



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93104488.X

[51]Int.Cl⁵

C07D319/12

[43]公开日 1994年1月19日

[22]申请日 93.3.19

[30]优先权

[32]92.3.19 [33]US[31]854,559

[71]申请人 拜奥帕克技术有限公司

地址 美国科罗拉多州

[72]发明人 H·P·本内克 张翼鹏

G·E·克伦米安斯

M·E·D·希尔曼

E·S·李平斯基

R·A·马克尔

R·G·辛克莱

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 魏金玺

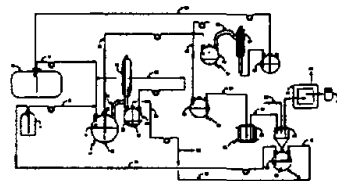
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 用羧酸及其衍生物制备环酯的方法

[57]摘要

本文公开了一种通过使羟基羧酸及其衍生物转化成其相应的环酯来制备环酯的方法。这种包括丙交酯或乙交酯的环酯对制备可用来制备诸如生物降解包装材料的生物降解物质的聚合物特别有用。本文公开了多种环酯制备的方法,包括液相和汽相反应。本文还公开了多种自含产物流中回收环酯的方法。



权利要求书

1. 一种制备环酯的方法，包括：
 - (a) 提供含 X A 的原料流，其中所述 X A 含 X₂ A 并用有机溶剂稀释；及
 - (b) 自所述原料流中去除水，以使由 X₂ A 直接形成环酯。
2. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述环酯为 X D。
3. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述溶剂与所述原料流中的水形成共沸物。
4. 一种如权利要求 3 的方法，其中所述去除水的步骤包括将所述原料流加热至有效去除所述共沸物的温度。
5. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述溶剂选自苯、甲苯、乙苯、二甲苯、异丙基苯、三甲基苯、乙腈、卤代芳族溶剂、烃及其混合物。
6. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述溶剂包括甲苯。
7. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述溶剂包括乙腈。
8. 一种如权利要求 1 的方法，其中所提供的步骤包括：
 - (a) 提供含 X A 的水溶液；
 - (b) 从所述水溶液中基本去除所有游离水以形成脱水原料流；及
 - (c) 将有机溶剂加到所述脱水原料流中，所述有机溶剂选自：
苯、甲苯、乙苯、二甲苯、异丙基苯、三甲基苯、乙腈及其混合物。
9. 一种如权利要求 1 的方法，其中至少约 5 % 的 X A 被转化为环酯。
10. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 含 X₁ A 且其中的 X₁ A

为 α -羟基羧酸，或为其酯、盐或酰胺。

1 1. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 含 X_1A 且其中的 X_1A 选自下面物组的酸、酯、盐或酰胺，该物组包括：乳酸、乙醇酸、酒石酸、苯乙醇酸、苜酸、1-羟基 1-环己烷羧酸、2-羟基-2-(2-四氢呋喃基)乙酸、2-羟基-2-(2-呋喃基)乙酸、2-羟基-2-苯基丙酸、2-羟基-2-甲基丙酸、2-羟基-2-甲基丁酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸及其混合物。

1 2. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 含 X_1A 且其中的 X_1A 选自乳酸、乙醇酸、酒石酸、乳酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐及其混合物。

1 3. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 含 X_1A 而其中的 X_1A 为乳酸或乳酸盐。

1 4. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 包含 X_1A 而其中的 X_1A 为乳酸铵。

1 5. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述原料流含至少约 0.5% (重量/体积) LA。

1 6. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述原料流起初含小于约 50% (重量/体积) 的水。

1 7. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述原料流含热稳定 LA，或其酯、盐或酰胺。

1 8. 一种如权利要求 1 的方法，其中所述原料流含有含 LA，其酯、盐或酰胺的发酵液。

1 9. 一种如权利要求 1 的方法，其中 XA 的浓度小于约 2.5%

20. 一种如权利要求1的方法，其中所述去除水的步骤一直进行到使所述原料流中水浓度达到小于约2%（重量）。

21. 一种如权利要求1的方法，其中所述方法是连续的。

22. 一种如权利要求21的方法，其中起始时将所述原料流中含水组分脱水，且其中所述方法另外包括将脱水的附加原料流连续加到所述原料流和将所述环酯自所述脱水原料流中连续排出的步骤。

23. 一种如权利要求1的方法，其中所述有机溶剂的沸点在1大气压下在约55–250℃之间。

24. 一种如权利要求1的方法，其中所述原料流另外含有酯化催化剂。

25. 一种如权利要求24的方法，其中所述催化剂选自离子交换树脂、沸石、可溶酸、氧化铝基催化剂、金属催化剂、酶、模板催化剂、二氧化硅基催化剂、胶束催化剂及其混合物。

26. 一种如权利要求1的方法，其中所述原料流另外含有保护剂。

27. 一种如权利要求26的方法，其中所述的保护剂选自醚、酮和醛。

28. 一种如权利要求1的方法，其中包括将所述环酯回收以形成含环酯馏分和环酯贫化馏分的步骤。

29. 一种如权利要求28的方法，其中所述的回收步骤选自结晶、溶剂萃取、用溶剂洗涤、色谱法、膜分法、蒸馏和升华。

30. 一种如权利要求28的方法，其中所述回收步骤包括结晶。

31. 一种如权利要求30的方法，其中所述的环酯直接从已从中去除水的原料流中结晶。

3 2 . 一种如权利要求 3 0 的方法，其中所述的回收步骤另外包括在结晶前浓缩所述环酯。

3 3 . 一种如权利要求 3 0 的方法，其中所述原料流的连续相是甲苯。

3 4 . 一种如权利要求 3 3 的方法，其中将所述连续相去除和使所述环酯在结晶之前溶于第二连续相。

3 5 . 一种如权利要求 3 0 的方法，另外包括将所述结晶的环酯干燥。

3 6 . 一种如权利要求 2 8 的方法，其中所述回收步骤包括溶剂萃取。

3 7 . 一种如权利要求 3 6 的方法，其中所述回收步骤包括将所述环酯萃入一萃取溶剂中，其中所述的环酯在所述萃取溶剂中比其在所述原料流的连续相中更可溶。

3 8 . 一种如权利要求 3 6 的方法，其中所述的回收步骤包括将一溶液加至水已从其中去除的所述原料流中，当其与所述原料流的连续相混合时降低所述环酯在所述混合物中的溶解度。

3 9 . 一种如权利要求 3 8 的方法，其中所述的溶液包含链烷烃溶剂。

4 0 . 一种如权利要求 3 6 的方法，其中所述的回收步骤包括将一溶剂加至水已从其中去除的所述原料流中，其中的 X A 包含 X₁ A，且在所述原料流中的未反应组分和 X₁ A 低聚物在所述溶剂中比其在所述经处理的原料流的连续相中更可溶。

4 1 . 一种如权利要求 4 0 的方法，其中所述溶剂为含水溶剂。

4 2 . 一种如权利要求 4 1 的方法，其中所述溶剂为含碱的含水溶剂。

4 3 . 一种如权利要求 2 8 的方法，其中将所述环酯贫化馏分再循环至所述原料流。

4 4 . 一种如权利要求 4 3 的方法，其中于再循环之前将所述环酯贫化馏分中的低聚物水解。

4 5 . 一种如权利要求 4 3 的方法，其中将所述组分直接转化为环酯。

4 6 . 一种制备 X D 的方法，包括：

(a) 提供一含 X A 的共沸溶液，其中所述 X A 的浓度小于约 25% (重量/体积) 且其中所述共沸物的有机溶剂组分选自苯、甲苯、二甲苯；

(b) 从所述共沸溶液中去除共沸物以形成所述 X D；及

(c) 通过结晶方法回收环酯。

4 7 . 一种如权利要求 4 6 的方法，其中所述 X D 是 L D 而所述 X A 是 L A。

4 8 . 一种制备由 X₁ A 衍生的环酯的方法，包括：

(a) 将含 X A 原料流的一部分汽化；及

(b) 使汽化的部分原料流在反应区反应，该反应区所维持的温度和压力条件可充分使汽化部分保持汽化状态并形成环酯。

4 9 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中至少约 5 % 的 X A 转化成环酯。

5 0 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述环酯由 X₂ A 直接形成。

5 1 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述环酯为 X D 。

5 2 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中X₁ A 为 α - 羟基羧酸，或其酯、盐或酰胺。

5 3 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述X₁ A 选自下面物组的酸、酯、盐或酰胺，该物组包括：乳酸、乙醇酸、苯乙醇酸、苄酸、1 - 羟基 - 1 - 环己烷羧酸、2 - 羟基 - 2 - (2 - 四氢呋喃基) 乙酸、2 - 羟基 - 2 - (2 - 呋喃基) 乙酸、2 - 羟基 - 2 - 苯基丙酸、2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酸、2 - 羟基 - 2 - 甲基丁酸、2 - 羟基丁酸、2 - 羟基戊酸及其混合物。

5 4 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中X₁ A 选自乳酸、乙醇酸、乳酸盐、乙醇酸盐及其混合物。

5 5 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中X₁ A 为乳酸或乳酸盐。

5 6 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中X₁ A 为乳酸铵。

5 7 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述原料流含 L A 在约 5 0 % (重量) 和约 1 0 0 % (重量) 之间。

5 8 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述原料流的汽化部分含有机物质在约 1 0 % (重量) 和约 5 0 % (重量) 之间。

5 9 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述原料流含有热稳定乳酸、或其酯、盐或酰胺。

6 0 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述原料流至少含约 9 0 % (重量 / 体积) X₁ A。

6 1 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述原料流具有小于或等于约 4 的 D P 。

6 2 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中所述反应区的温度在约

150℃和约250℃之间而所述反应区的压力在约10兆和约900兆之间。

63. 一种如权利要求48的方法，其中所述的部分原料流在进入所述反应区之前被汽化。

64. 一种如权利要求48的方法，其中所述方法是连续的。

65. 一种如权利要求48的方法，其中在反应区中原料流的平均停留时间在约0.5秒和约1.2秒之间。

66. 一种如权利要求48的方法，还包括使不反应载气体流经所述反应区。

67. 一种如权利要求66的方法，其中所述载气体为氮气。

68. 一种如权利要求48的方法，其中所述反应区含酯化催化剂。

69. 一种如权利要求68的方法，其中所述的催化剂选自氧化铝、二氧化硅、氧化铍、氧化钇、氧化锆、混合的金属氧化物及其混合物。

70. 一种如权利要求68的方法，其中所述催化剂为氧化铝基催化剂。

71. 一种如权利要求48的方法，还包括从所述反应区回收环酯。

72. 一种如权利要求71的方法，其中所述回收步骤包括将所述经反应的原料流冷凝至低于所述经反应的原料流呈汽相所处的温度。

73. 一种如权利要求72的方法，还包括将所述环酯从所述经反应的冷凝原料流分离。

7 4 . 一种如权利要求 7 3 的方法，其中将环酯贫化馏分再循环至所述原料流。

7 5 . 一种如权利要求 7 4 的方法，其中使在所述环酯贫化馏分中的低聚物在再循环之前水解。

7 6 . 一种如权利要求 7 3 的方法，其中将环酯干燥。

7 7 . 一种如权利要求 7 6 的方法，其中将所述环酯通过从含选自下面物组的组分的组合物中再结晶来进一步提纯，该物组包括：甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯及其混合物。

7 8 . 一种如权利要求 4 8 的方法，其中将 X A 组分直接转化成环酯。

7 9 . 一种用于制备 L D 的方法，包括：

(a) 将一部分含 L A 的进料流汽化，其中 L₁ A 的浓度至少约为 9 0 % (重量/体积)；

(b) 使不反应的载气体流经反应区，其中所述反应区含有 γ - 氧化铝酯化催化剂；及

(c) 在所述反应区使所述的原料流汽化部分发生反应，要该反应区所维持的温度和压力条件足以维持所述汽化部分呈汽化状态，以形成 L D 。

8 0 . 一种制备 L D 的方法，包括：

(a) 将一部分含 L A 的原料流汽化，其中 L₁ A 的浓度至少约为 7 0 % (重量/体积) 且其中 L A 具有的 D P 在约 1 . 2 和约 4 之间；

(b) 使不反应的载气体流经反应区，其中所述反应区含 γ - 氧化铝酯化催化剂；及

(c) 在所述反应区使所述原料流的汽化部分发生反应，在该反应

区维持的温度和压力条件足以维持所述汽化部分呈汽化状态，以形成 L D。

8 1 . 一种由含 X A 原料流制备环酯的方法，包括将水自所述原料流去除直至该原料流所具的 D P 小于或等于约 4，从而制备环酯。

8 2 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中至少约 5 % 的 X A 转化为环酯。

8 3 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中所述环酯直接由 $X_2 A$ 形成。

8 4 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中所述环酯为 X D。

8 5 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中 X A 含 $X_1 A$ ，且其中的 $X_1 A$ 为 α -羟基羧酸，或其酯、盐或酰胺。

8 6 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中 X A 含有 $X_1 A$ ，且其中的 $X_1 A$ 选自下面物组的酸、酯、盐或酰胺，该物组包括：乳酸、乙醇酸、酒石酸、苯乙醇酸、苄酸、1-羟基-1-环己烷羧酸、2-羟基-2-(2-四氢呋喃基)乙酸、2-羟基-2-(2-呋喃基)乙酸、2-羟基-2-苯基丙酸、2-羟基-2-甲基丙酸、2-羟基-2-甲基丁酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸及其混合物。

8 7 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中 X A 含有 $X_1 A$ ，且其中的 $X_1 A$ 选自乳酸、乙醇酸、酒石酸、乳酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐及其混合物。

8 8 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中 X A 含有 $X_1 A$ ，且其中的 $X_1 A$ 为乳酸或乳酸盐。

8 9 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中 X A 含有 $X_1 A$ ，而其中的 $X_1 A$ 为乳酸铵。

90. 一种如权利要求81的方法，其中所述原料流含至少约70%（重量/体积）LA。

91. 一种如权利要求81的方法，其中将水自所述原料流去除直至水浓度小于约2%（重量）水。

92. 一种如权利要求81的方法，其中所述原料流含热稳定LA，或其酯、盐或酰胺。

93. 一种如权利要求81的方法，其中所述原料流含有含LA、其酯、盐或酰胺的发酵液。

94. 一种如权利要求81的方法，其中所述方法是连续的。

95. 一种如权利要求81的方法，还包括在约10–150毫下维持所述原料流处在约150–225℃的温度。

96. 一种如权利要求81的方法，其中所述原料流还含有酯化催化剂。

97. 一种如权利要求96的方法，其中所述的催化剂选自离子交换树脂、沸石、可溶酸、氧化铝基催化剂、金属催化剂、酶、二氧化硅基催化剂、模板催化剂、胶束催化剂及其混合物。

98. 一种如权利要求81的方法，其中所述原料流还含有保护剂。

99. 一种如权利要求98的方法，其中所述保护剂选自酐、酮和醛。

100. 一种如权利要求81的方法，其中还包括将所述环酯回收，以形成含环酯馏分和环酯贫化馏分。

101. 一种如权利要求100的方法，其中所述回收步骤选自结晶、溶剂萃取、用溶剂洗涤、色谱法、膜分法、蒸馏和升华。

1 0 2 . 一种如权利要求 1 0 0 的方法，其中所述回收步骤包括结晶。

1 0 3 . 一种如权利要求 1 0 2 的方法，其中将所述环酯自所述含产物料流中结晶，采用方法包括：

(a) 向所述料流加入溶剂；及

(b) 自此结晶出环酯。

1 0 4 . 一种如权利要求 1 0 3 的方法，其中所述溶剂包括甲苯、苯及其混合物。

1 0 5 . 一种如权利要求 1 0 2 的方法，还包括干燥已结晶的环酯。

1 0 6 . 一种如权利要求 1 0 0 的方法，其中所述回收步骤包括溶剂萃取。

1 0 7 . 一种如权利要求 1 0 6 的方法，其中所述的回收步骤包括将所述环酯萃入萃取溶剂，其中所述的环酯在所述萃取溶剂中比其在所述原料流的连续相中更可溶。

1 0 8 . 一种如权利要求 1 0 6 的方法，其中所述回收步骤包括将溶剂加至水自其中已去除的原料流中，其中所述原料流中的未反应组分和 X₁ A 的低聚物在所述溶剂中比其在所述经处理的原料流的连续相中更可溶。

1 0 9 . 一种如权利要求 1 0 8 的方法，其中所述溶剂为含水溶剂。

1 1 0 . 一种如权利要求 1 0 0 的方法，其中所述的回收步骤包括蒸馏。

1 1 1 . 一种如权利要求 1 0 0 的方法，其中所述的回收步骤包

括与有机溶剂共馏。

1 1 2 . 一种如权利要求 1 1 1 的方法，其中所述的共馏溶剂包括烷基苯。

1 1 3 . 一种如权利要求 1 1 2 的方法，其中所述的烷基苯选自 $C_{11} - C_{14}$ 烷基苯及其混合物。

1 1 4 . 一种如权利要求 1 0 0 的方法，其中将所述环酯贫化馏分再循环至所述原料流。

1 1 5 . 一种如权利要求 1 1 4 的方法，其中使在所述环酯贫化馏分中的低聚物于再循环之前水解。

1 1 6 . 一种由含至少约 7 0 % (重量/体积) L A 的原料流制备 L D 的方法，包括自所述原料流中去除水直至该原料流具有的 D P 小于或等于约 4，以产生 L D，其中至少约 5 % 的所述组分转化为 L D。

1 1 7 . 一种如权利要求 1 1 6 的方法，其中将水去除直至该原料流具有的 D P 在约 1 . 5 和 3 之间。

1 1 8 . 一种如权利要求 1 1 6 的方法，还包括将所述 L D 连续分离并提纯。

1 1 9 . 一种如权利要求 8 1 的方法，其中所述去除水步骤导致 $L_2 A$ 的产生。

1 2 0 . 一种制备环酯的方法，包括：

(a) 提供含 X A 的原料流，及

(b) 处理所述原料流以直接自 X A 的 $X_2 A$ 组分形成环酯。

1 2 1 . 一种如权利要求 1 1 3 的方法，其中至少约 5 % 的 X A 转化为环酯。

1 2 2 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述环酯为 X D 。

1 2 3 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 含 X₁ A，且其中的 X₁ A 为 α -羟基羧酸，其酯、盐或酰胺。

1 2 4 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 含 X₁ A，且其中的 X₁ A 选自下列物组的酸、酯、盐或酰胺，该物组包括：乳酸、乙醇酸、酒石酸、苯乙醇酸、苜酸、1-羟基-1-环己烷羧酸、2-羟基-2-(2-四氢呋喃基)乙酸、2-羟基-2-(2-呋喃基)乙酸、2-羟基-2-苯丙酸、2-羟基-2-甲基丙酸、2-羟基-2-甲基丁酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸及其混合物。

1 2 5 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 含 X₁ A，而其中的 X₁ A 选自乳酸、乙醇酸、酒石酸、乳酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐及其混合物。

1 2 6 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 含 X₁ A，且其中的 X₁ A 为乳酸或乳酸盐。

1 2 7 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 含 X₁ A，且其中的 X₁ A 为乳酸铵。

1 2 8 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述原料流含至少约 0 . 5 % (重量/体积) L A 。

1 2 9 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述原料流起初含至少约 5 0 % (重量/体积) 水。

1 3 0 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述原料流含热稳定 L A，或其酯、盐或酰胺。

1 3 1 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述原料流包括含有 L A，或其酯、盐或酰胺的发酵液。

1 3 2 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 的浓度小于约 7 5 % (重量 / 体积) 。

1 3 3 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 X A 的浓度小于约 2 5 % (重量 / 体积) 。

1 3 4 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述原料流还含有选自下面物组的化合物：苯、甲苯、乙苯、二甲苯、异丙基苯、三甲基苯、乙腈、卤代芳族溶剂、烃以及其混合物。

1 3 5 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的处理步骤包括自所述原料流中去除水。

1 3 6 . 一种如权利要求 1 3 5 的方法，其中已去除水的原料流具有水的浓度小于约 2 % (重量) 。

1 3 7 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的处理步骤选自：将水作为共沸物自其中的组分稀释于共沸溶剂的原料流中去除；加热至低于 X₁ A 汽化温度的高温；添加最好与水反应的水吸收剂；采用分子筛；采用渗透膜；使用与水形成水合晶体的无水盐及使原料流与选自多糖类或二氧化硅的化合物相接触。

1 3 8 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中 所述的处理步骤包括将水作为共沸物自其中 X A 组分稀释于共沸溶剂的原料流中去除。

1 3 9 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的处理步骤包括将水自所述原料流中去除直至所述原料流具有的 D P 小于或等于约 4 ，以直接从 X₂ A 产生环酯。

1 4 0 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的原料流呈汽相，且其中所述的处理步骤包括将部分所述原料流汽化并使原料流的汽化部分流经反应区，该反应区维持的温度和压力条件足以使所述原

料流的汽化部分保持汽化状态，并直接自X₂A形成环酯。

1 4 1 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述方法是连续的。

1 4 2 . 一种如权利要求 1 4 1 的方法，其中所述的处理步骤包括起始时将所述原料流的含水组分脱水，向其中连续加入已脱水的附加原料流，并自经处理的料流中连续排出环酯。

1 4 3 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中的处理步骤包括在约 5 5 °C 和约 2 5 0 °C 间的温度下处理所述原料流。

1 4 4 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的原料流还含有酯化催化剂。

1 4 5 . 一种如权利要求 1 4 4 的方法，其中所述催化剂选自离子交换树脂、沸石、可溶酸、氧化铝基催化剂、金属催化剂、酶、二氧化硅基催化剂、模板催化剂、胶束催化剂及其混合物。

1 4 6 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，其中所述的原料流还含有保护剂。

1 4 7 . 一种如权利要求 1 4 6 的方法，其中所述的保护剂选自酐、酮和醛。

1 4 8 . 一种如权利要求 1 2 0 的方法，还包括将所述环酯自经处理的原料流回收，以形成含环酯馏分和环酯贫化馏分。

1 4 9 . 一种如权利要求 1 4 8 的方法，其中所述的回收步骤选自结晶、溶剂萃取、用溶剂洗涤、色谱法、膜分法、蒸馏及升华。

1 5 0 . 一种如权利要求 1 4 8 的方法，其中所述的回收步骤包括结晶。

1 5 1 . 一种如权利要求 1 5 0 的方法，其中所述环酯直接自经处理的原料流结晶。

1 5 2 . 一种如权利要求 1 5 0 的方法, 其中所述回收步骤还包括于结晶之前将环酯浓缩。

1 5 3 . 一种如权利要求 1 5 2 的方法, 其中所述经处理的原料流的连续相是甲苯。

1 5 4 . 一种如权利要求 1 5 0 的方法, 其中在结晶之前去除经处理原料流的连续相并将环酯溶于第二连续相。

1 5 5 . 一种如权利要求 1 5 1 的方法, 还包括干燥已结晶的环酯。

1 5 6 . 一种如权利要求 1 4 8 的方法, 其中所述的回收步骤包括溶剂萃取。

1 5 7 . 一种如权利要求 1 5 6 的方法, 其中所述的回收步骤包括使经处理的原料流与溶剂混合, 其所述环酯在所述溶剂中比其在所述经处理的原料流的连续相中更可溶。

1 5 8 . 一种如权利要求 1 5 6 的方法, 其中所述的回收步骤包括所述经处理的原料流与溶剂混合, 其中所述的环酯在所述溶剂中比其在所述经处理的原料流的连续相中的可溶性更小。

1 5 9 . 一种如权利要求 1 5 8 的方法, 其中所述溶剂为链烷烃。

1 6 0 . 一种如权利要求 1 5 6 的方法, 其中所述的回收步骤包括将所述处理的原料流与溶剂混合, 在此, 所述原料流中未反应组分和X₁ A 的低聚物在所述溶剂中比其在所述经处理的原料流的连续相中更可溶。

1 6 1 . 一种如权利要求 1 6 0 的方法, 其中所述溶剂为含水溶剂。

1 6 2 . 一种如权利要求 1 4 8 的方法, 其中所述的回收步骤包

括蒸馏。

1 6 3 . 一种如权利要求 1 6 2 的方法，其中所述的蒸馏步骤包括与有机溶剂共馏。

1 6 4 . 一种如权利要求 1 4 8 的方法，其中将所述环酯贫化馏分再循环至所述原料流。

1 6 5 . 一种如权利要求 1 6 4 的方法，其中使所述环酯贫化馏分中的低聚物于再循环之前水解。

1 6 6 . 一种用于制备 L D 的方法，包括：

(a) 提供一种含选自 $L_1 A$ 、 $G_1 A$ 、 $L_2 A$ 、 $L_1 A - G_1 A$ 、 $G_2 A$ 及其混合物的 L D 组分的原料流，其中所述 L A 组分的浓度小于约 75% (重量/体积)；

(b) 自所述原料流去除水，以形成 L D；及

(c) 自所述其中已去除水的原料流中回收 L D。

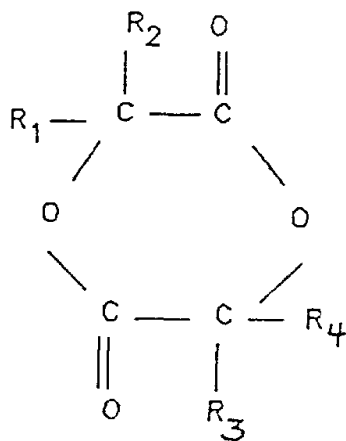
说明书

用羧酸及其衍生物制备环酯的方法

本申请是美国专利申请No. 07 / 584 126和美国专利申请No. 07 / 584 466（两者均为1990年9月18日申请）的继续，两者的公开全部引入参考。

本发明涉及一种通过将羧基羧酸，这里指的是羧酸或羧基羧酸，及其衍生物转变成相应环酯，特别是在同一环上带二个酯的环化合物。本发明以液相转变和汽相转变将羧酸转变成其相应的环酯。本发明还包括回收环酯的新技术。

环酯，包括下面通式的环酯



式中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 可为氢或脂族或取代或非取代脂族的或带 1 到约 10 个碳原子的芳基烃，是一类有用的化合物，它可聚合成聚合材料。这种聚合材料在制备生物降解塑料和当用于药用时能溶解的塑料中特别有用。由这种环酯，如丙交酯聚合制备的聚合物是特别

根据以前的实践，制备所需的环酯首先将羧酸，典型的是 α -羧酸缩合成相对高分子量的低聚物的预聚物。然后将该预聚物在高温和低压下，在一个加热的抽真空的反应器中解聚成环酯。需要彻底的纯化工艺方法来获得所需纯度的环酯，足以提供所需分子量的聚合物。

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 | \\
 \text{C} - \text{C}(=\text{O}) - (\text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{H}) - \text{C}(=\text{O}))_n - \text{OH} \\
 | \quad | \\
 \text{O} \quad \text{H}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{OH}}
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 | \\
 \text{C} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{H}) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OH} \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{O} \quad \text{H} \quad \text{OH}
 \end{array}$$

美国专利No. 4 7 2 7 1 6 3 (授予Bellis)指出一种方法, 它包括首先制造含嵌段聚合物的预聚物, 该嵌段聚合物包含一个聚合到该核心的 α -羟酸或其酯的热稳定聚醚中心。在真空加热条件下, α -羟酸的链端热降解形成能在真空下缩合的环酯。

美国专利No. 4 8 3 5 2 9 3 (授予Bhatia)指出一种背位工艺方法, 它包括使用惰性气体吹扫, 允许在或高于上述气氛压力下操作。惰性气体直接接触预聚物, 预聚物是液相, 以造成在预聚物和惰性气体之间的大界面, 为连续回收和提纯, 以汽化环酯并将该蒸汽吹出反应器。

如上所述, 正如在Bellis 和Bhatia 专利文献中所公开的, α -羟酸的背位解聚可在生产环酯时发生。但是, 背位反应是一个典型的慢反应, 并分批操作, 它延续很长的时间并且产生不希望的高分子量付产品剩余物, 剩余物必须从环酯产品中清除, 环酯必须从有毒的脱色热解产物中分离。

本发明涉及一种由羟基羧酸、羟基羧酸酯、羟基羧酸盐或羟基羧酸酰胺衍生制备环酯的工艺方法。该方法包括提供具有上述组分的原料流并对该原料流进行处理, 以直接从任两种上述组分之间的单酯化反应形成的两节低聚物而形成环酯。

在本发明另一个实施方案中, 通过从原料流中去除水来处理该原料流, 该原料流含有上面确定的组分和有机溶剂, 这里要稀释原料流中反应组分的浓度。最好溶剂形成与水的共沸物, 并通过加热原料流去除水, 以去除作为共沸物的水。

本发明又一个实施方案包括通过去除水处理反应原料流, 直到混合物的聚合度(通过HPLC测量)小于或等于约4。

在本发明的再一个实施方案中，将原料流转变成汽相，在足以维持至少部分原料流为汽相的压力和温度条件下进行处理，并在反应区域形成环酯。最好这个实施方案也包括借助于非活性热载气，例如氮使原料流汽通过反应区。

本发明还包括回收通过上述工艺方法制备的环酯。这个回收步骤包括结晶、溶剂萃取、蒸馏、薄膜分离、溶剂洗涤、色谱分离、升华及其混合。

本发明具有许多优点，包括用连续方法将 α -羟酸直接转变成高纯度的环酯的能力。该方法简单并快速，特别是用现有技术的背位方法相比。另一个优点是位于环酯中的任何不对称碳原子在同样绝对构型中，比如在构成它的 α -羟酸的原料流源中起主要作用。换句话说，在本发明的另外实施方案中通过选择催化剂和条件可以控制手性。另一个优点是该方法适应循环任何非反应的 α -羟酸。还有一个优点是该方法很少形成不希望的付产品。这些和其它优点在本文所公开的基础上对于本领域技术人员是很容易清楚的。

图 1 是表示制造环酯工艺方法的流程图，其中水作为有机溶剂共沸物从原料流中去除。

图 2 是表示根据本发明直接由 α -羟酸原料流制造环酯工艺方法的流程图。

图 3 是表示根据本发明直接由 α -羟酸原料流制造环酯的另一个实施方案的工艺方法的流程图。

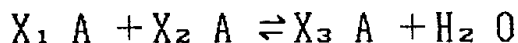
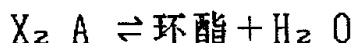
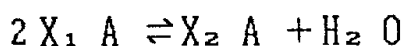
图 4 描述了实施 2 中所述的通过去除共沸物的水制备丙交酯的生产率与时间的关系。

图 5 图示本发明方法中使用的反应器。

本发明提供一种由羟基羧酸、羟基羧酸酯、羟基羧酸盐或羟基羧酸酰胺衍生制备环酯的工艺方法。正如这里使用的,术语“由……衍生的”指的是通过反应生产环酯,在该反应中这些组分或这些组分的产物是反应体。最好形成该环酯是通过将由任两种羟酸、其酯、盐或酰胺形成的酯转变成环酯。环酯也称作内酯。优选的环酯这里指的是X D。正如这里使用的,X₁ A 指的是羟基羧酸、羟基羧酸酯、羟基羧酸盐或羟基羧酸酰胺。X₂ A 指的是通过任两个X₁ A分子之间的单一反应(如酯化)形成的分子,它形成羟酸或其衍生物的直链二节分子。X₃ A 指的是羟酸或其衍生物的直链三节分子,而X_nA 指的是羟酸或其衍生物的直链n节分子。这里使用的,没有下标的XA表示单一酸或者两种或多种酸、X₁ A、X₂ A、X₃ A 和X₄ A 的混合物或者含这些的溶液。可以认为当X被L、G或T代替时,则分别指基于乳酸、乙醇酸和酒石酸的相应化合物。例如,L A指的是L₁ A、L₂ A、L₃ A 和L₄ A,而L D指的是丙交酯。

按照本发明的一个实施方案,制备由X₁ A 衍生的环酯是通过提供含包括(但不限于)X A组分的原料流并处理该原料流以形成环酯。尽管不希望受到理论的约束,认为环酯基本上可直接由X₂ A 形成。在某些催化条件下,可以认为X₃ A 和X₄ A 促使环酯形成。如这里使用的,基本上直接由X₂ A 形成环酯指的是一种反应,在该反应中已经存在于原料流中的X₂ A 或由两个X₁ A 分子之间的酯化反应形成的X₂ A 通过酯化转变成环酯。也就是说环酯不是通过聚酯链的背位反应而形成的,如现有技术中所述,当环酯由X₅ A 或更大的形成 是通过背位反应而形成的。

水在该方法中起的作用可由下列平衡反应理解:



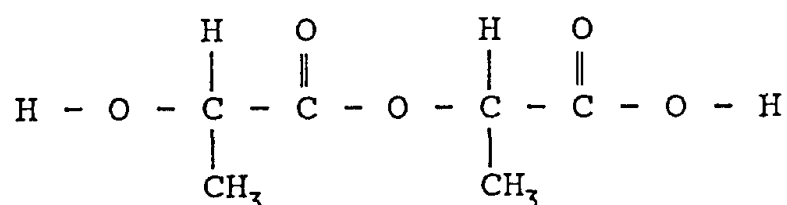
这样，可以看出 $X_1 A$ 与 $X_1 A$ 的更高低聚物、环酯和水平衡。通过去除水，反应向右进行，相反，加水则反应向左进行。

根据本发明， $X_1 A$ 最好是 α -羟基酸或其酯、盐或酰胺。根据本发明可将各种 α -羟基羧酸及其衍生物转变成环酯。该酸包括通式 $R_1 R_2 C(OH)-COOH$ 的酸，式中 R_1 和 R_2 每个独立表示氢或者取代的或未取代的脂族或具有1至10个碳原子的芳烃，和这些酸的水溶性盐。可以使用单纯 $X_1 A$ 或其混合物。合适的 $X_1 A$ 化合物包括（但不限于）下列酸和其相应的酯、盐或酰胺：乳酸（ $L_1 A$ ）、乙醇酸（ $G_1 A$ ）、酒石酸（ $T_1 A$ ）、扁桃酸、苄基酸、1-羟基-1-环己烷羧酸、2-羟基-2-（2-四氢呋喃基）乙酸、2-羟基-2-（2-呋喃基）乙酸、2-羟基-2-苯基丙酸、2-羟基-2-甲基丙酸、2-羟基-2-甲基丁酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸及其混合物。术语 $L_1 A$ 、 $G_1 A$ 和 $T_1 A$ 不仅包括特定的酸，也包括相应的酯、盐或酰胺。尽管不希望受到理论的约束，认为 α -羟基羧酸或其衍生物特别适合形成XD环酯。

优选的酸是乳酸、乙醇酸和酒石酸，乳酸是更优选的。优选的盐是 $X A$ 的烷基或芳基胺盐，更优选的是 $X A$ 的铵盐，例如有机乳酸铵，而更优选的是乳酸铵。其它的优选盐包括另外的乳酸盐、乙醇酸盐和酒石酸盐。合适的酯包括短链烷基酯，例如那些带甲基、乙基或丁基链的酯，还包括那些带长链的酯，例如十八烷基乳酸酯。优选的酯包括乳酸甲酯、乳酸乙酯和十八烷基乳酸酯。 $X_1 A$ 涉及到的酯不指

$X_1 A$ 的低聚酯或聚酯。 $X_1 A$ 可以是 L - 或 D - 两种立体异构体中的任一种。

优选的 $X_2 A$ 组分是任二个羧酸、其盐、酯、酰胺或其混合物之间的酯，包括 $L_1 A-L_1 A$ (或 $L_2 A$ ，也称作乳酰乳酸或乳酸二聚物)、 $L_1 A-G_1 A$ 、 $L_1 A-T_1 A$ 、 $G_1 A-G_1 A$ (或 $G_2 A$)、 $G_1 A-T_1 A$ 和 $T_1 A-T_1 A$ (或 $T_2 A$) 酯。例如 $L_2 A$ 可由下式表示。



优选的 $X_2 A$ 组分是 $L_2 A$ 、 $L_1 A-G_1 A$ 和 $G_2 A$ 酯。 $X_2 A$ 可含二个 L - 异构体、二个 D - 异构体或 D - 和 L - 异构体二者。另外，优选的 $X_2 A$ 典型酯是甲基乳酰乳酸酯、乙基乳酰乳酸酯、丁基乳酰乳酸酯、十八烷基乳酰乳酸酯和乳酰乳酸铵。

本发明方法的原料流含 XA 外还可含其他组分，包括 $X_1 A$ 的低聚物，例如 $X_5 A$ 或 $X_6 A$ 及其它物料。最好， XA 的量超出 $X_n A$ 的量，这里 n 是 5 或更大。较好地， XA 组分由至少总 $X_n A$ 的约 70% (重量) 组成，更好 85% (重量)，最好 90% (重量)。例如，工业乳酸是合适的原料流，典型地含有约 60 - 70% (重量) $L_1 A$ ，约 15 - 20% (重量) $L_2 A$ ，约 3 - 6% (重量) $L_3 A$ ，约 0.5 - 2% (重量) $L_4 A$ 和约 1.2 - 1.6% (重量) 水。

另一方面，原料流可含大量的杂质，例如含由发酵反应部分提纯的含 XA 的发酵液。例如，乳酸或乳酸盐 (如乳酸铵) 可直接从发酵液而部分提纯。乳酸铵的优点是具有转变成丙交酯、水和氨气的潜力，

它很容易从产品流中分离。

另一方面，原料流可含提纯的组分，例如高纯度 $L_1 A$ 或高纯度 $L_2 A$ 。原料流中反应组分的浓度可调整以使给定的如下所述环酯制备工艺获得高产率（反应组分转变成环酯的摩尔转化率）和环酯的高体积产率。正如这里使用的，术语反应组分指的是 $X_n A$ 组分，最好是 $X_1 A$ 和 $X_2 A$ 组分。

另一方面，原料流可含热稳定组分，例如热稳定的 $L A$ 。这里使用的术语热稳定 $L A$ 指的是乳酸混合物，它可含多种 $L A$ ，但已经除去加热时能引起着色的杂质。

在本发明的一个优选实施方案中，原料流可含反应组分。该组分从回收聚合材料中衍生，其中聚合材料由如本发明制成的环酯制成。例如，在环酯例如丙交酯情况下，适合制备聚乳酸。聚乳酸可通过将其水解成乳酸和乳酸低聚物而循环。这种水解产物适用于原料流。

原料流中反应组分的浓度可从约 0.5 %（重量/体积）至约 99 %（重量/体积）。根据本发明优选的实施方案，其中采用液相反应，原料流具有较低浓度反应组分。已经发现用这种方式可提高反应组分转变成环酯的摩尔转化率。在本发明的一些实施方案中，原料流中反应组分的优选浓度小于原料流的 75 %（重量/体积），较好的小于约 50 %（重量/体积），更好的小于约 25 %（重量/体积）。尽管不受理论约束，可以认为在较低浓度下一个 $X_2 A$ 分子足够近的接近 $X_1 A$ 或另一个 $X_2 A$ 分子，由此反应形成 $X_n A$ 低聚物的机率与 $X_2 A$ 本身反应形成环酯的机率相比是相当小的。

在一些实施方案中，原料流中的反应组分可以用任何溶剂稀释，以达到在原料流中合适的浓度，这种溶剂最好不含羟基。最好不使用

含水溶剂，因为水趋于将环酯水解成 $X_2 A$ 和将 $X_2 A$ 水解成 $X_1 A$ 。一般，优选的溶剂是适合本发明方法有效制备环酯的有机溶剂。最好该溶剂在高温下比水易挥发和／或与水形成共沸物。

用溶剂稀释反应组分可在将反应组分加到处理容器之前进行。反应组分和溶剂的混合物被称作原料流。换句话说，原料流由反应组分和溶剂组成，并分别加到处理容器中。在一个实施方案中反应组分被慢慢地加到溶剂中，该溶剂最好在处理容器中被预热。

根据本发明，处理包括 $X A$ 的原料流形成环酯。该处理可以是液相原料流或汽相原料流的处理。在液相原料流的情况下，处理一般包括从原料中去除水，以促进环酯的制备。不希望受任何理论约束，可认为根据在研究中的特定实施方案，被去除的水至少有三个来源：

(1) 最初在原料流中的游离水；(2) 在二个 $X A$ 分子之间形成线型酯($X_n A$) (其中 n 至少为2)的酯化反应中衍生的水；和(3) 由 $X_2 A$ 形成环酯的酯化反应中衍生的水。可认为水按照原料流处理步骤顺序由这三个来源产生。也就是说，原料流典型地含有首先被去除的游离水。当将原料流脱水时，有利于 $X_1 A$ 酯化成 $X_2 A$ ，产生了另外的水。当去除这种水时，有利于 $X_2 A$ 酯化成环酯。由于在处理时去除游离水，在原料流中水的最初浓度不需限制。一般，在原料流中最初水的量小于约50% (重量／体积)，更好小于约30% (重量／体积)。

最好当处理包括去除水时，原料流中的游离水被去除迅速导致一个水浓度小于约2% (重量)的基本上脱水的原料流。酯化反应形成的水最好基本上象它形成时一样快的速度被去除。特别是，一般去除水按这样的比率，以致使处理的原料流中的水浓度小于约2% (重

量)，较好小于约 1 %（重量），而更好小于约 0.5 %（重量）。

水可以通过多种方法从液相原料流中去除，包括但不限于从原料流中去除作为共沸物的水，其中反应组分用共沸溶剂稀释，在低于 $X_1 A$ 汽化温度的高温下在合适的压力下存在或不存在非共沸有机溶剂下加热，添加优先与水反应的吸水剂，用分子筛或分离（如渗透）薄膜，使用与水形成水合晶体的无水盐，用水吸附材料，例如多糖（如Ficoll[™]）或硅石接触原料流。

共沸溶剂的例子包括水不溶混芳族溶剂、水不溶混脂族或环烃溶剂和均相溶剂。特殊的例子下面讨论。非共沸溶剂的例子包括芳族化合物，例如卤代芳族化合物（如氯代芳族化合物和氟代芳族化合物）、萘和苯胺。吸水剂的例子包括酞，例如乙酸酞，酮缩醇，例如丙酮的二甲基酮缩醇，醛缩醇，例如乙醛的二乙基醛缩醇和碳化二亚胺。分子筛的例子包括沸石。无水盐的例子包括无水硫酸钠和无水硫酸镁。

优选的去除水的方法包括去除与有机溶剂作为共沸物的水和在减压下加热原料流。更优选方法是去除作为共沸物的水，这将在下面讨论。

处理含 $X A$ 原料流以形成环酯受几个参数的影响，这些参数包括温度、压力、反应时间、催化剂的存在和保护剂的存在。

原料流处理温度控制游离水去除的速率和酯化的速率。对于酯化和去除水的原料流的处理温度是这样一个温度，对于给定的另一个处理参数，对于有效的形成环酯该温度足够高，但不高至将 $X A$ 组分转变成醛、一氧化碳或其它降解产物。最好的环酯制备温度范围为约 55 ~ 250 °C。更好的温度范围为约 60 ~ 225 °C。当使用时，选择的溶剂影响反应温度，特别是当反应在溶剂沸点温度下进行时。

原料流处理的压力也影响环酯的形成。例如在高压下，对于给定的溶剂可以使用更高的反应温度，这导致更快的反应速率，特别是在汽相处理中。但是压力可以是大气压力。大于大气压力或小于大气压力。本发明优选的压力是大气压力。

对该原料流的处理的时间可是变化的，典型地是一直进行到通过合适的分析技术测定环酯的形成基本达到最多为止。当然，该反应时间依据于其它参数如温度和所用催化剂而改变。例如，由稀释于甲苯中的商品乳酸形成的环酯（如丙交酯）在约 2 - 5 小时内基本达到最多，这通过从室温加热而去除作为与甲苯的共沸物的水而进行。较短的时间是优选的，以使环酯降解和外消旋减至最低限度。

在本发明的所有实施方案中，催化剂可以用来增加酯化速率。尽管本发明不要求催化剂，但也优选使用在反应过程中不降解的稳定催化剂。对于液相制备方法，存在很多酯化催化剂，这包括闭环酯化催化剂，可用的包括（并不限于）离子交换酸性催化剂，如Nafion 和 Dowex 50；可溶性酸性催化剂，如硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和甲苯磺酸；二氧化硅基催化剂，如氧化铝-硅酸盐；其他固体多相酸性催化剂，如氧化铝、 η 、 θ 、 δ 和 γ 氧化铝、二氧化硅、硫酸铝、氧化铅、三氧化铋、三氟化硼、氧化铍、氧化钇；金属酯催化剂，如辛酸亚锡和四(异丙氧基)钛；酶，如水解酶；沸石；所谓模板催化剂，如二-正丁基氧化锡；胶囊催化剂，包括极性催化剂如硫代琥珀酸盐（如由Pfizer出售的商标为Aerosol OT的二（2-乙基己基）硫代琥珀酸钠）、非极性催化剂如聚氧亚乙基壬基酚、和磷酸盐。优选的催化剂包括沸石和酸性催化剂，如Dowex 50， γ -氧化铝，和甲苯磺酸。对本发明汽相实施方案，可以使用多相催化剂，例如氧化铝、

二氧化硅、氧化硅-氧化铝、二氧化钛、氧化硼、钛酸铝、氧化钒、氧化锆、氧化铝-氧化镁和氧化铝-氧化锌。也可用均相催化剂，如辛酸亚锡和四（异丙氧基）钛。优选用于汽相工艺的催化剂是 γ -氧化铝、二氧化硅和氧化铝-氧化硅。在液相反应情况下，催化剂一般包括在原料流内而在蒸汽相反应中，可在反应区内可用一催化剂床。

所用催化剂的量是变化的，这取决于处理参数，如温度、压力、催化剂的反应性以及所希望的反应速率增加量。然而，需指出的是，用于给定体系的任一特定催化剂的用量（除其它因素外）必须还要考虑从 X_2A 酯化产生环酯与从 X_2A 酯化产生较高的低聚物之间竞争。因此，对于环酯的制备存在一个最佳的催化剂用量，这取决于反应动力学和原料流处理工艺。再高或再低的催化剂用量会使转化速率下降。

可控制特定催化剂和其他反应参数的使用以得到所希望的内消旋环酯产物。例如，对于环酯如丙交酯来说，丙交酯具有两个不对称碳原子，所以它有三种立体异构形式：L-丙交酯，其中两个不对称碳原子具有L（或S）构型；D-丙交酯，其中两个不对称碳原子具有D（或R）构型；和内消旋-丙交酯，其中一个不对称碳原子具有L-构型而另一个具有D-构型。L-丙交酯和D-丙交酯是对映体，而内消旋-丙交酯是L-丙交酯和D-丙交酯的非对映体，其中甲基基团在二噁烷二酮环上彼此反式。在L-乳酸中维持手性会仅导致L-丙交酯的形成，其在制备降解聚合物时有用。然而，L-乳酸中原有手性的外消旋会导致内消旋丙交酯的产生，其在制备降解聚合物时作为与L-丙交酯的共聚用单体也是非常有用的。通过改变本发明所述每个实施例方案所用的条件和催化剂，从L-乳酸原料或原料流中获得的丙交酯可以或者基本上全部是L-丙交酯或者除L-丙交酯外

可以含有控制量的内消旋丙交酯。例如，已发现在制备丙交酯时用酸性催化剂，会导致增加内消旋丙交酯的产生。

在本发明的另一实施方案中，可以采用保护剂或封端基剂来防止尺寸大于 $X_2 A$ 的羟基羧酸低聚物的产生。可使用例如酐、酮和醛这类保护剂。特别是，这类保护剂被认为可以保护羧酸上的醇基，因此可以防止形成酯。优选使用保护剂，这样可富集原料中由 $X_1 A$ 形成的 $X_2 A$ ，而不明显地形成 $X_3 A$ 或更高低聚物。随后，可以去除保护剂以使 $X_2 A$ 形成环酯。

上述制备环酯的工艺特别适用于（但不限于）制备 $X D$ 环酯。这类 $X D$ 优选包括（但不限于）丙交酯、乙交酯以及酒石酸、苯乙醇酸或1-羟基1-环己烷羧酸的环酯。本发明的环酯也可以是含有两种不同 $X_1 A$ 分子的杂化物。环酯可含有两个 $L-X_1 A$ ，两个 $D-X_1 A$ ，或一个 $L-X_1 A$ 和一个 $D-X_1 A$ 。环酯可以由能被衍生成加有其他官能团的 $X_1 A$ 分子组成，该基团诸如染料、酶或其他蛋白质。环酯，例如乳酸和酒石酸之间的环酯，可形成双环并导致支链或交联聚合物的形成。尽管许多环酯是由六元环组成，但某些环酯也可形成大环，例如己内酯便是如此。上述本发明工艺和下述特定实施方案也适用于制备那些单酯脱水物的内酯。

根据上述讨论的一般工艺参数以及如以下更为具体的描述，环酯制备过程可实现高的反应组分向环酯的转化率。除另有注明外，本文所用术语转化率是指每当量 $X_1 A$ 对应的环酯总理论产物的摩尔百分数。因此，用100摩尔 $X_1 A$ 原料流且无其他反应组分产生50摩尔环酯，表示 $X_1 A$ 向环酯转化率为100%。用50摩尔 $X_2 A$ 原料

流且无其他反应组分产生 50 摩尔环酯，表示 X₂A 向环酯转化率为 100%。

以下概述地讨论了三种优选环酯制备工艺。应指出的是，改变每节讨论的限制条件及参数，同样可以应用。

在稀释有机溶剂中形成环酯

在本发明一优选实施方案中，在一有机溶剂中将水从含 XA 原料流中去除以形成环酯，在其中将反应组分的浓度稀释。这种实施方案中导致意料之外高的 XA 向环酯转化率，尤其是 LA 向 LD 转化率。任何合适的有机溶剂均可用于稀释 XA。合适溶剂是指 XA 在其中可溶并且其具有合适沸点的那种溶剂。这一类溶剂最好不具有反应性羟基。优选地，该溶剂与水形成共沸物并且通过加热原料流以从原料流中去除作为共沸物的水来脱水。如果该溶剂不与水形成共沸物，则溶剂的沸点应高于水的沸点。用于该工艺这一实施方案的原料流优选含有 LA。最好也使用酯化催化剂以增加环酯形成速率。优选的催化剂包括沸石和酸性催化剂，如Dowex 50 和甲苯磺酸。

如上指出，反应组分的优选浓度可小于约 25 wt/vol%。已经发现，当浓度低至 1 wt/vol% 时可获得约 50% 的环酯的高摩尔转化率。进一步，也已发现，在约 1 wt/vol% 至约 20 wt/vol%，更优选为约 1 wt/vol% 至约 5 wt/vol% 浓度范围内可获得该转化率。因此，通过在这一范围的上限进行操作，则以高转化速率的体积产率为最大。

选择共沸溶剂，在其中原料流中反应组分能充分溶解，在环酯制备过程中使该溶剂保留在溶液中。优选地，也选择沸点足够高的共沸溶剂，以在沸点温度达到能接受的酯化速率，但该沸点又不能高得使

溶剂不能与水形成有效的共沸物，或者使在沸点温度转化成醛或其他降解产物。

共沸溶剂可包括水不混溶芳族溶剂、水不混溶脂族烃或环烃溶剂、水溶性溶剂、或它们的混合物。优选的溶剂是水不混溶芳族共沸溶剂。这类溶剂包括，但不限于，苯、甲苯、乙苯、二甲苯、异丙基苯、三甲苯、以及烷基苯。更优选的水不混溶芳族共沸溶剂包括苯、甲苯和二甲苯。甲苯是最优选的水不混溶芳族共沸溶剂。优选水不混溶共沸溶剂是因为在蒸馏后，它们能容易地与再循环的溶剂和排出体系外的水分离。

烃，例如烷烃和烯烃也可用作溶剂。烷烃，如戊烷、己烷、环己烷、庚烷和辛烷也可用作溶剂，但X₁A和环酯通常不大溶于这类溶剂中。烯烃，如环己烯也可适用于本发明。

水溶性共沸溶剂如乙腈也可用于去除水从而促进酯化。

本工艺实施方案优选温度范围为约60℃至约140℃，更优选范围为约80℃至约115℃。应指出的是，对于任一给定共沸体系，这一范围包括共沸物和共沸物有机部份的沸点。即，当在原料流中原始存有水且该水可用来形成共沸物时，反应温度应在该共沸物的沸点。当初始存在的水基本上完全消耗时，该反应温度应提高到共沸物有机部份的沸点。因为本发明工艺该实施方案可以在较低温度下进行，因此特别适于使用热不稳定羧酸且必然降低能源费用。

尽管当将水从稀释溶液中去除而形成环酯时在温度上做某些变化会影响环酯形成速率，但这种温度变化不影响反应组分生成环酯的总转化率。例如，在含有商用乳酸的原料流中将使用溶剂苯、甲苯和二甲苯的工艺相比较表明尽管用二甲苯时水去除速率最大而用苯时最小，

但在每种溶剂中，总的乳酸向丙交酯的摩尔转化率基本相当，其中苯/水共沸物沸点约为69.25℃，苯沸点为80.2℃，甲苯/水共沸物沸点约84.6℃，甲苯沸点约110.7℃，二甲苯/水共沸物沸点为94.5℃，二甲苯沸点为139.1℃。

根据本发明，从含有XA原料流中去除作为共沸物的水以形成环酯获得了至少约5%的XA向环酯的摩尔转化率。在优选实施方案中，该摩尔转化率至少为约10%，更佳至少约25%，最佳至少约50%。应指出的是也可获得更高的转化率，还可获得接近100%的转化率，特别是将那些未转化成环酯的反应组分再循环。

由XA水溶液形成环酯

在发现本申请主题之前，通常认为环酯如丙交酯在热XA水溶液中是不稳定的。出人意料的是发现在将水从XA水溶液中去除的早期阶段一直到混合物聚合度（由HPLC测定）小于或等于约4这一期间内在反应混合物水溶液中可产生稳定可回收浓度的环酯，特别是XD，如LD。

本文所用的，具有重复单体部分的聚合物或低聚物的聚合度（DP）是在每摩尔被分析试样中测得X₁A部分之数量的平均数。如由Holten公开的（乳酸、乳酸及衍生物的性质及化学，Verlag chemie, 1971, ISBN 3-527-25344-0），乳酸聚合物和低聚物的聚合度已传统地通过滴定法而测得。

该滴定法用于分析主要含有X₁A和X₂A的试样看来是有效的。但当存在任一显著含量的X₃A、X₄A和更高低聚物时，则发现该滴定方法是不准确的。已经证明，高效液相色谱（HPLC）可供直接测量试样中每一种低聚物，因此，这仅需要将每个低聚物的单独数额

总和即可得到 D P 值。当存在高于 $X_2 A$ 低聚物时，由 H P L C 测定的 D P 值通常大于由滴定测定的 D P 值。除非另有说明，本文所表示的 D P 测量值是用 H P L C 方法测得的。下面说明合适的 H P L C 方法，该方法能将 L - 丙交酯、内消旋丙交酯及 $L_n A$ (其中 $n = 1 - 13$) 的所有物类分离。使用反相柱，用乙腈 / 水梯度洗脱液，用磷酸盐缓冲液，在 P H - 2 . 3 下缓冲。使用 U V 检测器，监测 1 9 5 和 210 nm 波长。制备真实的 L - $L_1 A$ 和 L、L - $L_2 A$ 标准并与纯 L D 一起使用以测定对 $L_1 A$ 、 $L_2 A$ 和 L - 丙交酯的响应曲线。假定对 $L_3 A - L_{13} A$ 物类的响应因子是等同的，并通过分析低 D P 和高 D P $L_n A$ 混合物而测定。发现 $L_3 A - L_{13} A$ 的响应因子在数量级上类似于 $L_1 A$ 和 $L_2 A$ 的响应因子。

如上所指出，从原料流中去除水，直到该处理的原料流的 D P 小于或等于约 D P 4，更佳地直到 D P 小于或等于约 D P 3 . 5，最佳地直到 D P 小于或等于约 D P 3 . 0。进一步将水从原料流中去除，直到该经处理的原料流的 D P 至少约 D P 1 . 2，更佳地至少约 D P 1 . 5。

如果连续进行脱水直到 D P 大于约 D P 4，如约 D P 5 或更大，则环酯含量快速降至不可接受的低含量。另外，如果使具有 D P 约 D P 4 或更低的脱水的 X A 水溶液平衡，此处公开的平衡反应会使其中的一部分环酯至少部份地反应成非环酯物类，因而降低再回收环酯的数量。然而，如果迅速处理部份脱水 X A 水溶液以分离出环酯，例如在连续工艺中所做的迅速分离，则可容易地获得可接受的约为 X A 重量 5 % 或更多的环酯产率。

用于这一实施方案的优选原料流是商用乳酸 (约 8 5 % L A 和

1.5%水)，它具有约DP 1.2（由HPLC分析DP）。一旦商用乳酸（约85%LA和1.5%水），它具有约DP 1.2（由HPLC分析DP）脱水，基本上立即开始形成丙交酯。然而，直到由HPLC确定的DP值达到约DP 1.4至约DP 1.5，通常存在的乳酸不足以保证回收。例如，当在100-118毛压力下将85%乳酸加热到122℃保持86分钟时，则得到DP 1.29（由HPLC分析），对脱水乳酸溶液分析表明丙交酯含量为1.1wt%。然而，当在88-83毛于109-150℃持续进行附加64分钟的脱水，分析表明HPLC所测DP为DP 2.02，丙交酯含量为6.9%（重量）。

适于利用本发明工艺实施方案通过乳酸脱水而制备丙交酯的乳酸原料流具有下述范围（重量百分比）的乳酸种类：约10%至约70%L₁A、约10%至约30%L₂A、约3%至约20%L₃A、约0.2%至约1.5%L₄A、约2%至约4.5%丙交酯、以及约0.2%至约1.5%水。

具有显著量低聚物X_nA（其中n大于4）的XA原料流优选地进行水解以浓集原料流中的X₁A和X₂A。该原料流中也可含有环酯本身。原料流中含有环酯看来对X₁A和X₂A转化成环酯没有不利影响。

可用各种反应器和反应方案来处理含水XA原料流以去除水。在优选实施方案中，在约150毛至约10毛压力下于约100℃至约220℃温度加热含水乳酸原料流以从中去除水，直到获得约DP 4或更低（DP由HPLC测定）。环酯或者保留在液相中，或者如果压力和温度合适，至少部份环酯能汽化并从反应中蒸馏出。当LA在高温例如在相应于高于180℃，优选高于195℃和85毛的条件

下脱水，则可使得 L D 环酯显著汽化。

在另一实施方案中，将含水 X A 原料流加热由此而去除水，直到获得 D P 约为 D P 4 或更低（由 H P L C 测定）以在溶液中产生环酯。然后将该含环酯溶液引入共馏反应，在其中的溶剂，例如烷基苯（优选 C₁₀ - C₂₂ 烷基苯）被汽化以为该反应和为环酯共馏提供热转换。该反应的条件（如温度和压力）应是当含环酯溶液与汽化溶剂混合时，附加的环酯能由该含环酯溶液中未反应组分形成。该反应条件也适合于在共馏反应混合物中将环酯蒸馏以从水、未反应 X A、以及低聚物中回收环酯。

在汽相工艺中形成环酯

在本发明另一优选实施方案中，将部分的 X A 原料流，或者其全部或其一小部分，转化成其汽相以在能足以保持所述部分原料流为其汽相状态并在反应区形成环酯的压力和温度条件下进行处理。本文所用的“汽”指汽化物料以及以细雾或烟雾提供的物料。汽化的液态 X A 原料流部份在反应区被汽化，但优选在导入反应区之前即被汽化。已经发现，用该工艺可获得高转化速率，并且不想要的副产品如 C O 和乙醛处于或低于可接受的临界值。本工艺实施方案的较佳产物是 X D，更佳为 L D。

通常，在本发明的汽相工艺中待汽化的原料流中 X A 的浓度包括约 50 % 至约 100 %（重量）含一种或多种 X₁ A、X₂ A、X₃ A 和 X₄ A 及其混合物的 X A 以及约 0 % 至约 50 %（重量）水。尽管总 X A 含量为 50 % 或更高，但 X₁ A - X₄ A 中每一种的含量均可如 0 % 至约 100 %（重量）。

该汽相工艺优选地通过借助于非反应热载气将 X A 原料汽穿过反

应区而进行。该载气可以是惰性气体，如氮气或氩气，或者是在反应器操作条件下是汽相的可冷凝气如 $C_{10} - C_{20}$ 烷基苯。在反应区中该载气的含量可以是惰性气体和汽化的原料流之混合物的约 0 % 至约 99 % (重量)。该载气用于将汽化的原料流载入反应器并吹扫由此产生的含环酯粗汽化产物。汽化的原料流在反应区中停留的平均时间为约 0.5 至约 1.2 秒。

优选的温度和压力条件最好选择使在该条件下至少部份原料流保持为汽相。温度和气流条件的选择是使在一定温度、载气流速和压力条件下， $X_1 A$ 和水优先汽化。可以预料，当 $X A$ 原料流含有 $X_2 A$ 、 $X_3 A$ 和 $X_4 A$ 低聚物时，高分子量 $X_2 A$ 和更高的低聚物的汽化程度降低，由此潜在产生了非挥发性残留物。然而，这些更高的低聚物类或者可以直接环化成丙交酯，或者水解成低分子量物质，然后再挥发。进一步认为，在该反应工艺中形成的环酯也比 $X_2 A$ 、 $X_3 A$ 和 $X_4 A$ 低聚物更容易优先汽化。已经发现， $L A$ 原料流 (含有总量 2.4 % 的 $L_2 A$ 、 $L_3 A$ 和 $L_4 A$) 的基本完全汽化，反之可以预料会容易地使得非挥发性残留物产出。优选温度为约 150 °C 至约 250 °C，压力为约 10 毫至约 800 毫，且在惰性载气中有机物重量百分数为约 10 % 至约 50 %。

通过使用酯化和闭环催化剂 (它们可以相同或不同) 可以使环酯产率提高约达 3 倍或更多。在反应区中存在的催化剂可以置于固定支承物上或作为流化床。尽管没有理论依据，但已相信该反应组分 $X A$ 可吸附在催化剂上并反应形成随后汽化的环酯。优选的催化剂包括 η 、 θ 、 δ 和 γ - 氧化铝，以 γ - 氧化铝为好，它们能提高环酯产率同时又最少地形成 CO 副产物。其他合适的催化剂是二氧化硅、氧化铝一

氧化硅混合物、氧化硼、氧化钒、氧化锆、氧化铈和其他金属氧化物，混合金属氧化物如氧化铝／氧化镁、氧化铝／氧化锌以及四（异丙氧基）钛、二丁基锡氧化物。已发现催化剂颗粒尺寸范围为约 2 - 6 mm 是适宜的，当原料流不完全汽化时，更小尺寸更有效。

当催化剂用于本实施方案时，优选地是，原料流在进入反应区之前即完全汽化。与在进入反应区之前将 X A 原料流较完全汽化的工艺相比，在含有催化剂的反应区中存在液相 X A 会导致降低环酯产率，并增加杂质副产品（如一氧化碳和乙醛）的量。

在汽相过程的较佳实施方案中，原料流含有有时称为 85% 乳酸的工业乳酸。在另一实施方案中，原料流含有富含 L₁ A 的 L A 物源。已确认，用一简单方法即可制备高度富含 L₁ A（即，高于约 70%（重量／体积）L₁ A 且更佳高于约 90%（重量／体积）L₁ A 的含 L A 原料流。在此方法中，通过用水稀释工业乳酸制备一与水平衡的含约 10 - 30%（重量／体积）乳酸物质的水溶液使 85% 乳酸转化为富含 L₁ A。在回流下平衡该混合物直至达到平衡态，在大气压下通常要 6 - 8 小时，也可在高压（高于 1 大气压）高温下用较短的时间。对乳酸物质而言，该所得的平衡液所含基本全为 L₁ A 和约 0.5% 的 L₂ A，而 L₃ A、L₄ A 和更高级低聚物基本为零。因而，在产生含低于约 2% 水和低于约 7%（重量／体积）L₂ A 的基本纯的无水 L₁ A 的温度和压力条件下，水自该平衡混合物中快速蒸馏出。于是便可以不同含量的水稀释该无水 L₁ A 获得乳酸原料流。

在另一优选实施方案中，该原料流几乎全为无水 L A。已确认，在主要含 L₁ A 的原料流中，当水含量降低时，丙交酯的产率稳定增长。在另一较佳实施方案中，原料流几乎由富含 L₂ A、L₃ A 和 L₄ A

的无水 L A 组成。与用含 84.9% 的主要为 L₁ A 原料流的原料流相比，用 85% 的工业乳酸制造较高产率的丙交酯，这可能因为其中所含 L₂ A、L₃ A 和 L₄ A 的百分数 (24.0%) 较高。含总量约为 10-50% 的 L₂ A、L₃ A 和 L₄ A 的几乎为无水乳酸的原料流被认为是适宜的原料流。

在本发明的一个较佳实施方案中，提出一个将 α -羟基羧酸或酯转化为二聚环酯的连续催化汽相方法，该方法包括：

- (i) 连续汽化该羟基羧酸物质并将其供入反应区，该反应区含有可有效地将该羧酸物质低聚或环化成环酯的固体催化剂，
- (ii) 保持反应区的温度和压力以有效促成环酯的形成并使其维持汽相，及
- (iii) 自汽相中回收环酯。

在本方法中当一部分原料流汽化时，不汽化部分基本含 X₁ A 的低聚物。这样的不汽化部分可水解为 X A 组分并循环用于原料流中。

环酯的回收

按照本发明制备的环酯基本从产生该环酯的原料流 (即含产品的料流) 中回收。如上所论述，这样回收的环酯另外还适于作为一种单体用于可生物降解的聚合物的制造中。本文所用的术语“回收”指从经处理的原料流中分离出环酯，和任选地其后续的提纯过程。

可采用多种方法自含产物料流中回收按照本发明制备的环酯，其包括但不限于：结晶、溶剂萃取、用溶剂洗涤、蒸馏、膜分法、色谱法、升华及它们的组合方法。应当注意，回收方法的不同基于含产物料流中环酯与其它物种间在挥发性、溶解性及采用各种色谱法中亲合力方面表现的不同而定。

本发明的较佳回收方法为结晶法，其使用与制备环酯所采用的方法无关。结晶法的一个优点是可能将基本不含 $X_1 A$ 、 $X_2 A$ 、 $X_3 A$ 、 $X_4 A$ 和羧酸酯低聚物的环酯结晶，即，结晶的环酯一般至少为约90%纯，且可达到至少约99%或更佳至少约99.9%的纯度。

为使环酯结晶，一般将包括环酯、未反应组分和低聚物的含产物料流的组分与一适宜的溶剂接触，该溶剂可以是已经含在含产物的料流中的溶剂，在该溶剂中，环酯比在产物料流中的其它组分可溶性小且其被缓慢冷却直至形成环酯结晶。在一优选实施方案中，起初可将含产物料流加热以保证所有组分都在溶液中，和/或随后在冷却至约0℃至约10℃的温度后保温一段时间，在该时间内足以最大量地形成结晶。可采用多种技术回收环酯晶体，包括离心法和过滤法，可将该晶体洗涤并随后通过如真空蒸发而干燥，或将其保存在适当溶剂中用来聚合。还可使环酯晶体经历另外的溶解和结晶步骤以得到有更高纯度的晶体。一般，采用结晶法可回收环酯至少约50%，较佳为至少约80%，而更佳为至少95%。

将环酯自包含溶剂的含产物料流结晶可使用或相同溶剂或第二种溶剂进行。较佳的方法是将环酯直接从相同溶剂中结晶，因其不需去除第一溶剂和添加第二溶剂。此外，环酯结晶之后保留在溶液中的任何未反应组分和/或低聚物可被直接再循环入进原料流中。

在其再循环入原料流之前通过向溶剂加水可使存在于任意这类再循环料流中的低聚物水解。作为环酯制备方法的一部分，这种水可随后被去除。因而，用于环酯制备和环酯结晶的较佳溶剂包括芳族水不混溶共沸溶剂。尤其优选的溶剂为甲苯、苯和二甲苯。

为使环酯自稀溶液（其中环酯是颇溶的）中结晶，可采用蒸发步

骤以去除大多数溶剂。较佳的是，通过蒸发来去除足够的溶剂以使产出的溶液含环酯至少约 30 %（重量 / 体积），更佳含至少约 50 %（重量 / 体积）且最佳含至少约 60 %（重量 / 体积）。蒸发一般于真空下加热进行。

在另一实施方案中，一般通过蒸发将溶剂自含产物料流中去除形成残余物，再将该残余物溶于第二溶剂，环酯自此第二溶剂中结晶。当环酯在第一溶剂可溶性太大而不能结晶时采用这一方法尤其有利。诸如丙交酯的环酯极易溶于其中的第一溶剂的实例为丙酮和乙腈。第二溶剂可为可使环酯在其中溶解并可自其中结晶的溶剂。对诸如丙交酯的环酯而言，这类溶剂包括如甲基异丁基酮和二乙醚。结晶之后，可将保留在第二溶剂中的未反应组分和低聚物回收，水解（若有必要），并循环入原料流中。

在又一实施方案中，通过将第二溶剂加至该料流产生环酯结晶可将存于该含产物料流中的环酯结晶出。这样的第二溶剂为一种如当其与第一溶剂混合时可将环酯自溶剂混合物中结晶的溶剂。例如，通过添加某些诸如戊烷的链烷溶剂便可将于诸如甲苯的芳族共沸溶剂中的环酯（如丙交酯）沉淀。

在与本发明相应的另一实施方案中，将料流引入处于低于该环酯汽化温度且较佳为处于约 5 °C 或更低的低温下的诸如旋风分离器或离心机的收集器中，便可使汽相反应中制备的环酯直接从该气相含产物料流中结晶或冷凝。冷凝该环酯后可将其用冷水洗涤。将由此形成的晶体自收集器刮出、洗涤、过滤并干燥。此外，通过将汽化的热产物流与冷水喷淋和 / 或冷惰性气体流混合以产生快速冷却和产物的沉淀，可将于该汽相方法中制备的环酯回收。

本发明还包括使用溶剂萃取法自含产物料流中回收环酯。例如，通过使含产物料流与第二溶剂接触来回收环酯，在该第二溶剂中，环酯比其在第一溶剂中更可溶且未反应组分和低聚物比其在第一溶剂中的可溶性更小。这类溶剂包括二甲苯、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷或其它卤代溶剂。

在另一实施方案中，可通过将诸如氩或氮的惰性气体鼓泡通过液相且最好以使该气-液相间极大接触的方式将液相反应中制备的环酯自液相中回收。环酯、水和未反应组分自液相中被气体携带出，该气体随后被冷凝。采用包括冷水洗涤和二氯甲烷/碳酸氢钠萃取的各种方法可将水和未反应组分自环酯中提取出。

在又一优选实施方案中，该含产物料流可与诸如乙腈和/或四氢呋喃的水溶性溶剂相接触，并随后与水接触将环酯沉淀出。

在本发明环酯回收的再一优选实施方案中，该含产物料流在充分低的温度下与含水溶剂接触以不使该环酯水解。最好为水或稀碱的含水相将未反应组分和任意低聚物自含环酯料流中萃出，该未反应组分和低聚物在含水相中比其在含产物料流的溶剂中更可溶。在一实施方案中，稀碱可为碳酸氢钠稀溶液。所得的一般包含诸如甲苯的有机溶剂的含环酯料流在完全干燥后便可用作送入聚合反应的原料流或用作环酯结晶的料源。可将含未反应组分和低聚物的含水相直接再循环至原料流，该含水相最好呈温热态以水解任何低聚物。

也可用膜分法完成环酯自含产物料流的回收。例如，可将料流与一可使环酯通过而不使未反应组分和低聚物通过的疏水膜接触。例如，适宜的膜包括气透膜。膜分法的一个优点是环酯可在其生成时回收。

在回收的又一实施方案中，通过升华回收环酯。在还包括低聚物

和非环酯组分的含产物料流中的任何溶剂首先通过如蒸发去除，以产生残余物。在有冷阱存在下向该残余物施以足够的加热和真空条件以使环酯汽化然后在该冷阱上收集。该条件使得残余物中的低聚物不汽化且汽化的 X_1A 组分不冷凝。

按照本发明的又一实施方案，可采用诸如分馏或共馏的蒸馏法来回收环酯。简便的环酯回收方法包括利用有机溶剂促进环酯挥发的萃取蒸馏法。将溶剂挥发，即在回收反应中提供热传递，又促进了环酯与溶剂的共馏。如前所述，这样一共馏方法还可导致自含环酯溶液的未反应组分中产出附加的环酯。与环酯和低聚物（ X_nA ）物类不溶混的溶剂尤其有效。符合推荐要求的一类共馏溶剂包括烷基苯，尤其是沸点等于或略高于环酯沸点的那些烷基苯。例如，若环酯为丙交酯，该共馏溶剂的沸点在60 kPa下最好为约215℃至约220℃。代表性的优选烷基苯共馏溶剂包括诸如 $C_{10}-C_{22}$ 烷基苯的高级烷基苯，较佳为 $C_{11}-C_{14}$ 烷基苯且更佳为十二烷基苯或十三烷基苯。具有十二烷基苯平均组成的蒸馏溶剂也非常适用于本发明。这些混合的溶剂提供了必要的热传递，是非毒性的且可商业购得。去除环酯后保留的残余付产物包含可被水解以富集 X_1A 和 X_2A 的低聚物。当蒸馏为选择分离处理时，还可将釜脚处理后再进入该工艺过程；大多情况下，一般推荐富集 X_1A 和 X_2A 的水解。

本发明可以多种方式进行，它包括（但不限于）分批、半连续及连续方式。可将未反应组分、低聚物和溶剂再循环，特别是以连续方法再循环。其中未反应组分、水解低聚物和溶剂被再循环的连续方法的一个优点在于可达到 X_1A 向环酯的高摩尔转化的能力。

由于含产物料流含有例如高达50%（重量）的高含量 X_1A ，该

环酯制备方法特别适合使用含未反应 X_1A 的再循环料流，该未反应 X_1A 可能与补充的 XA 混合形成该方法的原料流组分。此外，于环酯贫化馏分再循环至原料流之前，通过向该馏分加水可使低聚物水解。再循环显著地提高环酯的总产率；采用这样的再循环技术时转化为环酯的总摩尔转化率可期望超过90%。

参考图1，记述了制备环酯的连续方法，该方法中的主要组分被再循环。在该图示方法中，水作为水与该溶剂（如甲苯）间的非均匀共沸混合物被去除。

将包含 XA 的来自原料流组分容器4的原料流反应组分2伴随着来自溶剂容器10的非均匀共沸溶剂8加至处理容器6中。该原料流反应组分2和溶剂8以适当的比例连续被加至容器6。可在该原料流反应组分2加至处理容器6之前去除原料流反应组分2中的游离水，或可在容器6的处理过程中去除游离水。可将固体催化剂12加至处理容器6，或可将可混溶催化剂伴随着原料流反应组分2加入。

该处理容器6被热源14加热到足以促使环酯形成和去除作为溶剂共沸物的水的温度。汽态的共沸物16流经冷凝器18，在其中非均匀共沸混合物冷凝形成有机相和含水相。将全部含溶剂有机相22返回（全回流）至处理容器6。含水相24被排至废料26。作为另一选择，可至少将一部分含水相28用于水解在被再循环至原料流组分容器4的产物废流或滤液30中的低聚物。

以一定速率将含环酯、未反应组分、低聚物和有机溶剂的含产物料流32自处理容器6中排出，该速率使得原料流在处理容器6中的平均停留时间为约3—4小时。含产物料流32的排出速率最好与溶剂8与原料流反应组分2的混合物加入处理容器6的速率相同，以在

该处理容器 6 中维持恒定的体积。

将含产物料流 3 2 引入由热源 3 6 加热的浓缩容器 3 4 以最好采用在适宜压力下（如真空下）蒸发的方法将料流中的大部分溶剂去除。已蒸发的溶剂 3 8 流经冷凝器 4 0 被冷凝。然后在将 4 4 再循环至溶剂容器 1 0 之前将已冷凝的溶剂收集在溶剂收集器 4 2 中。如果需要，可将溶剂收集器 4 2 中的溶剂净化以去除杂质。

可将浓缩的含产物料流 4 6 装入料流收集器 4 8 并于结晶之前用热源 5 0 加热。为结晶回收环酯，将浓缩和加热的含产物料流 5 1 转移至结晶烧瓶 5 4，该烧瓶被冷却源 5 6 冷却以促使环酯更多地结晶。该结晶烧瓶 5 4 一般是保温的以维持结晶所需的冷温。结晶后，含晶体浆料 5 8 通过过滤器 6 0 过滤将环酯晶体从含未反应组分和低聚物的溶剂中分离出。例如，可用瓷漏斗收集该晶体。然后将该晶体用冷溶剂洗涤物 6 2 洗涤并于最好处于真空 6 6 下的烘箱 6 4 中干燥。然后环酯晶体 6 8 可进一步提纯或直接用于制造羧基酸聚酯。

将含未反应组分、低聚物和溶剂的滤液 3 0 收集在收集容器 7 0 中。在一优选方法中，通过向该收集容器 7 0 加入水 7 2 并以热源 7 4 加热而将滤液 3 0 中的低聚物水解成基本为 $X_1 A$ 或 $X_2 A$ 。加至该收集容器 7 0 的水 7 2 可包含经共沸蒸馏自处理容器 6 排出的废水 2 8。然后将最好经水解的滤液 3 0 再循环 7 6 入原料流组分容器 4。

本发明汽相实施方案的流程图示于图 2 中。将补加的含水 $L A$ 原料流 9 0 与再循环的 $L A$ 料流 9 2 引入可为蒸馏釜的加热区 9 4。将水自该釜 9 4 的盛料中蒸馏出并经管线 9 6 排出，为提供 $D P$ 为 4 或者更低且以 $L_1 A$ 和 $L_2 A$ 为主的原料流 9 8。丙交酯还可能被蒸馏，若存在，可采用溶剂萃取法将其自蒸馏的水中回收，而这将取决于再

循环料流的补充情况。

将加热的乳酸原料流 9 8 与加热至足以汽化部分 L A 料流的高温的热氮载气流 1 0 0 混合，并使其通入可含有最好为本文所确定的 γ -氧化铝的催化剂床。

为保证汽化的 L A 原料流和在反应器 1 0 2 中形成的丙交酯呈汽态，应选择该反应器中的反应条件。已发现，温度为约 1 5 0 °C 至约 2 5 0 °C，惰性载气中有机物的重量百分比为 1 0 % 至 5 0 %，且压力为约 1 0 毛至约 9 0 0 毛的条件是适宜的。

将汽化的丙交酯粗产物流 1 0 4 自反应区 1 0 2 排出并被引入收集器 1 0 6，该适宜的收集器为冷却的旋风分离器，离心机或类似设备。在实验室条件下，使用维持在 - 7 8 °C 的旋风分离器，直接在入口管下收集的晶状物富集丙交酯。将旋风分离器 1 0 6 的内表面刮下并用冷水 1 0 8 洗涤，再使内装料经管 1 1 0 进入分离器 1 1 2，在此进行冷却、搅拌并过滤，使自滤液中的丙交酯产物经管线 1 1 4 排出。一般使丙交酯在有五氧化二磷存在的真空下干燥以去除紧密结合的水分。用过的载气经管 1 1 6 收集并流经不同的汽阀（未示出）以便将内含的可冷凝物质冷凝。出自分离器 1 1 2 的滤液作为再循环料流 9 2 引入加热区 9 4 以完成循环过程。应当看到，根据丙交酯产物的分离可以想象出多种收集/分离方案。

本发明汽相方法的另一实施方案在图 3 中给出。在此实施方案中，乳酸补充料流 1 3 2、氮载气流 1 3 4 和再循环料流 1 3 6 连续地引入汽化器 1 3 8。可考虑将这些料流的两个或多个于被引入汽化器 1 3 8 之前混合起来。如果需要，可将进入汽化器 1 3 8 的料流预热，或者可将氮以一定的量供入并将其预热至足以汽化乳酸原料流和再循

环料流的温度。向汽化器 1 3 8 供入足够的热以完全汽化其中存在的 L₁ A 和水。较少量的 L₂ A 和高级低聚物也可能汽化，这取决于蒸汽压条件。

将该载气和汽化乳酸传送到最好含 γ - 氧化铝催化剂的催化剂床的反应器 1 4 0。将那些落到汽化器 1 3 8 底部且不环化或水解可为汽化乳酸物类的未汽化的高级乳酸低聚物传送到水解器 1 4 2，在其中将其水解以提供富集 L₁ A 和 L₂ A 的再循环组分。

将反应器 1 4 0 的粗产物料流引入冷凝器 1 4 4，在此，未反应 L₁ A、丙交酯和水自载气中冷凝出。该载气已经诸如在洗气器 1 4 6 中用水洗涤的处理后再循环入该工艺。出自冷凝器的冷凝的粗产物蒸汽流一般含约 20 - 40%（重量）丙交酯、约 10 - 50%（重量）L₁ A 和约 10 - 30%（重量）水。在粗产物料流中几乎或根本未发现 L₂ A 和高级低聚物。将丙交酯自水、未反应 L₁ A 及其它乳酸物类中回收，这可能在于反应器 1 4 0 之后的分离器 1 4 8 中通过适宜的诸如使丙交酯于冷水中结晶的方法已经进行。将回收的丙交酯在提纯器 1 5 0 中洗涤，以回收提纯的丙交酯 1 5 2。

将在调节器 1 5 4 中的未反应 L A 的乳酸类和 D P 调节，最好使 L₁ A 和 L₂ A 达到最大程度。将调节的乳酸流与水解器 1 4 2 的输出物混合以提供循环流 1 3 6。

下面的实施例表明如何实现本发明，但是不能认为是限制。在实施例 8 - 5 5 中，所有的百分数和比率都是重量的，除非另有说明，所有的单位都是公制系统，除非另外有清楚的说明。本文的引证清楚地列入供参考。

实施例 1

将实施例说明使用 L -、D - 乳酸作原料流形成丙交酯的能力。

将约 85 - 88 % L -，D - 乳酸（从 Kodak 获得）同甲苯混合，乳酸对甲苯的比例（体积 / 体积）为 10 : 190，总量为 200 ml，使原料流含约 5 %（重量）的乳酸。将 1 克 Dowex-50 H⁺ 离子交换树脂催化剂加到混合物中，用加热罩加热混合物。随着混合物的温度达到约 85 °C，游离水从混合物中以与甲苯的共沸物（18 % 水 / 82 % 甲苯共沸物的沸点为 84.6 °C）被去除。大部分游离水被去除（约 20 - 30 分钟）后，将混合物的温度继续提高到约 110.7 °C，即甲苯的沸点。使混合物在约 110 °C 保持约 72 小时使丙交酯产量最大。然后用旋转式汽化器汽化从混合物中去除甲苯，汽化温度约 40 - 50 °C。将丙交酯、乳酸和低聚物的干燥残余物溶入少量的二乙醚中，要求在接近二乙醚（约 40 - 50 ml）沸点温度下溶解残余物。然后通过约 4 °C 下保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。丙交酯的回收率（摩尔 % 产率，即每摩尔理论形成总丙交酯能回收到的丙交酯的摩尔量）为约 13 %。产物的纯度大于 90 %，甚至可能大于 95 %，用晶体的熔点来证明。（D - 和 L - 丙交酯混合物一般在约 120 °C 熔化）。另外，HPLC 分析产物得到单峰。

实施例 2

在这个实施例中，用含约 5 %（重量）L - 乳酸溶液形成丙交酯。

将约 85 % 热稳定 L - 乳酸（从 Pfhanstiehl 获得）同甲苯以乳酸比甲苯为 10 : 190（V / V）的比例混合，总量 200 ml，得到含约 5 %（重量）乳酸的原料流。将 1 克 Dowex-50 H⁺ 离子交换树脂催化剂加到混合物中，用加热罩加热混合物。当混合物的温度

达到约 85 °C 时，从混合物中去除与甲苯成为共沸物（18 % 水 / 82 % 甲苯共沸物的沸点为 84 . 6 °C）的游离水。大部分游离水被去除（约 20 – 30 分钟）后，将混合物的温度继续提高到约 110 . 7 °C，即甲苯的沸点。使混合物在约 110 °C 保持约 24 小时使丙交酯产率最大。在聚合期间在几个时间点取出 2 ml 试样，以测出反应产生丙交酯和乳酸低聚物的量。

然后用旋转式汽化器在约 40 – 50 °C 温度下通过汽化从混合物中去除甲苯溶剂。将丙交酯、乳酸和低聚物的干燥残余物溶于少量的二乙醚中，需要在接近二乙醚（约 40 – 50 ml）沸点温度下溶解残余物。然后在约 4 °C 保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。回收的晶体至少约 90 % 纯度，通过晶体的熔点来确定，并用 HPLC 分析。L – 丙交酯在约 97 – 98 °C 熔化。

在反应期间取出样品的分析结果列入图 4 和表 1，这相当于在约 24 小时反应期间产生的丙交酯（LD）和 LnA 的量，用 HPLC 分析确定。

表 1

反应时间 (小时)	形成的丙交酯 (mg / ml) *	形成的总LnA (mg / ml) *
0	0	0
0 . 5	3 . 8	0 . 7
1	1 2 . 5	3 . 4
2	1 9 . 3	6 . 3
3	2 1 . 0	9 . 8
4	2 1 . 7	1 0 . 4
6	2 2 . 3	1 3 . 3
8	2 2 . 0	1 5 . 9
2 4	2 2 . 9	2 5 . 6

* 上面数据按上面所述用响应因子由 H P L C 峰积分所得。假定 LnA 的响应因子与丙交酯的相同来计算总LnA (mg / ml)。

表中所列数据为每ml 溶剂所产生的丙交酯或LnA 的mg 数，而图 4 表示以反应中形成的丙交酯或LnA 的摩尔份数表达的相同数据。在后面的时间点（如在 2 4 小时），丙交酯和LnA 形成的摩尔分数稍微超出 1。该误差可能是由于在 2 4 小时反应期间溶剂的汽化，或者用 H P L C 数据计算LnA 的响应因子可能与丙交酯的响应因子稍微不同。

产生丙交酯最大量发生在反应开始后约 3 - 6 小时之间并在反应开始后至少直到 2 4 小时保持恒量。在反应开始后约 3 - 6 小时乳酸类主要是L₃ A、L₄ A 和L₅ A。增加尺寸的低聚物继续形成至少直到反应开始后的 2 4 小时。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率约为 5 0 %。假定 1 0 0 %的摩尔转

变，在起始原料流中每 2 个乳酸 (L, A) 分子形成一个丙交酯分子；对于实施例 2 - 7，在Pfhanstiehl乳酸中所有乳酸类假设都是L, A。丙交酯的回收率约 25 %。

实施例 3

该实施例试验丙交酯从甲苯中结晶的能力。

将约 85 % 热稳定 L - 乳酸 (由Pfhanstiehl) 同甲苯混合，乳酸与甲苯的比例 (体积 / 体积) 为 10 : 190，总量为 200 ml，得到含约 5 % (重量) 乳酸的原料流。将 1 克催化剂Dowex - 50 H⁺ 离子交换树脂加到混合物中，用如实施例 2 所述的加热罩加热混合物。继续反应约 24 小时使丙交酯产量最大，尽管最大丙交酯合成在约 3 - 6 小时达到。

然后用旋转式汽化器在约 40 - 50 °C 温度下通过汽化从混合物中去除甲苯溶剂。将干燥的丙交酯、乳酸和低聚物残余物溶于少量的甲苯 (约 20 ml) 中，要求在接近甲苯沸点温度下溶解残余物。然后通过约 4 °C 保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。回收的晶体至少约 90 % 纯度，可能至少约 95 % 纯度，由晶体的熔点确定并 HPLC 分析。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率约为 50 %。丙交酯的回收率约 25 %。这个实施例表明可以结晶并从甲苯，至少也从二乙醚中回收。虽然在这个实施例中，最初的甲苯溶剂基本上完全被去除，在本发明范围内去除足够的甲苯直到达到丙交酯结晶适合的体积。

实施例 4

在这个实施例中，用含约 1 % (重量) L - 乳酸的稀溶液形成丙交酯。

将约 85% 热稳定 L-乳酸（由 Pfhanstiehl）同甲苯混合，乳酸与甲苯的比例（体积/体积）为 2 : 198，总体积为 200 ml，得到含约 1%（重量）乳酸的原料流。将 1 克催化剂 Dowex-50H⁺ 离子交换树脂加到混合物中，用实施例 2 所述的加热罩加热混合物。反应继续约 24 小时使丙交酯产量最大，尽管最大的丙交酯合成在约 3 - 6 小时达到。

然后用旋转式汽化器在约 40 - 50 °C 温度下通过汽化从混合物中去除甲苯。将干燥的丙交酯、乳酸和低聚物残余物溶于少量的甲苯（约 4 - 5 ml）中，要求在接近甲苯沸点温度下溶解该残余物。然后通过约 4 °C 保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。回收的晶体至少约 90% 纯度，可能至少约 95% 纯度，用晶体的熔点确定并 HPLC 分析。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率约为 50%。丙交酯的回收率约 25%。这样，将乳酸转变成丙交酯至少在含约 1% 乳酸溶液中象在含约 5% 乳酸溶液中一样有效。

实施例 5

在该实施例中用含约 25%（重量）L-乳酸的溶液形成丙交酯。

将约 85% 热稳定 L-乳酸（由 Pfhanstiehl）同甲苯混合，乳酸与甲苯的比例（体积/体积）为 50 : 150，总体积为 200 ml，得到含约 25%（重量）乳酸的原料流。将 1 克催化剂 Dowex-50H⁺ 离子交换树脂加到混合物中，用实施例 2 所述加热罩加热混合物。反应继续约 24 小时使丙交酯产量最大，尽管最大丙交酯合成在约 3 - 6 小时达到。

然后用旋转式汽化器在约 40 - 50 °C 的温度下通过汽化从混合

物中去除甲苯。将干燥的丙交酯、乳酸和低聚物残余物溶于少量（约（50 ml）的甲苯中，要求该残余物在接近甲苯沸点温度下溶解。然后通过约4℃保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率约为25%。在这个实验中，结晶是不好的，是由于在试样中存有高浓度的低聚物。这个实施例和实施例2、3和4一起支持在较浓的溶液（如约25%乳酸）中有利于低聚物形成这一观念，而在较稀的溶液（如约1%或约5%乳酸）中有利于环酯的形成。

实施例 6

这个实施例证明在苯溶剂中产生丙交酯的能力。

将约85%热稳定L-乳酸（由Pfhanstiehl）同苯混合，乳酸与苯之比（体积/体积）为10：190，总量为200 ml，得到含约5%（重量）乳酸的原料流。将一克催化剂Dowex-50 H⁺ 离子交换树脂加到混合物中，用加热罩加热混合物。当混合物的温度达到约69℃，游离水作为与苯的共沸物（8.8%水/91.2%苯共沸物的沸点为约69.25℃）从混合物中被去除。大部分游离水被去除（约20-30分钟）后，将混合物的温度继续升高到约80.2℃，即苯的沸点。使混合物在约80℃保持约24小时，使丙交酯产量最大，尽管最大的丙交酯合成在约3-6小时达到。

然后用旋转式汽化器在约40-50℃温度下通过汽化从混合物中去除苯溶剂。将丙交酯、乳酸和低聚物的干燥残余物溶于少量（约（20 ml）的苯中，要求在接近苯的沸点温度下溶解该残余物。然后通过约4℃保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。回收的晶体至少约90%纯度，可能至少约95%纯度，通过晶体的熔点确定并HPLC

分析。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率约为 50 %。丙交酯的回收率约为 25 %。这个实施例表明对于丙交酯的制备，苯至少象甲苯一样也可作为共沸溶剂和结晶溶剂。

实施例 7

这个实施例证明在二甲苯溶剂中产生丙交酯的能力。

将约 85 % 热稳定 L-乳酸（由 Pfhanstiehl）同二甲苯混合，乳酸与二甲苯之比（体积 / 体积）为 10 : 190，总量为 200 ml，得到含约 5 %（重量）乳酸的原料流。将一克催化剂 Dowex-50 H⁺ 离子交换树脂加到混合物中，用加热罩加热混合物。当混合物的温度达到约 94 °C，游离水作为与二甲苯的共沸物（40 % 水 / 60 % 二甲苯共沸物的沸点约为 94.5 °C）从混合物中被去除。大部分游离水被去除（在约 20 - 30 分钟）后，将混合物的温度继续升高到约 139.1 °C，即二甲苯的沸点。使混合物在约 139 °C 保持约 24 小时使丙交酯产率最大，尽管最大的丙交酯合成在约 3 - 6 小时达到。在反应期间，溶液变为黄色，可能由于二甲苯从 Dowex 萃取出着色化合物。

然后用旋转式汽化器在约 40 - 50 °C 温度下通过汽化从混合物中去除二甲苯溶剂。将丙交酯、乳酸和低聚物的干燥残余物溶于少量甲苯（约 20 ml）中，要求溶解该残余物在接近甲苯沸点的温度。然后通过约 4 °C 保温溶液使丙交酯从溶液中结晶。回收的丙交酯至少约 90 % 纯度，可能至少约 95 % 纯度，由晶体的熔点确定并 HPLC 分析。但是晶体为淡黄色。

乳酸到丙交酯的摩尔转变率这约 50 %。丙交酯的回收率为约

25%。这个实施例表明要获得乳酸到丙交酯的高转变率二甲苯是有效的溶剂，但是二甲苯或该反应的温度可能导致催化剂的部分降解。

为了从丙交酯晶体中去除黄颜色，将0.25克回收晶体进行升华。准确地说，将晶体在一个含有冷凝器的容器中在真空（约1—10 mmHg）中干燥。在容器的底部加热，使丙交酯在约90℃汽化。汽化的丙交酯在冷凝器上冷凝，回收得到0.16克白色丙交酯晶体。

实施例 8

图5示意表示一个实验室规模的反应器。反应器170是一个宽约5 cm，高约31 cm的不锈钢园柱。反应器170装有下列筛172，它可以是一系列的筛子，还装有下列筛174，它也可以多于一个筛子。催化剂床176安装在筛174顶上。筛174下面的空室提供更多的时间以保证原料LA（或含LA的原料流）在接触催化剂床以前完全汽化。反应器170下面安装有T形管178和上面装有加热的产物管线180，该管线180排出含汽的粗丙交酯。原料LA通过管线182进入T形管178。氮载气通过管线184进入T形管178。整个装置安装在一个砂浴中，砂浴可以加热以保持所需的反应器温度。一般说来，反应温度大于150℃并可高到约250℃，这是在约大气压下。额定反应温度约205℃是合适的。平均停留时间为约0.5—1.2秒是合适的。

实施例 9

将图5描绘的实验反应器变动，将100目的筛172邻接于16目筛，而筛174为45目筛，位于16目筛之上。催化剂176由10—20目硅胶/氧化铝催化剂（AKZO—LA—30—5P催化剂）组成。氮气流速率调到1600 ml/分，它加上乳酸原料以

表面汽化速率 0.12 英尺/秒通过反应器 170。组分的停留时间为 2.8 秒。为了与以 36.6 ml/小时流速的氮气混合将 85% 工业乳酸 (61% L₁ A、18% L₂ A、5% L₃ A、1% L₄ A 和 15% 水) 通过丁字管 178，在实验之前用另外 11% (重量) 的水稀释该乳酸。用干冰冷却的旋风收集器收集丙交酯，用冷水洗涤并过滤。在室温在五氧化二磷存在下将丙交酯干燥。用重氮甲烷处理后残余的 L A 类转变成其甲酯，通过气相色谱分析丙交酯试样。结果列在下表：

表 2

阶段 (44701-90)	累积时间 (小时)	床温度 (°C)	LA原料 (g)	所有产物* (g)	LD产物 (g)	LD产率 (摩尔%)
------------------	--------------	-------------	-------------	--------------	-------------	---------------

平衡	1.8	206	75.5	53.2	8.46	-
1	4.8	205	128.6	115.8	22.73	25.7
2	8.1	204	141.1	130.6	28.31	30.1

* 所得催化剂重量：21.8 g

收集量：3.8 g

反应器残余物：1.3 g

物料总回收率：94.6% (重量)

反应器下室是空的，去除的重质催化剂是十分干的。LD 在阶段 1 的纯度为 89%，在阶段 2 为 92%，呈白色粉末。2.5 小时后产生一氧化碳 2750 ppm。这相当于 3.3 摩尔% LA 分解。在阶段 2 获得的 LD 产率与 LA 分解的摩尔% 之比为 7.8 : 1。在阶段 1 L-LD : 内消旋 LD (重量) 比为 51.8 : 1，而在阶段 2 为 34.1 : 1。

实施例 10

重复实施例 9 所述的步骤，使用 85% 没加水的乳酸原料，以 32.9 ml/小时和相同的氮气流速获得停留时间 3.0 秒，表面速率 0.11 英尺/秒。结果列在下表：

表 3

阶段 (44853-9)	累积时间 (小时)	床温度 (°C)	LA原料 (g)	所有产物* (g)	LD产物 (g)	LD产率 (摩尔%)
平衡	1.9	205	74.4	48.9	11.91	-
1	5.1	204	123.6	106.1	29.73	31.6
2	8.4	204	132.0	119.0	32.53	34.0
实验后	9.6	202	-	8.2	-	-

* 所得催化剂重量：10.6 g

收集量：1.32 g

反应器残余物：0.81 g

总物料回收率：89.4% (重量)

上表数据表明，在阶段 2 获得的丙交酯产率 (34%) 比实施例 9 中获得的产率高。丙交酯的回收百分数在每个阶段平稳地增加。原料的总回收率 89.4% 比实施例 9 中的总回收率低。在一个重复实验中，原料的总回收率为 94.1%，但是 LD/CO 之比较低。

3.2 小时一氧化碳浓度为 3200 ppm，5.1 小时后为 2750 ppm，而 8.0 小时后为 2800 ppm。在 3.2 至 8 小时操作之间的 CO 平均浓度相当于 3.2 摩尔% LA 分解。阶段 2 期间获得的 LD 产率与 LA 分解的摩尔% 之比为 10.7 : 1。

由阶段 1 和 2 获得的丙交酯产物是白色粉末。L - L D : 内消旋 - L D (重量) 比在阶段 1 为 44.0, 而在阶段 2 为 38.6。

将阶段 1 的滤液用二氯甲烷萃取以回收还没有水解的任何加溶丙交酯。将二氯甲烷去除后, 从旋转式汽化器中获得在 52℃ 不固化的黄色液体 (5.4 g)。但是当冷却到室温时, 这种物料固化成白色结晶块, 它含有少量黄色液体。用冷水洗涤这种混合物, 获得 1.9 g 白色固体, 分析发现它含有 87.4% L - 丙交酯和 12.6% 内消旋丙交酯。

实施例 1 1

进行这个实验为确定 5 mm 催化剂丸粒而不是实施例 1 0 中使用的 10 - 20 目催化剂的效力。保持在实施例 1 0 中使用的同样条件, 除了 85% 乳酸流速为 34.6 ml/小时和除去下面的 100 目筛。结果示于下表:

表 4

阶段 (44853-21)	累积时间 (小时)	床温度 (℃)	LA原料 (g)	所有产物* (g)	LD产物 (g)	LD产率 (摩尔%)
平衡	2.0	205	84.0	58.5	15.34	-
1	5.2	206	127.2	111.1	25.91	28.8
2	7.7	204	108.6	87.7	20.65	26.4
3	11.0	220	136.8	142.6	43.49	44.6
实验后	11.8	217	-	-	-	-

* 所得催化剂重量: 18.35 g

收集量: 1.99 g

反应器残余物：0.07 g

总物料回收率：92.0%（重量）

在约205℃获得的丙交酯产率看来在阶段1和2时间之内降低。这个特点与在实施例9和10中用较小颗粒尺寸催化剂观察到的结果相反，表明了降低催化剂颗粒尺寸的潜在优点。

1.5小时后记录一氧化碳产量为6000 ppm，4.8小时后为3650 ppm，6.3小时后为3550 ppm，而10.8小时后为9000 ppm。然后，一氧化碳浓度在平衡阶段后降低到在额定205℃床温度下的完全恒定值。在阶段1和2期间计算的LA分解的摩尔%为3.9%。在阶段2期间获得的LD产率与乳酸分解摩尔%之比为6.7:1。

在约205℃操作7.7小时后，将催化剂床的温度升高到约220℃并在这个温度保持3.3小时。在这个时间收集的物料总量为同样时间期间进料的104%。同样，这个时间观察到的LD产率为44.6%，由于在205℃实验开始时可能收集到由此产生的部分LD（即由沉积在原始催化剂床的残余材料产生的丙交酯），使得LD产率提高。但是，在这个温度获得的明显提高的丙交酯产率被提高一氧化碳产出而平衡。这是丙交酯分解的证明。在阶段1和2 L-LD：内消旋-LD重量比约为4.2，但在阶段3仅为2.5.3。

该实验完成后，下面16目筛部分被阻塞。完全水解/汽化明显完成，因为发现去除的催化剂床是干透的。在冷却期间这种阻塞可能发生，由于整个实验期间气体反压不增加。

实施例 12

用3mm玻璃珠和实施例9中的氧化硅-氧化铝催化剂交替层从顶到底装满

反应器，装法如下：玻璃珠 1 2 5 ml；催化剂 2 3 ml；玻璃珠 1 6 0 ml；催化剂 2 2 ml；玻璃珠 7 0 ml；催化剂 2 2 ml 和玻璃珠 7 0 ml。使 8 5 % 乳酸原料以 1 6 . 5 ml / 小时的速率同 8 0 0 ml / 分的氮气通过反应器，它在催化剂床停留时间约 2 . 7 秒，而表面速度 0 . 04 英尺 / 秒。反应器温度保持在 $203 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。产物用冷水洗涤并将沉淀的丙交酯过滤。然后在真空下在 P_2O_5 存在下通过微加热使丙交酯干燥。收集滤液，蒸馏以去除足够的水使乳酸浓度类似于开始时的 8 5 % 乳酸原料。然后将蒸馏的滤液与补充的 8 5 % 乳酸结合并再循环到反应器中。将该程序重复 3 个反应阶段，但是开始阶段受设备泄漏影响以致于不在计算之内。

总起来，进料 5 3 7 . 7 g 含水乳酸，收集 5 1 2 . 9 g 产品，物质回收率 9 5 . 4 %。该回收物包括 1 7 . 3 g 沉积在下层玻璃珠上的物料，分析发现它主要是 L_3A 。

丙交酯产率约为 7 8 %（当对玻璃珠上物料进行校正时）。对于组合丙交酯产物 $\text{L}-\text{丙交酯}$ ：内消旋丙交酯重量比为约 9 5 : 5。洗涤过的 LD 约 9 8 % 纯并含小于约 2 % L_2A 。 $\text{D}-\text{丙交酯}$ 浓度低于由最后循环中分离出的 LD 产物中检测极限。

这个实施例说明通过循环方法显著改进丙交酯产率的能力，同时避免 LD 外消旋的显著增加。

实施例 1 3

在该实验中，使 8 5 % 乳酸（3 9 . 3 ml / 小时）通过反应器，反应器含有 Amberlyst-1 5 酸离子交换树脂床并保持在 215°C 的标称床温。氮气流速为 1 5 8 0 ml / 分，停留时间为 2 . 9 秒，乳酸原料构成总原料的 2 6 . 3 %（重量），而通过反应器（实施例 1 1

的筛子装置)的表面速度为约 0.11 英尺/秒。记录的结果如下：

表 5

阶段 (44934-25)	累积时间 (小时)	LA原料 (g)	所有产物 (g)	粗LD (g)	LD产率 (摩尔%)	CO产率 (摩尔%)
平衡	1.7	74.4	36.5	无	0	-
1	3.7	92.4	46.9	无	0	95
2	5.7	84.0	28.3	痕量	-	95

这种强酸性离子交换树脂给出可忽略不计的丙交酯和绝大数量的乳酸分解成一氧化碳(和可能的乙醛)。催化剂床起初有很大的放热(25℃)。这个结果同使用另外的Bronsted 催化剂(在硅藻土上的磷酸)获得的结果是一致的,这表明几乎没有从乳酸产生丙交酯的趋势。

实施例 14

在这个实验中,将 85%乳酸(36.8 ml/小时)供入反应器,反应器含 10-12%在 γ -氧化铝(10-20目)上的氧化钼(VI),保持标称床温 203℃。氮气流速 1580 ml/分,停留时间为 3.0 秒,在原料中有机物重量百分数为 25.2%(重量),实验中保持表面速度为 0.11 英尺/秒。记录的结果如下:

表 6

阶段	累积时间	LA原料	总产物	粗LD	LD纯度	L-LD/m-LD	LD产率	CO产率	LD产率/CO产率
(44934-38)	(小时)	(g)	(g)	(g)	(重量%)		(摩尔%)	(摩尔%)	

平衡	1.5	66.0	45.5	6.4					
1	4.0	120.0	95.3	19.8	96.5	37.6	22.6	3.6	6.3
2	6.0	87.6	76.4	15.87	92.9	37.7	23.5	3.6	6.5
实验后	7.0	-	6.3						
		273.6	222.5						

所得催化剂重量: 12.6 g (8.6%)

收集量: 7.63 g

反应器残余物: 冷却后LnA 充满乳酸进口管

总物料回收率%: (242.8 / 273.6) (100) = 88.8%

一氧化碳: 3.0 小时后 3500 ppm

5.0 小时后 3500 ppm

实验结束时开始温升 9 °C 降到 1 °C。观察到的丙交酯产率和 L D / C O 之比低于上面记录的氧化硅/氧化铝催化剂所观察到的。

实施例 1 5

在这个实施例中，将 8 5 % 乳酸 (3 6 . 7 ml / 小时) 供入反应器，反应器共具有实施例 1 1 的筛装置并含 10-20 目 γ - 氧化铝/氧化硅催化剂 (9 3 : 7)，保持标称床温 2 0 5 °C。氮气流速为 1 5 9 6 ml / 分，停留时间为 3 秒，原料中有机物重量百分数为 2 5 %，表面速度为约 0 . 1 1 英尺 / 秒。记录结果如下：

表 7

阶段	累积时间	LA原料	总产物	粗LD	LD纯度	L-LD/m-LD	LD产率	CO产率	LD产率/CO产率
(44934-46)	(小时)	(g)	(g)	(g)	(重量%)		(摩尔%)	(摩尔%)	

平衡	1.5	67.2	32.2	6.37					
1	4.0	108.0	90.4	23.74	100	23.1	32.0	2.78	11.5
2	6.5	105.6	92.7	18.76	100	44.9	26.0	1.74	14.9

47

实验后	7.5	-	7.3						
		280.8	222.6						

所得催化剂重量: 33.93g (33.0%)

收集量: 2.10g

反应器残余物: 在下面T-接头LnA (没称重)

总物料回收率% (258.6 / 280.8) (100) = 92.1%

一氧化碳: 3.0小时后 2700ppm

5.4小时后 1700ppm

开始 15°C 温升降低，在实验结束时反应吸热 2°C 。虽然在阶段 2 期间 LD 产率降低，但 CO 的显著降低导致高的 LD / CO 比。

实施例 16

在该实验中采用一个仅具有 16 目下筛和 42 目上筛的反应器，使 85% 乳酸 ($35.0\text{ ml}/\text{小时}$) 通过含 10 - 20 目 99% γ -氧化铝 (Alfa, $90\text{ m}^2/\text{g}$) 的反应器，反应器保持标称床温 204°C 。在该实验中氮气流速为 $1580\text{ ml}/\text{分}$ ，停留时间为 3.03 秒。原料中有机物重量百分数为 24.3%，表面速度还为 0.11 英尺/秒。记录结果如下：

表 8

阶段 累积时间 LA原料 所有产物 粗LD LD纯度 L-LD/m-LD LD产率 CO产率 LD产率/CO产率
(45022-2) (小时) (g) (g) (g) (重量%) (摩尔%) (摩尔%)

平衡	1.5	62.4	37.52	9.54					
1	4.0	104.4	89.55	22.87	97.6	31.5	30.4	0.32	94.4
2	6.5	105.6	91.93	22.39	98.7	46.0	29.7	0.42	70.0
实验后	7.5	-	7.99						
		272.4	227.0						

吸收量：5.92 g

催化剂重量：23.88 g (18.3%)

从下面料管取出的残余物：1.66 g

总物料回收率%：(258.5 g / 272.4) (100) = 94.9%

在形成后在一个小时内用二氯甲烷萃取阶段1和2滤液，得到下面量的丙交酯：

表 9

试样	试样重 . LD纯度 (g) (重量%)	L-LD/m-LD	LD产率 (摩尔%)	总LD产率 (摩尔%)	总LD成分 L-LD% m-LD%
阶段1萃取	2.74	91.8	5.11	3.7	95.5 4.5
阶段2萃取	3.55	92.5	4.06	4.4	95.6 4.4
一氧化碳: 3 . 0 小时后 3 0 0 ppm					
5 . 7 小时后 4 0 0 ppm					

2.5 小时后从开始 12°C 温升降到 1°C ，而 5 小时后不存在。这个催化剂氧化铝 (V I) 的相关作用区别于实施例 14 中的氧化铝。重要性是获得相对高的丙交酯产率和特别是高的 LD / CO 比，这比以前用其它任何催化剂观察到的高一个数量级。这个结果和实施例 15 结果都表明当使用氧化铝/氧化硅催化剂时，少量氧化硅显著降低 LD / CO 之比。氧化铝单一催化剂与氧化铝/氧化硅混合物相比为优越的催化剂。

丙交酯洗涤后不久，将阶段 1 和 2 的滤液用二氯甲烷萃取，以回收在溶液中保持的丙交酯。总丙交酯产率（由开始洗涤/过滤接着滤液萃取获得的）在两个阶段是相同的（ 34.1% ），总 $\text{L} - \text{LD}$ ：内消旋 - LD 之比是相同的（阶段 1 加萃取为 $95.5 : 4.1$ ，阶段 2 加萃取为 $95.6 : 4.4$ ）。

实施例 17

在该实施例中，使用实施例 16 装配的反应器，将 85% 乳酸（ $35.3 \text{ ml} / \text{小时}$ ）通过含 3 mm 硼硅酸盐玻璃珠（用水和丙酮冲洗）的反应器，保持标称床温为 203°C 。在该实验期间，氮气流速为 $1580 \text{ ml} / \text{分}$ ，在玻璃珠中的空隙体积中停留时间为 1.15 秒，在原料中有机物重量百分数为 20.44% ，表面速度为约 0.11 英尺/秒。记录的结果如下：

表 1 0

阶段	累积时间	LA原料	所有产物	粗LD	LD纯度	L-LD/m-LD	LD产率	CO产率	LD产率/CO产率
(44934-73)	(小时)	(g)	(g)	(g)	(重量%)		(摩尔%)	(摩尔%)	
平衡	1.0	44.4	35.94	1.83					
1	3.0	87.6	71.97	5.72	96.4	240	8.9	≤0.01	≥890.0
2	5.5	100.8	91.16	10.36	97.5	190	14.2	0.021	670.0
实验后	7.2		13.03						
		232.8	212.1						

一些玻璃珠粘附在反应器壁上，用丙酮冲掉

大多数玻璃珠有发粘感觉。玻璃珠重量（冲洗后）：0.15 g

收集量：13.94 g

LnA 阻塞乳酸料管，冷却后下面配件没称重

总物料回收率% = (226.04 / 232.8) (100) > 97.1%

一氧化碳：2.1小时后 < 10 ppm

4.1小时后 20 ppm

在整个实验中约有 2°C 吸热。一些玻璃珠有发粘涂层，这表明在玻璃珠表面发生乳酸低聚。

使用玻璃珠不用任何催化剂导致较低的 LD 产率，虽然与其它试验的催化剂相比有高得多的 $L - LD$ ：内消旋 - LD 之比和 LD / CO 之比。

实施例 1 8

在这个实施例中，将 85% 乳酸 ($35.1 \text{ ml} / \text{小时}$) 通过一个空的反应器 (无玻璃珠或催化剂)，保持温度约 201°C 。在该实验期间，氮气流速为 $1540 \text{ ml} / \text{秒}$ ，停留时间为 10.4 秒，原料中有机物重量百分数为 24.8%，表面速度为约 0.11 英尺/秒。在该实验中没有使用平衡期。记录结果如下：

表 1 1

阶段	累积时间	LA原料	所有产物	粗LD	LD纯度	L-LD/m-LD	LD产率	CO产率	LD产率/CO产率
(44934-70)	(小时)	(g)	(g)	(g)	(重量%)	(摩尔%)	(摩尔%)	(摩尔%)	
整个试验									
使用一个	4	129.6	111.3	13.08	74.7	154	11.0	<0.01	>1100
收集器									

收集量没有称重

LnA 阻塞下面 T-接头, 乳酸料管关闭后没称重。

所以总物料回收率 > 85.9%, 一氧化碳: 2.5 小时后 10 ppm

在该实验期间没有明显的温升。丙交酯产率约与实施例 1 7 的玻璃珠实验相同，但是 LD / CO 之比显著提高。得到低的丙交酯纯度（为 74.5%），这是由于使用低于正常比例的冷洗涤水，因为获得相当少量的丙交酯。

但重要的是证明：在反应器中不用催化剂或固体填充材料，含水 LA 也能转化成 LD，该反应器能使 LD 原料在高温下保持为汽相。尽管 LD 产率低，但 LD 形成超过付产品形成的选择性（由很高的 LD / CO 比测量）和 LD 外消旋的消失（由高的 L - LD : 内消旋 - LD 比测量）呈现出最大。催化剂，如氧化铝的作用是改进 LD 产率，虽然也提高 CO 付产品形成和 LD 外消旋。硅胶和其它催化剂也改进 LD 产率，虽然它们可能提高 CO 付产品形成到更大的程度。LD 产率达到最大或 LD 选择转化率达到最大和控制 LD 外消旋可通过选择催化剂类型和温度来获得。

实施例 1 9

这个实验重复实施例 1 8 中的空反应器实验，除使用实施例 1 6 装配的反应器筛外。在该实验中，将 85% 乳酸（34.0 ml / 小时）供入保持在约 204℃ 的空反应器中。氮气流速为 1580 ml / 秒，停留时间为 10.2 秒，原料中有机物重量百分数为 23.7%，而表面速度约为 0.11 英尺 / 秒。记录的结果如下：

表 1 2

阶段 (44934-92)	累积时间 (小时)	LA原料 (g)	所有产物 (g)	粗LD (g)	LD纯度 (重量%)	L-LD/m-LD (摩尔%)	LD产率 (摩尔%)	CO产率 (摩尔%)	LD产率/CO产率
平衡	1.0	40.8	38.83	1.07					
1	3.0	84.0	70.78	5.92	97.3	280	9.7	<0.001	>880.0
2	6.0	120.0	104.05	10.89	100+	206	12.9	<0.001	>1170.0
实验后	7.0	-	3.98						
		244.8	217.6						

收集量：16.88 g

实验后整个乳酸原料管被LnA阻塞。估计重量：8.0 g

下面T-接头中有少量低聚LnA。

总物料回收率%：(242.5 / 244.8)(100) > 99.1%

将阶段 2 滤液（在 -5°C 约 1.8 小时后）用二氯甲烷萃取，得到 2.47 g 白色固体，分析表明是 $\text{L-LD} / \text{m-LD}$ 比为 285 的 90.5% 丙交酯。这构成一个额外的 2.6% 丙交酯产率，以使由馏分 2 得到总丙交酯产率为 15.5%。

一氧化碳：2.2 小时后 $< 10 \text{ ppm}$

4.7 小时后 $< 10 \text{ ppm}$

再一次，没有观察到温升。这个结果再次表明象实施例 1.8 具有很高的 LD / CO 和 $\text{L-LD} : \text{m-LD}$ 之比，但还表明随时间可提高丙交酯产率。将阶段 2 获得的滤液萃取得到另外 2.47 g 固体，分析为 90.5%（重量）LD。这额外的 LD 增量使这个阶段的总 LD 产率增加到 15.5%。LD 的前体假定主要是水乳酸原料中的 L_2A 。在反应条件下将其循环并很容易地汽化（或汽化/循环）。假定当采用催化剂时额外丙交酯从汽化 L_1A 中产生， L_1A 在化学吸附态转化成化学吸附的 L_2A ， L_2A 在催化剂表面转化成 LD。由于与 L_2A 相比，LD 具有高的汽压，所以在催化剂表面可快速形成 LD 并通过热载气很快地被选择性地去除。

该很高的 $\text{L-LD} : \text{m-LD}$ 之比是近似值，由于 m-LD 浓度降到校准浓度范围之下。但是，这些 $\text{L-LD} : \text{m-LD}$ 比值表明在该实验中很少或没有发生外消旋，由于低的内消旋百分数是在由约 0.3% $\text{D-L}_1\text{A}$ 反应的预测范围之内， $\text{D-L}_1\text{A}$ 存在于工业 85% $\text{L-L}_1\text{A}$ 中。发现阶段 2 萃取的 $\text{L-LD} : \text{m-LD}$ 之比约为 285:1，它表明内消旋浓度低到很少产生内消旋丙交酯的选择性增溶。

这个结果进一步表明如果采用 L_1A 循环，LD 可以高总产率不用催化剂来制备。另外，LD 可不用催化剂而用几乎完全保持含水乳酸构型并

由其衍生来制备。

当实验结束后拆除反应器时发现它基本上是空的。在实验最后阶段 3.98 g 物料挥发的事实表明这个物料的量可能体现在连续操作时在反应器中 L A 的一个固定态体积。在这个实验期间，供入 244.8g 乳酸。相对少量物料在实验结束期间很容易转移到收集器的事实表明 85% 乳酸和这个物料在反应器操作条件下很容易挥发。

实施例 20

在一个三颈、1 升园底烧瓶上装配机械搅拌器、氮气喷嘴，一个直蒸馏口接冷凝器，接受器接真空口和气压计。给烧瓶装入 650 ml (770.4 g) 工业 85% L-乳酸原料，在 120℃ 至 130℃ 加热并搅拌和吹入氮气。开始用吸水器将水蒸馏并使用真空泵使压力为 30 托和更低。在加热过程中取出等分试样并用滴定法来测定 DP。然后，用重氮甲烷甲基化后，对等分试样中 L₁ A、L₂ A、L₃ A、L₄ A 和 L D 的百分数作气相色谱 (GC) 分析。记录的结果引入下面的表 13。

表 1 3

DP (a)	成分 (重量%) (b)					蒸馏	
	L ₁ A	L ₂ A	L ₃ A	L ₄ A	LD	(°C)	(托)
1.29(c)	75.4	20.1	3.3	0.3	1.3		
1.44	49.0	28.5	11.5	2.2	3.3	120-130	400-210
1.59	27.8	27.8	20.2	10.3	8.6	150	90
1.99	11.8	16.7	14.4	8.8	18.4	155	153
2.01	12.3	14.0	13.8	9.8	19.0	160	85
2.07	8.3	6.0	15.0	15.0	27.9	175	30
2.63	2.1	0.7	1.0	0.8	14.7	185(d)	30(d)
24.0	0.4	1.4	0.6	0.4	11.5	185(d)	10(d)

(a) 用 K O H 滴定

(b) 甲酯的气相色谱

(c) L - 乳酸原料

(d) 长时间 (过夜) 蒸馏

上表数据显示 L D 产率峰值在 D P 约为 2 处。在相对缓和的蒸馏条件下以容易的方式可达到这个峰值 L D 产率。如果将该烧瓶组分进一步脱水到更高 D P , L D 最后将开始蒸馏。

实施例 2 1

制备具有 D P 约为 2 (由 H P L C 测定) 的一储存器的乳酸, 用来按表 1 4 中所述的蒸馏方法进一步进行蒸馏实验。这提供了一个共同的起点, 可从该起点以系统方式改变蒸馏参数。

如表 1 5 所示, 由于闭环需要较高的活化能, 选择约 2 0 0 °C 高

温的目的便是希望有助于使闭环作用优于竞争性低聚反应而产生丙交酯。使用常规的蒸馏列线图以将175℃ 和30 mm 的条件(表13中所示以在DP 2.07 溶液中获得LD)转化成在200℃使该混合物开始沸腾所需的压力(约85 mm)。

在该实验中,将涂覆在冷凝器和蒸馏头上的任一种丙交酯与在收集瓶中的物料合并,以分析混合试样中的丙交酯和其他组分。

表15中的结果表明液相中丙交酯的浓度迅速在液相中达到7.5%的峰值(HPLC之DP为2.54-3.54),然后随着继续蒸馏而降低。

在所采用条件下,约60%已形成的丙交酯在开始30分钟内蒸馏,而不保留在反应釜中。DP的快速增加还可能与生成丙交酯的增加有关,而该丙交酯也经历了与LnA 物类形成Ln+2A 物类的快速反应。

在该蒸馏期间,由馏出液收集的以及沉积在冷凝器上的总丙交酯量约为36.7 g。这种丙交酯的绝大部分看来是在蒸馏开始30分钟内形成的,在这段时间内收集约40 ml 的馏出液。观察表明普通高纯丙交酯被蒸馏出。

结果表明在这种条件下可产生显著数量的丙交酯。由蒸馏产生的(36.7 g)及在制备试样46051-21-27后仍存留于釜中的(约24 g)总的丙交酯的量约为61 g。这一丙交酯量相当于试样46051-15-14中丙交酯理论产率的约19%。该数量与实施例20中得到的结果相比具有优越性。

实施例 22-31

将一釜连接于一蒸馏头和冷却接受器、进料漏斗,以及保持约50-60 毛压力的流压器。通过将实施例20的不同DP 的物料的等

分试样从热漏斗（145℃）滴加到釜中并在快速搅拌下而将其逐渐蒸馏。通过内热电偶来监测釜中熔体温度，并用外部油浴加热该釜。变化釜温并记录蒸馏速率。将快速蒸馏（即每秒几滴）的物料数量称重并与保留在釜中的数量相比较。该蒸馏过程通常以每轮开始时的快速蒸馏来标记，最后减慢至约为起始速率的1/5，即每2—3秒1滴。结果记于下表中。DP用滴定测定。

表 1 6

实施例	DP (a)	数量 (b) 蒸馏的/未蒸馏的 (wt%)	蒸馏温度 (c) (°C)	蒸馏速度
22	1.29	67/16	200	快
23	1.44	49/42	193	快
24	1.59	39/58	220	快
25	1.99	52/48	197	慢
26	1.99	54/46	225	快
27	1.99	43/65	215	慢
28	2.07	15/76	202	中速
29	2.63	痕量蒸馏	204	很慢
30	2.63	8/85	227	很慢
31	24.0	痕量蒸馏	204	很慢

(a) 用滴定测定，(b) 起始物料的wt%，(c) 50—60 毫

表 1 7

实施例	DP (a)	起始物料	L-LD (b) (wt%)	釜
			馏出液	
22	1.29	1.3	1.1	18.5
23	1.44	3.3	1.4	25.5
24	1.59	8.6	18.8	26.1
26	1.99	18.4	43.5	13.2
28	2.07	27.9	35.2	24.7
29	2.63	14.7	12.7	7.1
31	24.0	11.5	痕量	5.8

(a) 起始物料的聚合度，用滴定测定。

(b) 用重氮甲烷甲基化后用 G C 分析的组成。

表 1 6 中的结果表明当 D P 和熔体粘度增加时，则需要逐渐更高的温度来进行蒸馏 LD。蒸馏物料的量在较低 DP 下快速增加，然而，最佳的产率和纯度是在约 D P 2 时得到（D P 由滴定测定）。这点通过比较表 1 6 和表 1 7（其中的产物经过测定）中的数据可以看出。这些实施例表明 L D 可以从较低 D P 的物料中快速蒸馏，并且蒸馏速率比现有技术中裂化具有较高 D P（D P 5 或更高）的低聚物的速率要快的多。L D 的最佳浓集发生在约 D P 2，此时其蒸馏也快。由于蒸馏后 L D 的量超过了蒸馏前 L D 的量，因此，可能通过闭环机制在蒸馏期间形成了 L D。

实施例 3 2 - 3 4

重复进行实施例 2 8、3 0 和 3 1 的进程，不同的是将 1 %（重量）的辛酸亚锡催化剂加到起始物料中。结果列于下表。

表 1 8

实施例	DP (a)	催化剂 (b) 用 / 不用	蒸馏 (c) (wt %)	蒸馏速率
28	2.07	不用	15	中等
32	2.07	用	17	快
30	2.63	不用	8	很慢
33	2.63	用	48	中等
31	24	不用	痕量	很慢
34	24	用	5	很慢

(a) 用滴定法、(b) 1 % 辛酸亚锡、(c) 为起始物料的 wt %

根据上表的数据，仅当 DP 大于 2 (由滴定测定) 时通过用催化剂即加快了丙交酯的蒸馏速率。这在可能包括的化学机制下是可以理解的。认为辛酸亚锡的作用是将高 DP 低聚乳酸裂解成较小的片段形成丙交酯，因而在该 DP 范围内是有效的。在 DP 约为 2 时，其机制可能主要是快速闭环而不用催化剂，在该 DP 下，催化剂对蒸馏速率的影响是不易观察到的。因此，对于本发明的液相丙交酯制备工艺来说，常用的催化剂是不必要的。

实施例 3 5

使用一组设备来说明将 DP 2.02 (由滴定测定) 乳酸进料连续加至蒸馏柱以形成、蒸馏、和纯化产物 LD 的整个操作过程。该柱的热量是由回流高至 5 - 塔板 Oldershaw 柱的再沸器流体供给的。将进料装入柱顶部，在此处 LD 与再沸器蒸汽共馏。另外的 LD 在进料向下渗滤通过该柱时形成。较高的 LnA (n 大于 3) 低聚物最终归落于釜脚。通过一排无任何乳酸的热冷凝器将水去除，同时将乳酸返回

到蒸馏柱中。LD蒸馏通过的汽门要装在低于水被去除的位置。在冷却的馏分收集器中收集LD。

所用的再沸器流体是烷基苯（AB），其中烷基部份是 $C_{11}-C_{14}$ 异构体的混合物。在少量预馏分（forecut）取出后，该烷基苯在56 毫下的沸点范围是 $220-230^{\circ}\text{C}$ 。该烷基苯（热的或冷的）与LD或LnA完全不混溶。保持一定热通量，以便当以约 $17-75\text{ g/小时}$ 的速率滴加进料时使烷基苯蒸馏。

每份烷基苯约蒸馏3-4份（重量）粗LD。于58 毫 $215-220^{\circ}\text{C}$ 下，烷基苯单独蒸馏，而在相同条件下LD蒸馏温度为 189°C 。于56 毫，烷基苯和丙交酯于 $165-177^{\circ}\text{C}$ 共馏。将进料DP2物料加热到约 $80^{\circ}\text{C}-120^{\circ}\text{C}$ ，并经细特氟隆管将其送到该体系中。通过真空或用蠕动泵泵入的方式将进料推进到体系中。速率由进料的温度、其粘度、管子的内径或所用泵速所控制。

在2小时期间内将DP2的乳酸料（ 146.22 g ）加入蒸馏柱中。使再沸器保持在 $222-224^{\circ}\text{C}$ 温度和94 毫压力下。蒸馏柱中的顶板保持在约 $174-178^{\circ}\text{C}$ ，LD流出点在约 167°C 温度，供料釜保持在约 $80-90^{\circ}\text{C}$ ，且特氟隆进料管保持在 44°C ，使用流压器、气压计、冷阱和真空泵使整个蒸馏柱内的压力控制在94 毫。2小时后，将压力降至53 毫，并在95分钟期间内将另外 51.82 g 进料加入柱内。在两种压力条件下分别收集产物馏分。

高压初馏分产出 66.05 g 馏出液，将其中的烷基苯溶剂滗去。由该滗析步骤中的下相产出粗白色晶体LD产物，用低沸点石油醚将其洗涤并真空干燥则得到 49.53 g LD产物。以类似的方法，低压次馏分产出 62.45 g 馏出液，用石油醚洗涤去除烷基苯溶剂

后产出 50.48 g 粗 LD。将釜底冷却并滗去烷基苯 (AB) 则得到 94.33 g 低聚乳酸。水冷器去除 4.8 ml 水。计算物料的平衡为 100.6%。

粗丙交酯产率以 L₂A 向 LD 转化理论值的 88.9% 计。在该基础上, 粗 LD 的总产率是 56.8%。在用重氮甲烷处理等分试样并与标准物相比后, 对两种馏分进行 GC 检测。GC 分析结果示于下表。

表 1 9
GC 检测 (wt%)

<u>组分</u>	<u>馏分 1</u>	<u>馏分 2</u>
L ₁ A	36.3	19.0
L ₂ A	8.0	4.6
LD	46.2	73.1
L ₃ A	0	0 (<0.5)
AB	3.4	1.2
总计	93.9	97.9

在纯化前 LD 的总产率计算为 34.6%。这些结果表明, DP₂ 原料 (由滴定测定) 获得的粗 LD 产物可以用来与合适的溶剂进行连续共馏以收集 LD 产物。

实施例 3·6

除了在 5.3 兆恒定压力下在 3.0 小时内将 116.87 克 DP₂·1.3 (由滴定测定) 的进料供入外, 重复实施例 3.5 的步骤。在洗涤和干燥后收集的粗 LD 重量为 73.43 克。加料停止后, 自蒸馏又持续 1 小时起提取次馏分。在洗涤和干燥后次馏分具有 14.83

克粗 L D。在连续加料期间，初馏分计算为理论值的 70.7%（忽略杂质），而次馏分计算为理论值的 14.3%。对 L A 和烷基苯（A B）物料，其物料平衡为 10.3%。两种馏分都用 G C 检测，结果如下：

表 2 0
G C 检测 (wt%)

组分	馏分 1	馏分 2
L ₁ A	15.0	0
L ₂ A	5.7	3.6
L D	63.5	78.7
L ₃ A	0	0
A B	3.8	3.4
H ₂ O	<u>0.85</u>	<u>0.90</u>
总计	88.85	86.6

釜底物检测表明存在 2.9% L D 和 0% 的 L₁ A、L₂ A 及 L₃ A。

实施例 3 7

将来自实施例 3 6 初馏分中的 L D 在无水甲基异丁基酮（MIBK）中重结晶，过滤分离 L D，在旋转蒸发器上将 M I B K 滤液汽提。通过混合并在 120—140℃ 短时加热使滤液残留物与实施例 3 6 的釜底物化合。该混合物的 D P 为 2.37（用滴定法测定）。通过混合加入 2.96 ml 热的商用 85% 乳酸使该混合物的 D P 值调至约 2.0—2.1。该调整后的混合物用 G C 检测为 5.1% L₁ A、4.9% L₂ A 和 35.4% L D。剩余的物质可能是高级 LnA 低聚物（n > 3）。

将调整后的混合物再循环入实施例 3 6 中给出的步骤。进料重量为 9 4 . 1 9 克。将该工艺得到的产物洗涤并干燥得出 4 4 . 3 4 克白色晶状粗 L D , 经测定为 6 5 - 7 1 % L D 。本实验表明将含 LnA 釜底物再循环以增加 L D 的产率的能力。

实施例 3 8 - 4 1

将实施例 3 7 的釜底物和纯化后的废料用另外的商用 8 5 % L₁ A 重整到 D P 2 . 0 - 2 . 1 (用滴定法测定), 并再用于第二次循环。以类似的方式, 在第二次循环结束后用其釜底物和纯化后的废料进行第三次循环。结果列于下表。

表 2 1

实施例	再循环	粗 LD (a)	G C 测定	LD 产率 / 循环 (b)
		理论百分数	重量百分数	理论百分数
3 8	9	7 0 . 7	6 5 . 8	4 6 . 5
3 9	1	5 2 . 9	7 1 . 0	3 7 . 5
4 0	2	6 3 . 7	7 6 . 4	4 8 . 7
4 1	3	6 8 . 3	6 6 . 2	4 5 . 2
	平均	6 2 . 5	7 0 . 5	4 3 . 9

(a) $[\text{粗馏出物重量} / \text{原料重量} \times 0 . 8 8 9] \times 1 0 0$ 。

(b) 将第二栏 (粗 L D) 与第三栏 (测定) 相乘而得。

组分 (wt%)						
实施例	L ₂ A	L ₂ A	L D	L ₃ A	A B	G C 总量
38	15.0	5.7	65.8	0	3.8	89.6
39	13.0	5.5	71.0	0	痕量	89.5
40	12.0	5.0	76.4	0	1.5	94.9
41	21.0	4.0	66.2	痕量	2.1	93.3

上表结果表明本发明的液相工艺可以以连续循环的方式进行，而基本上不降低 L D 的产率又不明显损失物料。当连续运行该工艺时，L D 产率超过 90 %。

实施例 4 2

对用汽相工艺浓集了 L₁ A 以产生丙交酯的原料的性能进行了检验。

通过以 1 : 3 的比率用水稀释商用 85 % 乳酸 (61 % L₁ A、18 % L₂ A、5 % L₃ A、1 % L₄ A 和 15 % 水)、平衡该稀释溶液以形成 L₁ A 并在减压 / 低温条件下将水蒸除而制备浓集 L₁ A 的原料。将稀释的商用乳酸 (750 g L A、2438 g 水) 回流 8 小时，然后在真空下蒸馏以得到含有 90.6 % L₁ A、7.4 % L₂ A、0.4 % L₃ A、0 % L₄ A 和 1.6 % 水的浓集 L₁ A 的乳酸产物。

然后在不同含量的水将该浓集 L₁ A 产物和其它以类似方法得到的浓集 L₁ A 产物稀释以获得列于表 2 2 中的原料。

表 2 2

原料组成

原料序号	<u>组份百分数</u>					备注
	L ₁ A	L ₂ A	L ₃ A	L ₄ A	水	
1	65.3	5.3	0.3	0	29.1	
2	81.0	3.9	0	0	15.1	
3	61.3	18.1	4.9	1.0	14.7	商用85% 乳酸
4	88.6	4.8	0.2	0	6.4	
5	90.6	7.4	0.4	0	1.6	

用本发明汽相方法，按实施例 8 - 1 9 所述，将表 2 2 中所列的每一种原料进行处理。将从各种馏分获得的丙交酯产物用冷水洗涤、过滤，并用二氯甲烷萃取滤液以回收溶解的丙交酯。得到的丙交酯产物列于表 2 3 - 2 7 中。

表 2 3

原料序号 1 : 7 0 . 9 % 主要为 L₁ A 的含水相

完成时累积 时间(小时)	催化剂床 温度(°C)	原料进 料(g)	收集物总 重量(g)	总回收 百分数	全部LD L-LD%	组成 M-LD%	LD总产率 %	LD产率/ CO产率
1.25	197至 218至	56.2	35.32	62.8	-	-	-	-
	200							
3.00	205	78.9	66.61	84.4	95.65	4.35	18.9	48.3
5.50	204	113.7	98.36	86.5	97.25	2.75	18.3	38.1
7.77	205	102.1	93.57	91.6	97.41	2.59	14.6	35.0
8.77	205	-	4.60	-	-	-	-	-
	总计	350.9	298.46					

总的物料(包括催化剂)回收率达到: 98.2%

表 2 4

原料序号 2 : 8 4 . 9 % 主要为 L ₁ A 的含水相									
完成时累积 时间 (小时)	催化剂床 温度 (°C)	原料进 料 (g)	收集物总 重量 (g)	总回收 百分数	全部 LD L-LD%	组成 M-LD%	LD总产率 %	LD产率/ CO产率	
1.5	182至 221至	61.88	38.88	62.8	90.89	9.11	-	-	
	207								
3.5	204	80.92	70.76	87.4	94.09	5.91	31.8	61.2	
5.5	204	79.73	70.82	88.8	94.07	5.93	29.6	56.7	
6.5*	203	38.68	36.05	93.2	92.71	7.29	30.5	-	
9.0	204	91.18	85.37	87.0	94.89	5.10	25.5	46.8	
10.0	203	-	5.13	-	-	-	-	-	
	总计	353.4	307.01						

总的物料 (包括催化剂) 回收率达到 : 1 0 0 %

* G C 分析全部旋风收集器内组分, 不经水洗漆

表 2 5

原料序号 3 : 8 5 % 商用乳酸水液									
完成时累积 时间(小时)	催化剂床 温度(℃)	原料进 料(g)	收集物总 重量(g)	总回收 百分数	全部LD L-LD%	组成 M-LD%	LD总产率 %	LD产率/ CO产率	
1.5	198至 219至	62.4	38.69	62.0	-	-	-	-	
	207								
4.0	205	104.8	90.19	86.1	92.35	7.65	40.2	92.5	
6.5	204	102.4	90.55	88.5	92.75	7.25	39.5	76.2	
9.0	204	104.2	93.57	89.8	94.49	5.51	39.4	70.2	
10.0	203	-	9.17	-	-	-	-	-	
	合计	373.8	322.17						

总的物料(包括催化剂)回收率达: 98.2%

表 2 6

原料序号 4 : 9 3 . 6 % 主要为 L ₁ A 的水液									
完成时累积 时间(小时)	催化剂床 温度(°C)	原料进 料(g)	收集物总 重量(g)	总回收 百分数	全部LD L-LD%	组成 M-LD%	LD总产率 %	LD产率/ CO产率	
1.5	198至 222至	66.66	32.80	49.2	-	-	-	-	
	207								
4.0	203	117.8	95.13	80.7	92.76	7.23	29.9	250	
6.5	203	111.3	95.66	86.0	93.78	6.22	32.0	81.5	
9.0	203	107.1	69.11*	64.5	93.53	6.45	27.6	~91	
10.0	202	-	13.77	-	-	-	-	-	
	总计	402.9	306.47						

总的物料(包括催化剂)回收率达: 8 8 . 3 %

* 在收集器上安装一塞子, 这降低了收集阶段中的气流和丙交酯产率

表 2 7

原料序号 5 : 9 8 . 4 % 主要为 L₁ A 的水液

完成时累积 时间(小时)	催化剂床 温度(℃)	原料进 料(g)	收集物总 重量(g)	总回收 百分数	全部LD L-LD%	组成 M-LD%	LD总产率 %	LD产率/ CO产率
1.5	196至	54.66	28.70	52.7	89.95	10.05	-	-
	221至							
	205							
3.5	204	71.0	63.33	89.2	93.45	6.55	41.0	67.0
5.5	203	72.2	64.55	89.4	93.64	6.36	39.5	69.4
6.0*	203	20.1	16.01	79.7	91.03	8.97	35.6	-
8.9	204	101.8	90.97	89.3	94.09	5.91	38.9	74.5
10.0	200	-	9.26	-	-	-	-	-
	总计	319.6	277.82					

总的物料(包括催化剂)回收率达: 9 9 . 6 %

* G C 分析全部旋风收集器中的组分

可以看出，当水含量减小时，浓集L₁ A 的原料可产出更高含量的丙交酯。商用 85% 乳酸能产出高含量的丙交酯（与含有 84.9% 主要为L₁ A 的 2 号原料比较），认为这是其中含有在平衡期间产出的高百分含量的L₂ A、L₃ A 和L₄ A（24.0%）所造成的。这些结果示意，含有L₂ A、L₃ A 和L₄ A 总量约为 10% 至 50% 的几乎无水的乳酸进料是理想的进料组成。

在修正了丙交酯洗涤／分离步骤中丙交酯损失之后，由序号 3 和 5 的原料得到的丙交酯产率为 45%。

实施例 4 3

下面实施例 4 4 至 4 8 表明了本发明使用填充床蒸馏设备的液相实施方案，经过滴液漏斗将 L A 原料成滴地自重供入该设备中。该设备包括最上部的直馏头、中间填充床部份和最低的圆底烧瓶接收器。

填充床部份由 2 个 20 cm 长 2.0 cm 直径端部相连的单元组成。每个单元填充约 48 克的 6 mm 玻璃珠。上面单元中的玻璃珠用四异丙基钛酸酯稍微处理，而在下面单元中的玻璃珠未处理。

该蒸馏头装配有连接于水冷凝器的上部侧面出口，该水冷凝器用以收集水蒸汽和未反应的汽化的 L A。该蒸馏柱也在填充床部份的下面装配有下部侧面出口以及位于该下部侧面出口与底部接受器之间的载气进口。

该蒸馏柱用合适的加热带和绝热材料缠绕，并装配有温度检测计，以确立蒸馏头的温度为 90℃，上部填充床温度为 200—210℃，下部填充床温度为 200℃。借助连接于侧面出口收集容器的真空泵和流压器将柱内压力保持在 50 托。

实施例 4 4

在 3 小时内将 40 克商用 85% L A 液体慢速 (3 - 6 秒 / 滴) 滴加到实施例 4 3 所述的蒸馏柱中。液体 L A 与玻璃珠表面接触形成液态流体反应物质, 缓慢地向柱下渗滤。在整个反应过程中, 通过靠近柱底部的载气进口向柱内引入氩气清洗气流。该氩气清洗气体向上流过该柱, 通过其两个侧面出口排出, 但主要是通过下面的出口排出。

当 L A 反应物质向下穿过蒸馏柱逐渐被加热时, 这时乳酸开始依据本文所列的平衡式低聚形成 $L_2 A$ 、 $L_3 A$ 、 $L D$ 、等等。含有反应物质的低聚物被氩气紧密接触, 该氩气从反应物质中吹扫汽化的 $L D$ 。在邻接于下部侧面出口的收集器中得到 9.8 克接近白色的快速结晶的液体。从连接于上部侧面出口的水冷凝器中收集到 0.8 克纯白晶体。共得到 10.6 克粗 $L D$, 为理论值 27.9 克的 38%。将由下侧面收集器中得到的纯化结晶产物用冰冷异丙醇漂洗并真空干燥成白色晶体。将从上侧面冷凝器和下侧面收集器中得到晶体样品作 I R 分析, 得出了与 L - 丙交酯完全相同的 I R 谱。

尽管在本实验中未测量实际的氩气流速, 但已确认该氩气流速足以与向下流过玻璃珠表面的液体反应物质紧密接触, 并吹扫由此汽化的丙交酯而形成氩气与丙交酯的气相产物流, 该产物流通过下侧面出口从柱体中排出。氩气同样也吹扫水蒸汽和汽化的乳酸自上部侧面出口排出柱外。

实施例 4 5

本实施例重复实施例 4 4 中所述, 只是在设备上形式略为改变。用带有安在顶部的滴液漏斗的克莱森 (claisen) 蒸馏头来代替直馏头。底部侧面出口稍微向上倾斜以防止液态低聚物流入 $L D$ 收集器中。

最后，将载气进口移至连接于柱底部的圆底接受器上，以便使氩气清洗气能吹扫过其中收集到的任何液态低聚物，然后向柱上方流去。

在 60 毛下进行三轮实验。在第一轮，在 190 分钟内将 37.5 克 85% 商用 LA 加入 (0.2 克/分钟)。蒸馏头、填充柱顶部和填充柱底部的温度分别为 85℃/160℃/200℃。总共回收到 32.4 克物料 (85.5% 产率)；上侧部收到 6.4 克水/LA，下侧部收到 25.1 克粗 LD/LA，底部接受器收到 0.9 克低聚物。

将粗 LD/LA 与冰水一起用力摇动，在其中 LA 溶解，LD 以沉淀物保留，通过过滤将沉淀物分离。得到 1.2 克 LD，基于理论产量 26.6 克的产率为 4%。由于冰水分离技术只能回收 88% 所存的丙交酯，因此修正的产率为 5.1%。

在第二轮，不用清洗设备，在 105 分钟加入 30.1 克 85% LA (0.29 克/分钟)。在该蒸馏柱三个位置的温度分别保持在 110℃/170℃/215℃。收集总量为 29.5 克 (98.3% 产率)；8.4 克水/LA，14.0 克粗 LD/LA，5.8 克低聚物。

用冰水洗涤来分离 LD，收集到 3.0 克，基于理论产量 21.3 克的产率为 14.1%，修正后产率为 16%。不用清洗或改变设备而进行第三轮。在 180 分钟内加入 36.9 克商用 85% LA (0.2 克/分钟)，温度保持在 105℃/190℃/240℃。回收到 36.8 克总产物；9.7 克水/LA，24.3 克粗 LD/LA 和 2.8 克低聚物。用冰水洗涤回收产出 4.4 克丙交酯，基于理论产量 26 克的产率为 16.9%，校正产率为 19.2%。

实施例 4 6

用填充以总量为 116.2 克未处理的 3 mm 玻璃珠的蒸馏柱进行一轮类似实施例 4 5 的实验。用连续氩气冲洗将柱内保持在 60 托。在 7.5 小时内加入 45.6 克商用 85% LA (0.1 克/分钟)，温度保持在 57℃/175℃/220℃。回收到 43 克产物，

11.2 克水/LA，17.8 克粗 LD/LA 和 14.0 克低聚物。

用冰水洗涤分离产出 4.2 克 LD，基于理论产量 32.2 克的产率为 13%，校正产率为 14.8%。

实施例 4 7

通过除在底部接受器处之外还加设上部氩气进口而改变实施例 3 4 的设备。在两个氩气管上也都安装流量计。

在第一轮中，使第二氩气进口位于包括填充床的两节之间，即蒸馏柱的中间。在 4 小时内供入 54.5 克 85% LA (0.23 克/分钟)。在柱内保持在 60 托且在两个进气口均保持 21.4 CC/分钟的氩气流速 (总的氩气与 LA 进料的摩尔比约为 0.32:1)。温度保持在 135℃/170℃/195℃，回收到 44.7 克 (82%) 总产物；16.1 克水/LA、6.0 克粗 LD/LA 和 22.6 克低聚物。

通过将 LD 粗试样溶解在冷 ($\approx 10^\circ\text{C}$) 二氯甲烷中而将丙交酯从收集在下侧面接受器中的粗 LD/LA 产物中回收，用 5% 碳酸氢钠 (NaHCO_3) 水溶液将其萃取，直至停止放出 CO_2 以及水液相保持 PH 大于 8.0。然后将该纯化的 LD 二氯甲烷溶液经硫酸钠 (Na_2SO_4) 粉末干燥、过滤，在旋转蒸发器上将 CH_2Cl_2 汽提。这可得到基本 100% 回收的 LD。

通过该步骤可回收到 2.4 克 (6% 产率) LD。

为了企图改进丙交酯产率，将第二氩气进口移至填充床和克莱森蒸馏头之间，进行第二轮实验。在 80 分钟内供入 25.3 克商用 85% 乳酸 (0.316 克/分钟)。使柱内保持在 60 毛，每一进口处氩气流速保持在 21.4 CC/分钟 (总氩气与 LA 进料的摩尔比为 0.62 : 1)。柱内温度保持在 80°C / 185°C / 205°C，回收到 28.02 克 (111% 产率) 总产物；6.4 克水 / LA，20.4 克粗 LD / LA 和 1.2 克低聚物。该过高产率是因为在柱中存有第一轮中产生的物料。

用第一轮中所述方式从粗 LD / LA 中回收 LD，回收到 3.9 克 LD，基于 17.9 克理论产量，共计产率为 21.8%。

类似于第二轮，在第三轮实验中，在 150 分钟内供入 32.9 克的商用 85% LA (0.219 克/分钟)。柱压力和氩气流速均同于第二轮 (氩气与 LA 进料的摩尔比为 0.89 : 1)，温度为 90°C / 195°C / 205°C。得到 36.7 克 (112% 产率) 总产物；5.7 克水 / LA，27.6 克粗 LD / LA 和 3.4 克低聚物。这一轮中过量的产率也是因为在柱中存有第一轮中产生的物料。

用第一轮中所述方法从粗 LD / LA 中回收 4.93 克 LD。基于理论产量 23.2 克 LD 的 LD 产率为 21.2%。

实施例 4 8

本实施例说明了使用纯 L₂ A 作为原料。

建立类似实施例 4 6 和 4 7 中所用的蒸馏柱。使用干净的 3 mm 玻璃珠 (94.4 克) 的较小填充床 (67.5 CC)，设备的其余部分如前所述，不同的是，在将氩气注入该柱之前予热到 200°C。

在155分钟内将19.7克99%L₂A(0.122摩尔)供入到柱中(0.127克/分)。以仅21.4CC/分的氩气流速通入底部接受器中使柱中保持在65毛(氩气与L₂A进料摩尔比为1.22:1)。温度保持在140℃/190℃/215℃。

在上部和下部侧面开口都收集粗的结晶的LD产物。用所述的二氯甲烷/碳酸氢钠方法从两种产物中分离LD。得到10克(57%产率)纯白色晶状LD(m.p. 94-95℃)。

实施例 4 9

本实施例说明乳酰乳酸甲酯(MeLLA)高温催化转化成丙交酯。

所用设备包括位于加热的玻璃管顶部的均压滴液漏斗，该玻璃管18英吋长，0.9英吋直径，其中装有催化剂或玻璃珠。将在干冰中冷却的圆底烧瓶接受器置于玻璃管底部。使加热的氮气向下通过该柱。用气泡流量计监测氮气流出的流速。将MeLLA滴加到该管的顶部，在冷却收集器中得到的物料用质子核磁共振(NMR)谱法进行鉴定。

在一实验中，将蒸馏柱填入约1英尺高的涂有(异丙氧基)钛的玻璃珠，填充空隙体积约为55ml。柱外部温度范围为约340℃~480℃，氮气流速(未加热的)约是44ml/分。该收集物用NMR谱法进行鉴定，结果发现主要是MeLLA。NMR分析本产物表明丙交酯以相应于MeLLA产出约20%(产率)的量存在。

在类似的另一轮实验中，使用加热的氮气而不用催化剂，结果很少产生或者不产生丙交酯。这些比较结果表明四(异丙氧基)钛起着催化MeLLA向丙交酯的转化的作用。

实施例 50

在本实施例中试验了模板催化剂二-正丁基氧化锡对丙交酯生产的作用。假定“模板”机制包括通过暂时键合到锡上而将羟基链烷羧酸的两端连接，因此便于环酯形成。进行两个实验（标以A和B）以试验模板催化剂二-正丁基氧化锡。在两个实验中，水作为与莱（1，3，5-三甲基苯）的共沸物从反应中去除。

在每个实验中，将50.0克85%L-乳酸滴加到在装有Barrett管烧瓶中的回流莱（400ml）中，该Barrett管用以分离和收集蒸馏水。在实验A中，在1.5小时期间内将乳酸溶液加入，而在实验B中，在50分钟内加入乳酸溶液。在实验B中，在回流开始之前加入24.97克二-正丁基氧化锡。

在29ml水和乳酸馏出后约5小时之后停止实验A。将溶液的上相与下相（近12克）分离，并向由上相中沉淀的丙交酯加入450ml戊烷。冷却后，过滤该混合物则得到含有白色结晶物的半固体（真空干燥后为4.92克）。将该物质溶于二氯甲烷中并用5%碳酸氢钠萃取（该步骤表明由丙交酯/乳酸混合物回收丙交酯的回收率为100%），则得到1.9克物质，假定为浓集丙交酯。

约10.5ml水和乳酸馏出后再回流约3小时后停止实验B。在该情况下，当冷却时没有发现第二相。滤去催化剂并向滤液中加入450ml戊烷。通过过滤则得到棕色非晶物（干燥后重20.9克）。二氯甲烷/碳酸氢钠分离得到4.1克可能浓集丙交酯的物质。莱/戊烷滤液产生另外一层近褐色的明显具有白色晶体物的物质（21克）。将该物质用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液分离则产生17.3克的透明粘性物，它也可能含有显著的丙交酯。

在实验 B 中，由二氯甲烷／碳酸氢钠水溶液分离而得到产物数量的显著增加，以及在实验 B 中不存在下层物质（估计因实验 A 中丙交酯是相对无水的），这些说明在实验 B 中乳酸缩合作用以及丙交酯形成作用增强了。这些结果表明二－正丁基氧化锡在乳酸缩合以及丙交酯形成过程中起到了催化的作用。

实施例 5 1

进行本轮实验用以测定当汽化的 L－乳酸甲酯流经 10－20 目硅胶／氧化铝催化剂床时获得的产物分布（AKZO LA－30－5 P 催化剂，87% 二氧化硅／13% 氧化铝，AKZO Chemicals B. V.）。

本实验用实施例 8－19 中所述的相同反应器。氮气流速为 1580 ml／分钟。汽化的乳酸甲酯和氮气以约 0.10 呎／秒的表观速度流经反应器，在催化剂床中停留 3.2 秒。进料中有机物重量百分数为 27.3%。在干冰冷却的旋风收集器中分离可冷凝的 LD／LA 后，测量一氧化碳的浓度。用气相色谱法分析全部冷凝产物。结果列于下表。

表 2 8

完成时 累积时间 (小时)	催化剂 床温度 (℃)	供入L-乳 酸甲酯量 (g)	全部 产物 (g)	总回 收率 (%)	所有LD 组分		总LD (摩尔%)	LD 产率/ CO 产率
					%L-LD	%M-LD		
1.5	203	58.9	58.9	100	-	-	-	-
4.5	204	127.5	115.5	90.6	86.2	13.8	7.5	1.1
7.3	204	118.8	106.8	89.9	86.1	13.9	7.1	1.6

所有物质的回收率为 95%。LD / CO 比率表明 38%~48% 的乳酸甲酯在反应过程中转化成了一氧化碳而不是形成 LD。

实施例 5.2

在实验的进行是使汽化的 L-乳酰乳酸甲酯 (MeLLA) 流经 10-20 目氧化硅/氧化铝催化剂 (AKZO LA-30-5P 催化剂, 87% 二氧化硅 / 13% 氧化铝, AKZO Chemicals B.V.)。本实验使用由 0.5 英寸直径不锈钢管构成的管状反应器。将该反应器悬吊在热砂浴中, 以便使氮气流 (500 ml / 分) 在向上方向上首先穿过约 50 英寸长热不锈钢管而后接触催化剂床。将 MeLLA 引入向下流动的紧靠玻璃珠床上方的热氮气流中, 以帮助 MeLLA 汽化。汽化的 MeLLA / 氮气流然后以向上的方式导向催化剂床以保证在接触催化剂床前使 MeLLA 完全汽化。下述的两个实验中, 原料中有机物重量百分数为 16.8%, 在催化剂床中停留时间为 1.0 秒。在干冰冷却烧瓶中通过冷却来收集产物。用气相色谱法对全部冷凝产物进行分析。下面定义用于解释下表所记录的结果。

$$\text{转化百分率} = \frac{\text{反应的 MeLLA 摩尔量}}{\text{MeLLA 进料摩尔量}} \times 100\%$$

$$= \frac{\text{MeLLA 进料摩尔量} - \text{MeLLA 回收摩尔量}}{\text{MeLLA 进料摩尔量}} \times 100\%$$

$$\text{丙交酯选择性} = \frac{\text{形成 L D 摩尔量}}{\text{反应的 MeLLA 摩尔量}}$$

$$= \frac{\text{形成 L D 摩尔量}}{\text{MeLLA 进料摩尔量} - \text{MeLLA 回收摩尔量}}$$

$$\text{化合的丙交酯百分产率} = \frac{\text{收集 L D 摩尔量}}{\text{MeLLA 进料摩尔量}}$$

表 2 9

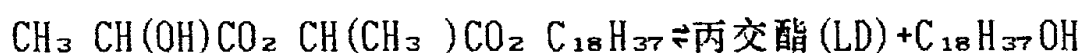
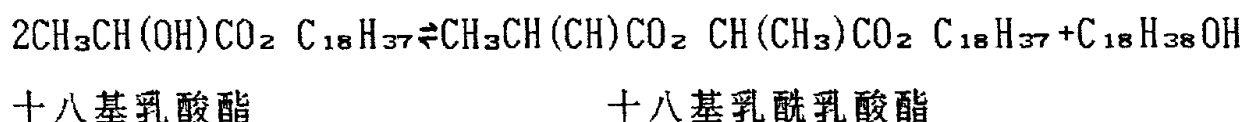
实验轮次 (44409)	催化剂床 温度(℃)	转化率 (%)	物质回收 率(%)	选择性(%)		化合LD产率 (%)
				L-LD	M-LD	
12	205	76	97	34.8	1.8	28
16	195	54	85	41.4	1.9	24

该结果表明当催化剂床温度增加时MeLLA 的转化率增加。在较低催化剂床温度下发现，总的 L D 选择性较大。总 L D 选择性在36.8%至 43.3%范围之内这一事实说明已反应的主要量的MeLLA 形成了非丙交酯产物。在反应器产物流中没有测量一氧化碳的含量，但有可能的是，显著量的MeLLA 转化成了一氧化碳和乙醛。也可看出，在二氧化硅／氧化铝（87：13）催化热解MeLLA 中得到的丙交酯产率类似于实施例 4 9所述的在四（异丙氧基）钛催化热解MeLLA 中得到

的丙交酯产率。

实施例 5 3

合成LD的一个概念是在反应混合物中使LD组分挥发最强以便于易于将其从试剂或副产物中分离出。制备n-十八醇的乳酸酯以进行下面平衡：



在这些等式中，LD（在200毛沸点240℃）与n-十八醇（在200毛沸点300℃）、十八基乳酸酯（在200毛沸点365℃）和十八基乳酰乳酸酯（200毛沸点>365℃）相比具有最低的沸点。LD蒸馏过程希望将这些平衡式移向LD，并将十八醇留在蒸馏瓶中。

通过加热等摩尔量的 L A 和 n 十八醇并用 Barrett 管去除所形成的水以接近定量产率制备十八基乳酸酯 (OdLA)。在存有硫酸的苯中使 L D 和 n - 十八醇反应来制备十八基乳酰乳酸酯 (OdLLA)。也可通过用 n - 十八醇将 MeLLA 酯基转移而制备 OdLLA。

在进行引导LD合成的实验之前，用热解重量分析法（TGA）通过将0dLA和2%催化剂填料混合进行催化剂评估实验以确定其在促进重量损失方面（假定主要为LD）的效率。使用下列催化剂在200℃45分钟后观察到下面的重量损失：氧化锌（33%）、四（异丙氧基）钛（25%）、辛酸亚锡（24%）、乳酸锌（23%）和P-甲苯磺酸（19%）。

进行第一个实验，该实验在小的搅拌升华设备中用 1.50 克

OdLA 和 0.027 克辛酸亚锡。将该混合物在约 148 °C 和 1 - 3 毛压力下起始加热，温度和压力稍微高于 LD 的沸点而低于 OdLA 和十八醇的沸点 30 - 40 °C。在 2.5 小时期间收集到 0.64 克的最初试样，它含有约 20 % (摩尔) LD 和约 40 % (摩尔) OdLA 和 n - 十八醇 (通过 NMR 谱分析)。

在第二实验中，在有 6.94 g 氧化锌 (20 %) 存在下，自 100 ml 烧瓶 (于油浴中加热) 蒸馏，由 34.7 g OdLA 制备 LD，该烧瓶配备以一定梯度形式外部加热的蒸馏柱。将系统压力调至约 1 毛且将油浴温度升至 200 - 215 °C。蒸馏期间，该蒸馏柱外部温度范围为柱底部的约 130 - 150 °C 至柱顶部的约 45 - 150 °C。蒸馏期间收集两种馏分。将在此次和以下讨论的随后的蒸馏中的馏分用气相色谱法 (GC) 分析且求出峰谱面积的比例以得出组分百分比。

第一馏分具有几乎恒定的高于 LD 沸点的沸点 (在 1.1 毛下约为 160 °C)。该第一馏分的重量为起始 OdLA 重的 17 %。如用气相色谱法 / 质谱分析法所测量的，GC 分析的馏分组成成为约 25 % L - LD、18 % 正十八醇和 57 % 分子量约为 102 道尔顿的化合物。在这一实验中该 LD 的产率为约 20 %。所观察到的恒定沸点表明 LD 和正十八醇形成了最高沸点共沸物。

所收集的第二馏分重量为起始物重的 44 %。该第二馏分主要由 102 道尔顿组分和正十八醇组成。低分子量产物可能为 LD 或 OdLA 的降解产物。

在第三实验中，在有 4.03 g 氧化锌 (10 %) 存在下经过近似于对 OdLA 所述的蒸馏由 40.3 g OdLLA 制备 LD。这一蒸馏采

用约 2 毫的系统压力和约 180—190℃的油浴温度进行。蒸馏期间蒸馏柱外部温度范围为柱底部的 150—230℃至柱顶部的 91—140℃。未试图将产物分馏而是收集了重量相当于起始 0dLLA 重的约 91% 的单一馏分。GC 分析表明该馏分由约 19% LD、56% 正十八醇和 25% 0dLA 组成。该 L—LD : meso—LD 的比值约为 3 : 1。该 LD 产率约为 50%。

用 31.6 g 0dLLA 于 3.16 g 氧化锌 (10%) 存在下进行第四种蒸馏实验。该蒸馏柱的外部温度范围为该柱底部的 106—155℃至该柱顶部的 90—104℃。采用大约 1.5 毫的系统压力和约 190—210℃的油浴温度进行蒸馏。在接近 LD 沸点下收集一种馏分，其重量相当于起始 0dLLA 重的约 13%。基于 GC 分析结果，该馏分含大约 48% LD、43% 正十八醇和 12% 0dLA。L—LD : meso—LD 之值约为 15 : 1。LD 产率为大约 18%。罐残余物的 GC 分析表明，其含大约 2% LD、17% 正十八醇、80% 0dLA 和 1% 0dLLA。这些结果表明 LD 可能由 0dLLA 制备且正十八醇和 LD 彼此往往共馏。这些结果还表明在反应条件下 0dLLA 在内酯部位被正十八醇裂解形成 0dLA。

实施例 5 4

这一实施例比较了以 DP 2.02 的起始 DP (滴定测量) 时所获得的效率和改进的产率。基本重复在 DP 2.02 下进行的实施例 3 5 的步骤，不同的是，本实验起始物质的 DP 为约 DP 2.9。在 5.4 毫压力下使烷基苯 (AB) 达到 228—232℃。AB 缓慢上升通过蒸馏柱蒸馏，该蒸馏柱的顶部供入 $DP = 2.95$ (由两次滴定所得的 2.98 和 2.91 的平均值) 的 LA 原料。该原料以大约

1 滴/秒的速率一滴滴地加入。顶盘的温度为 168°C 。原料输送管温度为 $74 - 84^{\circ}\text{C}$ ，供应罐温度为 $195 - 207^{\circ}\text{C}$ 。20 分钟后，A B 和粗 L D 开始缓慢蒸馏。经 1 小时的时间将质量为 61.3 g 的 $\text{DP} = 2.95$ 的含 L A 原料供入，结果得到 9.6 g 馏出液。在蒸馏析 A B、用低沸点石油醚洗涤粗 L D 和真空干燥之后，获得 6.85 g 产量的粗 L D，其经 G C 分析测定为含 64.3% （重量）L D。这一实验的 L D 产率为 12.1% 。蒸馏除 A B 后所得的釜脚 L A 重 55.2 g 。该反应的物料平衡为 101% 。

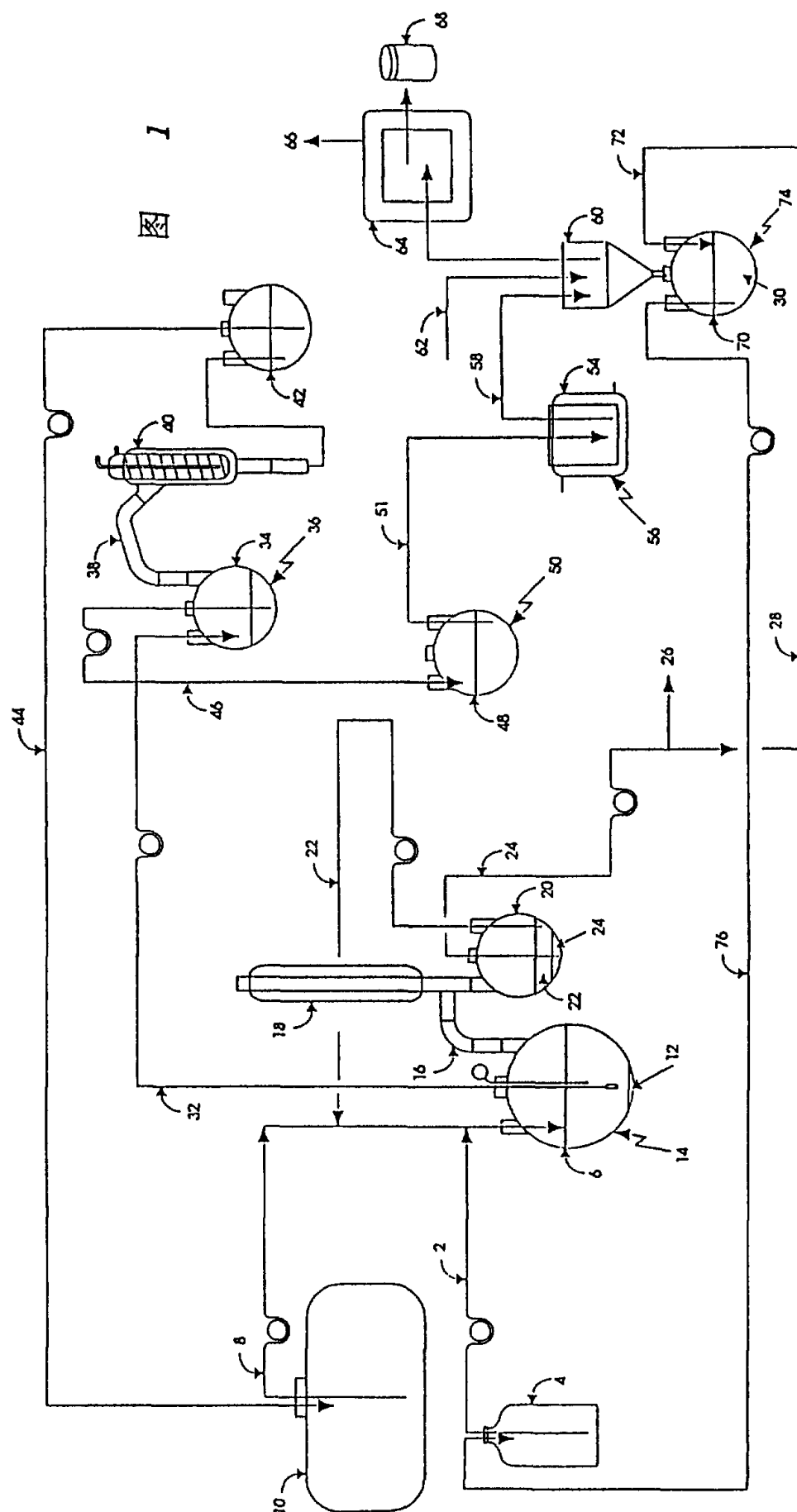
此方法表明，在提高 D P 值下的 L D 制备的产率和速率低于在 $\text{DP} = 2.02$ 时的。

实施例 5 5

重复实施例 3 5 的方法，不同的是该含 L A 原料所具有的 D P 约为 $\text{DP} 1.5$ 。可获得快速蒸馏。经 1.0 小时的时间加入 47.39 g 原料，得到 21.28 g 经洗涤、干燥的粗 L D（ 56% 的理论产率）。不过，G C 分析测定的馏出液仅含 20.1% L D。

此方法显示，在 D P 值低于 2 时可产生粗 L D 的快速蒸馏，但 L D 的纯度比在 $\text{DP} = 2.02$ 时所得纯度要低得多。

在详细叙述了本发明的各种实施方案后，本领域普通技术人员显然会想到这些实施方案的修改和配合。但是，应当特别明确，这样的修改和配合在下面权利要求所确定的本发明的范围以内。



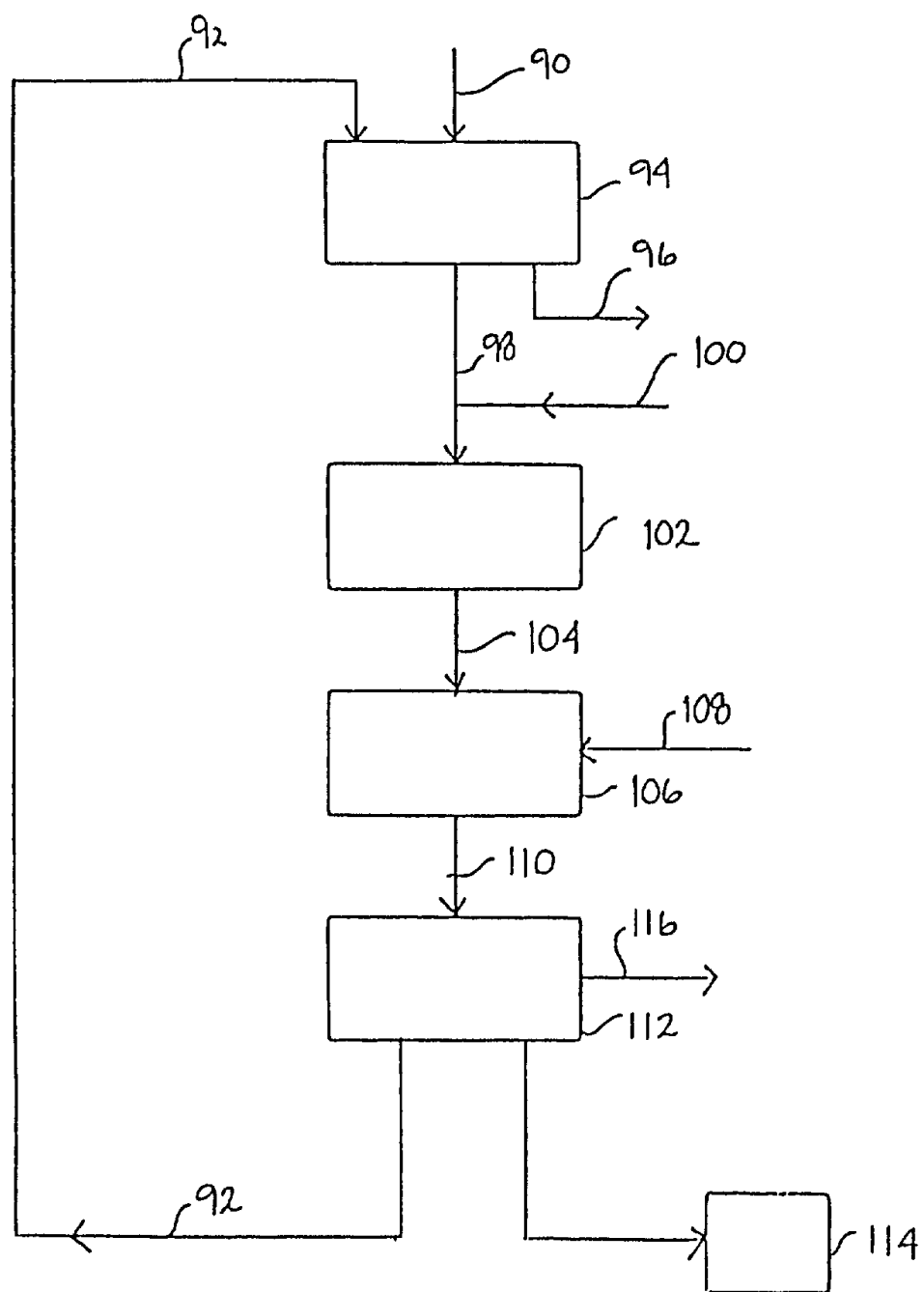


图 2

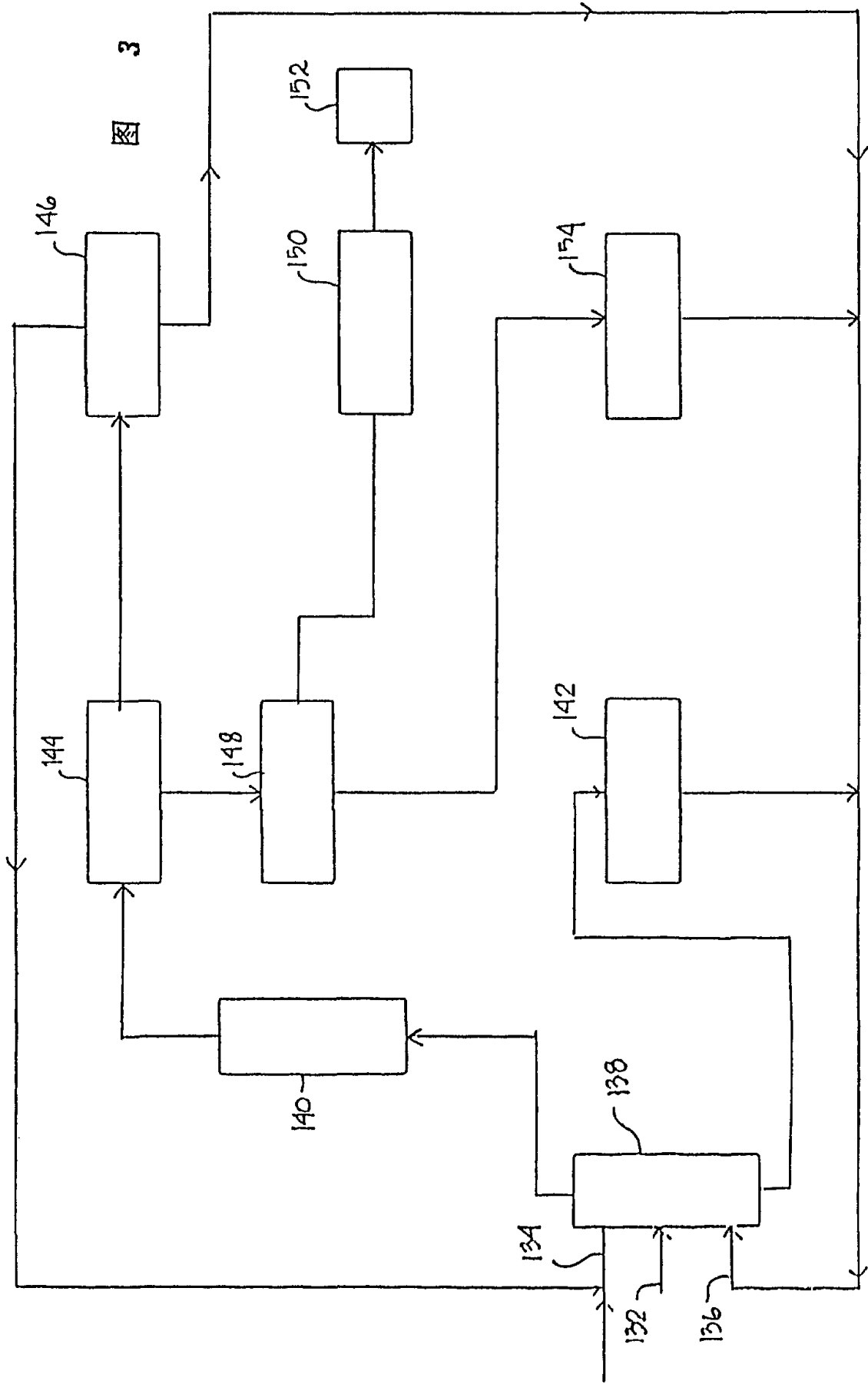
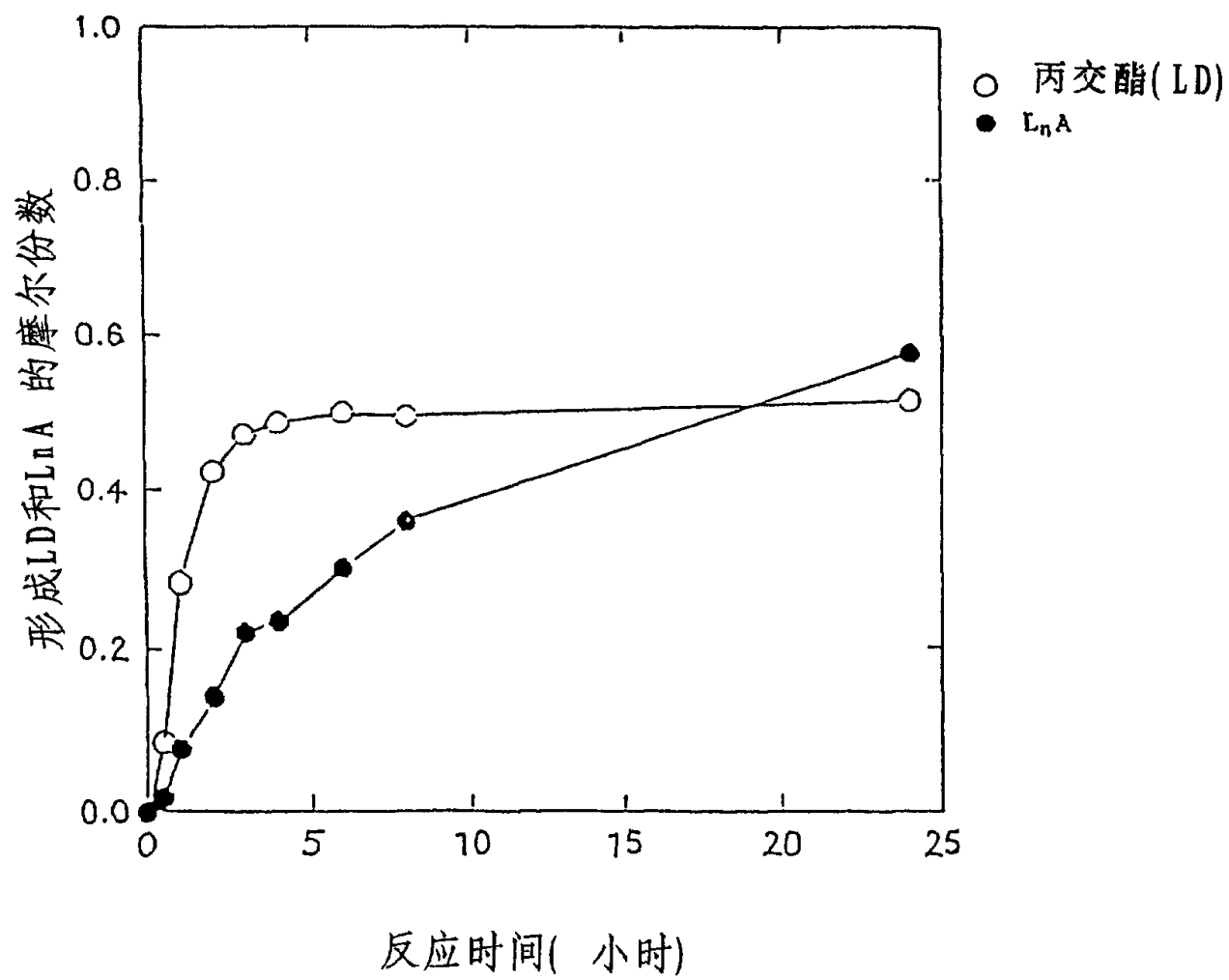


图 3

图 4



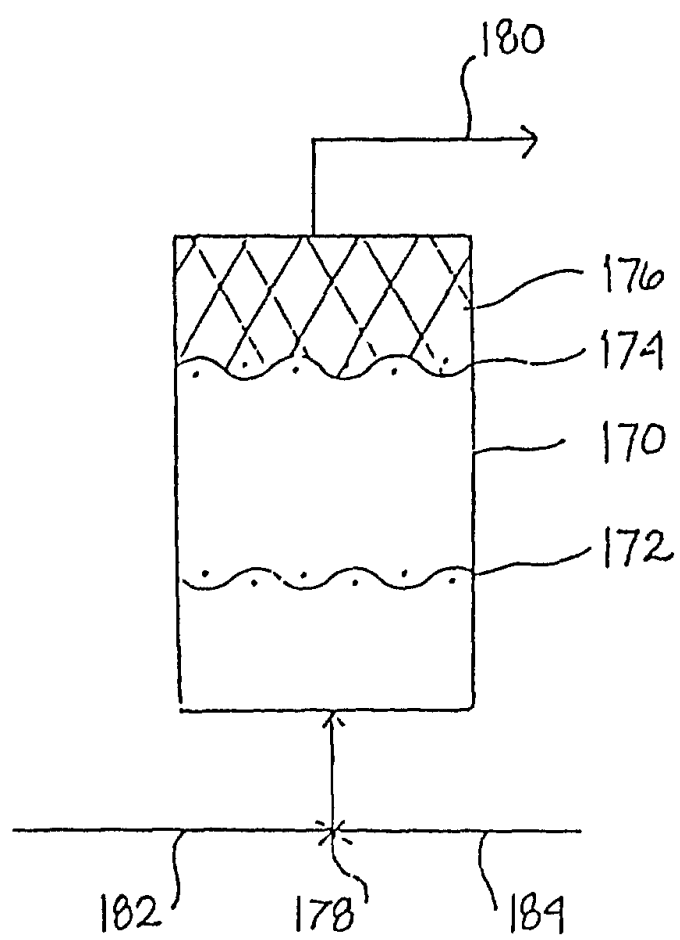


图 5