

Au@MnO-, „Nanoblumen“ – Hybrid-Nanokomposite zur selektiven dualen Funktionalisierung und Bildgebung**

Thomas D. Schladt, Mohammed Ibrahim Shukoor, Kerstin Schneider, Muhammad Nawaz Tahir, Filipe Natalio, Irene Ament, Jan Becker, Florian D. Jochum, Stefan Weber, Oskar Köhler, Patrick Theato, Laura Maria Schreiber, Carsten Sönnichsen, Heinz C. Schröder, Werner E. G. Müller und Wolfgang Tremel*

Professor Rüdiger Kniep zum 65. Geburtstag gewidmet

In jüngster Vergangenheit hat das Interesse für die Entwicklung von Hybrid-Nanostrukturen, die sich aus verschiedenen Materialien zusammensetzen, in erheblichem Maße zugenommen. Es wurde berichtet, dass die Zusammenführung verschiedener Nanomaterialien, die ihrerseits spezifische optische, magnetische oder elektronische Eigenschaften aufweisen, zu Kompositen aus mehreren dieser Komponenten, deren individuelle Eigenschaften verändern oder sogar verbessern können.^[1] Durch gezielte Optimierung der Struktur und der Grenzflächenwechselwirkung innerhalb der Nanokomposite könnte eine breite Basis für zukünftige Technologien geschaffen werden, beispielsweise für die synchrone Biomarkierung, Proteintrennung und -detektion,^[2] heterogene Katalyse^[3] und multimodale biomedizinische Bildgebung.^[4]

Unter den verschiedenen Arten von Nanomaterialien spielen Goldnanostäbe wegen ihrer außergewöhnlich hohen Polarisierbarkeit im optischen Frequenzbereich, die von der Anregung lokalisierter Oberflächenplasmonenresonanzen

herrührt, eine besondere Rolle.^[5,6] Zusätzlich weisen Goldnanostäbe vielversprechende therapeutische Eigenschaften als Hyperthermie-Wirkstoffe auf, da die Temperatur um die Nanostäbe örtlich durch die gezielte Anregung der Oberflächenplasmonen nach Bestrahlung mit Infrarotlasern erhöht werden kann.^[7] Die Verwendung von Nahinfrarot-Strahlung bietet darüber hinaus den Vorteil einer geringen Absorption und Streuung durch Blut und umgebendes Gewebe, was ein tieferes Eindringen der Strahlung in den Körper ermöglicht.^[8]

Magnetische Nanopartikel stellen eine weitere Klasse von Nanomaterialien dar, die in den vergangenen Jahren erhebliches Forschungsinteresse geweckt hat.^[9] Vor allem austauschgekoppelte magnetische Nanokomposite wie antiferromagnetische/ferromagnetische Kern-Schale-Nanopartikel (z. B. MnO/Mn₃O₄) weisen magnetische Eigenschaften auf, die sich von denen der einzelnen Komponenten stark unterscheiden.^[10] Im Bezug auf biomedizinische Anwendungen ist seit einigen Jahren bekannt, dass sich superparamagnetische Nanopartikel als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzen lassen. Die meisten Nanopartikel, die in diesem Kontext untersucht wurden, enthalten unterschiedliche Eisenoxide (Fe₃O₄, γ -Fe₂O₃), welche die transversale (oder Spin-Spin-) Relaxationszeit T_2 verkürzen.^[11] Vor kurzem konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Manganoxid(MnO)-Nanopartikel zu einer Verkürzung der longitudinalen (oder Spin-Gitter-) Relaxationszeit T_1 führen.^[12] Daher wäre ein Nanopartikelsystem, das sowohl eine optisch adressierbare Au-Einheit als auch eine magnetisch aktive MnO-Komponente enthält, für eine simultane optische und MRT-Detektion besonders vorteilhaft.

Obwohl in jüngster Zeit die Entwicklung geeigneter Oberflächenliganden stark vorangetrieben wurde,^[13] ist die spezifische Adressierbarkeit der Oberfläche für biologische Anwendungen noch immer ein großes Hindernis. Daher bietet ein Nanokomposit mit individuell ansprechbaren Au- und MnO-Domänen zwei verschiedene Oberflächen für die selektive Anbindung unterschiedlicher Moleküle, was das Potenzial für Diagnostik und Therapie wesentlich erhöht.^[14] Außerdem kann die Größe der jeweiligen Komponente zur Optimierung der optischen und magnetischen Eigenschaften variiert werden. Hier berichten wir über die Synthese von Au@MnO-Nanokompositen, die aus superparamagnetischen MnO-Nanopartikeln und Au-Kristalliten bestehen, sowie

[*] T. D. Schladt, Dr. M. I. Shukoor, K. Schneider, Dr. M. N. Tahir, O. Köhler, Prof. Dr. W. Tremel
Institut für Anorganische Chemie und Analytische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität
Duesbergweg 10-14, 55099 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-25605
E-Mail: tremel@uni-mainz.de

F. Natalio, Prof. Dr. Dr. H. C. Schröder, Prof. Dr. W. E. G. Müller
Institut für Physiologische Chemie
Universität Mainz (Deutschland)

I. Ament, J. Becker, Prof. Dr. C. Sönnichsen
Institut für Physikalische Chemie
Universität Mainz (Deutschland)

F. D. Jochum, Dr. P. Theato
Institut für Organische Chemie
Universität Mainz (Deutschland)

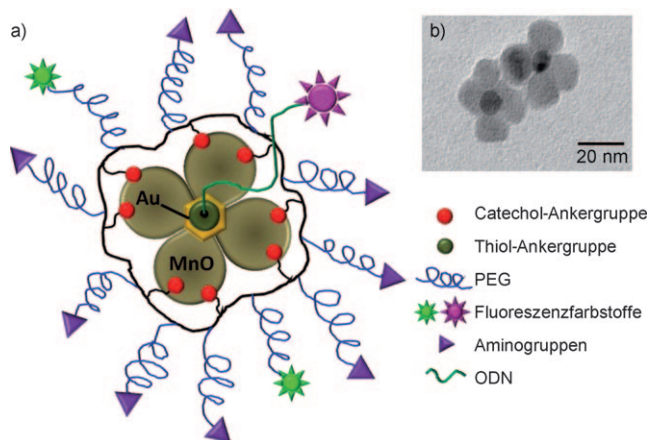
S. Weber, Prof. Dr. L. M. Schreiber
Institut für Medizinische Physik, Klinik und Poliklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Mainz (Deutschland)

[**] Wir danken dem Center for Complex Matter (COMATT) an der Universität Mainz, POLYMAT, der Exzellenz-Graduiertenschule von Rheinland-Pfalz, sowie der Carl-Zeiss-Stiftung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906689> zu finden.

über die separate Funktionalisierung beider Oberflächen mit fluoreszierenden Liganden.

Schema 1 zeigt eine funktionalisierte Au@MnO₂-„Nanoblumen“ sowie die selektive Anbindung von Catechol-Ankergruppen an die Metalloxid-„Blütenblätter“ und einer Thiol-



Schema 1. a) Separate Funktionalisierung der Au@MnO₂-„Nanoblumen“ mit einem multifunktionellen Polymerliganden bestehend aus Catechol-Ankergruppen und NBD-farbstoffmodifizierten PEG₍₈₀₀₎-Seitenketten. Der Au-Kern ist mit einem Texasrot-markierten thiolierten Oligonucleotid funktionalisiert. b) TEM-Aufnahme von polymerumhüllten Au@MnO₂-Nanoblumen.

Ankergruppe an den Goldkern. In Anlehnung an die Synthesemethode für Au@Fe₃O₄-Partikeln von Sun et al.^[15] wurden die „Nanoblumen“ durch die Zersetzung von Mangan(II)-acetylacetonat (Mn(acac)₂) in Diphenylether in Gegenwart zuvor gebildeter Au-Nanopartikel als Nucleationskeime hergestellt. Ölsäure und Oleylamin wurden als Tenside verwendet. Die Au-Keime wurden in situ durch die Zersetzung von Gold(III)-acetat (Au(OAc)₃) bei mäßiger Temperatur erhalten (Farbänderung nach Dunkelrot). Die MnO₂-Domänen bildeten sich bei höherer Temperatur durch epitaktisches Wachstum auf der Oberfläche der Au-Nanopartikel. Abbildung 1 zeigt, dass Größe und Form der Nanoblumen durch Veränderung des Molverhältnisses der Vorstufen variiert werden können. Die Zahl und Größe der MnO₂-„Blütenblätter“ wächst mit zunehmenden Mn(acac)₂/Au(OAc)₃-Verhältnis. Diese Variation in Größe und Beschaffenheit wird von einer Änderung der optischen und magnetischen Eigenschaften begleitet.

Abbildung 1 zeigt Au@MnO₂-Nanoblumen, die mit unterschiedlichen Vorstufenverhältnissen hergestellt wurden. Eine größere Menge Mn(acac)₂ führt zur

Bildung größerer MnO₂-Domänen (siehe die Hintergrundinformationen). In jedem Fall bilden sich die MnO₂-Partikel durch heterogene Keimbildung auf den Au-Nanopartikeln; isolierte MnO₂-Partikel wurden nicht gebildet. Die Phasenreinheit des Produkts wurde durch Pulverdiffraktion bestätigt (siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen).

Die magnetischen Eigenschaften der Nanokomposite wurden untersucht, um den Einfluss des diamagnetischen Au-Kerns auf die superparamagnetischen MnO₂-Domänen beurteilen zu können. Abbildung 2a zeigt die magnetische Hysterese von Au@MnO₂-Nanoblumen mit 7 nm großen Au-Kernen und 10 oder 18 nm großen MnO₂-Partikeln bei 5 K. Die Nanokomposite sind superparamagnetisch, allerdings steigt die Sättigungsmagnetisierung mit zunehmender Größe der MnO₂-Nanopartikel an, während die Koerzitivität abnimmt. Ein wesentlich drastischerer Effekt ergibt sich jedoch bei der magnetischen Blockungstemperatur T_B . Abbildung S2 zeigt FC-ZFC-Messungen (field cooled/zero field cooled) an Au@MnO₂-Nanopartikeln mit der zugehörigen T_B -Werten. T_B steigt im Vergleich zu reinen MnO₂-Nanopartikeln von 15 auf 35 K.^[16] Eine Änderung des magnetischen Verhaltens wurde auch von Sun et al. für Au@Fe₃O₄-Hanteln in Abhängigkeit von der Größe der Fe₃O₄-Komponente festgestellt.^[15] Sun et al. begründeten dieses Phänomen mit der thermischen Bewegung der Nanopartikel und einem Verkanten der Oberflächenpins.

Die Wechselwirkung von MnO₂ mit den Au-Nanopartikeln führt zu einer Rotverschiebung der Au-Plasmonenreso-

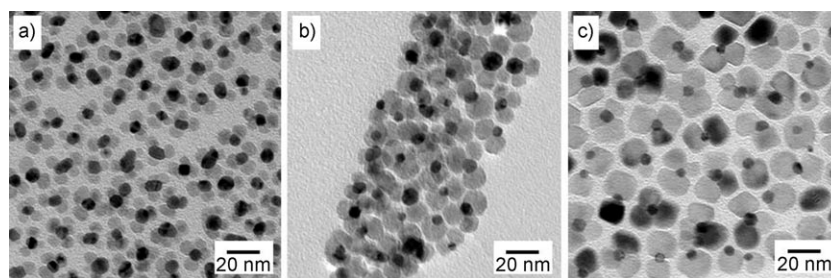


Abbildung 1. Au@MnO₂-Nanoblumen, hergestellt mit unterschiedlichen Mn(acac)₂/Au(OAc)₃-Molverhältnissen: a) 5:1, b) 10:1 und c) 20:1.

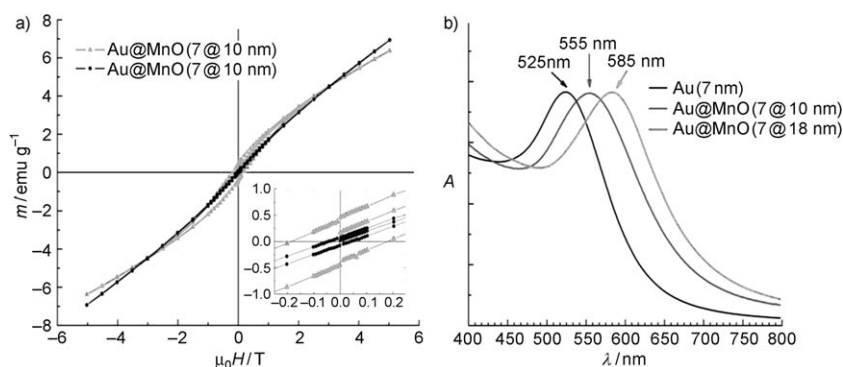


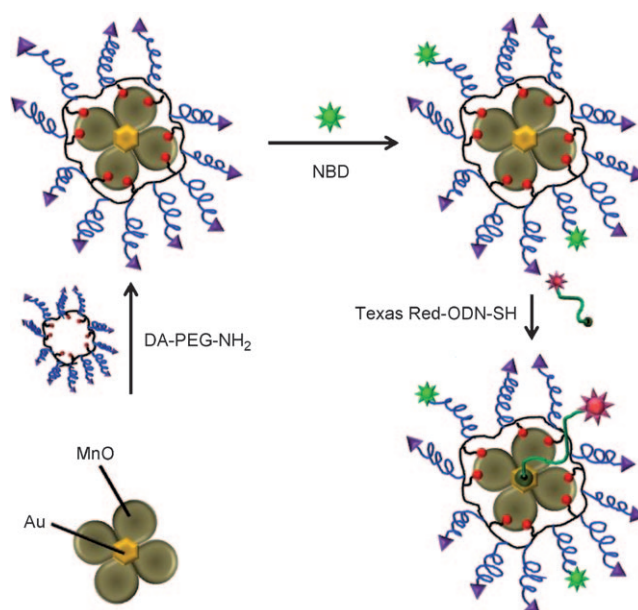
Abbildung 2. a) Magnetische Hysterese (bei 5 K) von Au@MnO₂-Nanoblumen mit unterschiedlich großen MnO₂-Partikeln. b) UV/Vis-Spektren von Au-Nanopartikeln und Au@MnO₂-Nanopartikeln unterschiedlicher Größe.

nanz (Abbildung 2b). Reine Au-Nanopartikel mit einer Größe von 5–20 nm zeigen eine charakteristische kollektive Oszillationsfrequenz (die Plasmonenresonanz) im Bereich von 520–525 nm.^[17] Die exakte Position des Absorptionsmaximums variiert mit der Partikelmorphologie und den Oberflächenliganden oder der Oberflächenbeschichtung.^[18] Die MnO-Nanopartikel auf den Au-Kristalliten führen zu einer signifikanten Verschiebung des Absorptionsmaximums für die 7@10-nm- und 7@18-nm-Au@MnO-Nanopartikel zu 555 bzw. 585 nm. Die Ursache für diese Rotverschiebung liegt darin, dass die MnO-Domänen die effektive lokale dielektrische Funktion um die Au-Kerne erhöhen. Dieser Effekt lässt sich mithilfe der klassischen Mie-Theorie, unter Zuhilfenahme von Literaturwerten der optischen Konstanten für die Au-Nanopartikel, erklären, sowie unter der Annahme, dass sich das lokale dielektrische Feld um die Partikel als Linearkombination der dielektrischen Funktionen des Lösungsmittels (Toluol) und der MnO-Partikel darstellen lässt.^[16,19–23] Die experimentellen Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die Au@MnO-Nanopartikel dank ihrer magnetischen und optischen Eigenschaften ideale Kandidaten für die multimodale biomedizinische Bildgebung sind.

Im weiteren Verlauf unserer Experimente untersuchten wir die individuelle Adressierbarkeit beider Oberflächen. Zuerst wurden die Tensidmoleküle auf der MnO-Oberfläche durch ein mehrzähniges Copolymer ersetzt. Dieses Copolymer enthält Catechol-Ankergruppen und Poly(ethylenglycol)-Seitenketten (PEG, $M_r = 800$) mit freien Aminogruppen, die nicht nur eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit und Biokompatibilität gewährleisten, sondern auch eine weitere Funktionalisierung ermöglichen (siehe Schema 1).^[24] Die freien Aminogruppen wurden anschließend, zur Bestätigung der erfolgreichen Funktionalisierung der MnO-Domänen mit dem Copolymer, mit dem Fluoreszenzfarbstoff 4-Chlor-7-nitrobenzofurazan (NBD) konjugiert (Abbildung S3).

Für die selektive Funktionalisierung des Au-Kerns wurde eine wässrige Lösung der mit dem NBD-Polymer modifizierten Au@MnO-Nanopartikel mit einem Texasrot-markierten thiolierten 24mer-Oligonucleotid inkubiert.^[25] Überschüssige Liganden und Reagentien wurden durch wiederholtes Zentrifugieren entfernt. Die Funktionalisierung ist in Schema 2 illustriert. Auf diese Weise hergestellte Au@MnO-Nanopartikel waren über mehrere Tage in verschiedenen wässrigen Lösungen, einschließlich entionisiertem Wasser und Phosphatpuffer, stabil. Zytotoxizitätsuntersuchungen von Nanokomposit-Lösungen mit der Caki-1-Zelllinie zeigten auch bei hohen Konzentrationen von $140 \mu\text{g mL}^{-1}$ eine vernachlässigbare Toxizität der Nanopartikel (Abbildung S5).

Die Nanopartikel wurden unter einem Epifluoreszenzmikroskop bei unterschiedlichen Emissionswellenlängen untersucht, um die polymerfunktionalisierten MnO-Domänen (grüne Fluoreszenz) und die Texasrot-modifizierten Au-Partikel (rote Fluoreszenz) zu visualisieren. Die Überlagerung der grünen und roten Fluoreszenzsignale in Abbildung 3a–c stützt die Annahme, dass die Nanoblumen nicht nur als effiziente Trägersubstanzen, sondern auch als optische Sonden für den gezielten Wirkstofftransport und die multimodale Bildgebung genutzt werden können.



Schema 2. Oberflächenfunktionalisierung von Au@MnO-Nanoblumen mit dem mehrzähnigen Copolymer und anschließende Konjugation mit NBD. Die Au-Domäne wurde selektiv mit einem Texasrot-markierten thiolierten Oligonucleotid funktionalisiert. Legende siehe Schema 1.

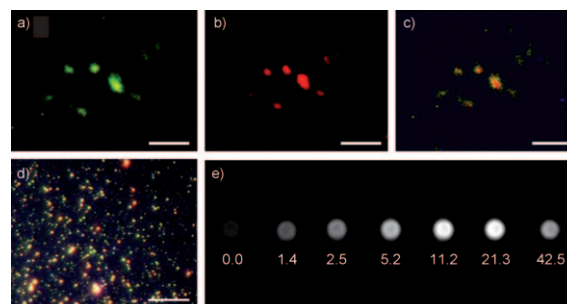


Abbildung 3. a) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NBD-Polymer-funktionalisierten 7@18-nm-Au@MnO-Nanoblumen (grüne Fluoreszenz), b) nach Konjugation mit Texasrot-markiertem thioliertem Oligonucleotid (rote Fluoreszenz). c) Überlagertes Bild. d) Echtfarbbild von fixierten Au@MnO-Nanoblumen unter Dunkelfeldbeleuchtung (alle Maßstabsbalken 10 μm). e) T_1 -gewichtete MRT-Aufnahme wässriger Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an 7@18-nm-Au@MnO-Nanopartikeln (in mM Mn).

Die optischen Eigenschaften der Au@MnO-Nanopartikel wurden transmissionsmikroskopisch untersucht (Dunkelfeldmodus mit einem Kondensor mit hoher numerischer Apertur und einem 40-fach-Objektiv).^[26] Die Partikel wurden dazu mit Hexan auf einer flachen Glaskapillare fixiert. Abbildung 3d zeigt die einzelnen Au@MnO-Nanopartikel als separate helle Farbpunkte. Die meisten Punkte erscheinen grüngelb mit einer geringen Varianz in Farbe und Intensität. Dies zeigt ihre niedrige Polydispersität. Das Auftreten einiger weniger roter Punkte deutet auf eine vernachlässigbare Zahl aggregierter Nanopartikel mit direktem Kontakt der Au-Kerne hin.

Die Untersuchung von mehreren Dutzend einzelner Partikel ergab eine mittlere Resonanzwellenlänge $\lambda_{\text{res}} = (584 \pm 9)$ nm und eine mittlere spektrale Linienbreite $\Gamma = (302 \pm 51)$ meV (Abbildung S4). Diese Daten stimmen gut mit den UV-spektroskopischen Ergebnissen überein (Abbildung 2b). Da reine Goldpartikel vergleichbarer Größe (ca. 10 nm) mit diesem experimentellen Aufbau nur sehr schwer zu detektieren wären, kann man davon ausgehen, dass die umgebenden MnO-Domänen das effektive Partikelvolumen und damit die Amplitude des gestreuten Lichts signifikant vergrößern. Eine Berechnung im Rahmen der quasistatischen Näherung^[27] ergab für eine 10 nm dicke MnO-Schicht ($n = 2.16$) eine 23-fache Vergrößerung des Streuquerschnitts sowie eine Rotverschiebung der Resonanzwellenlänge um 76 nm (Abbildung S5).

Mithilfe von MRT wurde die T_1 -Relaxivität an einem klinischen Ganzkörper-Magnetresonanztomographen bestimmt (3.0 Tesla; Magnetom Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Hierfür wurde eine den K-Raum zentrisch auslesende TurboFLASH-Pulssequenz mit Sättigungspräparation (SR) zu verschiedenen Sättigungszeiten (T_1) zwischen 20 und 8000 ms verwendet (weitere Sequenzparameter: Repetitionszeit (T_R) = 3.4 ms, Echozeit (T_E) = 1.5 ms, Flipwinkel = 20°). Abbildung 3e zeigt eine T_1 -gewichtete MRT-Aufnahme für sieben verschiedene Au@MnO-Gemische in Wasser. Die Konzentrationen variierten dabei von 0 bis 42.5 mM. Die T_1 -Messungen ergaben für die Au@MnO-Gemische eine Relaxivität von $0.224 \text{ mM}^{-1} \text{ ms}^{-1}$.

Zusammenfassend haben wir eine neue Form von Metall-Metalloxid-Nanokompositen (Au@MnO) synthetisiert, an den Oberflächen modifiziert und charakterisiert. Dank der individuellen Eigenschaften und der verschiedenen Oberflächen beider Bestandteile konnten unterschiedliche funktionelle Moleküle auf den jeweiligen Komponenten gebunden werden. Aufgrund ihrer magnetischen und optischen Eigenschaften sind diese Nanopartikel für eine simultane magnetische und optische Detektion in der Biomedizin von großem Interesse. Die Tatsache, dass die Nanokomposite ohne schnellen Signalverlust in der Lage sind, ein Gewebe sowohl durch MRT als auch optisch darzustellen, deutet darauf hin, dass die Partikel zur hoch empfindlichen diagnostischen Bildgebung genutzt werden könnten. Für die Zukunft wäre es interessant, unsere Synthesemethode auf weitere Partikelsysteme aus anderen Komponenten (z.B. Cu@MnO, Ag@MnO oder Pt@MnO) auszuweiten und diese Multidomänenpartikel als Bausteine für hochgeordnete Strukturen zu verwenden, die aus einer gerichteten Wechselwirkung zwischen den NP-„Blütenblättern“ resultieren (z.B. lineare Partikelketten aus zweiblättrigen Nanoblumen). Weitere Arbeiten zur Anbindung therapeutisch aktiver Moleküle an die „Nanoblumen“ für den Wirkstofftransport gekoppelt mit molekularer Bildgebung werden zurzeit durchgeführt.

Eingegangen am 26. November 2009
Online veröffentlicht am 20. April 2010

Stichwörter: Kernspintomographie ·

Magnetische Eigenschaften · Manganoxid · Nanopartikel · Oberflächenfunktionalisierung

- [1] a) M. A. Hines, P. Guyot-Sionnest, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 468–471; b) X. G. Peng, M. C. Schlamp, A. V. Kadavanich, A. P. Alivisatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7019–7029; c) Y.-W. Cao, U. Banin, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3913–3916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3692–3694; d) P. D. Cozzoli, T. Pellegrino, L. Manna, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1195–1208; e) M. Hu, J. Chen, Z.-Y. Li, L. Au, G. V. Hartland, X. Li, M. Marquez, Y. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1084–1094; f) H. Zeng, S. Sun, *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 391–400; g) J. A. McGuire, J. Joo, J. M. Pietryga, R. Schaller, V. I. Klimov, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1810–1819; h) J. Gao, H. Gu, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1097–1107; i) C. Wang, H. Daimon, S. Sun, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 1493–1496; j) C. Wang, J. Irudayaraj, *Small* **2010**, *6*, 283–289; k) S.-H. Choi, H. B. Na, Y. I. Park, K. An, S. G. Kwon, Y. Jang, M.-H. Park, J. Moon, J. S. Son, I. C. Song, W. K. Moon, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15573–15580.
- [2] a) H. Gu, K. Xu, C. Xu, B. Xu, *Chem. Commun.* **2006**, 941–949; b) H. C. Schröder, F. Natalio, M. I. Shukoor, M. N. Tahir, W. Tremel, S. I. Belikov, A. Krasko, W. E. G. Müller, *Mol. Immunol.* **2008**, *45*, 945–953; c) M. I. Shukoor, F. Natalio, A. Krasko, H. C. Schröder, W. E. G. Müller, W. Tremel, *Chem. Commun.* **2007**, 4677–4679.
- [3] a) S. Yang, Z. Peng, H. Yang, *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 2745–2753; b) Q. Liu, Z. Yan, N. L. Henderson, J. C. Bauer, D. W. Goodman, J. D. Batteas, R. E. Schaak, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5720–5721; c) B. Lim, M. Jiang, P. H. C. Camargo, E. C. Cho, J. Tao, X. Lu, Y. Zhu, Y. Xia, *Science* **2009**, *324*, 1302–1305.
- [4] a) J. Kim, S. Park, J. E. Lee, S. M. Jin, J. H. Lee, I. S. Lee, I. Yang, J. S. Kim, S. K. Kim, M. H. Cho, T. Hyeon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7918–7922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7754–7758; b) C. J. Xu, J. Xie, D. Ho, C. Wang, N. Kohler, E. G. Walsh, J. R. Morgan, Y. E. Chin, S. H. Sun, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 179–182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 173–176; c) M. Liong, J. Lu, M. Kovichich, T. Xia, S. G. Ruehum, A. E. Nel, F. Tamanoi, J. I. Zink, *ACS Nano* **2008**, *2*, 889–896; d) L. Y. Wang, J. W. Bai, Y. J. Li, Y. Huang, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2473–2476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2439–2442; e) H. Park, J. Yang, S. Seo, K. Kim, J. Suh, D. Kim, S. Haam, K. H. Yoo, *Small* **2008**, *4*, 192–196; f) C.-K. Kim, P. Ghosh, V. M. Rotello, *Nanoscale* **2009**, *1*, 61–67.
- [5] J. Becker, I. Zins, A. Jakab, Y. Khalavka, O. Schubert, C. Sönnichsen, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1719–1723.
- [6] J. Pérez-Juste, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, P. Mulvaney, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1870–1901.
- [7] a) X. H. Huang, I. H. El-Sayed, W. Qian, M. A. El-Sayed, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2115–2120; b) R. S. Norman, J. W. Stone, A. Gole, C. J. Murphy, T. L. Sabo-Attwood, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 302–306; c) E. B. Dickerson, E. C. Dreaden, X. Huang, I. H. El-Sayed, H. Chu, S. Pushpanketh, J. F. McDonald, M. A. El-Sayed, *Cancer Lett.* **2008**, *269*, 57–66.
- [8] a) R. Weissleder, C.-H. Tung, U. Mahmood, A. Bogdanov, Jr., *Nat. Biotechnol.* **1999**, *17*, 375–378; b) A. Becker, C. Hessenius, K. Licha, B. Ebert, U. Sukowski, W. Semmler, B. Wiedenmann, C. Grötzinger, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 327–331.
- [9] a) V. Salgueirino-Maceira, M. A. Correa-Duarte, M. Farle, *Small* **2005**, *1*, 1073–1076; b) C. H. Jun, Y. J. Park, Y. R. Yeon, J. R. Choi, W. R. Lee, S. J. Ko, J. Cheon, *Chem. Commun.* **2006**, 1619–1621; c) S. S. Kang, G. X. Miao, S. Shi, Z. Jia, D. E. Nikles, J. W. Harrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1042–1043; d) Y. W. Jun, J.-W. Seo, J. W. Cheon, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 179–189; e) M. I. Bodnarchuk, M. V. Kovalenko, H. Groiss, R. Resel, M.

- Reissner, G. Hesser, R. T. Lechner, W. Steiner, F. Schäffler, W. Heiss, *Small* **2009**, *5*, 2247–2252.
- [10] a) H. Zeng, J. Li, J. P. Liu, Z. L. Wang, S. Sun, *Nature* **2002**, *420*, 395–398; b) H. Zeng, J. Li, Z. L. Wang, J. P. Liu, S. Sun, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 187–190; c) A. E. Berkowitz, G. F. Rodriguez, J. I. Hong, K. An, T. Hyeon, N. Agarwal, D. J. Smith, E. E. Fullerton, *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 024403; d) X. Peng, C. Schlamp, A. V. Kadavanich, A. P. Alivisatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7019–7029; e) M. A. Malik, P. O'Brien, N. Revaprasadu, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 2004–2010; f) S. Decker, K. J. Klabunde, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12465–12466.
- [11] a) S. Mansson, A. Bjornerud in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* (Hrsg.: A. E. Merbach, E. Toth), Wiley, New York, **2001**, S. 1–44; b) Y. W. Jun, J. H. Lee, J. W. Cheon, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5200–5213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5122–5135.
- [12] H. B. Na, J. H. Lee, K. An, Y. I. Park, S. Park, I. S. Lee, D. H. Nam, S. T. Kim, S. H. Kim, S. W. Kim, K. H. Lim, K. S. Kim, S.-O. Kim, T. Hyeon, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5493–5497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5397–5401.
- [13] a) M. I. Shukoor, F. Natalio, V. Ksenofontov, H. C. Schröder, W. E. G. Müller, W. Tremel, *Small* **2007**, *3*, 1374–1378; b) M. I. Shukoor, F. Natalio, N. Glube, M. N. Tahir, H. A. Therese, V. Ksenofontov, N. Metz, P. Theato, P. Langguth, J.-P. Boissel, H.-C. Schröder, W. E. G. Müller, W. Tremel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4826–4830; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4748–4752; c) M. I. Shukoor, F. Natalio, P. Gupta, M. N. Tahir, H. A. Therese, S. Weber, S. Fischer, N. Metz, P. Theato, L. M. Schreiber, H. C. Schröder, W. E. G. Müller, W. Tremel, *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 3717–3725.
- [14] C. Xu, J. Xie, D. Ho, C. Wang, N. Kohler, E. G. Walsh, J. R. Morgan, Y. E. Chin, S. H. Sun, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 179–182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 173–176.
- [15] H. Yu, M. Chen, P. M. Rice, S. X. Wang, R. L. White, S. Sun, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 379–382.
- [16] a) W. S. Seo, H. H. Jo, K. Lee, B. Kim, S. J. Oh, J. T. Park, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1135–1137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1115–1117; b) T. D. Schladt, T. Graf, W. Tremel, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 3183–3190.
- [17] a) M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1857**, *147*, 1145–1181; b) U. Kreibig, M. Vollmer, *Optical Properties of Metal Clusters*, Vol. 25, Springer, Berlin, **1995** (Springer Series in Materials Science); c) G. Raschke, S. Kowarik, T. Franzl, C. Sönnichsen, T. A. Klar, J. Feldmann, A. Nichtl, K. Kürzinger, *Nano Lett.* **2003**, *3*, 935–938; d) K. Kelly, E. Coronado, L. L. Zhao, G. C. Schatz, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 668–677; e) M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293–346.
- [18] a) B. Rothenhäusler, W. Knoll, *Opt. Commun.* **1987**, *63*, 301–304; b) G. Nelles, H. Schönherr, M. Jaschke, H. Wolf, M. Schaub, J. Küther, W. Tremel, E. Bamberg, H. Ringsdorf, H.-J. Butt, *Langmuir* **1998**, *14*, 808–815.
- [19] G. Mie, *Ann. Phys.* **1908**, *25*, 377–445.
- [20] a) A. Pinchuk, U. Kreibig, *New J. Phys.* **2003**, *5*, 151.1–151.15; b) A. O. Pinchuk, A. M. Kalsin, B. Kowalczyk, G. C. Schatz, B. A. Grzybowski, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 11816–11822; c) Y. Wei, R. Klajn, A. O. Pinchuk, B. A. Grzybowski, *Small* **2008**, *4*, 1635–1639.
- [21] Z. Hens, D. Vanmaekelbergh, E. Stoffels, H. van Kempen, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *88*, 236803.
- [22] P. B. Johnson, R. W. Christy, *Phys. Rev. B* **1972**, *6*, 4370–4379.
- [23] K. J. Kim, Y. R. Park, *J. Cryst. Growth* **2004**, *270*, 162–167.
- [24] a) M. Eberhardt, R. Mruk, P. Theato, R. Zentel, *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 1569–1575; b) M. N. Tahir, M. Eberhardt, P. Theato, S. Faiß, A. Janshoff, T. Gorelik, U. Kolb, W. Tremel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 922–926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 908–912.
- [25] J. J. Storhoff, R. Elghanian, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1959–1964.
- [26] J. Becker, O. Schubert, C. Sönnichsen, *Nano Lett.* **2007**, *7*, 1664–1669.
- [27] M. Liu, P. Guyot-Sionnest, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 5882–5888.