

112-117

高纯丙交酯的合成研究

Study on Synthesis of High Quality Lactide

王远亮^①
Wang Yuanliang

赵建华^②
Zhao Jianhua

TQ 336.6

(^①重庆大学生物工程研究院, 重庆, 630044; ^②第三军医大学大坪医院, 第一作者 39岁, 男, 副教授, 博士生)

A 摘要 生物可降解聚乳酸的实验表明: 乳酸→丙交酯→聚乳酸中丙交酯的合成质量对聚乳酸的聚合是关键的。与同种催化剂相比, 改进了合成方法, 探讨了合成影响因素, 缩短了反应时间, 提高了丙交酯的质量。

关键词 合成; 乳酸 / 丙交酯

聚乳酸

中国图书资料分类法分类号 O621.3

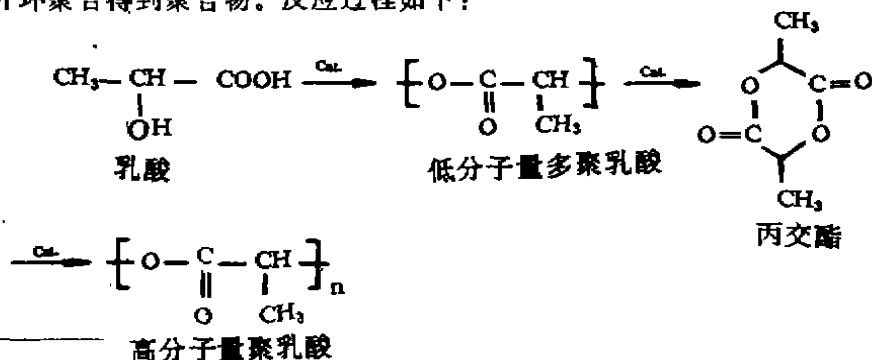
ABSTRACT Polylactide, a biodegradable polymer, is an important biomedical material. The synthesis of lactide from lactic acid is the key dimer of polylactide, inevitably affecting the polymerized process and the quality. Present work improves synthesis process of lactide. The synthesized factors are discussed, the reactive time is shortened and the quality of resultant is also raised.

KEYWORDS synthesis; lactic acid / lactide

0 引 言

聚乳酸是一种无毒副作用、生物可降解且具有良好生物相容性的高分子, 可广泛用于制作人工血管、止血材料、外科粘合剂、手术缝合线、耳鼓膜接合材料、骨质内固定器材, 从环境要求出发, 还可用于制造农用膜等。

聚乳酸在原理上可从乳酸直接脱水缩合, 但产物是低分子量的(我们的实验与文献[1]的结果一致)。故聚乳酸的合成一般先由乳酸合成丙交酯, 即 3,6-二甲基-1,4-二氧杂环己烷-2,5-二酮, 再开环聚合得到聚合物。反应过程如下:



* 收文日期 1995-04-24
总后卫生部基金资助项目

实验进一步证明,在聚合过程中,丙交酯的纯度影响十分显著。因此中间体丙交酯的纯度保证是十分重要的,直接关系到是否能获得高分子量的聚乳酸。

关于丙交酯由乳酸合成,其纯度在文献中很少提及,往往以熔点表示而一笔带过^[2,3]。但文献同时指出,要获得高纯度的丙交酯决非易事^[4],笔者只见到产率小于 20% 的报道^[3]。而对各种催化剂的反应机理有一些报道,但未得到统一的认识。

笔者仅对丙交酯合成的工艺条件进行细致分析并加以改进,以期获得较高产率和高纯度的丙交酯。

1 丙交酯的合成实验

1.1 实验原料

乳酸:化学纯(C. P.)含量 90%~85%,立体构造 D,L-型,武汉国营东山乳酸厂生产;

氧化锌:C. P.,重庆化学试剂厂生产;

乙酸乙酯:分析纯(A. P.),重庆东方试剂厂生产。

1.2 合成与精制

合成仍采用两步法:先将乳酸酯化脱水生成低聚物,再催化裂解得丙交酯(见反应式)。具体操作如下:

称取一定量的乳酸,边加热边减压,至约 140 °C 和 13.33 KPa,脱水 1 小时,按 50:1 加入催化剂 ZnO,继续减压至高真空(~0.27 KPa),升温至 180 °C 以上,丙交酯即可蒸出,至 230~240 °C 时反应结束。

将粗产品先用少量蒸馏水洗涤、抽滤。略干后于室温下溶于乙酸乙酯,在装有回流装置的三口瓶中用活性炭煮沸脱色。经过滤后,采用减压蒸馏去溶剂,至出现部分丙交酯晶体。然后用乙酸乙酯重结晶 2~3 次,真空干燥(50 °C, 0.27 KPa)后,得到无色透明层状晶体,放入干燥器中备用。

1.3 分析检测

1.3.1 熔点测定:用 Thiele 熔点测定管测定。

1.3.2 红外吸收光谱测定:以压片法用 5DX FT-IR 红外光谱仪(美国 Nicolet 公司)测定。

1.3.3 纯度分析:以乙酰氯法测定水份,以羟胺比差法测羟酸含量(我们对这些常规方法作了改进),具体操作如下:

将 250 mL 碘量瓶在冰浴中充分冷却,加入 10 mL 浓度为 1.5 mol/L 的乙酰氯,冷却后缓慢加入 2 mL 无水吡啶,密闭振荡,加入试样反应 15 分钟,再加 20 mL 无水乙醇反应 10 分钟,摇匀,用 NaOH 标液于冰浴中用微量滴定装置滴至酚酞指示剂终点,扣除试剂空白,即可求出样品中的水含量。

另准确称取 0.1 g 丙交酯样品用苯溶解于 25 mL 容量瓶中,取 0.70, 0.80, 1.00, 1.20, 1.40 mL 配成标准系列,取 1 mL 加入 SOCl₂, 乙醇及 10% NaOH 甲醇溶液,作为样品。各液加入 1.0 mL 浓度为 1.4 mol/L 的羟胺溶液,在 20±2 °C 反应 1 小时,加入 6 mL 含 0.3% FeCl₃ 的乙醇溶液,摇匀放置 10 分钟,再用该 FeCl₃ 溶液定容至 25 mL,在 520 nm 下测吸光度。在此条件下吸光度值较高,为有利于微量乳酸测定,采用了示差法进行测定,进而可计算出丙交酯和微量乳酸分量。

2 实验结果

2.1 合成条件的确定

以文献中引用的不同催化剂催化合成方法^[2]探索丙交酯的合成。在四次实验中,反应时间为7~8 h,产率仅36.0%~39.0%。故设计了条件优化选择实验,并对实验过程作了改进。

采用正交实验 L_8 (实验因素水平见表1),依Fisher实验原则进行完全随机化处理,结果见表2和表3。

表1 丙交酯合成实验因素水平表

因素	$\theta_1/^\circ\text{C}$	t_1/h	$\theta_2/^\circ\text{C}$	t_2/h
1	100	1	180	2.5
2	140	2	210	4.0

* 水平以文献中的条件作为参考,故只设计二个水平的实验。

θ_1 ——脱水温度; t_1 ——脱水时间;

θ_2 ——解聚温度; t_2 ——解聚时间。

表2 丙交酯合成实验结果极差分析

因素 序号	θ_1 1	t_1 2	$\theta_1 \times t_1$ 3	θ_2 4	t_2 5	$\theta_2 \times t_2$ 6	产率(%)
1	1	1	1	1	1	1	20.5
2	1	1	1	2	2	2	34.2
3	1	2	2	1	1	2	28.7
4	1	2	2	2	2	1	39.4
5	2	1	2	1	2	2	32.2
6	2	1	2	2	1	1	43.0
7	2	2	1	1	2	1	37.1
8	2	2	1	2	1	2	45.3
Y_{j1}	122.8	129.9	137.1	118.5	137.5	140.0	
Y_{j2}	157.6	150.5	143.3	161.9	142.9	140.4	
\bar{Y}_{j1}	61.4	64.9	68.5	59.2	68.7	70.0	
\bar{Y}_{j2}	78.8	75.2	71.7	80.8	71.4	70.2	
R_j	17.4	10.3	3.2	21.6	2.7	0.2	

* 表中 $\theta_1 \times t_1$ 和 $\theta_2 \times t_2$ 为交互作用

从实验数据的极差分析(表2)可以看出,丙交酯合成实验中,控制解聚温度是最重要的(极差 R_j 最大,为21.6)。此外,脱水温度和脱水时间对丙交酯的合成也具有重要的影响(极差 R_j 为17.4和10.3),而解聚时间似乎影响不大(极差 R_j 仅为2.7)。同时还可以看到,实验中脱水温度和脱水时间或解聚温度和解聚时间没有依赖性,即它们分别互为独立的影响因素(因为 $\theta_1 \times t_1$ 或 $\theta_2 \times t_2$ 的极差 R_j 仅为3.2或0.2)。

以实验数据的方差分析(表3)结果经统计分析,当置最大显著水平 $\alpha = 0.01$ 时,按最优组合(确定的实验条件)所得的真值(此处为产率)将在 $53.0 \pm 17.4\%$ 之间,这时置信度为99%。由计算分析及实验验证,最优条件使反应时间缩短至3.5 h(比7~8 h缩短一半),产

率稳定提高到 45.3%, 效果十分显著。

表 3 丙交酯合成实验数据方差分析*

因素	θ_1	t_1	$\theta_1 \times t_1$	θ_2	t_2	$\theta_2 \times t_2$	Y_{1i}	Y_{2i}	Y_{1i}^2	Y_{2i}^2	ΣY_{1i}	Y_{1i}^2
列号	1	2	3	4	5	6						
1	1	1	1	1	1	1	1.05	1.00	1.10	1.00	2.05	4.20
2	1	1	1	2	2	2	1.76	1.67	3.08	2.77	3.42	11.70
3	1	2	2	1	1	2	1.48	1.40	2.18	1.95	2.87	8.24
4	1	2	2	2	2	1	2.02	1.92	4.08	3.69	3.94	15.52
5	2	1	2	1	2	2	1.66	1.56	2.76	2.43	3.22	10.37
6	2	1	2	2	1	1	2.17	2.13	4.73	4.52	4.30	18.49
7	2	2	1	1	2	1	1.92	1.22	3.69	1.49	3.14	9.86
8	2	2	1	2	1	2	2.30	2.12	5.27	4.49	4.42	19.49
Y_{1i}	12.28	12.99	13.03	11.28	13.64	13.43	$W = \Sigma \Sigma Y_{1i}^2 = 49.23$					
Y_{2i}	15.08	14.37	14.33	16.08	13.72	13.93	$P = 1/aT(\Sigma \Sigma Y_{2i})^2 = 41.60$					
Y_{1i}^2	150.80	168.70	169.30	127.20	186.10	180.40	$Q_1 = b/aT(\Sigma \Sigma Y_{1i}^2) = 1/9 \Sigma Y_{1i}^2$					
Y_{2i}^2	227.40	206.50	205.40	258.60	188.20	193.90	$Z = 1/7 \Sigma (\Sigma Y_{2i})^2 = 48.90$					
Q_1	42.00	41.70	41.70	42.90	41.60	41.60	$S = W - P = 7.64, f = 17$					
S_1	0.43	0.10	0.09	1.28	0	0	$S_1 = Q_1 - P = Q_1 - 41.60, f_1 = 1$					
F_1	16.90	3.50	3.10	44.10			$S_2 = W - Z = 0.29, f_2 = 9$					

* 表中 $\theta_1 \times t_1$ 和 $\theta_2 \times t_2$ 为交互作用, 收率 $Y_{1i} = Y_{2i}/20, i = 1, 2$

实验中确定的实验条件结果为: 脱水温度控制在 140 °C, 反应时间为 1 h, 然后加入一定比例的 ZnO, 减压至高度真空, 解聚温度控制至 200 °C 以上, 反应时间约 2.5 h。

2.2 丙交酯的分析检测结果

2.2.1 熔点测定结果

熔点是检测有机物质纯度的指标之一。如果含杂质越多, 熔点越低, 熔程越宽。本次合成的丙交酯熔点测定结果列于表 4。

从表 4 看出, 合成丙交酯的熔点与文献值一致(熔点为 125 °C^[2], 124 ~ 125 °C^[3])。

表 4 合成丙交酯的熔点 (°C)

样品号	开始熔化	完全熔化	熔程	中间熔点
1	125.2	127.4	125.2 + 2.2	126.3
2	124.6	126.5	124.6 + 1.9	125.5
3	125.7	127.1	125.7 + 1.4	126.4
4	124.5	126.4	124.5 + 1.9	125.5
平均	125.0	126.8	125.0 + 1.8	125.9

表 5 丙交酯的化学纯度 (%)

样品号	水份	羧酸	丙交酯
1	0.107	0.480	99.510
2	0.114	0.480	99.500
3	0.116	0.400	99.550
平均	0.112	0.450	99.520

2.2.2 纯度的化学分析结果

本研究以改进了的丙交酯中微量水和微量乳酸的分析方法, 经化学微量分析所得丙交

酯纯度的结果列于表5。

表5说明,本次合成的丙交酯产品中,水份、羧酸及丙交酯的含量是相当稳定的,丙交酯的含量高达99.52%。

2.2.3 丙交酯的红外吸收结果

本次合成的丙交酯的红外吸收见图1。

图1显示合成丙交酯的红外吸收与文献值一致,即在波数 1761.7 cm^{-1} 处有酯羰基吸收峰(强),于 2926.6 和 1450.0 cm^{-1} 处有甲基吸收峰。此外, 1384.4 和 1351.6 cm^{-1} 处表明有 $=\text{C}-$ 键存在, 1261.3 cm^{-1} 处表明有 $-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{O}}-$ 存在,而 1097.3 cm^{-1} 处有 $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ 存在。

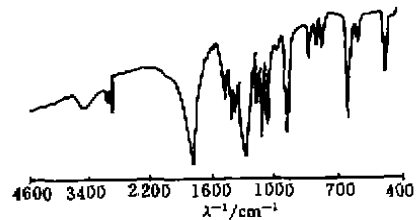


图1 合成丙交酯的红外吸收图

3 讨 论

3.1 丙交酯合成中的影响因素

按优化分析,丙交酯合成中的影响因素主要是解聚温度、脱水温度和脱水时间。

图2为解聚温度对丙交酯产率的影响,表明在实验条件下收率最高的解聚温度在 230°C 左右。低于此温度,低聚体分解不完全,生成的丙交酯少,故随温度升高,收率增加;然而超过 230°C ,形成的丙交酯有的分解成单体乳酸,有的分解成乙醛等,故收率也下降。

图3表示脱水温度对丙交酯收率的影响。由乳酸脱水生成低聚体,如果反应越完全,后继续解聚生成丙交酯的量就越大。由于脱水过程是温度依赖性过程,故有随温度升高,脱水越彻底,丙交酯的收率就越高。与图4联系起来,说明升高脱水温度与延长脱水时间具有等效性。这与脱水反应规律是一致的。

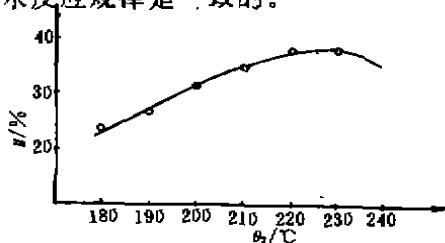


图2 丙交酯合成解聚温度 θ_1 与收率 η 的关系

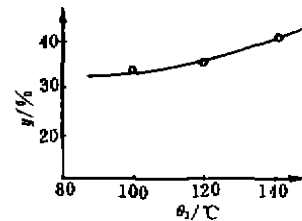


图3 丙交酯合成脱水温度 θ_2 与收率的关系

3.2 丙交酯收率的提高

丙交酯收率提高是聚乳酸大规模生产的难题。本次实验中将丙交酯产率相对于文献值(20%)^[3]稳定地提高到45.3%。Sinclair等人^[3]指出,由于丙交酯仅是在稍稍高于其沸点温度下操作容易分解,对于粗产品而言,这个条件为 200°C 13.33 Pa。因此,避开蒸馏器中产物碳化而迅速蒸出丙交酯是极为重要的。解决此问题有许多尝试,实验中采用的是比较简便的方法,即在反应体系中先加入比丙交酯沸点低且可互溶的溶剂,这样丙交酯可随较低沸点溶剂一起被蒸出;同时考虑加入一种高沸点

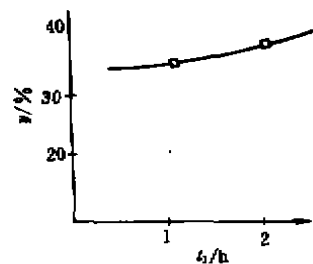


图4 丙交酯合成脱水时间 t_1 与收率的关系

的惰性溶剂,避免反应体系粘稠而导致的高温碳化。这样严格操作过程而不变动前述优化条件便较好地解决了碳化问题(产率可提高到 67.9%)。

3.3 合成条件的控制

实验指出,由乳酸脱水生成低聚体是一个逐步完成的过程,因此脱水升温应该缓慢加热,避免快速升温,同时抽真空的速度也不能太快。实验中蒸汽温度在 62℃ 左右收集到水的馏分,这个过程要持续相当长的时间。

反之,解聚温度控制及升温和抽真空的速度则需要快,尽可能地减少碳化现象的产生。

3.4 丙交酯的纯度

本次实验已获得相当高纯度的丙交酯(99.52%,见表 5)。从后继聚乳酸的合成实验看,丙交酯中微量水可起助催化作用,若含量超过一定量则起阻聚作用,要获得分子量超过一万的聚乳酸,则丙交酯的熔点大于 125℃(本次实验产品为 125.0~126.8℃,见表 4),水份含量不得超过 0.15%(本次产品为 0.112%,见表 5)。故本次实验产品适合于进一步聚合。

Lipinsky^[5]于 1981 年在 Science 上撰文指出,生物可降解聚乳酸是可替代石油树脂的优良品种,由于具有可降解性,避免环境污染,用途十分广泛,故聚乳酸的合成研究很多。然而丙交酯产率较低和纯度较低,是其工业化的重要阻碍因素。故本研究将具有一定的意义。

4 结 论

1) 在实验中,采用改进了的 Kulkarni 合成方法,合成出纯度达 99.52%的丙交酯,熔点在 125.0~126.8℃,产率稳定地达到 45.3%。与文献[2]和[3]报道的产率有所提高,而且缩短了反应时间。

2) 本次合成出的丙交酯中水份含量为 0.112%,适合进一步合成聚合。

3) 实验条件以产率作目标参量,经过极差分析和方差分析,认为在本实验条件下,各种因素由大到小的顺序为:解聚温度,脱水温度,脱水时间。而且表明脱水步控温为 140℃,时间为 1 h,解聚步控温 > 200℃,时间控制在 2.5 h 的条件下较为合理。

本研究的化学分析得到徐溢老师的帮助,王伟航、田鸿雁、柳珺、赵彦华等同志参与部分工作,谨致谢忱。

参 考 文 献

- 1 Packham G T, Filachioni E M. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2nd Ed. New York: Wiley, 1967. 12: 170
- 2 Sinclair R G, Gynn G M. Preparation and Evaluation of Glycolic and Lactic Acid-Based Polymers for Implant Devices Used in Managemet of Maxillofacial Trauma. NTIS AD-A 748411, 1972
- 3 何永吉,夏淑贞,吴蒙等. 医用聚乳酸的合成及其管型材料性能的测定. 高分子材料科学与工程, 1993, (2): 24~28
- 4 Kulkarni R K, Pani K C, Neuman C, et al. Polylactic Acid for Surgical implants. Arch Surg, 1966, 93: 839~843
- 5 Lipinsky E S. Chemicals from Biomass; Petrochemical Substitution Options. Science, 1981, 212: 1465~1471