



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 103687955 B

(45) 授权公告日 2016.05.11

(21) 申请号 201280035003.8

(22) 申请日 2012.07.16

(30) 优先权数据

1112297.5 2011.07.15 GB

1112296.7 2011.07.15 GB

1210275.2 2012.06.11 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.01.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2012/051695 2012.07.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/011295 EN 2013.01.24

(73) 专利权人 普拉克西卡有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 爱德华·莱斯利·马歇尔

杰德·约瑟琳·阿夫里耶·奥赛

伊-图图

斯蒂芬·亚历山大·贾德尔·史密斯

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 金小芳

(51) Int. Cl.

C12P 7/56(2006.01)

C12P 41/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1112559 A, 1995.11.29,

US 2371281 A, 1945.03.13,

王浩. 丙交酯的合成新工艺研究.《万方学
术》.2004,

李霞等. 葡萄糖月桂酸酯的酶法合成与分
离测定.《食品工业科技》.2008, 第29卷(第2
期), 239-242.

Nan Young Jeon et al..Synthesis
of alkyl (R)-lactates and alkyl
(S,S)-0-lactyllactates by alcoholysis of
rac-lactide using Novozym 435.《TETRAHEDRON
LETTERS》.2006, 第47卷(第37期), 6517-6520.

审查员 李翠莹

权利要求书3页 说明书10页

(54) 发明名称

分离方法

(57) 摘要

本发明提供了一种处理 R,R- 丙交酯和
S,S- 丙交酯的混合物的方法。该方法涉及 :在酮
溶剂的存在下,使所述混合物与脂肪醇和酶接触,
以制备包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸
脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的
缩二乳酸脂肪醇酯的混合物。本发明还提供了
制备 S- 乳酸、S,S- 丙交酯、聚 S- 乳酸、R- 乳酸、
R,R- 丙交酯、聚 R- 乳酸和聚乳酸立体复合物的方
法。

1. 一种用于处理 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物的方法, 包括:

在酮溶剂的存在下使所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酯酶接触, 以制备包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述酮溶剂选自由丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮组成的组。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述乳酸脂肪醇酯是通过分馏与缩二乳酸脂肪醇酯分离的。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述乳酸脂肪醇酯的对映体过量率为至少 90%。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述缩二乳酸脂肪醇酯的对映体过量率为至少 90%。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述脂肪醇是 C₂至 C₈脂肪醇。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于所述脂肪醇是正丁醇。

8. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, C₂-C₈脂肪醇与外消旋丙交酯的摩尔比在 2:1 至 5:1 的范围内。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, C₂-C₈脂肪醇与外消旋丙交酯的摩尔比在 2:1 至 3:1 的范围内。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于所述酯酶是南极假丝酵母脂肪酶 B, 并且所述乳酸脂肪醇酯和所述缩二乳酸脂肪醇酯分别是 R- 乳酸脂肪醇酯和 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于所述酯酶通过化学方式或物理方式固定于多孔载体上。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于还包括以下步骤: 将所述乳酸脂肪醇酯和所述缩二乳酸脂肪醇酯中的一者或二者转化为相应的 R, R- 丙交酯对映异构体或 S, S- 丙交酯对映异构体和 / 或相应的 R- 乳酸对映异构体或 S- 乳酸对映异构体。

13. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于, 所述 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物是通过用碱对单糖或甘油进行处理制得的。

15. 一种用于制备 S- 乳酸的方法, 其特征在于包括以下步骤: 在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酯酶接触, 从而制得包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物; 通过分馏将所述乳酸脂肪醇酯与所述缩二乳酸脂肪醇酯分离; 以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯为 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯时, 将所述 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯水解以制备 S- 乳酸, 或者当所述乳酸脂肪醇酯为 S- 乳酸脂肪醇酯时, 将所述 S- 乳酸脂肪醇酯水解以制备 S- 乳酸。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的方法, 其特征在于, 通过所述方法制备的 S- 乳酸具有至少 90% 的对映体过量率。

18. 一种用于制备 R- 乳酸的方法, 其特征在于包括以下步骤: 在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酯酶接触, 从而生成包含应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物; 通过分馏将所述乳酸脂肪醇酯与所述缩二乳酸脂肪醇酯分离; 以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯为 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯时, 将所述 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯水解以制备 R- 乳酸, 或者当所述乳酸脂肪醇酯为 R- 乳酸脂肪醇酯时, 将所述 R- 乳酸脂肪醇酯水解以制备 R- 乳酸。

19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其特征在于, 所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的方法, 其特征在于, 通过所述方法制备的 R- 乳酸具有至少 90% 的对映体过量率。

21. 一种用于制备 R, R- 丙交酯的方法, 其特征在于包括以下步骤: 在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酯酶接触, 从而生成包含应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物; 通过分馏将所述乳酸脂肪醇酯与所述缩二乳酸脂肪醇酯分离; 以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯为 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯时, 将所述 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯转化为 R, R- 丙交酯, 或者当所述乳酸脂肪醇酯为 R- 乳酸脂肪醇酯时, 将所述 R- 乳酸脂肪醇酯转化为 R, R- 丙交酯。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其特征在于, 所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。

23. 根据权利要求 21 或 22 所述的方法, 其特征在于, 通过所述方法制备的 R, R- 丙交酯具有至少 90% 的对映体过量率。

24. 一种用于制备 S, S- 丙交酯的方法, 其特征在于包括以下步骤: 在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酯酶接触, 从而生成包含应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物; 通过分馏将所述乳酸脂肪醇酯与所述缩二乳酸脂肪醇酯分离; 以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯为 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯时, 将所述 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯转化为 S, S- 丙交酯, 或者当所述乳酸脂肪醇酯为 S- 乳酸脂肪醇酯时, 将所述 S- 乳酸脂肪醇酯转化为 S, S- 丙交酯。

25. 根据权利要求 24 所述的方法, 其特征在于, 所述 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。

26. 根据权利要求 24 或 25 所述的方法, 其特征在于, 通过所述方法制备的 S, S- 丙交酯具有至少 90% 的对映体过量率。

27. 一种制备聚 R- 乳酸的方法, 其特征在于将根据权利要求 21-23 中任一项所述的方法制备的 R, R- 丙交酯聚合, 以制备聚 R- 乳酸。

28. 一种制备聚 S- 乳酸的方法, 其特征在于将根据权利要求 24-26 中任一项所述的方法制备的 S, S- 丙交酯聚合, 以制备聚 S- 乳酸。

29. 一种形成聚乳酸立体复合物的方法, 其特征在于, 将由权利要求 28 所述的方法制备的所述聚 S- 乳酸和 / 或由权利要求 27 所述的方法制备的所述聚 R- 乳酸熔融共混, 从而形成聚乳酸立体复合物。

分离方法

技术领域

[0001] 本发明涉及乳酸、其环状二聚体（丙交酯）或乳酸酯的单一对映异构体的制备。具体而言，本发明涉及一种分离方法，其包括在酮溶剂的存在下利用酶将 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物立体选择性醇解，从而制备不同乳酸衍生物的单一对映异构体。

背景技术

[0002] 作为化学和制药工业中的结构单元，乳酸（2- 羟基丙酸）及其环状二聚体丙交酯（3, 6- 二甲基 -1, 4- 二氧六环 -2, 5- 二酮）变得越来越重要。例如，丙交酯在制备聚乳酸中的应用；聚乳酸具有可由多种可再生原料制备的特性以及可生物降解性，由此使之成为（例如）食品和饮料容器制造业中用以替换常规使用的石化聚合物（例如聚对苯二甲酸乙二醇酯）的引人注目的候选物。目前，丙交酯是由乳酸制得的，而乳酸则通常是由来源于农作物（例如玉米和其他天然物质）的单糖经过细菌发酵制得。乳酸是手性化合物，并且以两种对映体异构形式存在（分别为 L- 乳酸（也称为 S- 乳酸）和 D- 乳酸（R- 乳酸））。其衍生物如丙交酯也是手性化合物；特别地，丙交酯以两种对映异构体形式存在（S, S- 丙交酯和 R, R- 丙交酯），有时将第三种非对映体 R, S 形式称为内消旋丙交酯。上文提到的常规发酵技术主要生成 L- 乳酸，同时形成少量 D- 乳酸。虽然这些技术可以利用不同的、通常是经过基因工程处理的细菌来进行改造，并以相似的选择方式制备 D- 乳酸，但是，迄今为止所述经修饰的细菌和相关工艺昂贵且难以可靠地用于大型工业规模。这可以通过 D- 乳酸的相对较高的价格以及有限的可得性加以证实。

[0003] 聚乳酸通常是经过两步制得，其中首先将乳酸水解以制备丙交酯，随后在仔细控制的条件下将丙交酯聚合，以确保长聚合物链的形成优先于较短的低聚物。如上所述，由于大多数易得的乳酸来源是 L- 乳酸，因此到目前为止商业上使用的丙交酯是 S, S- 丙交酯，由此制备得到的聚合物为聚 L- 乳酸（PLLA）（也称为聚 -S- 乳酸）。然而，相对于常规的聚合物（对应于聚 D- 乳酸（PDLA）的聚合物，聚 D- 乳酸也称为聚 R- 乳酸），PLLA 的物理性质是有限的，因此，PLLA 的实用性是有限的。

[0004] 已经发现，可以通过使用 PLLA 和 PDLA 的混合物来克服这些不足，所述混合物通过（例如）熔融共混制备。据信，在这些被称作“立体复合物”的聚合物混合物中，因 PLLA 和 PDLA 具有不同的手性而使 PLLA 和 PDLA 链紧密堆积，由此提高了聚合物的结晶性，使得上述特性得到改善。这使得立体复合物 PLA 能够用于更宽范围的消费耐用品应用，使之成为常规商业化聚合物（例如聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯和聚苯乙烯）的可行替代品。然而，这种方法需要获得大量的 PDLA，因此最终需要大量的 D- 乳酸。

[0005] 除了使用发酵方法之外，已知的是，可以通过常规的化学转化方法来制备乳酸。例如，现有技术教导了可以利用含水强碱处理来源于广泛的生物物质的单糖，从而制备乳酸。然而，这样的方法并不具有立体选择性，并且会生成以大致相等的量存在的两种对映异构体的外消旋混合物。因此，它们作为制备聚乳酸立体复合物的前体的途径而言是引人注目的。然而，使用外消旋乳酸来制备聚乳酸的问题在于：所得聚合物是无晶态的，因而也具有

较差的加工性能。因此,需要将存在于外消旋乳酸中的对映异构体、或存在于相应的外消旋丙交酯中的对映异构体分离,使得外消旋乳酸或外消旋丙交酯中的对映异构体能够单独聚合,并且仅在最终的配制阶段将两种手性聚合物混合。

[0006] 将外消旋混合物分离成构成该混合物的对映异构体是笼统地公知目标,所采用的策略包括分步结晶和层析法。然而,这两种方法中的任何一者都难以实现大规模下的运行,特别是在生产量高且需要谨慎控制运行成本的商业规模的聚合物生产中,这两种方法更是难以运行。因此,需要一种简单的、在大规模条件下能够容易且可再现地操作的化工方案。

[0007] Jeon 等人在 Tetrahedron Letters 47(2006)6517-6520 中公开了这样的实验观察:在溶剂和负载的脂肪酶 Novozym 435 的存在下,可以利用多种醇使外消旋丙交酯醇解,从而制备得到包含由相应的 R- 烷基乳酸酯和 S, S- 烷基缩二乳酸酯形成的混合物的产物。Jeon 所公开的优选溶剂是己烷 /THF 的混合物。然而,本发明人发现在这样的反应中使用己烷 /THF 会导致形成非均质浆料,这样的浆料在工业级别上的使用是困难的。

发明内容

[0008] 本发明人现在已经发现了一种灵活高效的方法,其能够以工业规模制备乳酸脂肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯,并具有良好的产量。因此,根据本发明,提供了一种用于处理由 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯形成的混合物的方法,其包括:在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和酶接触,以制备包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一种丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物。

[0009] 本发明提供了一种用于提供乳酸衍生物的可再现且可扩大规模的方法。出乎意料的是,已经发现在外消旋丙交酯的酶分解中使用酮溶剂 / 助溶剂能够使起始原料以高转化率转化成具有高对映体过量的产物,同时显示出顺应工业规模合成的溶解特性,特别是涉及使含有 R, R- 丙交酯、S, S- 丙交酯和醇的溶液通过固定化酶的填充床的连续 / 半连续操作。

[0010] 优选的是,乳酸脂肪醇酯的对映体过量百分比为至少 90%,更优选为至少 95%,还更优选为至少 98%,甚至更优选为至少 99%。优选的是,缩二乳酸脂肪醇酯的对映体过量百分比为至少 90%,更优选为至少 95%,还更优选为至少 98%,甚至更优选为至少 99%。

具体实施方式

[0011] 本发明的方法包括在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇和能够催化所需转化的酶接触。R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物可以是外消旋混合物或成比例消旋 (scalemic) 混合物。在一个实施方案中,R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是外消旋混合物。在另一个实施方案中,R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是成比例消旋 (即,非外消旋) 混合物。

[0012] 在该阶段使用的丙交酯原则上可以来自于任何来源,但特别合适的一个来源是外消旋乳酸,该乳酸通过在含水溶液中在高温下用碱对单糖 (包括葡萄糖、果糖、木糖、以及它们的混合物) 或大量其他碳水化合物 (包括:甲醛、甘油醛 (glyceraldehyde)、二羟基丙酮和甘油) 进行处理而获得。特别优选的是使用如 GB2484674 (其中所讨论的现有技术) 和 US 7829740 中所描述的第 IA 族元素的碱、第 IIA 族元素的碱或季铵碱。通常,可以通过

本领域已知的脱水方法将这些方法所制备的外消旋乳酸转化成外消旋丙交酯。优选的是，该丙交酯不含或基本上不含相应的 R, S 非对映异构体（内消旋丙交酯）。如果需要的话，可通过（例如）本领域公知的常规方法来将 R, S- 丙交酯从 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯中分离出来。

[0013] 适当的是，脂肪醇为 C_1 至 C_8 醇，优选为 C_2 至 C_8 醇，更优选为 C_3 至 C_8 醇，最优选为 C_3 至 C_4 醇。脂肪醇优选为烷基醇，更优选为 C_2 至 C_8 烷基醇，还更优选为 C_3 至 C_8 烷基醇，甚至更优选为 C_3 - C_4 烷基醇。所述醇可以是（例如）乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、或 2- 乙基己醇。优选的醇的例子包括乙醇、正丙醇、异丙醇和正丁醇。更优选的醇是异丙醇、正丙醇或正丁醇。还更优选的醇是正丙醇或正丁醇。在一个特别优选的实施方案中，所述烷基醇是正丁醇。在另一个实施方案中，所述脂肪醇是异丙醇。在另一个实施方案中，所述脂肪醇是正丙醇。

[0014] 优选的酮溶剂包括甲基乙基酮、甲基异丁基酮，特别是丙酮。

[0015] 脂肪醇 / 酮溶剂混合物可以包含一些水。通常所用的脂肪醇 / 酮溶剂混合物包含小于 1 重量 % 的水、优选小于 0.5 重量 % 的水，以确保酶以最佳状态工作。在一些优选的实施方案中，可以在该方法中使用分子筛。

[0016] 可以通过将过量的脂肪醇与酮溶剂 / 助溶剂一同使用来实施该方法。应当理解的是，该方法还可以使用化学剂量或甚至亚化学剂量的脂肪醇，而酮溶剂可以是主要的或仅有的溶剂。通常所用的脂肪醇的量为：使得脂肪醇与丙交酯的摩尔比在 1:1 至 10:1 的范围内，优选在 2:1 至 5:1 的范围内，更优选在 2:1 至 3:1 的范围内。

[0017] 酶适当地包含酯酶，其能够立体选择性地催化缩二乳酸脂肪醇酯与脂肪醇的反应，从而产生乳酸脂肪醇酯。更优选的是，所述酯酶是脂肪酶。优选的是，所述酶（如酯酶，脂肪酶）是以化学或物理的方式固定多孔载体上的酶，所述载体例如是聚合物树脂小球，或者二氧化硅、氧化铝或硅酸铝小球。特别优选的一个例子是脂肪酶 B，尤其是南极假丝酵母脂肪酶 B (Candida antarctica Lipase B)，已知对仲醇酯的水解具有对映异构体选择性的丝氨酸水解酶 (serine hydrolase)。在本发明的这一方面，最优选的是，如 Jeon 等人在公开中所使用的市售可得材料 Novozym 435 中的那样，脂肪酶 B 通过化学或物理的方式结合至由聚合物树脂（例如，官能化的苯乙烯 / 二乙烯基苯共聚物或聚丙烯酸酯树脂）制成的微米球或纳米球。如 Jeon 所证实的，当使用该特定的负载酶时，优先制备的乳酸脂肪醇酯对映异构体来源于 R- 乳酸，而其余的缩二乳酸脂肪醇酯对映异构体来源于 S- 乳酸。其他优选的酶包括 IMMCALB-T2-150（得自南极假丝酵母菌的固定化脂肪酶 B，其共价结合至干燥的丙烯酸小球，由 Chiralvision 生产）；IMMCALBY-T2-150（得自南极假丝酵母菌的普通脂肪酶 B，其共价结合至干燥的丙烯酸小球，由 Chiralvision 制造）、IMMCALB-T1-350（得自南极假丝酵母菌的脂肪酶 B，其吸附至干燥的聚丙烯小球，由 Chiralvision 制造）；以及得自南极假丝酵母菌的脂肪酶 B 的交联聚集体（由 CLEA 制造）。酶还可以是得自 *Aspergillus oryzae* 的重组南极假丝酵母脂肪酶 B（未固定化的，由 Sigma Aldrich 提供）。

[0018] 所述方法适当地在 15°C -140°C 的温度范围下进行，从而一方面确保具有高反应速率，另一方面确保酶在长时间内不会变质。优选的是，所用的温度在 25°C -80°C 的范围内，更优选在 30°C -70°C 范围内。

[0019] 通常，当使用诸如南极假丝酵母脂肪酶 B（如，Novozym 435）这样的酶时，乳酸脂

肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯分别为 R- 乳酸脂肪醇酯和 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯。通过改变反应条件,可以改变酶的选择性。因此,在另一个较不优选的实施方案中,所述酶是南极假丝酵母脂肪酶 B,所述乳酸脂肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯分别为 S- 乳酸脂肪醇酯和 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯。该方法可以按多种方式以工业规模实施。例如,如果使用负载酶,则可以在单独搅拌罐或高度返混罐中分批进行该反应;然后在步骤 (b) 中分离出所述负载酶,例如通过过滤或利用旋液分离器进行分离;然后将纯化后的液体送入步骤 (c) 蒸馏塔的罐中。在这种情况下,反应物和酶在搅拌罐中的停留时间通常在至多 24 小时的范围内,优选至多 10 小时,更优选在 1 至 8 小时范围内,所用的负载酶的量 of 所用外消旋丙交酯的至多 10 重量%,优选为所用外消旋丙交酯的至多 5 重量%。

[0020] 使用酮溶剂 / 助溶剂有利于连续或半连续的流水作业。因此,在优选的实施方案中,该方法可以以连续工艺或半连续工艺运行。例如,可以使含有 (例如) R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯、烷基醇 (如正丁醇) 以及酮溶剂 (如丙酮) 的混合物通过酶填充床 (例如,存在于柱中),从而使所述混合物与酶 (例如,固定化酶,如 Novozym 435) 接触。在这样的流水工艺中,选择停留时间以确保具有高转化率。在特别优选的实施方案中,填充床是垂直的,并且所述混合物被供至柱的顶部。在一个优选的实施方案中,所述方法是在塔式反应器中连续进行,这是通过 (例如) 使液体反应物向下流过固定床或流化床实现的,所述固定床或流化床中含有负载酶。随后将包含乳酸脂肪醇酯、缩二乳酸脂肪醇酯、以及可任选的未反应的丙交酯、未反应的醇和酮溶剂的产物混合物从塔底回收。在这种设置中,反应物与床的接触时间通常在至多 24 小时的范围内。优选的是,停留时间 (反应物与床的接触时间) 在 10 分钟至 4 小时的范围内,更优选为 10 分钟至 2 小时。

[0021] 当在间歇式反应器中实施该方法时,可以在蒸馏之前通过 (例如) 过滤酶、或者通过倾析或虹吸出液体混合物的方式,将含有乳酸脂肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯的混合物与酶分离。优选的是,在间歇式工艺的情况下,酶被重复利用至少一次,更优选至少两次,还更优选至少 5 次,甚至更优选 10 次,最优选至少 20 次。

[0022] 在使 R, R- 丙交酯、S, S- 丙交酯和醇通过酶填充床的连续工艺 (即,连续或半连续流水工艺) 中,持续地将产物和酶彼此分离,并且持续地将酶再循环。因此,在一个优选的实施方案中,本发明工艺是连续或半连续工艺,其包括:通过使包含 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯、脂肪醇和酮助溶剂的溶液流经固定化酶的填充床,从而在酮溶剂 (例如丙酮) 存在下,使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇 (例如正丁醇) 和酶 (例如 Novozym 435) 接触,从而产生包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物。

[0023] 优选的是,通过分馏回收所述乳酸脂肪醇酯和 / 或所述缩二乳酸脂肪醇酯,优选通过减压蒸馏进行回收。例如,可以在 100Pa (1 毫巴) 至 10,000Pa (100 毫巴)、优选 1,000Pa (10 毫巴) 至 5,000Pa (50 毫巴)、更优选 2,000Pa (20 毫巴) 至 4,000Pa (40 毫巴) 的压力下以及在 40℃ 至 170℃、优选 50℃ 至 120℃、更优选 75℃ 至 110℃ 的温度下进行分馏,从而将乳酸脂肪醇酯 (例如,乳酸正丁酯、乳酸异丙酯、乳酸正丙酯) 与缩二乳酸脂肪醇酯 (例如,缩二乳酸正丁酯、缩二乳酸异丙酯、缩二乳酸正丙酯) 分离。

[0024] 在这种情况下,至少较低沸点的乳酸脂肪醇酯由塔顶处被除去以供进一步使用或处理,由此间接地将这两种乳酸对映体分离。在优选的实施方案中,通过蒸馏在塔顶处将乳

酸脂肪醇酯除去,蒸馏残余物包含缩二乳酸脂肪醇酯,其可以通过侧线馏分而除去。在另一个实施方案中,乳酸脂肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯二者均通过蒸馏而在塔顶处被除去(例如,它们被收集成独立的塔顶产物流,例如在不同的温度和/或压力下收集)。

[0025] 所用的蒸馏塔(也称为分馏塔)必须具有必要的理论塔板数以实现其功能(即,能够将乳酸脂肪醇酯与缩二乳酸脂肪醇酯分离)。在反应分批进行的情况下,该反应很可能进行完全,蒸馏塔的锅炉中的残余物通常包含缩二乳酸脂肪醇酯馏分,其在随后通过侧线馏分而除去以进行其自身的进一步处理和使用。如果本发明的方法是连续运行的,那么蒸馏塔也可以连续循环运行,以确保 R, R- 丙交酯或 S, S- 丙交酯在稳定态下被定量转化并且为光学纯的形式。在该连续运行的情况中,蒸馏可以通过单一的塔或者串联的一系列塔实施。通常,在步骤(c)中使用的蒸馏塔在小于 5,000Pa 的压力下运行。

[0026] 酮(例如,丙酮)的沸点使得易于通过蒸馏从而将其与乳酸脂肪醇酯和缩二乳酸脂肪醇酯分离,由此能够将溶剂循环利用。

[0027] 在本发明的实施方案中,乳酸脂肪醇酯的单一对映异构体可以被转化成相应的乳酸对映异构体或转化成相应的丙交酯对映异构体。在这两种情况中,脂肪醇被释放出来并能够被分离和再循环。例如,当所用的负载酶是 Novozym 435、所述醇为正丁醇、所述溶剂/助溶剂为丙酮的情况下,所生成的 R- 乳酸正丁酯可被转化为 R- 乳酸或 R, R- 丙交酯。如果生成 R, R- 丙交酯,那么其可以聚合生成光学纯的 PDLA。同样的,缩二乳酸脂肪醇酯的单一对映异构体能够被转化回至相应的乳酸或丙交酯对映异构体,因此(例如)在缩二乳酸脂肪醇酯为 S, S- 缩二乳酸正丁酯的情况下,其可被水解为 S- 乳酸或被转化成 S, S- 丙交酯,该产物在随后可进行聚合以生成光学纯的 PLLA。

[0028] 由此,根据本发明第一方面的进一步的实施方案,提供了一种制备 S- 乳酸的方法,其特征在于包括以下步骤:在酮溶剂的存在下,使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇(例如, C₁-C₈烷基醇)和酶接触,从而生成包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物;通过分馏,将所述包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物与所述酶分离;以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯是 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯时,将所述 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯水解以制得 S- 乳酸,或者当所述乳酸脂肪醇酯是 S- 乳酸脂肪醇酯时,将所述 S- 乳酸脂肪醇酯水解以制得 S- 乳酸。优选的是,在该方法中使用的 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。通过该方法制得的 S- 乳酸的对映体过量率优选为至少 90%,更优选至少 95%,还更优选至少 98%,最优选至少 99%。

[0029] 或者,根据本发明的第二方面的进一步的实施方案中,提供了一种制备 R, R- 丙交酯的方法,其特征在于包括以下步骤:在酮溶剂的存在下使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇(例如 C₁-C₈烷基醇)和酶接触,从而制得包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物;通过分馏将所述对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯与对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯分离;以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯是 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯时,将所述 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯转化为 R, R- 丙交酯,或者当乳酸脂肪醇酯是 R- 乳酸脂肪醇酯时,将所述 R- 乳酸脂肪醇酯转化为 R, R- 丙交酯。优选的是,在该方法中使用的 R, R- 丙

交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。通过该方法生成的 R, R- 丙交酯的对映体过量率优选为至少 90%，更优选至少 95%，还更优选至少 98%，最优选至少 99%。

[0030] 可供选择的是，在本发明的第三方面的进一步的实施方案中，提供了一种制备 R- 乳酸的方法，其特征在于包括以下步骤：在酮溶剂的存在下，使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇（例如 C₁-C₈烷基醇）和酶接触，从而制得包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物；通过分馏将所述对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯与对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯分离；以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯是 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯时，将所述 R, R- 缩二乳酸脂肪醇酯水解以生成 R- 乳酸，或者当所述乳酸脂肪醇酯是 R- 乳酸脂肪醇酯时，将所述 R- 乳酸脂肪醇酯水解以生成 R- 乳酸。优选的是，在该方法中使用的 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸形成的混合物制得。通过该方法生成的 R- 乳酸的对映体过量率优选为至少 90%，更优选至少 95%，还更优选至少 98%，最优选至少 99%。

[0031] 可供选择的是，在第四方面的进一步的实施方案中，提供了一种用于制备 S, S- 丙交酯的方法，其特征在于包括以下步骤：在酮溶剂的存在下，使 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物与脂肪醇（例如 C₁-C₈烷基醇）和酶接触，从而生成包含对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯以及对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯的混合物；通过分馏将所述对应于一种丙交酯对映异构体的乳酸脂肪醇酯与所述对应于另一丙交酯对映异构体的缩二乳酸脂肪醇酯分离；以及当所述缩二乳酸脂肪醇酯是 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯时，将所述 S, S- 缩二乳酸脂肪醇酯转化为 S, S- 丙交酯，或者当所述乳酸脂肪醇酯是 S- 乳酸脂肪醇酯时，将所述 S- 乳酸脂肪醇酯转化为 S, S- 丙交酯。优选的是，在该方法中使用的 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物是由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物制得的。通过该方法生成的 S, S- 丙交酯的对映体过量率优选为至少 90%，更优选至少 95%，还更优选至少 98%，最优选至少 99%。

[0032] 由 R- 乳酸和 S- 乳酸的混合物转化为 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯的混合物的过程可能形成 R, S- 丙交酯以及 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯。如果需要的话，可以通过本领域已知的常规方法将 R, S- 丙交酯从 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯中分离出来。

[0033] 优选的是，将分别在上述第二方面或第四方面的进一步的实施方案中制得的 R, R- 丙交酯和 S, S- 丙交酯单独聚合，从而制得基本上为光学纯的 PDLA 或 PLLA。可以将 PDLA 和 PLLA 按各种比例组合（例如，利用熔融共混），从而制备得到一系列的聚乳酸配制物立体复合物，相对于 PLLA 或 PDLA 自身而言，这些配制物具有相关联范围（associated range）的改进的光学性质和形状稳定性（form stability）。虽然这两种聚合物的相对比例可以在较宽的范围内变化，但是优选的是，基于 PLLA 和 PDLA 的总重量，这些配制物中 PLLA 的含量在 40% -60% 范围内。由此制备的立体复合物聚合物可以用于广泛的应用中，包括更宽范围的、之前 PLLA 不能实现的耐久应用。

[0034] 下文将结合以下例子对本发明进行说明。

[0035] 例子 1

[0036] 外消旋丙交酯在丁醇 / 丙酮混合物中的立体选择性醇解（分批）

[0037] 向玻璃容器中添加外消旋丙交酯 (2.30g)、Novozym 435 (115mg, 占丙交酯的 5 重量%)、正丁醇 (2.9ml, 与丙交酯的摩尔比为 2:1)、以及丙酮 (6.8ml)。在室温至 45℃ 下将所得混合物手动震动以确保丙交酯溶解。随后将所述容器放置到加热的混合器中 (45℃, 750rpm (t = 0))。将该反应监测 24 小时。通过手性气相色谱分析样品以确定 (S)-乳酸丁酯、(R)-乳酸丁酯、(S,S)-缩二乳酸丁酯、(R,R)-缩二乳酸丁酯、(S,S)-丙交酯和 (R,R)-丙交酯的组成。24 小时后, 该反应向 (R)-乳酸丁酯转化的转化率达到 89% (基于理论产量), 光学纯度 >99% e. e。

[0038] 例子 2-4

[0039] 外消旋丙交酯在丁醇 / 助溶剂混合物和循环利用的酶中的立体选择性醇解 (分批)

[0040] 在 35℃ 下并在 2.75ml 的下述助溶剂的存在下, 利用正丁醇 (2.75ml, 30mmol, 3eq.) 和 Novozym 435 (200mg, 14%) 将外消旋丙交酯 (1.45g, 10 毫摩尔) 醇解 7 小时, 所述助溶剂为: 丙酮、叔丁醇、对照溶剂 (正丁醇为仅有的溶剂)。7 小时后, 停止各反应, 并分析各反应向 R-乳酸丁酯的转化率。随后, 通过注射器小心地将反应液从固定酶中分离出来, 用各溶剂清洗所述酶并将所述酶重复利用于后续的试验。将所述酶重复利用共计至多 8 次试验。

[0041] 在第 1 次试验和第 8 次试验后向 R-乳酸丁酯的转化率为:

[0042]

例子	溶剂	第 1 次试验的 转化率 (%)	第 8 次试验的 转化率 (%)
2	丙酮	92	79
3	叔丁醇*	92	35
4	正丁醇* (对照)	94	38

[0043] * 比较例

[0044] 例子 5

[0045] 采用循环利用的酶使外消旋丙交酯在丁醇 / 丙酮混合物中立体选择性醇解 (连续)

[0046] 在 45℃ 下, 在配有回流冷凝器的 45℃ 的水暖式夹套容器 (1 升) 中, 以一定的间隔将 (S,S)-丙交酯和 (R,R)-丙交酯的 50:50 混合物以 30 重量% 的浓度溶于丙酮中。随后在 45℃ 下将正丁醇加入丙交酯溶液中, 使得正丁醇 / 丙交酯的摩尔比为 2:1。制备典型批次, 以向反应装置供给足够的基质使其运行至少 24 小时。

[0047] 随后供给内容物并使之通过 400mm 长的回流柱, 该回流柱的外环管被循环热水加热至 45℃。将该柱子直接安装在玻璃管接头 (glass adaptor) 上, 其容纳有 5g 的 Novozym 435 (负载的南极假丝酵母菌脂肪酶 B) 的填料床。利用 Watson Marlow 120S 蠕动泵和 1.6mm ID Marprene 软管将溶液供给通过所述柱。当通过所述酶床后, 收集产物混合物, 并通过气相色谱法分析样品。对反应物流过酶床的过程进行调整, 从而使 (R,R)-缩二乳酸丁酯向 R-乳酸丁酯的转化达到 80% -90% 区域。即使在持续运行 3 个月之后, 转化率仍然为

>80%，并且 R- 乳酸丁酯的光学纯度为 >99% e. e。

[0048] 例子 6

[0049] 采用循环利用的酶使外消旋丙交酯在丁醇 / 甲基乙基酮 (MEK) 中立体选择性醇解 (连续)

[0050] 在 60 小时之内，将 10g 外消旋丙交酯、15g BuOH(3Eq) 和 50g MEK(比例为 1:1.5:5) 的溶液流过容纳有 0.500g 的 Novozym 435(固定化南极假丝酵母菌脂肪酶 B) 的不锈钢柱。以 2 小时为间隔对取自该柱的供料处和出口处的样品进行分析，通过手性液相色谱法确定 (S)- 乳酸丁酯、(R)- 乳酸丁酯、(S, S)- 缩二乳酸丁酯、(R, R)- 缩二乳酸丁酯、(S, S)- 丙交酯和 (R, R)- 丙交酯的浓度 (未检测到 S- 乳酸丁酯)。转化率稳定地保持为 85%，R- 乳酸丁酯产物的对映体过量率均为 >99%。

[0051] 例子 7

[0052] 将丙酮和丁醇从乳酸丁酯和缩二乳酸丁酯中蒸馏出来

[0053] 在 1L 的 3- 颈玻璃烧瓶上安装磁力搅拌棒和具有 20 个板的绝热的奥尔德肖精馏柱，该精馏柱上配有 Perkin 真空蒸馏头，该蒸馏头配有 250ml 的接收容器。通过利用 PharMed® BPT 蠕动泵管的蠕动泵，将原料装至位于该柱的大致一半的位置的供料点处。使用油浴加热烧瓶，通过具有固体 CO₂ 冷阱的 Teflon 隔膜泵抽真空。

[0054] 用于蒸馏的原料包括丙酮 (49 重量%)、(R)- 乳酸正丁酯 (21 重量%)、丁醇 (7 重量%)、(R, R)- 缩二乳酸正丁酯 (3 重量%) 以及 (S, S)- 缩二乳酸正丁酯 (19 重量%)。剩余组分包括痕量的 (S)- 乳酸正丁酯，以及 (S, S)- 丙交酯和 (R, R)- 丙交酯。

[0055] 首先，向供料中添加一些额外的丁醇以建立连续蒸馏条件，这是因为原料中包含的丁醇的量较少。一旦蒸馏条件建立 (油浴：~ 135℃，内部温度：~ 117℃，蒸馏头温度：~ 77℃，真空度 = 500mBarA)，就以 2.5-5.0ml/ 分钟供给主原料。收集以下详细列出的馏分并通过手性 GC 进行分析。

[0056]

馏分	油浴温度 /℃	内部温 度/℃	蒸馏头温 度(℃)	真空度 (mBarA)	馏分的 质量 (g)	通过GC获得的组成 (%)		
						丙酮	丁醇	(R)- 乳酸 丁酯
A	135-149	117-135	70-76	500	45.3	99.5	0.0	0.5
B	148-154	136-148	36-66	500	25.1	98.6	0.9	0.5
C	147-153	138-147	30-36	500	10.1	96.1	3.4	0.5

[0057] 通过所用的 702ml (609.5g) 原料，所得浓缩产品 (340.11g) 的组成为：丙酮 (4.5%)、(R)- 乳酸正丁酯 (44.3%)、正丁醇 (4.7%)、(R, R)- 缩二乳酸正丁酯 (5.9%)、(S, S)- 缩二乳酸正丁酯 (39.0%) 以及 (S)- 乳酸正丁酯 (0.7%)，余量为 (S, S)- 丙交酯和 (R, R)- 丙交酯。

[0058] 在所述冷阱中收集到的挥发性产物 (59.7g) 的组成为：丙酮 (89%) 和丁醇 (10%)，余量为 1% 的乳酸正丁酯。

[0059] 构建连续蒸馏组件,其中包括:250ml 哈氏 (Hastelloy) 再沸器 (具有观察孔);具有 20 个板的伴随加热 (trace heated) 的奥尔德肖精馏柱,该精馏柱配有 Perkin 真空蒸馏头,该蒸馏头配有 250ml 的接收容器。通过利用 PharMed® BPT 蠕动泵管的蠕动泵,将原料装至位于该柱的大致一半的位置的供料点处。通过电力控制再沸器的温度和柱的伴随加热。通过具有固体 CO₂冷阱的 Teflon 隔膜泵抽真空。

[0060] 用于该蒸馏的原料 (1050.0g) 包含:丙酮 (49 重量%)、(R) 乳酸正丁酯 (21 重量%)、丁醇 (7 重量%)、(R,R)- 缩二乳酸正丁酯 (3 重量%) 以及 (S,S)- 缩二乳酸正丁酯 (19 重量%),和痕量的 (S)- 乳酸正丁酯、以及 (S,S)- 丙交酯和 (R,R)- 丙交酯。

[0061] 在初始填充并调节所述柱后,装入原料,调节速率和温度直到达到稳定连续的蒸馏。发现最佳条件为:真空度 = 100mBarA;再沸器温度 = 100℃;伴随加热 = 65℃;供料速率 = 4ml/ 分钟。

[0062] 在整个蒸馏过程中保持该条件,所得产物分布详见下文。该工序成功地以高产率在再沸器中浓缩了沸点更高的组分 (主要为 (R)- 乳酸正丁酯和 (S,S)- 缩二乳酸正丁酯)。丙酮和丁醇的回收率也很高,这些溶剂可以再循环至整个工艺的前期阶段。

[0063]

详情	量 (g)	通过 GC 获得的组成 (%)							
		丙酮	丁醇	(S) -Bu La	(R) -Bu La	(S,S) -BuLa La	(R,R) -BuLa La	(S,S) -丙交 酯	(R,R)- 丙 交酯
原料	1050.0	48.1	7.8	0.1	21.6	19.4	2.7	0.1	0.2
馏分	63.4	11.0	53.6	0.2	28.9	5.6	0.8	0.0	0.0
再沸器 馏分	335.3	0.4	3.5	0.2	45.0	44.3	6.3	0.1	0.3
冷阱	422.2	95.3	4.3	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0
取样	126.8	4.6	10.3	0.7	24.9	24.4	3.5	0.0	0.2

[0064] BuLa = 乳酸丁酯;BuLaLa = 缩二乳酸丁酯

[0065] 例子 8

[0066] 将乳酸丁酯从缩二乳酸丁酯中蒸馏出来

[0067] 构建连续蒸馏装置,包括:具有观察孔的 250ml 哈氏 (Hastelloy) 再沸器,其配有具有 20 个板的加热的奥尔德肖精馏柱,该精馏柱上配有 Perkin 真空蒸馏头,该蒸馏头配有 250ml 的接收容器。通过利用 PharMed® BPT 蠕动泵管的蠕动泵,将原料装至位于该柱

的大致一半的位置的供料点处。通过电力控制再沸器的温度和柱的伴随加热。通过具有固体 CO₂冷阱的 Teflon 隔膜泵抽真空。

[0068] 用于该蒸馏的原料 (740.5g) 包含 : 丙酮 (<0.5%)、(R)-乳酸正丁酯 (46%) ; 丁醇 (3%) ; (R,R)-缩二乳酸正丁酯 (6%) 以及 (S,S)-缩二乳酸正丁酯 (44%) , 以及痕量 (<0.5%) 的 (S)-乳酸正丁酯, 和 (S,S)-丙交酯及 (R,R)-丙交酯。

[0069] 在初始填充并调节所述塔后, 装入原料, 调节速率和温度直到达到稳定连续的蒸馏。发现最佳条件为 : 真空度 = 35mBarA ; 再沸器温度 = 150℃ ; 伴随加热 = 110℃ ; 供料速率 = 1-4ml/分钟。在整个蒸馏过程中保持该条件, 所得产物分布详见如下。

[0070]

详情	质量 (g)	通过 GC 得到的组成 (%)							
		丙酮	BuOH	(S)-BuLa	(R)- BuLa	(S,S)- BuLaLa	(R,R)- BuLaLa	(S,S)- 丙交酯	(R,R)- 丙交酯
原料	740.5	0.2	3.2	0.2	45.9	44.0	6.3	0.1	0.2
馏分	277.6	0.0	5.0	0.4	93.9	0.5	0.1	0.0	0.1
再沸器馏分	389.6	0.0	0.3	0.2	17.7	70.7	10.3	0.3	0.5
冷阱	10.6	12.0	76.1	0.9	10.8	0.1	0.0	0.0	0.0
取样	53.1	2.6	0.7	0.2	16.1	69.5	10.3	0.2	0.4

[0071] BuLa = 乳酸丁酯 ; BuLaLa = 缩二乳酸丁酯

[0072] 经分析, 蒸馏产物为 : 93.9% 的 (R)-乳酸丁酯 ; 0.4% 的 (S)-乳酸丁酯、5.0% 的丁醇 ; 0.5% 的 (S,S)-缩二乳酸丁酯 ; 0.1% 的 (R,R)-缩二乳酸丁酯以及 0.1% 的 (R,R)-丙交酯。

[0073] 例子 9

[0074] 丙交酯的溶解性

[0075] 评价了丙交酯在不同溶剂中的溶解性。溶解度排序如下 : 丙酮 >> 正丁醇 > 叔丁醇。

[0076] 在 35℃ 下, 丙交酯在正丁醇 / 丙酮体系 (具有 3 当量的醇) 中的溶解度如下 : 1.44g 丙交酯 (10mmol) / 2.23g 正丁醇 (2.75ml) / 3.17g Me₂CO (4ml) (即, 正丁醇 : 丙酮为 1:1.45v/v 或 1:1.42w/w)。