

СИНТЕЗ МАТЕРИАЛОВ

УДК 54.126 + 54.32

DOI: 10.17223/24135542/1/10

А.В. Яркова, А.А. Шкарин, А.Л. Зиновьев, В.Т. Новиков

Национальный исследовательский Томский политехнический университет (Томск, Россия)

Синтез лактида в инертной среде

Исследован синтез лактида из олигомера молочной кислоты, который в дальнейшем полимеризуют с раскрытием цикла в полилактид, используемый для изготовления различных биосовместимых резорбируемых медицинских изделий. Исследовано влияние газовой среды (аргон, азот, воздух) и способа подачи газа на выход лактида, получаемого из олигомера молочной кислоты в присутствии катализатора (ZnO). Установлено, что в присутствии инертной среды выход лактида увеличивается. Еще больший выход и чистота лактида-сырца достигается при барботаже газа через расплав олигомера.

Ключевые слова: биорезорбируемые полимеры; молочная кислота; олигомер молочной кислоты; лактид; синтез лактида; инертная среда.

В последние десятилетия активно ведутся работы по созданию производств различных биоразлагаемых полимеров, которые нашли широкое применение в двух сферах жизнедеятельности человека – это охрана окружающей среды (производство упаковочных материалов, тары, одноразовой посуды и других изделий) и медицина [1–3]. Полимерные материалы с заданными свойствами на основе молочной, а также других оксикислот широко используются для изготовления медицинских изделий, применяемых в общей и реконструктивно-пластической хирургии, травматологии, ортопедии с целью восстановления жизнедеятельности органов и тканей человека. Медицинские изделия на основе биополимеров способны излечивать патологии опорно-двигательного аппарата, раны различной этиологии, болезни сердечно-сосудистой системы, способствовать скорейшему заживлению всех видов тканей после оперативного лечения, предотвращать образование послеоперационных спаек. По истечении заданного времени функционирования биоразлагаемые полимерные изделия выводятся из организма, распадаясь с образованием продуктов естественного метаболизма [4].

Самым распространенным биорезорбируемым (биоразлагаемым) полимером является полилактид, который в промышленности получают из лактида с раскрытием цикла под действием различных катализаторов [5, 6]. Лактид – циклический эфир молочной кислоты (МК), и от его качества во многом зависят физико-химические параметры получаемого полимера [7]. Лактид для производства полимеров и сополимеров можно получить следующими способами: из молочной кислоты через её олигомер; из эфиров

молочной кислоты; одностадийным газофазным каталитическим процессом дегидратации водных растворов МК [1, 2, 4, 5].

В современных условиях также важно, что большая часть молочной кислоты, из которой и получают полилактид, производится из возобновляемого сырья растительного происхождения.

Синтез лактида из водного раствора молочной кислоты в присутствии катализаторов (металлы (олово, цинк), оксиды цинка, сурьмы, алюминия, олова, соли и комплексы металлов и многие другие [4]) обычно включает следующие стадии: концентрирование водного раствора и поликонденсация МК; синтез лактида-сырца; очистка лактида; регенерация отходов.

Процесс получения лактида многостадийный и энергозатратный, что предопределяет достаточно низкий выход продукта, большие потери при очистке лактида, образование большого количества отходов. Известно, что выходы лактида нужной чистоты могут меняться только при очистке от 28 до 78% [8]. При достаточно чистом лактиде-сырце выход при перекристаллизации может достигать 70% и выше [9]. Процесс обычно осложняется протеканием процесса рацемации изомеров молочной кислоты и лактида. Поэтому для увеличения выхода лактида реакцию деполимеризации олигомера МК обычно проводят в атмосфере инертного газа [10–13].

Цель исследования – оценить влияние инертной атмосферы и способа введения газа на выход и чистоту лактида.

Экспериментальная часть

Молекулярную массу олигомеров молочной кислоты (ОМК) определяли на гель-проникающем хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinity с рефрактометрическим детектором (колонка GPC/SEC – стирогель, длина 300 мм, внутренний диаметр 7,5 мм, скорость элюента – 1 мл/с, калибровка по стандартам полистирола известной молекулярной массы). Содержание молочной кислоты и лактида в отобранных фракциях определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе Young Lin ClarityYL9100, оснащённом колонкой Tracer 120 ODS-A C18 (250×4,6) мм с размером частиц 5 мкм и УФ-детектором (условия анализа: рабочая длина волны 200 нм, объём вводимой пробы 20 мкл, температура термостата колонки 25°C). Температуру плавления определяли на приборе MeltingPointM-560.

В работе использовалась 80%-ная L-молочная кислота производства PURAC (Испания). Концентрирование и получение ОМК (30 мл) проводилось на роторно-вакуумном испарителе Heidolph Hei-VAP при температуре 150°C, скорости вращения колбы 60 об./мин и разрежении 30–50 мбар. Через 1,5 ч в реакционную массу добавлялся катализатор (ZnO) в количестве 1,5% от массы олигомера МК. Общее время процесса составило 240 мин. После окончания процесса олигомеризации молочной кислоты отбиралась проба олигомера для определения его молекулярной массы.

Синтез лактида-сырца осуществляли на лабораторной установке для вакуумной перегонки с воздушным холодильником. Процесс проводился с

использованием электромагнитной мешалки IKAC-MAGHS 7, для создания и поддержания нужного значения вакуума в установке использовалась вакуумная станция Vacuubrand PC 3001 VARIO. Отбирались фракции, кипящие при температуре паров 120–180°C и при выбранном значении разрежения в интервале 5–10 мбар. Процесс деполимеризации длится 1–2,5 ч. Полученный лактид-сырец был очищен методом перекристаллизации из этилацетата [7].

Азот получали с помощью генератора азота ГА-200, который обеспечивает объемную долю азота не менее 99,6% об., а примеси содержат кислород (до 0,4%), аргон, неон, гелий. Аргон использовали из стандартных баллонов (ТУ 6-21-12-94).

Результаты и их обсуждение

Стадии концентрирования МК и получения олигомера МК обычно протекают достаточно гладко и с хорошим выходом [6].

Синтез лактида из ОМК осложняется высокой температурой, использованием вакуума и совмещением химической реакции с дистилляцией. Наличие кислорода над реакционной массой обычно приводит к уменьшению выхода лактида и получению более грязного продукта.

Поэтому для решения поставленной задачи синтез олигомера молочной кислоты и лактида-сырца проводили без инертной среды (воздух) и в инертной среде азота и аргона.

В табл. 1 приведены экспериментальные данные синтеза лактида-сырца из олигомера молочной кислоты в присутствии азота, аргона и его очистки.

Т а б л и ц а 1

Результаты синтеза лактида-сырца и его очистки

Газовая среда	Лактид-сырец		Лактид-сырец после перекристаллизации	
	w, %	T _{пл} , °C	w ₁ , %	T _{пл.1} , °C
Атмосфера	62–65	88	28	90
Аргон	67–70	91	35	93
Азот	72–74	86	41	91

Примечание. w – выход лактида-сырца, %; T_{пл} – температура плавления лактида-сырца, °C; w₁ – выход лактида после первой перекристаллизации, %; T_{пл.1} – температура плавления лактида после первой перекристаллизации, °C.

Из табл. 1 видно, что использование в качестве инертной атмосферы азота и аргона приводит к увеличению выхода и чистоты лактида-сырца. Чистоту лактида сырца в данном случае оценивали по температуре плавления.

Термическая деполимеризация ОМК в лактид протекает при высокой температуре и в достаточно вязкой среде, что существенно осложняет условия тепломассопереноса в реакционной массе и приводит к уменьше-

нию выхода лактида. Для решения этой проблемы ранее было предложено барботировать инертный газ или пары парафинов через расплав ОМК в присутствии соединений олова как при нормальном, так и при пониженном давлении [10–13]. В качестве такого газообразного вещества обычно используют азот из-за его инертности и легкой доступности. Хотя, кроме этих газов, рекомендовано использовать также оксиды углерода, ацетон, толуол и парафины [10, 12].

Для оценки эффективности барботажа инертного газа был получен ОМК, который далее был разделен на три равные части, использованные для синтеза лактида-сырца (без инертной среды, в инертной среде азота и при барботаже азотом реакционной массы) при пониженном давлении с оценкой доли фракций, получаемых при синтезе и отгонке лактида-сырца по ранее описанной методике [7] (табл. 2). Молекулярная масса олигомера МК, приведённого в табл. 2, была определена на гель-проникающем хроматографе и равна 448 г/моль.

Таблица 2
Данные по синтезу лактида-сырца в различных газовых средах

Параметр	Без инертной среды			Инертная среда – азот			Барботажа азотом		
Температура паров фракции, °С	До 120	120–150	150–170	До 120	120–150	150–170	До 120	120–150	150–170
Вес фракции, г	8,0	11,8	4,4	12,9	11,6	–	11,4	15,2	2,6
Выходы фракций, %	33	49	18	53	47	–	39	52	9
Т _{пл} сырца, °С	Олигомер	87–92	85–100	79–85	87–88	–	79–81	90–93	81–90
Содержание МК в лактиде-сырце, % масс.	26,0	4,4	14,8	67,1	13,2	–	88,0	10,7	13,5
Вес фракции после очистки, г		2,7			7,1			11,1	

Надо отметить, что во всех этих случаях дистилляции продуктов каталитической деполимеризации ОМК отсутствует последовательность отгонки веществ по температурам кипения при данном значении вакуума.

Например, L – молочная кислота имеет температуру кипения 82°C at 0,1 мм рт. ст. и 122°C at 14 мм рт. ст. [14]. У мезолактида в вакууме от 6 до 80 мбар температуры кипения на 10–20°C меньше, чем у D, L-лактида и других изомеров МК [15]. А низшие линейные олигомеры МК имеют более высокую температуру кипения по сравнению с лактидом. Тем не менее молочная кислота присутствует в значительных количествах во всех отбираемых фракциях. Это связано, вероятно, с тем, что при получении лактида параллельно протекают два процесса: химическая реакция каталитиче-

ской деполимеризации ОМК и физический процесс дистилляции продуктов реакции, причем оба процесса протекают при высокой температуре. Высокая температура реакционной массы существенно осложняет процесс дистилляции. Полученные данные свидетельствуют, что лимитирующей стадией общего процесса является химическая реакция. Реакция деполимеризации ОМК, вероятно, протекает также по последовательно- параллельным маршрутам, так как при последовательном маршруте обычно наблюдаются максимумы выхода промежуточных веществ и продуктов во времени. По этой причине, вероятно, молочная кислота присутствует во всех фракциях дистилляции в ощутимых количествах. Таким образом, одновременное совмещение реакции получения лактида и дистилляции продуктов реакции не является эффективным процессом с точки зрения процессов разделения веществ.

Барботирование азота через вязкую реакционную массу расплава ОМК позволяет частично решить проблему перемешивания и своевременного удаления образующегося лактида и побочных продуктов из зоны реакции, что ощутимо увеличивает выход и чистоту получаемого продукта, как видно из данных, приведенных в табл. 2.

Заключение

Показано, что использование инертной среды (азот, аргон) увеличивает выход и чистоту лактида-сырца. Барботаж инертного газа через расплав олигомера молочной кислоты приводит к существенному увеличению выхода лактида и его чистоты.

Литература

1. Фомин В.А., Гузеев В.В. // Пластические массы. 2001. № 2. С. 42.
2. Bastioli C. Handbook of Biodegradable Polymers. Rapra Technology Limited, 2005. P. 549.
3. Полимеры в биологии и медицине / под ред. М. Дженкинса ; пер. О.И. Киселёва. М. : Научный мир, 2011. P. 256.
4. Dumitriu Ed.S. M. Dekker Polymeric biomaterials. Inc. 2002. P. 1183.
5. Auras R. et. al. Poly (lactic acid) Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications. John Wiley & Sons, 2010. P. 499.
6. Garlotta I D.A. // Journal of Polymers and the Environment. 2001. Vol. 9, No. 2. P. 63–84.
7. Яркова А.В., Новиков В.Т., Шкарин А.А., Похарукова Ю.Е. // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2014. Т. 57, вып. 11. С. 66–68.
8. Zhang H., Ruan J., Zhou Z. // J. Cent. South. Univ. Technol. 2005. Vol. 12, No. 3. P. 246–250.
9. Patent EP0657447B1. Method for purification of lactide / Yamaguchi Yoshiaki, Arimura Tomohiro. 27.08.1997.
10. Patent 5023349 AUS. Continuous process for rapid conversion of oligomers to cyclic esters / Kamlesh K. Bhatia. Заявлено 8.05.1990; опубл. 11.06.1991.
11. Patent 5091544 A US. Process for rapid conversion of oligomers to cyclic esters / Kamlesh K. Bhatia. Заявлено 21.09.1990; опубл. 25.02.1992.

12. Способ получения лактида : пат. 2301230 Рос. Федерация / В.Ф. Швец, Р.А. Козловский, С.В. Счастливая, Е.С. Варламова, М.Г. Макаров, Д.В. Староверов, Ю.П. Сучков. Заявлено 10.09.2006; опубл. 20.06.2007.
13. Patent 0531458 B1 EP. Process for the rapid production of cyclic esters / Kamlesh Kumar Bhatia. Заявлено 30.04.1991; опубл. 13.08.1997.
14. Narayanan N., Roychoudhury P.K., Srivastava A. // Electronic Journal of Biotechnology. 2004. Vol. 7, No. 2. P. 167–179.
15. Patent US 4983745. Meso-lactide, Processes for preparing it and polymers and copolymers produced there from / Muller M., Hess J., Schnell W-G. 08.01.1991.

Авторский коллектив:

Яркова Анна Викторовна, аспирант кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов Томского политехнического университета (Томск, Россия).

E-mail: yarkovanna@yandex.ru

Шкарин Александр Александрович, студент кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов Томского политехнического университета (Томск, Россия).

E-mail: sanya.sh.nu@yandex.ru

Зиновьев Алексей Леонидович, магистрант кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов Томского политехнического университета (Томск, Россия).

E-mail: AlexZin1243@gmail.com

Новиков Виктор Тимофеевич, канд. хим. наук, доцент кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов Томского политехнического университета (Томск, Россия).

E-mail: vikt46@yandex.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2015, 1, 65-71. DOI: 10.17223/24135542/1/10

***A.V. Yarkova, A.A. Shkarin, A.L. Zinoviev, V.T. Novikov**

Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia)

*E-mail: yarkovanna@yandex.ru

THE LACTID SYNTHESIS IN THE INERT ATMOSPHERE

The process of L-lactide production was investigated. L-Lactide through the ring-opening polymerization gives polylactide used for processing of various biocompatible absorbable medical products and environmental packaging.

Lactide synthesis includes the following stages: concentrating the lactic acid (LA); LA polycondensation in the presence of ZnO catalyst; raw-lactide synthesis; lactide purification, waste disposal.

To increase the lactide yield the reaction of lactide obtaining is usually carried out in an inert gas atmosphere. Therefore, it was interesting to assess the impact of the inert medium and gas injection method on the lactide yield and purity.

The stages of 30 ml LA PURAC concentration and LA oligomer obtain were combined and carried out on the rotary vacuum evaporator Heidolph Hei-VAP. The process was conducted at a temperature of 150°C, flask rotational speed on the rotary vacuum evaporator 60 rpm, and vacuum of 30–50 mbar. The process time was 240 minutes.

The molecular weight of the LA oligomer was determined in a chloroform solution using gel – permeation chromatography (Agilent Technologies 1260 Infinity, calibrated by polystyrene standards).

Raw-lactide synthesis was performed on a laboratory set for vacuum distillation under vacuum of 5–10 mbar. The process was carried out using an air condenser, electromagnetic stirrer IKAC-MAGHS 7 and vacuum station Vacuubrand PC 3001 VARIO. The fractions boiling at a vapor temperature of 100–180°C were sampled. Depolymerization process lasted 1–2,5 hours. LA oligomer and raw-lactide obtaining

was conducted under the following conditions: with no inert medium (air), in an inert atmosphere of nitrogen or argon, and also under reaction mixture bubbling with an inert gas.

Raw-lactide obtained from the LA was purified by recrystallization from dried ethyl acetate.

Nitrogen was prepared by the nitrogen generator NG-200, which provides a volume fraction of nitrogen not less than 99.6% of volume. Impurities contain oxygen (0.4%), argon, neon and helium. Argon was used from cylinders (TU 6-21-12-94).

Analysis of the feedstock and product identification was carried out by differential thermal analysis (2n/DSC/DTA), high performance liquid chromatography (Young Lin Clarity YL9100 chromatography), melting temperature (Melting Point M-560) and infrared-spectroscopy (IR-Fourier spectrometer Nicolet 5700).

To solve the objected problem it LA oligomer was obtained by described method in a nitrogen atmosphere. Oligomer was divided into three equal parts, used for the raw-lactide synthesis (without an inert medium, in an inert atmosphere of nitrogen and while bubbling the reaction mass with nitrogen) under reduced pressure with the qualitative and quantitative evaluation of the obtained fractions.

It was shown that the use of an inert environment (nitrogen, argon) increases the raw-lactide purity and raw-lactide yield on 5–8%. Bubbling the inert gas through the LA oligomer melt leads to a substantial increase in the raw-lactide yield and purity.

Keywords: *biodegradable polymer; lactic acid; lactic acid oligomer; lactide; synthesis of lactide; inert medium.*