

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C08G 63/87 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780022163.8

[43] 公开日 2009年6月24日

[11] 公开号 CN 101466763A

[22] 申请日 2007.6.12

[21] 申请号 200780022163.8

[30] 优先权

[32] 2006.6.15 [33] JP [31] 165991/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/061784 2007.6.12

[87] 国际公布 WO2007/145195 日 2007.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.15

[71] 申请人 国立大学法人京都工艺纤维大学

地址 日本京都府

[72] 发明人 安孙子淳 岩桥寿子

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于合成聚乳酸的有机酸系催化剂

[57] 摘要

本发明公开了新颖的有机酸系催化剂，该催化剂能够通过使 L-乳酸等的羟基羧酸直接脱水缩聚而合成聚羟基羧酸。包含磺酸的胺盐或磺酸的磷盐的用于合成 L-乳酸等的聚羟基羧酸的有机酸系催化剂。

1. 用于合成聚-L-乳酸的有机酸系催化剂,该催化剂包含磺酸的胺盐或磺酸的磷盐。
2. 权利要求1中记载的有机酸系催化剂,其中所述磺酸为氟取代的烷磺酸。
3. 权利要求2中记载的有机酸系催化剂,其中所述氟取代的烷磺酸为三氟甲磺酸。
4. 权利要求1-3中任一项记载的有机酸系催化剂,其中所述胺为芳香胺或含氮杂环化合物。
5. 权利要求4中记载的有机酸系催化剂,其中所述芳香胺为2,3,4,5,6-五氟苯胺。
6. 权利要求4中记载的有机酸系催化剂,其中所述含氮杂环化合物为吡啶或N-甲基咪唑。
7. 权利要求1-6中任一项中记载的有机酸系催化剂,其中所述磷为三芳基磷。
8. 权利要求7中记载的有机酸系催化剂,其中所述三芳基磷为三苯基磷。
9. 聚-L-乳酸的制备方法,该方法包括在通过L-乳酸脱水缩聚制备聚-L-乳酸之时,使用权利要求1-8中任一项中记载的有机酸系催化剂。
10. 制备聚羟基羧酸的方法,该方法包括在通过羟基羧酸脱水缩聚制备聚羟基羧酸之时,使用权利要求1-8中任一项中记载的有机酸系催化剂。
11. 制备聚羟基羧酸共聚物的方法,该方法包括在通过两种以上羟基羧酸脱水缩聚制备羟基羧酸共聚物之时,使用权利要求1-8中任一项中记载的有机酸系催化剂。
12. 制备聚羟基羧酸共聚物的方法,该方法包括在通过羟基羧酸和内酯的开环脱水缩聚制备羟基羧酸共聚物之时,使用权利要求1-8中任一项中记载的有机酸系催化剂。

## 用于合成聚乳酸的有机酸系催化剂

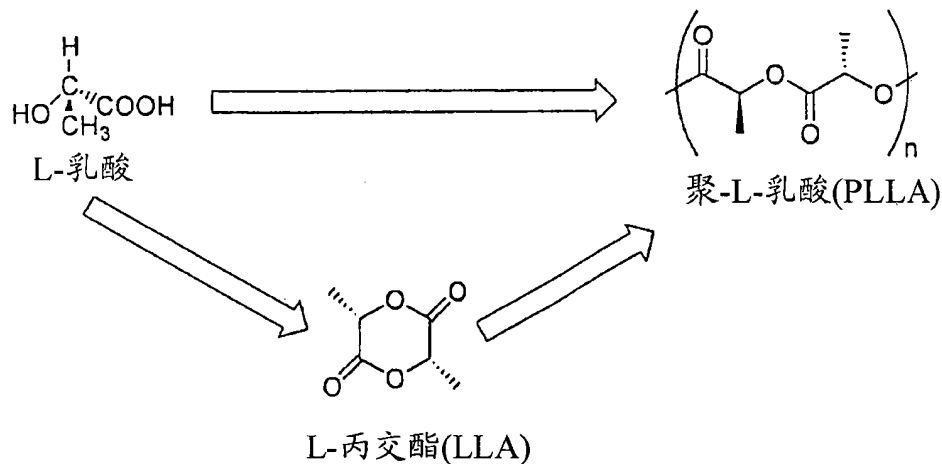
## 技术领域

本发明涉及能使羟基羧酸尤其L-乳酸直接脱水缩聚的有机酸系催化剂。

## 背景技术

聚-L-乳酸代表的聚羟基羧酸，其机械特性、物理性质和化学性质优良，并且具有在自然环境下被分解，最终被微生物分解成水和二氧化碳气体的生物分解机能，近年来在医疗用材料和多用途的树脂替代物等多个领域中引起关注，预期今后其有更大的需要。

如下所述，聚-L-乳酸通过 L-丙交酯(乳酸的环状二酯单体)的开环聚合(丙交酯方法)，或通过 L-乳酸寡聚物等的间接聚合方法("丙交酯方法"也包括在间接聚合方法中)而合成。



使用丙交酯方法时，通过分离丙交酯使原料纯化而得到高分子量的聚-L-乳酸，但是因为工业化制备丙交酯和纯化工程在操作方面和设备方面的成本非常高，这在制备廉价产品中产生了问题。

用于间接聚合方法中的催化剂种类谈不上丰富，有报导使用对甲苯磺酸、氯化锡，或氯化锡和对甲苯磺酸的复合催化剂进行反应(非专利文献 1-4)。

在使用了对甲苯磺酸或氯化锡的报导(非专利文献 1)中，在催化剂/L-乳酸比例为 2.5 wt%，将乳酸转化为寡聚物，然后通过使用分子筛进行共沸脱

水缩聚而合成分子量约 100,000 的聚合物。

在使用氯化锡和对甲苯磺酸复合催化剂的报导(非专利文献 2)中,先通过在减压和没有催化剂下加热乳酸而制备寡聚物,加入催化剂(催化剂/寡(L-乳酸)比例: 0.4 wt%)并熔融聚合得到分子量约 20,000 的聚合物,然后进行热处理,使结晶化的固相后聚合(post-polymerized)而合成分子量 100,000 的聚合物。

虽然有直接缩聚乳酸的催化剂的报导(专利文献 1-5),但是在催化剂对水的稳定性低、催化活性低、由于使用金属类催化剂需要完全移除催化剂等催化剂活性和方法简单化上存在问题,因此实践中使用间接聚合方法。

专利文献 1: 特開 2003-335850

专利文献 2: 特開 10-231358

专利文献 3: 特開 2001-213949

专利文献 4: 特開 2002-138142

专利文献 5: 特開 2004-43727

非专利文献 1: Ajioka M, Enomoto E, Suzuki K 和 Yamaguchi A, Bull. Chem. Soc. Jpn 1995, 68, 2125。

非专利文献 2: S.I. Moon, I. Taniguchi, M. Miyamoto, Y. Kimura 和 C.W. Lee., High Perform. 聚合物, 2001, 13, S189-S196。

## 发明内容

### 发明要解决的技术问题

在上述情况下,本发明目的是提供能够通过 L-乳酸的直接脱水缩聚而合成聚-L-乳酸的新颖的有机酸系催化剂。

### 解决问题的手段

即,本发明提供了磺酸的胺盐或膦盐作为能够合成聚-L-乳酸的新颖的有机酸系催化剂。

### 本发明的效果

使用本发明的有机酸系催化剂,能够从乳酸直接合成聚乳酸,催化活性高于以前直接聚合的催化剂。因此,能简化制备过程并提高生产效率。

而且，本发明的有机酸系催化剂可以被再利用。因此，能够降低成本、减少废弃物。

#### 附图简述

图 1 表示催化剂浓度与分子量之间的相互关系。

图 2 为聚-L-乳酸的  $^1\text{H-NMR}$  光谱。

图 3 为 GPC 色谱。

图 4 为聚-L-乳酸的  $^1\text{H-NMR}$  光谱。

图 5 为 L-乳酸寡聚物的  $^1\text{H-NMR}$  光谱。

#### 实施本发明的最佳方式

本发明的有机酸系催化剂为磺酸的胺盐或磺酸的膦盐。

本发明中的概念“磺酸”，包括烷磺酸和芳磺酸。优选使用烷磺酸。那些磺酸优选被氟原子取代，且优选取代数量尽可能大。尤其是，最优选使用氟取代的烷磺酸，如三氟甲磺酸。

本发明中的概念“胺”，包括脂肪族和/或芳香族伯胺、仲胺和叔胺，以及含有那些胺的多胺如二胺和三胺等，和含氮杂环化合物(单环、稠合环)。与磺酸形成盐的胺为烷基胺、芳香胺、或含氮杂环化合物，优选为芳香胺或含氮杂环化合物。所述烷基胺的实例包括三乙基胺、二乙基环己胺等；芳香胺的实例包括苯胺、二苯基胺等；且含氮杂环化合物的实例包括吡啶、N-甲基咪唑等。上述这些胺中，优选氟取代的胺，尤其是氟取代的芳香胺，且其取代数量优选尽可能大。氟取代的芳香胺为例如，2,3,4,5,6-五氟苯胺。

与磺酸形成盐的膦的实例包括三芳基膦、芳基二烷基膦、二芳基烷基膦和三烷基膦等单膦，和上述组合的二膦、三膦等。优选含芳香基团的膦，且这些膦的实例为三苯基膦。

磺酸的胺盐或磺酸的膦盐可以通过任何已知方法合成，但通常在冰冷却下，通过向溶于二氯甲烷等惰性溶剂中的胺或膦中滴加等量的磺酸，通过用醚等盐不溶的溶剂稀释使该盐沉淀，并通过过滤收集沉淀而制备。

为了使本发明的有机酸系催化剂具有尽可能高的酸解离常数(K)，可考虑组合磺酸和胺或膦。从乳酸生成聚乳酸基本上是酯化反应，通过在酸催化剂存在下的共沸脱水进行。由于本发明的有机酸系催化剂在作为那时的酸催

化剂产生质子离子( $H^+$ )), 当解离常数过低时其催化能力较低。

L-乳酸通常可以以含水形式使用。聚-L-乳酸通过在适合的溶剂中脱水缩合所述乳酸和本发明的催化剂而合成。本发明的催化剂对水是稳定的, 且能够从L-乳酸直接合成聚-L-乳酸, 而不需要形成二聚体或寡聚物的步骤。

相对于乳酸的催化剂的浓度(催化剂/乳酸)通常为 0.01 ~ 1 mol % 的范围。本发明的有机酸系催化剂, 特别是即使在约 0.1 mol % 的较低浓度下也具有充分的机能。

使用溶剂共沸去除在脱水缩合反应中产生的水。作为溶剂能使用苯、甲苯、二甲苯等。从操作性上考虑, 使用量为乳酸的约 1-3 倍(体积)。

虽然优选高的反应温度, 因为需要共沸脱水, 该温度为溶剂的共沸温度。因此, 从反应温度上考虑, 优选共沸温度按顺序变高的苯、甲苯、二甲苯。

所生成的聚合物的分子量根据反应温度能够确定上限, 且聚合时间只要是能得到在该温度所能够得到上限的分子量的时间。因此, 聚合时间是根据所需分子量、聚合温度、催化剂种类和催化剂浓度等, 能够适宜选择的条件。

本发明的催化剂能够生成分子量( $M_w$ )约 10000 至 100000 的聚-L-乳酸, 而不通过聚合产生 L-乳酸的外消旋化。

本发明的有机酸系催化剂已经通过以聚-L-乳酸为实例进行描述, 但也可以用于合成除聚-L-乳酸以外的聚羟基羧酸, 例如来自 D-乳酸、DL-乳酸、羟乙酸、扁桃酸、2-羟基异戊酸、2-羟基丁酸、苹果酸、酒石酸, 和氨基酸, 如 L-苯丙氨酸、甘氨酸和 L- $\alpha$ -丙氨酸等的聚羟基羧酸; 并且还可以用于制备它们的共聚物。聚羟基羧酸的一部分被 1,4-丁二醇等多元醇, 尤其是二元醇, 和/或琥珀酸等多元羧酸, 尤其是二元酸, 或内酯置换时, 也可以使用本发明的有机酸系催化剂。

尤其是当使用本发明的有机酸系催化剂合成 L-乳酸等羟基羧酸和上述氨基酸的共聚物时, 通过改变聚合温度、使用寡聚乳酸、本体聚合(bulk polymerization)等聚合方法条件能够制备分子量为几千至几万的共聚物。

本发明的有机酸系催化剂可以再利用。即, 聚合后, 能够通过下述步骤回收催化剂: 用甲醇稀释反应混合物, 使聚合物沉淀, 过滤和分离沉淀后从滤液中去除溶剂而回收催化剂。从滤液中去除溶剂后, 所回收的催化剂可以直接用于随后的反应或可根据需要进行重结晶而纯化。

## 实施例

### 测定装置

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz)光谱测定:

使用 BRUKERDRX 500 光谱仪(Bruker 制造)。

所用溶剂为含有 0.03 体积%克的四甲基硅烷(TMS)作为标准化合物的  $\text{CDCl}_3$ 。

聚合物的重均分子量 (Mw)和分子量分布(Mw/Mn)的测定

通过凝胶渗透色谱(GPC)进行测定。

在检测中使用 Shimadzu LC-6 AD 泵, RID-10A RI 检测器, Shimadzu CLASS-LC10 Chromatopac 数据处理器, 和 Shimadzu DGU-20A3 除气器。所用的柱子为 TSK-GEL G1000H, G2000H 和 G2500H, 使用四氢呋喃(THF), 洗脱流速为 1.0 ml/min, 炉温为 40°C。测定通过注射 5  $\mu\text{l}$  样品进行, 所述样品通过将 40.0 mg 聚合物溶于 1.0 ml 的 THF 而制备。通过使用聚苯乙烯标准样品, 计算重均分子量 (Mw)和分子量分布(Mw/Mn)。

### 所用的试剂

90 wt%的 L-乳酸水溶液,  $\text{SnCl}_2$  和对甲苯磺酸水合物, 均为和光纯药工业社制。

三氟甲磺酸: 东京化成社制

吡啶: 东京化成社制

N-甲基咪唑: 东京化成社制

三苯基膦: 和光纯药社制

### 合成 2,3,4,5,6-五氟苯基铵三氟甲磺酸盐(PFPAT)

将 5.0 g 的 2,3,4,5,6-五氟苯胺溶于 25 ml 的二氯甲烷中, 在冰冷却下逐滴向溶液中加入 2.4 ml 的  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , 混合并搅拌。通过抽滤收集析出的结晶, 用乙醚洗涤滤过物, 并在减压下干燥。得到淡紫的乳白色晶体。收率为 79.6%。熔点为 211.5°C。

### 合成吡啶鎓三氟甲磺酸盐

在 200-ml 圆底烧瓶中, 将 0.82 ml 吡啶溶于 25 ml 的二氯甲烷中, 然后在冰冷却下, 逐滴加入 0.9 ml 的三氟甲磺酸, 同时搅拌。抽滤析出的结晶,

并在减压下干燥。收率为 94.6%。

参考文献: R. Cordone, W. D. Harman 和 H. Taube, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2896-2900.

#### 合成 N-甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐

在 200-ml 圆底烧瓶中, 将 0.81 ml 的 N-甲基咪唑溶于 25 ml 的二氯甲烷中, 然后在冰冷却下, 逐滴加入 0.9 ml 三氟甲磺酸, 同时搅拌。抽滤析出的结晶, 且在减压下干燥。收率为 92.3%。

参考文献: Chaoyu Xie, M. A. Staszak, J. T. Quatroche, C. D. Sturgill, V. V. Khau, 和 M.J. Martinelli, Organic Process Research & Development. 2005, 9(6), 730-737.

#### 合成三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐(triphenylphosphonium triflate)TPPT

在 200-ml 圆底烧瓶中, 将 2.3 g 三苯基磷溶于 25 ml 的二氯甲烷中, 然后在冰冷却下, 逐滴加入 0.9 ml 三氟甲磺酸, 同时搅拌。通过从二氯甲烷/乙醚/己烷(2/2/1)溶剂中析出得到结晶, 抽滤该结晶且在减压下干燥。收率为 78.9%。

参考文献: van der Akker, 和 M. Jellinek, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1967, 86, 275-288.

#### (实施例 1)

将 4.0 ml 的 90% 的 L-乳酸水溶液, 8.0 ml 溶剂(甲苯), 下表 1 所示的 25 ml 的催化剂(催化剂/L-乳酸比: 1.00 mol%) 在烧瓶中混合。装配 Dean Stark 分水器并将水从体系中蒸馏出去, 同时将混合物在常压下共沸脱水 22.5 小时。

从所得聚合物溶液中蒸馏出甲苯(蒸发)。将残余物于 20 ml 二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )中溶解后, 将所得溶液倒入 150 ml 的冰冷却的甲醇( $\text{CH}_3\text{OH}$ )中, 使聚合物沉淀。抽滤该沉淀物并减压下干燥。将能渗透过滤纸的粒子直径的聚合物使用离心机分离甲醇和聚合物后, 溶于 10 ml 二氯甲烷, 从所得溶液中蒸馏(蒸发)出溶剂, 在减压下干燥得到聚合物。此外, 在下述的聚-L-乳酸合成中, 除了改变溶剂、反应时间、催化剂和催化剂/L-乳酸比以外, 也可用与上述同样方法制备聚-L-乳酸。



[表 1]

	Mw(GPC) (NMR)	Mw / Mn (GPC)	收率 (%)
无催化剂	360		
SnCl <sub>2</sub>	7900	1.40	63.3
对甲苯磺酸	23000	1.62	
2,3,4,5,6-五氟苯基铵 三氟甲磺酸盐(PFPAT)	19000	1.25	44.8
吡啶鎓三氟甲磺酸盐	13100	1.34	73.8
N-甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐	8700	1.19	32.9
三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐	8000	1.11	21.6

在没有催化剂下生成寡聚物。寡聚物的 <sup>1</sup>H NMR 光谱示于图 5。当使用通常使用的 SnCl<sub>2</sub> 酸催化剂或对甲苯磺酸时，在上述条件下合成的聚-L-乳酸重均分子量为 7900 和 23000。

即使同是锡类催化剂，当使用二正丁基锡二乙酸盐、二正丁基氧化锡、Sn(II)2-乙基己酸盐时或使用 Sn(III)三氟甲磺酸盐、吡啶鎓对甲苯磺酸盐时，没有生成聚合物(分子量：最大约 500)。

相反，使用三氟甲磺酸与五氟苯胺形成的盐 PFPAT 时，得到分子量 18600 的聚-L-乳酸。

使用吡啶鎓对甲苯磺酸盐的条件下仅形成寡聚物，可能是因为相对于三氟甲磺酸，对甲苯磺酸的酸性度低，当与弱碱形成盐时其酸性度降低。

#### (实施例 2)

随后，对显示良好的催化活性的 PFPAT、吡啶鎓三氟甲磺酸盐、N-甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐、三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸和 SnCl<sub>2</sub> 的催化活性进行比较。在甲苯中共沸脱水表 2 中指定的时间，计算反应时间与分子量的相关性。结果总结于表 2 中

[表 2]

	催化剂/LA (mol %)	时间 (小时)	Mw(GPC) (NMR)	Mw/Mn (GPC)	收率 (%)
SnCl <sub>2</sub>	1.00×10 <sup>-1</sup>	22.5	360		
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	9700	1.02	43.8
对甲苯磺酸	1.00	22.5	23000	1.62	65.1
	1.00	72	20000	1.53	77.2
	1.00×10 <sup>-1</sup>	22.5	4000	1.71	45.3
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	11000	1.74	75.1
PFPAT	1.00	22.5	19000	1.25	44.8
	1.00	72	18000	1.66	43.0
	1.00×10 <sup>-1</sup>	22.5	48000	1.73	97.7
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	52000	1.63	97.0
吡啶鎓三氟甲磺酸盐	1.00	22.5	13000	1.34	73.8
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	8200	1.81	55.4
N-甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐	1.00	22.5	8700	1.19	32.9
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	3400	1.44	28.0
三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐	1.00	22.5	8000	1.11	21.6
	1.00×10 <sup>-1</sup>	22.5	11000	1.26	88.5
	1.00×10 <sup>-1</sup>	72	18000	1.38	82.6

使用 SnCl<sub>2</sub> 时, 在催化剂/L-乳酸比为 1.00×10<sup>-1</sup> mol % 和反应时间为 22.5 小时的条件下, 生成寡聚物。反应时间 72 小时时得到分子量 9700 的聚合物。

使用对甲苯磺酸时, 反应时间的延长使得分子量在一定程度上增加, 但是如果催化剂的量降低到 1.00×10<sup>-1</sup> mol % 时, 则即使延长反应时间也不会增加到催化剂的量为 1.00 mol % 时的分子量。这可能是由于对甲苯磺酸的酯化导致催化剂的失活。

当使用 PFPAT 时, 与上述催化剂相比, 能够降低催化剂的量。在催化剂浓度为 1.0 mol % 时, 得到分子量约 18000 的聚乳酸, 当催化剂量降低至

$1.00 \times 10^{-1}$  mol %时, 在反应 22.5 小时时其分子量为 48000, 反应 72 小时时为 52000, 表明在相同条件下较低的催化剂浓度的一方生成高分子量聚合物。

(实施例 3)

对于 PFPAT, 如表 3 中所示改变催化剂浓度和溶剂(反应温度为各溶剂的沸点), 研究反应条件的最优化。反应时间为 22.5 小时。结果总结于表 3。表 3 中的结果绘于图 1 中。

[表 3]

溶剂	催化剂/LA (mol %)	Mw(GPC) (NMR)
苯	$1.00 \times 10^{-2}$	450
	$1.00 \times 10^{-1}$	12000
	1.00	17000
甲苯	$1.00 \times 10^{-2}$	10000
	$1.00 \times 10^{-1}$	48000
	1.00	19000
二甲苯	$1.00 \times 10^{-2}$	14000
	$1.00 \times 10^{-1}$	50000
	1.00	34000

当催化剂浓度为 1.00 mol %时, 在苯中的反应得到分子量 17000 的聚合物, 在甲苯中的反应得到分子量为 19000 的聚合物; 在二甲苯中的反应得到分子量为 34000 的聚合物。

当催化剂浓度为  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %时, 在甲苯以及二甲苯中的反应得到分子量 50000 左右的聚-L-乳酸。然而, 催化剂浓度降低至  $1.00 \times 10^{-2}$  mol %时生成的聚合物的分子量低于当催化剂浓度为  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %时的分子量。

认为催化剂浓度的适当范围为  $1.00 \times 10^{-2} \sim 1.0$  mol %。

无论是何种催化剂浓度, 如果反应温度升高, 生成的聚合物的分子量增加。

## (实施例 4)

对于 PFPAT、吡啶鎓三氟甲磺酸盐或三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐, 改变催化剂浓度、反应时间和溶剂进行反应。结果总结于下表 4 中。

[表 4]

反应时间和分子量

	催化剂/LA (mol %)	溶剂	时间 (小时)	Mw (GPC)	Mw/Mn (GPC)
吡啶鎓三氟甲磺酸盐	1	甲苯	5	6570	1.09
	1	甲苯	22.5	13100	1.34
三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐	0.1	二甲苯	72	83400	1.71
	1	甲苯	5	4780	1.17
	1	甲苯	22.5	7970	1.11
PFPAT	0.1	二甲苯	22.5	50100	1.49
	0.1	二甲苯	72	107000	1.63
	1	二甲苯	22.5	33700	1.44
	1	甲苯	3.5	10433	1.76
	1	甲苯	22.5	18600	1.25
	1	甲苯	72	17700	1.66
	1	苯	72	15800	1.50

在二甲苯中使用 PFPAT 时, 反应时间延长至 72 小时, 分子量增加至约 110000。聚-L-乳酸 (反应时间: 22.5 小时, 催化剂浓度 (PFPAT/L-乳酸比): 1.0 mol %, 溶剂: 二甲苯) 的 GPC 色谱示于图 3。聚-L-乳酸 (反应时间: 72 小时, 催化剂浓度 (PFPAT/L-乳酸比): 0.1 mol %, 溶剂: 二甲苯) 的  $^1\text{H NMR}$  光谱示于图 4。

当使用三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐时, 催化剂量为  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %, 在二甲苯中的反应 72 小时得到分子量 83000 的聚乳酸。结果表明所生成的聚合物的分子量根据反应温度有上限, 在该温度以上时分子量不依赖于反应时间。

## (实施例 5)

随后,对得到的聚-L-乳酸的立体化学进行评估。对于使用 PFPAT 在二甲苯中合成的聚-L-乳酸样品(反应时间: 22.5 小时, 催化剂/L-乳酸比: 0.1 mol %), 将二亚甲基(secondary methyl) 去耦合, 测定  $^1\text{H-NMR}$ 。

结果示于图 2。几乎单个的次甲基质子的光谱表明在反应中没有出现外消旋化。

#### (实施例 6)

##### 催化剂的再利用

将 4ml 的 L-乳酸, 8 ml 甲苯和 10.7 mg 三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐混合, 装配 Dean Stark 分水器且在常压下从体系中蒸馏出水, 并进行聚合 22.5 小时。蒸发甲苯后, 将残余物溶于 20 ml 二氯甲烷中, 且将所得溶液倒入 150 ml 的甲醇中以沉淀聚合物。抽滤该沉淀物并在减压下干燥后, 回收母液并蒸发。将母液的浓缩物与 4 ml 的 L-乳酸和 8 ml 甲苯混合, 进行同样的聚合操作得到重均分子量为 7400 的聚合物, 收率 64.6%。

##### 合成乳酸-氨基酸共聚物

将 L-乳酸和氨基酸(L-苯丙氨酸、甘氨酸或 L- $\alpha$ -丙氨酸)(相对于 L-乳酸为 10 mol %)以及下表 5 中所示的催化剂以催化剂浓度为 0.1 mol %, 与实施例 1 同样地在甲苯中进行共沸脱水操作 22.5 小时。聚合后, 通过将所产生的聚合物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 且通过加入过量的甲醇使其再沉淀而分离共聚物。抽滤所得沉淀, 然后减压下干燥。结果总结于表 5。

[表 5]

氨基酸	催化剂	Mw	Mw/Mn	收率 (%)	单体组成 (mol%)
					(通过 NMR)
					LA/共聚用单体
L-苯丙氨酸	2,3,4,5,6- 五氟苯基铵 三氟甲磺酸盐	1300	1.20	46.6	83/17
甘氨酸	三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐	2000	2.17	86.0	96/4
L- $\alpha$ -丙氨酸	三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐	2000	1.14	77.5	93/7

为了提高共聚物的分子量，评估下述聚合方法。

### (1) 本体聚合

将 L-乳酸和 L-苯丙氨酸 (10 mol %) 以及催化剂 (PFPAT) (催化剂/单体比:  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %) 的混合物在甲苯中通过共沸脱水操作 1 小时而进行寡聚。从溶液中蒸馏出溶剂，且减压(20 mm Hg)下于 170°C 加热残余物 3 小时。然后在减压(0.1 mm Hg)下于 170°C 再加热残余物 2 小时。以与乳酸-氨基酸共聚物的合成中所进行的同样的方法分离共聚物。得到下述共聚物: Mw 为 5000, Mw/Mn 比为 1.31, 收率 27.8%, 且单体组成(LA/Phe)为 96/4。

### (2) 反应温度(二甲苯溶剂)

将 L-乳酸和 L-苯丙氨酸 (10 mol %) 以及催化剂 (PFPAT) (催化剂/单体比:  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %) 的混合物在二甲苯中进行共沸脱水操作 24 小时。以与乳酸-氨基酸共聚物合成中所进行的同样的方法分离共聚物。得到下述共聚物: Mw 为 9000, 且 Mw/Mn 为 3.34, 收率 27.8%。

### (3) 寡聚-乳酸的利用

将 L-乳酸和催化剂 (PFPAT) (催化剂/单体比:  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %) 混合物在二甲苯中通过共沸脱水操作 24 小时而进行寡聚。然后，相对于 L-乳酸加入 10 mol % 的 L-苯丙氨酸，然后再加热混合物 22.5 小时。以与乳酸-氨基酸共聚物合成中所进行的同样的方式分离共聚物。得到下述共聚物: Mw 为 37200, Mw/Mn 为 1.75, 收率 77.5%, 且单体组成(LA/Phe)为 93/7。

将 1,4-丁二醇(BD) (100 mol %)、琥珀酸 (SA) (100 mol %) 和 L-苯丙氨酸 (10 mol %) 的混合物在甲苯中用三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐(催化剂/单体比:  $1.00 \times 10^{-1}$  mol %) 进行共沸脱水操作 22.5 小时。以与乳酸-氨基酸共聚物合成中所进行的同样的方法分离共聚物。得到下述共聚物: Mw 为 2600, Mw/Mn 为 1.89, 收率 28.7%, 且组成比 PBS/L-Phe 为 90/10。

### 合成乳酸-羟基羧酸共聚物

将 L-乳酸 (LA)、羟乙酸(GA)或 R-扁桃酸 (MA) 以如下表 6 中所示的摩尔比混合，在甲苯溶剂中，在三苯基磷鎓三氟甲磺酸盐(TPPT) (0.1 mol %) 存在下共沸脱水反应 22 小时。放冷后，蒸馏出甲苯，残余物溶于二氯甲烷

中，加入过量的甲醇使其沉淀，并过滤收集共聚物。

[表 6]

混合单体的组成 (LA/GA)	单体 组成 (LA/GA)	收率 (%)	Mw	Mw/Mn
100/10	100/10	61.3	36000	1.8
100/30	100/25	66.7	39000	1.5
100/70	100/77	60.8	41000	1.8
100/100	86/100	80.0	43000	2.0
70/100	63/100	69.4	46000	1.3
30/100	12/100	91.5	*	
10/100	10/100	89.4	*	
LA/MA=100/10	100/5.5	34.2	31000	1.4

\*因为该共聚物不溶于 THF，没有进行 GPC

#### (合成羧乙酸-羟基酸共聚物)

将羧乙酸 (57 mol %)和 DL-闪白氨酸(leucic acid)(43 mol %)的混合物在催化剂 (TPPT 0.1 mol %)存在下，在甲苯中于 120°C 反应 24 小时，得到共聚物。收率为 12%。得到共聚物的共聚比，羧乙酸: 闪白氨酸为 81:19 (摩尔比)。

#### (合成羧乙酸-内酯共聚物)

将羧乙酸(57 mol %)和内酯 (43 mol %)的混合物，在催化剂 (TPPT: 0.1 mol %)存在下，在二甲苯中，于 160°C 反应 24 小时得到共聚物。所用的内酯为  $\epsilon$ -己内酯、 $\delta$ -戊内酯或  $\gamma$ -丁内酯。

当使用  $\epsilon$ -己内酯时，收率为 74%，所得共聚物的共聚比，羧乙酸: 己内酯为 50: 50 (摩尔比)。

当使用  $\delta$ -戊内酯时，收率为 45%，且所得共聚物的共聚比，羧乙酸: 戊内酯为 56:44 (摩尔比)。

当使用  $\gamma$ -丁内酯时，收率为 61%，且所得共聚物的共聚比，羧乙酸: 戊

内酯为 87.5:12.5 (摩尔比)。

(制备琥珀酸-二醇-羟乙酸共聚物)

将琥珀酸、二醇和羟乙酸以摩尔比为 1.5:1.5:7 的混合物在催化剂 (TPPT 0.1 mol %)存在下, 在二甲苯中, 于 160°C 反应 24 小时, 得到共聚物。

当所用二醇为 1,4-丁二醇时, 收率为 47%, 所得共聚物的共聚比, 琥珀酸: 丁二醇: 羟乙酸为 1:1:5 (摩尔比)。

当所用二醇为乙二醇时, 收率为 64%, 且所得共聚物的共聚比, 琥珀酸: 乙二醇: 羟乙酸为 1:1:2 (摩尔比)。

(合成乳酸-苹果酸(单羟基二羧酸)共聚物)

将乳酸和苹果酸的 90:10 (mol %)的混合物在催化剂 (TPPT 0.1 mol %)存在下, 在甲苯中, 于 130°C 反应 24 小时, 得到共聚物。收率为 31%, 且所得共聚物的共聚比, 乳酸: 苹果酸为 90:10 (摩尔比)。



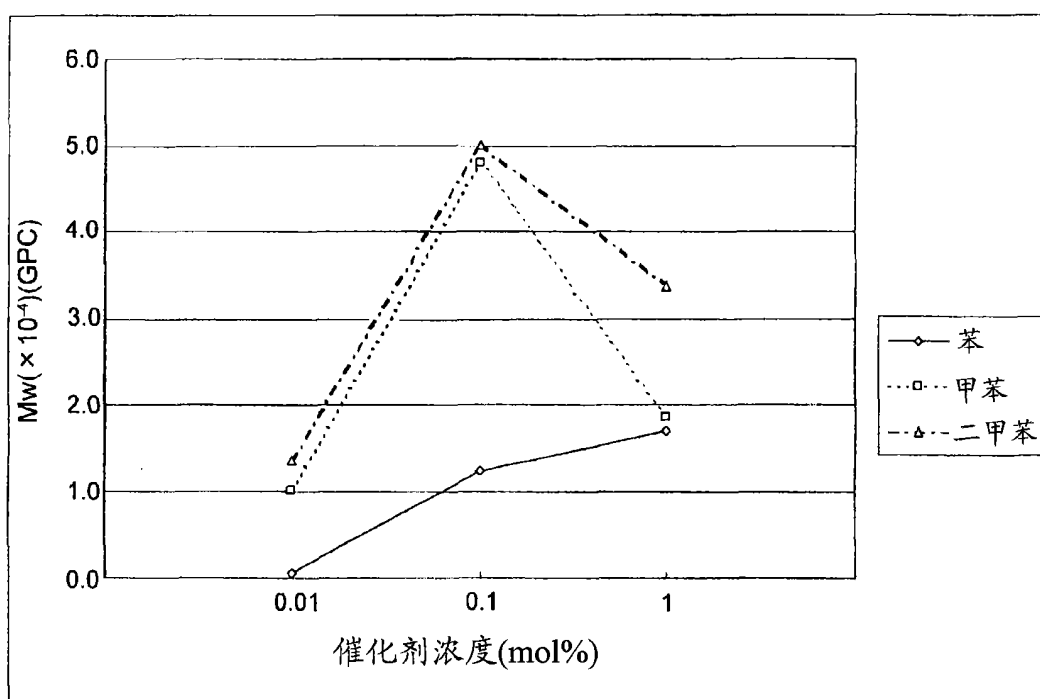


图 1

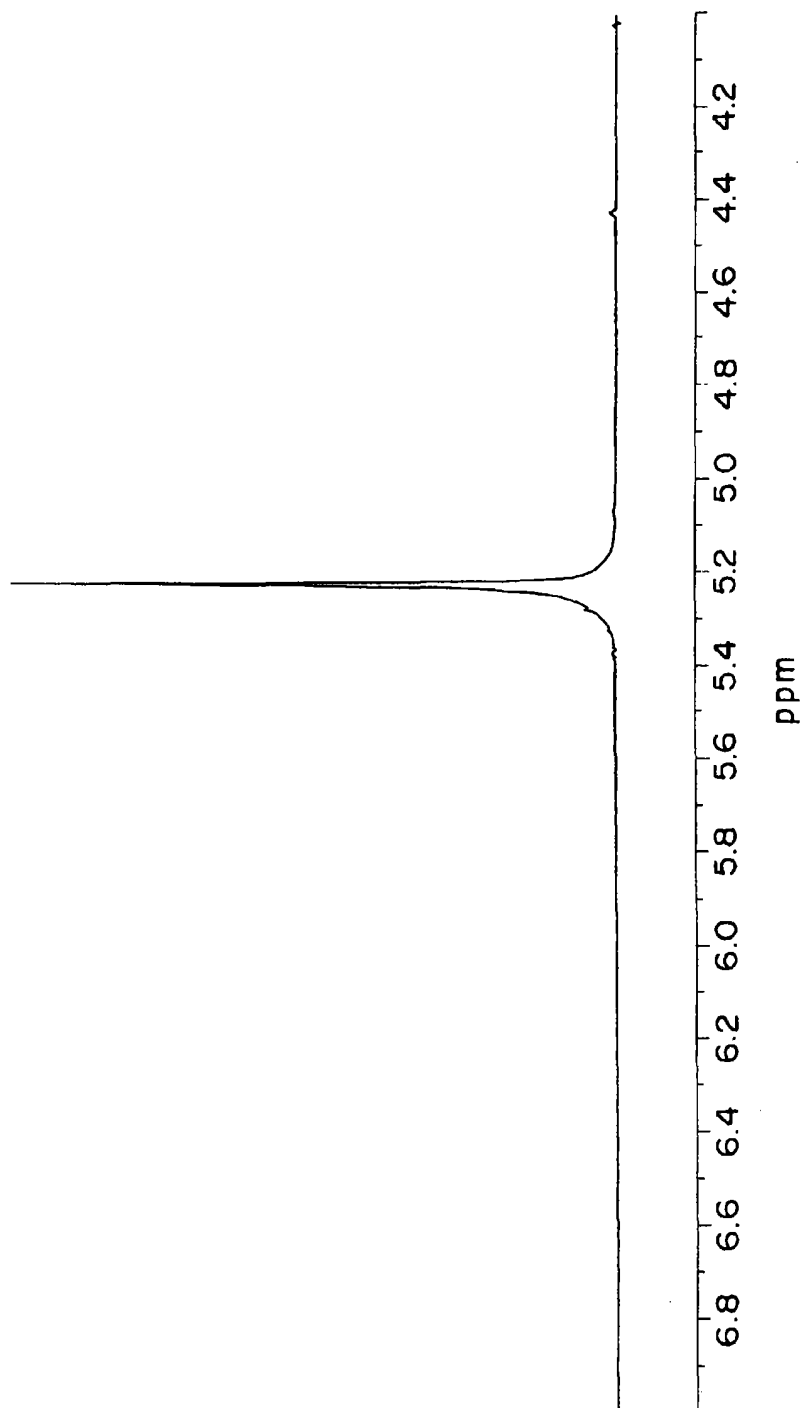


图 2

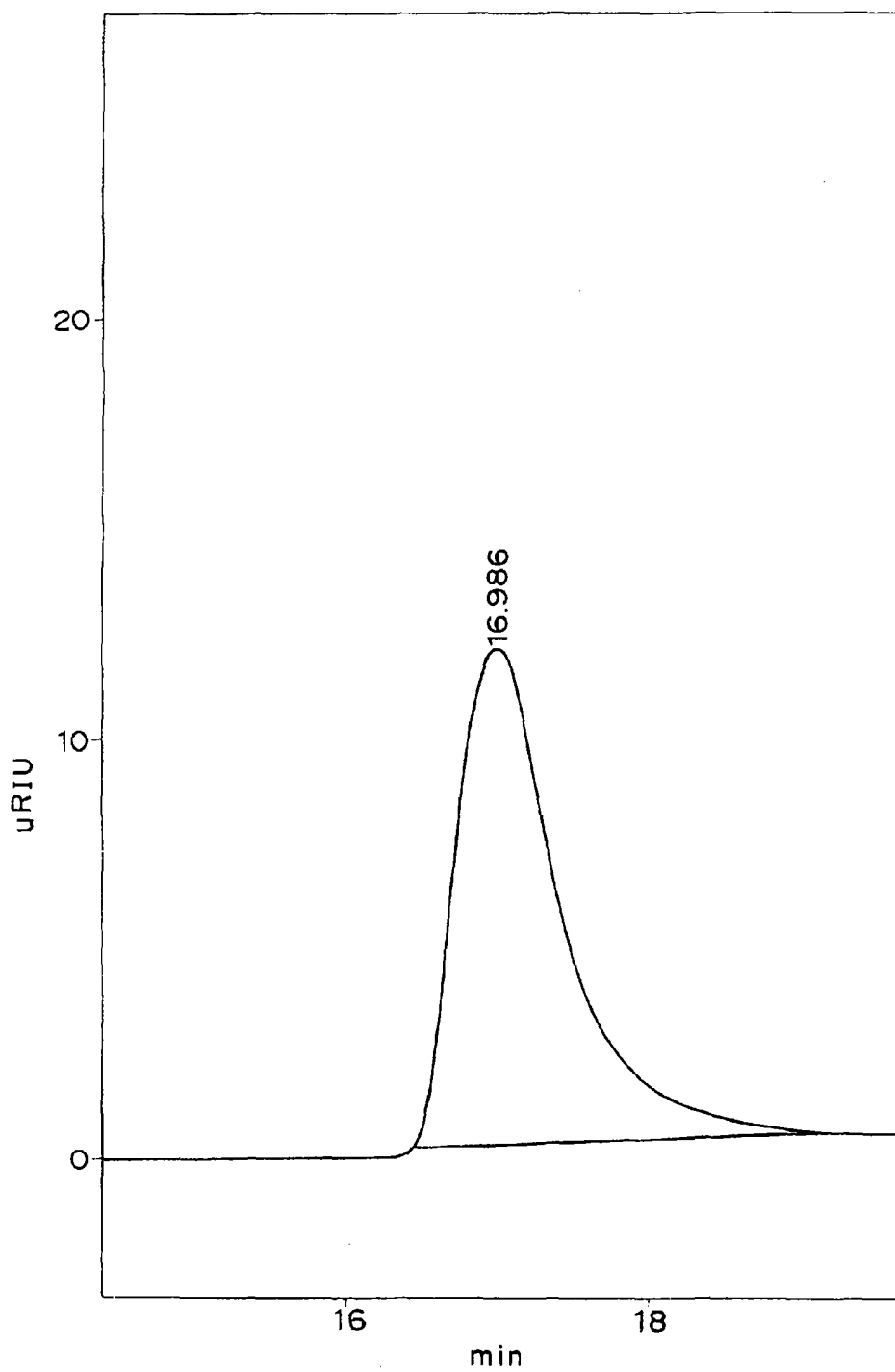


图 3

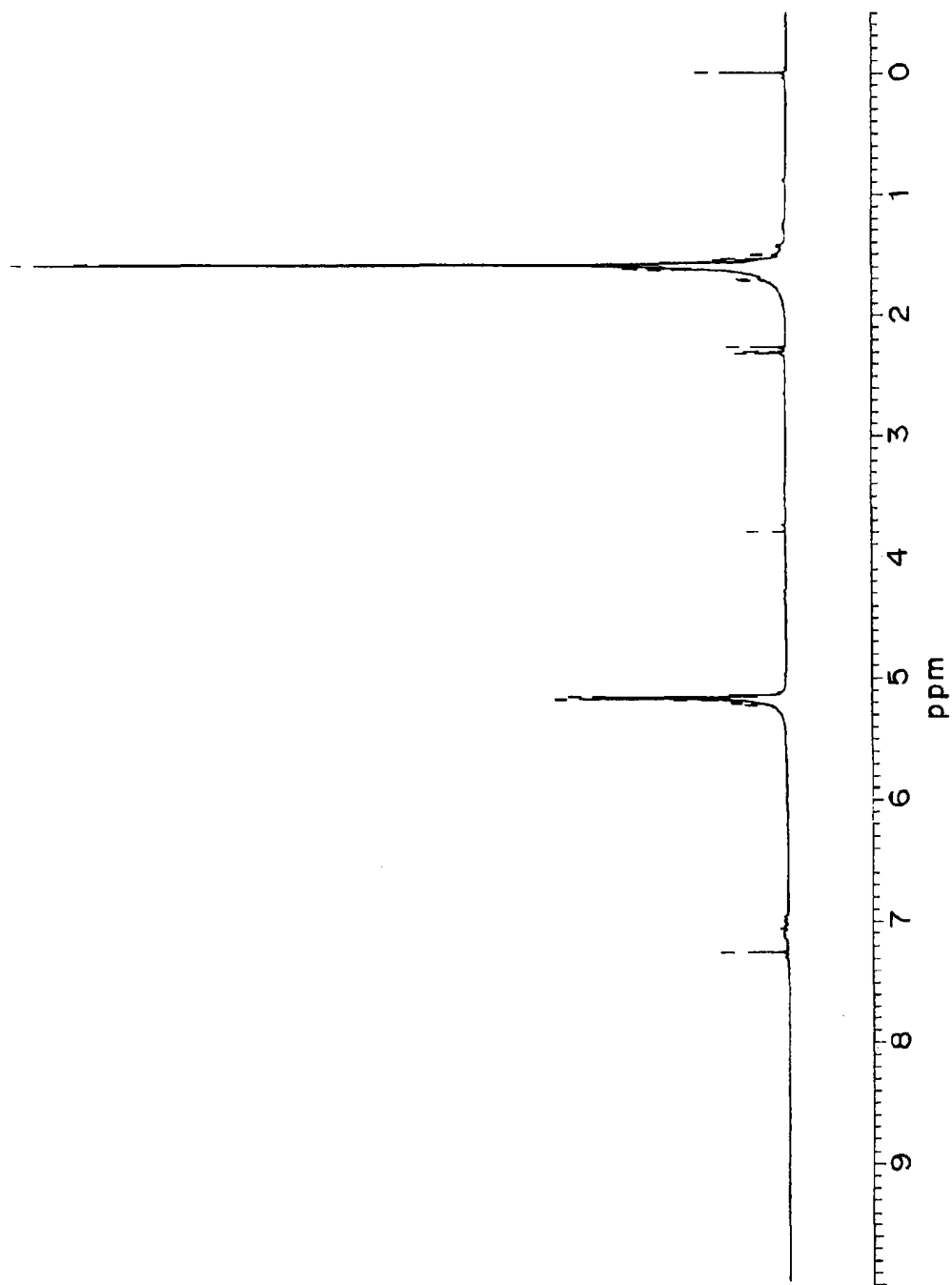


图 4

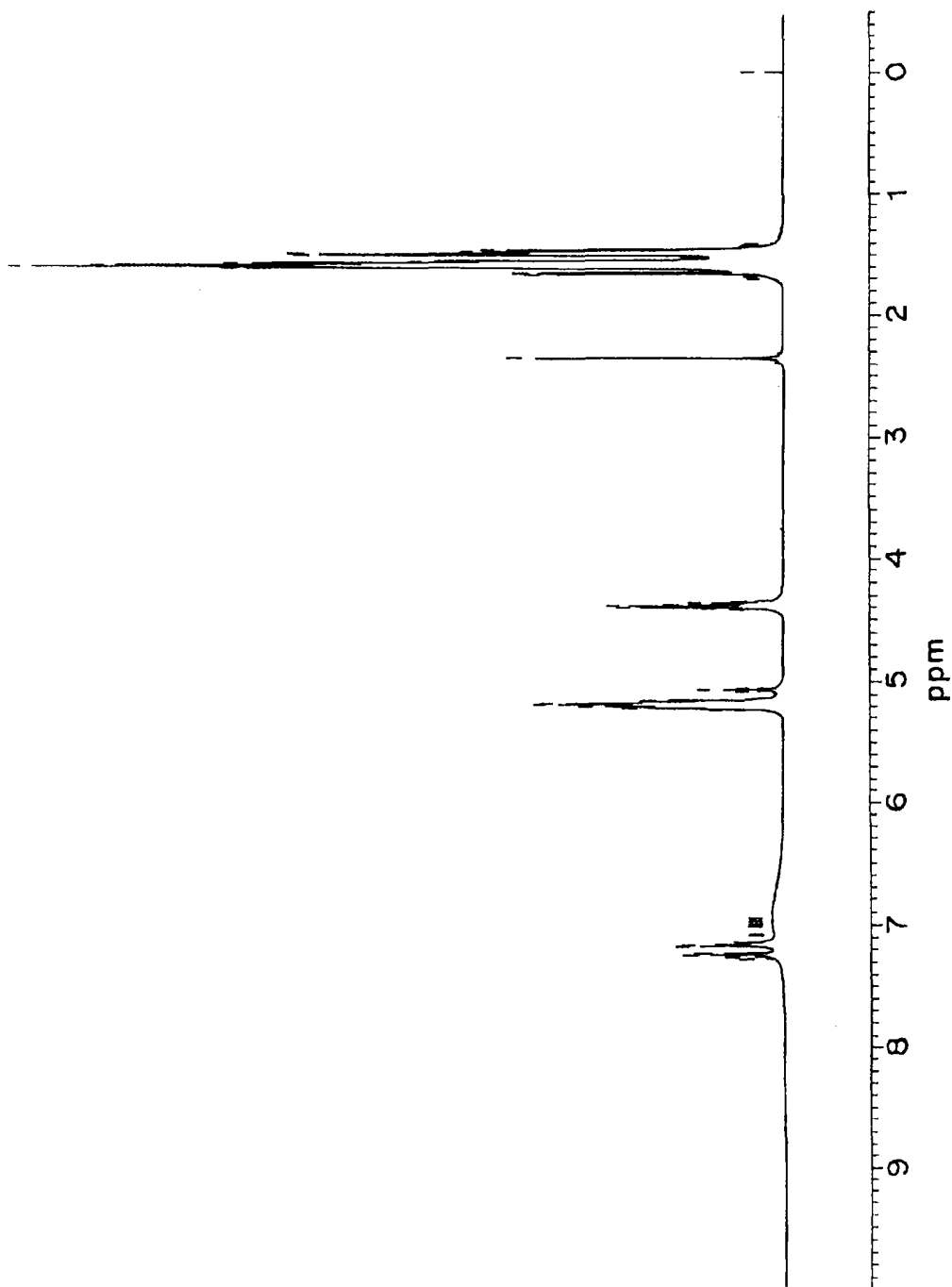


图 5