

УДК 543.544.25

## РАЗВИТИЕ ЦИРКУЛЯЦИОННОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

*Забокрицкий М. П., Чижков В. П., Руденко Б. А.*

Рассмотрено современное состояние метода циркуляционной газовой хроматографии, его основные закономерности и аппаратное оформление. Предложен высокоэффективный вариант циркуляционной газовой хроматографии. Показана возможность достижения высокой эффективности разделения близких по строению и свойствам органических соединений (несколько десятков тысяч теоретических тарелок при величине пробы до 1 г).

Библиография — 159 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1572
II. Варианты циркуляционного метода и аппаратура . . . . .	1573
III. Основные теоретические закономерности процесса циркуляционной газовой хроматографии . . . . .	1575
IV. Эффективность колонок в препаративной циркуляционной газовой хроматографии и способы повышения их производительности . . . . .	1581
V. Разделение изотопно-замещенных соединений . . . . .	1584
VI. Разделение близких по строению и свойствам органических соединений . . . . .	1586

## I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в связи с углубленными исследованиями в области современной органической химии возникает необходимость в проведении тонкого препаративного разделения органических соединений, крайне не мало различающихся друг от друга по строению и свойствам (например, близких структурных и пространственных изомеров). Использование для решения этой проблемы классических методов, распространенных в лабораторной практике (дистилляция, экстракция, кристаллизация и т. д.), далеко не всегда приводит к желаемым результатам. Более того, по мере усложнения задачи тонкого препаративного разделения все в большей степени выявляются ограниченные возможности таких методов. Трудности разделения изомеров усугубляются также тем, что часто вновь синтезируемые органические соединения имеются лишь в очень малых количествах. Вместе с тем весьма существенная разница в химических свойствах и в биологической активности ряда изомерных молекул делает проблему их разделения и раздельного изучения исключительно актуальной.

Современный уровень газохроматографической методики и техники обеспечивает возможность разделения веществ, весьма близких по строению и свойствам. Однако в большинстве случаев хроматографические методы, характеризующиеся высокой эффективностью разделения, имеют крайне низкую производительность, позволяющую работать с пробами массой  $10^{-3}$ — $10^{-6}$  г. Такие системы — капиллярные колонки, насадочные колонки малого диаметра и большой длины (вплоть до 100 м) и короткие насадочные колонки, включенные в циркуляционную схему, — с успехом используются при разделении многокомпонентных смесей, близких структурных и пространственных изомеров, а также изотопов и изотопно-замещенных соединений. Эффективность же препаративного разделения проб смеси веществ, даже в пределах нескольких десятых долей грамма, обычно значительно ниже и редко превышает 3—5 тыс. теоретических тарелок (т. т.). По-видимому, в настоящее время в области газовой хроматографии единственным методическим вариантом, обеспечивающим возможность разделения граммовых проб

веществ с эффективностью порядка 30—50 тыс. т. т., является препаративная циркуляционная хроматография.

Со времени опубликования первых обзоров по циркуляционной газовой [1] и жидкостной [2] хроматографии в печати появились новые сообщения, развивающие теорию и расширяющие область применения этого метода.

В настоящем обзоре рассмотрена в основном проявительная циркуляционная газовая хроматография (ЦГХ), которая, однако, не является единственным способом циркуляционного разделения. Варианты циркуляционного метода нашли применение в теплодинамической газовой [3], жидкостной [4—29] и тонкослойной [30] модификациях хроматографии. В работах [31—34] описано препаративное разделение ряда веществ. Для некоторых случаев особо тонких разделений представляется перспективной капиллярная циркуляционная хроматография [35, 36].

## II. ВАРИАНТЫ ЦИРКУЛЯЦИОННОГО МЕТОДА И АППАРАТУРА

Высказанная Мартином [37, 38] идея циркуляции разделяемой пробы в замкнутом цикле со слоем сорбента нашла практическое воплощение в двух отличающихся друг от друга аппаратурно-технических решениях. В первом случае циркуляция пробы и подвижной фазы осуществляется в одном цикле за счет действия циркуляционного насоса. Во втором варианте рециркуляция подвижной фазы не происходит, а циркуляция полосы разделяемых соединений осуществляется за счет периодического изменения направления газового потока с помощью специальных крановых или клапанных переключающих устройств.

В 1959—1960 гг. Портер и Джонсон [39—41] описали первую циркуляционную установку, представляющую собой замкнутый контур с двумя хроматографическими колонками, детектором, дозирующим устройством и циркуляционным насосом перистальтического типа. Аналогичную установку, отличающуюся лишь тем, что вместо перистальтического насоса был применен поршневой, использовали в работах [42, 43]. Для установок подобного рода наблюдалось значительное расширение хроматографических пиков вследствие перемешивающего действия насоса и больших мертвых объемов в замкнутой системе, что не позволяло получить высокую эффективность разделения. Кроме того, весьма ограниченным оказался температурный диапазон работы таких циркуляционных насосов.

В период 1960—1970 гг. появились циркуляционные установки периодического действия с переключающими устройствами [44—50], в которых полоса хроматографируемых соединений циркулирует, минуя насос. Это позволило повысить эффективность разделения. Однако переключение кранов приводит к сильным пневматическим возмущениям, связанным с перераспределением давлений в колонке. Это вызывает дополнительное размывание хроматографической полосы, что не позволяет осуществить большое число циклов. При сравнении двух описанных систем автор работы [49] отдал предпочтение циркуляционной схеме с насосом в основном цикле.

Существенное развитие циркуляционной хроматографии было связано с применением переключателей газовых потоков в разнообразных циркуляционных схемах полунепрерывного и непрерывного действия, предназначенных главным образом для препаративной и промышленной хроматографии. Среди полунепрерывных систем отметим установки, в которых порции разделяемой смеси вводятся в каждом полуцикле в среднее сечение циркуляционной полосы, а отбор разделенных продуктов осуществляется путем отсеечения концевых участков хроматографических зон каждого компонента [51, 52]. К системам непрерывного действия можно отнести циркуляционные установки, в которых ввод пробы осуществляется за счет поочередного открытия и закрытия расположенных по окружности тороидальной колонки клапанов при неподвижных колонках [53—55], и установки, в которых сечение питания оста-

ется неподвижным за счет вращения или возвратно-поступательного движения колонок [56—62]. Указанные варианты торондальных циркуляционных установок могут работать и в периодическом режиме [63, 64]. Отметим также циркуляционные установки, основанные на использовании фронтального варианта хроматографии [65—67]. Обладая высокой производительностью, описанные устройства, однако, не решали

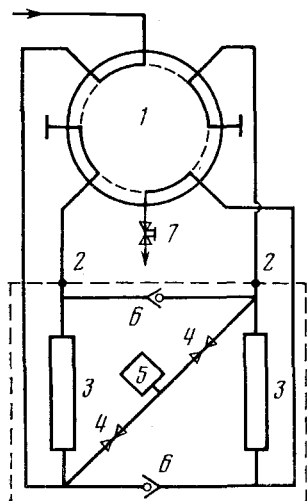


Рис. 1. Схема циркуляционной установки с необогреваемым переключающим устройством: 1 — циркуляционный кран, 2 — дозаторы, 3 — хроматографические колонки, 4 — пневмосопротивления, 5 — детектор, 6 — клапаны-прерыватели потока, 7 — вентиль

проблему высокоэффективного препаративного разделения близких структурных и пространственных изомеров или изотопно-замещенных соединений, что является наиболее трудной задачей для химика-органика и инженера-технолога.

Недостатком многих циркуляционных схем с переключением газовых потоков является то, что разделяемая смесь проходит через каналы переключающихся кранов или клапанов. Это приводит к необходимости обогрева переключающих устройств, что снижает надежность их работы, уменьшает температурный диапазон применения метода, увеличивает мертвые газовые объемы и не позволяет исключить возможности разрушения термолабильных соединений при их соприкосновении с нагретыми металлическими поверхностями. В таких схемах затруднительно применять элементы аппаратуры, выполненные из стекла.

Для преодоления перечисленных недостатков были предложены циркуляционные схемы, в которых кран-переключатель вынесен за пределы термостата. Температурные ограничения в этом случае связаны лишь с термостойкостью неподвижной жидкой фазы. Однако вынос переключающего крана за пределы

циркуляционного контура привел к значительным непроизводительным потерям газа-носителя и разделяемых веществ, удаляемых в атмосферу через дроссели, соединявшие входы и выходы колонок [68—70], или через вспомогательные колонки с высоким сопротивлением газовому потоку [71, 72]. Дальнейший прогресс в ЦГХ был достигнут благодаря использованию обратных клапанов либо запорных клапанов-прерывателей газового потока принудительного действия [73—75], заменивших экономически невыгодные дроссели. Одна из возможных модификаций циркуляционной схемы с вынесенным из обогреваемой зоны краном-переключателем представлена на рис. 1.

Разработка циркуляционной техники разделения нашла отражение в ряде отечественных (ЛХП-4, ЛХП-7И, ЛХМ-9) и импортных приборов. Разработанные СКБ ИОХ АН СССР универсальные приставки с ручным управлением, а также с программированием и автоматизацией переключения циркуляционного крана ПЦУ-1, ПЦУ-2, приставки для хроматографии в парах воды и переключения колонок П-1, П-2 позволили легко коммутировать различные варианты циркуляционной схемы с аналитическими и препаративными газовыми хроматографами, например ЛХМ-8МД, ЛХП-5И и др. В настоящее время ведется разработка специализированного капиллярного циркуляционного газового хроматографа Биохром-27 (СКБ ИОХ АН СССР).

### III. ОСНОВНЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОЦЕССА ЦИРКУЛЯЦИОННОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

#### 1. Зависимость эффективности разделения от числа проведенных циклов хроматографии

Ранние теоретические исследования зависимости эффективности разделения от числа проведенных циклов в циркуляционной схеме предполагали линейный рост числа теоретических тарелок при увеличении количества пройденных пробой колонок [47, 76, 77]. Однако эксперименты показали, что рост эффективности разделения обычно замедляется при увеличении числа пройденных колонок. Подобное снижение эффективности отмечено в работе [49]. Сакодынкий с сотр. [32, 78, 79] наблюдали заметное уменьшение прироста эффективности с увеличением числа циклов в циркуляционной препаративной установке; с целью более полного использования возможностей циркуляционной схемы проводили отбор конечных зон пиков, не дожидаясь их полного разделения.

Аналогичное замедление роста эффективности разделения с каждым новым циклом показано в работах [80, 81]. Наблюдаемый эффект объясняли влиянием нестационарностей течения газового потока, возникающих при переключении циркуляционного крана. Часть пробы, находящейся в газовой фазе, из-за резкого перераспределения давления в колонках при переключении крана быстро сжимается и продвигается вперед относительно той части пробы, которая находится в сорбированном состоянии в неподвижной фазе; при конечной скорости массопередачи это приводит к дополнительному размыванию хроматографической полосы.

В описанных выше условиях перспективным представлялось использование длинных колонок (10 м и более) [33], позволявших сократить число переключений циркуляционного крана и тем самым замедлить размывание хроматографических полос разделяемых соединений на всю длину колонки. Аналогичные соображения, по-видимому, побудили авторов работ [82—85] при разделении изотопно-замещенных соединений воспользоваться колонками длиной 8—15 м.

Выявившиеся на этом этапе развития циркуляционной хроматографии ограничения в достигаемой с ее помощью эффективности разделения породили у исследователей некоторый скепсис [86], который удалось преодолеть лишь после глубокого анализа эффектов импульсного сокращения и расширения хроматографических зон.

#### 2. Эффект импульсного сокращения хроматографической зоны

По аналогии с импульсно-термическим обогащением [87] хроматографической полосы получил свое название эффект импульсного сокращения [88—90] хроматографической зоны. Сущность этого эффекта состоит в следующем. Если в первой по ходу движения газа-носителя хроматографической колонке циркуляционной схемы линейная скорость подвижной фазы больше, чем во второй колонке (вследствие наличия делителя потока), то в первой колонке задняя граница зоны за время  $t$  пройдет расстояние

$$l_1 = tu_1/(1 + k')$$

а передняя граница зоны во второй колонке за то же время  $t$  пройдет расстояние

$$l_2 = tu_2/(1 + k')$$

где  $u_1$  и  $u_2$  — линейные скорости газа-носителя в первой и второй колонках,  $k'$  — коэффициент извлечения. Вследствие отбора части газа-носителя между колонками  $u_1 > u_2$ , т. е.  $l_1 > l_2$ . Поэтому переход полосы из одной колонки в другую сопровождается сокращением хроматографической зоны в соотношении

$$b = l_2/l_1 = u_2/u_1 = 1 - a/100$$

где  $a$  — выраженная в процентах массовая доля газа-носителя, удаляемого между колонками 1 и 2. Таким образом, при переключении циркуляционного крана будет происходить сокращение хроматографической зоны.

Для колонок, состоящих из большого числа одинаковых секций, ширина пика  $v_m$ , расстояние между максимумами пиков  $\Delta n_m$  и степень разделения  $R_m$  изменяются с числом пройденных колонок  $m$  следующим образом:

$$v_m = v_1(m)^{1/2} \quad (1)$$

$$\Delta n_m = \Delta n_1 \cdot m \quad (2)$$

$$R_m = R_1(m)^{1/2} \quad (3)$$

где  $v_1$ ,  $\Delta n_1$  и  $R_1$  — параметры хроматографической полосы после прохождения ею первой колонки. Формулы (1) — (3) описывают линейный рост эффективности разделения с числом пройденных колонок.

В импульсном режиме ширина зоны в начале второй колонки равна  $v_1^0 = b \cdot v_1$ . Вследствие размывания зоны при прохождении второй колонки ширина будет равна

$$v_2 = (b^2 + 1)^{1/2} v_1$$

После перехода зоны в третью колонку ширина полосы сократится до

$$v_2^0 = (b^4 + b^2)^{1/2} v_1$$

а затем увеличится до следующего значения:

$$v_3 = (b^4 + b^2 + 1)^{1/2} v_1$$

Вследствие чередования процессов сокращения и размывания полосы ширина хроматографической зоны после прохождения  $m$  колонок будет равна:

$$v_m = [b^{2(m-1)} + b^{2(m-2)} + \dots + b^2 + 1]^{1/2} v_1 = \left( \frac{1 - b^{2m}}{1 - b^2} \right)^{1/2} v_1 \quad (4)$$

Таким образом, расширение зоны хроматографируемого соединения в циркуляционной зоне с отбором части газа между колонками протекает менее интенсивно, чем это предусмотрено уравнением (1). Рост ширины зоны ограничен пределом

$$v_\infty = (1 - b^2)^{-1/2} v_1$$

достигаемым при  $m \rightarrow \infty$ .

Аналогичные рассуждения можно применить при рассмотрении изменения расстояния между максимумами полос двух хроматографируемых соединений. После прохождения зоной  $m$  колонок расстояние между максимумами полос будет составлять:

$$\Delta n_m = \frac{1 - b^m}{1 - b} \cdot \Delta n_1 \quad (5)$$

Из этой формулы следует, что  $\Delta n_m$  в циркуляционной схеме с отбором растет менее интенсивно, чем это следовало ожидать из (2). Значение  $\Delta n_m$  при  $m \rightarrow \infty$  будет равно

$$\Delta n_\infty = \frac{1}{1 - b} \cdot \Delta n_1$$

т. е. расстояние между максимумами полос в циркуляционной схеме с отбором ограничено некоторым предельным значением.

Используя (4) и (5), можно получить

$$R_m = \left( \frac{1 + b}{1 - b} \cdot \frac{1 - b^m}{1 + b^m} \right)^{1/2} R_1 \quad (6)$$

Из (6) следует, что рост степени разделения также ограничен предельным значением:

$$R_{\infty} = \left( \frac{1+b}{1-b} \right)^{\frac{1}{2}} R_1$$

Экспериментальную проверку теоретических представлений об импульсном режиме хроматографии проводили [89] на примере модельной смеси бензола и циклогексана. На рис. 2 приведены полученные зависимости. Из полученных данных следует, что при отборе части газового

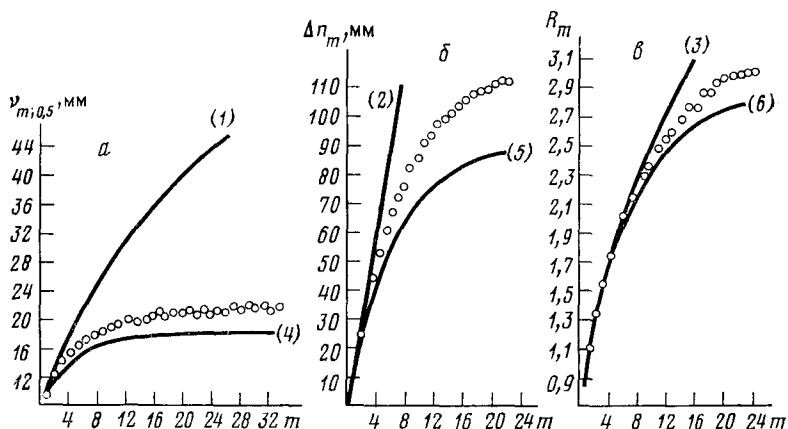


Рис. 2. Графики зависимости ширины пика на полувысоте  $\nu_{m;0.5}$  (а), расстояния между максимумами пиков  $\Delta n_m$  (б) и степени разделения  $R_m$  (в) от числа полуциклов  $m$ ; обозначения кривых соответствуют номеру уравнения, точки — эксперимент. Условия: две колонки 4 м×4 мм с 5% апиезо-на L, входное давление  $p_{вх}=1,1$  МПа, выходное  $p_{вых}=1,0$  МПа, отбор поддерживали на уровне 12—13%

потока хроматографическая зона приходит с течением времени к некоторому равновесному состоянию, при котором практически прекращается размытие зоны и одновременно перестают изменяться значения  $\nu_m$ ,  $\Delta n_m$  и  $R_m$ . Несоответствие экспериментальных кривых кривым, отвечающим формулам теории (4), (5) и (6), объясняется проявлением эффекта импульсного расширения зоны.

### 3. Эффект импульсного расширения хроматографической зоны

По своему действию эффект импульсного расширения хроматографической зоны [90, 91] противоположен эффекту, рассмотренному выше, и обусловлен наличием градиента линейной скорости газа-носителя в колонках циркуляционной схемы.

Сущность этого эффекта состоит в следующем. В отсутствие отбора газа между колонками линейная скорость газа-носителя в них непрерывно возрастает. При этом передняя граница зоны будет двигаться во второй колонке со средней скоростью, большей, чем задняя граница, остающаяся в первой колонке. Разная скорость движения границ зоны в сочетании с последующим импульсным перераспределением скоростей будет приводить в каждом полуцикле к дополнительному размытию полос хроматографируемых соединений, прогрессирующему от цикла к циклу. Поэтому распространение хроматографической зоны на всю длину колонки циркуляционной схемы наступит несколько раньше, чем это следует из соотношений (1) и (2).

Изменения основных хроматографических характеристик в зависимости от числа  $m$  пройденных колонок при наличии эффекта импульс-

ного расширения хроматографической зоны описываются следующими соотношениями:

$$b_0 = \bar{u}_2 / \bar{u}_1$$

$$v_m = \left( \frac{b_0^{2n} - 1}{b_0^2 - 1} \right)^{1/2} v_1 \quad (7)$$

$$\Delta n_m = \frac{b_0^m - 1}{b_0 - 1} \cdot \Delta n_1 \quad (8)$$

$$R_m = \left( \frac{b_0 + 1}{b_0 - 1} \cdot \frac{b_0^m - 1}{b_0^m + 1} \right)^{1/2} R_1 \quad (9)$$

Здесь  $b_0$  — фактор расширения зоны хроматографируемых соединений ( $b_0 > 1$ );  $\bar{u}_1, \bar{u}_2$  — средние линейные скорости газа-носителя в первой и второй по ходу газа колонках.

Согласно уравнению (9), рост  $R_m$  ограничен предельным значением:

$$R_\infty = \left( \frac{b_0 + 1}{b_0 - 1} \right)^{1/2} R_1$$

Фактор  $b_0$  зависит от отношения  $C$  давления на входе к давлению на выходе циркуляционной установки. Для  $C \leq 1,4$  можно полагать

$$\bar{u}_1 = (u_{\text{вых}}/C + u_{1/2})/2$$

$$\bar{u}_2 = (u_{\text{вых}} + u_{1/2})/2$$

$$u_{\text{вых}}/u_{1/2} = [(C^2 + 1)/2]^{1/2}$$

где  $u_{1/2}$  — локальная линейная скорость газа-носителя на выходе первой по ходу газа колонки. Отсюда для  $b_0$  получаем выражение:

$$b_0 = \frac{[(C^2 + 1)/2]^{1/2} + 1}{[(C^2 + 1)/2]^{1/2} \cdot \frac{1}{C} + 1} \approx C^{1/2}$$

Из этого уравнения следует, что снижение  $C$  (при постоянном перепаде давлений) приводит к уменьшению влияния импульсного эффекта расширения хроматографической зоны. Этот вывод получил экспериментальное подтверждение в работах [92—95].

Изучение динамики изменения хроматографических параметров проводили на циркуляционной установке с восьмиходовым краном, включенным в схему с двумя колонками. Объектами исследования служили те же продукты, как и в первом случае. Из рис. 3 видно, что при экспериментальной проверке изложенные выше теоретические представления об импульсном эффекте расширения хроматографической зоны получили качественное и количественное подтверждение. Без отсечения компонентов удалось провести только 6 полуциклов.

На рис. 4 представлены экспериментальные зависимости числа теоретических тарелок  $n$  от числа полуциклов  $m$  в условиях различного соотношения входного и выходного давлений при отсутствии отбора газа между колонками (кривые 1 и 2).

#### 4. Безимпульсная циркуляционная газовая хроматография

Полное устранение эффекта импульсного расширения хроматографической зоны может быть достигнуто при его компенсации за счет действия эффекта импульсного сжатия. При этом будет достигнут оптимальный режим «безимпульсной хроматографии»<sup>1</sup> [90, 91, 96].

<sup>1</sup> Термин «безимпульсная хроматография» выбран, возможно, не совсем удачно, так как при переходе газа-носителя из одной колонки в другую его скорость импульсно меняется в момент переключения крана, т. е. импульсы остаются. Термин «безимпульсная хроматография» отражает тот факт, что исчезают импульсные эффекты, которые изменяли основные закономерности, присущие хроматографическому процессу при циркуляции.

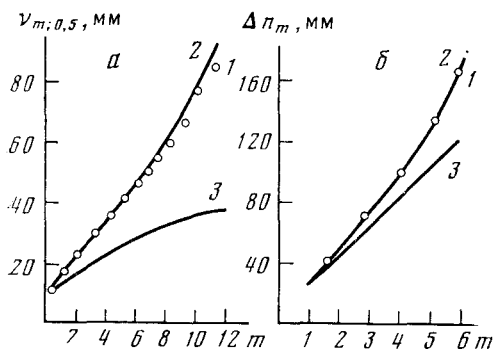


Рис. 3

Рис. 3. Графики зависимости ширины пика на полувысоте  $\nu_{m;0,5}$  (а) и расстояния между максимумами пиков  $\Delta n_m$  (б) от числа полуциклов  $m$ ; 1 — экспериментальные точки; 2 и 3 — теоретические кривые, отвечающие уравнениям (7), (8) и (1), (2) соответственно. Условия: две колонки  $3 \times 4$  мм с 20% апиезона  $L$ ,  $p_{вх}=0,57$  МПа,  $C=1,24$ , без отбора газа

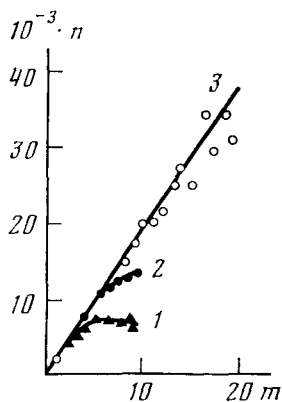


Рис. 4

Рис. 4. Графики зависимости числа теоретических тарелок  $n$  от числа полуциклов  $m$ ; 1 — кривая, полученная при  $C=1,24$  (без отбора) в условиях, как отмечено на рис. 2; 2 — кривая, полученная при  $C=1,06$  (без отбора) в условиях:  $p_{вх}=0,99$  МПа; 3 — прямая, полученная в безимпульсном режиме хроматографии при  $C=1,24$  ( $\alpha=9,1\%$ ) в условиях:  $p_{вх}=0,57$  МПа

Оптимальное значение необходимого для создания такого режима фактора отбора газа между колонками циркуляционной схемы  $a$  можно приблизительно оценить на основе уравнения материального баланса

$$S_1 u_1 d_1 = S_2 (u_2 d_2 + a u_1 d_1)$$

где  $S_1$ ,  $S_2$  — площади поперечного сечения колонок, занимаемые газом в первой и второй колонках циркуляционной системы,  $d_1$ ,  $d_2$  — плотности газа в выбранных сечениях. При равенстве сечений колонок в точках, расположенных в середине длины колонок, будет соблюдаться соотношение:

$$a = 1 - u_2 d_2 / u_1 d_1$$

Для безимпульсного режима хроматографии  $u_1 = u_2$ , поэтому

$$a_{\text{опт}} = 1 - d_2 / d_1 = 1 - p_2 / p_1$$

поскольку плотность газа пропорциональна давлениям  $p_1$  и  $p_2$  в средних сечениях первой и второй колонок.

При малых значениях  $a$  и  $C$  давление в колонках падает от  $p_{вх}$  к  $p_{вых}$  почти по линейному закону. В этих условиях с некоторым приближением можно записать, приняв за единицу суммарную длину обеих колонок циркуляционной схемы:

$$p_1 = p_{вх} - (p_{вх} - p_{вых})/4 = (3C/4 + 1/4) p_{вых}$$

$$p_2 = p_{вх} - 3(p_{вх} - p_{вых})/4 = (C/4 + 3/4) p_{вых}$$

Отсюда получим:

$$a_{\text{опт}} = 2(C - 1)/(3C + 1) \quad (10)$$

Таким образом, повышение давлений на входе и выходе циркуляционной схемы при заданном перепаде давления позволяет достичь значений  $C$ , близких к единице, что приводит к соответствующему снижению фактора  $b_0$ . Однако полное погашение эффекта импульсного расширения хроматографической зоны достигается в результате импульсного сокращения зоны, проявляющегося при отборе части газового потока после первой колонки циркуляционной схемы.

Проверку изложенных рассуждений проводили [91] на циркуляционной схеме с регулируемым отбором газа. Снятая в этих условиях за-



висимость  $n$  от  $m$  имела линейный характер (прямая линия на рис. 4) в достаточно широком интервале значений  $m$  (до 19 полуциклов).

На рис. 5 представлены зависимости  $v_m$ ,  $\Delta n_m$  и  $R_m$  от  $m$ , полученные при  $b_0=1,01$ ,  $a_{\text{опт}}=12\%$ . Экспериментальные точки оказались близки к теоретическим кривым 1 и 3 для  $v_m$  и  $R_m$ , построенным по уравнениям (1) и (3), и к теоретической прямой 2 для  $\Delta n_m$ , построенной по уравнению (2).

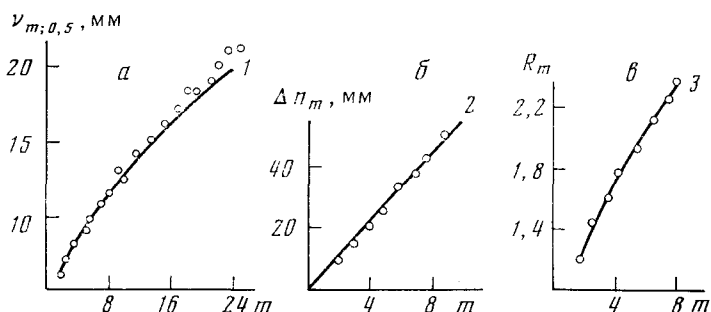


Рис. 5. Графики зависимости ширины пика на полувысоте  $v_m$ ; 0,5 (а), расстояния между максимумами пиков  $\Delta n_m$  (б) и степени разделения  $R_m$  (в) от числа полуциклов  $m$ ; 1, 2 и 3 — теоретические кривые соответствующие уравнениям (1), (2) и (3); кружками показаны экспериментальные точки. Условия: параметры колонок те же, что на рис. 2;  $p_{\text{вх}}=0,82$  МПа,  $C=1,29$ ,  $b_0=1,01$  при  $a_{\text{опт}}=12\%$

Снижение значения  $a_{\text{опт}}$  является весьма существенным в препаративной хроматографии. Согласно соотношению (10), при  $C=1,06$  значение  $a_{\text{опт}}$  снизилось бы до 3%. На препаративных колонках [97] размером  $3 \times 10$  мм с 20% апиезона  $L$  при  $p_{\text{вх}}=0,63$  МПа и  $C=1,068$  ( $a_{\text{опт}}=2,81 \pm 0,15\%$ ) получили линейную зависимость между числом теоретических тарелок  $n$  (по гексану) и числом пройденных хроматографической зоной колонок  $m$ . В этих условиях препаративную циркуляционную установку можно рассматривать, как систему из  $m$  последовательно соединенных колонок с одинаковыми параметрами.

Потери  $\phi$  вещества в процессе циркуляции с отбором части газового потока между колонками составляют [90]:

$$\phi, \% = [1 - (1 - a_{\text{опт}}/100)^{m-1}] \cdot 100 \quad (11)$$

Эти потери могут быть почти полностью устранены либо за счет сбора и повторного разделения удаляемого материала, либо за счет использования в качестве газа-носителя водорода или смеси азота с водородом в сочетании с палладиевым сепаратором [98, 99]. Вариант сокращения хроматографической зоны, осуществляемый с помощью пневматических импульсов, которые возникают при переключении циркуляционного крана, в известной мере можно заменить применением термических импульсов [100, 101].

Итак, на основе развитых выше представлений об эффектах импульсного сокращения и расширения хроматографических зон, подтвержденных экспериментально, становится возможным оценить место и значение ЦГХ среди иных, близких по эффективности, хроматографических методов.

## 5. Сопоставление параметров тонкого разделения в наполненных колонках циркуляционной схемы и в колонках эквивалентной длины

При сопоставлении параметров тонкого разделения (коэффициент разделения  $\alpha-1 \ll 1$ ) в циркуляционной хроматографии и в насадочных колонках большой длины [102—106] было показано [107—109], что при одинаковой степени разделения время анализа бинарной смеси в первом случае оказывается примерно в 2—3 раза меньше. Это преимущество циркуляционной хроматографии возрастает при приближении  $\alpha$  к

Таблица 1

Сопоставление параметров тонкого разделения бензола и гексадейтеробензола при  $k'=2$  в насадочной колонке большой длины (н), колонках циркуляционной установки (нц) и капиллярной колонке с толстым слоем сорбента на стенках (к)

Параметр	Азот			Гелий		
	н	нц	к	н	нц	к
Коэффициент диффузии в газовой фазе при атмосферном давлении, $10D_{г,0}$ , см <sup>2</sup> /с	1,06	1,06	1,06	4,14	4,14	4,14
Вязкость газа, $10^{10} \eta$ , кг·с/см <sup>2</sup>	2,19	2,19	2,19	2,40	2,40	2,40
Диаметр частиц носителя, $d_p$ , см	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Коэффициент диффузии в газовой фазе, $10^2 D_g$ , см <sup>2</sup> /с	1,40	2,60	2,10	2,70	5,13	4,20
Коэффициент проницаемости, $10^7 K^0$ , см <sup>2</sup>	3,95	14,04	16,20	3,95	14,58	16,20
Высота, эквивалентная теоретической тарелке, ВЭТТ, см	0,118	0,118	0,118	0,118	0,118	0,118
Длина колонки, $l$ , см	10620	425	10620	10620	425	10620
Средняя линейная скорость газа-носителя, $\bar{u}$ , см/с	1,40	2,60	3,55	2,70	5,13	7,08
Число теоретических тарелок, $n$	90000	3600	90000	90000	3600	90000
Число полуциклов, $m$	—	25	—	—	25	—
Время разделения, $t_R$ , ч	6,33	3,41	2,42	3,28	1,72	1,25
Длительность полуцикла, $\Delta t$ , мин	—	8,19	—	—	4,13	—
Входное давление, $p_{вх}$ , МПа	1,12	0,47	0,70	2,34	0,97	1,49
Фактор Гюшона, $j_H$	0,81	1,00	0,84	0,78	1,00	0,80
ВЭТТ/ $\bar{u}$ , с <sup>-1</sup>	0,084	0,045	0,032	0,043	0,023	0,016
$t_R/(t_R)_k$	2,62	1,41	1,00	2,62	1,38	1,00

Примечания: коэффициент разделения компонентов смеси равен 1,02, температура разделения 338 К, диаметр капиллярной колонки 0,025 см, доля сечения, занятая газом, в капиллярной колонке  $\kappa=0,4$ , достигнутая степень разделения  $R=1$ .

единице. По сравнению с насадочными колонками большой длины циркуляционная хроматография при этом требует в 3,5—4 раза меньшего давления на входе в колонку, длина которой может уменьшиться в 25—30 раз.

В табл. 1 [109] сопоставлены некоторые параметры процессов тонкого разделения в насадочных колонках большой длины, колонках циркуляционной установки и на капиллярной колонке с толстым слоем сорбента на стенках [110, 111]. Из приведенных данных следует, что в двух последних системах скорости разделения близки между собой. Это является следствием относительно высокой проницаемости гипотетической колонки, эквивалентной по разделительной способности и времени анализа колонкам циркуляционной системы. Наблюдающееся в циркуляционной хроматографии некоторое увеличение ВЭТТ в области высоких скоростей выражено значительно слабее по сравнению с колонками большой длины. За счет этих факторов удается достигать чрезвычайно высоких значений эффективности разделения в капиллярной циркуляционной хроматографии на колонках длиной по 7,5 м [35, 36].

Таким образом, рассматриваемый метод имеет весьма существенные преимущества по сравнению с процессом разделения в колонках большой длины — с точки зрения суммарной эффективности, времени разделения, величины требуемого давления, количества применяемого сорбента и необходимой длины колонок.

#### IV. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОЛОНОК В ПРЕПАРАТИВНОЙ ЦИРКУЛЯЦИОННОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ

Выражение для ВЭТТ препаративной колонки записывают в следующей форме [112]

$$\text{ВЭТТ} = A^0 + \frac{2\gamma \cdot D_g}{\bar{u}} + \frac{8}{\pi^2} \left( \frac{k'}{1+k'} \right)^2 \frac{d^2 p}{D_g} \bar{u} + \frac{2k'}{3(1+k')^2} \frac{d_{ж}}{D_{ж}} \bar{u} + \frac{C_0 d^2}{4D_g} \bar{u}$$

где  $A^0$  — постоянная в уравнении Ван-Деемтера,  $\gamma$  — коэффициент извилистости,  $d_{\text{ж}}$  — толщина пленки жидкости,  $D_{\text{ж}}$ ,  $D_{\text{г}}$  — коэффициенты диффузии в жидкой и газовой фазах соответственно,  $C_0$  — постоянная величина,  $d$  — диаметр колонки.

Для препаративных колонок, содержащих 1—5% жидкой фазы и ниже [113], по аналогии с аналитическими колонками можно записать:

$$\text{ВЭТТ} = \frac{2\gamma D_{\text{г}}}{\bar{u}} + \left\{ \frac{C_0 \left(\frac{d}{d_p}\right)^2}{4} + \frac{C_0 \left(\frac{d}{d_p}\right)^2 k'}{2} + \left[ \frac{C_0 \left(\frac{d}{d_p}\right)^2}{4} + 0,81 \right] (k')^2 \right\} \frac{d_p^2}{D_{\text{г}}} \bar{u} \quad (12)$$

При тщательном заполнении препаративные колонки относительно небольшого диаметра по эффективности сопоставимы с аналитическими. Полагая

$$\frac{C_0 \left(\frac{d}{d_p}\right)^2}{4} = 0,9$$

на основе (12) получим:

$$\text{ВЭТТ} = \frac{2\gamma D_{\text{г}}}{\bar{u}} + \frac{0,9 + 1,8 k' + 1,71 (k')^2}{(1 + k')^2} \cdot \frac{d_p^2}{D_{\text{г}}} \bar{u}$$

Полученное уравнение близко по форме к уравнению для аналитических колонок [109].

В работе [114] показано, что

$$\bar{u}_{\text{н}} = 0,3 \frac{\alpha - 1}{d_p} [K^0 (D_{\text{г},0})_{\text{н}} (\rho_{\text{вых}})_{\text{н}} / \eta]^{\frac{1}{2}} \{ (k')^2 / [0,9 + 1,8 k' + 1,71 (k')^2] \}^{\frac{1}{2}} \quad (13)$$

где индекс «н» относится к насадочной колонке. Подставляя (13) в уравнение [115]

$$\Pi \approx 5 \cdot 10^{-2} \left[ \frac{d(\alpha - 1)}{R} \right]^2 \kappa c_{\text{г}} \bar{u} \frac{k'}{1 + k'}$$

где  $\Pi$  — производительность препаративной хроматографической установки,  $c_{\text{г}}$  — равновесная концентрация первого и второго компонентов в газовой фазе, найдем

$$\Pi_{\text{н}} \approx 1,5 \cdot 10^{-2} \left[ \frac{d(\alpha - 1)}{R} \right]^2 \frac{\alpha - 1}{d_p} \kappa c_{\text{г}} [K^0 (D_{\text{г},0})_{\text{н}} (\rho_{\text{вых}})_{\text{н}} / \eta]^{\frac{1}{2}} [\chi(k')]_{\text{н}}$$

где

$$[\chi(k')]_{\text{н}} = \{ (k')^3 / (1 + k')^2 [0,9 + 1,8 k' + 1,71 (k')^2] \}^{\frac{1}{2}}$$

Для циркуляционной системы (индекс «нц») имеем

$$\Pi_{\text{нц}} \approx 1,5 \cdot 10^{-2} \left[ \frac{d(\alpha - 1)}{R} \right]^2 \frac{\alpha - 1}{d_p} \kappa c_{\text{г}} \left[ \frac{K_{\text{нц}}^0 (D_{\text{г},0})_{\text{н}} (\rho_{\text{вых}})_{\text{н}}}{\eta} \right]^{\frac{1}{2}} [\chi(k')]_{\text{н}}$$

где  $K_{\text{нц}}^0$  — коэффициент проницаемости гипотетической колонки, эквивалентной используемой в циркуляционной системе.

С учетом потерь вещества в процессе циркуляции (11) отношение производительностей циркуляционной системы и насадочной колонки большой длины равно

$$\left[ \frac{\Pi_{\text{нц}}}{\Pi_{\text{н}}} \right] = \frac{1}{[C_{\text{нц}}]^{(m-1)/2}} \frac{1}{2,12} \left[ \frac{C_{\text{нц}} - 1}{C_{\text{нц}} + 1} \frac{1}{j_{\text{н}} (\alpha - 1)} \frac{1 + k'}{k'} \right]^{\frac{1}{2}}$$

где  $j_{\text{н}}$  — фактор Гиюсона [116].

Приведенные рассуждения показывают, что при одинаковой общей эффективности и сходных параметрах применяемых колонок в случае разделения очень близких по свойствам веществ ( $\alpha = 1,02$ ) производительность колонок большой длины [117—119] оказывается в 2—2,5 раза больше, чем производительность циркуляционной системы. Однако производительность, отнесенная к единице объема сорбента [47, 120],

при циркуляционном разделении в  $\sim 5$  раз выше. Последнее обстоятельство имеет большое значение, так как уменьшение объема сорбента, помимо его экономии, связано с сокращением объема аппаратуры, затрат труда и времени на приготовление колонок.

Эффективность и разделительная способность колонок длиной 2—4 м и диаметром 10 мм в препаративном разделении смесей с  $1,02 < \alpha < 1,07$  методом ЦГХ изучалась в работе [121]. В условиях, когда отбор газа между колонками был ничтожно мал ( $\sim 0,1\%$  от основного потока), повышение давления на выходе колонок приводит к возрастанию общей эффективности  $n$  и к увеличению числа возможных полуциклов  $m$ . Одновременно растут затраты времени на циркуляцию, поэтому производительность системы при постоянном объеме вводимой пробы  $M_0 = \text{const}$  снижается. Увеличение  $M_0$  приводит к уменьшению числа полуциклов и числа теоретических тарелок.

В режиме безимпульсной циркуляционной хроматографии отбор газа приводит к дополнительному снижению производительности. При этом, однако, достигается значительное увеличение общей эффективности разделения и рост возможного числа циклов. При больших объемах вводимой пробы и  $C_{нд} = 1,1$  эффект импульсного расширения зоны имеет второстепенное значение, а решающий вклад в понижение общей эффективности вносит влияние объема вводимой пробы.

Полученные данные показывают целесообразность использования метода ЦГХ для разделения очень близких по свойствам соединений в безимпульсном режиме циркуляции.

Проигрыша в производительности циркуляционной установки по сравнению с колонками большой длины можно избежать за счет периодического ввода исходной смеси и отбора разделенных компонентов в циркуляционных системах полунепрерывного действия. Такой способ был использован в работах [4, 122—124] при разделении щелочных металлов и некоторых изотопов с помощью ионообменной хроматографии.

Применительно к газовой хроматографии был предложен [51] способ полунепрерывного разделения смесей, в котором в процессе циркуляции пробы при переходе ее из одной колонки в другую каждый раз осуществляется ввод свежей порции разделяемой смеси в сечение питания, расположенное между максимумами пиков разделяемых компонентов. Далее, начиная с того момента, когда суммарная ширина зоны становится равной длине хроматографической колонки, отсекают концы хроматографической полосы, осуществляя сбор чистых компонентов. При этом суммарная кривая распределения потоков компонентов при осуществлении периодической подпитки имеет выраженный максимум, положение которого совпадает с сечением питания (следствие наложения большого числа гауссовских кривых).

Циркуляционная хроматография с отсечением обогащенных концов хроматографической полосы характеризуется высокой степенью чистоты получаемых продуктов. Согласно [125], для обычного способа отбора разделенных зон хроматографируемых соединений эта величина определяется из уравнения:

$$X_p = 1 - \frac{1}{2(2\pi R)^{1/2}} e^{-2R^2} \quad (14)$$

Значению  $R=1$  из уравнения (14) отвечает величина  $X_p \cdot 100 = 97,3\%$ . Эта же величина для случая циркуляционной хроматографии с отсечением обогащенных концов хроматографической полосы определяется выражением [97, 126]:

$$X'_p = e^{8R(R+1)} / (1 + e^{8R(R+1)})$$

При  $R'=1$  получается значение  $X'_p \cdot 100 = 99,99998\%$ .

При равенстве  $X_p = X'_p = 99,97\%$  достигаются значения  $R \approx 2,8$  и  $R' \approx 0,65$  при использовании в циркуляционной схеме колонки примерно в 10 раз меньшей длины [97].

Таким образом, краткое теоретическое рассмотрение применения циркуляционного метода с периодической подпиткой и отсечением кон-

цов хроматографической полосы, помимо повышения производительности, показывает потенциальную возможность применения данного варианта ЦГХ для получения веществ высокой степени чистоты ( $\geq 99,97\%$ ).

## V. РАЗДЕЛЕНИЕ ИЗОТОПНО-ЗАМЕЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В газовой хроматографии разделение изотопно-замещенных соединений является одной из наиболее сложных задач, требующих для своего осуществления применения высокоэффективных колонок. К сожалению, увеличение коэффициента разделения за счет использования селективных жидких фаз оказывается в этом случае почти невозможным вследствие крайне малых изотопных эффектов в процессе растворения [127—129]. Иначе говоря, изменение природы адсорбента или жидкой фазы и связанное с этим изменение адсорбционной или растворяющей способности не может обеспечить успеха при разделении соединений, содержащих разные изотопы одного и того же элемента [130]. Поэтому при поиске путей решения этой проблемы на первый план выдвигаются требования повышения эффективности применяемых хроматографических колонок.

В газо-жидкостной и газо-адсорбционной капиллярной хроматографии повысить эффективность колонок удастся либо путем различного рода модификаций внутренней поверхности стенок капилляров, либо за счет нанесения на его стенки сорбционных слоев из различных материалов (см. [130], с. 101).

Не прибегая к использованию капиллярных и насадочных колонок малого диаметра и большой длины, изотопно-замещенные соединения удастся разделять на коротких насадочных колонках, включенных в циркуляционную схему. На ранних этапах развития циркуляционной хроматографии применялись колонки довольно большой длины. Это позволяло замедлить размывание хроматографической полосы на всю длину колонки при переключении циркуляционного крана. Первые изотопные разделения [82] метана, *n*-бутана, циклобутана и их дейтерированных и тритиевых аналогов были выполнены на колонках длиной 15 м при атмосферном давлении на выходе.

На колонках длиной 8 м, содержащих раствор нитрата серебра в этиленгликоле в качестве неподвижной фазы, проведено [83, 84] газохроматографическое разделение изотопнозамещенных этиленов  $C_2H_4$ ,  $C_2H_3D$  и  $C_2H_2D_2$ . Авторы отмечают ускорение анализа при использовании циркуляционной техники по сравнению с одной колонкой большой длины, что особенно важно в газовой хроматографии изотопных молекул, содержащих радиоактивные изотопы с коротким периодом полураспада.

В работе [85] была сделана попытка разделения изотопов углерода ( $^{12}C$  и  $^{13}C$ ) и серы ( $^{32}S$  и  $^{34}S$ ) в виде их летучих фторидов. Разделение проводили на циркуляционной схеме Максвелла [44] с использованием двух колонок длиной 8 м с порапаком. Было достигнуто заметное обогащение выделенных фракций отдельными изотопами. Анализ соединений, меченных радиоактивными изотопами ( $^{14}C$ ,  $^{35}S$ ), несколько позже провели авторы работы [131] на автоматическом циркуляционном газовом радиохроматографе.

Разделение изотопов углерода  $^{12}C$  и  $^{13}C$  в форме оксида на молекулярных ситах, а также изотопов неона  $^{20}Ne$  и  $^{22}Ne$  проведено в работе [132]; при этом также было достигнуто значительное обогащение изотопов. На двух колонках длиной по 0,5 м с молекулярными ситами проведено [77] разделение *o*- и *n*-изомеров  $H_2$  и  $D_2$ . Коэффициенты разделения составили 1,032 для *o*- и *n*-водорода, 1,024 для дейтерида протия и дейтерия и 1,019 для *o*- и *n*-дейтерия.

Выявление влияния эффектов импульсного расширения и сокращения хроматографических зон и связанное с этим повышение эффективности процесса позволило выполнить разделение бензола и гексадейтеробензола, а также бензола и тридейтеробензола [133] на колонках

Основные показатели процесса препаративного газохроматографического разделения некоторых изотопно-замещенных органических соединений методом ЦГХ на колонках размером 4 м×23 мм

Разделяемая смесь	Неподвижная фаза	$v$ , мл	$w$ , %	$L$ , м	$\alpha$	$10^{-3} \pi$	ВЭТТ, мм	$R$
$\text{CH}_3\text{COCH}_3\text{—CD}_3\text{COCD}_3$	LAC-3R-728	0,90	39,9	108	1,012	35,5	3,0	0,56
$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{—C}_6\text{D}_{12}$	LAC-3R-728	0,85	50,4	84	1,014	44,5	1,9	0,74
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3\text{—C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$	DC-550	0,50	44,0	84	1,013	44,0	1,9	0,68
$\text{C}_6\text{H}_6\text{—C}_6\text{D}_6$	DC-550	0,55	40,3	92	1,011	48,0	1,9	0,60
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_5\text{—C}_6\text{D}_5\text{C}_2\text{H}_5$	DC-550	0,50	28,7	128	1,006	74,5	1,7	0,41

Обозначения.  $v$  — величина введенной пробы,  $w$  — выход разделенных продуктов,  $L$  — полная длина колонок, пройденных зоной.

размером 4 м×4 мм со скваланом в качестве жидкой стационарной фазы. В последнем случае разделяемые соединения проходили общую длину колонки, эквивалентную 100 м, при эффективности разделения ~120 тыс. т. т. Столь высокая общая эффективность разделения стала возможной благодаря поддержанию режима безымпурсной циркуляционной хроматографии, характеризующегося линейной зависимостью числа теоретических тарелок от числа пройденных колонок. В работах [69, 134] описано аналитическое разделение кислородсодержащих изотопно-замещенных органических соединений:  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH—C}_2\text{D}_5\text{OD}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3\text{—CD}_3\text{COCD}_3$ , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH—изо-C}_3\text{D}_7\text{OD}$  — в режиме безымпурсной ЦГХ.

Возможности препаративной ЦГХ при разделении изотопно-замещенных органических соединений исследовались авторами настоящего обзора в работах [135—137]. Основные показатели процесса препаративного газохроматографического разделения изученных методом ЦГХ смесей суммированы в табл. 2 [138]. Как следует из табл. 2, эффективность препаративного разделения методом ЦГХ достигала нескольких десятков тысяч т. т., что в 10—20 раз выше эффективности насадочных колонок большой длины (размером 20 м×9 мм) (см. [113], с. 232) и сопоставимо с возможностями капиллярной хроматографии. Чистота выделенных фракций, согласно данным масс-спектрометрического анализа, была не ниже 95—97%. На рис. 6 представлены фрагменты хроматограммы препаративного разделения толуола и пердегтеротолуола.

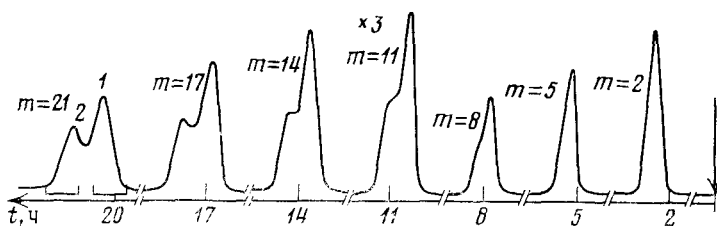


Рис. 6. Фрагменты хроматограммы препаративного ЦГХ-разделения смеси октадегтеротолуола (1) и толуола (2) на колонках 4 м×23 мм, заполненных DC-550 (15%). Условия: температура колонок 105°С,  $p_{\text{вх}}=0,64$  МПа,  $C=1,04$ , расход газа-носителя (азота) 400 мл/мин, доля отбираемого газа ~2%, исходная загрузка 0,5 мл; выход разделенных продуктов равен 44%

Как уже отмечалось, производительность циркуляционных газохроматографических систем при их использовании для разделения близких по свойствам соединений, требующих высокой эффективности процесса, во многом зависит от величины отбора элюата, производимого для поддержания безымпурсного режима хроматографии. При проведении препаративных разделений, перечисленных в табл. 2, эта величина составляла 2,0—2,4% от общего объема газа-носителя при соотно-

шении входного и выходного давлений  $C=1,04\div 1,05$  и при давлении на входе в колонку, не превышавшем 0,64 МПа. Снижение величины  $C$  путем повышения входного и выходного давлений (при сохранении заданного перепада давлений) позволит уменьшить количество отбираемого между колонками газа и тем самым увеличить производительность циркуляционной установки. Так, увеличение давления на входе в систему, например, до 1,33 МПа (при сохранении прежнего расхода газа-носителя на выходе из системы) приведет к снижению значения  $C$  до 1,023. Это, в свою очередь, позволит уменьшить отбор газа между колонками и сократить потери при разделении указанных выше смесей на 13—17%.

## VI. РАЗДЕЛЕНИЕ БЛИЗКИХ ПО СТРОЕНИЮ И СВОЙСТВАМ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Область, в которой метод циркуляционной хроматографии оказывается незаменимым — это тонкое препаративное разделение изомеров летучих органических соединений. В ряде случаев близость свойств таких изомеров оказывается еще большей, чем в случае изотопных молекул. Трудности разделения изомеров усугубляются также тем, что часто вновь синтезируемые органические соединения имеются лишь в очень малых количествах, измеряющихся долями грамма или миллиграммами.

Если задача определения изомерного состава вновь синтезируемых органических веществ в настоящее время решается с помощью высокоэффективной капиллярной хроматографии, то проблема препаративного разделения близких по свойствам изомеров остается одной из наиболее трудных и нерешенных в органической химии. Вместе с тем присутствующая ЦГХ высокая эффективность разделения позволяет решать задачи как аналитического, так и препаративного разделения изомерных структур для решения обширного ряда проблем, выдвигаемых современной органической химией.

Так, для изучения состава продуктов внутримолекулярного ацилирования  $\omega$ -(5-метилтиенил-2)-алкановых кислот с различной длиной боковой цепи выполнен [139] хроматографический анализ изомерных макроциклических кетонов с тиофеновым ядром. Разделение изомерных циклотиенонов проводили на колонках размером 3 м  $\times$  4 мм с сорбентом, содержащим 3% SE-30, при температуре 235°С, скорости газа-носителя 55 мл/мин,  $p_{\text{вх}}=0,89$  МПа,  $C=1,25$ . После 12 полуциклов за время 2 ч было достигнуто значение  $R=1,04$  при  $\alpha=1,023$ . Эффективность разделения составляла  $\sim 64$  тыс. т.т. Хорошие результаты были получены при разделении геометрических изомеров высококипящих непредельных жирных кислот на колонках с 5% апиезона L [94]. При 220°С после 11 полуциклов при  $p_{\text{вх}}=0,70$  и  $p_{\text{вых}}=0,62$  МПа были разделены метилолеат и метилэландат. В сходных условиях проведено разделение изомерных метиллинолеатов. Общая эффективность разделения достигала в этих опытах  $\sim 83$  тыс. т.т.

На колонках длиной по 3,5 м диаметром 10 мм, заполненных носителем хезасорб с 5% ХЕ-60, было проведено разделение *цис*-, *транс*-изомеров 1-этил-4-изопропилциклогексана, 2-*трет*-бутилтетрагидрофурана, 3-*трет*-бутилциклопентанола [70]. При величине проб 20 мг за 8—9 полуциклов достигалась эффективность разделения от 3 до 8 тыс. т.т. В той же работе выполнено аналитическое разделение смеси метиловых эфиров 1,3-диметилциклогексен-3-карбоновой-1 и 1,4-диметилциклогексен-3-карбоновой-1 кислот — изомерных продуктов диенового синтеза с  $\alpha=1,044$ . После 8 полуциклов за 1,5 ч была достигнута эффективность  $\sim 23,5$  тыс. т.т. при степени разделения 1,04.

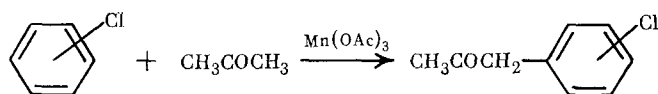
Используя циркуляционный газовый хроматограф, на колонке с хромосорбом W, содержащим 30% динонилфталата, автор работы [140] разделял смесь окиси пропилена и пропионового альдегида. В той же работе за три полуцикла на двух колонках длиной 45 см каждая, заполненных сорбентом, содержащим 7,5% бентона-34 и 14,25% силиконового масла MS-555, были разделены *м*- и *п*-ксилолы. В работе [115] опи-

сано микропрепаративное разделение изомерных тетраметилбензолов — дуrola и изодуrola с эффективностью разделения 26 тыс. т. т.

Следует заметить, что одним из достоинств метода ЦГХ является его универсальность. Благодаря высоким значениям эффективности, достигаемым при многократном повторении цикла разделения, удается добиваться хороших результатов без употребления особо селективных неподвижных жидких фаз. Так, смеси изомерных ароматических углеводородов: *m*- и *n*-ксилолов, *n*-ксилола и этилбензола [137], изомерных тетраметилбензолов [115] были с одинаковым успехом разделены препаративно на неподвижных фазах, не обладавших особой селективностью (LAC-3R-728, DC-550, ПЭГ-6000, соответственно).

Метод циркуляционной хроматографии нашел также применение при изучении кинетики химических реакций в реакционной газовой хроматографии. Так, при изучении кинетики реакции Дильса — Альдера между изопреном и малеиновым ангидридом последний наносили на хромосорб Р в качестве стационарной фазы в форме раствора в трикрезилфосфате. Изменение концентрации летучего компонента — изопрена — наблюдали по уменьшению площадей пиков, фиксировавшихся в процессе циркуляции [141].

Для изучения продуктов реакции гомолитического замещения хлорбензола ацетионильными радикалами, генерированными в окислительно-восстановительной системе ацетон —  $Mn(OAc)_3$  —  $AsOH$  при 70°С по схеме [142] авторы настоящего обзора провели [138] препаративное разделение образующейся смеси изомеров с помощью высокоэффективной ЦГХ.



Это разделение проводили на цельностеклянной установке с краном-переключателем газового потока, расположенным за пределами термостата [75]. Фрагменты полученной хроматограммы представлены на рис. 7. После проведения 7 полуциклов, что соответствует полной длине пути зон по колонке 28 м, было достигнуто практически полное разделение всех трех изомеров при эффективности разделения для *n*-изомера 12,5 тыс. т. т. Коэффициенты разделения изомеров по данным аналитической хроматограммы составляли 1,046 для *m*- и *n*-хлорбензилметилкетонов и 1,051 для *o*- и *m*-структур.

В работе [143] нами описана серия препаративных разделений стереоизомерных производных 1,3-диоксолана. Эти пятичленные циклические ацетали вызывают интерес исследователей как модельные системы для изучения стереохимии некоторых природных физиологически активных веществ. Диастереоизомеры 2,4,5-триизопропил-, 2-фенил-4,5-диизопропил- и 2-фенил-2-метил-4,5-диизопропил-1,3-диоксолана, синтезированные кислотнo-катализируемой конденсацией *мезо*- и *dl*-2,5-диметилгександиолов-3,4 с соответствующими карбонильными соединениями, как показали результаты расчетов их термодинамических параметров растворения [143], характеризуются весьма близкими свойствами. Близость свойств схожих ди- и триалкил(арил)-замещенных 1,3-диоксолана отмечалась в работах [144—147], что вынуждало исследователей прибегать к препаративным колонкам длиной 20 и 7,5 м. Пример препаративных ЦГХ-разделений 2-замещенных 4,5-диизопропил-1,3-диоксоланов представлен на рис. 8. Это разделение проводили на циркуляционной установке с клапанной переключающей системой, описанной в работе [137]. Коэффициент разделения *син*-, *анти*-изомеров 2-фенил-4,5-диизопропил-1,3-диоксолана составлял по данным аналитической хроматограммы 1,048. Эффективность препаративного разделения к седьмому полуциклу достигла 14,5 тыс. т. т. (по *син*-изомеру). В случае разделения *син*-, *анти*-изомеров 2,4,5-триизопропил-1,3-диоксолана, для которых различия в свободных энергиях растворения в диапазоне темпе-



ратур 110—140 °С не превышают 38—55 Дж/моль (т. е.  $\alpha=1,011-1,019$ ), потребовалась уже эффективность свыше 50 тыс. т. т.

В описанных выше экспериментах количество одновременно разделяемых продуктов составляло 0,5—1,0 г, что соответствует масштабу лабораторных исследований, обычно выполняемых в синтетической органической химии в настоящее время. Однако метод ЦГХ может найти

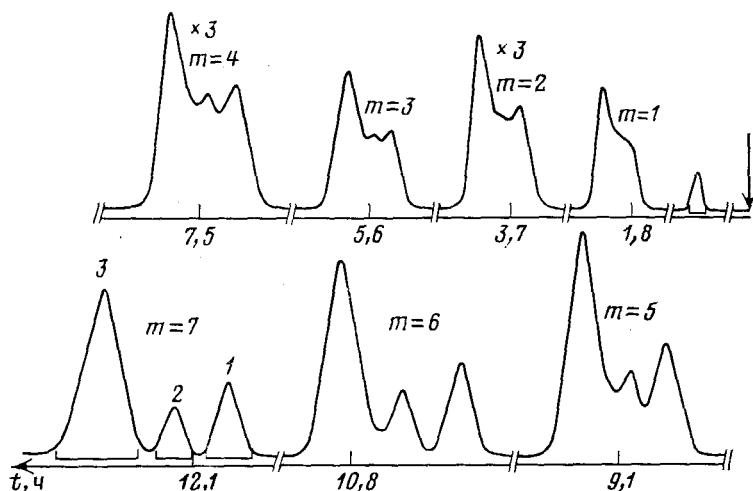


Рис. 7. Фрагменты хроматограммы препаративного ЦГХ-разделения смеси *n*- (1), *m*- (2) и *o*-хлорбензилметилкетонов (3) на колонках 4 м×20 мм, заполненных полиэфиром LAC-3R-728 (12%). Условия: температура колонок 220° С,  $p_{вх}=0,58$ ,  $p_{вых}=0,54$  МПа, расход газа-носителя (азота) 380 мл/мин, отбор газа между колонками 3,0%, исходная загрузка 0,5 мл; выход разделенных продуктов 83%

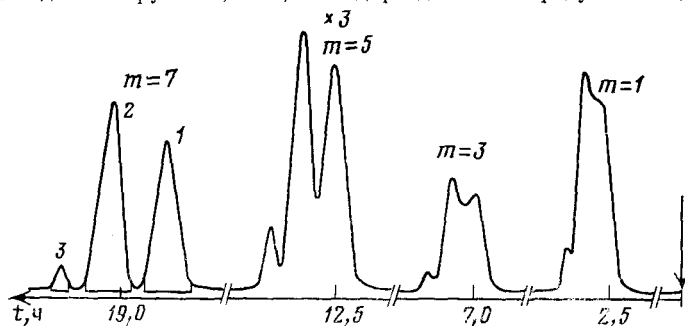


Рис. 8. Фрагменты хроматограммы препаративного ЦГХ-разделения смеси *цис-анти*- (1), *цис-син* (2) и *транс*-2-фенил-4,5-диизопропил-1,3-диоксоланов (3) на колонках 4 м×23 мм, заполненных полифенилсилоксановым маслом DC-550 (15%). Условия: температура колонок 210° С,  $p_{вх}=0,64$ ,  $p_{вых}=0,59$  МПа, расход газа-носителя (азота) 480 мл/мин, отбор газа между колонками 3,3%, исходная загрузка 0,6 мл; выход разделенных продуктов 79,5%

достаточно широкое применение и при выполнении специальных препаративных работ, связанных с накоплением больших количеств индивидуальных изомеров для углубленного изучения их физико-химических свойств, использования в дальнейших синтетических исследованиях или для проведения биологических испытаний.

Применяя полунепрерывный вариант высокоэффективной ЦГХ, авторы данного обзора выполнили [138] разделение смеси *цис*-, *транс*-изомеров 2,5-диметил-1,3-оксатиана. Препаративная установка работала при входном давлении 0,59 и выходном 0,56 МПа, отборе части газа-носителя в количестве 2%, температуре колонок 140° С, скорости газа (азота) 300 мл/мин и величине исходной пробы 0,65 мл. Неподвижной

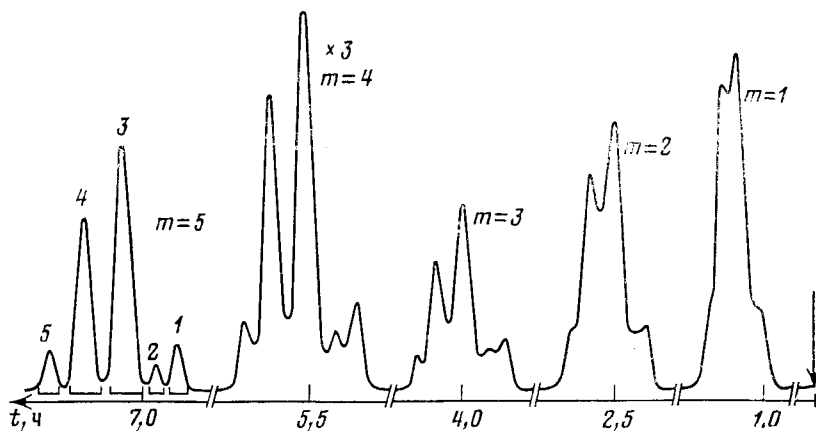


Рис. 9. Фрагменты хроматограммы препаративного ЦГХ-разделения высококипящей фракции дистиллята очищенного от фенола легкого масла смолы полукоксования Черемховского угля на колонках 4 м×23 мм, заполненных полифенилсилоксановым маслом DC-550 (15%). Условия: температура колонок 235°С,  $p_{вх}=0,64$ ,  $p_{вых}=0,58$  МПа, расход газа-носителя (азота) 450 мл/мин, отбор газа между колонками, 3,7%, исходная загрузка (азота) 1 — бензотиофен, 2 — метилбензотиофен, 3 —  $\beta$ -метилнафталин; 4 —  $\alpha$ -метилнафталин, 5 — дифенил; эффективность разделения после пятого полуцикла 12,5 тыс. т. т. (по  $\beta$ -метилнафталину); выход разделенных продуктов 84%

фазой служил карбовакс-20М (10%), использовали колонки размером 4 м×23 мм. Начиная с восьмого полуцикла, когда полоса хроматографируемых соединений размывалась на всю длину колонки, процесс циркуляции продолжали в режиме безимпульсной хроматографии. Ввод свежих порций разделяемой смеси и отсечение обогащенных концов хроматографической полосы осуществляли на каждом полуцикле в количестве по 50 мкл. К 17 полуциклу было проведено 10 подпиток и собрано ~0,5 мл разделенных продуктов, что соответствует 43% общей загрузки. Анализ собранных фракций методом капиллярной хроматографии (колонка длиной 40 м, эффективность 70 тыс. т. т. по бензолу) показал наличие практически чистых соединений, содержащих не менее 99,6% индивидуальных компонентов.

Высокоэффективный метод препаративной ЦГХ нашел применение и при изучении состава некоторых продуктов переработки каменных углей. Актуальность задачи полного и рационального использования продуктов переработки углей определяет необходимость разработки доступных методов выделения и анализа соединений каменноугольного происхождения. Авторами настоящего обзора совместно с технологической лабораторией ИОХ АН СССР проведено изучение состава очищенного от фенола легкого масла с температурой кипения до 250°С, являющегося фракцией смолы среднетемпературного коксования угля Черемховского месторождения (Иркутский угольный бассейн) [138]. Результаты, полученные в ходе этого исследования, свидетельствуют о перспективности использования препаративной ЦГХ на стадии выделения изучаемых объектов из продуктов полукоксования. С применением метода ЦГХ было показано, что в легком масле смолы среднетемпературного коксования Черемховского угля содержатся нормальные насыщенные, циклические, ароматические углеводороды, гетероциклические сернистые соединения ряда тиафена и бензотиофена, а также конденсированные ароматические углеводороды преимущественно ряда нафталина. На рис. 9 представлена хроматограмма препаративного разделения одной из узких фракций легкого масла смолы термодеструктурированного Черемховского угля.

До недавнего времени разделение энантиомеров  $\alpha$ -аминокислот методом газо-жидкостной хроматографии на оптически активных стационарных фазах осуществлялось с помощью высокоэффективных капил-

лярных колонок. Благодаря появлению высокоселективных хиральных жидких фаз [148], число которых особенно возросло в последнее время [149—153], стало возможным применение для этой цели не только капиллярных, но и достаточно эффективных коротких насадочных колонок [154—157]. В этой связи представляется перспективным применение для препаративного разделения рацематов коротких насадочных колонок с селективной хиральной стационарной фазой, включенных в циркуляционную схему.

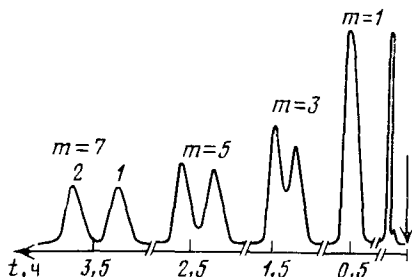


Рис. 10. Фрагменты хроматограммы ЦГХ-разделения рацемического изопропилового эфира N-трифторацетилаанина. Условия: колонки  $2 \times 3$  мм, *трет*-бутиламин N-стеароил-L-валина (4,6%) и ПЭГ-20 М (4,4%) на хроматоне N-Супер, температура колонок  $137^\circ\text{C}$ ,  $p_{\text{вх}}=0,69$ ,  $p_{\text{вых}}=0,65$  МПа, расход газа-носителя (гелия) 35 мл/мин, отбор газа между колонками 2,5%, объем пробы 1 мкл; 1 — и 2 — D- и L-изомеры соответственно

В работе [158] описано ЦГХ-разделение энантиомеров аланина (рис. 10), валина, норвалина, лейцина, норлейцина, алло-изолейцина и изолейцина в форме изопропиловых эфиров N-трифторацетильных производных на *трет*-бутиламиде N-стеароил-L-валина в качестве жидкой фазы. Рассматривая проведенные эксперименты в качестве модели последующего препаративного выделения оптически активных соединений из рацемических смесей, авторы [158] показали, что предложенный хиральный разделяющий агент обладает удачным сочетанием довольно высокой термостойкости ( $\geq 170^\circ\text{C}$ ) с высокой разделяющей способностью. Даже при смешении хирального диамида с ахиральным полиэтиленгликолем в соотношении 1:1 удалось осуществить практически полное разделение энантиомеров ряда аминокислот.

В дальнейшем с использованием колонок размером  $2,5 \times 8$  мм с сорбентом, содержащим 10% чистой хиральной неподвижной фазы, действительно удалось осуществить препаративное разделение рацематов ряда  $\alpha$ -аминокислот [159]. На рис. 11 представлены фрагменты хроматограммы препаративного разделения рацемата норвалина методом ЦГХ. Контроль оптической чистоты выделенных антиподов, проведенный по дисперсии оптического вращения собранных фракций и чистой L- или D-формы стандарта в растворах с близкой концентрацией, показал хорошее соответствие дисперсионных кривых стандартных образцов и соответствующих выделенных фракций рацематов, а также между самими энантиомерными парами. Было показано, что при загрузке исходного рацемата в количестве 90—120 мг выход разделенных фракций с

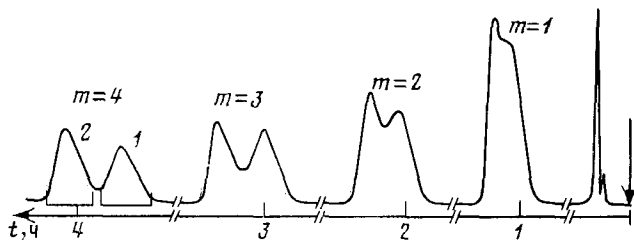


Рис. 11. Фрагменты хроматограммы препаративного ЦГХ-разделения рацемического изопропилового эфира N-трифторацетилнорвалина на колонках  $2,5 \times 8$  мм, заполненных *трет*-бутиламидом N-стеароил-L-валина (10%) на хроматоне N-AW DMCS. Условия: температура колонок  $170^\circ\text{C}$ ,  $p_{\text{вх}}=0,66$ ,  $p_{\text{вых}}=0,60$  МПа, расход газа-носителя (азота) 70 мл/мин, отбор газа между колонками 3,7%, исходная загрузка 90 мг; 1 — и 2 — D (—) — и L (+) — изомеры соответственно; выход разделенных продуктов 90%

учетом потерь, связанных с отбором части газового потока для обеспечения безимпульсного режима циркуляционной хроматографии, составляет 70—90%. Производительность применявшейся циркуляционной установки, выполненной на базе серийного газового хроматографа ЛХМ-8МД, соответствует 0,4—0,6 г рацемата в сутки. При этом для повышения производительности препаративного разделения энантиомеров имеются значительные резервы, например, использование циркуляционных систем полунепрерывного действия. Приведенные выше данные позволяют рассматривать описанный процесс препаративной ЦГХ оптически активных веществ как новый, ранее не применявшийся в органической химии, способ разделения рацемических смесей, который может найти свое место в практике исследований в области тонкого органического синтеза и биохимии.

\* \*  
\*

Развитие в последнее десятилетие представления об эффектах импульсного сокращения и расширения хроматографических зон, выявленные на их основе оптимальные режимы безимпульсной циркуляционной хроматографии и новые аппаратно-методические варианты реализации циркуляционной хроматографии создали основу для использования этого метода для высокоэффективного препаративного разделения чрезвычайно близких по свойствам соединений.

Препаративная циркуляционная хроматография в безимпульсном режиме, характеризующемся линейным ростом числа теоретических тарелок при увеличении числа циклов, позволяет достигать эффективности разделения, сопоставимой с возможностями капиллярной хроматографии, однако, при величине пробы, большей в  $10^6$ — $10^7$  раз. Это позволяет в течение приемлемого времени получать чистые разделенные компоненты в количествах, достаточных для дальнейших физических, химических и биологических исследований.

Углубление теоретических знаний, совершенствование циркуляционной техники и методики открывают широкие перспективы для дальнейшего развития циркуляционного метода в различных вариантах хроматографии — газовой, парофазной, жидкостной — как способа физико-химического исследования, анализа, накопления и препаративного разделения близких по строению и свойствам соединений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чижков В. П. Заводск. лабор., 1969, т. 35, с. 129.
2. Чижков В. П. Там же, 1973, т. 39, с. 663.
3. Жуховицкий А. А., Туркельтауб Н. М. В сб.: Газовая хроматография (Труды I Всесоюзн. конф.). М.: Изд. АН СССР, 1960, с. 107.
4. Spedding E., Powell I. W., Svec H. J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 6125.
5. Андреев Б. М., Боресков Г. К., Котальников С. Г. Хим. пром-сть, 1961, № 6, с. 389.
6. Porath J., Bennich H. Arch. Biochem. Biophys., Suppl., 1962, v. 1, p. 152.
7. Killander J., Bengtsson S., Philipson L. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, v. 115, p. 861.
8. Killander J. Biochim. Biophys. Acta, 1964, v. 93, p. 1.
9. Bombaugh K. J., Dark W. A., Levangie R. F. J. Chromatogr. Sci., 1969, v. 7, p. 42.
10. Bombaugh K. J. J. Chromatogr., 1970, v. 53, p. 27.
11. Bombaugh K. J., Levangie R. E. Separ. Sci., 1970, v. 5, p. 751.
12. Bombaugh K. J., Levangie R. F. J. Chromatogr. Sci., 1970, v. 8, p. 560.
13. Biesenberger J. A., Tan M., Duverdani J., Maurer T. Polym. Letters, 1971, v. 9, p. 353.
14. Nakamura S., Yshiguro S., Yamada T., Moziizumi S. J. Chromatogr., 1973, v. 83, p. 279.
15. Kalasz H., Knoll J. Sci. Tools, 1973, v. 20, p. 15.
16. Henry R. A., Byrne S. H., Hudson D. R. J. Chromatogr. Sci., 1974, v. 12, p. 197.
17. Lesec J., Lafuma F., Quivoron C. Ibid., 1974, v. 12, p. 683.
18. Conroe K. E. Chromatographia, 1975, v. 8, p. 119.
19. Kalasz H., Nagy J., Knoll J. J. Chromatogr., 1975, v. 105, p. 35.
20. Cooper A. R. Chromatographia, 1975, v. 8, p. 136.
21. Martin M., Verillon F., Eon C., Guiochon G. J. Chromatogr., 1976, v. 125, p. 17.

- p. 439.
23. Yoshida T., Chi-Kuen Shu, Theimer E. T. Ibid., 1977, v. 137, p. 461.
24. Lesec J., Lafuma F., Quivoron C. Ibid., 1977, v. 138, p. 89.
25. Pokorny S., Lukáš R., Janca J., Kolinsky M. Ibid., 1978, v. 148, p. 183.
26. Snyder L. R., Dolan J. W., van der Wal S. Ibid., 1981, v. 203, p. 3.
27. Minarik M., Popl M., Mostecký J. J. Chromatogr. Sci., 1981, v. 19, p. 250.
28. Kucera P., Manius G. J. Chromatogr., 1981, v. 219, p. 1.
29. Cog B., Cretier G., Rocca J. L., Vialle J. J. Liquid Chromatogr., 1981, v. 4, p. 237.
30. Gocan S., Kondor E., Stud. Univ. Babes-Bolyai. Chem., 1979, v. 24, p. 15.
31. Sakodinsky K. I., Wolkow S. A., Brazhnikow W. W., Zhavoronkov N. M. In: Gas Chromatographie, 1963 (Vorträge des IV Symp. Gas-chromatographie). Berlin: Akademie-Verlag, 1963, S. 231.
32. Сакодынский К. И., Волков С. А., Жаворонков Н. М. Докл. АН СССР, 1966, т. 170, с. 1136.
33. Волков С. А., Сакодынский К. И., Дармоно. Нефтехимия, 1969, т. 9, с. 638.
34. Тарамассо М., Сакодынский К. И. В сб.: Успехи хроматографии. М.: Наука, 1972, с. 248.
35. Jennings W., Settlage J. A., Miller R. J. J. High Resol. Chromatogr. and Chromatogr. Commun., 1979, v. 2, p. 441.
36. Jennings W., Settlage J. A., Miller R. J., Raabe O. G. J. Chromatogr., 1979, v. 186, p. 189.
37. Martin A. J. P. In: Vapour Phase Chromatography/Ed. by D. H. Desty. London: Butterworths, 1957, p. 1.
38. Martin A. J. P. In: Gas Chromatography/Ed. by V. S. Coates, H. J., Noebels, J. S. Fagerson. New York: Acad. Press, 1958, p. 237.
39. Porter R. S., Johnson J. F. Nature, 1959, v. 183, p. 391.
40. Porter R. S., Johnson J. F. Ibid., 1959, v. 184, p. 978.
41. Porter R. S., Johnson J. F. Ind. Eng. Chem., 1960, v. 52, p. 691.
42. Sideman S. Bull. Res. Council Isr., 1961, v. 10A, p. 20.
43. Sideman S. Chem. Engng. Sci., 1963, v. 18, p. 95.
44. Maxwell C. T. Пат. США 3112639 (1960); С. А., 1964, v. 60, 6221.
45. Чижков В. П., Самогил И., Скорняков Э. П. Авт. свид. СССР 160363 (1961); Бюл. изобр., 1964, № 3.
46. Golay M. J. E. Пат. США 3220664 (1962); С. А., 1963, v. 59, 9292.
47. Golay M. J. E., Hill H. J., Norem S. D. Anal. Chem., 1963, v. 35, p. 488.
48. Sakodinsky K. I. In: Gas Chromatography, 1962/Ed. by M. van Swaay. London: Butterworths, 1962, p. 64.
49. Sideman S. Bull. Chem. Soc. Japan, 1964, v. 37, p. 1565.
50. Пат. ФРГ 1623052 (1966).
51. Чижков В. П., Скорняков Э. П. Авт. свид. СССР 182397 (1965); Бюл. изобр., 1966, № 11.
52. Рапопорт Л. М., Чижков В. П., Скорняков Э. П. Авт. свид. СССР 180408 (1965); Бюл. изобр., 1966, № 7.
53. Скорняков Э. М., Чижков В. П. Авт. свид. СССР 182396 (1965); Бюл. изобр., 1966, № 11.
54. Скорняков Э. П., Вайнберг И. Б., Тупицын В. С. Авт. свид. СССР 187389 (1965); Бюл. изобр., 1966, № 20.
55. Скорняков Э. П., Вайнберг И. Б., Тупицын В. С., Сакодынский К. И. Хим. пром-сть, 1967, № 4, с. 265.
56. Barker P. E. Brit. Chem. Eng., 1966, v. 11, p. 202.
57. Barker P. E. Discovery, 1966, v. 27, p. 18.
58. Barker P. E., Huntington D. H. J. Gas Chromatogr., 1966, v. 4, p. 59.
59. Barker P. E., Deeble R. E. Anal. Chem., 1973, v. 45, p. 1121.
60. Barker P. E., Liodakis S. E. Chromatographia, 1978, v. 11, p. 703.
61. Barker P. E., Liodakis S. E., Howari M. J. Canad. J. Chem. Eng., 1979, v. 57, p. 42.
62. Чижков В. П., Горюнов Ю. А. Авт. свид. СССР 231201 (1966); Бюл. изобр., 1968, № 35.
63. Maczek A. O. S. J. Chromatogr., 1967, v. 30, p. 25.
64. Deford D. D. Пат. США 3455090 (1969); С. А., 1969, v. 71, p. 140.
65. Скорняков Э. П., Клименти Т. И., Херем Х. Э. Авт. свид. СССР 318864 (1967); Бюл. изобр., 1971, № 32.
66. Скорняков Э. П., Ефимов В. Д., Калмановский В. И., Рыбалченко Ю. П. Авт. свид. СССР 309296 (1967); Бюл. изобр., 1971, № 22.
67. Скорняков Э. П., Клименти Т. И., Херем Х. Э. Авт. свид. СССР 304857 (1969); РЖХим., 1979, 3Г190П.
68. Чижков В. П., Синицына Л. А., Юшина Г. А., Лягин Ю. М. Авт. свид. СССР 425104 (1972); Бюл. изобр., 1974, № 15.
69. Чижков В. П., Синицына Л. А. Ж. аналит. химии, 1974, т. 29, с. 600.
70. Чижков В. П., Руденко Б. А., Синицына Л. А., Юшина Г. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, с. 1207.
71. Чижков В. П., Синицына Л. А., Лягин Ю. М. Заводск. лабор., 1972, т. 38, с. 1301.
72. Чижков В. П., Юшина Г. А. Ж. аналит. химии, 1976, т. 31, с. 16.
73. Чижков В. П., Юшина Г. А., Павлов С. С., Литвин Е. Ф., Руденко Б. А. Авт. свид. СССР 506801 (1973); Бюл. изобр., 1976, № 10.

74. Чижков В. П., Юшина Г. А., Руденко Б. А., Забокрицкий М. П. Ж. аналит. химии, 1979, т. 34, с. 1847.
75. Забокрицкий М. П., Павлов С. С., Руденко Б. А., Чижков В. П. Авт. свид. СССР 756289 (1978); Бюл. изобр., 1980, № 30.
76. Martin A. J. P. *Experientia*, 1956, v. 5, p. 21.
77. Скорняков Э. П., Сакодынский К. И., Чижков В. П. Ж. физ. химии, 1966, т. 40, с. 1975.
78. Волков С. А. IV Всесоюзн. научно-техн. конф. по газовой хроматографии (Киев, 1966). Тезисы и аннотации докладов. М., с. 24.
79. Сакодынский К. И., Волков С. А., Зельвенский В. Ю. В сб.: Газовая хроматография (Труды III Всесоюзн. конф.). Дзержинск: Дзержинский филиал ОКБА, 1966, с. 326.
80. Новаковский Е. М., Коган В. Б., Данишевский Л. П., Утробина Л. В. В сб.: Газовая хроматография. М.: Изд. НИИТЭХИМ, 1968, вып. 8, с. 91.
81. Новаковский Е. М., Коган В. Б., Утробина Л. В., Данишевский Л. П. В сб.: Газовая хроматография. М.: Изд. НИИТЭХИМ, 1969, вып. 9, с. 127.
82. Root J. W., Lee E. K. C., Rowland F. C. *Science*, 1964, v. 143, p. 676.
83. Ache H. J., Wolf A. P. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, v. 88, p. 888.
84. Ache H. J., Wolf A. P. *Z. anal. Chem.*, 1967, B. 230, S. 19.
85. Bayer E., Nicholson G., Sievers R. E. *J. Chromatogr. Sci.*, 1970, v. 8, p. 467.
86. Мюллер Г., Майерсбергер К., Шпринц Х. Специальные методы анализа стабильных изотопов. М.: Атомиздат, 1974, с. 262.
87. Жуховицкий А. А., Туркельтауб Н. М. *Успехи химии*, 1957, т. 26, с. 992.
88. Чижиков В. П., Усоров М. И. Авт. свид. СССР 345433 (1970); Бюл. изобр. 1972, № 22.
89. Чижков В. П., Усоров М. И. Заводск. лабор., 1971, т. 37, с. 1281.
90. Чижков В. П. Ж. аналит. химии, 1972, т. 27, с. 1383.
91. Чижков В. П., Усоров М. И., Синецына Л. А. Заводск. лабор., 1971, т. 37, с. 1286.
92. Чижков В. П., Матюков А. А., Гуревич Я. А., Литвин Е. Ф. Ж. физ. химии, 1969, т. 43, с. 1053.
93. Чижков В. П., Матюков А. А., Гуревич Я. А., Усоров М. И. Заводск. лабор., 1969, т. 35, с. 1446.
94. Чижков В. П., Литвин Е. Ф., Усоров М. И., Якушина Л. М., Матюков А. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1971, с. 1154.
95. Pauls R. E., Shepard A. T., Phelps J. E., Davis J. E., Rogers L. B. *Separ. Sci.*, 1977, v. 12, p. 289.
96. Усоров М. И. Автореф. дис. на соискание уч. ст. конф. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1972.
97. Чижков В. П., Синецына Л. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1972, с. 674.
98. Lovelock J. E., Simmonds P. G., Shoemaker G. R. *Anal. Chem.*, 1970, v. 42, p. 969.
99. Lovelock J. E., Simmonds P. G., Shoemaker G. R. *Ibid.*, 1971, v. 43, p. 1958.
100. Чижков В. П., Самогил И. Ж. физ. химии, 1968, т. 42, с. 3127.
101. Чижков В. П., Матюков А. А., Гуревич Я. А. Заводск. лабор., 1971, т. 37, с. 1038.
102. Bruner F., Di Corcia A. J. *Chromatogr.*, 1969, v. 45, p. 304.
103. Di Corcia A., Bruner F. *Ibid.*, 1970, v. 49, p. 139.
104. Di Corcia A., Fritz D., Bruner F. *Ibid.*, 1970, v. 53, p. 135.
105. Bruner F., Ciccioi P., Di Corcia A. *Anal. Chem.*, 1972, v. 44, p. 894.
106. Di Corcia A., Glabbal M. *Ibid.*, 1978, v. 50, p. 1000.
107. Чижков В. П. Ж. физ. химии, 1973, т. 47, с. 1812.
108. Чижков В. П. Ж. аналит. химии, 1974, т. 29, с. 1193.
109. Чижков В. П., Юшина Г. А., Литвин Е. Ф. Там же, 1976, т. 31, с. 1521.
110. Goretti G., Liberti A., Nota G. In: *Gas Chromatography, 1968/Ed. by C. L. A. Harbourn*. London: Inst. Petrol., 1969, p. 23.
111. Goretti G., Liberti A., Nota G. *J. Chromatogr.*, 1968, v. 34, p. 96.
112. Пескар Р. Е. В кн.: Препаративная газовая хроматография/Под ред. А. Златкиса, В. Преториуса; перевод на русск. яз. под ред. В. Г. Березкина, К. И. Сакодынского. М.: Мир, 1974, с. 80.
113. Верзел М. Там же, с. 238.
114. Чижков В. П. Автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1977.
115. Chizhkov V. P., Yushina G. A., Sinitsina L. A., Rudenko B. A. *J. Chromatogr.*, 1976, v. 120, p. 35.
116. Guiochon G. *Chromatogr. Rev.*, 1966, v. 8, p. 1.
117. Verzele M., Verstaple M. *J. Chromatogr.*, 1965, v. 19, p. 504.
118. Verzele M. *J. Gas Chromatogr.*, 1966, v. 4, p. 180.
119. Руденко Б. А., Кузовкин В. А., Пауков В. Н., Кучеров В. Ф. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1971, с. 1384.
120. Сакодынский К. И., Волков С. А. Препаративная газовая хроматография. М.: Химия, 1972, с. 95.
121. Чижков В. П., Юшина Г. А., Либерман А. Л., Тюнькина Н. И. Заводск. лабор., 1978, т. 44, с. 1064.
122. Dickel G., Becker K. *Chem. Ing. Technik*, 1956, B. 28, S. 529.
123. Бреслер С. Е., Егоров А. И., Константинов Б. П. Изв. АН СССР, Отд. хим. наук, 1960, с. 1938.

124. Davidson C. N., Mann C. K., Sheline R. K. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 2389.
125. Жуховицкий А. А., Туркельтауб Н. М. В сб.: Газовая хроматография. М.: Гос-топтехиздат, 1962, с. 43.
126. Чижков В. П. Теорет. основы хим. технол., 1969, т. 3, с. 518.
127. Liberti A., Cartoni G. P., Bruner F. J. Chromatogr., 1963, v. 12, p. 8.
128. Cartoni G. P., Liberti A., Pela A. Anal. Chem., 1967, v. 39, p. 1618.
129. Ле-Чи-Ле, Сакодынский К. И. Ж. физ. химии, 1972, т. 46, с. 1510.
130. Руденко Б. А. Капиллярная хроматография. М.: Наука, 1978, с. 11.
131. Lambrecht R. M., Withnell R., Wolf A. P. Chem. Instrum., 1976, v. 7, p. 157.
132. Blanc C., Huynh C.-T., Espagno L. J. Chromatogr., 1967, v. 28, p. 177.
133. Чижков В. П., Синицына Л. А. Ж. физ. химии, 1974, т. 48, с. 142.
134. Chizhkov V. P., Sinitsina L. A. J. Chromatogr., 1975, v. 104, p. 327.
135. Забокрицкий М. П., Руденко Б. А., Чижков В. П. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 1627.
136. Чижков В. П., Юшина Г. А., Литвин Е. Ф. Ж. физ. химии, 1978, т. 52, с. 475.
137. Забокрицкий М. П., Руденко Б. А., Чижков В. П. В сб.: Аналитическое и пре-паративное применение хроматографии. М.: Изд. НИИТЭХИМ, 1980, с. 62.
138. Забокрицкий М. П. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1982.
139. Чижков В. П., Усоров М. И. Заводск. лабор., 1971, т. 37, с. 131.
140. Reid A. M. J. Chromatogr. Sci., 1976, v. 14, p. 203.
141. Berezkin V. G., Shirjeva V. E. J. Chromatogr., 1972, v. 69, p. 25.
142. Мин Р. С., Аксенов В. С., Виноградов М. Г., Никушин Г. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, с. 2292.
143. Забокрицкий М. П., Букин В. А., Руденко Б. А. Там же. 1982, с. 2277.
144. Anteunis M., Alderweireldt F. Bull. Soc. chim. Belg., 1964, v. 73, p. 903.
145. Rommelaere Y., Anteunis M. Ibid., 1970, v. 79, p. 11.
146. Willy W. E., Binsch G., Eliel E. L. J. Amer. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 5394.
147. Kametani F., Sumi Y. Chem. Pharm. Bull., 1972, v. 20, p. 1479.
148. Gil-Av E., Feibush B. Tetrahedron Letters, 1967, № 35, p. 3345.
149. Feibush B. Chem. Commun., 1971, p. 544.
150. Frank H., Nicholson G. J., Bayer E. J. Chromatogr. Sci., 1977, v. 15, p. 176.
151. Saeed T., Sandra P., Verzele M. J. Chromatogr., 1979, v. 186, p. 611.
152. Oi N., Hiroaki O., Shimada H. Bunseki Kagaku (Japan Anal.), 1979, v. 28, p. 125.
153. Oi N., Hiroaki O., Shimada H., Horiba M., Kitahara H. Ibid., 1980, v. 29, p. 270.
154. Lochmüller C. H., Souter R. W. J. Chromatogr., 1973, v. 87, p. 243.
155. Bonner W. A., Van Dort M. A., Flores J. J. Anal. Chem., 1974, v. 46, p. 2104.
156. Charles R., Beitler U., Feibush B., Gil-Av E. J. Chromatogr., 1975, v. 112, p. 121.
157. Oi N., Horiba M., Kitahara H. Ibid., 1980, v. 29, p. 299.
158. Забокрицкий М. П., Руденко Б. А., Чижков В. П., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, с. 1045.
159. Забокрицкий М. П., Руденко Б. А., Чижков В. П. Докл. АН СССР, 1982, т. 263, с. 1155.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

1 Медицинский институт им. И. М. Сеченова, каф. аналитической химии, Москва