

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5152600号
(P5152600)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 30/88 (2006. 01)
BO 1 J 20/281 (2006. 01)
CO 8 F 230/08 (2006. 01)

GO 1 N 30/88 2 O 1 G
GO 1 N 30/88 1 O 1 H
GO 1 N 30/88 1 O 1 K
GO 1 N 30/88 1 O 1 E
GO 1 N 30/88 1 O 1 D

請求項の数 35 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-550915 (P2009-550915)
(86) (22) 出願日 平成20年2月21日 (2008. 2. 21)
(65) 公表番号 特表2010-519542 (P2010-519542A)
(43) 公表日 平成22年6月3日 (2010. 6. 3)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/002312
(87) 国際公開番号 W02008/103423
(87) 国際公開日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
審査請求日 平成22年11月16日 (2010. 11. 16)
(31) 優先権主張番号 60/902, 655
(32) 優先日 平成19年2月21日 (2007. 2. 21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509131764
ウオーターズ・テクノロジーズ・コーポレ
イション
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・O 1
7 5 7、ミルフオード、メープル・ストリ
ート・3 4
(74) 代理人 110001173
特許業務法人川口国際特許事務所
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100140523
弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高い有機物含有量および向上性細孔形状を有するクロマトグラフィー分離用の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多孔質無機／有機ハイブリッド粒子であって、

(i) SiO_2 を 0 モル % を超えかつ 2 5 モル % 以下の範囲の量で含み、前記粒子の細孔が実質的に無秩序化されていることにより、前記粒子は、X 線回折パターンにおける少なくとも 1 nm の d 値 (または d 間隔) に対応する回折角におけるピークを欠いているか；または

(i i) SiO_2 を 2 5 モル % から 5 0 モル % 以下の範囲の量で含み、前記粒子の細孔が実質的に無秩序化されていることにより、前記粒子は、X 線回折パターンにおける少なくとも 1 nm の d 値 (または d 間隔) に対応する回折角におけるピークを欠き、かつ前記粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有することにより、前記粒子の細孔のうち 3 4 以下の直径を有するものが、 $110\text{ m}^2/\text{g}$ 未満の前記粒子の比表面積に寄与し、

前記粒子が、

(i) 式 I :

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

[式中、

R および R^1 は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{18}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{18}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{18}$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_5 - \text{C}_{18}$ アリール、 $\text{C}_5 - \text{C}_{18}$ アリールオキシ

10

20

または $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；

R^2 は、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；または不存在であり；各 R^2 は、2 個以上のケイ素原子に結合しており；

p および q は、それぞれ独立して、0 . 0 ~ 3 . 0 であり；

t は、0 . 5、1 . 0 または 1 . 5 であり；

d は、0 ~ 0 . 9 であり；

m は、1 ~ 20 の整数であり； R 、 R^1 および R^2 は、場合によって置換されており；

但し：

(1) R^2 が不存在の場合、 $m = 1$ であり、 $0 < p + q \leq 3$ の場合、

【数 1】

$$t = \frac{4 - (p + q)}{2}$$

であり；

(2) R^2 が存在する場合、 $m = 2 \sim 20$ であり、 $p + q \leq 2$ の場合、

【数 2】

$$t = \frac{3 - (p + q)}{2}$$

である] を有する；

(i i) 式 I I :

$(SiO_2)_d / [(R)_p (R^1)_q SiO_t] \quad (I I) ;$

[式中、

R および R^1 は、それぞれ独立して、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_5 - C_{18}$ アリールオキシまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；

d は、0 ~ 0 . 9 であり；

p および q は、それぞれ独立して、0 . 0 ~ 3 . 0 であり、但し $p + q = 1$ の場合、 $t = 1 . 5$ であり； $p + q = 2$ の場合、 $t = 1$ であり；または $p + q = 3$ の場合、 $t = 0 . 5$ である] を有する；

(i i i) 式 I I I :

$(SiO_2)_d / [R^2 ((R^1)_r SiO_t)_m] \quad (I I I) ;$

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_5 - C_{18}$ アリールオキシまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；

R^2 は、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；または不存在であり；各 R^2 は、2 個以上のケイ素原子に結合しており；

d は、0 ~ 0 . 9 であり；

r は、0 または 1 であり、但し、 $r = 0$ の場合、 $t = 1 . 5$ であり；または $r = 1$ の場合、 $t = 1$ であり；または $r = 2$ の場合、 $t = 0 . 5$ であり；

m は、1 ~ 20 の整数である] を有する；

(i v) 式 I V :

$(A)_x (B)_y (C)_z \quad (I V) ;$

[式中、繰り返し単位 A、B および C の順序は、ランダム、ブロックまたはランダムおよびブロックの組合せであって良く；

A は、1 個以上の繰り返し単位 A または B に有機結合を介して共有結合している有機繰り返し単位であり；

B は、1 個以上の繰り返し単位 B または C に無機シロキサン結合を介して結合しており、1 個以上の繰り返し単位 A または B に有機結合を介してさらに結合して良いオルガノシロキサン繰り返し単位であり；

C は、1 個以上の繰り返し単位 B または C に無機結合を介して結合している無機繰り返し単位であり；

x および y は正数であり、 z は非負数であり、 $z = 0$ の場合、 $0.002 \leq x/y \leq 2.10$ であり、 $z > 0$ の場合、 $0.0003 \leq y/z \leq 5.00$ であり、 $0.002 \leq x/(y+z) \leq 2.10$ である] を有する；または

(v) 式 V：

$$\frac{(A)_x (B)_y (B^*)_y^* (C)_z}{(V)}$$

[式中、繰り返し単位 A、B、 B^* および C の順序は、ランダム、ブロックまたはランダムおよびブロックの組合せであって良く；

A は、1 個以上の繰り返し単位 A または B に有機結合を介して共有結合している有機繰り返し単位であり；

B は、1 個以上の繰り返し単位 B または B^* または C に無機シロキサン結合を介して結合しており、1 個以上の繰り返し単位 A または B に有機結合を介してさらに結合して良いオルガノシロキサン繰り返し単位であり、

B^* は、1 個以上の繰り返し単位 B または B^* または C に無機シロキサン結合を介して結合しているオルガノシロキサン繰り返し単位であり； B^* は、反応性（即ち、重合可能な）有機成分を有さず、重合後に脱保護されることができ保護官能基をさらに有して良いオルガノシロキサン繰り返し単位であり；

C は、1 個以上の繰り返し単位 B または B^* または C に無機結合を介して結合している無機繰り返し単位であり；

x および y は正数であり、 z は非負数であり、 $z = 0$ の場合、 $0.002 \leq x/(y+y^*) \leq 2.10$ であり、 $z > 0$ の場合、 $0.0003 \leq (y+y^*)/z \leq 5.00$ であり、 $0.002 \leq x/(y+y^*+z) \leq 2.10$ である] を有するものであり、

A は、重合を受けることができる 1 個または複数の重合可能な部分を有する有機モノマー試薬から誘導されるものであり、

B は、重合を受けることができる 2 個以上の異なる重合可能な部分を有する混合有機 - 無機モノマー試薬から誘導されるものであり、

C は、 $-SiO_2-$ であるか、またはアルコキシシランから誘導されるものであることを特徴とする、多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 2】

粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状（CEPG）を有する、請求項 1 (i) に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 3】

粒子が、

(i) $40 \sim 1100 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積を有し、

(ii) $0.2 \sim 1.5 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のマイクロ細孔体積を有し、

(iii) $110 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有し、

(iv) $20 \sim 1000$ の平均細孔直径を有し、または

(v) $0.1 \text{ } \mu\text{m} \sim 300 \text{ } \mu\text{m}$ の平均サイズを有する、

請求項 1 または 2 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 4】

粒子が、

(i) $80 \sim 500 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積または $800 \sim 1100 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積を有す

10

20

30

40

50

る、

請求項 3 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 5】

粒子が、

(i i) $0.6 \sim 1.3 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のマイクロ細孔体積を有する、

請求項 3 または 4 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 6】

粒子が、

(i i i) $105 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する、

請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

10

【請求項 7】

粒子が、

(i i i) $80 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する、

請求項 6 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 8】

粒子が、

(i v) $30 \sim 300$ の平均細孔直径を有する、

請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 9】

粒子が、

(i v) $60 \sim 200$ の平均細孔直径を有する、

請求項 8 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

20

【請求項 10】

粒子が、

(v) $0.1 \mu\text{m} \sim 30 \mu\text{m}$ の平均サイズを有する、

請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 11】

粒子が、 $1 \sim 14$ の pH において加水分解安定性である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 12】

有機物含有量が、 $10 \sim 40\%$ 炭素である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

30

【請求項 13】

有機物含有量が、 $25 \sim 40\%$ 炭素である、請求項 12 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 14】

有機物含有量が、 $15 \sim 35\%$ 炭素である、請求項 12 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 15】

有機物含有量が、 $25 \sim 35\%$ 炭素である、請求項 12 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

40

【請求項 16】

粒子が、式 I を有し； p が 0 であり、 q が 0 であり、 t が 1.5 であり、 m が 2 であり、および R^2 が、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり、各 R^2 が 2 個以上のケイ素原子に結合している、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 17】

d が 0、 0.11 、 0.33 または 0.83 である、請求項 16 に記載の多孔質無機 /

50

有機ハイブリッド粒子。

【請求項 18】

粒子が、式 I を有し；d が 0 であり、q が 0 であり、 R^2 が、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり、各 R^2 が 2 個以上のケイ素原子に結合している、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 19】

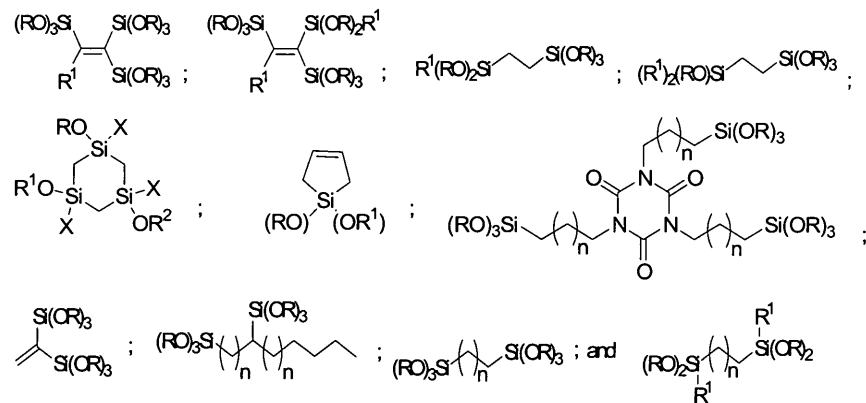
p が、0、1 または 2 であり、t が、1.0 または 1.5 であり、m が、1 または 2 である、請求項 18 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

10

【請求項 20】

粒子が、以下：

【化 1】



20

[式中、R、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に定義される通りであり；

X は、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシまたは $C_1 - C_{18}$ アルキルであり；および

n は、1 ~ 8 である] からなる群から選択される 1 種以上のモノマーの加水分解縮合により形成されている

、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 21】

30

粒子が、式 $Z_a(R')_bSi-R''$ [式中、Z = Cl、Br、I、 $C_1 - C_5$ アルコキシ、ジアルキルアミノまたはトリフルオロメタンスルホネートであり；a および b は、それぞれ 0 ~ 3 の整数であり、但し、 $a + b = 3$ であり； R' は、 $C_1 - C_6$ 直鎖、環式または分枝鎖アルキル基であり、および R'' は、官能基である] を有する表面改質剤により表面改質されている、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 22】

粒子が、

(i) ポリマーによるコーティングにより、

(ii) 有機基改質により、

(iii) シラノール基改質により、

(iv) 有機基およびシラノール基改質の組合せにより、

(v) 有機基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより、

(vi) シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより、

(vii) 粒子の有機基と改質試薬との間の有機共有結合の形成を介して、または

(viii) 有機基改質、シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより、

40

表面改質されている、請求項 1 から 15 および 21 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 23】

50

表面改質剤が、オクチルトリクロロシラン、オクタデシルトリクロロシラン、オクチルジメチルクロロシランおよびオクタデシルジメチルクロロシランからなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 2 4】

粒子が球状である、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 2 5】

球状粒子が、非結晶性またはアモルファス分子秩序性を有する、または非周期性の細孔構造を有する、請求項 2 4 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子、または請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子の組合せを含む、多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料。

【請求項 2 7】

モノリスである、請求項 2 6 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料。

【請求項 2 8】

請求項 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法であって、

a) オルガノアルコキシシランおよびテトラアルコキシシランからなる群から選択される 1 種以上のモノマーを加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階；

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階；および

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階

を含み；これにより請求項 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法。

【請求項 2 9】

請求項 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造するための請求項 2 8 に記載の方法であって、前記 1 種以上のモノマーがテトラアルコキシシランを除く、方法。

【請求項 3 0】

請求項 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を調製する方法であって、

粒子が、式 I V または V を有し、

(i) 下記：

(a) アルケニル官能化オルガノシランをテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；

(b) 段階 (a) の生成物を有機オレフィンモノマーと共重合させる段階；および

(c) 段階 (b) の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階

を含む、または

(i i) 下記：

(a) 有機オレフィンモノマーをアルケニル官能化オルガノシランと共重合させる段階；

(b) 段階 (a) の生成物を非光学活性の細孔形成剤の存在下でテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；および

(c) 段階 (b) の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階

を含む、方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法によって製造される、請求項 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 3 2】

粒子が、クロマトグラフィー向上性細孔形状 (C E P G) を有する、請求項 3 1 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子。

【請求項 3 3】

請求項 1 から 2 5、3 1、および 3 2 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子、或いは請求項 2 6 または 2 7 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料を含む固定相を有する分離装置であって、好ましくはクロマトグラフィーカラム、薄層プレート、濾過膜、試料クリーンアップ装置およびマイクロタイタープレートからなる群から選択される、分離装置。

【請求項 3 4】

a) 充填材料受容用の円筒形内部を有するカラム、および

b) 請求項 1 から 2 5、3 1、および 3 2 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子、或いは請求項 2 6 または 2 7 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料を含む充填クロマトグラフィーベッド

を含む、改善された寿命を有するクロマトグラフィーカラム。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 2 5、3 1、および 3 2 のいずれか一項に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子、或いは請求項 2 6 または 2 7 に記載の多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料、および使用説明書、好ましくは分離装置と共に使用する使用説明書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

液体クロマトグラフィー (LC) 用の充填材料は、一般に、有機材料、例えばポリジビニルベンゼンおよびシリカに代表される無機材料の 2 種のタイプに分類される。多くの有機材料は、強アルカリ性および強酸性移動相に対して化学的に安定であり、移動相の pH を柔軟に選択することを許容する。しかしながら、有機クロマトグラフィー材料は、一般に、低効率のカラムをもたらす、特に低分子量の分析物について不適切な分離性能を導く。さらに、多くの有機クロマトグラフィー材料は、移動相の組成が変えられると収縮し、膨張する。さらに、ほとんどの有機クロマトグラフィー材料は、一般的なクロマトグラフィーシリカの機械的強度を有さない。

【0002】

主としてこれらの制約により、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に最も広範に使用される材料はシリカ (SiO₂) である。最も一般的な用途は、有機官能基、例えばオクタデシル (C₁₈)、オクチル (C₈)、フェニル、アミノ、シアノなどにより表面誘導体化されたシリカを使用する。これらの充填材料は、HPLC 用固定相として、高効率であり、収縮または膨張の徴候を示さないカラムをもたらす。

【0003】

シリカは、シラノール基がこの表面上に存在することを特徴とする。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の間、少なくとも 50 % の表面シラノール基が未反応で残留する。これらの残留シラノール基は、イオン交換、水素結合および双極子 / 双極子機序を介して塩基性分析物および酸性分析物と相互作用する。残留シラノール基により、いくつかの分析物の保持の増大、過剰なピークテーリングおよび不可逆的な吸着を含む問題が生じる。シリカベースのカラムについての別の欠点は、これらの加水分解安定性が制約されることである。第 1 に、シリカの不完全な誘導体化は、アルカリ条件下、一般に pH > 8.0 で容易に溶解され得る素シリカ表面の断片を残し、続いてクロマトグラフィーベッドの崩壊を導く。第 2 に、結合相は、酸性条件下、一般に pH < 2.0 で表面から除かれ得、移動相によりカラムから溶出され得、分析物の保持の損失および表面シラノール基濃度の増大を招く。

【0004】

シリカベースの固定相における残留シラノール基活性および加水分解不安定性の問題を克服するため、超高純度シリカ、炭化シリカの使用、ポリマー材料によるシリカ表面のコーティング、短鎖試薬、例えばトリメチルシランによる遊離シラノール基のエンドキャッピングおよび抑制剤、例えばアミンの溶出剤への添加を含む多くの方法が試みられてきた

10

20

30

40

50

。これらのアプローチは、實際上、完全に充足するものとは証明されていない。

【 0 0 0 5 】

他のアプローチは、「ハイブリッド」シリカに焦点を当ててきた。ハイブリッド材料は、例えば米国特許第 4 , 0 1 7 , 5 2 8 号明細書、米国特許第 6 , 5 2 8 , 1 6 7 号明細書、米国特許第 6 , 6 8 6 , 0 3 5 号明細書および米国特許第 7 , 1 7 5 , 9 1 3 号明細書に開示されている。1つのアプローチは、米国特許第 4 , 0 1 7 , 5 2 8 号明細書 (K . U n g e r ら) に開示されている。アルキル官能基がシリカの骨格構造および表面の両方に結合される、「ハイブリッド」シリカの調製方法が記載されている。‘ 5 2 8 特許によれば、ハイブリッドシリカは、2 種の方法により調製されることができる。第 1 の方法において、テトラエトキシシラン (T E O S) および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の混合物は、酸触媒の存在下で同時加水分解されてポリオルガノエトキシシロキサン (P O S) 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材料が形成される。次いで、P O S は水性媒体中に懸濁され、塩基触媒の存在下で多孔質粒子にゲル化される。第 2 の方法において、材料は同様の手順により調製されるが、ただし懸濁液滴は、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およびポリエトキシシロキサン (P E S) オリゴマーの混合物であり；ポリエトキシシロキサンオリゴマーは T E O S の部分加水分解により調製される。

10

【 0 0 0 6 】

‘ 5 2 8 ハイブリッド材料に関連するいくつかの問題が存在する。第 1 に、これらのハイブリッド材料は、多数のマイクロ細孔、すなわち約 3 4 未満の直径を有する細孔を含有する。このようなマイクロ細孔が溶質の物質移動を阻害し、不十分なピーク形およびバンドブロードニングをもたらすことは公知である。

20

【 0 0 0 7 】

第 2 に、‘ 5 2 8 ハイブリッド材料の細孔構造は、油状懸濁液滴中にエタノール (ゲル化プロセスの副生物) が存在するため形成される。細孔体積は、P O S または P E S の分子量により制御される。P O S または P E S の分子量が低くなるほど、ゲル化反応の間に多くのエタノールが発生し、続いて大きい細孔体積が生成される。しかしながら、ゲル化の間に発生したエタノールの一部は、分配により水相中に拡散し得る。懸濁液滴中に発生したエタノールの量が多すぎる場合、エタノールの分配は液滴構造の崩壊を招き、球状粒子とは異なる不規則型粒子を形成する。したがって、‘ 5 2 8 特許に記載のハイブリッド材料の細孔体積を制御する戦略は、特に、約 $0.8 \text{ cm}^3 / \text{g}$ を超える細孔体積を有する高度に球状のハイブリッド材料の調製についてある種の制約を有する。不規則型材料が一般に球状材料より充填困難であることは当該分野において十分公知である。不規則型材料が充填されているカラムが一般に同一サイズの球状材料が充填されているカラムより不十分な充填ベッドの安定性を示すことも公知である。

30

【 0 0 0 8 】

第 3 に、‘ 5 2 8 ハイブリッド材料は、溶質分子についての不十分な物質移動特性を含む不所望なクロマトグラフィー特性の一因となる不均一な粒子形態を特徴とする。このことは、塩基触媒が P O S 液滴の表面付近で急速に反応し、極めて小さい細孔を有する「表皮化 (s k i n n e d) 」層を形成するゲル化機序の結果である。この場合、液滴内部におけるさらなるゲル化は、触媒がこの外層を通過して液滴中心に向かって拡散することにより制約され、粒子中心および外層の間の位置に応じて変動し得る、骨格形態およびこれによる細孔形状、例えば「シェル型」を有する粒子を導く。

40

【 0 0 0 9 】

米国特許第 6 , 2 4 8 , 6 8 6 号明細書 (I n a g a k i ら) は、触媒材料中で有用なモレキュラーシーブおよび吸着剤として作用する多孔質有機 / 無機材料を記載している。‘ 6 8 6 特許の材料は、多孔質材料中の総細孔体積の 6 0 % 以上が、細孔サイズ分布曲線における最大ピークを示す細孔直径の $+ / - 4 0 \%$ の範囲内の細孔直径を有し、または少なくとも 1 つのピークが好ましくは x 線回折パターンにおける少なくとも 1 n m の d 値に対応する回折角で存在する細孔体積を有する。

50

【0010】

‘686特許は、当該文献に記載の多孔質有機/無機材料が、細孔が少なくとも1nmの間隔で規則的に配置されている構造を有し、一様の細孔直径を有することを示している。規則的に配置されている細孔を算出するために使用される方法は、窒素ガス吸着およびx線回折を含む。しかしながら、‘686特許に記載の材料の特性である細孔の秩序性は欠点をもたらす。例えば、‘528特許のハイブリッド材料と同様に、‘686特許のハイブリッド材料は、多数のマイクロ細孔、すなわち約34nm未満の直径を有する細孔を含有する。このようなマイクロ細孔が溶質の物質移動を阻害し、不十分なピーク形およびバンドブロードニングをもたらすことは公知である。

【0011】

10

ハイブリッド粒子の共通の特質は、加水分解縮合反応からの無機成分(SiO_2)の取り込みである。 SiO_2 量は、一般に、組成に対して50モル%以上である。50%を上回る SiO_2 含有量を有するハイブリッド粒子は、クロマトグラフィー分離用材料を含む種々の用途に利用されるが、酸性または塩基性条件に起因する化学的安定性の問題、膨張の増大および多孔性の増大を含む種々の問題を抱え得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許第4,017,528号明細書

【特許文献2】米国特許第6,528,167号明細書

20

【特許文献3】米国特許第6,686,035号明細書

【特許文献4】米国特許第7,175,913号明細書

【特許文献5】米国特許第6,248,686号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

(発明の要旨)

本発明は、少なくとも部分的に、高い有機物含有量(低い無機物含有量、例えば SiO_2)を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子が、公知の粒子と比べて有利なクロマトグラフィー選択性、親水性/親油性バランス(HLB)および表面電荷を有するという発見を基礎とするものである。さらに、高い有機物含有量を有する粒子は増大された化学的安定性を有し、この粒子により高濃度の塩基下でクロマトグラフィーを実施することが許容される。これらの粒子はまた、機械的安定性の増大、膨張の減少およびマイクロ細孔表面積(MSA)の減少を示す。

30

【0014】

本発明は、クロマトグラフィー分離用の新規粒子およびクロマトグラフィー材料、これを調製する方法および無機シリカの含有量が低く、このような粒子の細孔が実質的に無秩序化されているクロマトグラフィー材料を含有する分離装置を提供する。実質的に無秩序化されている細孔を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、数多くのクロマトグラフィープロセス、最も顕著にはHPLCにとってより有用になるクロマトグラフィー向上性細孔形状(chromatographically enhancing pore geometry)および大きい細孔直径を有するという利点を有する。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

したがって、一態様において、本発明は、ハイブリッド粒子の無機分が約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【0016】

別の態様において、本発明は、ハイブリッド粒子の無機分が約25モル%から約50モル%以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマ

50

トグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

【 0 0 1 7 】

関連態様において、本発明は、 SiO_2 を約 0 モル % から約 25 モル % 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の関連態様において、本発明は、 SiO_2 を約 25 モル % から約 50 モル % 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

10

【 0 0 1 9 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の本発明の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料を提供する。

【 0 0 2 0 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の本発明の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子の組合せを含む多孔質無機 / 有機ハイブリッド材料を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。したがって、一態様において、本発明は、ハイブリッド粒子の無機分が約 0 モル % から約 25 モル % 以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法およびハイブリッド粒子の無機分が約 25 モル % から約 50 モル % 以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。方法は、

20

a) オルガノアルコキシシランおよびテトラアルコキシシランからなる群から選択される 1 種または複数のモノマーを、オルガノアルコキシシラン、テトラアルコキシシラン、金属酸化物前駆体およびセラミック前駆体からなる群から選択される 1 種または複数のモノマーと加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階；

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階；および

30

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階を含む。

【 0 0 2 2 】

関連態様において、本発明は、 SiO_2 を約 0 モル % から約 25 モル % 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法および SiO_2 を約 25 モル % から約 50 モル % 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

一態様において、方法は、

a) オルガノアルコキシシランおよびテトラアルコキシシランからなる群から選択される 1 種または複数のモノマーを加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階；

40

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階；および

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階を含む。

【 0 0 2 4 】

別の態様において、方法は、

(a) アルケニル官能化オルガノシランをテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；

(b) 段階 (a) の生成物を有機オレフィンモノマーと共重合させる段階；および

50

(c) 段階 (b) の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階を含む。

【0025】

関連態様において、方法は、

(a) 有機オレフィンモノマーをアルケニル官能化オルガノシランと共重合させる段階；および

(b) 段階 (a) の生成物を非光学活性の細孔形成剤 (porogen) の存在下でテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；および

(c) 段階 (b) の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階を含む。

【0026】

本発明はまた、任意の上述の方法により製造された、本明細書に記載の本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を提供する。

10

【0027】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を取り込む分離装置を提供する。したがって、一態様において、本発明は、本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む固定相を有する分離装置を提供する。

【0028】

別の態様において、本発明は、

a) 充填材料受容用の円筒形内部を有するカラムおよび

b) 本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む充填クロマトグラフィーベッドを含む、改善された寿命を有するクロマトグラフィーカラムを提供する。

20

【0029】

さらに別の態様において、本発明は、多孔質無機／有機ハイブリッド材料が本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む、多孔質無機／有機ハイブリッド材料を含む固定相を有する分離装置を記載する。

【0030】

別の態様において、本発明は、

a) 充填材料受容用の円筒形内部を有するカラムおよび

b) 多孔質無機／有機ハイブリッド材料が本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機／有機ハイブリッド材料を含む充填クロマトグラフィーベッドを含む、改善された寿命を有するクロマトグラフィーカラムを提供する。

30

【0031】

本発明はまた、本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子または本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機／有機ハイブリッド材料および使用説明書を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】生成物 4 g の SEM 画像 (バー = 5 μ m) を示す写真である。

【図2】比較生成物 6 b の SEM 画像 (バー = 5 μ m) を示す写真である。

【図3】比較生成物 7 b の SEM 画像 (バー = 5 μ m) を示す写真である。

【図4】生成物 4 g (水熱加工前の生成物) の小角 XRPD を示すグラフである。

40

【図5】生成物 5 h (水熱加工後の生成物) の小角 XRPD を示すグラフである。

【図6】生成物 6 b (比較細孔秩序化材料) の小角 XRPD を示すグラフである。

【図7】生成物 7 b (比較細孔秩序化材料) の小角 XRPD を示すグラフである。

【図8】生成物 9 a (水熱加工後の比較生成物材料) の小角 XRPD を示すグラフである。

【図9】生成物 9 b (水熱加工後の比較生成物材料) の小角 XRPD を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明を、以下に説明する定義を参照することによってより詳細に説明する。

50

【 0 0 3 4 】

用語「キラル部分」は、キラルまたは立体選択的合成を可能にする任意の官能基を含むものとする。キラル部分は、限定されるものではないが、少なくとも1個のキラル中心を有する置換基、天然および非天然アミノ酸、ペプチドおよびタンパク質、誘導体化セルロース、大環状抗生物質、シクロデキストリン、クラウンエーテルならびに金属錯体を含む。

【 0 0 3 5 】

文言「クロマトグラフィー向上性細孔形状」は、例えば当該分野における他のクロマトグラフィー媒体とは区別される、材料のクロマトグラフィー分離能を向上させることが見出された、本明細書に開示されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子の細孔配置の形状を含む。材料のクロマトグラフィー分離能が、例えば、当該分野において公知であるまたは慣用的に使用されている形状と比べて「向上」されたかどうかを決定するため、例えば、形状が形成、選択または構築され、種々の特性および/または要因が使用されることができる。これらの要因の例は、高い分離効率、より長いカラム寿命および高い物質移動特性（例えば、バンドの広がりの減少および良好なピーク形により示される。）を含む。これらの特性は、当該分野において認識されている技術を使用して測定または観察されることができる。例えば、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子のクロマトグラフィー向上性細孔形状は、「インクボトル」もしくは「シェル型」の細孔形状または形態（これらは、例えば物質移動速度を減少させ、より低い効率を導くので、どちらも不所望である。）の不存在により従来技術の粒子と区別される。

【 0 0 3 6 】

クロマトグラフィー向上性細孔形状は、ごくわずかな総数のマイクロ細孔を含有するハイブリッド粒子において見出される。ごくわずかな総数のマイクロ細孔は、 $< 約 34$ の直径の全細孔が約 $110 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満の粒子の比表面積に寄与する場合、ハイブリッド粒子において達成される。このような低いマイクロ細孔表面積（MSA）を有するハイブリッド材料は、高い分離効率および良好な物質移動特性（例えば、バンドの広がりの減少および良好なピーク形により示される。）を含むクロマトグラフィーの向上を与える。マイクロ細孔表面積（MSA）は、 34 以下の直径を有する細孔の表面積と定義され、BJH法を使用して、等温線の吸着脚部（adsorption leg）から多点窒素吸着分析により決定される。本明細書において使用されるとおり、頭字語「MSA」および「MPA」は、「マイクロ細孔表面積」を示すために相互交換可能に使用される。

【 0 0 3 7 】

用語「作製時」および「未処理（fresh made）」は、相互交換可能に使用され、ゲル化プロセス後であるが水熱処理前に得られた粒子を意味する。

【 0 0 3 8 】

「ハイブリッド」、すなわち「多孔質無機/有機ハイブリッド粒子」の「ハイブリッド」は、有機官能基が内部または「骨格」無機構造およびハイブリッド材料表面の両方に結合されている、無機ベースの構造体を含む。ハイブリッド材料の無機分は、例えば、アルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化セリウムもしくは酸化ジルコニウムまたはセラミック材料であってよく；特定の実施形態において、ハイブリッド材料の無機分はシリカである。文言「無機分」は、オルガノシロキサン（OS）のシロキサン基を説明するために本明細書において使用されることもある。例えば、式 $\text{O}_1 \dots \text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_1 \dots$ において、この式の無機分は2個の $\text{SiO}_1 \dots$ 基である一方、有機分は C_2H_4 単位である。上述のとおり、例示のハイブリッド材料は、米国特許第4,017,528号明細書、米国特許第6,528,167号明細書、米国特許第6,686,035号明細書および米国特許第7,175,913号明細書に示されている。

【 0 0 3 9 】

用語「モノリス」は、個々の粒子の形および形態が維持されている、充填されてベッドを形成する個々の粒子の集合体を含むものとする。粒子は、有利には、粒子と一緒に結合させる材料を使用して充填される。当該分野において十分公知の任意数の結合材料、例え

ば、ジビニルベンゼン、メタクリレート、ウレタン、アルケン、アルキン、アミン、アミド、イソシアネートもしくはエポキシ基の直鎖または架橋ポリマーならびにオルガノアルコキシシラン、テトラアルコキシシラン、ポリオルガノアルコキシシロキサン、ポリエトキシシロキサンおよびセラミック前駆体の縮合反応物などが使用されることができる。

【0040】

用語「金属酸化物前駆体」は、金属を含有し、金属酸化物、例えばアルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化ジルコニウムおよび酸化セリウムの形成をもたらす任意の化合物を含むものとする。

【0041】

用語「セラミック前駆体」は、セラミック材料の形成をもたらす任意の化合物を含むものとする。

【0042】

用語「実質的に無秩序化されている」は、X線粉末回折分析に基づく細孔の秩序性の欠如を意味する。具体的には、「実質的に無秩序化されている」は、X線回折パターンにおける少なくとも1 nmのd値（またはd間隔）に対応する回折角におけるピークの欠如により定義される。

【0043】

「表面改質剤」は、（一般に）ある種のクロマトグラフィー官能基をクロマトグラフィー固定相に付与する有機官能基を含む。多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、表面改質剤によりさらに置換または誘導体化されていてよい有機基およびシラノール基の両方を有する。

【0044】

用語「官能基」は、ある種のクロマトグラフィー官能基をクロマトグラフィー固定相に付与する有機官能基を含む。

【0045】

用語「脂肪族基」は、一般に1個から22個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖を特徴とする有機化合物を含む。脂肪族基は、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。複合構造において、鎖は分枝鎖または架橋性であってよい。アルキル基は、直鎖アルキル基および分枝鎖アルキル基を含む、1個または複数の炭素原子を有する飽和炭化水素を含む。このような炭化水素部分は、例えばハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルチオまたはニトロ基で1個または複数の炭素上で置換されていてよい。炭素数について特に記載のない限り、本明細書において使用される「低級脂肪族」は、1個から6個の炭素原子を有する上記定義の脂肪族基（例えば、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル）を意味する。このような低級脂肪族基、例えば低級アルキル基の代表例は、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、3-チオペンチルなどである。本明細書において使用されるとおり、用語「ニトロ」は、-NO₂を意味し；用語「ハロゲン」は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを示し；用語「チオール」は、SHを意味し；用語「ヒドロキシル」は、-OHを意味する。したがって、本明細書において使用される用語「アルキルアミノ」は、アミノ基が結合している上記定義のアルキル基を意味する。好適なアルキルアミノ基は、1個から約12個の炭素原子、好ましくは1個から約6個の炭素原子を有する基を含む。用語「アルキルチオ」は、スルフヒドリル基が結合している上記定義のアルキル基を意味する。好適なアルキルチオ基は、1個から約12個の炭素原子、好ましくは1個から約6個の炭素原子を有する基を含む。本明細書において使用される用語「アルキルカルボキシル」は、カルボキシル基が結合している上記定義のアルキル基を意味する。本明細書において使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子が結合している上記定義のアルキル基を意味する。代表的なアルコキシ基は、1個から約12個の炭素原子、好ましくは1個から約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、tert-ブトキシなどを含む。用語「アルケニル」および「アルキニル」は、少なくとも1個の二重または

10

20

30

40

50

三重結合をそれぞれ含有する、アルキルと類似の不飽和脂肪族基を意味する。好適なアルケニルおよびアルキニル基は、2個から約12個の炭素原子、好ましくは1個から約6個の炭素原子を有する基を含む。

【0046】

用語「脂環式基」は、3個以上の炭素原子の閉環構造体を含む。脂環式基は、飽和環式炭化水素であるシクロパラフィンまたはナフテン、2個以上の二重結合を有する不飽和であるシクロオレフィンおよび三重結合を有するシクロアセチレンを含む。これらは、芳香族基を含まない。シクロパラフィンの例は、シクロプロパン、シクロヘキサンおよびシクロペンタンを含む。シクロオレフィンの例は、シクロペンタジエンおよびシクロオクタトラエンを含む。脂環式基はまた、縮合環構造体および置換されている脂環式基、例えばアルキル置換されている脂環式基を含む。脂環式化合物の例において、このような置換基は、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、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などをさらに含んでよい。

【0047】

用語「複素環基」は、環中の1個または複数の原子が炭素以外の元素、例えば窒素、硫黄または酸素である閉環構造体を含む。複素環基は飽和または不飽和であってよく、ピロールおよびフランのような複素環基は芳香族特性を有してよい。これらは、縮合環構造体、例えばキノリンおよびイソキノリンを含む。複素環基の他の例は、ピリジンおよびプリンを含む。複素環基は、1個または複数の構成原子が例えばハロゲン、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、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換されていてもよい。好適なヘテロ芳香族基およびヘテロ脂環式基は、一般に、環当たり3員から約8員および1個または複数のN、OもしくはS原子を有する1個から3個の別個の環または縮合環を有し、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、ピペリジニル、モルホリノおよびピロリジニルである。

【0048】

用語「芳香族基」は、1個または複数の環を含有する不飽和環式炭化水素を含む。芳香族基は、0個から4個のヘテロ原子を含んでよい5員および6員の単環基、例えばベンゼン、ピロール、フラン、チオフエン、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、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。芳香環は、1個または複数の環位置が、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、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換されていてもよい。

【0049】

用語「アルキル」は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換されているシクロアルキル基およびシクロアルキル置換されているアルキル基を含む飽和脂肪族基を含む。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルは、30個以下の炭素原子をこの主鎖中に有する（例えば、直鎖の場合は $C_1 - C_{30}$ であり、または分枝鎖の場合は $C_3 - C_{30}$ である。）。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルは、20個以下の炭素原子をこの主鎖中に有し（例えば、直鎖の場合は $C_1 - C_{20}$ であり、または分枝鎖の場合は $C_3 - C_{20}$ である。）、より好ましくは18個以下の炭素原子を有する。同様に、特定のシクロアルキルは、4 - 10個の炭素原子をこれらの環構造中に有し、より好ましくは4 - 7個の炭素原子を環構造中に有する。用語「低級アルキル」は、1個から6個の炭素を鎖中に有するアルキル基および3個から6個の炭素を環構造中に有するシクロアルキルを意味する。

【0050】

さらに、本明細書および特許請求の範囲にわたり使用される用語「アルキル」（「低級

10

20

30

40

50

アルキル」を含む。)は、「非置換のアルキル」および「置換されているアルキル」の両方を含み、置換されているアルキルは、炭化水素主鎖の1個または複数の炭素上の水素が置換基で置き換えられているアルキル部分を意味する。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、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリア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、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む。)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む。)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナト、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、ヘテロシクリル、アラルキルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含んでよい。炭化水素鎖上で置換されている部分がこれ自体、必要に応じて置換されていてよいことは当業者に理解される。シクロアルキルは、例えば上述の置換基でさらに置換されていてよい。「アラルキル」部分は、アリアル、例えば、1個から3個の別個の環または縮合環および6個から約18個の炭素環原子を有するアリアルで置換されているアルキル、例えばフェニルメチル(ベンジル)である。

【0051】

用語「アリアル」は、0個から4個のヘテロ原子を含有してよい5員および6員の単環芳香族基、例えば非置換であるまたは置換されているベンゼン、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、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。アリアル基はまた、多環式縮合芳香族基、例えばナフチル、キノリルおよびインドリルなどを含む。芳香環は、1個または複数の環位置が、例えばアルキル基について上述したような置換基で置換されていてよい。好適なアリアル基は、非置換であるおよび置換されているフェニル基を含む。本明細書において使用される用語「アリアルオキシ」は、酸素原子が結合している上記定義のアリアル基を意味する。本明細書において使用される用語「アラルコキシ」は、酸素原子が結合している上記定義のアラルキル基を意味する。好適なアラルコキシ基は、1個から3個の別個の環または縮合環および6個から約18個の炭素環原子を有し、例えばO-ベン

【0052】

本明細書において使用される用語「アミノ」は、式-NR_aR_b[式中、R_aおよびR_bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリアルまたはヘテロシクリルであり、またはR_aおよびR_bは、これらが結合している窒素原子と一緒になって3個から8個の原子を環中に有する環式部分を形成する。]の非置換であるまたは置換されている部分を意味する。したがって、用語「アミノ」は、特に記載のない限り、環式アミノ部分、例えばピペリジニル基またはピロリジニル基を含む。「アミノ置換されているアミノ基」は、R_aおよびR_bの少なくとも一方がアミノ基でさらに置換されているアミノ基を意味する。

【0053】

多孔質無機/有機ハイブリッド粒子および材料

本発明は、クロマトグラフィー分離用の新規多孔質無機/有機ハイブリッド粒子およびクロマトグラフィー材料を提供する。本発明の多孔質ハイブリッド粒子は、低い無機物含有量および実質的に無秩序化されている細孔を特徴とする。実質的に無秩序化されている細孔を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、数多くのクロマトグラフィープロセス、最も顕著にはHPLCにとってより好適/有用になるクロマトグラフィー向上性細孔形状および好適なサイズの細孔直径(例えば、比較的大きい細孔直径)という利点を有する。

【0054】

したがって、第1の態様において、本発明は、ハイブリッド粒子の無機分が約0モル%

から約 25 モル% 以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

【0055】

第2の態様において、本発明は、ハイブリッド粒子の無機分が約 25 モル% から約 50 モル% 以下の範囲の量で存在し、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

【0056】

本発明のハイブリッド材料の無機分は、アルミナ、シリカ (SiO_2)、酸化チタン、酸化ジルコニウム、酸化セリウムまたはセラミック材料であってよい。無機分が SiO_2 である本発明のハイブリッド材料は、特に有利である。

10

【0057】

したがって、第3の態様において、本発明は、 SiO_2 を約 0 モル% から約 25 モル% 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。ある実施形態において、多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子は、クロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する。

【0058】

第4の態様において、本発明は、 SiO_2 を約 25 モル% から約 50 モル% 以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状 (CEPG) を有する多孔質無機 / 有機ハイブリッド粒子を提供する。

20

【0059】

本発明の上述の第1および第3の態様の種々の実施形態において、無機分 / SiO_2 の量は、約 0 モル% から約 1 モル% 以下；約 0 モル% から約 2 モル% 以下；約 0 モル% から約 3 モル% 以下；約 0 モル% から約 4 モル% 以下；約 0 モル% から約 5 モル% 以下；約 0 モル% から約 6 モル% 以下；約 0 モル% から約 7 モル% 以下；約 0 モル% から約 8 モル% 以下；約 0 モル% から約 9 モル% 以下；約 0 モル% から約 10 モル% 以下；約 0 モル% から約 11 モル% 以下；約 0 モル% から約 12 モル% 以下；約 0 モル% から約 13 モル% 以下；約 0 モル% から約 14 モル% 以下；約 0 モル% から約 15 モル% 以下；約 0 モル% から約 16 モル% 以下；約 0 モル% から約 17 モル% 以下；約 0 モル% から約 18 モル% 以下；約 0 モル% から約 19 モル% 以下；約 0 モル% から約 20 モル% 以下；約 0 モル% から約 21 モル% 以下；約 0 モル% から約 22 モル% 以下；約 0 モル% から約 23 モル% 以下；約 0 モル% から約 24 モル% 以下；および約 0 モル% から約 25 モル% 以下の範囲である。

30

【0060】

本発明の上述の第2および第4の態様の種々の実施形態において、無機分 / SiO_2 の量は、約 25 モル% から約 26 モル% 以下；約 25 モル% から約 27 モル% 以下；約 25 モル% から約 28 モル% 以下；約 25 モル% から約 29 モル% 以下；約 25 モル% から約 30 モル% 以下；約 25 モル% から約 31 モル% 以下；約 25 モル% から約 32 モル% 以下；約 25 モル% から約 33 モル% 以下；約 25 モル% から約 34 モル% 以下；約 25 モル% から約 35 モル% 以下；約 25 モル% から約 36 モル% 以下；約 25 モル% から約 37 モル% 以下；約 25 モル% から約 38 モル% 以下；約 25 モル% から約 39 モル% 以下；約 25 モル% から約 40 モル% 以下；約 25 モル% から約 41 モル% 以下；約 25 モル% から約 42 モル% 以下；約 25 モル% から約 43 モル% 以下；約 25 モル% から約 44 モル% 以下；約 25 モル% から約 45 モル% 以下；約 25 モル% から約 46 モル% 以下；約 25 モル% から約 47 モル% 以下；約 25 モル% から約 48 モル% 以下；約 25 モル% から約 49 モル% 以下；および約 25 モル% から約 50 モル% 以下の範囲である。

40

【0061】

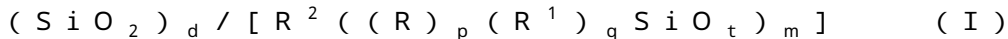
一実施形態において、有機物含有量は、約 10 % 炭素から約 40 % 炭素である。別の実施形態において、有機物含有量は、約 15 % 炭素から約 35 % 炭素である。さらに別の実施形態において、本発明は、有機物含有量が約 25 % 炭素から約 40 % 炭素である多孔質

50

無機／有機ハイブリッド粒子を提供する。さらなる実施形態において、有機物含有量は約 25 %炭素から約 35 %炭素である。

【0062】

一実施形態において、本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子は、式 I：



[式中、

RおよびR¹は、それぞれ独立して、C₁-C₁₈アルコキシ、C₁-C₁₈アルキル、C₁-C₁₈アルキル、C₂-C₁₈アルケニル、C₂-C₁₈アルキニル、C₃-C₁₈シクロアルキル、C₁-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₈アリール、C₅-C₁₈アリールオキシまたはC₁-C₁₈ヘテロアリールであり；

R²は、C₁-C₁₈アルキル、C₂-C₁₈アルケニル、C₂-C₁₈アルキニル、C₃-C₁₈シクロアルキル、C₁-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₈アリール、C₁-C₁₈ヘテロアリールであり；または不存在であり；各R²は、2個以上のケイ素原子に結合しており；

pおよびqは、それぞれ独立して、0.0から3.0であり、

tは、0.5、1.0または1.5であり；

dは、0から約0.9であり；

mは、1-20の整数であり；R、R¹およびR²は、場合によって置換されており；

ただし：(1) R²が不存在の場合、m=1であり、0<p+q<3の場合、

【0063】

【数1】

$$t = \frac{4-(p+q)}{2},$$

であり；

(2) R²が存在する場合、m=2-20であり、p+q<2の場合、

【0064】

【数2】

$$t = \frac{3-(p+q)}{2},$$

である。]を有する。

【0065】

ある実施形態において、R²は不存在であり、p+q=1の場合、t=1.5であり；またはp+q=2の場合、t=1である。他の実施形態において、R²は存在し、p=0であり、qは0または1であり、q=0の場合、t=1.5であり；またはq=1の場合、t=1である。

【0066】

ある実施形態において、R²は不存在である。他の実施形態において、R²は存在する。R²が存在する式Iの実施形態において、本発明は、式I (pが0であり、qが0であり、tが1.5であり、mが2であり、R²がC₁-C₁₈アルキル、C₂-C₁₈アルケニル、C₂-C₁₈アルキニル、C₃-C₁₈シクロアルキル、C₁-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₈アリールまたはC₁-C₁₈ヘテロアリールであり；各R²が2個以上のケイ素原子に結合している。)を有する多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を提供する。さらなる実施形態において、dは0である。別の実施形態において、dは0.11である。さらに別の実施形態において、dは0.33である。ある実施形態において、dは0.83である。

【0067】

R²が存在する式Iの他の実施形態において、本発明は、式I (dが0であり、qが0であり、R²がC₁-C₁₈アルキル、C₂-C₁₈アルケニル、C₂-C₁₈アルキニル、

ル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；各 R^2 が2個以上のケイ素原子に結合している。)の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。さらなる実施形態において、 p は0、1または2である。別のさらなる実施形態において、 t は1.0または1.5である。別の実施形態において、 m は1または2である。

【0068】

R^2 が存在する式Iのある特定の実施形態を、以下の表において説明する(生成物番号は、以下に説明する実施例に使用される番号を意味する。)

【0069】

【表1】

生成物	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

【0070】

別の実施形態において、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、式II:

$$(SiO_2)_d / [(R)_p (R^1)_q SiO_t] \quad (II)$$

[式中、

R および R^1 は、それぞれ独立して、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_5 - C_{18}$ アリールオキシまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；

d は、0から約0.9であり；

p および q は、それぞれ独立して、0.0から3.0であり、ただし $p + q = 1$ の場合、 $t = 1.5$ であり； $p + q = 2$ の場合、 $t = 1$ であり；または $p + q = 3$ の場合、 $t = 0.5$ である。]を有する。

【0071】

さらに別の実施形態において、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、式III:

$$(SiO_2)_d / [R^2 ((R^1)_r SiO_t)_m] \quad (III)$$

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリール、 $C_5 - C_{18}$ アリールオキシまた

10

20

30

40

50

は $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールであり；

R^2 は、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリーール、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールであり；または不存在であり；各 R^2 は、2 個以上のケイ素原子に結合しており；

d は、0 から約 0.9 であり；

r は、0、1 または 2 であり、ただし、 $r = 0$ の場合、 $t = 1.5$ であり； $r = 1$ の場合、 $t = 1$ であり；または $r = 2$ の場合、 $t = 0.5$ であり；

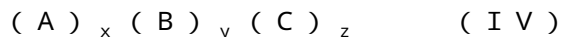
m は、1 - 20 の整数である。] を有する。

【0072】

種々の実施形態において、本発明は、 R が $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキルまたは $C_1 - C_{18}$ アルキルである式 I および II の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。種々の実施形態において、本発明は、 R^1 が $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキルまたは $C_1 - C_{18}$ アルキルである式 I、II および III の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。種々の実施形態において、本発明は、 R^2 が $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリーールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールである式 I および III の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【0073】

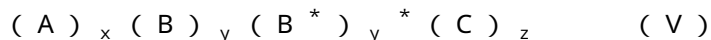
さらに別の実施形態において、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、式 IV :



[式中、繰り返し単位 A、B および C の順序は、ランダム、ブロックまたはランダムおよびブロックの組合せであってよく；A は、1 個または複数の繰り返し単位 A または B に有機結合を介して共有結合している有機繰り返し単位であり；B は、1 個または複数の繰り返し単位 B または C に無機シロキサン結合を介して結合しており、1 個または複数の繰り返し単位 A または B に有機結合を介してさらに結合してよいオルガノシロキサン繰り返し単位であり；C は、1 個または複数の繰り返し単位 B または C に無機結合を介して結合している無機繰り返し単位であり； x および y は正数であり、 z は非負数であり、 $z = 0$ の場合、 $0.002 \leq x/y \leq 210$ であり、 $z > 0$ の場合、 $0.0003 \leq y/z \leq 500$ であり、 $0.002 \leq x/(y+z) \leq 210$ である。] を有する。

【0074】

関連実施形態において、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、式 V :

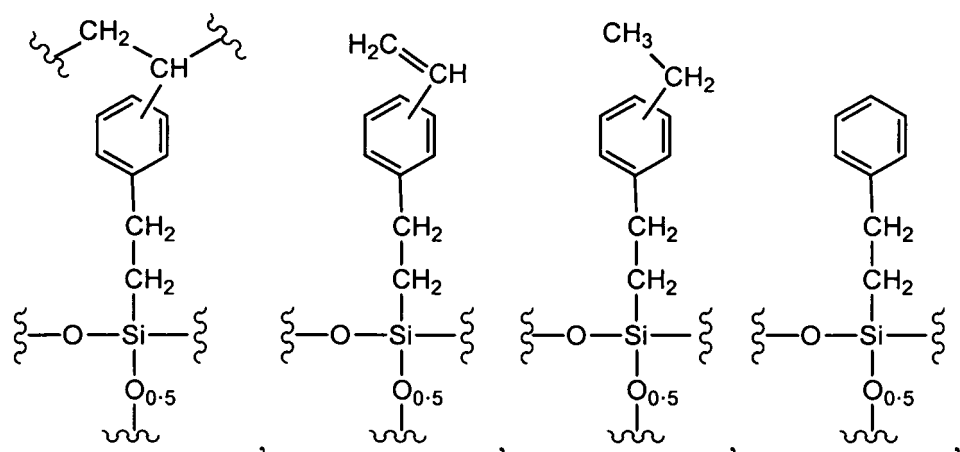


[式中、繰り返し単位 A、B、 B^* および C の順序は、ランダム、ブロックまたはランダムおよびブロックの組合せであってよく；A は、1 個または複数の繰り返し単位 A または B に有機結合を介して共有結合している有機繰り返し単位であり；B は、1 個または複数の繰り返し単位 B または B^* または C に無機シロキサン結合を介して結合しており、1 個または複数の繰り返し単位 A または B に有機結合を介してさらに結合してよいオルガノシロキサン繰り返し単位であり、 B^* は、1 個または複数の繰り返し単位 B または B^* または C に無機シロキサン結合を介して結合しているオルガノシロキサン繰り返し単位であり、 B^* は、反応性（すなわち、重合可能な）有機成分を有さず、重合後に脱保護されることができる保護官能基をさらに有してよいオルガノシロキサン繰り返し単位であり；C は、1 個または複数の繰り返し単位 B または B^* または C に無機結合を介して結合している無機繰り返し単位であり； x および y は正数であり、 z は非負数であり、 $z = 0$ の場合、 $0.002 \leq x/(y+y^*) \leq 210$ であり、 $z > 0$ の場合、 $0.0003 \leq (y+y^*)/z \leq 500$ であり、 $0.002 \leq x/(y+y^*+z) \leq 210$ である。] を有する。

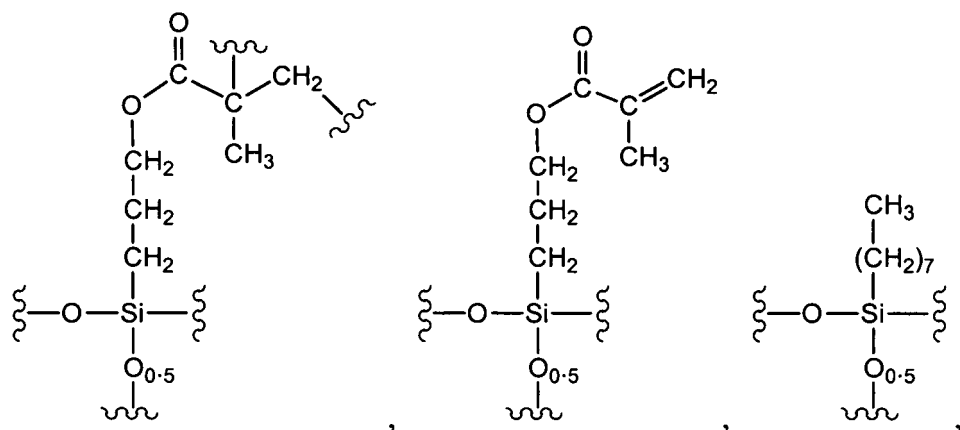
【0075】

【 0 0 8 0 】

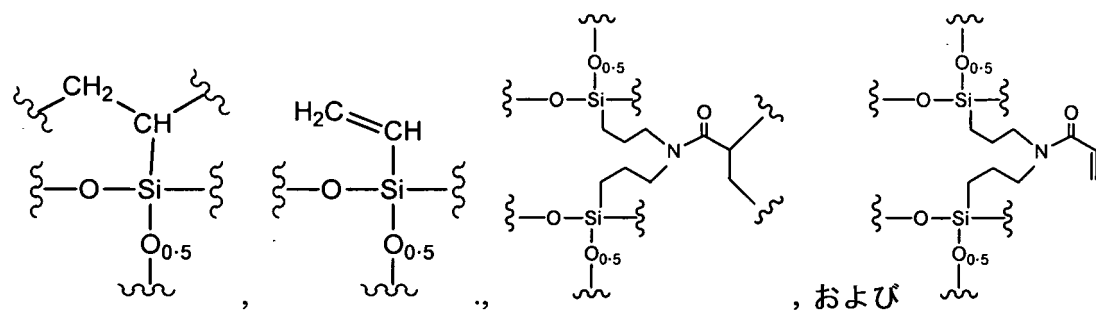
【 化 2 】



10



20



30

の 1 種であってもよい。

【 0 0 8 1 】

繰り返し単位 C は、 $-SiO_2-$ であってよく、アルコキシシラン、例えばテトラエトキシシラン (TEOS) またはテトラメトキシシラン (TMOS) から誘導されることが

40

【 0 0 8 2 】

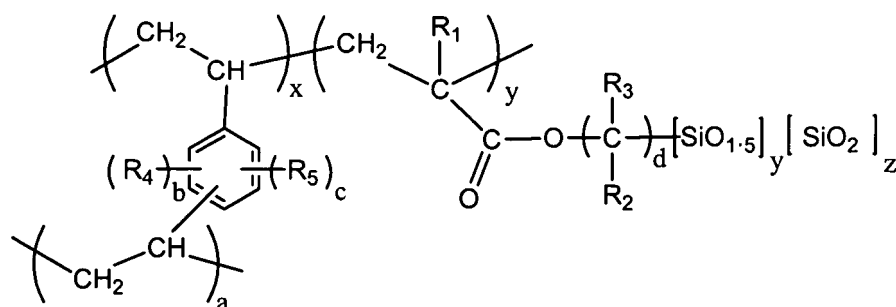
一実施形態において、A は、置換されているエチレン基であり、B は、オキシシリル置換されているアルキル基であり、C は、オキシシリル基、例えば以下のもの：

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

10

【化 4】



20

30

0 . 0 0 0 3 y / z 5 0 0 であり、 0 . 0 0 2 $x / (y + z)$ 2 1 0 である。

【 0 0 8 6 】

40

【 0 0 8 8 】

【 0 0 8 9 】

【 0 0 9 0 】

10

【 0 0 9 1 】

20

【 0 0 9 2 】

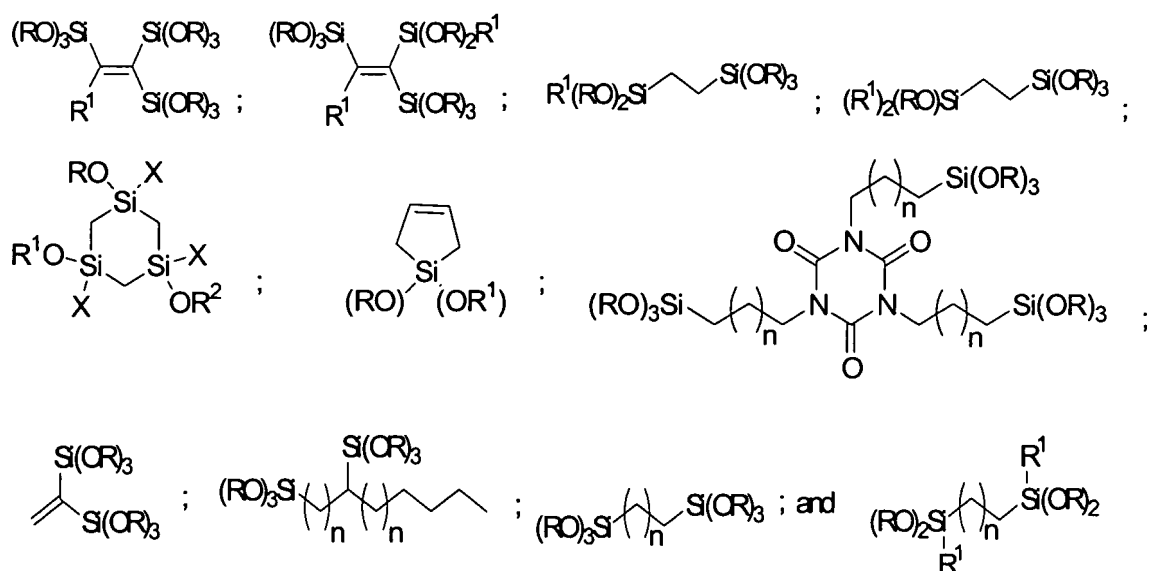
ある実施形態において、粒子は、約 1 から約 14 の pH において加水分解安定性である。一実施形態において、粒子は、約 10 から約 14 の pH において加水分解安定性である。別の実施形態において、粒子は、約 1 から約 5 の pH において加水分解安定性である。

【 0 0 9 3 】

一実施形態において、本発明は、粒子が、

【 0 0 9 4 】

【化 5】



30

[式中、 R 、 R^1 および R^2 は、上記定義のとおりであり； X は、 C_{1-18} アルコキシまたは C_{1-18} アルキルであり； n は、 $1-8$ である。] からなる群から選択される 1 種または複数のモノマーの加水分解縮合により形成されている本明細書に記載の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

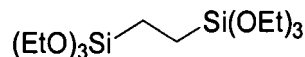
【 0 0 9 5 】

さらなる実施形態において、モノマーは、1,2-ビス(トリエトキシシリル)エタン

【 0 0 9 6 】

40

【化6】



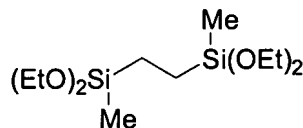
である。

【0097】

別のさらなる実施形態において、モノマーは、1,2-ビス(メチルジエトキシシリル)エタン:

【0098】

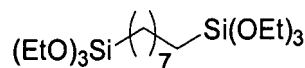
【化7】



または1,8-ビス(トリエトキシシリル)オクタン:

【0099】

【化8】



である。

【0100】

他の実施形態において、本発明は、粒子が、式 $Z_a(R')_b\text{Si}-R''$ [式中、 $Z = \text{Cl}$ 、 Br 、 I 、 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルコキシ、ジアルキルアミノまたはトリフルオロメタンスルホネートであり; a および b は、それぞれ、0 から 3 の整数であり、ただし、 $a + b = 3$ であり; R' は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 直鎖、環式または分枝鎖アルキル基であり、 R'' は、官能基である。] を有する表面改質剤により表面改質されている本明細書に記載の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【0101】

別の実施形態において、粒子は、ポリマーによるコーティングにより表面改質されている。

【0102】

ある実施形態において、 R' は、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、ヘキシルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。他の実施形態において、 R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シアノ、アミノ、ジオール、ニトロ、エステル、カチオンまたはアニオン交換基、内包極性官能基を含有するアルキルまたはアリール基およびキラル部分からなる群から選択される。

【0103】

一実施形態において、 R'' は $\text{C}_1 - \text{C}_{30}$ アルキル基である。さらなる実施形態において、 R'' はキラル部分を含む。別のさらなる実施形態において、 R'' は $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキル基である。

【0104】

ある実施形態において、表面改質剤は、オクチルトリクロロシラン、オクタデシルトリクロロシラン、オクチルジメチルクロロシランおよびオクタデシルジメチルクロロシランからなる群から選択される。好ましくは、表面改質剤は、オクチルトリクロロシランおよび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。

【0105】

別の実施形態において、粒子は、有機基およびシラノール基改質の組合せにより表面改質されている。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 6 】

さらに別の実施形態において、粒子は、有機基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。さらなる実施形態において、有機基はキラル部分を含む。

【 0 1 0 7 】

さらに別の実施形態において、粒子は、シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。

【 0 1 0 8 】

他の実施形態において、粒子は、粒子の有機基および改質試薬の間の有機共有結合の形成を介して表面改質されている。

10

【 0 1 0 9 】

さらに他の実施形態において、粒子は、有機基改質、シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。

【 0 1 1 0 】

別の実施形態において、粒子は、シラノール基改質により表面改質されている。

【 0 1 1 1 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機／有機ハイブリッド材料を提供する。一実施形態において、材料の粒子は球状である。

【 0 1 1 2 】

20

別の態様において、本発明は、クロマトグラフィー向上性細孔形状を有する多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含み、材料が本明細書に記載の粒子の組合せを有する多孔質無機／有機ハイブリッド材料を提供する。

【 0 1 1 3 】

ある実施形態において、本発明は、材料がモノリスである多孔質無機／有機ハイブリッド材料を提供する。

【 0 1 1 4 】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機／有機ハイブリッド材料を提供する。一実施形態において、多孔質無機／有機ハイブリッド材料は、クロマトグラフィー向上性細孔形状を有する多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む。別の実施形態において、材料は、本明細書に記載の本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子の組合せを含む。本発明の多孔質無機／有機ハイブリッド材料は、モノリスを含む。

30

【 0 1 1 5 】

分離装置およびキット

別の態様は、本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子および多孔質無機／有機ハイブリッド材料を含む固定相を有する種々の分離装置を提供する。分離装置は、例えばクロマトグラフィーカラム、薄層プレート、濾過膜、試料クリーンアップ装置およびマイクロタイタープレートを含む。

【 0 1 1 6 】

40

多孔質無機／有機ハイブリッド粒子および多孔質無機／有機ハイブリッド材料は、これらの改善された安定性のため、これらの装置に改善された寿命を付与する。したがって、特定の態様において、本発明は、

a) 充填材料受容用の円筒形内部を有するカラムおよび

b) 本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子および多孔質無機／有機ハイブリッド材料を含む充填クロマトグラフィーベッドを含む、改善された寿命を有するクロマトグラフィーカラムを提供する。

【 0 1 1 7 】

本発明はまた、本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子または本明細書に記載の多孔質無機／有機ハイブリッド粒子を含む多孔質無機／有機ハイブリッド材料およ

50

び使用説明書を含むキットを提供する。一実施形態において、説明書は、分離装置、例えばクロマトグラフィーカラム、薄層プレート、濾過膜、試料クリーンアップ装置およびマイクロタイタープレートによる使用のためのものである。

【0118】

本発明の粒子の合成

本発明はまた、本明細書に記載の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。特に、本発明は、無機分を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法および無機分を約25モル%から約50モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状(CEPG)を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

10

【0119】

方法は、

a) オルガノアルコキシシランおよびテトラアルコキシシランからなる群から選択される1種または複数のモノマーを、オルガノアルコキシシラン、テトラアルコキシシラン、金属酸化物前駆体およびセラミック前駆体からなる群から選択される1種または複数のモノマーと加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階；

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階；および

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階を含む。

20

【0120】

無機分を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を調製する上述の方法の実施形態において、1種または複数のモノマーの加水分解縮合は、テトラアルコキシシランを除く。

【0121】

一実施形態において、金属酸化物前駆体は、酸化物、水酸化物、エトキシド、メトキシド、プロポキシド、イソプロポキシド、ブトキシド、sec-ブトキシド、tert-ブトキシド、イソ-ブトキシド、フェノキシド、エチルヘキシルオキシド、2-メチル-2-ブトキシド、ノニルオキシド、イソオクチルオキシド、グリコレート、カルボキシレート、アセテート、オキシレート、ニトレート、塩化物およびチタン、ジルコニウム、セリウムまたはアルミニウムのこれらの混合物からなる群から選択される。好ましくは、金属酸化物前駆体は、メチルチタントリイソプロポキシド、メチルチタントリフェノキシド、チタンアリルアセトアセテートトリイソプロポキシド、チタンメタクリレートトリイソプロポキシド、チタンメタクリルオキシエチルアセトアセテートトリイソプロポキシド、ペンタメチルシクロペンタジエニルチタントリメトキシド、ペンタメチルシクロペンタジエニルチタントリクロリド、ジルコニウムメタクリルオキシエチルアセトアセテートトリ-n-プロポキシド、塩化セリウム、酢酸セリウムおよびシュウ酸セリウムである。

30

【0122】

別の態様において、本発明は、SiO₂を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法およびSiO₂を約25モル%から約50モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状(CEPG)を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

40

【0123】

方法は、

a) オルガノアルコキシシランおよびテトラアルコキシシランからなる群から選択される1種または複数のモノマーを加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階；

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階；および

50

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階

を含み;これにより本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する。

【0124】

ある実施形態において、本発明は、1種または複数のモノマーがテトラアルコキシランを除く、 SiO_2 を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている粒子を製造する方法を提供する。

【0125】

一実施形態において、本発明は、

a) オルガノアルコキシランおよびテトラアルコキシランからなる群から選択される1種または複数のモノマーを加水分解縮合させてポリオルガノアルコキシシロキサンを生成する段階;

b) ポリオルガノアルコキシシロキサンをさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階;および

c) 得られた粒子を水熱処理に供する段階

を含み;これにより本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する、 SiO_2 を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

【0126】

ある実施形態において、縮合段階は、ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性エマルジョンを塩基により処理して球状粒子を形成することを含む。

【0127】

別の実施形態において、本発明は、球状多孔質粒子を酸により処理することをさらに含む、上述の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

【0128】

さらに別の実施形態において、本発明は、ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性エマルジョンを1種または複数の追加の塩基のアリコートにより処理して球状粒子を形成することをさらに含む、上述の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、球状多孔質粒子を酸により処理することをさらに含む方法を提供する。

【0129】

ある実施形態において、本発明は、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状(CEPG)を有する方法を提供する。

【0130】

一実施形態において、上述の方法は、上述の式I、IIまたはIIを有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する。

【0131】

ある実施形態において、本発明は、ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性懸濁液を調製し、塩基触媒の存在下でゲル化して多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造することをさらに含む方法を提供する。

【0132】

方法のある実施形態において、段階a)または段階b)は、酸により触媒され、または塩基により触媒される。一実施形態において、段階a)は、酸により触媒される。別の実施形態において、段階b)は、塩基により触媒される。さらなる実施形態において、塩基により触媒される反応は、水中油型乳化反応である。

【0133】

したがって、有利な実施形態において、段階b)は、ポリオルガノアルコキシシロキサンの水性エマルジョンを塩基により処理することをさらに含む。さらなる有利な実施形態において、塩基による処理の後、段階b)により製造された粒子を酸により処理する。有利な代替的实施形態において、段階b)においてポリオルガノアルコキシシロキサンの水性エマルジョンを塩基により処理した後、1種または複数の追加の塩基のアリコートによ

10

20

30

40

50

り処理し、次いで得られた粒子を酸により処理する。

【0134】

本発明の方法による使用にとって好適な酸は、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸およびリン酸を含む。本発明の方法による使用にとって好適な塩基は、アルキルアミン、水酸化アンモニウム、Ⅰ族およびⅡ族金属の水酸化物塩、Ⅰ族金属の炭酸塩および炭酸水素塩ならびにⅠ族およびⅡ族金属のアルコキシド塩を含む。アルキルアミンは、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどを含む。トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンは、特定のアルキルアミンである。

【0135】

ある実施形態において、段階a)およびb)は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロヘキサノール、ヘキサフルオロイソプロパノール、シクロヘキサン、石油エーテル、ジエチルエーテル、ジアルキルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの組合せからなる群から選択される溶媒中で実施される。

【0136】

別の態様において、本発明は、

(a) アルケニル官能化オルガノシランをテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；

(b) 段階(a)の生成物を有機オレフィンモノマーと共重合させる段階；および

(c) 段階(b)の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階を含む、式ⅠⅤまたは式Ⅴの多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

【0137】

さらに別の態様において、本発明は、

(a) 有機オレフィンモノマーをアルケニル官能化オルガノシランと共重合させる段階；および

(b) 段階(a)の生成物を非光学活性の細孔形成剤の存在下でテトラアルコキシシランと加水分解縮合させる段階；および

(c) 段階(b)の生成物をさらに縮合させて球状多孔質粒子を形成する段階を含む、上述の式ⅠⅤまたは式Ⅴの多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を調製する方法を提供する。

【0138】

ある実施形態において、共重合段階は、フリーラジカルにより開始され、加水分解縮合段階は、酸または塩基により触媒される。

【0139】

一実施形態において、本発明は、得られた粒子を水熱処理に供することをさらに含む上述の方法を提供する。

【0140】

ある実施形態において、段階b)または段階c)において製造された球状多孔質粒子は分粒され、段階b)または段階c)において製造された球状多孔質粒子の粒子サイズ分布と区別される粒子サイズ分布を生じる。

【0141】

他の実施形態において、球状粒子は、非結晶質またはアモルファス分子秩序性を有する。さらなる実施形態において、球状粒子は、非周期的な細孔構造を有する。

【0142】

ある実施形態において、本発明は、粒子が約 $40 \text{ m}^2/\text{g}$ から約 $1100 \text{ m}^2/\text{g}$ の表面積を有する本発明の粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、粒子

10

20

30

40

50

は、約 $80 \text{ m}^2 / \text{g}$ から約 $500 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積を有する。別のさらなる実施形態において、粒子は、約 $800 \text{ m}^2 / \text{g}$ から約 $1100 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積を有する。

【0143】

一実施形態において、本発明は、粒子が約 $0.2 \text{ cm}^3 / \text{g}$ から約 $1.5 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のマイクロ細孔体積を有する本発明の粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、粒子は、約 $0.6 \text{ cm}^3 / \text{g}$ から約 $1.3 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のマイクロ細孔体積を有する。

【0144】

別の実施形態において、本発明は、粒子が約 $110 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する本発明の粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、粒子は、約 $105 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する。別の実施形態において、粒子は、約 $80 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する。さらなる実施形態において、粒子は、約 $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満のマイクロ細孔表面積を有する。

10

【0145】

別の実施形態において、本発明は、粒子が約 20 から約 500 の平均細孔直径を有する本発明の粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、粒子は、約 30 から約 180 の平均細孔直径を有する。

【0146】

ある例において、粒子は、約 60 から約 200 の平均細孔直径を有する。好ましくは、粒子は、約 80 から約 140 の平均細孔直径を有する。

20

【0147】

他の例において、粒子は、約 $0.1 \mu\text{m}$ から約 $300 \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $0.1 \mu\text{m}$ から約 $30 \mu\text{m}$ の平均サイズを有する。

【0148】

別の実施形態において、本発明は、粒子が約 1 から約 14 の pH において加水分解安定性である本発明の粒子を製造する方法を提供する。ある例において、粒子は、約 10 から約 14 の pH において加水分解安定性である。他の例において、粒子は、約 1 から約 5 の pH において加水分解安定性である。

【0149】

一実施形態において、本発明は、有機物含有量が約 25% 炭素から約 40% 炭素である本発明の粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、有機物含有量は、約 25% 炭素から約 35% 炭素である。

30

【0150】

ある例において、本発明は、 R が $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキルまたは $C_1 - C_{18}$ アルキルである本発明の粒子を製造する方法を提供する。

【0151】

別の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{18}$ アルキルまたは $C_1 - C_{18}$ アルキルである。

【0152】

他の実施形態において、 R^2 は、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールである。

40

【0153】

一実施形態において、本発明は、式 I (p が 0 であり、 q が 0 であり、 t が 1.5 であり、 m が 2 であり、 R^2 が $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{18}$ アルキニル、 $C_3 - C_{18}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{18}$ アリールまたは $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールであり；各 R^2 が 2 個以上のケイ素原子に結合している。) を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、 d は 0 である。別のさらなる実施形態において、 d は 0.11 である。さらに別のさらなる実施形態において、 d は 0.33 である。さらに

50

別のさらなる実施形態において、dは0.83である。

【0154】

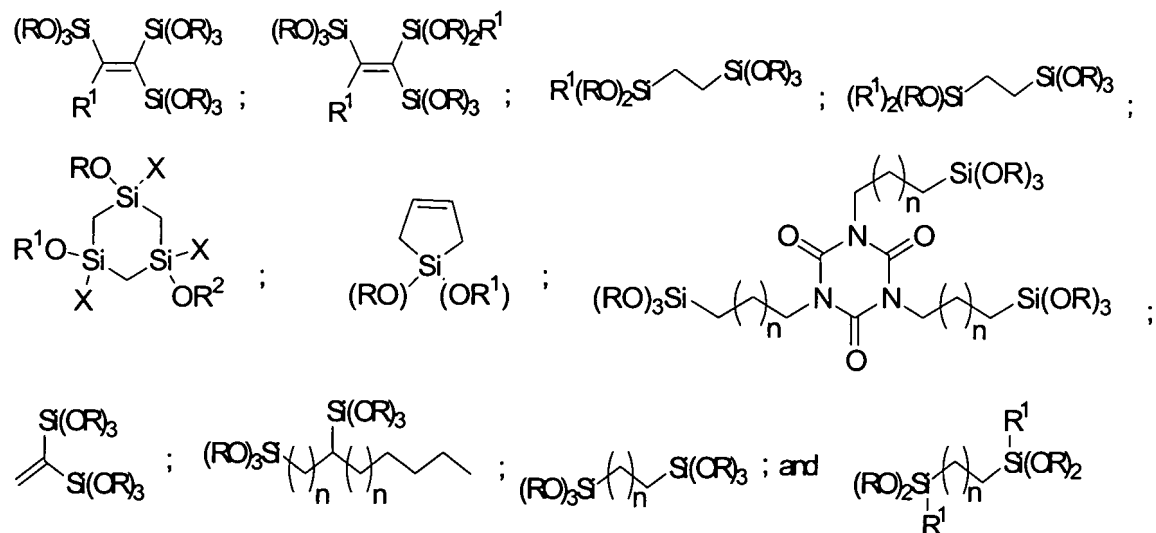
別の実施形態において、本発明は、式I (dが0であり、qが0であり、R²がC₁-C₁₈アルキル、C₂-C₁₈アルケニル、C₂-C₁₈アルキニル、C₃-C₁₈シクロアルキル、C₁-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₈アリールまたはC₁-C₁₈ヘテロアリールであり；各R²が2個以上のケイ素原子に結合している。)を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。さらなる実施形態において、pは、0、1または2である。別の実施形態において、tは、1.0または1.5である。別の実施形態において、mは、1または2である。

【0155】

一実施形態において、本発明は、1種または複数のモノマーが、

【0156】

【化9】



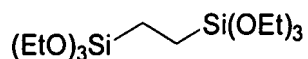
[式中、R、R¹およびR²は、上記定義のとおりであり；Xは、C₁-C₁₈アルコキシまたはC₁-C₁₈アルキルであり；nは、1-8である。]からなる群から選択される、本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を製造する方法を提供する。

【0157】

ある実施形態において、モノマーは、1,2-ビス(トリエトキシシリル)エタン：

【0158】

【化10】



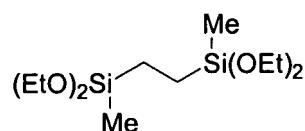
である。

【0159】

他の実施形態において、モノマーは、1,2-ビス(メチルジエトキシシリル)エタン：

【0160】

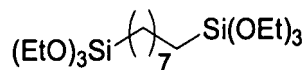
【化11】



または1,8-ビス(トリエトキシシリル)オクタン：

【0161】

【化 12】



である。

【0162】

段階b)から得られた未処理粒子は、有利には、分粒され、段階b)から得られた未処理球状多孔質粒子の粒子サイズ分布と区別される粒子サイズ分布を生じる。任意数の十分公知の分粒技術が使用されてよい。このような分粒技術は、例えばW. Gerhartzら(編者)Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 第5版、B2巻: Unit Operations I、VCH Verlagsgesellschaft mbH、(Weinheim、Fed. Rep. Germ. 1988)に記載されている。粒子は、有利には、約0.5 μmから約300 μm、より有利には約1 μmから約20 μmの直径範囲に分粒される。

【0163】

本発明の多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、上述の方法により調製されることができる。式IVおよびVの多孔質無機/有機ハイブリッド粒子の合成についてのさらなる詳細は、例えば国際特許出願公開2004/041398号A2パンフレットに見出されることができる。上述の式I - IIIの多孔質無機/有機ハイブリッド粒子の合成のある実施形態を、以下にさらに記載する。

【0164】

ハイブリッド粒子の多孔質球状粒子は、特定の実施形態において、4段階プロセスにより調製されることができる。第1の段階において、オルガノアルコキシシランは、これ自体または1種もしくは複数のオルガノアルコキシシランと、または0 - 49モル%の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、酸触媒の存在下で同時加水分解することにより予備重合されてポリオルガノアルコキシシロキサン(POS)が形成されることができる。このアプローチに使用されることができるオルガノアルコキシシランの一覧は、(限定されるものではないが); ビス(トリエトキシシリル)エタン; ビス(トリエトキシシリル)オクタン; ビス(メチルジエトキシシリル)エタン; ビス(トリエトキシシリル)エテン; ビス(トリメトキシシリルエチル)ベンゼン; エチルトリエトキシシラン; ジエチルジエトキシシラン; メルカプトプロピルトリエトキシシラン; メチルトリエトキシシラン; ビニルトリエトキシシラン; ヘキシルトリエトキシシラン; クロロプロピルトリエトキシシラン; フェニルエチルトリメトキシシラン; オクタデシルトリメトキシシラン; オクチルトリメトキシシラン; 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルトリメトキシシラン; および3 - シアノブチルトリエトキシシランを含む。プロト脱シリル化、脱保護または分解により反応することが示されている反応性オルガノアルコキシシランの使用も、多孔性をハイブリッド粒子に導入するにあたり有用であり得る。プロト脱シリル化、脱保護または分解して多孔性をハイブリッド粒子に導入することができるオルガノアルコキシシランの一覧は、(限定されるものではないが); フェニルトリエトキシシラン; メタクリルオキシプロピルトリメトキシシラン; アセチルオキシエチルトリメトキシシラン、クロロエチルトリエトキシシランおよびフルオロトリエトキシシランを含む。

【0165】

第2の段階において、POSは、界面活性剤または界面活性剤の組合せの存在下で水性媒体中に懸濁され、ハイブリッド粒子の多孔質球状粒子にゲル化される。ゲル化プロセスは、塩基触媒の単一添加もしくは塩基触媒の複数添加、塩基および酸触媒の組合せまたは塩基触媒に続く酸触媒の複数添加を使用して制御されることができる。

【0166】

第3の段階において、ハイブリッド粒子の細孔構造は、水熱処理により改質され、特定の目的自体に使用されることができ、または以下のとおりさらに加工されることができ

る中間ハイブリッド生成物が製造される。上述のプロセスの3つの段階により、粒子の球状性、形態、細孔体積および細孔サイズを、従来技術に記載されているよりも極めて良好に制御することができ、こうしてクロマトグラフィー向上性細孔形状が提供される。

【0167】

本発明の一実施形態において、ハイブリッド粒子の表面有機基は、後続の工程において粒子の有機基および改質試薬の間の有機共有結合の形成を介して誘導体化または改質されることができる。代替的に、ハイブリッド粒子の表面シラノール基は、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また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りシロキサン官能基に誘導体化または改質される。代替的に、ハイブリッド粒子の表面有機基および表面シラノール基は、両方とも誘導体化または改質される。次いで、こうして調製された材料の表面は、ゲル化の間に内包される有機基、例えばアルキルおよび（1つまたは複数の）誘導体化プロセスの間に添加される有機基により被覆される。有機基全体による表面被覆範囲は、慣用のシリカベース充填材料より大きく、したがってハイブリッド粒子における残留シラノール基の表面濃度は小さい。LC用の固定相として使用される得られた材料は、シリカベース充填材料より、塩基性分析物について優れたピーク形およびアルカリ性移動相に対して良好な安定性を示す。

【0168】

予備重合段階が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有量は変動されてよく、例えば、テトラアルコキシシラン1モル当たり約0.03モルから約1.0モル、より好ましくは約0.2モルから約0.5モルで変動されてよい。加水分解に使用される水の量は変動されてよく、例えば、シラン1モル当たり1.10モルから1.35モルで変動されてよい。シラン、水およびエタノールの混合物は、均一溶液の形態で攪拌され、アルゴン流下で加熱還流される。これが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のに十分な時間にわたり還流された後、溶媒および副生物、主としてエタノールは、反応混合物から除去される。次いで、残留物は、高温、例えば45 から85 の範囲内で不活性ガス、例えば窒素、アルゴンなどの雰囲気下で所定時間、例えば0.5時間から48時間加熱される。残留物は、95 から120 で、例えば大気圧または減圧下で、例えば 10^{-2} - 10^{-3} torrで1時間から3時間さらに加熱されてあらゆる揮発種が除去される。

【0169】

第2の段階において、POSは、水およびアルコール、例えばエタノールまたはブタノールを含有する溶液中で55 で攪拌により微細ビーズに懸濁される。溶液中のアルコールの体積パーセントは、10%から20%で変動される。界面活性剤、例えばTriton（登録商標）X-100、Triton（登録商標）X-165、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、ドセシル硫酸アンモニアまたはドセシル硫酸TRISは、懸濁剤として懸濁液中に添加される。界面活性剤は、POSビーズおよび水相の間の疎水性/親水性界面に配向してPOSビーズを安定化させることができると考えられる。界面活性剤はまた、これらの親水性基を介して、ゲル化工程の間にPOSビーズの表面上の水および塩基触媒の濃度を向上させ、表面から中心へのPOSビーズのゲル化を誘導すると考えられる。POSビーズの表面構造を調節するために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りPOSビーズの形が安定化され、不規則形、例えば「シェル型」および不均一な形態を有する粒子の形成が最小化または抑制される。

【0170】

POSを単独で懸濁させることに代えて、POSおよび細孔形成剤を含有する溶液を水相中で懸濁させることも可能である。水相中で不溶性の細孔形成剤は、ゲル化段階の間にPOSビーズ中に残留し、細孔形成剤として機能する。細孔形成剤は、例えばトルエンおよびメシチレンを含む。POS/トルエン溶液中のトルエンの相対量を制御することにより、最終ハイブリッド粒子の細孔体積はより正確に制御されることができる。これにより

、大きい細孔体積、例えば $0.25 - 1.5 \text{ cm}^3 / \text{g}$ の細孔体積を有するハイブリッド粒子の調製が可能になる。

【0171】

ゲル化段階は、塩基性触媒、例えば水酸化アンモニウムを P O S 懸濁液中に添加することにより開始される。次いで、反応混合物は攪拌されて反応が完了される。水酸化アンモニウムおよび水酸化ナトリウムが特定される。粒子は単離され、水により洗浄される。縮合は、粒子を水性酸懸濁液中で還流下で 1 - 4 日間再分散させることにより促進されることができる。塩酸の使用が特定される。こうして調製された未処理ハイブリッド粒子は濾過され、アンモニウムイオンを含有しない水およびメタノールにより洗浄され、次いで乾燥される。

10

【0172】

一実施態様においては、調製時のハイブリッド材料の細孔構造は、水熱処理により改質され、水熱処理は、窒素 (N_2) 吸着分析により確認されるとおり、細孔直径だけでなく細孔の開口部も大きくする。水熱処理は、調製時のハイブリッド材料および塩基の水中溶液を含有するスラリーを調製し、スラリーをオートクレーブ中で高温、例えば 100 から 200 で 10 時間から 30 時間加熱することにより実施される。アルキルアミン、例えばトリメチルアミン (T E A) もしくはトリス (ヒドロキシメチル) メチルアミンの使用または水酸化ナトリウムの使用が有利である。こうして処理されたハイブリッド材料は、冷却され、濾過され、水およびメタノールにより洗浄され、次いで減圧下で 80 で 16 時間乾燥される。

20

【0173】

ある実施形態において、水熱処理に続き、粒子の表面は種々の薬剤により改質される。このような「表面改質剤」は、(一般に)あるクロマトグラフィー官能基をクロマトグラフィー固定相に付与する有機官能基を含む。多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、表面改質剤によりさらに置換または誘導体化されていてよい有機基およびシラノール基の両方を有する。

【0174】

水熱処理されたハイブリッド粒子の表面は有機基を含有し、有機基は、粒子の有機基に対して反応性の試薬との反応により誘導体化されることができる。例えば、粒子上のビニル基は、種々のオレフィン反応性試薬、例えば、臭素 (Br_2)、水素 (H_2)、フリーラジカル、伝播性ポリマーラジカル中心およびジエンなどと反応されることができる。別の例においては、粒子上のヒドロキシル基は、種々のアルコール反応性試薬、例えば、イソシアネート、カルボン酸、カルボン酸塩化物および後述の反応性オルガノシランと反応されることができる。このタイプの反応は、文献において十分公知である (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 を参照のこと。)。

30

【0175】

さらに、水熱処理されたハイブリッド粒子の表面はシラノール基をも含有し、シラノール基は、反応性オルガノシランとの反応により誘導体化されることができる。ハイブリッド粒子の表面誘導体化は、標準的な方法により、例えば、有機溶媒中で還流条件下で、オクタデシルトリクロロシランまた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り実施される。この反応のために、一般に有機溶媒、例えばトルエンが使用される。有機塩基、例えばピリジンまたはイミダゾールは、反応を触媒するために反応混合物に添加される。次いで、この反応の生成物は、水、トルエンおよびアセトンにより洗浄され、減圧下で 80 から 100 で 16 時間乾燥される。得られたハイブリッド粒子は、上述と同様の手順を使用することにより短鎖シラン、例えばトリメチルクロロシランとさらに反応されて残留シラノール基がエンドキャッピングされることができる。

40

【0176】

50

本明細書に開示されているような表面改質剤は、例えば誘導体化またはコーティングおよび後続の架橋により塩基材料に結合され、表面改質剤の化学的特性を塩基材料に付与する。一実施形態において、ハイブリッド粒子の有機基は反応して表面改質剤と有機共有結合を形成する。改質剤は、限定されるものではないが、求核反応、求電子反応、環化付加反応、フリーラジカル反応、カルベン反応、ニトレン反応およびカルボカチオン反応を含む有機およびポリマー化学において十分公知の多数の機序を介して粒子の有機基への有機共有結合を形成することができる。有機共有結合は、限定されるものではないが、水素、ホウ素、炭素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄およびハロゲンを含む有機化学の一般的な元素間の共有結合の形成を含むと定義される。さらに、炭素 - ケイ素および炭素 - 酸素 - ケイ素結合は有機共有結合と定義される一方、ケイ素 - 酸素 - ケイ素結合は有機共有結合と定義されない。

10

【0177】

表面改質剤は、よりクロマトグラフィーに有用な材料を生じさせるために使用されることができる。例えば、適切な表面改質を介し、イオン交換を含有するハイブリッドが調製されることができる。さらに、塩化イミダゾリウムを含有するこのような一実施形態において、イオン交換塩化イミダゾリウム基は、例えば炭酸塩溶液により洗浄することにより炭酸イミダゾリウムにイオン交換されることができる。末端カルボン酸またはスルホン酸基を有するハイブリッドは、NaOHによる滴定により交換されてこれらの酸のナトリウム塩を生じさせることができる。これらの酸は、セリウム前駆体溶液と交換されてセリウムアダクトを生じさせることもできる（米国特許第7,256,049号B2明細書を参照のこと）。特定の実施形態において、セリウム前駆体は、酢酸セリウム、塩化セリウムまたはシュウ酸セリウムの水中飽和溶液である。特定の実施形態において、セリウム含有ハイブリッドまたはセリウム前駆体によりイオン交換された材料は、リン脂質の除去および/または分離に有用であり、したがって、このような材料は、本明細書に記載のあらゆる分離装置または用途においてこの目的に特に有用である。

20

【0178】

用語「官能基」は、ある種のクロマトグラフィー官能基をクロマトグラフィー固定相に付与する有機官能基、例えばオクタデシル(C_{18})またはフェニルを含む。このような官能基は、塩基材料中に直接取り込まれ、または例えば誘導体化もしくはコーティングおよび後続の架橋を介して塩基材料に結合し、表面改質剤の化学的特性を塩基材料に付与する、例えば本明細書に開示されているような表面改質剤中に存在する。

30

【0179】

ある実施形態において、シラノール基は表面改質される。他の実施形態において、有機基は表面改質される。さらに他の実施形態において、ハイブリッド粒子の有機基およびシラノール基は、両方とも表面改質または誘導体化される。別の実施形態において、粒子はポリマーによるコーティングにより表面改質される。ある実施形態において、ポリマーによるコーティングによる表面改質は、シラノール基改質、有機基改質またはシラノールおよび有機基改質の両方と同時に使用される。

【0180】

より一般に、ハイブリッド粒子の表面は、式 $Z_a(R')_bSi-R''$ [式中、 $Z = Cl, Br, I, C_1 - C_5$ アルコキシ、ジアルキルアミノ、例えばジメチルアミノまたはトリフルオロメタンスルホネートであり； a および b は、それぞれ 0 から 3 の整数であり、ただし、 $a + b = 3$ であり； R' は、 $C_1 - C_6$ 直鎖、環式または分枝鎖アルキル基であり、 R'' は、官能基である。] の化合物を含む表面改質剤による処理により改質されることができる。ある例において、このような粒子は、ポリマーによるコーティングにより表面改質されている。

40

【0181】

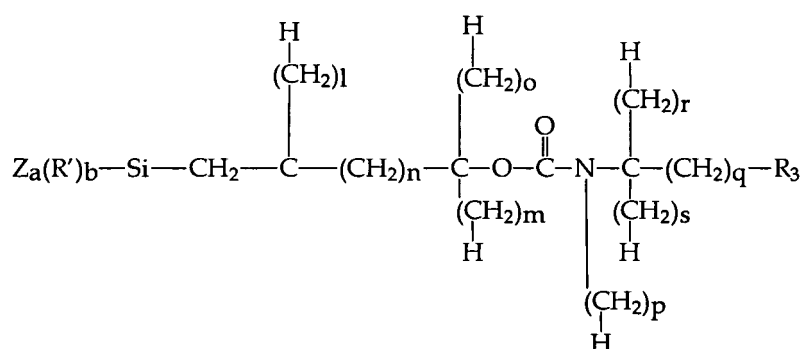
R' は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルまたはシクロヘキシルを含み；好ましくは、 R' はメチルである。

50

官能基 R " は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シアノ、アミノ、ジオール、ニトロ、エステル、カチオンまたはアニオン交換基、内包極性官能基を含有するアルキルもしくはアリール基またはキラル部分を含んでよい。好適な R " 官能基の例は、キラル部分、C₁ - C₂₀、例えばオクチル (C₈)、オクタデシル (C₁₈) およびトリアコンチル (C₃₀) を含む C₁ - C₃₀ アルキル；アルカリール、例えば C₁ - C₄ - 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；ならびに内包極性官能基、例えば米国特許第 5, 374, 755 号明細書に開示されているようなカルバメート官能基を有するアルキルまたはアリール基およびキラル部分を含む。このような基は、一般式

10

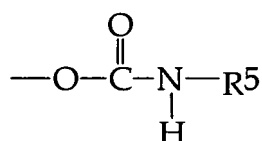
【化 1 3】



20

【 0 1 8 4 】

【化 1 4】



30

[式中、R⁵ は、例えばシアノアルキル、t - ブチル、ブチル、オクチル、ドデシル、テトラデシル、オクタデシルまたはベンジルであってよい。] を有する。有利には、R⁵ は、オクチル、ドデシルまたはオクタデシルである。

ある用途、例えばキラル分離において、キラル部分を官能基として含めることは、特に有利である。

40

ポリマーコーティングは文献において公知であり、一般に、担体へのポリマー層の化学結合を伴わない表面上に物理吸着されたモノマーの重合または重縮合（タイプⅠ）により、担体へのポリマー層の化学結合を伴う表面上に物理吸着されたモノマーの重合または重縮合（タイプⅡ）により、物理吸着されたプレポリマーの担体への固定化（タイプⅢ）により、および予備合成されたポリマーの担体表面上への化学吸着（タイプⅣ）により提供されることができる（例えば、Hansonら、J. Chromat. A 656（1993）369-380頁を参照のこと（当該文献は参照により本明細書中に組み込まれる。）。）。上述のとおり、ポリマーによるハイブリッド材料のコーティングは、本発明に記載の種々の表面改質と同時に使用されてよい。

50

したがって、ある実施形態において、表面改質剤は、オクチルトリクロロシラン、オクタデシルトリクロロシラン、オクチルジメチルクロロシランおよびオクタデシルジメチルクロロシランからなる群から選択される。さらなる実施形態において、表面改質剤は、オクチルトリクロロシランおよび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。

【0188】

別の実施形態において、粒子は、有機基およびシラノール基改質の組合せにより表面改質されている。

【0189】

他の実施形態において、粒子は、有機基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。

10

【0190】

他の実施形態において、粒子は、シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。

【0191】

別の実施形態において、粒子は、粒子の有機基および改質試薬の間の有機共有結合の形成を介して表面改質されている。

【0192】

ある実施形態において、粒子は、有機基改質、シラノール基改質およびポリマーによるコーティングの組合せにより表面改質されている。

20

【0193】

一実施形態において、粒子は、シラノール基改質により表面改質されている。

【0194】

別の実施形態において、本発明は、多孔質無機/有機ハイブリッド粒子が、例えば加水分解縮合の間に細孔形成剤をさらに含むことにより改質される方法を提供する。さらなる実施形態において、細孔形成剤は、シクロヘキサノール、トルエン、メシチレン、2-エチルヘキサン酸、ジブチルフタレート、1-メチル-2-ピロリジノン、1-ドデカノールおよびTriton X-45からなる群から選択される。ある実施形態において、細孔形成剤はトルエンまたはメシチレンである。

【0195】

30

一実施形態において、本発明は、段階b)から得られた多孔質無機/有機ハイブリッド粒子が、例えば加水分解縮合の間に界面活性剤または安定剤を含めることによりさらに改質される方法を提供する。ある実施形態において、界面活性剤は、Triton X-45、Triton X100、Triton X305、TLS、Pluronic F-87、Pluronic P-105、Pluronic P-123、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ドセシル硫酸アンモニア、ドセシル硫酸TRISまたはTriton X-165である。ある実施形態において、界面活性剤は、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ドセシル硫酸アンモニアまたはドセシル硫酸TRISである。

【0196】

多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、分離科学、例えばクロマトグラフィーカラム用充填材料(このようなカラムは、アルカリ移動相に対する改善された安定性および塩基性分析物についての減少したピークテーリングを有することができ、または実質的な分解を伴うことなく高pHカラムクリーニングもしくは発熱物質除去(depyrogenation)プロトコールに供されることができる。)、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、固相有機合成担体およびクロマトグラフィー向上性細孔形状を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を含む固定相を有する類似物における広範な種々の最終使用を有する。固定相は、個々の装置の要件に応じて、充填、コーティング、含浸などにより導入されることができる。特に有利な実施態様において、クロマトグラフィー装置は、HPLCに一般に使用されるような充填クロマトグラフィーカラムである。

40

50

【 0 1 9 7 】

本発明はまた、本明細書に記載の方法により製造された、 SiO_2 を約0モル%から約25モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されている多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【 0 1 9 8 】

本発明はまた、本明細書に記載の方法により製造された、 SiO_2 を約25モル%から約50モル%以下の範囲の量で含み、粒子の細孔が実質的に無秩序化されており、粒子がクロマトグラフィー向上性細孔形状(CEPG)を有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【 0 1 9 9 】

ある実施形態において、本明細書に記載の方法により製造された多孔質無機/有機ハイブリッド粒子は、クロマトグラフィー向上性細孔形状(CEPG)を有する。

【 0 2 0 0 】

ある実施形態において、本発明は、本明細書に記載の方法により製造された、式I、II、IVまたはVを有する多孔質無機/有機ハイブリッド粒子を提供する。

【 0 2 0 1 】

上述の式I - IIIの多孔質無機/有機ハイブリッド粒子の合成のある実施形態を、以下の実施例においてさらに説明する。

【 0 2 0 2 】

(実施例)

本発明を、多孔質無機/有機ハイブリッド粒子の調製およびこれらの使用を記載する以下の限定されない実施例によりさらに説明することができる。

【 0 2 0 3 】

材料

すべての試薬は、特に記載のない限り、受領時のまま使用した。当業者は、以下の供給品および供給者の均等物が存在することを認識し、したがって、以下に列記された供給者に限定されると解釈されるべきではない。

【 0 2 0 4 】

特性決定

当業者は、以下の機器および供給者の等価物が存在することを認識し、それ自体は以下に列記された機器に限定されると解釈されるべきではない。

【 0 2 0 5 】

%C値は、燃焼分析(CE-440 Elemental Analyzer; Exeter Analytical Inc., North Chelmsford, MA)により、またはCoulometric Carbon Analyzer(モジュールCM5300、CM5014、UIC Inc., Joliet, IL)により測定した。臭素および塩素含有量は、フラスコ燃焼に続くイオンクロマトグラフィー(Atlantic Microlab, Norcross, GA)により決定した。ジルコニウム含有量は、ICP-AE(IRIS Advantage, Thermo Electron Corporation, Madison, WI)を使用して決定した。これらの材料の比表面積(SSA)、比細孔体積(SPV)および平均細孔直径(APD)は、多点 N_2 吸着法(Micromeritics ASAP2400; Micromeritics Instruments Inc., Norcross, GA)を使用して測定した。SSAは、BET法を使用して算出し、SPVは、 $P/P_0 > 0.98$ について決定した一点値であり、APDは、BJH法を使用して等温線の脱着脚部(desorption leg)から算出した。マイクロ細孔表面積(MSA)は、比表面積(SSA)から<34の細孔についての累積吸着細孔直径データを引いたものとして決定した。骨格密度は、Micromeritics AccuPyc 1330 Helium Pycnometer(V2.04N, Norcross, GA)を使用して測定した。粒子サイズは、Beckman Coulter Multisizer 3分析器(30 μm

10

20

30

40

50

アパーチャー、70,000カウント;Miami,FL)を使用して測定した。粒径(dp)は、体積基準粒子サイズ分布の50%累積径として測定した。分布の幅は、90%累積体積径を10%累積体積径で割ったものとして測定した(90/10比と記載)。粘度は、これらの材料について、Brookfieldデジタル粘度計Model DV-II(Middleboro,MA)を使用して決定した。pH測定は、Oakton pH100 Series meter(Cole-Palmer,Vernon Hills,Illinois)により行い、Orion(Thermo Electron,Beverly,MA)pH緩衝化スタンダードを使用直前に周囲温度で使用して校正した。滴定は、Metrohm 716 DMS Titrino 自動滴定装置(Metrohm,Hersau,Switzerland)を使用して実施した。そして、10
1グラム当たりのミリ当量(mequiv/g)として報告する。多核(^{13}C 、 ^{29}Si)CP-MAS NMRスペクトルは、Bruker Instruments Avance-300スペクトル分光器(7mm二重広帯域プローブ)を使用して得た。スピン速度は、一般に、5.0-6.5kHzであり、待ち時間は5秒であり、交差分極接触時間は6m秒であった。報告された ^{13}C および ^{29}Si CP-MAS NMRスペクトルシフトは、外部スタンダードのアダマンタン(^{13}C CP-MAS NMR、38.55)およびヘキサメチルシクロトリシロキサン(^{29}Si CP-MAS NMR、-9.62)を使用してテトラメチルシランと比べて記録した。種々のケイ素環境の総数は、DMFitソフトウェアを使用するスペクトルデコンボリューション[Massiot,D.;Fayon,F.;Capron,M.;King,I.;Le Calve,S.;Alonso,B.;Durand,J.-O.;Bujoli,B.;Gan,Z.;Hoatson,G.Magn.Reson.Chem.2002,40,70-76頁]により評価した。20

【0206】

X線粉末回折(XRPD)分析(H&M Analytical Services, Inc.Allentown,NJ)は、小角および広角XRPD条件下で、PhillipsモデルPW1800もしくはPW3020またはSiemensモデルD5000/回折測定器をBregg-Brentanoパラフォーカシング(parafocusing)形状で使用し、長い微細な焦点管からの40KV/30mAのCu放射線を使用して収集した。30

【0207】

小角XRPD測定を、0.05°の刻み幅および1刻み当たり600秒のカウント時間で0.5°から6°の角度範囲にわたり作動した。角度発散を減少させ、バックグラウンドを減少させるため、狭いスリットを使用した(発散スリット=0.05mm、抗散乱スリット=0.1mm、検出器スリット=0.05mm)。これらの条件下で、機器の角度発散は、約0.05°である。2つのタイプのスキャンを作動させた。第1のものは、ゼロバックグラウンドホルダー上に置かれ、メタノールスラリーの使用により約50μmの薄層に薄化された試験試料からなるものであった。この方法は、低角作業に望まれる極めて平滑な表面を生成するという追加の利点を有する。第2のタイプの試験は、少量のベヘン酸銀(Kodakにより製造され、Powder Diffraction,10,91-95頁(1995)に記載されている $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Ag}$)と混合された試験試料からなるものであった。ベヘン酸銀は、一連の回折線を1.513°という低い角度で生成するこの極めて大きい格子パラメータにより理想的な低角スタンダードである。ベヘン酸銀を使用して内部校正を実施するため、内部スタンダードを含有するパターンを、ベヘン酸銀ピークがこれらの校正位置に来るように最初に変更した。これを行ってから、次いで未スパイクの試料を、両パターンに共通のスタンダードパターンの特徴に一致するように補正した。スタンダードからの最強ピークと試験材料からの最強ピークとが重なったので、内部校正のこの間接的方法を使用すべきであった。この間接的方法は慣用の内部スタンダード法ほど正確ではないが、正確性は依然として十分良好であると考えられ、約0.02°の誤差が予期され、この誤差は未補正パターンよりも約10倍良好である。すべて 50

のパターンは、市販のプログラムJade v6.5 (Materials Data Inc., Livermore, CAにより製造)の使用により分析した。各パターンは、内部スタンダードの使用により系統誤差について補正した。次いで、バックグラウンドを放物線フィッティング関数によりフィットさせ、除いた。K₁ピークおよびK₂ピークの区別不可能なこれらの低角では、K₂ピークはK₁ピークと非常に近接しているので、K₂ピークアーティファクトを除去する理由は存在しなかった。バックグラウンドを除去してから、次いでピーク位置をセントロイドフィッティング関数により決定した。次いで、これらの位置を、個々のピークを分割Pearson VII関数にフィットさせる最小二乗法を用いてリファインした。広角XRPD測定は、粗いスリットサイズおよび0.05°の刻み幅およびサンプル当たり24時間のカウント時間を使用して10°から60°の角度範囲にわたり実施した。これらの実験条件下で、最小検出レベルは、約0.5%と推定される。

10

【実施例1】**【0208】****ポリオルガノシロキサン**の合成

1種または複数のオルガノアルコキシシラン(すべてGelest Inc., Morrisville, PAまたはUnited Chemical Technologies, INC., Bristol, PAから入手)を、エタノール(無水物、J.T. Baker, Phillipsburgh, NJ)および0.1N塩酸(Aldrich, Milwaukee, WI)とフラスコ中で混合した。得られた溶液を攪拌し、アルゴンまたは窒素雰囲気中で16時間還流した。アルコールをフラスコから蒸留により大気圧下で除去した。残留アルコールおよび揮発種を、アルゴンまたは窒素の清掃流中で95から120℃で1から2時間加熱することにより除去した。得られたポリオルガノアルコキシシロキサンは、澄明な粘稠性液体であった。生成物ポリオルガノアルコキシシロキサン(POS)を作製するために使用されるオルガノアルコキシシランについて化学式を、表1に列記する。これらの生成物を調製するために使用される出発材料についての詳細な量を、表2に列記する。

20

【0209】

【表 2】

表 1

生成物	オルガノアルコキシシランA	オルガノアルコキシシランまたは アルコキシシランB	オルガノアルコキシシランC
	化学式	化学式	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	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	—
1l	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$
1m	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	—
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	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	—

10

20

30

40

表 1 (続き)

生成物	オルガノアルコキシシランA	オルガノアルコキシシランまたは アルコキシシランB	オルガノアルコキシシランC
	化学式	化学式	化学式
1r	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$	$\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$	—
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 3】

表 2

生成物	オルガノシランA	オルガノシランまたは アルコキシシランB	オルガノシランC	0.1N HCl	エタノール	%C	粘度
	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)		(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
1h	398.9	73.6	0	39.2	217.7	37.4	62
1i	483.5	24.3	0	42.7	217.7	36.7	55
1j	483.5	26.0	0	42.7	217.7	36.0	52
1k	483.5	28.1	0	42.7	217.7	38.1	62
1l	483.5	14.1	16.4	38.5	212.3	36.9	83
1m	506.6	26.8	0	44.7	217.7	36.7	140
1n	483.5	32.8	0	42.7	217.7	35.5	81

10

20

30

40

表2 (続き)

生成物	オルガノシランA	オルガノシランまたは アルコキシシランB	オルガノシランC	0.1N HCl	エタノール	%C	粘度
	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)		(cP)
1o	483.5	30.9	0	42.7	178.5	39.8	72
1p	506.7	26.8	0	43.7	178.5	39.8	83
1q	483.5	32.0	0	42.7	178.5	39.5	61
1r	369.1	22.6	0	29.9	166.2	37.5	71
1s	506.6	13.0	0	43.7	217.7	37.5	103
1t	436.3	21.7	0	38.5	187.5	36.0	101
1u	483.5	33.5	0	31.0	178.5	37.0	63
1v	290.1	142.0	0	37.9	217.7	35.3	65
1w	398.9	78.1	0	41.0	217.7	36.9	50
1x	478.7	31.3	0	43.2	217.7	35.6	290

【実施例2】

【0211】

一定の塩基：POS比を有する多孔質ハイブリッド未処理粒子の合成

10

20

30

40

50

Triton (登録商標) X-100 (X100、Dow Chemical、Midland、MI)、脱イオン水およびエタノール (EtOH; 無水物、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ) またはtert-ブチルアルコール (BuOH; J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ) の水性混合物を、55 で 0.5 時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例 1 からの 1a を以下の試薬: トルエン (Tol; HPLC グレード、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)、メシチレン (Mes; Aldrich、Milwaukee、WI) の 1 種と 0.5 時間混合することにより調製した: 急速に攪拌しながら、油相溶液を EtOH / 水 / X100 混合物中に添加し、ロータ/ステータミキサー (Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY) を使用して水相中で乳化した。次いで、30% 水酸化アンモニウム (NH_4OH ; J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ) をエマルジョン中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し、55 で 16 時間攪拌した。得られた懸濁液中で形成された粒子を、遠心分離 (Thermo E XD、4 x 1 L ボトル型遠心分離機、Milfold、MA) により単離し、粒子を水中に 2 回再懸濁することにより洗浄してから遠心分離した。次いで、粒子を 1.3 M の HCl 溶液 (8.4 - 9.0 mL / g) 中に分散させ、2 - 3 日間還流した。反応 2a、2b、2c、2d は、3 日間の酸還流を使用し、残りのすべての反応は、2 日間の酸還流を使用した。得られた粒子を、0.5 μm 濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (HPLC グレード、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ) により連続的に洗浄した。次いで、粒子を 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表 3 に列記する。これらの材料の %C 値、比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV) および平均細孔直径 (APD) を、表 3 に列記する。

【0212】

この実験設定は、一定の塩基: POS 重量比 (B: POS と記載、0.7) を使用し、種々の異なる重量比の細孔形成剤: POS (P: POS 比と記載) および共溶媒: POS (C: POS 比と記載) を調査し、それぞれ 0.2 - 0.5 および 0.6 - 1.2 であった。低い P: POS 比 (反応 2a、0.2) の使用は、高い P: POS 比 (反応 2f、0.5; $\text{SPV} = 1.08 \text{ cm}^3 / \text{g}$) を使用する反応より低い SPV ($0.56 \text{ cm}^3 / \text{g}$) を導く。B: POS、P: POS および C: POS 比を一定に保持することにより、反応をスケールアップすることができ (反応 2h)、小さいスケール (反応 2a) について実施された反応と同様の SPV 特質をもたらした。種々の共溶媒 (反応 2e) および細孔形成剤 (反応 2i、2j) を使用して未処理粒子を調製することもできた。

【0213】

【表 4】

表 3

生成物	POS 1a (g)	細孔 形成剤 (P)	P (g)	水 (g)	共溶媒 (C)	C (g)	X100 (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS 重量比	P:POS 重量比	C:POS 重量比	%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

【実施例 3】

10

20

30

40

50

【0214】

混合された界面活性剤組成物および一定の細孔形成剤：POS重量比を有する多孔質ハイブリッド未処理粒子の合成

Triton (登録商標) X-100 (X100、Dow Chemical、Midland、MI)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ または Sigma Chemical Co.、St. Louis、MO)、脱イオン水およびエタノール (EtOH、無水物、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) の水性混合物を、55 で 0.5 時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例 1 からの 1a をメシチレン (Mes; Aldrich、Milwaukee、WI) と 0.5 時間混合することにより調製した。急速に攪拌しながら、油相溶液を EtOH / 水 / X100 / SDS 混合物中に添加し、ロータ/ステータミキサー (Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY) を使用して水相中で乳化した。次いで、30% 水酸化アンモニウム (NH₄OH; J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) をエマルジョン中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し、55 で 16 時間攪拌した。得られた懸濁液中で形成された粒子を、遠心分離 (Thermo E XD、4 × 1 L ボトル型遠心分離機、Milfold、MA) により単離し、粒子を水中で 2 回再懸濁することにより洗浄してから遠心分離した。次いで、粒子を 1.3 M の HCl 溶液 (8.4 - 9.0 mL / g) 中に分散させ、2 - 4 日間還流した。反応 3c および 3d は、4 日間の酸還流を使用し、反応 3a、3e および 3f は、3 日間の酸還流を使用し、残りのすべての反応は、2 日間の酸還流を使用した。反応 3j および 3k は、単一の反応フラスコ中に含有されるエマルジョンを有しており、酸還流は、2 個の別個の反応フラスコ中で実施した。得られた粒子を、0.5 μm 濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (HPLC グレード、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) により連続的に洗浄した。次いで、粒子を 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表 4 に列記する。これらの材料の比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD) および %C を、表 4 に列記する。

【0215】

この実験の設定は、一定の細孔形成剤：POS重量比 (P：POS と記載、0.4) を使用し、種々の異なる重量比の塩基：POS (B：POS 比と記載) および共溶媒：POS (C：POS 比と記載) を調査し、それぞれ 0.9 - 3.4 および 0.0 - 2.6 であった。この実験設定からの 4 種の反応は、十分に形成された粒子状生成物を生成することができず；反応 3l は SDS 添加を使用せず；反応 3m は共溶媒としての EtOH を使用せず；反応 3n および 3o は、両方とも高い B：POS 比 (3.4) および界面活性剤濃度を使用し、反応 3n は SDS の使用を組み込むことはなかった。したがって、共界面活性剤としての SDS、共溶媒としてのエタノールおよび適正な B：POS 比の使用が、球状粒子状生成物の形成に有利であることがこれらの実験から結論付けられた。

【0216】

【表 5】

表 4

生成物	POS 1a (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS 重量比	P:POS 重量比	C:POS 重量比	%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	—	—	—	—

【実施例 4】

【0 2 1 7】

10

20

30

40

50

2 段階塩基添加された多孔質未処理ハイブリッド粒子の合成

Triton (登録商標) X-100 (X100、Dow Chemical、Midland、MI)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ または Sigma Chemical Co.、St. Louis、MO)、脱イオン水およびエタノール (EtOH、無水物、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) の水性混合物を、65 で 0.5 時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例 1 からの 1a をメシチレン (Mes; Aldrich、Milwaukee、WI) と 0.5 時間混合することにより調製した。急速に攪拌しながら、油相溶液を EtOH / 水 / X100 / SDS 混合物中に添加し、ロータ/ステータミキサー (Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY) を使用して水相中で乳化した。次いで、一部の 30% 水酸化アンモニウム (NH_4OH ; J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) をエマルジョン中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し、65 で 16 時間攪拌した。後半分の 30% 水酸化アンモニウムを添加し、反応物を 65 でさらに 24 時間混合した。得られた懸濁液中で形成された粒子を、遠心分離 (Thermo E XD、4 x 1 L ボトル型遠心分離機、Milfold、MA) により単離し、粒子を水中で 2 回再懸濁することにより洗浄してから遠心分離した (反応 4 a、4 b、4 c について実施)。代替的に、粒子を 0.5 μm 濾過紙上で単離し、水により 2 回洗浄した。次いで、粒子を 1.3 M の HCl 溶液 (8.4 - 9.0 mL / g) 中に分散させ、1.5 - 4 日間還流した。反応 4 j は、4 日間の酸還流を使用し、反応 4 a、4 b、4 d、4 f、4 o は、3 日間の酸還流を使用し、反応 4 p は、1.5 日間の酸還流を使用し、残りのすべての反応は、2 日間の酸還流を使用した。得られた粒子を 0.5 μm 濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (HPLC グレード、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) により連続的に洗浄した。次いで、粒子を 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表 5 に列記する。これらの材料の比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD) および % C を、表 5 に列記する。

【0218】

この実験設定は、変動される細孔形成剤: POS 重量比 (P: POS と記載)、2 日間の塩基: POS 総重量比 (B: POS 比と記載) および共溶媒: POS 重量比 (C: POS 比と記載) を使用し、それぞれ 0 - 0.8、0.8 - 1.8 および 0.3 - 1.3 であった。生成物 4 q - 4 s を形成した反応は、粒子形態および細孔特性に対して界面活性剤および細孔形成剤を使用することの重要性を決定することを目的とした。生成物 4 q は、界面活性剤 (X100 および SDS) を使用したが細孔形成剤を使用していない反応から得られた。生成物 4 r は、界面活性剤を使用しないがメシチレンを細孔形成剤として使用した反応から生じた。生成物 4 s は、界面活性剤を使用せず、細孔形成剤を使用していない反応から得られた。4 q の粒子形態は球状であり、他の反応生成物と同様である一方、界面活性剤を使用していない 2 種の反応 (4 r および 4 s) は、非球状生成物 (SEM により決定) をもたらした。細孔形成剤を使用した反応から得られた生成物 4 r は、細孔形成剤を使用していない反応から生じた生成物 4 q および 4 s の SPV (それぞれ 0.26 cm^3 / g および 0.29 cm^3 / g) よりも高い SPV (0.51 cm^3 / g) を有した。界面活性剤の使用は高度に球状の生成物の形成に有利であり、細孔形成剤の使用はこれらの材料の SPV に影響を及ぼすことが結論付けられた。

【0219】

細孔形成剤の影響をさらに調査するため、生成物 4 a、4 c、4 d、4 e、4 j および 4 q を比較した。これらの反応は、同様の反応条件を使用して実施したが、ただし P: POS 比を変えた。SPV が増大し、P: POS 比が増大する線形傾向 ($R^2 = 0.9578$) が決定された。最大 P: POS 比を有する反応 (反応 4 c、0.8) は、最大 SPV (0.84 cm^3 / g) を有した。最小 P: POS 比を有する反応 (反応 4 q、0) は、最小 SPV (0.26 cm^3 / g) を有した。これらの反応の生成物は、生成物 4 g につ

いてのSEM(図1)により示されるとおり、高度に球状であった。

【0220】

【表6】

表5

生成物	POS 1a (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B:POS 重量比	P:POS 重量比	C:POS 重量比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
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

10

20

30

40

50

表 5 (続き)

生成物	POS 1a (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g) (mL)	NH ₄ OH (B) 比	B:POS 重量比	P:POS 重量比	C:POS 重量比	%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

【実施例 5】

【0221】

多孔質ハイブリッド粒子の水熱加工

10

20

30

40

50

実施例 2、3 および 4 において調製された生成物の球状形態および S P V は、H P L C において使用される多くの高品質の市販の充填材料と比較可能であるが、これらの生成物のほとんどの A P D は、ほとんどの市販の充填材料よりも低く、高められたマイクロ細孔表面積 (M S A) を有する材料であることを示す。H P L C にとってより有用な範囲内で M S A を減少させ、A P D を増大させるため、この実施例は、これらの材料のための水熱処理の使用の開発を説明する。

【 0 2 2 2 】

実施例 2、3 および 4 の多孔質粒子を、水酸化ナトリウム (N a O H ; A l d r i c h 、 M i l w a u k e e 、 W I) またはトリエチルアミン (T E A ; A l d r i c h 、 M i l w a u k e e 、 W I) と、1 種または複数の以下のもの ; 水およびメタノール (M e O H ; H P L C グレード、J . T . B a k e r 、 P h i l l i p s b u r g h 、 N J) からなる溶液中で混合し、懸濁液を生じさせた。次いで、得られた懸濁液をステンレス鋼製オートクレーブに移し、1 2 0 - 1 5 5 に 2 0 - 4 1 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 0 . 5 μ m 濾過紙上で単離し、水およびメタノール (H P L C グレード、J . T . B a k e r 、 P h i l l i p s b u r g h 、 N J) を使用して繰り返し洗浄し、次いで 8 0 で真空下で 1 6 時間乾燥させた。詳細な水熱条件を、表 6 に列記する (粒子 1 グラム当たりの塩基溶液の m L 、最初の塩基溶液の濃度および p H 、反応温度、反応維持時間) 。これらの材料の比表面積 (S S A) 、比細孔体積 (S P V) 、平均細孔直径 (A P D) 、マイクロ細孔表面積 (M S A) および % C を、表 6 に列記する。

【 0 2 2 3 】

この実験設定により、種々の反応条件を使用してこれらの材料の細孔特質を変えることができることが示された。すべての生成物は、前駆体材料と比べて S S A が顕著に減少し、A P D が増大し、粒子形態 (S E M により決定) の重大な損失は有さなかった。水熱処理の使用は、これらの材料の A P D の増大および M S A の減少に功を奏したことが結論付けられた。これらの生成物の A P D は、市販の H P L C 充填材料と比較可能な範囲内であった。これらの材料の粒子形態および M S A は、クロマトグラフィー向上性細孔形状を示す材料の範囲内であった。

【 0 2 2 4 】

生成物 5 f および 5 k ならびに 5 d および 5 g を比較することにより、反応温度の重要性を理解することができる。生成物 5 f および 5 k は、同様の反応条件および同一の供給材料 (4 g) を使用したが、反応温度が異なる反応から得られた。高温反応 (1 5 0) を使用した生成物 5 k は、低温反応 (5 f 、 1 3 0) と比べて S S A が低下し、A P D が増大した生成物をもたらした。類似の比較において、生成物 5 d および 5 g は、同様の反応条件および同一の供給材料 (3 j) を使用したが、反応温度が異なる反応から得られた。高温反応 (5 g 、 1 4 0) は、低温反応 (5 d 、 1 2 0) と比べて S S A が低下し、A P D が増大した生成物をもたらした。

【 0 2 2 5 】

【表 7】

表 6

生成物	前駆体	溶媒量 (mL/g)	MeOH 体積%	塩基	濃度 (モル濃度)	pH	時間 (時間)	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

【実施例 6】

【0226】

10

20

30

40

50

制御された細孔秩序化メソ多孔質粒子の比較例

抽出界面活性剤、式 $\text{O}_{1.5}\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5}$ の多孔質ハイブリッド粒子を、Inagaki (米国特許第 6,248,686 号明細書、試料 39) により報告された手順に従って調製した。この反応において、0.432 g のヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド (1.35 mmol、Fluka、Aldrich、Milwaukee、WI)、30 g の水および 1.5 g の 6 N の NaOH (Aldrich、Milwaukee、WI) 溶液を、100 mL ビーカー中で、電磁攪拌を使用して 2 分間混合した。次いで、2.03 g の 1,2-ビス(トリメトキシシリル)エタン (Gelest、Morrisville、PA) を添加し、反応物を周囲温度で 3 時間激しく攪拌した。次いで、混合を 14 時間停止し、次いで 12.5 時間再開した。次いで、混合を 14 時間停止し、次いで 6.9 時間再開した。生成物を濾過紙上で単離し、300 mL の水により 2 回洗浄してから空気乾燥させた。次いで、この空気乾燥させた生成物 1 g を 150 mL のエタノール (J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) および 3.8 g の濃縮 HCl (J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) に丸底フラスコ中で添加した。次いで、混合物を電磁攪拌を使用して混合し、50 に 6 時間加熱した。生成物 6a を濾過紙上で単離し、150 mL のエタノールにより 2 回洗浄してから一晩空気乾燥させた。この反応を、追加の比較目的のために 10 倍増大スケールで繰り返した (生成物 6b)。これらの材料の比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD) および %C を、表 7 に提供する。

【0227】

図 2 に示されるとおり、この反応の生成物は、不規則型材料であり、実施例 2、3 および 4 において調製された材料の比較可能な球状形態を有さない (図 1 に示される生成物 4g と比較)。充填高効率、機械的に安定なカラムにおける球状粒子の重要性は、HPLC の分野において十分公知である。この実施例に記載された生成物は低い APD (< 30) を有し、この APD はほとんどの HPLC 市販充填材料より低く、高められたマイクロ細孔表面積 (MSA) を有する材料であることを示す。

【実施例 7】

【0228】

制御された細孔秩序化メソ多孔質粒子の比較例

抽出界面活性剤、式 $(\text{O}_{1.5}\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5})_{0.2}(\text{SiO}_2)_0.8$ の多孔質ハイブリッド粒子を、Inagaki (米国特許第 6,248,686 号 B1 明細書、試料 51) により報告された手順に従って調製した。この反応において、2.304 g のヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド (Fluka、Aldrich、Milwaukee、WI)、120 g の水および 6.0 g の 6 N の NaOH (Aldrich、Milwaukee、WI) 溶液を、250 mL ビーカー中で、電磁攪拌を使用して 2 分間混合した。このビーカーに、1.62 g の 1,2-ビス(トリメトキシシリル)エタン (Gelest、Morrisville、PA) および 3.65 g のテトラメトキシラン (Aldrich、Milwaukee、WI) の予備混合溶液を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間激しく攪拌した。次いで、混合を 14 時間停止し、次いで 12.5 時間再開した。次いで、混合を 14 時間停止し、次いで 6.9 時間再開した。次いで、生成物を濾過紙上で単離し、300 mL の脱イオン水により 2 回洗浄し、500 mL の水により 4 回洗浄してから空気乾燥させた。次いで、この材料を 30 g の水中の 0.576 g のヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド中に分散させた。この混合物の pH を測定すると、8.28 であった。混合物を周囲温度で 20 時間攪拌し、70 でさらに 7 時間攪拌した。この反応の生成物を濾過し、一晩空気乾燥させた。次いで、この空気乾燥させた生成物 1 g を 150 mL のエタノール (無水物、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) および 3.8 g の濃縮 HCl (J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) に丸底フラスコ中で添加した。次いで、混合物を電磁攪拌を使用して混合し、50 に 6 時間加熱した。生成物 7a を濾過紙上で単離し、150 mL のエタノールにより 2 回洗浄してから一晩空気乾燥させた。この反応を、追加の比

較目的のために3倍増大スケールで繰り返した(生成物7b)。これらの材料の比表面積(SSA)、比細孔体積(SPV)、平均細孔直径(APD)および%Cを、表7に提供する。図3に示されるとおり、この反応の生成物は、不規則型材料であり、実施例2、3および4において調製された材料の球状形態を有さない(図1に示される生成物4gと比較)。充填高効率、機械的に安定なカラムにおける球状粒子の重要性は、HPLCの分野においては十分公知である。この実施例に記載された生成物は低いAPD(<40)を有し、このAPDは多くのHPLC市販充填材料より低く、高められたマイクロ細孔表面積(MSA)を有する材料であることを示す。

【0229】

【表8】

10

表7

生成物	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)
6a	17.9	1,402	0.91	28
6b	17.4	1,448	1.06	29
7a	8.3	1,098	1.11	36
7b	10.7	1,122	1.53	39

20

【実施例8】

【0230】

多孔質ハイブリッド粒子のX線粉末回折分析

多孔質粒子4g、4h、4i、5f、5h、5i、6a、6b、7aおよび7bを、小角および広角XRPDにより分析した。試料4g、4hおよび4iについて収集された小角XRPDデータは、単一の最大ピーク31.9-37.3を示した。あらゆる観察可能な2次ピークまたは高次ピークを欠如していることは、これらの材料について周期性が弱いことを示す。観察された最大ピークデータは、表8に示されるとおり、これらの材料のAPDと比較可能である。例えば、生成物4gは33のAPDを有し、4hは34のAPDを有し、4iは35のAPDを有した。図4は、化合物4gについての小角XRPDデータを示す。水熱加工された生成物5f、5hおよび5iは、細孔秩序性の徴候を示さない。したがって、本発明の細孔再構成プロセス後、実施例5に詳述されるとおり、これらの材料のあらゆる弱い細孔秩序性が除去されたことになる。生成物5f、5hおよび5iが増大したAPD(>90)、低いMSA(<33m²/g)を有し、クロマトグラフィー向上性細孔形状を示す材料と比較可能であることを考慮すると、細孔秩序性の完全な損失は、クロマトグラフィー性能に対して悪影響を有さない。図5は、水熱加工された生成物5hについての小角XRPDデータを示す。

30

【0231】

比較試料6a、6b、7aおよび7bは、小角XRPD測定により細孔秩序性の徴候を示す。生成物7aおよび7bは、複数の最大ピークを示し、このピークはより高レベルの秩序性を示す。比較化合物6bおよび7bについての小角XRPDデータを、図6および7に提供する。

40

【0232】

すべての試料について収集された広角XRPDデータは、検出可能量の分子秩序性または結晶性を示さなかった。広角XRPDの最小検出レベルが0.5%であることを考慮すると、すべての試料は、>99.5%アモルファスであると考えることができる。

【0233】

【表 9】

表 8

生成物	小角XRPD 図	小角XRPD d-間隔(Å)	広角XRPD 結晶度
4g	4	31.9	検出されず
4h		34.9	検出されず
4i		37.3	検出されず
5f		検出されず	検出されず
5h	5	検出されず	検出されず
5i		検出されず	検出されず
6a		38.2、24.0	検出されず
6b	6	40.8、25.4	検出されず
7a		40.6、23.2、19.9	検出されず
7b		38.3、22.2、18.9	検出されず

10

20

【実施例 9】

【0234】

制御された細孔秩序化メソ多孔質粒子の水熱加工

比較材料 6b および 7b を、0.5 M トリエチルアミン (TEA; Aldrich、Millwaukee、WI) の水中溶液と混合し、懸濁液 (pH 12.7) を生じさせた。次いで、得られた懸濁液をステンレス鋼製オートクレーブに移し、150 に 41 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 0.5 μm 濾過紙上で単離し、水およびメタノール (HPLC グレード、J. T. Baker、Phillipsburg、NJ) を使用して繰り返し洗浄し、次いで 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの材料の溶媒量、比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD)、マイクロ細孔表面積 (MSA) および %C を、表 9 に列記する。

30

【0235】

生成物 9a および 9b は、前駆体 6b および 7b と比べて、SSA が 900 m²/g を超えて減少し、APD が 190 を超えて増大した。9a および 9b の不規則型形態は、SEM により決定されたとおり、前駆体 6b および 7b とそれほど異なっておらず、このことは水熱加工が不規則型材料の形態を改善しないことを示した。9a および 9b の不規則型形態は、クロマトグラフィー向上性細孔形状を有する一般的な材料ではないが、これらの生成物は、低い MSA (< 40 m²/g) を有した。前駆体 6b および 7b の MSA は、それぞれ 1263 m²/g および 311 m²/g であった。

40

【0236】

小角 XRPD データを、生成物 9a (図 8) および 9b (図 9) について収集した。細孔秩序性を示す小角ピークを有した前駆体材料 6a および 7b とは異なり、水熱加工された生成物 9a および 9b は、小角 XRPD により決定されたとおり、いかなる細孔秩序性をも示さなかった。9a および 9b について収集された広角 XRPD データは、検出可能量の分子秩序性または結晶性を示さなかった。広角 XRPD 最小検出レベルが 0.5 % であることを考慮すると、これらの試料は、> 99.5 % アモルファスであることが考慮される。

【0237】

50

【表 10】

表9

生成物	前駆体	溶媒量 (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

10

【実施例 10】

【0238】

二元性 / 三元性ハイブリッド未処理粒子の合成

Triton (登録商標) X-100 (X100、Dow Chemical、Midland、MI)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ または Sigma Chemical Co.、St. Louis、MO)、脱イオン水およびエタノール (EtOH、無水物、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) の水性混合物を、65 で 0.5 時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例 1 からの POS1b-1x をメシチレン (Mes; Aldrich、Milwaukee、WI) と 0.5 時間混合することにより調製した。急速に攪拌しながら、油相溶液を EtOH / 水 / X100 / SDS 混合物中に添加し、ロータ / ステータミキサー (Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY) を使用して水相中で乳化した。次いで、前半分の 30% 水酸化アンモニウム (NH₄OH; J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) をエマルション中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し、65 で 16 時間攪拌した。後半分の 30% 水酸化アンモニウムを添加し、反応物を 65 でさらに 24 時間混合した。得られた懸濁液中で形成された粒子を 0.5 μm 濾過紙上で単離し、水により 2 回洗浄した。次いで、粒子を 1.3 M の HCl 溶液 (8.4 - 9.0 mL / g) 中に分散させ、2 - 3 日間還流する。反応 10q は、3 日間の酸還流を使用し、残りのすべての反応は、2 日間の酸還流を使用した。反応 10s は、周囲温度で 8 日間水中で熟成してから酸還流段階を開始した。得られた粒子を 0.5 μm 濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (HPLC グレード、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ) により連続的に洗浄した。次いで、粒子を 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表 10 に列記する。これらの材料の比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD) および %C を、表 10 に列記する。これらの反応の生成物は、SEM により決定されたとおり、球状である。

20

30

【0239】

この実験設定は、多孔質ハイブリッド粒子を二元性 (生成物 10a - 10i、10k - 10s) および三元性 (生成物 10j) POS 組成物から調製した。生成物 10o、10t および 10u を除き、この実験設定は、一定の塩基: POS 重量比 (B: POS 比と記載)、細孔形成剤: POS 重量比 (P: POS と記載) および共溶媒: POS 重量比 (C: POS 比と記載) を使用し、それぞれ 1.8、0.6 および 0.7 であった。生成物 10o は、1.2 の P: POS 比を使用して調製した。生成物 10t および 10u は、0.9 の B / POS 比を使用して調製した。生成物 10v、10w、10x および 10y は、このプロセスの再現性を決定することを目的とした 4 つの繰り返し反応であった。これらの生成物の %C、SSA および APD データについて、2% 未満の相対標準偏差 (RSD) が決定され、これらの生成物の SPV について、5% 未満の RSD が決定された。

40

【0240】

50

【表 1 1】

表 1 0

生成物	POS	POS (g)	Mes (P) (g)	水 (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (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

10

20

30

40

表10 (続き)

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

【実施例11】

【0241】

二元性／三元性ハイブリッド未処理粒子の水熱加工

実施例10の多孔質粒子を、1種または複数の以下のもの；水およびメタノール（Me

10

20

30

40

50

OH; HPLCグレード、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)を含有する0.5Mトリエチルアミン(TEA; Aldrich、Milwaukee、WI)溶液と混合し、pH11.8-12.5の懸濁液を生じさせた。次いで、得られた懸濁液をステンレス鋼製オートクレーブに移し、150 で40-47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0.5 μ m濾過紙上で単離し、水およびメタノール(HPLCグレード、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)を使用して繰り返し洗浄し、次いで80 で真空下で16時間乾燥させた。これらの材料の溶媒量、メタノール体積%、反応時間、比表面積(SSA)、比細孔体積(SPV)、平均細孔直径(APD)、マイクロ細孔表面積(MSA)および%Cを、表11に列記する。

10

【0242】

実施例5と同様に、水熱加工は、前駆体材料と比べると、SSAの顕著な減少、APDの増大をもたらし、粒子形態(SEMにより決定)の重大な損失をもたらさなかった。水熱処理の使用は、これらの材料のAPDの増大およびMSAの減少に功を奏したことが結論付けられた。これらのほとんどの生成物のAPDは、市販のHPLC用充填材料と比較可能な範囲内であった。これらの材料の粒子形態およびMSAは、クロマトグラフィー向上性細孔形状を示す材料の基準内であった。

【0243】

小角および広角XRPDデータを、試料11a、11gおよび11fについて収集した。これらの水熱処理された試料は、小角XRPDにより決定されたとおり、いかなる細孔構造化性をも示さなかった。これらの試料について収集された広角XRPDデータは、検出可能量の分子秩序性および結晶性を示さなかった。広角XRPDの最小検出レベルが0.5%であることを考慮すると、これらの試料は、>99.5%アモルファスであると考慮することができる。

20

【0244】

【表 1 2】

表 1 1

生成物	前駆体	溶媒量 (mL/g)	MeOH 体積%	時間 (時間)	%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

10

20

30

40

表 11 (続き)

生成物	前駆体	溶媒量 (mL/g)	MeOH 体積%	時間 (時間)	%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

【実施例 12】

【0245】

式 $(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x / (SiO_2)_{1-x}$ [式中、 $x = 0$

10

20

30

40

50

．54 - 0．90である。]の多孔質未処理ハイブリッド粒子の合成

Triton (登録商標) X-100 (X100、Dow Chemical、Midland、MI)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJまたはSigma Chemical Co.、St. Louis、MO)、脱イオン水およびエタノール (EtOH、無水物、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ)の水性混合物を、45 - 65 で0.5時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例1からの1aを以下の試薬：トルエン (Tol; HPLCグレード、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ)またはメシチレン (Mes; Aldrich、Milwaukee、WI)の1種と0.5時間混合することにより調製した。急速に攪拌しながら、油相溶液をEtOH/水/X100/SDS混合物中に添加し、ロータ/ステータミキサー (Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY)を使用して水相中で乳化した。次いで、前半分の30%水酸化アンモニウム (NH₄OH; J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ)をエマルジョン中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し、45 - 65 で16時間攪拌した。後半分の30%水酸化アンモニウムを添加し、反応物を45 - 65 でさらに24時間混合した。得られた懸濁液中で形成された粒子を0.5 μm濾過紙上で単離し、水により2回洗浄した。次いで、粒子を1.3 MのHCl溶液 (8.4 - 9.0 mL/g)中に分散させ、2日間還流する。得られた粒子を0.5 μm濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (HPLCグレード、J.T. Baker、Phillipsburgh、NJ)により連続的に洗浄した。次いで、粒子を80 で真空下で16時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表12に列記する。これらの材料の比表面積 (SSA)、比細孔体積 (SPV)、平均細孔直径 (APD)および%Cを、表12に列記する。これらの反応の生成物は、SEMにより決定されたとおり、球状である。

【0246】

この実験設定は、変動される塩基：POS重量比 (B：POS比 (2日間の総重量比)と記載)、細孔形成剤：POS重量比 (P：POSと記載)および共溶媒：POS重量比 (C：POS比と記載)を使用し、それぞれ0.7 - 1.8、0.2 - 0.6および0.9 - 2.0であった。

【0247】

10

20

30

【表 1 3】

表 1 2

生成物	温度 (°C)	POS	POS (g)	細孔 形成剤 (P)	P (g)	H ₂ O (g)	EtOH (C) (g)	X100 (g)	SDS (g)	NH ₄ OH (B) (mL)	B: POS 重量比	P: POS 重量比	C: POS 重量比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
12a	65	1v	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	1w	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	1w	23	Mes	14.1	361	15	93	0.97	46	1.8	0.6	0.7	15.1	839	1.12	46
12d	65	1x	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	1w	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	1w	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	1w	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	1w	277	Mes	169	4,331	360	111	11.7	552	1.8	0.6	1.3	15.4	849	1.69	67

【実施例 1 3】

【0 2 4 8】

10

20

30

40

50

式 $(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_x / (SiO_2)_{1-x}$ [式中、 $x = 0.54 - 0.90$ である。]の多孔質未処理ハイブリッド粒子の水熱加工

実施例 12 の多孔質粒子を、1種または複数の以下のもの；水およびメタノール（MeOH；HPLCグレード、J.T.Baker、Phillipsburgh、NJ）を含有する 0.5M トリエチルアミン（TEA；Aldrich、Milwaukee、WI）溶液と混合し、pH 12.1 - 12.7 の懸濁液を生じさせた。次いで、得られた懸濁液をステンレス鋼製オートクレーブに移し、150 で 41 - 4 d 2 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 0.5 μ m 濾過紙上で単離し、水およびメタノール（HPLCグレード、J.T.Baker、Phillipsburgh、NJ）を使用して繰り返し洗浄し、次いで 80 で真空下で 16 時間乾燥させた。これらの材料の溶媒量、比表面積（SSA）、比細孔体積（SPV）、平均細孔直径（APD）、マイクロ細孔表面積（MSA）および %C を、表 13 に列記する。

【0249】

実施例 5 および 11 と同様に、水熱加工は、前駆体材料と比べると、SSA の顕著な減少、APD の増大をもたらし、粒子形態（SEM により決定）の重大な損失をもたらさなかった。これらの生成物の APD は、市販の HPLC 用充填材料と比較可能な範囲内である。これらの材料の粒子形態および MSA も、クロマトグラフィー向上性細孔形状を示す材料の基準内である。

【0250】

小角および広角 XRPD データを、試料 13a および 13c について収集した。水熱加工されたこれらの試料は、小角 XRPD により決定されたとおり、いかなる細孔構造性をも示さない。これらの試料について収集された広角 XRPD データは、検出可能量の分子秩序性および結晶性を示さなかった。広角 XRPD の最小検出レベルが 0.5 % であることを考慮すると、これらの試料は、> 99.5 % アモルファスであると考慮することができる。

【0251】

【表 14】

表 13

生成物	前駆体	溶媒量 (mL/g)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (m ² /g)
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

【実施例 14】

【0252】

多孔質ハイブリッド粒子の酸処理

実施例 5 により調製された多孔質粒子を、5.1 μ m（生成物 14a）、5.3 μ m（生成物 14b）および 7.5 μ m（生成物 14c）の画分に分粒した。次いで、粒子を 1 モーラーの塩酸溶液（Aldrich、Milwaukee、WI）中に 98 で 20 時間分散させた。酸処理を完了させた後、粒子を水により洗浄して中性 pH にし、次いでア

セトン（HPLCグレード、J.T.Baker、Phillipsburgh、NJ）により洗浄した。次いで、粒子を80℃で真空下で16時間乾燥させた。これらの材料についての詳細な特性データを、表14に列記する。

【0253】

【表15】

表14

生成物	未分粒 前駆体	dp ₅₀ 体積% (μm)	⁹⁰ / ₁₀ 比	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	MSA (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

10

20

【実施例15】

【0254】

クロロシランによる多孔質ハイブリッド粒子の最初の表面改質

実施例14からの表面誘導体化された多孔質粒子の選択例を、還流トルエン（HPLCグレード、J.T.Baker、Phillipsburgh、NJ）中でイミダゾール（Aldrich、Milwaukee、WI）を4時間使用してオクタデシルトリクロロシラン（OTCS、Aldrich、Milwaukee、WI）により改質した。次いで、反応物を冷却し、生成物を濾過し、トルエン、1：1v/vのアセトン／水およびアセトン（すべての溶媒はJ.T.Bakerから入手）により連続的に洗浄した。次いで、材料をアセトン／0.12M酢酸アンモニウム水溶液（Sigma Chemical Co.、St.Louis、MO）中で2時間還流した。次いで、反応物を冷却し、生成物を濾過し、トルエン、1：1v/vのアセトン／水およびアセトン（すべての溶媒はJ.T.Bakerから入手）により連続的に洗浄した。次いで、生成物を80℃で減圧下で16時間乾燥させた。反応データを、表15に列記する。C₁₈-基の表面濃度は、元素分析により測定された表面改質の前後の粒子％Cの差異により2.6-2.8μmol/m²であると決定された。

30

【0255】

【表16】

表15

生成物	前駆体	粒子 (g)	OTCS (g)	イミダゾール (g)	トルエン (mL)	%C	C ₁₈ 被覆範囲 (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

40

50

【実施例 16】

【0256】

クロロシランによる多孔質ハイブリッド粒子の第2の表面改質

実施例15のC₁₈-結合ハイブリッド材料の表面を、還流トルエン中でイミダゾール (Aldrich、Milwaukee、WI) を4時間使用してトリエチルクロロシラン (TECS、Gelest Inc.、Morrisville、PA) によりさらに改質した。次いで、反応物を冷却し、生成物を濾過し、水、トルエン、1:1 v/vのアセトン/水およびアセトン(すべての溶媒はJ.T.Bakerから入手)により連続的に洗浄し、次いで80℃で減圧下で16時間乾燥させた。次いで、材料をヘキサメチルジシラザン (HMDS、Gelest Inc.、Morrisville、PA) と混合し、スラリー(1.0gの粒子当たり1.1gのHMDSの濃度)を生じさせた。次いで、得られたスラリーをステンレス鋼製オートクレーブに入れ、200℃で18時間加熱した。オートクレーブを室温に冷却した後、生成物を濾過紙上で単離し、水、トルエン、1:1 v/vのアセトン/水およびアセトン(すべての溶媒はJ.T.Bakerから入手)により連続的に洗浄し、次いで80℃で減圧下で16時間乾燥させた。反応データを、表16に列記する。

【0257】

【表17】

表16

生成物	前駆体	粒子 (g)	TECS (g)	イミダゾール (g)	トルエン (mL)	%C
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

【実施例 17】

【0258】

多孔質ハイブリッド粒子のクロマトグラフィー評価

実施例14および16からの多孔質粒子の選択例を、表17に列記された中性化合物、極性化合物および塩基性化合物の混合物の分離のために使用した。粒子を、スラリー充填技術を使用して4.6×150mmクロマトグラフィーカラム中に充填した。HPLC系は、Alliance 2695XE分離モジュール、高圧UVセルを備えたモデル2487UV検出器、Empowerデータ管理システム(ソフトウェアbuild1154、すべてWaters Corporation、Milford、Mass.から入手)およびカラム温度制御用のNESLAB RTE-111循環水浴(NESLAB Instrument、Inc.、Portsmouth、N.H.)からなるものであった。移動相の条件は: 20mMのK₂HPO₄/KH₂PO₄、pH7.0/メタノール(36:65 v/v); 流速: 1.4mL/分、温度: 23.4℃; 検出: 254nmであった。ナフタレンは、生成物14dについての試験には使用しなかった。

【0259】

分離データを、表17において説明する。相対保持は、分析物の保持時間をアセナフテンの保持時間で割ったものである。したがって、1未満の値はアセナフテンより小さい保持を示し、1を超える値はアセナフテンより大きい保持を示す。相対保持は、HPLC分野において十分公知のパラメータである。表17のデータから理解できるとおり、ハイブリッド多孔質粒子ベースの充填材料は、中性化合物、極性化合物および塩基性化合物の分離において十分な保持および分離度を提供する。

【 0 2 6 0 】

【 表 1 8 】

表 1 7

試料	表16中の 生成物 16a	表16中の 生成物 16b	表16中の 生成物 16c	表14中の 生成物 14d
保持ファクター:				
アセナフテン	20.69	13.31	13.84	4.43
相対保持:				
プロプラノロール/アセナフテン	0.141	0.139	0.137	0.090
ブチルパラベン/アセナフテン	0.228	0.221	0.216	0.138
ナフタレン/アセナフテン	0.433	0.435	0.436	—
ジプロピルフタレート/アセナフテン	0.412	0.395	0.392	0.514
アミトリプチリン/アセナフテン	1.341	1.300	1.310	2.672

10

20

【 実施例 1 8 】

【 0 2 6 1 】

表面改質されている多孔質ハイブリッド粒子のピーク形評価

実施例 1 6 からの表面誘導体化されたハイブリッド多孔質粒子の選択例を、実施例 1 7 の移動相および試験条件を使用して塩基性化合物 U S P のピークテーリングファクターについて評価した。結果を、表 1 8 に示す。

【 0 2 6 2 】

ピークテーリングファクターは、H P L C 分野において十分公知のパラメータである（値が低ければ、テーリングの減少に対応する。）。本発明のハイブリッド多孔質粒子を含むカラムのピークテーリングファクターが市販の C₁₈-ベースの材料に対して等価のまたは改善された塩基性化合物のテーリングファクターを有したことは明らかである。

30

【 0 2 6 3 】

【 表 1 9 】

表 1 8

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
生成物16a	0.8	1.0
生成物16b	0.9	1.1
生成物16c	1.0	1.1

40

【 実施例 1 9 】

【 0 2 6 4 】

低 p H クロマトグラフィー安定性試験

実施例 1 6 からの表面誘導体化されたハイブリッド多孔質粒子の選択例および同様のア

50

ルキルシリル基を有するシリカをベースとする市販のカラム（ C_{18} タイプ）を、以下の手順を使用して酸性移動相中における安定性について評価した。カラムは、材料を 2.1×50 mm鋼製カラム中にスラリー充填することにより調製し、以下の機器構成により試験した：Waters ACQUITY UPLC（商標）システムを、溶媒移送、試料インジェクション（パーシャルループインジェクションを使用して $5 \mu\text{L}$ ループ上に $1 \mu\text{L}$ ）、UV検出（ 500 nLフローセル、吸光度： 254 nm）および 60 のカラム加熱に使用した。分析条件は、以下のとおりであった：1）保持時間は、試験体、メチルパラベン（ $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 試料）について測定し；2）移動相条件は、 1.4 mL / 分の流量の 0.5% 水性TFAおよび 60 のカラム温度であり；3）同一の均一濃度の試験条件下でインジェクションを 61 回繰り返すために 20 分間の作動時間を使用した。保持時間のパーセント変化を、第3のインジェクションについて得られた保持に対してメチルパラベンの最終インジェクションについて報告する。結果を、表19に示す。

10

【0265】

ハイブリッド多孔質粒子を含有するカラムの寿命が、シリカベースの材料を含有する市販のカラムに対して改善された化学安定性を有したことは明らかである（各インジェクションについての元の保持のパーセント損失がより低いことは、化学安定性の改善に対応する。）。

【0266】

【表20】

20

表19

カラム	0.5%TFAへ20.3時間曝露した後の 元の保持時間の損失
市販のカラムA	16.6%
市販のカラムB	13.7%
市販のカラムC	9.4%
生成物16a	5.0%
生成物16b	2.5%
生成物16c	4.2%

30

【実施例20】

【0267】

アルゴン下での多孔質ハイブリッド粒子の熱処理

実施例5fにより調製されたハイブリッド粒子を、粒子サイズにより $9.0 \mu\text{m}$ 画分に分離した（生成物20a）。カラムを、 $4.2 - 4.4$ gの材料を 19×50 mm鋼製クロマトグラフィーカラム中に乾燥充填することにより調製した。これらのカラムを、空気マッフルオープン内で以下の条件下で熱処理した：（1）カラムを、アルゴンシリンダに接続し、 100 cm^3 / 分のアルゴンにより周囲温度で 15 分間パージし；（2）炉を 100 に加熱し、アルゴンパージ下でこの温度で 1 時間維持し；（3）次いで、炉を $0.8 - 1$ / 分のランプ速度で 250 （生成物20b）、 300 （生成物20c）または 400 （生成物20d）に加熱し；（4）反応物を、一定のアルゴンパージ下で最終温度で 17.5 時間維持してから周囲温度に冷却した。これらの材料の比表面積（SSA）、比細孔体積（SPV）、平均細孔直径（APD）、マイクロ細孔表面積（MSA）、骨格密度（骨格）および% Cを、表20に列記する。

40

【0268】

50

アルゴン雰囲気下で熱処理された20aの試料は、この250 - 400 の温度範囲にわたり、いかなる大きな粒子% Cまたは多孔性の変化(SSA、SPVまたはAPD)をももたらさなかった。生成物21dについて、骨格密度の増大(3.5%)が観察された。この骨格密度の増大は、 ^{29}Si CP-MAS NMRスペクトルにより決定されたとおり、少量のシリケート種(<2%)の発生の観察と同時に見られる。シリケート種は、 $\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}$ 基の分解により現れる。

【0269】

【表21】

表20

生成物	雰囲気	最終温度 (°C)	%C	SSA (m ² /g)	SPV (cc/g)	APD (Å)	$\delta_{\text{骨格}}$ (g/mL)
20a	—	—	17.4	438	1.21	93	1.672
20b	アルゴン	250	17.6	438	1.21	93	1.682
20c	アルゴン	300	17.6	435	1.21	95	1.689
20d	アルゴン	400	17.5	429	1.21	94	1.731
21a	—	—	17.4	206	0.65	112	1.669
21b	空気	300	8.5	209	0.61	110	1.867
21c	空気	400	4.6	202	0.56	106	2.009

【実施例21】

【0270】

空気中での多孔質ハイブリッド粒子の熱処理

実施例5hおよび5iにより調製されたハイブリッド粒子をブレンドし、次いで粒子サイズにより3.0 μm 画分に分離した(生成物21a)。4.4gの21aの試料をセラミックボート中に秤取りし、以下の条件下で空気マッフルオープン内で熱処理した：(1) 炉を100 に加熱し、この温度で1時間維持し；(2) 次いで、炉を、0.8 - 1 / 分のランプ速度で300 (生成物21b)または400 (生成物21c)に加熱し；(3) 反応物を最終温度で空気中で17.5時間維持してから周囲温度に冷却した。この実験の結果を、表20に示す。

【0271】

空気中で熱処理された21aの試料は、%CおよびSPVの大幅な減少(生成物21cについて14%の低下)、骨格密度の増大(生成物21cについて20%の増大)をもたらし、SSAおよびAPD直径は同じままであった。多核(^{13}C 、 ^{29}Si) CP-MAS NMR分光法により、 $\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}$ 基の分解およびシリケート種(>30%)の形成が観察された。

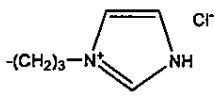
【0272】

実施例22 - 30

実施例22から30は、一連の官能基を有する選択ハイブリッド粒子の代表的な合成的変換を示す。以下の表は、官能基および変換方法(すなわち、反応クラス)を含む合成的変換の概要を提供する：

【0273】

【表 2 2】

実施例	ハイブリッド基Si-R (反応前)	Si-R' (反応後)	反応クラス
22	$-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$	酸化
23	$-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	ラジカル付加
24	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	クロロメチル化
25	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}-\text{NC}_5\text{H}_{10}$	求核置換
26	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$	酸化
27	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$	スルホン化
28	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br}$	臭素化
29	$-(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$		求核置換
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	酸化

【0274】

列記された官能基は、代表例として使用されるにすぎず、本発明の範囲を限定するものではないと解されるべきである。これに関して、本発明は、クロマトグラフィーに有用であり得る任意の官能基または化学的変換、例えば任意の有用なタイプの合成的変換により導入することができる上述の表に記載された官能基による誘導体化を含むものとする（例えば、March, J. Advanced Organic Chemistry、第3版、Wiley、New Yorkを参照のこと。）。特定の実施形態において、合成的変換は、酸化、求核置換、スルホン化、クロロメチル化、ラジカル付加および/または臭素化反応である。さらに、官能基、例えばイオン交換基は、 $< 2 \text{ mequiv/g}$ 、例えば $< 1 \text{ mequiv/g}$ 、例えば $< 0.1 \text{ mequiv/g}$ のレベルで導入することができるが；ある実施形態において、 0.03 mequiv/g のレベルで導入することができる。

【0275】

この反応のパーセント変化は100%から>0%に及んでよいが、より低い変化百分率が、得ることができないハイブリッド基の結果であり得るという理論により拘束されることを望むわけではない。しかしながら、本出願は、これらの故意の選択によるあらゆる所望の変化百分率を包含するものとする。

【実施例22】

【0276】

メルカプトプロピルハイブリッド粒子の硝酸との反応

水熱加工された多孔質メルカプトプロピルハイブリッド粒子11f(5.9g)を、脱イオン水(150mL)中に分散させてから、硝酸(60mL、69-70%、J.T. Baker、Phillipsburgh、N.J.)を滴加した。次いで、混合物を攪拌し、60で10時間加熱し、次いで周囲温度で2.5日間攪拌した。酸化された生成物を0.5μmTyvek上で単離し、pHが5を超えるまで水により洗浄した。次いで、生成物をメタノール(J.T. Baker、Phillipsburgh、N.J.)により洗浄してから、80で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物22aは、18.3%C、223m²/gのSSA、0.82cm³/gのSPVおよび140のAPDを含有した。スルホン酸の負荷は、滴定により0.121mequiv/g(0.5

$43 \mu\text{equiv} / \text{m}^2$)と決定された。対照として、非改質ハイブリッド粒子11fのイオン交換能は、 $0.039 \text{ mequiv} / \text{g}$ であった。

【実施例23】

【0277】

メルカプトプロピルハイブリッド粒子の1-オクテンとの反応

水熱加工された多孔質メルカプトプロピルハイブリッド粒子11f(1g)を、トルエン(50mL、J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)中に分散させ、水をDean-Starkトラップにより窒素雰囲気下で110で2時間除去した。混合物を40未満に冷却してから、1-オクテン(1.795g、Aldrich、Milwaukee、WI)および2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.05g、AIBN; 98%、Aldrich、Milwaukee、WI)を添加した。次いで、反応物を窒素雰囲気下で攪拌しながら85に2時間加熱した。反応物をさらに110で一晩加熱した。生成物を $0.5 \mu\text{mTyvek}$ 上で単離し、過剰のトルエン(J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)、アセトン(J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)、水およびメタノール(J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)により洗浄した。次いで、生成物23aを80で真空下で一晩乾燥させた。生成物23aは、19.3% C、 $214 \text{ m}^2 / \text{g}$ のSSA、 $0.81 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のSPVおよび140のAPDを含有した。 C_8 -改質基(例えば、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{S}(\text{CH}_2)_3-$)の表面濃度は、元素分析によりこの反応の前後の粒子% Cの差異により $0.42 \mu\text{mol} / \text{m}^2$ と決定された。

【実施例24】

【0278】

フェニルエチルハイブリッド粒子のクロロメチル化

水熱加工された多孔質フェニルエチル含有ハイブリッド粒子11m(20g)を、パラホルムアルデヒド(11.6gハイブリッド、Aldrich、Milwaukee、WI)および濃縮HCl(252mL、J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)中に分散させた。フラスコの凝縮器に水トラップを装着し、あらゆるHCl煙霧を回収した。次いで、混合物を攪拌し、60に16時間加熱してから、室温に冷却した。クロロメチル化された生成物を含有する混合物をゆっくりと移し、 $0.5 \mu\text{mTyvek}$ 上で単離し、pHが水のpHと等しくなるまで水により洗浄した。次いで、生成物をメタノール(J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)により洗浄してから、80で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物24aは、22.0% C、 $200 \text{ m}^2 / \text{g}$ のSSA、 $0.77 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のSPVおよび150のAPDを含有した。パーセント塩素は、フラスコ燃焼に続くイオンクロマトグラフィー分析により0.74% Clと決定された。対照として、非改質ハイブリッド粒子11m中に塩素含有量は観察されなかった。

【実施例25】

【0279】

クロロメチルフェニルエチルハイブリッド粒子のピペリジンとの反応

生成物24a(5g)を、ピペリジン(50mL、Aldrich、Milwaukee、WI)により分散させた。次いで、混合物を攪拌し、24時間加熱還流した。生成物を $0.5 \mu\text{mTyvek}$ 上で単離し、pHは8未満になるまで過剰の水により洗浄した。次いで、生成物をメタノール(J.T.Baker、Phillipsburgh、N.J.)により洗浄してから、80で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物25aは、21.8% C、0.26% N、 $190 \text{ m}^2 / \text{g}$ のSSA、 $0.75 \text{ cm}^3 / \text{g}$ のSPVおよび151のAPDを含有した。アミンの負荷は、滴定により $0.078 \text{ mequiv} / \text{g}$ ($0.41 \mu\text{equiv} / \text{m}^2$)と決定された。

【実施例26】

【0280】

クロロメチルフェニルエチルハイブリッド粒子の過酸化水素との反応

生成物 24a (5 g) を、30% 過酸化水素 (75 mL、Aldrich、Milwaukee、WI) により分散させた。次いで、混合物を攪拌し、85 に 16 時間加熱した。生成物を 0.5 μ m Tyvek 上で単離し、過剰の水およびメタノール (J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) により洗浄してから、80 で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物 26a は、212 m^2/g の SSA、0.77 cm^3/g の SPV および 149 の APD を含有した。カルボン酸の負荷は、滴定により 0.099 mequiv/g (0.47 μ equiv/ m^2) と決定された。

【実施例 27】

【0281】

フェニルエチルハイブリッド粒子のスルホン化

水熱加工された多孔質フェニルエチル含有ハイブリッド粒子 11m (5 g) を、濃縮硫酸 (50 mL、J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) 中に分散させた。次いで、混合物を攪拌し、115 で 24 時間加熱した。混合物を 250 mL の水の容器にゆっくりと添加した。冷却してから、スルホン化された生成物を 0.5 μ m Tyvek 上で単離し、pH が 5 を超えるまで水により洗浄した。次いで、生成物をメタノール (J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) により洗浄してから、80 で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物 27a は、17.8% C、186 m^2/g の SSA、0.70 cm^3/g の SPV および 147 の APD を含有した。スルホン酸の負荷は、滴定により 0.97 mequiv/g (5.20 μ equiv/ m^2) と決定された。

【実施例 28】

【0282】

ビニルハイブリッド粒子の臭素化

水熱加工された多孔質ビニル含有ハイブリッド粒子 11h (1 g) を、ジクロロメタン (100 mL、J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) 中に分散させた。混合物を攪拌し、アルゴンによりスパージしてから、臭素 (Br_2 、Aldrich、Milwaukee、WI) をゆっくりと滴加した。臭素を、一定の赤色が反応混合物中に存在するまで添加した。次いで、混合物を周囲温度で 7 日間攪拌した。生成物を 0.5 μ m Tyvek 上で単離し、過剰のメタノール (J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) により洗浄してから、80 で真空下で一晩乾燥させた。パーセント臭素は、フラスコ燃焼に続くイオンクロマトグラフィー分析により、0.81% Br と決定された。

【実施例 29】

【0283】

クロロプロピルハイブリッド粒子のイミダゾールとの反応

生成物 11l (1 g) を、o-キシレン (20 mL、Aldrich、Milwaukee、WI) 中に分散させ、水を Dean-Stark トラップにより還流下でアルゴン雰囲気下で 2 時間除去した。混合物を 40 未満に冷却してから、イミダゾール (0.058 g、Aldrich、Milwaukee、WI) を添加した。次いで、混合物を攪拌し、125 に 48 時間加熱した。生成物を 0.5 μ m Tyvek 上で単離し、過剰の水およびメタノール (J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.) により洗浄してから、80 で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物 29a は、19.2% C、0.19% N、170 m^2/g の SSA、0.75 cm^3/g の SPV および 155 の APD を含有した。イミダゾリウム含有量は、元素分析によりこの反応の前後の粒子 %C の差異により 0.41 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ と決定され、元素分析によりこの反応の前後の粒子 %N の差異により 0.40 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ と決定された。

【実施例 30】

【0284】

3-シアノブチルハイブリッド粒子の硫酸との反応

実施例 11 からの生成物 11u および 11v を合わせ、4.7 μm に分粒した。これら

10

20

30

40

50

の3-シアノブチルハイブリッド粒子(10g、19.1% C、277 m²/gのSSA、0.76 cm³/gのSPV、103 のAPD)を、脱イオン水(100 mL)および濃縮硫酸(5.5 mL、J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.)中に分散させた。次いで、混合物を攪拌し、80 に20時間加熱した。生成物を0.5 μm Tyvek上で単離し、pHが5を超えるまで水により洗浄した。次いで、生成物をアセトン(J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.)により洗浄してから、80 で真空下で一晩乾燥させた。この反応の生成物30aは、18.9% C、283 m²/gのSSA、0.78 cm³/gのSPV、103 のAPDを含有した。カルボン酸の負荷は、滴定により0.29 mequiv/g(1.02 μequiv/m²)と決定された。

10

【実施例31】

【0285】

ポリオルガノシロキサン合成

1,2-ビス(トリエトキシシリル)エタン(BTEE、Gelest Inc.、Morrisville PA)を、エタノール(144.4 g、無水物、J. T. Baker、Phillipsburgh、N. J.)および0.1 N塩酸(Aldrich、Milwaukee、WI)とフラスコ中で混合した。周囲温度で1時間攪拌した後、ジルコニウム-プロポキシド(ZNP、プロパノール中70%、Gelest Inc.、Morrisville、PA)のエタノール(20-32 g)中溶液を、10分間にわたり滴加した。得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌し、アルゴンまたは窒素雰囲気中

20

で16時間還流した。アルコールをフラスコから大気圧下で蒸留により除去した。残留アルコールおよび揮発種を、アルゴンまたは窒素の清掃流中で80 で1時間加熱することにより除去した。得られたポリオルガノアルコキシシロキサンは、澄明な粘稠性液体であった。化学配合物を、これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量について表21に列記する。

【0286】

【表23】

表21

生成物	BTEE (g)	ZNP (g)	0.1N HCl (g)	%C	粘度 (cP)	モル比 ZNP:BTEE
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

30

【実施例32】

【0287】

ジルコニアを含有する多孔質ハイブリッド未処理粒子の合成

40

Triton(登録商標)X-100(X100、Dow Chemical、Midland、MI)、脱イオン水およびエタノール(EtOH、無水物、J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)の水性混合物を、55 で0.5時間加熱した。別個のフラスコ中で、油相溶液を、実施例30からのPOSをトルエン(Tol; J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)と10分間混合することにより調製した。急速に攪拌しながら、油相溶液をEtOH/水/X100混合物中に添加し、ロータ/ステータミキサー(Model 100L、Charles Ross & Son Co.、Hauppauge、NY)を使用して水相中で乳化した。次いで、30%水酸化アンモニウム(NH₄OH; J. T. Baker、Phillipsburgh、NJ)をエマルション中に添加した。溶液中で懸濁させ、ゲル化生成物をフラスコに移し

50

、55 で16時間攪拌した。得られた懸濁液中で形成された粒子を、遠心分離 (Thermo E X D、4 × 1 L ボトル型遠心分離機、M i l f o l d、M A) により単離し、粒子を水中に2回再懸濁することにより洗浄してから遠心分離した。次いで、粒子を1.3 MのH C l 溶液 (8.4 m L / g) 中に分散させ、2日間還流した。得られた粒子を、0.5 μm 濾過紙上で単離し、多量の水およびアセトン (H P L C グレード、J. T. B a k e r、P h i l l i p s b u r g h、N J) により連続的に洗浄した。次いで、粒子を80 で真空下で16時間乾燥させた。これらの生成物を調製するために使用される出発材料の詳細な量を、表22に列記する。これらの材料の比表面積 (S S A)、比細孔体積 (S P V)、平均細孔直径 (A P D) および % C を、表22に列記する。生成物32aの理論的なZr含有量は、4.4 % Zrであり、32bについては1.2 % Zrであった。32aのS E M分析は、高濃度の内部空隙 (直径約1 μm) を有するスフェロイド粒子の形成を示した。32bのS E M分析は、高度に球状の自由流動性の粒子の形成を示した。

10

【0288】

【表24】

表22

生成物	POS	POS (g)	Tol (g)	H ₂ O (mL)	EtOH (g)	X100 (g)	NH ₄ OH (mL)	%C	%Zr	SSA (m ² /g)	SPV (cm ³ /g)	APD (Å)
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

20

【実施例33】

【0289】

多孔質ハイブリッド粒子のクロマトグラフィー評価

実施例14eからの多孔質粒子を、表10に列記された中性化合物、極性化合物および塩基性化合物の混合物の分離に使用した。2.1 × 100 mm クロマトグラフィーカラムを、スラリー充填技術を使用して充填した。クロマトグラフィー系は、A C Q U I T Y U P L C (登録商標) S y s t e m および A C Q U I T Y U P L C (登録商標) T u n a b l e U V 検出器からなるものであった。E m p o w e r 2 C h r o m a t o g r a p h y D a t a S o f t w a r e (B u i l d 2 1 5 4) を、データの収集および分析に使用した。移動相の条件は：20 mMのK₂HPO₄ / KH₂PO₄、pH 7.00 ± 0.02 / メタノール (36 : 65 v / v) ; 流速：0.25 mL / 分、温度：23.4 ; 検出：254 nmであった。

30

【0290】

ナノ粒子を含有するハイブリッド多孔質粒子をベースとする充填材料が、中性化合物、極性化合物および塩基性化合物の分離において十分な保持および分離度を提供することができる。相対保持は、分析物の保持時間をアセナフテンの保持時間で割ったものである。したがって、1未満の値は、アセナフテンより小さい保持を示し、1を超える値は、アセナフテンより大きい保持を示す (相対保持は、H P L C 分野において十分公知のパラメータである。)。

40

【0291】

【表 2 5】

表 2 3

試料	表14中の 生成物14e
保持ファクター:	
アセナフテン	5.47
相対保持:	
プロプラノロール/アセナフテン	0.143
ブチルパラベン/アセナフテン	0.113
ナフタレン/アセナフテン	0.442
ジプロピルフタレート/アセナフテン	0.290
アミトリプチリン/アセナフテン	3.626

10

【実施例 3 4】

20

【0 2 9 2】

多孔質ハイブリッド粒子の加水分解安定性試験

実施例 1 4 および 1 6 からの多孔質ハイブリッド粒子が充填されたカラムおよびいくつかの比較 C₁₈ カラムの加水分解安定性を、以下の手順を使用して評価した。カラム (3 × 30 mm) を、1 : 1 のアセトニトリル / 水により平衡化 (210 分間) してから、最初のクロマトグラフィー性能を、ウラシルおよびデカノフェノン (1 : 1 のアセトニトリル / 水; 0.43 mL / 分) を使用して試験した。次いで、カラムを 50 °C で加熱し、0.02 N の NaOH の水中溶液 (pH 12.3、0.85 mL / 分、60 分間) により負荷してから、10 : 90 のメタノール / 水によりフラッシュし、次いでメタノールによりフラッシュした。クロマトグラフィー性能を、カラムをアセトニトリルにより平衡化 (50 分間) し、次いでウラシルおよびデカノフェノン (1 : 1 のアセトニトリル / 水、0.43 mL / 分) を使用して試験することにより規則的な間隔で再査定した。14e について、40 : 60 のアセトニトリル / 水の試験溶媒を使用した。このプロセスを繰り返し、カラムの性能をカラムの損壊まで、または 0.02 N の NaOH に曝露して 80 時間まで (先に生じた方を) 追跡した。カラムの損壊は、段数が最初の値の 50 % に降下する時間または試験系が高カラム圧によりシャットダウンする時間と定義される。これらの試験の結果を、元のカラム効率の報告された最終損失を含めて、表 2 4 に示す。比較カラム A (3 つの別個のカラムについて報告) は、C₁₈ 基により表面改質されている式 (O_{1.5} SiCH₂CH₂SiO_{1.5}) (SiO₂)₄ の 5 μm BEH 多孔質ハイブリッド粒子 (米国特許第 6,686,035 号明細書に記載の方法に従って調製) であった。比較カラム B は、オルガノ官能性シランにより表面改質され、次いで C₁₈ 表面改質されている市販の 3 μm シリカコア粒子であった。

30

40

【0 2 9 3】

良好なカラム耐久性は、生成物 16a、16b、16c および 14e が充填されたカラムについて観察され、カラムはこれらの試験条件下では損壊しなかった。試験を 0.02 N の NaOH に曝露して 60 - 80 時間で停止した場合、これらのカラムは元のカラム効率の 15 % 未満の損失を有した。比較カラム A (シリカ含有量が実質的に高濃度であるハイブリッド配合物をベースとする。) は、これらの試験条件下で、0.02 N の NaOH に曝露して 52 - 64 時間の間に損壊した (元のカラム効率の 50.1 - 53.6 % の損失を有した。)。比較カラム B (シリカベース粒子をベースとする。) は、これらの試験

50

条件下で、0.02NのNaOHに曝露して4.7時間で、高カラム圧により損壊した。シリカベースカラムをアルカリ溶液に曝露した場合に高カラム圧をもたらすカラムの損壊が、カラムベッドの崩壊をもたらすシリカ粒子の不溶性からもたらされ得ることは、HPLC分野において十分公知である。比較カラムBについて、この充填ベッドの崩壊は、カラムの解体およびカラムインレットにおける10mmの空隙の測定により確認された。

【0294】

実施例14および16からの多孔質ハイブリッド充填材料の耐久性は、比較カラムAおよびBの両方に対して際立って改善されると結論付けることができる。

【0295】

【表26】

10

表24

カラム	0.02NのNaOHへの曝露時間 (時間)	元のカラム効率の損失
比較C ₁₈ カラムA(カラム1)	64	53.6%
比較C ₁₈ カラムA(カラム2)	60	50.1%
比較C ₁₈ カラムA(カラム3)	52	53.1%
比較C ₁₈ カラムB	4.7	高圧
生成物16a	67	1.6%
生成物16b	65	4.8%
生成物16c(カラム1)	60	1.1%
生成物16c(カラム2)	80	1.9%
生成物14e	80	14%

20

30

【0296】

第2の実験設定を実施し、実施例14からのハイブリッド粒子および表面改質されていない式($(O_{1.5}SiCH_2CH_2SiO_{1.5})_3(SiO_2)_4$)の3.5μmBEH多孔質ハイブリッド粒子(米国特許第6,686,035号明細書に記載の方法に従って調製)の加水分解安定性を試験した。8.9μmに分粒された原型物を、14aに使用した。同様の試験手順を使用して、カラム(3×30mm)を1:1のアセトニトリル/水において平衡化(210分間)してから、最初のクロマトグラフィー性能をウラシル(1:1のアセトニトリル/水; 0.43mL/分)を使用して試験した。次いで、カラムを50℃で加熱し、0.01NのNaOHの水中溶液(0.85mL/分、60分間)により負荷してから、10:90のメタノール/水によりフラッシュし、次いでメタノールによりフラッシュした。クロマトグラフィー性能を、カラムをアセトニトリルにより平衡化(50分間)することにより規則的な間隔で再査定し、次いでウラシル(1:1のアセトニトリル/水、0.43mL/分)を使用して試験した。このプロセスを繰り返し、カラムの性能をカラムの損壊まで、または0.01NのNaOHに曝露して80時間まで(先に生じた方を)追跡した。これらの試験の結果を、元のカラム効率の報告された最終損失を含めて、表25に示す。良好なカラム耐久性は、生成物14a、14bおよび14eが充填されたカラムについて観察され、カラムはこれらの試験条件下で損壊しなかった。試験を0.01NのNaOHに曝露して80時間で停止させた場合、これらのカラムは、元のカラム効率の30%未満の損失を有した。比較カラムA(シリカ含有量が実質的に高濃度であるハイブリッド配合物をベースとする。)は、これらの試験条件下で、0.01Nの

40

50

NaOHに曝露して18時間で2回高圧になり、カラムのインレットにおいて形成された10 - 15 mmの空隙を有した。

【0297】

実施例14からの多孔質ハイブリッド充填材料の耐久性は、比較カラムAに対して際立って改善されると結論付けることができる。

【0298】

【表27】

表25

カラム	0.01NのNaOHへの曝露時間 (時間)	元のカラム効率の損失
比較カラム(カラム1)	18	高圧
比較カラム(カラム2)	18	高圧
生成物14a	80	11%
生成物14b	80	1.6%
生成物14e	80	28%

10

20

【0299】

参照による組み込み

本明細書において引用したすべての特許、公開特許出願および他の参考文献の全内容は、参照により全体として本明細書に明確に組み込む。

【0300】

均等物

当業者は、定型の実験を使用するだけで本明細書に記載の具体的手順に対する数多くの均等物を認識し、または確認することができる。このような均等物は、本発明の範囲内であると考慮され、以下の特許請求の範囲により包含される。

30

【図 1】

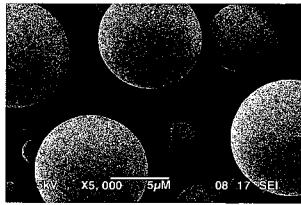


Fig. 1

【図 2】

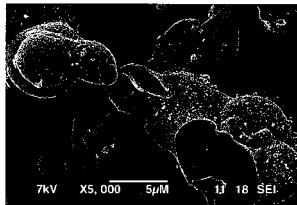


Fig. 2

【図 3】

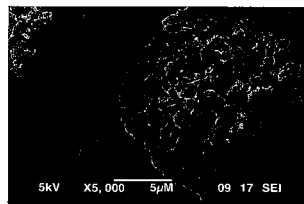


Fig. 3

【図 4】

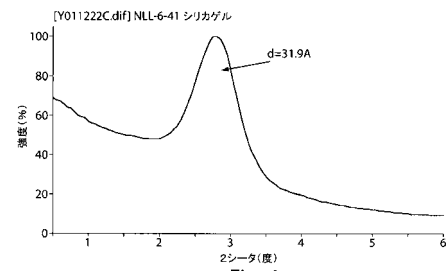


Fig. 4

【図 5】

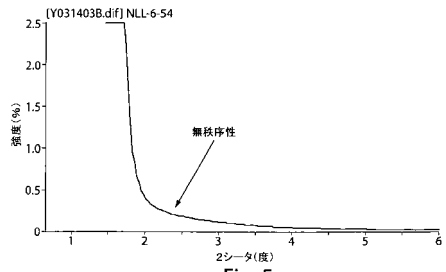


Fig. 5

【図 6】

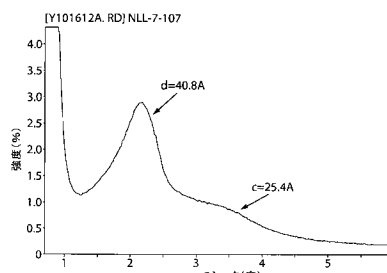


Fig. 6

【図 8】

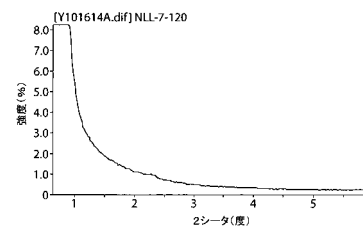


Fig. 8

【図 7】

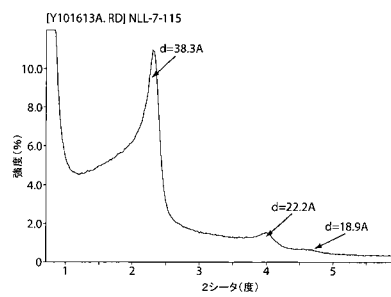


Fig. 7

【図 9】

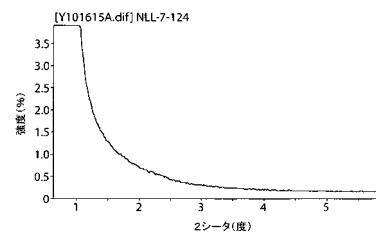


Fig. 9

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

G 0 1 N 30/88 2 0 1 X

G 0 1 N 30/88 2 0 1 W

G 0 1 N 30/88 1 0 1 C

B 0 1 J 20/26 L

C 0 8 F 230/08

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ウィンダム, ケビン・デー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 5 1 6、ダグラス、サンセット・ドライブ・2

(72)発明者 オガラ, ジョン・イー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 1 2、アシュランド、サンドストーン・ウェイ・1

(72)発明者 ローレンス, ニコル・エル

アメリカ合衆国、コネチカット・0 6 0 7 6、スタッフオード・スプリングス、ウイリントン・ア
ベニュー・6 6

審査官 河野 隆一朗

(56)参考文献 特表2 0 0 6 - 5 0 4 8 5 4 (J P , A)

特表2 0 0 2 - 5 3 6 6 3 0 (J P , A)

特表2 0 0 5 - 5 0 2 0 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

G01N 30/88

B01J 20/281

C08F 230/08

CA/REGISTRY(STN)