

階層的多孔構造をもつシリカによる モノリス型液体クロマトグラフィーカラム

京都大学大学院理学研究科

中西 和樹

Monolithic Column for Liquid Chromatography with Hierarchically Porous Silica

Kazuki Nakanishi

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

はじめに

ガラスやセラミックスなどの一般に緻密で強度の高い無機材料を、水溶液などから低温で作製する方法として、ゾル-ゲル法は発展してきた。ゲルは多くの場合多相系の物質であって、どちらかの相を除去すれば多孔質になるのが普通であるが、細孔を除去して緻密体を作る過程が重視されたため、多孔構造の積極的な制御は比較的最近になって一般的となった。他方、溶融急冷ガラスの分相を利用する多孔質ガラスは、その目的の一つには緻密体の作製があったようだが、半世紀以上前に多孔質材料としての可能性を徹底的に吟味され、コスト的な問題は残しつつも技術的に信頼に足る材料となった[1]。

ゾル-ゲル法によるマクロ孔の制御されたシ

リカは、奇しくも溶融法分相ガラスと同じ構造形成原理（スピノーダル分解）を利用しつつ、重合反応に基づく相分離誘起と化学架橋による構造凍結という、高分子材料系に類似した過程を利用して、ほぼ20年前に見出された。溶融法分相ガラスと同様なマクロ孔とシリカゲル特有のメソ孔を、形態を制御した塊状材料に作りつけることによって、この材料は新規な液体クロマトグラフィー（HPLC）の分離媒体（モノリス型カラム）として応用されることになった[2-5]。

約7年間の工業化期間の後、西暦2000年秋に独メルク社から国際的にリリースされた同カラムは、既に7年以上の販売実績をもつが、その性能は未だ最適化されたとは言い難い。本稿では材料設計の立場から、階層的多孔構造をもつシリカの可能性および限界と、液体クロマトグラフィー分離という特化した応用に対する学術面・技術面での課題について述べる。

階層的多孔構造をもつシリカゲル

ケイ素アルコキシドを出発物質とするごく一般的なシリカゲル合成の出発組成に、水溶性高分子、界面活性剤などの添加成分を共存させると、シリカオリゴマーの重合・架橋反応によるゾル-ゲル転移に加えて、溶液成分間の相互溶解度の変化によって相分離を起こすことができる。この現象はメチル基など加水分解されない疎水性の官能基をもつアルコキシドでは、溶媒の極性を変えるだけでも顕著に起こる。本稿では詳細を述べないが、他の金属アルコキシド、あるいは酸化物コロイド、金属塩を出発物質とした場合でも、重合反応とともに重合化学種の溶解度が増加するように反応系を選べると、同様なゾル-ゲル転移と相分離の並行を実現できる。

ゾル-ゲル転移と相分離が並行して起こると、相分離によって異なる化学組成をもつ複数(通常二つ)の相領域が形成されてゆくが、そのプロセスは必ずしも瞬時に起こるわけではなく、通常、微細な構造から粗大化した構造への時間発展を伴う。他方化学結合の増加によるゾル-ゲル転移も、物質移動を伴う集合状態の変化であるので、有限時間をかけて重合体の成長や架橋密度の増加が進む。この二つの過程が競争的に起こることによって、相分離によって形成され時々刻々変化してゆく構造が、ゾル-ゲル転移という物質の移動度を凍結する現象によって、様々な段階で材料の構造として固定されるわけである。

シリカゲルはほとんどの場合、分子レベルの隙間をもった網目として生成する。この隙間をゲル生成の段階で、あるいはゲル形成後の化学的な処理によって、所望の大きさや鋭い分布をもつように制御することができる。具体的には、界面活性剤を出発溶液に共存させたり、ゾル-ゲル転移を起こしてからまだ乾燥していないゲルを、性質の異なる溶媒に漬けることによって、ナノメートル領域の細孔構造が制御され

る。

このようにして、相分離によって形成されたマクロ孔(通常マイクロメートル領域)と、マクロ孔をもつ骨格構造の内部に形成されたメソ孔(数~数十ナノメートル)とが、それぞれ所望の容積・サイズに制御されると、マクロ孔を通して効率的に輸送された流体が、メソ孔の表面に担持された物質と頻繁に接触することのできるデバイスとなり、これを階層的多孔構造と呼んでいる。近年様々なタイプの階層的多孔構造が提案されているが、異なる空間スケールの細孔が、独立かつ精確に制御できるものは未だに少ない。

液体クロマトグラフィーカラムの高性能化

液体クロマトグラフィーに用いられる分離媒体は、不定形の酸化粒子を充填したカラムから始まって、粒子を真球状に成型し、そのサイズを均一にすることによって、30年余の間に格段の進歩を遂げて、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)という名称が定着した。直径3~5ミクロンで10nm以上のメソ孔を有する、多孔性シリカゲル粒子を充填したカラムが通常用いられ、これを駆動するポンプは20~40MPaの圧力を脈動なしに発生することが求められる。粒子充填カラムにおいては、充填粒子の大きさが変わってもその空孔率(粒子間隙の割合)は40%弱であり、粒子内のメソ孔を加えて、全体の70%内外がカラム全体の気孔率となる。試料溶液を流すために必要な圧力は、粒子間隙の大きさの2乗に反比例するので、粒子径を $1/2$ にすると同じ流速を得るための圧力は4倍(あるいは同じ圧力での流速が $1/4$)になる。他方、カラムの分離性能は理論段数によって測られるが、理想的に充填されたカラムでは粒子径にほぼ反比例して分離性能は向上する。つまり小粒径のカラムほど駆動圧力が高く、性能は高いということになる。

近年の液体クロマトグラフィーでは、2つの

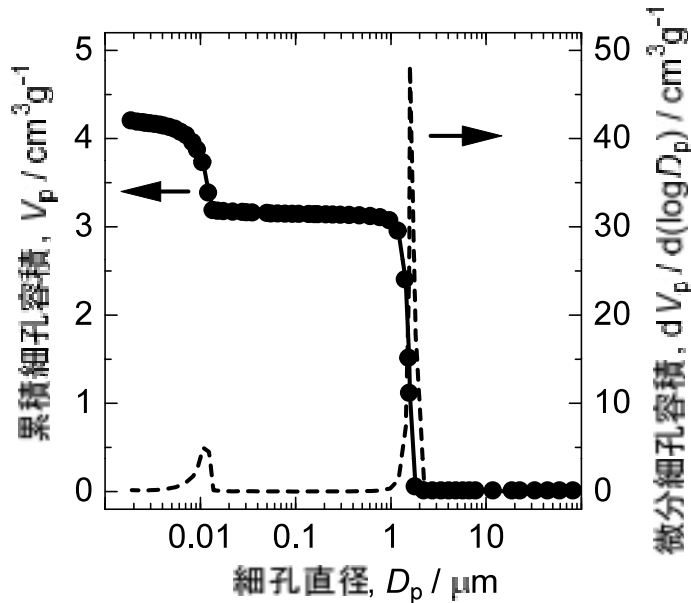


図1 階層的多孔構造をもつシリカの細孔径分布

方向でさらなる高性能化が追求されている。ひとつは2ミクロンあるいはそれ以下の非常に小さい粒子を充填した比較的短いカラムを、高压に耐える駆動系や配管を備えた装置で使うことにより、高速高性能を実現するものである。米国 WATERS 社の UPLC システムがその代表であるが、駆動圧力は 100 MPa にもおよび装置が比較的高価になることと、駆動・配管系やカラムの消耗が早いと言われている。もうひとつの可能性は上述の階層的多孔構造シリカを用いた、モノリス型シリカカラムを使うものである。モノリス型カラムは一体型構造のために、粒子充填カラムのような空隙率の上限は存在しない。現在市販されているカラムで、空隙率は 60% を上回り、連続したシリカゲル骨格内のメソ孔の気孔率を合わせると、気孔率はカラム全体の 80% 以上を占める。円筒状に近い気孔の形状も相まって、モノリス型シリカカラムの駆動圧力は、同等な間隙サイズをもつ粒子充填カラムの $1/2$ ないし $1/3$ 程度にまで低下する。さらにモノリス型シリカカラムの空隙率を高くすると、シリカゲル骨格はより細くなり、小さい粒子を充填したカラムと同様に分離効率

は向上するはずである。したがって、階層的多孔構造をもつシリカを、できるだけ小さいマクロ孔をもち、できるだけ高い気孔率をもつように作れば、低圧で駆動できて（すなわち特別な装置を用いずに）高性能な分離のできるカラムとなると推測できる。ところが、現状ではモノリス型シリカカラムの高性能分離への適用は、例えば 1 m のカラムを 10 MPa 以下で通常の流速で駆動するなど、低圧駆動を利用した長いカラムによる分離に限られている。

性能向上のための課題と方策

モノリス型カラムは階層的多孔構造をもつシリカゲルを円柱状に成型して作製した上で、側面に樹脂などのクラッドを形成し、両端に配管系と連結できるようにエンドフィッティングをつけて製造される。ステンレス管に高压で充填される粒子とは異なり、力学強度の比較的低い多孔質材料に、側面にぴったりと密着したクラッドを形成することは容易ではない。クラッド形成の必要がある比較的太いカラムでは、分離性能を理想的に追求することには困難が伴うため、内径 100 ミクロン程度の溶融シリカキャピ

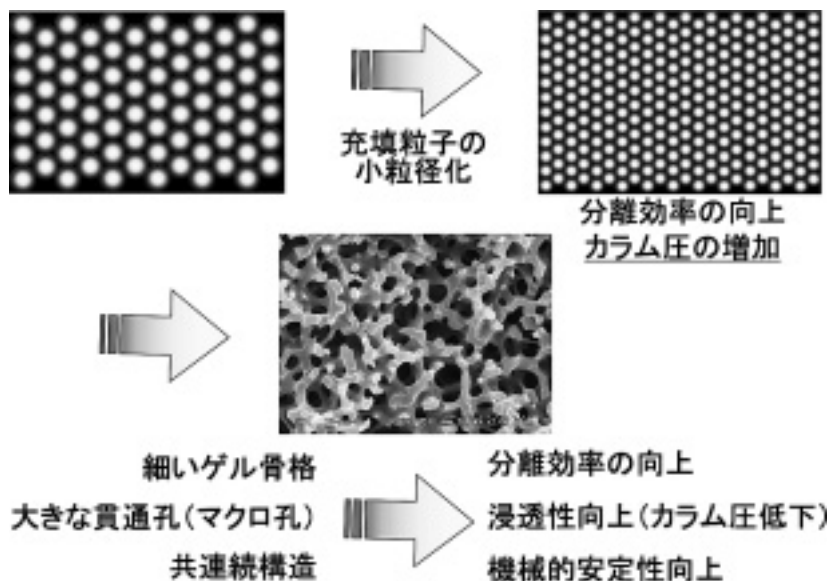


図2 粒子充填カラムとモノリス型カラムの比較

ラーの内部に、階層的多孔構造をもつシリカゲルを直接形成したキャピラリーカラムが、性能の限界を判定するために用いられてきた。実際に内部構造の異なるカラムを作製して評価する仕事と、コンピュータを用いた流体力学シミュレーションによる解析とから、以下のことが明らかになってきた。

1. モノリス型シリカの構造は、同じ太さの円柱をテトラポッド状に組み合わせた理想構造に比べて、場所ごとの構造の乱れがかなり大きい。
2. 乱れが大きいことによって、大きい隙間に溶液が優先的に流れて、全体のカラム圧は低くなる。
3. 流れに空間的な乱れが生じることによって、カラム全体の分離効率も低下する。

Desmet らの見積もりによれば、理想構造を用いた計算結果と比較して、実際に作られるキャピラリーカラムでは、カラム圧は一桁程度下がっていわゆる透過性は向上するが、同時に分離性能も一桁程度低くなってしまふ。すなわち、内部構造の均一性を向上すればより短いカ

ラムで同等な分離性能を達成できることが示唆されている [6]。

相分離を伴うゾルーゲル過程における多相構造の形成は、熔融ガラスの再加熱の場合と比べてかなり粘度の低い条件で起こっている。また構造形成の過程で、ゲルになる相の粘度だけが増加してゆくの、分離していく各々の相における物質移動速度の違いが拡大し、いわゆる「動的非対称」の状態になる。すなわち、いずれゲル化する相でも比較的流動性の高い状態で分離を始めて、ゾルーゲル転移による構造の固定が起こるまでに、粗大化過程を含めて様々な変形を経る。変形機構のうちで最も重要なものは、スピノーダル分解で形成した共連続構造が粗大化する際の、体積分率では少量であるゲル相の粘弾性的な変形（つながりを保ったままの伸長）である。これによってパーコレーション限界（体積比で少量相が約 1/4）を超えた気孔率をもつマクロ多孔構造が形成する。しかし粘弾性的な変形には当然流動変形も含まれているので、細く弱い部分が顕著に引き伸ばされるなどの不均一な変形は避けられない。ゲル構造形成の際の変形を抑制する最も直接的な方法は、ゲル相の体積分率を増やすことであ

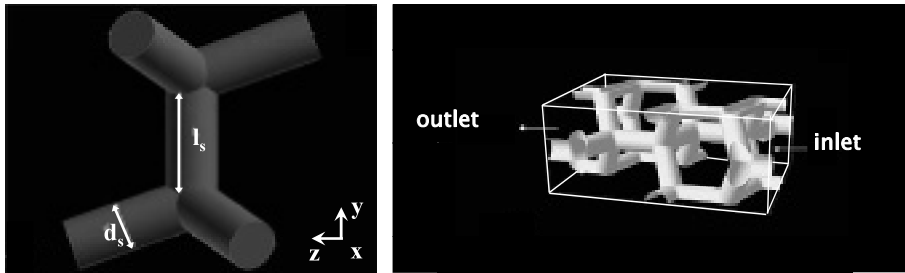


図3 シミュレーションによるモノリス型カラムの性能予測に用いられるモデル構造

る。溶媒相との体積分率が1:1に近づくにつれて、固有の界面張力の差を除いた変形の駆動力は減少するので、出発組成中のシリカの濃度を上げて、気孔率の低いマクロ孔構造を作れば構造の均一性が向上することになる。実際にHaraらは、意図的に気孔率を下げたキャピラリーカラムを種々作製し、10年間近く作製されてきた「第一世代」カラムに比べて、より理想値に近づいた分離性能を示すことを実証した[7, 8]。

今後の展望

粒子充填に代わるHPLC分離媒体を、多孔質ガラスで作製する試みは過去にもあったが、材料の純度や成型加工のコストなどから、純然たる分析用途に製品化された例はなかった。分離媒体は、純度の高いシリカゲル多孔体を作製できる、液相法特にゾル-ゲル法ならではの応用分野と言える。他方、理想的な構造では幾多のメリットが期待されたモノリス型カラムであったが、現状では製品レベルで従来品を確実に上回るの、端的には低カラム圧という特徴のみである。長いキャピラリーカラムは比較的容易であるものの、分析時間の短縮とは相容れない。むしろ理想構造モデルは完全な規則構造であって、相分離による自発的構造形成という現象が本質的に長距離秩序を付与し得ない以上、マクロ孔構造の均一化による性能向上には自ずから限界が存在する。均一径粒子のランダム最密充填という一種の極限の幾何学配置を技術的に再現することによって、粒子充填カラムは均

一な流動挙動の保証という難問をクリアしてきたとも言える。本稿では詳しく触れなかったが、顕微鏡法などの多孔構造の均質性の評価法[9]を確立しつつ、最適の構造を実際に作製できる範囲でさらに追及することや、新しい構造形成法の可能性も含めて、さらに研究すべき課題が残されている。汎用性の高いシリカ系において粒子充填に依らないカラムを実現したことは、HPLC分離媒体の歩みにとって重要な一歩であったが、究極の高性能分離媒体の設計は未だ道半ばである。

(参考文献)

- [1] Nordberg, M. E., J. Am. Ceram. Soc., 27, 1944, 299-304.
- [2] Nakanishi, K., J. Porous. Mat., 4, 1997, 67-112.
- [3] Nakanishi, K., Takahashi, R., Nagakane, T., Kitayama, K., Koheiya, N., Shikata, H. and Soga, N., J. Sol-Gel Sci. & Technol., 17, 2000, 191-210.
- [4] Minakuchi, H., Nakanishi, K., Soga, N., Ishizuka, N. and Tanaka, N., Anal. Chem., 68, 1996, 3498-3501.
- [5] Nakanishi, K. and Tanaka, N., Acc. Chem. Res., 40, 2007, 863-873.
- [6] Vervoot, N., Gzil, P., Baron, G. V., and Desmet, G., Anal. Chem. 75, 2003, 843-850.
- [7] Ishizuka, N., Minakuchi, H., Nakanishi, K., Soga, N., Hosoya, K. and Tanaka, N., J. High Resol. Chromatogr., 21(8), 1998, 477-479.
- [8] Hara, T., Kobayashi, H., Ikegami, T., Nakanishi, K. and Tanaka, N., Anal. Chem., 78, 2006, 7632-7642.
- [9] Saito, H., Kanamori, K., Nakanishi, K., Hirao, K., Nishikawa, Y. and Jinnai, H., Coll. Surf. A: Phys. Eng. Asp., 300, 2007, 245-252.