

第 2 章

分離場に働く力と分離剤の高機能化技術

*Interaction forces on the separation fields
and the functionalization of the separation materials*

2.1 分子間相互作用の分類とそのエネルギーの比較

1.1.3 で述べた通り、双極子相互作用や London 分散力等の分子間相互作用種は一般的な共有結合力、イオン結合力よりもはるかに弱く、そのエネルギーは 1 ~ 3 桁の差がある。物質間で生じるこれら分子間相互作用のエネルギーのポテンシャルはその物質が有する立体性や電子分布等により決定される。しかし、媒質中における物質間の相互作用の場合、媒質となる分子や外部から与えられるエネルギー等物質の置かれた“場”を構成する様々な要因が複雑に寄与するため、物質間で観察される実行的な相互作用エネルギーはそのポテンシャルから大幅に増減する。液体クロマトグラフィーにおける分離平衡は、固定相－溶質間の相互作用によってのみ達成されるのではなく、固定相－移動相間及び移動相－溶質間の相互作用も大きく寄与しているため、固定相－溶質間の相互作用は移動相溶媒の特性や組成により大幅に変化する。そのため、好適な分離剤を設計するには、分離場において作用している種々の分子間相互作用を正確に把握しておく必要がある。

分子間相互作用はその相互作用の距離依存性から長距離的相互作用（長距離力）と短距離的相互作用（短距離力）の 2 つに大別される。長距離力は van der Waals 力と呼ばれ、静電力、誘起力、分散力の 3 つの異なる型の力により構成される。van der Waals 力は狭義では後述の分散力を指す場合もあるが、本学位論文では最も広義の“電荷、永久双極子、誘起双極子（瞬間双極子）等により生じる分子間力の総称”を採用して議論する。一方、短距離力は交換反発力や電荷移動力等を指す。これらの分類以外にも、水素結合等のように相互作用に関与する原子等から分類される分子間相互作用も存在する。

分離場において観察される相互作用は、複数の相互作用が競合あるいは相加的に働いた結果が包括されたものであるため、分離機構を解明するためには各相互作用の機序やその発現度合を正確に把握する必要がある。しかし、各相互作用の分類では重複する部分を含んでいるため厳密な分割が困難なこともある。

本説では、各相互作用とそれらに寄与する原子・原子団に固有のパラメータについて概説する。

2.1.1 静電力

イオン、双極子、四極子等の間で生じる相互作用の一群を指す。電荷－電荷間の相互作用は Coulomb 力 (Coulomb 相互作用) と、また双極子や四極子の間で働く相互作用は配向力 (または Keesom 力) と呼ばれそれぞれ区別される (以降、分極は電氣的分極に限定することとし、双極子及び四極子はそれぞれ “電気双極子” 及び “電気四極子” の意で用いる)。Coulomb 力のポテンシャルはおよそ数百 kJ mol^{-1} で、これは Table 1.5 に示す種々の共有結合と同程度かそれ以上の強さのエネルギーである。配向力の元となる双極子はそれをベクトルとして表す双極子モーメント (μ) として扱うことができる。双極子モーメントは 2 個の電荷 q と $-q$ が距離 l だけ離れている場合の積 ql を意味し、SI 単位であるクーロンメートル (Cm) で表す。また、分子の一部あるいは全体の双極子モーメントを考える際には一般に Cm よりも Debye (D) が用いられる場合が多い ($1 \text{ D} = 3.33564 \times 10^{-30} \text{ Cm}$)。なお、原子や分子が有する恒久的な電氣的分極により生じる双極子は永久双極子と呼ばれるが、本書では単に双極子と呼び、後述の誘起双極子と区別する。

双極子、四極子が関与する相互作用には指向性が存在し、2 物質間の位置及び方向により相互作用エネルギーが大きく異なる。双極子－双極子間相互作用の場合、2 つの双極子が平行かつ対向した状態 (parallel) より、一直線上で同一方向に並ぶ状態 (head-to-tail) のほうがエネルギーは高い [1]。静電力に分類される相互作用は両電荷が異符号である場合に引力、同符号で斥力として働く。

Table 1.3 より、Coulomb 力を含むすべての長距離力のポテンシャルは媒質の誘電率 ϵ に依存する。主な溶媒の誘電率を Table 2.1 に示す [2]。誘電率は電場の減少度合いの尺度であり、高誘電率溶媒中では電荷や双極子に対する配向が容易に行われることを表す。水やホルムアミドのような高誘電率溶媒中では Coulomb 力のエネルギーは真空中と比較して 2 桁程度減衰する。例えば、Coulomb 力と格子構造により強固なイオン結晶を有する NaCl の融点は約 $800 \text{ }^\circ\text{C}$ であるが、水には容易に溶解し、ヘキサンには不溶である。これは水の高い誘電率によるものだけでなく、 Na^+ や Cl^- に対し水分子の持つ双極子を配向させていることによる。

Table 2.1 Selectivity of common solvents [2]

solvent	Normalized selectivity				
	H-B acidity	H-B basicity	dipolarity	polarity index	dielectric constant
	α_2^H/Σ	β_2/Σ	π^*/Σ	P	ϵ
acetic acid	0.54	0.15	0.31	6.0	6.2
acetone	0.06	0.38	0.56	5.1	20.7
acetonitrile	0.15	0.25	0.60	5.8	37.5
benzene	0.14	0.86	0.00	2.7	2.3
chloroform	0.43	0.00	0.57	4.1	4.8
diethyl ether	0.00	0.64	0.36	2.8	4.3
dimethylsulfoxide	0.00	0.43	0.57	7.2	4.7
ethanol	0.39	0.36	0.25	4.3	24.6
ethylacetate	0.00	0.45	0.55	4.4	6.0
ethylene chloride	0.00	0.00	1.00	3.5	10.4
formamide	0.33	0.21	0.46	9.6	182
glycol	0.38	0.23	0.39	6.9	37.7
hexane	0.00	0.00	0.00	0.1	1.9
isopropanol	0.22	0.35	0.43	3.9	19.9
methanol	0.43	0.29	0.28	5.1	32.7
methylacetate	0.05	0.40	0.55	≈ 5	6.7
methylene chloride	0.27	0.00	0.73	3.1	8.9
methylethyl ketone	0.05	0.40	0.55	4.7	18.5
methyl-t-butylether	0.00	≈ 0.6	≈ 0.4	≈ 2.4	≈ 4
<i>N,N</i> -dimethylformamide	0.00	0.44	0.56	6.4	36.7
nitromethane	0.17	0.19	0.64	6.0	35.9
pyridine	0.42	0.58	0.00	5.3	12.4
sulfolane	0.00	0.17	0.83		43.3
tetrahydrofuran	0.00	0.49	0.51	4.0	7.6
toluene	0.17	0.83	0.00	2.4	2.4
trimethylamine	0.00	0.84	0.16	1.9	2.4
trifluoroethanol	0.68	0.00	0.32		
water	0.43	0.18	0.45	10.2	80

2.1.2 誘起力

電荷や双極子等を有する物質が他の物質の分極を誘起することにより生じる相互作用を指す。誘起力は電氣的に中性の物質（非極性な物質）との間にも生じるという点で静電力と大きく異なる。誘起により生じる双極子を誘起双極子と呼び、双極子により誘起され生じる誘起力は Debye 力と呼ばれる（誘起双極子に対し、水分子のような明確な分極に基づく双極子を永久双極子と呼ぶ）。分極を有する物質間の相互作用には静電力と共に誘起力が働く場合がある。例えば分極を有する物質 A, B 及び C の相互作用の場合、A と B の間に静電力が生じ、B の分極は A の分極により誘起され（同時に B の分極により A の分極が誘起され）、B の分極はより高まる。その結果、B と C との間に生じる静電力も同様に誘起され、より強い静電力が生じる。静電力とは異なり誘起力はすべて引力として働く。

2.1.3 分散力

非極性の原子・分子間で生じる引力の主相互作用であり、分散相互作用あるいは London 分散力とも呼ばれる。また、電荷ゆらぎ力や誘起双極子間力とも呼ばれるが、光の分散等の光学的性質に影響を与えることも考慮して、単に分散力と呼ばれることが一般的である。上述の静電力・誘起力が電磁気学的に理解できるのに対し、分散力は量子力学的な理解が必要な分子間相互作用である。例えば、Ne や Ar 等の希ガス原子について、これらが有する電子雲の空間的な分布は時間平均でみると均一であるため、原子の双極子モーメントはゼロである。しかし、電子雲中の電子の瞬間的な分布は一様ではなく、確率論的に偏在している。それにより生じる負の分極と原子核の陽子の正の分極の位置により双極子モーメントが決定される。これを瞬間双極子と呼び、この瞬間双極子が近傍の他の希ガス原子の分極を誘起することで誘起双極子を発生させ、互いに引き合うことが可能となる。

2.1.4 交換反発力

原子や分子間の距離が非常に短い場合に生じる斥力のことを指す。いわゆる立体障害の根源となる相互作用で、Born 斥力や立体斥力等とも呼ばれる。電子雲が重なるほど接近した物質間では van der Waals 力等の長距離相互作用に基づく引力よりもはるかに大きな斥力が生じる。これは静電力等でみられる同符号の荷電同士で生じる反発力、すなわち電磁気学的な斥力ではなく、Pauli の排他原理に基づく量子力学的な斥力である。Lennard-Jones ポテンシャルは分子間距離 r の 6 乗に反比例する van der Waals 力に基づく引力項と、距離 r の 12 乗に反比例して生じる斥力項により分子間相互作用の全エネルギーポテンシャルを近似している。物質間の最適な距離はこのポテンシャルに従うこととなるため、物質間の距離は決してゼロにはならない。

2.1.5 電荷移動力 (電荷移動相互作用)

原子や分子が持つ占有分子軌道から他の原子や分子の空軌道への電子の移動により生じる相互作用を指す。HOMO (最高被占軌道) と LUMO (最低空軌道) のエネルギー順位が近い場合、HOMO の電子が LUMO へと流れる。電荷の移動により正、負の電荷の偏りが生じ静電力も加わり 2 つの物質間では強い相互作用が生まれ錯体となる。これを電荷移動錯体 (CT 錯体) と呼ぶ。2 つの物質の分子軌道が接近しなければ電荷移動は起こらないため短距離でのみ働くこととなる。

2.1.6 水素結合

Pimentel は水素結合と呼ぶためには 2 つの条件を満たす必要があるとした [3]。

- ① 水素がある特定の原子と共有結合で結び付いている
- ② 水素が他の原子と共有結合以外の方法で相互作用している証拠がある

②については一般に赤外分光法や核磁気共鳴等による科学的データが要求される。また、中性子回折法等も水素結合能を評価する有力な解析手法である。

Pearson のハード・ソフト概念 (principle of hard and soft acids and bases: HSAB) では、ハードな酸 (hard acid: HA) とソフトな酸 (soft acid: SA), ハードな塩基 (hard base: HB) とソフトな塩基 (soft base: SB) に分類される。ハードな酸は、アルカリ金属イオンやプロトン, ハロゲン化水素等の局在した正電荷を持ち, 分極率が小さい。ソフトな酸は, 遷移金属イオンやトリニトロベンゼン等の正電荷が全体に広がっている酸をいう。ハードな塩基は電子の局在したハロゲンイオンや水, アンモニアや水分子の孤立電子対であり, ソフトな塩基は二重結合や芳香族 π 電子等を指す。酸と塩基は互いに相互作用するが, 特に HA は HS と相互作用しやすく (Coulomb 力の寄与が大きい), SA は SB と相互作用しやすい (分散力の寄与が大きい)。すなわち, O-H や N-H 等は HA, C-H は SA であり, 酸素や窒素原子上の孤立電子対は HB, 芳香環は SB と定義される。 π 電子は n 電子とは異なり非局在化により分極率が大きくなっている。以上の HSAB 概念によれば水分子間の水素結合は水素が酸素や窒素原子上の孤立電子対と相互作用するため HA と HB の水素結合と分類される。すなわち, 水素結合はその組み合わせにより以下の 4 つに分類される。相互作用のエネルギーが最も強いのは①の水素結合であり, 残りの 3 つは弱い水素結合と区別することができる。

- ① HA と HB (XH/Y 水素結合:水分子間の OH/O 等)
- ② HA と SB (XH/ π 水素結合:OH/ π や NH/ π 等)
- ③ SA と HB (CH/n 水素結合:CH/O や CH/N 等)
- ④ SA と SB (CH/ π 水素結合等)

(X と Y は電気陰性原子, n は孤立電子対, π は π 電子を表す。)

2.1.7 疎水効果 (疎水性効果)

水に炭化水素等の非極性物質を溶解させることは困難であるが、その主な理由は疎水性溶質分子に対し周囲の水分子が溶媒和できないことにある。水分子は酸素原子の2つの孤立電子対と2つの水素原子の計4つが分極により弱い電荷を帯びている。水中に分極している溶質が溶解する場合、水分子は少なくとも1つの分極点を溶質分子の方に向けて溶媒和(水和)する。しかし、非分極(無極性)分子が溶質の場合には、溶媒和しようとする水の水素結合形成能力は低下してしまうため、非分極溶質を取り囲む水分子は溶質に対して向ける分極点の数を最小限にとどめ、かつ近傍のバルク水との水素結合をより多く形成できるようなコンフォメーションを取る。その結果、非分極溶質の周囲には多数の水分子による籠様の包接体が生じ、包接に関わる水分子とバルク水は互いに水素結合によるネットワークを失うことなく安定化する。包接に関わる水分子は規則化されているため自由運動は制限されているが、バルク水との交換は比較的容易であるためイオン種との水和により生ずる強固な水和殻とは異なる。これら一連の現象は親水性化合物と同様の溶媒和が起こっているようにも思えるが、無極性である疎水性溶質の場合には、溶質同士の接近によりエントロピー的に不利な水分子が放出されて溶質同士の接触が起こるが、この間に水分子が介入することはできない。この要因は先の水分子間の水素結合だけでなく、分散力による相互作用も関係する。水分子間の分散力による相互作用エネルギーは炭化水素分子間のそれと同等であり、接触した疎水性溶質を引き離そうとする働きは弱い。疎水性化合物は、近傍水分子の水素結合に基づく包接体の形成、あるいは疎水性化合物自身の分散力相互作用等によりコンフォメーションが制限されている。このような水和状態は、疎水性溶媒和 (hydrophobic solvation)、あるいは疎水性水和 (hydrophobic hydration) とも呼ばれる。

広義の疎水性相互作用と呼ばれるものは、上述のように疎水性溶質を取り巻く水分子から受ける排他的な凝集に基づくものである。そのほかにも、疎水結合 (hydrophobic bond) や疎水力 (hydrophobic force) 等の用語が疎水性相互作用と同じく使用されているが、疎水(性)効果という方が作用の本質を反映していると考えられる。

2.1.8 π - π 相互作用 (π - π スタッキング)

主に芳香環を有する化合物間での相互作用として知られており、分散力が主な相互作用として働く。例えば、ベンゼン同士の相互作用には、ベンゼン環同士がその π 平面を向い合わせることで相互作用する **face-to-face** π/π 相互作用と、 π 平面に対し垂直に相互作用する **edge-to-face** π/π 相互作用もしくは T 型相互作用の 2 つに大別される。前者は電子による反発を避けるため実際には真正面より少しずれて相互作用する方が安定とされている。エネルギー的には後者の型が有利で、ベンゼン 2 量体の MO 計算ではベンゼン環の $>C-H$ を他方のベンゼン環中心部に対し向ける形が最も安定であるとされている。これはソフトな酸である $>C-H$ とソフトな塩基である π 電子との CH/π 水素結合とみることができる。ナフタレンやアントラセン等の π 平面が広い分子間の相互作用においては分散力の寄与が大きくなるため **face-to-face** π/π 相互作用の方が **edge-to-face** π/π 相互作用よりも安定である。

2.2 ポリマー系分離剤の調製

2.2.1 ポリマー粒子の合成

HPLC や SPE に用いられるポリマー系分離剤の調製法の詳細に関しては報告例が非常に少ないが、幾つかの成書 [4, 5] や日本特許公報等から知ることができる。一般に、ポリマー系分離剤の基材樹脂となるポリマー粒子は懸濁重合法によって調製される [6-8]。懸濁重合法は、重合開始剤を溶解したモノマー溶液をモノマーが溶解しない溶液 (分散媒) に加え、攪拌しながらラジカル重合 (ビニル重合) を行う。ポリマー粒子の調製に使用される多くのモノマーは脂溶性であるため、水溶液中にモノマー溶液を分散させて懸濁重合を行う。重合反応は分散された油滴の中で進行するが、多量の水系分散媒中で行われるため反応熱の除去がしやすく、高分子生成に基づく粘度上昇の影響も少ない。得られる重合体はほぼ真球状であるため、『粒状重合・パール重合』とも呼ばれる。

HPLC や SPE に用いられるポリマー系分離剤は、抽出・分離に使用される溶媒中で溶解せず、十分な機械的強度を有していなければならない。これらの要件を満たすため、ポリマー系分離剤の基材樹脂は架橋反応によって調製される。単官能モノマー (ビニル基を 1 つ持つモノマー) 溶液に、単官能モノマーと共重合可能な多官能モノマー (ビニル基を複数持つモノマーで、架橋剤あるいは架橋性モノマーと呼ばれる) とを混合してラジカル重合を行う。多官能モノマーの添加により架橋反応が生じて高分子鎖同士を繋ぐため不溶化される。尚、本学位論文では、単官能モノマーと架橋のための多官能モノマーとの混乱を防ぐため、前者を単にモノマー、後者を架橋剤または架橋性モノマーと表記する。架橋高分子は三次元網目構造を持ち、如何なる溶媒にも不溶である。架橋高分子の機械的強度や膨潤度等の特性は、架橋の度合い (架橋度) に大きく依存する。架橋度は下記式により求めるが、重量%基準以外にもモル表記をする場合もある。一般に、HPLC や SPE に用いられるポリマー系分離剤の架橋度は 40 ~ 80 wt% である。

$$\text{架橋度 (wt\%)} = \frac{\text{架橋剤の重量 (g)}}{\text{架橋剤の重量 (g)} + \text{モノマーの重量 (g)}} \times 100 \quad (2.1)$$

代表的な架橋ポリマー粒子であるスチレンージビニルベンゼン共重合体 (Sty/DVB) の合成法を下記に示す [6]。

スチレン (styrene, Sty) とジビニルベンゼン (divinylbenzene, DVB) とのモノマー混合液中に、重合開始剤である過酸化ベンゾイル (0.5 ~ 2 wt%) を溶解する。モノマー混合溶液を、0.05 ~ 0.2 wt%のポリビニルアルコール水溶液中に加え、攪拌羽根を用いて目的の油滴径になるように分散する。回転数を大きくすれば油滴径は小さくなり、また、分散時間を長くすれば油滴径の分布は小さくなる。目的の油滴径になったら加温を開始し、攪拌を続けながら 60 ~ 70°C で 5 ~ 10 時間重合反応を行う。得られた球状の Sty/DVB 共重合体は、水で分散安定剤を洗浄後、アルコール等を用いて残留モノマーやオリゴマーを洗い出す。その後、目的に応じて振動篩や風力分級機等により分級する。

一方、親水性ポリマー粒子としては、アクリル酸エステルあるいはメタクリル酸エステルを原料としたものが多用されている。特に、エチレンジメタクリレート (EGDM) とグリシジルメタクリレート (GMA) との共重合体のグリシジル基を開環してジオール型とした架橋ポリマー粒子は、水系 SEC 用固定相の他、イオン交換樹脂や分配クロマトグラフィー用固定相の基材樹脂として多用されている。また、酢酸ビニルとトリアリルイソシアヌレート (TAIC) との共重合体を鹼化 (エステル分解) したポリビニルアルコールゲルも開発されている。

2.2.2 ポリマー系分離剤の設計因子

上述したポリマー粒子そのままでも HPLC 及び SPE 用の分離剤として使用することも可能であるが、実際的な分離剤では目的の分離や抽出効率を得るために種々の工夫がなされている。Fig. 2.1 にポリマー系分離剤の設計概念を示す。ポリマー系分離剤における保持機能は主に基材樹脂と官能基に起因して発現する。従って、基材樹脂のモノマーと架橋剤の選択及びその組成の設定が最も重要である。基材樹脂そのものでも分離剤として利用することが可能であるが、より明確な相互作用を発現させるために官能基が導入される。この時、導入する官能基の種類や導入量だけでなく、導入方法 (反応部位や反応条件等) も考慮しておかねばならない。

また、分離剤の保持力は官能基の種類や導入量だけでなく、分離剤の表面積にも依存するため、細孔物性に関しても詳細な検討が必要である。

分離剤における各因子とその分離性能・保持特性への影響を Table 2.2 に示す [9]。この表は、主にシリカ系分離剤を前提にまとめられたものであるが、ポリマー系分離剤においても各因子の影響は基本的に同じである。

基材、細孔物性 (細孔径や比表面積)、官能基量が、保持機構や分離特性に大きく影響する。これらの因子を調節することで、多彩な分離剤の合成が可能である。また、官能基の導入方法を変更することで、同一の官能基であっても異なる分離・捕捉特性を得ることができる。化学結合型シリカゲルの場合には、シランカップリング剤の反応性官能基の数 (一官能基と三官能基) により、結合状態や残存シラノールの状態及び量が増えるため分離特性が変化する。ポリマー系分離剤においても同様で、基材樹脂中の反応性官能基の種類や構造、導入化合物の官能基の種類や構造、さらにはスペーサ (基材樹脂と官能基を繋ぐ分子鎖) の有無等の導入方法によって分離特性が変化する。従って、固定相となる官能基 (主相互作用を発現する官能基) だけでなく、Table 2.2 に示す各因子を適切に調節することができれば、新規な機能や特徴的な分離を示す HPLC 及び SPE 用分離剤を創出することが可能となる。

実際の実験では、官能基や基材樹脂に基づく主相互作用以外にも、特徴的な相互作用が発現する。これらは、一般に二次効果相互作用 (secondary effect interaction) と呼ばれており、主相互作用以外の相互作用を包括している。代表的なものとしては、官能基導入時の残存反応性官能基や基材樹脂中の不純物等に起因するもので、シリカ系分離剤における残存シラノールへの塩基性化合物の異常吸着やシリカゲル中不純物金属との錯形成が知られている。二次効果相互作用はどのような分離剤においても発現するものであるが、原材料や設計により発現する相互作用やその割合は大きく異なる。従って、分離剤の開発においては、二次効果相互作用に関する詳細な評価が重要となる。

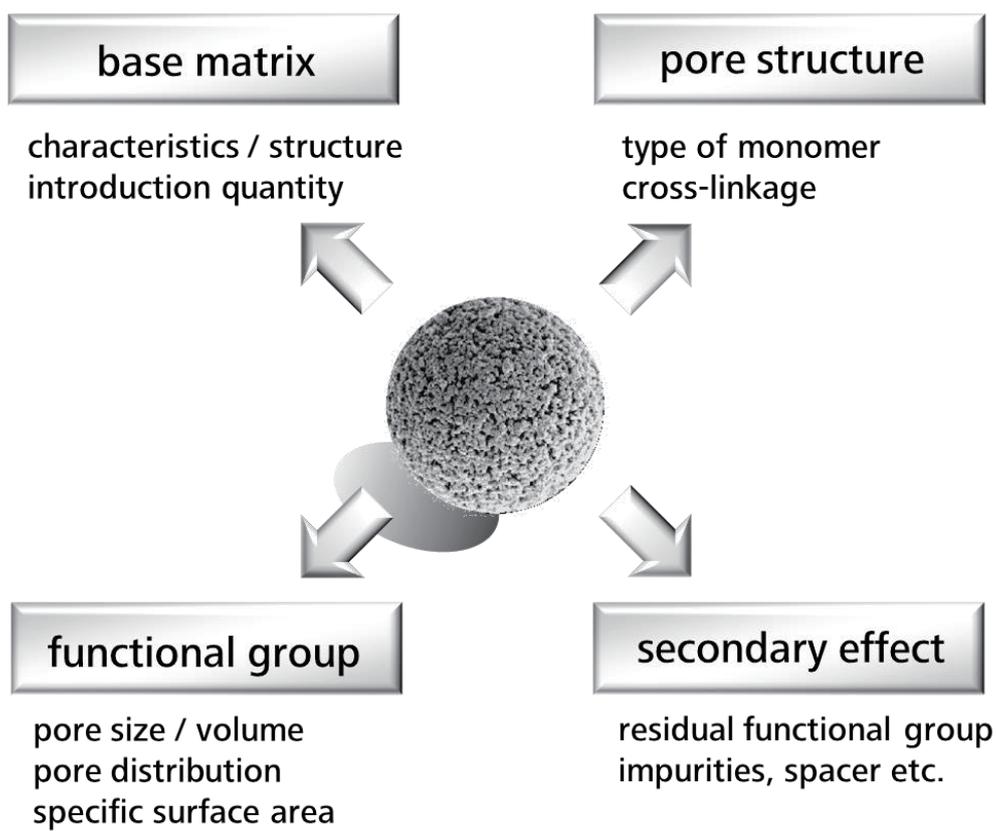


Fig. 2.1 Design factors of the polymeric separation materials

Table 2.2 Effect of factors for stationary phase to the retention characteristics [9]

factors	effects to retention characteristics
base material (matrix)	The characteristic of base material affects to separation performance and analysis conditions. The base material itself interacts with analytes, but good separation performance may not be provided when specific functional group and impurities exist in base material. Analysis condition may be set a limit by mechanical strength, swelling and available pH ranges of base material.
shape	Most of commercial packings are spherical. The spherical packings are superior to the crush type packings, and high efficiency is easy to be provided because of its lower Eddy's diffusion.
particle size	Generally, the 3 ~ 10 μm particle is used for analysis use, and the 5 ~ 40 μm particle is used for fractionation. Because Eddy's diffusion becomes small as particle diameter becomes small, the theoretical plate height becomes small. Under the optimized operation condition, HETP of 2 ~ 3 times to the particle diameter is provided. The effect of flow rate becomes small as a particle diameter is decreased. As a particle size distribution became narrow, column efficiency is increased and pressure is decreased.
pore size	The pore diameter which an analytes can permeate enough is necessary. A 20 ~ 50 nm is used for macromolecule separation such as the protein, and a 6 ~ 15 nm is used for low molecular separation. Non-porous packing is also used for protein separation. In size exclusion chromatography, because pore diameter decides a permeation limit and exclusion limit, appropriate pore diameter is chosen according to the molecular weight of analytes.
specific surface area	The specific surface area is equivalent to the area that an analyte can interact. Generally, specific surface area become large as pore diameter becomes small. Specific surface area of 250 ~ 400 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ is widely used.
introduction method	The separation properties depend on introduction method. In bonded phase, separation properties change by type of introduction reagents. In the ion-exchange resin, separation properties change by having spacer or not.
functional group contents	The retention of the analyte depends on the quantity of stationary phase. The commercial ODS-binding silica gel has 5 ~ 22% of carbon content, and 15 ~ 18% is widely used. The selectivity and sample volume are influenced by clothing rate of stationary phase.

2.2.3 ポリマー粒子の多孔質化

一般に、懸濁重合で得られるポリマー粒子は無孔質である。無孔質粒子は表面積が小さいため保持や負荷容量の増加を目的として多孔質化が行われる [4]。懸濁重合粒子の多孔質化に関しては、Moore [10, 11] が詳細に検討している。以下に、Moore の論文を基に Sty/DVB 粒子の多孔質化に関して概説する。

Moore は、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 用ポリスチレンゲルの開発を目的として、Sty/DVB 粒子の細孔調節法に関して研究を行った。Sty/DVB 粒子の合成の際に、架橋度を変化させると共に、モノマーと相溶性を持ちかつ重合反応に寄与しない溶媒を加えて懸濁重合を行い、Sty/DVB 粒子の細孔調節を行った。Moore は細孔を形成させるための溶媒を希釈剤 (diluent) と記述しているが、一般には細孔調節剤と呼ばれる。細孔調節剤を用いない Sty/DVB 粒子は溶媒により膨潤することにより細孔が発生するため、ゲル型あるいは膨潤孔型樹脂と呼ばれる。膨潤孔型樹脂の場合、架橋度が低くなるにつれ浸透限界 (ポリスチレン換算の排除限界分子量) は大きくなるが、架橋度が低くなることにより極度に軟質となり、架橋度 0.1% のものはクロマト管に充填することすらできないとしている。一方、架橋度を 10% として種々の細孔調節剤 (添加量: 60%) を添加して合成することにより、ポリスチレン換算分子量で $10^3 \sim 10^7$ の排除限界分子量を持つ Sty/DVB 粒子が得られるとしている。細孔調節剤はトルエンを基準とし、トルエンの一部をジエチルベンゼン、*n*-ドデカン、イソアミルアルコールで置き換えて細孔径の拡大 (排除限界分子量の増加) を試みている。その結果、トルエン < ジエチルベンゼン < *n*-ドデカン < イソアミルアルコールの順に、排除限界分子量が高くなることを報告している。

架橋度を高くし、かつ細孔調節剤を用いてポリマー粒子を合成した場合、架橋反応の進行に伴い架橋共重合鎖が集合して極微細な粒子 (マイクロゲル) が析出し、凝集し合う。このマイクロゲル凝集体が高度に凝集して一つのポリマー粒子が形成される。細孔構造は、マイクロゲル凝集体の間隙に形成される。懸濁重合時に細孔調節剤を添加すると、生成ポリマーと細孔調節剤との相分離が生じる。相分離の度合いは、生成ポリマーの細孔調節剤への溶解度と関係があり、生成ポリマーとの親和性が低い溶媒を細孔調節剤として用いた時ほど細孔径が大きくなる [4, 10]。この関

係は溶解パラメータ (Table 2.3) で説明できるとされている [4]。一般に、生成ポリマーと溶解パラメータが近い溶媒 (良溶媒) を細孔調節剤として用いた場合には大きな細孔を得ることはできない。ポリスチレンゲル (Sty/DVB) の場合は、トルエンやその類似構造の溶媒が良溶媒となる。逆に、溶解パラメータが離れた溶媒 (貧溶媒) を用いると細孔径は大きくなる。Sty/DVB の場合、*n*-ドデカンやイソアミルアルコールが貧溶媒となる。但し、溶解パラメータが極端にかけ離れた溶媒を細孔調節剤として用いると、細孔表面に被膜を持つようなインクポット型ポリマー粒子が生成したり、マイクロゲルの凝集が適切に進行せず脆性の高い (脆く崩れやすい) 粒子が生成する。さらに、極端な条件とした場合には、粒子そのものすら得られないこともある。

メタクリル酸系ポリマー粒子についても、Sty/DVB と同様の考え方で多孔質化が可能である。しかし、生成ポリマーの溶解パラメータが Sty/DVB よりも高い値であるため、細孔調節剤に溶解パラメータの高い溶媒を選択すると水溶性が高くなり懸濁系が不安定となることもある。Fig. 2.2 に、イソアミルアルコールと酢酸ブチルとの混合溶媒を細孔調節剤として合成した EGDM と GMA との多孔質共重合体粒子の電子顕微鏡写真を示す。ここに示した EGDM/GMA 粒子の平均細孔径は 10.9 nm、比表面積は $200 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ である。マイクロゲルそのものとマイクロゲル凝集体、さらにそれらの間隙に形成された細孔構造を観察することができる。

Table 2.3 Solubility parameters δ of polymers and organic solvents [4]

polymers	solubility parameters (δ) [cal ^{1/2} cm ^{-3/2}]	solvents	solubility parameters (δ) [cal ^{1/2} cm ^{-3/2}]
polypropylene	7.9	<i>n</i> -hexane	7.3
polyisobutylene	8.0	<i>n</i> -heptane	7.4
polyethylene	8.1	<i>n</i> -octane	7.6
polybutadiene	8.4	diethylether	7.4
polystyrene	8.6	amylacetate	8.5
polymethylmethacrylate	9.1	butylacetate	8.55
polyethylacrylate	9.4	propylacetate	8.8
polyvinylacetate	9.4	toluene	8.9
polyvinylalcohol	9.5	THF	9.1
ethylcellulose	10.3	benzene	9.2
acetate	10.6 ~ 11.5	chlorobenzene	9.5
vinylidenechloride	12.2	cyclohexane	9.9
nylon 66	13.0	octylalcohol	10.3
polyacrylonitorile	12.4	hexylalcohol	10.7
cellulose	15.7	DMF	12.1
		ethanol	12.7
		methanol	14.5
		water	23.5

THF: tetrahydrofuran, DMF: *N,N*-dimethylformamide

* Solubility parameters (δ): a numerical estimate of the degree of interaction between materials

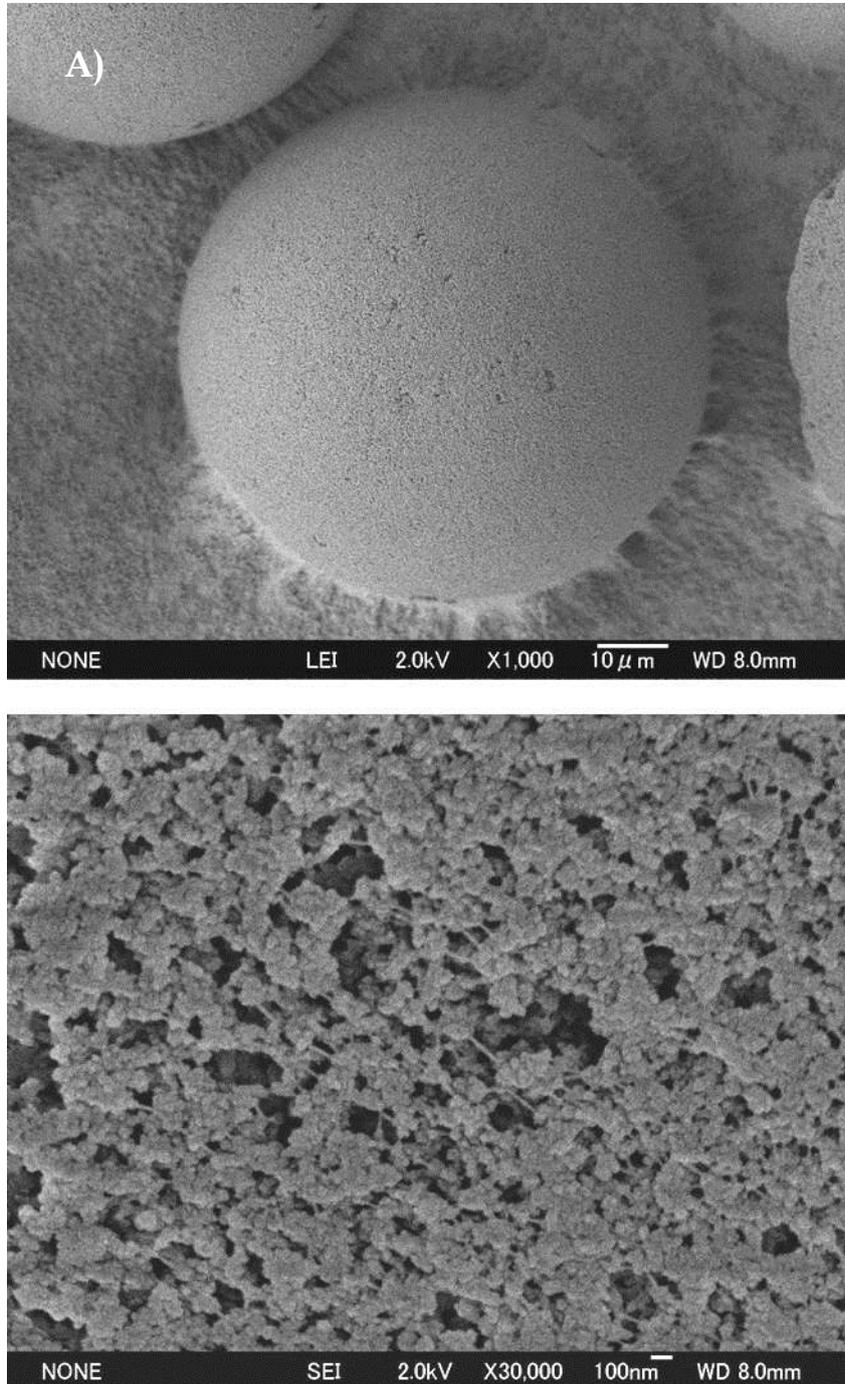


Fig. 2.2 Electron micrograph of macro-porous EGDM/GMA resin

2.2.4 基材樹脂への官能基の導入

官能基の導入方法としては、成書 [12, 13] に記述されている多くの高分子反応を利用することが可能である。最も代表的なものは、イオン交換樹脂の合成である。イオン交換樹脂の製造法に関しては成書 [14, 15] に記述されている。強酸性陽イオン交換樹脂であるスルホン化ポリスチレンゲルは、Sty/DVB と硫酸との反応でスルホ基を導入可能である。Sty/DVB 粒子を濃硫酸中で加熱反応させると、芳香環 1 個当たり約 1 個のスルホ基が導入される。また、クロルスルホン酸を用いるスルホ基の導入法も知られている [6, 14, 15]。一般に、これらの方法により合成される強酸性陽イオン交換樹脂は、 $2 \sim 4 \text{ meq g}^{-1}$ のイオン交換容量を持っている。

陰イオン交換樹脂は、Sty/DVB 粒子にフリーデルクラフツ反応を用いてクロロメチル基を導入後、種々のアミンを反応させることによって合成される。代表的な反応はクロロメチルメチルエーテルを用いる反応で、無水塩化アルミニウムや無水塩化スズを触媒として用いる [6, 14, 15]。クロロメチル化された Sty/DVB 粒子を種々のアミン水溶液 (場合によってはアルコール溶液) 中に分散し、数 ~ 20 時間加熱反応させると陰イオン交換樹脂を得ることができる。この方法により合成される陰イオン交換樹脂は、一般に $1 \sim 2 \text{ meq g}^{-1}$ のイオン交換容量を持つ。また、反応させるアミン種を変更することで陰イオン交換特性を変化させることが可能である。

クロロメチルメチルエーテルの代わりに塩酸-ホルマリンを用いてクロロメチル基を導入する方法も知られている [16, 17]。この反応は、スルホン化反応に比べて遅いため、クロロメチル化度の調節をすることが可能であり、低イオン交換容量の陰イオン交換樹脂を合成できる。Barron らは、この方法を利用して Sty/DVB 粒子の表面のみに微量のクロロメチル基を導入し、 $10 \sim 50 \text{ } \mu\text{eq g}^{-1}$ のイオンクロマトグラフィー用陰イオン交換樹脂を合成している [18, 19]。クロロメチル基はアミン以外の化合物、例えば、水酸基やチオール基等を有する化合物とも反応が可能であり、分離剤の多様化手法として有用である。

水酸基を有するポリマー粒子の場合には、ハロゲン化アルキル基、酸クロリド基、エポキシ基等を有する化合物を直接導入可能である。オクタデシル基結合ポリマー粒子は、水酸基とステアリン酸クロリドとの反応により合成されている [4, 20]。ハ

ロゲン化アルキル基との反応においてはセルロースイオン交換体の合成法 [21] が参考となる。また、アフィニティークロマトグラフィー用分離剤の合成法 [22, 23] を利用すれば、臭化シアノ基、アミノ基、カルボジイミド基、アルデヒド基、チオール基、エポキシ基、ハロヒドリン基等の反応性官能基の導入が可能である。その後、これらの反応性官能基に固定相となる化合物を反応させることで、多彩な特性を持つ分離剤を合成することが可能となる。このようなスペーサ構造を持たせることで、官能基の自由度が高まり、吸脱着平衡が早くなるとされている。

クロロメチル基や水酸基と並んで有用な反応性官能基は、エポキシ基 (グリシジル基) である。上述のように基材樹脂の水酸基にエポキシ化合物を導入することも可能であるが、エポキシ基を持つモノマー、例えば GMA の共重合体を基材樹脂とすれば直接種々の官能基を導入可能である。エポキシ基の反応に関しては古くから詳細に調べられている [24]。Fig. 2.6 にエポキシ基の代表的な反応をまとめた。これらの反応を利用することで多彩な分離剤の調製が可能である。

2.2.5 相互作用の複合化

上述のような反応を利用することで、基材樹脂に種々の相互作用を発現する種々の官能基を導入可能である (Fig. 2.6)。基材樹脂に導入された官能基が主相互作用を発現するが、前述したとおり基材効果や二次効果相互作用も同時に発現する。ポリマー系分離剤の場合、シリカゲルよりも基材効果を容易に調節することが可能であるためこれらの効果を適切に調節することにより特徴的な抽出分離が達成できる。また、単一の基材樹脂に複数の官能基を導入可能であるため、複数の相互作用を同時に発現させて選択性や特異性を向上させた、いわゆるミックスドモード型分離剤の調製が可能である。我々の研究グループでも種々のミックスドモード型分離剤の研究を行っており、浸透制限/イオン排除型内面ホウ酸樹脂 [25]、逆相/イオン交換型固相抽出剤 [26, 27]、静電排除型キレート樹脂 [28-30] 等を開発している。

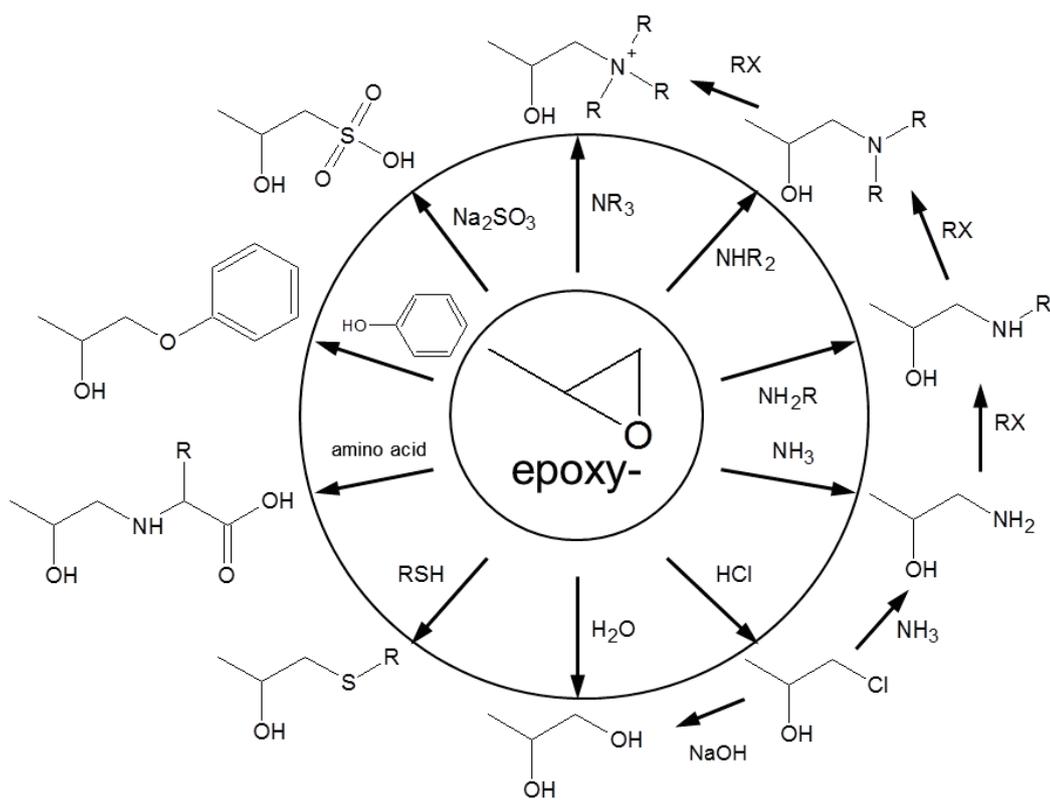


Fig. 2.3 Representative reactions of the epoxy (glycidyl) group and their products

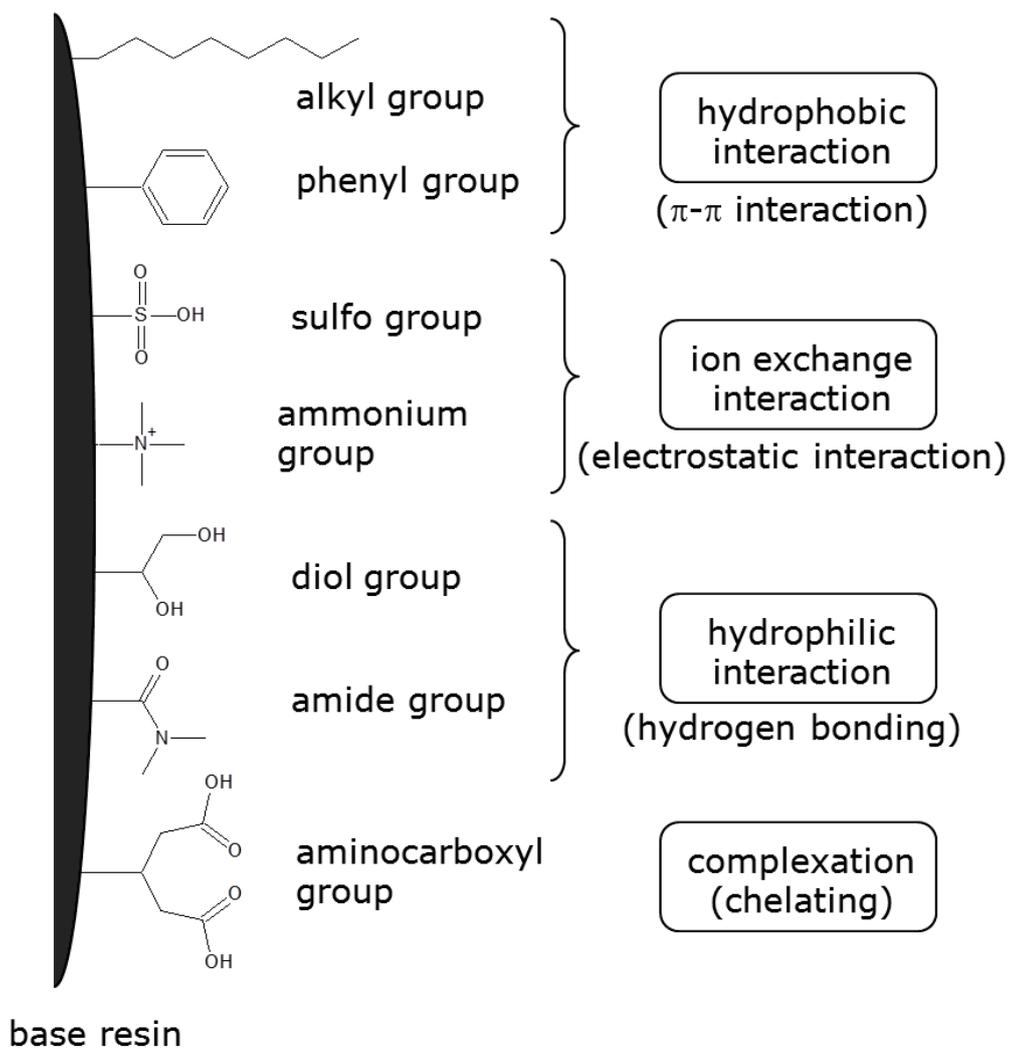


Fig. 2.4 Functional groups on the surface of base matrix and interactions produced

引用文献

- [1] J. N. Israelachvili: “*Intermolecular and surface force*”, p. 82, Figure 4.3, Academic Press, USA, 2011.
- [2] L.R. Snyder, J.J. Kirkland, J.W. Dolan: “*Introduction to modern liquid chromatography, third edition*”, Wiley, New Jersey, 2010.
- [3] G. C. Pimentel, A. L. McClellan: “*The hydrogen bond*”, p. 6, W. H. G.Freedman and company, San Francisco and London, 1960.
- [4] 平山忠一: 『ポリマー充填剤材料開発技術』, アイピーシー, 東京, 1992.
- [5] 平山忠一, 岡本佳男: 『クロマト用樹脂』, 共立出版, 東京, 1989.
- [6] 大津隆行, 木下雅悦: 『高分子合成の実験法』, 化学同人, 東京, 1972.
- [7] 田中真人: 『懸濁重合におけるポリマー粒子径制御』, アイピーシー, 東京, 1993.
- [8] 高分子学会編: 『新高分子実験学2, 高分子の合成・反応 (1), 付加系高分子の合成』, 共立出版, 東京, 1995.
- [9] 日本化学会編, 『化学便覧 基礎編 改訂第五版』第5章 化学実験用材料特性と実験データ, 5.18 分離用材料, 5.18.3 カラムクロマトグラフィーの固定相, p. I-812 - I-820, 丸善, 東京, 2004.
- [10] J.C. Moore: *J. Polym. Sci.*, **A-2-10**, 835 (1964).
- [11] J.C. Moore: *J. Polym. Sci.*, **C-8**, 233 (1965).
- [12] 高分子学会編: 『新高分子実験学 4, 高分子の合成・反応 (3), 高分子の反応と分解』, 共立出版, 東京, 1996.
- [13] 岩倉義男, 栗田恵輔: 『反応性高分子』, 講談社サイエンティフィック, 東京, 1977.
- [14] R. Kunin: “*Ion Exchange Resins*”, Wiley, New York, 1958.
- [15] 清水博: 『イオン交換樹脂』, 共立出版, 東京, 1953.
- [16] ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド: 特許公表 2002- 517574, 固相抽出及びクロマトグラフィー用の新規なイオン交換多孔質樹脂 (2002).
- [17] R. Barron, J.S. Fritz: *Reactive Polymer*, **1**, 215 (1983).
- [18] R. Barron, J.S. Fritz: *J. Chromatogr.*, **284**, 13 (1984).

- [19] R. Barron, J.S. Fritz: *J. Chromatogr.*, **316**, 201 (1984).
- [20] 旭化成: 特許公告 平 07-46098 (特許公開 昭 63-225606), 液体クロマトグラフィ用充填剤 (1995).
- [21] E.A. Peterson 著, 石井信一, 塩川洋之訳: 『セルロースイオン交換体』, 生化学実験法 4, 東京化学同人, 東京, 1975.
- [22] 千畑一郎, 土佐哲也, 松尾雄志: 『アフィニティークロマトグラフィ』, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1976.
- [23] 堀尾武一, 山下仁平編: 『蛋白質・酵素の基礎実験法』, 南江堂, 東京, 1981.
- [24] エポキシ樹脂協会編: 『エポキシ樹脂』, エポキシ樹脂技術協会, 東京, 2003.
- [25] T. Soga, Y. Inoue: *J. Chromatogr.*, **620**, 175 - 181 (1993).
- [26] 塚本友康, 清水愛, 山本敦, 小玉修嗣, 上茶谷若, 井上嘉則: 食品衛生学会誌, **51**, 58 (2010).
- [27] 加藤敏文, 井上嘉則, 上茶谷若, 齊藤満, 加賀谷重浩, 山本敦: 分析化学, **61**, 335 (2012).
- [28] 坂元秀之, 山本和子, 白崎俊浩, 井上嘉則: 分析化学, **55**, 133 (2006).
- [29] S. Kagaya, E. Maeba, Y. Inoue, W. Kamichatani, T. Kajiwara, H. Yanai, M. Saito, K. Tohda: *Talanta*, **79**, 146 (2009).
- [30] S. Kagaya, Y. Inoue: *Anal. Sci.*, **30**, 35 (2014).