

CHROM. 8795

## CHROMATOGRAPHIE PRÉPARATIVE EN PHASE GAZEUSE

### PROGRAMME DE CALCUL POUR L'ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE L'EFFICACITÉ, LA RÉOLUTION ET LA PURETÉ DES PRODUITS

M. F. GRENIER-LOUSTALOT\* et F. METRAS

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, Institut Universitaire de Recherche Scientifique, Avenue Philippon, 64010 Pau (France)*

J. P. CAMPILLO

*Laboratoire de Chimie Structurale, Institut Universitaire de Recherche Scientifique, Avenue Philippon, 64010 Pau (France)*

et

J. BONASTRE et P. GRENIER

*Laboratoire de Chimie Analytique, Institut Universitaire de Recherche Scientifique, Avenue Philippon, 64010 Pau (France)*

(Reçu le 17 juillet 1975; manuscrit modifié reçu le 8 octobre 1975)

---

#### SUMMARY

*Preparative gas chromatography. Computer program for the study on the relationship between efficacy, resolution and the purity of products*

Intensive use of preparative gas chromatography led to the discovery of an easy mathematical method for the determination of the optimal section height as a function of the resolution and the maximum yield for the degree of purity wanted. A computer program is described.

---

#### INTRODUCTION

Les relations entre la pureté d'un pic chromatographique, la difficulté de séparation et l'efficacité d'une colonne chromatographique ont été anciennement établies par Glueckauf<sup>1</sup>. L'abaque résultante de ces travaux est bien connue; elle est reproduite dans de nombreux ouvrages dont celui de Keulemans<sup>2</sup> et plus récemment de Littlewood<sup>3</sup>.

Ces travaux sont applicables seulement dans le cas de l'analyse chromatographique de composés donnant des pics symétriques; l'équation est assimilable alors à des gaussiennes ayant même hauteur. En chromatographie préparative<sup>4</sup>, du fait d'une légère saturation des colonnes souvent favorable au rendement, les pics ne peu-

---

\* Attachée du Recherche au C.N.R.S.

vent que difficilement être décrits par l'expression mathématique d'une gaussienne, car ils sont rarement égaux et symétriques<sup>5-7</sup>. Par ailleurs, on dispose d'un paramètre supplémentaire par rapport à la chromatographie analytique: la hauteur de coupe du pic (hauteur du pic à partir de laquelle le composé élué est recueilli). Ce paramètre permet d'accroître artificiellement la résolution apparente de la séparation mais joue sur le rendement.

La pratique intensive de la chromatographie préparative en chimie organique<sup>8-10</sup> nous a conduits à rechercher une méthode mathématique simple nous permettant la détermination de la hauteur de coupe optima en fonction de la résolution de la séparation envisagée, et procurant un rendement maximum pour le degré de pureté souhaité. Les essais expérimentaux sont réduits à la recherche de la résolution la meilleure en jouant sur la température et le débit du gaz vecteur.

## CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

L'appareil utilisé est un chromatographe préparatif type Bush APG 402 équipé d'un catharomètre placé en dérivation.

Les colonnes préparées par nos soins sont en tube de cuivre (diamètre 15 mm, longueur 1.50 m, en forme de U). La longueur nécessaire est obtenue par mise en série de plusieurs tubes; l'efficacité moyenne est de l'ordre de 200 plateaux théoriques par mètre.

Le support est du Chromosorb P NAW de granulométrie 30-60 mesh. Les phases stationnaires les plus couramment utilisées sont l'Apiezon, le Silicone SE-30 et le Carbowax 20M. Le gaz vecteur est de l'hydrogène U.

## TRAITEMENTS MATHÉMATIQUES

### *Hypothèses*

(a) Chaque pic chromatographique est séparé en deux demi pics par la hauteur. Les caractéristiques sont (cf. Fig. 1): (1) la hauteur  $H$  et (2) la valeur de l'écart type calculé à partir de la largeur à mi-hauteur (se reporter à l'exemple No. 1 pour la critique de cette valeur).

$$\beta = 1.177 \sigma$$

(b) On prend pour référence l'un des demi pics de hauteur  $H^\circ$ , d'écart type  $\sigma^\circ$  et de largeur à mi-hauteur  $\beta^\circ$ .

(c) La surface du demi pic de référence est par définition

$$S^\circ = 0.500 \tag{1}$$

La surface de tout autre demi pic est alors

$$S = 0.500 \times \frac{\beta H}{\beta^\circ H^\circ} \tag{2}$$

(d) On admet que la réponse du détecteur est linéaire et que les coefficients de réponse sont égaux.

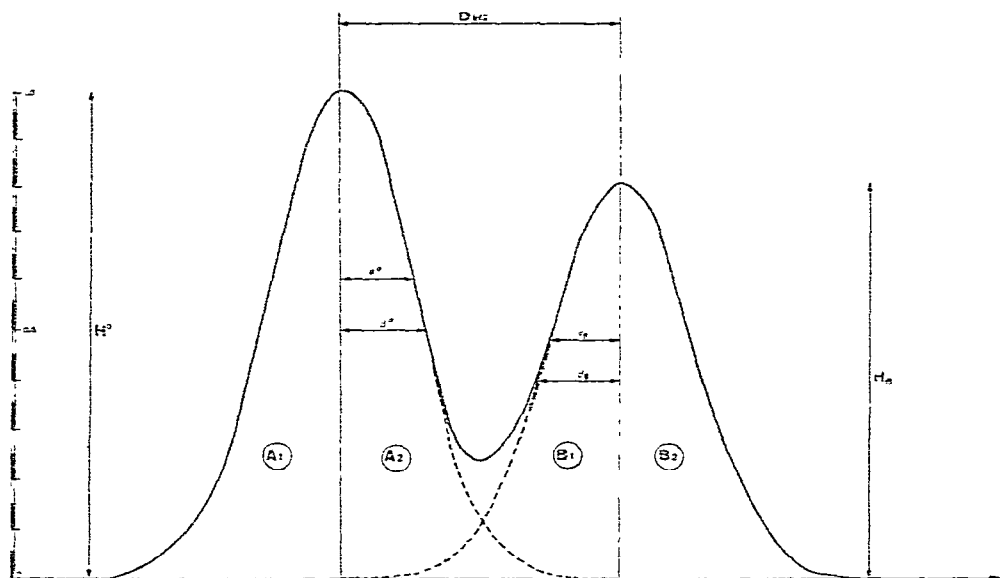


Fig. 1. Type de chromatogramme.

*Quantité de produits recueillis*

En admettant une réponse linéaire du détecteur la quantité de soluté est proportionnelle à la surface du pic chromatographique; par la suite nous assimilerons les deux valeurs et nous considérerons également que le pic recueilli est le pic A.

*Surface recueilli du pic A.* La mesure la plus précise pour exprimer le niveau de prélèvement d'un pic en chromatographie préparative est la "hauteur de coupe  $h$ ". Si le pic suivant n'amène aucune déformation du pic considéré, on démontre facilement que la largeur du demi pic, exprimé en unité d'écart type, est à l'endroit de la coupe égale à

$$\sqrt{-2 \ln \frac{h}{H}}$$

Si par contre la résolution,  $R$ , n'est pas suffisante, la hauteur du pic résulte de la superposition des deux gaussiennes

$$\Phi_x = H^0 \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) + H \exp\left(-\frac{[HR - x\beta/\beta^0]^2}{2}\right)$$

Il faut donc calculer la valeur de  $x$  correspondant au rapport  $\Phi_x/\Phi_{\max}$ , choisi pour la coupe. Cette opération est possible soit graphiquement, soit plus simplement sur calculateur.

La surface recueillie pour chaque demi pic est

$$S_R = \frac{\beta H}{\beta^0 H^0} \varepsilon_0^x \quad (3)$$

où  $\varepsilon$  est la fonction surface (Erf) de la courbe de Gauss en fonction de  $x$ . Selon nos définitions, la surface recueillie de A est

$$S_R^A = \frac{\beta}{\beta^\circ} \left[ \varepsilon \left( \frac{\sqrt{-2 \ln h_1/H^\circ}}{\sigma} \right) + \left[ \varepsilon \right]_0^x \right] \quad (4)$$

où  $h_1$  est la hauteur de coupe sur la montée du demi pic  $A_1$  considéré comme pur.

Généralement la hauteur  $h_1$  est proche du zéro (niveau de prélèvement près de la ligne de base), aussi on peut écrire l'éqn. 4 plus simplement

$$S_R^A = \frac{0.5 \beta}{\beta^\circ} + \left[ \varepsilon \right]_0^x \quad (5)$$

*Surface d'impureté de B dans A.* La surface d'impureté de B dans A est

$$s = \left\{ 0.5 - \left[ \varepsilon \right]_0^{D/\sigma} \right\} \frac{\beta_{B_1} H_{B_1}}{\beta^\circ H^\circ} \quad (6)$$

où  $D$  est la distance entre le sommet de B et le niveau de coupe sur  $A_2$  et  $\sigma$  est l'écart type du demi pic  $B_1$ . La distance  $D$  (valeur liée à la résolution) peut être au maximum égale à la distance entre les sommets des pics A et B

$$D_{\max.} = 4 R \sigma^\circ$$

La résolution  $R$  est fixée par l'efficacité de la colonne ( $N$ ), son facteur de capacité  $k'$  et la volatilité  $\alpha$  des composés A et B.

$$R = \frac{\sqrt{N}}{4} \cdot \frac{\alpha - 1}{\alpha} \cdot \frac{k'}{1 + k'}$$

Il en résulte que

$$s = \left\{ 0.5 - \left[ \varepsilon \right]_0^{\gamma} \right\} \frac{\beta_{B_1} H_{B_1}}{\beta^\circ H^\circ} \quad (7)$$

et

$$\gamma = \frac{\beta^\circ}{\beta_{B_1}} (4R - x) \quad (8)$$

*Degré de pureté du pic A.* Le degré de pureté du pic A est donné par

$$\% \text{ impureté} = \frac{s}{S_R^A}$$

soit

$$\% \text{ impureté} = \frac{\left\{ 0.5 - \left[ \varepsilon \right]_0^{\gamma} \right\} \frac{\beta_{B_1} H_{B_1}}{\beta^\circ H^\circ}}{\frac{0.5 \beta}{\beta^\circ} + \left[ \varepsilon \right]_0^x} \quad (9)$$

## RENDEMENT ET HAUTEUR DE COUPE

*Rendement théorique*

Le rendement théorique est facilement calculable à partir des éqns. 1, 2 et 5

$$Rdt_{(th)} = \frac{S_R}{S_{piégé}}$$

$$Rdt_{(th)} = \frac{0.5\beta/\beta_0 + \varepsilon \int_0^{\sqrt{-2 \ln h/H^0}}}{0.5\beta/\beta_0 + 0.5} \times 100.$$

Si le pic est symétrique  $\beta = \beta^0$  et

$$Rdt_{(th)} = \left( 0.5 + \varepsilon \int_0^{\sqrt{-2 \ln h/H^0}} \right) 100$$

Nous avons construit (Fig. 2) la courbe du rendement théorique en fonction de la hauteur de coupe exprimée en unité  $h/H^0$ . On remarque qu'une coupe à mi-hauteur ne provoque qu'une perte de 12% du produit recueilli et que le rendement baisse très rapidement par la suite. On essaiera donc, dans la mesure du possible, de prendre  $h/H < 0.5$ .

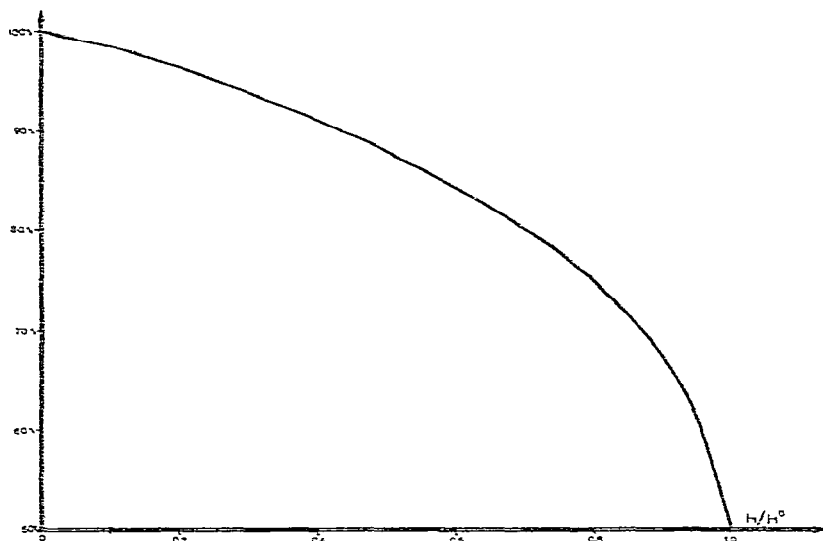


Fig. 2. Rendement théorique.

*Rendement pratique*

Les divers travaux que nous avons effectués nous ont montré que le rendement pratique ne dépasse pas, sauf cas très particulier, 70% de la valeur théorique.

Une série d'essais systématiques a été conduite sur deux solutés —benzène et heptane— et pour des rendements théoriques allant de 50–100% dans les conditions

suivantes: température du four, 90°; température du détecteur, 150°; température des bains cryogéniques, -77°; débit du gaz vecteur, 600 ml/min; forme des collecteurs, collecteurs Huppe Busch à serpentin<sup>11</sup>. Aucune différence sensible n'a été observée selon la taille des collecteurs. Ceux-ci ont été utilisés vides c'est-à-dire sans adsorbants ou solvants. Nous avons injecté des quantités d'environ 1 ml.

Dans le domaine étudié nous avons constaté que le rendement effectif était environ 65 % du rendement théorique. Plusieurs explications peuvent être apportées; tout d'abord le fait que le détecteur soit en dérivation provoque une petite perte de gaz vecteur chargé de soluté (celle-ci peut être différée à environ 5-10 %). Toutefois la cause essentielle est liée à la saturation du gaz vecteur en vapeur de soluté au niveau des récepteurs. Verzele<sup>12</sup>, et Ambrose et Collerson<sup>13</sup> ont amené un élément de réponse en étudiant l'influence de la géométrie des récepteurs sur le rendement; cependant ce phénomène reste mal connu.

#### EXEMPLES D'APPLICATION

Les possibilités du calculateur utilisé (IBM 370/168)\* associé à un traceur Type CALCOMP\* 564 nous ont permis de traiter un très grand nombre de cas. À titre d'exemples, nous en examinerons trois, que nous avons pris volontairement simples. Il est cependant évident que tous les cas rencontrés dans la pratique peuvent être traités.

##### *1er cas: Influence de la résolution R*

Les abaques des Fig. 3 et 4 ont été tracées pour deux pics A et B symétriques, de même hauteur ( $H = H^\circ$ ) et de même largeur ( $\beta_{A1} = \beta^\circ = \beta_{B1}$ ). La Fig. 3 donne le pourcentage d'impureté de B dans A pour des valeurs de  $R$  de 0.75-1.2; la Fig. 4 donne le même renseignement pour  $R$  compris entre 1 et 2. La zone d'impossibilité correspond à la valeur  $h/H^\circ$  de la vallée de l'enveloppe.

Si l'on se rappelle que le rendement devient faible au-dessus d'un rapport  $h/H^\circ$  de 0.5 on voit qu'il n'est pas raisonnable de travailler avec une résolution inférieure à 0.85. Dans ce cas, on allongera la colonne ou l'on recherchera une phase stationnaire plus sélective.

Par ailleurs la largeur à mi-hauteur mesurée sur le chromatogramme n'est celle du pic chromatographique réel que pour  $R > 1$ ; en dessous de cette valeur on trouvera une largeur supérieure à la largeur réelle. Afin de procéder à une paramétrisation correcte du pic il faudra mesurer la largeur  $l$  à des hauteurs supérieures, étant donné que

$$\beta = 1.177 \, l \, \sqrt{-2 \ln \frac{h}{H}}$$

Par exemple, on a pour  $h/H^\circ = 0.6$  (point d'inflexion)  $\beta \simeq 1.18 \, l$ .

Ces paramètres étant déterminés une simulation de l'enveloppe des deux pics A et B et une comparaison avec le chromatogramme expérimental permettra d'affiner les valeurs de  $\beta$  et  $\beta^\circ$ .

\* Ordinateur et traceur de la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine.

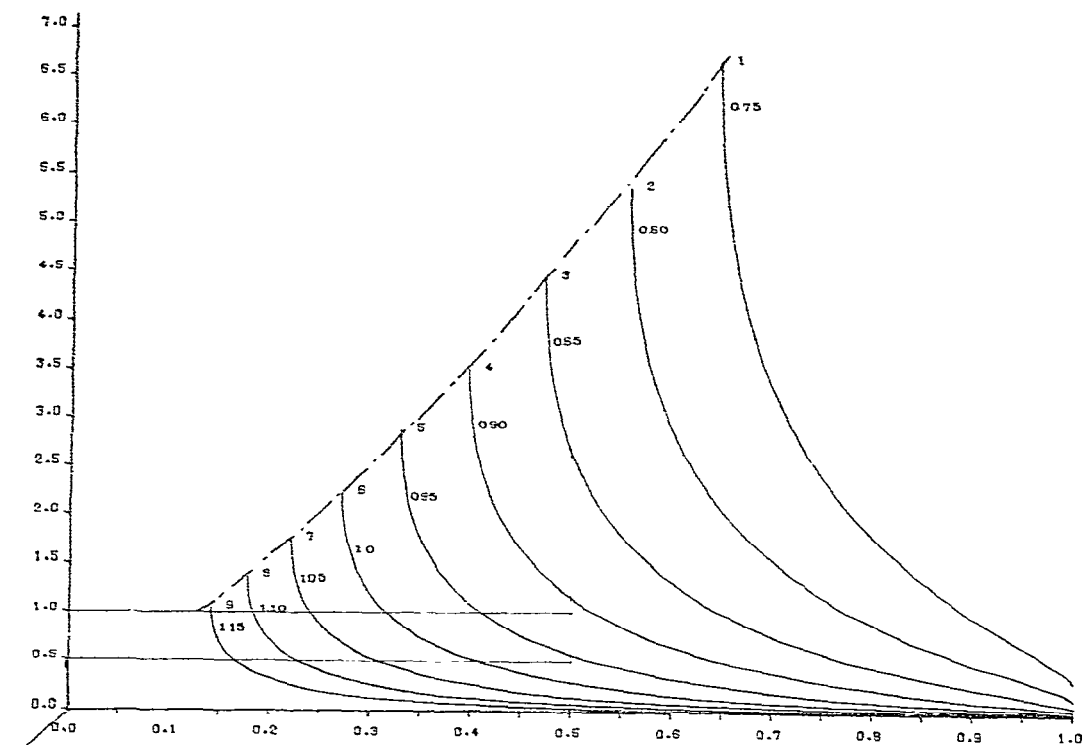


Fig. 3. Influence de la résolution,  $R$ .  $R$  varie de 0.75–1.2, pas de 0.05;  $\beta = \beta^\circ = 1$ ;  $H = H^\circ = 1$ .

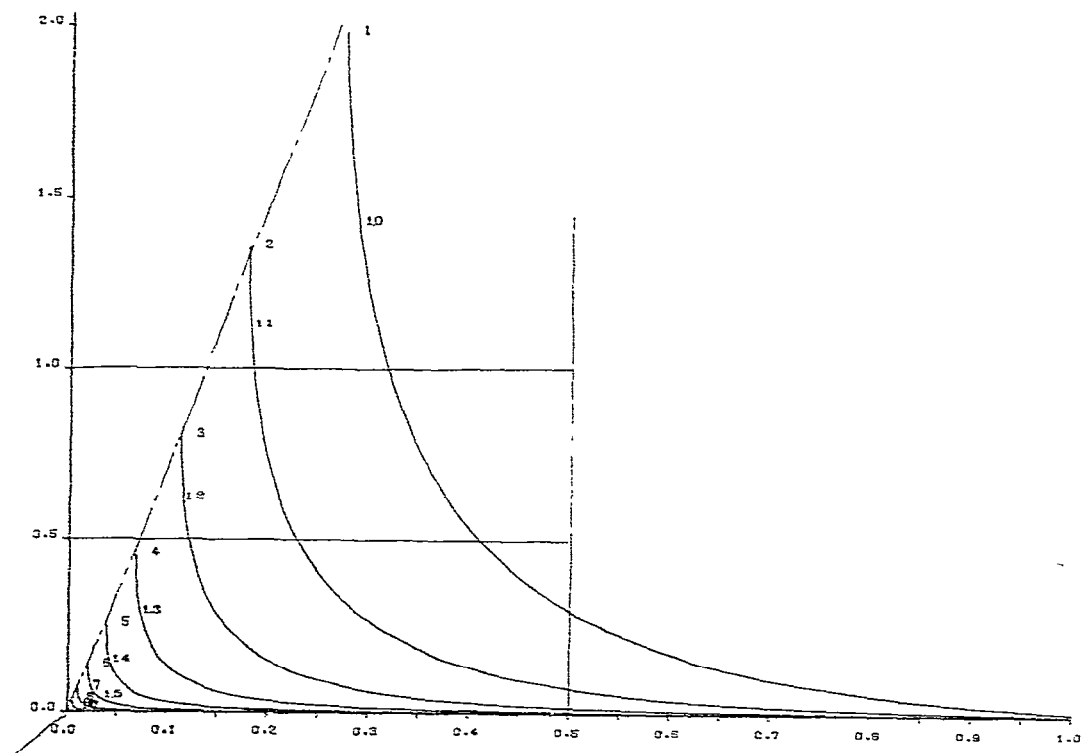


Fig. 4. Influence de la résolution,  $R$ .  $R$  varie de 1–2, pas de 0.1;  $\beta = \beta^\circ = 1$ ;  $H = H^\circ = 1$ .

Nous rappelons pour mémoire, que pour  $R < 0.75$ , la valeur et la position du sommet des pics chromatographiques sont perturbés.

Si l'on admet que sauf cas très particulier la chromatographie préparative n'est avantageuse que pour la préparation de composés très purs, on peut sur ces abaques, déterminer son domaine d'utilisation correcte en traçant une verticale d'abscisse  $h/H^\circ = 0.5$  et une horizontale d'ordonnée correspondant au degré d'impureté souhaité, qui, à notre avis ne peut être supérieur à 1%.

Nous voyons sur les Fig. 3 et 4 qui correspondent à des pics égaux et symétriques que l'on peut dans ces conditions admettre une résolution inférieure à 0.90. Cette valeur monte à environ 1.0 pour une pureté de 99.5% et à 1.1 pour 99.9%.

### 2ème cas: Importance de la hauteur relative des pics

Les abaques des Fig. 5 et 6 ont été tracées pour une résolution de 1.0 et des pics de largeurs égales. Dans la Fig. 5 on fait varier la hauteur relative du pic B par rapport à celle du pic A de 0.1-1, pour la Fig. 6  $H_B/H^\circ$  varie de 1-10.

On remarque que le fait que le pic A soit plus grand que le pic B améliore d'une manière très sensible la qualité de la chromatographie, ce qui peut permettre de travailler avec une résolution moindre. C'est ainsi que si le pic B est moitié du pic A, on peut obtenir A supérieur à 99% avec une résolution de 0.85 seulement. À l'inverse on

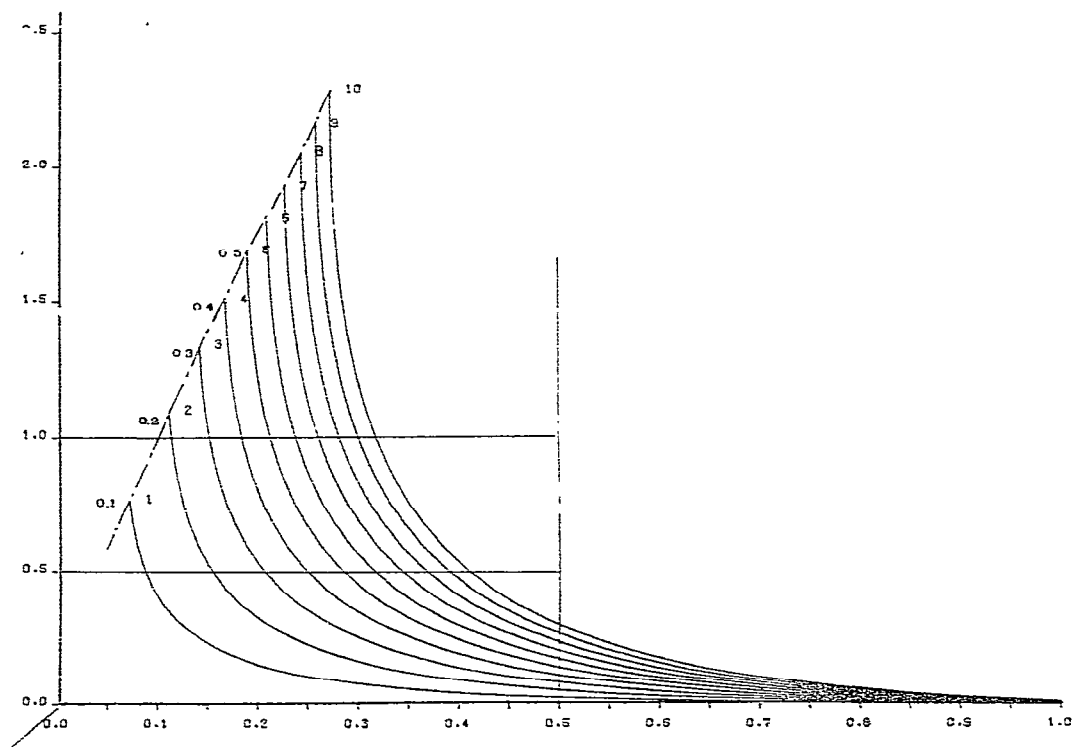


Fig. 5. Importance de la hauteur relative des pics.  $H$  varie de 0.1-1, pas de 0.1;  $H^\circ = 1$ ;  $\beta = \beta^\circ = 1$ ;  $R = 1$ .



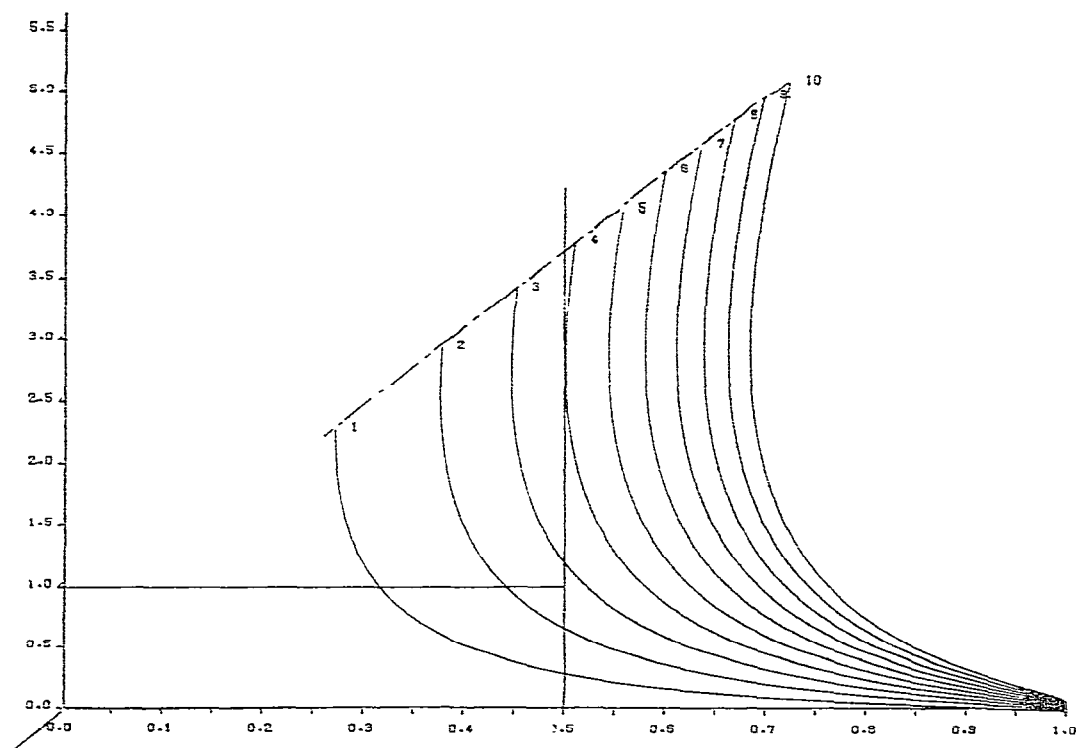


Fig. 6. Importance de la hauteur relative des pics.  $H$  varie de 1–10, pas de 1;  $H^\circ = 1$ ;  $\beta = \beta^\circ = 1$ ;  $R = 1$ .

note qu'il sera très difficile de purifier un composé en petite quantité près d'un pic important. Toute méthode de prépurification même très imparfaite facilitera donc la tâche en chromatographie préparative et en améliorera le rendement.

### 3ème cas: Influence de la dissymétrie des pics

Les abaques des Fig. 7 et 8 ont été tracées pour des pics de même hauteur et pour une résolution de 1.0. On a fait varier le rapport  $\beta_B/\beta^\circ$  de 0.5–1 (Fig. 7) et de 1–2 (Fig. 8). La lecture de ces abaques montre qu'un front diffus du pic B est très préjudiciable à la qualité de l'opération de chromatographie; par contre un front raide peut en favoriser la qualité.

On remarque par exemple qu'une dissymétrie très légère du pic B ( $\beta_{B1}/\beta^\circ > 1.1$ ) ne permet pas de recueillir avec un bon rendement des composés supérieurs à 99.5. Si  $\beta_{B1}/\beta^\circ > 1.4$  le pourcentage d'impureté tombe en dessous de 99%.

### CONCLUSION

La vérification expérimentale nous a montré que systématiquement les produits recueillis étaient légèrement plus purs que le calcul théorique le laissait apparaître. Il nous semble que ce fait est à mettre au compte de la non linéarité de réponse du

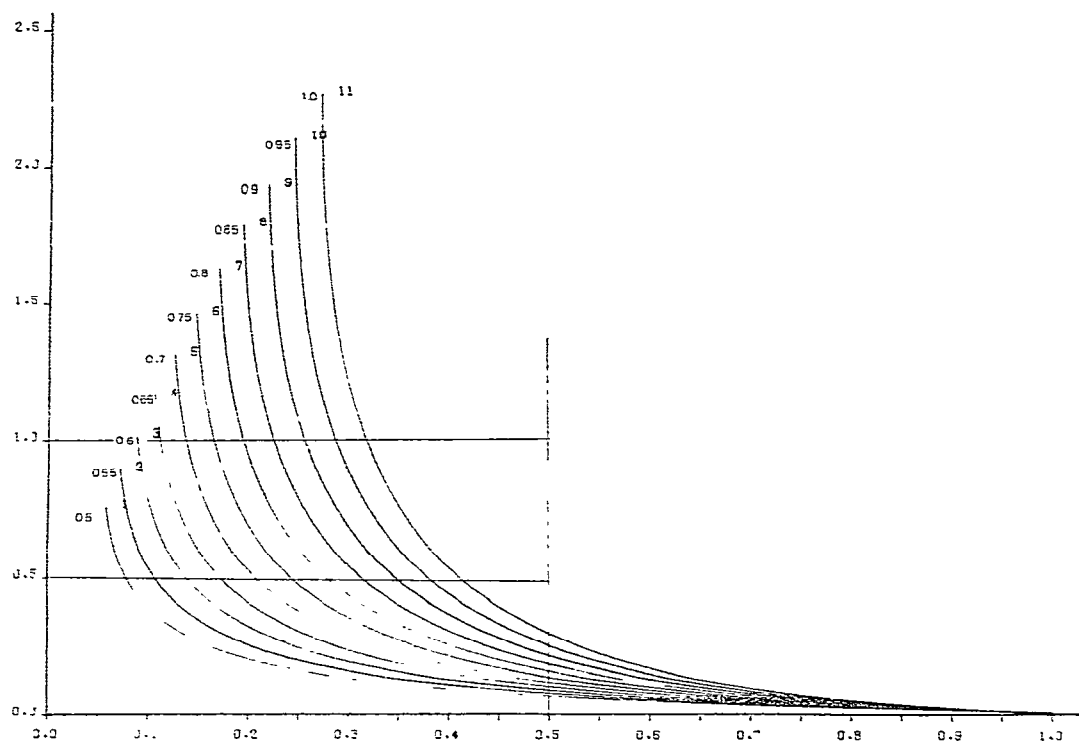


Fig. 7. Influence de la dissymétrie des pics.  $\beta$  varie de 0.5-1, pas de 0.05;  $\beta^0 = 1$ ;  $H = H^0 = 1$ ;  $R = 1$ .

détecteur. Les phénomènes de sursaturation sont peut être également différents selon la concentration du gaz vecteur en soluté.

La méthode mathématique simple permet de fixer la résolution maximum à observer afin d'obtenir avec un rendement convenable un produit à une pureté donnée. Les autres conditions expérimentales — débit, température, nature et longueur de la colonne — sont ainsi fixées. Le temps de calcul proposé est faible par comparaison aux longs essais analytiques de mise au point d'une chromatographie préparative. Ce résultat est notablement appréciable lorsque cette technique est utilisée pour purifier de multiples petites quantités de produits comme il en est souvent le cas dans un laboratoire de recherche en chimie organique.

Nous communiquerons au lecteur avec plaisir, le programme de calcul sur IBM 370/168 ainsi qu'un recueil d'abaques traitant les cas les plus courants. Nous pourrions également traiter tous cas soumis par les lecteurs.

## RÉSUMÉ

La pratique intensive de la chromatographie préparative en phase gazeuse nous a conduits à rechercher une méthode mathématique simple nous permettant la détermination de la hauteur de coupe optima en fonction de la résolution et du rendement maximum pour le degré de pureté envisagé. Un programme de calcul est proposé.

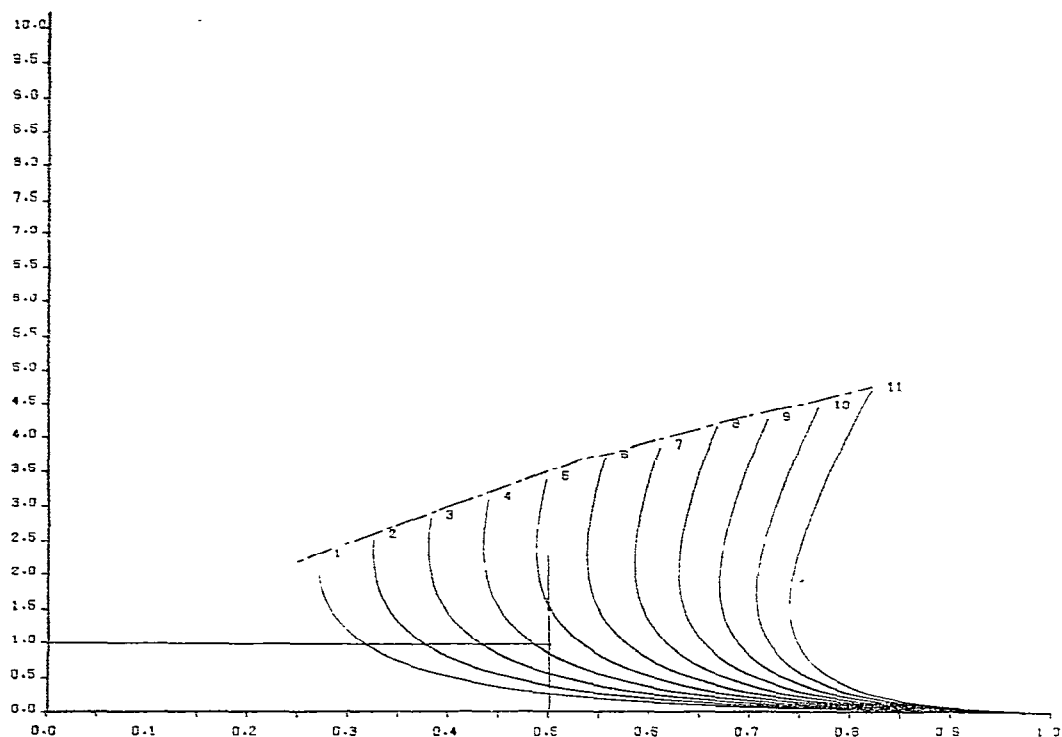


Fig. 8. Influence de la dissymétrie des pics.  $\beta$  varie de 1-2, pas de 0.1;  $\beta^0 = 1$ ;  $H = H^0 = 1$ ;  $R = 1$ .

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 E. Glueckauf, *Trans. Faraday Soc.*, 51 (1955) 34.
- 2 A. I. M. Keulemans, *Gas Chromatography*, Reinhold, Londres, 1959.
- 3 A. B. Littlewood, *Gas Chromatography*, Academic Press, New York, 2me éd., 1970.
- 4 A. Zlatkis et V. Pretorius, dans A. Zlatkis (Rédacteur), *Preparative Gas Chromatography*, Wiley-Interscience, New York, 1971.
- 5 R. P. W. Scott, dans A. Goldup (Rédacteur), *Gas Chromatography 1964*, Institute of Petroleum, Londres, 1965, p. 25.
- 6 R. P. W. Scott, *Anal. Chem.*, 35 (1963) 481.
- 7 R. P. W. Scott, *Nature (London)*, 198 (1963) 782.
- 8 J. Bonastre, P. Grenier, F. Metras et M. F. Grenier-Loustalot, *J. Chromatogr.*, 110 (1975) 197.
- 9 M. F. Grenier-Loustalot, *Thèse d'Etat*, Pau, 1974.
- 10 M. F. Grenier-Loustalot, F. Metras et J. Petrissans, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1976) sous presse.
- 11 K. P. Hupe, dans A. Zlatkis (Rédacteur), *Preparative Gas Chromatography*, Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 157.
- 12 M. Verzele, *J. Chromatogr.*, 13 (1964) 377.
- 13 D. Ambrose et R. R. Collerson, *Nature (London)*, 177 (1956) 84.