

# Abstract

Utilization of nanomaterials is befitting wide areas of research as diverse as chemistry, physics, engineering, materials science, and molecular biology due to their potential in numerous fields of applications, for instance, optics, bioimaging, therapy and drug delivery, and the possibility of combining different functionalities in a single nanosystem. Combination of imaging and therapy capabilities in a single construction is a desired trait for modern nanoprobe useful in nanomedicine. Tailor-made nanomaterials obtained by exploiting the surface chemistry facilitate the conjugation with the drug molecules of interest. Integration of the targeting molecule on the particle surface may enable directed delivery to the malignant cells.

In the first step of this research work, single source gadolinium precursors based on new ligands were synthesized to obtain  $Gd_2O_3$  NPs for bioimaging application. Six new Gd-trifluoro- $\beta$ -heteroarylalkenolates and Gd-trifluoro- $\beta$ -enaminones compound were prepared from different  $Gd^{3+}$  sources. The crystal structure determination of four complexes elucidated their potential as precursor to  $Gd_2O_3$  nanoparticles. Gd-trifluoro- $\beta$ -heteroarylalkenolates compounds were used as single-source precursor to produce  $Gd_2O_3$  NPs in a microwave thermal decomposition reaction. The resultant  $Gd_2O_3$  NPs were fully characterized for size, morphology, and crystallinity, and their properties as contrast agents indicated them to be potential candidates for magnetic resonance imaging (MRI). In the second part of research work, Ag/ $Gd_2O_3$  and Au/ $Gd_2O_3$  Janus-type NPs were synthesized for prospective optical and MR imaging. For this purpose,  $Gd_2O_3$  NPs were synthesized using homogeneous precipitation method and then functionalized *via* deposition of Ag and Au NPs on their surface. Successful design of Janus-type NPs was confirmed by microscopic imaging analysis. The XPS analysis was applied to explore the interfacial interaction between the  $Gd_2O_3$  and plasmonic particles of Ag and Au.

In the third part of this work, the synthesis of an efficient bio-conjugated multilayered nanoprobe ( $Gd_2O_3@SiO_2@Fe_3O_4$ ) for targeted breast tumor imaging applications was carried out. Nanoprobes were fabricated through different synthetic steps. With a view to reduce the heavy metal toxicity, the surface of  $Gd_2O_3@SiO_2@Fe_3O_4$  nanoprobe was

modified with amine groups using two different ligand molecules (dopamine and APTMS), which provided stabilized and biocompatible NPs. Exterior surface of the as-prepared nanoprobe was further functionalized through click chemistry to covalently immobilize  $17\alpha$ -Ethinylestradiol as a targeting molecule for cancer therapy. Furthermore, the presence of amine moieties on the nanoprobe surface facilitated the conjugation of DOTA-containing  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{68}\text{Ga}$  radioactive nuclides for radiolabeling study. The labeling yield was found to be depend on the nature of ligand molecule.

The fourth part of this thesis deals with hollow  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  NPs as nanocarrier for two different model drugs, Congo red (CR) as a drug and Sparfloxacin (SP) as an active antibiotic. The hollow  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  NPs were prepared using carbon nanospheres as a hard template. The obtained NPs were efficiently employed for drug delivery of CR molecules, which can be applied for Alzheimer diagnosis and therapy in the future. The release of CR was investigated by UV-vis spectroscopy and cellular internalization of the CR-loaded NPs is examined using Hela cells. In the next step, these NPs were utilized for antimicrobial activity studies by encapsulation of SP. The SP release study and the effect of SP-loaded NPs on *gram* (+) and *gram* (-) bacteria showed their potential in inhibition of bacteria growth.

# Kurzzusammenfassung

Nanomaterialien kommen auf Grund ihres Potentials für Anwendungen wie der Optik, Bioimaging, Therapie und Medikamententransport sowie der Möglichkeit mehrere Funktionalitäten in einem Nanosystem zu kombinieren in vielen Forschungsgebieten wie Chemie, Physik, Ingenieurs- und Materialwissenschaften sowie Molekularbiologie zum Einsatz. Die Kombination von Bildgebenden und Behandlungsmedien in einem System ist eine wünschenswerte Eigenschaft in modernen Nanosonden um in der Nanomedizin von Nutzen zu sein. Durch die Ausnutzung der Oberflächenchemie lassen sich medizinisch aktive Moleküle an die Oberfläche von Nanomaterialien binden und maßgeschneiderte Systeme synthetisieren. Integration von Zielgruppenspezifischen Molekülen an der Oberfläche von Partikeln kann einen gezielten Transport zu bösartigen Tumorzellen ermöglichen.

Im ersten Schritt dieser Forschungsarbeit wurden auf Basis eines neuen Ligandensystems Gadolinium Precursoren für die Synthese von  $Gd_2O_3$  NPs für die Anwendung im Bioimaging hergestellt. Sechs neue Gadolinium-Trifluoro- $\beta$ -heteroarylalkenolat und -Trifluoro- $\beta$ -enaminolat Komplexe ausgehend von unterschiedlichen  $Gd^{3+}$  Verbindungen wurden synthetisiert. Die Kristallstrukturen von vier der Verbindungen zeigten ihr Potential als Precursoren für die Synthese von  $Gd_2O_3$  zu dienen. Die Gadolinium-Trifluoro- $\beta$ -heteroarylalkenolat Komplexe wurden in einer mikrowellengesteuerten thermischen Zersetzung zu  $Gd_2O_3$  NPs umgesetzt. Die entstandenen  $Gd_2O_3$  NPs wurden vollständig in Bezug auf ihre Größe, Morphologie, Kristallinität und Eigenschaften als Kontrastmittel charakterisiert, wodurch sie als potenzielle Kandidaten für die Anwendung in der Magnetresonanztomographie identifiziert wurden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden  $Ag/Gd_2O_3$  und  $Au/Gd_2O_3$  Janus-Typ NPs für mögliche optische und Magnet Resonanz Darstellungen synthetisiert. Dafür wurden zunächst  $Gd_2O_3$  NP über eine homogene Präzipitationsmethode hergestellt und anschließend mit Au und Ag NPs funktionalisiert. Die erfolgreiche Herstellung der Janus-Typ NPs wurde über Mikroskopische Verfahren bestätigt. Die XPS Analyse wurde verwendet um die

Grenzflächenwechselwirkungen zwischen  $Gd_2O_3$  und den plasmonischen Ag und Au Partikeln zu untersuchen.

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde die Synthese einer effizienten, bio-konjugierten multilagen Nanosonde ( $Gd_2O_3@SiO_2@Fe_3O_4$ ) für die Anwendung in der gezielten Bildgebung von Brusttumoren durchgeführt. Die Nanosonden wurden durch unterschiedliche Syntheseschritte hergestellt. Um die Toxizität der Schwermetalle zu reduzieren wurde die Oberfläche der  $Gd_2O_3@SiO_2@Fe_3O_4$  Nanosonden mit Aminogruppen modifiziert, wobei zwei unterschiedliche Liganden (Dopamin und APTMS) eingesetzt wurden, wodurch stabilisierte und biokompatible NPs entstanden. Die Äußere Oberfläche der hergestellten Nanosonden wurde weiter über Click-Reaktionen funktionalisiert um  $17\alpha$ -Ethinylestradiol als zielgruppenspezifisches Molekül für die Krebstherapie kovalent zu immobilisieren. Des Weiteren vereinfacht die Anwesenheit der Aminogruppen auf der Oberfläche der Nanosonde die Konjugation von DOTA-haltigen radioaktiven  $^{177}Lu$  und  $^{68}Ga$  Kernen für Untersuchungen der radioaktiven Markierung. Dabei wurde festgestellt, dass die Markierung von der Natur der Liganden abhängt.

Der vierte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit hohlen  $Gd_2O_3$  NPs als Nanotransporter für zwei Modelmedikamente, Kongorot (CR) als Medikament und Sparfloxacin (SP) als aktives Antibiotikum. Die hohlen  $Gd_2O_3$  NPs wurden mit Carbon Nanosphären als Templat hergestellt. Die erhaltenen NPs wurden erfolgreich für den Medikamententransport von CR Molekülen eingesetzt, welches in Zukunft in der Diagnose und Behandlung von Alzheimer eingesetzt werden könnte. Die Freisetzung von CR wurde mittels UV-vis Spektroskopie und die zelluläre Aufnahme der CR-beladenen NPs mittels Hela Zellen untersucht. Im nächsten Schritt wurden diese NPs in antimikrobiellen Aktivitätsstudien durch die Einkapselung von SP eingesetzt. Die Studien zur Freisetzung von SP und der Effekt von SP-geladenen NPs auf gram(+) und gram(-) Bakterien zeigt deren Potential in der Hemmung des Bakterienwachstums