



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103551132 B

(45)授权公告日 2017. 04. 12

(21)申请号 201310499813.5

(22)申请日 2008.02.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103551132 A

(43)申请公布日 2014.02.05

(30)优先权数据

60/902655 2007.02.21 US

(62)分案原申请数据

200880005620.7 2008.02.21

(73)专利权人 沃特世科技公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72)发明人 K.D.维恩达姆 J.E.奥加拉

N.L.劳伦斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 李炳爱

(51)Int.Cl.

B01J 20/285(2006.01)

B01J 20/28(2006.01)

B01J 20/32(2006.01)

(56)对比文件

US 20050230298 A1, 2005.10.20,

US 20040191516 A1, 2004.09.30,

CN 1265691 A, 2000.09.06,

EP 1163050 B1, 2007.01.03,

审查员 郝秋凤

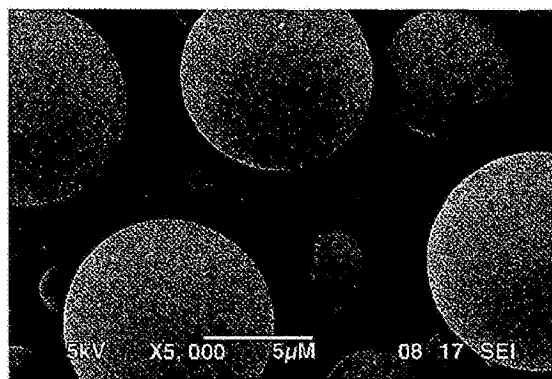
权利要求书7页 说明书59页 附图5页

(54)发明名称

用于色谱分离的具有高有机质含量和增进的孔几何特征的多孔无机/有机混合颗粒

(57)摘要

本发明提供用于色谱分离的新的颗粒和材料、用于分离的方法和含有色谱颗粒和材料的分离装置。特别地,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的含量为约0摩尔%至不大于约49摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的。本发明还提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的含量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。本发明还提供生产混合颗粒的方法、包含混合颗粒的分离装置和试剂盒。



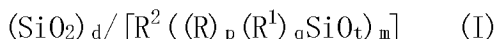
1. 一种多孔无机/有机混合颗粒, 其中

(1) 所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含SiO₂, 其中所述颗粒的孔基本上是无序的, 或

(2) 所述混合颗粒的无机部分以25摩尔%至不大于50摩尔%的量包含SiO₂, 其中所述颗粒的孔基本上是无序的, 且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征 (CEPG);

其中, “基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少1 nm的d值的衍射角处没有峰,

其中所述多孔无机/有机混合颗粒具有式I:



其中

R和R¹各自独立地为C₁-C₁₈烷氧基、C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基、C₅-C₁₈芳氧基或C₁-C₁₈杂芳基;

R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基、C₁-C₁₈杂芳基; 或不存在; 其中每个R²附着至两个或更多的硅原子;

p和q各自独立地为0.0至3.0;

t为0.5、1.0或1.5;

d为0至0.9;

m是1-20的整数; 其中R、R¹和R²任选地被取代; 前提是:

1) 当R²不存在时, m=1且 $t = \frac{(4 - (p + q))}{2}$, 0 < p+q ≤ 3; 且

2) 当R²存在时, m=2-20且 $t = \frac{(3 - (p + q))}{2}$, p+q ≤ 2。

2. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中R²是不存在的。

3. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中R²是存在的。

4. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中所述颗粒具有20至1000 Å的平均孔径。

5. 权利要求4的多孔无机/有机混合颗粒, 其中所述颗粒具有30至300 Å的平均孔径。

6. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中所述颗粒具有60至200 Å的平均孔径。

7. 权利要求6的多孔无机/有机混合颗粒, 其中所述颗粒具有80至140 Å的平均孔径。

8. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中p为0、q为0、t为1.5、m为2且R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基; 且其中每个R²附着至两个或更多个硅原子。

9. 权利要求8的多孔无机/有机混合颗粒, 其中d为0。

10. 权利要求8的多孔无机/有机混合颗粒, 其中d为0.11。

11. 权利要求8的多孔无机/有机混合颗粒, 其中d为0.33。

12. 权利要求8的多孔无机/有机混合颗粒, 其中d为0.83。

13. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒, 其中d为0、q为0且R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基; 且其中每个R²附着至两个或更多个硅原子。

14. 权利要求13的多孔无机/有机混合颗粒, 其中p为0、1或2。

15. 权利要求13的多孔无机/有机混合颗粒,其中 t 为1.0或1.5。

16. 权利要求13的多孔无机/有机混合颗粒,其中 m 为1或2。

17. 权利要求1的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含 SiO_2 ,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,且其中所述颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

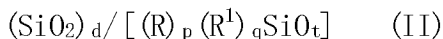
18. 一种多孔无机/有机混合颗粒,其中

(1) 所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含 SiO_2 ,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,或

(2) 所述混合颗粒的无机部分以25摩尔%至不大于50摩尔%的量包含 SiO_2 ,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG);

其中,“基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少1 nm的 d 值的衍射角处没有峰,

其中所述多孔无机/有机混合颗粒具有式II:



其中,

R 和 R^1 各自独立地为 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_5 - C_{18} 芳氧基或 C_1 - C_{18} 杂芳基;

d 是0至0.9;

p 和 q 各自独立地为0.0至3.0,前提是当 $p+q=1$ 时, $t=1.5$;当 $p+q=2$ 时, $t=1$;或者当 $p+q=3$ 时, $t=0.5$ 。

19. 权利要求1或18的多孔无机/有机混合颗粒,其中 R 是 C_1 - C_{18} 烷氧基或 C_1 - C_{18} 烷基。

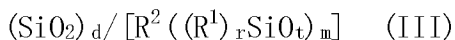
20. 一种多孔无机/有机混合颗粒,其中

(1) 所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含 SiO_2 ,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,或

(2) 所述混合颗粒的无机部分以25摩尔%至不大于50摩尔%的量包含 SiO_2 ,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG);

其中,“基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少1 nm的 d 值的衍射角处没有峰,

其中所述多孔无机/有机混合颗粒具有式III:



其中,

R^1 为 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_5 - C_{18} 芳氧基或 C_1 - C_{18} 杂芳基;

R^2 为 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{18} 杂芳基;或不存在;其中每个 R^2 附着至两个或更多个硅原子;

d 是0至0.9;

r 是0、1或2,前提是当 $r=0$ 时,那么 $t=1.5$;或 $r=1$ 时,那么 $t=1$;或当 $r=2$ 时,那么 $t=0.5$;且 m 是1-20的整数。

21. 权利要求20的多孔无机/有机混合颗粒,其中 R^2 是 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔

基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基。

22. 权利要求1、17、18、20中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中R¹是C₁-C₁₈烷氧基或C₁-C₁₈烷基。

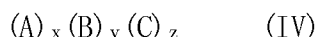
23. 一种多孔无机/有机混合颗粒,其中

(1) 所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含SiO₂,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,或

(2) 所述混合颗粒的无机部分以25摩尔%至不大于50摩尔%的量包含SiO₂,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG);

其中,“基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少1 nm的d值的衍射角处没有峰,

其中所述多孔无机/有机混合颗粒具有式IV:



其中重复单元A、B和C的顺序是随机的、嵌段的或随机和嵌段的组合;

A是有机重复单元,其通过有机键共价结合至一个或多个重复单元A或B;

B是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或C,且其可通过有机键进一步结合至一个或多个重复单元A或B;

C是无机重复单元,其通过无机键结合至一个或多个重复单元B或C;

x和y是正数且z是非负数;其中当z=0时,那么 $0.002 \leq x/y \leq 210$,且当z ≠ 0时,那么 $0.0003 \leq y/z \leq 500$ 且 $0.002 \leq x/(y+z) \leq 210$ 。

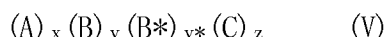
24. 一种多孔无机/有机混合颗粒,其中

(1) 所述混合颗粒的无机部分以0摩尔%至不大于25摩尔%的量包含SiO₂,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,或

(2) 所述混合颗粒的无机部分以25摩尔%至不大于50摩尔%的量包含SiO₂,其中所述颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG);

其中,“基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少1 nm的d值的衍射角处没有峰,

其中所述多孔无机/有机混合颗粒具有式V:



其中重复单元A、B、B*和C的顺序是随机的、嵌段的或随机和嵌段的组合;

A是有机重复单元,其通过有机键共价结合至一个或多个重复单元A或B;

B是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或B*或C,且其可通过有机键进一步结合至一个或多个重复单元A或B;

B*是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或B*或C,其中B*是不具有活性(即,可聚合的)有机成分的有机硅氧烷重复单元,且可进一步具有可在聚合后去保护的被保护官能团;

C是无机重复单元,其通过无机键结合至一个或多个重复单元B或B*或C;

x和y是正数且z是非负数,其中当z=0时,那么 $0.002 \leq x/(y+y^*) \leq 210$,而当z ≠ 0,那么 $0.0003 \leq (y+y^*)/z \leq 500$ 且 $0.002 \leq x/(y+y^*+z) \leq 210$ 。

25. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒是

球形的。

26. 权利要求25的多孔无机/有机混合颗粒,其中球形颗粒具有非晶态或无定形分子序态。

27. 权利要求25的多孔无机/有机混合颗粒,其中球形颗粒具有非周期性孔结构。

28. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有40至1100 m²/g的表面积。

29. 权利要求28的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有80至500 m²/g的表面积。

30. 权利要求28的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有800至1100 m²/g的表面积。

31. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有0.2至1.5 cm³/g的微孔体积。

32. 权利要求31的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有0.6至1.3 cm³/g的微孔体积。

33. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有小于110 m²/g的微孔表面积。

34. 权利要求33的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有小于105 m²/g的微孔表面积。

35. 权利要求33的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有小于80 m²/g的微孔表面积。

36. 权利要求33的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有小于50 m²/g的微孔表面积。

37. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有0.1 μm至300 μm的平均尺寸。

38. 权利要求37的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒具有0.1 μm至30 μm的平均尺寸。

39. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒在1至14的pH时是水解稳定的。

40. 权利要求39的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒在10至14的pH时是水解稳定的。

41. 权利要求39的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒在1至5的pH时是水解稳定的。

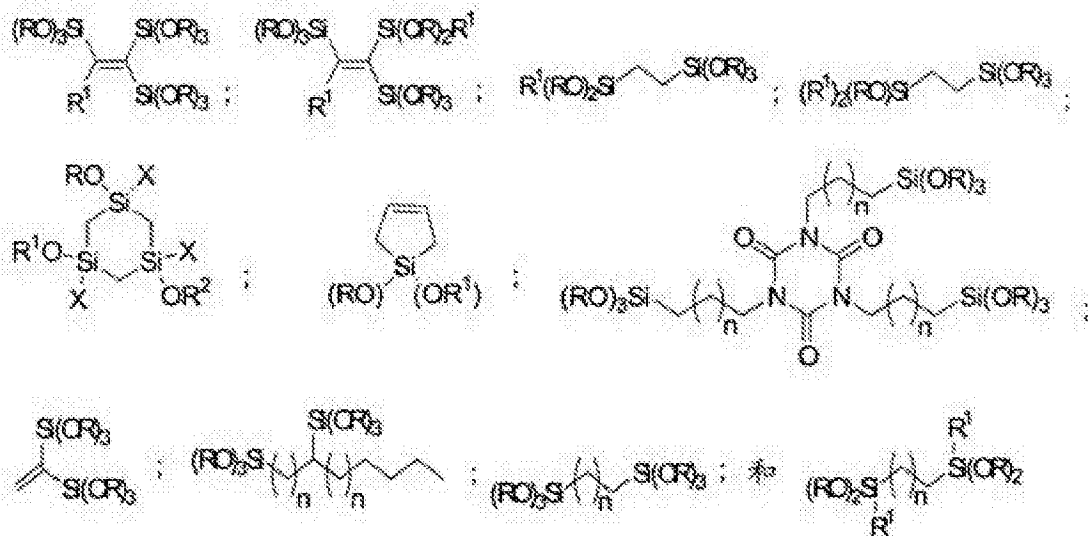
42. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中有机质含量为10至40%碳。

43. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中有机质含量为25至40%碳。

44. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中有机质含量为15至35%碳。

45. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中有机质含量为25至35%碳。

46. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒是通过一种或多种选自以下的单体的水解缩合而形成的:



其中R、R¹和R²如权利要求1中所定义;

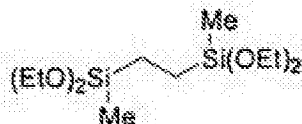
X是C₁-C₁₈烷氧基或C₁-C₁₈烷基;且

n为1-8。

47. 权利要求46的多孔无机/有机混合颗粒,其中单体是1,2-双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷:



48. 权利要求46的多孔无机/有机混合颗粒,其中单体是1,2-双(甲基二乙氧基甲硅烷基)乙烷:



或1,8-双(三乙氧基甲硅烷基)辛烷:



49. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒被具有式Za(R')_bSi-R''的表面改性剂表面改性,其中Z= Cl、Br、I、C₁-C₅烷氧基、二烷基氨基或三氟甲烷磺酸基;a和b各自为0至3的整数,前提是a + b = 3;R'是C₁-C₆直链、环或支链烷基,且R''是官能化基团。

50. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过涂布聚合物而被表面改性。

51. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中R'选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基和环己基。

52. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中官能化基团R''选自烷基、链烯基、炔基、芳基、氰基、氨基、二醇、硝基、酯、阳离子或阴离子交换基团、含有内嵌极性官能团和手

性部分的烷基或芳基。

53. 权利要求52的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述官能化基团R¹是C₁-C₃₀烷基。

54. 权利要求53的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述官能化基团R¹包含手性部分。

55. 权利要求53的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述官能化基团R¹是C₁-C₂₀烷基。

56. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述表面改性剂选自辛基三氯硅烷、十八烷基三氯硅烷、辛基二甲基氯硅烷和十八烷基二甲基氯硅烷。

57. 权利要求56的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述表面改性剂选自辛基三氯硅烷和十八烷基三氯硅烷。

58. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过有机基团和硅烷醇基改性的组合而被表面改性。

59. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过有机基团改性和涂布聚合物的组合而被表面改性。

60. 权利要求59的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述有机基团包含手性部分。

61. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过硅烷醇基改性和涂布聚合物的组合而被表面改性。

62. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过在颗粒的有机基团和改性试剂之间形成有机共价键而被表面改性。

63. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过有机基团改性、硅烷醇基改性和涂布聚合物的组合而被表面改性。

64. 权利要求49的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过硅烷醇基改性而被表面改性。

65. 权利要求1、17、18、20、23-24中任一项的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过有机基团改性而被表面改性。

66. 权利要求65的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述颗粒通过有机基团和硅烷醇基改性的组合而被表面改性。

67. 一种多孔无机/有机混合材料,其包含权利要求1-66的任一项的多孔无机/有机混合颗粒。

68. 权利要求67的多孔无机/有机混合材料,其中所述颗粒是球形的。

69. 一种多孔无机/有机混合材料,其包含权利要求1-66的任一项的多孔无机/有机混合颗粒的组合。

70. 权利要求67或权利要求69的多孔无机/有机混合材料,其中所述材料是整料。

71. 一种分离装置,其具有包含权利要求1-66的任一项的多孔无机/有机混合颗粒的固定相。

72. 权利要求71的分离装置,其中所述装置选自色谱柱、薄层板、过滤膜和微量滴定板。

73. 一种具有改善的使用寿命的色谱柱,其包括

a) 具有用于容纳填充材料的圆柱形内部的柱,和

b) 包含权利要求1-66的任一项的多孔无机/有机混合颗粒的填充色谱床。

74. 一种分离装置,该装置具有包含权利要求67或权利要求70的多孔无机/有机混合材料的固定相。

75. 权利要求74的分离装置,其中所述装置选自色谱柱、薄层板、过滤膜和微量滴定板。

76. 一种具有改善的使用寿命的色谱柱,其包含

a) 具有用于容纳填充材料的圆柱形内部的柱,和

b) 包含权利要求67或权利要求70的多孔无机/有机混合材料的填充色谱床。

77. 一种试剂盒,其包含权利要求1-66的任一项的多孔无机/有机混合颗粒或权利要求67或权利要求70的多孔无机/有机混合材料,和使用说明书。

78. 权利要求77的试剂盒,其中所述说明书用于分离装置。

79. 权利要求78的试剂盒,其中所述分离装置选自色谱柱、薄层板、过滤膜和微量滴定板。

用于色谱分离的具有高有机质含量和增进的孔几何特征的多孔无机/有机混合颗粒

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日：2008年2月21日；申请号：200880005620.7（国际申请号PCT/US2008/002312）；发明名称：“用于色谱分离的具有高有机质含量和增进的孔几何特征的多孔无机/有机混合颗粒”。

[0002] 发明背景

[0003] 液相色谱 (LC) 的填充材料通常被分为两种类型：有机材料（例如聚二乙烯基苯）和无机材料（以二氧化硅为代表）。许多有机材料对强碱流动相和强酸流动相在化学上是稳定的，使得在流动相pH的选择上具有灵活性。但是，有机色谱材料通常导致柱具有低效率，这导致不充分的分离性能（特别是对于低分子量分析物来说）。而且，当流动相的成分被改变时，许多有机色谱材料收缩和膨胀。此外，大多数有机色谱材料不具有典型的色谱二氧化硅的机械强度。

[0004] 主要由于这些限制因素，二氧化硅 (SiO_2) 是被最广泛地用在高效液相色谱 (HPLC) 中的材料。最普遍的应用使用已用有机官能团表面衍生化 (surface-derivatized) 的二氧化硅，所述有机官能团例如十八烷基 (C_{18})、辛基 (C_8)、苯基、氨基、氰基等。作为HPLC的固定相，这些填充材料导致柱具有高效率且不表现出收缩或膨胀的迹象。

[0005] 二氧化硅的特点是在其表面上存在硅烷醇基。在通常的衍生化过程（例如与十八烷基二甲基氯硅烷反应）期间，至少50%的表面硅烷醇基保持未反应。这些残留的硅烷醇基通过离子交换机制、氢键键合机制和偶极/偶极机制而与碱性分析物和酸性分析物相互作用。残留硅烷醇基引起的问题包括某些分析物的增加的保留、过度的峰拖尾和不可逆的吸附。基于二氧化硅的柱的另一个缺点是它们有限的水解稳定性。首先，二氧化硅的不完全衍生化留下二氧化硅露面的斑块，这些斑块可轻易在碱性条件（通常 $\text{pH} > 8.0$ ）下溶解，导致随后的色谱床坍塌。其次，在酸性条件（通常 $\text{pH} < 2.0$ ）下，键合相可从表面剥落，并通过流动相被从柱中洗脱，导致分析物保留的减小和表面硅烷醇基浓度的增加。

[0006] 为克服基于二氧化硅固定相的残留硅烷醇基活性和水解不稳定性问题，已尝试了许多方法，包括使用超纯二氧化硅、碳化二氧化硅、使用聚合物材料涂布二氧化硅表面、使用短链试剂（例如三甲基硅烷）封端游离硅烷醇基和将抑制剂（例如胺）添加到洗脱液中。这些方法在实践中未被证实是完全满意的。

[0007] 其他方法致力于“混合”二氧化硅。混合材料被公开在例如美国专利第4,017,528号、第6,528,167号、第6,686,035号和第7,175,913号中。一种方法被公开在美国专利第4,017,528号 (K.Unger等) 中。描述了一种制备“混合”二氧化硅的方法，其中烷基官能团 (functionality) 被结合到二氧化硅的骨架结构和表面中。根据第4,017,528号专利，可通过两种方法制备混合二氧化硅。在第一种方法中，在存在酸性催化剂的情况下共水解四乙氧基硅烷 (TEOS) 和有机三乙氧基硅烷（例如，烷基三乙氧基硅烷）的混合物，以形成含有聚有机乙氧基硅氧烷 (POS) 低聚物（例如，聚烷基乙氧基硅氧烷低聚物）的液体材料。随后，POS被悬浮在水介质中，并在存在碱催化剂的情况下被胶凝成多孔颗粒。在第二种方法中，通过相似的程序制备该材料，只是悬浮小滴是有机三乙氧基硅烷（例如，烷基三乙氧基硅烷）和

聚乙氧基硅氧烷 (PES) 低聚物的混合物;后者是由TEOS的部分水解而制备的。

[0008] 有几个与第4,017,528号混合材料相关的问题。首先,这些混合材料含有许多微孔,即,具有小于约34 Å的直径的孔。已知这种微孔抑制溶质传质,导致产生差的峰形和谱带增宽。

[0009] 其次,第4,017,528号混合材料的孔结构是由于在悬浮油滴中存在乙醇(胶凝过程的副产物)而形成的。孔体积由POS或PES的分子量控制。POS或PES的分子量越低,胶凝反应期间产生的乙醇就越多,因而产生了更大的孔体积。但是,物极必反(part partition)。如果悬浮滴内产生的乙醇的量太大,乙醇分配将导致小滴结构坍塌,形成与球形颗粒相反的不规则形状的颗粒。因此,控制在第4,017,528号专利中描述的混合材料的孔体积的策略具有某些局限性(尤其是对于制备具有大于约0.8cm³/g的孔体积的高度球形的混合材料而言)。在本领域众所周知,不规则形状的材料通常比球形材料更难填充。使用不规则形状的材料填充的柱通常比用相同尺寸的球形材料填充的柱表现出更差的填充床稳定性,这也是已知的。

[0010] 第三,第4,017,528号混合材料的特点是具有不均匀的颗粒形态特征,这促成了不合需要的色谱性质,包括溶质分子的差的传质性质。这是胶凝机制的结果,胶凝机制中,碱催化剂在靠近POS小滴的表面处快速反应,形成具有非常小的孔的“皮(skinned)”层。由于催化剂要穿过此外层向小滴中心扩散,因而小滴内部的进一步的胶凝受到限制,导致产生具有骨架形态和孔几何特征的颗粒,例如“壳状的”,其可随着在颗粒中心与外层之间的位置的变化而改变。

[0011] US6,248,686(Inagaki等)描述了多孔有机/无机材料,其在催化剂材料中作为有用的分子筛和吸附剂。US6,248,686专利的材料具有这样的孔体积,即,其中多孔材料中的总孔体积的60%或更多具有孔径分布曲线中的最大峰孔直径的+/-40%范围内的孔径,或至少一个峰以下衍射角存在,该衍射角优选对应于在x射线衍射图中的至少1nm的d值。

[0012] US6,248,686专利说明,其中描述的多孔有机/无机材料具有这样的结构,即,其中孔以至少1nm的间隔有规律地排列,且具有均匀的孔径。用来计算有规律地排列的孔的方法包括氮气吸附和x射线衍射。但是,孔排序(pore ordering)(作为在US6,248,686专利中描述的材料的特点)导致产生一些缺点。例如,正如第4,017,528号专利的混合材料一样,直径低于约34 Å。已知这种微孔抑制溶质传质,导致产生差的峰形和谱带增宽。

[0013] 混合颗粒的共同属性是通过水解缩合反应加入无机成分(SiO₂)。SiO₂量通常大于或等于组合物的50摩尔%。SiO₂含量超过50%的混合颗粒被用在多种应用中(包括用于色谱分离的材料)且可能具有各种问题(包括由于酸性或碱性条件导致的化学稳定性问题、增加的膨胀和增加的孔隙率)。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明至少部分地基于以下发现:具有较高有机质含量(较少无机质含量,例如, SiO₂)的多孔无机/有机混合颗粒,与已知颗粒相比,具有有利的色谱选择性、亲水性/亲油性平衡(HLB)和表面电荷。另外,具有较高有机质含量的颗粒具有增加的化学稳定性,这使得可在高碱浓度下进行色谱法。这些颗粒还显示出增加的机械稳定性、减小的膨胀和减小的微孔表面积(MSA)。

[0016] 本发明提供用于色谱分离的新型颗粒和色谱材料、其制备方法和含有该色谱材料

的分离装置,其中无机二氧化硅的含量低,且其中这种颗粒的孔基本上是无序的。具有基本上无序的孔的多孔无机/有机混合颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征和大的孔径的优点,这使得它们对于许多色谱方法更有用,最显著的是用LC。

[0017] 因此在一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的量为约0摩尔%至不大于约25摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的。

[0018] 在另一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0019] 在相关的方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的 SiO_2 ,其中颗粒的孔基本上是无序的。

[0020] 在另一个相关的方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其包含约25摩尔%至不大于约50摩尔%的 SiO_2 ,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0021] 在另一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合材料,其包含如本文所描述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒。

[0022] 在另一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合材料,其包含如本文所描述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒的组合。

[0023] 本发明还提供生产如本文所描述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒的方法。因此,在一个方面,本发明提供一种生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中混合颗粒的无机部分的量为约0摩尔%至不大于约25摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,以及一种生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中混合颗粒的无机部分的量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。这些方法包括以下步骤:

[0024] a) 将一种或多种选自有机烷氧基硅烷和四烷氧基硅烷的单体,与一种或多种选自有机烷氧基硅烷、四烷氧基硅烷、金属氧化物前体和陶瓷前体(ceramic presursor)的单体水解缩合,以产生聚有机烷氧基硅氧烷;

[0025] b) 进一步缩合聚有机烷氧基硅氧烷以形成球形多孔颗粒;和

[0026] c) 使所产生的颗粒经受热液处理。

[0027] 在相关的方面,本发明提供一种生产包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的 SiO_2 的多孔无机/有机混合颗粒的方法(其中颗粒的孔基本上是无序的),以及一种生产包含约25摩尔%至不大于约50摩尔%的 SiO_2 的多孔无机/有机混合颗粒的方法(其中颗粒的孔基本上是无序的且颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG))。

[0028] 在一个方面,所述方法包括以下步骤:

[0029] a) 水解缩合一种或多种选自有机烷氧基硅烷和四烷氧基硅烷的单体,以产生聚有机烷氧基硅氧烷;

[0030] b) 进一步缩合聚有机烷氧基硅氧烷以形成球形多孔颗粒;和

[0031] c) 使所产生的颗粒经受热液处理。

[0032] 在另一个方面,所述方法包含以下步骤:

[0033] (a) 将链烯基官能化的有机硅烷与四烷氧基硅烷水解缩合;

- [0034] (b) 将步骤(a)的产物与有机烯烃单体共聚合;和
- [0035] (c) 进一步缩合步骤(b)的产物以形成球形多孔颗粒。
- [0036] 在相关的方面,所述方法包括以下步骤:
- [0037] (a) 将有机烯烃单体与链烯基官能化的有机硅烷共聚合;和
- [0038] (b) 在存在非旋光致孔剂(porogen)的情况下,将步骤(a)的产物与四烷氧基硅烷水解缩合;和
- [0039] (c) 进一步缩合步骤(b)的产物以形成球形多孔颗粒。
- [0040] 本发明还提供由任何一种前述方法生产的、如本文所描述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒。
- [0041] 本发明还提供加有如本文所描述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒的分离装置。因此,在一个方面,本发明提供一种分离装置,该装置具有包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒的固定相。
- [0042] 在另一个方面,本发明提供一种具有改善的使用寿命的色谱柱,其包含
- [0043] a) 具有用于容纳填充材料的圆柱形内部的柱,和
- [0044] b) 包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒的填充色谱床。
- [0045] 在另一个方面,本发明描述了一种分离装置,该装置具有包含多孔无机/有机混合材料的固定相,其中多孔无机/有机混合材料包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒。
- [0046] 在另一个方面,本发明提供具有改善的使用寿命的色谱柱,其包含
- [0047] a) 具有用于容纳填充材料的圆柱形内部的柱,和
- [0048] b) 包含多孔无机/有机混合材料的填充色谱床,其中多孔无机/有机混合材料包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒。
- [0049] 本发明还提供一种包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒或多孔无机/有机混合材料(包含如本文所描述的多孔无机/有机混合颗粒),和使用说明书的试剂盒。
- [0050] 附图简述
- [0051] 图1.产物4g的SEM图像;条(bar)=5 μ m。
- [0052] 图3.对比产物7b的SEM图像;条=5 μ m。
- [0053] 图4.产物4g;小角度XRPD:热液处理前的产物。
- [0054] 图5.产物5h;小角度XRPD:热液处理后的产物。
- [0055] 图6.产物6b;小角度XRPD:对比孔有序材料。
- [0056] 图7.产物7b;小角度XRPD:对比孔有序材料。
- [0057] 图8.产物9a;小角度XRPD:热液处理后的对比产物材料。
- [0058] 图9.产物9b;小角度XRPD:热液处理后的对比产物材料。
- [0059] 发明详述
- [0060] 本发明将参考下述定义更充分地说明。
- [0061] 术语“手性部分”用来包括允许手性或立体有择合成的任何官能团。手性部分包括,但不限于,具有至少一个手性中心的取代基;天然的和非天然的氨基酸;肽和蛋白质;衍生的纤维素;大环抗生素;环糊精;冠醚;和金属络合物。
- [0062] 词语“在色谱上有增进作用的孔几何特征”包括本发明公开的多孔无机/有机混合

颗粒的孔构造的几何特征,其已被发现增进材料的色谱分离能力,例如区别于本领域其他色谱介质。例如,可形成、选择或构建几何特征,且各种性质和/或因素可被用来确定,例如与已知的或本领域常规使用的几何特征相比,材料的色谱分离能力是否已被“增进”。这些因素的例子包括高分离效率、更长的柱寿命和高传质性质(由例如减小的谱带延伸和良好的峰形所证明的)。这些性质可使用领域内公认的技术来测量或观察。例如,本发明的多孔无机/有机混合颗粒的在色谱上有增进作用的孔几何特征,是因为缺少“墨水瓶”或“壳状”孔几何特征或形态特征而区别于现有颗粒的,这两种几何形状是不合需要的,因为它们会,例如,减小传质速度,导致产生较低的效率。

[0063] 在色谱上有增进作用的孔几何特征在只含有少量微孔的混合颗粒中被发现。当所有直径为约 $<34 \text{ \AA}$ 的孔对颗粒的比表面积贡献少于约 $110 \text{ m}^2/\text{g}$ 时,即在混合颗粒中实现了少量微孔。具有这样的低微孔表面积(MSA)的混合材料提供了色谱上的增进作用,包括高分离效率和良好的传质性质(由例如减小的谱带延伸和良好的峰形所证明的)。微孔表面积(MSA)被定义为具有小于或等于 $34 \text{ \AA}$ 的直径的孔的表面积,微孔表面积是通过多点氮吸附分析,使用BJH法由等温线的吸附支路(adsorption leg)测定的。如本文中所使用的,首字母缩写“MSA”和“MPA”可互换使用,来表示“微孔表面积”。

[0064] 术语“如所制造的(as made)”和“新制的(freshmade)”可互换使用并且指在胶凝过程之后但在热液处理之前获得的颗粒。

[0065] “混合”,即,像在“多孔无机/有机混合颗粒”中一样,包括基于无机质的结构,其中有机官能团对于内部或“骨架”无机结构和混合材料表面来说是组成部分(integral)。混合材料的无机部分可以为,例如,氧化铝、二氧化硅、氧化钛、氧化锆或氧化锆或陶瓷材料;在特定的实施方式中,混合材料的无机部分是二氧化硅。词语“无机部分”也可被用在本文中描述有机硅氧烷的硅氧烷基。例如,在式 $\text{O}_{1.5}\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5}$ 中,此式的无机部分是两个 $\text{SiO}_{1.5}$ 基团,而有机部分是 C_2H_4 单元。如上所述,示例性的混合材料显示在美国专利第4,017,528号、第6,528,167号、第6,686,035号和第7,175,913号。

[0066] 术语“整料”用来包括被填充成床形式的单个颗粒的集合,其中单个颗粒的形状和形态特征被维持。有利地,使用将颗粒粘在一起的材料填充颗粒。许多粘合剂在本领域是熟知的,包括甲基丙烯酸酯、氨基甲酸乙酯、链烯、炔、胺、酰胺、异氰酸酯或环氧类,以及有机烷氧基硅烷、四烷氧基硅烷、聚有机烷氧基硅氧烷、聚乙氧基硅氧烷和陶瓷前体的缩合反应物。

[0067] 术语“金属氧化物前体”用来包括任何含有金属并导致金属氧化物的形成的化合物,所述金属氧化物例如是氧化铝、二氧化硅、氧化钛、氧化锆和氧化锆。

[0068] 术语“陶瓷前体”用来包括任何导致陶瓷材料形成的化合物。

[0069] 术语“基本上是无序的”是指基于x射线粉末衍射分析缺少孔排序(pore ordering)。具体地,“基本上是无序的”被定义为在对应于x射线衍射图中的至少 1 nm 的 d 值(或 d 间距)的衍射角处没有峰。

[0070] “表面改性剂”(通常)包括将某些色谱官能性赋予色谱固定相的有机官能团。多孔无机/有机混合颗粒具有有机基团和硅烷醇基,它们可额外地被表面改性剂取代或衍生化。

[0071] 术语“官能化基团”包括将某些色谱官能性赋予色谱固定相的有机官能团。

[0072] 术语“脂族基”包括特点为直链或支链、通常具有1至22个碳原子的有机化合物。脂

族基包括烷基、链烯基和炔基。在复杂的结构中,链可以是分支的或交联的。烷基包括具有一个或多个碳原子的饱和烃,包括直链烷基和支链烷基。这种烃部分可在一个或多个碳上,被例如卤素、羟基、硫醇基、氨基、烷氧基、烷基羧基、烷硫基(alkylthio)或硝基取代。除非碳的数目另有说明,如本文所使用的“低碳脂族”是指如以上所定义的脂族基(例如低碳烷基、低碳链烯基、低碳炔基),但具有一个至六个碳原子。这种低碳脂族基(例如低碳烷基)的代表有甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-氯丙基、正丁基、仲丁基、2-氨基丁基、异丁基、叔丁基、3-硫代戊基等。如本文所使用的,术语“硝基”是指;术语“羟基”是指-OH。因此,如本文所使用的术语“烷基氨基”是指附着有氨基的如以上定义的烷基。合适的烷基氨基包括具有1至约12个碳原子、优选1至约6个碳原子的基团。术语“烷硫基”是指附着有巯基的如以上所定义的烷基。合适的烷硫基包括具有1至约12个碳原子、优选1至约6个碳原子的基团。本文中使用的术语“烷基羧基”是指附着有羧基的如以上定义的烷基。本文使用的术语“烷氧基”是指附着有氧原子的如以上定义的烷基。代表性的烷氧基包括具有1至约12个碳原子、优选1至约6个碳原子的基团,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等等。术语“链烯基”和“炔基”是指类似于烷基的不饱和脂族基,但它们分别含有至少一个双键或三键。合适的链烯基和炔基包括具有2至约12个碳原子、优选1至约6个碳原子的基团。

[0073] 术语“脂环基”包括三个或更多碳原子的闭环结构。脂环基包括环烷或环烷属烃(饱和的环烃)、环烯(不饱和的,具有两个或更多的双键)和环炔(cycloacetylenes)(具有三键)。它们不包含芳基。环烷的例子包括环丙烷、环己烷和环戊烷。环烯的例子包括环戊二烯和环辛四烯。脂环基还包括稠环结构和取代的脂环基(例如烷基取代的脂环基)。在脂环基的情况下,这种取代基可进一步包含低碳烷基、低碳链烯基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基氨基、低碳烷基羧基、硝基、羟基、-CF₃、-CN或类似基团。

[0074] 术语“杂环基”包括这样的闭环结构,即,环中的一个或多个原子是非碳元素,例如,氮、硫或氧。杂环基可以是饱和的或不饱和的,并且杂环基(例如吡咯和呋喃)可具有芳香性。它们包括稠环结构,例如喹啉和异喹啉。杂环基的其他例子包括吡啶和嘌呤。杂环基还可可在一个或多个构成原子(constituent atoms)位置被,例如,卤素、低碳烷基、低碳链烯基、低碳、-CF₃、-CN或类似基团取代。合适的杂芳基和杂脂环基通常将具有1至3个单独的环或稠环和一个或多个N、O或S原子,其中每个环具有3至约8元,例如,香豆素基、喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉代和吡咯烷基。

[0075] 术语“芳基”包括含有一个或多个环的不饱和环烃。芳基包括5元的和6元的单环基团,其可包括零至四个杂原子,例如,苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等等。芳环可在一个或多个环位置被,例如,卤素、低碳烷基、低碳链烯基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基氨基、低碳烷基羧基、硝基、羟基、-CF₃、-CN或类似基团取代。

[0076] 术语“烷基”包括饱和的脂族基,包括直链烷基、支链烷基、环烷(脂环)基、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方式中,直链烷基或支链烷基在其骨架中具有30个或更少的碳原子,例如直链为C₁-C₃₀,或者支链为C₃-C₃₀。在某些实施方式中,直链烷基或支链烷基在其骨架中具有20个或更少的碳原子,例如直链为C₁-C₂₀,或者支链为C₃-C₂₀,且更优选地,具有18个或更少的碳原子。同样,特定的环烷基在它们的环结构中具有4-10个

碳原子,且更优选地,在环结构中具有4-7个碳原子。术语“低碳烷基”是指在链中具有1至6个碳原子的烷基和在环结构中具有3至6个碳原子的环烷基。

[0077] 而且,在说明书和权利要求书通篇使用的术语“烷基”(包括“低碳烷基”)包括“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”,后者是指具有取代基的烷基部分,该取代基取代了在烃骨架的一个或多个碳上的氢。这种取代基可包括,例如,卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基(alkylthiocarbonyl)、烷氧基、磷酸基、膦酸基(phosphonato)、次膦酸基(phosphinato)、氰基、氨基酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、芳烷基或芳族部分或杂芳族部分。本领域的技术人员将理解,如果合适的话,在烃链上被取代的部分自身可被取代。环烷基可进一步被例如上述取代基取代。“芳烷基”部分是被芳基取代的烷基,所述芳基例如是具有1至3个独立的环或稠环和6至约18个碳环原子的芳基,例如,苯甲基(苄基)。

[0078] 术语“芳基”包括5元的和6元的单环芳族基团,其可包括零至四个杂原子,例如,未被取代的或被取代的苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等等。芳基还包括多环的稠合芳族基团,例如萘基、喹啉基、吲哚基等等。芳环可在一个或多个环位置被例如以上关于烷基所描述的那些取代基所取代。合适的芳基包括未取代的和被取代的苯基。本文中所使用的术语“芳氧基”是指附着有氧原子的如以上定义的芳基。本文中所使用的术语“芳烷氧基”是指附着有氧原子的如以上定义的芳烷基。合适的芳烷氧基具有1至3个独立的环或稠环和6至约18个碳环原子,例如,0-苄基。

[0079] 本文中所使用的术语“氨基”是指式- NR_aR_b 的未被取代或被取代的部分,其中 R_a 和 R_b 各自独立地为氢、烷基、芳基或杂环基,或者 R_a 和 R_b 与它们所附着的氮原子一起形成在环中具有3至8个原子的环部分(cyclic moiety)。因此,除非另有说明,术语“氨基”包括环状氨基部分,例如哌啶基或吡咯烷基。“氨基取代的氨基”是指其中 R_a 和 R_b 至少一个进一步被氨基取代的氨基。

[0080] 多孔无机/有机混合颗粒和材料

[0081] 本发明提供新型多孔无机/有机混合颗粒。本发明的颗粒的特点是低无机质含量和基本上无序的孔。具有基本上无序的孔的多孔无机/有机混合颗粒具有在色谱上有增进作用孔几何特征和合适尺寸的孔径(例如,相对较大的孔径)的优点,这使得它们更适合/有益于许多色谱方法,最显著的是HPLC。

[0082] 因此,在第一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的存在量为约0摩尔%至不大于约25摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的。

[0083] 在第二个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中混合颗粒的无机部分的存在量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0084] 本发明的混合材料的无机部分可以为氧化铝、二氧化硅(SiO_2)、氧化钛、氧化锆、氧化铈或陶瓷材料。其中无机部分是 SiO_2 的本发明的混合材料是特别有利的。

[0085] 因此,在第三个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其包含 SiO_2 的量为约0摩尔%至不大于约25摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的。在某些实施方式中,多

孔无机/有机混合颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征 (CEPG)。

[0086] 在第四个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其包含SiO₂的量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%,其中颗粒的孔基本上是无序的,且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征 (CEPG)。

[0087] 在本发明的前述第一个方面和第三个方面的各种实施方式中,无机部分/SiO₂的量为:约0摩尔%至不大于约1摩尔%;约0摩尔%至不大于约2摩尔%;约0摩尔%;约0摩尔%至不大于约5摩尔%;约0摩尔%至不大于约6摩尔%;约0摩尔%至不大于约7摩尔%;约0摩尔%至不大于约8摩尔%;约0摩尔%至不大于约9摩尔%;约0摩尔%至不大于约10摩尔%;约0摩尔%至不大于约11摩尔%;约0摩尔%至不大于约12摩尔%;约0摩尔%至不大于约13摩尔%;约0摩尔%至不大于约14摩尔%;约0摩尔%至不大于约15摩尔%;约0摩尔%至不大于约16摩尔%;约0摩尔%至不大于约17摩尔%;约0摩尔%至不大于约18摩尔%;约0摩尔%至不大于约19摩尔%;约0摩尔%至不大于约20摩尔%;约0摩尔%至不大于约21摩尔%;约0摩尔%至不大于约22摩尔%;约0摩尔%至不大于约23摩尔%;约0摩尔%至不大于约24摩尔%;约0摩尔%至不大于约25摩尔%。

[0088] 在本发明的前述第二个方面和第四个方面的各种实施方式中,无机部分/SiO₂的量为:约25摩尔%至不大于约26摩尔%;约25摩尔%至不大于约27摩尔%;约25摩尔%至不大于约28摩尔%;约25摩尔%至不大于约29摩尔%;约25摩尔%至不大于约30摩尔%;约25摩尔%至不大于约31摩尔%;约25摩尔%至不大于约32摩尔%;约25摩尔%至不大于约33摩尔%;约25摩尔%至不大于约34摩尔%;约25摩尔%至不大于约35摩尔%;约25摩尔%至不大于约36摩尔%;约25摩尔%至不大于约37摩尔%;约25摩尔%至不大于约38摩尔%;约25摩尔%至不大于约39摩尔%;约25摩尔%至不大于约40摩尔%;约25摩尔%至不大于约41摩尔%;约25摩尔%至不大于约42摩尔%;约25摩尔%至不大于约43摩尔%;约25摩尔%至不大于约44摩尔%;约25摩尔%至不大于约45摩尔%;约25摩尔%至不大于约46摩尔%;约25摩尔%至不大于约47摩尔%;约25摩尔%至不大于约48摩尔%;约25摩尔%至不大于约49摩尔%;约25摩尔%至不大于约50摩尔%。

[0089] 在一个实施方式中,有机质含量为约10%至约40%碳。在另一个实施方式中,有机质含量为约15%至约35%碳。在又一个实施方式中,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中有机质含量为约25%至约40%碳。在进一步的实施方式中,有机质含量为约25%至约35%碳。

[0090] 在一个实施方式中,本发明的多孔无机/有机混合颗粒具有式I:

[0091] $(\text{SiO}_2)_d / [\text{R}^2 (\text{R})_p (\text{R}^1)_q \text{SiO}_t]_m$ (I)

[0092] 其中

[0093] R和R¹各自独立地为C₁-C₁₈烷氧基、C₁-C₁₈烷基、C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基、C₅-C₁₈芳氧基或C₁-C₁₈杂芳基;

[0094] R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基、C₁-C₁₈杂芳基;或不存在;其中每个R²附着至两个或更多的硅原子;

[0095] p和q各自独立地为0.0至3.0,

[0096] t为0.5、1.0或1.5;

[0097] d为0至约0.9;

[0098] m 是 1-20 的整数；其中 R 、 R^1 和 R^2 任选地被取代；前提是：

[0099] (1) 当 R^2 不存在时， $m=1$ 且 $t = \frac{4-(p+q)}{2}$ ， $0 < p+q \leq 3$ ；且

[0100] (2) 当 R^2 存在时， $m=2-20$ 且 $t = \frac{3-(p+q)}{2}$ ， $p+q \leq 2$ 。

[0101] 在某些实施方式中， R^2 不存在，当 $p+q=1$ 时 $t=1.5$ ；或当 $p+q=2$ 时， $t=1$ 。在其他实施方式中， R^2 存在， $p=0$ ， q 为 0 或 1，且当 $q=0$ 时 $t=1.5$ ；或当 $q=1$ 时 $t=1$ 。

[0102] 在某些实施方式中， R^2 不存在。在其他实施方式中， R^2 存在。在 R^2 存在时的式 I 的实施方式中，本发明提供式 I 的多孔无机/有机混合颗粒，其中 p 是 0、 q 是 0、 t 是 1.5、 m 是 2、且 R^2 是 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基或 C_1 - C_{18} 杂芳基；其中每个 R^2 附着至两个或更多个硅原子。在另外的实施方式中， d 是 0。在另一个实施方式中， d 是 0.11。在又一个实施方式中， d 是 0.33。在某些实施方式中， d 是 0.83。

[0103] 在 R^2 存在时的式 I 的其他实施方式中，本发明提供式 I 的多孔无机/有机混合颗粒，其中 d 是 0、 q 是 0 且 R^2 是 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基或 C_1 - C_{18} 杂芳基；且其中每个 R^2 附着至两个或更多个硅原子。在另外的实施方式中， p 是 0、1 或 2。在进一步的实施方式中， t 是 1.0 或 1.5。在另一个实施方式中， m 是 1 或 2。

[0104] R^2 存在时的式 I 的某些特定实施方式在下表中列出 (产物号码参考下述实施例中使用的号码)：

产物	式	d	p	q	t	m
4a-4s	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})$	0	0	0	1.5	2
13b, 13d-13g	$(SiO_2)_{0.25}(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_{0.75}$	0.33	0	0	1.5	2
13c	$(SiO_2)_{0.1}(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_{0.9}$	0.11	0	0	1.5	2
13a	$(SiO_2)_{0.45}(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_{0.55}$	0.83	0	0	1.5	2
11a-i, l-q, t-w	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(YSiO_{1.5})_{1-x}$	0	0, 1	0	1.5, 1.5	2, 1
11a-i, l-q, t	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(YSiO_{1.5})_{1-x}$	0	0, 1	0	1.5, 1.5	2, 1
11j	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(YSiO_{1.5})_w(ZSiO_{1.5})_{1-x-w}$	0	0, 1, 1	0, 0, 0	1.5, 1.5, 1.5	2, 1, 1
11k, s	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(O_{1.5}Si-Y-SiO_{1.5})_{1-x}$	0	0, 0	0, 0	1.5, 1.5	2, 2
11e	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(Y_2SiO_1)_{1-x}$	0	0, 2	0, 0	1.5, 1.0	2, 1
11r	$(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x(FSiO_{1.5})_{1-x}$	0	0, 0	0, 0	1.5, 1.5	2, 1

[0106] 在另一个实施方式中，本发明的多孔无机/有机混合颗粒具有式 II：

[0107] $(SiO_2)_d / [(R)_p(R^1)_qSiO_t]$ (II)

[0108] 其中，

[0109] R 和 R^1 各自独立地为 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_5 - C_{18} 芳氧基或 C_1 - C_{18} 杂芳基；

[0110] d 是 0 至约 0.9；

[0111] p和q各自独立地为0.0至3.0,前提是当 $p+q=1$ 时,那么 $t=1.5$;当 $p+q=2$ 时,那么 $t=1$;或者当 $p+q=3$ 时,那么 $t=0.5$ 。

[0112] 在又一个实施方式中,本发明的多孔无机/有机混合颗粒具有式 III:

[0113] $(\text{SiO}_2)_d / [\text{R}^2 ((\text{R}^1)_r \text{SiO}_t)_m]$ (III)

[0114] 其中,

[0115] R^1 为 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_5 - C_{18} 芳氧基或 C_1 - C_{18} 杂芳基;

[0116] R^2 为 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{18} 杂芳基;或不存在;其中每个 R^2 附着至两个或更多个硅原子;

[0117] d是0至约0.9;

[0118] r是0、1或2,前提是当 $r=0$ 时,那么 $t=1.5$;当 $r=1$ 时,那么 $t=1$;或当 $r=2$ 时,那么 $t=0.5$;且

[0119] m是1-20的整数。

[0120] 在各种实施方式中,本发明提供式I和II的多孔无机/有机混合颗粒,其中R是 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烷基。在各种实施方式中,本发明提供式I、II和III的多孔无机/有机混合颗粒,其中 R^1 是 C_1 - C_{18} 烷氧基、 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烷基。在各种实施方式中,本发明提供式I和III的多孔无机/有机混合颗粒,其中 R^2 是 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 链烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_3 - C_{18} 环烷基、 C_1 - C_{18} 杂环烷基、 C_5 - C_{18} 芳基或 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0121] 在又一个实施方式中,本发明的多孔无机/有机混合颗粒具有式IV:

[0122] $(\text{A})_x (\text{B})_y (\text{C})_z$ (IV)

[0123] 其中重复单元A、B和C的顺序可以是随机的、嵌段的(block)或随机和嵌段的组合;A是有机重复单元,其通过有机键共价结合至一个或多个重复单元A或B;B是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或C,且其可通过有机键进一步结合至一个或多个重复单元A或B;C是键;x和y是正数,而z是非负数,其中当 $z=0$ 时,那么 $0.002 \leq x/y \leq 210$,且当 $z \neq 0$ 时,那么 $0.0003 \leq y/z \leq 500$ 且 $0.002 \leq x/(y+z) \leq 210$ 。

[0124] 在相关的实施方式中,本发明的多孔无机/有机混合颗粒具有式V:

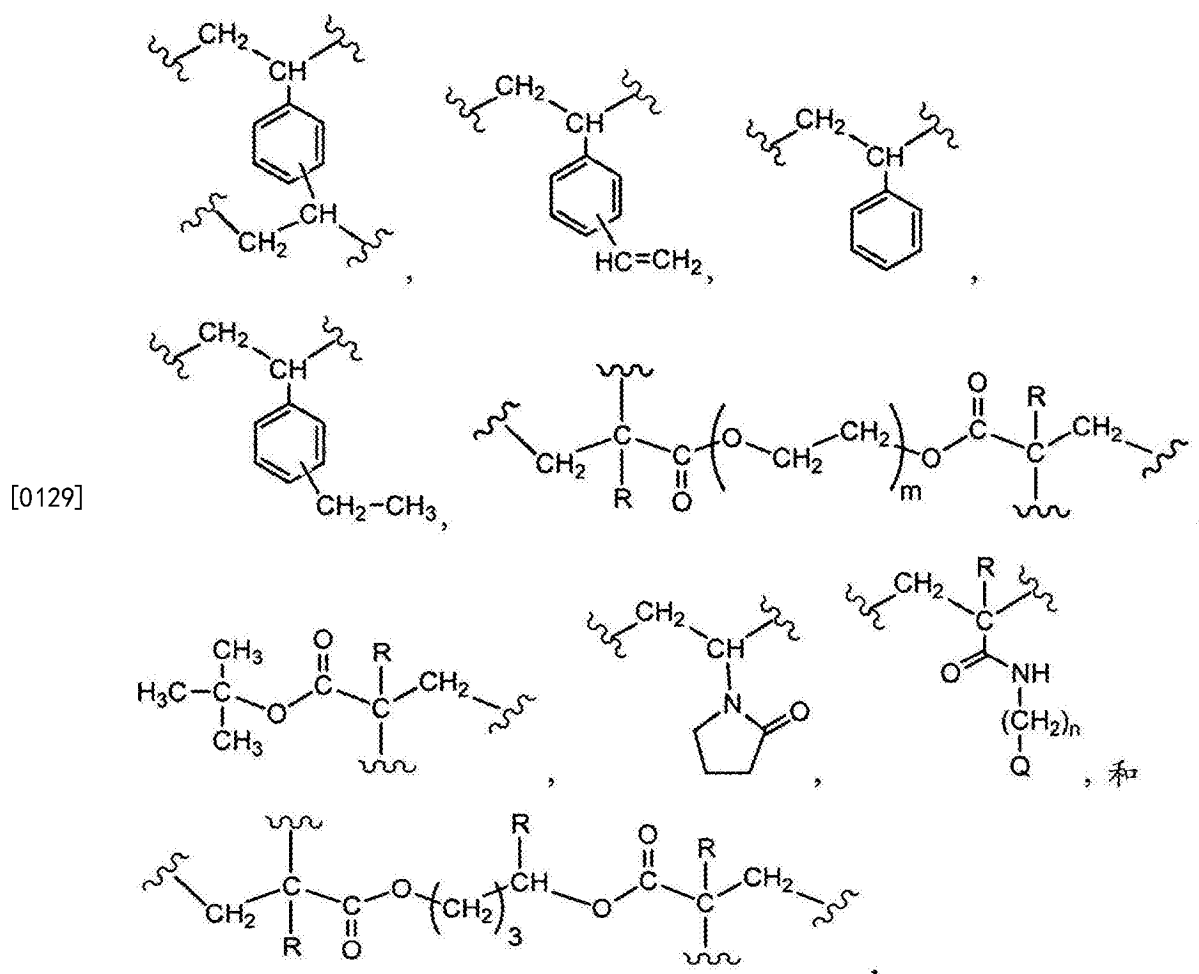
[0125] $(\text{A})_x (\text{B})_y (\text{B}^*)_y (\text{C})_z$ (V)

[0126] 其中重复单元A、B、 B^* 和C的顺序可以是随机的、嵌段的或随机和嵌段的组合;A是有机重复单元,其通过有机键共价结合至一个或多个重复单元A或B;B是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或 B^* 或C,且其可通过有机键进一步结合至一个或多个重复单元A或B; B^* 是有机硅氧烷重复单元,其通过无机硅氧烷键结合至一个或多个重复单元B或 B^* 或C,其中 B^* 是不具有活性(即,可聚合的)有机成分的有机硅氧烷重复单元,且可进一步具有可在聚合后去保护的被保护官能团;C是无机重复单元,其通过无机键结合至一个或多个重复单元B或 B^* 或C;x和y是正数且z是非负数,其中当 $z=0$ 时,那么 $0.002 \leq x/(y+y^*) \leq 210$,而当 $z \neq 0$,那么 $0.0003 \leq (y+y^*)/z \leq 500$ 且 $0.002 \leq x/(y+y^*+z) \leq 210$ 。

[0127] 重复单元A可衍生自多种具有一个或多个可聚合部分、能够进行聚合(例如,自由基介导的聚合)的有机单体试剂。单体可通过许多方法和机制被低聚化或聚合,包括但不限于,链加成(chain addition)和逐步缩合法(step condensation process)、自由基、阴离

子、阳离子、开环、基团转移、易位 (metathesis), 和光化学机制。

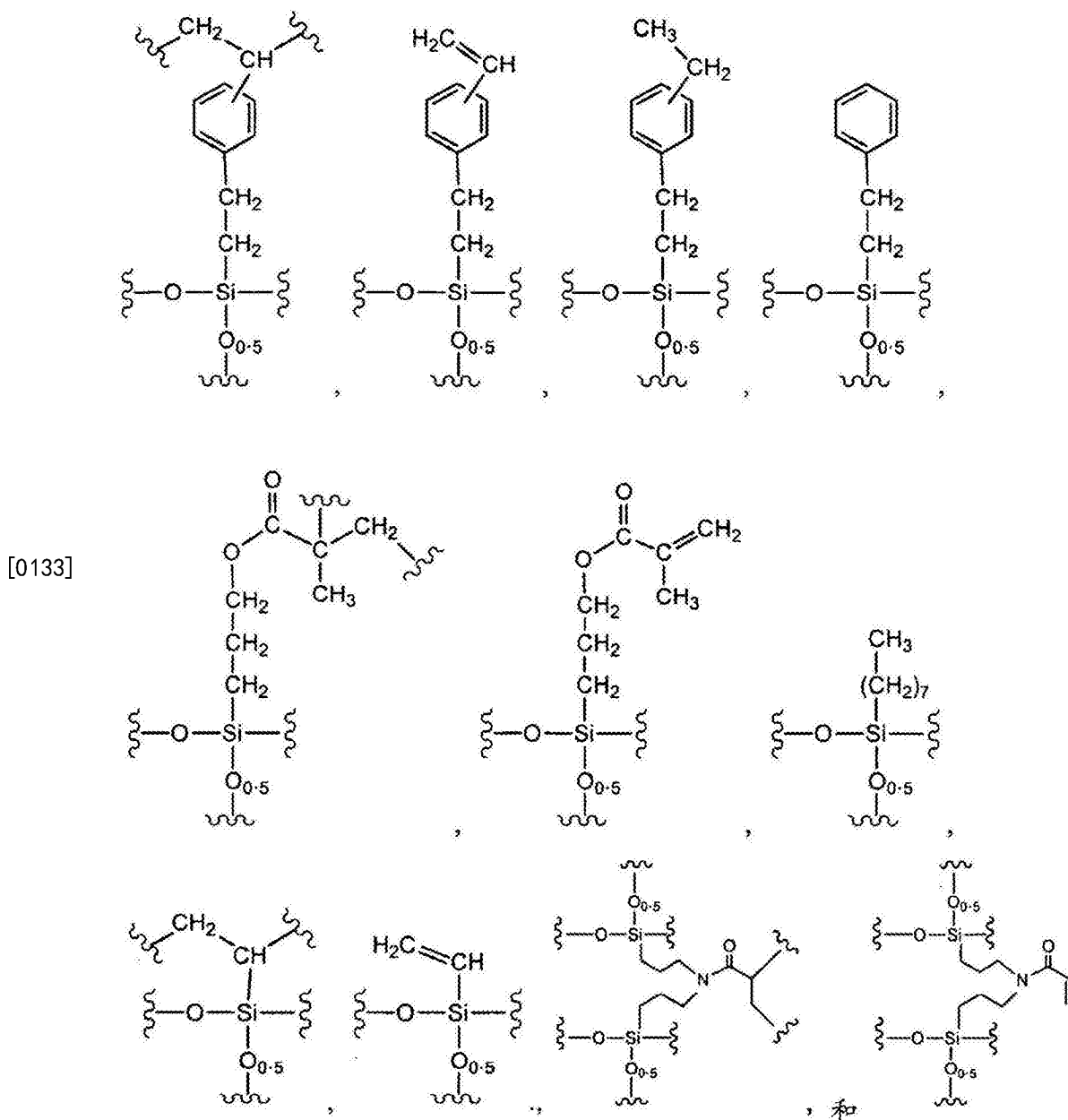
[0128] A还可以是以下的一种:

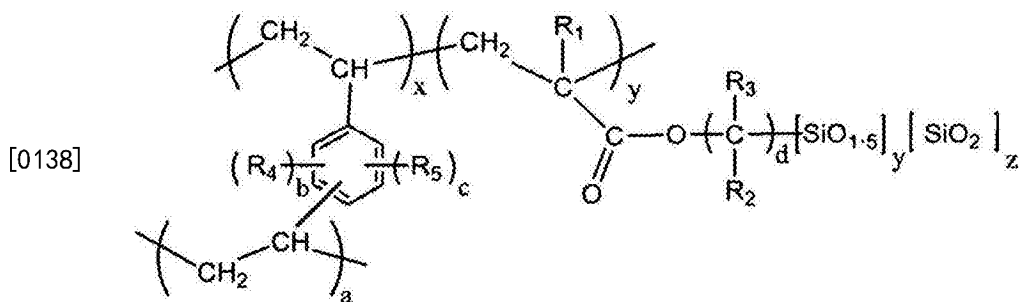


[0130] 其中每个R独立地为H或C₁-C₁₀烷基(例如,甲基、乙基或丙基);m是1至约20的整数;n是0至10的整数;且Q是氢、N(C₁₋₆烷基)₃、N(C₁₋₆烷基)₂(C₁₋₆烷基-SO₃)或C(C₁₋₆羟烷基)₃。

[0131] 重复单元B可衍生自具有两个或更多不同可聚合部分、能够进行聚合(例如,自由基介导的(有机的)聚合和水解(无机的)聚合)的几种混合的有机-无机单体试剂。B单体可通过许多方法和机制被低聚化或聚合,包括但不限于,链加成和逐步缩合法、自由基、阴离子、阳离子、开环、基团转移、易位,和光化学机制。

[0132] B还可以是以下的一种:





[0139] 其中

[0140] R_1 是H、F、Cl、Br、I、低碳烷基(例如, CH_3 或 CH_2CH_3) ;

[0141] R_2 和 R_3 各自独立地为H、F、Cl、Br、I、烷烃、取代的烷烃、烯烃、取代的烯烃、芳基、取代的芳基、氰基、醚、取代醚、内嵌(embedded)极性基团;

[0142] R_4 和 R_5 各自独立地为H、F、Cl、Br、I、烷烃、取代的烷烃、烯烃、取代的烯烃、芳基、取代的芳基、醚、取代醚、氰基、氨基、取代的氨基、二醇、硝基、磺酸、阳离子或阴离子交换基团,

[0143] $0 \leq a \leq 2x$, $0 \leq b \leq 4$ 且 $0 \leq c \leq 4$,前提是当 $a=1$ 时, $b+c \leq 4$;

[0144] $1 \leq d \leq 20$,

[0145] $0.0003 \leq y/z \leq 500$ 且 $0.002 \leq x/(y+z) \leq 210$ 。

[0146] 在另一个实施方式中,多孔无机/有机混合颗粒是球形的。在另外的实施方式中,球形颗粒具有非晶态的或无定形的分子序态(molecular ordering)。在另外的实施方式中,球形颗粒具有非周期的孔结构。

[0147] 在其他的实施方式中,多孔无机/有机混合颗粒具有约40至1100 m^2/g 的表面积。在某些情况下,颗粒具有约80至500 m^2/g 的表面积。在其他情况下,颗粒具有约800至1100 m^2/g 的表面积。

[0148] 在一个实施方式中,多孔无机/有机混合颗粒具有约0.2至1.5 cm^3/g 的微孔体积。在某些情况下,颗粒具有约0.6至1.3 cm^3/g 的微孔体积。

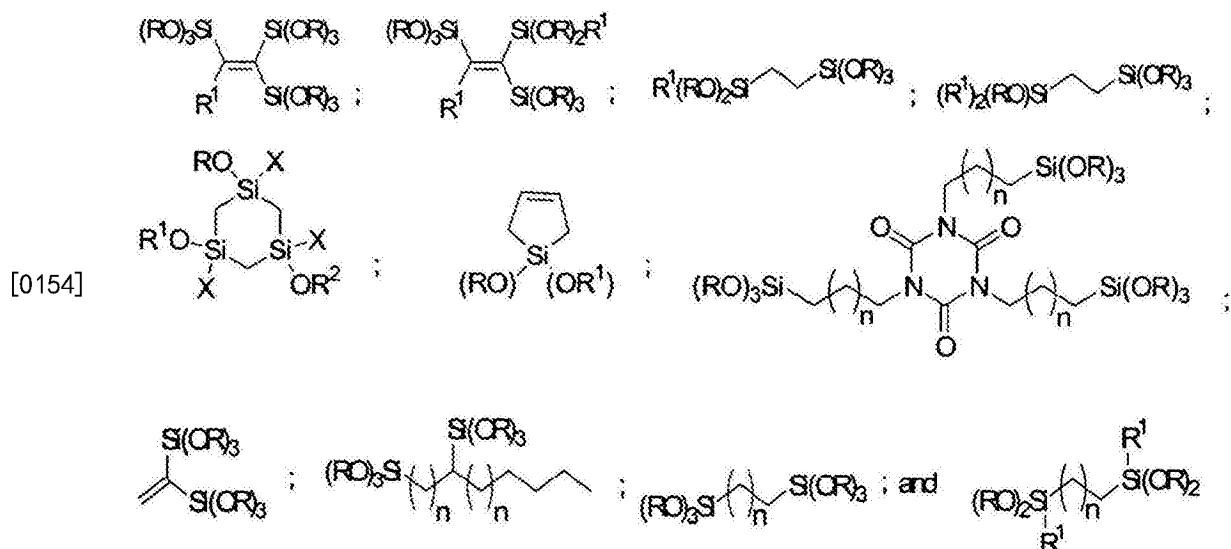
[0149] 在另一个实施方式中,多孔无机/有机混合颗粒具有小于约110 m^2/g 的微孔表面积。在某些情况下,颗粒具有小于约105 m^2/g 的微孔表面积。在其他情况下,颗粒具有小于约80 m^2/g 的微孔表面积。在另外的其他情况下,颗粒具有小于约50 m^2/g 的微孔表面积。

[0150] 在一个实施方式中,本发明提供一种多孔无机/有机混合颗粒,其中颗粒具有约20至5000 $\text{\AA}$ 的平均孔径,例如20至2000 $\text{\AA}$,例如20至1000 $\text{\AA}$ 。在另外的实施方式中,颗粒具有约30至300 $\text{\AA}$ 的平均孔径。在另一个实施方式中,颗粒具有约60至200 $\text{\AA}$ 的平均孔径。在另外的实施方式中,颗粒具有约80至140 $\text{\AA}$ 的平均孔径。

[0151] 在另一个实施方式中,颗粒具有约0.1 μm 至约300 μm 的平均粒度。在另外的实施方式中,颗粒具有约0.1 μm 至约30 μm 的平均粒度。

[0152] 在某些实施方式中,颗粒在约1至约14的pH时是水解稳定的。在一个实施方式中,颗粒在约10至约14的pH时是水解稳定的。在另一个实施方式中,颗粒在约1至约5的pH时是水解稳定的。

[0153] 在一个实施方式中,本发明提供一种本文所述的多孔无机/有机混合颗粒,其中颗粒是通过一种或多种选自以下的单体的水解缩合而形成的:

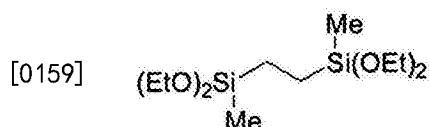


[0155] 其中R、R¹和R²如之前所定义；X是C₁-C₁₈烷氧基或C₁-C₁₈烷基；且n是1-8。

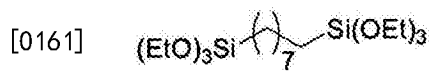
[0156] 在另外的实施方式中，单体是1,2-双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷：



[0158] 在另一个实施方式中，单体是1,2-双(甲基二乙氧基甲硅烷基)乙烷：



[0160] 或1,8-双(三乙氧基甲硅烷基)辛烷：



[0162] 在其他的实施方式中，本发明提供一种如本文所述的多孔无机/有机混合颗粒，其中颗粒被用具有式Z_a(R')_bSi-R''的表面改性剂表面改性，其中Z=Cl、Br、I、C₁-C₅烷氧基、二烷基氨基或三氟甲烷磺酸基；a和b各自为0至3的整数，前提是a+b=3；R'是C₁-C₆直链、环或支链烷基，且R''是官能化基团。

[0163] 在另一个实施方式中，颗粒通过涂布聚合物而被表面改性。

[0164] 在某些实施方式中，R'选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基和环己基。在其他实施方式中，R选自烷基、链烯基、炔基、芳基、氰基、氨基、二醇、硝基、酯、阳离子或阴离子交换基团、含有内嵌极性官能团和手性部分的烷基或芳基。

[0165] 在一个实施方式中，R''是C₁-C₃₀烷基。在另外的实施方式中，R''包含手性部分。在另一个实施方式中，R''是C₁-C₂₀烷基。

[0166] 在某些实施方式中，表面改性剂选自辛基三氯硅烷、十八烷基三氯硅烷、辛基二甲基氯硅烷和十八烷基二甲基氯硅烷。优选地，表面改性剂选自辛基三氯硅烷和十八烷基三氯硅烷。

[0167] 在另一个实施方式中，颗粒通过有机基团和硅烷醇基改性的组合而被表面改性。

[0168] 在另一个实施方式中，颗粒通过有机基团改性和涂布聚合物的组合而被表面改性。在另外的实施方式中，有机基团包含手性部分。

[0169] 在又一个实施方式中,颗粒通过硅烷醇基改性和涂布聚合物而被表面改性。

[0170] 在其他实施方式中,颗粒通过在颗粒的有机基团和改性试剂之间形成有机共价键而被表面改性。

[0171] 在其他的实施方式中,颗粒通过有机基团改性、硅烷醇基改性和涂布聚合物的组合而被表面改性。

[0172] 在另一个实施方式中,颗粒通过硅烷醇基改性而被表面改性。

[0173] 在另一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合材料,其包含如本文所述的多孔无机/有机混合颗粒。在一个实施方式中,材料的颗粒是球形的。

[0174] 在另一个方面,本发明提供一种多孔无机/有机混合材料,其包含具有在色谱上有增进作用的孔几何特征的多孔无机/有机混合颗粒,其中所述材料包含本文所述的颗粒的组合。

[0175] 在某些实施方式中,本发明提供一种多孔无机/有机混合材料,其中所述材料是整料。

[0176] 本发明的另一个方面提供一种多孔无机/有机混合材料,其包含如本文所述的本发明的多孔无机/有机混合颗粒。在一个实施方式中,多孔无机/有机混合材料包含具有在色谱上有增进作用的孔几何特征的多孔无机/有机混合颗粒。在另一个实施方式中,所述材料。本发明的多孔混合无机/有机材料包括整料。

[0177] 分离装置和试剂盒

[0178] 本发明另一个方面提供多种分离装置,该装置具有包含如本文所述的多孔无机/有机混合颗粒和多孔无机/有机混合材料的固定相。分离装置包括,例如,色谱柱、薄层板、过滤膜、样品提纯装置和微量滴定板。

[0179] 多孔无机/有机混合颗粒和多孔无机/有机混合材料赋予这些装置改善的使用寿命,因为它们具有改善的稳定性。因此,在特定的方面,本发明提供一种具有改善的使用寿命的色谱柱,其包含:

[0180] a) 具有用于容纳填充材料的圆柱形内部的柱,和

[0181] b) 包含如本文所述的多孔无机/有机混合颗粒和多孔无机/有机混合材料的填充色谱床。

[0182] 本发明还提供一种试剂盒,其包含如本文所述的多孔无机/有机混合颗粒,或如本文所述的包含多孔无机/有机混合颗粒的多孔无机/有机混合材料,和使用说明书。在一个实施方式中,说明书用于分离装置,例如,色谱柱、薄层板、过滤膜、样品提纯装置和微量滴定板。

[0183] 本发明的颗粒的合成

[0184] 本发明还提供生产本文所述的多孔无机/有机混合颗粒的方法。特别地,本发明提供生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,该颗粒包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的量的无机质部分,其中颗粒的孔基本上是无序的,且提供生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,该颗粒包含约25摩尔%至不大于约50摩尔%的量的无机质部分,其中颗粒的孔基本上是无序的且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0185] 所述方法包括以下步骤:

[0186] a) 将一种或多种选自有机烷氧基硅烷和四烷氧基硅烷的单体与一种或多种选自

有机烷氧基硅烷、四烷氧基硅烷、金属氧化物前体和陶瓷前体的单体水解缩合,以产生聚有机烷氧基硅氧烷;

[0187] b) 进一步缩合聚有机烷氧基硅氧烷以形成球形多孔颗粒;和

[0188] c) 使所产生的颗粒经受热液处理。

[0189] 在前述方法的实施方式中,当制备多孔无机/有机混合颗粒(包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的无机质部分,其中颗粒的孔基本上是无序的)时,一种或多种单体的水解缩合不包括四烷氧基硅烷。

[0190] 在一个实施方式中,金属氧化物前体选自钛、锆、铈或铝的氧化物、氢氧化物、乙醇盐、甲醇盐、丙醇盐、异丙醇盐、丁醇盐、仲丁醇盐、叔丁醇盐、异丁醇盐、酚盐、乙基己醇盐、2-甲基-2-丁醇盐、壬醇盐、异辛醇盐、羟乙酸盐、羧酸盐、醋酸盐、草酸盐(oxylate)、硝酸盐、氯化物和它们的混合物。优选地,金属氧化物前体是三异丙醇甲基钛、三苯酚甲基钛、烯丙基乙酰乙酸三异丙醇钛、甲基丙烯酸三异丙醇钛、甲基丙烯酰氧基乙基乙酰乙酸三异丙醇钛、三甲醇五甲基环戊二烯基钛、三氯化五甲基环戊二烯基钛、甲基丙烯酰氧基乙基乙酰乙酸三正丙醇锆、氯化铈、乙酸铈和草酸铈。

[0191] 在另一个方面,本发明提供生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,该颗粒包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的 SiO_2 ,其中颗粒的孔基本上是无序的,本发明还提供生产多孔无机/有机混合颗粒的方法,该颗粒包含约25摩尔%至不大于约50摩尔%的 SiO_2 ,其中颗粒的孔基本上是无序的且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0192] 所述方法包括以下步骤:

[0193] a) 水解缩合一种或多种选自有机烷氧基硅烷和四烷氧基硅烷的单体,以产生聚有机烷氧基硅氧烷;

[0194] b) 进一步缩合聚有机烷氧基硅氧烷以形成球形多孔颗粒;和

[0195] c) 使所产生的颗粒经受热液处理;从而生产本发明的多孔无机/有机混合颗粒。

[0196] 在某些实施方式中,本发明提供一种生产包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的 SiO_2 的颗粒的方法,其中颗粒的孔基本上是无序的,其中所述一种或多种单体不包括四烷氧基硅烷。

[0197] 在一个实施方式中,本发明提供生产包含约0摩尔%至不大于约25摩尔%的 SiO_2 的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中颗粒的孔基本上是无序的,该方法包括以下步骤:

[0198] a) 水解缩合一种或多种选自有机烷氧基硅烷和四烷氧基硅烷的单体以产生聚有机烷氧基硅氧烷;

[0199] b) 进一步缩合聚有机烷氧基硅氧烷以形成球形多孔颗粒;和

[0200] c) 使所产生的颗粒经受热液处理,从而产生本发明的多孔无机/有机混合颗粒。

[0201] 在某些实施方式中,缩合步骤包括用碱处理聚有机烷氧基硅氧烷的水乳浊液,以形成球形颗粒。

[0202] 在另一个实施方式中,本发明提供一种生产如上所述的多孔无机/有机混合颗粒的方法,该方法进一步包括用酸处理球形多孔颗粒。

[0203] 在又一个实施方式中,本发明提供一种使用一个或多个额外的等分(aliquot)的碱来生产聚有机烷氧基硅氧烷的水乳浊液的方法,以形成球形颗粒。在另外的实施方式中,本发明提供一种方法,其进一步包括用酸处理球形多孔颗粒。

[0204] 在某些实施方式中,本发明提供一种方法,其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0205] 在一个实施方式中,前述方法生产具有上述式I、II或III的多孔无机/有机混合颗粒。

[0206] 在某些实施方式中,本发明提供一种方法,其进一步包括制备聚有机烷氧基硅氧烷的水悬浮液并在存在碱催化剂的情况下胶凝以生产多孔无机/有机混合颗粒。

[0207] 在方法的某些实施方式中,步骤a)或步骤b)被酸催化或被碱催化。在一个实施方式中,步骤a)被酸催化。在另一个实施方式中,步骤b)被碱催化。在另外的实施方式中,碱催化的反应是水包油乳化反应。

[0208] 因此,在有利的实施方式中,步骤b)进一步包括用碱处理聚有机烷氧基硅氧烷的水乳浊液。在另外的有利实施方式中,在用碱处理后,在步骤b)中生产的颗粒被用酸处理。在另一个有利的实施方式中,在步骤b)中用碱处理聚有机烷氧基硅氧烷的水乳浊液后用一个或多个额外的等分的碱来处理,随后用酸处理所产生的颗粒。

[0209] 用于本发明的方法的合适的酸包括盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸和磷酸。用于本发明的方法的合适的碱包括烷基胺、氢氧化铵、I族和II族金属的氢氧化物盐、I族金属的碳酸盐和碳酸氢盐和I族和II族金属的醇盐。烷基胺包括,例如,三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等。三羟甲基甲胺是一种特殊的烷基胺。

[0210] 在某些实施方式中,步骤a)和b)是在选自以下的溶剂中进行的:水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇(tert-)、石油醚、二乙醚、二烷基醚、四氢呋喃、乙腈、乙酸乙酯、戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿和它们的组合。

[0211] 在另一个方面,本发明提供一种生产具有式IV或式V的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其包括以下步骤:

[0212] (a) 将链烯基官能化的有机硅烷与四烷氧基硅烷水解缩合;

[0213] (b) 将步骤(a)的产物与有机烯烃单体共聚合;和

[0214] (c) 进一步缩合步骤(b)的产物以形成球形多孔颗粒。

[0215] 在又一个方面,本发明提供一种制备上述具有式IV或式V的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其包括以下步骤:

[0216] (a) 将有机烯烃单体与链烯基官能化的有机硅烷共聚合;和

[0217] (b) 将步骤(a)的产物与四烷氧基硅烷在存在非旋光致孔剂的情况下水解缩合;和

[0218] (c) 进一步缩合步骤(b)的产物以形成球形多孔颗粒。

[0219] 在某些实施方式中,共聚合步骤是由自由基启动的,且其中水解缩合步骤是被酸催化的或被碱催化的。

[0220] 在一个实施方式中,本发明提供如上所述的方法,其进一步包括将所产生的颗粒经受热液处理。

[0221] 在某些实施方式中,在步骤b)或步骤c)中产生的球形多孔颗粒的被筛分(sized),以产生与在步骤b)或步骤c)中产生的球形多孔颗粒的粒度分布不同的粒度分布。

[0222] 在其他的实施方式中,球形颗粒具有非晶态或无定形的分子序态。在另外的实施方式中,球形颗粒具有非周期性的孔结构。

[0223] 在某些实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中颗粒具有约40至1100m²/g的表面积。在另外的实施方式中,颗粒具有约80至500m²/g的表面积。

[0224] 在一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中颗粒具有约0.2至1.5cm³/g的微孔体积。在另外的实施方式中,颗粒具有约0.6至1.3cm³/g的微孔体积。

[0225] 在另一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中颗粒具有小于约110m²/g的微孔表面积。在另外的实施方式中,颗粒具有小于约105m²/g的微孔表面积。在另外的实施方式中,颗粒具有小于约80m²/g的微孔表面积。在另外的实施方式中,颗粒具有小于约50m²/g的微孔表面积。

[0226] 在另一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中颗粒具有约20至500 Å的平均孔径。在另外的实施方式中,颗粒具有约30至180 Å的平均孔径。

[0227] 在某些情况下,颗粒具有约60至200 Å的平均孔径。优选地,颗粒具有约80至140 Å的平均孔径。

[0228] 在其他情况下,颗粒具有约0.1μm至约300μm的平均粒度,优选为约0.1μm至约30μm。

[0229] 在另一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中颗粒在约1至约14的pH时是水解稳定的。在某些情况下,颗粒在约10至约14的pH时是水解稳定的。在其他情况下,颗粒在约1至约5的pH时是水解稳定的。

[0230] 在一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中有机质含量为约25至约40%碳。在另外的实施方式中,有机质含量为约25至约35%碳。

[0231] 在某些实施方式中,本发明提供一种生产本发明的颗粒的方法,其中R是C₁-C₁₈烷氧基、C₁-C₁₈烷基或C₁-C₁₈烷基。

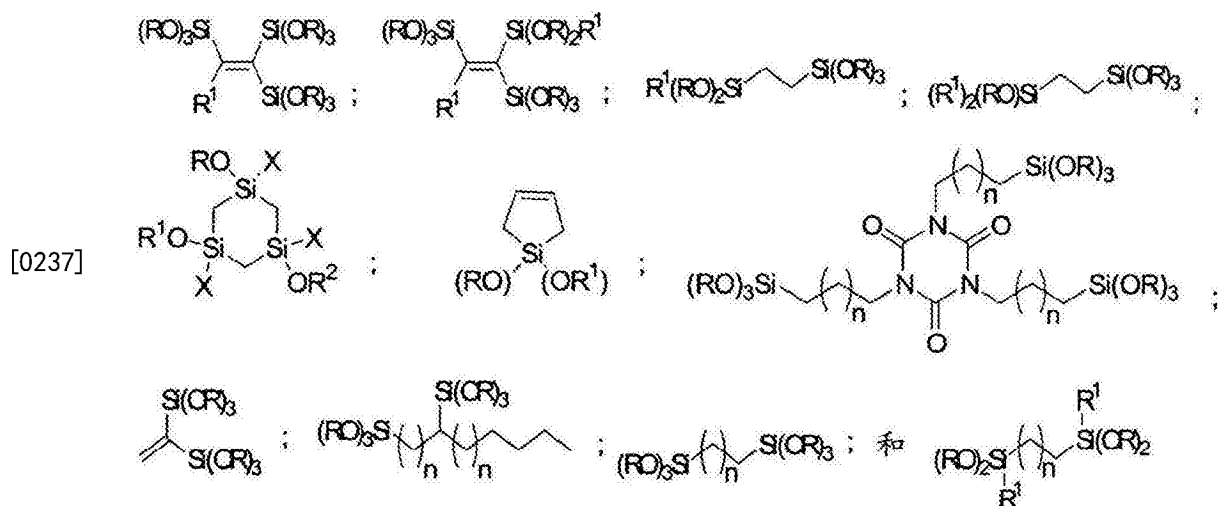
[0232] 在另一个实施方式中,R¹是C₁-C₁₈烷氧基C₁-C₁₈烷基或C₁-C₁₈烷基。

[0233] 在其他的实施方式中,R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基。

[0234] 在一个实施方式中,本发明提供一种生产具有式I的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中p为0、q为0、t为1.5、m为2,且R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基;其中每个R²附着至两个或更多的硅原子。在另外的实施方式中,d为0。在另外的实施方式中,d为0.11。在又一另外的实施方式中,d为0.33。在又一另外的实施方式中,d为0.83。

[0235] 在另一个实施方式中,本发明提供一种生产具有式I的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中d为0、q为0,且R²是C₁-C₁₈烷基、C₂-C₁₈链烯基、C₂-C₁₈炔基、C₃-C₁₈环烷基、C₁-C₁₈杂环烷基、C₅-C₁₈芳基或C₁-C₁₈杂芳基;其中每个R²附着至两个或更多的硅原子。在另外的实施方式中,p为0、1或2。在另一个实施方式中,t为1.0或1.5。在另一个实施方式中,m为1或2。

[0236] 在一个实施方式中,本发明提供一种生产本发明的多孔无机/有机混合颗粒的方法,其中所述一个或多个单体选自:

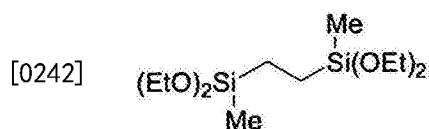


[0238] 其中R、R¹和R²如之前所定义；X是C₁-C₁₈烷氧基或C₁-C₁₈烷基；且n为1-8。

[0239] 在某些实施方式中，单体是1,2-双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷：



[0241] 在其他实施方式中，单体是1,2-双(甲基二乙氧基甲硅烷基)乙烷：



[0243] 或1,8-双(三乙氧基甲硅烷基)辛烷：



[0245] 由步骤b)产生的新制的颗粒可被有利地筛分以产生不同于由步骤b)产生的新制的球形多孔颗粒的粒度分布的粒度分布。可使用许多熟知的筛分技术。这种筛分技术在例如W.Gerhartz等(编者)Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Ullmann氏工业化学百科全书)，第5版，Volume B2:Unit Operations I,VCH Verlagsgesellschaft mbH, (Weinheim,Fed.Rep.Germ.1988)中有描述。有利地，颗粒被筛分至约0.5μm至约300μm的直径范围，更有利的是，筛分至约1μm至约20μm。

[0246] 本发明的多孔无机/有机混合颗粒可通过前述方法制备。式IV和式V的多孔无机/有机混合颗粒的合成的进一步细节可在例如W02004/041398-A2中找到。具有上述式I-III的多孔无机/有机混合颗粒的合成的某些实施方式将在以下进一步描述。

[0247] 在特定的实施方式中，混合颗粒的多孔球形颗粒可通过四步法制备。在第一步中，通过在存在酸催化剂的情况下共水解，有机烷氧基硅烷可与自身预聚合，或与一种或多种有机烷氧基硅烷或与0-49摩尔%的四烷氧基硅烷(例如四乙氧基硅烷(TEOS))预聚合，以形成聚有机烷氧基硅氧烷(POS)。可被用在此方法中的有机烷氧基硅烷包括(但不限于)：双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷；双(三乙氧基甲硅烷基)辛烷；双(甲基二乙氧基甲硅烷基)乙烷；双(三乙氧基甲硅烷基)乙烯；双(三甲氧基甲硅烷基)苯；乙基三乙氧基硅烷；二乙基二乙氧基硅烷；巯基丙基三乙氧基硅烷；甲基三乙氧基硅烷；乙烯基三乙氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；氯丙基三乙氧基硅烷；苯乙基三甲氧基硅烷；十八烷基三甲氧基硅烷；辛基三甲氧基硅烷；3,3,3-三氟丙基三甲氧基硅烷；和3-氰丁基三乙氧基硅烷。活性有机烷氧基硅烷

(已显示通过原脱甲硅烷基化 (protodesilylation)、去保护或分解而起反应) 的使用也可被用于向混合颗粒引入孔隙。可通过原脱甲硅烷基化、去保护或分解而将孔隙引入混合颗粒的有机烷氧基硅烷包括 (但不限于): 苯基三乙氧基硅烷; 甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷; 乙酰氧基乙基三甲氧基硅烷; 氯乙基三乙氧基硅烷和氟代三乙氧基硅烷。

[0248] 在第二步中, POS在存在表面活性剂或表面活性剂的组合的情况下被悬浮在水介质中, 并被胶凝成混合颗粒的多孔球形颗粒。凝胶化过程可通过单次添加碱催化剂或多次添加碱催化剂, 碱催化剂和酸催化剂的组合, 或多次添加碱催化剂后再添加酸催化剂而被控制。

[0249] 在第三步中, 通过热液处理来改变混合颗粒的孔结构, 生产出中间混合产物, 其本身可被用于特定目的, 或可在以下被进一步处理。该方法的上述三个步骤比现有技术中描述的步骤能明显更好地控制颗粒球形度、形态、孔体积和孔径大小, 因此提供了在色谱上有增进作用的孔几何特征。

[0250] 在本发明的一个实施方式中, 混合颗粒的表面有机基团可在后续步骤中通过在颗粒的有机基团和改性剂之间形成有机共价键而被衍生化或改性。或者, 混合颗粒的表面硅烷醇基可, 例如通过与有机三卤代硅烷 (例如, 十八烷基三氯硅烷) 或卤代聚有机硅烷 (例如, 十八烷基二甲基氯硅烷) 反应, 而被衍生成或改性成硅氧烷官能团。或者, 混合颗粒的表面有机质和硅烷醇基都被衍生化或改性。这样制备的材料的表面随后被在胶凝期间被内嵌的有机基团 (例如, 烷基) 和在衍生化过程或多个衍生化过程中被添加的有机基团所覆盖。被全部有机基团覆盖的表面覆盖率大于常规基于二氧化硅的填充材料, 因此混合颗粒中剩余的硅烷醇基的表面浓度较小。所产生的材料 (被用作LC的固定相) 显示出对碱性分析物的极好的峰形, 和较好的稳定性。

[0251] 当预聚合步骤包括在存在酸催化剂的情况下共水解两种或更多种成分的混合物时, 有机烷氧基硅烷 (例如有机三烷氧基硅烷) 的含量可以变化, 例如为每摩尔四烷氧基硅烷约0.03至约1.0摩尔, 或更优选地, 每摩尔四烷氧基硅烷约0.2至约0.5摩尔。用于水解的水的量可以是变化的, 例如每摩尔硅烷为1.10至1.35摩尔。硅烷、水和乙醇的混合物 (均质溶液的形式) 被搅拌并被加热以在氩气流下回流。在其被回流足够长的时间以预聚合而形成聚有机烷氧基硅氧烷 (POS) (例如聚烷基烷氧基硅氧烷) 之后, 溶剂和副产物 (主要是乙醇) 被从反应混合物中蒸馏出。此后, 以升高的温度 (例如, 45至85°C的范围内) 在惰性气体 (例如氮气、氩气等) 氛围下, 将残留物加热一段时间 (例如0.5至48小时)。在大气压力或在减压 (例如 10^{-2} – 10^{-3} 托) 下, 以95°C至120°C进一步加热残留物, 例如, 加热1至3小时, 以除去任何挥发性物质。

[0252] 在第二步中, 通过搅拌, 在55°C, 在含有水和醇 (例如乙醇或丁醇) 的溶液中, 将POS悬浮成精细珠粒。醇在溶液中的体积百分数在10至20%之间变化。表面活性剂, 例如 Triton[®] X-100、Triton[®] X-165、十二烷基硫酸钠 (SDS)、十二烷基硫酸铵 (ammonia dococylsulfate) 或十二烷基硫酸TRIS (TRIS dococylsulfate), 被作为悬浮剂加入悬浮液中。表面活性剂被认为能够在POS珠粒和水相之间的疏水/亲水界面上定向 (orient) 以使POS珠粒稳定。表面活性剂也被认为通过它们的亲水基而在胶凝步骤期间提高在POS珠粒表面上的水和碱催化剂的浓度, 这诱导POS珠粒的胶凝化从表面向中心发展。使用表面活性剂来调节POS珠粒的表面结构在整个胶凝过程中使POS珠粒的形状稳定化, 并使得具有不规则

形状(例如,“壳状”)和不均一形态的颗粒的形成被最小化,或被抑制。

[0253] 也可能在水相中悬浮含有POS和致孔剂的溶液,而不仅是POS。致孔剂(在水相中是不溶的)在胶凝步骤期间仍保留在POS珠粒中并用作致孔剂。致孔剂包括,例如,甲苯和1,3,5-三甲基苯。通过控制甲苯在POS/甲苯溶液中的相对量,可更精确地控制最终混合颗粒的孔体积。这使得可以制备具有大孔体积(例如,0.25-1.5cm³/g)的混合颗粒。

[0254] 胶凝步骤通过向POS悬浮液中添加碱性催化剂开始,例如加入氢氧化铵。此后,搅拌反应混合物以驱使反应完成。氢氧化铵和氢氧化钠是特别优选的(particular)。颗粒被分离并用水洗涤。通过将颗粒再分散在酸性水悬浮液(aqueous acid suspension)中并回流1-4天,可进一步缩合。盐酸的使用是特别优选的。这样制备的新制混合颗粒被过滤并用不含铵离子的水和甲醇洗涤,随后被干燥。

[0255] 在一个实施方式中,像这样制备的混合材料的孔结构通过热液处理而被调节,如氮气(N₂)吸附分析所证实的,热液处理扩大了孔的开口和孔径。热液处理通过以下步骤进行:制备含有像这样制备的混合材料和碱的水溶液的淤浆;在升高的温度(例如,100至200℃),在压热器中将淤浆加热10至30小时的时间。使用烷基胺(例如三甲胺(TEA))或三(羟甲基)甲胺,或使用氢氧化钠,是有利的。这样处理的混合材料被冷却、过滤并用水和甲醇洗涤,随后在减压下以80℃干燥16小时。

[0256] 在某些实施方式中,热液处理之后,使用各种试剂改性颗粒的表面。这种“表面改性剂”(通常,)包括有机官能团,其赋予色谱固定相某些色谱官能团。多孔无机/有机混合颗粒具有有机基团和硅烷醇基,它们可使用表面改性剂而被额外地取代或衍生化。

[0257] 热液处理过的混合颗粒的表面含有有机基团,它们可通过与对颗粒的有机基团有活性的试剂反应而被衍生化。例如,颗粒上的乙烯基可与多种烯烃活性试剂(例如溴(Br₂)、氢(H₂)、自由基)反应。颗粒上的基团可与多种醇活性试剂(例如异氰酸酯、羧酸、羧酸酰氯(carboxylic acid chloride)和活性有机硅烷)反应,如下述。这种类型的反应在文献中是熟知的,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry (高等有机化学), 第3版, Wiley, New York, 1985; Odian, G. The Principles of Polymerization (聚合反应原理), 第2版, Wiley, New York, 1981。

[0258] 另外,热液处理过的混合颗粒的表面还含有硅烷醇基,它可通过与活性有机硅烷反应而被衍生化。混合颗粒的表面衍生化根据标准方法进行,例如,通过在回流条件下,在有机溶剂中,与十八烷基三氯硅烷或十八烷基二甲基氯硅烷反应来进行。有机溶剂,例如甲苯,通常被用于此反应。有机碱(例如吡啶或咪唑)被加入反应混合物以催化反应。此反应的产物随后用水、甲苯和丙酮洗涤,并在减压下以80℃至100℃干燥16小时。所产生的混合颗粒可通过上述的相似程序而进一步与短链硅烷(例如三甲基氯硅烷)反应,以封端剩余的硅烷醇基。

[0259] 如此文所公开的表面改性剂例如通过衍生化或涂布和随后的交联而附着于基础材料(base material),赋予了基础材料表面改性剂的化学特性。在一个实施方式中,混合颗粒的有机基团起反应,以与表面改性剂形成有机共价键。改性剂可通过许多在有机和聚合物化学中熟知的机制来形成结合至颗粒的有机基团的有机共价键,机制包括但不限于,亲核反应、亲电子反应、环加成反应、自由基反应、卡宾反应、氮宾反应和碳正阳离子反应。有机共价键被定义为涉及在有机化学的常见元素(common element)之间形成共价键,这些

元素包括但不限于氢、硼、碳、氮、氧、硅、磷、硫和卤素。另外,碳-硅键和碳-氧-硅键被定义为有机共价键,而硅-氧-硅键不被定义为有机共价键。

[0260] 表面改性剂可被用来产生色谱上更加有用的材料。例如,通过适当的表面改性,可制备出含有混合物的离子交换剂(ion-exchange)。而且,在一个这样的含有氯化咪唑鎓的实施方式中,离子交换氯化咪唑鎓基团可通过用碳酸盐溶液洗涤而被离子交换成,例如,碳酸咪唑鎓。具有链端羧酸基或磺酸基的混合物可通过用NaOH滴定而被交换以产生这些酸的钠盐。这些酸也可与铈前体溶液交换以产生铈加合物(见美国专利第7,256,049B2号)。在特别的实施方式中,铈前体是乙酸铈、氯化铈或草酸铈的饱和水溶液。在特别的实施方式中,含有铈的混合物,或具有铈前体的离子交换材料被用来除去和/或分离磷脂,因此,这种材料在任何此文描述的分离装置或应用中对于此目的是特别有用的。

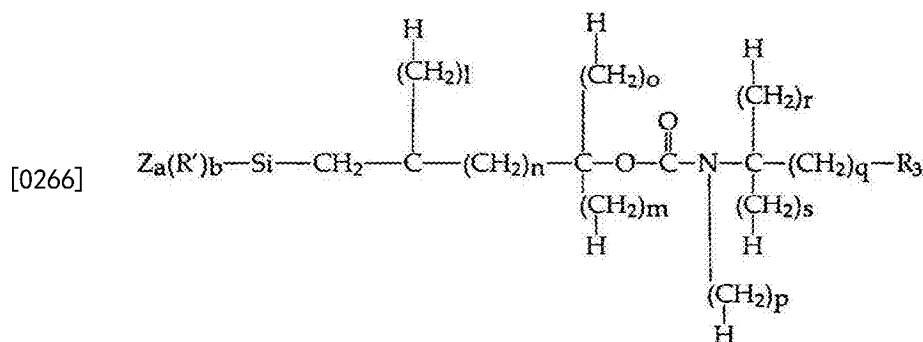
[0261] 术语“官能化基团”包括将某些色谱官能团赋予色谱固定相的有机官能团,包括例如,十八烷基(C₁₈)或苯基。这种官能化基团被直接加入基础材料中,或存在于例如如本文所公开的表面改性剂中,表面改性剂例如通过衍生化或涂布和随后的交联而附着至基础材料,从而给基础材料赋予了表面改性剂的化学特性。

[0262] 在某些实施方式中,硅烷醇基被表面改性。在其他实施方式中,有机基团被表面改性。在其他的实施方式中,混合颗粒的有机基团和硅烷醇基都被表面改性或衍生化。在另一个实施方式中,颗粒通过用聚合物涂布而被表面改性。在某些实施方式中,通过使用聚合物涂布的表面改性与以下方法结合使用:硅烷醇基改性;有机基团改性;或硅烷醇基改性和有机基团改性。

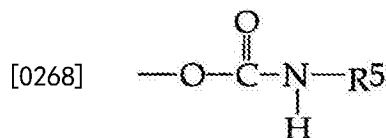
[0263] 更普遍地,混合颗粒的表面可通过使用包括式Z_a(R')_bSi-R''的化合物的表面改性剂来处理而被改性,其中Z=C1、Br、I、C₁-C₅烷氧基、二烷基氨基(例如二甲氨基)或三氟甲烷磺酸基;a和b各自为0至3的整数,前提是a+b=3;R'是C₁-C₆直链、环或支链烷基,且R''是官能化基团。在某些情况下,这种颗粒已通过使用聚合物涂布而被表面改性。

[0264] R'包括,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基或环己基;优选地,R'为甲基。

[0265] 官能化基团R''可包括烷基、链烯基、炔基、芳基、氰基、氨基、二醇基、硝基、酯基、阳离子或阴离子交换基、含有内嵌极性官能团或手性部分的烷基或芳基。合适的R''官能化基团的例子包括手性部分、C₁-C₃₀烷基(包括C₁-C₂₀,例如辛基(C₈)、十八烷基(C₁₈)和三十烷基(C₃₀));烷芳基,例如C₁-C₄-苯基;氰烷基,例如氰丙基;二醇基,例如丙二醇基;氨基,例如氨丙基;和具有内嵌极性官能团(例如,如在美国专利第5,374,755号中公开的氨基甲酸基官能团)和手性部分的烷基或芳基。这种基团包括具有以下通式的基团:



[0267] 其中l、m、o、r和s为0或1，n为0、1、2或3，p为0、1、2、3或4，且q为0至19的整数；R₃选自氢、烷基、氰基和苯基；且Z、R'、a和b如以上所定义。优选地，氨基甲酸酯官能团具有以下所示的通用结构：



[0269] 其中R⁵可以为例如，氰烷基、叔丁基、丁基、辛基、十二烷基、十四烷基、十八烷基或苯甲基。有利地，R⁵是辛基、十二烷基或十八烷基。

[0270] 在某些应用中，例如手性分离，将手性部分包括在内作为官能化基团是特别有利的。

[0271] 聚合物涂层在文献中是已知的，且通常可通过以下方式提供：通过将物理吸附的单体聚合或缩聚到表面上，而聚合物层没有化学键合至载体（类型I）；通过将物理吸附的单体聚合或缩聚到表面上，并伴随聚合物层化学键合至载体（类型II）；通过将物理吸附的单体固定至载体（类型III）和通过将预合成的聚合物化学吸附至载体的表面（类型IV）。参见例如，Hanson等，J. Chromat. A656 (1993) 369-380，通过引用将其原文合并至本文。如以上所记载的，使用聚合物来涂布混合材料可与本发明中描述的各种表面改性结合使用。

[0272] 因此，在某些实施方式中，表面改性剂选自辛基三氯硅烷、十八烷基三氯硅烷、辛基二甲基氯硅烷和十八烷基二甲基氯硅烷。在另外的实施方式中，表面改性剂选自辛基三氯硅烷和十八烷基三氯硅烷。

[0273] 在另一个实施方式中，颗粒通过有机基团改性和硅烷醇基改性的组合而被表面改性。

[0274] 在其他实施方式中，颗粒通过有机基团改性和涂布有聚合物的组合而被表面改性。

[0275] 在其他实施方式中，颗粒通过硅烷醇基改性和涂布有聚合物的组合而被表面改性。

[0276] 在另一个实施方式中，颗粒通过在颗粒的有机基团和改性剂之间形成有机共价键而被表面改性。

[0277] 在某些实施方式中，颗粒通过有机基团改性、硅烷醇基改性和涂布有聚合物的组合而被表面改性。

[0278] 在一个实施方式中，颗粒通过硅烷醇基改性而被表面改性。

[0279] 在另一个实施方式中，本发明提供一种方法，其中多孔无机/有机混合颗粒通过例如在水解缩合期间进一步将致孔剂包括在内而被改性。在另外的实施方式中，致孔剂选自邻苯二甲酸二丁酯、1-甲基-2-吡咯烷酮、1-十二烷醇和Triton X-45。在某些实施方式中，致孔剂是甲苯或1,3,5-三甲基苯。

[0280] 在一个实施方式中，本发明提供一种方法，其中由步骤b)产生的多孔无机/有机混合颗粒通过例如在水解缩合期间将表面活性剂或稳定剂包括在内而被进一步改性。在某些实施方式中，表面活性剂为Triton X-45、Triton X100、Triton X305、TLS、Pluronic F-87、Pluronic P-105、Pluronic P-123、十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基硫酸铵、十二烷基硫酸TRIS或Triton X-165。在某些实施方式中，表面活性剂是十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基

硫酸铵或十二烷基硫酸TRIS。

[0281] 多孔无机/有机混合颗粒在分离科学中具有非常多的最终用途,例如用于色谱柱的填充材料(其中这种柱可具有对碱性流动相改善的稳定性和对碱性分析物减少的峰拖尾,或者可经受升高的pH柱清洗或去热原(depyrogenation)方案而没有实质性的降解)、薄层色谱(TLC)板、过滤膜、微量滴定板、净化树脂、固相有机合成载体和具有包含多孔无机/有机混合颗粒(具有在色谱上有增进作用的孔几何特征)的固定相的类似物。固定相可通过填充、涂布或浸渍等而被引入,这取决于特定装置的要求。在特别有利的实施方式中,色谱装置是填充色谱柱,例如通常用于HPLC中的色谱柱。

[0282] 本发明还提供一种由本文所描述的方法生产的、SiO₂含量为约0摩尔%至不大于约25摩尔%的多孔无机/有机混合颗粒,其中颗粒的孔基本上是无序的。

[0283] 本发明还提供一种由本文所描述的方法生产的、SiO₂含量为约25摩尔%至不大于约50摩尔%的多孔无机/有机混合颗粒,其中颗粒的孔基本上是无序的且其中颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0284] 在某些实施方式中,由本文所描述的方法生产的多孔无机/有机混合颗粒具有在色谱上有增进作用的孔几何特征(CEPG)。

[0285] 在某些实施方式中,本发明提供由本文所描述的方法生产的多孔无机/有机混合颗粒,其中多孔无机/有机混合颗粒具有式I、II、III、IV或V。

[0286] 具有上述式I-III的多孔无机/有机混合颗粒的合成的某些实施方式将在以下实施例中进一步说明。

实施例

[0287] 本发明可通过以下非限制性的实施例而被进一步说明,这些实施例描述了多孔无机/有机混合颗粒的制备及其应用。

[0288] 材料

[0289] 除非另有说明,所有试剂都按收到时的状态(as received)使用。本领域技术人员将认识到存在以下供应品和供应商的等同替代,因此以下列出的供应商不能被解释为限制性的。

[0290] 表在

[0291] 本领域技术人员将认识到,存在以下仪器和供应商的等同替代,因此以下列出的仪器不能被解释为限制性的。

[0292] %C值是由燃烧分析(CE-440Elemental Analyzer;Exeter Analytical Inc., North Chelmsford,MA)或由库仑碳分析仪(Coulometric Carbon Analyzer)(型号CM5300、CM5014,UIC Inc.,Joliet,IL)测量。溴和氯含量由瓶燃烧(flask combustion)和其后的离子色谱法(Atlantic Microlab,Norcross,GA)测定。铅含量使用ICP-AE(IRIS Advantage,Thermo Electron Corporation,Madison,WI)测定。这些材料的比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)和平均孔径(APD)使用BET法,利用多点N₂吸附法(Micromeritics)来测量,SPV对于P/P₀>0.98测定的单个点值,而APD是使用BJH法由等温线的解吸支路(leg)计算出来的。微孔表面积(MSA)被确定为由比表面积(SSA)减去的<34 Å的孔的累积吸附孔直径数据。使用Micromeritics AccuPyc1330Helium Pycnometer(氦比重计)(V2.04N,Norcross,GA)测

量骨架密度。使用Beckman Coulter Multisizer3 analyzer (30- μm 孔, 70,000计数; Miami, FL) 测量粒度。粒径(dp) 被测量为基于体积的粒度分布的50%累积直径。分布的宽度被测量为90%累积体积直径除以10%累积体积直径(表示为90/10比)。使用Brookfield数字粘度计Model DV-II (Middleboro, MA) 测定这些材料的粘度。使用Oakton pH100Series测量计(Cole-Palmer, Vernon Hills, Illinois) 测量pH, 并且在即将使用之前, 在环境温度下使用Orion (Thermo Electron, Beverly, MA) pH标准缓冲液来校准。使用Metrohm716DMS Titrino自动滴定器(Metrohm, Hersau, Switzerland) 来进行滴定, 并以每克毫当量(mequiv/g) 记录。使用Bruker Instruments Avance-300分光计(7mm双宽带探针) 来获得多核(^{13}C 、 ^{29}Si) CP-MAS NMR谱。旋转速度(spinning speed) 通常为5.0-6.5kHz, 再循环延迟(recycle delay) 为5秒, 交叉极化接触时间为6毫秒。报道的 ^{13}C 和 ^{29}Si CP-MAS NMR光谱移动使用外标物金刚烷(^{13}C CP-MAS NMR, δ 38.55) 和六甲基环三硅氧烷(^{29}Si CP-MAS NMR, δ -9.62) 相对四甲基硅烷而被记录。不同硅环境的群体(population) 使用DMFit软件通过光谱解卷积法来评估。[Massiot, D.; Fayon, F.; Capron, M.; King, I.; Le Calve, S.; Alonso, B.; Durand, J.-O.; Bik0li, B.; Gan, Z.; Hoatson, G. Magn. Reson. Chem. 2002, 40, 70-76]

[0293] X射线粉末衍射(XRPD) 分析(H&M Analytical Services, Inc. Allentown, NJ) 在小角度和大角度XRPD条件下, 利用Philips型号PW1800或PW3020, 或Siemens型号D5000 Θ/Θ 衍射计(Bragg-Brentano 衍射几何) 并利用来自长细聚焦管的在40KV/30mA的Cu辐射来收集。

[0294] 小角度XRPD测量在 0.5° 至 6° 的整个角范围内进行, 其中步长为 0.05° 且每步的计数时间为600秒。为减小角误差并减小背景, 使用了窄缝(发散狭缝=0.05mm、防散射狭缝=0.1mm、检测器狭缝=0.05mm)。在这些条件下, 仪器的角误差为约 0.05° 。运行了两种类型的扫描。第一种由测试样品组成, 该样品被沉积在零背景保持器(holder) 上并通过使用甲醇淤浆而被变薄成层厚约 $50\mu\text{m}$ 。此方法具有产生非常平滑的表面的额外优点, 这对于低角度操作是合乎需要的。第二种类型的测试由混合有少量山嵛酸银(由Kodak生产的 $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Ag}$ 并在Powder Diffraction(粉末衍射), 10, 91-95 (1995) 中有描述) 的测试样品组成。山嵛酸银是一种理想的低角度标准物, 因为它具有在低至 1.513° 的角度时产生一系列衍射线的非常大的晶格参数。为使用山嵛酸银进行内部校准, 含有内标的图首先被调节以使山嵛酸银峰进入其校准位置。一旦完成此项工作, 未加料的(unspiked) 样品随后被校正以使其与标准图的特征相符, 所述标准图的特征对于这两个图是共同的。不得不使用这种间接的内部校准法, 因为标准品的最强峰与测试材料的最强峰重叠了。虽然这种间接法不如常规的内标法精确, 但精确性仍然被认为非常好, 预期误差为约 0.02° , 这比未校正的图好约10倍。使用商业程序Jade v6.5 (由Materials Data Inc., Livermore, CA制造) 来分析所有图。通过使用内标来校正每个图的系统误差。随后使用抛物线拟合函数来拟合背景并将背景去除(strip)。没有理由要去掉 $\text{K}\alpha_2$ 峰假象(peak artifact), 因为在这些低角度时它太接近于 $\text{K}\alpha_1$ 峰, 以至于不能区别它们。一旦除去了背景, 随后通过矩心拟合函数来测定峰位置。这些位置随后通过最小平方方法被精化, 所述最小平方方法使各个峰拟合于(fit) 分离Pearson VII函数(split Pearson VII function)。大角度XRPD测量是使用粗的缝尺寸在 10° 至 60° 的整个角范围进行的, 其中步长为 0.05° , 每个样品的计数时间为24小时。在这些实验条件下, 估计最小检测水平为约0.5%。

[0295] 实施例1

[0296] 聚有机硅氧烷的合成

[0297] 将一种或多种有机烷氧基硅烷(全部来自Gelest Inc.,Morrisville,PA或United Chemical Technologies,INC.,Bristol,PA)与乙醇(无水的,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)和0.1N盐酸(Aldrich,Milwaukee,WI)在烧瓶中混合。搅拌所产生的溶液并在氩气或氮气氛围中回流16个小时。通过在大气压力下蒸馏而从烧瓶中除去醇。通过在氩气或氮气的吹扫气体中以95-120℃加热1-2个小时而除去残留的醇和挥发性物质。所产生的聚有机烷氧基硅氧烷是澄清的粘性液体。被用来制造产品聚有机烷氧基硅氧烷(POS)的有机烷氧基硅烷的化学式被列在表1中。被用来制备这些产物的原料的特定量被列在表2中。

[0298]

表 1

产物	有机烷氧基硅烷 A 化学式	有机烷氧基硅烷或 烷氧基硅烷 B 化学式	有机烷氧基硅烷 C 化学式
1a	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---	---
1b,c	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1d,e	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1f	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$	---
1g, h	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1i	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1j	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1k	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---
1l	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$
1m	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---
1n	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---
1o	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---
1p	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---
1q	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	---

[0299]

表 1(续)

产物	有机烷氧基硅烷 A 化学式	有机烷氧基硅烷或 烷氧基硅烷 B 化学式	有机烷氧基硅烷 C 化学式
1r	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1s	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{FSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1t	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiCH}=\text{CHSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1u	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	---
1v,w,x	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$	---

表 2

产物	有机硅烷 A	有机硅烷或 烷氧基硅烷 B(g)	有机硅烷 C (g)	0.1N HCl (g)	乙醇 (g)	%C	粘度 (cP)
1a	519.0	0	0	134.0	653.0	34.7	70
1b	240.0	16.3	0	23.7	115.3	36.0	66
1c	1,200	162.7	0	126.0	613.2	33.9	81
1d	1,364	93.0	0	126.0	613.2	34.5	210
1e	1,200	203.4	0	126.0	613.2	36.4	244
1f	483.5	24.1	0	42.0	217.7	36.5	53
1g	483.5	33.9	0	42.7	217.7	36.2	274

[0300]

表 2(续)

产物	有机硅烷 A	有机硅烷或 烷氧基硅烷 B(g)	有机硅烷 C (g)	0.1N HCl (g)	乙醇 (g)	%C	粘度 (cP)
lh	398.9	73.6	0	39.2	217.7	37.4	62
li	483.5	24.3	0	42.7	217.7	36.7	55
lj	483.5	26.0	0	42.7	217.7	36.0	52
lk	483.5	28.1	0	42.7	217.7	38.1	62
ll	483.5	14.1	16.4	38.5	212.3	36.9	83
lm	506.6	26.8	0	44.7	217.7	36.7	140
ln	483.5	32.8	0	42.7	217.7	35.5	81
lo	483.5	30.9	0	42.7	178.5	39.8	72
lp	506.7	26.8	0	43.7	178.5	39.8	83
lq	483.5	32.0	0	42.7	178.5	39.5	61
lr	369.1	22.6	0	29.9	166.2	37.5	71
ls	506.6	13.0	0	43.7	217.7	37.5	103
lt	436.3	21.7	0	38.5	187.5	36.0	101
lu	483.5	33.5	0	31.0	178.5	37.0	63
lv	290.1	142.0	0	37.9	217.7	35.3	65
lw	398.9	78.1	0	41.0	217.7	36.9	50
lx	478.7	31.3	0	43.2	217.7	35.6	290

[0301] 实施例2

[0302] 利用恒定的碱:POS重量比合成多孔混合新制颗粒

[0303] 将 **Triton**[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI); 去离子水; 和乙醇 (EtOH; 无水的, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 或叔丁醇 (BuOH; J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 的水混合物在 55°C 加热 0.5 小时。在单独的烧瓶中, 通过将来自实施例 1 的 1a 与下述其中一种试剂混合 0.5 小时而制备油相溶液: 甲苯 (Tol; HPLC 级, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ)、1,3,5-三甲基苯 (Mes; Aldrich, Milwaukee, WI)。在快速搅拌下, 将油相溶液加进 EtOH/水/X100 混合物中, 并使用转子/定子混合器 (型号 100L, Charles Ross & Son Co., Hauppauge, NY) 将

油相溶液乳化在水相中。其后,将30%氢氧化铵(NH₄OH;J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在55℃搅拌16小时。通过离心(Thermo EXD,4×1L试管离心机,Milford,MA)将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离,并且在离心之前通过将颗粒两次重悬在水中而洗涤颗粒。随后将颗粒分散在1.3M HCl溶液(8.4-9.0mL/g)中并回流2-3天。反应2a、2b、2c、2d使用了三天的酸回流,而所有剩余的反应使用了两天的酸回流。将所产生的颗粒分离在0.5μm滤纸上并接连用大量的水和丙酮(HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)洗涤。随后将颗粒在真空下以80℃干燥16小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表3中。这些材料的%C值、比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)和平均孔径(APD)被列在表3中。

[0304] 这组实验使用了恒定的碱:POS重量比(表示为B:POS,0.7)并且研究了分别为0.2-0.5和0.6-1.2的多种不同的致孔剂:POS(表示为P:POS比)和助溶剂:POS(表示为C:POS比)重量比。使用较低的P:POS比(反应2a,0.2)比使用较高的P:POS比的反应(反应2f,0.5;SPV=1.08cm³/g)导致产生较小的SPV(0.56cm³/g)。通过将B:POS比、P:POS比和C:POS比保持恒定,我们可以将反应按比例放大(反应2h),导致产生与在较小规模进行的反应(反应2a)相似的SPV性质。使用不同的助溶剂(反应2e)和致孔剂(反应2i、2j)也可被用来制备新制颗粒。

[0305]

表 3

产物	POS 1a (g)	致孔剂 (p)	P (g)	水 (g)	助溶剂 (C)	C (g)	X100 (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS wt 比	P:POS wt 比	C:POS wt 比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
2a	58	Mes	10.5	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.2	0.9	15.2	492	0.56	47
2b	58	Mes	15.8	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.3	0.9	16.7	630	0.82	52
2c	58	Mes	10.5	280	EtOH	36	5.6	44	0.7	0.2	0.6	16.3	1005	0.56	28
2d	58	Mes	10.5	280	EtOH	68	5.6	44	0.7	0.2	1.2	17.7	1038	0.87	33
2e	58	Mes	10.5	280	BuOH	52	5.6	44	0.7	0.2	0.9	16.5	788	0.51	30
2f	58	Mes	31.5	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.5	0.9	17.1	690	1.08	65
2g	58	Mes	21.0	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.4	0.9	17.4	657	1.02	65
2h	464	Mes	84.0	2,880	EtOH	416	44.8	352	0.7	0.2	0.9	15.0	739	0.51	32
2i	58	Tol	10.5	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.2	0.9	16.1	693	0.36	31
2j	58	Tol	21.0	280	EtOH	52	5.6	44	0.7	0.4	0.9	17.1	791	0.65	36

[0306] 实施例3

[0307] 使用混合的表面活性剂组合物和恒定的致孔剂:POS重量比

[0308] 合成多孔混合新制颗粒。

[0309] 将 Triton[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI)、十二烷基硫酸钠 (SDS, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ 或 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)、去离子水和乙醇 (EtOH, 无水的, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 的水混合物在 55℃ 加热 0.5 小时。在单独的烧瓶中, 通过将来自实施例 1 的 1a 与 1,3,5-三甲基苯 (Mes; Aldrich, Milwaukee, WI) 混合 0.5 小时而制备油相溶液。在快速搅拌下, 将油相溶液加进 EtOH/水/X100/SDS 混合物中, 并使用转子/定子混合器 (型号 100L, Charles Ross & Son Co., Hauppauge, NY) 将油相溶液乳化在水相中。其后, 将 30% 氢氧化铵 (NH₄OH; J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在 55℃ 搅拌 16 小时。通过离心 (Thermo EXD, 4×1L 试管离心机, Milford, MA) 将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离, 并且在离心之前通过将颗粒两次重悬在水中而洗涤颗粒。随后将颗粒分散在 1.3 M HCl 溶液 (8.4–9.0 mL/g) 中并回流 2–4 天。反应 3c 和 3d 使用了四天的酸回流, 反应 3a、3e 和 3f 使用了三天的酸回流, 而所有剩余的反应使用了两天的酸回流。反应 3j 和 3k 将乳状液包含在单个反应瓶中, 酸回流在两个单独的反应瓶中进行。将所产生的颗粒分离在 0.5 μm 滤纸上并接连用大量的水和丙酮 (HPLC 级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 洗涤。随后将颗粒在真空下以 80℃ 干燥 16 小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表 4 中。这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD) 和 %C 被列在表 4 中。

[0310] 这组实验使用了恒定的致孔剂: POS 重量比 (表示为 P:POS, 0.4), 并且研究了分别为 0.9–3.4 和 0.0–2.6 的不同的碱: POS (表示为 B:POS 比) 和助溶剂: POS (表示为 C:POS 比) 重量比。此组实验的四个反应未能产生良好成形的颗粒产物: 反应 3l 不使用 SDS 添加物; 反应 3m 不使用 EtOH 作为助溶剂; 反应 3n 和 3o 都使用了较高的 B:POS 比 (3.4) 和表面活性剂浓度, 且反应 3n 未使用 SDS。因此, 从这些实验中得出结论: 使用 SDS 作为辅助表面活性剂, 使用乙醇作为助溶剂并使用合适的 B:POS 比, 有利于形成球形颗粒产物。

[0311]

表 4

产物	POS 1a (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS wt 比	P:POS wt 比	C:POS wt 比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
3a	29	12	317	15	9.0	1.0	41	1.3	0.4	0.5	15.9	788	0.58	34
3b	29	12	317	1.0	18	1.0	41	1.3	0.4	0.5	17.4	1,189	0.99	35
3c	22	9.0	351	53	5.1	1.0	23	0.9	0.4	2.4	17.1	487	0.73	69
3d	22	9.0	351	53	5.1	1.0	23	0.9	0.4	2.4	16.6	419	0.64	70
3e	23	9.4	380	19	9.3	1.0	23	0.9	0.4	0.8	16.6	441	0.65	66
3f	23	9.4	325	51	9.3	1.0	46	1.8	0.4	2.2	15.8	769	0.50	31
3g	23	9.4	325	30	9.3	1.0	46	1.8	0.4	1.3	16.2	853	0.53	29
3h	23	9.4	325	40	9.3	1.0	46	1.8	0.4	1.7	16.1	845	0.55	30
3i	23	9.4	325	60	9.3	1.0	46	1.8	0.4	2.6	15.7	885	0.54	29
3j	348	144	3,804	184	216	11.7	435	1.1	0.4	0.5	16.9	1,038	0.59	28
3k	348	144	3,804	184	216	11.7	435	1.1	0.4	0.5	16.5	1,032	0.59	28
3l	29	12	317	15.3	9	0	41	1.3	0.4	0.5	---	---	---	---
3m	41	16.7	317	0	5.1	0.97	84	1.8	0.4	0	---	---	---	---
3n	22	9	268	52.9	27.8	0	84	3.4	0.4	2.4	---	---	---	---
3o	22	9	268	52.9	27.8	0.97	84	3.4	0.4	2.4	---	---	---	---

[0312] 实施例4

[0313] 使用两部分 (two-part) 碱添加法合成多孔新制混合颗粒。

[0314] 将Triton[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI)、十二烷基硫酸钠 (SDS, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ或Sigma Chemical Co., St.Louis, MO)、去离子水和乙醇 (EtOH, 无水的, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 的水混合物在65℃加热0.5小时。在单独的烧瓶中, 通过将来自实施例1的1a与1,3,5-三甲基苯 (Mes; Aldrich, Milwaukee, WI) 混合0.5小时而制备油相溶液。在快速搅拌下, 将油相溶液加进EtOH/水/X100/SDS混合物中, 并使用转子/定子混合器 (型号100L, Charles Ross&Son Co., Hauppauge, NY) 将油相溶液乳化在水相中。其后, 将一部分30%氢氧化铵 (NH₄OH; J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在65℃搅拌16小时。将另一半30%氢氧化铵加入并在65℃将反应混合额外的24小时。通过离心 (Thermo EXD, 4×1L试管离心机, Milford, MA) 将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离, 并且在离心之前通过将颗粒两次重悬在水中而洗涤颗粒 (对反应4a、4b、4c进行)。或者将颗粒分离在0.5μm滤纸上并用水洗涤两次。随后将颗粒分散在1.3M HCl溶液 (8.4–9.0mL/g) 中并回流1.5–4天。反应4j使用了四天的酸回流, 反应4a、4b、4d、4f和4o使用了三天的酸回流, 反应4p使用了1.5天的酸回流, 而所有剩余的反应使用了两天的酸回流。将所产生的颗粒分离在0.5μm滤纸上并接连用大量的水和丙酮 (HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 洗涤。随后将颗粒在真空下以80℃干燥16小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表5中。这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD) 和%C被列在表5中。

[0315] 这组实验使用了分别为0–0.8、0.8–1.8和0.3–1.3的不同的致孔剂: POS重量比 (表示为P:POS)、合并的两天的碱: POS重量比 (表示为B:POS比) 和助溶剂: POS重量比 (表示为C: POS比)。形成产物4q–4s的反应是用来确定使用表面活性剂和致孔剂对颗粒形态特征和孔性质的重要性。产物4q是由使用了表面活性剂 (X100和SDS) 但未使用致孔剂的反应产生的。产物4r来自未使用表面活性剂但使用1,3,5-三甲基苯作为致孔剂的反应。产物4s是由未使用表面活性剂并且未使用致孔剂的反应产生的。4q的颗粒形态是球形, 且与其他反应产物相似, 但未使用表面活性剂的两个反应 (4r和4s) 产生了非球形产物 (如SEM所确定的)。产物4r (由使用了致孔剂的反应产生) 的SPV (0.51cm³/g) 比产物4q和4s的SPV (分别为0.26cm³/g和0.29cm³/g) 高, 而产物4q和4s来自于未使用致孔剂的反应。总结如下: 使用表面活性剂对于高度球形产物的形成是有利的, 使用致孔剂影响这些材料的SPV。

[0316] 为了进一步探究致孔剂的作用, 对产物4a、4c、4d、4e、4j和4q作了对比。使用相似的反应条件进行这些反应, 只是改变了P:POS比。确定了SPV随P:POS比增加的线性趋势 ($R^2 = 0.9578$)。具有最高P:POS比 (反应4c, 0.8) 的反应具有最高的SPV (0.84cm³/g)。具有最低的P:POS比 (反应4q, 0) 的反应具有最低的SPV (0.26cm³/g)。如产物4g的SEM所显示 (图1), 这些反应的产物是高度球形的。

[0317]

表 5

产物	POS	Mes	水	EtOH	X100	SDS	NH ₄ OH	B:POS	P:POS	C:POS	%C	SSA	SPV	APD
1a	(g)	(P)	(g)	(C)	(g)	(g)	(B)	wt	wt	wt		(m ² /g)	(cm ³ /g)	(Å)
		(g)		(g)			(mL)	比	比	比				
4a	23	9.4	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.4	0.7	16.8	994	0.54	28
4b	23	9.4	346	30	9.3	0.97	46	1.8	0.4	1.3	16.7	995	0.56	28
4c	23	18.2	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.8	0.7	16.1	922	0.84	36
4d	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.6	0.7	17.3	941	0.63	30
4e	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.6	0.7	17.1	1,016	0.76	31
4f	278	169.4	4,331	180	111.2	11.69	552	1.8	0.6	0.7	18.6	1,103	1.28	40
4g	277	169.4	4,331	180	111.2	11.69	552	1.8	0.6	0.7	17.7	1,021	0.81	33
4h	277	169.4	4,331	180	111.2	11.69	552	1.8	0.6	0.7	16.9	949	0.80	34
4i	277	169.4	4,331	180	111.2	11.69	552	1.8	0.6	0.7	16.9	950	0.85	35
4j	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.6	0.7	16.1	849	0.69	34
4k	30	18.4	361	15	9.3	0.97	46	1.4	0.6	0.5	16.0	885	0.79	36
4l	40	24.5	361	15	9.3	0.97	46	1.0	0.6	0.4	17.1	871	0.92	40

[0318]

表 5(续)

产物	POS 1a (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS wt 比	P:POS wt 比	C:POS wt 比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
4m	50	30.6	361	15	9.3	0.97	46	0.8	0.6	0.3	17.1	893	0.97	42
4n	50	30.6	361	15	20.1	0.97	46	0.8	0.6	0.3	18.6	1,010	0.72	31
4o	50	30.6	361	15	9.3	0.97	98	1.8	0.6	0.3	17.7	1,024	1.23	44
4p	50	30.6	361	15	20.1	0.97	98	1.8	0.6	0.3	18.3	1,127	1.35	42
4q	23	0	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0	0.7	16.4	517	0.26	34
4r	23	14.1	361	15	0	0	46	1.8	0.6	0.7	17.8	308	0.51	119
4s	23	0	361	15	0	0	46	1.8	0	0.7	17.0	442	0.29	53

[0319] 实施例5

[0320] 多孔混合颗粒的热液处理

[0321] 虽然在实施例2、3和4中制备的产品的球形形态和SPV可比得上许多在HPLC中使用的高质量、商业填充材料,但大多数这些产品的APD比大多数商业的填充材料要低,表示材料具有增大的微孔表面积(MSA)。为减小MSA并将APD增加至对于HPLC来说更加有用的范围内,此实施例说明了对这些材料使用热液处理的新技术(development)。

[0322] 将实施例2、3和4的多孔颗粒与氢氧化钠(NaOH;Aldrich,Milwaukee,WI)或三乙胺(TEA;Aldrich,Milwaukee,WI)在包含一种或多种以下物质的溶液中混合以产生悬浮液:水和甲醇(MeOH;HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)。随后,将所产生的悬浮液转移至不锈钢压热器中,并加热至120–155℃,加热20–41小时。在压热器冷却至室温后,将产物分离在0.5μm滤纸上,并使用水和甲醇(HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)反复洗涤,随后在真空下以80℃干燥16小时。具体的热液条件列在表6中(碱溶液ml/颗粒的克数、初始碱溶液的浓度和pH、反应温度、反应持续时间)。这些材料的比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)、平均孔径(APD)、微孔表面积(MSA)和%C列在表6中。

[0323] 这组实验显示,多种实验条件可被用来改变这些材料的孔性质。当与前体材料比较时,所有产物的SSA都具有明显的减小、APD都具有明显的增加,且颗粒形态特征没有显著丧失(如SEM所测定的)。得出的结论是,使用热液处理在增加这些材料的APD和减小MSA中是成功的。这些产物的APD所在的范围可比得上商购的HPLC填充材料。这些材料的颗粒形态特征和MSA处于表现出在色谱上有增进作用的孔几何特征的材料范围内。

[0324] 反应温度的重要性可通过将产物5f与5k、以及产物5d与5g比较而看出。产物5f和5k是由使用相似反应条件和相同原料(4g)但不同的反应温度的反应而产生的。当与较低温度反应(5f,130℃)相比时,产物5k(使用了较高的反应温度(150℃))导致产生了具有减小的SSA和增加的APD的产物。在类似的比较中,产物5d和5g是由使用相似反应条件、相同原料(3j)但不同的反应温度的反应产生的。当与较低温度反应(5d,120℃)相比时,较高温度反应(5g,140℃)产生了具有减少的SSA和增加的APD的产物。

[0325]

表 6

产物	前体	溶剂量 (mL/g)	MeOH 体积%	碱	浓度 (摩尔浓度)	pH	时间 (h)	温度 (°C)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
5a	2h	20	0	NaOH	0.1	11.8	20	155	10.7	49	0.22	92	9
5b	2g	20	0	NaOH	0.5	12.6	20	120	15.9	166	0.85	202	41
5c	2g	20	0	NaOH	1.0	> 12.6	20	120	14.9	189	1.28	268	55
5d	3j	5	0	TEA	0.5	12.3	41	120	15.8	216	0.76	78	49
5e	3k	5	10	TEA	0.5	11.4	41	120	16.8	266	0.47	66	76
5f	4f	5	0	TEA	0.5	12.3	41	130	15.7	434	1.22	95	16
5g	3j	5	0	TEA	0.5	12.3	41	140	16.6	144	0.44	103	27
5h	4g	5	0	TEA	0.5	12.3	41	145	15.1	206	0.73	127	30
5i	4h, 4i	5	0	TEA	0.5	12.3	41	145	15.9	212	0.75	128	33
5j	4g	5	0	TEA	0.5	12.3	41	145	15.5	183	0.72	143	29
5k	4f	5	0	TEA	0.5	12.3	41	150	14.7	249	1.18	175	42

[0326] 实施例6

[0327] 受控的孔有序中孔颗粒的对比实施例

[0328] 根据Inagaki (US6,248,686, 样品39) 报道的程序来制备式 $O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5}$ 的表

面活性剂萃取的、多孔混合颗粒。在此反应中,利用磁性搅拌将0.432g的氯化十六碳烷基三甲铵(1.35mmol,Fluka,Aldrich,Milwaukee,WI)、30g水和1.5g的6N NaOH(Aldrich,Milwaukee,WI)溶液在100mL烧杯中混合2分钟。随后加入2.03g的1,2-双(三甲氧基甲硅烷基)乙烷(Gelest,Morrisville,PA)并将反应在环境温度下剧烈搅拌3小时。随后停止混合14小时,随后重新开始混合12.5小时。随后停止混合14小时,随后重新开始混合6.9小时。将产物分离在滤纸上,并在风干之前用300mL水洗涤两次。随后将1g这种风干的产物加至在圆底烧瓶中的150mL的乙醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)和3.8g浓HCl(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)中。随后利用磁性搅拌来混合混合物,并加热至50℃,加热6小时。将产物6a分离在滤纸上,在风干过夜之前,用150mL乙醇洗涤两次。将此反应以10倍的增大规模重复进行,以用于额外的对比目的(产物6b)。这些材料的比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)、平均粒径(APD)和%C提供在表7中。

[0329] 如图2所示,此反应的产物是形状不规则的材料,并且不具有可比得上在实施例2、3和4中制备的材料的球形形态特征(与图1中所示的产物4g比较)。球形颗粒在填充高效的、机械稳定的柱中的重要性在HPLC领域中是熟知的。在此实施例中描述的产物具有低APD($<30\text{\AA}$),这低于大多数HPLC商业填充材料,表明材料具有增大的微孔表面积(MSA)。

[0330] 实施例7

[0331] 受控的孔有序中孔颗粒的对比实施例

[0332] 根据Inagaki(US6,248,686B1,样品51)报道的程序来制备式 $(\text{O}_{1.5}\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5})_{0.2}(\text{SiO}_2)_{0.8}$ 的表面活性剂萃取的、多孔混合颗粒。在此反应中,利用磁性搅拌将2.304g的氯化十六碳烷基三甲铵(Fluka,Aldrich,Milwaukee,WI)、120g水和6.0g的6N NaOH(Aldrich,Milwaukee,WI)溶液在250mL烧杯中混合2分钟。向此烧杯中加入1.62g1,2-双(三甲氧基甲硅烷基)乙烷(Gelest,Morrisville,PA)和3.65g四甲氧基硅烷(Aldrich,Milwaukee,WI)的预混溶液。将反应在环境温度下剧烈搅拌3小时。随后停止混合14小时,随后重新开始混合12.5小时。随后停止混合14小时,随后重新开始混合6.9小时。随后将产物分离在滤纸上,并在风干之前用300mL去离子水洗涤两次并用500mL水洗涤四次。随后将该材料分散至在30g水中的0.576g氯化十六碳烷基三甲铵。测定此混合物的pH为8.28。将混合物在环境温度下搅拌20小时,并在70℃搅拌额外的7小时。将此反应的产物过滤并风干过夜。随后将1g这种风干的产物加至在圆底烧瓶中的150mL的乙醇(无水的,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)和3.8g浓HCl(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)中。随后利用磁性搅拌来混合混合物,并加热至50℃,加热6小时。将产物7a分离在滤纸上,在风干过夜之前,用150mL乙醇洗涤两次。将此反应以3倍的增大规模重复进行,以用于额外的对比目的(产物7b)。这些材料的比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)、平均粒径(APD)和%C提供在表7中。如图3所示,此反应的产物是形状不规则的材料,并且不具有在实施例2、3和4中制备的材料的球形形态特征(与图1中所示的产物4g比较)。球形颗粒在填充高效的、机械稳定的柱中的重要性在HPLC领域中是熟知的。在此实施例中描述的产物具有低APD($<40\text{\AA}$),这低于大多数HPLC商业填充材料,表明材料具有增大的微孔表面积(MSA)。

[0333] 表7

产物	%C	SSA	SPV	APD
		(m ² /g)	(cc/g)	(Å)
[0334]	6a	17.9	1,402	0.91
	6b	17.4	1,448	1.06
	7a	8.3	1,098	1.11
	7b	10.7	1,122	1.53

[0335] 实施例8

[0336] 多孔混合颗粒的X射线粉末衍射分析

[0337] 通过小角度和大角度XRPD分析多孔颗粒4g、4h、4i、5f、5h、5i、6a、6b、7a和7b。对于样品4g、4h和4i所收集的小角度XRPD数据显示单峰最大值为31.9–37.3 Å。没有观察到任何二级或更高级峰，表明这些材料的周期性弱。如表8所示，所观察到的峰最大值数据与这些材料的APD相当。例如，产物4g具有33 Å的APD，4h具有34 Å的APD，而4i具有35 Å的APD。图4显示化合物4g的小角度XRPD数据。热液处理过的产物5f、5h和5i没有显示出孔有序的迹象。因此得出结论，在本发明的孔重建过程（如在实施例5中详细描述）之后，这些材料的任何微弱的孔排序都被去除。考虑到产物5f、5h和5i具有增加的APD (> 90 Å)、低MSA (< 33m²/g) 且可比得上显示出在色谱上有增进作用的孔几何特征的材料，孔排序的完全丧失将不会对色谱性能产生负面影响。图5显示热液处理过的化合物5h的小角度XRPD数据。

[0338] 通过小角度XRPD测量，对比样品6a、6b、7a和7b显示出孔排序的迹象。产物7a和7b显示出多个峰最大值，这表明具有较高水平的排序。对比化合物6b和7b的小角度XRPD数据提供在图6和图7中。

[0339] 对于所有样品所收集的大角度XRPD数据没有显示出可检测量的分子序态或结晶性。考虑到大角度XRPD最小检测水平为0.5%，因此所有样品可认为是>99.5%无定形的。

[0340] 表8

产物	小角度 XRPD 图	小角度 XRPD d-间距(Å)	大角度 XRPD 结晶度
[0341]	4g	4	31.9
	4h		34.9
	4i		37.3
	5f		未检测到
	5h	5	未检测到
	5i		未检测到
	6a		38.2, 24.0
	6b	6	40.8, 25.4
	7a		40.6, 23.2, 19.9
	7b	7	38.3, 22.2, 18.9

[0342] 实施例9

[0343] 受控的孔有序中孔颗粒的热液处理

[0344] 将对比材料6b和7b与0.5M三乙胺 (TEA; Aldrich, Milwaukee, WI) 的水溶液混合, 产生悬浮液 (pH12.7)。随后将所产生的悬浮液转移至不锈钢压热器中, 并加热至150℃, 加热41小时。在压热器冷却至室温后, 将产物分离在0.5μm滤纸上, 并使用水和甲醇 (HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 反复洗涤, 随后在真空下以80℃干燥16小时。这些材料的溶剂量、比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD)、微孔表面积 (MSA) 和%C列在表9中。

[0345] 当与前体6b和7b相比时, 产物9a和9b的SSA的减小量大于900m²/g, APD的增加量大于190 Å。如SEM测定的, 9a和9b的不规则形状的形态与前体6b和7b没有明显不同, 表明热液处理不改善不规则形状材料的形态特征。虽然9a和9b的不规则形状的形态不是具有在色谱上有增进作用的孔几何特征的材料的特点, 但这些产物具有低MSA (<40m²/g)。前体6b和7b的MSA分别为1263m²/g和311m²/g。

[0346] 收集了产物9a (图8) 和9b (图9) 的小角度XRPD数据。不同于前体材料6a和7b (它们具有表明孔排序的小角度峰), 如小角度XRPD所测定的, 热液处理过的产物9a和9b不表现出任何的孔排序。收集了9a和9b的大角度XRPD数据, 未显示可检测量的分子序态或结晶性。考虑到大角度XRPD最小检测水平为0.5%, 因此这些材料被认为是>99.5%无定形的。

[0347] 表9

产物	前体	溶剂量 (mL/g)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
9a	6b	15	17.5	174	1.13	224	29
9b	7b	30	10.6	131	0.90	272	34

[0349] 实施例10

[0350] 二元/三元混合新制颗粒的合成

[0351] 将Triton[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI)、十二烷基硫酸钠 (SDS, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ或Sigma Chemical Co., St.Louis, MO)、去离子水和乙醇 (EtOH, 无水的, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 的水混合物在65℃加热0.5小时。在单独的烧瓶中, 通过将来自实施例1的POS1b-1x与1,3,5-三甲基苯 (Mes; Aldrich, Milwaukee, WI) 混合0.5小时而制备油相溶液。在快速搅拌下, 将油相溶液加入EtOH/水/X100/SDS混合物中, 并使用转子/定子混合器 (型号100L, Charles Ross&Son Co., Hauppauge, NY) 将油相溶液乳化在水相中。其后, 将一半30%氢氧化铵 (NH₄OH; J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在65℃搅拌16小时。将另一半30%氢氧化铵加入并在65℃将反应混合额外的24小时。将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离在0.5μm滤纸上并用水洗涤两次。随后将颗粒分散在1.3M HCl溶液 (8.4–9.0mL/g) 中并回流2–3天。反应10q使用了三天的酸回流, 所有剩余的反应使用了两天的酸回流。在开始酸回流步骤之前, 在环境温度下将反应10s在水中老化8天。将所产生的颗粒分离在0.5μm滤纸上并接连用大量的水和丙酮 (HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 洗涤。随后将颗粒在真空下以80℃干燥16小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表10中。这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD) 和%C被列在表10中。如SEM所测定的, 这些反应的产物是球形的。

[0352] 这组实验由二元(产物10a-10i,10k-10s)和三元(产物10j) POS组合物制备了多孔混合颗粒。除产物10o、10t和10u,这组实验使用了分别为1.8、0.6和0.7的恒定的碱:POS重量比(表示为B:POS比)、致孔剂:POS重量比(表示为P:POS)和助溶剂:POS重量比(表示为C:POS比)。产物10o是使用1.2的P:POS比制备的。产物10t和10u是使用0.9的B:POS比制备的。产物10v、10w、10x和10y是四个重复的反应,旨在测定此方法的可重复性。测定这些产物的% C、SSA和APD数据的相对标准偏差(RSD)为小于2%,且测定这些产物的SPV的RSD为小于5%。

[0353]

表 10

产物	POS	POS (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ O H (B) (mL)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
10a	1b	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	18.4	816	0.60	32
10b	1c	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	18.1	849	0.48	29
10c	1d	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	21.8	1,039	0.62	29
10d	1e	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	24.7	941	1.13	83
10e	1f	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	18.7	763	0.51	33
10f	1g	138	84.7	2,166	90	55.6	5.84	276	18.4	1,065	0.93	34
10g	1i	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	16.8	851	0.66	33
10h	1j	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	17.4	908	0.60	30
10i	1k	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	19.4	698	0.38	33
10j	1l	277	169.4	4,331	180	111	11.7	552	21.4	954	0.89	36
10k	1m	277	169.4	4,331	180	111	11.7	552	20.6	998	0.82	33
10l	1n	277	169.4	4,331	180	111	11.7	552	18.1	924	0.81	34
10m	1o	138	84.7	2,166	90	55.6	5.84	276	22.0	911	0.83	36
10n	1p	138	84.7	2,166	90	55.6	5.84	276	25.8	899	0.69	31

[0354]

表 10(续)

产物	POS	POS (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ O H (B) (mL)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
10o	lq	138	169.4	2,166	90	55.6	5.84	276	25.6	960	1.53	59
10p	lr	138	84.7	2,166	90	55.6	5.84	276	18.3	1,051	0.90	34
10q	ls	138	84.7	2,166	90	55.6	5.84	276	20.8	1,080	0.90	33
10r	lt	277	169.4	4,331	180	111	11.7	552	16.9	1,022	0.99	36
10s	lu	23	14.1	361	15	9.3	0.97	46	19.2	1,134	0.78	30
10t	lu	277	169.4	4,331	180	111	11.7	276	19.9	846	0.71	32
10u	lu	383	243.7	6,000	249	154	16.2	382	19.2	879	0.86	36
10v	lp	350	214.3	5,479	228	141	14.8	698	26.2	958	0.83	31
10w	lp	350	214.3	5,479	228	141	14.8	698	26.0	941	0.75	30
10x	lp	350	214.3	5,479	228	141	14.8	698	26.0	941	0.83	31
10y	lp	350	214.3	5,479	228	141	14.8	698	26.0	932	0.80	31

[0355] 实施例11

[0356] 二元/三元混合新制颗粒的热液处理

[0357] 将实施例10的多孔颗粒与含有一种或多种以下物质的0.5M三乙胺 (TEA; Aldrich, Milwaukee, WI) 溶液混合: 水和甲醇 (MeOH; HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ), 产生了 pH为11.8-12.5的悬浮液。随后将所产生的悬浮液转移至不锈钢压热器中, 并在150℃加热 40-47小 时。在压热器冷却至室温后, 将产物分离在0.5μm滤纸上, 并使用水和甲醇 (HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 重复洗涤, 随后在真空下以80℃干燥16小时。溶剂量、甲醇体积%、反应时间、这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD)、微孔表面积 (MSA) 和 %C列在表11中。

[0358] 类似于实施例5,当与前体材料相比时,热液处理导致SSA的明显减小、APD的明显增加,没有导致颗粒形态特征的显著丧失(如SEM所测定的)。得出的结论是,使用热液处理在增加这些材料的APD和减小MSA中是成功的。大多数这些产品的APD所在的范围可比得上用于HPLC的商购填充材料。这些材料的颗粒形态特征和MSA符合表现出在色谱上有增进作用的孔几何特征的材料的标准。

[0359] 收集了样品11a、11g和11f的小角度和大角度XRPD数据。如小角度XRPD所测量的,这些热液处理的样品未表现出任何的孔构建。所收集的这些样品的大角度XRPD数据未显示出可检测量的分子序态或结晶性。考虑到大角度XRPD最小检测水平为0.5%,所以这些样品可被认为是>99.5%无定形的。

[0360]

表 11

产物	前体	溶剂量 (mL/g)	MeOH 体积%	时间 (h)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
11a	10a	5	--	40	18.5	170	0.52	95.5	28
11b	10b	10	--	42	19.3	137	0.31	57	32
11c	10c	10	--	47	21.1	149	0.51	124	35
11d	10d	10	--	41	24.2	63	0.72	425	23
11e	10e	10	--	41	19.7	173	0.37	62	42
11f	10f	5	--	41	18.6	222	0.84	144	41
11g	10g	10	--	41	17.7	245	0.56	76	48
11h	10h	10	--	41	18.3	179	0.52	98	27
11i	10i	10	--	41	21.8	26	0.06	51	10
11j	10j	5	--	41	21.0	203	0.83	179	65
11k	10k	5	--	41	20.7	201	0.74	140	37
11l	10l	5	--	41	19.0	171	0.74	154	27
11m	10m	5	--	41	21.9	211	0.77	152	58
11n	10n	5	--	41	25.2	189	0.60	131	69
11o	10n	5	20%	41	25.0	316	0.64	83	120
11p	10o	5	--	41	24.1	309	1.43	221	116

[0361]

表 11(续)

产物	前体	溶剂量 (mL/g)	MeOH 体积%	时间 (h)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
11q	10p	5	--	41	18.6	158	0.69	170	50
11r	10q	5	--	41	17.6	168	0.77	174	28
11s	10r	5	--	41	17.6	188	0.92	184	34
11t	10s	10	--	41	18.8	258	0.45	61	70
11u	10u	5	--	41	19.1	272	0.79	107	36
11v	10u	5	--	41	19.5	283	0.79	103	40
11w	10v-10y	5	--	41	25.3	227	0.82	119	38

[0362] 实施例12

[0363] 式 $(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x/(SiO_2)_{1-x}$ (其中 $x=0.54-0.90$) 的

[0364] 多孔新制混合颗粒的合成

[0365] 将 Triton[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI)、十二烷基硫酸钠 (DS, J. T. Baker, Phillipsburgh, NJ 或 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)、去离子水和乙醇 (EtOH, 无水的, J. T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 的水混合物在 45°C-65°C 加热 0.5 小时。在单独的烧瓶中, 通过将实施例 1 的 1a 与以下其中一种试剂混合 0.5 小时而制备油相溶液: 甲苯 (Tol; HPLC 级, J. T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 或 1,3,5-三甲基苯 (Mes; Aldrich, Milwaukee, WI)。在快速搅拌下, 将油相溶液加入 EtOH/水/X100/SDS 混合物, 并使用转子/定子混合器 (型号 100L, Charles Ross & Son Co., Hauppauge, NY) 将油相在水相中乳化。其后, 将一半 30% 氢氧化铵 (NH₄OH; J. T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在 45°C-65°C 搅拌 16 小时。将另一半 30% 氢氧化铵加入并在 45°C-65°C 将反应混合额外的 24 小时。将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离在 0.5 μm 滤纸上

并用水洗涤两次。随后将颗粒分散在1.3M HCl溶液(8.4-9.0mL/g)中并回流2天。将所产生的颗粒分离在0.5 μ m滤纸上并接连用大量的水和丙酮(HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)洗涤。随后将颗粒在真空下以80℃干燥16小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表12中。这些材料的比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)、平均孔径(APD)和%C被列在表12中。如SEM所测定的,这些反应的产物是球形的。

[0366] 这组实验使用了分别为0.7-1.8、0.2-0.6和0.9-2.0的不同的碱:POS重量比(表示为B:POS比,两天合并)、致孔剂:POS重量比(表示为P:POS比)和助溶剂:POS重量比(表示为C:POS比)。

[0367]

表 12

产物	温度 (°C)	POS	POS (g)	致孔剂 (P)	P (g)	H ₂ O	EtOH	X100	SDS	NH ₄ OH	B: 重量 比	P: 重量 比	C: 重量 比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD
						(g)	(C)	(g)	(g)	(B) (mL)							(Å)
12a	65	lv	138	Mes	84.7	2166	90	55.6	5.85	276	1.8	0.6	0.7	14.6	701	1.20	58
12b	65	lw	138	Mes	84.7	2166	90	55.6	5.85	276	1.8	0.6	0.7	15.5	890	1.64	61
12c	65	lw	23	Mes	14.1	361	15	9.3	0.97	46	1.8	0.6	0.7	15.1	839	1.12	46
12d	65	lx	138	Mes	84.7	2166	90	55.6	5.85	276	1.8	0.6	0.7	18.4	987	1.14	40
12e	45	lw	58	Tol	9.7	280	52	5.6	0	44	0.7	0.2	0.9	15.4	1112	0.57	24.7
12f	65	lw	23	Mes	14.1	361	30	9.3	0.97	46	1.8	0.6	1.3	15.2	891	1.39	52
12g	65	lw	23	Mes	14.1	361	45	9.3	0.97	46	1.8	0.6	2.0	15.4	891	1.12	43
12h	65	lw	277	Mes	169	4,331	360	111	11.7	552	1.8	0.6	1.3	15.4	849	1.69	67

[0368] 实施例13

[0369] 式 (O_{1.5}SiCH₂CHH₂SiO_{1.5})_x/(SiO₂)_{1-x} (其中x=0.54-0.90) 的

[0370] 多孔新制混合颗粒的热液处理

[0371] 将实施例12的多孔颗粒与含有一种或多种以下物质的0.5M三乙胺(TEA;Aldrich, Milwaukee, WI)溶液混合:水和甲醇(MeOH;HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ),产生了pH为12.1-12.7的悬浮液。随后将所产生的悬浮液转移至不锈钢压热器中,并在150℃加热41-4d2小时。在压热器冷却至室温后,将产物分离在0.5μm滤纸上,并使用水和甲醇(HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ)重复洗涤,随后在真空下以80℃干燥16小时。这些材料的溶剂量、比表面积(SSA)、比孔体积(SPV)、平均孔径(APD)、微孔表面积(MSA)和%C列在表13中。

[0372] 类似于实施例5和11,当与前体材料相比时,热液处理导致SSA的明显减小、APD的明显增加,没有导致颗粒形态特征的显著丧失(如SEM所测定的)。这些产物的APD所在的范围可比得上用于HPLC的商购填充材料。这些材料的颗粒形态特征和MSA也符合表现出在色谱上有增进作用的孔几何特征的材料的标准。

[0373] 收集了样品13a和13c的小角度和大角度XRPD数据。如小角度XRPD所测量的,这些热液处理的样品未表现出任何的孔构建。所收集的这些样品的大角度XRPD数据未显示出可检测量的分子序态或结晶性。考虑到大角度XRPD最小检测水平为0.5%,所以这些样品可被认为是>99.5%无定形的。

[0374] 表13

	产物	前体	溶剂量 (mL/g)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
[0375]	13a	12a	5	13.5	178	1.13	229	35
	13b	12b	5	15.8	231	1.49	222	45
	13c	12d	5	16.9	173	0.99	207	30
	13d	12e	10	16.5	103	0.33	91	15
	13e	12f	15	15.9	236	1.20	176	26
	13f	12g	15	15.7	339	1.07	109	16
	13g	12h	5	16.0	183	1.58	279	37

[0376] 实施例14

[0377] 多孔混合颗粒的酸处理

[0378] 将根据实施例5制备的多孔颗粒筛分至5.1μm(产物14a)、5.3μm(产物14b)和7.5μm(产物14c)部分(fraction)。随后在98℃将颗粒分散在1摩尔(molar)盐酸溶液(Aldrich, Milwaukee, WI)中20小时。完成酸处理后,用水将颗粒洗涤至中性pH,其后用丙酮洗涤(HPLC级,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)。随后将颗粒在真空下,在80℃干燥16小时。这些材料的具体特征数据列在表14中。

[0379] 表14

产物	未筛分的前体	dp ₅₀	d _{90/10}	%C	SSA	SPV	APD	MSA
		vol% (μm)	比		(m ² /g)	(cc/g)	(Å)	(m ² /g)
14a	5f	5.1	1.9	17.8	442	1.26	99	31
14b	5h, 5i	5.3	1.6	17.9	221	0.87	144	34
14c	5h, 5i	7.5	1.4	17.9	207	0.71	123	31
14d	11j	6.2	1.5	20.7	220	0.88	174	61
14e	11w	6.5	1.4	25.2	231	0.80	128	33

[0381] 实施例15

[0382] 使用氯硅烷对多孔混合颗粒在进行初始表面改性

[0383] 在回流的 (refluxing) 甲苯 (HPLC级, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 中, 利用咪唑 (Aldrich, Milwaukee, WI), 用十八烷基三氯硅烷 (OTCS, Aldrich, Milwaukee, WI) 对选自实施例14的表面衍生化的多孔颗粒的例子改性, 进行4小时。随后将反应冷却, 并将产物过滤, 接连用甲苯、1:1v/v丙酮/水和丙酮洗涤 (所有溶剂来自J.T.Baker)。随后将材料在丙酮/0.12M乙酸铵水溶液 (Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) 中回流2小时。随后, 将反应冷却, 将产物过滤, 并接连用甲苯、1:1v/v丙酮/水和丙酮洗涤 (所有溶剂来自J.T.Baker)。随后将产物在减压下以80℃干燥16小时。反应数据列在表15中, 通过由元素分析测定的颗粒%C在表面改性之前和之后的差值, 测定C₁₈-基团的表面浓度为2.6-2.8μmol/m²。

[0384] 表15

产物	前体	颗粒 (g)	OTCS (g)	咪唑 (g)	甲苯 (mL)	%C	C ₁₈ 覆盖率 (μmol/m ²)
15a	14a	9.0	15.2	3.2	45	31.5	2.58
15b	14b	44.5	38.2	8.0	223	26.2	2.76
15c	14c	34.0	27.3	5.8	170	25.4	2.62

[0386] 实施例16

[0387] 使用氯硅烷对多孔混合颗粒进行二次表面改性

[0388] 在回流的甲苯中, 利用咪唑 (Aldrich, Milwaukee, WI), 用三乙基氯硅烷 (TECS, Gelest Inc., Morrisville, PA) 对实施例15的C₁₈-结合的混合材料的表面进一步改性4小时。随后将反应冷却, 并将产物过滤, 接连使用水、甲苯、1:1v/v丙酮/水和丙酮洗涤 (所有溶剂来自J.T.Baker), 随后在减压下以80℃干燥16小时。随后将材料与六甲基二硅氮烷 (HMDS, Gelest Inc., Morrisville, PA) 混合, 产生淤浆 (浓度为每 1.0g颗粒1.1g HMDS)。随后将所产生的淤浆装入不锈钢压热器中, 并在200℃加热18小时。在将压热器冷却至室温后, 将产物分离在滤纸上, 并接连用水、甲苯、1:1v/v丙酮/水和丙酮洗涤 (所有溶剂来自J.T.Baker), 随后在减压下以80℃干燥16小时。反应数据列在表16中。

[0389] 表16

	产物	前体	颗粒 (g)	TECS (g)	咪唑 (g)	甲苯 (mL)	%C
[0390]	16a	15a	15.5	9.8	5.5	77.5	33.6
	16b	15b	51.0	10.0	9.2	255	27.7
	16c	15c	37.0	10.0	6.3	185	26.9

[0391] 实施例17

[0392] 多孔混合颗粒在的色谱评价

[0393] 选自实施例14和16的多孔颗粒的例子被用来分离列在表17中的中性、极性和碱性化合物的混合物。使用浆液充填法将颗粒填充进 4.6×150 mm色谱柱中。HPLC系统由以下部分组成：Alliance2695XE分离模块、配备有高压UV单元(cell)的型号2487UV检测器、Empower数据管理系统(软件build1154,均来自Waters Corporation,Milford,Mass.)和用于柱温控制的NESLAB RTE-111循环水浴(NESLAB Instrument,Inc.,Portsmouth,N.H.)。流动相条件为：20mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 , pH7.0/甲醇(36:65v/v)；流速：1.4mL/min；温度：23.4℃；检测：254nm。在产物14d的测试中不使用萘。

[0394] 分离数据提供在表17中。相对保留值是分析物的保留时间除以萘的保留时间。因此,值小于1表明比萘的保留时间短,而值大于1表明比萘的保留时间长。相对保留值在HPLC领域是熟知的参数。可从表17的数据中看出,基于混合多孔颗粒的填充材料在分离中性、极性和碱性化合物中提供充足的保留和分辨率(resolution)。

[0395] 表17

	样品	表 16 中 的产物 16a	表 16 中 的产物 16b	表 16 中 的产物 16c	表 14 中 的产物 14d
	保留因子:				
[0396]	萘	20.69	13.31	13.84	4.43
	相对保留值:				
	普萘洛尔(propранолол)/ 萘	0.141	0.139	0.137	0.090
	尼泊金丁酯/ 萘	0.228	0.221	0.216	0.138
	萘/ 萘	0.433	0.435	0.436	---
	邻苯二甲酸二丙酯/ 萘	0.412	0.395	0.392	0.514
	阿米替林(amitriptyline)/ 萘	1.341	1.300	1.310	2.672

[0397] 实施例18

[0398] 表面改性的多孔混合颗粒的峰形评价

[0399] 利用实施例17的流动相和测试条件评价了选自实施例16的表面衍生化的混合多孔颗粒的例子的碱性化合物USP峰拖尾因子。结果显示在表18中。

[0400] 峰拖尾因子在HPLC领域是熟知的参数(较低值对应于减小的拖尾)。明显地,含有

本发明的混合多孔颗粒的柱的峰拖尾因子比商购的基于C₁₈的材料具有相当的或改善的碱性化合物拖尾因子。

[0401] 表18

	柱	USP 拖尾因子	
		普萘洛尔	阿米替林
[0402]	产物 16a	0.8	1.0
	产物 16b	0.9	1.1
	产物 16c	1.0	1.1

[0403] 实施例19

[0404] 低pH色谱稳定性测试

[0405] 使用下述程序评价选自实施例16的表面衍生化的混合多孔颗粒的例子以及基于二氧化硅的商业柱(C₁₈型)(它们具有相似的烷基甲硅烷基基团)在酸性流动相中的稳定性。通过将材料浆液充填进2.1×50mm钢柱中来制备柱,且在下述仪器配置上测试:Waters ACQUITY UPLC™系统被用于溶剂传输,进样(利用部分环进样法(partial loop injection)进样,5μL环(loop)中的1μL),UV检测(500nL流动吸收池,吸光度:254nm)和在60℃的柱加热。分析条件如下:1)测量测试分析物、羟苯甲酸甲酯(100μg/mL样品)的保留时间;2)流动相条件为流速在1.4mL/分钟的0.5%TFA水溶液,且柱温为60℃;3)使用了在相同的等度(isocratic)测试条件下,61次重复进样,20分钟运行时间。记录了羟苯甲酸甲酯的最后进样的保留时间相对于在第三次进样时获得的保留值的变化百分数。结果显示在表19中。

[0406] 明显地,含有混合多孔颗粒的柱的使用期限比含有基于二氧化硅的材料的商业柱具有改善的化学稳定性(每次进样的原始保留值的较低的损失百分数对应于改善的化学稳定性)。

[0407] 表19

	柱	在暴露于 0.5%TFA 20.3 小时后原始 保留时间的损失
[0408]	商业柱 A	16.6%
	商业柱 B	13.7%
	商业柱 C	9.4%
	产物 16a	5.0%
	产物 16b	2.5%
	产物 16c	4.2%

[0409] 实施例20

[0410] 在氩气下的多孔混合颗粒的热处理

[0411] 按粒径将根据实施例5f制备的混合颗粒分成9.0μm的部分(产物20a)。通过将4.2-4.4g的材料利用干装柱法填充进19×50mm钢色谱柱中来制备柱。这些柱在以下条件下、在

空气马弗箱 (air muffled oven) 中被热处理: (1) 柱被连接至氩气瓶, 并在环境温度下用 $100\text{cm}^3/\text{min}$ 氩气吹洗 (purge) 15 分钟; (2) 在氩气吹洗条件下, 将烤炉加热至 100°C 并在此温度维持 1 小时; (3) 随后以 $0.8-1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的上升速度将烤炉加热至 250°C (产物 20b)、 300°C (产物 20c) 或 400°C (产物 20d); 和 (4) 在冷却至环境温度之前, 将反应在持续的氩气吹洗条件下、在最终温度维持 17.5 小时。这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD)、微孔表面积 (MSA)、骨架密度 ($\delta_{\text{骨架}}$) 和 %C 被列在表 20 中。

[0412] 在此 $250-400^\circ\text{C}$ 温度范围内, 在氩气氛围中的 20a 的热处理样品未导致颗粒 %C 或多孔性的任何较大的变化 (SSA、SPV 或 APD)。对于产物 21d, 观察到了骨架密度的增加 (3.5%)。此骨架密度的增加的同时观察到了少量的硅酸盐物质的生成 ($<2\%$) (如 ^{29}Si CP-MAS NMR 谱所测定的)。硅酸盐物质的出现是由于 $\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}$ 基团的分解导致的。

[0413] 表 20

产物	气氛	最终温度 ($^\circ\text{C}$)	%C	SSA (m^2/g)	SPV (cc/g)	APD ($\text{\AA}$)	$\delta_{\text{骨架}}$ (g/mL)
20a	---	---	17.4	438	1.21	93	1.672
20b	氩气	250	17.6	438	1.21	93	1.682
20c	氩气	300	17.6	435	1.21	95	1.689
20d	氩气	400	17.5	429	1.21	94	1.731
21a	---	---	17.4	206	0.65	112	1.669
21b	空气	300	8.5	209	0.61	110	1.867
21c	空气	400	4.6	202	0.56	106	2.009

[0415] 实施例 21

[0416] 在空气中的多孔混合颗粒的热处理

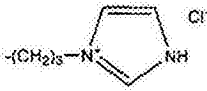
[0417] 将根据实施例 5h 和 5i 制备的混合颗粒混合, 随后按粒径分离成 $3.0\mu\text{m}$ 的部分 (产物 21a)。称出 44g 样品 21a 加入陶瓷舟 (ceramic boat) 中, 并在以下条件下、在空气马弗箱中热处理: (1) 将烤炉加热至 100°C 并在此温度维持 1 小时; (2) 随后以 $0.8-1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的上升速度将烤炉加热至 300°C (产物 21b) 或 400°C (产物 21c); 和 (3) 在冷却至环境温度之前, 将反应在空气中、在最终温度维持 17.5 小时。此实验的结果显示在表 20 中。

[0418] 在空气中热处理样品 21a 导致 %C 和 SPV 的急剧减小 (产物 21c 的减少量为 14%)、骨架密度的增加 (产物 21c 的增加量为 20%), SSA 和 APD 直径保持近似。通过多核 (^{13}C 、 ^{29}Si) CP-MAS NMR 光谱观察到了 $\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}$ 基团的分解和硅酸盐物质的形成 ($>30\%$)。

[0419] 实施例 22-30

[0420] 实施例 22-30 证实了所选择的具有一系列官能团的混合颗粒的代表性合成转变 (transformation)。下表提供合成转变的简要概括, 包括官能团和转变方法 (即, 反应种类):

[0421]

实施例	Si-R 前的混合基团	Si-R' 后	反应类型
22	$-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$	氧化
23	$-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	自由基加成
24	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	氯甲基化
25	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}-\text{NC}_5\text{H}_{10}$	亲核置换
26	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$	氧化
27	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$	磺化
28	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br}$	溴化
29	$-(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$		亲核置换
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	氧化

[0422] 应当理解的是,所列出的官能团只是用作代表性的例子,并不用来限制本发明的范围。鉴于此,本发明有意包括通过任何官能团或通过色谱上可能是有用的化学转变的衍生化,例如,上表中的官能团,其可通过任何可用类型的合成转变而被引入,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry (高等有机化学), 第3版, Wiley, New York。在特定的实施方式中,合成转变是氧化反应、亲核置换反应、磺化反应、氯甲基化反应、自由基加成反应和/或溴化反应。而且,官能团(例如离子交换基团)可以 <2 毫当量/g的水平被引入,例如, <1 毫当量/g,例如, <0.1 毫当量/g;但是,在某些实施方式中, ≥ 0.03 毫当量/g。

[0423] 这些反应的转化百分数可为从100%至 $>0\%$,要注意的是(并非愿意受理论约束),较低的转化百分数可能是由于非可接近(non-accessible)混合基团引起的。但是,本申请通过有目的的选择而有意涵盖任何想要的转化百分数。

[0424] 实施例22

[0425] 巯基丙基混合颗粒与硝酸的反应

[0426] 将多孔的热液处理过的巯基丙基混合颗粒11f (5.9g)分散在去离子水中(150mL),再逐滴加入硝酸(60mL, 69-70%, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ.)。随后搅拌混合物,并在 60°C 加热10小时,随后在环境温度下搅拌2.5天。将被氧化的产物分离在 $0.5\mu\text{m}$ Tyvek上,并用水洗涤直至pH大于5。在真空条件下以 80°C 干燥过夜之前,用甲醇(J.T.Baker, Phillipsburgh, N.J.)洗涤产物。此反应的产物22a含有18.3%C、 $223\text{m}^2/\text{g}$ SSA、 $0.82\text{em}^3/\text{g}$ SPV和 $140\text{\AA}$ APD。通过滴定法测定的磺酸载量为0.121毫当量/g ($0.543\text{微当量}/\text{m}^2$)。作为对照,未改性的混合颗粒11f的离子交换能力为0.039毫当量/g。

[0427] 实施例23

[0428] 巯基丙基混合颗粒与7-辛烯的反应

[0429] 将多孔的热液处理的巯基丙基混合颗粒11f (1g)分散在甲苯(50mL, J.T.Baker, Phillipsburgh, N.J.)中,在氮气氛下,通过Dean-Stark气水分离器(trap)在 110°C 工作2小时而除去水。在添加1-辛烯(1.795g, Aldrich, Milwaukee, WI)和2,2'-偶氮二异丁腈(0.05g, AIBN; 98%, Aldrich, Milwaukee, WI)之前,将混合物冷却至 40°C 以下。随后在氮气氛中,伴随搅拌将反应加热至 85°C ,加热2小时。以 110°C 进一步加热反应过夜。将产物分离

在0.5 μm Tyvek上,并用过量的甲苯(J.T.Baker,Phillipsburgh,N.J.)、丙酮(J.T.Baker,Phillipsburgh,N.J.)、水和甲醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,N.J.)洗涤。随后将产物23a在真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜。产物23a含有19.3%C、214 m^2/g SSA、0.81 cm^3/g SPV和140 $\text{\AA}$ APD。 C_8 改性基团(例如, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{S}(\text{CH}_2)_3-$)的表面浓度通过由元素分析得到的颗粒%C在此反应之前和之后的差异而被测定为0.42 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ 。

[0430] 实施例24

[0431] 苯乙基混合颗粒的氯甲基化

[0432] 将多孔的、热液处理的、含苯乙基的混合颗粒11m (20g)分散在低聚甲醛(11.6g混合的,Aldrich,Milwaukee,WI)和浓HCl (252mL,J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)中。烧瓶的冷凝器配备有脱水器以收集任何HCl烟雾。搅拌混合物并加热至60 $^{\circ}\text{C}$,加热16小时,冷却至室温。将含有氯甲基化产物的混合物缓慢转移并分离在0.5 μm Tyvek上,并用水洗涤直至pH等于水的pH。在真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜之前,用甲醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)洗涤产物。此反应的产物24a含有22.0%C、200 m^2/g SSA、0.77 cm^3/g SPV和150 $\text{\AA}$ APD。通过烧瓶燃烧和其后的离子色谱分析,测定了氯百分数为0.74%Cl。作为对照,在未改性的混合颗粒11m中未观测到氯含量。

[0433] 实施例25

[0434] 氯甲基苯乙基混合颗粒与哌啶的反应

[0435] 将产物24a (5g)分散在哌啶 (50mL,Aldrich,Milwaukee,WI)中。随后搅拌并加热混合物以回流24小时。将产物分离在0.5 μm Tyvek上并用过量水洗涤直至pH小于8。在真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜之前,用甲醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)洗涤产物。此反应的产物25a含有21.8%C、0.26%N、190 m^2/g SSA、0.75 cm^3/g SPV和151 $\text{\AA}$ APD。通过滴定法测定的胺载量为0.078毫当量/g (0.41微当量/ m^2)。

[0436] 实施例26

[0437] 氯甲基苯乙基混合颗粒在与过氧化氢的反应

[0438] 将产物24a (5g)分散在30%过氧化氢 (75mL,Aldrich,Milwaukee,WI)中。随后将混合物搅拌并加热至85 $^{\circ}\text{C}$,加热16小时。将产物分离在0.5 μm Tyvek上,用过量的水和甲醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)洗涤产物,于真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜。此反应的产物26a含有212 m^2/g SSA、0.77 cm^3/g SPV和149 $\text{\AA}$ APD。通过滴定法测定的羧酸载量为0.099毫当量/g (0.47微当量/ m^2)。

[0439] 实施例27

[0440] 苯乙基混合颗粒的磺化

[0441] 将多孔的、热液处理的、含苯乙基的混合颗粒11m (5g)分散在浓硫酸 (50mL,J.T.Baker,Phillipsburgh,N.J.)中。随后将混合物搅拌并加热至115 $^{\circ}\text{C}$,加热24小时。将混合物缓慢加入具有250mL水的容器中。一旦冷却,将磺化产物分离在0.5 μm Tyvek上并用水洗涤直至pH大于5。在真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜之前,用甲醇(J.T.Baker,Phillipsburgh,NJ.)洗涤产物。此反应的产物27a含有17.8%C、186 m^2/g SSA、0.70 cm^3/g SPV和147 $\text{\AA}$ APD。通过滴定法测定的磺酸载量为0.97毫当量/g (5.20微当量/ m^2)。

[0442] 实施例28

[0443] 乙烯基混合颗粒的溴化

[0444] 将多孔的、热液处理的、含乙烯基的混合颗粒11h (1g) 分散在二氯甲烷 (100mL, J.T.Baker, Phillipsburgh, N.J.) 中。搅拌混合物并鼓入 (sparge) 氩气, 缓慢地逐滴加入溴 (Br_2 , Aldrich, Milwaukee, WI)。添加溴, 直到在反应混合物中存在恒定的红色。随后在环境温度下搅拌混合物7天。将产物分离在0.5 μm Tyvek上, 用过量的甲醇 (J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ.) 洗涤产物, 于真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜。通过烧瓶燃烧和其后的离子色谱分析测定的溴百分数为0.81%Br。

[0445] 实施例29

[0446] 氯丙基混合颗粒与咪唑的反应

[0447] 将产物111 (1g) 分散在o-二甲苯 (20mL, Aldrich, Milwaukee, WI) 中, 并且在氩气氛下, 利用Dean-Stark气水分离器回流2小时而除去水。在添加咪唑 (0.058g, Aldrich, Milwaukee, WI) 之前, 将混合物冷却至40 $^{\circ}\text{C}$ 以下。随后将混合物搅拌并加热至125 $^{\circ}\text{C}$, 加热48小时。将产物分离在0.5 μm Tyvek上, 用过量的水和甲醇 (J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ.) 洗涤产物, 于真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜。此反应的产物29a含有19.2%C、0.19%N、170 m^2/g SSA、0.75 cm^3/g SPV和155 $\text{\AA}$ APD。通过由元素分析得到的颗粒%C在此反应之前和之后的差异而测定的咪唑鎓含量为0.41 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$, 通过由元素分析得到的颗粒%N在此反应之前和之后的差异而测定的咪唑鎓含量为0.40 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ 。

[0448] 实施例30

[0449] 3-氰丁基混合颗粒在与磁酸的反应

[0450] 将来自实施例11的产物11u和11v混合, 并筛分至4.7 μm 。将这些3-氰丁基混合颗粒 (10g, 19.1%C, 277 m^2/g SSA, 0.76 cm^3/g SPV, 103 $\text{\AA}$ APD) 分散在去离子水 (100mL) 和浓硫酸 (5.5mL, J.T.Baker, Phillipsburgh, N.J.) 中。随后将混合物搅拌并加热至80 $^{\circ}\text{C}$, 加热20小时。将产物分离在0.5 μm Tyvek上并用水洗涤直至pH大于5。在真空下以80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥过夜之前, 用丙酮 (J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ.) 洗涤产物。此反应的产物30a含有18.9%C、283 m^2/g SSA、0.78 cm^3/g SPV和103 $\text{\AA}$ APD。通过滴定法测定的羧酸载量为0.29毫当量/g (1.02微当量/ m^2)。

[0451] 实施例31

[0452] 聚有机硅氧烷的合成

[0453] 将1,2-双(三乙氧基甲硅烷基)乙烷 (BTEE, Gelest Inc., Morrisville PA) 与乙醇 (144.4g, 无水的, J.T.Baker, Phillipsburgh, NJ) 和0.1N盐酸 (Aldrich, Milwaukee, WI) 混合在烧瓶中。在环境温度下搅拌1小时后, 将正丙醇锆 (ZNP, 70% (在丙醇中), Gelest Inc., Morrisville, PA) 的乙醇 (20-32g) 溶液在10分钟的时间内逐滴加入。在环境温度下搅动所产生的溶液1小时, 并在氩气或氮气氛围中回流16小时。通过在大气压下蒸馏而从烧瓶中除去醇。通过在氩气或氮气的吹扫气流中, 在80 $^{\circ}\text{C}$ 加热1小时而除去残留的醇和挥发性物质。所产生的聚有机硅氧烷是澄清的粘性液体。表21列出了用来制备这些产物的原料的特定量和化学式。

[0454] 表21

	产物	BTEE (g)	ZNP (g)	0.1N HCl (g)	%C	粘度 (cP)	摩尔比 ZNP:BTEE
[0455]	31a	391.1	36.1	31.9	31.5	114	1:14.7
	31b	419.7	9.69	32.6	37.2	119	1:57.5

[0456] 实施例32

[0457] 含有氧化铝的多孔混合新制颗粒的合成

[0458] 将 Triton[®] X-100 (X100, Dow Chemical, Midland, MI)、去离子水和乙醇 (EtOH, 无水的, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 的含水混合物在 55℃ 加热 0.5 小时。在单独的烧瓶中, 通过将来自实施例 30 的 POS 与甲苯 (Tol; J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 混合 10 分钟而制备油相溶液。在快速搅拌下, 将油相溶液加进 EtOH/水/X100 混合物中, 并使用转子/定子混合器 (型号 100L, Charles Ross & Son Co., Hauppauge, NY) 将油相溶液乳化在水相中。其后, 将 30% 氢氧化铵 (NH₄OH; J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 加进乳状液中。将悬浮在溶液中的胶凝产物转移至烧瓶并在 55℃ 搅拌 16 小时。通过离心 (Thermo EXD, 4 × 1L 试管离心机, Milford, MA) 将形成在所产生的悬浮液中的颗粒分离, 并且在离心之前通过将颗粒两次重悬在水中而洗涤颗粒。随后将颗粒分散在 1.3M HCl 溶液 (8.4mL/g) 中并回流 2 天。将所产生的颗粒分离在 0.5μm 滤纸上并且接连用大量的水和丙酮 (HPLC 级, J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ) 洗涤。随后将颗粒在真空下以 80℃ 干燥 16 小时。用来制备这些产物的原料的特定量被列在表 22 中。这些材料的比表面积 (SSA)、比孔体积 (SPV)、平均孔径 (APD) 和 %C 值被列在表 22 中。产物 32a 的理论 Zr 含量为 4.4% Zr, 产物 32b 的理论 Zr 含量为 1.2% Zr。32a 的 SEM 分析显示形成了球形颗粒, 该颗粒具有高浓度的内部空隙 (直径约为 1μm)。32b 的 SEM 分析显示形成了高度球形、自由流动的颗粒。

[0459] 表 22

	产物	POS	POS	Tol	H ₂ O	EtOH	X100	NH ₄ OH	%C	%Zr	SSA	SPV	APD
			(g)	(g)	(mL)	(g)	(g)	(mL)			(m ² /g)	(cm ³ /g)	(Å)
[0460]	32a	31a	75.5	12.1	350	65	7	55	18.7	4.6	963	0.68	29
	32b	31b	151	24.3	700	130	14	110	19.2	1.1	770	0.41	26

[0461] 实施例 33

[0462] 多孔混合颗粒的色谱评价

[0463] 将来自实施例 14e 的多孔颗粒用于分离列在表 10 中的中性、极性和碱性化合物的混合物。利用浆液充填法填充 2.1 × 100mm 色谱柱。色谱系统由 ACQUITY UPLC[®] 系统和 ACQUITY UPLC[®] 可调 UV 检测器构成。使用 Empower 2 色谱数据软件 (Build 2154) 进行数据收集和分析。流动相条件为: 20mM K₂HPO₄/KH₂PO₄, pH 7.00 ± 0.02/甲醇 (36/65 v/v); 流速: 0.25mL/min; 温度: 23.4℃; 检测: 254nm。

[0464] 可以看出, 基于含有纳米颗粒的混合多孔颗粒的填充材料在中性、极性和碱性化合物的分离中提供了足够的保留值和分辨率。相对保留值是分析物的保留时间除以范的保留时间。因此值小于 1 表明比范的保留值小, 值大于 1 表明比范的保留值大。(相对保留值在 HPLC 领域是熟知的参数。)

[0465] 表23

样品	表 14 中 的产物 14e
保留因子: 萘	5.47
相对保留值:	
普萘洛尔/萘	0.143
尼泊金丁酯/萘	0.113
萘/萘	0.442
邻苯二甲酸二丙酯/萘	0.290
阿米替林/萘	3.626

[0467] 实施例34

[0468] 多孔混合颗粒的水解稳定性测试

[0469] 使用以下程序评价填充有来自实施例14和16的多孔混合颗粒的柱以及一些对比C₁₈柱的水解稳定性。在使用尿嘧啶和苯癸酮(decaphenone) (1:1乙腈/水;0.43mL/分钟)测试初始色谱性能之前,将柱(3×30mm)在1:1乙腈/水中平衡(210分钟)。随后在50℃加热柱,使用0.02N NaOH的水溶液(pH12.3,0.85mL/分钟,为时60分钟)进行试验(challenge),然后用10:90甲醇/水冲洗,随后用甲醇冲洗。通过使用乙腈(50分钟)平衡柱,随后使用尿嘧啶和苯癸酮(1:1乙腈/水;0.43mL/分钟)来测试,从而每隔一定间隔重新评估色谱性能。对于14e使用了40:60乙腈/水的测试溶剂。重复此过程,并监控柱的性能直到柱失效(column failure),或直到暴露于0.02N NaOH达80小时(首先达到的那个终点)。柱失效被定义为塔板数降至初始值的50%时的时间或测试系统由于高柱压而停止(shut down)时的时间。这些测试的结果(包括最终记载的原始柱效率的损失)显示在表24中。对比柱A(在三个独立的柱上重复)是5μm BEH多孔混合颗粒,其式为(O_{1.5}SiCH₂CH₂SiO_{1.5})(SiO₂)₄(根据美国专利6,686,035中描述的方法制备),其表面被用C₁₈基团表面改性。对比柱B是商购的3μm二氧化硅芯的(silica-core)颗粒,该颗粒被用有机官能性硅烷表面改性,随后用C₁₈表面改性。

[0470] 填充有产物16a、16b、16c和14e的柱被观察到具有良好的柱耐久性,这些柱在这些测试条件下不失效。当测试在暴露于0.02N NaOH60-80小时的时候停止时,这些柱的原始柱效率的损失小于15%。对比柱A(其基于明显富含二氧化硅的混合式(hybridformula))在这些测试条件下,在暴露于0.02N NaOH52-64小时之间时失效(具有50.1-53.6%的原始柱效率损失)。对比柱B(其基于二氧化硅基础(base)颗粒)在这些测试条件下,在暴露于0.02N NaOH4.7小时而失效(由于高柱压导致)。在HPLC领域众所周知,当基于二氧化硅的柱暴露于碱性溶液时柱失效导致产生高柱压,可能是由于二氧化硅颗粒的溶解(dissolution)导致柱床的坍塌而引起的。对于对比柱B,这种填充床坍塌通过柱解剖以及在柱入口处测量出10mm空隙而得到证实。

[0471] 可以总结出,来自实施例14和16的多孔混合填充材料的耐久性相对对比柱A和B被极大地改善。

[0472] 表24

柱	暴露于 0.02N NaOH 的时间(h)	原始柱效率 的损失
对比 C ₁₈ 柱 A(柱 1)	64	53.6%
对比 C ₁₈ 柱 A(柱 2)	60	50.1%
对比 C ₁₈ 柱 A(柱 3)	52	53.1%
[0473] 对比 C ₁₈ 柱 B	4.7	高压
产物 16a	67	1.6%
产物 16b	65	4.8%
产物 16c(柱 1)	60	1.1%
产物 16c(柱 2)	80	1.9%
产物 14e	80	14%

[0474] 进行了第二组实验以测试来自实施例14的混合颗粒的水解稳定性,以及具有式 $(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_4(SiO_2)_4$ 且未经表面改性的 3.5 μ m BEH 多孔混合颗粒(根据美国专利 6,686,035 中描述的方法制备)的水解稳定性。对于 14a 使用 8.9 μ m 大小的原型(prototype)。使用相似的测试程序,在使用尿嘧啶测试初始色谱性能(1:1 乙腈/水;0.43mL/分钟)之前,将柱(3 $\times$ 30mm)在 1:1 乙腈/水中平衡(210 分钟)。随后在 50 $^{\circ}$ C 加热柱,使用 0.01N NaOH 的水溶液(0.85mL/分钟,为时 60 分钟)进行试验,然后用 10:90 甲醇/水冲洗,随后用甲醇冲洗。通过使用乙腈平衡柱(50 分钟),随后使用尿嘧啶(1:1 乙腈/水;0.43mL/分钟)来测试,从而每隔一定间隔重新评估色谱性能。重复此过程,并监控柱的性能直到柱失效,或直到暴露于 0.01N NaOH 达 80 小时(首先达到的那个终点)。这些测试的结果(包括最终记载的原始柱效率的损失)显示在表 25 中。填充有产物 14a、14b 和 14e 的柱被观察到具有良好的柱耐久性,这些柱在这些测试条件下不失效。当测试在暴露于 0.01N NaOH 80 小时的时候停止时,这些柱的原始柱效率的损失小于 30%。对比柱 A(其基于明显富含二氧化硅的混合式)在这些测试条件下,在暴露于 0.01N NaOH 18 小时的时候两次达到高压,在柱的入口处形成了 10-15mm 的空隙。

[0475] 可以总结出,来自实施例 14 的多孔混合填充材料的耐久性相对对比柱 A 被极大地改善。

[0476] 表 25

柱	暴露于 0.01N	原始柱效率
	NaOH 的时间(h)	的损失
对比柱(柱 1)	18	高压
对比柱(柱 2)	18	高压
产物 14a	80	11%
产物 14b	80	1.6%
产物 14e	80	28%

[0478] 通过引用合并

[0479] 本文中引用的所有专利、公开的专利申请和其他参考文献的所有内容都通过引

用、以它们的整体形式据此明确地合并至本文中。

[0480] 等价替换

[0481] 本领域的技术人员将认识到,或只是利用常规试验即可确定,本文描述的具体程序有许多等价替换。这些等价替换被认为是在本发明的范围内且被权利要求所覆盖。

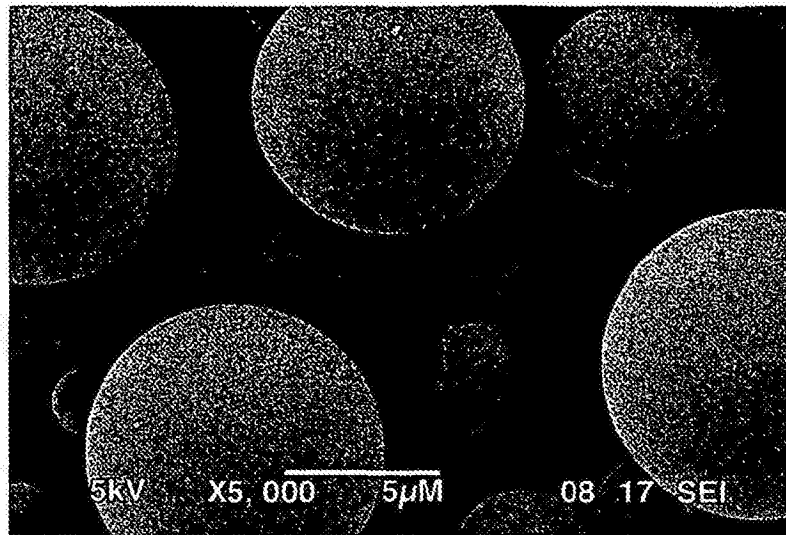


图1

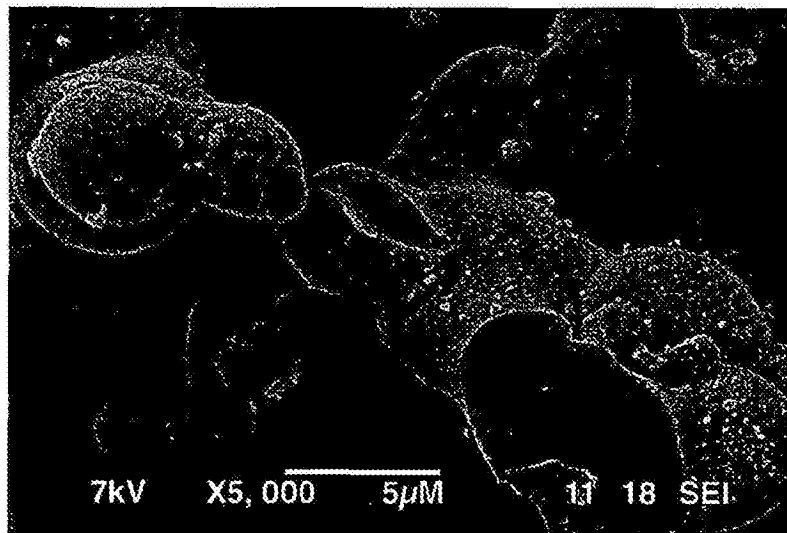


图2

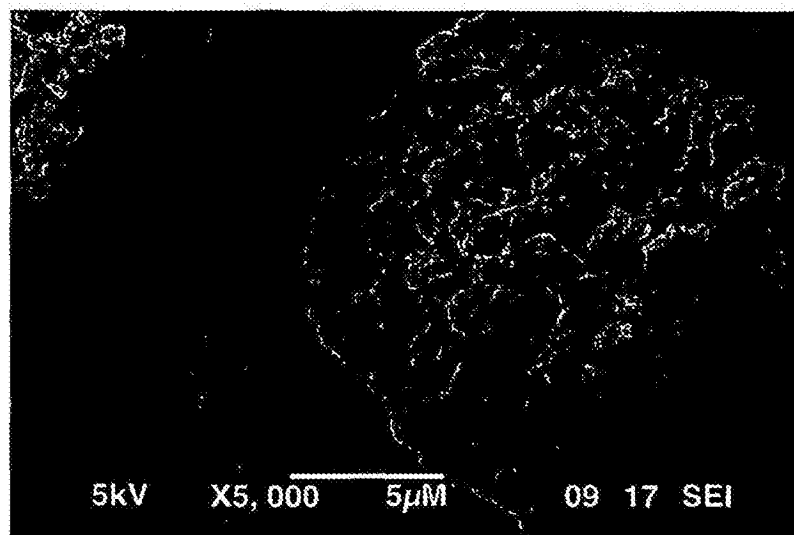


图3

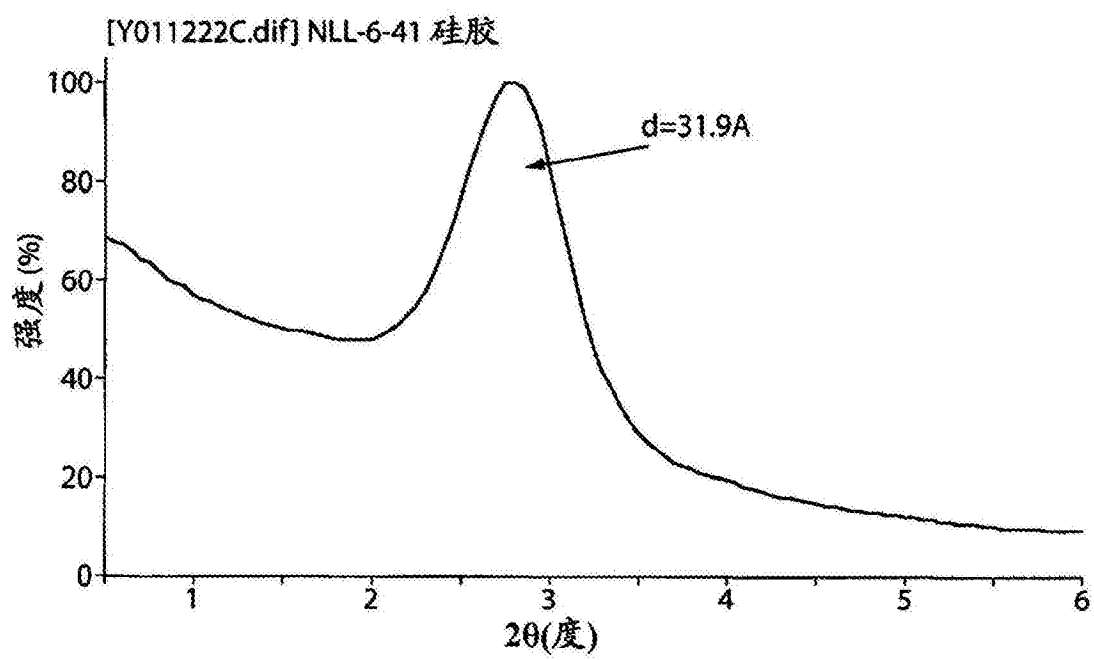


图4

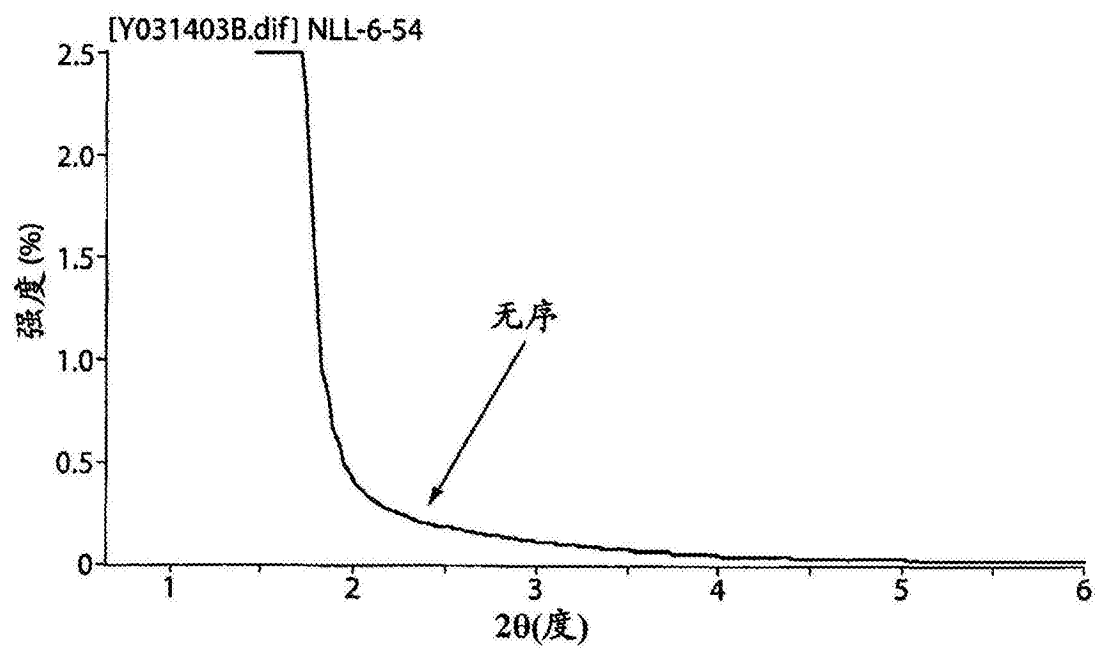


图5

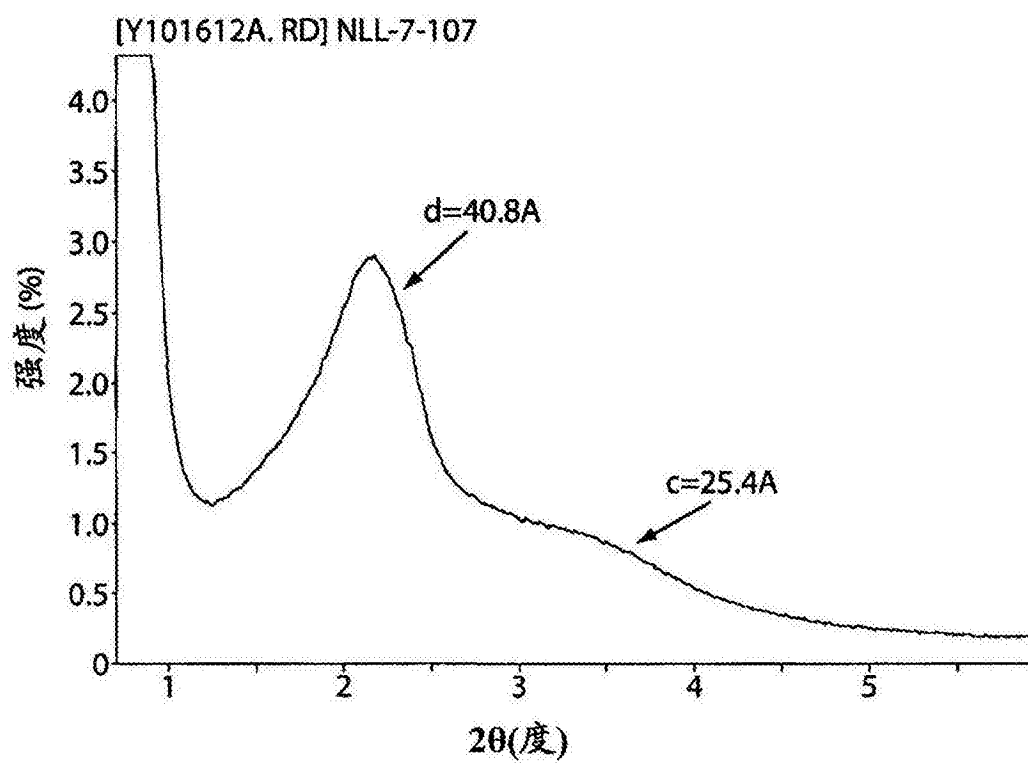


图6

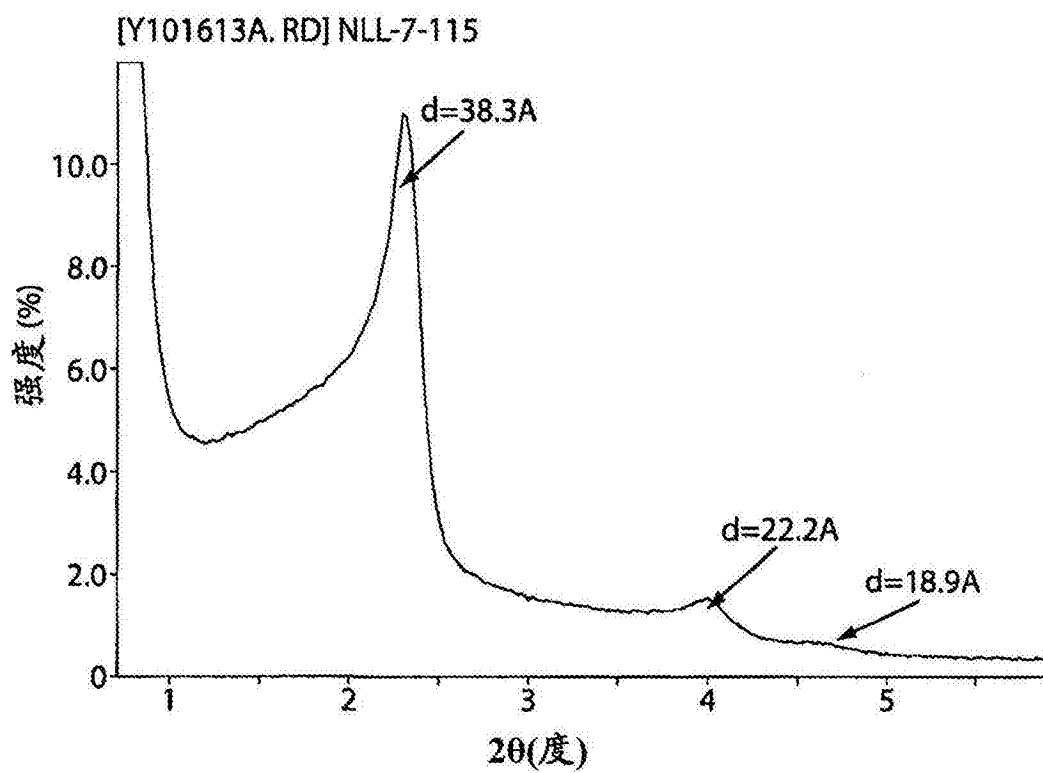


图7

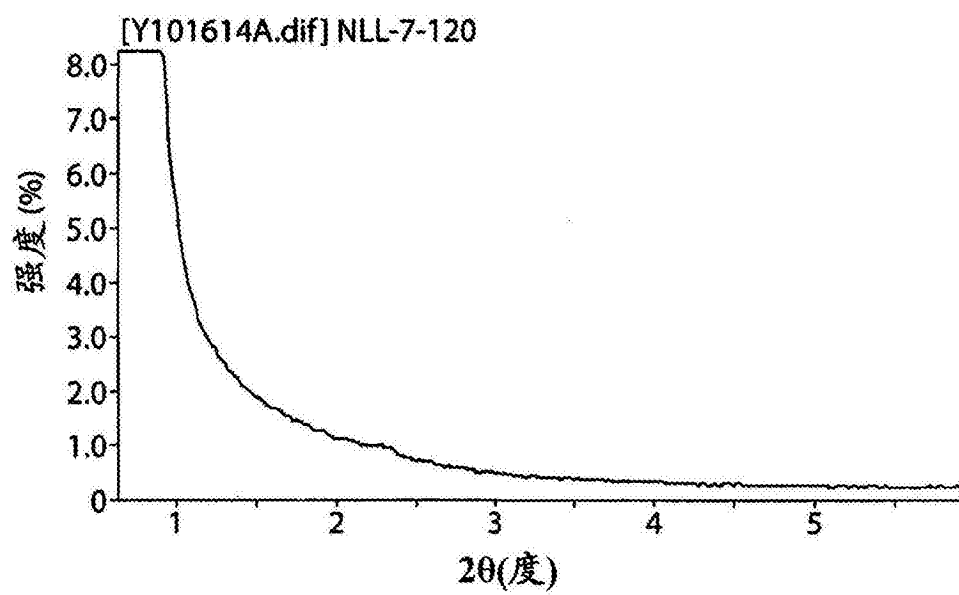


图8

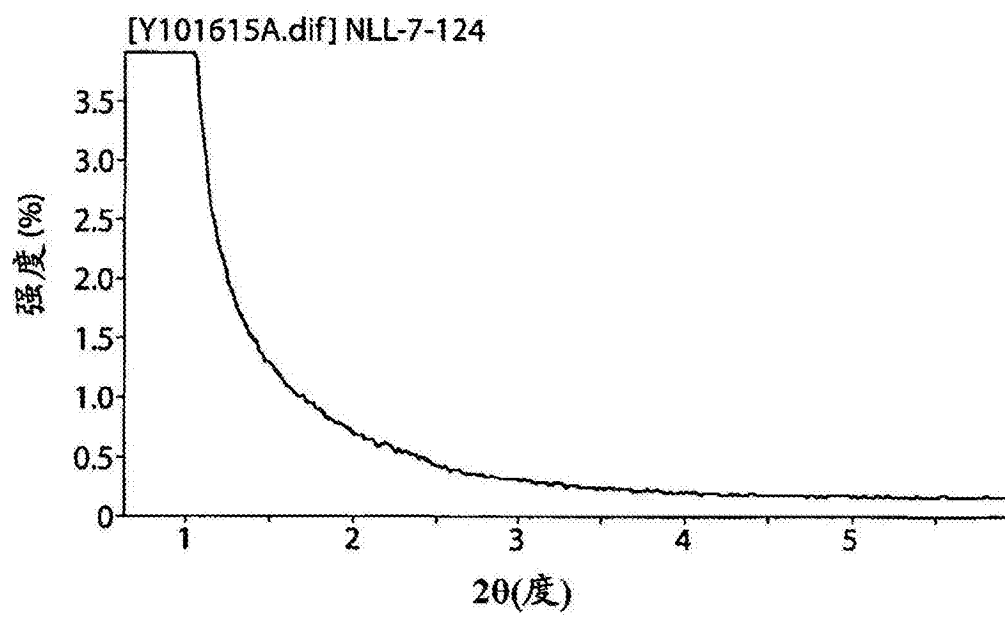


图9