

ХІМІЯ
ХІМТЕХНОЛОГІЯ
CHEMISTRY
CHEMICAL ENGINEERING

УДК [547-313+547.421/.424]-036.7.057

И.И. Гайдаржи, магистр,
А.М. Устюнова, магистр,
Б.В. Куншенко, д-р хим. наук, проф.,
Одес. нац. политехн. ун-т

СИНТЕЗ БИОРАЗЛАГАЕМОГО СОПОЛИМЕРА
L-ЛАКТИДА И ГЛИКОЛИДА

Введение. Полигликолид, полилактид и их сополимеры — биоразлагаемые материалы, широко применяемые в медицине и фармации. Их используют для производства хирургических нитей, устройств для внутренней фиксации перелома костей, а также микросфер с контролируемым высвобождением биологически активных веществ [1]. Продуктами распада указанного сополимера являются молочная и гликолевая кислоты, которые нетоксичны для человека, т.к. являются естественными метаболитами [2].

Анализ последних исследований и публикаций. Известные способы получения L-лактида и гликолида (исходных реагентов для синтеза сополимера L-лактида и гликолида) осуществляются при атмосферном давлении и высоких температурах, что приводит к осмолению реакционной смеси и снижению выхода целевых продуктов реакции, а в случае с молочной кислотой — к ее рацемизации и образованию оптически неактивного d,L-лактида. Как известно, полимер, полученный на основе оптически активного L-лактида, обладает лучшей биоразлагаемостью и более высокой прочностью. Для устранения указанных недостатков был предложен метод синтеза L-лактида и гликолида при пониженном давлении. В ходе синтеза в реакционную смесь подают инертный газ — азот. Такой метод позволяет избежать использования высоких температур, что приводит к уменьшению осмоления реакционной смеси и снижению рацемизации. Осмоление также уменьшается за счет подачи в систему азота.

Целью данной работы является увеличение выхода полилактид-гликолида при его синтезе из соответствующих мономеров, а также исследование строения полученного биоразлагаемого сополимера.

Предлагаемый метод получения L-лактида из L-молочной кислоты осуществляется в две стадии. На первой стадии 80 % водный раствор L-молочной кислоты объемом 100 мл помещали в колбу ротационного испарителя (рис. 1), который состоит из круглодонной колбы 1, нагреваемой масляной баней 2. Двигатель ротационного механизма 3 приводит колбу во вращение, в результате чего пары отгоняемой жидкости поступают в обратный холодильник 4, где охлаждаются и конденсируются, стекая в колбу-приемник 5. Для предотвращения осмоления

DOI: 10.15276/opus.1.43.2014.39

© И.И. Гайдаржи, А.М. Устюнова, Б.В. Куншенко, 2014

реакционной смеси в систему подается азот через капилляр 6, контроль температуры осуществляют при помощи термопары 7, соединенной с потенциометром (на схеме не показан). Для обеспечения возможности подачи горячей воды перед входом в трубку обратного холодильника установлен трехходовой кран 8.

При постоянной подаче азота (0,5 л/мин) в реакционную смесь масса нагревается до 110...115 °С при атмосферном давлении, при этом начинается отгонка воды. При замедлении отгонки воды (получении объема дистиллята 12...12,5 мл) в системе создается вакуум 300 мм рт. ст., температура смеси увеличивается до 140...150 °С и продолжается отгонка воды.

При получении общего объема дистиллята 22,5...23 мл выключается нагрев, сбрасывается вакуум, и в реакционную массу вносится катализатор — оксид цинка (0,3...0,5 % массовых). Далее снова включается нагрев установки, устанавливается прежний расход азота, вакуум увеличивается до 150 мм рт. ст., а температура — до 170...180 °С, при этом продолжается отгонка воды, выделявшейся в ходе поликонденсации молочной кислоты. После прекращения отгонки, отключается нагрев ротационного испарителя, сбрасывается вакуум и перекрывается подача азота. Реакционная масса олигомера молочной кислоты выливается в фарфоровую чашку, где она затвердевает в хрупкий темно-коричневый продукт.

Застывшая масса олигомера молочной кислоты используется на второй стадии синтеза L-лактида — деполимеризации. Для этого к ней добавляется 0,5...1,5 % массовых катализатора (Sb_2O_3), и тщательно перетирается в ступке. Полученная смесь загружается в круглодонную колбу ротационного испарителя, продуваемую азотом, включается нагрев, запускается вращение колбы, расплавляется олигомер. После этого устанавливается вакуум 90...120 мм рт. ст. и температура смеси 190...200 °С, при этом начинается отгонка паров лактида. Пары лактида конденсируются в холодильнике-конденсаторе, в трубку которого направляется вода с температурой 95 °С. Для предотвращения попадания паров лактида в линию вакуума колба-приемник помещается в ледяную баню. Процесс деполимеризации продолжается до прекращения выделения паров лактида.

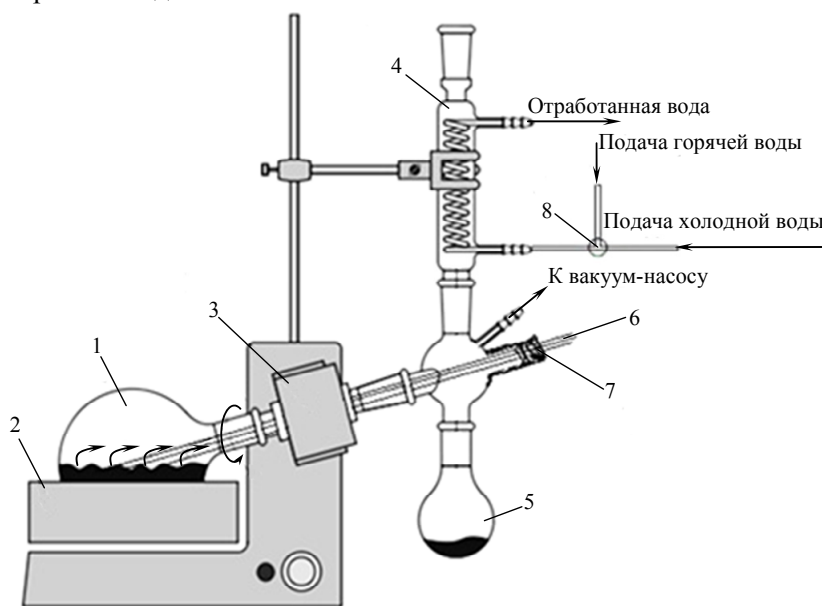


Рис. 1. Схема ротационного испарителя: 1 — круглодонная колба; 2 — масляная баня; 3 — ротационный механизм; 4 — обратный холодильник; 5 — колба-приемник; 6 — капилляр; 7 — термопара; 8 — трехходовой кран

Полученный лактид-сырец трижды перекристаллизовывается из этилацетата, выход составляет 65 %. В результате получены кристаллы L-лактида, температура плавления которых составляет 96...97 °C, что хорошо согласуется с литературными данными [3].

Строение L-лактида подтверждено методом ядерного магнитного резонанса ^1H . Спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H полученного L-лактида содержит квартет в области 4,43 миллионных долей (м.д.), что соответствует протонам у третичного углеродного атома, и дуплет утроенной интенсивности в области 1,24 м.д., что соответствует протонам метильных групп.

Температура плавления полученного лактида соответствует температуре плавления L-латкида, что указывает на отсутствие процесса рацемизации исходной L-молочной кислоты в результате воздействия высоких температур при олигомеризации и последующей деполимеризации. Сохранение оптической чистоты лактида является важным показателем, так как биоразлагаемые пластики, полученные на основе оптически активной молочной кислоты, обладают более высокими физико-механическими свойствами по сравнению с оптически неактивными аналогами.

Предлагается синтез гликолида из хлоруксусной кислоты через стадию образования олигомера гликолевой кислоты с последующей деполимеризацией. В стакан емкостью 1 дм³ наливается 650 мл H₂O, затем при постоянном перемешивании медленно добавляется 150 г гидроксида натрия. После полного растворения NaOH полученный раствор переносится в трехгорлую колбу емкостью 1 дм³, снабженную мешалкой, термометром и прямым водяным холодильником. К раствору NaOH, находящемуся в колбе, при постоянном перемешивании добавляется 333,0 г монохлоруксусной кислоты. Полученный раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты нагревается до 105 °C, при этом начинается отгонка воды. В процессе отгонки воды из раствора выпадает осадок в виде белых кристаллов хлорида натрия. При достижении температуры смеси, 150 °C нагрев прекращается, останавливается перемешивание и смесь охлаждается до 75 °C. Общий объем отогнанной воды составляет 640 мл. К охлажденной смеси добавляется 500 мл этилового спирта, тщательно перемешивается и отфильтровывается от осадка хлорида натрия на воронке Бюхнера. Осадок NaCl промывается двумя порциями этилового спирта по 100 мл. Этиловый спирт от промывки осадка объединяется с фильтратом, при этом общий объем смеси составляет 860 мл. Полученный спиртовой раствор натриевой соли олигомера гликолевой кислоты помещается в круглодонную колбу объемом 1 дм³, снабженную термометром и соединенную через насадку Вюрца с водяным холодильником. Смесь нагревается до температуры 80 °C, при этом начинается отгонка паров этилового спирта. По мере увеличения температуры смеси наблюдается постепенное выпадение дополнительного осадка хлорида натрия и увеличение вязкости смеси. При достижении температуры 175 °C в системе устанавливается вакуум около 60 мм рт. ст., и в этих условиях продолжается отгонка остатков растворителя до достижения температуры 210 °C. Полученный после отгонки растворителя олигомер в расплавленном состоянии представляет собой оранжево-коричневый продукт. Расплавленный олигомер декантируется с осадка в фарфоровую чашку, где он затвердевает в хрупкий светло-коричневый продукт. Масса продукта составляет 72,5 г.

Полученный олигомер гликолевой кислоты в ротационно-пленочном испарителе деполимеризован в гликолид следующим образом. Олигомер после охлаждения измельчается, к нему при тщательном перемешивании добавляется 1 % трехоксида сурьмы. Полученная смесь помещается в колбу роторно-пленочного испарителя, затем устанавливается вакуум (около 8 мм рт. ст.), смесь расплавляется и нагревается до 240 °C, при этом из смеси отгоняется гликолид-сырец, представляющий собой светло-желтый продукт массой 50,16 г. Выход гликолида-сырца составляет 75 %.

Гликолид-сырец трижды перекристаллизовывается из этилацетата. В результате получают кристаллы гликолида с выходом 68 %, температура плавления которого составляет 86...87 °C, что хорошо согласуется с литературными данными [3].

Строение гликолида также подтверждено методом ЯМР. В спектре ЯМР ^1H гликолида наблюдается синглет в области 5,04 м.д., что характерно для протонов метиленовой группы.

Сополимеризация L-лактида с гликолидом проводится в ампулах из термостойкого стекла при температуре 170°C, мольном соотношении гликолид : лактид 1:1 (2,32 г и 2,88 г, соответственно) и добавлении четыреххлористого олова в качестве катализатора в количестве 0,1 % масс. После загрузки реагентов система трижды вакуумируется, заполняется азотом, затем помещается в термостат с температурой 100 °С. По окончании расплавления реакционной смеси начинается процесс сополимеризации в выбранном диапазоне температур. В результате получается сополимер L-лактида и гликолида массой 5,2 г, который затем очищается от следов катализатора путем растворения его в хлороформе и высаживания метанолом. Строение сополимера исследовано методом ^1H ЯМР-спектроскопии. Полученный спектр приведен на рис. 2.

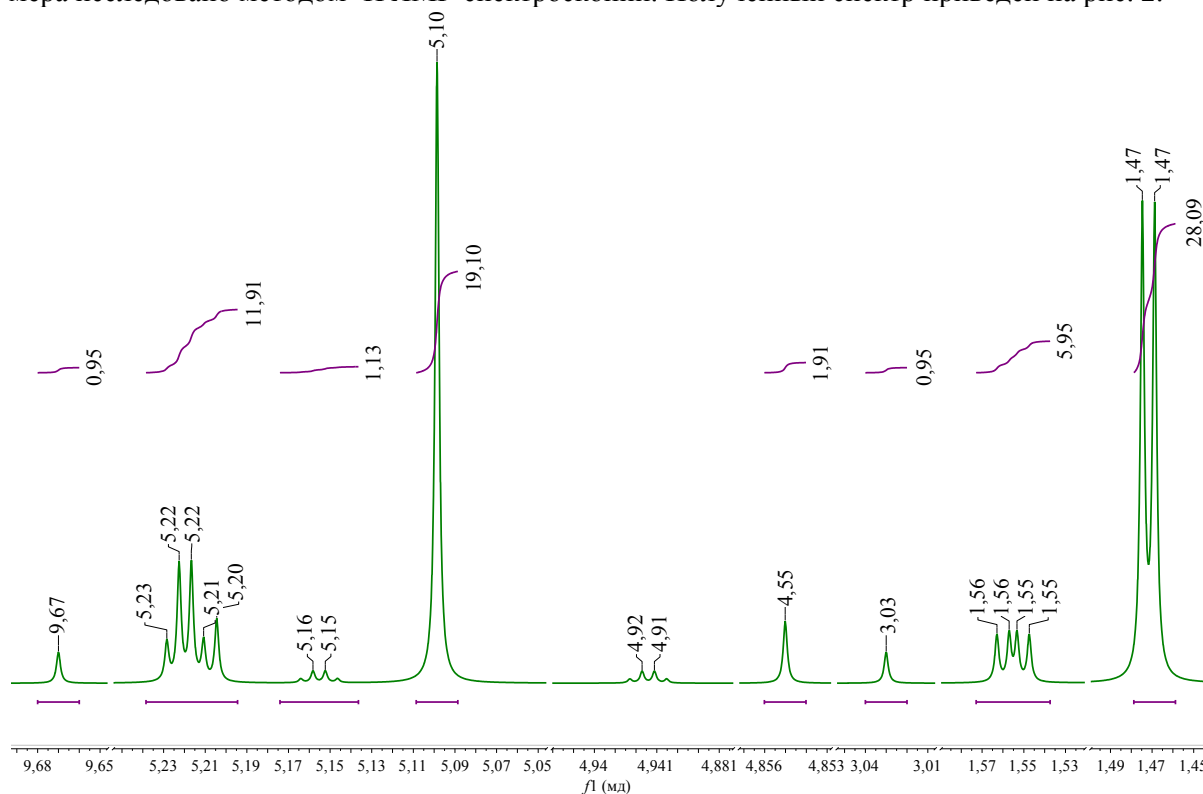


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H сополимера L-лактида и гликолида

В спектре ЯМР ^1H сополимера L-лактида и гликолида наблюдаются синглеты в области 9,67 м.д. и 3,03 м.д., характерные для протонов карбоксильной и гидроксильной групп. В области 5,22 м.д. присутствуют квартеты, отвечающие третичным протонам. В области 5,10 м.д. наблюдается синглет, соответствующий протонам метиленовой группы. В области 1,47 м.д. наблюдается дуплет, характерный для протонов метильной группы. Смещение сигналов одиночных протонов, находящихся рядом с карбоксильной и гидроксильной группами, в область 5,15 м.д. и 4,91 м.д., вероятно вызвано электронным влиянием карбоксильной и гидроксильной групп. Аналогичная картина наблюдается для синглетов в области 5,20 м.д. и 4,55 м.д. и дуплетов в области 1,55 и 1,56 м.д. (см. рисунок 2).

Результаты. Исследовано влияние условий синтеза лактида из молочной кислоты на выход продукта. Установлено, что наибольший выход лактида, составляющий 75 % (в расчете на загруженный олигоэфир), наблюдается при температуре реакционной массы 190...200 °С и давлении 90...120 мм рт. ст. При более высокой температуре происходит сильное осмоление реакционной смеси, вызванное сдвигом равновесия реакции в сторону образования побочных продуктов, при более низкой температуре отгонка паров лактида не наблюдается. Использование более высокого давления не позволяет осуществлять отгонку лактида из реакционной сме-

си, при давленні нижче 90 мм рт. ст. вместе с лактидом отгоняется и молочная кислота. Результаты экспериментов представлены в таблице.

Влияние условий синтеза лактида из молочной кислоты на выход лактида

Температура смеси, °С	Давление, мм рт.ст.	Выход лактида, %
170...180	90...120	60
170...180	50...80	55
190...200	50...80	58
190...200	90...120	75
210...220	90...120	63

Квартеты и дуплеты, содержащиеся в спектре ЯМР ^1H сополимера L-лактида и гликолида соответствуют лактидным, а синглеты — гликолидным фрагментам сополимера (см. рисунок 2). Соотношение интегралов сигналов лактидных и гликолидных фрагментов позволяет судить о соотношении лактидных и гликолидных остатков в молекуле сополимера.

В настоящее время исследования продолжаются в направлении разработки технологии и аппаратного оформления процесса получения сополимера L-лактида и гликолида, определения их молекулярной массы, а также установления расположения лактидных и гликолидных фрагментов друг относительно друга.

Выводы. Получены циклические диэфиры молочной и гликолевой кислот — лактид и гликолид, их строение подтверждено методом ЯМР ^1H -спектроскопии, изучено влияние условий синтеза лактида из молочной кислоты на выход продукта. Максимальный выход лактида составляет 75 %. Получен сополимер лактида и гликолида с соотношением лактидных и гликолидных фрагментов 1:1, показано, что ЯМР ^1H -спектроскопия является удобным методом для исследования строения таких сополимеров.

Литература / References

1. Synthesis of biodegradable glycolide/l-lactide copolymers using iron compounds as initiators / P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, H. Janeczek, M. Bero / Polymer. — 2002. — Vol. 43, Iss. 9. — PP. 2595 — 2601.
2. The Influence of Chain Microstructure of Biodegradable Copolyesters Obtained with Low-Toxic Zirconium Initiator to In Vitro Biocompatibility / A. Orchel, K. Jelonek, J. Kasperczyk et al. // BioMed Research International. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 176946, 12 p.
3. Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications / Edited by R.A. Auras, L.-T. Lim, S.E.M. Selke, H. Tsuji. — New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. — 528 p.

АНОТАЦІЯ / ANNOTATION / ABSTRACT

І.І. Гайдаржи, А.М. Устунюнова, Б.В. Кунищенко. Синтез біорозкладного співполімеру L-лактиду та гліколіду. Біорозкладні полімери застосовуються при виготовленні пакувальних матеріалів в медицині, фармації та інших галузях промисловості. Метою роботи є дослідження впливу параметрів процесу синтезу лактиду і гліколіду на вихід продукту, дослідження будови їх співполімеру. Результати роботи можуть бути використані для отримання співполімеру лактиду і гліколіду в лабораторних умовах. Використано гравіметричний метод аналізу, а також метод ЯМР ^1H -спектроскопії, описано процес синтезу лактиду і гліколіду, наведено умови, при яких досягається максимальний вихід лактиду при синтезі його з молочної кислоти, описаний процес співполімеризації лактиду і гліколіду. Для аналізу отриманого співполімеру запропоновано метод ЯМР ^1H -спектроскопії. Результатом роботи є спосіб отримання біорозкладного співполімеру — полілактид-гліколіду з високим виходом за рахунок зменшення осмолення реакційної суміші і вибору оптимальних параметрів проведення процесу.

Ключові слова: гліколід, L-лактид, полімеризація з розкриттям циклу, біорозкладні полімери.

І.И. Гайдаржи, А.М. Устунюнова, Б.В. Кунищенко. Синтез биоразлагаемого сополимера L-лактида и гликолида. Биоразлагаемые полимеры применяются при изготовлении упаковочных материалов, в медицине, фармации и других отраслях промышленности. Целью работы является исследование влияния параметров процесса синтеза лактида и гликолида на выход продукта, исследование строения их сополимера. Результаты работы могут быть использованы для получения сополимера лактида и гликолида в лабораторных условиях. Использован гравиметрический метод анализа, а также метод ЯМР ^1H -спектроскопии, описан процесс синтеза лактида и гликолида, приведены условия,

при которых достигается максимальный выход лактида при синтезе его из молочной кислоты, описан процесс сополимеризации лактида и гликолида. Для анализа полученного сополимера предложен метод ЯМР ^1H -спектроскопии. Результатом работы является способ получения биоразлагаемого сополимера — полилактид-гликолида с высоким выходом за счет уменьшения осмоления реакционной смеси и выбора оптимальных параметров проведения процесса.

Ключевые слова: гликолид, L-лактид, полимеризация с раскрытием цикла, биоразлагаемые полимеры.

I.I. Gaydarzhi, A.M. Ustuyanova, B.V. Kunshenko. Synthesis of biodegradable L-lactide/glycolide copolymer. Biodegradable polymers are used in the manufacture of packaging materials, medicine, pharmaceuticals and other industries. The aim of the work is to study the influence of process parameters of synthesis of lactide and glycolide upon the product yield, and to investigate the structure of their copolymer. The results can be used to produce a copolymer of lactide and glycolide in vitro. We used the gravimetric analysis, as well as ^1H NMR spectroscopy methods. In this paper the synthesis of lactide and glycolide is described, and the conditions are listed under which the maximum yield is achieved in synthesizing lactide from lactic acid; the process of copolymerization of lactide and glycolide is described as well. For the copolymer analysis the ^1H NMR spectroscopy method is proposed. The result of the work is the method for preparing a biodegradable copolymer, polylactide-glycolide with a high yield obtained by reducing the gumming of the reaction mixture and the choice of the optimal parameters of the process.

Keywords: glycolide, l-lactide, ring-opening polymerization, biodegradable polymers.

Рецензент д-р техн. наук, проф. Одес. нац. политехн. ун-та Эрайзер Л.Н.

Поступила в редакцию 3 мая 2014 г.

УДК 66.065.31+628.164/.165

І.М. Макаренко, канд. техн. наук, ст. нучн. співроб.,
І.М. Трус, магістр,
В.М. Грабітченко, магістр,
Нац. техн. ун-т України “КПІ”, м. Київ

ІОНООБМІННЕ ЗНЕСОЛЕННЯ ТА ПОМ’ЯКШЕННЯ ВОД ІЗ ПІДВИЩЕНИМИ РІВНЯМИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ ТА ЖОРСТКОСТІ

Вступ. В південних та південно-східних областях України відчувається дефіцит прісної води для питного забезпечення, промислового споживання. Солевміст води в річках на території Донбасу перевищує допустимий, тому вона є непридатною для використання в системах централізованого побутово-питного водопостачання. Але через дефіцит прісної води в комунальних мережах, а також на промислових підприємствах, на теплоелектростанціях, в котельнях широко використовують воду із підвищеним рівнем мінералізації ($>1000 \text{ мг/дм}^3$) та високою жорсткістю та лужністю ($>7 \text{ мг-екв/дм}^3$).

Така ситуація в промислових областях сходу і півдня, в ряді районів центральної України створилася завдяки потужним підприємствам добувної промисловості, скиду промислових стоків при значному дефіциті прісної води в існуючих джерелах водопостачання. Через скид промислових стічних вод значно зростає рівень мінералізації в р. Сіверський Донець та ін. водних

DOI: 10.15276/opus.1.43.2014.40

© І.М. Макаренко, І.М. Трус, В.М. Грабітченко, 2014