

## ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ РАСТВОРОВ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ФРАКЦИЙ КОМПОНЕНТОВ В КАСКАДЕ МНОГОСТУПЕНЧАТЫХ ЭКСТРАКЦИОННЫХ КОЛОНН МЕТОДАМИ РЕЦИРКУЛЯЦИОННОЙ ЖИДКОСТНО-ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

© 2023 г. А. Е. Костяня<sup>а</sup>, \*, Ю. В. Царева<sup>а</sup>, В. В. Белова<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: kost@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 24.08.2022 г.

После доработки 04.10.2022 г.

Принята к публикации 10.10.2022 г.

Приведены результаты экспериментального исследования процесса экстракционного выделения из растворов концентрированных фракций компонентов на установке, состоящей из пяти последовательно соединенных многоступенчатых экстракционных колонн, методом рециркуляционной жидкостно-жидкостной хроматографии при многократной загрузке в установку раствора разделяемых компонентов. Подтверждена адекватность ранее разработанной математической модели реальному процессу и справедливость полученных уравнений для моделирования и разработки различных вариантов рассматриваемых процессов разделения.

*Ключевые слова:* жидкостная экстракция, рециркуляционная жидкостно-жидкостная хроматография, выделение из растворов концентрированных фракций компонентов

DOI: 10.31857/S0044457X22601468, EDN: JDFBZF

### ВВЕДЕНИЕ

Применение методов жидкостно-жидкостной хроматографии, используемых в настоящее время в основном для разделения и очистки фармацевтических соединений в аналитических и препаративных целях [1–25], может существенно упростить существующие технологические процессы выделения из растворов и очистки промежуточных и конечных продуктов в производствах химической и других родственных отраслях промышленности. Для практической реализации таких комбинированных экстракционно-хроматографических процессов в промышленном масштабе нами было предложено использовать широко распространенное в промышленности экстракционное оборудование – секционированные горизонтальными перегородками (тарелками) многоступенчатые колонны и смесительно-отстойные экстракторы [26–28]. Рассматриваемые процессы экстракционного разделения, базирующиеся на принципах хроматографии, отличающиеся простотой технологической схемы (в одной технологической операции разделяются многокомпонентные смеси), высокой чистотой получаемых продуктов и малым расходом органических растворителей и химических реагентов.

Для выделения концентрированных фракций разделенных компонентов из растворов был предложен метод рециркуляционной хроматографии [29, 30] с многократным введением пробы и проведен анализ различных вариантов таких процессов на основе распределения Гаусса. Однако такой подход может быть использован для корректного описания хроматографических пиков при кратковременном (импульсном) вводе пробы, т.е. в процессах аналитического разделения, когда эффективность хроматографической установки, оцениваемая числом равновесных ступеней, достаточно высока. В промышленных экстракционно-хроматографических процессах для достижения высокой производительности необходимо загружать в установку большие объемы раствора разделяемых продуктов, т.е. требуется длительная загрузка. Кроме того, эффективность промышленных экстракционных установок обычно не превышает 50–100 равновесных ступеней. Математическое описание и анализ рассматриваемых процессов разделения на экстракционных установках, состоящих из каскада равновесных ступеней и работающих в режиме рециркуляционной жидкостно-жидкостной хроматографии, приведены в работе [31].

Цель настоящей работы – экспериментальная проверка теории, изложенной в вышеупомянутой публикации, при помощи установки для жидкостно-жидкостной хроматографии, состоящей из каскада ситчатых экстракционных колонн.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Экспериментальная установка.** Лабораторная установка состояла из пяти ситчатых экстракционных колонн, последовательно соединенных по потоку тяжелой фазы, двух емкостей для проточной (“подвижной” в терминах хроматографии) тяжелой фазы (одна – для раствора компонентов, другая – для чистой фазы), перистальтического насоса Heidolph Pumpdrive 5101, спектрофотометрического детектора (спектрофотометр Аквилон UVV 101.4 M, длина волны 270 нм), соединенного с компьютером, и емкости для сбора подвижной фазы на выходе из детектора.

В колоннах, изготовленных из трубки FER 6.4 × 6 мм, с интервалом 35 мм размещены 25 ситчатых тарелок из фторопласта толщиной 3 мм с 13 отверстиями диаметром 0.25 мм.

**Растворители и реактивы.** В качестве экстракционной системы и выделяемых соединений использовали стандартные в исследованиях процессов жидкостно-жидкостной хроматографии двухфазную систему гексан–изопропиловый спирт–вода в эквивалентном объемном соотношении и фармацевтические продукты – кофеин и кумарин.

**Методика проведения экспериментов.** Процессы выделения, концентрирования и разделения компонентов проводятся в замкнутом двухфазном жидкостно-жидкостном контуре. После загрузки исходного раствора компонентов выходящий из последней (пятой) колонны поток тяжелой фазы подается на вход первой колонны, и компоненты циркулируют в замкнутом контуре. После определенного числа циклов (проходов определенного компонента загруженной пробы через установку) контур размыкается, и в установку с расходом, равным скорости ее циркуляции в контуре, подается тяжелая проточная фаза, с которой выводятся фракции компонентов.

Были проведены две серии опытов: 1) концентрирование одного компонента (кофеина или кумарина) при двукратной загрузке его раствора в установку; 2) концентрирование двух компонентов (кофеина и кумарина) при двукратной загрузке раствора смеси компонентов в установку. В обоих случаях вторую загрузку проводили в начале второго цикла. Длительность каждой загрузки составляла 1 мин. В опытах первой серии длина линии рецикла при концентрировании кумарина равнялась  $L = 15.5$  м (объем 27 мл), вторую загрузку проводили через 39 мин после первой; при концентрировании кофеина  $L = 7$  м (объем

12.5 мл), вторая загрузка – через 20 мин после первой. При концентрировании раствора двух компонентов (кофеина и кумарина)  $L = 65.5$  м (объем 116 мл), вторая загрузка – через 60 мин после первой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

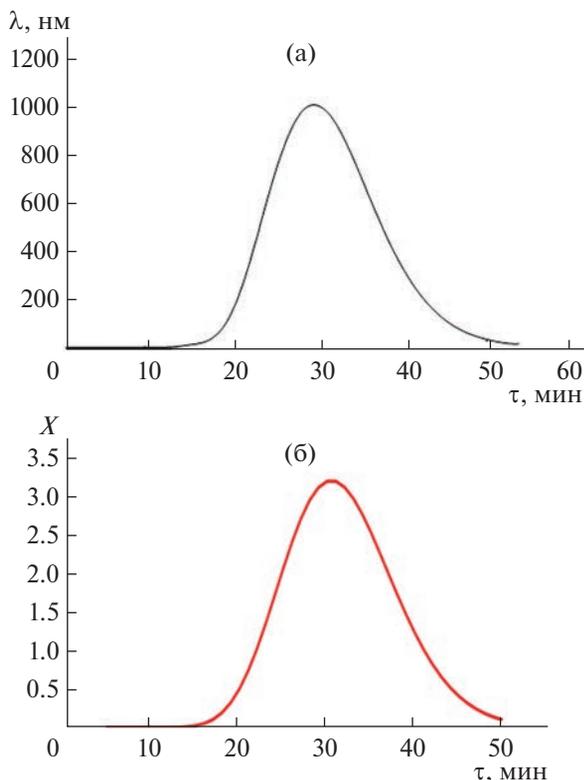
На рис. 1 и 2 сопоставлены опытные (а) и расчетные (б) хроматограммы кофеина и кумарина при одной загрузке раствора соответствующего компонента в установку. Теоретические хроматограммы рассчитывали по уравнению [31]:

$$X_{nl}(t) = \frac{e^{-aN(t-t_s)}}{\tau_s} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{jN} e^{aN(j-1)b} \times \left\{ \frac{\exp(jN - i + 1)}{\sqrt{2\pi(jN - i + 1)}} \left[ \frac{aN(t - (j-1)b - t_s)}{jN - i + 1} \right]^{jN - i + 1} \times \left[ 1 - e^{-aNt_s} \sum_{1}^i \frac{(aNt_s)^{i-1}}{(i-1)!} \right] \right\}, \quad (1)$$

где  $a = \frac{1}{1 - S_f + S_f K_D}$  – безразмерный параметр;  $b = V_r/V_c$  – отношение объемов линии рецикла  $V_r$  и установки  $V_c$ ;  $N$  – число теоретических ступеней;  $n$  – номер цикла циркуляции и количество проходов компонента  $K_D$  через установку;  $S_f$  – доля объема, занимаемая непроточной (неподвижной) легкой фазой в установке,  $S_f = V_s/V_c$ ;  $V_s$  – объем, занимаемый в установке неподвижной фазой;  $X = x/\bar{x}$  – безразмерная концентрация компонента  $K_D$ ,  $\bar{x} = Q/V_c = x_s F \tau_s / V_c$  – средняя концентрация компонента  $K_D$  в установке после загрузки раствора компонент;  $Q$  – количество компонента  $K_D$  в загруженной пробе,  $x_s$  – концентрация компонента  $K_D$  в загруженном растворе;  $F$  – объемная скорость расхода проточной тяжелой фазы, раствора компонента и циркуляции тяжелой фазы в замкнутом контуре;  $t = \frac{\tau F}{V_c}$  – безразмерное время,  $t_s = \tau_s F / V_c$  – безразмерное время загрузки раствора компонента  $K_D$ .

При расчете хроматограмм в уравнение (1) подставляли значение  $n = 1$ . По экспериментальным хроматограммам с помощью формул (2) и (3) были определены параметры  $K_D$  и  $N$  для кумарина ( $K_D = 0.48$ ;  $N = 23$ ) и кофеина ( $K_D = 0.11$ ;  $N = 44$ ). Отметим, что полученные значения весьма близки к определенным в работе [32] для кумарина ( $K_D = 0.46$ ;  $N = 26$ ) и кофеина ( $K_D = 0.1$ ;  $N = 39$ ).

$$K_D = \frac{(\tau_R - \tau_m)V_m}{\tau_m V_s} = \frac{(\tau_R - \tau_m)(1 - S_f)}{\tau_m S_f}, \quad (2)$$



**Рис. 1.** Опытные (а) и расчетные (б) хроматограммы кумарина при одной загрузке его раствора в установку. Параметры процесса:  $K_D = 0.48$ ;  $N = 23$ ;  $S = 0.77$ ;  $t_s = 0.02$ .

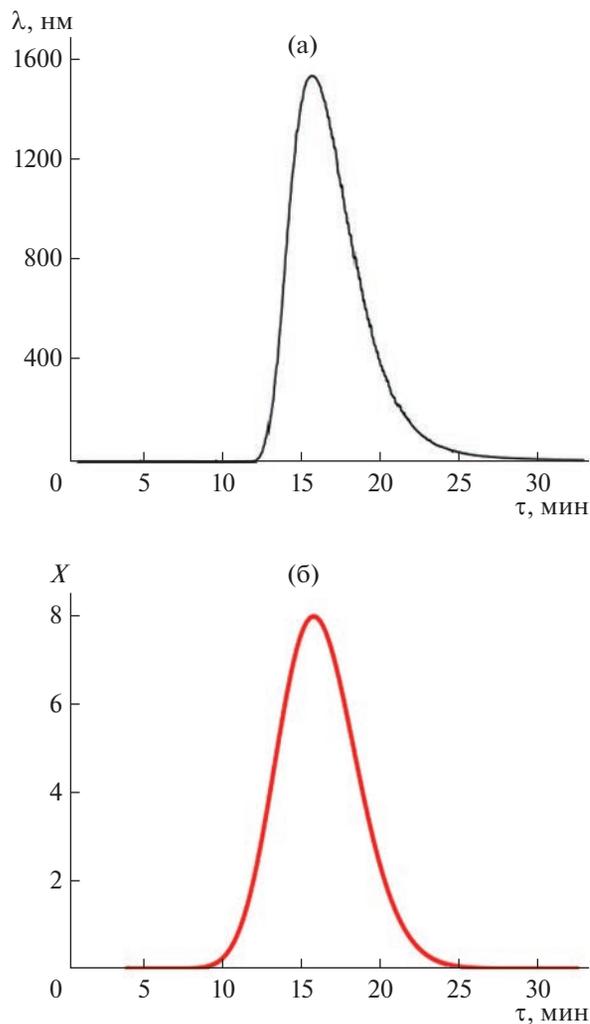
$$n = 16 \left( \frac{\tau_R}{W_b} \right)^2, \quad (3)$$

где  $\tau_R$  – время максимума пика;  $\tau_m$  – среднее время пребывания частиц проточной фазы в установке,  $\tau_m = V_c/F$ ;  $V_m$  – объем, занимаемый в установке неподвижной фазой;  $W_b$  – ширина основания хроматографического пика.

Следует отметить, что формулы (2) и (3) справедливы, когда хроматографический пик можно описать нормальным распределением (распределением Гаусса). Однако, учитывая сравнительно короткое время загрузки проб, их можно применять для оценки величин искомых параметров процесса.

Как видно из рис. 1 и 2, имеется приемлемое согласование экспериментальных и теоретических хроматограмм.

На рис. 3 и 4 приведены опытные (а) и расчетные (б, в, г) хроматограммы кофеина и кумарина при двух загрузках раствора соответствующего компонента в установку. Теоретические хроматограммы, полученные после первой загрузки, рассчитывали по уравнению (1), в которое подстав-



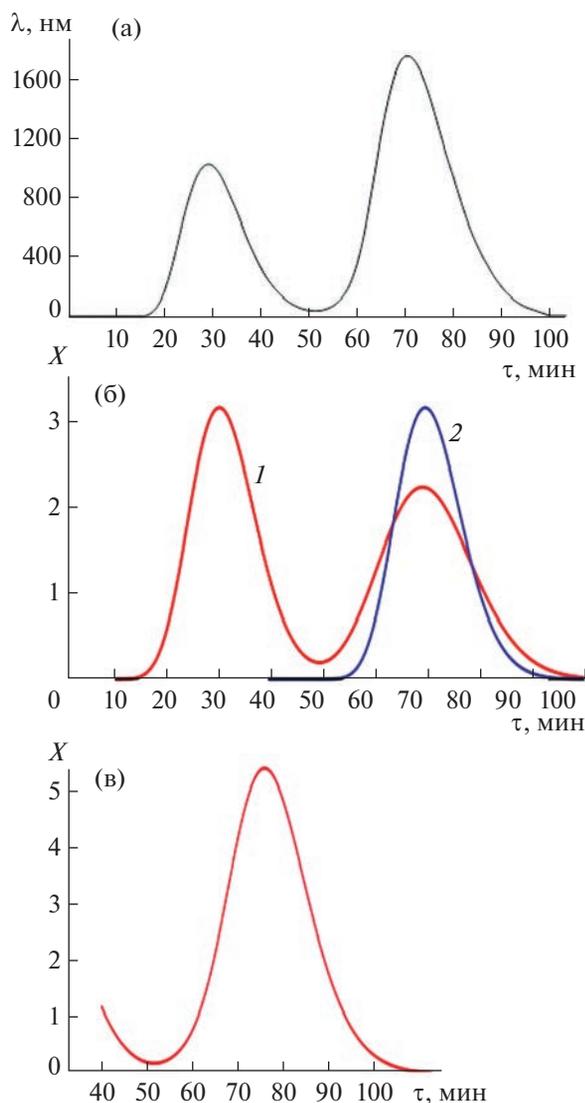
**Рис. 2.** Опытные (а) и расчетные (б) хроматограммы кофеина при одной загрузке в установку. Параметры процесса:  $K_D = 0.11$ ;  $N = 44$ ;  $S = 0.77$ ;  $t_s = 0.02$ .

ляли значение  $n = 2$  (кривая 1 на рис. 3б, кривая на рис. 4б и кривая 1 на рис. 4в).

Теоретические хроматограммы, полученные после второй загрузки без учета первой загрузки, рассчитывали по уравнению (4), в которое подставляли значение  $n = 2$  (кривая 2 на рис. 3б и 4в).

$$X_{n2}(t) = \frac{e^{-aN(t-t_r-t_s)}}{t_s} \sum_{j=1}^{n-1} \sum_{i=1}^{jN} e^{aN(j-1)b} \times \left\{ \frac{\exp(jN-i+1) \left[ \frac{aN(t-t_r-(j-1)b-t_s)}{jN-i+1} \right]^{jN-i+1}}{\sqrt{2\pi(jN-i+1)}} \right\} \times \left[ 1 - e^{-aNt_s} \sum_{i=1}^i \frac{(aNt_s)^{i-1}}{(i-1)!} \right] \quad (4)$$

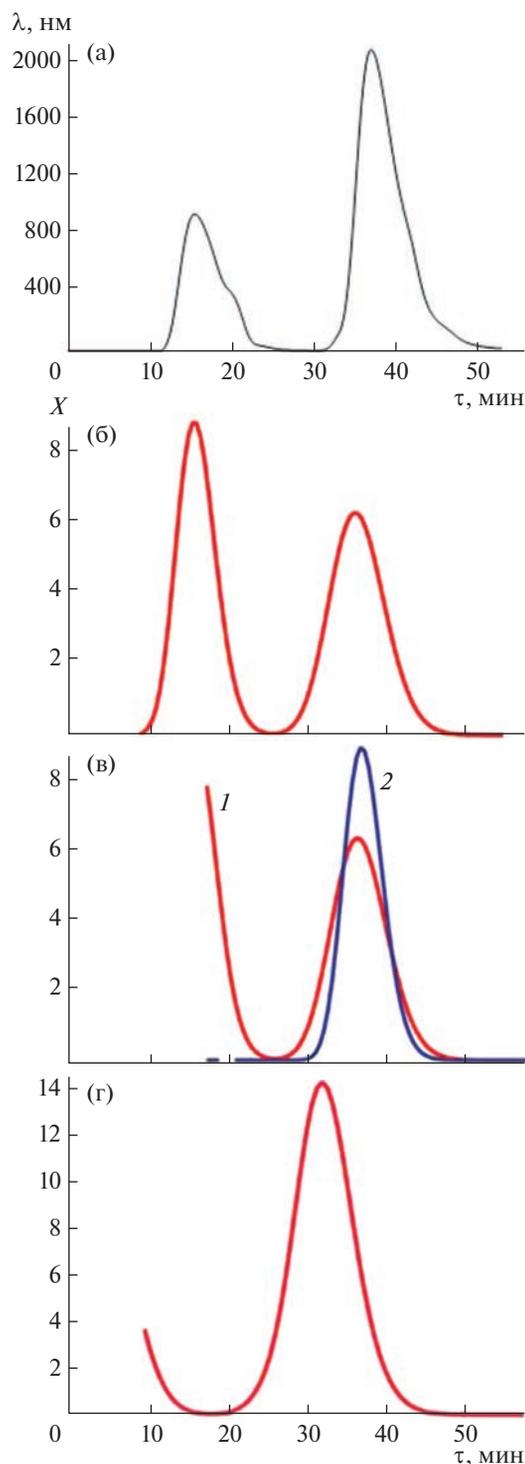
Следует подчеркнуть, что расчет по уравнению (4) ведется, начиная со времени  $t \geq (n-1)b + t_s$ .



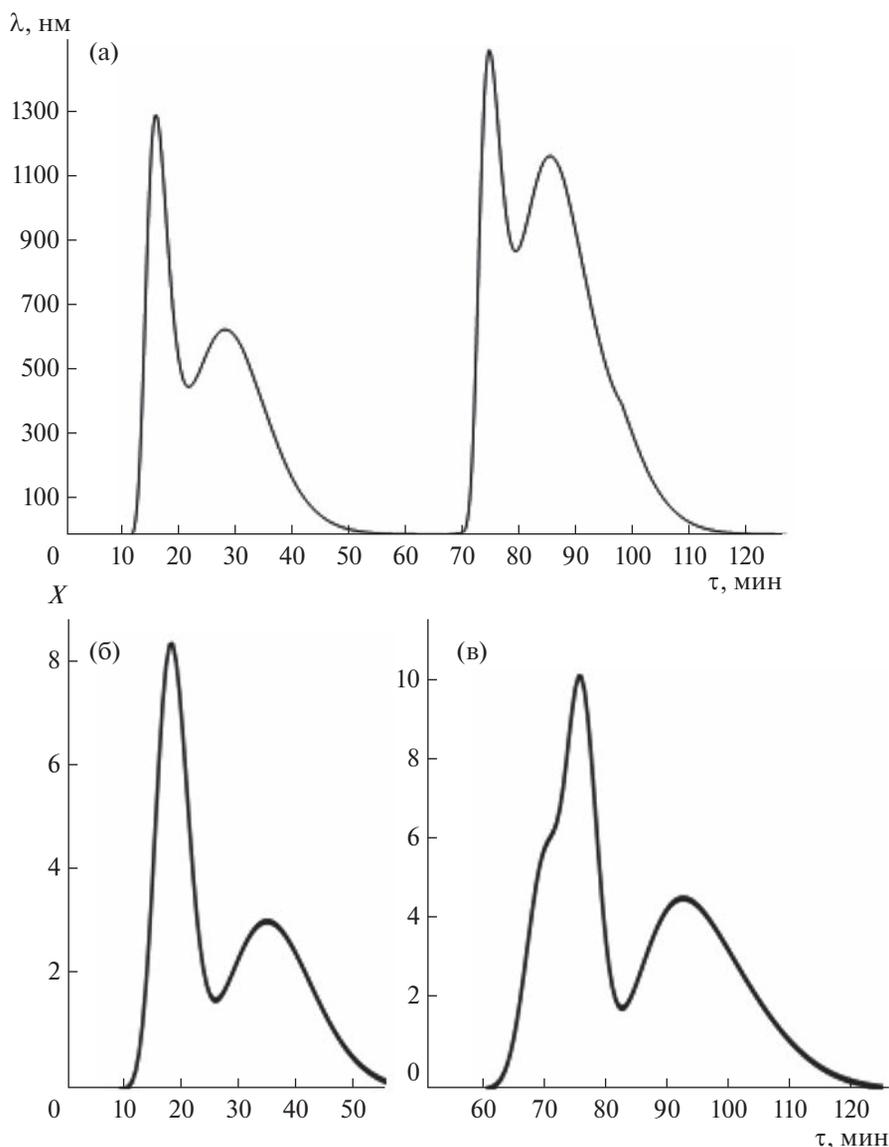
**Рис. 3.** Опытные (а) и расчетные (б, в) хроматограммы кумарина при двух загрузках раствора в установку. Теоретическая хроматограмма после первой загрузки, рассчитана по уравнению (1) при  $n = 2$  (кривая 1 на рис. 3б). Теоретическая хроматограмма после второй загрузки (без учета первой загрузки) рассчитана по уравнению (4) при  $n = 2$  (кривая 2 на рис. 3б). Суммарная после двух загрузок хроматограмма (в) на выходе из установки во втором цикле рассчитана по уравнению (6). Параметры процесса:  $b = 0.18$ ;  $K_D = 0.48$ ;  $N = 23$ ;  $S = 0.77$ ;  $t_s = 0.02$ .

Для концентрирования компонента  $K_D$  вторая загрузка его раствора должна проводиться в то время, когда циркулирующая хроматограмма первой загрузки этого компонента будет находиться на входе в установку. Это время можно рассчитать по формуле [30]:

$$t_R = \frac{1}{a} + \frac{t_s}{2} + b. \quad (5)$$



**Рис. 4.** Опытные (а) и расчетные (б, в, г) хроматограммы кумарина при двух загрузках раствора в установку. Теоретическая хроматограмма после первой загрузки рассчитана по уравнению (1) при  $n = 2$  (рис. 4б и кривая 1 на рис. 4в). Теоретическая хроматограмма после второй загрузки (без учета первой загрузки) рассчитана по уравнению (4) при  $n = 2$  (кривая 2 на рис. 4в). Суммарная после двух загрузок хроматограмма (рис. 4г) на выходе из установки во втором цикле рассчитана по уравнению (6). Параметры процесса:  $b = 0.083$ ;  $K_D = 0.11$ ;  $N = 44$ ;  $S = 0.77$ ;  $t_s = 0.02$ .



**Рис. 5.** Опытные (а) и расчетные (б, в) хроматограммы после первой (б) и второй (в) загрузок раствора кофеина и кумарина в установку. Теоретическая хроматограмма после первой загрузки в первом цикле рассчитана по уравнению (7). Теоретическая хроматограмма второго цикла (после второй загрузки) рассчитана по уравнениям (8)–(10). Параметры процесса:  $b = 0.77$ ;  $S = 0.77$ ;  $t_s = 0.02$ .

Суммарные концентрационные профили компонентов после первой и второй загрузок (кривые на рис. 3в и рис. 4г) на выходе из установки во втором цикле рассчитывали по уравнению (6):

$$X_{s2}(t) = X_{n1}(t) + X_{n2}(t). \quad (6)$$

Результаты, представленные на рис. 3 и 4, подтверждают отмеченное выше согласие теории с экспериментом. Об этом же говорят результаты рис. 5, где приведены опытные (а) и расчетные (б, в) хроматограммы для первой и второй загрузок раствора кофеина и кумарина в установку. Теоретическую хроматограмму, полученную после первой загрузки в первом цикле, рассчитывали по уравнению:

$$X(t) = X_{1n1}(t) + X_{2n1}(t), \quad (7)$$

где  $X_{1n1}$  (кофеин) и  $X_{2n1}$  (кумарин) рассчитывали по уравнению (1) при  $n = 1$ .

Теоретическую хроматограмму второго цикла (после второй загрузки) рассчитывали по уравнениям:

$$X(t) = X_1(t) + X_2(t), \quad (8)$$

$$X_1(t) = X_{1n1}(t) + X_{1n2}(t), \quad (9)$$

$$X_2(t) = X_{2n1}(t) + X_{2n2}(t), \quad (10)$$

где  $X_{1n1}$  (кофеин) и  $X_{2n1}$  (кумарин) рассчитывали по уравнению (1) при  $n = 2$ , а  $X_{1n2}$  (кофеин) и  $X_{2n2}$  (кумарин) – по уравнению (4) при  $n = 2$ .

Различие в эффективности разделения между экспериментом (рис. 5а) и теорией (рис. 5б, 5в), вероятно, можно объяснить тем, что хотя измеряемая детектором величина оптической плотности принимается пропорциональной величине концентрации соответствующего компонента, коэффициент пропорциональности может быть различным для разных компонентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На лабораторной установке, состоящей из пяти последовательно соединенных многоступенчатых экстракционных колонн, экспериментально исследован процесс экстракционного выделения из растворов концентрированных фракций компонентов (кофеина и кумарина) методом рециркуляционной жидкостно-жидкостной хроматографии. Концентрирование компонентов достигается путем загрузки в установку через определенные интервалы времени нескольких порций раствора компонентов. Подтверждена адекватность ранее разработанной математической модели таким экстракционно-хроматографическим процессам разделения и справедливость полученных уравнений для разработки и моделирования этих процессов.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ito Y. // J. Chromatogr. A. 2005. V. 1065. P. 145. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.12.044>
- Conway W.D. // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 6015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.03.056>
- Friesen J.B., Ahmed S., Pauli G.F. // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1377. P. 55. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.11.085>
- Friesen J.B., McAlpine J.B., Chen S.-N., Pauli G.F. // J. Nat. Prod. 2015. V. 78. P. 1765. <https://doi.org/10.1021/np501065h>
- Huang X.-Y., Pei D., Liu J.-F., Di D.-L. // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1531. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.10.073>
- Li H., Zhang F., Jin Q., Zhu T. // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1649. P. 462221. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462221>
- Guilois-Dubois S., Guyot S., Poupard P. // J. Chromatogr. A. 2021. V. 1653. P. 462382. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462382>
- He J.M., Huang J., Wu W.L., Mu Q. // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1626. P. 461368. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461368>
- Yuan Y., He X., Wang T. et al. // Mar. Drugs. 2020. V. 18. P. 332. <https://doi.org/10.3390/md18060332>
- Jerz G., Winterhalter P. // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1617. P. 460698. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460698>
- Morley R., Minceva M. // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1617. P. 460479. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460698>
- Roehrer S., Minceva M. // Separations. 2019. V. 6. P. 36. <https://doi.org/10.3390/separations6030036>
- Wang C., Sun W., Wang X. et al. // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1601. P. 266. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.05.028>
- Peng A., Hewitson P., Sutherland I. et al. // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1580. P. 120. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.10.012>
- Friesen J.B., McAlpine J.B., Chen S.-N., Pauli G.F. // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1520. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.08.077>
- Ignatova S., Sutherland I. // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1425. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.10.096>
- Guan Y.H., Hewitson P., van den Heuvel R. et al. // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1424. P. 102. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.03.004>
- Ma T., Dong H., Lu H. et al. // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1578. P. 61. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.10.014>
- Jing J.-X., Muhire J., Sun X. et al. // J. Chromatogr. A. 2022. V. 1677. P. 463319. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463319>
- Müller M., Wasmer K., Vetter W. // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1556. P. 88. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.04.069>
- Goll J., Minceva M. // AIChE J. 2017. V. 63. P. 1659. <https://doi.org/10.1002/AIC.15529>
- Han Q.B., Song J.Z., Qiao C.F. et al. // J. Chromatogr. A. 2006. V. 1127. P. 298. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.07.044>
- Xie J., Deng J., Tan F., Su J. // J. Chromatogr. B. 2010. V. 878878. P. 2665. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.07.023>
- Meng J., Yang Z., Liang J. et al. // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1327. P. 27. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.12.069>
- Tong S., Guan Y.-X., Yan J. et al. // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218. P. 5434. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.06.015>
- Костянян А.Е. // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 12. С. 1666.
- Галиева Ж.Н., Семенов А.А., Костянян А.Е., Алдушкин А.В. // Хим. технология. 2020. Т. 21. № 12. С. 565.
- Костянян А.Е., Царева Ю.В., Белова В.В., Телешова М.А. // Хим. технология. 2021. Т. 22. № 7. С. 330.
- Kostanyan A., Martynova M., Erastov A., Belova V. // J. Chromatogr. A. 2018. V. 1560. P. 26. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.05.032>
- Костянян А.Е., Царева Ю.В. // Хим. технология. 2022. Т. 23. № 11.
- Костянян А.Е., Martynova M. // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1614. P. 460735. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460735>