

**Pais, L.S., Loureiro, J.M., and Rodrigues, A.E.**

Separação de Enantiômeros de 1a,2,7,7a-tetrahydro-3-metoxinafta-(2,3b)-oxirano por Cromatografia Líquida em Leito Móvel Simulado

in Proceedings of *1º Encontro Brasileiro sobre Adsorção*, C.L. Cavalcante Jr., D.C. Azevêdo e A.E. Torres (eds.), Fortaleza , Brasil, p. 110-117 (1997).

# ADSORÇÃO

**Fundamentos e Aplicações em  
Processos de Separação e Catálise**



## **Anais do 1º. Encontro Brasileiro sobre Adsorção**

**Realização**  
**UFC/GPSA/ASTEF**

**Editores**  
**Célio L. Cavalcante Jr.**  
**Diana C. S. Azevêdo**  
**A. Eurico B. Torres**

# **ADSORÇÃO**

*Luís  
Dein  
Mar. 98*

**Fundamentos e Aplicações em  
Processos de Separação e Catálise**

**Anais do 1º. Encontro Brasileiro  
Sobre Adsorção**

**Fortaleza - CE, 3 a 5 de julho de 1996**

**Editores:**

**Célio L. Cavalcante Jr.**

**Diana C. S. Azevêdo**

**A. Eurico B. Torres**

**Realização: UFC/GPSA/ASTEF**

## Separação de Enantiómeros de 1a,2,7,7a-tetrahydro-3-metoxinafta-(2,3b)-oxirano por Cromatografia Líquida em Leito Móvel Simulado

Luís S. Pais, José M. Loureiro e Alírio E. Rodrigues

Laboratory of Separation and Reaction Engineering

Faculty of Engineering, University of Porto

Rua dos Bragas, 4099 Porto Codex, Portugal

### Resumo

A separação cromatográfica de uma mistura racémica de um epóxido quirál numa instalação piloto de leito móvel simulado é estudada experimentalmente utilizando triacetato de celulose (45 µm) como fase estacionária e metanol como eluente.

A performance do sistema é otimizada pelo ajuste das condições experimentais de operação (caudais e período de rotação). Utilizando uma configuração de oito colunas (duas por cada zona) são obtidas purezas de 90.0% do composto mais retido no extracto e 92.0% do composto menos retido no refinado. Nas condições de operação propostas, cerca de 1 g/hr de mistura racémica é tratada com um consumo total de 400 ml de solvente por grama de mistura racémica. Os perfis internos de concentração em estado estacionário cíclico são obtidos experimentalmente para vários valores de período de rotação, bem como a evolução em estado transiente da concentração dos enantiómeros no extracto e refinado para o valor de rotação óptimo.

*Palavras-Chave:* Leito Móvel Simulado, Separação de Enantiómeros, Triacetato de Celulose.

### Introdução

Desde meados da década de 70, o triacetato de celulose tem sido utilizado na resolução cromatográfica de enantiómeros. Baseado no tratamento de acetilação heterogénea da celulose proposto por Hesse e Hagel (1973), vários autores têm estudado a separação de isómeros ópticos à escala semi-preparativa e preparativa, utilizando colunas largas, diâmetros de partícula elevados (10-56 µm) e pressões baixas: Hesse e Hagel (1976), Koller *et al.* (1983), Rimböck *et al.* (1985), Francotte *et al.* (1985), Shibata *et al.* (1986) e Blaschke (1986).

A aplicação da tecnologia de leito móvel simulado (SMB), desenvolvida pela UOP (Broughton, 1961; de Rosset, 1981), à separação de isómeros ópticos nas áreas farmacêutica e de química fina tem tido um importante desenvolvimento nos últimos anos. A razão deste desenvolvimento deve-se ao facto desta tecnologia permitir a produção contínua à escala comercial de compostos enantiomericamente puros, possibilitando a obtenção simultânea de purezas e recuperações elevadas. Por outro lado, a operação em SMB elimina as desvantagens da cromatografia de eluição (*batch*), nomeadamente a diluição dos componentes e a baixa utilização do adsorvente (Balannec e Hotier, 1993; Gottschall *et al.*, 1994). Exemplos de resolução de enantiómeros em SMB têm sido apresentados recentemente: Negawa e Shoji (1992), Fuchs *et al.* (1992). Ching *et al.* (1993), Dandekar *et al.* (1995) e Lim e Ching (1996).

Neste trabalho foi estudada a separação de enantiómeros de 1a,2,7,7a-tetrahydro-3-metoxinafta-(2,3b)-oxirano, um epóxido quiral (*Sandoz, Basel, Switzerland*) (Figura 1), por cromatografia líquida em leito móvel simulado utilizando triacetato de celulose como fase estacionária e metanol como eluente. Este estudo tem sido já desenvolvido por Nicoud *et al.* (1992, 1993) e por Rodrigues *et al.* (1995a, 1995b).

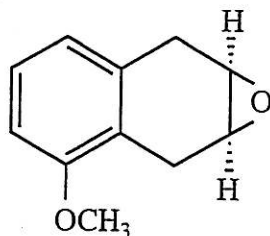


Figure 1. Epóxido quiral.

O presente trabalho envolveu os seguintes objectivos: i) determinação experimental da melhor performance do sistema de SMB por ajuste do período de rotação; ii) determinação dos perfis internos de concentração em estado estacionário e iii) estudo da evolução das concentrações no extracto e refinado em estado transiente.

### A tecnologia de leito móvel simulado

A tecnologia de cromatografia líquida em leito móvel simulado constitui um método contínuo e em contracorrente de separação por transferência de massa entre uma fase fluída e uma fase sólida (adsorvente). No SMB o movimento em contracorrente do sólido é simulado através do avanço das linhas de eluente, extracto, alimentação e refinado para uma coluna a seguir no sentido da fase fluída, a cada intervalo de tempo fixo (Figura 2a). Este procedimento tira partido das vantagens da operação em contracorrente, minimizando as necessidades em adsorvente e eluente, sem introduzir os problemas associados ao real movimento do sólido (Broughton *et al.*, 1968). As linhas de entrada (eluente e alimentação) e de saída do sistema (extracto e refinado) dividem o leito em quatro zonas, cada qual desempenhando uma função diferente (Figura 2b) (Broughton *et al.*, 1970).

Zona I (entre eluente e extracto): a função desta zona é a de desorção do componente mais retido, B, da fase sólida. A fase fluída, constituída por solvente puro, que dá entrada no início desta zona vai desorver o componente B da fase sólida, sendo este em parte retirado do sistema na corrente de extracto.

Zona II (entre o extracto e alimentação): é a zona de desorção de A. O sólido presente no fim desta zona contém ambos os componentes A e B visto que esteve em contacto com a entrada de alimentação. Como o componente B é mais retido do que o componente A, é possível promover a completa desorção de A, impedindo a contaminação do extracto por este componente.

Zona III (entre alimentação e refinado): a função desta zona é a de adsorção de B. O sólido presente no fim desta zona contém apenas o componente A. Assim, como o componente B é mais retido, é possível retirar todo este componente da fase fluída, impedindo a contaminação da corrente de refinado.

Zona IV (entre refinado e eluente): é a zona de adsorção de A. O sólido presente no fim desta zona encontra-se limpo dos componentes A e B, permitindo assim que todo o componente A seja retirado da fase fluída e possibilitando a utilização desta como desorvente na zona I.

Atendendo às funções de cada zona apresentadas anteriormente, algumas restrições devem ser impostas de forma a recuperarmos o componente menos retido, A, no refinado e o componente mais retido, B, no extracto. Em termos de fluxo de cada componente em cada zona, as restrições podem ser expressas como: na zona I, o fluxo do componente mais retido deve ser no sentido da fase fluída; na zona II, o componente menos retido deve mover-se no sentido da fase fluída; na zona III, o fluxo de B deve ser no sentido contrário ao da fase fluída; e, na zona IV, o fluxo de A deve ser no sentido contrário ao da fase fluída (Figura 2b). Destas quatro restrições, podemos considerar que são as restrições referentes às zonas II e III que desempenham o papel crucial na adequada performance da unidade de SMB (Storti *et al.*, 1993).

A adequada operação do SMB passa assim pela escolha dos caudais de líquido nas diferentes zonas e do pseudo-caudal de sólido através da escolha do período de rotação, de forma a tornar possível a separação desejada. O período de rotação, inversamente proporcional à pseudo-velocidade do sólido, influencia simultaneamente o fluxo dos componentes nas quatro zonas do SMB. A diminuição do período de rotação aumenta a pseudo-velocidade do sólido, incrementando o fluxo dos componentes na direcção contrária à da fase líquida, enquanto que o seu aumento incrementa esse fluxo na direcção da fase líquida.

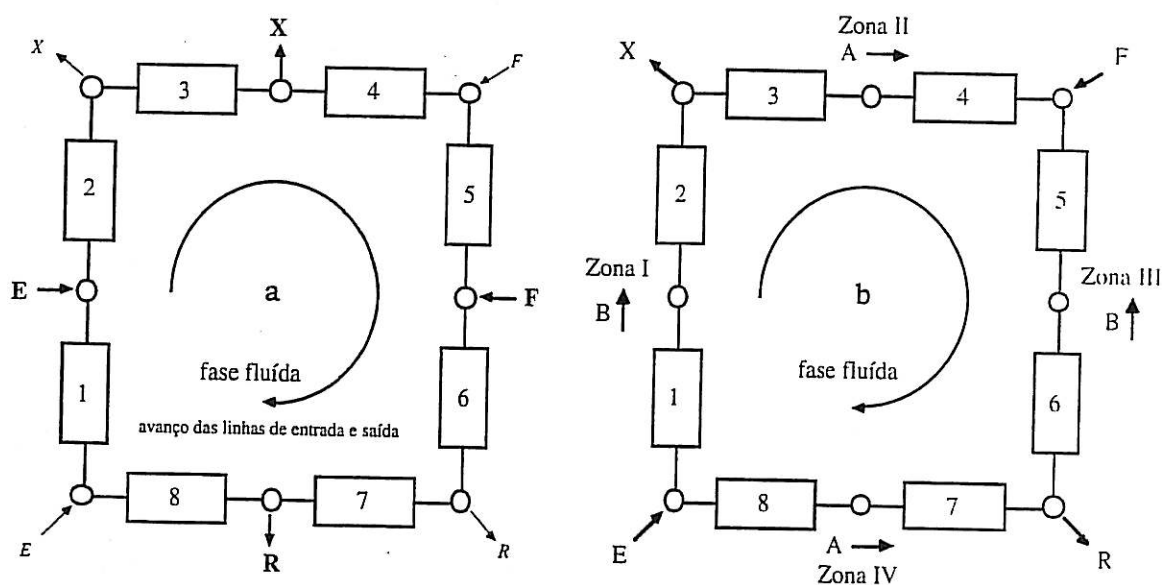


Figura 2. Diagrama representativo de um leito móvel simulado: a. Avanço das linhas de entrada e saída na direcção da fase fluída após cada período de rotação; b. Restrições de fluxo dos dois componentes nas quatro zonas do leito móvel simulado.

## Experimental

**Leito Móvel Simulado:** a instalação piloto de SMB utilizada neste trabalho, a *LICOSEP 12-26*, foi desenvolvida pela *SEPAREX CHROMATOGRAPHIE (Vandoeuvre-lès Nancy, France)*. A *LICOSEP 12-26* é um sistema de cromatografia contínuo que pode conter até 12 colunas ligadas em série. As colunas, *Superformance 300-26 (Merck, Darmstadt, Germany)*, têm um diâmetro

interno de 26 mm e um comprimento que pode ser ajustado entre 5 e 20 cm. Cada coluna é revestida por uma camisa plástica que permite a operação do SMB até 60 C e uma pressão total até 60 bar. A temperatura do sistema é controlada por um banho termostático. Uma bomba de membrana de três cabeças (*Milroyal, Pont St Pierre, France*) é utilizada no reciclo da fase fluída. Os caudais de entrada (eluente e alimentação) e saída (extracto e refinado) são controlados por quatro bombas *Merck-Hitachi (Darmstadt, Germany)*, ligadas ao computador via *RS 232*. Cada coluna está ligada a cada uma destas quatro bombas através de quatro válvulas pneumáticas de alta pressão (*Top Industrie, France*). A instalação piloto de SMB é controlada por um sistema central através do *software* de controlo *LICOSEP* (Nicoud, 1992).

*Fase estacionária:* a preparação do adsorvente, triacetato de celulose (*Merck, Darmstadt, Germany*), seguiu o procedimento proposto por Nicoud (1993b). Após tratamento com metanol em ebulição, o adsorvente é sujeito a uma quarentena de decantação a fim de eliminar as partículas finas responsáveis pelo aumento da perda de carga. A suspensão final resultante, com um diâmetro de partícula superior a 45  $\mu\text{m}$ , é utilizada no enchimento das colunas por via húmida (*slurry-packed*). A fase é comprimida através de um caudal progressivo de 90 ml/min durante 1 hora. Após este passo, é imposta uma perda de carga de 30 bar à saída da coluna a um caudal de 50 ml/min. Durante 20 minutos a fase é assim comprimida até atingir um comprimento de leito de cerca de 10 cm. Todas as oito colunas utilizadas na instalação de SMB foram testadas com um componente não retido (*1,3,5-tri-tert-butilbenzeno, Sigma, St. Louis, USA*) de forma a confirmar a equivalência entre colunas, essencial na operação em leito móvel simulado. Como podemos observar, na Tabela 1, os desvios dos tempos de retenção do composto teste em cada coluna estão na gama  $\pm 2\%$ .

Tabela 1. Teste das colunas de SMB com um componente não retido (50  $\mu\text{g}$  de TTB injectado; eluente: metanol,  $F=8$  ml/min).

Coluna	Comprimento (cm)	Desvio (%)	$t_R$ (min)	Desvio (%)
1	10.1	1.76	4.43	1.98
2	9.8	- 1.26	4.27	- 1.70
3	10.0	0.76	4.37	0.60
4	9.9	- 0.25	4.33	- 0.32
5	9.9	- 0.25	4.30	- 1.01
6	9.9	- 0.25	4.38	0.83
7	9.9	- 0.25	4.36	0.37
8	9.9	- 0.25	4.31	- 0.78
Média	9.925		4.34	

*Condições de operação:* as oito colunas preparadas conforme descrito anteriormente foram utilizadas na instalação piloto de leito móvel simulado com uma configuração de 2 colunas por zona. O eluente utilizado foi metanol puro (*Riedel-de Haën, Seelze, Germany*). A temperatura de operação foi fixada em 25 C e a queda de pressão total do sistema é de cerca de 10 bar a um

caudal médio de 22 ml/min. As condições de operação utilizadas foram as propostas por Nicoud *et al.* (1992) e Rodrigues *et al.* (1995a) e são apresentadas na Tabela 2.

Os perfis internos de concentração no SMB foram determinados experimentalmente através da análise de amostras recolhidas após ter sido atingido o estado estacionário cíclico. As amostras recolhidas foram analisadas num sistema HPLC (*Gilson, Villiers le Bel, France*) por detecção UV a 220 nm, utilizando uma coluna 1cmIDx25cmL de 10 µm triacetato de celulose (*Merck, Darmstadt, Germany*). O eluente utilizado foi metanol HPLC (*Fisons, Loughborough, England*).

Tabela 2. Condições de operação utilizadas na instalação piloto de SMB.

Comprimento médio das colunas, cm	9.9
Número de colunas	8
Concentração da alimentação, g/l cada	5
Caudal de reciclo, ml/min	20.35
Caudal de eluente, ml/min	4.53
Caudal de extracto, ml/min	4.00
Caudal de alimentação, ml/min	1.52
Caudal de refinado, ml/min	2.05

## Resultados e discussão

A operação da instalação piloto de SMB foi efectuada nas condições de operação descritas anteriormente e a separação foi optimizada através do ajuste do período de rotação.

A performance do sistema foi avaliada com base em quatro critérios: pureza, recuperação, consumo de solvente e produtividade do adsorvente (Tabela 3).

Tabela 3. Critérios de performance em SMB.

Parâmetros de performance	Extracto	Refinado
Pureza (%)	$PUX = 100 C_X^B / (C_X^A + C_X^B)$	$PUR = 100 C_R^A / (C_R^A + C_R^B)$
Recuperação (%)	$RCX = 100 C_X^B Q_X / (C_F^B Q_F)$	$RCR = 100 C_R^A Q_R / (C_F^A Q_F)$
Consumo de solvente (l/g)	$SCX = (Q_E + Q_F) / (C_X^B Q_X)$	$SCR = (Q_E + Q_F) / (C_R^A Q_R)$
Produtividade (g/hr l de sólido)	$PRX = C_X^B Q_X / V_S$	$PRR = C_R^A Q_R / V_S$

O valor óptimo encontrado experimentalmente para o período de rotação foi de 3.30 min. obtendo-se (com uma configuração de 8 colunas) purezas de 90.0% e 92.0% no extracto e refinado, respectivamente. Performances com valores de pureza mais elevados exigiria, para este sistema, uma configuração de 12 colunas (Nicoud, 1993a). Outras duas experiências foram efectuadas com diferentes valores de período de rotação por forma a estudar a sua influência na performance do sistema e nos perfis internos de concentração. Nas Figuras 3 e Tabela 4 apresentam-se os resultados obtidos.

A diminuição da performance do sistema para valores de período de rotação diferentes do valor óptimo ( $\Delta T = 3.30$  min, Figura 3b) pode ser justificada com base nas restrições referentes ao

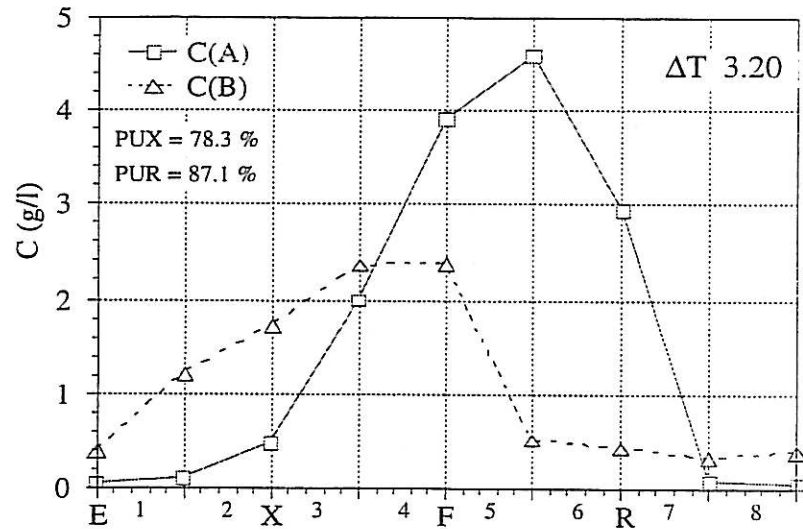
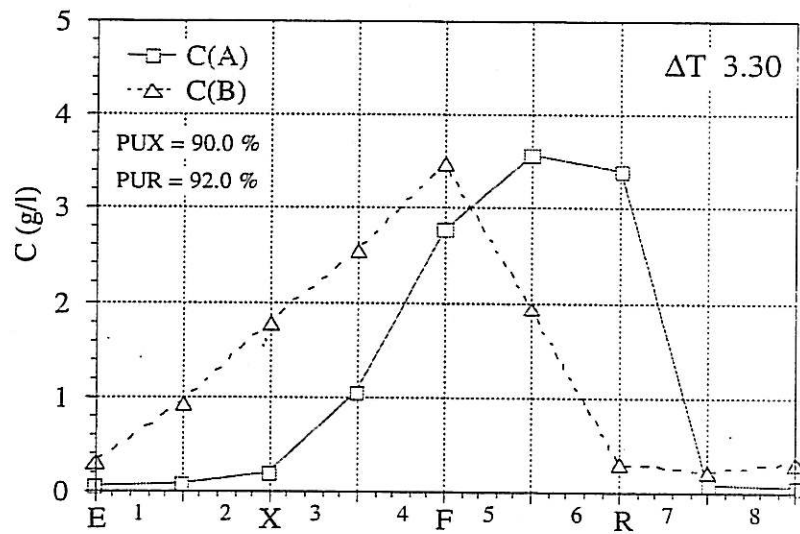
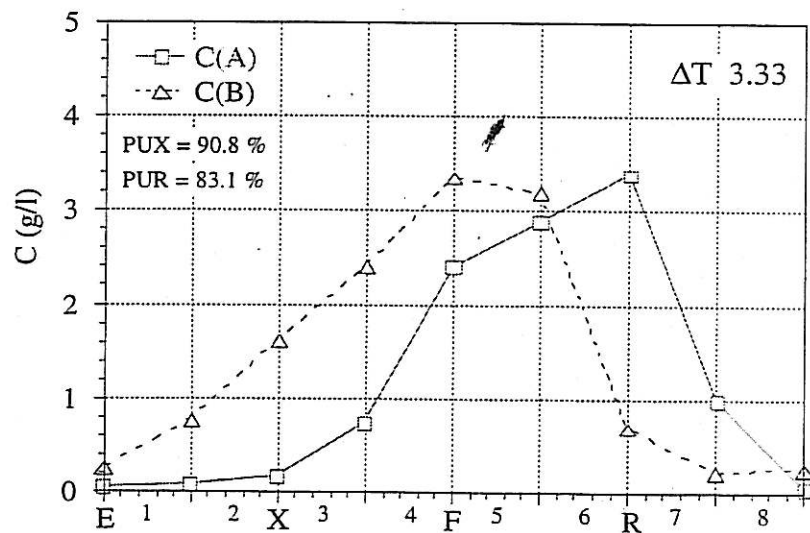
Figura 3a. Perfis internos de concentração para  $\Delta T = 3.20$  minFigura 3b. Perfis internos de concentração para  $\Delta T = 3.30$  minFigura 3c. Perfis internos de concentração para  $\Delta T = 3.33$  min

Tabela 4. Parâmetros de performance experimentais para diferentes valores de período de rotação.

$\Delta T$ (min)	PUX (%)	PUR (%)	RCX (%)	RCR (%)	SCX (l/g)	SCR (l/g)	PRX (g/hr l <sub>s</sub> )	PRR (g/hr l <sub>s</sub> )
3.20	78.3	87.1	91.0	78.9	0.87	1.01	1.64	1.42
3.30	90.0	92.0	94.0	91.1	0.85	0.87	1.69	1.64
3.33	90.8	83.1	84.8	91.0	0.94	0.87	1.53	1.64

fluxo dos componentes apresentados anteriormente. Se o valor do período de rotação é menor ( $\Delta T=3.20$  min, Figura 3a), é incrementado o fluxo dos componentes na direcção contrária à da fase fluída. Como consequência, o componente A presente na zona II vai contaminar o extracto, diminuindo a sua pureza (PUX=78.3%). Por outro lado, se o período de rotação é maior ( $\Delta T=3.33$  min, Figura 3c), é incrementado o fluxo na direcção da fase fluída, levando à contaminação do refinado por parte do componente B presente na zona III (PUR=83.1%).

A evolução das concentrações dos enantiómeros no extracto e refinado no estado transiente foi estudada para o valor de período de rotação óptimo. Os resultados obtidos são apresentados nas Figuras 4, podendo concluir-se que o estado estacionário cíclico é obtido, para este sistema, ao fim de 10 a 15 ciclos de operação contínua.

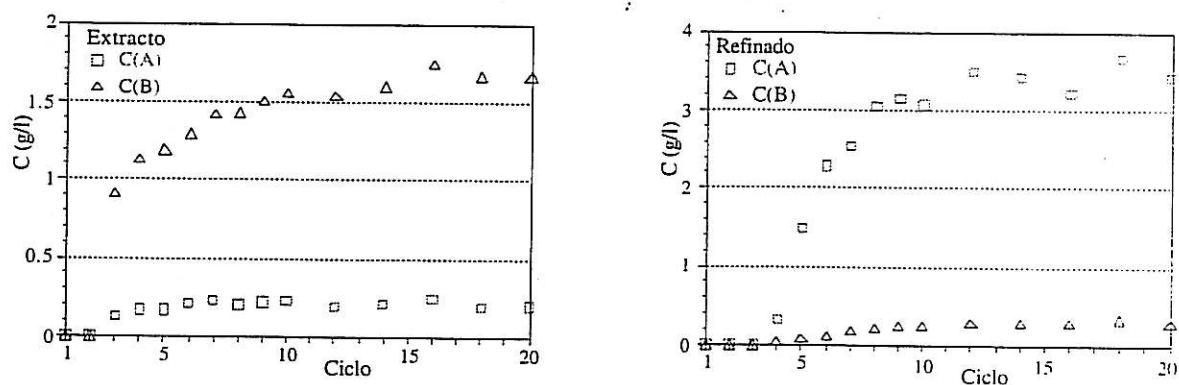


Figura 4. Evolução da concentração dos enantiómeros no extracto e refinado.

## Conclusões

A separação de uma mistura racémica (epóxido quiral) foi possível utilizando uma instalação piloto de leito móvel simulado. Operando nas condições óptimas, cerca de 1g/hr desta mistura racémica pode ser separada continuamente com purezas e recuperações superiores a 90% e com um consumo total de 400 ml de solvente por grama de mistura racémica tratada.

A análise da operação desta instalação em estado transiente mostra que o estado estacionário cíclico é obtido, para este sistema, após 10 a 15 ciclos de operação contínua.

## Agradecimentos

Pelo suporte financeiro da Comunidade Europeia no programa BRITE-EURAM (Contract no. BRE2-CT92-0337). Agradecimentos também para R.M. Nicoud e J. Blehaut (Separex) e J. Kinkel (Merck) pela discussão de ideias e preparação da fase estacionária.

## Referências

- Balannec, B., and G. Hotier, From batch elution to simulated countercurrent chromatography. in *Preparative and Production Scale Chromatography*, G. Ganetsos and P. E. Barker, eds., Marcel Dekker, New York (1993).
- Blaschke, G., Chromatographic resolution of chiral drugs on polyamides and cellulose triacetate. *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 341 (1986).
- Broughton, D. B., U.S. Patent 2,985,589 (1961).
- Broughton, D. B., Molex: case history of a process, *Chem. Eng. Prog.*, **64**, 60 (1968).
- Broughton, D. B., The Parex process for recovering paraxylene, *Chem. Eng. Prog.*, **66**, 70 (1970).
- Ching, C. B., B. G. Lim, E. J. D. Lee, and S. C. Ng, Preparative resolution of praziquantel enantiomers by simulated counter-current chromatography, *J. Chromatogr.*, **634**, 215 (1993).
- Dandekar, H. W., A. K. Chandhok, and J. W. Priegnitz, Modeling and simulation of SMB technology for pharmaceutical and fine chemical applications, in *Proceedings of the Fifth International Conference on Fundamentals of Adsorption*, USA (1995).
- de Rosset, A. J., R. W. Neuzil, and D. B. Broughton, Industrial applications of preparative chromatography. in *NATO ASI Percolation Processes, Theory and Applications*, A. E. Rodrigues, and D. Tondeur, eds., Sijthoff & Noordhoff International Publishers, The Netherlands (1981).
- Francotte, E., R. M. Wolf, D. Lohmann and R. Mueller, Chromatographic resolution of racemates on chiral stationary phases. Influence of the supramolecular structure of cellulose triacetate, *J. Chromatogr.*, **347**, 24 (1985).
- Fuchs G., R. M. Nicoud, and M. Bailly, Optical isomers purification with the simulated moving bed technology: experimental and theoretical approaches, in *Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography*, M. Perrut, ed., Soc. Française de Chimie, Nancy (1992).
- Gottschall, K., M. Kay and J. Reusch, Simulated moving bed (SMB) chromatography: a comparison with batch elution chromatography, PREP'94, Baden-Baden, Germany (1994).
- Hesse, G., and R. Hagel, Eine vollständige racemattrennung durch elutions-chromatographie an cellulose-triacetat, *Chromatographia*, **6**, 277 (1973).
- Hesse, G., and R. Hagel, Über inclusions-chromatographie und ein neues retentionsprinzip für benzolderivate. *Chromatographia*, **9**, 62 (1976).
- Koller, H., K. Rimböck, and A. Mannschreck, High-pressure liquid chromatography on triacetylcellulose. Characterization of a sorbent for the separation of enantiomers, *J. Chromatogr.*, **282**, 89 (1983).
- Lim, B., and C. Ching, Modelling studies on the transient and steady state behaviour of a simulated counter-current chromatographic system, *Sep. Technol.*, **6**, 29 (1996).
- Negawa, M., and F. Shoji, Optical resolution by simulated moving-bed adsorption technology. *J. Chromat.*, **590**, 113 (1992).
- Nicoud, R. M., The simulated moving bed: a powerful chromatographic process, *LC-GC Intl.*, **5**, 43 (1992).
- Nicoud, R. M., G. Fuchs, E. Kusters, F. Antia, R. Reuille, and E. Schmid, Preparative scale enantioseparation of a chiral epoxide - a comparison of liquid chromatography and simulated moving-bed adsorption technology, in *3<sup>rd</sup> International Symposium on Chiral Discrimination*, Tubigen (1992).
- Nicoud, R. M., G. Fuchs, P. Adam, M. Bailly, E. Kusters, F. Antia, R. Reuille, and E. Schmid. Preparative scale enantioseparation of a chiral epoxide: a comparison of liquid chromatography and simulated moving-bed adsorption technology, *Chirality*, **5**, 267 (1993).
- Nicoud, R. M., *Simulated Moving Bed: Basics and Applications*, European Meeting, Nancy (1993a).
- Nicoud, R. M., A packing procedure suitable for high flow rate and high stability columns using cellulose triacetate, *LC-GC Intl.*, **6**, 636 (1993b).
- Rimböck, K., Kastner, F., and A. Mannschreck, Liquid chromatography on triacetylcellulose. Preparative separation of enantiomers on an axially compressed column, *J. Chromatogr.*, **329**, 307 (1985).
- Rodrigues, A. E., Z. P. Lu, J. M. Loureiro, and L. S. Pais, Separation of enantiomers of 1a.2.7,7a-tetrahydro-3-methoxynaphtha-(2,3b)-oxirane by liquid chromatography: laboratory-scale elution chromatography and modelling of simulated moving bed, *J. Chromat. A*, **702**, 223 (1995a).
- Rodrigues, A. E., J. M. Loureiro, Z. P. Lu, and L. S. Pais, Modeling and operation of a simulated moving bed for the separation of optical isomers, in *Proceedings of the Fifth International Conference on Fundamentals of Adsorption*, USA (1995b).
- Shibata, T., I. Okamoto, and K. Ishii, Chromatographic optical resolution on polysaccharides and their derivatives, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 313 (1986).
- Storti, G., M. Mazzotti, M. Morbidelli, and S. Carrà, Robust design of binary countercurrent adsorption separation processes, *AIChE J.*, **39**, 471 (1993).