

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-502061  
(P2005-502061A)**

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**GO1N 30/46**  
**BO1J 20/10**  
**GO1N 30/48**  
**GO1N 30/90**  
**// GO1N 30/00**

F 1

GO1N 30/46  
 BO1J 20/10  
 GO1N 30/48  
 GO1N 30/48  
 GO1N 30/48

G  
 C  
 C  
 D  
 L

テーマコード(参考)

4 GO 6 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-526515 (P2003-526515)	(71) 出願人	504050518 ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド アメリカ合衆国デラウェア州19720, ニュー・キャッスル, ルーケンス・ドライブ 109
(86) (22) 出願日	平成14年8月7日 (2002.8.7)	(74) 代理人	100089705 弁理士 松本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月9日 (2004.2.9)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/025250	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02003/022392	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成15年3月20日 (2003.3.20)		
(31) 優先権主張番号	09/924,399		
(32) 優先日	平成13年8月7日 (2001.8.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】クロマトグラフィー分離のための多孔質有機・無機ハイブリッド粒子、及びそれらの製造法

## (57) 【要約】

クロマトグラフィー分離用の新規物質、その製造法、及び前記クロマトグラフィー物質を含有する分離装置。本明細書の開示内容は特に、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子について記載しており、前記ハイブリッド粒子は、望ましくは表面修飾を施すことができ、また当業界に知られているものより効率的なクロマトグラフィー分離をもたらす。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含み、このとき前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する、多孔質有機・無機ハイブリッド物質。

**【請求項 2】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項1記載のハイブリッド物質。

**【請求項 3】**

前記粒子が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ （式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0～3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である）を有する表面修飾剤で表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 4】**

前記官能化基Rが、組み込まれた極性官能価を含有するアルケニル基、アルキニル基、エステル基、及びアルキル基もしくはアリール基からなる群から選択される、請求項3記載のハイブリッド物質。

**【請求項 5】**

前記官能化基RがC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキル基である、請求項3記載のハイブリッド物質。

**【請求項 6】**

前記表面修飾剤がオクチルトリクロロシランとオクタデシルトリクロロシランからなる群から選択される、請求項3記載のハイブリッド物質。

**【請求項 7】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 8】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 9】**

前記粒子が、シラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 10】**

前記粒子が、粒子の有機基と表面修飾剤との間の有機共有結合の形成によって表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 11】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 12】**

前記粒子がシラノール基表面修飾剤で表面修飾されている、請求項2記載のハイブリッド物質。

**【請求項 13】**

前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項1記載のハイブリッド物質。

**【請求項 14】**

前記粒子が約 $105\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項1記載のハイブリッド物質。

**【請求項 15】**

前記粒子が約 $80\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項1記載のハイブリッド物質

10

20

30

40

50

。

**【請求項 1 6】**

前記粒子が約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項1記載のハイブリッド物質。

。

**【請求項 1 7】**

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有していて、式 $\text{SiO}_2/(R^2_p R^4_q \text{SiO}_t)_n$ 又は $\text{SiO}_2/[R^6(R^2_r \text{SiO}_t)_m]$ (式中、 $R^2$ と $R^4$ は独立的に、 $C_1-C_{18}$ 脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり； $R^6$ は、2つ以上のケイ素原子を橋かけしている、置換もしくは未置換の $C_1-C_{18}$ アルキレン部分、 $C_1-C_{18}$ アルケニレン部分、 $C_1-C_{18}$ アルキニレン部分、又は $C_1-C_{18}$ アリーレン部分であり； $p$ と $q$ は、 $p+q=1$ 又は2であるという条件にて、そして $p+q=1$ のとき $t=1.5$ であって、 $p+q=2$ のとき $t=1$ であるという条件にて0、1、又は2であり； $r$ は、 $r=0$ のとき $t=1.5$ であって、 $r=1$ のとき $t=1$ であるという条件にて0又は1であり； $m$ は2以上の整数であり； $n$ は0.03~1の数である)を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ多孔質有機・無機ハイブリッド物質。

10

**【請求項 1 8】**

$n$ が0.1~1の数である、請求項17記載のハイブリッド物質。

**【請求項 1 9】**

約100~300 の平均細孔直径を有する、請求項17記載のハイブリッド物質。

**【請求項 2 0】**

$n$ が0.2~0.5の数である、請求項17記載のハイブリッド物質。

20

**【請求項 2 1】**

前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満~約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する、請求項17記載のハイブリッド物質。

**【請求項 2 2】**

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、及び
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程

を含み、このとき前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満~約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法。

30

**【請求項 2 3】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項22記載の製造法。

**【請求項 2 4】**

前記粒子がポリマーコーティング表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

**【請求項 2 5】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

40

**【請求項 2 6】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

**【請求項 2 7】**

前記粒子が、シラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

**【請求項 2 8】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

**【請求項 2 9】**

前記粒子がシラノール基表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法

50

。

**【請求項 3 0】**

前記粒子が、粒子の有機基と表面修飾剤との間の有機共有結合の形成によって表面修飾されている、請求項23記載の製造法。

**【請求項 3 1】**

1種以上のオルガノアルコキシシランとテトラアルコキシシランとを予備重合してポリオルガノアルコキシシロキサンを生成させ、前記ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性懸濁液を作製し、そして多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化することによって前記多孔質粒子を製造する、請求項22記載の製造法。

**【請求項 3 2】**

オルガノトリアルコキシシランとテトラアルコキシシランとを予備重合してポリアルキルオキシシロキサンを生成させ、前記ポリアルキルオキシシロキサンの水性懸濁液を作製し、そして多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化することによって前記多孔質粒子を製造する、請求項22記載の製造法。

**【請求項 3 3】**

前記懸濁液中に異なった界面活性剤の組み合わせ物をさらに組み込み、そして前記多孔質粒子に水熱処理を施すことによって前記多孔質粒子の前記細孔構造を修飾する、請求項31又は32に記載の製造法。

**【請求項 3 4】**

前記界面活性剤が、トリトンX-45、トリトンX-100、ドデシル硫酸ナトリウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンラウリル硫酸塩、及びこれらのあらゆる組み合わせ物からなる群から選択される、請求項33記載の製造法。

**【請求項 3 5】**

前記予備重合工程が、1種以上のオルガノアルコキシシランとテトラアルコキシシランとの混合物を酸触媒の存在下で加水分解・縮合反応させて前記ポリアルキルオキシシロキサンを生成させることを含む、請求項31記載の製造法。

**【請求項 3 6】**

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程、及び
- c) 前記粒子を表面修飾する工程

を含み、このとき前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法。

**【請求項 3 7】**

前記粒子がポリマーコーティング表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項 3 8】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項 3 9】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項 4 0】**

前記粒子が、シラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項 4 1】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤とシラノール基表面修飾剤とポリマーコーティング表面修飾剤との組み合わせ物によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項 4 2】**

10

20

30

40

50

前記粒子がシラノール基表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項43】**

前記粒子が、粒子の有機基と表面修飾剤との間の有機共有結合の形成によって表面修飾されている、請求項36記載の製造法。

**【請求項44】**

前記表面修飾工程が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で前記多孔質粒子を表面修飾することを含む、請求項36記載の製造法。10

**【請求項45】**

前記官能化基RがC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキル基である、請求項44記載の製造法。

**【請求項46】**

前記表面修飾剤がオクチルトリクロロシランとオクタデシルトリクロロシランからなる群から選択される、請求項44記載の製造法。

**【請求項47】**

前記官能化基Rが、組み込まれた極性官能価を含有するアルケニル基、アルキニル基、エステル基、及びアルキル基もしくはアリール基からなる群から選択される、請求項44記載の製造法。20

**【請求項48】**

前記粒子が約0.4~1.2cm<sup>3</sup>/gという比細孔容積を有する、請求項22記載の製造法。

**【請求項49】**

前記粒子が約110m<sup>2</sup>/g未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項22記載の製造法。

**【請求項50】**

前記オルガノアルコキシシランが式 $R^6[Si(OR^1)_3]_m$ (式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしているC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；mは2以上の整数である)を有する、請求項31記載の製造法。30

**【請求項51】**

前記オルガノアルコキシシランが式 $R^2Si(OR^1)_3$ (式中、R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、フェニル、ビニル、メタクリルオキシプロピル、又はスチリルエチルであり、R<sup>1</sup>はエチルである)又は $R^6[Si(OR^1)_3]_m$ (式中、R<sup>6</sup>は橋架けエチレン基であり、m=2であり、R<sup>1</sup>はエチル又はメチルである)を有する、請求項31記載の製造法。

**【請求項52】**

前記多孔質有機・無機ハイブリッド粒子が式 $SiO_2/[R^6(R^2, SiO_t)_m]_n$ (式中、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；t=1であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03~1の数である)を有する、請求項22記載の製造法。40

**【請求項53】**

nが0.1~1の数である、請求項52記載の製造法。

**【請求項54】**

前記多孔質有機・無機ハイブリッド粒子が約100~300の平均細孔直径を有する、請求項52記載の製造法。

**【請求項55】**

nが0.2~0.5の数である、請求項52記載の製造法。

**【請求項56】**

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固体相を有する分離装置であって、前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する前記分離装置。

**【請求項 5 7】**

前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 5 8】**

前記分離装置が薄層プレートである、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 5 9】**

前記粒子が約 $105\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 6 0】**

前記粒子が約 $80\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 6 1】**

前記粒子が約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 6 2】**

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固体相を有する分離装置であって、前記粒子が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0～3の整数であり；R'はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で表面修飾されており、前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する前記分離装置。

**【請求項 6 3】**

前記表面修飾剤がオクチルトリクロロシランとオクタデシルトリクロロシランからなる群から選択される、請求項62記載の分離装置。

**【請求項 6 4】**

前記官能化基Rが、組み込まれた極性官能価を含有するアルケニル基、アルキニル基、エステル基、及びアルキル基もしくはアリール基からなる群から選択される、請求項62記載の分離装置。

**【請求項 6 5】**

前記官能化基RがC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキル基である、請求項62記載の分離装置。

**【請求項 6 6】**

前記ハイブリッド粒子が、式 $SiO_2/(R_p^2 R_q^4 SiO_t)_n$ 又は $SiO_2/[R^6(R_r^2 SiO_t)_m]_n$ (式中、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は独立的に、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；pとqは、p+q=1又は2であるという条件にて、そしてp+q=1のときt=1.5であって、p+q=2のときt=1であるという条件にて0、1、又は2であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03～1の数である)を有する、請求項56記載の分離装置。

**【請求項 6 7】**

nが0.1～1の数である、請求項66記載の分離装置。

**【請求項 6 8】**

前記ハイブリッド粒子が約100～300の平均細孔直径を有する、請求項66記載の分離装置。

**【請求項 6 9】**

nが0.2～0.5の数である、請求項66記載の分離装置。

**【請求項 7 0】**

a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び

10

20

30

40

50

b) 式  $\text{SiO}_2 / (\text{R}^2_p \text{R}^4_q \text{SiO}_t)_n$  又は  $\text{SiO}_2 / [\text{R}^6 (\text{R}^2, \text{SiO}_t)_m]_n$  (式中、 $\text{R}^2$  と  $\text{R}^4$  は独立的に、 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$  脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり； $\text{R}^6$  は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換の $\text{C}_1\text{-C}_{18}$  アルキレン部分、 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$  アルケニレン部分、 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$  アルキニレン部分、又は $\text{C}_1\text{-C}_{18}$  アリーレン部分であり； $p$  と  $q$  は、 $p+q=1$  又は 2 であるという条件にて、そして  $p+q=1$  のとき  $t=1.5$  であって、 $p+q=2$  のとき  $t=1$  であるという条件にて 0、1、又は 2 であり； $r$  は、 $r=0$  のとき  $t=1.5$  であって、 $r=1$  のとき  $t=1$  であるという条件にて 0 又は 1 であり； $m$  は 2 以上の整数であり； $n$  は 0.03~1 の数である)で示される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド、このとき前記多孔質ハイブリッドシリカのクロマトグラフィーマトリックスが、クロマトグラフィーを促進する細孔形状と約 100~300 の平均細孔直径を有し、前記ハイブリッドシリカの多孔質粒子が表面修飾されている；

を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラム。

#### 【請求項 7 1】

$n$  が 0.1~1 の数である、請求項 70 記載のクロマトグラフィーカラム。

#### 【請求項 7 2】

- a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び
  - b) クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド、このとき前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている；
- を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラム。

#### 【請求項 7 3】

前記表面修飾工程が、式  $Z_a (\text{R}')_b \text{Si-R}$  (式中、 $Z$  は、Cl、Br、I、 $\text{C}_1\text{-C}_5$  アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり； $a$  と  $b$  はそれぞれ、 $a+b=3$  という条件にて 0~3 の整数であり； $\text{R}'$  は、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり； $\text{R}$  は官能化基である) を有する表面修飾剤で前記多孔質粒子を表面修飾することを含む、請求項 72 記載のクロマトグラフィーカラム。

#### 【請求項 7 4】

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリオルガノアルコキシシロキサンを生成させる工程；
  - b) 前記ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化する工程、このとき前記懸濁液が界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
  - c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する工程；
- を含み、これによってクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子の製造法。

#### 【請求項 7 5】

前記オルガノアルコキシランとポリオルガノアルコキシシロキサンとのモル比が約 0.5:1~0.2:1 である、請求項 74 記載の製造法。

#### 【請求項 7 6】

前記粒子が約  $75\sim600\text{m}^2/\text{g}$  の比表面積を有する、請求項 74 記載の製造法。

#### 【請求項 7 7】

前記粒子が約  $100\sim350\text{m}^2/\text{g}$  の比表面積を有する、請求項 74 記載の製造法。

#### 【請求項 7 8】

前記粒子が約  $110\text{m}^2/\text{g}$  未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項 74 記載の製造法。

#### 【請求項 7 9】

前記粒子が約  $0.4\sim1.2\text{cm}^3/\text{g}$  の比細孔容積を有する、請求項 74 記載の製造法。

#### 【請求項 8 0】

10

20

30

40

50

前記粒子が約 $105\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 1】

前記粒子が約 $80\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 2】

前記粒子が約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 3】

前記粒子が約 $50 \sim 500$  の平均細孔直径を有する、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 4】

前記粒子が約 $100 \sim 300$  の平均細孔直径を有する、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 5】

前記界面活性剤がアルキルフェノキシポリエトキシエタノールである、請求項74記載の製造法。 10

【請求項 8 6】

前記懸濁液が細孔形成剤をさらに含む、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 7】

前記テトラアルコキシランがテトラメトキシランとテトラエトキシランからなる群から選択される、請求項74記載の製造法。

【請求項 8 8】

前記ハイブリッドシリカ粒子が式 $\text{SiO}_2 / (\text{R}^2_{\text{p}} \text{R}^4_{\text{q}} \text{SiO}_t)_n$ 又は $\text{SiO}_2 / [\text{R}^6_{\text{r}} (\text{R}^2_{\text{s}} \text{SiO}_t)_m]^n$ (式中、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^4$ は独立的に、 $\text{C}_{11}\text{-C}_{18}$ 脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり； $\text{R}^6$ は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換の $\text{C}_{11}\text{-C}_{18}$ アルキレン部分、 $\text{C}_{11}\text{-C}_{18}$ アルケニレン部分、 $\text{C}_{11}\text{-C}_{18}$ アルキニレン部分、又は $\text{C}_{11}\text{-C}_{18}$ アリーレン部分であり； $\text{p}$ と $\text{q}$ は、 $\text{p}+\text{q}=1$ 又は $2$ であるという条件にて、そして $\text{p}+\text{q}=1$ のとき $\text{t}=1.5$ であって、 $\text{p}+\text{q}=2$ のとき $\text{t}=1$ であるという条件にて $0, 1$ 、又は $2$ であり； $\text{r}$ は、 $\text{r}=0$ のとき $\text{t}=1.5$ であって、 $\text{r}=1$ のとき $\text{t}=1$ であるという条件にて $0$ 又は $1$ であり； $\text{m}$ は $2$ 以上の整数であり； $n$ は $0.03 \sim 1$ の数である)を有する、請求項74記載の製造法。 20

【請求項 8 9】

$n$ が $0.1 \sim 1$ の数である、請求項88記載の製造法。

【請求項 9 0】

前記ハイブリッドシリカ粒子が約 $100 \sim 300$  の平均細孔直径を有する、請求項88記載の製造法。 30

【請求項 9 1】

$n$ が $0.2 \sim 0.5$ の数である、請求項88記載の製造法。

【請求項 9 2】

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリアルキルオキシロキサンを生成させる；
- b) 前記ポリアルキルオキシロキサンの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるよう塩基触媒の存在下でゲル化する、このとき前記懸濁液が、界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
- c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する；

というプロセスによって製造され、これによってクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子。 40

【請求項 9 3】

前記オルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとのモル比が約 $0.5:1 \sim 0.2:1$ である、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

【請求項 9 4】

前記粒子が約 $75 \sim 600\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

【請求項 9 5】

10

20

30

40

50

前記粒子が約 $100\sim 350\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 9 6】**

前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 9 7】**

前記粒子が約 $0.4\sim 1.2\text{cm}^3/\text{g}$ の比細孔容積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 9 8】**

前記粒子が約 $105\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。 10

**【請求項 9 9】**

前記粒子が約 $80\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 0】**

前記粒子が約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満のミクロ細孔表面積を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 1】**

前記粒子が約 $50\sim 500$  の平均細孔直径を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。 20

**【請求項 1 0 2】**

前記粒子が約 $100\sim 300$  の平均細孔直径を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 3】**

前記界面活性剤がアルキルフェノキシポリエトキシエタノールである、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 4】**

前記懸濁液が細孔形成剤をさらに含む、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 5】**

前記テトラアルコキシシランがテトラメトキシシランとテトラエトキシシランからなる群から選択される、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。 30

**【請求項 1 0 6】**

式 $\text{SiO}_2/(R^2_p R^4_q SiO_t)_n$ 又は $\text{SiO}_2/[R^6(R^2_r SiO_t)_m]_n$ (式中、 $R^2$ と $R^4$ は独立的に、 $C_{11}\sim C_{18}$ 脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり； $R^6$ は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換の $C_{11}\sim C_{18}$ アルキレン部分、 $C_{11}\sim C_{18}$ アルケニレン部分、 $C_{11}\sim C_{18}$ アルキニレン部分、又は $C_{11}\sim C_{18}$ アリーレン部分であり； $p$ と $q$ は、 $p+q=1$ 又は2であるという条件にて、そして $p+q=1$ のとき $t=1.5$ であって、 $p+q=2$ のとき $t=1$ であるという条件にて0、1、又は2であり； $r$ は、 $r=0$ のとき $t=1.5$ であって、 $r=1$ のとき $t=1$ であるという条件にて0又は1であり； $m$ は2以上の整数であり； $n$ は0.03~1の数である)を有する、請求項92記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。 40

**【請求項 1 0 7】**

前記ハイブリッドシリカ粒子が約 $100\sim 300$  の平均細孔直径を有する、請求項106記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 8】**

$n$ が0.2~0.5の数である、請求項106記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 0 9】**

$n$ が0.1~1の数である、請求項106記載の多孔質ハイブリッドシリカ粒子。

**【請求項 1 1 0】**

前記粒子が約 $0.4\sim 1.2\text{cm}^3/\text{g}$ の比細孔容積を有する、請求項1記載のハイブリッド物質。

**【請求項 1 1 1】**

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を含む、多孔質有機・無機ハイブリッド物質。

【請求項 1 1 2】

約34 未満の直径を有する細孔が当該物質の比表面積の約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満を構成する多孔質有機・無機ハイブリッド物質。

【請求項 1 1 3】

約35 ～約500 の範囲の直径を有する細孔が当該物質の比表面積の約 $35\text{m}^2/\text{g}$ ～約 $750\text{m}^2/\text{g}$ を構成する、請求項111記載のハイブリッド物質。

【請求項 1 1 4】

約60 ～約500 の範囲の直径を有する細孔が当該物質の比表面積の約 $65\text{m}^2/\text{g}$ ～約 $550\text{m}^2/\text{g}$ を構成する、請求項113記載のハイブリッド物質。

【請求項 1 1 5】

約100 ～約300 の範囲の直径を有する細孔が当該物質の比表面積の約 $100\text{m}^2/\text{g}$ ～約 $350\text{m}^2/\text{g}$ を構成する、請求項114記載のハイブリッド物質。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0 0 0 1】

本出願は、2001年8月7日付け出願の米国特許出願第09/924,399号に対する優先権を特許請求する。前記米国特許出願第09/924,399号は、2001年5月14日付け出願の米国特許出願第09/858,087号の一部継続出願であり、前記米国特許出願第09/858,087号は、1999年2月5日付け出願の米国特許出願第09/244,795号(現在は出願が放棄されている)の一部継続出願である。これら米国特許出願の全開示内容を参照により本明細書に含める。

【発明の背景】

液体クロマトグラフィー(LC)用の充填物質は、一般には2つのタイプ、すなわち有機物質(例えばポリジビニルベンゼン)とシリカで代表される無機物質とに分けられる。有機物質の多くは、強アルカリ性及び強酸性の移動相に対して化学的に安定であり、移動相のpHの選択において自由度が増す。しかしながら有機クロマトグラフィー物質を使用すると、一般には効率の低いカラムが得られ、特に、低分子量の検体の場合には分離性能が不十分となる。さらに、有機クロマトグラフィー物質の多くは、移動相の組成が変わると収縮や膨張を起こしたりする。さらに、有機クロマトグラフィー物質のほとんどは、代表的なクロマトグラフィー用シリカが示すような機械的強度を有していない。

【0 0 0 2】

主としてこうした制約のために、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)において最も広く使用されている物質はシリカである。殆どの通常用途では、有機官能基〔例えば、オクタデシル( $C_{18}$ )、オクチル( $C_8$ )、フェニル、アミノ、又はシアノなど〕で表面誘導体化されたシリカが使用される。HPLC用の固定相としてこれらの充填物質を使用すると、高い効率を有し、収縮や膨張の徴候を示さないカラムが得られる。

【0 0 0 3】

シリカは、その表面上にシラノール基が存在するのが特徴である。一般的な誘導体化プロセス(例えば、オクタデシルジメチルクロロシランとの反応)においては、表面シラノール基の少なくとも50%が未反応のまま残る。これらの残留シラノール基が、イオン交換メカニズム、水素結合メカニズム、及び双極子-双極子メカニズムによって塩基性検体や酸性検体と相互作用する。残留シラノール基は、ある種の検体に対する保持時間の増大、過剰なピークテーリング、及び不可逆的な吸着を含めた種々の問題を引き起こす。シリカをベースとするカラムがもう一つの欠点は、加水分解安定性に限界があるということである。第一に、シリカの誘導体化が不十分であると、アルカリ性条件下(一般にはpH>8.0)にて容易に溶解しうるむき出しのシリカ表面のパッチが残り、この結果クロマトグラフィーベッドの崩壊を引き起こすことがある。第二に、結合相が、移動相によって酸性条件下(一般にはpH<2.0)にて表面から剥がされてカラムから溶出されることがあり、このため、検体保持量の損失と表面シラノール基の濃度増大が引き起こされる。

【0 0 0 4】

10

20

30

40

50

シリカベース固定相における残留シラノール基の作用の問題と加水分解安定性の問題を解消するために、超高純度シリカを使用すること、炭化シリカ(carbonized silica)を使用すること、シリカの表面をポリマー物質で被覆すること、遊離のシラノール基を短鎖の試剤(例えばトリメチルシラン)で末端キャップすること、及びアミン等のサプレッサーを溶離液に加えることを含めた多くの方法が検討されている。これらのアプローチは、実際上、充分に満足できるものであることが実証されていない。

#### 【0005】

1つのアプローチが米国特許第4,017,528号に開示されている。該特許には、アルキル官能価をシリカの骨格構造と表面とにカップリングさせる、という“ハイブリッド”シリカの製造法が記載されている。この‘528特許によれば、ハイブリッドシリカは2つの方法によって製造することができる。第1の方法では、テトラエトキシシラン(TEOS)とオルガノトリエトキシシラン(例えばアルキルトリエトキシシラン)との混合物を酸触媒の存在下で同時加水分解して、ポリオルガノエトキシシロキサン(POS)オリゴマー(例えばポリアルキルエトキシシロキサンオリゴマー)を含有する液体物質を形成させる。次いで、POSを水性媒体中に懸濁し、塩基触媒の存在下にてゲル化させて多孔質粒子にする。第2の方法では、懸濁液滴がオルガノトリエトキシシラン(例えばアルキルトリエトキシシラン)とポリエトキシシロキサン(PES)オリゴマーとの混合物であること、そして後者がTEOSの部分加水分解によって製造されること以外は、同様の方法によって多孔質粒子を製造する。

#### 【0006】

‘528ハイブリッド物質には幾つかの問題がある。第1に、これらのハイブリッド物質は多くのミクロ細孔(すなわち34未満の直径を有する細孔)を含有する。周知のように、このようなミクロ細孔は溶質の物質移動を阻害し、この結果、ピーク形状の悪化とバンドの広がりが起こる。

#### 【0007】

第2に、‘528ハイブリッド物質の細孔構造は、油状懸濁液滴中にエタノール(ゲル化プロセスの副生物)が存在するので形成される。細孔容積はPOSとPESの分子量によって制御される。POS又はPESの分子量が低くなるほど、ゲル化反応時においてより多くのエタノールが生成されるようになり、したがってより大きな細孔容積が得られる。しかしながら、ゲル化時に生成するエタノールの一部は、分割によって水性相中に拡散することができる。懸濁液滴中に生成するエタノールの量が多すぎれば、エタノールが分割されることで液滴の構造が崩壊し、このため球状粒子とは対照的な不規則形状粒子が形成される。したがって、‘528特許に記載の、ハイブリッド物質の細孔容積を制御する方策はとりわけ、約0.8cm<sup>3</sup>/gより大きい細孔容積をもつ高度に球状のハイブリッド粒子の製造に対しては特定の制約を受ける。当業界においてよく知られているように、不規則形状の物質は球状物質より充填するのが困難である。さらに周知のように、不規則形状物質を充填したカラムは一般に、同じサイズの球状物質を充填したカラムより充填ベッドの安定性が劣る。

#### 【0008】

第三に、‘528ハイブリッド物質は、不均質な粒子モルホロジーを有することを特徴とし、溶質分子に対する良くない物質移動特性を含めた望ましくないクロマトグラフィー特性を示す。これは、塩基触媒がPOS液滴の表面近くで速やかに反応し、これにより極めて小さな孔を有する“スキン付き(skinned)”層が形成される、というゲル化メカニズムの結果である。この外側層を通じて液滴中心への触媒の拡散によって液滴の内部におけるさらなるゲル化が制限され、粒子中心と外側層との間の位置の関数として変化しうる骨格モルホロジー及びそれによる細孔形状[例えば“シェル形状(shell shaped)”]を有する粒子が生成する。

#### [発明の概要]

本発明は、クロマトグラフィー分離用の新規物質、前記物質の製造法、及びクロマトグラフィー物質を含有する分離装置に関する。特に、本発明の1つの態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状(a chromatographically-enhancing pore geometry)を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ多孔質有機・無機ハイブリッド物質である。

10

20

30

40

50

## 【0009】

本発明の他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ多孔質有機・無機ハイブリッド物質である。これらの粒子は、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基(a functionalizing group)である)を有する表面修飾剤で表面修飾されている。

## 【0010】

本発明のさらに他の態様は、

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、及び
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程

を含む、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法である。

## 【0011】

本発明のさらに他の態様においては、本発明は、

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程、及び
- c) 前記多孔質粒子を表面修飾する工程

を含み、このとき前記表面修飾工程が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で前記多孔質粒子を表面修飾することを含む、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法である。

## 【0012】

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固定相を有する分離装置である。

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固定相を有する分離装置であって、このとき前記粒子が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で表面修飾されている上記装置である。

## 【0013】

本発明のさらに他の態様は、

- a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び
- b) 式 $SiO_2/(R^2_p R^4_q SiO_t)_n$ 又は $SiO_2/[R^6(R^2_r SiO_t)_m]_n$ (式中、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は独立的に、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>の脂肪族部分もしくは芳香族部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；pとqは、p+q=1又は2であるという条件にて、そしてp+q=1のときt=1.5であって、p+q=2のときt=1であるという条件にて0、1、又は2であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03~1の数である)で示される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド、このとき前記多孔質ハイブリッドシリカのクロマトグラフィーマトリックスが、クロマトグラフィーを促進する細孔形状と約100~300の平均細孔直径を有し、前記ハイブリッドシリカの多孔質粒子が表面修飾されている；を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラムである。

## 【0014】

10

20

30

40

50

本発明のさらに他の態様は、

- a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び
- b) 式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネットであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で表面修飾されている、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド；  
を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラムである。

## 【0015】

10

本発明のさらに他の態様は、

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリオルガノアルコキシランを生成させる工程；
- b) 前記ポリオルガノアルコキシランの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化する工程、このとき前記懸濁液が界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
- c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する工程；  
を含み、これによってクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子の製造法である。

## 【0016】

20

本発明のさらに他の態様は、

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリオルガノアルコキシランを生成させる工程；
- b) 前記ポリオルガノアルコキシランの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化する工程、このとき前記懸濁液が界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
- c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する工程；  
を含み、これによりクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が得られる、というプロセスによって製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子である。

## 【0017】

30

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む多孔質有機・無機ハイブリッド物質であり、このとき前記粒子が約110m<sup>2</sup>/g未満～約50m<sup>2</sup>/g未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する。

## 【0018】

40

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有していて、式 $SiO_2/(R^2_p R^4_q SiO_t)_n$ 又は $SiO_2/[R^6(R^2_r SiO_t)_m]_n$ (式中、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は独立的に、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；pとqは、p+q=1又は2であるという条件にて、そしてp+q=1のときt=1.5であって、p+q=2のときt=1であるという条件にて0、1、又は2であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03~1の数である)を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ多孔質有機・無機ハイブリッド物質である。

## 【0019】

50

本発明のさらに他の態様は、

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、及び
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程

を含む、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法であり、このとき前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する。

#### 【0020】

本発明のさらに他の態様は、

- a) 多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を形成させる工程、
- b) 前記多孔質粒子の細孔構造を修飾する工程、及び
- c) 前記粒子を表面修飾する工程

を含む、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造法であり、このとき前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている。10

#### 【0021】

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固定相を有する分離装置であり、このとき前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する。

#### 【0022】

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含んだ固定相を有する分離装置であり、このとき前記粒子が、式 $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0～3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である)を有する表面修飾剤で表面修飾されており、前記粒子が約 $110\text{m}^2/\text{g}$ 未満～約 $50\text{m}^2/\text{g}$ 未満の範囲のミクロ細孔表面積を有する。20

#### 【0023】

本発明のさらに他の態様は、

- a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び
- b) 式 $SiO_2/(R^2_p R^4_q SiO_t)_n$ 又は $SiO_2/[R^6(R^2_r SiO_t)_m]_n$ (式中、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は独立的に、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>脂肪族部分、スチリル部分、ビニル部分、プロパノール部分、又は芳香族部分であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；pとqは、p+q=1又は2であるという条件にて、そしてp+q=1のときt=1.5であって、p+q=2のときt=1であるという条件にて0、1、又は2であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03～1の数である)で示される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド、このとき前記多孔質ハイブリッドシリカのクロマトグラフィーマトリックスが、クロマトグラフィーを促進する細孔形状と約100～300の平均細孔直径を有し、前記ハイブリッドシリカの多孔質粒子が表面修飾されている；

を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラムである。30

#### 【0024】

本発明のさらに他の態様は、

- a) 充填物質を受け入れるための円柱状内部を有するカラム；及び
- b) クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む充填されたクロマトグラフィーベッド、このとき前記粒子が、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及びこれらの組み合わせ物からなる群から選択される表面修飾剤によって表面修飾されている；

を含む、改善された耐用年数を有するクロマトグラフィーカラムである。

#### 【0025】

本発明のさらに他の態様は、40

10

20

30

40

50

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリオルガノアルコキシロキサンを生成させる工程；
- b) 前記ポリオルガノアルコキシロキサンの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化する工程、このとき前記懸濁液が界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
- c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する工程；  
を含み、これによってクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子の製造法である。

## 【0026】

10

本発明のさらに他の態様は、

- a) 1種以上のオルガノアルコキシランとテトラアルコキシランとの混合物を酸触媒の存在下にて予備重合して、ポリオルガノアルコキシロキサンを生成させる工程；
- b) 前記ポリオルガノアルコキシロキサンの水性懸濁液を作製し、多孔質粒子が得られるように塩基触媒の存在下でゲル化する工程、このとき前記懸濁液が界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物をさらに含む；及び
- c) 前記多孔質粒子の細孔構造を水熱処理によって修飾する工程；  
を含み、これによりクロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子が得られる、というプロセスによって製造される、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有するハイブリッドシリカの多孔質粒子に関する。

## 【0027】

20

本発明のさらに他の態様は、クロマトグラフィーを促進する細孔形状を含んだ多孔質有機・無機ハイブリッド物質に関する。

本発明のさらに他の態様は、約34未満の直径を有する細孔が当該物質の比表面積の約110m<sup>2</sup>/g未満～約50m<sup>2</sup>/g未満を構成する、という多孔質有機・無機ハイブリッド物質である。  
。

## [発明の詳細な説明]

本発明は、下記の定義を参照することによってより詳細に理解されるであろう。

## 【0028】

30

「クロマトグラフィーを促進する細孔形状」という用語は、本明細書にて開示されている多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の細孔構造の形状を含み、前記細孔構造の形状は、当該物質のクロマトグラフィー分離能力を高めることが見出されており、例えば当業界における他のクロマトグラフィー媒体とは異なる。例えば、ある形状を作製するか、選択するか、あるいは造り上げ、そして種々の特性及び/又はファクターを使用して、当該物質のクロマトグラフィー分離能力が、例えば、当業界において公知であるか又は従来から使用されている形状と比較して“高められた”かどうかを決定することができる。こうしたファクターの例としては、高い分離効率、より長いカラム寿命、及び高い物質移動特性(例えば、バンドの広がりの減少や、ピーク形状が良好であることによって示される)などがある。これらの特性は、当業界に公知の方法を使用して測定又は観察することができる。例えば、本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子のクロマトグラフィーを促進する細孔形状は、“インク瓶(ink bottle)”もしくは“貝殻形(shell shaped)”の細孔形状又はモルホロジー(どちらの細孔形状又はモルホロジーも望ましくない。なぜなら物質移動速度が減少し、従って分離効率が低下するからである)が存在しないことで従来技術の粒子とは区別される。

40

## 【0029】

50

クロマトグラフィーを促進する細孔形状は、ごくわずかな総数のミクロ細孔と充分な総数のメソ細孔とを含有するハイブリッド粒子において見出される。わずかな総数のミクロ細孔は、約34未満の直径の全細孔が粒子の比表面積の約110m<sup>2</sup>/g未満を構成する場合に、ハイブリッド粒子において達成される。このような低いミクロ細孔表面積を有するハイブリッド物質は、高い分離効率と良好な物質移動特性を含めたクロマトグラフィー性能の向

上(chromatographic enhancements)をもたらす。ミクロ細孔表面積とは、34以下の直径を有する細孔の表面積であると定義され、BJH法を使用して、等温線の吸着レッグ(adsorption leg)からの多点窒素吸着分析によって測定される。

### 【0030】

約35～約500(好ましくは例えば約60～約500、さらに好ましくは例えば約100～約300)の全細孔が、物質の比表面積に関して、例えば35～約750m<sup>2</sup>/g(好ましくは例えば約65～550m<sup>2</sup>/g、さらに好ましくは例えば約100～350m<sup>2</sup>/g)を構成する場合に、ハイブリッド物質において充分な総数のメソ細孔が達成される。

### 【0031】

“ハイブリッド”、すなわち“多孔質有機・無機ハイブリッド粒子”は、有機官能価が内部または“骨格の”無機構造と、並びにハイブリッド物質表面と一体化している場合の無機ベース構造物を含む。ハイブリッド物質の無機部分は、例えばアルミナ、シリカ、チタン酸化物、ジルコニアウム酸化物、又はセラミック物質であってよいが、好ましい実施態様においては、ハイブリッド物質の無機部分はシリカである。無機部分がシリカである場合の好ましい実施態様においては、“ハイブリッドシリカ”とは、式SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup><sub>p</sub>R<sup>4</sup><sub>q</sub>SiO<sub>t</sub>)<sub>n</sub>又はSiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup><sub>r</sub>SiO<sub>t</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub>[式中、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は独立的に、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>脂肪族部分又は芳香族部分(アルキル官能価、アリール官能価、シアノ官能価、アミノ官能価、ヒドロキシル官能価、ジオール官能価、ニトロ官能価、エステル官能価、イオン交換官能価、又は組み込まれた極性官能価でさらに置換されていてもよい)であり；R<sup>6</sup>は、2つ以上のケイ素原子を橋架けしている、置換もしくは未置換のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルケニレン部分、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキニレン部分、又はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アリーレン部分であり；pとqは、p+q=1又は2であるという条件にて、そしてp+q=1のときt=1.5であって、p+q=2のときt=1であるという条件にて0、1、又は2であり；rは、r=0のときt=1.5であって、r=1のときt=1であるという条件にて0又は1であり；mは2以上の整数であり；nは0.03～1(さらに好ましくは0.1～1、さらに好ましくは0.2～0.5)の数である]を有する物質のことを意味している。R<sup>2</sup>は、官能化基Rでさらに置換されていてもよい。

### 【0032】

“官能化基”という用語は、クロマトグラフィー固定相に特定のクロマトグラフィー官能性を付与する有機官能基を含み、例えばオクタデシル(C<sub>18</sub>)又はフェニルなどがある。例えば本明細書に開示されているような表面修飾剤中にはこのような官能化基が存在し、これらの官能化基は、例えば、誘導体化もしくはコーティングとそれに引き続く架橋によってベース物質に結合し、ベース物質に表面修飾剤の化学特性を付与する。ある実施態様においては、このような表面修飾剤は、式Z<sub>a</sub>(R')<sub>b</sub>Si-R[式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ(例えばジメチルアミノ)、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0～3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である]を有する。R'は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、sec-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、又はシクロヘキシルであってよく、好ましいR'はメチルである。

### 【0033】

本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は有機基とシラノール基の両方を有し、これらの基は、表面修飾剤でさらに置換もしくは誘導体化されていてもよい。“表面修飾剤”は、一般には、クロマトグラフィー固定相に特定のクロマトグラフィー官能性を付与する有機官能基を含む。本明細書に開示されているような表面修飾剤が、例えば誘導体化もしくはコーティングとそれに引き続く架橋によってベース物質に結合し、ベース物質に表面修飾剤の化学特性を付与する。特に、ハイブリッド粒子の有機基は、表面修飾剤と反応して有機共有結合を形成する。本発明の表面修飾剤は、求核反応、求電子反応、付加環化反応、フリーラジカル反応、カルベン反応、ナイトレン反応、及びカルボカチオン反応(carbocation reaction)(これらに限定されない)を含めた、有機・高分子化学においてよく知られている多くのメカニズムによって粒子の有機基に対して有機共有結合を形成すること

10

20

30

40

50

ができる。有機共有結合は、水素、ホウ素、炭素、窒素、酸素、ケイ素、リン、イオウ、及びハロゲン(これらに限定されない)を含めた、有機化学の通常の元素間の共有結合の形を含むとものと定義される。なお、炭素-ケイ素結合と炭素-酸素-ケイ素結合は有機共有結合と定義するが、ケイ素-酸素-ケイ素結合は有機共有結合とは定義しない。

## 【0034】

一般には、多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は、有機基表面修飾剤、シラノール基表面修飾剤、ポリマーコーティング表面修飾剤、及び前記表面修飾剤の組み合わせ物によって表面修飾することができる。

## 【0035】

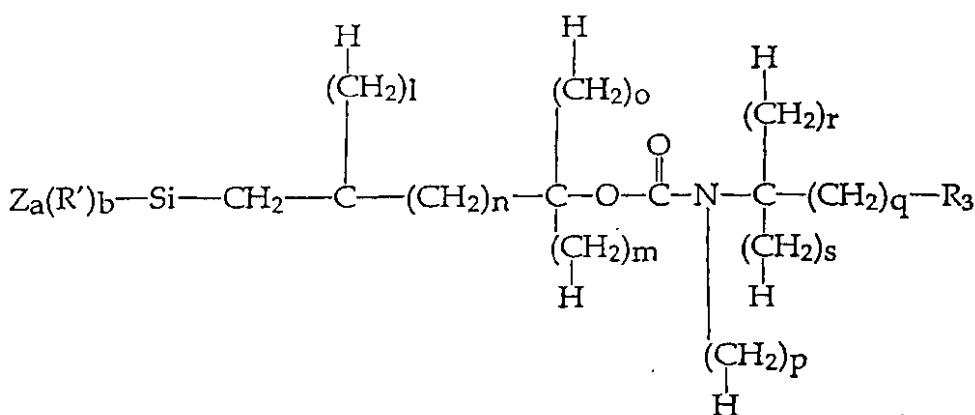
例えば、前記ハイブリッド粒子のシラノール基は、式 $Z_a(R')_bSi-R$ 〔式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ(例えばジメチルアミノ)、又はトリフルオロメタンスルホネートであり；aとbはそれぞれ、a+b=3という条件にて0~3の整数であり；R'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり；Rは官能化基である〕を有する化合物で表面修飾することができる。R'は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、又はシクロヘキシルであってよく、好ましいR'はメチルである。特定の実施態様においては、有機基を同様に官能化することができる。

## 【0036】

官能化基Rは、アルキル基、アリール基、シアノ基、アミノ基、ジオール基、ニトロ基、カチオンもしくはアニオン交換基、又は組み込まれた極性官能基を含んでよい。適切なR官能化基の例としては、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルを含めたC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>アルキル〔例えば、オクチル(C<sub>8</sub>)、オクタデシル(C<sub>18</sub>)、及びトリアコンチル(C<sub>30</sub>)〕；アルカリール(例えばC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-フェニル)；シアノアルキル基(例えばシアノプロピル基)；ジオール基(例えばプロピルジオール)；アミノ基(例えばアミノプロピル)；及び組み込まれた極性官能基〔例えば、米国特許第5,374,755号(該特許を参照により本明細書に含める)に開示されているようなカルバメート官能価〕を有するアルキルもしくはアリール基；などがある。このような基としては、一般式

## 【0037】

## 【化1】



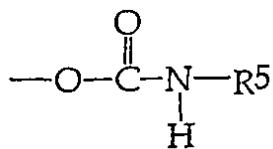
40

## 【0038】

(式中、l、m、o、r、及びsは0又は1であり、nは0、1、2、又は3であり、pは0、1、2、3、又は4であり、qは0~19の整数であり；R<sub>3</sub>は、水素、アルキル、シアノ、及びフェニルからなる群から選択され；そしてZ、R'、a、及びbは前記にて定義した通りである)で示される基がある。カルバメート官能価は、下記のような一般構造

## 【0039】

## 【化2】



## 【0040】

(式中、R<sup>5</sup>は、例えばシクロアルキル、t-ブチル、ブチル、オクチル、ドデシル、テトラデシル、オクタデシル、又はベンジルであってよい)を有するのが好ましい。R<sup>5</sup>は、オクチル、ドデシル、又はオクタデシルであるのが有利である。好ましい実施態様においては、表面修飾剤はオルガノトリハロシラン(例えば、オクチルトリクロロシランやオクタデシルトリクロロシラン)であってよい。他の好ましい実施態様においては、表面修飾剤はハロポリオルガノシラン(例えば、オクチルジメチルクロロシランやオクタデシルジメチルクロロシラン)であってよい。

## 【0041】

他の実施態様においては、ハイブリッド粒子の有機基とシラノール基の両方が表面修飾もしくは誘導体化される。他の実施態様においては、粒子がポリマーでのコーティングによって表面修飾される。特定の実施態様では、ポリマーでのコーティングによる表面修飾と、シラノール基の変性、有機基の変性、又はシラノール基及び有機基の変性とが組み合わせて使用される。

## 【0042】

“脂肪族群(aliphatic group)”という用語は、直鎖又は分岐鎖(一般には1~22の炭素原子を有すること)を有することを特徴とする有機化合物を含む。脂肪族基(aliphatic groups)としては、アルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基がある。複雑な構造に対しては、鎖を分岐もしくは架橋させることができる。アルキル基としては、直鎖アルキル基及び分岐鎖アルキル基を含めた、1つ以上の炭素原子を有する飽和炭化水素がある。このような炭化水素部分は、1つ以上の炭素が、例えばハロゲン基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、アルコキシ基、アルキルカルボキシ基、アルキルチオ基、又はニトロ基で置換されていてもよい。炭素の数を特に明記しない限り、本明細書で使用している“低級脂肪族の”とは、上記の脂肪族基(例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル)(但し、1~6個の炭素原子を有する)を意味している。このような低級脂肪族基(例えば低級アルキル基)の代表的なものは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-クロロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、2-アミノブチル、イソブチル、tert-ブチル、及び3-チオペンチルなどである。本明細書で使用している“ニトロ”とはNO<sub>2</sub>を意味しており；“ハロゲン”とは-F、-Cl、-Br、又はIを意味しており；“チオール”とはSHを意味しており；“ヒドロキシル”とは-OHを意味している。本明細書で使用している“アルキルアミノ”とは、アミノ基が結合した状態の上記アルキル基を意味している。適切なアルキルアミノ基としては、1~約12個の炭素原子(好ましくは1~約6個の炭素原子)を有する基がある。“アルキルチオ”とは、スルフヒドリル基(sulphydryl)が結合した状態の上記アルキル基を表わしている。適切なアルキルチオ基としては、1~約12個の炭素原子(好ましくは1~約6個の炭素原子)を有する基がある。本明細書で使用している“アルキルカルボキシル”とは、カルボキシル基が結合した状態の上記アルキル基を意味している。本明細書で使用している“アルコキシ”とは、酸素原子が結合した状態の上記アルキル基を意味している。代表的なアルコキシ基としては、1~約12個の炭素原子(好ましくは1~約6個の炭素原子)を有する基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びtert-ブトキシ等)がある。“アルケニル”及び“アルキニル”とは、それぞれ少なくとも1つの二重結合又は三重結合を有する、アルキルと類似の不飽和脂肪族基を表わしている。適切なアルケニル基及びアルキニル基としては、2~約12個の炭素原子(好ましくは1~約6個の炭素原子)を有する基がある。

## 【0043】

“脂環式基”は、3個以上の炭素原子の閉環構造体を含む。脂環式基としては、飽和環状

10

20

30

40

50

炭化水素であるシクロパラフィン又はナフテン、2つ以上の二重結合を有する不飽和のシクロオレフィン、及び三重結合を有するシクロアセチレンがある。脂環式基は芳香族基を含まない。シクロパラフィンの例としては、シクロプロパン、シクロヘキサン、及びシクロペニタンなどがある。シクロオレフィンの例としては、シクロペニタジエンやシクロオクタテトラエンなどがある。脂環式基としてはさらに、縮合環構造体や置換脂環式基(例えば、アルキル置換された脂環式基)がある。脂環式化合物の場合、このような置換基はさらに、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、-CF<sub>3</sub>、又は-CN等を含んでよい。

## 【0044】

10

“複素環基”という用語は、環中の原子の1つ以上が炭素以外の元素(例えば窒素、イオウ、又は酸素)であるような閉環構造体を含む。複素環基は飽和であっても不飽和であってもよく、またピロールやフラン等の複素環基は芳香族性を有することがある。複素環基は、キノリンやイソキノリン等の縮合環構造体を含む。複素環基の他の例としては、ピリジン基やプリン基等がある。複素環基はさらに、1つ以上の構成元素が、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、-CF<sub>3</sub>、又は-CN等で置換されていてもよい。適切なヘテロ芳香族基及びヘテロ脂環式基は一般に、環1つ当たり3~約8員で構成されていて、1つ以上のN原子、O原子、もしくはS原子を含んだ1つ~3つの別個の環又は縮合環を有しており、例えばクマリニル、キノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、モルホリノ、及びピロリジニルなどがある。

20

## 【0045】

“芳香族基”という用語は、1つ以上の環を有する不飽和の環状炭化水素を含む。芳香族基は、0~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員及び6員の単環基を含み、例えばベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどがある。芳香環は、1つ以上の環位置が、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、-CF<sub>3</sub>、又は-CN等で置換されていてもよい。

30

## 【0046】

“アルキル”という用語は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル(脂環式)基、アルキル置換されたシクロアルキル基、及びシクロアルキル置換されたアルキル基を含めた飽和脂肪族基を含む。特定の実施態様においては、直鎖アルキルもしくは分岐鎖アルキルがその主鎖中に30個以下の炭素原子を有する(例えば、直鎖の場合はC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>、又は分岐鎖の場合はC<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)。特定の実施態様においては、直鎖もしくは分岐鎖アルキルが主鎖中に20個以下の炭素原子を有し(例えば、直鎖の場合はC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>、又は分岐鎖の場合はC<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)、そしてさらに好ましくは18個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは環構造中に4~10個の炭素原子を有し、さらに好ましくは環構造中に4~7個の炭素原子を有する。“低級アルキル”とは、鎖中に1~6個の炭素を有するアルキル基、及び環構造中に3~6個の炭素を有するシクロアルキル基を表わしている。

40

## 【0047】

さらに、本明細書と特許請求の範囲の全体にわたって使用している“アルキル”(“低級アルキル”も含めて)は、“未置換アルキル”と“置換アルキル”的両方を含み、後者は、炭化水素主鎖の1つ以上の炭素上の水素に置き換わった置換基を有するアルキル部分を表わしている。このような置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート

50

、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロサイクリル、アラルキル、又は芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含んでよい。当業者には周知のことであるが、炭化水素鎖上の置換部分自体が、必要に応じて置換されていてもよい。シクロアルキル基がさらに、例えば上記の置換基で置換されていてもよい。“アラルキル”部分は、アリール(例えば、1~3個の別個の環もしくは縮合環と、6~約18個の環炭素原子を有するアリール)で置換されたアルキル〔例えばフェニルメチル(ベンジル)〕である。10

#### 【0048】

“アリール”という用語は、0~4個のヘテロ原子を含んでよい5員及び6員の単環芳香族基を含み、例えば、置換もしくは未置換のベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等がある。アリール基はさらに、縮合多環式芳香族基(例えばナフチル、キノリル、及びインドリル等)を含む。芳香環は、1つ以上の環位置が、例えばアルキル基に関して前記したような置換基で置換されていてもよい。適切なアリール基としては、置換及び未置換のフェニル基がある。本明細書で使用している“アリールオキシ”とは、酸素原子が結合している状態の、前記したようなアリール基を意味している。本明細書で使用している“アラルコキシ”とは、酸素原子が結合している状態の、前記したようなアラルキル基を意味している。適切なアラルコキシ基は、1~3個の別個の環もしくは縮合環と、6~約18個の環炭素原子を有する(例えば0-ベンジル)。20

#### 【0049】

本明細書で使用している“アミノ”とは、式-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(式中、R<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>は互いに独立的に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロサイクリルであるか、あるいはR<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって3~8個の原子を環中に有する環状部分を形成する)で示される置換もしくは未置換部分を表わしている。したがって“アミノ”という用語は、特に明記しない限り、環状アミノ部分(例えば、ピペリジニル基やピロリジニル基など)を含む。“アミノ置換アミノ基”とは、R<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>の少なくとも一方がさらにアミノ基で置換されているアミノ基を表わしている。30

#### 【0050】

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は一般に、約50~800m<sup>2</sup>/g(好ましくは約75~600m<sup>2</sup>/g、さらに好ましくは約100~350m<sup>2</sup>/g)の比表面積(N<sub>2</sub>吸着分析によって測定)を有する。本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の比細孔容積は、一般には約0.25~1.5cm<sup>3</sup>/gであり、好ましくは約0.4~1.2cm<sup>3</sup>/gであり、さらに好ましくは約0.5~1.0cm<sup>3</sup>/gである。クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は、一般には約50~500の平均細孔直径を有し、好ましくは約60~500の平均細孔直径を有し、さらに好ましくは約100~300の平均細孔直径を有する。ミクロ細孔の表面積は約110m<sup>2</sup>/g未満であり、好ましくは約105m<sup>2</sup>/g未満であり、さらに好ましくは約80m<sup>2</sup>/g未満であり、さらに好ましくは約50m<sup>2</sup>/g未満である。40

#### 【0051】

クロマトグラフィーを促進する細孔形状を有する多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は、後述するように、また実施例に示す特定の例におけるように製造することができる。ハイブリッドシリカの多孔質球状粒子は、好ましい実施態様においては、複数工程プロセスによって製造することができる。第1の工程においては、1種以上のオルガノアルコキシシラン(例えばメチルトリエトキシシラン)とテトラアルコキシシラン(例えばテトラエトキシシラン(TEOS))とを、酸触媒の存在下で2種以上の成分の混合物を同時加水分解させることによって予備重合してポリオルガノアルコキシロキサン(POS)(例えばポリアルキルア  
50

ルコキシシロキサン)を形成させる。第2の工程においては、界面活性剤又は界面活性剤の組み合わせ物の存在下にてPOSを水性媒体中に懸濁し、塩基触媒を使用してゲル化させてハイブリッドシリカの多孔質球状粒子にする。第3の工程においては、ハイブリッドシリカ粒子の細孔構造を水熱処理によって変性し、特定の目的それ自体に対して使用できるか、あるいは後述のようにさらに処理するのが望ましい中間のハイブリッドシリカ生成物を得る。該プロセスの上記3つの工程により、粒子の球形度、モルホロジー、細孔容積、及び細孔サイズに関して、従来技術に記載の制御よりはるかに良好な制御が可能となり、それによって、クロマトグラフィーを促進する細孔形状が提供される。

## 【0052】

本発明の1つの実施態様においては、ハイブリッドシリカの表面有機基を、粒子の有機基と変性剤との間の有機共有結合の形成によって、その後の工程において誘導体化もしくは変性する。これとは別に、ハイブリッドシリカの表面シラノール基を、例えばオルガノトリハロシラン(例えばオクタデシルトリクロロシラン)もしくはハロポリオルガノシラン(例えばオクタデシルジメチルクロロシラン)と反応させることによってシロキサン官能基に誘導体化もしくは変性する。これとは別に、ハイブリッドシリカの表面有機基と表面シラノール基の両方を誘導体化もしくは変性する。次いで、このようにして得られる物質の表面を、ゲル化時に組み込まれる有機基(例えばアルキル)、及び誘導体化プロセス時に加えられる有機基で覆う。有機基全体による表面被覆面積は、従来のシリカベース充填物質の場合より大きく、したがってハイブリッドシリカにおける残存シラノール基の表面濃度はより低くなる。こうして得られる物質(LC用の固定相として使用される)は、シリカベースの充填物質より、塩基性検体に対して優れたピーク形状を、そしてアルカリ性移動相に対して良好な安定性を示す。

## 【0053】

予備重合工程が2種以上の成分の混合物を酸触媒の存在下で同時加水分解することを含む場合、オルガノアルコキシシラン(例えばオルガノトリアルコキシシラン)の含量を変えることができる(例えば、テトラアルコキシシラン1モル当たり約0.03～約1.0モル、あるいはさらに好ましくは、テトラアルコキシシラン1モル当たり約0.2～約0.5モル)。加水分解のために使用する水の量を変えることができる(例えば、シラン1モル当たり1.10～1.35モル)。シランと水とエタノールとの混合物を均一溶液の形態にて攪拌し、アルゴン流れの下で加熱環流する。予備重合してポリオルガノアルコキシシロキサン(POS)(例えばポリアルキルアルコキシシロキサン)を形成するに足る時間にわたって環流した後、溶媒と副生物(主としてエタノール)を反応混合物から留去する。その後、残留物を高温(例えば120～140℃)にてアルゴン雰囲気下で所定時間(例えば1.5～16時間)加熱する。残留物を減圧下(例えば $10^{-2}$ ～ $10^{-3}$ トル)にてこの温度でさらに1～3時間加熱して、揮発性の化学種を除去する。

## 【0054】

第2の工程においては、水とエタノールを含有する溶液中にPOSを55℃で攪拌することにより懸濁して微細ビーズにする。溶液中におけるエタノールの容積パーセントを10%から20%に変える。トリトンX-100やトリトンX-45等のノニオン界面活性剤を懸濁液中に懸濁剤として加える。これとは別に、トリトンX-45と低レベルのドデシル硫酸ナトリウム(SDS)もしくはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンラウリル硫酸塩(TDS)との混合物を懸濁液中に懸濁剤として加える。界面活性剤(例えばアルキルフェノキシポリエトキシエタノール)は、POSビーズと水性相との間の疎水性/親水性界面のほうに配向してPOSビーズを安定化させることができると考えられる。界面活性剤はさらに、親水性基によって、ゲル化工程時にPOSビーズの表面上の水と塩基触媒の濃度を増大させると考えられ、これにより表面から中心へのPOSビーズのゲル化が誘発される。POSビーズの表面構造を調整するための界面活性剤を使用することにより、ゲル化プロセスの全体にわたってPOSビーズの形状が安定化され、また不規則な形状(例えば“貝殻形”)と不均一なモルホロジーを有する粒子の形成が最小限に抑えられるか又は抑制される。

## 【0055】

10

20

30

40

50

POS単独の代わりに、POSとトルエンを含有する溶液を水性相中に懸濁することもできる。トルエンは水性相に対して不溶性であり、ゲル化工程時にPOSビーズ中に残存し、細孔形成剤として機能する。POS/トルエン溶液中のトルエンの相対量を調節することによって、最終的に得られるハイブリッドシリカの細孔容積をより正確に制御することができる。これにより、大きな細孔容積(例えば $0.8 \sim 1.2\text{cm}^3/\text{g}$ )を有するハイブリッドシリカ粒子の製造が可能となる。

#### 【0056】

55 にて攪拌のPOS懸濁液中に塩基性触媒(例えば水酸化アンモニウム)を加えることによってゲル化工程が開始される。次いで、反応混合物を同温度で攪拌して反応を完全に進行させる。水酸化アンモニウムが好ましいのは、水酸化ナトリウム等の塩基は望ましくないカチオンの発生源となるからであり、また水酸化アンモニウムは洗浄工程において除去するのがより簡単だからである。このようにして得られるハイブリッドシリカを濾過し、アンモニウムイオンを含有しない水とメタノールで洗浄し、次いで乾燥した。

#### 【0057】

1つの実施態様においては、作製したままのハイブリッド物質の細孔構造を水熱処理によって変性する。水熱処理は細孔の直径だけでなく細孔の開口も大きくする〔窒素( $N_2$ )吸着分析により確認〕。水熱処理は、作製したままのハイブリッド物質と有機塩基の水溶液とを含有するスラリーを調製し、このスラリーをオートクレーブ中に高温(例えば143~168)で6~28時間加熱することによって行う。スラリーのpHは、濃酢酸を使用して8.0~10.7の範囲に調節することができる。スラリーの濃度は、塩基溶液の5~10ml当たりハイブリッド物質1gという範囲である。このようにして処理したハイブリッド物質を濾過し、濾液のpHが7に達するまで水とアセトンで洗浄し、減圧にて100℃で16時間乾燥する。こうして得られるハイブリッド物質は、100~300nmの範囲の平均細孔直径を示す。水熱処理したハイブリッド物質の表面は、本発明に記載の水熱処理によって変性されていないハイブリッド物質の表面の場合と類似の仕方で変性することができる。

#### 【0058】

水熱処理したハイブリッドシリカの表面は有機基を含有し、これらの有機基は、粒子の有機基に対して反応性の試剤と反応させることによって誘導体化することができる。例えば、粒子上のビニル基と種々のオレフィン反応性試剤〔例えば、臭素( $Br_2$ )、水素( $H_2$ )、フリーラジカル、生長しつつあるポリマーラジカル中心、及びジエンなど〕とを反応させることができる。他の例においては、粒子上のヒドロキシル基と種々のアルコール反応性試剤(例えば、イソシアネート、カルボン酸、カルボン酸塩化物、及び後述のような反応性オルガノシラン)とを反応させることができる。このタイプの反応は文献にてよく知られている(例えば、March, J. "Advanced Organic Chemistry" 第3版, Wiley, New York, 1985; Odian, G. "The Principles of Polymerization" 第2版, Wiley, New York, 1981; を参照、これらの文献の内容を参照により本明細書に含める)。

#### 【0059】

水熱処理したハイブリッドシリカの表面はさらにシラノール基を含有し、これらのシラノール基は、反応性のオルガノシランと反応させることによって誘導体化することができる。ハイブリッドシリカの表面誘導体化は、標準的な方法に従って(例えば、有機溶媒中に環流条件で、オクタデシルトリクロロシラン又はオクタデシルジメチルクロロシランと反応させることによって)行う。この反応に対しては、一般にはトルエン等の有機溶媒が使用される。反応を触媒するよう、ピリジンやイミダゾール等の有機塩基を反応混合物に加える。次いでこの反応の生成物を水、トルエン、及びアセトンで洗浄し、減圧下にて80~100℃で16時間乾燥する。得られるハイブリッドシリカと短鎖のシラン(例えばトリメチルクロロシラン)とを上記した類似の方法を使用することによって反応させて、残留しているシラノール基を末端キャップすることができる。

#### 【0060】

さらに一般的には、ハイブリッドシリカ粒子の表面は、表面修飾剤〔例えば $Z_a(R')_bSi-R$ (式中、Zは、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、ジアルキルアミノ(例えばジメチルアミノ)、

10

20

30

40

50

又はトリフルオロメタンスルホネートであり； $a$ と $b$ はそれぞれ、 $a + b = 3$ という条件にて0～3の整数であり； $R'$ は、 $C_1-C_6$ の直鎖アルキル基、環状アルキル基、もしくは分岐鎖アルキル基であり； $R$ は官能化基である)]を使用して、そしてポリマーで被覆することによって表面修飾することができる。 $R'$ は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、又はシクロヘキシルであってよく、好ましい $R'$ はメチルである。

#### 【0061】

官能化基 $R$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シアノ基、アミノ基、ジオール基、ニトロ基、カチオン交換基、アニオン交換基、又は組み込まれた極性官能価を有するアルキル基もしくはアリール基を含んでよい。適切な $R$ 官能化基の例としては、 $C_1-C_{20}$ を含めた $C_1-C_{30}$ 〔例えばオクチル( $C_8$ )、オクタデシル( $C_{18}$ )、及びトリアコンチル( $C_{30}$ )〕；アルカリール(例えば $C_1-C_4$ -フェニル)；シアノアルキル基(例えばシアノプロピル)；ジオール基(例えばプロピルジオール)；アミノ基(例えばアミノプロピル)；及び組み込まれた極性官能価〔例えば、米国特許第5,374,755号(該特許の開示内容を参照により本明細書に含める)に開示されているような、及び前記したようなカルバメート官能価〕を有するアルキル基もしくはアリール基〕；などがある。好ましい実施態様においては、表面修飾剤は、オクチルトリクロロシランやオクタデシルトリクロロシラン等のオルガノトリハロシランであってよい。他の好ましい実施態様においては、表面修飾剤は、オクチルジメチルクロロシランやオクタデシルジメチルクロロシラン等のハロポリオルガノシランであってよい。 $R$ は、オクチル又はオクタデシルであるのが有利である。

10

20

30

40

#### 【0062】

ポリマーコーティングは文献にて公知であり、一般には、支持体へのポリマー層の化学結合を起こすことなく、表面上に物理吸着したモノマーの重合もしくは重縮合によって(タイプI)、支持体へのポリマー層の化学結合を起こして、表面上に物理吸着したモノマーの重合もしくは重縮合によって(タイプII)、物理吸着したプレポリマーの支持体への固定化によって(タイプIII)、及び予備合成されたポリマーの支持体表面への化学吸着によって(タイプIV)供給することができる〔例えば、Hanson et al., J.Chromat.A656(1993)369-380を参照(該文献の内容を参照により本明細書に含める)〕。前述したように、ポリマーによるハイブリッド物質の被覆は、本発明において記載の種々の表面修飾と組み合わせて行うことができる。

#### 【0063】

本発明の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子は、分離科学において幅広い最終用途〔例えば、クロマトグラフィーカラム(このようなカラムは、アルカリ性移動相に対する安定性が向上していて、塩基性検体に対するピークテーリングが減少している)用の充填物質、薄層クロマトグラフィー(TLC)プレート、濾過膜、マイクロタイタープレート、スカベンジャー樹脂、固相有機合成用担体、及びクロマトグラフィーを促進する細孔形状の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を含む固定相を有する類似物〕を有する。固定相は、個々の装置の要件に従って、充填、コーティング、又は含浸等によって導入することができる。特に好ましい実施態様においては、クロマトグラフィー装置は、HPLCにおいて広く使用されているような充填クロマトグラフィーカラムである。

#### [実施例]

多孔質有機・無機ハイブリッド粒子の製造とそれらの使用について記載した実施例を以下に挙げて本発明をさらに説明するが、本発明がこれらの実施例によって限定されることはない。

#### 【0064】

##### (実施例1)

フラスコ中にて、オルガノアルコキシシラン及びテトラエトキシシラン(どちらもペンシリバニア州タリータウン(Tullytown, PA)のゲレスト社(Gelest Inc.)から入手)を、エタノール(HPLCグレード、ニュージャージー州フィリップスバーグ(Philippinesburgh, NJ)のJ.T.ベーカー)及び0.1N塩酸(ウィスコンシン州ミルウォーキー(Milwaukee, WI)の

50

アルドリッヂケミカル)と混合する。得られる溶液を攪拌し、アルゴンもしくは窒素の雰囲気にて16時間環流する。エタノールとメタノール(該当する場合)を常圧蒸留によってフラスコから除去する。残留しているアルコールと揮発性化学種を、不活性ガスの充分な気流下にて115~140℃で1~2時間加熱することによって、あるいは減圧にて125℃で1~2時間加熱することによって除去する。こうして得られるポリオルガノアルコキシロキサンは無色の粘性液体である。テトラエトキシシランとの共重合において使用されるオルガノトリアルコキシシランの生成物番号と個々の化学式を表1に示す。これらの生成物を製造するために使用した開始物質の具体量を、表2に示す。

【0065】

【表1】

表1

生成物	オルガノアルコキシシランの化学式	有機基の名称
1a,b,c	CH <sub>3</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	メチル
1d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	エチル
1e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	フェニル
1f,g,h,i,j	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	エタンブリッジ
1k,l	H <sub>2</sub> C=CHSi(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ビニル
1m,n,o	H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Si(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	メタクリルオキシプロピル
1p,q	H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Si(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	スチリルエチル

【0066】

【表2】

10

20

表2

生成物	モル比: オルガノシラン/ TEOS	オルガノトリアル コキシシラン (g)	TEOS (g)	0.1N HCl (g)	エタノール (ml)
1a	0.20	137	802	109	400
1b	0.35	249	832	116	300
1c	0.50	534	1248	203	450
1d	0.25	116	503	65	300
1e	0.25	113	392	53	300
1f	0.037	19	297	37	218
1g	0.125	59	278	39	218
1h	0.25	106	250	40	218
1i	0.50	177	208	43	218
1j	1.0	266	156	46	218
1k	0.25	160	875	119	253
1l	0.50	799	1750	297	736
1m	0.10	179	1500	178	463
1n	0.125	373	2500	304	788
1o	0.25	671	2250	304	788
1p	0.033	15	355	42	99
1q	0.10	20	156	19	47

## 【0067】

(実施例2)

界面活性剤(トリトンX-45又はトリトンX-100、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂケミカル)、エタノール(無水、ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.Baker)、及び脱イオン水の混合物を55℃で0.5時間加熱し、白色液体を得た。激しく攪拌しながら、ポリオルガノアルコキシロキサン(表2から選択)をトルエン(HPLCグレード、ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.Baker)中に溶解して得た溶液をエタノール/水/トリトン混合物中に加え、水性相中に乳化した。次いで、このエマルジョン中に30%NH<sub>4</sub>OH(ニュージャージー州ブリッジポートのVWR)を加えて、エマルジョンビーズをゲル化した。溶液中に浮遊状態のゲル化生成物をフラスコに移し、55℃で16時間攪拌した。こうして得られた球状の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を0.5μmの濾紙上に集め、水とメタノール(HPLCグレード、ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.Baker)で順次洗浄した。次いで生成物を、真空オーブン中にて80℃で一晩乾燥した。これらの生成物を作製するのに使用される出発物質の具体的な量が表3に記載してある。生成物の<sup>13</sup>C及び<sup>29</sup>Si CPM AS NMRスペクトルは、有機基の構造及び有機・無機ユニットの比に関して帰属される生成物と矛盾しない。生成物2q、2r、及び2sに関しては、メタクリルオキシプロピルエステル基の約30%が、対応する3-ヒドロキシプロピル有機ユニットとメタクリル酸とに加水分解することが観察された。メタクリル酸は洗浄工程において除去した。

## 【0068】

(実施例3)

トリトンX-45とドデシル硫酸ナトリウム(SDS)(ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.Baker)もしくはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンラウリル硫酸塩(TDS)(ウィ

10

20

30

40

50

スコンシン州ミルウォーキーのフルカケミカル(Fluka Chemical)との混合物を使用し、ビス(トリエトキシシリル)エタン/TEOSのモル比が0.5と1.0(それぞれ、表2の生成物1iと1j)のポリオルガノアルコキシシロキサンから球状の多孔質有機・無機ハイブリッド粒子を作製した。手順は、エマルジョンを乳化反応器から攪拌状態の反応フラスコに移した後に30%NH<sub>4</sub>OHを加えたこと以外は、実施例2において記載したのと同じであった。トリトンX-45/SDS又はトリトンX-45/TDSのモル比は1.2/1.0であった。これらの生成物(2l、2m、2n)を作製するのに使用される試薬の具体的な量が表3に記載してある。

【0069】

【表3-1】

表3

10

20

30

40

生成物	ポリオルガノアルコキシラン供給原料	生成物における オルガノシロキサン/SiO <sub>2</sub> のモル比	ポリオルガノアルコキシラン (g)	トルエン (ml)
2a	1a	0.20	240	0
2b	1c	0.50	240	0
2c	1a	0.20	249	30
2d	1b	0.35	249	30
2e	1c	0.50	249	30
2f	1c	0.50	249	60
2g	1d	0.25	240	0
2h	1e	0.25	240	0
2i	1f	0.037	58	7.0
2j	1g	0.125	500	70
2k	1h	0.25	580	70
2l	1i	0.50	58	7.0
2m	1i	0.50	58	7.0
2n	1j	1.0	58	7.0
2o	1k	0.25	436	53
2p	1l	0.50	479	58
2q	1m	0.10	479	58
2r	1n	0.125	53	6.5
2s	1o	0.25	53	6.5
2t	1p	0.033	202	25
2u	1q	0.10	53	6.6

【0070】

【表3-2】

表3(続き)

生成物	エタノール (ml)	水 (ml)	界面活性剤 の種類	界面活性剤 (g)	水酸化アンモニウム (ml)
2a	240	960	X-100	20	150
2b	240	960	X-100	20	150
2c	285	1200	X-45	24	190
2d	285	1200	X-45	24	190
2e	285	1200	X-45	24	190
2f	285	1200	X-45	24	190
2g	240	960	X-100	20	150
2h	240	960	X-100	20	150
2i	66	280	X-45	5.6	44
2j	660	2800	X-45	56	440
2k	660	2800	X-45	56	440
2l	66	280	X-45/SDS	5.6	44
2m	66	280	X-45/TDS	5.6	44
2n	66	280	X-45/SDS	5.6	44
2o	482	2100	X-45	42	362
2p	530	2310	X-45	46	398
2q	530	2310	X-45	46	398
2r	59	257	X-45	5.2	44
2s	59	257	X-45	5.2	44
2t	223	973	X-45	19.5	168
2u	59	257	X-45	5.1	44

10

20

30

40

## 【0071】

## (実施例4)

実施例2の球状多孔質有機・無機ハイブリッド粒子とトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂケミカル)を水中にて混合してスラリーを得た。必要に応じて、濃酢酸を加えることによってスラリーのpHを8~10.7に調整した。こうして得られたスラリーをステンレス鋼製のオートクレーブ中に封入し、140~165℃で20時間加熱した。オートクレーブを室温に冷却した後、生成物を濾過し、水とメタノール(HPLCグレード、ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.ベーカー)を使用して繰り返し洗浄し、減圧にて80℃で16時間乾燥した。これらの生成物を得るのに使用される特定の水熱条件(TRIS溶液のml/ハイブリッドシリカ粒子のグラム、初期TRIS溶液の濃度とpH、反応温度)が表4に記載されている。これら物質の比表面積(SSA)、比細孔容積(SPV)、及び平均細孔直径(APD)は多点窒素吸着分析によって測定され、これらのデータが表5に記載されている。比表面積はBET法を使用して算出し、比細孔容積は $P/P_0 > 0.99$ に対して測定した一点値であり、平均細孔直径はBJH法を使用して等温線の脱着レッグ(desorption leg)から算出した。我々はさらに、ミクロ細孔表面積(MPA)(34nm以下の直径を有する細孔の表面積であると我々は定義する)を、BJH法を使用して等温線の吸着レッグから測定した。

## 【0072】

水熱処理時におけるエステル結合の加水分解によって、メタクリルオキシプロピルハイブ

50

リッド物質(例えば、3q、3r、3s)を3-ヒドロキシプロピルハイブリッド物質に転化させた。エステル基のアルコール基への転化は、処理前と処理後との炭素%の減少により観察された。水熱処理した粒子の<sup>13</sup>C CPMAS NMRスペクトルは3-ヒドロキシプロピル基だけを検出するが、粒子のFTIRスペクトルはカルボニル含有基が存在すること(1695cm<sup>-1</sup>での弱いバンドによって示される)を示す。これらの粒子の細孔構造を修飾するためにはより高濃度のTRIS溶液が必要とされた。なぜなら、塩基の一部がメタクリル酸塩として封鎖されたからである。水熱処理後のメタクリルオキシプロピル粒子の組成を3-ヒドロキシプロピルに再び標識化した。水熱処理後の組成は全て、CHN%、FTIR分光分析法、<sup>13</sup>C NMR分光分析法、及びSi CPMAS NMR分光分析法を使用して確認した。

【0073】

10

【表4-1】

表4

生成物	前駆体	ハイブリッド物質の熱水処理前の組成
3a	2a	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>
3b	2b	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>
3c	2c	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>
3d	2d	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.35</sub>
3e	2e	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3f1	2f1	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3f2	2f2	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3f3	2f3	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3g	2g	SiO <sub>2</sub> /(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>
3i	2i	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.037</sub>
3j	2j	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.125</sub>
3k	2k	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.25</sub>
3l	2l	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>
3m	2m	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>
3n	2n	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>1.0</sub>
3o	2o	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>
3p1	2p	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3p2	2p	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>
3q	2q	SiO <sub>2</sub> /[H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub>
3r	2r	SiO <sub>2</sub> /[H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.125</sub>
3t	2t	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.033</sub>
3u	2u	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.10</sub>

20

30

40

【0074】

【表4-2】

表 4(続き)

生成物	TRIS の条件			
	量(ml/g)	濃度(モル濃度)	pH	温度(℃)
3a	10	0.10	8.0	143
3b	10	0.10	8.1	143
3c	10	0.10	8.4	155
3d	10	0.10	8.0	143
3e	10	0.10	8.3	143
3f1	10	0.10	8.3	143
3f2	10	0.10	8.75	148
3f3	10	0.10	9.0	163
3g	10	0.10	8.3	143
3i	5	0.10	10.2	165
3j	5	0.10	10.0	165
3k	5	0.30	10.0	165
3l	5	0.30	10.2	165
3m	5	0.30	10.2	165
3n	5	0.30	10.2	165
3o	5	0.10	8.5	155
3p1	5	0.10	8.5	155
3p2	5	0.10	10.2	155
3q	5	0.75	10.7	155
3r	5	0.75	10.7	155
3t	5	0.10	9.6	155
3u	5	0.75	10.7	155

【 0 0 7 5 】

【表 5】

表5

生成物	ハイブリッド物質の熱水処理後の組成	N <sub>2</sub> 吸着データ			
		SSA (m <sup>2</sup> /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MPA (m <sup>2</sup> /g)
3a	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	130	0.41	103	72
3b	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	151	0.71	159	14
3c	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	135	0.67	173	15
3d	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.35</sub>	160	0.72	139	14
3e	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	225	0.90	123	21
3f1	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	188	0.70	125	15
3f2	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	155	0.69	148	15
3f3	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	125	0.62	168	13
3g	SiO <sub>2</sub> /(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	267	0.94	139	53
3i	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.037</sub>	162	0.52	122	28
3j	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.125</sub>	127	0.81	238	31
3k	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.25</sub>	162	0.52	122	28
3l	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	122	0.48	133	23
3m	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	155	0.45	101	34
3n	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>1.0</sub>	150	0.45	107	32
3o	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	143	0.73	194	26
3p1	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	219	0.65	141	101
3p2	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	165	0.54	155	94
3q	SiO <sub>2</sub> /[HOC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub>	324	1.04	113	23
3r	SiO <sub>2</sub> /[HOC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.125</sub>	353	0.76	79	50
3t	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.033</sub>	153	0.62	153	31
3u	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.10</sub>	193	0.55	102	58

## 【0076】

(実施例5)

実施例4に従って製造したハイブリッドシリカ粒子を、粒子のサイズによって、~3μmフラクション、~5μmフラクション、及び~7μmフラクションに分けた。次いで粒子を、1モル濃度の塩酸溶液(アルドリッヂケミカル)中に98℃で20時間分散した。酸処理が完了した後、粒子を水で洗浄して中性pHにし、次いでアセトン(HPLCグレード、ニュージャージー州フィリップスバーグのJ.T.ベーカー)で洗浄した。次いで粒子を、減圧にて80℃で16時間乾燥した。

## 【0077】

(実施例6)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。20gの5μmビニルハイブリッド粒子を80mmODの時計皿に加え、90×170mm(H×OD)の結晶皿中に置いた。5mlの発煙臭素(アルドリッヂケミカル)を時計皿の外径の周囲に加え、結晶皿に、100×190mm(H×OD)の逆型結晶皿で蓋をした。臭素化反応は周囲温度で18時間行った。引き続き過剰な臭素を除去し、当該物質を、塩化メチレン(HPLCグレード、J.T.ベーカー)、水、そして再び塩化メチレンで充分に洗浄した。次いで、臭素化された

10

20

30

40

50

粒子を減圧にて80<sup>0</sup>で16時間乾燥した。18.6%の臭素が導入されたことが燃焼-滴定分析(テネシー州ノックスビルのガルブレイス・ラボラトリーズ)によって測定され、ビニル基の20%がジプロモメタン類縁体に転化された(<sup>13</sup>C CPMAS NMRスペクトル分光分析法により測定)。

### 【0078】

#### (実施例7)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。500mlの三つ口丸底フラスコ中にて、50gの5μmビニルハイブリッド粒子を、15.0gのp-トルエンスルホンヒドラジド(アルドリッヂケミカル)、14.3gのトリプロピルアミン(アルドリッヂケミカル)、及び300mlのo-キシレン(アルドリッヂケミカル)と混合した。反応混合物を140<sup>0</sup>で6時間加熱した後、室温(30<sup>0</sup>)に冷却した。フラスコに再び同量のp-トルエンスルホンヒドラジドとトリプロピルアミンを仕込み、反応混合物を再び140<sup>0</sup>でさらに16時間加熱した。次いで粒子を、トルエン、アセトン、アセトン/水(50/50,v/v)、及びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を減圧にて80<sup>0</sup>で16時間乾燥した。乾燥粒子を、上記のようにさらに7回連続して反応させて、未反応ビニル基と水素化ビニル基(すなわちエチル)の1/20比を得た。ビニルの含量は、それぞれの連続的な反応と共に減少していくことがわかった(<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析法により測定)。

### 【0079】

#### (実施例8)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。125mlのメタノール/水(50/50,v/v)溶液中にて、10gの5μmビニルハイブリッド粒子と62gの4,4'-アゾビス(4-シアノ吉草酸)(アルドリッヂケミカル)とを混合した。アルゴンガスを1時間バーリングすることによって懸濁液から酸素を除去し、その後、懸濁液上をアルゴン雰囲気で保持した。懸濁液を70<sup>0</sup>で20時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を濾過器に移し、トルエン、アセトン/水(50/50,v/v)、及びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を減圧にて80<sup>0</sup>で16時間乾燥した。骨格構造のビニル基への有機共有結合による4-シアノ吉草酸のカップリングが、粒子の炭素含量が18%増大することで確実に果たされ、0.18meq/gのイオン交換能力はカルボキシル基によるものであることがわかった。

### 【0080】

#### (実施例9)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。125mlのメタノール/水(50/50,v/v)溶液中にて、10gの5μmビニルハイブリッド粒子と62gの2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニアミジン)ジヒドロクロライド(アルドリッヂケミカル)とを混合した。アルゴンガスを1時間バーリングすることによって懸濁液から酸素を除去し、その後、懸濁液上をアルゴン雰囲気で保持した。懸濁液を50<sup>0</sup>で20時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を濾過器に移し、トルエン、アセトン/水(50/50,v/v)、及びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を減圧にて80<sup>0</sup>で16時間乾燥した。骨格構造のビニル基への有機共有結合による(2-メチルプロピオニアミジン)塩酸塩のカップリングが、粒子の炭素含量が10%増大することで確実に果たされ、0.15meq/gのイオン交換能力はアミジン塩酸塩基によるものであることがわかった。さらに、粒子の<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析は、2-メチルプロピオニアミジン基に帰属される共鳴を示した。

### 【0081】

#### (実施例10)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。20mlのトルエン(J.T.ベーカー)中にて、2gの7μmビニルハイブリッド粒子と2.1gのN-オクタデシルアクリルアミド(アルドリッヂケミカル)とを混合した。アルゴンガスを1時間バーリングすることによって懸濁液から酸素を除去し、その後、懸濁液上をア

10

20

30

40

50

ルゴン雰囲気で保持した。アルゴン雰囲気を保持しながら、0.4gのVAZ088を反応混合物に加え、反応混合物を70℃で17時間加熱した。フラスコを室温に冷却し、粒子を濾過器に移した。濾過した粒子を、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトン/水(50/50, v/v)、及びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を減圧にて80℃で16時間乾燥した。オクタデシルアクリルアミド基と骨格構造のビニル基との有機共有結合によるラジカル開始カップリングが、粒子の炭素含量が29%増大する(これは $1.02 \mu\text{モル}/\text{m}^2$ との表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析とFTIR分光分析は、ビニル基へのオクタデシルアクリルアミド付加と矛盾しない共鳴を示した。

## 【0082】

10

## (実施例11)

ビニルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3p1)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。25mlのトルエン(J.T.ベーカー)中にて、3gの7μmビニルハイブリッド粒子と0.9gのジシクロペントジエン(アルドリッヂケミカル)とを混合した。この懸濁液を16時間加熱還流(111℃)してから、室温に冷却した。粒子を濾過器に移し、トルエンとアセトン(どちらもHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を減圧にて80℃で16時間乾燥した。シクロペントジエンとビニル基との有機共有結合によるディールス・アルダー付加環化が、粒子の炭素含量が14%増大する(これは $1.36 \mu\text{モル}/\text{m}^2$ との表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析とFTIR分光分析は、ジエン付加と矛盾しない共鳴を示した。

## 【0083】

20

## (実施例12)

プロパノールハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3q)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。乾燥した3gの6μmプロパノールハイブリッド粒子と4.9gのオクチルイソシアネート(アルドリッヂケミカル)を、アルゴン雰囲気下にて75mlの乾燥トルエン(J.T.ベーカー)と混合した。得られた懸濁液を4時間加熱還流(111℃)してから60℃に冷却した。粒子を濾過器に移し、80℃に加熱したトルエンで、次いで室温のアセトン(どちらもHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を、減圧にて80℃で16時間乾燥した。オクチルイソシアネート分子とハイブリッド粒子のヒドロキシル基とを反応させてカルバメート基を形成させ、これによりオクチル鎖を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が94%増大する(これは0-プロピルシリルN-オクチルカルバメート基の $1.59 \mu\text{モル}/\text{m}^2$ の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析は付加生成物と矛盾しない共鳴を示し、このときプロパノール基の40%がカルバメート基に転化され、残りのプロパノール基は未反応のままであった。

30

## 【0084】

40

## (実施例13)

乾燥した3gの6μmプロパノールハイブリッド粒子(実施例12に記載)と6.7gのドデシルイソシアネート(アルドリッヂケミカル)を75mlの乾燥トルエン(J.T.ベーカー)と混合し、実施例12に記載の手順と同様に反応させた。ドデシルイソシアネート分子をハイブリッド粒子のヒドロキシル基に付加させてカルバメート基を形成させ、これによりドデシル鎖を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、反応手順及び粒子の炭素含量が119%増大する(これは0-プロピルシリルN-ドデシルカルバメート基の $1.41 \mu\text{モル}/\text{m}^2$ の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析は付加生成物と矛盾しない共鳴を示し、このときプロパノール基の40%がカルバメート基に転化され、残りのプロパノール基は未反応のままであった。

## 【0085】

50

## (実施例14)

プロパノールハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3q)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。乾燥した3gの6μmプロパノールハイブリッド粒子、0.47gのp-トルエン

スルホン酸(アルドリッヂケミカル)、及び10.0gのラウリン酸(ミズーリ州セントルイスのシグマケミカル)を、アルゴン雰囲気下にて100mlの乾燥キシレン(J.T.ベーカー)と混合した。得られた懸濁液を16時間加熱還流(145 °C)してから30 °Cに冷却した。粒子を濾過器に移し、トルエン、アセトン、アセトン/水(50/50,v/v)、及び再びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を、減圧にて80 °Cで16時間乾燥した。ラウリン酸分子とハイブリッド粒子のヒドロキシリル基とを反応させてカルボン酸エステル結合を形成させ、これによりn-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>アルキル鎖を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、反応手順及び粒子の炭素含量が157%増大する(これはn-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>アルキル基の2.06 μモル/m<sup>2</sup>の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析はエステル生成物と矛盾しない共鳴を示し、このときプロパノール基の30%がエステル基に転化され、残りのプロパノール基は未反応のままであった。

10

## 【0086】

## (実施例15)

プロパノールハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3q)をサイズで分け、実施例5に従って酸洗浄した。乾燥した3gの6 μmプロパノールハイブリッド粒子と3.3mlの乾燥トリエチルアミン(アルドリッヂケミカル)をアルゴン雰囲気下にて150mlの乾燥ジクロロメタン(HPLCグレード、J.T.ベーカー)と混合し、5 °Cに冷却した。温度を5 °Cに保持しながら、1.95mlの塩化メタクリロイル(アルドリッヂケミカル)を懸濁液に滴下した。既知少量のトリエチルアミンと塩化メタクリロイルをさらに3回加えた(合計でトリエチルアミンが13.2ml及び塩化メタクリロイルが7.8ml)。懸濁液を室温に加温し、さらに16時間攪拌した。粒子を濾過器に移し、ジクロロメタン、アセトン、水、及び再びアセトン(いずれの溶媒もHPLCグレード、J.T.ベーカー)で充分に洗浄した。洗浄した粒子を、減圧にて80 °Cで16時間乾燥した。塩化メタクリロイル分子とハイブリッド粒子のヒドロキシリル基とを反応させてカルボン酸エステル結合を形成させ、これによりメタクリレートのビニル基を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が63%増大する(これはメタクリレート基の2.30 μモル/m<sup>2</sup>の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。さらに、粒子の<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析はエステル生成物と矛盾しない共鳴を示し、このときプロパノール基の60%がエステル基に転化され、残りのプロパノール基は未反応のままであった。

20

30

## 【0087】

## (実施例16)

0.5gの乾燥したスチリルエチルハイブリッド粒子(実施例5の生成物3t)を、実施例6に記載の手順に従って臭素化した。ビニル基の99%以上がジブロモエタン類縁体に転化した(<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析法により測定)。

40

## 【0088】

## (実施例17)

スチリルエチルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3u)を実施例5に従ってサイズで分けた。乾燥した0.5gの8 μmスチリルエチルハイブリッド粒子を、実施例6に記載の手順に従って臭素化した。ビニル基の99%以上がジブロモエタン類縁体に転化した(<sup>13</sup>C CPMAS NMR分光分析法により測定)。

50

## 【0089】

## (実施例18)

乾燥した2.0gのスチリルエチルハイブリッド粒子(実施例5の生成物3t)を20mlのトルエン(J.T.ベーカー)中に懸濁し、アルゴン雰囲気にて2時間還流して酸素を除去し、吸着した水を共沸蒸留によって除去した。乾燥アルゴンの雰囲気下で室温に冷却した後、0.6gの1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)(アルドリッヂケミカル)を加えた。得られた懸濁液を攪拌し、80 °Cで17時間加熱し、次いで100 °Cで2.5時間加熱した。冷却した後、粒子を濾過によって回収し、トルエン、ジクロロメタン、及びアセトンで充分に洗浄した。洗浄した粒子を、減圧にて80 °Cで16時間乾燥した。シクロヘキサンカルボニトリル分子

50

とハイブリッド粒子のビニル基とを反応させ、これにより試剤を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が23%増大する(これはシクロヘキサンカルボニトリル基の $1.09\mu\text{モル}/\text{m}^2$ の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。ビニル基の99%以上が重合した( $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析法により測定)。

#### 【0090】

##### (実施例19)

スチリルエチルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3u)を実施例5に従ってサイズで分けた。乾燥した2.0gの $8\mu\text{m}$ スチリルエチルハイブリッド粒子と0.9gの1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)とを実施例18に記載の方法に従って反応させた。シクロヘキサンカルボニトリル分子とハイブリッド粒子のビニル基とを反応させ、これにより試剤を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が9.7%増大する(これはシクロヘキサンカルボニトリル基の $1.07\mu\text{モル}/\text{m}^2$ の表面濃度に相当する)ことで確実に果たされた。ビニル基の99%以上が重合した( $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析法により測定)。

#### 【0091】

##### (実施例20)

25mlの丸底フラスコ中にて、乾燥した2.0gのスチリルエチルハイブリッド粒子(実施例5の生成物3t)を、0.29gの1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)(アルドリッヂケミカル)及び25mlのジクロロメタン(J.T.ベーカー)と混合した。ラジカル開始剤が溶解するまで懸濁液を攪拌した後、ロータリー・エバボレーションによって懸濁液からジクロロメタンを除去した。開始剤で被覆された粒子を、高真空中(0.1mmHg)で18時間乾燥した。類似の大きさのフラスコ中に10mlのスチレン(アルドリッヂケミカル)を加え、高真空にて脱気した。密閉された減圧系にて、スチレン蒸気を2つのフラスコ間で1.5時間平衡化させ、これによりスチリルエチルハイブリッド粒子に吸着させた。次いで、被覆されたスチリルエチルハイブリッド粒子をアルゴンに排出し、80°で20時間加熱した。冷却した後、粒子を濾過によって回収し、トルエン、ジクロロメタン、及びアセトンで充分に洗浄した。洗浄した粒子を、減圧にて80°で16時間乾燥した。ビニル基の99%以上が、吸着していたスチレンと共に重合した( $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析法により測定)。シクロヘキサンカルボニトリル分子及びスチレン分子とハイブリッド粒子のビニル基とを反応させ、これにより試剤を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が16.3%増大することで確実に果たされた。

#### 【0092】

##### (実施例21)

スチリルエチルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3u)を実施例5に従ってサイズで分けた。乾燥した2.0gの $8\mu\text{m}$ スチリルエチルハイブリッド粒子と0.25gの1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)とを実施例20に記載の方法に従って反応させた。ビニル基の99%以上が、吸着していたスチレンと共に重合した( $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析法により測定)。シクロヘキサンカルボニトリル分子及びスチレン分子とハイブリッド粒子のビニル基とを反応させ、これにより試剤を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が42%増大することで確実に果たされた。

#### 【0093】

##### (実施例22)

スチリルエチルハイブリッドシリカ粒子(実施例5の生成物3u)を実施例5に従ってサイズで分けた。ジビニルベンゼン(アルドリッヂケミカル)を吸着モノマーとして使用したこと以外は、2.0gの $8\mu\text{m}$ スチリルエチルハイブリッド粒子と0.20gの1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)とを実施例20に関して前記した方法に従って反応させた。ビニル基の99%以上が、吸着していたジビニルベンゼンと共に重合した( $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR分光分析法により測定)。シクロヘキサンカルボニトリル分子及びジビニルベンゼン分子とハイブリッド粒子のビニル基とを反応させ、これにより試剤を有機共有結合によって粒子の骨格構造に連結することが、粒子の炭素含量が37%増大することで確実に果たされた。

10

20

30

40

50

## 【0094】

(実施例23)

ハイブリッドシリカ粒子の表面を種々のクロロトリアルキルシランで下記のように変性した。10gのハイブリッドシリカを50mlのトルエン(J.T.ベーカー)中に混合して得た混合物に、粒子の表面積 $1\text{m}^2$ 当たり $1 \times 10^{-5}$ モルのシラン及び1.2当量(シラン1モル当たり)の塩基アクチベーター〔例えば、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(アルドリッヂケミカル)、イミダゾール(アルドリッヂケミカル)、又はピリジン(J.T.ベーカー)〕を加え、得られた混合物を2~4時間還流した。変性されたハイブリッドシリカ粒子を濾過し、水、トルエン、アセトン/水(1:1,v/v)、及びアセトン(いずれも溶媒もJ.T.ベーカー)で充分に洗浄し、減圧にて80℃で16時間乾燥した。トリアルキルシリル基の表面濃度( $\mu\text{モル}/\text{m}^2$ )は、表面修飾の前後における粒子の炭素%の差(元素分析により測定)によって求めた。

## 【0095】

二次的な表面修飾又は末端キャップ反応は、第2のシランとクロロトリメチルシラン(アルドリッヂケミカル)を使用して、試剤の量及び反応条件に関する上記の手順に従って行った。表6は、未変性ハイブリッド粒子の組成、第1のシランの化学式、第2の又は末端キャップ用シランの化学式、第1シラン結合相の表面濃度、及び選定された最終的な変性粒子に対する全炭素%を示している。シラン類とそれらの供給源は下記の通りであった：クロロジメチルオクタデシルシランとクロロトリメチルシラン(どちらもアルドリッヂケミカルから入手)；3-(クロロジメチルシリル)プロピルN-オクタデシルカルバメート、3-(クロロジメチルシリル)プロピルN-ドデシルカルバメート、及び3-(クロロジメチルシリル)プロピルN-ベンジルカルバメート(いずれも、Neue,Niederlander,及びPetersonによる米国特許第5,374,755号に記載のように製造)；[3-(ペンタフルオロフェニル)-プロピル]ジメチルクロロシラン、オクチルジイソプロピルクロロシラン、及びトリアコンチルジメチルクロロシラン(いずれもゲレスト社から入手)。

## 【0096】

【表6-1】

表 6

生成物	修飾前のハイブリッド物質の組成	第 1 のシランの化学式
24a	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24b	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.35</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24c	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24d	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24e	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> NHC(O)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24f	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHC(O)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24g	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NHC(O)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24h	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> )NHC(O)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24i	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24j	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> Si[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> Cl
24k	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>29</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24l	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.25</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHC(O)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl
24m	SiO <sub>2</sub> /[HOC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> Si[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> Cl
24n	SiO <sub>2</sub> /[RSiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub> (式中、R=60%HOC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> と 40%CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NHC(O)OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> )	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
24o	SiO <sub>2</sub> /[RSiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub> (式中、R=60%HOC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> と 40%CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHC(O)OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> )	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

【 0 0 9 7 】

【 表 6 - 2 】

10

20

30

表6(続き)

生成物	第2のシランの化学式	表面濃度 ( $\mu$ モル/m <sup>2</sup> )	最終的な修飾粒子 の炭素%
24a	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.73	11.06
24b	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.50	14.80
24c	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.18	15.02
24d	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.23	17.21
24e	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.80	14.84
24f	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.34	14.74
24g	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.42	13.46
24h	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.49	13.02
24i	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.27	11.66
24j	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.23	10.76
24k	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.94	18.48
24l	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.55	15.28
24m	----	1.74	13.89
24n	----	2.44	12.95
24o	----	3.10	14.50

10

20

30

40

50

## 【0098】

## (実施例24)

ハイブリッドシリカ粒子の表面に対し、種々のジアルキルジクロロシラン、アルキルトリクロロシラン、及びアルキルトリアルコキシシランを使用して下記のように変性を施した。10gのハイブリッドシリカを50mlのトルエン(J.T.ベーカー)中に混合した得た混合物に、粒子表面1m<sup>2</sup>当たり $1 \times 10^{-5}$ モルのシランと1.2当量(シラン1モル当たり)の塩基アクチベーター〔たとえば、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(アルドリッヂケミカル)、イミダゾール(アルドリッヂケミカル)、又はピリジン(J.T.ベーカー)〕を加え、本混合物を2~4時間還流した。変性ハイブリッドシリカ粒子を濾過し、トルエン、アセトン/水(1:1,v/v)、及びアセトン(いずれの溶媒もJ.T.ベーカーから入手)で逐次洗浄した。洗浄した粒子を、アセトン/0.12M酢酸アンモニウム(4.5:1,v/v)溶液中にて60℃で2.0~3.0時間加熱した。引き続き粒子を冷却し、濾過し、アセトン/水(1:1,v/v)とアセトンで逐次洗浄し、次いで減圧にて80℃で16時間乾燥した。ジアルキルシリル基とアルキルシリル基の表面濃度( $\mu$ モル/m<sup>2</sup>)は、表面修飾の前後における粒子の炭素%の差(元素分析により測定)によって求めた。

## 【0099】

二次的な表面修飾又は末端キャップ反応は、第2のシラン〔クロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(いずれもアルドリッヂケミカルから入手)を含む〕を使用して、試剤の量と反応条件に関する上記の手順に従って行った。表7は、未変性ハイブリッド粒子の組成、第1のシランの化学式、第2の又は末端キャップ用シランの化学式、第1シラン結合相の表面濃度、及び選定された最終的な変性粒子に対する全炭素%を示している。シラン類とそれらの供給源は下記の通りであった：

オクタデシルトリクロロシラン(アルドリッヂケミカル)；オクタデシルメチルジクロロシラン、(3-フェニルプロピル)トリクロロシラン、(3-フェニルプロピル)メチルジクロロシラン、(4-フェニルブチル)メチルジクロロシラン、フェネチルトリクロロシラン、[3-(ペンタフルオロフェニル)プロピル]トリクロロシラン、トリアコンチルトリクロロシラン(いずれもニューヨーク州スコシアのサイラー・ラボラトリーズ(Silar Laboratories)か

ら入手) ; (2-フェニルプロピル)メチルジクロロシラン(ゲレスト社) ; 1H,1H,2H,2H-ペルフルオロオクチルトリエトキシシラン(ニュージャージー州ピスカタウェイのサイベント(Sivento)) ; フェニルトリクロロシラン、3-シアノプロピルトリクロロシラン(ニュージャージー州ピスカタウェイのハルス(Huls))。

【0100】

【表7-1】

表7

生成物	変性前のハイブリッド物質の組成	第1のシランの化学式
25a	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25b	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25c	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25d	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25e	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25f	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_4\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$
25g	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{29}\text{SiCl}_3$
25h	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25i	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25j	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25k	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{SiCl}_3$
25l	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$
25m	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{F}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$
25n	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{SiCl}_3$
25o	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{SiCl}_3$
25p	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{SiCl}_3$
25q	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_4\text{SiCl}_3$
25r	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SiCl}_3$
25s	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SiCl}_3$
25t	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{NC}(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$
25u	$\text{SiO}_2/[\text{C}_2\text{H}_4(\text{SiO}_{1.5})_2]_{0.25}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25v	$\text{SiO}_2/(\text{H}_2\text{C}=\text{CHSiO}_{1.5})_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25w	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO}_{1.5})_{0.5}$ (式中、 R=20%BrCH <sub>2</sub> CHBr 及び 80%H <sub>2</sub> C=CH)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25x	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO}_{1.5})_{0.5}$ (式中、 R=95%CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> 及び 5%H <sub>2</sub> C=CH)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25y	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO}_{1.5})_{0.5}$ (式中、 R=3.4%HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CN)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 及び 96.6%H <sub>2</sub> C=CH)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25z	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO}_{1.5})_{0.5}$ (式中、 R=3.4%HCl·H <sub>2</sub> N(HN=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 及び 96.6%H <sub>2</sub> C=CH)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25aa	$\text{SiO}_2/[\text{HOC}_3\text{H}_6\text{SiO}_{1.5}]_{0.10}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{29}\text{SiCl}_3$
25bb	$\text{SiO}_2/[\text{HOC}_3\text{H}_6\text{SiO}_{1.5}]_{0.10}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SiCl}_3$
25cc	$\text{SiO}_2/[\text{HOC}_3\text{H}_6\text{SiO}_{1.5}]_{0.10}$	$\text{C}_6\text{F}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$

【 0 1 0 1 】

【 表 7 - 2 】

10

20

30

40

50

表 7(続き)

生成物	第2のシランの化学式	表面濃度 ( $\mu$ モル/m <sup>2</sup> )	最終的な修飾粒子 の炭素%
25a	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.23	15.31
25b	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.31	12.25
25c	ClSi(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.31	12.39
25d	Cl(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.31	12.07
25e	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.11	11.76
25f	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.37	12.76
25g	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.30	19.84
25h	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.13	15.43
25i	ClSi(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.13	15.75
25j	Cl(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.13	15.33
25k	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.23	11.70
25l	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.46	9.90
25m	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.13	11.67
25n	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.42	12.02
25o	ClSi(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.35	12.09
25p	Cl(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.42	11.72
25q	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.20	12.57
25r	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.09	10.74
25s	Cl(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.09	10.88
25t	.....	2.31	.....
25u	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.62	15.74
25v	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.28	18.26
25w	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.73	14.31
25x	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.38	17.14
25y	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.86	18.29
25z	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.23	18.85
25aa	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.16	19.03
25bb	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.30	25.47
25cc	ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.92	13.01

10

20

30

40

## 【 0 1 0 2 】

## (実施例 25)

実施例23からの表面誘導体化ハイブリッドシリカの選択された例を使用して、表8に記載の、中性化合物と極性化合物と塩基性化合物との混合物を分離した。スラリー充填法を使用して、3.9×150mmクロマトグラフィーカラムを充填した。HPLCシステムは、アライアンス2690XE分離モデル、モデル996光ダイオードアレイ検出器、ミレニアム<sup>32</sup>v.2.15.01データ管理システム(いずれもマサチューセッツ州ミルフォードのウォーターズ・コーポレーションから入手)、及びカラムの温度を調節するためのNESLAB RTE-111循環水浴(ニューハンプシャー州ポーツマスのNESLABインスツルメンツ社)で構成された。移動相の条件は以

50

下の通りであった：20mMのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH7.0/メタノール(35:65,v/v)；流量：1.0mL/分；温度：23.4；検出254nm。

## 【0103】

【表8】

表8

	表6における生成物19b	表6における生成物19c	表6における生成物19d
アセナフテンのk	10.02	11.35	13.40
相対保持値(r)			
プロパノール/アセナフテン	0.157	0.149	0.139
ブチルパラベン/アセナフテン	0.226	0.216	0.223
ジプロピルフタレート/アセナフテン	0.411	0.405	0.403
ナフタレン/アセナフテン	0.437	0.436	0.437
アミトリップチリン/アセナフテン	1.483	1.525	1.395

## 【0104】

ハイブリッド物質をベースとする充填物質は、充分な保持値と、中性化合物、極性化合物、及び塩基性化合物の充分な分離能力をもたらすことがわかる。(相対保持値は、[検体のk]を[アセナフテンのk]で除して得られる値である。したがって、1未満の値はアセナフテンより小さい保持値を示し、1を超える値はアセナフテンより大きい保持値を示す。相対保持値は、HPLCの分野においてよく知られているパラメーターである。)

(実施例26)

実施例23と24からの表面誘導体化ハイブリッド物質の選択された例、並びに類似のアルキルシリル基を有するシリカをベースとする類似の仕方で誘導体化された市販カラムを、実施例25の移動相と試験条件を使用して、塩基性化合物のUSPピークテーリングファクターに関して評価した。得られた結果を表9に示す。

## 【0105】

【表9】

10

20

30

表9

カラム	USP テーリングファクター	
	プロプラノロール	アミトリプチリン
市販カラム A(C <sub>30</sub> タイプ)	1.6	3.6
実施例 23j(C <sub>30</sub> タイプ)	1.3	2.3
市販カラム C(C <sub>18</sub> タイプ)	4.2	7.0
市販カラム D(C <sub>18</sub> タイプ)	1.3	1.8
市販カラム E(C <sub>18</sub> タイプ)	1.0	1.7
市販カラム F(C <sub>18</sub> タイプ)	1.3	1.5
実施例 23b(C <sub>18</sub> タイプ)	1.1	1.0
実施例 23c(C <sub>18</sub> タイプ)	1.0	1.4
実施例 23d(C <sub>18</sub> タイプ)	1.0	1.4
実施例 24a(C <sub>18</sub> タイプ)	1.0	1.3
実施例 24h(C <sub>18</sub> タイプ)	1.1	1.3
実施例 24i(C <sub>18</sub> タイプ)	1.2	1.7
実施例 24u(C <sub>18</sub> タイプ)	1.1	2.0
市販カラム I(組み込み極性タイプ)	1.3	1.3
実施例 23f(組み込み極性タイプ)	1.1	1.2
実施例 23l(組み込み極性タイプ)	1.0	1.1
市販カラム J(C <sub>8</sub> タイプ)	1.1	1.3
市販カラム K(C <sub>8</sub> タイプ)	1.2	1.4
実施例 23k(C <sub>8</sub> タイプ)	1.1	1.3
市販カラム L(Ph タイプ)	1.8	3.9
市販カラム M(Ph タイプ)	2.1	1.6
実施例 23h(Ph タイプ)	1.3	1.2
実施例 24c(Ph タイプ)	1.2	1.4
実施例 24e(Ph タイプ)	1.1	1.5
実施例 24f(Ph タイプ)	1.0	1.3
市販カラム O(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	3.8	6.9
市販カラム P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	1.3	4.2
実施例 23i(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	1.2	1.4
実施例 24m(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	2.3	1.8
市販カラム Q(CN タイプ)	1.7	3.0
実施例 24t(CN タイプ)	1.2	1.4

10

20

30

40

## 【0106】

ハイブリッド物質をベースとする充填物質に対する塩基性化合物のテーリングファクターは、一般には、市販のシリカベース物質に対するそれより低いことがわかる（値がより小さいということは、テーリングが減少していることを示している）。

## 【0107】

(実施例 27)

50

実施例23と24からの表面誘導体化ハイブリッドシリカの選択された例、並びに類似のアルキルシリル基を有するシリカゲルをベースとする類似の仕方で誘導体化された市販カラムを、下記の手順を使用して、アルカリ性移動相における安定性に関して評価した。カラムは、 $4.6 \times 150\text{mm}$ のスチールカラム中に物質をスラリー充填することによって作製し、分析条件は次の通りであった：1)プレート番号、N，(5シグマ法)は、試験検体(アセナフテン)に対して測定した。移動相の条件は、 $1.0\text{mI}/\text{分}$ の流量及び $50.0^\circ\text{C}$ のカラム温度にてアセトニトリル- $20\text{mM KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (pH7.00)(40:60,v/v)であった。2)カラムに対し、 $50\text{mM}$ トリエチルアミン(pH10.00)の移動相をバージし、 $2.0\text{mI}/\text{分}$ の流量及び $50.0^\circ\text{C}$ のカラム温度にて $50\text{mM}$ トリエチルアミン(pH10.00)移動相で15分バージを行った。3)15分バージした後に、カラムに100%水をバージし( $2.0\text{mI}/\text{分}$ にて10分)、次いで100%メタノールをバージした( $2.0\text{mI}/\text{分}$ にて10分)。4)次いでカラムに上記工程1の移動相をバージし、移動相で平衡化し、アセナフテンに対するNを測定した。5)このプロセスを、工程2からスタートして繰り返した。充填したカラムを、試験全体にわたって $50^\circ\text{C}$ の水浴中に保持した。カラムの耐用年数は、カラムの効率がその初期値の50%に低下したときの、pH10のトリエチルアミン溶液に対する曝露時間であると定義される。得られた結果を表10に示す。

【0108】

【表10】

表 10

カラム	耐用年数(h)	
市販カラム A(C <sub>30</sub> タイプ)	17	10
実施例 23j(C <sub>30</sub> タイプ)	57	
市販カラム C(C <sub>18</sub> タイプ)	18	
市販カラム D(C <sub>18</sub> タイプ)	17	
市販カラム E(C <sub>18</sub> タイプ)	28	
市販カラム F(C <sub>18</sub> タイプ)	23	
市販カラム G(C <sub>18</sub> タイプ)	23	
実施例 23a(C <sub>18</sub> タイプ)	51	
実施例 23c(C <sub>18</sub> タイプ)	48	
実施例 23d(C <sub>18</sub> タイプ)	50	
実施例 24a(C <sub>18</sub> タイプ)	36	20
実施例 24h(C <sub>18</sub> タイプ)	41	
実施例 24i(C <sub>18</sub> タイプ)	34	
実施例 24u(C <sub>18</sub> タイプ)	>153	
実施例 24x(C <sub>18</sub> タイプ)	41	
市販カラム I(組み込み極性タイプ)	29	
実施例 23f(組み込み極性タイプ)	32	
実施例 23l(組み込み極性タイプ)	303	
市販カラム J(C <sub>8</sub> タイプ)	18	
市販カラム K(C <sub>8</sub> タイプ)	13	
実施例 23k(C <sub>8</sub> タイプ)	26	30
市販カラム L(Ph タイプ)	20	
市販カラム M(Ph タイプ)	16	
実施例 23h(Ph タイプ)	29	
実施例 24c(Ph タイプ)	25	
実施例 24e(Ph タイプ)	26	
実施例 24f(Ph タイプ)	29	40
市販カラム O(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	14	
市販カラム P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	6	
実施例 23i(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	24	
実施例 24m(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> タイプ)	18	
市販カラム Q(CN タイプ)	5	
実施例 24t(CN タイプ)	9	

## 【 0 1 0 9 】

表から明らかなように、ハイブリッド充填物質を含有するカラムの耐用年数は、シリカベースの物質を含有する市販のカラムより大幅に改良されている。

参照による包含

本明細書において引用した全ての特許、公開特許出願、及び他の文献の全開示内容を参照 50

により本明細書に含める。

等価物

当業者であれば、本明細書に記載の特定の手順に対して、単なる通常の実験や多くの等価手順が使用可能であることがわかるか又は確認することができる。このような等価体も本発明の範囲内であると考えられ、特許請求の範囲によってカバーされる。本出願の全体にわたって引用されている全ての文献、取得された特許、及び公開特許出願の内容を参照により本明細書に含める。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/022392 A1**(51) International Patent Classification<sup>5</sup>: **B01D 15/08.** (74) Agents: HANLEY, Elizabeth, A, et al.; Lahive & Cockfield, LLP, 28 State Street, Boston, MA 02109 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/25250

(22) International Filing Date: 7 August 2002 (07.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
09/924,399 7 August 2001 (07.08.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): **WATERS INVESTMENTS LIMITED** [US/US]; 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720 (US).(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **JIANG, Zhiping** [C1/US]; 5 Sweetwood Circle, Westwood, MA 01886 (US), **FISK, Raymond, P.** [US/US]; 13 Crestwood Drive, Norton, MA 02766 (US), **O'GARA, John** [US/US]; 30 Bellview Heights, Ashland, MA 01721 (US), **WALTER, Thomas, H.** [US/US]; 54 Indian Brook Road, Ashland, MA 01721 (US), **WYNDHAM, Kevin, D.** [US/US]; 5 Royce Road, Apt 44, Allston, MA 02134 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,

GM, IIR, IHU, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

SK, SI, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,

YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CL, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NU, SN, TD, TG).

## Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**WO 03/022392 A1**

(54) Title: POROUS INORGANIC/ORGANIC HYBRID PARTICLES FOR CHROMATOGRAPHIC SEPARATIONS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(57) Abstract: Novel material for chromatographic separations, processes for its preparation, and separations devices containing the chromatographic material. In particular, the disclosure describes porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, which desirably may be surface modified, and that offer more efficient chromatographic separations than that known in the art.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-1-

**POROUS INORGANIC/ORGANIC HYBRID PARTICLES FOR  
CHROMATOGRAPHIC SEPARATIONS AND PROCESS FOR THEIR  
PREPARATION**

5 This application claims priority to U.S. application Serial No. 09/924,399, filed August 7, 2001, which is a continuation-in-part of U.S. application Serial No. 09/858,087, filed May 14, 2001, which is a continuation of U.S. Serial No. 09/244,795, filed February 5, 1999, now abandoned. The disclosures of the aforementioned U.S. patent applications are expressly incorporated herein by reference in their entirieties.

10

**Background Of The Invention**

Packing materials for liquid chromatography (LC) are generally classified into two types: organic materials, *e.g.*, polydivinylbenzene, and inorganic materials typified by silica. Many organic materials are chemically stable against strongly alkaline and 15 strongly acidic mobile phases, allowing flexibility in the choice of mobile phase pH. However, organic chromatographic materials generally result in columns with low efficiency, leading to inadequate separation performance, particularly with low molecular-weight analytes. Furthermore, many organic chromatographic materials shrink and swell when the composition of the mobile phase is changed. In addition, 20 most organic chromatographic materials do not have the mechanical strength of typical chromatographic silicas.

Due in large part to these limitations, silica is the material most widely used in High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The most common applications employ silica that has been surface-derivatized with an organic functional group such as 25 octadecyl (C<sub>18</sub>), octyl (C<sub>8</sub>), phenyl, amino, cyano, *etc.* As stationary phases for HPLC, these packing materials result in columns that have high efficiency and do not show evidence of shrinking or swelling.

Silica is characterized by the presence of silanol groups on its surface. During a typical derivatization process such as reaction with octadecyldimethylchlorosilane, at 30 least 50% of the surface silanol groups remain unreacted. These residual silanol groups interact with basic and acidic analytes via ion exchange, hydrogen bonding and dipole/dipole mechanisms. The residual silanol groups create problems including increased retention, excessive peak tailing and irreversible adsorption of some analytes. Another drawback with silica-based columns is their limited hydrolytic stability. First, 35 the incomplete derivatization of the silica leaves patches of bare silica surface which can be readily dissolved under alkaline conditions, generally pH>8.0, leading to the

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 2 -

subsequent collapse of the chromatographic bed. Secondly, the bonded phase can be stripped off the surface under acidic conditions, generally  $pH < 2.0$ , and eluted off the column by the mobile phase, causing loss of analyte retention, and an increase in the concentration of surface silanol groups.

- 5 To overcome the problems of residual silanol group activity and hydrolytic instability of silica-based stationary phases, many methods have been tried including use of ultrapure silica, carbonized silica, coating of the silica surface with polymeric materials, endcapping free silanol groups with a short-chain reagent such as trimethylsilane, and the addition of suppressors such as amines to the eluant. These  
10 approaches have not proven to be completely satisfactory in practice.

One approach is disclosed in U. S. Patent No. 4,017,528. A process for preparing a "hybrid" silica is described wherein an alkyl functionality is coupled into both the skeleton structure and the surface of the silica. According to the '528 patent, the hybrid silica can be prepared by two methods. In the first method, a mixture of  
15 tetraethoxysilane (TEOS) and an organotriethoxysilane, e.g., alkyltriethoxysilane, is co-hydrolyzed in the presence of an acid catalyst to form a liquid material containing polyorganothioxysiloxane (POS) oligomers, e.g., polyalkylethoxysiloxane oligomers. Then, the POS is suspended in an aqueous medium and gelled into porous particles in the presence of a base catalyst. In the second method, the material is prepared by a  
20 similar procedure except that the suspension droplet is a mixture of organotriethoxysilane, e.g., alkyltriethoxysilane, and polyethoxysiloxane (PES) oligomers; the latter is prepared by partial hydrolysis of TEOS.

There are several problems associated with the '528 hybrid material. First, these hybrid materials contain numerous micropores, i.e., pores having a diameter below 34 Å.  
25 It is known that such micropores inhibit solute mass transfer, resulting in poor peak shape and band broadening.

Second, the pore structure of the '528 hybrid material is formed because of the presence of ethanol (a side product of the gelation process) within the suspension oil droplets. The pore volume is controlled by the molecular weight of the POS or PES.  
30 The lower the molecular weight of the POS or PES, the more ethanol is generated during the gelation reaction, and subsequently a larger pore volume is produced. However, part of the ethanol generated during the gelation is able to diffuse into the aqueous phase by partition. If the amount of the ethanol generated within the suspension droplets is too great, the partition of the ethanol will cause the structure of the droplets to collapse,  
35 forming irregularly-shaped particles as opposed to spherical particles. Therefore, the strategy to control the pore volume of the hybrid material described in the '528 patent has certain limitations, particularly for preparing highly spherical hybrid materials with a

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-3-

pore volume greater than about 0.8 cm<sup>3</sup>/g. It is well known in the art that irregularly-shaped materials are generally more difficult to pack than spherical materials. It is also known that columns packed with irregularly-shaped materials generally exhibit poorer packed bed stability than spherical materials of the same size.

- 5 Thirdly, the '528 hybrid materials are characterized by an inhomogeneous particle morphology, which contributes to undesirable chromatographic properties, including poor mass transfer properties for solute molecules. This is a consequence of the gelation mechanism, where the base catalyst reacts rapidly near the surface of the POS droplet, forming a "skinned" layer having very small pores. Further gelation in  
10 10 the interior of the droplet is then limited by the diffusion of catalyst through this outer layer towards the droplet center, leading to particles having skeletal morphologies and hence pore geometries, e.g., "shell shaped", which can vary as a function of location between the particle center and outer layer.

15 **Summary Of The Invention**

The present invention relates to a novel material for chromatographic separations, processes for its preparation, and separations devices containing the chromatographic material. In particular, one aspect of the invention is a porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles  
20 having a chromatographically-enhancing pore geometry.

Another aspect of the invention is a porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry. The particles are surface modified with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino or  
25 trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is a functionalizing group.

An additional aspect of the invention is a method of preparation of porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore  
30 geometry, comprising the steps of

- a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,
- b) modifying the pore structure of said porous particles.

In another aspect of the invention, the invention is a method of preparation of porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore  
35 geometry, comprising the steps of

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 4 -

- a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,
  - b) modifying the pore structure of the porous particles, and
  - c) surface modifying the porous particles
- 5       wherein the surface modification step includes surface modifying the porous particles with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where  $Z = Cl, Br, I, C_1 - C_5$  alkoxy, dialkylamino or trifluoromethanesulfonate;  $a$  and  $b$  are each an integer from 0 to 3 provided that  $a + b = 3$ ;  $R'$  is a  $C_1 - C_6$  straight, cyclic or branched alkyl group, and  $R$  is a functionalizing group.
- 10      Yet another aspect of the invention is a separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry.
- Another aspect of the invention is a separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein the particles have been surface modified with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where  $Z = Cl, Br, I, C_1 - C_5$  alkoxy, dialkylamino or trifluoromethanesulfonate;  $a$  and  $b$  are each an integer from 0 to 3 provided that  $a + b = 3$ ;  $R'$  is a  $C_1 - C_6$  straight, cyclic or branched alkyl group, and  $R$  is a functionalizing group.
- 15      In yet another aspect, the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising
- a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and
  - b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry of the formula  $SiO_2/(R^2_p R^4_q SiO_2)_n$  or  $SiO_2/[R^2_p SiO_2]_m$ , wherein  $R^2$  and  $R^4$  are independently  $C_1 - C_{18}$  aliphatic or aromatic moieties,  $R^6$  is a substituted or unsubstituted  $C_1 - C_{18}$  alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms,  $p$  and  $q$  are 0, 1 or 2, provided that  $p+q = 1$  or 2, and that when  $p+q=1$ ,  $t=1.5$ , and when  $p+q=2$ ,  $t=1$ ;  $r$  is 0 or 1, provided that when  $r = 0$ ,  $t = 1.5$ , and when  $r = 1$ ,  $t = 1$ ;  $m$  is an integer greater than or equal to 2, and  $n$  is a number from 0.03 to 1, said porous hybrid silica chromatographic matrix having a chromatographically-enhancing pore geometry and average pore diameters of about 100 to 300 Å, and said porous particles of hybrid silica have been surface modified.
- 20      In yet another aspect, the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising
- 25      In yet another aspect, the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising
- 30      In yet another aspect, the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising
- 35      In yet another aspect, the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 5 -

- 5           a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid  
particles having a chromatographically-enhancing pore geometry that have  
been surface modified with a surface modifier having the formula  
 $Z_a(R')_bSi-R$ , where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alkoxy, dialkylamino or  
trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided  
that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R  
is a functionalizing group.
- 10          Another aspect of the invention is a method of preparation of porous particles of  
hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the  
steps of  
a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a  
tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a  
polyorganoalkoxysiloxane;
- 15          b) preparing an aqueous suspension of said polyorganoalkoxysiloxane, said  
suspension further comprising a surfactant or combination of surfactants,  
and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce porous  
particles; and
- 20          c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal  
treatment,
- thereby preparing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-  
enhancing pore geometry.
- In an additional aspect, the invention is a porous particle of hybrid silica having a  
chromatographically-enhancing pore geometry, produced by the process of
- 25          a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a  
tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a  
polyorganoalkyloxysiloxane;
- 30          b) preparing an aqueous suspension of said polyorganoalkyloxysiloxane,  
said suspension further comprising a surfactant or a combination of  
surfactants, and gelling in the presence of an base catalyst so as to  
produce porous particles; and
- 35          c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal  
treatment,
- thereby producing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-  
enhancing pore geometry.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 6 -

Another aspect of the invention is a porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.

- 5 Another aspect of the invention is a porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, and having the formula SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>R<sup>4</sup><sub>q</sub>SiO<sub>2</sub>)<sub>n</sub> or SiO<sub>2</sub>/(R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup>)<sub>r</sub>SiO<sub>2</sub>)<sub>m</sub>], wherein R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties, R<sup>6</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1.
- 10

- Yet another aspect of the invention is a method of preparation of porous  
15 inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore  
geometry, comprising the steps of  
a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,  
b) modifying the pore structure of said porous particles,
- wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110  
20 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.

In an additional aspect, the invention is a method of preparation of porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the steps of

- 25 a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,  
b) modifying the pore structure of said porous particles, and  
c) surface modifying said particles,  
wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
- 30 Another aspect of the invention is a separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 7 -

Another aspect of the invention is a separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein the particles have been surface modified with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where  $Z = Cl, Br, I, C_1-C_5$  alkoxy, dialkylamino or trifluoromethanesulfonate;  $a$  and  $b$  are each an integer from 0 to 3 provided that  $a + b = 3$ ;  $R'$  is a  $C_1-C_6$  straight, cyclic or branched alkyl group, and  $R$  is a functionalizing group, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about  $110\text{ m}^2/\text{g}$  to less than about  $50\text{ m}^2/\text{g}$ .

In yet another aspect, the invention is chromatographic column having improved lifetime, comprising

- 10 a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry of the formula  $SiO_2/(R_p^2R_q^4SiO_2)_n$  or  $SiO_2/[R^6(R^2SiO_4)_m]_n$  wherein  $R^2$  and  $R^4$  are independently  $C_1-C_{18}$  aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties,  $R^6$  is a substituted or unsubstituted  $C_1-C_{18}$  alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms,  $p$  and  $q$  are 0, 1 or 2, provided that  $p+q=1$  or 2, and that when  $p+q=1$ ,  $t=1.5$ , and when  $p+q=2$ ,  $t=1$ ;  $r$  is 0 or 1, provided that when  $r=0$ ,  $t=1.5$ , and when  $r=1$ ,  $t=1$ ;  $m$  is an integer greater than or equal to 2, and  $n$  is a number from 0.03 to 1, said porous hybrid silica chromatographic matrix having a chromatographically-enhancing pore geometry and average pore diameters of about  $100$  to  $300\text{ \AA}$ , and said porous particles of hybrid silica have been surface modified.
- 15 Another aspect of the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising  
a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry wherein
- 20 said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
- 25 Another aspect of the invention is a chromatographic column having improved lifetime, comprising  
a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry wherein
- 30 said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.

Another aspect of the invention is a method of preparation of porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the steps of

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 8 -

- a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a polyorganoalkoxysiloxane;
  - b) preparing an aqueous suspension of said polyorganoalkoxysiloxane, said suspension further comprising a surfactant or combination of surfactants, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce porous particles; and
  - c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal treatment,
- 10 thereby preparing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry.
- Another aspect of the invention is directed to porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry, produced by the process of
- a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a polyalkyloxy siloxane;
  - b) preparing an aqueous suspension of said polyalkyloxy siloxane, said suspension further comprising a surfactant or a combination of surfactants, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce porous particles; and
  - c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal treatment,
- 15 thereby producing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry.

20 25 In another aspect, the invention is directed to a porous inorganic/organic hybrid material, comprising a chromatographically-enhancing pore geometry.

Yet another aspect of the invention is a porous inorganic/organic hybrid material, wherein pores of a diameter of less than about 34Å contribute less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the material.

30 **Detailed Description Of The Invention**

The present invention will be more fully illustrated by reference to the definitions set forth below.

35 The language "chromatographically-enhancing pore geometry" includes the geometry of the pore configuration of the presently-disclosed porous inorganic/organic hybrid particles, which has been found to enhance the chromatographic separation ability of the material, e.g., as distinguished from other chromatographic media in the

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 9 -

art. For example, a geometry can be formed, selected or constructed, and various properties and/or factors can be used to determine whether the chromatographic separations ability of the material has been "enhanced", e.g., as compared to a geometry known or conventionally used in the art. Examples of these factors include high separation efficiency, longer column life, and high mass transfer properties (as evidenced by, e.g., reduced band spreading and good peak shape.) These properties can be measured or observed using art-recognized techniques. For example, the chromatographically-enhancing pore geometry of the present porous inorganic/organic hybrid particles is distinguished from the prior art particles by the absence of "ink bottle" or "shell shaped" pore geometry or morphology, both of which are undesirable because they, e.g., reduce mass transfer rates, leading to lower efficiencies.

Chromatographically-enhancing pore geometry is found in hybrid particles containing only a small population of micropores and a sufficient population of mesopores. A small population of micropores is achieved in hybrid particles when all pores of a diameter of about < 34 Å contribute less than about 110 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the particle. Hybrid materials with such a low micropore surface area give chromatographic enhancements including high separation efficiency and good mass transfer properties (as evidenced by, e.g., reduced band spreading and good peak shape). Micropore surface area is defined as the surface area in pores with diameters less than or equal to 34 Å, determined by multpoint nitrogen sorption analysis from the adsorption leg of the isotherm using the BJH method.

A sufficient population of mesopores is achieved in hybrid materials when all pores of a diameter of about 35 Å to about 500 Å, e.g., preferably about 60 Å to about 500 Å, e.g., even more preferably about 100 Å to about 300 Å, sufficiently contribute to the specific surface area of the material, e.g., to about 35 to about 750 m<sup>2</sup>/g, e.g., preferably about 65-550 m<sup>2</sup>/g, e.g., even more preferably about 100 to 350 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the material.

"Hybrid", i.e., as in "porous inorganic/organic hybrid particles" includes inorganic-based structures wherein an organic functionality is integral to both the internal or "skeletal" inorganic structure as well as the hybrid material surface. The inorganic portion of the hybrid material may be, e.g., alumina, silica, titanium or zirconium oxides, or ceramic material; in a preferred embodiment, the inorganic portion of the hybrid material is silica. In a preferred embodiment where the inorganic portion is silica, "hybrid silica" refers to a material having the formula SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup>,R<sup>4</sup>,SiO<sub>2</sub>)<sub>n</sub> or SiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup>,SiO<sub>2</sub>)<sub>m</sub>], wherein R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic or aromatic moieties (which may additionally be substituted with alkyl, aryl, cyano, amino, hydroxyl, diol, nitro, ester, ion exchange or embedded polar functionalities), R<sup>6</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 10 -

bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1, more preferably, 0.1 to 1, and even more preferably 0.2 to 0.5. R<sup>2</sup> may 5 be additionally substituted with a functionalizing group R.

The term "functionalizing group" includes organic functional groups which impart a certain chromatographic functionality to a chromatographic stationary phase, including, e.g., octadecyl (C<sub>18</sub>) or phenyl. Such functionalizing groups are present in, e.g., surface modifiers such as disclosed herein which are attached to the base material, 10 e.g., via derivatization or coating and later crosslinking, imparting the chemical character of the surface modifier to the base material. In an embodiment, such surface modifiers have the formula Z<sub>a</sub>(R')<sub>b</sub>Si-R, where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino, e.g., dimethylamino, or trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is 15 a functionalizing group. R' may be, e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, sec-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or cyclohexyl; preferably, R' is methyl.

The porous inorganic/organic hybrid particles possess both organic groups and silanol groups which may additionally be substituted or derivatized with a surface modifier. "Surface modifiers" include (typically) organic functional groups which 20 impart a certain chromatographic functionality to a chromatographic stationary phase. Surface modifiers such as disclosed herein are attached to the base material, e.g., via derivatization or coating and later crosslinking, imparting the chemical character of the surface modifier to the base material. In particular, the organic groups of the hybrid particle react to form an organic covalent bond with a surface modifier. The modifiers 25 can form an organic covalent bond to the particle's organic group via a number of mechanisms well known in organic and polymer chemistry including but not limited to nucleophilic, electrophilic, cycloaddition, free-radical, carbene, nitrene, and carbocation reactions. Organic covalent bonds are defined to involve the formation of a covalent bond between the common elements of organic chemistry including but not limited to 30 hydrogen, boron, carbon, nitrogen, oxygen, silicon, phosphorus, sulfur, and the halogens. In addition, carbon-silicon and carbon-oxygen-silicon bonds are defined as organic covalent bonds, whereas silicon-oxygen-silicon bonds that are not defined as organic covalent bonds.

In general, the porous inorganic/organic hybrid particles can be modified by an organic 35 group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations of the aforementioned surface modifiers.

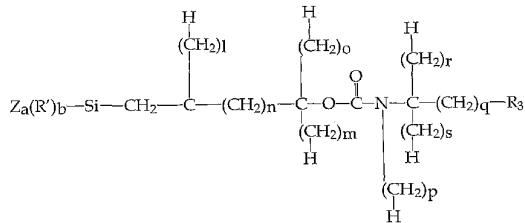
WO 03/022392

PCT/US02/25250

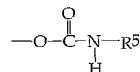
- 11 -

For example, the silanol groups of the hybrid particles can be surface modified with compounds having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where  $Z = Cl, Br, I, C_1 - C_5$  alkoxy, dialkylamino, e.g., dimethylamino, or trifluoromethanesulfonate;  $a$  and  $b$  are each an integer from 0 to 3 provided that  $a + b = 3$ ;  $R'$  is a  $C_1 - C_6$  straight, cyclic or branched alkyl group, and  $R$  is a functionalizing group.  $R'$  may be, e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, sec-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or cyclohexyl; preferably,  $R'$  is methyl. In certain embodiments, the organic groups may be similarly functionalized.

The functionalizing group  $R$  may include alkyl, aryl, cyano, amino, diol, nitro, cation or anion exchange groups, or embedded polar functionalities. Examples of suitable  $R$  functionalizing groups include  $C_1-C_{30}$  alkyl, including  $C_1-C_{20}$ , such as octyl ( $C_8$ ), octadecyl ( $C_{18}$ ), and triacontyl ( $C_{30}$ ); alkaryl, e.g.,  $C_1-C_4$ -phenyl; cyanoalkyl groups, e.g., cyanopropyl; diol groups, e.g., propyldiol; amino groups, e.g., aminopropyl; and alkyl or aryl groups with embedded polar functionalities, e.g., carbamate functionalities such as disclosed in U. S. Patent No. 5,374,755, the text of which is incorporated herein by reference. Such groups include those of the general formula



wherein  $l, m, o, r$ , and  $s$  are 0 or 1,  $n$  is 0, 1, 2 or 3  $p$  is 0, 1, 2, 3 or 4 and  $q$  is an integer from 0 to 19;  $R_3$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cyano and phenyl; and  $Z, R'$ ,  $a$  and  $b$  are defined as above. Preferably, the carbamate functionality has the general structure indicated below:



wherein  $R^5$  may be, e.g., cyanoalkyl, t-butyl, butyl, octyl, dodecyl, tetradecyl, octadecyl, or benzyl. Advantageously,  $R^5$  is octyl, dodecyl, or octadecyl. In a preferred embodiment, the surface modifier may be an organotrihalosilane, such as

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 12 -

octyltrichlorosilane or octadecyltrichlorosilane. In an additional preferred embodiment, the surface modifier may be a halopolyorganosilane, such as octyldimethylchlorosilane or octadecyldimethylchlorosilane.

- In another embodiment, the hybrid particle's organic groups and silanol groups
- 5 are both surface modified or derivatized. In another embodiment, the particles are surface modified by coating with a polymer. In certain embodiments, surface modification by coating with a polymer is used in conjunction with silanol group modification, organic group modification, or both silanol and organic group modification.
- 10 The term "aliphatic group" includes organic compounds characterized by straight or branched chains, typically having between 1 and 22 carbon atoms. Aliphatic groups include alkyl groups, alkenyl groups and alkynyl groups. In complex structures, the chains can be branched or cross-linked. Alkyl groups include saturated hydrocarbons having one or more carbon atoms, including straight-chain alkyl groups and branched-15 chain alkyl groups. Such hydrocarbon moieties may be substituted on one or more carbons with, for example, a halogen, a hydroxyl, a thiol, an amino, an alkoxy, an alkylcarboxy, an alkylthio, or a nitro group. Unless the number of carbons is otherwise specified, "lower aliphatic" as used herein means an aliphatic group, as defined above (e.g., lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl), but having from one to six carbon atoms. Representative of such lower aliphatic groups, e.g., lower alkyl groups, are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, 2-chloropropyl, n-butyl, sec-butyl, 2-aminobutyl, isobutyl, tert-butyl, 3-thiopentyl, and the like. As used herein, the term "nitro" means -NO<sub>2</sub>; the term "halogen" designates -F, -Cl, -Br or -I; the term "thiol" means SH; and the term "hydroxyl" means -OH. Thus, the term "alkylamino" as used herein means an alkyl group, as defined above, having an amino group attached thereto. Suitable alkylamino groups include groups having 1 to about 12 carbon atoms, preferably from 1 to about 6 carbon atoms. The term "alkylthio" refers to an alkyl group, as defined above, having a sulphydryl group attached thereto. Suitable alkylthio groups include groups having 1 to about 12 carbon atoms, preferably from 1 to about 6 carbon atoms. The term 25 "alkylcarboxyl" as used herein means an alkyl group, as defined above, having a carboxyl group attached thereto. The term "alkoxy" as used herein means an alkyl group, as defined above, having an oxygen atom attached thereto. Representative alkoxy groups include groups having 1 to about 12 carbon atoms, preferably 1 to about 6 carbon atoms, e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, tert-butoxy and the like. The terms "alkenyl" and "alkynyl" refer to unsaturated aliphatic groups analogous to alkyls, but which contain at least one double or triple bond respectively. Suitable alkenyl and alkynyl
- 30
- 35

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 13 -

groups include groups having 2 to about 12 carbon atoms, preferably from 1 to about 6 carbon atoms.

The term "alicyclic group" includes closed ring structures of three or more carbon atoms. Alicyclic groups include cycloparaffins or naphthalenes which are saturated cyclic hydrocarbons, cycloolefins which are unsaturated with two or more double bonds, and cycloacetylenes which have a triple bond. They do not include aromatic groups. Examples of cycloparaffins include cyclopropane, cyclohexane, and cyclopentane. Examples of cycloolefins include cyclopentadiene and cyclooctatetraene. Alicyclic groups also include fused ring structures and substituted alicyclic groups such as alkyl substituted alicyclic groups. In the instance of the alicyclics such substituents can further comprise a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, -CF<sub>3</sub>, -CN, or the like.

The term "heterocyclic group" includes closed ring structures in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example, nitrogen, sulfur, or oxygen. Heterocyclic groups can be saturated or unsaturated and heterocyclic groups such as pyrrole and furan can have aromatic character. They include fused ring structures such as quinoline and isoquinoline. Other examples of heterocyclic groups include pyridine and purine. Heterocyclic groups can also be substituted at one or more constituent atoms with, for example, a halogen, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, -CF<sub>3</sub>, -CN, or the like. Suitable heteroaromatic and heteroalicyclic groups generally will have 1 to 3 separate or fused rings with 3 to about 8 members per ring and one or more N, O or S atoms, e.g. coumarinyl, quinolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, tetrahydronfuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino and pyrrolidinyl.

The term "aromatic group" includes unsaturated cyclic hydrocarbons containing one or more rings. Aromatic groups include 5- and 6-membered single-ring groups which may include from zero to four heteroatoms, for example, benzene, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyridazine and pyrimidine, and the like. The aromatic ring may be substituted at one or more ring positions with, for example, a halogen, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, -CF<sub>3</sub>, -CN, or the like.

The term "alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups, branched-chain alkyl groups, cycloalkyl (alicyclic) groups, alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has 30 or fewer carbon atoms in

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 14 -

its backbone, e.g., C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> for straight chain or C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> for branched chain. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has 20 or fewer carbon atoms in its backbone, e.g., C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> for straight chain or C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> for branched chain, and more preferably 18 or fewer. Likewise, preferred cycloalkyls have from 4-10 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 4-7 carbon atoms in the ring structure. The term "lower alkyl" refers to alkyl groups having from 1 to 6 carbons in the chain, and to cycloalkyls having from 3 to 6 carbons in the ring structure.

Moreover, the term "alkyl" (including "lower alkyl") as used throughout the specification and claims includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls", 10 the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino 15 (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulphydryl, alkylthio, thiocarboxylate, sulfate, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, aralkyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. It will be understood by those skilled in the art that 20 the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. Cycloalkyls can be further substituted, e.g., with the substituents described above. An "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl, e.g., having 1 to 3 separate or fused rings and from 6 to about 18 carbon ring atoms, e.g., phenylmethyl (benzyl).

25 The term "aryl" includes 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, unsubstituted or substituted benzene, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, pyrazole, 30 pyridine, pyrazine, pyridazine and pyrimidine, and the like. Aryl groups also include polycyclic fused aromatic groups such as naphthyl, quinolyl, indolyl, and the like. The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents, e.g., as described above for alkyl groups. Suitable aryl groups include unsubstituted and substituted phenyl groups. The term "aryloxy" as used herein means an aryl group, as defined above, having an oxygen atom attached thereto. The term "aralkoxy" as used herein means an aralkyl group, as defined above, having an oxygen atom attached thereto. Suitable aralkoxy groups have 1 to 3 separate or fused rings and from 6 to about 35 18 carbon ring atoms, e.g., O-benzyl.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 15 -

- The term "amino," as used herein, refers to an unsubstituted or substituted moiety of the formula -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, in which R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> are each independently hydrogen, alkyl, aryl, or heterocycl, or R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a cyclic moiety having from 3 to 8 atoms in the ring. Thus, the term 5 "amino" includes cyclic amino moieties such as piperidinyl or pyrrolidinyl groups, unless otherwise stated. An "amino-substituted amino group" refers to an amino group in which at least one of R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub>, is further substituted with an amino group.

The present porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry generally have a specific surface area, as 10 measured by N<sub>2</sub> sorption analysis, of about 50 to 800 m<sup>2</sup>/g, preferably about 75 to 600 m<sup>2</sup>/g, more preferably about 100 to 350 m<sup>2</sup>/g. The specific pore volume of the particles is generally about 0.25 to 1.5 cm<sup>3</sup>/g, preferably about 0.4 to 1.2 cm<sup>3</sup>/g, more preferably about 0.5 to 1.0 cm<sup>3</sup>/g. The porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry have an average pore diameter of 15 generally about 50 to 500 Å, preferably about 60 to 500 Å, more preferably about 100 to 300 Å. The micropore surface area is less than about 110 m<sup>2</sup>/g, preferably less than about 105 m<sup>2</sup>/g, more preferably less than about 80 m<sup>2</sup>/g, and still more preferably less than about 50 m<sup>2</sup>/g.

Porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry may be made as described below and in the specific instances illustrated in the Examples. Porous spherical particles of hybrid silica may, in a preferred embodiment, be prepared by a multi-step process. In the first step, one or more organoalkoxysilanes such as methyltriethoxysilane, and a tetraalkoxysilane such as tetraethoxysilane (TEOS) are prepolymerized to form a polyorganoalkoxysiloxane 20 (POS), e.g., polyalkylalkoxysiloxane, by co-hydrolyzing a mixture of the two or more components in the presence of an acid catalyst. In the second step, the POS is suspended in an aqueous medium in the presence of a surfactant or a combination of surfactants and gelled into porous spherical particles of hybrid silica using a base catalyst. In the third step, the pore structure of the hybrid silica particles is modified by hydrothermal 25 treatment, producing an intermediate hybrid silica product which may be used for particular purposes itself, or desirably may be further processed below. The above three steps of the process allow much better control of the particle sphericity, morphology, pore volume and pore sizes than those described in the prior art, and thus provide the chromatographically-enhancing pore geometry.

30 In one embodiment of the invention, the surface organic groups of the hybrid silica are derivatized or modified in a subsequent step via formation of an organic covalent bond between the particle's organic group and the modifying reagent.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 16 -

- Alternatively, the surface silanol groups of the hybrid silica are derivatized or modified into siloxane functional groups, such as by reacting with an organotrihalosilane, e.g., octadecyltrichlorosilane, or a halopolyorganosilane, e.g., octadecyldimethylchlorosilane. Alternatively, the surface organic and silanol groups of the hybrid silica are both 5 derivatized or modified. The surface of the thus-prepared material is then covered by the organic groups, e.g., alkyl, embedded during the gelation and the organic groups added during the derivatization process or processes. The surface coverage by the overall 10 organic groups is higher than in conventional silica-based packing materials, and therefore the surface concentration of the remaining silanol groups in the hybrid silica is smaller. The resulting material, used as a stationary phase for LC, shows excellent peak shape for basic analytes, and better stability to alkaline mobile phases than silica-based 15 packing materials.

Where the prepolymerization step involves co-hydrolyzing a mixture of the two or more components in the presence of an acid catalyst, the content of the 15 organoalkoxysilane, e.g., organotrialkoxysilane can be varied, e.g., from about 0.03 to about 1.0 mole per mole, or more preferably, about 0.2 to about 0.5 mole per mole, of the tetraalkoxysilane. The amount of the water used for the hydrolysis can be varied, e.g., from 1.10 to 1.35 mole per mole of the silane. The silane, water and the ethanol mixture, in the form of a homogeneous solution, is stirred and heated to reflux under a 20 flow of argon. After it is refluxed for a time sufficient to prepolymerize to form polyorganoalkoxysiloxane (POS), e.g., polyalkylalkoxysiloxane, the solvent and the side product, mainly ethanol, is distilled off from the reaction mixture. Thereafter, the residue is heated at an elevated temperature, e.g., in the range of 120 to 140°C under an atmosphere of argon for a period of time, e.g., 1.5 to 16 h. The residue is further heated 25 at this temperature, e.g., for 1 to 3 h under reduced pressure, e.g.,  $10^2$ - $10^3$  torr, to remove any volatile species.

In the second step, the POS is suspended into fine beads in a solution containing water and ethanol at 55°C by agitation. The volume percent of ethanol in the solution is varied from 10 to 20%. A non-ionic surfactant such as Triton X-100 or Triton X-45 is 30 added into the suspension as the suspending agent. Alternatively a mixture of Triton X-45 and low levels of sodium dodecyl sulfate (SDS) or tris(hydroxymethyl)aminomethane lauryl sulfate (TDS) is added into the suspension as the suspending agent. The surfactants, e.g., alkylphenoxypolyethoxyethanol, are believed to be able to orient at the hydrophobic/hydrophilic interface between the POS beads and the aqueous phase to 35 stabilize the POS beads. The surfactants are also believed to enhance the concentration of water and the base catalyst on the surface of the POS beads during the gelation step, through their hydrophilic groups, which induces the gelling of the POS beads from the

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-17-

surface towards the center. Use of surfactants to modulate the surface structure of the POS beads stabilizes the shape of the POS beads throughout the gelling process, and minimizes or suppresses formation of particles having an irregular shapes, e.g., "shell shaped", and inhomogeneous morphology.

5 It is also possible to suspend a solution containing POS and toluene in the aqueous phase, instead of POS alone. The toluene, which is insoluble in the aqueous phase, remains in the POS beads during the gelation step and functions as a porogen. By controlling the relative amount of toluene in the POS/toluene solution, the pore volume of the final hybrid silica can be more precisely controlled. This allows the preparation of  
10 hybrid silica particles having large pore volume, e.g., 0.8-1.2 cm<sup>3</sup>/g.

The gelation step is initiated by adding the basic catalyst, e.g., ammonium hydroxide into the POS suspension agitated at 55°C. Thereafter, the reaction mixture is agitated at the same temperature to drive the reaction to completion. Ammonium hydroxide is preferred because bases such as sodium hydroxide are a source of unwanted  
15 cations, and ammonium hydroxide is easier to remove in the washing step. The thus-prepared hybrid silica is filtered and washed with water and methanol free of ammonium ions, then dried.

In one embodiment, the pore structure of the as-prepared hybrid material is modified by hydrothermal treatment, which enlarges the openings of the pores as well as  
20 the pore diameters, as confirmed by nitrogen (N<sub>2</sub>) sorption analysis. The hydrothermal treatment is performed by preparing a slurry containing the as-prepared hybrid material and a solution of organic base in water, heating the slurry in an autoclave at an elevated temperature, e.g., 143 to 168°C, for a period of 6 to 28 h. The pH of the slurry can be adjusted to be in the range of 8.0 to 10.7 using concentrated acetic acid. The  
25 concentration of the slurry is in the range of 1g hybrid material per 5 to 10 ml of the base solution. The thus-treated hybrid material is filtered, and washed with water and acetone until the pH of the filtrate reaches 7, then dried at 100°C under reduced pressure for 16 h. The resultant hybrid materials show average pore diameters in the range of 100-300 Å. The surface of the hydrothermally treated hybrid material may be modified in a  
30 similar fashion to that of the hybrid material that is not modified by hydrothermal treatment as described in the present invention.

The surface of the hydrothermally treated hybrid silica contains organic groups, which can be derivatized by reacting with a reagent that is reactive towards the particles' organic group. For example, vinyl groups on the particle can be reacted with a variety of  
35 olefin reactive reagents such as bromine (Br<sub>2</sub>), hydrogen (H<sub>2</sub>), free radicals, propagating polymer radical centers, dienes, and the like. In another example, hydroxyl groups on the particle can be reacted with a variety of alcohol reactive reagents such as isocyanates,

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 18 -

carboxylic acids, carboxylic acid chlorides, and reactive organosilanes as described below. Reactions of this type are well known in the literature, *see, e.g.*, March, J. "Advanced Organic Chemistry," 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley, New York, 1985; Odian, G. "The Principles of Polymerization," 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley, New York, 1981; the texts of which 5 are incorporated herein by reference.

In addition, the surface of the hydrothermally treated hybrid silica also contains silanol groups, which can be derivatized by reacting with a reactive organosilane. The surface derivatization of the hybrid silica is conducted according to standard methods, for example by reaction with octadecyltrichlorosilane or octadecyltrimethylchlorosilane 10 in an organic solvent under reflux conditions. An organic solvent such as toluene is typically used for this reaction. An organic base such as pyridine or imidazole is added to the reaction mixture to catalyze the reaction. The product of this reaction is then washed with water, toluene and acetone and dried at 80°C to 100°C under reduced pressure for 16 h. The resultant hybrid silica can be further reacted with a short-chain 15 silane such as trimethylchlorosilane to endcap the remaining silanol groups, by using a similar procedure described above.

More generally, the surface of the hybrid silica particles may be surface modified with a surface modifier, *e.g.*,  $Z_a(R')_bSi-R$ , where  $Z = Cl, Br, I, C_1 - C_5$  alkoxy, dialkylamino, *e.g.*, dimethylamino, or trifluoromethanesulfonate;  $a$  and  $b$  are each an 20 integer from 0 to 3 provided that  $a + b = 3$ ;  $R'$  is a  $C_1 - C_6$  straight, cyclic or branched alkyl group, and  $R$  is a functionalizing group, and by coating with a polymer.  $R'$  may be, *e.g.*, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, sec-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or cyclohexyl; preferably,  $R'$  is methyl.

The functionalizing group  $R$  may include alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cyano, 25 amino, diol, nitro, cation or anion exchange groups, or alkyl or aryl groups with embedded polar functionalities. Examples of suitable  $R$  functionalizing groups include  $C_1-C_{30}$  alkyl, including  $C_1-C_{20}$ , such as octyl ( $C_8$ ), octadecyl ( $C_{18}$ ), and triacontyl ( $C_{30}$ ); alkaryl, *e.g.*,  $C_1-C_4$ -phenyl; cyanoalkyl groups, *e.g.*, cyanopropyl; diol groups, *e.g.*, propyldiol; amino groups, *e.g.*, aminopropyl; and alkyl or aryl groups with embedded 30 polar functionalities, *e.g.*, carbamate functionalities such as disclosed in U. S. Patent No. 5,374,755, the text of which is incorporated herein by reference and as detailed hereinabove. In a preferred embodiment, the surface modifier may be an organotrihalosilane, such as octyltrichlorosilane or octadecyltrichlorosilane. In an additional preferred embodiment, the surface modifier may be a halopolyorganosilane, 35 such as octyldimethylchlorosilane or octadecyltrimethylchlorosilane. Advantageously,  $R$  is octyl or octadecyl.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-19-

- Polymer coatings are known in the literature and may be provided generally by polymerization or polycondensation of physisorbed monomers onto the surface without chemical bonding of the polymer layer to the support (type I), polymerization or polycondensation of physisorbed monomers onto the surface with chemical bonding of the polymer layer to the support (type II), immobilization of physisorbed prepolymers to the support (type III), and chemisorption of presynthesized polymers onto the surface of the support (type IV). *see, e.g.*, Hanson et al., *J. Chromat. A* 656 (1993) 369-380, the text of which is incorporated herein by reference. As noted above, coating the hybrid material with a polymer may be used in conjunction with various surface modifications described in the invention.

The porous inorganic/organic hybrid particles have a wide variety of end uses in the separation sciences, such as packing materials for chromatographic columns (wherein such columns may have improved stability to alkaline mobile phases and reduced peak tailing for basic analytes), thin layer chromatographic (TLC) plates, filtration membranes, microtiter plates, scavenger resins, solid phase organic synthesis supports, and the like having a stationary phase which includes porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry. The stationary phase may be introduced by packing, coating, impregnation, etc., depending on the requirements of the particular device. In a particularly advantageous embodiment, the chromatographic device is a packed chromatographic column, such as commonly used in HPLC.

#### Examples

The present invention may be further illustrated by the following non-limiting examples describing the preparation of porous inorganic/organic hybrid particles, and their use.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-20-

**EXAMPLE 1**

An organoalkoxysilane and tetraethoxysilane (all from Gelest Inc., Tullytown, PA) are mixed with ethanol (HPLC grade, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) and 0.1 N hydrochloric acid (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) in a flask. The resulting solution 5 is agitated and refluxed for 16 h in an atmosphere of argon or nitrogen. Ethanol and methanol (if applicable) are removed from the flask via distillation at atmospheric pressure. Residual alcohol and volatile species are removed by heating at 115-140° C for 1-2 h in a sweeping stream of inert gas or by heating at 125°C under reduced pressure for 1-2 h. The resulting polyorganoalkoxysiloxanes are colorless viscous 10 liquids. The product numbers and the respective chemical formula of the organotrialkoxysilanes used in the copolymerization with tetraethoxysilane are listed in Table 1. The specific amounts of starting materials used to prepare these products are listed in Table 2.

15

**TABLE 1**

Used in Products	Organosiloxane Chemical Formula	Organic Group Name
1a,b,c	CH <sub>3</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	methyl
1d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ethyl
1e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	phenyl
1f,g,h,i,j,	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Si(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ethane bridge
1k,l	H <sub>2</sub> C=CHSi(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	vinylic
1m,n,o	H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> Si(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	methacryloxypropyl
1p,q	H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Si(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	styrelethyl

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-21-

TABLE 2

Product	Mole Ratio: Organosilane/ TEOS	Organotri- alkoxysilane (g)	TEOS (g)	0.1N HCl (g)	Ethanol (mL)
1a	0.20	137	802	109	400
1b	0.35	249	832	116	300
1c	0.50	534	1248	203	450
1d	0.25	116	503	65	300
1e	0.25	113	392	53	300
1f	0.037	19	297	37	218
1g	0.125	59	278	39	218
1h	0.25	106	250	40	218
1i	0.50	177	208	43	218
1j	1.0	266	156	46	218
1k	0.25	160	875	119	253
1l	0.50	799	1750	297	736
1m	0.10	179	1500	178	463
1n	0.125	373	2500	304	788
1o	0.25	671	2250	304	788
1p	0.033	15	355	42	99
1q	0.10	20	156	19	47

## EXAMPLE 2

- A mixture of a surfactant (Triton X-45 or Triton X-100, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI), ethanol (anhydrous, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ), and deionized water was heated at 55°C for 0.5h, resulting in a white liquid. Under rapid agitation, a solution of toluene (HPLC grade, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) in polyorganalkoxysiloxane (selected from Table 2) was added into the ethanol/water/Triton mixture, and emulsified in the aqueous phase. Thereafter, 30% NH<sub>4</sub>OH (VWR, Bridgeport, NJ) was added into the emulsion to gel the emulsion beads. Suspended in the solution, the gelled product was transferred to a flask and stirred at 55° C for 16h. The resulting spherical, porous, hybrid inorganic/organic particles were collected on 0.5 µm filtration paper and washed successively with water and methanol (HPLC grade, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ). The products were then dried in a vacuum oven at 80°C overnight. Specific amounts of starting materials used to prepare these products are listed in Table 3. <sup>13</sup>C and <sup>29</sup>Si CPMAS NMR spectra of the products are

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-22-

consistent with the assigned products with respect to organic group structure and ratio of organic/inorganic units. For products, 2q, 2r, and 2s, approximately 30% of the methacryoxypropyl ester groups were observed to hydrolyze to the corresponding 3-hydroxypropyl organic unit and methacrylic acid, where the acid was removed in the

5 wash steps.

**EXAMPLE 3**

A mixture of Triton X-45 and sodium dodecylsulfate (SDS) (J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) or tris(hydroxymethyl)aminomethane lauryl sulfate (TDS) (Fluka Chemical, Milwaukee, WI) was used to prepare spherical, porous, hybrid inorganic/ organic particles made from the polyorganoalkoxysiloxanes consisting of bis(trimethoxysilyl)ethane/TEOS molar ratios of 0.5 and 1.0 (Table 2, products 1i and 1j, respectively). The procedure was the same as described for Example 2, except that the 30% NH<sub>4</sub>OH was added to the emulsion after transfer from the emulsifier reactor to the 15 stirred reaction flask. The molar ratio of Triton X-45/SDS or TDS was 1.2/1.0. Specific amounts of reagents used to prepare these products (2i, 2m, 2n) are listed in Table 3.

TABLE 3

Product	Polyorgano-alkoxysilane Feedstock	Mole Ratio: Organosiloxane/SiO <sub>2</sub> in product	Polyorgano- alkoxysilane (g) (mL)	Toluene (mL)	Ethanol (mL)	Water (mL)	Surfactant Type	Surfactant (g)	Ammonium Hydroxide (mL)
2a	1a	0.20	240	0	240	960	X-100	20	150
2b	1c	0.50	240	0	240	960	X-100	20	150
2c	1a	0.20	249	30	285	1200	X-45	24	190
2d	1b	0.35	249	30	285	1200	X-45	24	190
2e	1c	0.50	249	30	285	1200	X-45	24	190
2f	1c	0.50	249	60	285	1200	X-45	24	190
2g	1d	0.25	240	0	240	960	X-100	20	150
2h	1e	0.25	240	0	240	960	X-100	20	150
2i	1f	0.037	58	7.0	66	280	X-45	5.6	44
2j	1g	0.125	500	70	660	2800	X-45	56	440
2k	1h	0.25	580	70	660	2800	X-45	56	440
2l	1i	0.50	58	7.0	66	280	X-45/SDS	5.6	44
2m	1i	0.50	58	7.0	66	280	X-45/TDS	5.6	44
2n	1j	1.0	58	7.0	66	280	X-45/SDS	5.6	44
2o	1k	0.25	436	53	482	2100	X-45	42	362
2p	1l	0.50	479	58	530	2310	X-45	46	398
2q	1m	0.10	479	58	530	2310	X-45	46	398
2r	1n	0.125	53	6.5	59	257	X-45	5.2	44
2s	1o	0.25	53	6.5	59	257	X-45	5.2	44
2t	1p	0.033	202	25	223	973	X-45	19.5	168
2u	1q	0.10	53	6.6	59	257	X-45	5.1	44

**EXAMPLE 4**

Spherical, porous, hybrid inorganic/organic particles of Examples 2 were mixed with tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) in water, yielding a slurry. The pH of the slurry was adjusted as necessary to between 8 and 10.7 by adding concentrated acetic acid. The resultant slurry was then enclosed in a stainless steel autoclave and heated to between 140 and 165°C for 20 h. After the autoclave cooled to room temperature the product was filtered and washed repeatedly using water and methanol (HPLC grade, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ), and then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Specific hydrothermal conditions (mL of TRIS solution/gram of hybrid silica particle, concentration and pH of initial TRIS solution, reaction temperature) used to prepare these products are listed in Table 4. The specific surface areas (SSA), specific pore volumes (SPV) and the average pore diameters (APD) of these materials are measured using the multi-point N<sub>2</sub> sorption method and are listed in Table 5. The specific surface area was calculated using the BET method, the specific pore volume was the single point value determined for P/P<sub>0</sub> > 0.99, and the average pore diameter was calculated from the desorption leg of the isotherm using the BJH method. We also determined the micropore surface area (MPA), which we defined as the surface area in pores with diameters less than or equal to 34 Å, determined from the adsorption leg of the isotherm using the BJH method.

Methacryloxypropyl hybrid materials (e.g., 3q, 3r, 3s) were converted into 3-hydroxypropyl hybrid materials via hydrolysis of the ester bond during hydrothermal treatment. Conversion of the ester into the alcohol group was observed by a decrease in the %C of the particles before vs. after treatment. <sup>13</sup>C CPMAS NMR spectra of the hydrothermally treated particles detect 3-hydroxypropyl groups only, however, FTIR spectra of the particles indicate the existence of a carbonyl containing group as evidenced by a weak band at 1695cm<sup>-1</sup>. Higher concentrations of TRIS solution were required to modify the pore structure of these particles because a portion of the base was sequestered as the methacrylic acid salt. The composition of methacryloxypropyl particles post hydrothermal treatment was relabeled to 3-hydroxypropyl. All post hydrothermal compositions were confirmed using %CHN, FTIR, <sup>13</sup>C and <sup>29</sup>Si CPMAS NMR spectroscopy.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-25-

TABLE 4

Product	Precursor	Prehydrothermal Composition of Hybrid Materials	TRIS Conditions			
			Amount (mL/g)	Conc. (Molarity)	pH	Temp. (°C)
3a	2a	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	10	0.10	8.0	143
3b	2b	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	10	0.10	8.1	143
3c	2c	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	10	0.10	8.4	155
3d	2d	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.35</sub>	10	0.10	8.0	143
3e	2e	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	10	0.10	8.3	143
3f1	2f1	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	10	0.10	8.3	143
3f2	2f2	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	10	0.10	8.75	148
3f3	2f3	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	10	0.10	9.0	163
3g	2g	SiO <sub>2</sub> /(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	10	0.10	8.3	143
3i	2i	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.037</sub>	5	0.10	10.2	165
3j	2j	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.125</sub>	5	0.10	10.0	165
3k	2k	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.25</sub>	5	0.30	10.0	165
3l	2l	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	5	0.30	10.2	165
3m	2m	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	5	0.30	10.2	165
3n	2n	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>1.0</sub>	5	0.30	10.2	165
3o	2o	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	5	0.10	8.5	155
3p1	2p	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	5	0.10	8.5	155
3p2	2p	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	5	0.10	10.2	155
3q	2q	SiO <sub>2</sub> /[H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.10</sub>	5	0.75	10.7	155
3r	2r	SiO <sub>2</sub> /[H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ] <sub>0.125</sub>	5	0.75	10.7	155
3t	2t	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.033</sub>	5	0.10	9.6	155
3u	2u	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.10</sub>	5	0.75	10.7	155

TABLE 5

Product	Post-hydrothermal Composition of Hybrid Materials	N <sub>2</sub> Sorption Data			
		SSA (m <sup>2</sup> /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MPA (m <sup>2</sup> /g)
3a	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	130	0.41	103	72
3b	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	151	0.71	159	14
3c	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.2</sub>	135	0.67	173	15
3d	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.35</sub>	160	0.72	139	14
3e	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	225	0.90	123	21
3f1	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	188	0.70	125	15
3f2	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	155	0.69	148	15
3f3	SiO <sub>2</sub> /(CH <sub>3</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	125	0.62	168	13
3g	SiO <sub>2</sub> /(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	267	0.94	139	53
3i	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.017</sub>	162	0.52	122	28
3j	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.125</sub>	127	0.81	238	31
3k	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.25</sub>	162	0.52	122	28
3l	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	122	0.48	133	23
3m	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>0.5</sub>	155	0.45	101	34
3n	SiO <sub>2</sub> /[C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>1.0</sub>	150	0.45	107	32
3o	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>3</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.25</sub>	143	0.73	194	26
3p1	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	219	0.65	141	101
3p2	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHSiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.5</sub>	165	0.54	155	94
3q	SiO <sub>2</sub> /(HOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.10</sub>	324	1.04	113	23
3r	SiO <sub>2</sub> /(HOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.125</sub>	353	0.76	79	50
3t	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.033</sub>	153	0.62	153	31
3u	SiO <sub>2</sub> /(H <sub>2</sub> C=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SiO <sub>1.5</sub> ) <sub>0.10</sub>	193	0.55	102	58

## EXAMPLE 5

The particles of hybrid silica prepared according to Example 4 were separated by particle size into ~3, ~5, and ~7 µm fractions. The particles were then dispersed in a 1 molar hydrochloric acid solution (Aldrich Chemical) for 20 h at 98°C. After the acid treatment was completed, the particles were washed with water to a neutral pH, followed

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-27-

by acetone (HPLC grade, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ). The particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h.

**EXAMPLE 6**

- Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 20g amount of the 5 $\mu$ m vinyl hybrid particles were added onto an 80 mm OD watch glass and placed inside a 90 x 170 mm (H x OD) crystallizing dish. Fuming bromine, 5 mL (Aldrich Chemical), was then added around the outside diameter of the watch glass, and the crystallization dish was covered with an inverted 100 x 190 mm (H x OD) crystallization dish. The bromination reaction was performed at ambient temperature for 18 h. Excess bromine was subsequently removed, and the material was washed exhaustively with methylene chloride (HPLC grade, J.T. Baker), water, and again with methylene chloride. The brominated particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Incorporation of 18.6% bromine was measured by combustion-titration analysis (Galbraith Laboratories, Knoxville, TN), and 20% of the vinyl groups were converted into the dibromoethane analog as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy.

**EXAMPLE 7**

- Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 50g amount of the 5 $\mu$ m vinyl hybrid particles was combined with 15.0 g p-toluenesulfonyhydrazide (Aldrich Chemical), 14.3 g tripropylamine (Aldrich Chemical), and 300 mL o-xylene (Aldrich Chemical) in a 500 mL three-neck round-bottom flask. The reaction mixture was heated to 140°C for 6 h. and was then cooled to room temperature (30°C). The flask was recharged with the same amount of p-toluenesulfonyhydrazide and tripropylamine, and the reaction mixture was reheated to 140°C for another 16 h. The particles were then washed exhaustively with toluene, acetone, acetone/water (50/50, v/v), and acetone (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. The dried particles were reacted an additional 7 successive times, as described above, to afford a 1/20 ratio of unreacted vinyl groups to hydrogenated vinyl groups (*i.e.*, ethyl). The vinyl content was found to decrease with each successive reaction as measured by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy.

**EXAMPLE 8**

- Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 10g amount of the 5 $\mu$ m vinyl hybrid particles was combined with 62 g of 4,4'-azobis(4-cyanovaleic acid) (Aldrich Chemical) in 125 mL

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 28 -

of a methanol/water (50/50, v/v) solution. The suspension was deoxygenated by bubbling argon gas through it for 1 h, after which an argon blanket was maintained over the suspension. The suspension was then heated to 70°C for 20 h and subsequently cooled to room temperature. The mixture was transferred to a filter apparatus and washed exhaustively with toluene, acetone/water (50/50, v/v), and acetone (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Coupling of 4-cyanovaleric acid to the vinyl group of the skeletal structure through a covalent organic bond was established by an 18% increase in particle carbon content, and an ion-exchange capacity of 0.18 meq/g assigned to the carboxylic group.

10

**EXAMPLE 9**

Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 10g amount of the 5μm vinyl hybrid particles was combined with 62 g of 2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride (Aldrich Chemical) in 125 mL of a methanol/water (50/50, v/v) solution. The suspension was deoxygenated by bubbling argon gas through it for 1 h, after which an argon blanket was maintained over the suspension. The suspension was heated to 50°C for 20 h and subsequently cooled to room temperature. The mixture was transferred to a filter apparatus and washed exhaustively with toluene, acetone/water (50/50, v/v), and acetone (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Coupling of (2-methylpropionamidine) hydrochloride to the vinyl group of the skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 10% increase in particle carbon content, and an ion-exchange capacity of 0.15 meq/g, assigned to the amidine hydrochloride group. Furthermore, <sup>13</sup>C CPMAS NMR spectroscopy of the particles showed resonances assigned to the 2-methylpropionamidine group.

25

**EXAMPLE 10**

Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 2g amount of the 7 μm vinyl hybrid particles was combined with 2.1 g of N-octadecylacrylamide (Aldrich Chemical) in 20 mL of toluene (J.T. Baker). The suspension was deoxygenated by bubbling argon gas through it for 1 h, after which an argon blanket was maintained over the suspension. While maintaining an argon blanket, 0.4 g of VAZO 88 was added to the reaction, and the reaction mixture was heated to 70°C for 17h. The flask was then cooled to room temperature, and the particles were transferred to a filter apparatus. The filtered particles were washed exhaustively with tetrahydrofuran, toluene, acetone, acetone/water (50/50, v/v), and acetone (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-29-

80°C under vacuum for 16 h. Radical initiated coupling of octadecylacrylamide groups with vinyl groups of the skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 29% increase in particle carbon content, which converts to a surface concentration of 1.02  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ . Furthermore,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR and FTIR spectroscopy

- 5 of the particles showed resonances consistent with octadecylacrylamide addition to the vinyl groups.

#### EXAMPLE 11

Vinyl hybrid silica particles (product 3p1 of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 3 g amount of the 7  $\mu\text{m}$  vinyl hybrid particles was combined with 0.9 g dieyclopentadiene (Aldrich Chemical) in 25 mL of toluene (J.T. Baker). The suspension was heated to reflux (111°C) for 16 h and then cooled to room temperature. The particles were transferred to a filter apparatus and washed exhaustively with toluene and acetone (both HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Diels-Alder cycloaddition of cyclopentadiene with the vinyl groups through a covalent organic bond was established by a 14% increase in particle carbon content that is analogous to a surface concentration of 1.36  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ . Furthermore,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR and FTIR spectroscopy of the particles showed resonances consistent with diene addition.

#### EXAMPLE 12

20 Propanol hybrid silica particles (product 3q of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 3 g amount of the dried 6  $\mu\text{m}$  propanol hybrid particles and 4.9 g of octylisocyanate (Aldrich Chemical) were combined with 75 mL of dry toluene (J.T. Baker) under an argon blanket. The suspension was heated to reflux (111°C) for 4 h and then cooled to 60°C. The particles were transferred to a filter

- 25 apparatus and washed exhaustively with toluene heated to 80°C and then room temperature acetone (both HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Reaction of the octyl isocyanate molecule with the hybrid particle's hydroxyl group to form a carbamate group and thereby connect the octyl chain to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 94% increase in particle carbon content that is analogous to a surface concentration of 1.59  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$  of O-propylsilyl N-octyl carbamate group. Furthermore,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy of the particles showed resonances consistent with addition product, where 40% of the propanol groups were converted to carbamate groups, and the remaining propanol groups remained unreacted.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-30-

**EXAMPLE 13**

- A 3 g amount of the dried 6  $\mu\text{m}$  propanol hybrid particles, as described in Example 12, and 6.7 g of dodecyl isocyanate (Aldrich Chemical) were combined with 75 mL of dry toluene (J.T. Baker) and reacted in the same way as described in Example 12.
- 5   Addition of the dodecyl isocyanate molecule to the hybrid particle's hydroxyl group to form a carbamate group and thereby connect the dodecyl chain to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by the reaction procedure and a 119% increase in particle carbon content that is analogous to a surface loading of 1.41  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$  of O-propylsilyl N-dodecyl carbamate group. Furthermore,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR
- 10   spectroscopy of the particles showed resonances consistent with addition product, where 40% of the propanol groups were converted to carbamate groups, and the remaining propanol groups remained unreacted.

**EXAMPLE 14**

- Propanol hybrid silica particles (product 3q of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 3 g amount of the dried 6  $\mu\text{m}$  propanol hybrid particles, 0.47 g of p-toluenesulfonic acid (Aldrich Chemical), and 10.0 g of lauric acid (Sigma Chemical, St. Louis, MO) were combined with 100 mL of dry xylene (J.T. Baker) under an argon blanket. The suspension was heated to reflux (145°C) for 16 h and then cooled to 30°C. The particles were then transferred to a filter apparatus and washed exhaustively with toluene, acetone, acetone/water (50/50, v/v), and acetone again (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80 °C under vacuum for 16 h. Reaction of the lauric acid molecule with the hybrid particle's hydroxyl group to form a carboxylic acid ester bond and thereby connect the n-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> alkyl chain to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond
- 25   was established by the reaction procedure and a 157% increase in particle carbon content, which converts to a surface concentration of 2.06  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$  of n-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> alkyl groups. Furthermore,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy of the particles showed resonances consistent with ester product, where 30% of the propanol groups were converted to ester groups, and the remaining propanol groups remained unreacted.

**EXAMPLE 15**

- Propanol hybrid silica particles (product 3q of Example 5) were sized and acid washed according to Example 5. A 3 g amount of the dried 6  $\mu\text{m}$  propanol hybrid particles and 3.3 mL of dried triethylamine (Aldrich Chemical) were combined with 150 mL of dry dichloromethane (HPLC grade, J.T. Baker) under an argon blanket and chilled to 5°C. Maintaining a temperature of 5°C, 1.95 mL of methacryloyl chloride (Aldrich Chemical) was added dropwise to the suspension. Three additional aliquots of

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-31-

triethylamine and methacryloyl chloride were added for a combined total of 13.2 mL triethylamine and 7.8 mL methacryloyl chloride. The suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred an additional 16 h. The particles were transferred to a filter apparatus and washed exhaustively with dichloromethane, acetone, water, and again with acetone (all solvents HPLC grade, J.T. Baker). The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Reaction of the methacryloyl chloride molecule with the hybrid particle's hydroxyl group to form a carboxylic acid ester bond and thereby connect the methacrylate's vinyl group to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 63% increase in particle carbon content that is analogous to a surface concentration of 2.30 μmol/m<sup>2</sup> of methacrylate groups. Furthermore, <sup>13</sup>C CPMAS NMR spectroscopy of the particles showed resonances consistent with ester product, where 60% of the propanol groups were converted to ester groups, and the remaining propanol groups remained unreacted.

**EXAMPLE 16**

15 A 0.5 g amount of the dried styrylethyl hybrid particles (product 3t of Example 5) was brominated in the manner described in Example 6. Greater than 99% of the vinyl groups were converted into the dibromoethane analog as determined by <sup>13</sup>C CPMAS NMR spectroscopy.

20

**EXAMPLE 17**

Styrylethyl hybrid silica particles (product 3u of Example 5) were sized according to Example 5. A 0.5 g amount of the dried 8 μm styrylethyl hybrid particles was brominated in the manner described in Example 6. Greater than 99% of the vinyl groups were converted into the dibromomethane analog as determined by <sup>13</sup>C CPMAS NMR spectroscopy.

**EXAMPLE 18**

A 2.0 g amount of the dried styrylethyl hybrid particles (product 3t of Example 5) was suspended in 20 mL of toluene (J.T. Baker) and refluxed for 2 h under an argon atmosphere to deoxygenate and removed adsorbed water via azeotrope. After cooling to room temperature under dry argon, 0.6 g of 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (Aldrich Chemical) was added. The suspension was stirred and heated to 80°C for 17 h then heated to 100°C for 2.5 h. After cooling, the particles were recovered by filtration, and exhaustively washed with toluene, dichloromethane and acetone. The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Reaction of the cyclohexanecarbonitrile molecule with the hybrid particle's vinyl group, thereby

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-32-

connecting the reagent to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 23% increase in particle carbon content that is analogous to a surface concentration of  $1.09 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  of cyclohexanecarbonitrile groups. Greater than 99% of the vinyl groups were polymerized as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy.

**EXAMPLE 19**

Styrylethyl hybrid silica particles (product 3u of Example 5) were sized according to Example 5. A 2.0 g amount of the dried 8  $\mu\text{m}$  styrylethyl hybrid particles was reacted with 0.9 g of 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) in the manner described above for Example 18. Reaction of the cyclohexanecarbonitrile molecule with the hybrid particle's vinyl group, thereby connecting the reagent to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 9.7% increase in particle carbon content, which converts to a surface concentration of  $1.07 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  of cyclohexanecarbonitrile groups. Greater than 99% of the vinyl groups were polymerized as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy

**EXAMPLE 20**

A 2.0 g amount of the dried styrylethyl hybrid particles (product 3t of Example 5) was combined with 0.29 g of 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (Aldrich Chemical) and 25 mL of dichloromethane (J.T. Baker) in a 25 mL round-bottom flask. After stirring the suspension until the radical initiator was dissolved, the dichloromethane was removed from the suspension by rotary-evaporation. The initiator coated particles were dried under high vacuum (0.1 mm Hg) for 18 h. In a similar sized flask, 10 mL of styrene (Aldrich Chemical) was added and degassed via high vacuum. Under a closed, reduced pressure system, styrene vapor was allowed to equilibrate between the two flasks for 1.5 h, thereby adsorbing onto the styrylethyl hybrid particles. The coated, styrylethyl hybrid particles were then vented to argon and heated to 80°C for 20h. After cooling, the particles were recovered by filtration and exhaustively washed with toluene, dichloromethane and acetone. The washed particles were then dried at 80°C under vacuum for 16 h. Greater than 99% of the vinyl groups were copolymerized with the adsorbed styrene as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy. Reaction of the cyclohexanecarbonitrile and styrene molecules with the hybrid particle's vinyl group thereby connecting the reagents to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 16.3% increase in particle carbon content.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-33-

**EXAMPLE 21**

Styrylethyl hybrid silica particles (product 3u of Example 5) were sized according to Example 5. A 2.0 g amount of the dried 8  $\mu\text{m}$  styrylethyl hybrid particles was reacted with 0.25 g of 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) in the manner described above for Example 20. Greater than 99% of the vinyl groups were copolymerized with the adsorbed styrene as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy. Reaction of the cyclohexanecarbonitrile and styrene molecules with the hybrid particle's vinyl group, thereby connecting the reagents to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 42% increase in particle carbon content.

10

**EXAMPLE 22**

Styrylethyl hybrid silica particles (product 3u of Example 5) were sized according to Example 5. A 2.0 g amount of the dried 8  $\mu\text{m}$  styrylethyl hybrid particles was reacted with 0.20 g of 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) in the manner described above for Example 20, with the exception that divinylbenzene (Aldrich Chemical) was used as the adsorbed monomer. Greater than 99% of the vinyl groups were copolymerized with the adsorbed divinylbenzene as determined by  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR spectroscopy. Reaction of the cyclohexanecarbonitrile and divinylbenzene molecules with the hybrid particle's vinyl group, thereby connecting the reagents to the particle's skeletal structure through a covalent organic bond was established by a 37% increase in particle carbon content.

**EXAMPLE 23**

The surfaces of the hybrid silica particles were modified with a variety of chlorotrialkylsilanes as follows:  $1 \times 10^{-4}$  moles of silane per square meter of particle surface area and 1.2 equivalents (per mole silane) of a base activator such as 4-(dimethylamino)pyridine (Aldrich Chemical), imidazole (Aldrich Chemical), or pyridine (J.T. Baker) were added to a mixture of 10 g of hybrid silica in 50 mL of toluene (J.T. Baker), and the resultant mixture was refluxed for 2-4 h. The modified hybrid silica particles were filtered and washed successively with water, toluene, 1:1 v/v acetone/water, and acetone (all solvents from J.T. Baker), and then dried at 80°C under reduced pressure for 16 h. The surface concentration ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) of trialkylsilyl groups was determined by the difference in particle %C before and after the surface modification as measured by elemental analysis.

A secondary surface modification or end capping reaction was performed using a second silane, chlorotrimethylsilane (Aldrich Chemical), following the above procedure with respect to reagent amounts and reaction conditions. Table 6 lists the unmodified

35

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 34 -

hybrid particle composition, the chemical formula of the first silane, the chemical formula of the second or end capping silane, the surface concentration of the first silane bonded phase, and total %C for selected final modified particles. Silanes and their sources were as follows: chlorodimethyloctadecylsilane and chlorotrimethylsilane (both from Aldrich Chemical); 3-(chlorodimethylsilyl)propyl N-octadecylcarbamate, 3-(chlorodimethylsilyl)propyl N-dodecylcarbamate, and 3-(chlorodimethylsilyl)propyl N-benzylcarbamate (all prepared as described in Neue, Niederländer, and Petersen in US Patent 5,374,755); [3-(perfluorophenyl)-propyl]dimethylchlorosilane, octyldiisopropylchlorosilane, and triacontyldimethylchlorosilane (all from Gelest, Inc.).

Table 6

Product	Composition of Hybrid Material Prior to Modification	Primary Silane Chemical Formula	Secondary Silane Chemical Formula	Surface Concentration ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ )	%C Final Modified Particle
24a	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.73	11.06
24b	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.50	14.80
24c	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.18	15.02
24d	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.23	17.21
24e	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	1.80	14.84
24f	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.34	14.74
24g	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.42	13.46
24h	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.49	13.02
24i	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{C}_2\text{F}_5(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.27	11.66
24j	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	1.23	10.76
24k	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	1.94	18.48
24l	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.55	15.28
24m	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{10}\text{Si}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	-----	1.74	13.89
24n	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO})_{10}\text{Si}_3$ where R = 60% $\text{BOC}_2\text{H}_5$ and 40% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	-----	2.44	12.95
24o	$\text{SiO}_2/(\text{RSiO})_{10}\text{Si}_3$ where R = 60% $\text{BOC}_2\text{H}_5$ and 40% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	-----	3.10	14.50

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 36 -

**EXAMPLE 24**

The surfaces of the hybrid silica particles were modified with a variety of dialkyldichlorosilanes, alkyltrichlorosilanes, and alklytrialkoxysilanes as follows:  $1 \times 10^{-5}$  moles of silane per square meter of particle surface area and 1.2 equivalents (per mole silane) of a base activator such as 4-(dimethylamino)pyridine (Aldrich Chemical), imidazole (Aldrich Chemical), or pyridine (J.T. Baker) were added to a mixture of 10 g of hybrid silica in 50 mL of toluene (J.T. Baker) and the resultant mixture was refluxed for 2- 4 h. The modified hybrid silica particles were filtered and washed successively with toluene, 1:1 v/v acetone/water, and acetone (all solvents from J.T. Baker). The washed particles were then heated in a 4.5:1 v/v solution of acetone/0.12 M ammonium acetate for 2.0-3.0 hours at 60°C. The particles were subsequently cooled, filtered, and washed successively with 1:1 v/v acetone/water, and acetone, and then dried at 80°C under reduced pressure for 16 h. The surface concentration ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) of dialkylsilyl and alkylsilyl groups was determined by the difference in particle %C before and after the surface modification as measured by elemental analysis.

A secondary surface modification or end capping reaction was run using a second silane, including chlorotrimethylsilane, chlorotriethylsilane, and tert-butyltrimethylchlorosilane (all from Aldrich Chemical), following the above procedure with respect to reagent amounts and reaction conditions. Table 7 lists the unmodified hybrid particle composition, the chemical formula of the first silane, the chemical formula of the second or end capping silane, the surface concentration of the first silane bonded phase, and total %C for selected final modified particles. Silanes and their sources were as follows: octadecyltrichlorosilane (Aldrich Chemical); octadecylmethyldichlorosilane, (3-phenylpropyl)trichlorosilane, (3-phenylpropyl)methyldichlorosilane, (4-phenylbutyl)methyldichlorosilane, phenethyltrichlorosilane, [3-(pentafluorophenyl)propyl]trichlorosilane, triacontyltrichlorosilane (all from Silar Laboratories, Scotia, NY); (2-phenylpropyl)methyldichlorosilane (Gelest Inc.); 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyltriethoxysilane (Sivento, Piscataway, NJ); phenyltrichlorosilane, 3-cyanopropyltrichlorosilane (Hüls, Piscataway, NJ).

TABLE 7

Product	Composition of Hybrid Material Prior to Modification	Primary Silane Chemical Formula	Secondary Silane Chemical Formula	Surface Concentration ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ )	%C Final Modified Particle
25a	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.23	15.31
25b	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.31	12.25
25c	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.31	12.39
25d	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.31	12.07
25e	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.11	11.76
25f	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{Cl}_2$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.37	12.76
25g	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{2.5}\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.30	19.84
25h	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.13	15.43
25i	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.13	15.75
25j	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{1.5}\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.13	15.33
25k	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.23	11.70
25l	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{Si}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	1.46	9.90
25m	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{F}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.13	11.67
25n	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.42	12.02
25o	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.35	12.09
25p	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.42	11.72
25q	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.20	12.57
25r	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.09	10.74
25s	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SiCl}_3$	$\text{CISi}(\text{CH}_3)_3$	2.09	10.88
25t	$\text{SiO}_2/(\text{CH}_3\text{SiO})_{1.2}\text{b}_3$	$\text{NC}(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}_3$	.....	2.31	.....

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-38-

25u	$\text{SiO}_2/\text{[C}_2\text{H}_5\text{Si(O}_1\text{)}_2\text{]}_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	2.62	15.74
25v	$\text{SiO}_2/\text{(H-C=OHSiO}_1\text{)}_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	1.28	18.26
25w	$\text{SiO}_2/\text{(RSiO}_1\text{)}_{0.5}$ where R = 20% $\text{BrCH}_2\text{CHBr}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	1.73	14.31
25x	$\text{SiO}_2/\text{(RSiO}_1\text{)}_{0.5}$ where R = 95% $\text{CH}_2\text{CH}_2$ and 5% $\text{H}_2\text{C=CH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	1.38	17.14
25y	$\text{SiO}_2/\text{(RSiO}_1\text{)}_{0.5}$ where R = 3.4% $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-\text{CH}_2\text{CH}_2$ and 96.6% $\text{H}_2\text{C=CH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	0.86	18.29
25z	$\text{SiO}_2/\text{(RSiO}_1\text{)}_{0.5}$ where R = 3.4% $\text{HOCH}_2\text{NH=HC}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2$ and 96.6% $\text{H}_2\text{C=CH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	1.23	18.85
25aa	$\text{SiO}_2/\text{[HOCH}_2\text{H}_2\text{SiO}_1\text{]}_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	2.16	19.03
25ab	$\text{SiO}_2/\text{[HOCH}_2\text{H}_2\text{SiO}_1\text{]}_{0.5}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	2.30	25.47
25cc	$\text{SiO}_2/\text{[HOCH}_2\text{H}_2\text{SiO}_1\text{]}_{0.5}$	$\text{C}_6\text{F}_5(\text{CH}_2)_n\text{SiCl}_3$	Cis( $\text{CH}_2$ ) <sub>3</sub>	1.92	13.01

**EXAMPLE 25**

- Selected examples of surface derivatized hybrid silicas from Example 23 were used for the separation of a mixture of neutral, polar and basic compounds listed in Table 8. The 3.9 x 150 mm chromatographic columns were packed using a slurry packing technique. The HPLC system consisted of an Alliance 2690 XE separations module, a model 996 photodiode array detector, a Millennium<sup>32</sup> v. 2.15.01 data management system (all from Waters Corporation, Milford, MA), and a NESLAB RTE-111 circulating water bath for column temperature control (NESLAB Instruments, Inc., Portsmouth, NH). Mobile phase conditions were: 20 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7.0/methanol (35:65 v/v); flow rate: 1.0 mL/min; temperature: 23.4°C; detection: 254 nm.

**TABLE 8**

	Product 19b in Table 6	Product 19c in Table 6	Product 19d in Table 6
k of Acenaphthene	10.02	11.35	13.40
Relative Retention (r)			
Propranolol/Acenaphthene	0.157	0.149	0.139
Butyl paraben/Acenaphthene	0.226	0.216	0.223
Dipropyl Phthalate/Acenaphthene	0.411	0.405	0.403
Naphthalene/Acenaphthene	0.437	0.436	0.437
Amitriptyline /Acenaphthene	1.483	1.525	1.395

It can be seen that the packing materials based on the hybrid materials provide ample retention and resolution in the separation of neutral, polar, and basic compounds. (Relative retention is the (k of the analyte) divided by the (k of acenaphthene). Therefore values less than one, indicate less retention than acenaphthene, and values greater than one, indicate more retention than acenaphthene. Relative retention is a well known parameter in the field of HPLC.)

**EXAMPLE 26**

Selected examples of surface derivatized hybrid materials from Examples 23 and 24 as well as similarly derivatized commercial columns based on silica which have similar alkyl silyl groups were evaluated for basic compound USP peak tailing factors

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 40 -

using the mobile phase and test conditions of Example 25. The results are shown in Table 9.

**TABLE 9**

Column	USP Tailing Factors	
	Propranolol	Amitriptyline
Commercial Column A (C <sub>30</sub> Type)	1.6	3.6
Example 23j (C <sub>30</sub> Type)	1.3	2.3
Commercial Column C (C <sub>18</sub> Type)	4.2	7.0
Commercial Column D (C <sub>18</sub> Type)	1.3	1.8
Commercial Column E (C <sub>18</sub> Type)	1.0	1.7
Commercial Column F (C <sub>18</sub> Type)	1.3	1.5
Example 23b (C <sub>18</sub> Type)	1.1	1.0
Example 23c (C <sub>18</sub> Type)	1.0	1.4
Example 23d (C <sub>18</sub> Type)	1.0	1.4
Example 24a (C <sub>18</sub> Type)	1.0	1.3
Example 24h (C <sub>18</sub> Type)	1.1	1.3
Example 24i (C <sub>18</sub> Type)	1.2	1.7
Example 24u (C <sub>18</sub> Type)	1.1	2.0
Commercial Column I (Embedded Polar Type)	1.3	1.3
Example 23f (Embedded Polar Type)	1.1	1.2
Example 23l (Embedded Polar Type)	1.0	1.1
Commercial Column J (C <sub>8</sub> Type)	1.1	1.3

WO 03/022392	PCT/US02/25250	
	- 41 -	
Commercial Column K (C <sub>8</sub> Type)	1.2	1.4
Example 23k (C <sub>8</sub> Type)	1.1	1.3
Commercial Column L (Ph Type)	1.8	3.9
Commercial Column M (Ph Type)	2.1	1.6
Example 23h (Ph Type)	1.3	1.2
Example 24c (Ph Type)	1.2	1.4
Example 24e (Ph Type)	1.1	1.5
Example 24f (Ph Type)	1.0	1.3
Commercial Column O (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	3.8	6.9
Commercial Column P (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	1.3	4.2
Example 23i (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	1.2	1.4
Example 24m (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	2.3	1.8
Commercial Column Q (CN type)	1.7	3.0
Example 24t (CN Type)	1.2	1.4

It can be seen that the basic compound tailing factors on the packing materials based on the hybrid materials were generally lower than on the commercial silica-based materials (a lower value corresponds to reduced tailing).

#### EXAMPLE 27

- 5 Selected examples of surface derivatized hybrid silicas from Examples 23 and 24 as well as similarly derivatized commercial columns based on silica gel which have similar alkyl silyl groups were evaluated for stability in alkaline mobile phases using the following procedure. Columns were prepared by slurry packing the materials into 4.6 x 150 mm steel columns, and the analysis conditions were as follows: 1) The plate

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-42-

number,  $N$ , (5 sigma method) was measured for a test analyte, acenaphthene. Mobile phase conditions were acetonitrile-20 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH 7.00 (40:60, v/v) at a flow of 1.0 mL/min and a column temperature of 50.0°C. 2) The column was purged with 50 mM triethylamine pH 10.00 mobile phase and run for 15 min in the 50 mM triethylamine pH 10.00 mobile phase at a flow of 2.0 mL/min and a column temperature of 50.0°C. 3) In 15 min increments, the column was purged with 100% water (10 minutes at 2.0 mL/minute) and then purged with 100% methanol (10 minutes at 2.0 mL/minute). 4) The column was then purged and equilibrated with the mobile phase of step 1 above, and  $N$  for acenaphthene was measured. 5) The process was then repeated starting at step 2. Packed columns were kept in a 50°C water bath throughout the test. Column lifetime is defined as the time of exposure to the pH 10 triethylamine solution when the efficiency of the column drops to 50% of its initial value. The results are shown in Table 10.

15

**TABLE 10**

Column	Lifetime (h)
Commercial Column A (C <sub>30</sub> Type)	17
Example 23j (C <sub>30</sub> Type)	57
Commercial Column C (C <sub>18</sub> Type)	18
Commercial Column D (C <sub>18</sub> Type)	17
Commercial Column E (C <sub>18</sub> Type)	28
Commercial Column F (C <sub>18</sub> Type)	23
Commercial Column G (C <sub>18</sub> Type)	23
Example 23a (C <sub>18</sub> Type)	51
Example 23c (C <sub>18</sub> Type)	48
Example 23d (C <sub>18</sub> Type)	50
Example 24a (C <sub>18</sub> Type)	36
Example 24h (C <sub>18</sub> Type)	41
Example 24i (C <sub>18</sub> Type)	34
Example 24u (C <sub>18</sub> Type)	>153
Example 24x (C <sub>18</sub> Type)	41
Commercial Column I (Embedded Polar Type)	29

WO 03/022392	PCT/US02/25250
- 43 -	
Example 23f (Embedded Polar Type)	32
Example 23l (Embedded Polar Type)	303
Commercial Column J (C <sub>8</sub> Type)	18
Commercial Column K (C <sub>8</sub> Type)	13
Example 23k (C <sub>8</sub> Type)	26
Commercial Column L (Ph Type)	20
Commercial Column M (Ph Type)	16
Example 23h (Ph Type)	29
Example 24c (Ph Type)	25
Example 24e (Ph Type)	26
Example 24f (Ph Type)	29
Commercial Column O (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	14
Commercial Column P (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	6
Example 23i (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	24
Example 24m (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Type)	18
Commercial Column Q (CN type)	5
Example 24t (CN Type)	9

It is evident that the lifetimes of the columns containing hybrid packing materials are greatly improved over the commercial columns containing silica-based materials.

**Incorporation By Reference**

- 5 The entire contents of all patents, published patent applications and other references cited herein are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 44 -

**Equivalents**

Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. Such equivalents were considered to be within the scope of this invention and 5 are covered by the following claims. The contents of all references, issued patents, and published patent applications cited throughout this application are hereby incorporated by reference.

**What is claimed is:**

1. A porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
2. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
3. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified with a surface modifier having the formula Z<sub>a</sub>(R')<sub>b</sub>Si-R, where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino or trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is a functionalizing group.
4. The hybrid material of claim 3, wherein the functionalizing group R is selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, ester, and alkyl or aryl group containing an embedded polar functionality.
5. The hybrid material of claim 3, wherein said functionalizing group R is a C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> alkyl group.
6. The hybrid material of claim 3, wherein said surface modifier is selected from the group consisting of octyltrichlorosilane and octadecyltrichlorosilane.
7. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a silanol group surface modifier.
8. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a polymeric coating surface modifier.
9. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified by a combination of a silanol group surface modifier and a polymeric coating surface modifier.
10. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified via formation of an organic covalent bond between an organic group of the particle and a surface modifier.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 46 -

11. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, and a polymeric coating surface modifier.
12. The hybrid material of claim 2, wherein said particles have been surface modified by a silanol group surface modifier.  
5
13. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 110 m<sup>2</sup>/g.
14. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 105 m<sup>2</sup>/g.
- 10 15. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 80 m<sup>2</sup>/g.
16. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
17. A porous inorganic/organic hybrid material, comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, and having the formula SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup><sub>p</sub>R<sup>4</sup><sub>q</sub>SiO<sub>4</sub>)<sub>n</sub> or SiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup><sub>r</sub>SiO<sub>4</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub> wherein R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties, R<sup>6</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when  
20 p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1.
18. The hybrid material of claim 17, wherein n is a number from 0.1 to 1.
19. The hybrid material of claim 17 having average pore diameters of about 100 to  
25 300Å.
20. The hybrid material of claim 17, wherein n is a number from 0.2 to 0.5.
21. The hybrid material of claim 17, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
22. A method of preparation of porous inorganic/organic hybrid particles having a  
30 chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the steps of
  - a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,
  - b) modifying the pore structure of said porous particles,wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 47 -

23. The method of claim 22, wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
- 5 24. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a polymeric coating surface modifier.
25. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a silanol group surface modifier.
- 10 26. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a polymeric coating surface modifier.
27. The hybrid material of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a combination of a silanol group surface modifier and a polymeric coating surface modifier.
- 15 28. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, and a polymeric coating surface modifier.
29. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified by a silanol group surface modifier.
- 20 30. The method of claim 23, wherein said particles have been surface modified via formation of an organic covalent bond between an organic group of the particle and a surface modifier.
31. The method of claim 22 wherein said porous particles are prepared by prepolymerizing one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane to produce a
- 25 32. polyorganoalkoxysiloxane, and preparing an aqueous suspension of said polyorganoalkoxysiloxane, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce said porous particles.
32. The method of claim 22 wherein said porous particles are prepared by prepolymerizing an organotrialkoxysilane and a tetraalkoxysilane to produce a
- 30 33. polyalkyloxysiloxane, and preparing an aqueous suspension of said polyalkyloxysiloxane, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce said porous particles.
33. The method of claim 31 or 32 wherein said pore structure of said porous particles is modified by further including a combination of different surfactants in said
- 35 suspension, and by subjecting said porous particles to hydrothermal treatment.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 48 -

34. The method of claim 33 wherein the surfactants are selected from the group consisting of Triton X-45, Triton X-100, sodium dodecylsulfate, tris(hydroxymethyl)aminomethane lauryl sulfate, and any combination thereof.
35. The method of claim 31 wherein said prepolymerization step comprises hydrolyzing and condensing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce said polyalkyloxysiloxane.
36. A method of preparation of porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the steps of
- 10 a) forming porous inorganic/organic hybrid particles,  
b) modifying the pore structure of said porous particles, and  
c) surface modifying said particles,  
wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
- 15 37. The method of claim 36 wherein said particles have been surface modified by a polymeric coating surface modifier.
38. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a silanol group surface modifier.
- 20 39. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier and a polymeric coating surface modifier.
40. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified by a combination of a silanol group surface modifier and a polymeric coating surface
- 25 modifier.
41. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified by a combination of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, and a polymeric coating surface modifier.
42. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified by a silanol group surface modifier.
- 30 43. The method of claim 36, wherein said particles have been surface modified via formation of an organic covalent bond between an organic group of the particle and a surface modifier.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 49 -

44. The method of claim 36 wherein said surface modification step includes surface modifying said porous particles with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_bSi-R$ , where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino or trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is a functionalizing group.
45. The method of claim 44 wherein said functionalizing group R is a C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> alkyl group.
46. The method of claim 44 wherein said surface modifier is selected from the group consisting of octyltrichlorosilane and octadecyltrichlorosilane.
- 10 47. The method of claim 44, wherein the functionalizing group R is selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, ester, and alkyl or aryl group containing an embedded polar functionality.
48. The method of claim 22 wherein said particles have specific pore volumes of about 0.4 to 1.2 cm<sup>3</sup>/g.
- 15 49. The method of claim 22 wherein said particles have a micropore surface area of less than about 110 m<sup>2</sup>/g.
50. The method of claim 31 wherein said organoalkoxysilane has the formula R<sup>6</sup>[Si(OR<sup>1</sup>)<sub>3</sub>]<sub>m</sub> where R<sup>1</sup> is a C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl moiety, R<sup>6</sup> is a C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, and m is an integer greater than or equal to two.
- 20 51. The method of claim 31 wherein said organoalkoxysilane has the formula R<sup>2</sup>Si(OR<sup>1</sup>)<sub>3</sub> or R<sup>6</sup>[Si(OR<sup>1</sup>)<sub>3</sub>]<sub>m</sub> R<sup>2</sup> is methyl, ethyl, phenyl, vinyl, methacryloxypropyl, or styrylethyl and R<sup>1</sup> is ethyl; or R<sup>6</sup> is a bridging ethylene group, m = 2, and R<sup>1</sup> is ethyl or methyl.
- 25 52. The method of claim 22 wherein said porous inorganic/organic hybrid particles have the formula SiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup>SiO<sub>3</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub> wherein R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties, R<sup>6</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1.
- 30 53. The method of claim 52, wherein n is a number from 0.1 to 1
54. The method of claim 52 wherein said porous inorganic/organic hybrid particles have average pore diameters of about 100 to 300 Å.
55. The method of claim 52 wherein n is a number from 0.2 to 0.5.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 50 -

56. A separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein said particles have a micropore surface ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
- 5 57. The separations device of claim 56, wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.
58. The separations device of claim 56, wherein said device is a thin layer plate.
- 10 59. The separations device of claim 56, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 105 m<sup>2</sup>/g.
60. The separations device of claim 56, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 80 m<sup>2</sup>/g.
- 15 61. The separations device of claim 56, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
62. A separations device having a stationary phase comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry, wherein the particles have been surface modified with a surface modifier having the formula Z<sub>a</sub>(R')<sub>b</sub>Si-R, where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino or 20 trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b = 3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is a functionalizing group, wherein said particles have a micropore surface area ranging from less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
63. The separations device of claim 62, wherein said surface modifier is selected 25 from the group consisting of octyltrichlorosilane and octadecyltrichlorosilane.
64. The separations device of claim 62, wherein the functionalizing group R is selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, ester, and alkyl or aryl group containing an embedded polar functionality.
65. The separations device of claim 62, wherein said functionalizing group R is a C<sub>1</sub> 30 - C<sub>30</sub> alkyl group.
66. The separations device of claim 56, wherein said hybrid particles have the formula SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup>,<sub>p</sub>R<sup>4</sup>,<sub>q</sub>SiO<sub>2</sub>)<sub>n</sub> or SiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup>,<sub>p</sub>SiO<sub>2</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub> wherein R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties, R<sup>6</sup> is a substituted or 35 unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 51 -

p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1.

67. The separations device of claim 66, wherein n is a number from 0.1 to 1.

5 68. The separations device of claim 66, wherein said hybrid particles have average pore diameters of about 100 to 300Å.

69. The method of claim 66 wherein n is a number from 0.2 to 0.5.

70. A chromatographic column having improved lifetime, comprising  
10 a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry of the formula  $\text{SiO}_2/(R^2_p R^4_q \text{SiO}_n)_m$  or  $\text{SiO}_2/[R^6(R^2_s \text{SiO}_l)_m]$ , wherein  $R^2$  and  $R^4$  are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties,  $R^6$  is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylene, alkenylene, 15 alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1, said porous hybrid silica chromatographic matrix having a

20 chromatographically-enhancing pore geometry and average pore diameters of about 100 to 300 Å, and said porous particles of hybrid silica have been surface modified.

71. The chromatographic column of claim 70, wherein n is a number from 0.1 to 1.

72. A chromatographic column having improved lifetime, comprising  
25 a) a column having a cylindrical interior for accepting a packing material, and  
b) a packed chromatographic bed comprising porous inorganic/organic hybrid particles having a chromatographically-enhancing pore geometry wherein said particles have been surface modified by a surface modifier selected from the group consisting of an organic group surface modifier, a silanol group 30 surface modifier, a polymeric coating surface modifier, and combinations thereof.

73. The chromatographic column of claim 72 wherein said surface modification step includes surface modifying said porous particles with a surface modifier having the formula  $Z_a(R')_b \text{Si}-R$ , where Z = Cl, Br, I, C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> alkoxy, dialkylamino or 35 trifluoromethanesulfonate; a and b are each an integer from 0 to 3 provided that a + b =

WO 03/022392

PCT/US02/25250

-52-

3; R' is a C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> straight, cyclic or branched alkyl group, and R is a functionalizing group.

74. A method of preparation of porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry, comprising the steps of

- 5        a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a polyorganoalkoxysiloxane;
- 10      b) preparing an aqueous suspension of said polyorganoalkoxysiloxane, said suspension further comprising a surfactant or combination of surfactants, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce porous particles; and
- 15      c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal treatment,

thereby preparing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry.

75. The method of claim 74 wherein the molar ratio of said organoalkoxysilane and polyorganoalkoxysiloxane is from about 0.5:1 to 0.2:1.

76. The method of claim 74 wherein said particles have a specific surface area of about 75 to 600m<sup>2</sup>/g.

20 77. The method of claim 74 wherein said particles have a specific surface area of about 100 to 350m<sup>2</sup>/g.

78. The method of claim 74 wherein said particles have a micropore surface area of less than about 110 m<sup>2</sup>/g.

25 79. The method of claim 74 wherein said particles have specific pore volumes of about 0.4 to 1.2 cm<sup>3</sup>/g.

80. The method of claim 74 , wherein said particles have a micropore surface area of less than about 105 m<sup>2</sup>/g.

81. The method of claim 74 , wherein said particles have a micropore surface area of less than about 80 m<sup>2</sup>/g.

30 82. The method of claim 74 , wherein said particles have a micropore surface area of less than about 50 m<sup>2</sup>/g.

83. The method of claim 74 wherein said particles have an average pore diameter of about 50 to 500Å.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 53 -

84. The method of claim 74 wherein said particles have an average pore diameter of about 100 to 300Å.
85. The method of claim 74 wherein said surfactant is an alkylphenoxyethoxyethanol.
- 5 86. The method of claim 74 wherein said suspension further comprises a porogen.
87. The method of claim 74 wherein said tetraalkoxysilane is selected from the group consisting of tetramethoxysilane and tetraethoxysilane.
88. The method of claim 74, wherein said hybrid silica particles have the formula  $\text{SiO}_2/(R^2_p R^4_q SiO_d)_n$  or  $\text{SiO}_2/[R^6(R^2, SiO_r)_m]_n$  wherein  $R^2$  and  $R^4$  are independently  $C_1$  - 10  $C_{18}$  aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties,  $R^6$  is a substituted or unsubstituted  $C_1$  -  $C_{18}$  alkylene, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms,  $p$  and  $q$  are 0, 1 or 2, provided that  $p+q = 1$  or 2, and that when  $p+q=1$ ,  $t=1.5$ , and when  $p+q=2$ ,  $t=1$ ;  $r$  is 0 or 1, provided that when  $r = 0$ ,  $t = 1.5$ , and when  $r = 1$ ,  $t = 1$ ;  $m$  is an integer greater than or equal to 2, and  $n$  is a number from 0.03 to 1.
89. The method of claim 88, wherein  $n$  is a number from 0.1 to 1.
90. The method of claim 88, wherein said hybrid silica particles have average pore diameters of about 100 to 300Å.
91. The method of claim 88 wherein  $n$  is a number from 0.2 to 0.5.
- 20 92. Porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry, produced by the process of
- a) prepolymerizing a mixture of one or more organoalkoxysilanes and a tetraalkoxysilane in the presence of an acid catalyst to produce a polyalkyloxysiloxane;
  - 25 b) preparing an aqueous suspension of said polyalkyloxysiloxane, said suspension further comprising a surfactant or a combination of surfactants, and gelling in the presence of a base catalyst so as to produce porous particles; and
  - c) modifying the pore structure of said porous particles by hydrothermal treatment,
- 30 thereby producing porous particles of hybrid silica having a chromatographically-enhancing pore geometry.
93. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein the molar ratio of said organoalkoxysilane and tetraalkoxysilane is from about 0.5:1 to 0.2:1.

WO 03/022392

PCT/US02/25250

- 54 -

94. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have a specific surface area of about 75 to 600 m<sup>2</sup>/g.
95. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have a specific surface area of about 100 to 350m<sup>2</sup>/g.
- 5 96. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have a micropore surface area of less than about 110 m<sup>2</sup>/g.
97. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have specific pore volumes of about 0.4 to 1.2 cm<sup>3</sup>/g.
98. The porous hybrid silica particles of claim 92, wherein said particles have a ,  
10 micropore surface area of less than about 105 m<sup>2</sup>/g.
99. The porous hybrid silica particles of claim 92, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 80 m<sup>2</sup>/g.
100. The porous hybrid silica particles of claim 92, wherein said particles have a micropore surface area of less than about 50 m<sup>2</sup>/g.
- 15 101. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have an average pore diameter of about 50 to 500Å.
102. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said particles have an average pore diameter of about 100 to 300Å.
103. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said surfactant is an  
20 alkylphenoxypolyethoxyethanol.
104. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said suspension further comprises a porogen.
105. The porous hybrid silica particles of claim 92 wherein said tetraalkoxysilane is selected from the group consisting of tetramethoxysilane and tetraethoxysilane.
- 25 106. The porous hybrid silica particles of claim 92, having the formula SiO<sub>2</sub>/(R<sup>2</sup>,R<sup>4</sup>,SiO)<sub>n</sub> or SiO<sub>2</sub>/[R<sup>6</sup>(R<sup>2</sup>,SiO)<sub>m</sub>], wherein R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are independently C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> aliphatic, styryl, vinyl, propanol, or aromatic moieties, R<sup>6</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> alkylenes, alkenylene, alkynylene or arylene moiety bridging two or more silicon atoms, p and q are 0, 1 or 2, provided that p+q = 1 or 2, and that when  
30 p+q=1, t=1.5, and when p+q=2, t=1; r is 0 or 1, provided that when r = 0, t = 1.5, and when r = 1, t = 1; m is an integer greater than or equal to 2, and n is a number from 0.03 to 1.
107. The porous hybrid silica particles of claim 106, wherein said hybrid silica particles have average pore diameters of about 100 to 300Å.

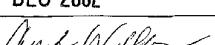
WO 03/022392

PCT/US02/25250

-55-

108. The porous hybrid silica particles of claim 106 wherein n is a number from 0.2 to 0.5.
109. The porous hybrid silica particles of claim 106, wherein n is a number from 0.1 to 1.
- 5 110. The hybrid material of claim 1, wherein said particles have a specific pore volumes of about 0.4 to 1.2 cm<sup>3</sup>/g.
111. A porous inorganic/organic hybrid material, comprising a chromatographically-enhancing pore geometry.
- 10 112. A porous inorganic/organic hybrid material, wherein pores of a diameter of less than about 34 Å contribute less than about 110 m<sup>2</sup>/g to less than about 50 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the material.
113. The hybrid material of claim 111, wherein pores of a diameter ranging from about 35 Å to about 500 Å contribute about 35 m<sup>2</sup>/g to about 750 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the material.
- 15 114. The hybrid material of claim 113, wherein pores of a diameter ranging from about 60 Å to about 500 Å contribute about 65 m<sup>2</sup>/g to about 550 m<sup>2</sup>/g to the specific surface area of the material.
115. The hybrid material of claim 114, wherein pores of a diameter ranging from about 100 Å to about 300 Å contribute about 100 m<sup>2</sup>/g to about 350 m<sup>2</sup>/g to the specific 20 surface area of the material.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/25250																					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : B01D 13/08; B05D 7/00; B32B 5/16 US CL : 210/268, 656, 661, 792; 427/220, 222; 428/402, 403, 407 <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>																							
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> U.S. : 210/268, 656, 661, 792; 427/220, 222; 428/402, 403, 407																							
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>																							
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> WEST																							
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; width: 15%;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X,P</td> <td>US 6,395,341 B1 (ARAKAWA et al) 28 May 2002 (28.05.2002), entire document,</td> <td>1-115</td> </tr> <tr> <td>X,E</td> <td>US 6,476,098 B1 (ARAKAWA et al) 05 November 2002 (05.11.2002), entire document.</td> <td>1-115</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,637,135 A (OTTENSTEIN et al) 10 June 1997 (10.06.1997), entire document.</td> <td>1-115</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,271,292 B1 (MAGER et al) 07 August 2001 (07.08.2001), entire document.</td> <td>1-115</td> </tr> <tr> <td>A,P</td> <td>US 6,313,219 B1 (TAYLOR-SMITH) 06 November 2001 (06.11.2001), entire document.</td> <td>1-115</td> </tr> <tr> <td>A,E</td> <td>US 6,465,387 B1 (PINNAVIAIA et al) 15 October 2002 (15.10.2002), entire document.</td> <td>1-115</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X,P	US 6,395,341 B1 (ARAKAWA et al) 28 May 2002 (28.05.2002), entire document,	1-115	X,E	US 6,476,098 B1 (ARAKAWA et al) 05 November 2002 (05.11.2002), entire document.	1-115	A	US 5,637,135 A (OTTENSTEIN et al) 10 June 1997 (10.06.1997), entire document.	1-115	A	US 6,271,292 B1 (MAGER et al) 07 August 2001 (07.08.2001), entire document.	1-115	A,P	US 6,313,219 B1 (TAYLOR-SMITH) 06 November 2001 (06.11.2001), entire document.	1-115	A,E	US 6,465,387 B1 (PINNAVIAIA et al) 15 October 2002 (15.10.2002), entire document.	1-115
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X,P	US 6,395,341 B1 (ARAKAWA et al) 28 May 2002 (28.05.2002), entire document,	1-115																					
X,E	US 6,476,098 B1 (ARAKAWA et al) 05 November 2002 (05.11.2002), entire document.	1-115																					
A	US 5,637,135 A (OTTENSTEIN et al) 10 June 1997 (10.06.1997), entire document.	1-115																					
A	US 6,271,292 B1 (MAGER et al) 07 August 2001 (07.08.2001), entire document.	1-115																					
A,P	US 6,313,219 B1 (TAYLOR-SMITH) 06 November 2001 (06.11.2001), entire document.	1-115																					
A,E	US 6,465,387 B1 (PINNAVIAIA et al) 15 October 2002 (15.10.2002), entire document.	1-115																					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																							
<small>* Special categories of cited documents:</small> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top;">           *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance         </td> <td style="width: 30%; vertical-align: top;">           *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle(s) underlying the invention         </td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*&amp;* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td colspan="2">*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle(s) underlying the invention	*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle(s) underlying the invention																						
*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																						
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																						
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family																						
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																							
Date of the actual completion of the international search 10 December 2002 (10.12.2002)	Date of mailing of the international search report <b>30 DEC 2002</b>																						
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer  Paul Thibodeau Telephone No. 703-308-2413																						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/25250
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet(1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US02/25250
<p><b>BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING</b> This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.</p> <p>Group I, claim(s) 1, 13-21, 22, 32, 34, 48, 49, 52-55, 56, 58-61, 66-69, 74-91, and 92-115, drawn to an uncoated porous material and method of making thereof.</p> <p>Group II, claim(s) 2-12, 23-31, 33-47, 50, 51, 57, 62-65, and 70-73, drawn to a coated porous material and method of making thereof.</p> <p>The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the coating material and the coating method required in the invention of Group II corresponding to a special technical feature, i.e. concepts of functionalizing and coating a surface which is absent in the invention of group I.</p>	

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1998)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
G 01N 30/54	G 01N 30/90	
G 01N 30/56	G 01N 30/00	J
G 01N 30/74	G 01N 30/54	F
G 01N 30/88	G 01N 30/54	K
	G 01N 30/56	A
	G 01N 30/74	E
	G 01N 30/88	C

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100075236

弁理士 栗田 忠彦

(72)発明者 ジャング , ジッピング

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01886, ウエストウッド, スイートウッド・サークル 5

(72)発明者 フィスク , レイモンド・ピー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02766, ノートン, クレストウッド・ドライブ 13

(72)発明者 オーガラ , ジョン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01721, アシュランド, ベルビュー・ハイツ 30

(72)発明者 ウォルター , トーマス・エイチ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01721, アシュランド, インディアン・ブルック・ロード  
54

(72)発明者 ウィンダム , ケヴィン・ディー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02134, オールストン, ロイス・ロード 5, アパートメント 44

F ターム(参考) 4G066 AA22B AB18D AE20D BA23 BA26 DA07 EA01 FA33