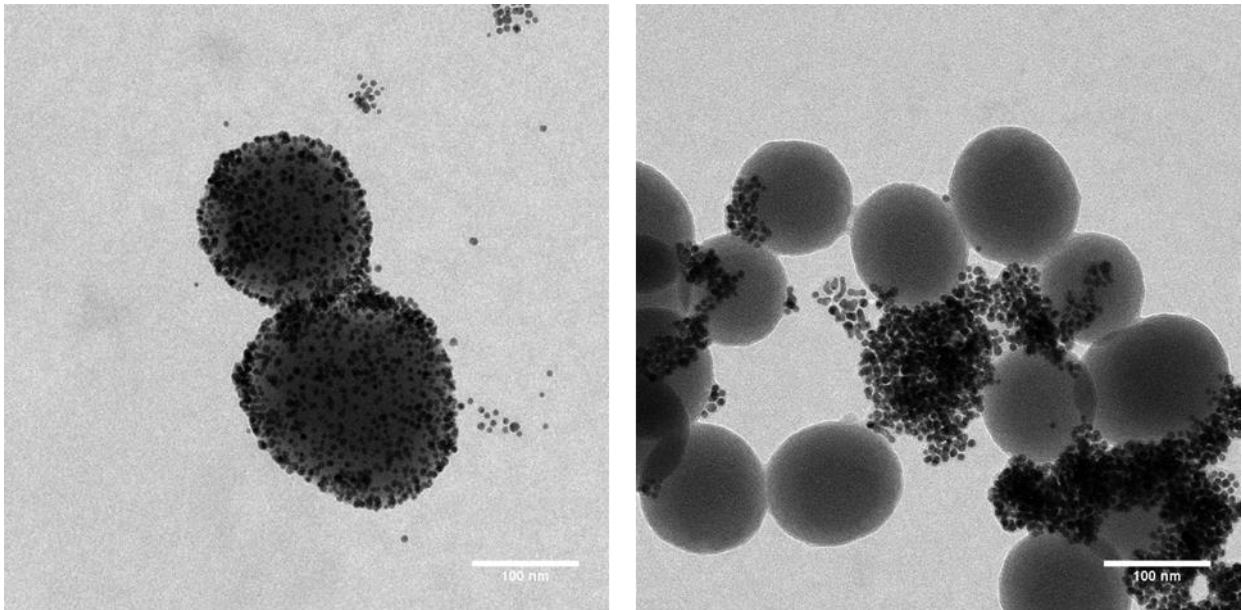


Abbildung 44: Links: Anlagerung Goldpartikel an Aminfunktionalisierte Silikapartikel im sauren Milieu (pH 6), rechts im alkalischen Milieu (pH 9). Aus einer früheren Arbeit, siehe [99].

Der Effekt lässt sich erklären, wenn man sowohl die elektrostatische Anziehung als auch die Bindung des Citrates an die Goldoberfläche berücksichtigt. Ein pH-Wert < 8 führt dazu, dass die Aminogruppen auf der Oberfläche weitgehend protoniert sind ($pK_s > 10$) und somit eine positive Ladung vorliegt. Diese wirkt attraktiv auf die deprotonierte Citrathülle, wodurch bereits eine Anlagerung begünstigt ist. Praktisch scheint der Effekt jedoch nicht auszureichen. Erst bei einer pH-Verschiebung in einen Bereich, in dem auch die Citronensäure teilweise protoniert wird, führt zu einer vollständigen Belegung. Eine anschließende Neutralisation der kolloiden Lösung kehrt den Effekt nicht um, weshalb anzunehmen ist, dass eine Verdrängung des Stabilisators auf der Metalloberfläche durch die Aminogruppen der Silikapartikel erfolgt. Derselbe Effekt wird bei Platinpartikeln mit einem Durchmesser von $D = 2$ nm und Tannin als Stabilisator beobachtet (siehe Abbildung 45), weshalb angenommen werden kann, dass sich der Effekt allgemein auf die Wechselwirkung von aminofunktionalisierten Silikaten mit Metalloberflächen, die mit organischen Säuren stabilisiert sind, übertragen lässt.

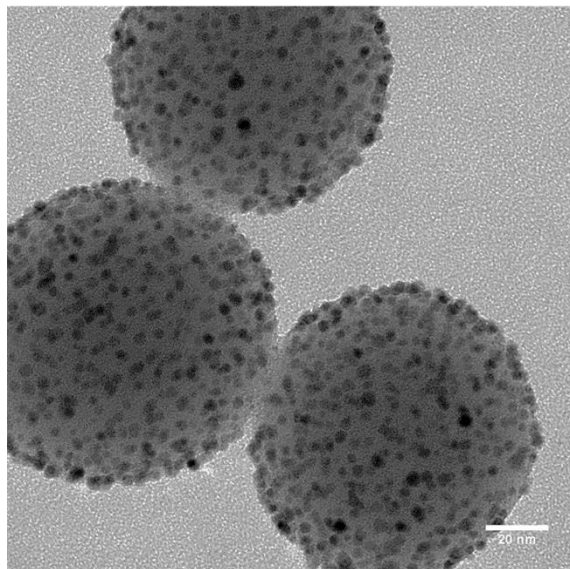


Abbildung 45: Platinpartikel (2 nm) stabilisiert auf einer aminofunktionalisierten Oberfläche auf einem Silikapartikel.

Die starke Wechselwirkung der Partikel mit der Oberfläche, die sich auch durch Zugabe alkalischer Agenzien nicht lösen lässt, ist wahrscheinlich durch entropische Effekte begünstigt. Die freigewordenen Wasser- und Stabilisatormoleküle leisten dabei einen Beitrag zur energetischen Gesamtbilanz.

Praktisch ist für die Anlagerung an die Oberfläche die Aufreinigung der funktionalisierten Silikapartikel kritisch. Während eine Funktionalisierung mit einer silikatbasierten Oberflächengruppe direkt in der Reaktionslösung erzielt werden kann, muss diese vor der Umsetzung mit den Edelmetallnanopartikeln weitgehend von Ammoniak und Precursor-Rückständen befreit werden. Bereits geringe Mengen von Ammoniak in der Reaktionslösung führen dazu, dass das zugegebene Edelmetallkolloid agglomeriert. Zu beobachten ist das insbesondere bei Goldnanopartikeln: Die durch die Plasmonresonanz erzeugte, starke rote Farbe verändert sich bei Anwesenheit von Ammoniak zu Magenta, anschließend zu Blau und verblasst dann zu einer leichten Trübung. Der Farbumschlag zeigt die Agglomeration zuverlässig an, da die Plasmonschiwingung von der Partikelgröße abhängig ist [141, 142]. Eine Verschiebung ins Blaue legt nahe, dass Goldpartikel dimerisieren; die Magentafärbung entsteht durch eine Überlagerung von rot und blau erscheinenden Nanopartikeln. Die Anlagerung weiterer Partikel verschiebt die Plasmonschiwingung aus dem sichtbaren Spektrum, was sich im Versuch durch das Verblasen der Farbe zeigt.

Der Vorgang der Agglomeration ist stark abhängig von der Konzentration an Ammoniak. Eine 5 % Lösung führt zu einer Verfärbung binnen weniger Sekunden, eine Verdünnung auf 0,5 % dehnt das Zeitfenster bereits auf einige Minuten aus.

Um eine Verringerung des Ammoniakgehaltes zu erreichen, wird die Produktlösung nach Abschluss der Reaktion abzentrifugiert und anschließend in Wasser redispersiert. Dieser Prozess wird bei Batch-Proben zwei- bis dreimal wiederholt. Eine frühere Versuchsreihe [99] zeigt allerdings eine Resistenz der zugegebenen Edelmetallpartikel bei einer einfachen Zentrifugation mit etwa

5 % Lösungsmittelübertrag, also einer Aufreinigung um 95 %. Daraus lässt sich ableiten, dass eine direkt auf die Synthese folgende Kombination der Partikelsysteme realisiert werden kann, sofern eine kontinuierliche Aufreinigungsstufe zwischengeschaltet wird. Diese wird in der vorliegenden Arbeit in Form der in Kapitel 5.1.2 beschriebenen Durchflussfiltration umgesetzt.

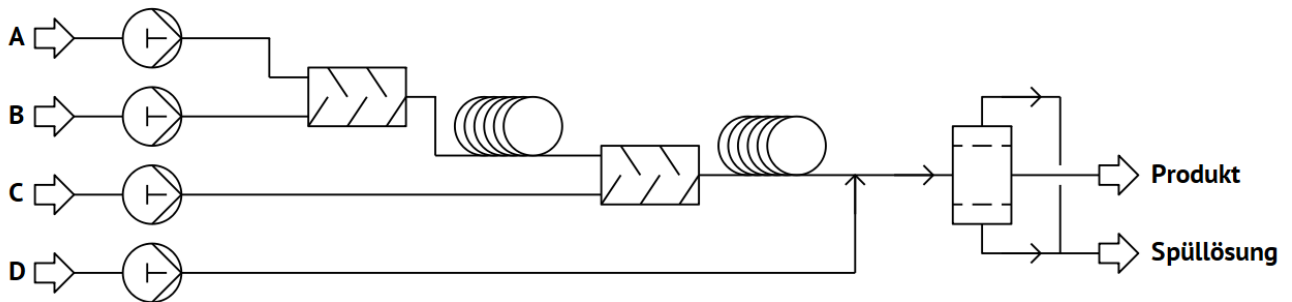


Abbildung 46: Synthese von funktionalisierten Silikananopartikeln mit nachgeschalteter Aufreinigung. Strom A: TEOS in Ethanol (~0,2 mol/l); Strom B: Ammoniak in Wasser und Ethanol (~2,4 mol/l); Strom C: APTES in Ethanol (~0,1 mol/l), Strom D: Wasser, 50 ml/min. Filtermembran 10 kDA, Kassettenstapel.

Der vollständige Aufbau für die zweistufiger Synthese mit Filtration ist in Abbildung 46 skizziert. Die Parameter sind dabei je nach gewünschter Größe der Partikel sowie dem Aufreinigungsgrad wählbar:

Tabelle 2: Parameter bei der Synthese von funktionalisierten Silikananopartikeln.

Strom	Flowrate [ml/min]
A	0,5 - 5
B	0,5 - 5
C	0 - 1
D	0 - 100
Permeat	30 % bis 95 % des Gesamtstroms
Retentat	5 % bis 70 % des Gesamtstroms

In diesem Parameterraum kann eine Größenspanne von Silikapartikeln im Bereich von 122 nm bis 360 nm abgedeckt werden (siehe Anhang, Tabelle 5). Die Funktionalität der Oberfläche zeigt sich bei der anschließenden Kontaktierung mit Dispersionen von Edelmetallpartikeln dadurch, dass die kleineren Metallpartikel an der Silikaoberfläche haften bleiben. Die Belegung der Oberfläche ist nach wenigen Minuten abgeschlossen und kann anschließend unter dem Elektronenmikroskop verifiziert werden. Im Gegensatz zu einer Synthese ohne nachgeschaltete TFF ist dabei kein zusätzlicher Schritt (Zentrifugieren o.ä.) vonnöten, der Umsatz kann direkt am Produktausgang erfolgen. Je nach Abtrenngrad des Permeates vom Gesamtstrom (siehe Tabelle 2) ist die Aufreinigung mehr oder weniger vollständig. Die produzierten Partikel zeigen bei einem geringen Aufreinigungsgrad (<80 % Permeatstrom) bei der Reaktion mit Goldnanopartikeln eine Blaufärbung, was auf eine Dimerisierung der Partikel durch Reste der Reaktionsedukte hinweist. Die Untersuchungen unter dem TEM zeigen allerdings eine annähernd vollständig belegte Silikaoberfläche (siehe Abbildung 44 & Abbildung 45). Die Aufreinigung ist somit zwar nicht vollständig, aber für den gewünschten Effekt ausreichend.

5.1.4 Kern-Schale-Partikel

Neben der Funktionalisierung der Oberfläche, um gewünschte Eigenschaften nach außen zu präsentieren, kann es auch sinnvoll sein, eine Silikaschale auf der Oberfläche anderer Nanopartikel anzulagern. Ein gewünschter Effekt ist dabei die Barrierewirkung der Silikaschicht, die durch die inerte Beschaffenheit des Materials sehr stabil gegen die meisten Umwelteinflüsse ist [143]. Diese Vorgehensweise ist insbesondere sinnvoll, wenn die Eigenschaften der verkapselten Materialien nicht durch die Schale beeinflusst werden. Beispielhaft für solche Materialien sind magnetische Eisenoxidpartikel, die – wie im Folgenden gezeigt – auf verschiedene Arten verkapselt werden können. Im Gegensatz zur den im folgenden Kapitel 5.2 vorgestellten Partikel sind die Heteropartikel bei dieser Art der Verkapselung fest in die Silikamatrix eingebunden und können sich in ihrer Schale nicht bewegen.

5.1.4.1 Eisenoxide in Silikaschale, direkte Reaktion

Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten der Verkapselung untersucht. Bei der am weitesten verbreiteten Variante wird die Silikaschicht direkt auf die Oberfläche der Eisenoxide aufgebracht [35, 144, 145]. Dabei können unterschiedliche Schichtdicken von wenigen Nanometern bis zu einem Vielfachen des Radius des Eisenoxidpartikels realisiert werden; auch mehrere Eisenoxidkerne in einem großen Silikapartikel sind beschrieben [146]. Die Synthese der Mischpartikel erfolgt dabei über eine modifizierte Sol-Gel-Synthese bei der die Eisenoxide als Seed-Partikel verwendet werden. Nachteil der Synthesen ist ein häufig sehr hoher Anteil an Agglomeraten im Produkt, da die Eisenoxidomänen sich auch ohne externes Magnetfeld statistisch beeinflussen und somit die aktiven Oberflächen der wachsenden Silikaschichten sich öfter nahekommen als es ohne magnetischen Kern der Fall wäre. Diese Agglomerationen werden durch den Zusatz von Silikaten fixiert, wodurch sich eine größere mittlere Partikelgröße ergibt als bei reinen Eisenoxid dispersionen (siehe Abbildung 47).

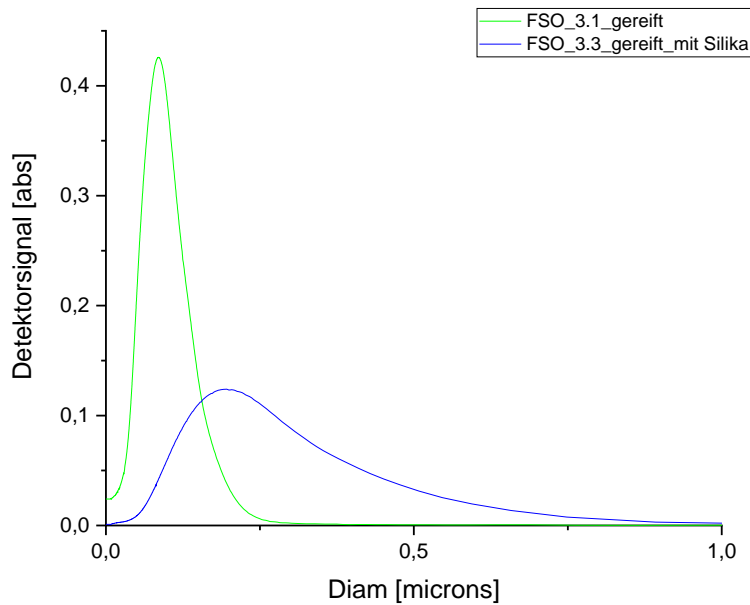


Abbildung 47: Vergleich Synthese Eisenoxide mit und ohne anschließender Umsetzung mit Silikaprecursor. Grün: reine Eisenoxide aus Fällungsreaktion. Blau: Eisenoxide mit Silikaschale. Messung via DCS.

Ist das Ziel eine vollkontinuierliche Synthese von mit einer Silikaschicht ummantelten Eisenoxiden, so stellt sich zunächst die Herausforderung der unterschiedlichen Milieus. Die klassische Stöber-Synthese läuft im Alkoholischen ab, während magnetische Eisenoxide bei der nasschemischen Synthese üblicherweise im wässrigen Milieu dargestellt werden [147–149]. Eine Überführung von wässrig synthetisierten Eisenoxidnanopartikeln führt bei Verwendung von gängigen Stabilisatoren häufig nach kurzer Zeit zu Agglomeration und Bodensatzbildung. Ein Lösungsansatz für diese Problematik ist, die Eisenoxide bereits in alkoholischer Lösung zu synthetisieren. Dieser Ansatz führt zu undefinierten Eisenoxiden, die nach kurzer Zeit ausfallen. Auch eine schnelle Zugabe von Silikaprecursor löst dieses Problem nicht, sondern verbreitert die Verteilung der Partikel noch weiter. Das TEM zeigt den Grund für dieses Verhalten: Der Silikaprecursor zersetzt sich und verbindet mehrere Eisenoxidpartikel zu undefinierten Superstrukturen (siehe Abbildung 48).

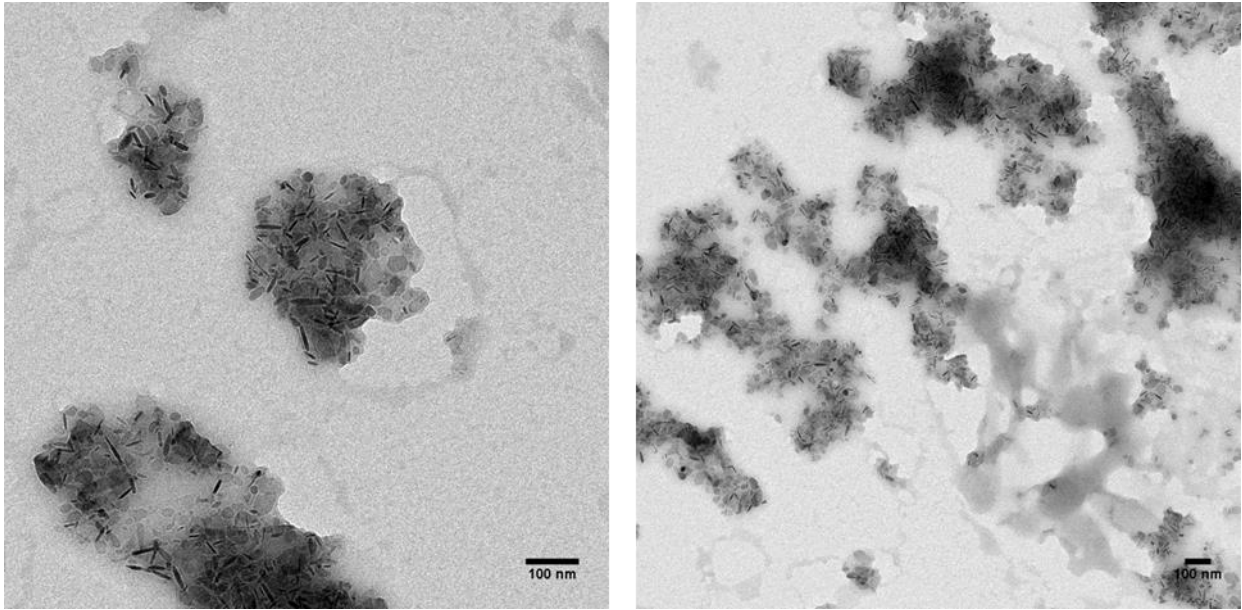


Abbildung 48: Synthese Eisenoxide im alkoholischen Medium mit Silikazusatz (Versuch FSO_10.4). Referenzbalken: 100 nm

Ein alternativer Ansatz ist die Synthese im wässrigen Milieu. Dazu muss das klassische Milieu für die Stöber-Synthese verlassen werden. Anstatt mit einer ethanolischen Lösung von Ammoniak wird hier die Eisenoxidlösung mit einem Volumenäquivalent 36 mM Natronlauge verdünnt und anschließend 0,05 Volumenäquivalente TEOS zugegeben. Das Resultat sind dünne Silikaschalen auf der Eisenoxidoberfläche (Abbildung 49).

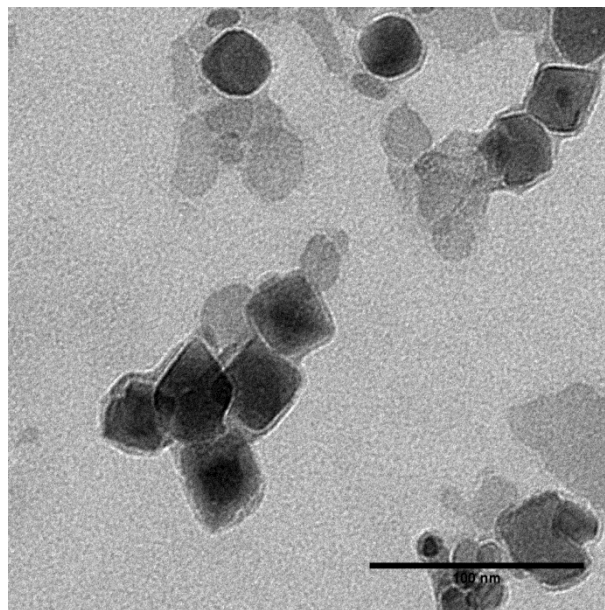


Abbildung 49: Wässrige Synthese von Eisenoxiden mit Silikahülle (Versuch FSO_10.5). Referenzbalken: 100 nm

5.1.4.2 Verkapselung via w/o Emulsion

Eine Lösung, die die Agglomeration weitgehend unterdrückt ist eine Wasser-in-Öl-Emulsion. Dabei wird der Reaktionsraum der Silikate auf die Größe der entstehenden Mizellen beschränkt. Sind diese durch eine Mikroemulsion erzeugt, so ist die Größenverteilung sehr eng [150]. Als Beispiel für eine solche Verkapselung wurde das System Cyclohexan-IGEPAL-Wasser getestet. Cyclohexan bildet dabei die kontinuierliche, Wasser die dispergierte Phase. Das verwendete Tensid IGEPAL CO-520 ist ein Polyethylenglycol-nonylphenylether. Das Gesamtsystem bildet ohne Energieeintrag eine Mikroemulsion mit Mizellen im Bereich von etwa 50 nm, die einen hydrophilen Kern in der hydrophoben Umgebung ausbilden. Diese Emulsion bildet gute Bedingungen für die Silikatsynthese: Die Precursormaterialien, beispielsweise TEOS, lösen sich üblicherweise sehr gut in Cyclohexan. Der zugesetzte Ammoniak, der sich überwiegend in den Mizellen anlagert, besitzt ausreichend Mobilität in der kontinuierlichen Phase, um das Precursormaterial zu zersetzen. Die entstehende Kieselsäure ist in Cyclohexan nahezu unlöslich, weshalb die Aggregation zu Siliziumdioxid nahezu ausschließlich innerhalb der wässrigen Mizellen stattfindet. Dadurch entspricht die finale Größe der Partikel annähernd der Mizellengröße. Die Mizellen eignen sich überdies dazu, hydrophile Nanopartikel aufzunehmen, die sich in der kontinuierlichen Phase nicht lösen. Diese werden bei der Kondensation der Silikaprecursor innerhalb der Mizelle eingeschlossen und bilden so genau definierte, heterogene Partikel. Das System wurde mit unterschiedlichen Lösungen von hydrophilen Nanopartikeln umgesetzt wobei generell Partikelgrößen von 30 bis 50 nm bei Standardabweichungen von jeweils unter 20 % erreicht werden (siehe Abbildung 50).

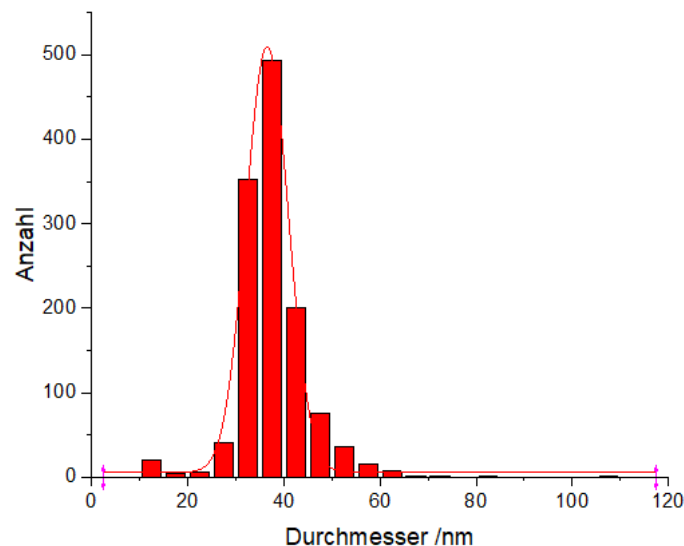


Abbildung 50: TEM Auswertung der Probe FSO_24.1; 36,5 nm, Sigma 4,4 nm

Die Verkapselungseffizienz bei dieser Methode liegt nahe 100 %, da die mit hydrophilen Stabilisatoren beaufschlagten Eisenoxidnanopartikel nahezu keine Mobilität im organischen Medium besitzen. Während das TEM bei der Untersuchung der Partikelproben keine freien Eisenoxidpartikel zeigt, so sind doch viele freie Silikapartikel ohne Eisenoxidkern zu sehen, woraus sich eine im

Vergleich zu den verteilten Eisenoxidpartikeln höhere Anzahl Mizellen ableiten lässt. Der naheliegende Versuch, die Partikelkonzentration zu erhöhen, führt zwar zu einer erhöhten Belegung, allerdings auch zu einer verstärkten Multikernbildung (Abbildung 51).

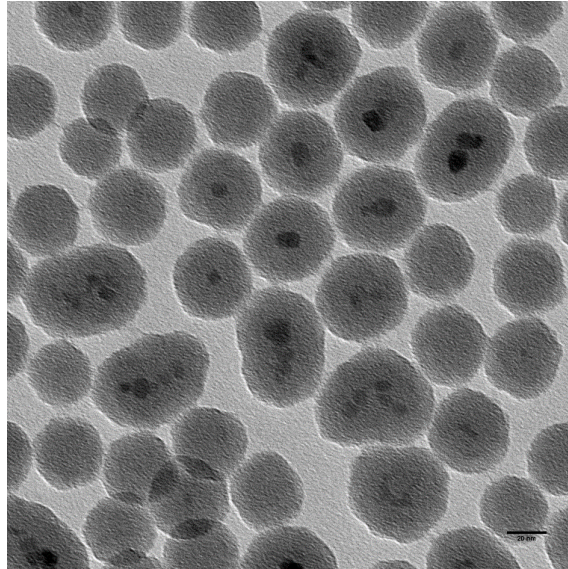


Abbildung 51: Multi-Kern Eisenoxide in Silika. Aus w/o Synthese, Referenzbalken: 20 nm

Das Verkapselungssystem über die w/o Emulsion kann sehr flexibel genutzt werden, sofern die zu verkapselnden Partikel wasserlöslich sind. Neben den genannten Eisenoxiden wurden auch Edelmetalle mit einer Schale überzogen (siehe Abbildung 52); die hier gezeigten Goldnanopartikel wurden durch Reduktion von Chlorgoldsäure mit Natriumborhydrid erzeugt.

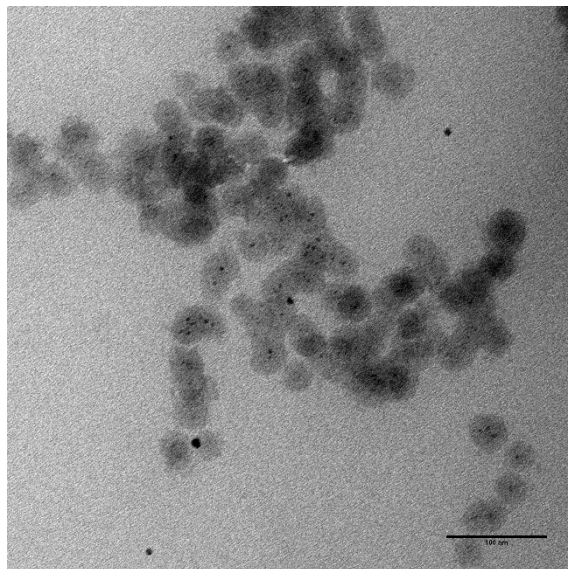


Abbildung 52: Goldnanopartikel in Silikaschale, aus w/o Synthese, Referenzbalken 100 nm

5.1.5 Zusammenfassung Silikasyntese im Durchfluss

Im Verlauf der Synthesen zeigte sich, dass die Durchflusschemie auch für langsam wachsende Partikelsysteme ein valides Werkzeug darstellt. Das Ergebnis kann im Vergleich zum Batch-Prozess über zusätzliche Parameter, wie beispielsweise die Mischzeit, beeinflusst werden. Durch die schnelle Durchmischung werden wesentlich höhere Konzentrationen an Ammoniak ermöglicht, die im Batch wegen der lokalen Überkonzentration zu ungleichmäßig verteilten Partikelgrößen führen würden. Die höhere Konzentration an katalytisch wirksamem Ammoniak führt wiederum zu einer erhöhten Raum-Zeit-Ausbeute.

Des Weiteren kann festgestellt werden, dass auch eine Aufarbeitung der produzierten Partikel sowie eine Charakterisierung im Durchfluss mit Hilfe von Tangentialflussfiltration respektive dynamischer Lichtstreuung möglich ist. Diese Erkenntnisse wurden auch auf andere Systeme außerhalb der Silikasyntese übertragen, etwa die Synthese von Liposomen, wie in [105] gezeigt.

Die Synthese von oberflächenfunktionalisierten Silikapartikeln konnte als One-pot-Synthese vollständig kontinuierlich realisiert werden. Die Präsenz der Oberflächenfunktionalisierung wurde durch die Anlagerung von entsprechend affinen Metallnanopartikeln belegt.

Als Beispiel für eine Einkapselung von Heteromaterialien wurden Eisenoxidnanopartikel in die Silikapartikel inkorporiert. Dieser Prozess wurde auf zwei Wegen durchgeführt, beide mit eigenen Vor- und Nachteilen:

Die Reaktion in einer w/o Synthese verlief mit hoher Verkapselungseffizienz und sehr gleichförmigen Partikeln. Als weiterer Vorteil zeigte sich eine hohe Flexibilität; mit derselben Methode konnten verschiedene Partikel eingeschlossen werden. Als Nachteil war zu vermerken, dass sehr hohe Konzentration an Tensid und der große Überschuss an organischem Lösungsmittel als kontinuierliche Phase nötig waren, um die Emulsion stabil zu halten. Ein weiterer Nachteil ist die relativ lange Verweilzeit, die hier eine Durchführung der Reaktion im Durchfluss unattraktiv macht.

Die direkte Reaktion als One-pot-Synthese erlaubte wesentlich höhere Konzentrationen an verkapseltem Material. Hier zeigte sich jedoch als herausfordernd, dass die resultierenden Partikel üblicherweise breiter verteilt und größer waren, da die reaktiven Oberflächen der Heteropartikel sich in der Reaktionslösung zusammenlagerten.

5.2 Hohlstrukturen

Hohlstrukturen im Nanomaßstab sind vielfältig einsetzbare Strukturen (siehe Kapitel 3.2.3). Bleibt die Kavität in der Silikaschale leer, so eignen sie sich zur Erzeugung von definierten Hohlräumen in Feststoffen, wodurch eine gute thermische Isolierung erreicht werden kann [151–153] oder individuelle Partikel geschützt werden können, ohne dass ihre Oberfläche beeinflusst wird [154]. In dieser Arbeit wird die Partikelgenese im Hinblick auf die erreichbaren Partikelgrößen, Schalendicken und Durchmesser der Kavitäten untersucht. Darüber hinaus werden verschiedene Routen zur Inkorporation von Heteropartikeln untersucht.

Die Synthese der Hohlschalen wird auf zwei unterschiedlichen Routen durchgeführt, die beide weiche Templates als Kavitätsbildner verwenden. Eine im Rahmen der Arbeit untersuchte Möglichkeit ist die Bildung einer Emulsion bei der an der Grenzfläche die Reaktion der Silikaprecursor-materialien hydrolysiert werden; dabei kann die Emulsion prinzipiell sowohl o/w als auch w/o vorliegen. Da die Bildung von Emulsionen in der Literatur sehr gut untersucht ist, wird der Hauptfokus der Arbeit jedoch auf die Synthese von Hohlschalen via hydrophiler Templates gelegt. Dabei wird besonders die Steuerbarkeit der Templategröße mittels Mikroreaktionstechnik untersucht, die letztlich maßgeblich für die Eigenschaften des synthetisierten Nanomaterials ist.

Besonderes Augenmerk liegt außerdem auf der Verkapselung unterschiedlicher Materialien als lose in einer Hohlschale vorliegende Partikel. Diese Konformation erinnert an eine Rassel und wird folglich in der Literatur als „*rattle type*“ bezeichnet [155]. Die äußere Schale besteht dabei aus Siliziumdioxid, der Kern aus vereinzelt Nanopartikeln, die aus unterschiedlichen Materialien bestehen können. Die inneren Nanopartikel sind dadurch vor schädlichen Umwelteinflüssen weitgehend geschützt und können ohne direkte Oberflächenmodifikation stabilisiert werden. Diese „nackte“ Oberfläche ist beispielsweise für katalytische Anwendungen interessant, in denen kleine Moleküle zur Metalloberfläche diffundieren können, während große, eventuell schädliche Moleküle ausgesperrt werden.

5.2.1 Synthese via w/o Emulsion

Die Synthese über eine w/o Emulsion läuft in dem bekannten System IGEPAL/Cyclohexan ab. Der Mechanismus läuft dabei ähnlich dem bei der Verkapselung von Eisenoxiden in Silika ab: Eine Lösung von Kieselsäureprecursor in Cyclohexan wird mit dem Tensid IGEPAL C-520 versetzt. Die Zugabe von Wasser bildet mit dem Tensid kleine Tröpfchen, die durch den hohen Tensidanteil als Mikroemulsion monodispers stabilisiert sind. Im Unterschied zu den Vollpartikeln wird eine reduzierte Menge an Precursormaterial zugegeben, sodass die Reaktion hauptsächlich an der Grenzfläche zwischen organischer und wässriger Phase stattfindet. Die Synthese ist von Wu Si-Han et al beschrieben [154], konnte jedoch im Experiment nicht direkt nachvollzogen werden, da sich bei den Versuchen stets ausgefüllte Silikapartikel bildeten; Hohlräume waren nicht zu erkennen (siehe Abbildung 53). Der Ansatz wurde daher nicht weiterverfolgt.

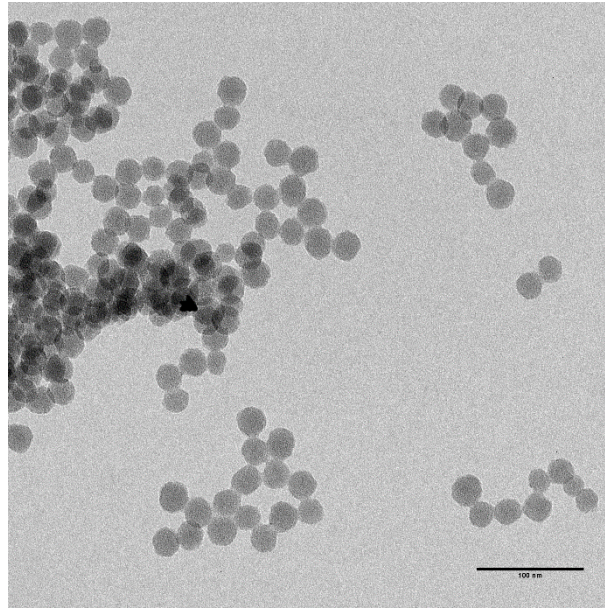


Abbildung 53: Beispielbild w/o Synthese von Hohlschalen. Hohlräume sind nicht zu erkennen. Referenzbalken: 100 nm.

5.2.2 Synthese via o/w Emulsion

Eine gängige Herstellungsmethode von Emulsionen, die zur Herstellung von Hohlschalen genutzt werden kann, ist eine wässrige o/w Synthese-Emulsion [64]. Dabei wird typischerweise 1 g TEOS mit 0,3 g Hexadecan und mit 15 ml einer CTAB Lösung ($c = 0,77 \text{ mg/ml}$) gemischt. Die dabei entstehende, instabile Dispersion wird anschließend in einer Ultraschallzelle bei 200 W (180 s, Puls/Pause 30 s/10 s) unter Eiskühlung emulgiert. Die resultierende Miniemulsion wird anschließend zwischen 4 und 24 h gerührt, um die Silikakapseln zu erhalten; das stark hydrophobe Template verbleibt in der Schale. Vorteil dieser Synthesemethode ist, dass als Hauptlösungsmittel Wasser verwendet werden kann, was in Handhabung und Entsorgung unproblematischer ist als eine kontinuierliche organische Phase. Da bei dieser Synthese die Hauptenergie, die zur feinen Verteilung der Emulsion führt, nicht aus der Fluidik, sondern aus der Ultraschallquelle bereitgestellt wird, ist diese die wichtigste Stellschraube, um Einfluss auf die Templategröße zu nehmen. Ein erhöhter Energieeintrag führt dabei tendenziell zu kleineren Partikeln. Die Partikelgrößen sind im Vergleich zu der Templatesynthese mit wässrigen PAA Templates stärker polydispers; es entsteht überdies ein nicht unerheblicher Teil von massiven Partikeln (siehe Abbildung 54).

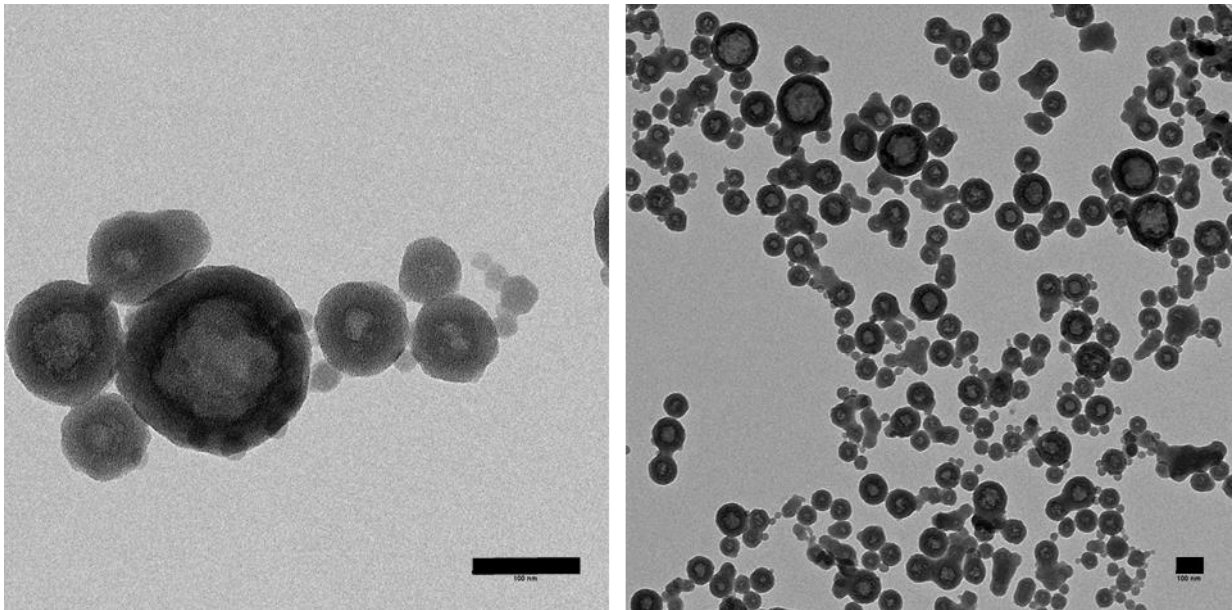


Abbildung 54: Hohlpartikel aus Templatesynthese (w/o); Referenzbalken: 100 nm

Die Synthese über eine w/o Emulsion hat dennoch nützliche Eigenschaften, die sich daraus ergeben, dass der Kern dieser Hohlpartikel, wie eingangs erwähnt, auch nach der Aufarbeitung mit einer hydrophoben Lösung gefüllt ist. Diese Eigenschaft ermöglicht das Verkapseln von hydrophoben Partikeln. Das Verkapseln funktioniert dabei durch Dispergieren der zu verkapselnden Partikel in Cyclohexan oder, bei Vorliegen in einer Dispersion, durch Verdünnen mit Cyclohexan im Verhältnis 1:1. Die daraus entstandene Dispersion kann anschließend verwendet werden wie reines Cyclohexan und liefert gefüllte Hohlschalen.

Die in der Schale eingekapselten Partikel liegen dabei weiterhin in ihrem Lösungsmittel vor. Je nach Stabilisierung der Partikel kann der Verkapselungsvorgang unterschiedlich verlaufen; so sind beispielsweise Ferrofluide, also in Öl dispergierte Eisenoxidnanopartikel, sehr gut verkapselbar (siehe Abbildung 55). Die so gewonnenen Partikel lassen sich magnetisch abtrennen und zeigen die für Magnetitnanopartikel typischen superparamagnetischen Eigenschaften (siehe Kapitel Magnetische Nanopartikel 3.3), woraus sich schließen lässt, dass die Partikel nach wie vor vereinzelt vorliegen. Der hier verwendete Stabilisator ist Ölsäure. Diese scheint die Schalensynthese nicht zu behindern.

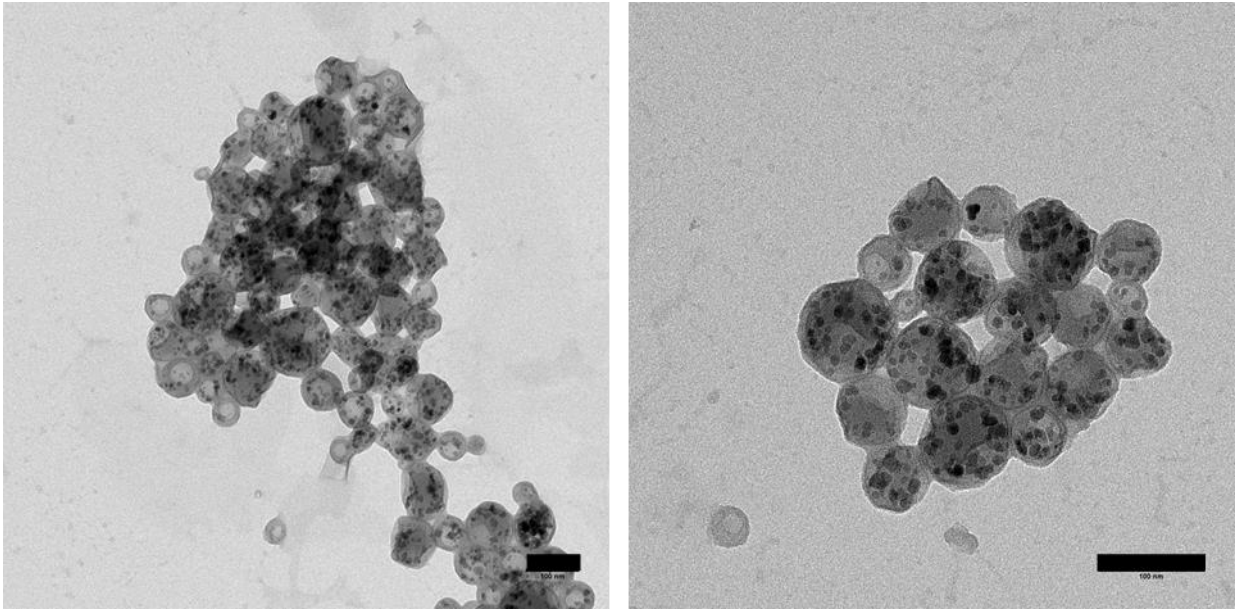


Abbildung 55: Hohlschalen gefüllt mit Ferrofluid (HSNP 61-E3). Referenzbalken:100 nm

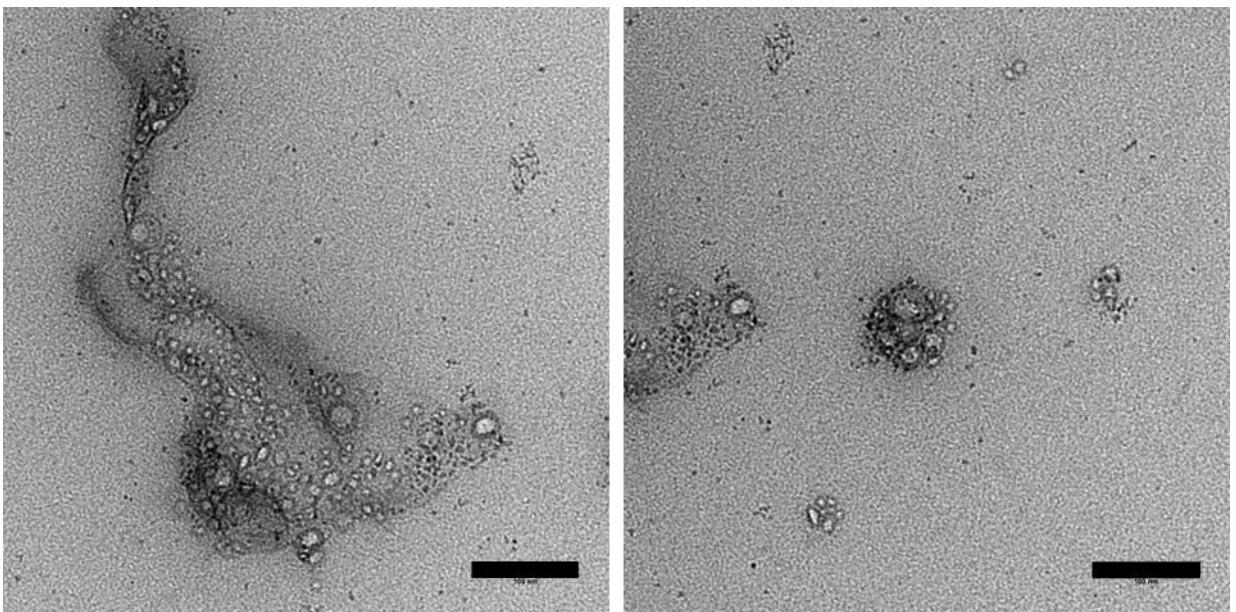


Abbildung 56: Gestörte Schalenbildung bei Verkapselung von Quantendots. Referenzbalken:100 nm

Andere Stabilisatoren, beispielsweise die für die Synthese von Quantendots verwendeten Stabilisatoren Dodecanthiol & Hexadecylamin, stören dagegen die Bildung der Schalen (siehe Abbildung 56). Auch bei sorgfältig gewaschenen Partikelproben, bei denen die Konzentration der Tenside im Medium sehr gering ist, können störende Effekte bei der Schalenbildung auftreten. So kann bei der Verkapselung von Goldnanopartikeln beobachtet werden, dass die Partikel einzeln in Silikaschalen mit einem Durchmesser von ~20 nm eingeschlossen werden (Abbildung 57). Dieser Effekt ist wahrscheinlich eine Wechselwirkung der Oberflächenfunktionalisierung mit dem ka-

tionischen Tensid CTAB. Teilweise werden die einzelnen Kapseln dabei zusätzlich in größere Kapseln eingeschlossen. Diese können durch eine Filtration aus der Lösung entfernt werden, sodass nur noch einzeln verkapselte Goldnanopartikel sowie leere Schalen ähnlicher Größe in einer Probe vorhanden sind. Die Verkapselungseffizienz kann in diesem Fall, ähnlich wie bei den Eisenoxiden, zu annähernd 100 % angenommen werden, freie Goldnanopartikel sind auf den TEM Aufnahmen nicht zu sehen. Allerdings bleibt bei der Synthese etwa die Hälfte der Schalen leer.

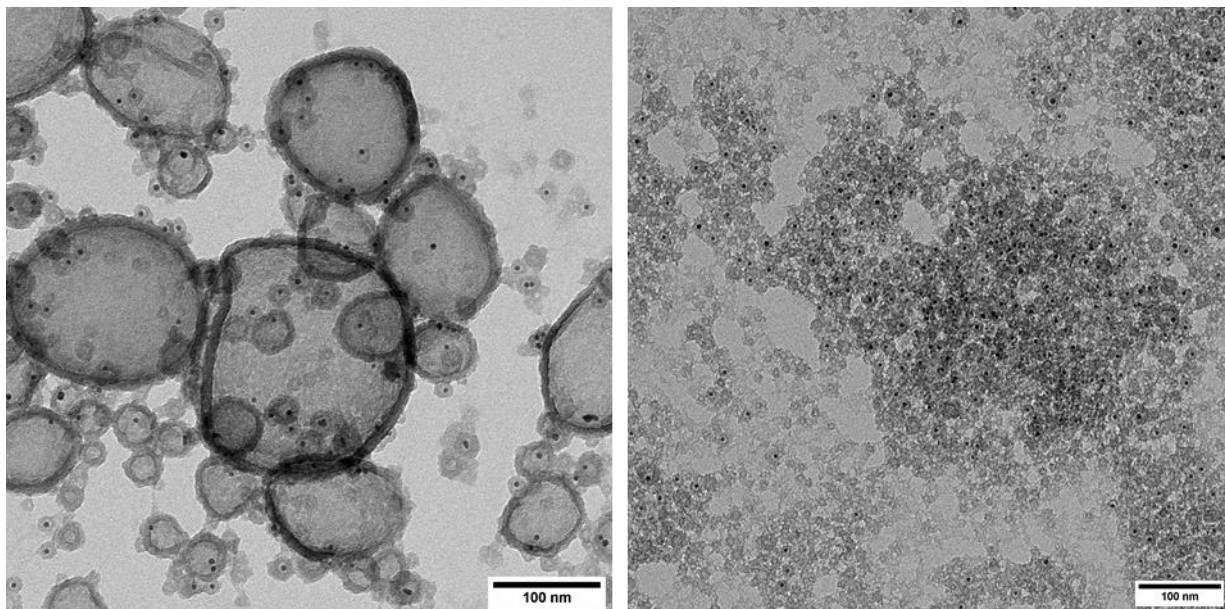


Abbildung 57: Goldnanopartikel in Silikaschale. Probe HSNP 62.1, links roh, rechts nach Filtration über 0,2 µm Membran

5.2.3 Synthese via hydrophilem Template

Der größte Teil der Hohlpartikelproben wurde in dieser Arbeit über hydrophile Templates wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben hergestellt. Das Produkt dieser Synthese sind typischerweise Hohschalen mit einer Kavität zwischen 20 nm und 200 nm mit einer Silikaschale von 5-20 nm Dicke. Die Schale ist durch Defekte bei der Polykondensation nicht vollständig massiv. Eine typische Silikamembran besitzt Mikroporen von 0,8 nm bis 0,9 nm [56], durch die kleine Partikel diffundieren können.

Der Syntheseprozess nutzt diesen Umstand aus: Als Template werden kurzkettige Acrylsäurepolymere ($M_n = 4000$) verwendet. Diese sind sehr gut wasserlöslich und wenig löslich in Alkohol. Die Carboxylgruppen werden durch einen Überschuss an Ammoniumionen vollständig mit Gegenionen gesättigt. In der Folge bilden sich, wenn die PAA-Lösung einem Überschuss von Ethanol zugegeben wird, Polymertröpfchen mit einem mittleren Durchmesser im Nanometerbereich. Die Grenzfläche dieser Domänen ist durch den Ammoniaküberschuss positiv geladen, so dass sich die in Lösung hydrolysierten Precursor bevorzugt in dieser Region anlagern. Die entstehenden Produkte sind Kern-Schale-Partikel mit einem Kern aus PAA und einer Hülle aus Siliciumdioxid. Um von einem solchen System zu Hohlpartikeln zu gelangen, muss üblicherweise der Kern entweder

thermisch oder mit geeigneten organischen Lösungsmittel entfernt werden. Im betrachteten Fall löst sich der Kern, bestehend aus Ammoniak und PAA bereitwillig in Wasser und verlässt die Schale schon bei einer Verdünnung des Systems auf einen Wassergehalt von 30%.

Die konkreten Synthesebedingungen der einzelnen Versuche sind im Anhang unter Tabelle 7 aufgelistet. In einer typischen Synthese werden 1,5 g bis 3 g PAA in 25 ml Ammoniak (28%) gelöst und für mindestens 30 Minuten quellen gelassen. In dieser Zeit stellt sich das Gleichgewicht ein, indem alle freien Carboxylgruppen mit einem Gegenion (NH_4^+) zusammenfinden. Anschließend wird die Lösung mit einem 5-fachen bis 30-fachen Überschuss an Ethanol zusammengegeben, worauf sich eine milchige Emulsion bildet. Dem Reaktionsgemisch wird anschließend eine definierte Menge TEOS zugesetzt, so dass der in der finalen Mischung ein Anteil von 0,5 % bis 3 % vorliegt. Die Zugabe von TEOS kann entweder direkt durch Einspritzen, durch Zutropfen unter Rühren oder im Fluss durch Mischen (üblicherweise in einem 2:1 Verhältnis von PAA-haltiger Emulsion zu alkoholischer TEOS-Lösung) über einen SIMM-V2 Mischer bei Gesamtflussraten zwischen $2 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ und $15 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ durchgeführt werden.

Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 25 °C geschüttelt und nach einer Reifezeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durch Zugabe von Wasser im Überschuss abgebrochen. Dabei wird das PAA Template aus der Silikaschale gespült und die Mischung wird klar. Der Unterschied zwischen den gefüllten und den ausgespülten Partikeln lässt sich unter dem Elektronenmikroskop deutlich erkennen (Abbildung 58). Obwohl die Silikaschale massiv erscheint, ist durch die Permeation der Polyacrylsäure indirekt die Porosität des Materials nachgewiesen. Triebkraft für die rasche Vertreibung des Templatematerials ist der osmotische Druck, der durch das eindringende Wasser aufgebaut wird, welches letztendlich die PAA Ketten verdrängt.

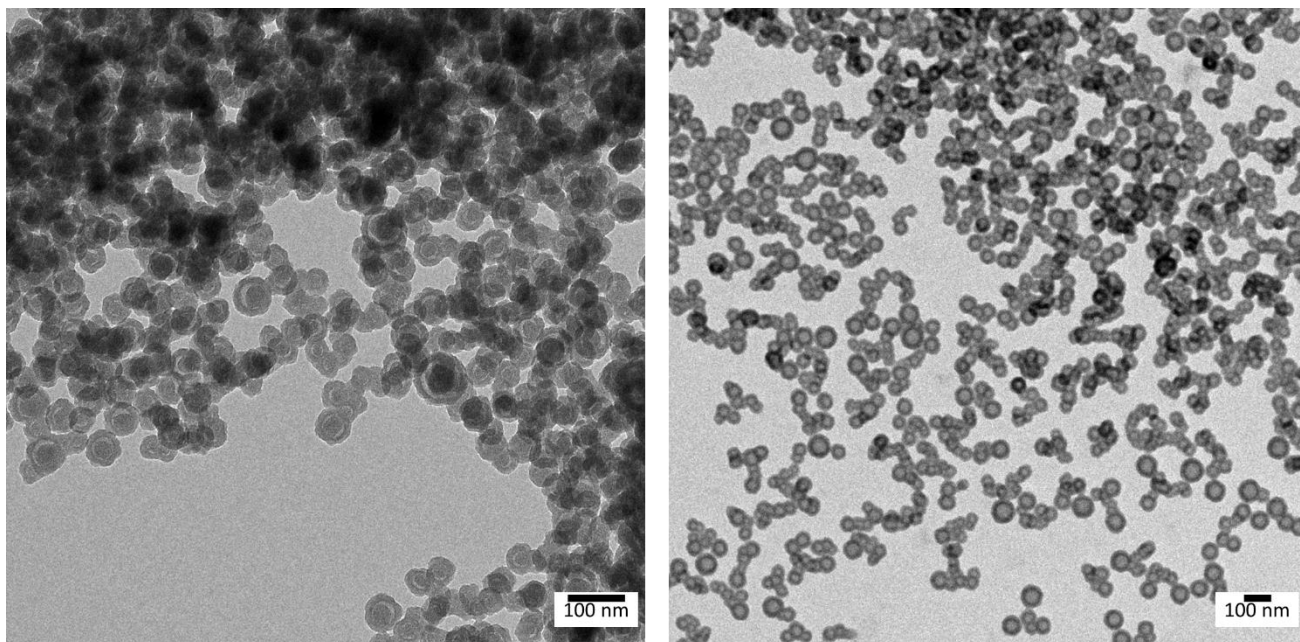


Abbildung 58: Hohlschalenpartikel vor (links) und nach dem Ausspülen des Templates mit Wasser.

Als Mechanismus für die Templatebildung an sich wird eine Diffusion des guten Lösungsmittels Wasser/Ammoniak in das schlechtere Lösungsmittel Ethanol angenommen. Dabei sinkt die Löslichkeit der deprotonierten PAA-Kette, wodurch sie sich zusammenknäult und sich mit umliegenden Polymeren zusammenlagert. Die entstehenden Tröpfchen, bestehend aus PAA sowie angelagerten Gegenionen und Restwasser besitzen eine positive Gesamtladung, was dazu führt, dass sie durch die elektrostatische Stabilisierung auch über einen längeren Zeitraum kolloidstabil bleiben.

Die mittlere Größe der entstandenen Kolloide kann sich durch verschiedene Mechanismen, etwa Agglomeration von einzelnen Tröpfchen oder ein Zusammenziehen des PAA-Gels durch Wasserverlust, über die Zeit ändern. Zu beobachten ist jedoch, dass sich die mittlere Größe auch über einen längeren Zeitraum nur geringfügig verändert (siehe Kapitel 5.2.4, Abbildung 66 & Abbildung 67).

5.2.4 Untersuchung der Templategröße

Die Größe der Templates ist ein wichtiger Faktor bei der Synthese der Hohlshellenpartikel. Sie bilden die Grundlage für den später entstehenden Hohlraum, der zu einem großen Teil verantwortlich für die finale Größe der Nanostrukturen ist. Diese Tendenz lässt sich bei einer Auftragung der im TEM vermessenen Proben gut erkennen (Abbildung 59). In den untersuchten Proben macht der Hohlraum im Mittel etwa 60% des Durchmessers der Partikel aus.

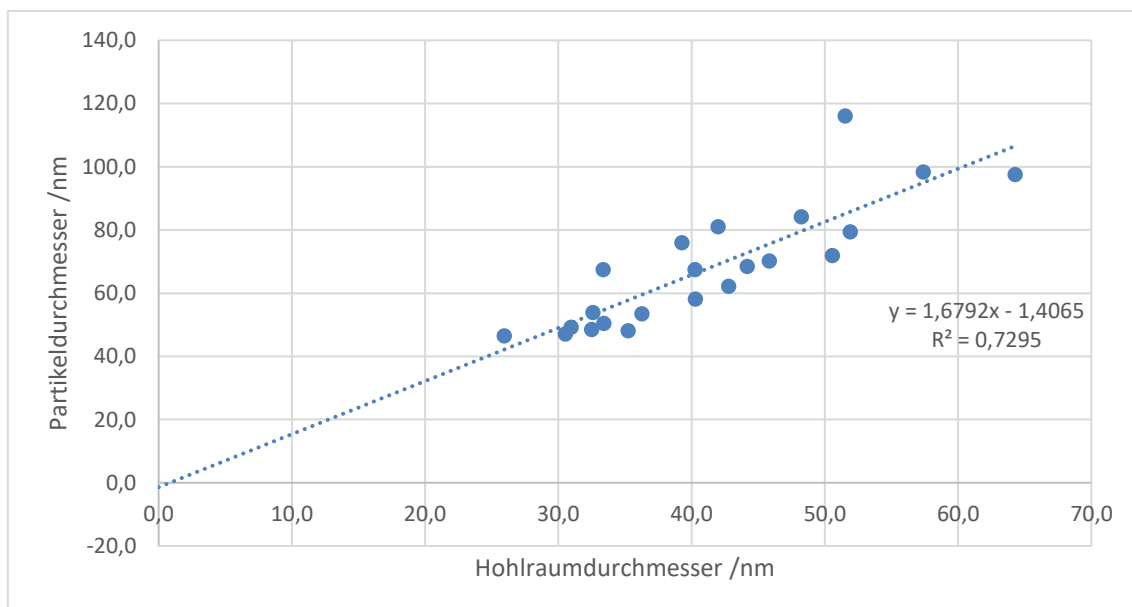


Abbildung 59: Auftragung der finalen Partikelgrößen gegen die Hohlräume in den Partikeln.

Die starke Abhängigkeit der finalen Partikelgröße von den Templates ist für die Synthese sehr wertvoll, da sich die Eigenschaften der Templates auf unterschiedliche Weise manipulieren lassen. Naheliegender ist eine Abhängigkeit von der Gesamtkonzentration an Polyacrylsäure in der Reaktionslösung, die sich bei einer entsprechenden Auftragung der Messwerte zeigt (Abbildung 60). Die breite Streuung der Messwerte deutet jedoch bereits an, dass neben der Konzentration auch

eine Reihe anderer Faktoren eine Rolle spielen. Aus der Literatur bekannte Einflussgrößen sind beispielsweise die Auswahl der Polymerkettenlänge [156] oder zugesetzte Kationen [157]

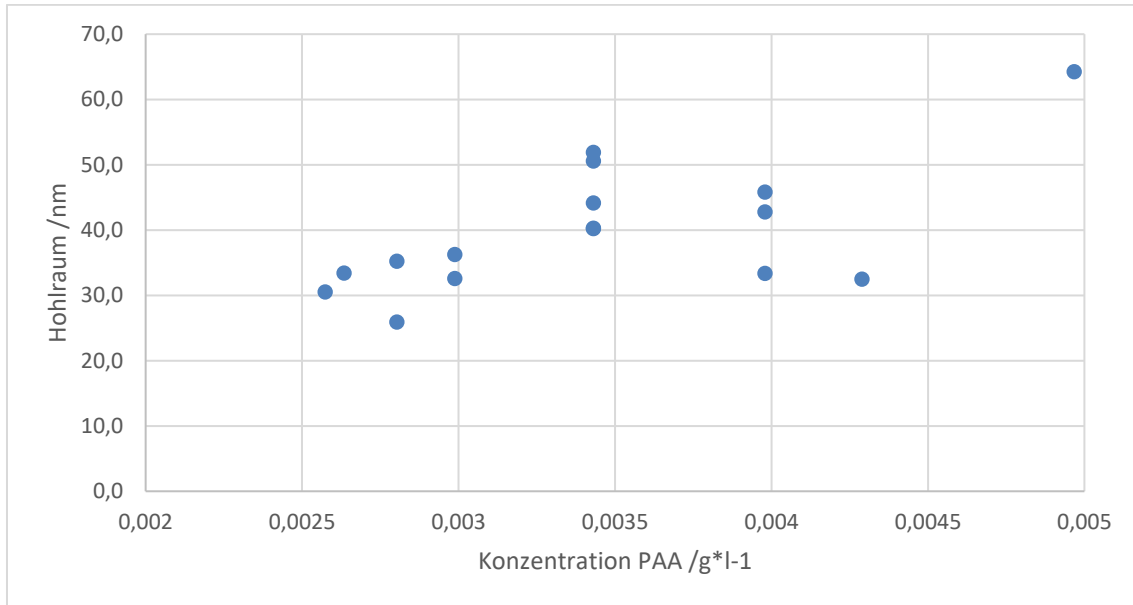


Abbildung 60: Abhängigkeit des Partikelhohlraumes von der Gesamtkonzentration an PAA.

Ein weiterer Faktor lässt sich aus Abbildung 61 ableiten. Die Herstellung der Templatelösung wird in diesem Versuch im Batch durchgeführt. Hier wird eine Serie von Verdünnungen der PAA/NH₃ Lösung mit Ethanol hergestellt und mit Hilfe der DLS untersucht. Jede Verdünnung wird zweimal angesetzt: Einmal unter Vorlage von Ethanol mit anschließender Zugabe der PAA/NH₃ Lösung und einmal unter Vorlage der PAA/NH₃ Lösung mit anschließender Ethanolzugabe.

Über die gesamte Verdünnungsreihe zeigt sich, dass die entstehenden Templates konsistent größer sind, wenn Ethanol vorgelegt und PAA/NH₃ Lösung zugegeben wird als umgekehrt. Da der einzige Unterschied zwischen den entstandenen Lösungen das Durchmischungsverhalten ist, kann angenommen werden, dass die Templatebildung abhängig von der Mischgeschwindigkeit ist.

Während bei der Zugabe des PAA Volumens in die Ethanolösung lokal hohe Konzentrationen an PAA auftreten können, ist bei einer schnellen Zugabe von Ethanol die Durchmischung wesentlich schneller. Die daraus folgenden geringeren Konzentrationsgradienten führen zu kleineren mittleren Templategrößen.

Da die Kontrolle der Mischgeschwindigkeit einer der wesentlichen Vorteile der Durchflussverfahrenstechnik ist, kann angenommen werden, dass die Mischung in einem Mikromischer bei unterschiedlichen Mischzeiten einen starken Einfluss auf die resultierende Größe der Templates hat.

Die Mischung der Komponenten über einen SIMM V2 Mischer bestätigt diese Hypothese. Die im Durchfluss erzeugten Templates sind bei sehr geringen Flussraten ähnlich groß wie die bei gleicher

Verdünnung im Batch erzeugten Tröpfchen. Bei höheren Flussraten und daraus folgender stärkerer Durchmischung ist eine Abnahme der Templategrößen zu beobachten (Abbildung 62). Dabei ist auffällig, dass die stark verdünnte Lösung Durchmesser unter 50 nm erreicht, während die konzentriertere Lösung auch bei hohen Gesamtflussraten bei mittleren Durchmessern um 100 nm verbleibt.

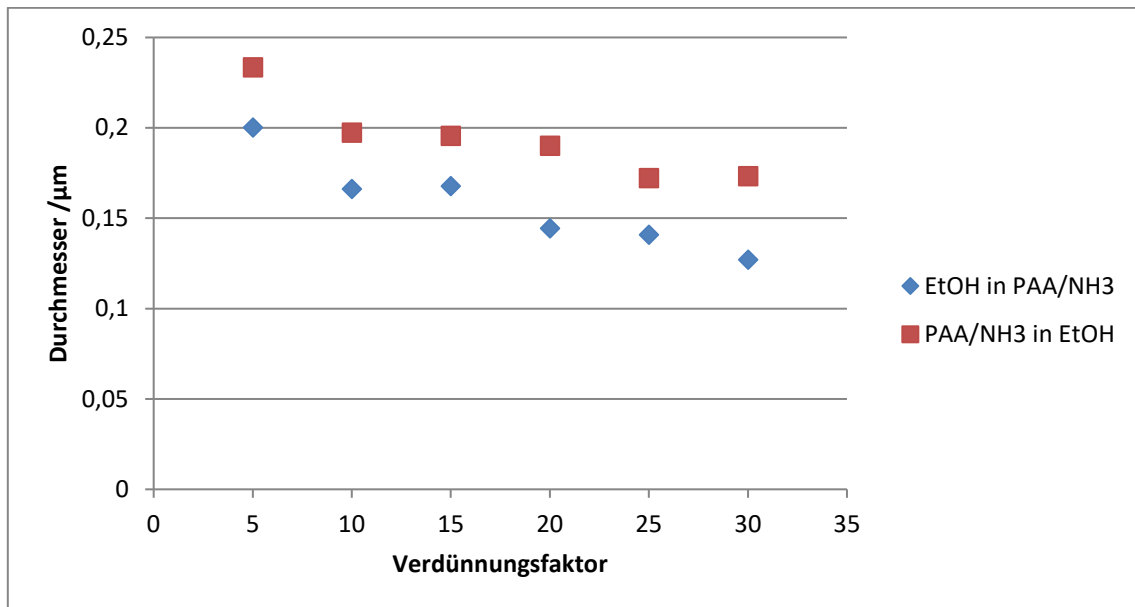


Abbildung 61: Abhängigkeit der mittleren Größe des PAA Kolloids vom eingesetzten Ethanolüberschuss im Batch. Blau: PAA/NH₃ vorgelegt. Rot: Ethanol vorgelegt. Versuch: HSNP_55, DLS Messung.

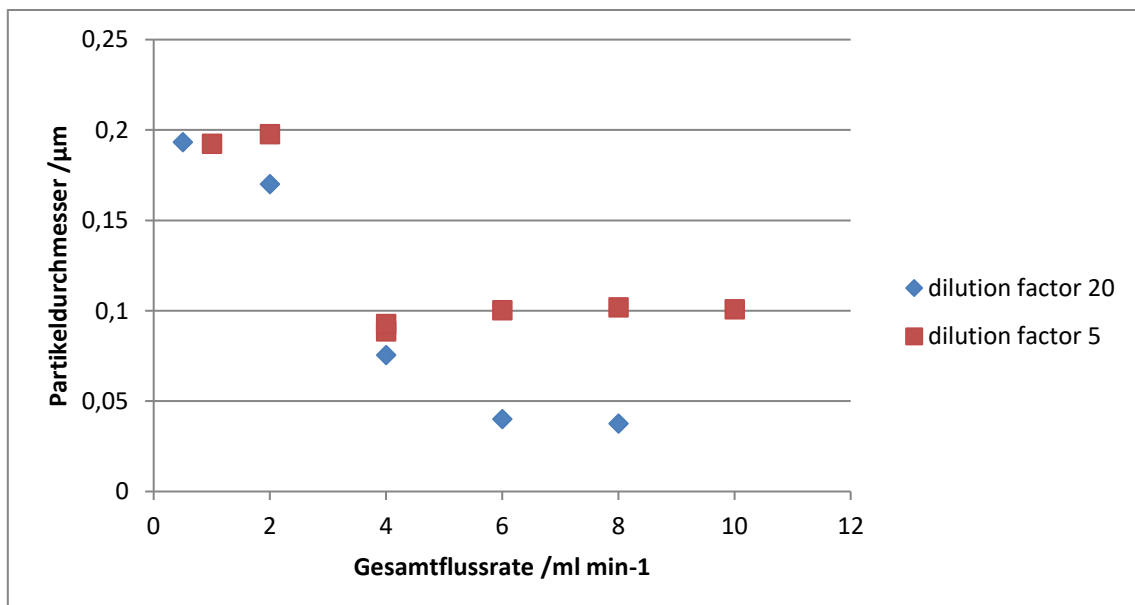


Abbildung 62: Abhängigkeit der mittleren Größe des PAA Kolloids von der Gesamtflussrate bei verschiedenen Ethanolüberschüssen. Mischung über einen SIMM V2 Mikromischer. Versuch: HSNP_55, DLS Messung.

Das Verhalten der Dispersion lässt darauf schließen, dass die Bildung des Kolloids von dem Einfluss der konvektiven Durchmischung im Verhältnis zur Diffusion des guten Lösungsmittels in die kontinuierliche Phase abhängt. Diese Diffusion initiiert die eigentliche Partikelbildung, indem sie die Löslichkeit der Polyacrylsäure im umgebenden Medium so lange verringert, bis diese kollabieren. Die daraus entstehende Größenverteilung im Kolloid ist davon abhängig wie weit die PAA zu diesem Zeitpunkt im kontinuierlichen Medium verteilt ist. Je geringer die lokale Konzentration an PAA, desto kleiner fallen die kollabierten Tröpfchen aus.

Zu beobachten sind drei unterschiedliche Einflüsse. Zunächst sei die Verdünnung genannt: Eine höhere Verdünnung führt dazu, dass die PAA Lösung statistisch weiter verteilt ist und somit tendenziell weniger Material ansammelt, bis der gesamte Anteil an PAA in kolloidal stabilisiertem Mikrogel organisiert ist. Dadurch wird die Größenverteilung des PAA Kolloids bei höherer Verdünnung kleiner (Abbildung 61).

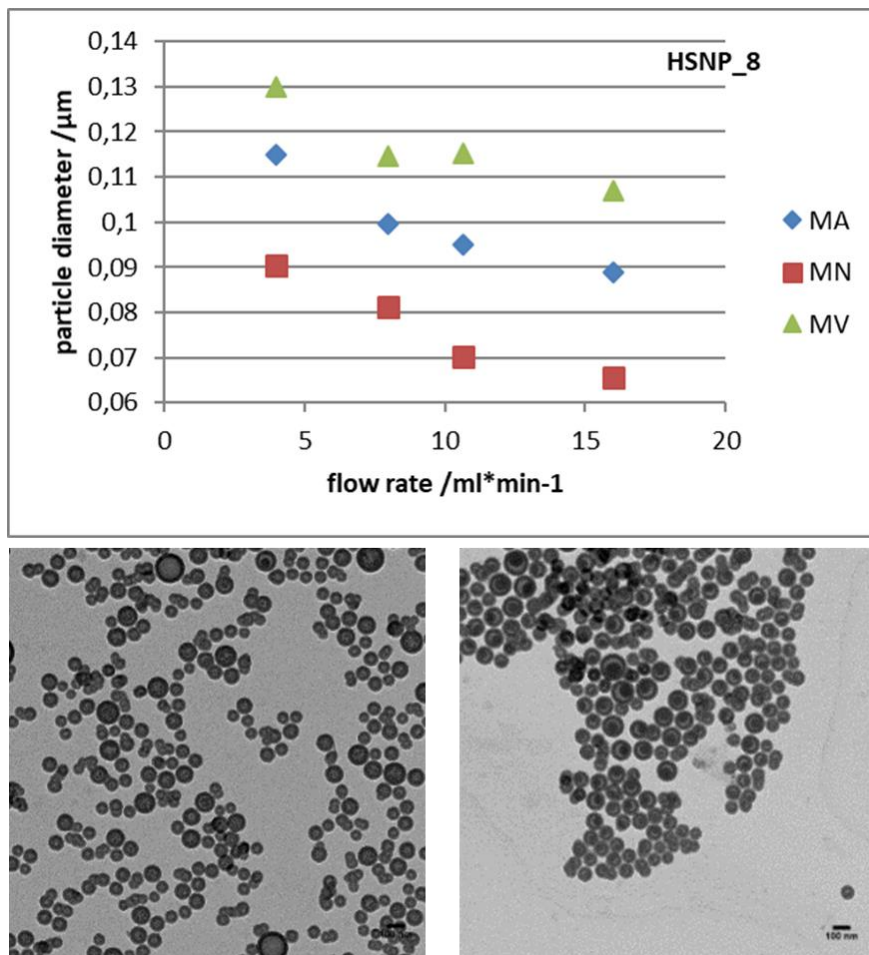


Abbildung 63: Partikeldurchmesser (DLS) bei unterschiedlichen Flussraten. MA/MN/MV: über die Teilchenoberfläche/Teilchenzahl/Teilchenvolumen gemittelter Durchmesser.

Weitere Einflüsse auf die Templatebildung haben Güte sowie Geschwindigkeit der Durchmischung. Eine langsame Durchmischung begünstigt größere Durchmesser (siehe Abbildung 63), da die hohe Ungleichverteilung der beiden Fluide zu hohen lokalen Konzentrationen führt. Im Gegensatz dazu scheint eine schnelle Mischung der Diffusion zuvorkommen. Dadurch ist das PAA-haltige Lösungsmittel bereits auf das gesamte verfügbare Volumen verteilt, ehe der Kollaps durch die ungenügende Löslichkeit einsetzt. In der Folge werden die Tröpfchen kleiner. Zuletzt spielen Reifungseffekte eine Rolle. Bei hohen Gesamtkonzentrationen bilden die gebildeten Partikel durch Agglomeration wieder größere Strukturen im Bereich von 100 nm (Verdünnungsfaktor 5, Abbildung 62).

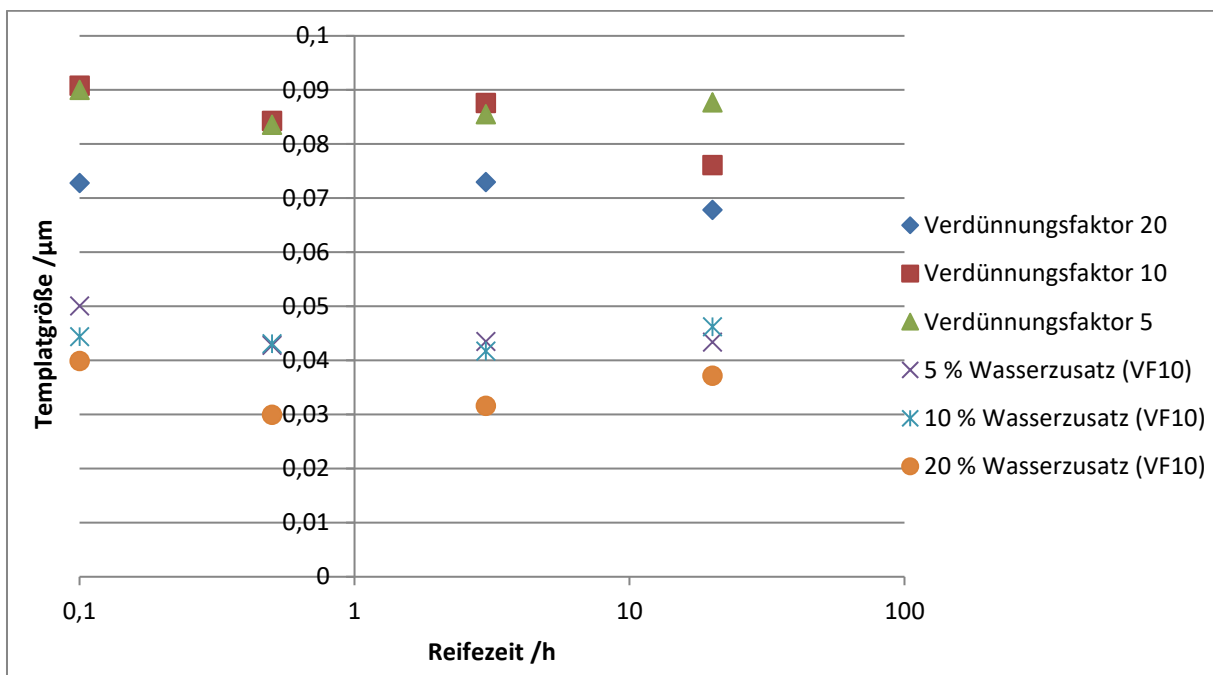


Abbildung 64: Langzeitstabilität der Templatelösung. mittlere Größe, gemessen via DLS, über einen Zeitraum von 20 Stunden. (Versuch HSNP_21)

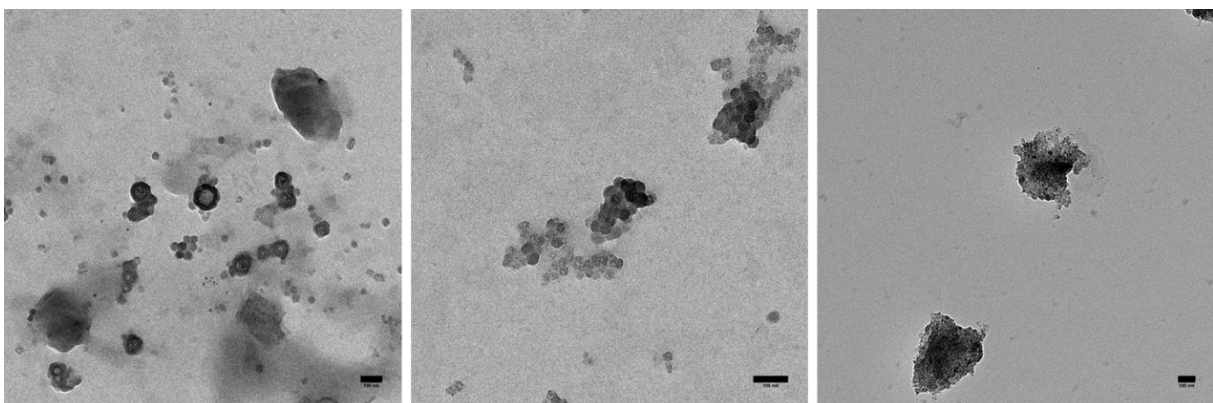


Abbildung 65: Verhalten der Partikelbildung nach Zugabe von Wasser. Zugewetztes Wasser: Links: 5 %, Mitte 10 %, rechts 20 % des Gesamtvolumens.

Im Batch kann beobachtet werden, dass sich die Größe der gebildeten Agglomerate über die Zeit verändert, dabei allerdings innerhalb einer Abweichung von 20 % der Größe direkt nach der Bildung verbleibt (Abbildung 64). Dieser Bereich wird auch nach einer Zeitspanne von 20 Stunden nicht überschritten, die Templates bilden also in ihrem jeweiligen Medium stabile Kolloide.

Zu beobachten ist eine leichte Abhängigkeit der zeitlichen Veränderung vom Verdünnungsfaktor; je stärker die Verdünnung, desto stabiler sind die Kolloide. Dieses Verhalten lässt sich mit der Löslichkeit der Polyacrylsäureketten in der kontinuierlichen Phase erklären: Während die Löslichkeit von deprotonierten PAA Ketten in reinem Ethanol sehr gering ist, gewinnen die Polymere an Mobilität, wenn der Wassergehalt im kontinuierlichen Medium zunimmt. Um ein annähernd vollständiges Ausfallen der PAA zu gewährleisten ist eine Konzentration von Wasser/Ammoniaklösung im kontinuierlichen Medium von unter 10 % notwendig. Ein erhöhter Wassergehalt in der Templatelösung führt zu einer Verringerung der mittleren Templategröße (siehe Abbildung 64); die vergleichsweise hohe Mobilität führt hier jedoch dazu, dass sich nah der TEOS Zugabe schon bei 5 % erhöhtem Wassergehalt nur noch wenige, ab 10 % keine Hohlschalen mehr bilden. Stattdessen bilden sich zunehmend Vollpartikel, Agglomerate und amorphe Strukturen.

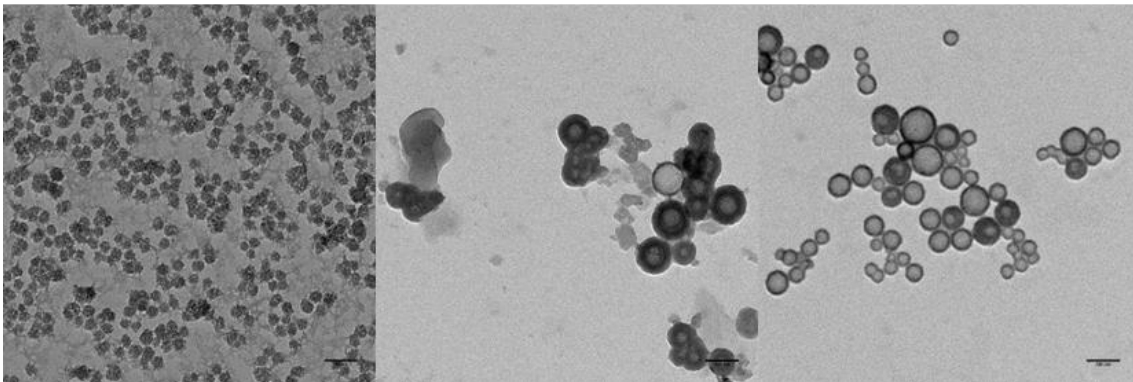
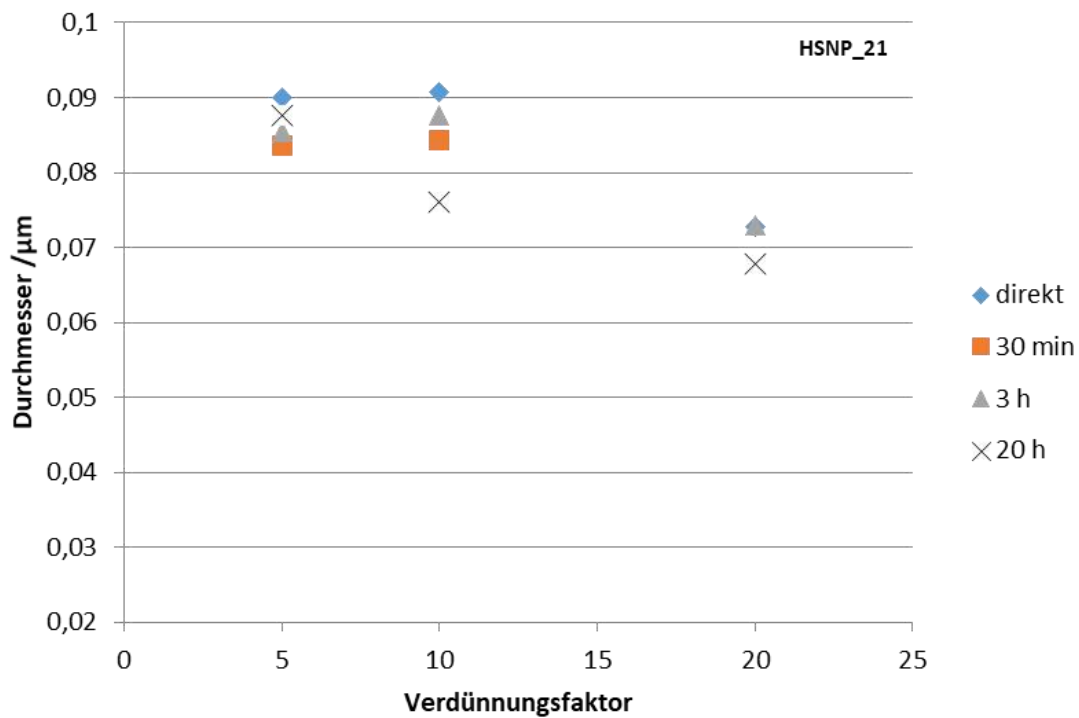


Abbildung 66: Abhängigkeit der Hohlpartikeltemplates vom Verdünnungsfaktor. Oben: Templates nach unterschiedlichen Zeitspannen bei unterschiedlichen Verdünnungsfaktoren. Die Mischungen erfolgten jeweils im Batch. Unten links: Verdünnungsfaktor 5; Mitte: Verdünnungsfaktor 10; rechts Verdünnungsfaktor 20. Referenzbalken: 100 nm

Im TEM ist zu beobachten, dass die bei geringen Verdünnungsfaktoren gebildeten Kolloide nach dem Umsatz mit einem Silikaprecursor keine Hohlschalen generieren. Stattdessen bilden sich kleine, massive Partikel aus (siehe Abbildung 66), deren dispergierte Phase häufig über einem makroskopischen, gelartigen Bodensatz steht. Diese Beobachtung ist konsistent mit der zeitlichen Instabilität bei geringen Verdünnungen: Die Mobilität der Polyacrylsäure ist in Medien oberhalb eines Wassergehaltes von etwa 10 % zu groß als dass sich stabile Polymeragglomerate bilden könnten. Somit läuft in diesen Reaktionslösungen eine reguläre Sol-Gel-Reaktion ab.

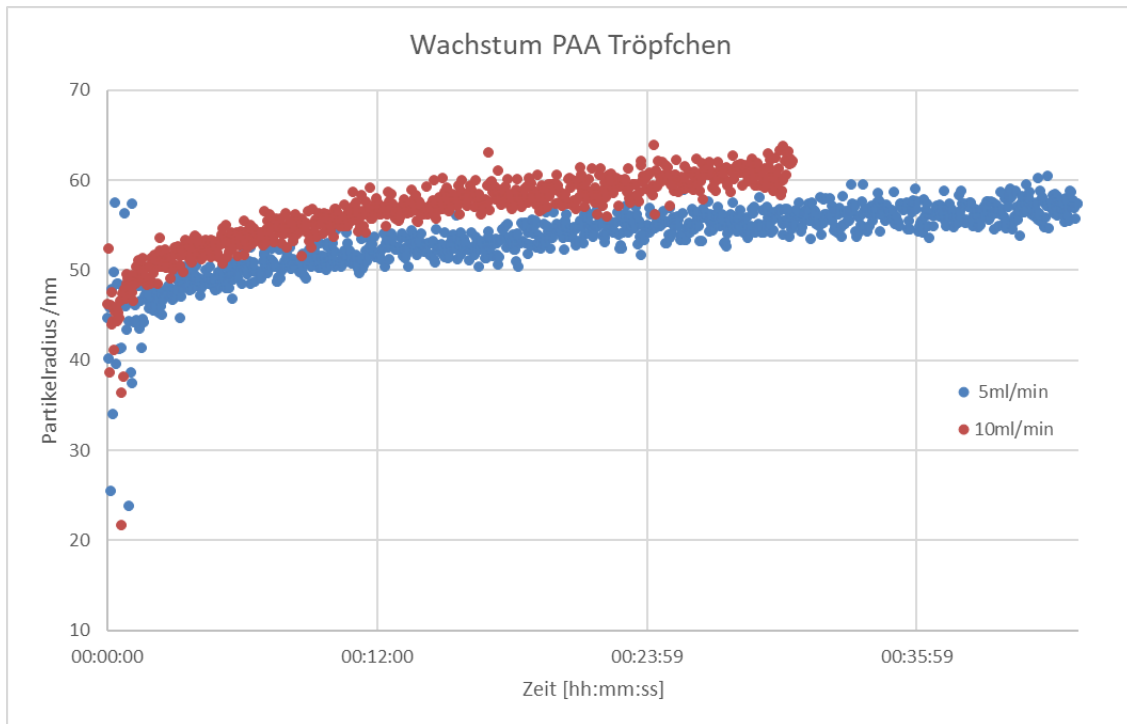


Abbildung 67: Vergleich des Wachstums der Polymeragglomerate im flow DLS. Das Analysenrohr wurde mit unterschiedlichen Flussraten bei einem Verhältnis von 1:4 (NH₃-PAA : EtOH) durchspült und der Fluss zum Zeitpunkt 00:00:00 gestoppt und in der Leitung stehend beobachtet.

Wird das Wachstum der Templates nach einer Durchflusssynthese beobachtet, stellt sich heraus, dass sich der Effekt bei hohen Ammoniak/Wasser-Konzentrationen bereits innerhalb der ersten Sekunden der Lebensdauer der Polymeragglomerate einstellt. Dabei geht das Wachstum bei schnellerer Durchmischung beschleunigt vonstatten und erreicht eine höhere finale Templategröße (siehe Abbildung 67). Dieses Verhalten ist zunächst unerwartet, da sich insbesondere bei der Mischung einer fertigen Lösung von PAA-Agglomeraten in Ethanol mit weiterem Ethanol über einen SIMM eine mit steigender Flussrate geringere Partikelgröße ergibt. Dieses Verhalten lässt sich durch die erhöhten Scherkräfte nachvollziehen. Eine Möglichkeit, die Beschleunigung des Templatewachstums zu erklären, ist die kolloidale Instabilität des Systems: In einem unter stärkeren Scherkräften durchmischten System sind tendenziell mehr freie vereinzelt Polymerketten vorhanden, was ein schnelleres Wachstum der bestehenden Agglomerate durch Addition einzelner Polymerketten begünstigen kann.

5.2.4.1 Betrachtung der Schalenbildung

Während das Template den größten Einfluss auf die finale Morphologie der Hohlkugeln hat, spielen auch andere Faktoren eine signifikante Rolle. Darunter fallen insbesondere die Konzentrationen der einzelnen Reaktanden; aber auch der Syntheseweg, die Reifezeit sowie die Temperatur beeinflussen das Resultat. Die Parameter bei der Durchmischung, beispielsweise Gesamtströmung und Flussratenverhältnis, haben ebenfalls einen Einfluss auf die Bildung der finalen Partikel. Diese können, anders als ihre Vorläufer – die Templates – unter dem TEM untersucht werden. Daraus ergeben sich einige Vorteile: Die Struktur kann zuverlässiger aufgeklärt werden. Dadurch wird sichergestellt, dass bei einem Versuch auch tatsächlich Hohlshellenpartikel entstanden sind.

Die Auswertung der Partikeldurchmesser sowie der Schalendicken erfolgt von Hand (siehe Kapitel 4.3.1), weshalb eine über den statistischen Fehler hinausgehende Abweichung bei den ermittelten Werten anzunehmen ist. Aus den ermittelten Partikeldurchmessern und der Schalendicke wird über eine angenommene Dichte des Silikamaterials von 2,2 g/cm³ [158] die Gesamtdichte der Partikel nach

$$\rho_{Hohlshell} = \frac{(V_{Partikel} - V_{Hohlraum})}{V_{Partikel}} * \rho_{Silika} \tag{32}$$

berechnet. Die Dichte ist ein guter Vergleichswert für die Partikel, da sie die beiden charaktergebenden Eigenschaften vereint.

Zunächst wird der Einfluss der Durchflussgeschwindigkeit auf die Partikelgröße untersucht. Dabei wird die Gesamtflussrate bei gleichbleibendem Verhältnis der Strömungsverhältnisse im Mischer variiert und die daraus resultierende Reaktionslösung aufgefangen. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch Quenchen mit Wasser abgebrochen.

Die resultierenden Partikel zeigen erwartungsgemäß eine Abnahme des Durchmessers bei steigender Flussrate. Dieses Verhalten lässt sich aus der Kinetik der Templates erklären, die – wie in Kapitel 5.2.4 beschrieben – bei höheren Scherkräften zu kleineren Aggregaten zusammenfinden.

Tabelle 3: Versuchsbedingungen HSNP_8. Lösung A: Templatedispersion (4 ml NH₃ + 0,24 ml PAA in 50 ml Ethanol); Lösung B: 4 g TEOS in 30 ml Ethanol

	Flussrate A	Flussrate B	Gesamtfluss	Durchmesser /nm	Schalendicke /nm	Dichte
HSNP_8.1	10	6	16	76,0	18,4	1,80
HSNP_8.2	6,66	5	11,66	81,0	19,5	1,78
HSNP_8.3	5	3	8	84,2	18,0	1,68
HSNP_8.4	2,5	1,5	4	98,4	20,5	1,68

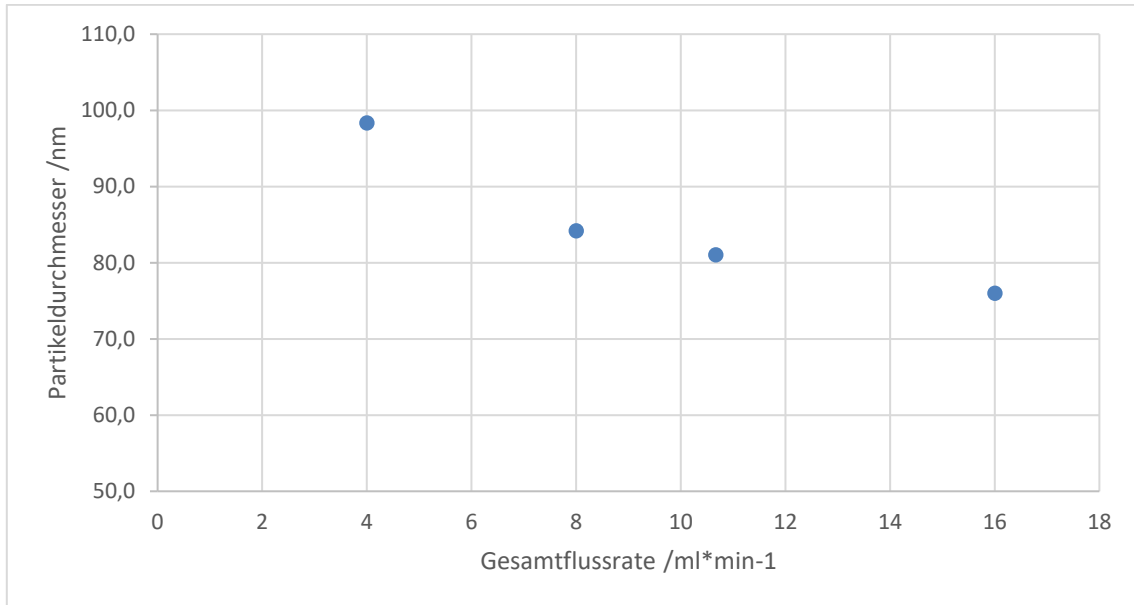


Abbildung 68: Partikeldurchmesser gegen die Gesamtflussrate aufgetragen. Versuch: HSNP_8

Die Schalendicke der Partikel ist im Vergleich zur Partikelgröße weniger beeinflussbar durch die Mischgeschwindigkeit (siehe Tabelle 3). Dieses Verhalten ist insofern zu erwarten, da diese Reaktion sehr viel langsamer als die Mischung verläuft und sich die Schale erst in den Minuten nach der Durchmischung ausbildet. Die Ausreifung der Schale dauert noch wesentlich länger und liegt im Bereich mehrerer Stunden.

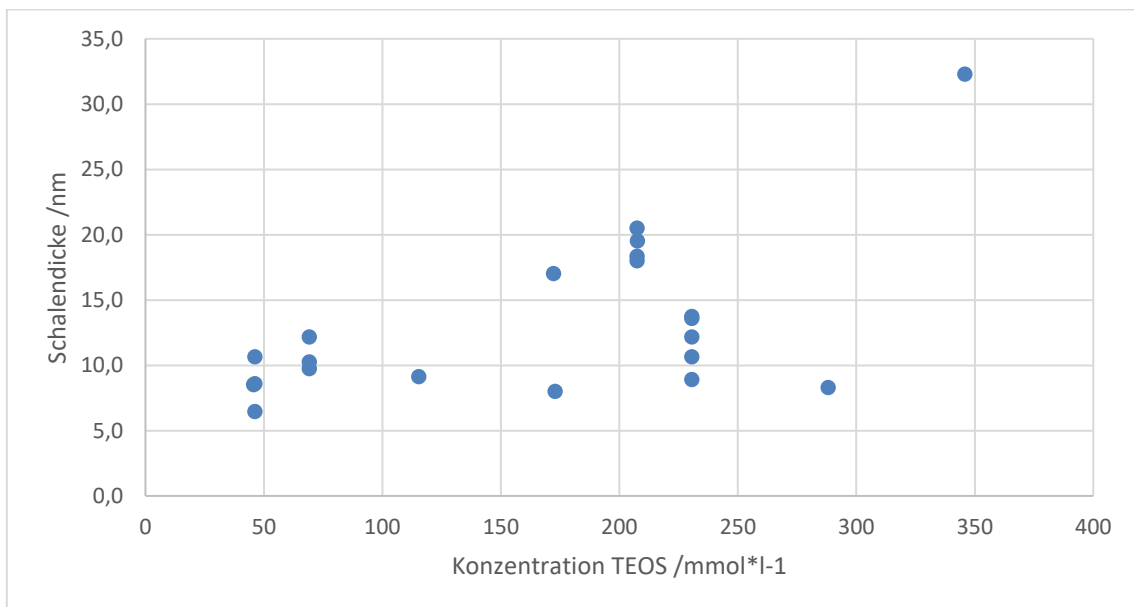


Abbildung 69: Abhängigkeit der Schalendicke von der Gesamtkonzentration TEOS; Auftragung aller Versuchsdaten

Eine deutliche Abhängigkeit der Schalendicke ergibt sich bei der Betrachtung des Gesamtanteils von TEOS in der Reaktionslösung (siehe Abbildung 69). Dieser Zusammenhang ist naheliegend, da TEOS als Silikaprecursor das Material für die Schale liefert. Somit kann das Schalenwachstum

länger anhalten, je mehr TEOS vorhanden ist. Die Schalendicke kann jedoch auch bei hohen TEOS Konzentrationen gering ausfallen, wenn gleichzeitig sehr viel Templatematerial in der Reaktionslösung vorliegt.

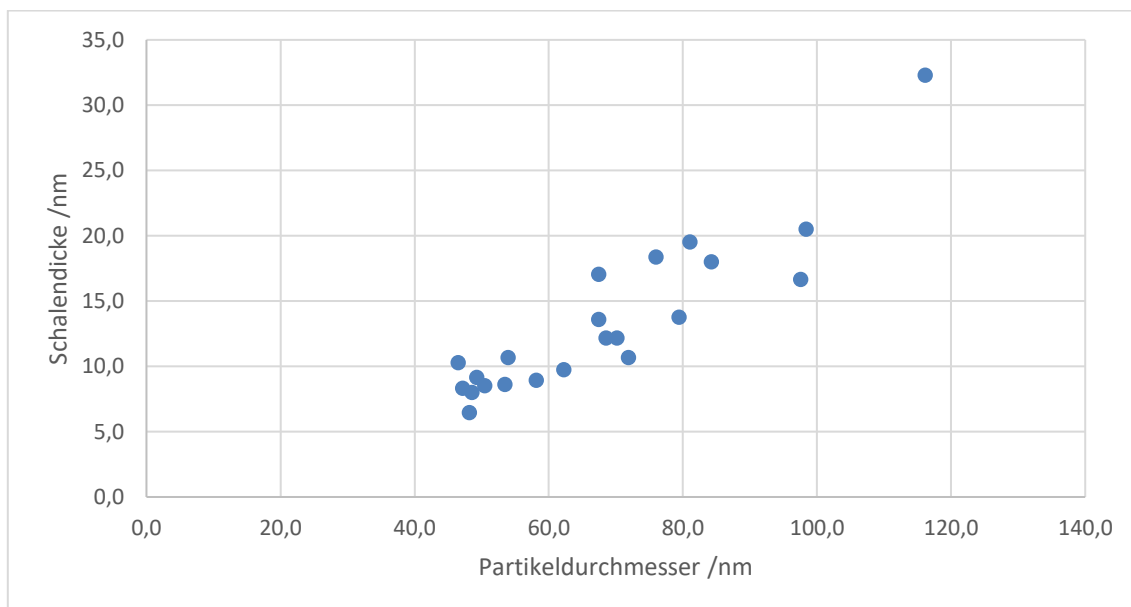


Abbildung 70: Verhalten der Schalendicke zur Partikelgröße

Die finale Dicke der Schale ist überdies abhängig von der mittleren Größe der produzierten Partikel. Die mit der Größe ansteigende Schalendicke lässt sich grundsätzlich dadurch erklären, dass der Durchmesser des Hohlraumes eines Partikels den größten Teil eines Partikels ausmacht. Daraus folgt, dass großen Partikeln generell große Templates vorrausgehen. Ein größerer mittlerer Durchmesser der Templates führt in der finalen Reaktionslösung zu einer geringeren Oberfläche bei gleichem Templatevolumen (siehe Kapitel 3.1), wodurch sich das verfügbare Material auf weniger Fläche verteilt. Der daraus resultierende Trend dickerer Schalen bei größeren Partikeln lässt sich deutlich aus Abbildung 70 ablesen.

Dieser Trend hat unerwartete Konsequenzen: Mehr Templatematerial in der Lösung führt zunächst zu einer vergrößerten Fläche auf der die Schale aufwachsen muss. Da jedoch die mittlere Größe der produzierten Partikel deutlich von der PAA Konzentration abhängt (siehe Abbildung 59, Abbildung 61), wird der Effekt konterkariert durch den vorgenannten Trend. In Summe wird dabei eine positive Korrelation der PAA Konzentration mit der Schalendicke beobachtet (siehe Abbildung 71).

Aussagekräftiger ist die Auftragung des Verhältnisses von PAA zu TEOS in der Reaktionslösung gegen die Dichte der produzierten Partikel (siehe Abbildung 72). Hier lässt sich ein deutlicher Zusammenhang erkennen, der die Haupteinflüsse der beiden Komponenten vereint: Ein hoher Quotient ergibt ein großes Template bei gleichzeitig dünner Schale bedingt durch die relativ geringe Konzentration an Silikaprecursor. Die erreichte Dichte liegt dabei zwischen 1,9 g/ml und 0,9 g/ml. Die dichtesten Partikel reichen fast an die Dichte des Vollmaterials (2,2 g/ml) heran, was einem

volumenmäßig sehr kleinen Hohlraum entspricht. Das Verhältnis von PAA zu TEOS ist dementsprechend ein wertvolles Werkzeug zur Einstellung der Partikeleigenschaften.

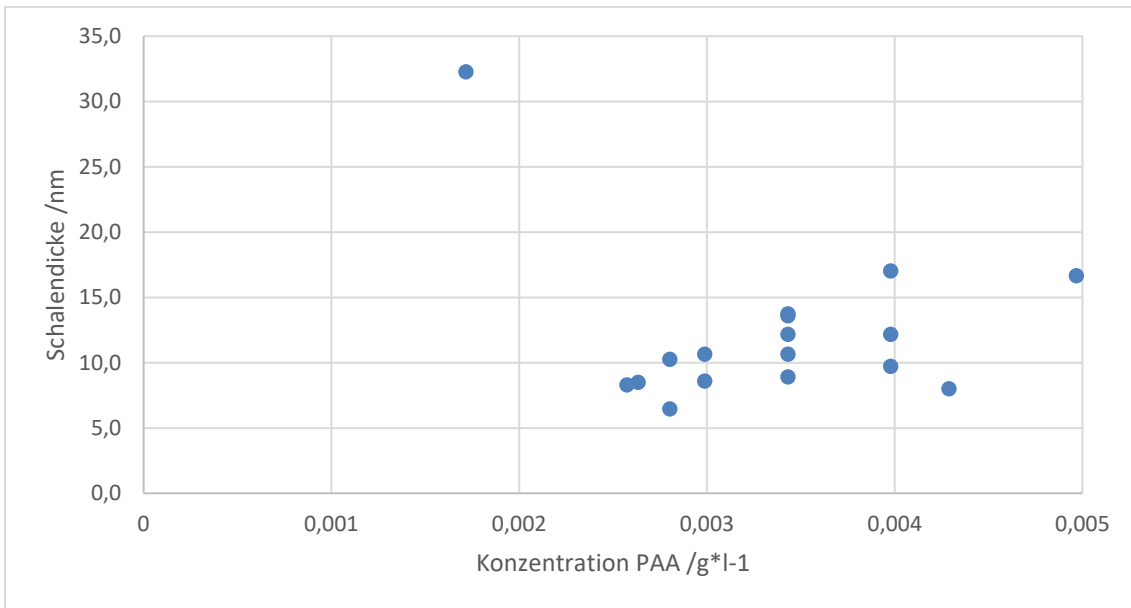


Abbildung 71: Abhängigkeit der Schalendicke von der Templatekonzentration in der Reaktionslösung.

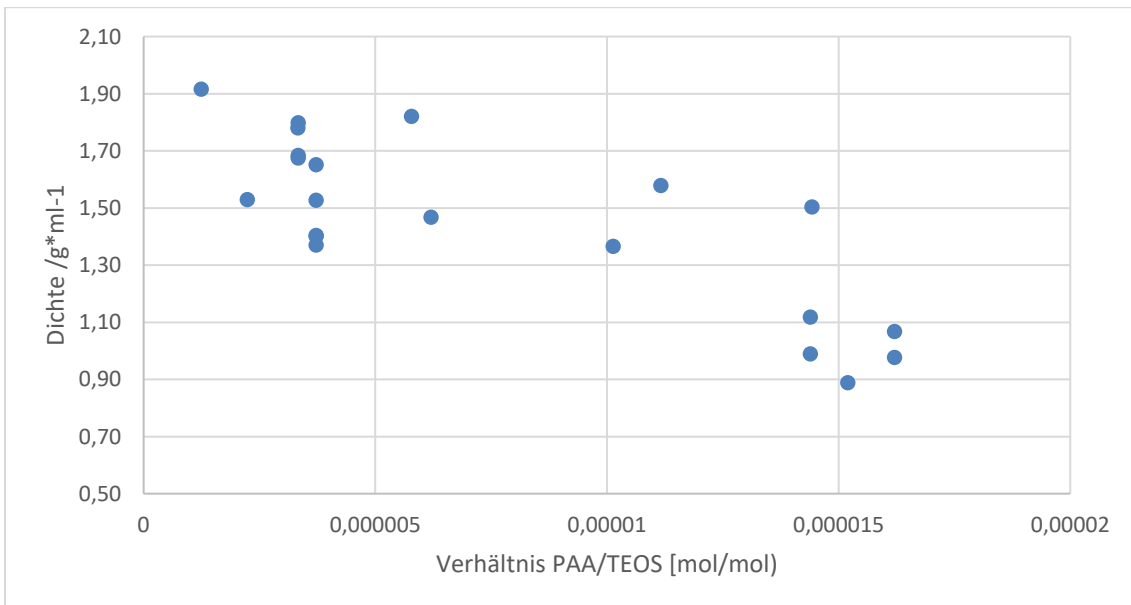


Abbildung 72: Abhängigkeit der Dichte der produzierten Partikel von dem Verhältnis von PAA zu TEOS in der Reaktionslösung.

5.2.4.2 Aufreinigung der Partikellösung

Die Aufreinigung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: Die klassische Batch-Synthese sieht eine sequentielle Aufreinigung durch Zentrifugieren vor. Die Einstellungen, um die Hohlpartikel abzutrennen, sind dabei abhängig vom Lösungsmittel: Da die Silikaoberfläche stärker mit Wassermolekülen wechselwirkt als mit der alkoholischen Reaktionslösung, ist der erste Trennungsschritt der einfachste. Um die Partikel aus der Reaktionslösung abzutrennen, werden sie für 3 Minuten bei 6000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand verworfen und das Präzipitat anschließend in Wasser redispergiert. Die Abtrennung aus der wässrigen Lösung erfolgte bei 12000 Umdrehungen pro Minute für 6 Minuten. Darauf folgen üblicherweise noch ein bis zwei weitere Schritte des Abzentrifugierens und Redispergierens. Der zeitkritische Schritt bei der Zentrifuge ist dabei das Redispergieren der Partikel, da diese dazu tendieren zu agglomerieren und sich nur im Ultraschallbad voneinander trennen lassen. Bei frischen Reaktionslösungen, die gegebenenfalls noch Reste von nicht reagiertem Precursor enthalten, besteht außerdem die Gefahr, dass die Partikel irreversibel agglomerieren. Insgesamt ist die Methode verlustbehaftet und durch die vielen Zwischenschritte aufwendig und zeitintensiv.

Eleganter ist die Aufreinigung der Partikel mithilfe der TFF: Da die Reaktion nicht vollkontinuierlich durchgeführt wird, kann hier eine Aufreinigung durch Rezyklieren erfolgen, wodurch nur eine geringe Membranfläche vonnöten ist. Der Vorteil dieser Methode ist die im Vergleich zur Zentrifuge wesentlich höhere Abtrennleistung, der geringere Zeitaufwand und die verringerte Gefahr der Agglomeration. Der Prozess wurde sowohl mit der Einzelmembrankassette als auch, für größere Mengen, mit dem Membranstapel durchgeführt.

Dabei wird eine initiale Verdünnung mit Wasser auf das dreifache Volumen vorgenommen, das Lösungsmittel über den Permeatstrom zu etwa 95% entfernt und das Retentat mit Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen verdünnt. Diese Prozedur wird anschließend zweimal wiederholt, sodass am Ende der Prozedur rechnerisch $< 99,999\%$ des ursprünglichen Lösungsmittels sowie der löslichen Precursorreste und des PAA-Templates entfernt werden. Nach der Aufreinigung muss die gereinigte und aufkonzentrierte Lösung aus dem Membranstapel gespült werden, wodurch ein Mindestvolumen der konzentrierten Lösung die Konzentration begrenzt.

Bei Benutzung des Membranstapels wird ein Durchsatz von 150 ml/min gefahren; bei einem eingestellten Splitverhältnis von 10:1 ergibt sich eine Aufreinigungskapazität von etwa 1,5 l Rohlösung pro Stunde. Das Produkt ist danach weitgehend frei von störenden Komponenten des Reaktionsmediums, beispielsweise unverbrauchtem Precursor oder Ammoniak, und um einen Faktor 10 aufkonzentriert.

Gegebenenfalls wird die Lösung anschließend gefriergetrocknet um die Trockenmasse bestimmen zu können und das Pulver weiterzuverarbeiten. Die Integrität der Hohlpartikelstruktur wird dabei vor und nach der Gefrier Trocknung unter dem TEM untersucht (Abbildung 73). Dabei kann beobachtet werden, dass die Silikaschalen intakt bleiben und sich die Hohlräume nicht wesentlich

veränderten; die Untersuchung in der dynamischen Lichtstreuung zeigten jedoch eine leichte Tendenz zur Agglomeration der Partikel. Die Resistenz der Strukturen gegen Trocknung ist eine wichtige Eigenschaft für einen möglichen Einsatz in der heterogenen Katalyse, wo üblicherweise trockene Feststoffe zum Einsatz kommen.

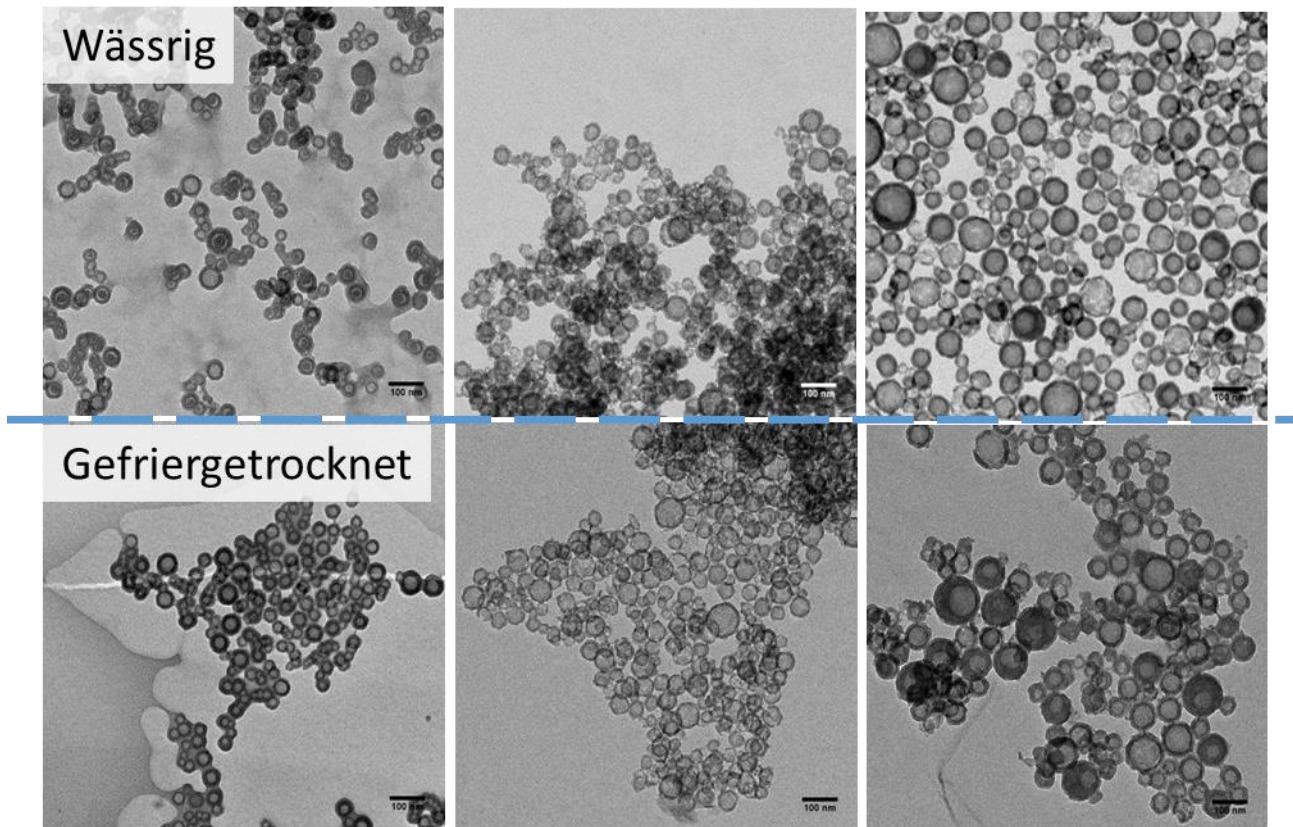


Abbildung 73 Strukturintegrität nach Gefrierdrying. Oben: wässrige Lösung, aufgereinigt via TFF. Unten: Gefriergetrocknete Partikel, redispersiert in Wasser. Von links: HSNP_27; HSNP_28; HSNP_30

5.2.4.3 Bildung von Heteropartikeln durch nachträgliche Beimischung

Die in der Synthese gebildeten, gefriergetrockneten Partikel können direkt mit metallischen Nanopartikeln gefüllt werden. Die Prozedur folgt dabei dem folgenden Protokoll: Zunächst werden die zu füllenden Hohlshellpartikel mit der gewünschten Größe, Wandstärke und Kavität hergestellt, anschließend via TFF gewaschen und gefriergetrocknet. Darauf wird eine Lösung eines Salzes des zu verkapselnden Edelmetalls (siehe Tabelle 4) hergestellt, eine typische Konzentration dabei ist 5 mg/ml. In 1 ml dieser Lösung werden 50 mg der gefriergetrockneten Silikahohlpartikel eingerührt. Dabei entsteht eine klare Lösung. Diese wird im unter Vakuum bei 30 °C getrocknet, wobei die Konzentration der Salzlösung sich ständig erhöht. Da zunächst das freie Wasser verdunstet, erhöht sich die Konzentration innerhalb der Hohlpartikel während der Trocknung.

Tabelle 4: Precursor für unterschiedliche Metallnanopartikel

Zielpartikel	Precursor
Gold	HAuCl_4
Platin	H_2PtCl_6
Palladium	NaPdCl_4
Rhodium	RhCl_3

Im letzten Schritt wird jede Probe in 0,5 ml einer NaBH_4 Lösung ($c = 4 \text{ mg/ml}$) zugegeben. Dabei dringt das Reduktionsmittel in die Schale ein und reduziert das jeweilige Edelmetallsalz zu Metallnanopartikeln, die beispielsweise katalytisch eingesetzt werden können. Die Metallpartikel liegen dabei – im Gegensatz zu tensidunterstützten Synthesen – ohne Funktionalisierung der Oberfläche vor. Der Prozess der Verkapselung hat dabei eine geschätzte Effizienz von 30 %, da bei der Trocknung auch an der Oberfläche der Hohlpartikel Metallsalz abgeschieden wird. Dieses wird ebenfalls zu Nanopartikeln umgewandelt, die frei in die Lösung dispergieren (siehe Abbildung 74).

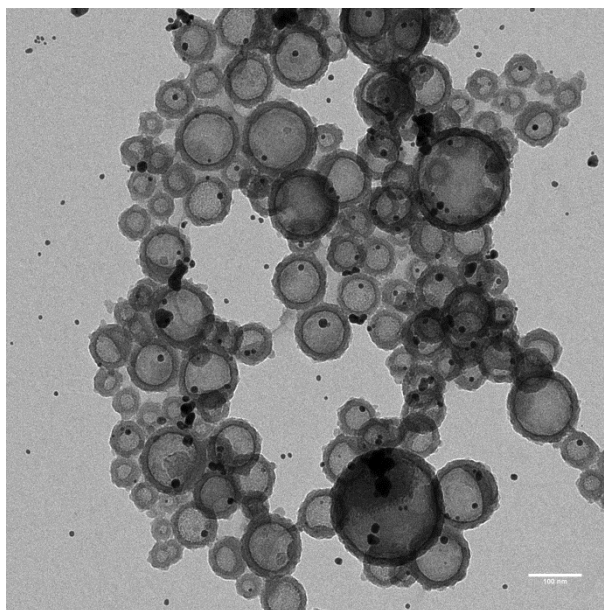


Abbildung 74: Hohlpartikel umgesetzt mit Chlorgoldsäure und Natriumborhydrid.

Die Trennung von vereinzelt und verkapselten Metallnanopartikeln kann anschließend über eine einfache Zentrifugation erfolgen. Bei einer Drehzahl von 10000 rpm über 6 Minuten setzen sich die schwereren Silikakapseln ab, während die vereinzelt Partikel in der Lösung verbleiben.

Unterschiedliche Metallsalze ergeben dabei unterschiedlichere Verteilungen im Hohlpartikel. Die Umsetzung von Chlorgoldsäure führt zu relativ großen Partikeln im Inneren der Hohlshalen, deren absolute Größe abhängig vom jeweiligen Hohlraum ist. Die eingesetzten Palladium- und Platinsalze ergeben dagegen tendenziell mehrere kleine Partikel pro Schale. Die Methode ist generell gut geeignet, um sehr reine Partikel zu erhalten, da keinerlei Stabilisator zur Synthese notwendig

ist, denn durch die beschränkende Schale ist eine Aggregation mit anderen Metallpartikeln physikalisch nicht möglich.

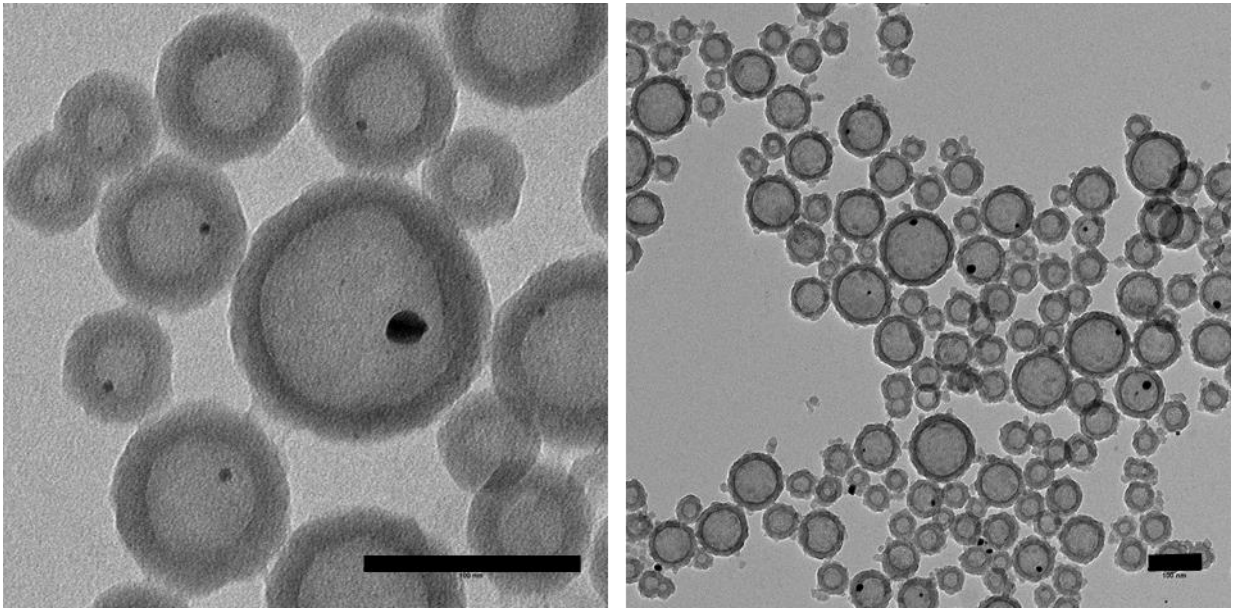


Abbildung 75: Synthese von „rattle-type“ Partikeln mit Goldkernen; Maßstab: 100 nm

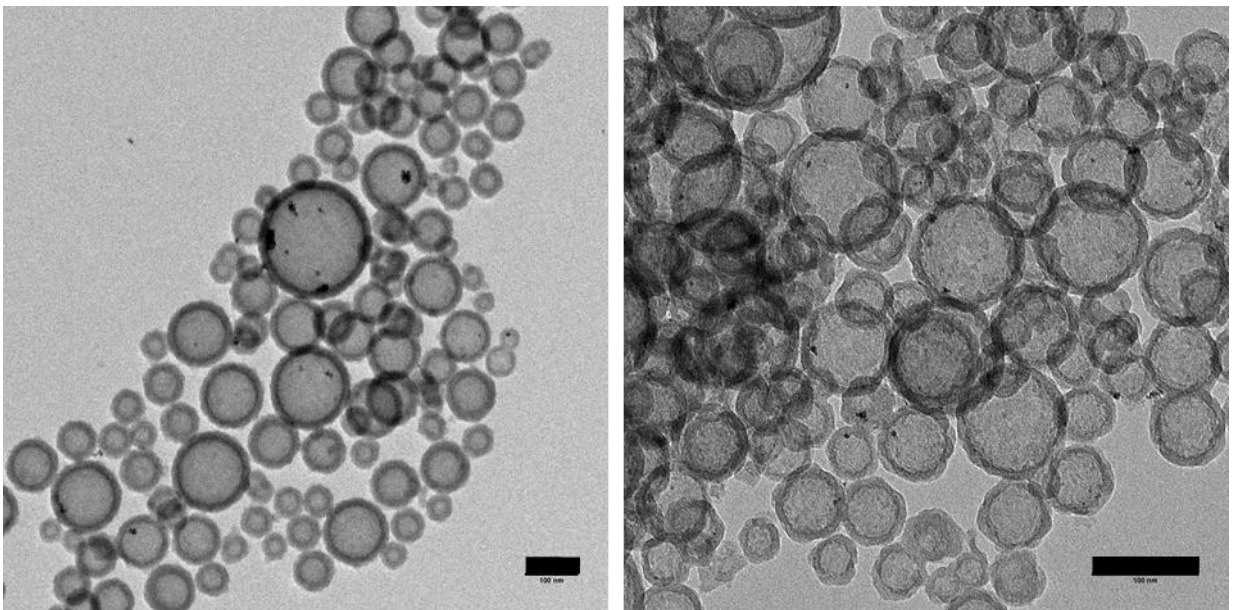


Abbildung 76: Synthese mit Platinkernen; Maßstab: 100 nm

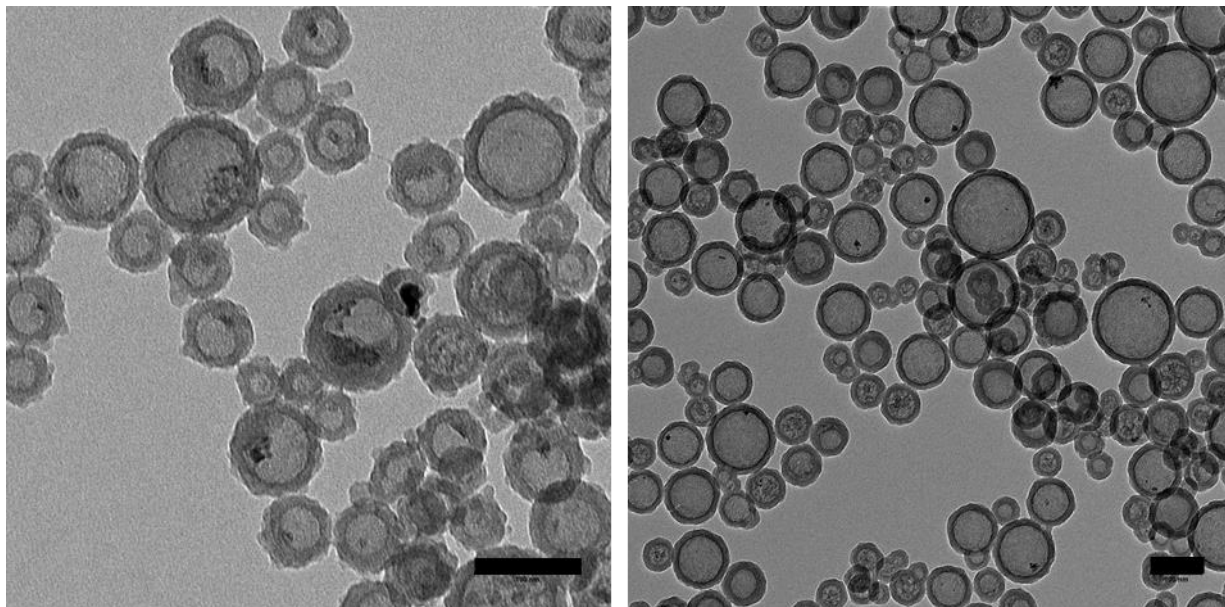


Abbildung 77: Hohlpartikel mit Palladiumkernen; Maßstab: 100 nm

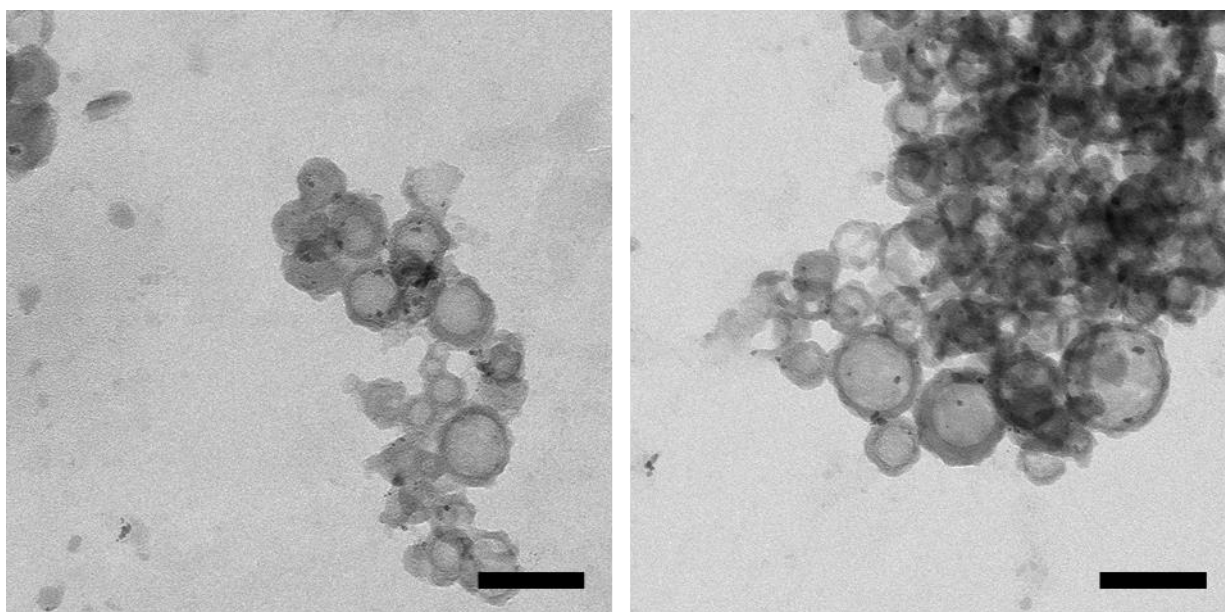


Abbildung 78: Hohlpartikel mit Rhodiumkernen; Maßstab: 100 nm

5.2.4.4 Bildung von Heteropartikeln durch Templateinkorporation

Ein direkter Weg zu mit Einzelpartikeln gefüllten Hohlschalen ist die Modifikation der Templates. Im Vergleich zur nachträglichen Füllung von bereits synthetisierten Hohlschalen spart diese Methode der Verkapselung mehrere Zwischenschritte; die Strategie dabei ist, das zu verkapselnde Nanomaterial in die Templatelösung zu mischen, so dass bei der Zugabe von Ethanol und dem darauffolgenden Kollaps der Polymerketten das Nanomaterial in dem entstehenden Template eingeschlossen wird und bei der Reaktion mit dem Silikaprecursor dort verbleibt. Nach Abschluss der Schalenbildung werden die Polymerketten durch die Nanoporen der Schale ausgewaschen, während die größeren Partikel innerhalb der Hohlshell verbleiben.

Da die Templates im Wesentlichen aus Polyacrylsäure bestehen, ergibt sich besonders für Nanopartikel, die mit Polymeren stabilisiert sind, ein naheliegendes Problem: Die meisten Polymere sind miteinander nicht oder nur schlecht mischbar. Deutlich sichtbar ist dieser Umstand beispielsweise an der Umsetzung einer mit Tannin beschichteten Eisenoxidprobe in Abbildung 79: Die Eisenoxide liegen frei neben den Hohlschalen in der Lösung vor. Auch kann die Präsenz von nicht kompatiblen Partikeln gegebenenfalls die Templatebildung vollständig behindern. Beispielhaft kondensiert in Abbildung 80 die Silikaschale direkt auf der Oberfläche der Eisenoxide, Hohlschalen entstehen hier nicht. Stattdessen bilden sich kleine, massive Silikapartikel, die im TEM Bild als Hintergrund zu sehen sind. Aus der „Schlangen“-Form der Eisenoxid-Silika Heteropartikel lässt sich die Neigung der Eisenoxide zu einer Kettenbildung in Lösung ableiten. Diese findet typischerweise bei ferrromagnetischen Materialien statt; bei superparamagnetische Partikel sollten diese Strukturen viel zu kurzlebig sein, um mit der Reaktion des Precursors „eingefroren“ zu werden. Daraus ließe sich ableiten, dass die Domäne dieser Partikel eventuell bereits zu groß ist, um ausschließlich superparamagnetische Eigenschaften zu zeigen.

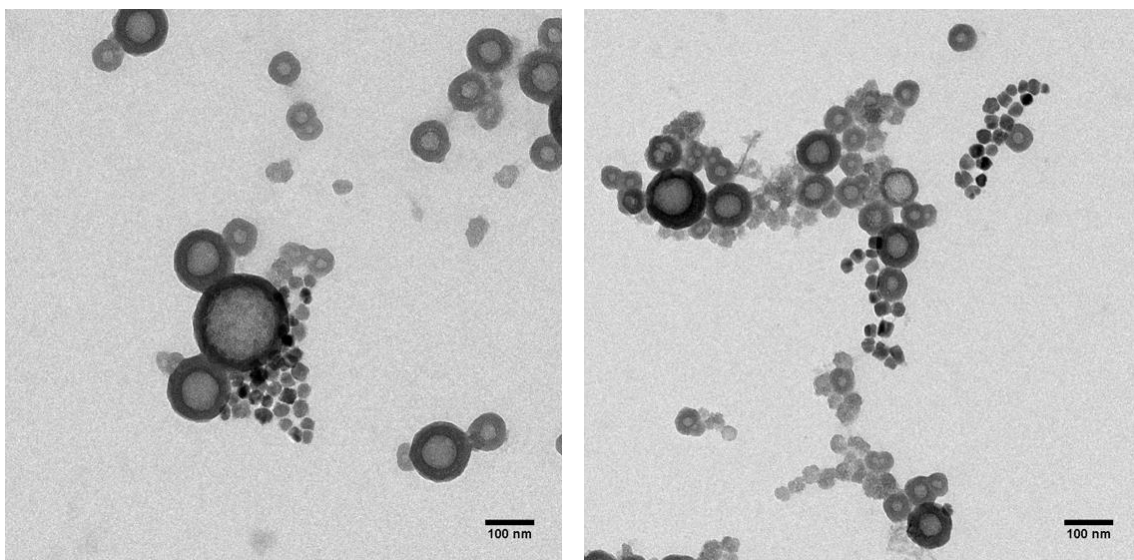


Abbildung 79: Probe HSNP 38.2; Unzureichende Inkorporation der Eisenoxidnanopartikel in das Template.

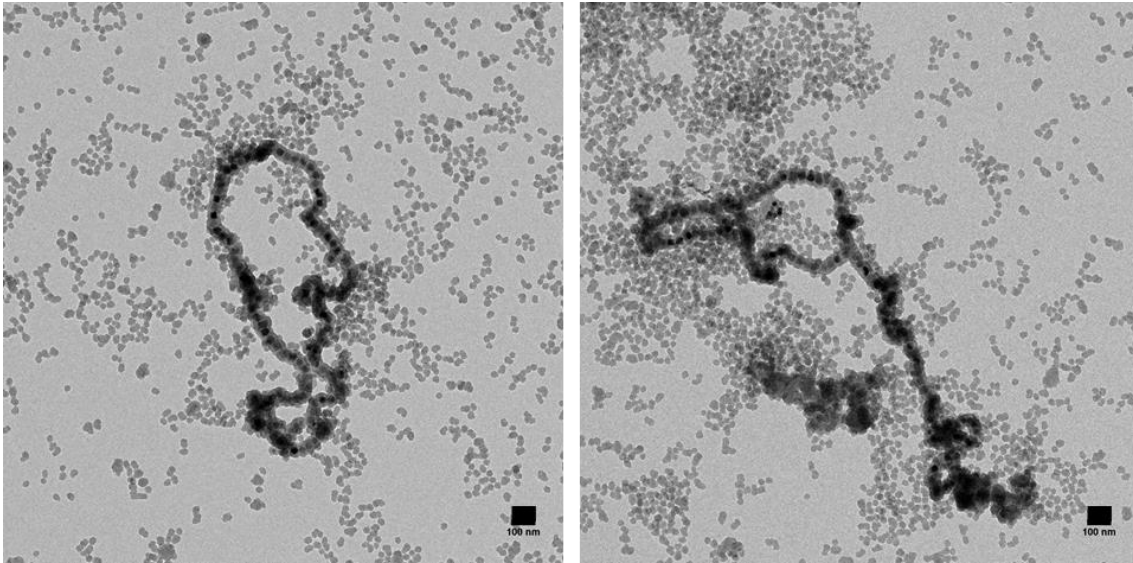


Abbildung 80: Eisenoxide mit Tannin stabilisiert (AB180618-1) umgesetzt mit PAA und Silikaprecursor; Referenzballen 100nm

Der Ansatz der Synthesestrategie zur Überwindung dieses Problems ist es, die Oberfläche des zu verkapselnden Materials zunächst mit der gleichen kurzkettigen Polyacrylsäure zu beaufschlagen, die auch für die Bildung der Templates verwendet wird. Durch die so „funktionalisierte“ Oberfläche verhält sich das zu verkapselnde Partikel nach der Deprotonierung mit Ammoniak und der Umsetzung mit einem Überschuss an Ammoniak ähnlich wie das reine Template. Dadurch es nach Zugabe von Ethanol im Überschuss von diesem inkorporiert; die Löslichkeit der Partikel in Ethanol ist ähnlich schlecht wie die der Templates selbst.

Bei einer typischen Prozedur wird zunächst eine Lösung von 0,5 g Polyacrylsäure in 5 ml Ammoniaklösung (wässrig, 25 %) hergestellt. Bis zur vollständigen Lösung wird die Mischung etwa 20 Minuten lang gerührt. Anschließend wird die zu verkapselnde Partikellösung zentrifugiert und der Bodensatz in 0,5 ml Ammoniaklösung (25%) mit Polyacrylsäure redispersiert. Anschließend wird der Dispersion ein Überschuss von Ethanol zugegeben, typischerweise in einem Überschuss von 1:20. Die Mischung kann entweder im Batch erfolgen, wobei auf eine schnelle Durchmischung – beispielsweise durch starkes Rühren – geachtet werden muss. Alternativ kann, sofern die dispergierten Partikel nicht zu Agglomeration neigen, die Mischung auch über einen Mikromischer durchgeführt werden. Zuletzt wird eine alkoholische TEOS Lösung zugegeben, um das Schalenwachstum zu initiieren. Die Menge/Flussrate der TEOS Lösung entspricht 20 % bis 50 % der vorgelegten Templatelösung. Auch hier kann die Mischung über einen Mikromischer erfolgen, was die finale Größe der Templates fokussiert, wodurch letztendlich auch die Verteilung der Partikelgrößen enger wird.

Die Schwierigkeit bei dieser Methode ist insbesondere die Belegung der Oberfläche. Viele Stabilisatoren haften stärker an der Partikeloberfläche als die Polyacrylsäure und lassen sich auch in großem Überschuss nur teilweise vertreiben. Insbesondere bei Eisenoxiden kann dieser Unterschied beobachtet werden. So wurden verschiedene Eisenoxidlösungen von Abdulkader Baki [159–161] mit unterschiedlichen Stabilisatoren dem Verkapselungsprozess zugeführt. Dabei ist zu

beobachten, dass es insbesondere bei mit Tannin stabilisierten Eisenoxidpartikel die Oberfläche zu einer Störung der PAA-Templatebildung kommt. Die Eisenoxide fallen zu großen Anteilen aus, der Rest wird mit einer Silikaschicht ummantelt, welche die scheinbar in der Flüssigkeit bestehenden Kettenstrukturen der Eisenoxide fixiert (siehe Abbildung 80).

In Abbildung 81 ist eine Verkapselung von mit Dextran modifizierten Eisenoxidpartikeln zu sehen. Die Konzentration der Partikel ist dabei im Vergleich zu den Templates gering, weshalb neben den Partikeln mit Eisenoxiden im Hohlraum auch leere Hohlschalen zu sehen sind. Auch freie Eisenoxidnanopartikel sind teilweise zu finden, was eine unvollständige Verkapselung nahelegt. Der experimentelle Nachweis, dass Eisenoxide in den Hohlschalen eingeschlossen sind, ist durch ein EELS-Spektrum (siehe Kapitel 3.7.3) der Probe gegeben. Bei einer Fokussierung auf den Eisenpeak ist, wie in Abbildung 82 gezeigt, deutlich zu sehen, dass die Nanopartikel innerhalb der Schale Eisen enthalten, während die Schale selbst frei davon ist.

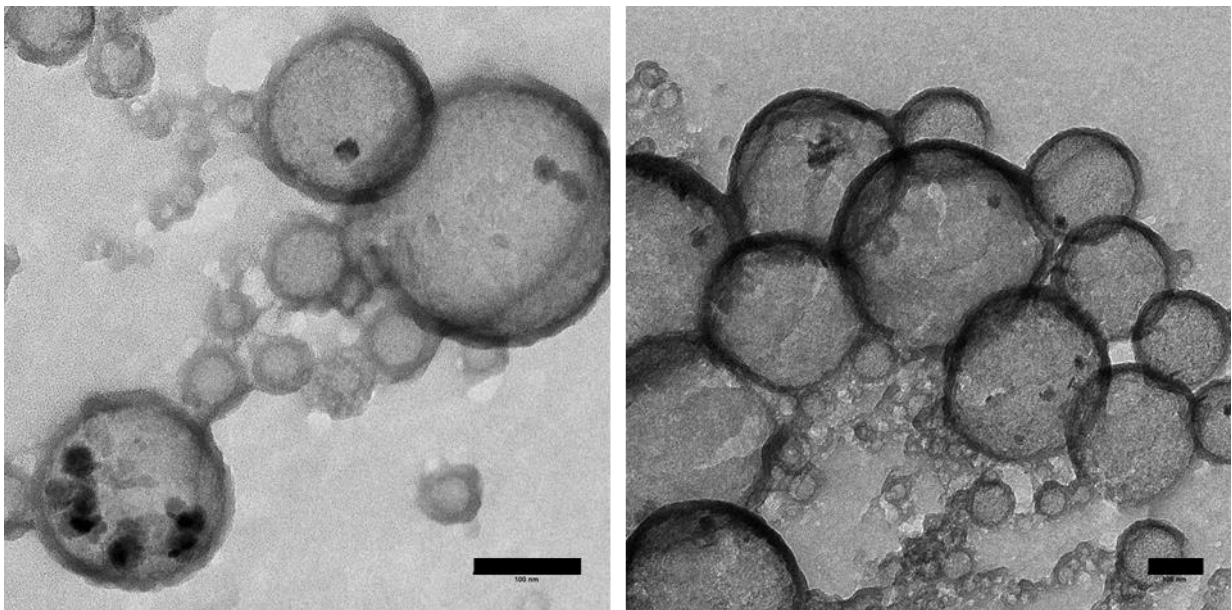


Abbildung 81: Eisenoxide mit CM Dextran stabilisiert (AB 180405), umgesetzt mit PAA und Silikaprecursor; Referenzbalken 100nm

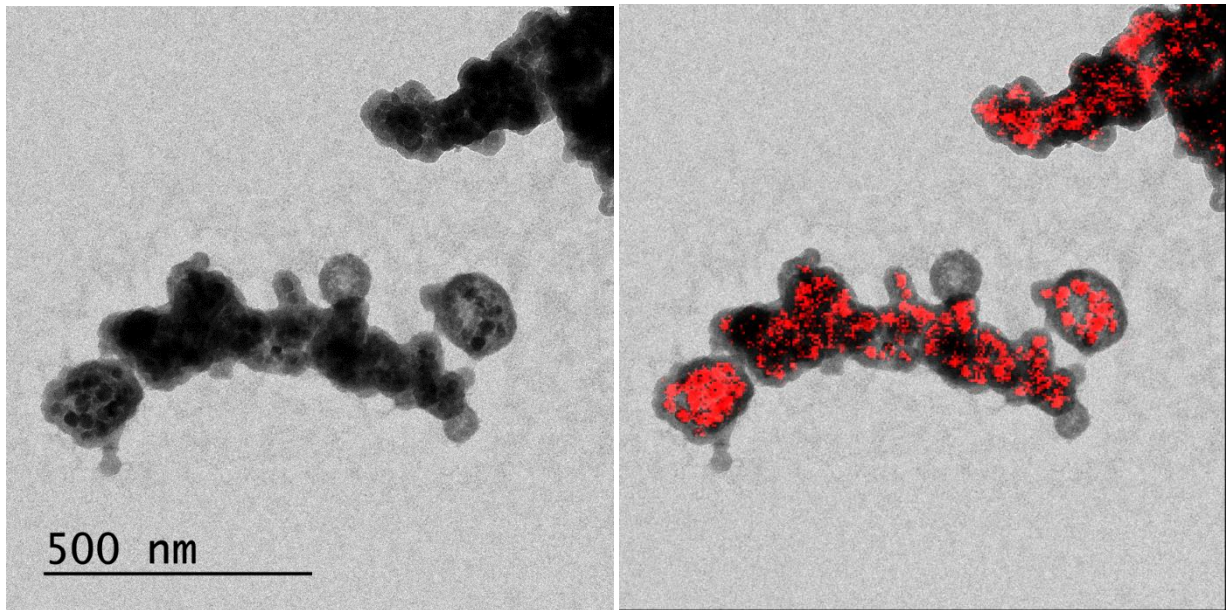


Abbildung 82: EELS Spektrum mit Eisenpeak

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Synthese insofern eine sehr elegante Variante der Verkapselung ist, als kein zusätzlicher Energieeintrag (beispielsweise via Ultraschall) benötigt wird. Ebenso können die Vorteile, beispielsweise die Einstellbarkeit des Templates, bis zu einem gewissen Grad aus den Erkenntnissen der Hohlpartikelsynthese übernommen werden.

Nachteilig sind die vergleichsweise geringe Kapazität des Verfahrens sowie die beschränkte Anwendbarkeit. So können zum Beispiel Partikel, die sehr sensitiv auf hohe Konzentrationen von Ammoniak reagieren, nicht verkapselt werden, da sie bereits beim ersten Schritt, der Belegung mit deprotonierter Polyacrylsäure, beeinträchtigt oder aufgelöst werden. Geeignet sind insbesondere wasserlösliche Partikel, deren Oberfläche mit einem leicht austauschbaren Stabilisator belegt ist.

5.3 Zusammenfassung Hohlschalensynthese

Die Methoden der Durchflusschemie sind bei der Hohlschalensynthese eingeschränkt durch die langsame Reaktionszeit an der Grenzfläche zwischen Polymertemplate und kontinuierlichem Medium. Die Reaktionszeiten für die Nachreifung liegen in der Größenordnung von Stunden, was in Laborreaktoren nur über eine sehr geringe Flussrate realisierbar ist. Diese geringen Flussraten führen jedoch dazu, dass die Beeinflussung der Templates über die Mikromischer nicht mehr gegeben ist. Da die vollständige Synthese im Durchfluss nicht bei vertretbarem apparativem Aufwand sowie Durchsätzen im Labormaßstab durchführbar ist, wird die Reaktion aufgeteilt. Die Reifung der Schale erfolgt im Batch, während die Schritte, in denen die Kinetik des Fluids eine Rolle spielt, im Durchfluss realisiert werden.

Mit Hilfe der Durchflussprozessführung kann an verschiedenen Stellen in das System eingegriffen werden. So ist die Größe der Templates – und damit der mittlere Durchmesser der Hohlräume – im Mikromischersystem durch die Flussraten sowie die Flussratenverhältnisse beeinflussbar. Auch nachträglich, also bei bereits vorliegender Dispersion der Ammoniak-Polymertemplates in Ethanol, kann noch ein Einfluss auf die finale Größe vorgenommen werden. Wird die Mischung dieser Vorlage mit einer precursorhaltigen Lösung über einen SIMM V2 Mischer bei unterschiedlichen Flussraten und damit Mischzeiten zusammengeführt, so ergibt sich ebenfalls eine Abhängigkeit der Template- und finalen Partikelgröße von der Mischgeschwindigkeit.

Weiterhin können andere Partikel in sie Silikahohlschalen eingekapselt werden, so dass „Rassel“-artige Strukturen entstehen. Beispiele für solche Heteropartikel sind Eisenoxide oder Edelmetallpartikel in Silika. Diese können über unterschiedliche Methoden mithergestellt werden:

Eine Syntheseroute verläuft über eine o/w Emulsion, wobei die organischen Tröpfchen als Template dienen. Das organischen Medium, in dem die Partikel dispergiert sind, bildet später den Kern der Hohlschale. Vorteilhaft bei dieser Methode ist insbesondere die hohe Verkapselungseffizienz, nachteilig ist die Empfindlichkeit gegen manche Stabilisatoren auf der Oberfläche der zu verkapselnden Nanopartikel.

Um wässrig dispergierte Partikel zu verkapseln, eignet sich beispielsweise die bereits untersuchte *soft-Template* Methode mit Polyacrylsäure (siehe Kapitel 3.2.3) in modifizierter Weise. Der Syntheseweg ist dabei eine Maskierung der Partikeloberfläche des zu verkapselnden Nanomaterials mit PAA, so dass die Partikel sich bei ihrer Zusammenführung mit Ethanol bevorzugt in den Polymer-/Ammoniaktröpfchen aufhalten. Die Schalenbildung schließt dann die Nanopartikel mit ein, beim folgenden Waschvorgang wird das kurzkettige Polymer durch die Nanoporen der Schale ausgewaschen, die Nanopartikel bleiben zurück. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie Partikel direkt bei der Schalensynthese miteinschließt, was eine weitere Stufe unnötig macht. Überdies können wässrige Partikel eingekapselt werden, was insbesondere für medizinische Anwendungen von Vorteil ist. Nachteilig ist hier die im Vergleich zu den anderen Methoden geringste Effizienz bei der Verkapselung. Durch die Begrenzung der Konzentration von Nanomaterial in der Templatelösung entstehen sehr viele leere Kapseln; eine Erhöhung des Gesamtanteils einer wässrigen Nanopartikellösung führt zu einer instabilen Dispersion.

Alternativ ist eine zweistufige Synthese möglich, bei der zunächst leere Schalen hergestellt werden und anschließend mithilfe von in die Schalen eindiffundierenden Precursorlösungen gefüllt werden. Im folgenden Schritt wird dann der jeweilige Precursor umgesetzt, es entstehen Nanopartikel direkt in der Schale. Vorteil dieser Methode ist, dass die Schalen unabhängig von den zu verkapselnden Medien hergestellt werden können, was im Vergleich zu den anderen Methoden eine relativ gute Kontrolle der Morphologie zulässt. Nachteilig ist eine geringe Effizienz bei der Verkapselung; vergleichsweise viele Partikel liegen bei dieser Methode außerhalb der Schalen.

6 Gesamtbetrachtung und Ausblick

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Möglichkeiten, die die Durchflusschemie bei der Entwicklung von Silikananopartikel mit speziellen Morphologien bietet. Dabei wurden Konzepte der Durchflusssynthese, Durchflusssaufreinigung und Durchflussanalytik zusammengefasst verwendet.

Die Arbeit bestand im Wesentlichen aus drei Teilen: die Erweiterung der kontinuierlichen Synthese um eine Möglichkeit der Aufreinigung sowie einer Analyse- und Praxistest dieser Erkenntnisse; die Synthese, Charakterisierung und Manipulation von Hohlschalenpartikeln sowie die Synthese von Heteropartikeln. In allen drei Teilen wurden Methoden der Durchflusschemie zur Manipulation der synthetisierten Partikel angewandt.

Im ersten Teil wurde ein modularer Aufbau für Silikananopartikel mit durch Heteropartikel modifizierter Oberfläche entwickelt. Dieser Abschnitt war in das Nanostream-Projekt des Landes Rheinland-Pfalz eingebettet (siehe Kapitel 7.1). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass eine Synthese von Silikapartikeln im Durchfluss direkt an eine darauffolgende Oberflächenfunktionalisierung ohne Zwischenspülung gekoppelt werden kann. Als oberflächenfunktionalisierendes Agens wurde Aminopropyltrimethoxysilan (APTES) verwendet. Die Synthese verlief ohne Zwischenschritt bei Gesamtverweilzeiten zwischen 5 Minuten und 21 Minuten. Die darauffolgende Aufreinigung wurde über eine Tangentialflussfiltration (TFF) durchgeführt und diente vor allem der Entfernung von Ammoniak- und Precursorrückständen. Ziel dieses Waschvorgangs war die direkte Umsetzung des Produktes direkt mit Goldnanopartikeln, um oberflächenmodifizierte Partikel zu gewinnen. Während bei einer Dead-End-Filtration der Gegendruck des Filters durch Kuchenbildung schnell zunimmt, konnte hier die Aufreinigung über mehrere Stunden kontinuierlich betrieben werden. Die Waschleistung des Systems ermöglichte eine anschließende Umsetzung mit Goldnanopartikeln, ohne dass diese durch die Gegenwart von Precursorresten oder dem Restammoniakgehalt gestört wurde.

Übertragen wurde die TFF Technik auch auf spätere Versuche mit Hohlschalenpartikeln, wo sie die aufwendigere und für die Partikelintegrität stärker belastende Zentrifugation ersetzen konnte. Dadurch wurde die Aufarbeitungszeit wesentlich reduziert. Bei einer 99 prozentigen Aufreinigung über zwei Stufen konnten etwa 1 l Rohlösung pro Stunde aufbereitet werden. Im Vergleich dazu benötigte eine zweistufige Zentrifugation derselben Probenmenge durch die schlechte Redispergierbarkeit der Partikelsedimente häufig mehrere Stunden.

Die Synthese der Hohlschalen wurde insbesondere mit Blick auf die weiche Templatsynthese mit kurzketziger Polyacrylsäure durchgeführt. Hier konnte ein Einfluss der Mischgeschwindigkeit auf die Partikelmorphologie gezeigt werden, der für die Beeinflussung derselben ausgenutzt werden kann. So kann bei einer einstufigen Synthese die Morphologie, etwa die Größe des Hohlraumes sowie der Grad der Agglomeration der Partikel untereinander über die Flussrate und das Flussratenverhältnis beeinflusst werden. Dabei spielte insbesondere der Verdünnungsfaktor, also der Überschuss an Ethanol gegenüber der wässrigen Ammoniak-/PAA-Lösung, eine große Rolle. War der Ethanolüberschuss zu gering, entstanden undefinierte Strukturen oder massive Partikel. Dieses

Verhalten konnte durch die erhöhte Mobilität der PAA Ketten im Reaktionsmedium erklärt werden. Da die Ketten sich relativ frei bewegen, entstanden keine ausreichend scharf voneinander getrennten Template, an deren Oberfläche der jeweilige Silikaprecursor kondensieren könnte. Stattdessen lief eine reguläre Stöber-Reaktion ab und es bildeten sich massive Silikananopartikel.

Ein erhöhter Grad an Kontrolle ergab sich in einer zweistufigen Synthese. Dabei wurde zunächst die wässrige Reaktionslösung mit PAA und Ammoniak mit einem geringen Überschuss an Ethanol gemischt, entweder über einen Mischer oder durch langsames Zutropfen unter Rühren. Diese stark trübe Emulsion wurde anschließend über einen Mischer oder im Batch mit einer silikaprecursorhaltigen ethanolischen Lösung zusammengeführt. Je nachdem, welche Schritte im Fluss durchgeführt wurden, konnte unterschiedlicher Einfluss auf die Partikel genommen werden:

Die separate Durchführung der ersten Stufe wurde benutzt, um zunächst eine stabile Templatlösung zu generieren, zu der anschließend noch die passende Menge Precursor zugegeben wurde. Dadurch ließen sich die Größe des Hohlraumes und die Schalendicke separat einstellen. Während ein Einfluss der Flussraten und Flussratenverteilung auf die Template nachgewiesen werden konnte (Abbildung 62), stellte sich jedoch heraus, dass die bereitgestellten Templatlösungen insbesondere bei niedrigen Verdünnungsfaktoren keineswegs statische Gebilde beinhalten, sondern einem Wachstum über die Zeit unterworfen sind (Abbildung 67). Dadurch wurde die Einstellung eines gewünschten Templatdurchmessers stark erschwert.

Die Durchführung der zweiten Stufe im Durchflusssystem erwies sich als gut geeignet, um nachträglich weiteren Einfluss auf die Größe der Partikel zu nehmen (siehe Abbildung 63). Diese Art der Synthese nutzte nicht die Selbstorganisation der PAA Ketten zu Agglomeraten zur Templaterstellung aus, sondern das Gegenteil: Eine vorbereitete Templatlösung bei niedrigem Verdünnungsfaktor wurde beim unterschiedlich hohen Flussraten durch einen SIMM V2 Mischer mit der ethanolischen Silikaprecursorlösung zusammengeführt. Durch die bei der Mischung entstehenden Scherkräfte wurden die Templates zerkleinert und die finale Partikelgröße konnte entsprechend eingestellt werden.

Die gewünschte Größe der Partikel sowie das Verhältnis von Hohlraum und Schale hängt von der angestrebten Anwendung ab. So ist beispielsweise für eine katalytische Anwendung eine möglichst kleine Hohlschale als Hülle nützlich. In der Schale kann das einzelne Metallpartikel ohne Stabilisator vorliegen und ist vor größeren Partikeln, die seine Oberfläche belegen könnten, geschützt. Konkrete Anwendung der Partikel als Katalysatorschutz ist in der Literatur wenig beschrieben und sollte in folgenden Arbeiten weiter untersucht werden. Mit den Methoden zum Einbringen unterschiedlicher Heteropartikel sowohl metallischer Natur als auch beispielsweise magnetische Eisenoxide wurde in dieser Arbeit eine Grundlage gelegt, auf die weiter aufgebaut werden kann. Während reguläre Silikate als Katalysatorträger bereits etablierte Materialien sind, könnten Hohlschalen neue Spielarten bei der Katalysatorformulierung erlauben. Denkbar ist etwa eine gröbenselektive Abschirmung der katalytisch aktiven Metallpartikel von unerwünschten Katalysatorgiften.

Etwas weiter gedacht ist auch eine Anwendung als Zusatz in Kunststoffen denkbar. Abgesehen von Eigenschaften wie einer erhöhten Härte und Kratzfestigkeit, die bereits durch konventionelle

Silikafüllungen genutzt werden, könnten Hohlschalen weitere Möglichkeiten der Materialparameter eröffnen:

Durch die so eingebrachten Hohlräume könnte der Kunststoff beispielsweise hin zu einer besseren Wärmedämmung optimiert werden. Auch eine Reduktion der Gesamtdichte durch die eingebrachten Hohlräume ist denkbar. Die Rohdichte eines Hohlpartikels liegt unter Annahme einer massiven Silikaschale und einer Gasfüllung im Hohlraum in der Größenordnung von $0,8 \text{ g/cm}^3$ bis $1,2 \text{ g/cm}^3$ und damit unterhalb der Dichte gängiger Kunststoffe wie etwa PVC ($1,4 \text{ g/cm}^3$); solche Einsparungen könnten insbesondere in gewichtssensitiven Branchen wie beispielsweise der Luftfahrt von Interesse sein.

Schließlich können maßgeschneiderte Silikahohlschalen auch in medizinischen Anwendungen zum Einsatz kommen. So ist Siliziumdioxid als Material inert und biologisch gut verträglich und könnte durch die Hohlstruktur im Vergleich zu seiner Masse erhebliche Mengen an pharmazeutisch aktiven Stoffen aufnehmen. Diese könnten durch die Poren der Schale im Körper aus dem Partikel ausdiffundieren. Für solche Anwendungen wäre eine zusätzliche Oberflächenmodifikation nötig, beispielsweise mit Hilfe eines silanierten Polyethylenglykols, um eine ausreichend lange Verweilzeit im Körper zu erreichen; eine solche ist allerdings durch die gute Zugänglichkeit der Silikaoberfläche einfach aufzubringen.

Zusammenfassend wurden die Methoden der Hohlpartikelsynthese in dieser Arbeit erweitert und verfeinert. Insbesondere die geleistete Arbeit im Bereich der Prozessentwicklung findet im Fraunhofer IMM bereits in abgewandelter Form Anwendung, so wurde etwa das modulare Konzept der kontinuierlichen Synthese mit anschließender Aufreinigung auf eine Produktionsstrecke von Niosomen übertragen. Für die Anwendung der Hohlpartikel als Katalysatorträger ist bereits eine folgende Arbeit in Planung.

7 Experimenteller Teil

7.1 Reaktionsparameter zur mehrstufigen Synthese von Nanopartikeln

Die Synthese der Silikapartikel, inklusive der Oberflächenfunktionalisierung und anschließender Aufarbeitung, wurde über die Nanostream-Anlage durchgeführt, wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben. Die Umsetzung mit anderen Nanopartikeln, die sich an die Oberfläche anhaften, erfolgte dabei im Anschluss an die Synthese der Silikananopartikel und dementsprechend außerhalb des Durchflusssystemes.

Die Parameter der Nanostream-Synthesen sind in den folgenden Tabellen vermerkt. Generell wurde eine ethanolische TEOS Lösung über einen SIMM V2 Mischer mit einer ammoniakalischen Lösung in Ethanol mit einem bestimmten Anteil Wasser vermischt. Nach einer definierten Verweilzeit in der ersten Verweilstrecke wurde anschließend eine ethanolische APTES Lösung über ein T-Stück zugegeben und über einem Dean-Mischer homogenisiert. Die Partikellast des Reaktionsstromes verhindert an dieser Stelle den Einsatz eines SIMM Mischers, da die feinen Kanäle hier sehr schnell verstopfen und eine kontinuierliche Prozessführung so unmöglich machen.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen der Synthesen innerhalb des Nanostream-Projektes. V(R1&2): Volumen der Verweilstrecken in ml; Lösung A: TEOS in Ethanol; Lösung B: wässrige Ammoniaklösung verdünnt mit Ethanol; Lösung C: AP-TEOS in Ethanol; VWZ: Verweilzeit in den Reaktionsschleifen.

Name	T	V(R1)	V(R2)	A	B	C	Konz. in A	Konz. in B		Konz. in C	VWZ 1	VWZ 2	VWZ _{ges}
							TEOS	NH3	H2O	APTES			
	°C	ml	ml	ml/min	ml/min	ml/min	mol/l	mol/l	mol/l	mol/l	min	min	min
1		21		0,5	0,5	0	0,000	1,995	18,17	0	21	0	21
3.1	50	21		2	2	1	0,213	2,394	17,64	0,100	5,25	0	5,25
4.1	65	70		2	2	1	0,213	2,394	17,64	0	17,5	0	17,5
5													
5.1	50	0,3		2	2	0	0,213	2,394	17,64	0	0,075	0	0,075
5.2	50	20		2	2	0	0,213	2,394	17,64	0	5	0	5
5.3	50	70		2	2	0	0,213	2,394	17,64	0	17,5	0	17,5
5.4	60	70		2	2	0	0,213	2,394	17,64	0	17,5	0	17,5
6													
6.1	50	20	50	2	2	1	0,213	2,394	23,19	0,100	5	10	15
6.2	60	20	50	2	2	1	0,213	2,394	23,19	0,100	5	10	15
7	Hohe Gasentwicklung bei der Synthese beobachtet												
7.1	50	20	50	2	2	1	0,213	2,394	17,64	0	5	10	15
7.2	50	21	50	2	2	1	0,213	2,394	17,64	0,100	5,25	10	15,25
7.3	60	22	50	2	2	1	0,213	2,394	17,64	0,100	5,5	10	15,5
7.4	68	23	50	2	2	1	0,213	2,394	17,64	0,100	5,75	10	15,75
8	Unterschiedliche Anordnungen der VWZ Strecken und der Mischer, nach der Reaktion Quench mit Wasser. V(R1) und V(R2) werden getauscht. Bei 8.2 und 8.4 wird nach der Mischung der Ströme über ein T-Stück zusätzlich eine Dean-Mischstrecke eingesetzt.												
8.1	50	20	50	2	2	0,5	0,213	2,394	17,64	0,054	5	11,1	16,1
8.2	50	20	50	2	2	0,5	0,213	2,394	17,64	0,054	5	11,1	16,1
8.3	50	50	20	2	2	0,5	0,213	2,394	17,64	0,054	12,5	4,444	16,94
8.4	50	50	20	2	2	0,5	0,213	2,394	17,64	0,054	12,5	4,444	16,94
9	Test der TFF. Probe 9.1 nach Synthese der Nanopartikel; 9.2 nach zusätzlichem Quench mit Wasser; 9.3 nach TFF; Quench Volumenstrom: Wasser 36ml/min, zugeführt nach V(R2)												
9.1.0	50	50		2	2	0	0,106	2,66	18,68	0	12,5	0	12,5
9.1.1	50	50		1	1	0	0,106	2,66	18,68	0	25	0	25
9.1.2	50	50		4	4	0	0,106	2,66	18,68	0	6,25	0	6,25
9.2	50	50		2	2	0	0,106	2,66	18,68	0	12,5	0	12,5
9.3	50	50		2	2	0	0,106	2,66	18,68	0	12,5	0	12,5
10	Durchgehende, 2-Stufige Synthese mit Funktionalisierung. Zwei Temperaturniveaus, 10.3 mit Stickstoffstrom 2,5ml/min												
10.1	50	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
10.2	60	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
10.3	50	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	6,7	11,7

Name	T	V(R1)	V(R2)	A	B	C	Konz. in A	Konz. in B		Konz. in C	VWZ 1	VWZ 2	VWZ ges
							TEOS	NH3	H2O	APTES			
11	Vergleich bei konstanten Gesamtflussraten im zweiten Reaktorteil zwischen Synthese mit und ohne Funktionalisierung												
11.1	50	20	50	2,25	2,25	0	0,053	2,261	18,10	0,027	4,4	11,1	15,6
11.2	50	20	50	2	2	0,5	0,053	2,66	18,68	0,027	5,0	11,1	16,1
12	Quenches nach Ende der Reaktionsstrecke; 12.1 0 ml/min; 12.2 5 ml/min; 12.3 10 ml/min; 12.4 10 ml/min bei erhöhter Temperatur												
12.1	50	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
12.2	50	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
12.3	50	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
12.4	70	20	50	2	2	1	0,106	2,66	18,68	0,054	5,0	10,0	15,0
13	Versuche zum Verhalten der Partikel nach Quench und Filtration. 13.1 Ohne Quench; 13.2 Quench mit 1,9 ml/min Wasser; 13.3 Quench mit 26,2 ml/min Wasser; 13.4/5/6 zusätzliche Aufreinigung über TFF Membran mit 21 %/55 %/76 % über Permeat												
13.1	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
13.2	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
13.3	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
13.4	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
13.5	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
13.6	50	20	50	1,5	1,5	0,75	0,106	2,66	18,68	0,054	6,7	13,3	20,0
14	Taylorströmung, keine Funktionalisierung												
14.1	50	50		5	5	0	0,213	1,862	25,29	0	3,3	0,0	3,3
14.2	50	50		3,4	3,4	0	0,213	1,862	25,29	0	5,0	0,0	5,0
14.3	50	50		2,5	2,5	0	0,213	1,862	25,29	0	5,0	0,0	5,0
14.4	50	50		2	2	0	0,213	1,862	25,29	0	8,3	0,0	8,3
14.5	50	50		1,5	1,5	0	0,213	1,862	25,29	0	8,3	0,0	8,3
14.6	50	50		1	1	0	0,213	1,862	25,29	0	12,5	0,0	12,5
14.7	50	50		1	1	0	0,213	1,862	25,29	0	16,7	0,0	16,7
14.8	50	50		5	5	0	0,213	1,862	25,29	0	5,0	0,0	5,0

Tabelle 6: Partikelgrößen der Nanostream-Versuchsreihe. Nicht ausgefüllte Versuche wurden nur qualitativ ausgewertet.

Name	Methode	Durchmesser	Standard-abw.	Name	Methode	Durchmesser	Standard-abw.
1				11			
3.1				11.1	DCS	238,08	34,28
4.1				11.2	DCS	238,08	34,28
5				12			
5.1	DCS	0	0	12.1	DCS		
5.2	DCS	213	12	12.2	DCS		
5.3	DCS	305	33	12.3	DCS		
5.4	DCS	209	23	12.4	DCS		
6				13			
6.1	DCS	260	36	13.1	DCS	175,4	48,3
6.2	-	-	-	13.2	DCS		
7				13.3	DCS	206,1	32,4
7.1				13.4	DCS	211,2	40
7.2				13.5	DCS		
7.3				13.6	DCS		
7.4				14			
8				14.1	DCS	238,29	15,32
8.1	DCS	206,67	34,05	14.2	DCS	271,79	15
8.2	DCS	195,52	25,26	14.3	DCS		
8.3	DCS	221,57	32,18	14.4	DCS	311,11	19,76
8.4	DCS	221,83	34,24	14.5	DCS		
9				14.6	DCS		
9.1.0	DCS/TEM	174	13	14.7	DCS	361,93	22,92
9.1.1	DCS/TEM	177	16	14.8	DCS		
9.1.2	DCS/TEM	155	26				
9.2	DCS/TEM	163	24	14.2	TEM	261,93	24,13
9.3	DCS/TEM	159	28	14.3	TEM	247,92	19,12
10				14.4	TEM	309,53	17,7
10.1	DCS	238,08	34,28	14.5	TEM	328,41	19,31
10.2	DCS	149,69	31,6	14.6	TEM	350,32	20,58
10.3	DCS	139,25	30,1	14.7	TEM	340,5	28,07
10.1	TEM	196	54	14.8	TEM	260,157	23,76
10.2	TEM	128	13				
10.3	TEM	122	29				

7.2 Reaktionsparameter der HSNP Synthesen

Die meisten Versuche in dieser Arbeit wurden über das System der Ummantelung von weichen Templates aus ammoniakgesättigter Polyacrylsäure durchgeführt. Die folgende Tabelle listet alle Versuchsbedingungen auf. Teilversuche werden dabei nur für besonders interessante Experimente einzeln aufgeschlüsselt. Jedes Experiment wird kurz beschrieben, um Intention und Ergebnis zusammenzufassen.

Dabei wird unterschieden, ob in dem jeweiligen Experiment die erste Mischung (die Mischung von Ammoniakgesättigter PAA mit Ethanol zur Templatgenerierung) und/oder die zweite Mischung (Zumischung von ethanolischer TEOS Lösung) in einer Batch-Synthese oder über einen Mikromischer im Durchfluss durchgeführt wurde.

Tabelle 7: Versuche mit Hohlchalensynthesen. Heteropartikel: Art des verkapselten Materials. 1. Mischung: PAA/Ammoniak mit Ethanol. 2. Mischung: Templates in Ethanol mit TEOS Lösung. Mischverhältnis: Angabe der Volumenströme.

	Heteropartikel	1. Mischung	2. Mischung	Mischverhältnis		Gesamtfluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in EtOH /%
HSNP_1	Nach Literaturrezept, Variation des PAA-Gehaltes in der Lösung. Ergebnis: Hohlstrukturen, allerdings Kettenbildung; mit sinkendem PAA-Gehalt zunehmend massivere Strukturen									
	n	b	b	-	-	-	0,12	1,2	30	7,5
HSNP_2	Versuch, Niosomenbildung auszunutzen, um Hohlkugeln zu gewinnen. Tensid: Span 60, unterschiedliche alkalische Agenzien, unterschiedliche TEOS-Konzentrationen. Ergebnis: Nicht erfolgreich. Teils massive Kugeln, teils undefiniertes Produkt. NaOH führt zu Gelierung.									
	n	f	f	-	-	11	Nios.	-	-	-
HSNP_3	Untersuchung verschiedener Flussraten auf Einfluss auf die Teilchenbildung mit Niosomen. Ergebnis: nicht erfolgreich.									
	n	f	f	-	-	-	Nios.	-	-	-
HSNP_4	Variierte Flussraten des TEOS-Stroms. Ergebnis: Führte schnell zu Verstopfung.									
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HSNP_5	Keine Partikelbildung erfolgt. Versuch verworfen.									
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HSNP_6	Symmetrische Ströme, über SIMM gemischt. Ergebnis: Keine Hohlshalen erreicht.									
	n	b	f	8	8	4..16	0,4	10	300	2
HSNP_7	Batch-Versuch. NH3 Lösung langsam in Ethanol getropft; TEOS Lösung anschließend zugegeben. Ergebnis: Teils Hohlketten, Teils vereinzelt Hohlshalen.									
	n	b	b	32	10		0,36	6	30	20

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
HSNP_8	Reagenzienzusammensetzung wie bei HSNP_7, über SIMM zusammengeführt bei verschiedenen Flussraten. Ergebnis: Steigende Flussraten führen zu kleineren Partikeln. Partikel liegen weitgehend vereinzelt vor, kaum Agglomerate.									
	n	b	f	10	6	16	0,24	4	50	12
	n	b	f	6,66	4	10,666	0,24	4	50	12
	n	b	f	5	3	8	0,24	4	50	12
	n	b	f	2,5	1,5	4	0,24	4	50	12
HSNP_9	Versuch, Eisenoxide in Silikaschale zu verkapseln. Ergebnis: Keine Verkapselung erreicht. Größe der Hohlkugeln laut DLS mit steigendem Zusatz von wässriger Magnetitlösung steigend, bei Zusatz von ölsäurestabilisierten Teilchen bilden sich Agglomerate									
	FeOx	b	b				0,05	1	15	17
HSNP_10	Untersuchung der Partikelgröße bei unterschiedlichen Flussverhältnissen und Temperaturen, insbesondere in Bezug auf die Schalendicke. Ergebnis: Die Schale wächst mit steigender Temperatur leicht schneller (nach 3h etwas stärker ausgebildet), für die Enddicke kein Effekt (nach 21h). Ein erhöhter PAA/NH3-haltiger Strom führt tendenziell zu einer dickeren Schale (nach 2h)									
	n	b	f	4	4	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	4	4	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	4	4	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	4	4	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	2	6	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	3	5	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	4	4	8	0,38	5	50	10
	n	b	f	5	3	8	0,38	5	50	10
HSNP_11	Partikel nach Sugimoto von A. Baki synthetisiert sollten mit PAA stabilisiert den Kern der Hohlkugeln bilden. Ergebnis: Keine signifikanten Anteile Magnetit auf den TEM-Bildern zu finden.									
	FeOx	b	b				0,07	1,4	15	100
HSNP_12	Quantitative Synthese. Zusammenführung PAA mit EtOH über SIMM 0,8:8. Anschließend Zusammenführung mit 10% TEOS 5:5. Ergebnis: Produkt ließ sich bei 4,5k rpm abzentrifugieren, was ein Hinweis auf Agglomerate ist. Sehr geringe Ausbeute (0,6g). Kettenbildung bei einer Blasengröße von etwa 30 nm. Agglomerate laut DLS ~300nm.									
	n	f	f	5	5	10	1,5	25	250	10
HSNP_13	Batch-Versuch mit gleichen Reagenzien wie HSNP_12. Unterschiedliche Geschwindigkeiten beim Abzentrifugieren getestet. Keine Agglomerate; Sinnvolle Geschwindigkeit für Zentrifuge: 15k rpm; Größe laut DLS ~111 nm									
	n	b	b	95	25		0,3	5	90	10

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
HSNP_14	Ölsäure zugesetzt, um aus HSNP_9 entdeckten Effekt auszunutzen. Ergebnis: Im DLS sehr große Partikel gefunden. Vermutlich stark agglomeriert; Hinweis darauf ist, dass schon die wässrige Lösung mit PAA, NH3 und ÖS trüb wird.									
	FeOx	b	b	18	5		0,3	5	90	10
HSNP_15	Quantitative Synthese. Ergebnis: Gefriergetrocknetes Produkt ließ sich bei 4,5k rpm abzentrifugieren und waschen. Agglomerate. Kettenbildung, Einzelne HSNP ~60nm									
	n	b	b	550	200		3	50	500	14
HSNP_16	Versuche zu CSTR; unterschiedliche Menge bei gleicher Flussrate in ein Gefäß einlaufen lassen, um Unterschiede bei der Gleichmäßigkeit der Reifung festzustellen. Ergebnis: Ausfall einer Pumpe, Ergebnisse der späteren Verläufe nicht aussagekräftig. Keine Trends im DLS bezüglich der Größe. Vereinzelte Hohlkugeln im TEM; sehr langsame Flussraten lassen eine Synthese in kontinuierlichem System zu.									
	n	f	f	0,8	1,8	2,5	19	32	244	2
HSNP_17	Unterschiedliche Konzentrationen der Wasser/Ammoniak-Lösung durch Einstellen des Stroms. Ergebnis: TEM zeigt massive, agglomerierte Partikel in einer Größenordnung von 10-100nm. Wenige Hohlpartikel. DLS zeigt verstärkte Agglomeratbildung bei Überführung in Wasser.									
	n	f	f	2,5	2	4,5..9	1,5	25	100	2
HSNP_18	Unterschiedliche Konzentrationen der Wasser/Ammoniak-Lösung durch Einstellen des Stroms; DLS-Messung alle 30min nach Probennahme. Ergebnis: TEM zeigt bei 18.1-3 überwiegend massive Partikel und vernetzte Formationen. 18.4 (erhöhter Volumenstrom) ergab Hohlpartikel, allerdings von uneinheitlicher Morphologie. Die Größe der Agglomerate steigt in der Untersuchung nach der Mischung in allen Fällen, außer 18.3, mit Tendenz zu einer Sättigung an. Scheibenzentrifugenmessung liefert nur bei 18.2 eine sinnvolle Signalstärke.									
	n	f	f	2,16	2	4,16..8,66	1,5	25	100	2
HSNP_19	Kontinuierlicher PAA Strom, variierender EtOH/TEOS Strom in den beiden Mischern um Mischverhalten zu charakterisieren. Ergebnis: Die Proben in Reaktionslösungen sind bei allen Teilversuchen im DLS kleiner und homogener als ihre wässrigen und in Wasser aufbereiteten Äquivalente. Eine geringere Durchströmung des ersten Mischers führt dabei zu einer schlechteren Homogenität									
	n	f	f	2,66	2	4,66	1,5	25	100	2
HSNP_20	Versuch mit nur 1 Mischer, Unterschied Caterpillar SIMM. Ergebnis: Der SIMM liefert tendenziell kleinere Partikel. Bei hohen Flussraten ausschließlich kleine, massive Partikel, keine Hohlschalen.									
	n	f	b	0,5	2,5..10	3..10,5	1,5	25	0	2

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
HSNP_21	Entwicklung der Polymeragglomerate über die Zeit beobachtet. Außerdem Untersuchung des Verhaltens bei zusätzlicher H2O Zugabe. TEOS erst zu der durchgereiften Polymer-EtOH Lösung zugegeben. Ergebnis: TEM zeigt schöne, große, polydisperse Hohlkugeln bei 21.1. Steigende PAA/NH3-Konzentration (21.2, 21.3) führt zu mehr kleinen Massiv-Partikeln und mehr Agglomeraten. Wasserzusatz hat einen ähnlichen Effekt. Das DLS zeigt ein moderates, bei erhöhtem Wassergehalt verstärktes, Wachstum der Polymertröpfchen durch Alterung. TEOS-Zusatz ergibt ein weiteres, moderates Wachstum.									
	n	b	b	5	0,05		0,014	0,25	5	100
HSNP_22	Kein TEOS-Gehalt mehr, Entwicklung der Polymeragglomerate über die Zeit beobachtet. Außerdem Untersuchung des Verhaltens bei zusätzlicher NH3 Zugabe. Ergebnis: Erhöhter Ammoniakanteil führt zu verringerter Größe der Polymeragglomerate.									
	n	b	x	5	0,05		0,014	0,25	5	100
HSNP_23	Unterschiedliche Konzentrationen PAA in der PAA-Lösung, zusammengeführt bei verschiedenen Flussraten. Ergebnis: Hoher PAA Gehalt führt zu verstärktem Ausfallen der Polymeragglomerate (DLS). Stabilität offensichtlich auf geringe Konzentrationen beschränkt.									
	n	f	f	4	3	5..13	1,5..3	25	100..300	4
HSNP_24	PAA-Lösung im Batch hergestellt, mit TEOS im SIMM umgesetzt. Filtration über TFF Modul statt Zentrifugation. Ergebnis: Aufreinigung über TFF möglich, mehrfacher Durchlauf nötig.									
	n	b	f	3	1	4	0,6	10	150	2..4
HSNP_25	Vergleich SIMM und Batch-Mischung. Erste Stufe: PAA/NH3 Lösung mit Ethanol verdünnt; zweite Stufe: die beiden Produkte aus der ersten Stufe jeweils einmal im Batch und über SIMM mit TEOS in Ethanol umgesetzt. Ergebnis: Stufe 1 lieferte über den SIMM Templates einer Größe von ~30 nm, aus der Batch-Mischung ~90nm. Nur die Templates aus der Batch-Mischung konnten weiter zu Hohlkugeln reagiert werden, die kleinen Templates tendieren mit TEOS zum Ausflocken.									
	n	b	f				0,6	10	150	4
HSNP_26	Großer Ansatz, nach Waschvorgang gefriergetrocknet. Ergebnis: Geringe Ausbeute (0,2g), Partikel nach dem Gefriertrocknen irreversibel agglomeriert									
	n	b	f				1,5	25	350	4
HSNP_27	Siehe 26, TEOS-Lösung auf eine Konzentration von 6% erhöht. Ergebnis: 2g Ausbeute, nach dem Gefriertrocknen agglomeriert									
	n	b	f				1,8	30	450	6
HSNP_28	Filtration über TFF-Stack statt Einzelkassette. Ergebnis: Stark beschleunigte Aufarbeitung.									
	n	b	f				1,5	25	350	4
HSNP_29	Großer Ansatz, PAA-Konzentration erhöht auf 2g/25ml; TEOS-Lösung 6%									
	n	b	f				2	25	350	6
HSNP_30	PAA-Konzentration erhöht auf 2g/25ml; TEOS-Lösung 6%									
	n	b	f				2	25	350	6

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
HSNP_31	PAA-Konzentration erhöht auf 2.1g/25ml; TEOS-Lösung 6%. Ergebnis: viele große, zerstörte HSNP									
	n	b	f				2,5	25	350	7
HSNP_32	PAA-Konzentration erhöht auf 3g/25ml; TEOS-Lösung 8%									
	n	b	f				3	25	350	8
HSNP_33	PAA-Konzentration erhöht auf 2.1g/25ml; TEOS-Lösung 6%									
	n	b	f				3	25	350	8
HSNP_34	Synthese von Eisenoxiden in Gegenwart von PAA. Verkapselung der Eisenoxide durch Zugabe zur Templatelösung aus PAA und Ammoniak. Ergebnis: Verkapselung partiell erfolgreich, Schalen mit Eisenoxidfüllung lassen sich magnetisch separieren.									
	FeOx	b	b	-	-		-	-	-	-
HSNP_35	Wiederholung von Versuch HSNP_34.									
	FeOx	b	b	-	-		-	-	-	-
HSNP_36	Verkapselung von Eisenoxidpartikeln von A. Baki (Probe AB-180130-1). Partikel abzentrifugiert und in NH3/PAA Lösung wiederaufgenommen. Über Nacht mit TEOS zu Hohlschalen ausgereift. Ergebnis: viele massive Partikel, teilweise mit Eisenoxiden. Hohlschalen mit Eisenoxiden nur vereinzelt vorhanden.									
	FeOx	b	b	-	-		-	-	-	-
HSNP_37	Wiederholung von HSNP_36, mit unterschiedlichen PAA Konzentrationen in der PAA/NH3 Lösung.									
	FeOx	b	b	1,1	0,5		5	50	1000	4
HSNP_38	Synthese wie bei HSNP_36, mit den Partikelproben AB-180130-1 und AB-180226-1, getestet in verschiedenen Konzentrationen an PAA in der Gesamtlösung. Ergebnis: Viele Eisenoxide außerhalb der Silikaschalen. Verkapselung nur vereinzelt erfolgt.									
	FeOx	b	b	-	-		-	-	-	-
HSNP_39	Versuch verworfen.									
	FeOx	b	b	-	-		-	-	-	-
HSNP_40	Versuch der Heteropartikelsynthese im Durchfluss mit einer Spritzenpumpen und einem SIMM V2 Mischer.									
	FeOx	f	f	3	0,5	3..4,5	0,2	3	15	2
HSNP_41	Verkapselung der Proben AB-180405-1, AB-180227-1, AB-180321, alle stabilisiert mit CM Dextran. Ergebnis: Verkapselung vereinzelt erfolgreich bei hoher Konzentration der Eisenoxide. Bei Probe AB-180321 keine Verkapselung, nur leere Schalen und freie Eisenoxide.									
	FeOx	b	b	1	0,4		5	50	1000	4
HSNP_42	Verkapselung der Probe AB-180618-1, mit Tannin stabilisierte Eisenoxidnanopartikel. Ergebnis: je nach Reihenfolge der Zugabe der PAA/Ammoniak Lösungen hauptsächlich freie Eisenoxide, leere Hohlkugeln oder kleine, massive Silikapartikel.									
	FeOx	b	b	1	0,4		10	50	1000	4
HSNP_43	Zweistufige Flowsynthese. Mischung von GoldNP mit PAA/NH3, anschließend Zuführung von 1% TEOS via SIMM. Ergebnis: Partikelbildung nicht erfolgreich.									

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
	Au	f	f	1	10	11	3	25	350	1
HSNP_44	Synthese von Hohlschalen im Durchfluss. Imprägnierung der Hohlschalen mit Edelmetallen. Ergebnis: mit verschiedenen Nanopartikeln gefüllte Hohlschalen.									
	Au Pt Pd	f/b	f	2..8	2..8	4..16	1,5	25	370	4
HSNP_45	Versuch verworfen.									
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HSNP_46	Verkapselung von Probe AB-181018-3. Ergebnisse: keine HSNP.									
	FeOx	b	b	37,5	5		1	15	224	4
HSNP_47	Batch-Versuche, massive Partikel mit Eisenoxidkern. Keine HSNP.									
	FeOx	b	b	-	-	-	-			-
HSNP_48	Versuch einer Vollkontinuierlichen Synthese der Hohlschalen. Ergebnis: TEM zeigt undefinierte Strukturen. Bodensatz lässt sich nach dem Zentrifugieren nicht wieder redispersieren.									
	n	f	f	9	4	13	1	15	144	4
HSNP_49	Siehe HSNP_48, zusätzliche Verweilstrecke. Ergebnis: ähnlich HSNP_48									
	n	f	f	10	5	15	1	15	162	4
HSNP_50	Aufbau und Lösungen wie HSNP_49. Unterschiedliche Wartezeiten nach der Synthese bis zur Wasserzugabe. Ergebnis: Keine Hohlkugeln, sondern sehr poröse Vollkugeln. Die im TEM augenscheinliche Porosität nimmt ab, je länger die Zeit bis zur Wasserzugabe ist.									
	n	f	f	10	5	15	1	15	162	4
HSNP_51	Wiederholungsversuch HSNP_50. Ergebnis: Massive Partikel, Größe ~50 nm									
	n	f	f	10	5	15	1	15	162	2
HSNP_52	Getrennte Templatebildung und TEOS Zugabe. Ergebnis: Schwammartige Strukturen, keine Hohlschalen.									
	n	f	f	10	5	15	1	15	162	2
HSNP_53	Einschluss von mit Tannin stabilisierten Eisenoxiden bei unterschiedlicher Konzentration von Eisenoxid in der Reaktionslösung. Ergebnis: Teilweise erfolgreiche Verkapselung. Nachweis der Eisenoxide via EELS.									
	FeOx	b	b	35,7	2		0,2	2,5	35	35
HSNP_54	Beobachtung unterschiedlicher Mengen an Eisenoxidlösung in PAA/NH3 bei Mischung mit Ethanol.									
	-	-	-	-	-	-	-			-
HSNP_55	Untersuchung der Templategrößen bei verschiedenen Mischungsverhältnissen und Gesamtflussraten.									
	n	b/f	-	-	-	0,5..10	2	25	27..810	-
HSNP_56	Mischung der PAA/NH3 Lösung direkt mit TEOS in Ethanol bei verschiedenen Mischungsverhältnissen und Flussraten. Ergebnis: Hohlschalenbildung nur bei sehr hohen Verdünnungen (1:19). Sehr homogene massive Partikel mit geringem Ethanolüberschuss.									
	n	f	f	1	4	1..10	2	25	-	1

	Hetero- partikel	1. Mi- schung	2. Mi- schung	Mischverhältnis		Gesamt- fluss	Lösung A			Lösung B
				A	B		PAA	NH3	EtOH	TEOS in E- tOH /%
HSNP_57	Messung der Template direkt am Reaktorausgang. Beobachtung der Wachstumskurve über die Zeit.									
	n	f	-	-	-		2	25	100	0
HSNP_58	Test mit Liposomen als Template. Ergebnis: Keine Schalen aber gleichmäßige massive Partikel.									
	n	-	-	-	-		-	-	-	-
HSNP_59	Verkapselung von Eisenoxidpartikeln. Unterschiedliche Formen der Zusammenführung getestet. Ergebnis: Schalen ließen sich nur unzureichend ausspülen. Keine nennenswerte Verkapselung beobachtbar.									
	FeOx	b	b	37,5	2	-	1	12,5	35	100
HSNP_60	Untersuchung der Templates bei verschiedenen Flussraten und Verhältnissen.									
	n	k	-			5..20	8	92	700..1900	-
HSNP_61	Synthesen via o/w Synthese mit Heteropartikeln. Ergebnis: Organischer Kern, je nach Template gefüllt mit Eisenoxidnanopartikeln.									
	FeOx/QD	b	b	-	-	-	-	-	-	-
HSNP_62	Synthesen via o/w Synthese mit Goldnanopartikeln. Ergebnis: Organischer Kern, ggf. gefüllt mit Goldpartikeln. Unterschiedliche Morphologie je nach Tensidgehalt und Ultraschalleistung.									
	FeOx/QD	b	b	-	-	-	-	-	-	-

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 8: In der Arbeit verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
APTES	Aminpropyltriethoxysilan, eine Siliziumesterverbindung
AUC-SV	Analytical Ultra Centrifugation – Sedimentation Velocity, eine Messmethode für Nanopartikel
CCD	Charge Coupled Device, ein lichtempfindlicher Sensortyp
CPMM	CaTerpillar Micro Mixer, ein Mikromischer der nach dem SAR Prinzip arbeitet
CSTR	Continuous Stirred Tank Reactor, ein idealisierter Reaktortyp
DCS	Disc Centrifugal Sedimentation, eine Messmethode für Nanopartikel
DLS	Dynamische Lichtstreuung, eine Messmethode für Nanopartikel
EELS	Electron Energy Loss Spektroskopie, eine Methode zur Elementaranalyse
EFTEM	Energy Filtered Transmission Elektron Mikroskopie, eine bildgebende Messmethode auf Basis von EELS
EPR	Enhanced Permeability and Retention, ein Effekt der die Anreicherung von Nanopartikeln im Körper beschreibt
FEP	Fluor Ethylen Propylen, ein chemisch resistenter Kunststoff
flow DLS	Durchflusssystem auf Basis der DLS Technik, am IMM entwickelt
GIF	Gatan Imaging Filter
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography, eine Methode zur analytischen Trennung von Gemischen
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases, ein Konzept der Bindungstheorie
HSNP	Hollow Shell NanoParticle, Hohlschalenpartikel
IMM	Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme
MA	Oberflächengemittelter Mittelwert
MN	Anzahlgemittelter Mittelwert
MV	Volumengemittelter Mittelwert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, eine spektroskopische Methode zur Strukturaufklärung
NWP 20	Normalized Water Permeability 20 °C, eine Messmethode zur Beurteilung der Durchlässigkeit von Membranen
o/w	Oil in Water, Bezeichnung für eine Emulsion mit wässriger kontinuierlicher Phase
PAA	Poly Acrylic Acid, Polyacrylsäure, ein Polymer
PFR	Plug Flow Reactor, ein idealisierter Reaktortyp
Q_i^j	Notation für Silikate, i = Anzahl Silanolbindungen und j Anzahl Siloxanbrücken
SAR	Split And Recombine, ein Mischprinzip in Mikromischerstrukturen
SALM	Spectrally Assigned Localization Microscopy, eine erweiterte lichtmikroskopische Methode
SIMM	Slit Interdigital MicroMixer, ein Mikromischertyp
SLS	Static Light Scattering, eine Messmethode für Nanopartikel

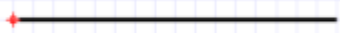
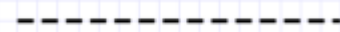


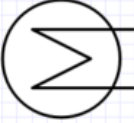

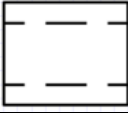



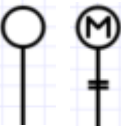
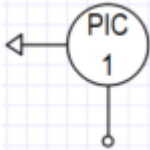
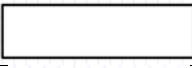
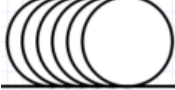
SPDM	Spectral Position Determination Microscopy, eine erweiterte lichtmikroskopische Methode
TEM	Transmission Electron Mikroskopy, eine Mikroskopiemethode mit Elektronenstrahlenoptik
TEOS	Tetraethylorthosilikat, eine Siliziumester Verbindung
TCF 20	Temperature Correction Factor 20 °C; Korrekturfaktor bei der Untersuchung der TFF Membranen
TMP	Trans Membrane Pressure; gemittelter Druck über eine TFF Membran
TFF	Tangential Flow Filtration; ein Filtrationstyp, bei dem das Medium parallel zur Filtermembran geführt wird.
THF	Tetrahydrofuran, ein Lösungsmittel
VWZ	Verweilzeit, eine Kenngröße der Reaktionstechnik
w/o	Oil in Water, Bezeichnung für eine Emulsion mit organischer kontinuierlicher Phase

8.2 Symbolverzeichnis

Tabelle 9: Verwendete Formelzeichen

Symbol	Bedeutung	Einheit
A	Präexponentieller Faktor (Arrheniusgleichung)	$1/s \cdot (l/mol)^{(n-1)}$
A	(Ober-)Fläche	m^2
Bo	Bodensteinzahl	--
d	Durchmesser	mm
D_{ax}	Axialer Diffusionskoeffizient	m^2/s
De	Dean-Zahl	--
D	Partikeldurchmesser	nm
D_0	Anfangspartikelgröße	nm
D_∞	Partikelgröße nach vollständig abreagiertem Precursor	nm
E_A	Aktivierungsenergie	J/Mol
h	Planksches Wirkungsquantum	Js
K_h	Geschwindigkeitskonstante Hydrolyse	1/s
K_c	Geschwindigkeitskonstante Kondensation	1/s
k	Geschwindigkeitskonstante (n-ter Ordnung)	$1/s \cdot (l/mol)^{(n-1)}$
k_B	Boltzmannkonstante	J/K
L	Länge	m
\bar{M}_n	Zahlenmittel	
\bar{M}_w	Masse- oder Volumenmittel	
p_{Feed}	Eingangsdruck	Pa
p	Impuls	$Kg \cdot m/s$
r	Radius	mm
R_s	Stokes Radius	nm
Re	Reynoldszahl	--
R	Allgemeine Gaskonstante	$J/(Mol \cdot K)$
t	Zeit	s
T	Temperatur	K
u	Fließgeschwindigkeit	m/s
V_R	Reaktorvolumen	l
\dot{V}	Volumenstrom	ml/min
V	Volumen	l
v	Geschwindigkeit	m/s
W	Arbeit	J
μ	Dynamische Viskosität	$Pa \cdot s$
ν	Kinematische Viskosität	$m^2 \cdot s$
τ	Verweilzeit	s
λ	Wellenlänge	nm
δ	Grenzflächenspannung	J/m^2
σ	Varianz	--
ρ	Dichte	kg/l

Tabelle 10: Verfahrenstechnische Symbole in Fließbildern

Symbol	Bedeutung
	Rohrleitung
	Signalweg
	Behälter
	(l) Pumpe allgemein (m) Verdrängerpumpe (r) Kolbenpumpe
	Wärmeübertrager allgemein
	Statischer Mischer
	Tangentialflussfilter
	Ventil
	Rückschlagventil
	Dreiwegeventil
	(l) Ansteuerung allgemein (r) Ansteuerung elektromotorisch
	Messtelle mit Messort und Wirkungsort. <i>Bedeutung Erstbuchstabe:</i> P-Druck; F-Durchfluss; A-Analytik T-Temperatur <i>Bedeutung Folgebuchstaben:</i> I-Anzeige; C-Regelung/Steuerung; R-Aufzeichnung
	Durchflusszelle
	Verweilstrecke in form eines gewickelten Schlauches

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildung eines Siliziumdioxidnetzwerks durch Zersetzung von TEOS als Precursor	- 6 -
Abbildung 2: Hydrolyse von Aminopropyltriethoxysilan (APTES) in Gegenwart von Ammoniak als Katalysator.	- 10 -
Abbildung 3: Reaktion des zur Aminopropyltrihydroxysilan hydrolysierten APTES mit der Oberfläche eines Silikapartikels.	- 10 -
Abbildung 4: Bildung von mesoporösen Silikaten aus elongierten Mizellen [59]	- 11 -
Abbildung 5: Schematische Darstellung der schrittweisen Bildung der Hohlschalenstruktur mit Hilfe von Polyacrylsäure (PAA) als weichem Templates. a) Sättigung der Polyacrylsäure mit Ammoniak b) Zugabe von Ethanol im Überschuss und daraus folgende Bildung von polymerhaltigen Agglomeraten c) Aufwachsen einer Silikaschale auf das Template d) Waschschrift zur Templateentfernung	- 12 -
Abbildung 6: Verhalten der Weiß-Bezirke in ferrimagnetischen Materialien bei Anlegen eines externen Magnetfeldes.	- 13 -
Abbildung 7: Reaktion der magnetischen Flussdichte im Material (B) auf ein äußeres Magnetfeld (H). Links: hart magnetisches Material; Mitte: weichmagnetisches Material; Rechts Superparamagnetisches Material (gestrichelt: Paramagnetisches Material)	- 14 -
Abbildung 8: Batch-Aufbau im Vergleich zu einem Durchfluss Aufbau	- 20 -
Abbildung 9: Verweilzeitdichteverteilung bei unterschiedlichen Bodenstein-Zahlen	- 23 -
Abbildung 10: Auftragung der Verweilzeitdichteverteilung und Verweilzeitsummenverteilung von unterschiedlichen kontinuierlichen Reaktortypen (kontinuierlicher Rührkessel CSTR, Laminarer Rohrreaktor lam und ideales Strömungsrohr PFR) gegen die auf τ normierte Verweilzeit.	- 24 -
Abbildung 11: Links: Strömungsprofil in einem SIMM Mischer, schematisch. Rechts: SIMM V2 Mischer in Edelstahlausführung, gefertigt am Fraunhofer IMM	- 25 -
Abbildung 12: Split and Recombine Mischer. Links: Prinzip der SAR Mischung. Rechts: Mischerstruktur eines am Fraunhofer IMM gefertigten Caterpillar 300 Mischers [95].	- 26 -
Abbildung 13: Effekt der Fliehkraft bei einer Umlenkung auf den Strömungsquerschnitt bei hoher Dean-Zahl [97]	- 27 -
Abbildung 14: Darstellung einer Taylorströmung und Strömungsverhältnisse innerhalb eines Segmentes [98]	- 28 -
Abbildung 15: Funktionsprinzip einer Dead-End-Filtration und Verhalten des Volumenstroms bei konstantem Druck.	- 33 -
Abbildung 16: Funktionsprinzip einer Tangentialflussfiltration (TFF) und Verhalten des Volumenstroms bei konstantem Druck (modifiziert nach [109])	- 33 -
Abbildung 17: Aufbau einer TFF mit rezyklierender Fahrweise	- 35 -
Abbildung 18: Aufbau einer TFF im kontinuierlichen Einsatz nach einem Durchflussreaktor.	- 35 -
Abbildung 19: Anordnung der Membranen bei einem single pass Modul mit 7 gestapelten Membrankassetten.	- 36 -
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Interferenz der Rückstreuung zweier Partikel (nach [113]). Links: destruktive Interferenz der beiden Punktstrahler, rechts: konstruktive Interferenz.	- 38 -
Abbildung 21: Vergleich des Aufbaus eines (a) Elektronenmikroskops mit dem eines (b) Lichtmikroskops [117]	- 41 -
Abbildung 22: SIMM V2 Mischer mit Peripherie. Die beiden gewickelten Kapillare vor dem Mischereintritt sorgen für geringe Temperaturgradienten bei der Mischung, die Kapillare nach dem Mischeraustritt sorgt für eine zusätzliche Verwirbelung des gemischten Stromes.	- 45 -
Abbildung 23: Verweilzeit Mikromischer SIMM V2 und Caterpillar 300	- 46 -
Abbildung 24: Verlauf des Korrekturfaktors für die normalisierte Wasserpermeabilität bei 20 °C [109].	- 47 -
Abbildung 25: Prozessierung eines TEM Bildes in ImageJ. Links: Nach der Auswahl des s/w Grenzwertes erkannte und markierte Partikel. Grün: erfüllt alle Angaben. Gelb: Kriterium der "Rundheit" nicht erfüllt. Rechts: Akzeptierte Partikel werden ausgeschnitten. Unten: Verteilung der Partikeldurchmesser	- 50 -
Abbildung 26: Nanoflex der Firma Microtrac [127]	- 52 -

- Abbildung 27: Flow DLS Gerät. links am Gerät: Ein- und Auslass des Probenstromes. Rechts oben: Zeitlicher Verlauf einer beispielhaften Messung von Silikapartikeln.- 53 -
- Abbildung 28: Schematischer Aufbau einer modularen Anlage mit Partikelsynthese, Funktionalisierung, Aufreinigung via TFF und anschließender Analytik im Durchfluss.- 54 -
- Abbildung 29: Aufbau Nanostream. Links (v.o.): Synthesemöglichkeiten im Wärmebad oder Ultraschallbad; Mitte (v.o.): Vorrat Reaktionslösungen, Pumpen, Mischer und Reaktionsstrecken für unbeheizte Synthesen, TFF Aufreinigung, Produkt und Waschwasser Gefäße; Rechts (v.o.): Schaltkasten für die Prozesssteuerung, Analytik durch zwei flowDLS Geräte.....- 56 -
- Abbildung 30: Detailansicht der flowDLS Analysengeräte. Oben: vor Filtration; unten: nach Filtration für das finale Produkt.- 56 -
- Abbildung 31 (links): TFF Modul mit Durchflussmesser Permeat (am Rahmen befestigt) Regelventil, 0,02 m² Membranstapel sowie Drucküberwachung von Eingangs- und Retentatstrom. - 57 -
- Abbildung 32 (rechts): TFF Modul mit 0,12 m² Membranstapel.....- 57 -
- Abbildung 33: Verlauf der Abtrennleistung mit dem Transmembrandruck über eine 10 kDa Membran (regenerierte Cellulose).....- 58 -
- Abbildung 34: Verlauf der Abtrennleistung mit dem Transmembrandruck über eine 30 kDa Membran (regenerierte Cellulose).....- 58 -
- Abbildung 35: NWP 20 Messungen der 30 kDa Membran vor und nach der Filtration von Silikananopartikeln vom Typ Ludox 50.- 59 -
- Abbildung 36: Druckverlauf über die Zeit bei vollem Rezyklieren von Permeat und Retentatstrom. Links: 30 kDa Membran Rechts: 10 kDa Membran.- 60 -
- Abbildung 37: NWP 20 Messungen der 10 kDa Membran nach Langzeittest und Verwendung direkt am Reaktorausgang.- 60 -
- Abbildung 38: Fließbild der Anlage zur Synthese von oberflächenmodifizierten Silika Nanopartikeln - 61 -
- Abbildung 39: Einfluss der Flussrate auf die Partikelgröße. Schwarz: Taylorströmung mit einem Gasphasenstrom entsprechend der Hälfte des Flüssigkeitsstroms; Rot: Gas- und Flüssigphase gleich groß; Grün: keine Gasphase. Prec 1: TEOS in Ethanol (0,21 mol/l); Prec 2: Ammoniak (1,9 mol/l) und Wasser (25 mol/l) in Ethanol (Größenbestimmung via TEM).- 62 -
- Abbildung 40: Synthese NS_14; Links: Messungen direkt am Reaktorausgang; Rechts Gleiche Proben, nach 24h zusätzlicher Reifezeit. Messung via DCS. Durchgeführt als Taylorfluss, Flussraten TEOS-Lösung/Ammoniaklösung/Gas variiert von 5 ml/min – 5 ml/min – 5 ml/min (Versuch 14.1) bis 1 ml/min – 1 ml/min – 1 ml/min (Versuch 14.7)- 63 -
- Abbildung 41: Auftragung der Scheibenzentrifugen Messungen NS_14- 64 -
- Abbildung 42: Durchflusssynthese von funktionalisierten Silikapartikeln. Strom A: TEOS in Ethanol (~0,2 mol/l); Strom B: Ammoniak in Wasser und Ethanol (~2,4 mol/l); Strom C: APTES in Ethanol (~0,1 mol/l).....- 65 -
- Abbildung 43: Innenansicht Heizbad. In Fließrichtung: 1 Vorwärmstrecken der Edukte; 2 SIMM V2 Mischer; 3 Dean Mischelement zur Homogenisierung; 4 erste Verweilstrecke zur Partikelbildung; 5 Dean Mischelement; 6 zweite Verweilstrecke zur Oberflächenfunktionalisierung- 65 -
- Abbildung 44: Links: Anlagerung Goldpartikel an Aminfunktionalisierte Silikapartikel im sauren Milieu (pH 6), rechts im alkalischen Milieu (pH 9). Aus einer früheren Arbeit, siehe [99].- 67 -
- Abbildung 45: Platinpartikel (2 nm) stabilisiert auf einer aminofunktionalisierten Oberfläche auf einem Silikapartikel.- 68 -
- Abbildung 46: Synthese von funktionalisierten Silikananopartikeln mit nachgeschalteter Aufreinigung. Strom A: TEOS in Ethanol (~0,2 mol/l); Strom B: Ammoniak in Wasser und Ethanol (~2,4 mol/l); Strom C: APTES in Ethanol (~0,1 mol/l), Strom D: Wasser, 50 ml/min. Filtermembran 10 kDa, Kassettenstapel.- 69 -
- Abbildung 47: Vergleich Synthese Eisenoxide mit und ohne anschließender Umsetzung mit Silikaprecursor. Grün: reine Eisenoxide aus Fällungsreaktion. Blau: Eisenoxide mit Silikaschale. Messung via DCS.- 71 -
- Abbildung 48: Synthese Eisenoxide im alkoholischen Medium mit Silikazusatz (Versuch FSO_10.4). Referenzbalken: 100 nm.....- 72 -
- Abbildung 49: Wässrige Synthese von Eisenoxiden mit Silikahülle (Versuch FSO_10.5). Referenzbalken: 100 nm- 72 -
- Abbildung 50: TEM Auswertung der Probe FSO_24.1; 36,5 nm, Sigma 4,4 nm- 73 -
- Abbildung 51: Multi-Kern Eisenoxide in Silika. Aus w/o Synthese, Referenzbalken: 20 nm ..- 74 -

Abbildung 52: Goldnanopartikel in Silikaschale, aus w/o Synthese, Referenzbalken 100 nm	- 74 -
Abbildung 53: Beispielbild w/o Synthese von Hohlschalen. Hohlräume sind nicht zu erkennen. Referenzbalken: 100 nm.....	- 77 -
Abbildung 54: Hohlpartikel aus Templatesynthese (w/o); Referenzbalken: 100 nm	- 78 -
Abbildung 55: Hohlschalen gefüllt mit Ferrofluid (HSNP 61-E3). Referenzbalken:100 nm.....	- 79 -
Abbildung 56: Gestörte Schalenbildung bei Verkapselung von Quantendots. Referenzbalken:100 nm	- 79 -
Abbildung 57: Goldnanopartikel in Silikaschale. Probe HSNP 62.1, links roh, rechts nach Filtration über 0,2 µm Membran	- 80 -
Abbildung 58: Hohlschalenpartikel vor (links) und nach dem Ausspülen des Templates mit Wasser.	- 81 -
Abbildung 59: Auftragung der finalen Partikelgrößen gegen die Hohlräume in den Partikeln.	- 82 -
Abbildung 60: Abhängigkeit des Partikelhohlraumes von der Gesamtkonzentration an PAA.	- 83 -
Abbildung 61: Abhängigkeit der mittleren Größe des PAA Kolloids vom eingesetzten Ethanolüberschuss im Batch. Blau: PAA/NH3 vorgelegt. Rot: Ethanol vorgelegt. Versuch: HSNP_55, DLS Messung.	- 84 -
Abbildung 62: Abhängigkeit der mittleren Größe des PAA Kolloids von der Gesamtflussrate bei verschiedenen Ethanolüberschüssen. Mischung über einen SIMM V2 Mikromischer. Versuch: HSNP_55, DLS Messung.	- 84 -
Abbildung 63: Partikeldurchmesser (DLS) bei unterschiedlichen Flussraten. MA/MN/MV: über die Teilchenoberfläche/Teilchenzahl/Teilchenvolumen gemittelter Durchmesser.	- 85 -
Abbildung 64: Langzeitstabilität der Templatelösung. mittlere Größe, gemessen via DLS, über einen Zeitraum von 20 Stunden. (Versuch HSNP_21).....	- 86 -
Abbildung 65: Verhalten der Partikelbildung nach Zugabe von Wasser. Zugewetztes Wasser: Links: 5 %, Mitte 10 %, rechts 20 % des Gesamtvolumens.....	- 86 -
Abbildung 66: Abhängigkeit der Hohlpartikeltemplates vom Verdünnungsfaktor. Oben: Templates nach unterschiedlichen Zeitspannen bei unterschiedlichen Verdünnungsfaktoren. Die Mischungen erfolgten jeweils im Batch. Unten links: Verdünnungsfaktor 5; Mitte: Verdünnungsfaktor 10; rechts Verdünnungsfaktor 20. Referenzbalken: 100 nm	- 88 -
Abbildung 67: Vergleich des Wachstums der Polymeragglomerate im flow DLS. Das Analysenrohr wurde mit unterschiedlichen Flussraten bei einem Verhältnis von 1:4 (NH3-PAA : EtOH) durchspült und der Fluss zum Zeitpunkt 00:00:00 gestoppt und in der Leitung stehend beobachtet.	- 89 -
Abbildung 68: Partikeldurchmesser gegen die Gesamtflussrate aufgetragen. Versuch: HSNP_8	- 91 -
Abbildung 69: Abhängigkeit der Schalendicke von der Gesamtkonzentration TEOS; Auftragung aller Versuchsdaten	- 91 -
Abbildung 70: Verhalten der Schalendicke zur Partikelgröße.....	- 92 -
Abbildung 71: Abhängigkeit der Schalendicke von der Templatekonzentration in der Reaktionslösung.	- 93 -
Abbildung 72: Abhängigkeit der Dichte der produzierten Partikel von dem Verhältnis von PAA zu TEOS in der Reaktionslösung.	- 93 -
Abbildung 73 Strukturintegrität nach Gefriertrocknung. Oben: wässrige Lösung, aufgereinigt via TFF. Unten: Gefriergetrocknete Partikel, redispersiert in Wasser. Von links: HSNP_27; HSNP_28; HSNP_30	- 95 -
Abbildung 74: Hohlpartikel umgesetzt mit Chlorgoldsäure und Natriumborhydrid.	- 96 -
Abbildung 75: Synthese von „rattle-type“ Partikeln mit Goldkernen; Maßstab: 100 nm	- 97 -
Abbildung 76: Synthese mit Platinkernen; Maßstab: 100 nm	- 97 -
Abbildung 77: Hohlpartikel mit Palladiumkernen; Maßstab: 100 nm	- 98 -
Abbildung 78: Hohlpartikel mit Rhodiumkernen; Maßstab: 100 nm	- 98 -
Abbildung 79: Probe HSNP 38.2; Unzureichende Inkorporation der Eisenoxidnanopartikel in das Template.	- 99 -
Abbildung 80: Eisenoxide mit Tannin stabilisiert (AB180618-1) umgesetzt mit PAA und Silikaprecursor; Referenzbalken 100nm.....	- 100 -
Abbildung 81: Eisenoxide mit CM Dextran stabilisiert (AB 180405), umgesetzt mit PAA und Silikaprecursor; Referenzbalken 100nm	- 101 -
Abbildung 82: EELS Spektrum mit Eisenpeak	- 102 -

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spezifikation der in dieser Arbeit verwendeten Mikromischer	- 26 -
Tabelle 2: Parameter bei der Synthese von funktionalisierten Silikananopartikeln.	- 69 -
Tabelle 3: Versuchsbedingungen HSNP_8. Lösung A: Templatedispersion (4 ml NH ₃ + 0,24 ml PAA in 50 ml Ethanol); Lösung B: 4 g TEOS in 30 ml Ethanol	- 90 -
Tabelle 4: Precursor für unterschiedliche Metallnanopartikel	- 96 -
Tabelle 5: Reaktionsbedingungen der Synthesen innerhalb des Nanostream-Projektes. V(R1&2): Volumen der Verweilstrecken in ml; Lösung A: TEOS in Ethanol; Lösung B: wässrige Ammoniaklösung verdünnt mit Ethanol; Lösung C: APTES in Ethanol; VWZ: Verweilzeit in den Reaktionsschleifen.	- 109 -
Tabelle 6: Partikelgrößen der Nanostream-Versuchsreihe. Nicht ausgefüllte Versuche wurden nur qualitativ ausgewertet.	- 111 -
Tabelle 7: Versuche mit Hohlchalensynthesen. Heteropartikel: Art des verkapselten Materials. 1. Mischung: PAA/Ammoniak mit Ethanol. 2. Mischung: Templates in Ethanol mit TEOS Lösung. Mischverhältnis: Angabe der Volumenströme.	- 112 -
Tabelle 8: In der Arbeit verwendete Abkürzungen.....	- 119 -
Tabelle 9: Verwendete Formelzeichen	- 121 -
Tabelle 10: Verfahrenstechnische Symbole in Fließbildern	- 122 -

9 Literatur

- [1] N. TANIGUCHI, C. ARAKAWA, T. KOBAYASHI, *JSME international journal. Ser. 2, Fluids engineering, heat transfer, power, combustion, thermophysical properties* **1991**, 34 (1), 18 – 23. DOI: 10.1299/jsmeb1988.34.1_18.
- [2] K. E. Drexler, *Engines of creation: The coming area of nanotechnology*, Anchor Books, New York **1990**.
- [3] R. P. Feynman, *J. Microelectromech. Syst.* **1992**, 1 (1), 60 – 66. DOI: 10.1109/84.128057.
- [4] V. M. Arole, S. V. Munde, *JAAST: Material Science (special issue)* **2014** (Dec, Vol. 1 Issue 2), 89 – 93.
- [5] *Nanotechnology* (Eds: Encyclopædia Britannica) **2020**.
- [6] R. Zafarmehrabian, S. T. Gangali, M. H. R. Ghoreishy, M. Davallu, *E-Journal of Chemistry* **2012**, 9 (3), 1102 – 1112. DOI: 10.1155/2012/571957.
- [7] W. M. Hess, P. C. Vegvari, R. A. Swor, *Rubber Chemistry and Technology* **1985**, 58 (2), 350 – 382. DOI: 10.5254/1.3536071.
- [8] D. Schaming, H. Remita, *Found Chem* **2015**, 17 (3), 187 – 205. DOI: 10.1007/s10698-015-9235-y.
- [9] I. Freestone, N. Meeks, M. Sax, C. Higgitt, *Gold Bull* **2007**, 40 (4), 270 – 277. DOI: 10.1007/BF03215599.
- [10] P.M.T. Cavalcante, M. Dondi, G. Guarini, M. Raimondo, G. Baldi, *Dyes and Pigments* **2009**, 80 (2), 226 – 232. DOI: 10.1016/j.dyepig.2008.07.004.
- [11] F. Röthemeyer, F. Sommer, *Kautschuk-Technologie: Werkstoffe, Verarbeitung, Produkte*, 2nd ed., Hanser, München **2006**.
- [12] D. Johnson-McDaniel, C. A. Barrett, A. Sharafi, T. T. Salguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (5), 1677 – 1679. DOI: 10.1021/ja310587c.
- [13] W. Mei, Z. Zhang, A. Zhang, D. Li, X. Zhang, H. Wang, Z. Chen, Y. Li, X. Li, X. Xu, *Nano Res.* **2020**, 13 (9), 2485 – 2491. DOI: 10.1007/s12274-020-2883-9.
- [14] R. Bleul, R. Thiermann, M. Maskos, *Macromolecules* **2015**, 48 (20), 7396 – 7409. DOI: 10.1021/acs.macromol.5b01500.
- [15] V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Green Chem.* **2010**, 12 (5), 743. DOI: 10.1039/b921171c.
- [16] U.P.M. Ashik, A. Viswan, S. Kudo, J.-i. Hayashi, in *Applications of Nanomaterials*, Elsevier **2018**.
- [17] S. Chaturvedi, P. N. Dave, N. K. Shah, *Journal of Saudi Chemical Society* **2012**, 16 (3), 307 – 325. DOI: 10.1016/j.jscs.2011.01.015.
- [18] V. Shanmugam, R. Zapf, V. Hessel, H. Pennemann, G. Kolb, *Applied Catalysis B: Environmental* **2018**, 226, 403 – 411. DOI: 10.1016/j.apcatb.2017.12.062.
- [19] R. D. Badley, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (23), 5437 – 5443. DOI: 10.1021/jo00284a014.

- [20] A. Fihri, D. Cha, M. Bouhrara, N. Almana, V. Polshettiwar, *ChemSusChem* **2012**, *5* (1), 85 – 89. DOI: 10.1002/cssc.201100379.
- [21] M. A. Lucchini, A. Testino, A. Kambolis, C. Proff, C. Ludwig, *Applied Catalysis B: Environmental* **2016**, *182*, 94 – 101. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.09.012.
- [22] D. Quintanar-Guerrero, A. Ganem-Quintanar, M. G. Nava-Arzaluz, E. Piñón-Segundo, *Expert opinion on drug delivery* **2009**, *6* (5), 485 – 498. DOI: 10.1517/17425240902902307.
- [23] J.-Y. Park, Y.-J. Lee, P. R. Karandikar, K.-W. Jun, K.-S. Ha, H.-G. Park, *Applied Catalysis A: General* **2012**, *411-412*, 15 – 23. DOI: 10.1016/j.apcata.2011.10.010.
- [24] V. Schwartz, D. R. Mullins, W. Yan, B. Chen, S. Dai, S. H. Overbury, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (40), 15782 – 15790. DOI: 10.1021/jp048076v.
- [25] E. Antolini, *Applied Catalysis B: Environmental* **2016**, *181*, 298 – 313. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.08.007.
- [26] K. Yamamoto, T. Imaoka, W.-J. Chun, O. Enoki, H. Katoh, M. Takenaga, A. Sonoi, *Nature chemistry* **2009**, *1* (5), 397 – 402. DOI: 10.1038/nchem.288.
- [27] N. Desai, V. Trieu, Z. Yao, L. Louie, S. Ci, A. Yang, C. Tao, T. De, B. Beals, D. Dykes, P. Noker, R. Yao, E. Labao, M. Hawkins, P. Soon-Shiong, *Clinical cancer research an official journal of the American Association for Cancer Research* **2006**, *12* (4), 1317 – 1324. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1634.
- [28] J. Fang, T. Sawa, H. Maeda, *Advances in experimental medicine and biology* **2003**, *519*, 29 – 49. DOI: 10.1007/0-306-47932-X_2.
- [29] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, K. Hori, *Journal of Controlled Release* **2000**, *65* (1-2), 271 – 284. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00248-5.
- [30] K. Greish, *Journal of drug targeting* **2007**, *15* (7-8), 457 – 464. DOI: 10.1080/10611860701539584.
- [31] Heath, *Physical review. B, Condensed matter* **1989**, *40* (14), 9982 – 9985. DOI: 10.1103/physrevb.40.9982.
- [32] L. A. Lyon, D. J. Peña, M. J. Natan, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (28), 5826 – 5831. DOI: 10.1021/jp984739v.
- [33] C. P. Bean, J. D. Livingston, *Journal of Applied Physics* **1959**, *30* (4), S120-S129. DOI: 10.1063/1.2185850.
- [34] M. Mikhaylova, D. K. Kim, N. Bobrysheva, M. Osmolowsky, V. Semenov, T. Tsakalacos, M. Muhammed, *Langmuir* **2004**, *20* (6), 2472 – 2477. DOI: 10.1021/la035648e.
- [35] M. A. Malvindi, V. de Matteis, A. Galeone, V. Brunetti, G. C. Anyfantis, A. Athanassiou, R. Cingolani, P. P. Pompa, *PloS one* **2014**, *9* (1), e85835. DOI: 10.1371/journal.pone.0085835.
- [36] C. Morelli, P. Maris, D. Sisci, E. Perrotta, E. Brunelli, I. Perrotta, M. L. Panno, A. Tagarelli, C. Versace, M. F. Casula, F. Testa, S. Andò, J. B. Nagy, L. Pasqua, *Nanoscale* **2011**, *3* (8), 3198 – 3207. DOI: 10.1039/c1nr10253b.

-
- [37] A. Abbaszad Rafi, M. Mahkam, S. Davaran, H. Hamishehkar, *European journal of pharmaceutical sciences official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* **2016**, *93*, 64 – 73. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.005.
- [38] Y. Duo, Y. Li, C. Chen, B. Liu, X. Wang, X. Zeng, H. Chen, *RSC Adv.* **2017**, *7* (63), 39641 – 39650. DOI: 10.1039/C7RA05135B.
- [39] S.-H. Lee, Z. Lu, S. V. Babu, E. Matijević, *J. Mater. Res.* **2002**, *17* (10), 2744 – 2749. DOI: 10.1557/JMR.2002.0396.
- [40] X. Hu, Z. Song, Z. Pan, W. Liu, L. Wu, *Applied Surface Science* **2009**, *255* (19), 8230 – 8234. DOI: 10.1016/j.apsusc.2009.05.056.
- [41] G. Kolbe, *Das komplexchemische Verhalten der Kieselsäure*, Jena **1956**.
- [42] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *Journal of Colloid and Interface Science* **1968**, *26* (1), 62 – 69. DOI: 10.1016/0021-9797(68)90272-5.
- [43] D.L. Green, S. Jayasundara, Y.-F. Lam, M.T. Harris, *Journal of Non-Crystalline Solids* **2003**, *315* (1-2), 166 – 179. DOI: 10.1016/S0022-3093(02)01577-6.
- [44] A. van Blaaderen, J. van Geest, A. Vrij, *Journal of Colloid and Interface Science* **1992**, *154* (2), 481 – 501. DOI: 10.1016/0021-9797(92)90163-G.
- [45] S. Sadasivan, A. K. Dubey, Y. Li, D. H. Rasmussen, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **1998**, *12* (1), 5 – 14. DOI: 10.1023/A:1008659708390.
- [46] G.H. Bogush, C.F. Zukoski, *Journal of Colloid and Interface Science* **1991**, *142* (1), 19 – 34. DOI: 10.1016/0021-9797(91)90030-C.
- [47] J. K. Bailey, M. L. Mecartney, *Colloids and Surfaces* **1992**, *63* (1-2), 151 – 161. DOI: 10.1016/0166-6622(92)80081-C.
- [48] K. Lee, J.-L. Look, M. T. Harris, A. V. McCormick, *Journal of Colloid and Interface Science* **1997**, *194* (1), 78 – 88. DOI: 10.1006/jcis.1997.5089.
- [49] K. Lee, A. N. Sathyagal, A. V. McCormick, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *144* (1-3), 115 – 125. DOI: 10.1016/S0927-7757(98)00566-4.
- [50] S.-L. Chen, P. Dong, G.-H. Yang, J.-J. Yang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35* (12), 4487 – 4493. DOI: 10.1021/ie9602217.
- [51] Y. Han, Z. Lu, Z. Teng, J. Liang, Z. Guo, D. Wang, M.-Y. Han, W. Yang, *Langmuir the ACS journal of surfaces and colloids* **2017**, *33* (23), 5879 – 5890. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b01140.
- [52] V. M. Masalov, N. S. Sukhinina, E. A. Kudrenko, G. A. Emelchenko, *Nanotechnology* **2011**, *22* (27), 275718. DOI: 10.1088/0957-4484/22/27/275718.
- [53] R. I. Nooney, D. Thirunavukkarasu, Y. Chen, R. Josephs, A. E. Ostafin, *Chem. Mater.* **2002**, *14* (11), 4721 – 4728. DOI: 10.1021/cm0204371.
- [54] Z. Teng, G. Zheng, Y. Dou, W. Li, C.-Y. Mou, X. Zhang, A. M. Asiri, D. Zhao, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2012**, *51* (9), 2173 – 2177. DOI: 10.1002/anie.201108748.
- [55] J. Zhang, X. Li, J. M. Rosenholm, H.-c. Gu, *Journal of Colloid and Interface Science* **2011**, *361* (1), 16 – 24. DOI: 10.1016/j.jcis.2011.05.038.
-

- [56] M. G. Gordienko, T. V. Kon'kova, N. V. Menshutina, *J Sol-Gel Sci Technol* **2016**, 79 (1), 59 – 66. DOI: 10.1007/s10971-016-4015-2.
- [57] A. Sayari, *Angew. Chem.* **2000**, 112 (16), 3042 – 3044. DOI: 10.1002/1521-3757(20000818)112:16<3042:AID-ANGE3042>3.0.CO;2-T.
- [58] K.-C. Kao, C.-Y. Mou, *Microporous and Mesoporous Materials* **2013**, 169, 7 – 15. DOI: 10.1016/j.micromeso.2012.09.030.
- [59] T. N. Ng, X. Q. Chen, K. L. Yeung, *RSC Adv* **2015**, 5 (18), 13331 – 13340. DOI: 10.1039/c4ra16679e.
- [60] I. Tissot, J. P. Reymond, F. Lefebvre, E. Bourgeat-Lami, *Chem. Mater.* **2002**, 14 (3), 1325 – 1331. DOI: 10.1021/cm0112441.
- [61] X. Ding, K. Yu, Y. Jiang, Hari-Bala, H. Zhang, Z. Wang, *Materials Letters* **2004**, 58 (27-28), 3618 – 3621. DOI: 10.1016/j.matlet.2004.07.008.
- [62] M. Fujii, T. Shin, H. Watanabe, T. Takei, *Advanced Powder Technology* **2012**, 23 (5), 562 – 565. DOI: 10.1016/j.apt.2011.06.002.
- [63] Y. Nakashima, C. Takai, H. Razavi-Khosroshahi, M. Fujii, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2018**, 546, 301 – 306. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2018.03.033.
- [64] J. Fickert, P. Rupper, R. Graf, K. Landfester, D. Crespy, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22 (5), 2286 – 2291. DOI: 10.1039/c2jm15151k.
- [65] X. Zhou, X. Cheng, W. Feng, K. Qiu, L. Chen, W. Nie, Z. Yin, X. Mo, H. Wang, C. He, *Dalton transactions (Cambridge, England 2003)* **2014**, 43 (31), 11834 – 11842. DOI: 10.1039/c4dt01138d.
- [66] Y. Jiao, J. Guo, S. Shen, B. Chang, Y. Zhang, X. Jiang, W. Yang, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22 (34), 17636. DOI: 10.1039/c2jm31821k.
- [67] C. Zea, R. Barranco-García, J. Alcántara, B. Chico, M. Morcillo, D. de La Fuente, *J Coat Technol Res* **2017**, 14 (4), 869 – 878. DOI: 10.1007/s11998-017-9924-7.
- [68] Anu Mary Ealias and M P Saravanakumar, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* **2017**, 263 (3), 32019.
- [69] H. Stöcker, *Taschenbuch der Physik: Formeln, Tabellen, Übersichten*, 7th ed., Edition Harri Deutsch, Verlag Europa-Lehrmittel, Haan-Gruiten **2013**.
- [70] J. Huber, Zur Natur von γ -Fe₂O₃ [Gamma-Fe₂O₃], *Gießen, Univ., Diss., 2004*.
- [71] K. J. Klabunde, *Nanoscale materials in chemistry*, Wiley Interscience, New York NY u.a. **2001**.
- [72] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, 26 (18), 3995 – 4021. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.10.012.
- [73] Z. Li, M. Kawashita, N. Araki, M. Mitsumori, M. Hiraoka, M. Doi, *Journal of Biomaterials Applications* **2011**, 25 (7), 643 – 661. DOI: 10.1177/0885328209351136.
- [74] J. Li, Y. Liu, R. Cha, B. Ran, K. Mou, H. Wang, Q. Xie, J. Sun, X. Jiang, *RSC Adv* **2016**, 6 (17), 14329 – 14334. DOI: 10.1039/c5ra25729h.

-
- [75] W. Reschetilowski, *Einführung in die Heterogene Katalyse*, Lehrbuch, Springer Spektrum, Berlin **2015**.
- [76] G. Ertl, T. Gloyna, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **2003**, 217 (10-2003), 1207 – 1220. DOI: 10.1524/zpch.217.10.1207.20496.
- [77] S. R. Logan, *J. Chem. Educ.* **1982**, 59 (4), 279. DOI: 10.1021/ed059p279.
- [78] R. Wegscheider, *Monatshefte für Chemie* **1900**, 21 (8), 693 – 786. DOI: 10.1007/BF01527291.
- [79] A. Mittasch, in *Katalyse und Determinismus* (Eds: A. Mittasch), Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg **1938**.
- [80] *Emulgiertechnik: Grundlagen, Verfahren und Anwendungen*, 2nd ed. (Eds: H. Schubert), Behr, Hamburg **2010**.
- [81] S. Slomkowski, J. V. Alemán, R. G. Gilbert, M. Hess, K. Horie, R. G. Jones, P. Kubisa, I. Meisel, W. Mormann, S. Penczek, R. F. T. Stepto, *Pure and Applied Chemistry* **2011**, 83 (12), 2229 – 2259. DOI: 10.1351/PAC-REC-10-06-03.
- [82] D. J. McClements, *Soft Matter* **2012**, 8 (6), 1719 – 1729. DOI: 10.1039/C2SM06903B.
- [83] J. G. Speight, *The chemistry and technology of petroleum*, 5th ed., Chemical industries, Vol. 137, CRC Press, Boca Raton, Fla. **2014**.
- [84] O. Wörz, K.-P. Jäckel, T. Richter, A. Wolf, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24 (2), 138. DOI: 10.1002/1521-4125(200102)24:2<138:AID-CEAT138>3.0.CO;2-C.
- [85] F. Darvas, V. Hessel, G. Dormán, *Flow Chemistry: Volume 1: Fundamentals*, De Gruyter Textbook, De Gruyter, Berlin **2014**.
- [86] V. Hessel, S. Hardt, H. Löwe, *Chemical micro process engineering*, Wiley-VCH, Weinheim **2005**.
- [87] D. Cantillo, M. Damm, D. Dallinger, M. Bauser, M. Berger, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18 (11), 1360 – 1366. DOI: 10.1021/op5001435.
- [88] M. Damm, B. Gutmann, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2013**, 6 (6), 978 – 982. DOI: 10.1002/cssc.201300197.
- [89] I. Proudman, *J. Fluid Mech.* **1960**, 9 (4), 593 – 602. DOI: 10.1017/S002211206000133X.
- [90] V. K. LaMer, R. H. Dinegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72 (11), 4847 – 4854. DOI: 10.1021/ja01167a001.
- [91] W. R. Dean, *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **1928**, 121 (787), 402 – 420. DOI: 10.1098/rspa.1928.0205.
- [92] S. Hardt, H. Pennemann, F. Schönfeld, *Microfluid Nanofluid* **2006**, 2 (3), 237 – 248. DOI: 10.1007/s10404-005-0071-6.
- [93] O. Carrier, D. Funfschilling, H. Debas, S. Poncin, P. Löb, H.-Z. Li, *AIChE J.* **2013**, 59 (7), 2679 – 2685. DOI: 10.1002/aic.14035.
- [94] R. A. Taheri, V. Goodarzi, A. Allahverdi, *Micromachines* **2019**. DOI: 10.3390/mi10110786.

- [95] R. Bleul, *Herstellung, Charakterisierung und Funktionalisierung polymerer Nanopartikel und Untersuchung der Wechselwirkungen mit biologischen Systemen*, Freie Universität Berlin **2014**.
- [96] A. P. Sudarsan, V. M. Ugaz, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2006**, *103* (19), 7228 – 7233. DOI: 10.1073/pnas.0507976103.
- [97] F. Jiang, K. S. Drese, S. Hardt, M. Küpper, F. Schönfeld, *AIChE J.* **2004**, *50* (9), 2297 – 2305. DOI: 10.1002/aic.10188.
- [98] D. Li, *Encyclopedia of microfluidics and nanofluidics: With 152 tables*, Springer reference, Springer, New York, NY **2008**.
- [99] Jonas Gabriel Schramm, *Kontinuierliche Synthese von Silica-Nanopartikeln auf Grundlage der Stöber-Synthese*, Masterthesis, Hochschule Mannheim **2016**.
- [100] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chemical reviews* **2017**, *117* (18), 11796 – 11893. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00183.
- [101] C.-X. Zhao, L. He, S. Z. Qiao, A. P.J. Middelberg, *Chemical Engineering Science* **2011**, *66* (7), 1463 – 1479. DOI: 10.1016/j.ces.2010.08.039.
- [102] *Micro instrumentation for high throughput experimentation and process intensification - a tool for PAT* (Eds: M. V. Koch, K. M. VandenBussche, R. W. Chrisman), Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
- [103] B. K. Vankayala, P. Löb, V. Hessel, G. Menges, C. Hofmann, D. Metzke, U. Krtschil, H.-J. Kost, *International Journal of Chemical Reactor Engineering* **2007**, *5* (1). DOI: 10.2202/1542-6580.1463.
- [104] N. Kockmann, M. Gottsponer, D. M. Roberge, *Chemical Engineering Journal* **2011**, *167* (2-3), 718 – 726. DOI: 10.1016/j.cej.2010.08.089.
- [105] S. Bomhard, J. Schramm, R. Bleul, R. Thiermann, P. Höbel, U. Krtschil, P. Löb, M. Maskos, *Chem. Eng. Technol.* **2019**, *24* (1), 67. DOI: 10.1002/ceat.201900115.
- [106] P. Höbel, *Entwicklung und Realisierung einer auf Lichtstreuung basierenden Messmethode zur Nanopartikelcharakterisierung von fließenden Proben*, Universitätsbibliothek Mainz, Mainz **2018**.
- [107] B. Schwalger, A. Spitzky, *Water Science and Technology: Water Supply* **2009**, *9* (5), 583 – 590. DOI: 10.2166/ws.2009.574.
- [108] T. Melin, R. Rautenbach, *Membranverfahren: Grundlagen der Modul- und Anlagenauslegung*, 3rd ed., VDI-Buch, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg **2007**.
- [109] PALL Biotech, *User Guide Cadence Inline Concentrator with Delta and Omega Membranes: Care and Use Procedures*, https://www.pall.com/content/dam/pall/biopharm/lit-library/non-gated/Instructions/18.10100_USD2841c_Cadence_ILC_Delta_Omega_IFU-EN.pdf.
- [110] H. P. Erickson, *Biological Procedures Online* **2009**, *11*, 32 – 51. DOI: 10.1007/s12575-009-9008-x.
- [111] G. Dalwadi, H. A. E. Benson, Y. Chen, *Pharmaceutical research* **2005**, *22* (12), 2152 – 2162. DOI: 10.1007/s11095-005-7781-z.
- [112] M. D. Lechner, K. Gehrke, E. H. Nordmeier, *Makromolekulare Chemie: Ein Lehrbuch für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler und Verfahrenstechniker*, 5th ed., Springer Spektrum, Berlin **2014**.

-
- [113] W. Schärtl, *Light Scattering from Polymer Solutions and Nanoparticle Dispersions*, 1st ed., Springer laboratory, Springer-Verlag, s.l. **2007**.
- [114] B. H. Zimm, *The Journal of Chemical Physics* **1948**, *16* (12), 1099 – 1116. DOI: 10.1063/1.1746740.
- [115] P. J. Wyatt, *Analytica Chimica Acta* **1993**, *272* (1), 1 – 40. DOI: 10.1016/0003-2670(93)80373-S.
- [116] *Measuring Biological Impacts of Nanomaterials*, 1st ed., Bioanalytical Reviews, Vol. 5 (Eds: J. We-gener), Springer International Publishing, Cham **2016**.
- [117] J. Grehn, J. Krause, *Metzler Physik*, 3rd ed., Schroedel, Hannover **2003**.
- [118] E. Abbe, *Archiv f. mikrosk. Anatomie* **1873**, *9* (1), 413 – 468. DOI: 10.1007/BF02956173.
- [119] C. Cremer, *Physik in unserer Zeit* **2011**, *42* (1), 21 – 29. DOI: 10.1002/piuz.201101251.
- [120] L. de Broglie, *Ann. Phys.* **1925**, *10* (3), 22 – 128. DOI: 10.1051/anphys/192510030022.
- [121] J. C. H. Spence, *Experimental high-resolution electron microscopy*, 2nd ed., Monographs on the physics and chemistry of materials, Oxford Univ. Press, New York **1988**.
- [122] A. Gubbens, M. Barfels, C. Trevor, R. Twesten, P. Mooney, P. Thomas, N. Menon, B. Kraus, C. Mao, B. McGinn, *Ultramicroscopy* **2010**, *110* (8), 962 – 970. DOI: 10.1016/j.ultramic.2010.01.009.
- [123] Olga Dmitrieva, *Strukturelle und magnetische Eigenschaften von FePt-Nanopartikeln aus der Gas-phase Online-Ressource*, Duisburg, Essen, Univ. **2007**.
- [124] G. Kothleitner, F. Hofer, *Micron* **1998**, *29* (5), 349 – 357. DOI: 10.1016/S0968-4328(98)00014-6.
- [125] C. Jeanguillaume, P. Trebbia, C. Colliex, *Ultramicroscopy* **1978**, *3*, 237 – 242. DOI: 10.1016/S0304-3991(78)80030-8.
- [126] C. Bantz, O. Koshkina, T. Lang, H.-J. Galla, C. J. Kirkpatrick, R. H. Stauber, M. Maskos, *Beilstein J. Nanotechnol.* **2014**, *5*, 1774 – 1786. DOI: 10.3762/bjnano.5.188.
- [127] *Dynamische Lichtstreuung: Nanopartikelgröße, -ladung & Molekulargewicht* (Eds: Microtrac).
- [128] Plantz, *Explanation of Data Reported by Microtrac Instruments*.
- [129] A. Larrea, V. Sebastian, A. Ibarra, M. Arruebo, J. Santamaria, *Chem. Mater.* **2015**, *27* (12), 4254 – 4260. DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b00284.
- [130] S. K. Park, K. D. Kim, H. T. Kim, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2002**, *197* (1-3), 7 – 17. DOI: 10.1016/S0927-7757(01)00683-5.
- [131] I. A. Rahman, V. Padavettan, *Journal of Nanomaterials* **2012**, *2012* (30), 1 – 15. DOI: 10.1155/2012/132424.
- [132] Z. Zhang, Y. Tanigami, R. Terai, *J Mater Sci Lett* **1996**, *15* (21). DOI: 10.1007/BF00264091.
- [133] L. Gutierrez, L. Gomez, S. Irusta, M. Arruebo, J. Santamaria, *Chemical Engineering Journal* **2011**, *171* (2), 674 – 683. DOI: 10.1016/j.cej.2011.05.019.
- [134] S. A. Khan, A. Günther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Langmuir* **2004**, *20* (20), 8604 – 8611. DOI: 10.1021/la0499012.
-

- [135] S. Li, J. Xu, Y. Wang, G. Luo, *Langmuir* **2008**, *24* (8), 4194 – 4199. DOI: 10.1021/la800107d.
- [136] T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75* (1), 1 – 20. DOI: 10.1021/cr60293a001.
- [137] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45* (9), 581. DOI: 10.1021/ed045p581.
- [138] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45* (10), 643. DOI: 10.1021/ed045p643.
- [139] C. E. Mortimer, U. Müller, *Chemie: Das Basiswissen der Chemie ; 520 Formelbilder, 125 Tabellen*, 8th ed., Thieme, Stuttgart **2003**.
- [140] J. Turkevich, P. C. Stevenson, J. Hillier, *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *11*, 55. DOI: 10.1039/df9511100055.
- [141] M. L. Anderson, C. A. Morris, R. M. Stroud, C. I. Merzbacher, D. R. Rolison, *Langmuir* **1999**, *15* (3), 674 – 681. DOI: 10.1021/la980784i.
- [142] S. Link, M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (21), 4212 – 4217. DOI: 10.1021/jp984796o.
- [143] A. Bumb, M. W. Brechbiel, P. L. Choyke, L. Fugger, A. Eggeman, D. Prabhakaran, J. Hutchinson, P. J. Dobson, *Nanotechnology* **2008**, *19* (33), 335601. DOI: 10.1088/0957-4484/19/33/335601.
- [144] Z. Gao, H. L. Ring, A. Sharma, B. Namsrai, N. Tran, E. B. Finger, M. Garwood, C. L. Haynes, J. C. Bischof, *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)* **2020**, *7* (4), 1901624. DOI: 10.1002/adv.201901624.
- [145] S. Santra, R. Tapeç, N. Theodoropoulou, J. Dobson, A. Hebard, W. Tan, *Langmuir* **2001**, *17* (10), 2900 – 2906. DOI: 10.1021/la0008636.
- [146] L. Gutiérrez, R. Costo, C. Grüttner, F. Westphal, N. Gehrke, D. Heinke, A. Fornara, Q. A. Pankhurst, C. Johansson, S. Veintemillas-Verdaguer, M. P. Morales, *Dalton transactions (Cambridge, England 2003)* **2015**, *44* (7), 2943 – 2952. DOI: 10.1039/c4dt03013c.
- [147] R. Massart, *IEEE Trans. Magn.* **1981**, *17* (2), 1247 – 1248. DOI: 10.1109/TMAG.1981.1061188.
- [148] Y. Song, R. Wang, R. Rong, J. Ding, J. Liu, R. Li, Z. Liu, H. Li, X. Wang, J. Zhang, J. Fang, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (22), 3303 – 3313. DOI: 10.1002/ejic.201100017.
- [149] M. Z. Kassaei, H. Masrouri, F. Movahedi, *Applied Catalysis A: General* **2011**, *395* (1-2), 28 – 33. DOI: 10.1016/j.apcata.2011.01.018.
- [150] A. Narita, K. Naka, Y. Chujo, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2009**, *336* (1-3), 46 – 56. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2008.11.013.
- [151] D. Tao, X. Li, Y. Dong, Y. Zhu, Y. Yuan, Q. Ni, Y. Fu, S. Fu, *Composites Science and Technology* **2020**, *188*, 107992. DOI: 10.1016/j.compscitech.2020.107992.
- [152] L. I. C. Sandberg, T. Gao, B. P. Jelle, A. Gustavsen, *Advances in Materials Science and Engineering* **2013**, *2013*, 1 – 6. DOI: 10.1155/2013/483651.
- [153] P. Ruckdeschel, T. W. Kemnitzer, F. A. Nutz, J. Senker, M. Retsch, *Nanoscale* **2015**, *7* (22), 10059 – 10070. DOI: 10.1039/c5nr00435g.
- [154] S.-H. Wu, C.-T. Tseng, Y.-S. Lin, C.-H. Lin, Y. Hung, C.-Y. Mou, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21* (3), 789 – 794. DOI: 10.1039/c0jm02012e.

-
- [155] H. J. Hah, J. in Um, S. H. Han, S. M. Koo, *Chem. Commun.* **2004** (8), 1012 – 1013.
DOI: 10.1039/b401387e.
- [156] Y. Nakashima, C. Takai, C. Wanghui, H. Razavi-Khosroshahi, T. Shirai, M. Fuji, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2016**, 507, 164 – 169.
DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.07.091.
- [157] Y. Nakashima, C. Takai, H. Razavi-Khosroshahi, M. Fuji, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2020**, 593, 124582. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.124582.
- [158] *The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 14th ed., Merck handbooks (Eds: M. J. O'Neil), Merck, Whitehouse Station, NJ **2006**.
- [159] A. Baki, N. Löwa, A. Remmo, F. Wiekhorst, R. Bleul, *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2020**, 10 (9). DOI: 10.3390/nano10091845.
- [160] A. Baki, N. Löwa, R. Thiermann, C. Bantz, M. Maskos, F. Wiekhorst, R. Bleul **2017**.
DOI: 10.18416/ijmpi.2017.1703004.
- [161] R. Bleul, A. Baki, C. Freese, H. Paysen, O. Kosch, F. Wiekhorst, *Nanoscale Adv.* **2020**, 2 (10), 4510 – 4521. DOI: 10.1039/D0NA00343C.

1 0 Danksagung