

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **264 695 A1**

4(51) C 07 D 319/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 308 357 4	(22)	28.10.87	(44)	08.02.89
(31)	925,484	(32)	29.10.86	(33)	US

(71)	E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY Wilmington, Delaware 19898, US
(72)	Bellis, Harold E., US
(74)	Patentanwaltbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

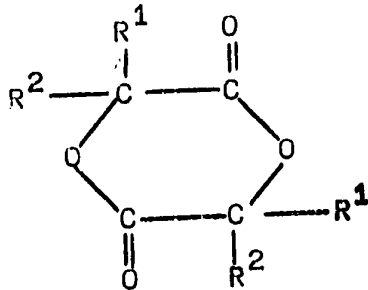
(54) Verfahren zur Herstellung von hochreinen cyclischen Estern

(55) Prozeß, Herstellung, reine cyclische Ester, Erwärmen, Copolymer, α -Hydroxysäure, thermisch stabiler Polyetherkern

(57) Die Erfindung betrifft einen Prozeß zur Herstellung hochreiner cyclischer Ester durch Erwärmen eines Copolymers von α -Hydroxysäure oder ihres Esters auf einen thermisch stabilen Polyetherkern.

Patentansprüche:

1. Prozeß zur Herstellung eines zyklischen Esters der Formel



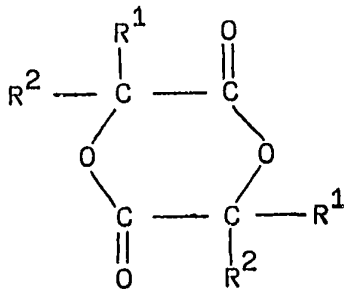
- worin R¹ und R² unabhängig Wasserstoff oder ein aliphatischer Kohlenwasserstoff mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sein können, **dadurch gekennzeichnet**, daß er
- a. die Bildung eines Block-Copolymers eines thermisch stabilen Polyetherkernes mit einer entsprechenden α -Hydroxysäure oder deren Esters an jedem Ende des Kerns, und anschließend
 - b. den thermischen Abbau der Enden bei einer geeigneten Temperatur und einem geeigneten Vakuum, bei denen der zyklische Ester entsteht und ein thermisch stabiler Polyetherrückstand zurückbleibt, umfaßt.
2. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der thermisch stabile Polyetherkern ein aliphatischer Polyether ist.
 3. Prozeß nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der aliphatische Polyether ein Polyetherglycol ist.
 4. Prozeß nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Polyetherglycol eine relative Molekülmasse zwischen 900 und 3000 besitzt.
 5. Prozeß nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Polyetherglycol eine relative Molekülmasse zwischen 1800 und 2200 hat.
 6. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der thermisch stabile Polyetherkern ein aromatischer Polyether ist.
 7. Prozeß nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der aromatische Polyether ein Phenyloxid ist.
 8. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die α -Hydroxysäure Glycolsäure oder Milchsäure ist.
 9. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Ester von α -Hydroxysäure Methyl- oder Ethylglycolat oder Methyl- oder Ethylactat ist.
 10. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Temperatur in Stufe b zwischen 225°C und 285°C und das Vakuum zwischen 1 und 25 mm Quecksilber liegt.
 11. Prozeß nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß er weiter den Zusatz einer nichtflüchtigen Base während der Stufe a oder b umfaßt.
 12. Prozeß nach den Ansprüchen 1 oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß er weiterhin die zusätzlichen Stufen der Auflösung des zyklischen Esters in einem Lösungsmittel und die Rekristallisation des zyklischen Esters aus dem Lösungsmittel umfaßt.
 13. Prozeß nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel trockenes Ethylacetat ist.
 14. Prozeß nach den Ansprüchen 1 oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß er weiterhin die zusätzliche Stufe der Rückführung des thermisch stabilen Polyetherrückstandes nach Anspruch 1, Stufe b, zu Stufe a, Anspruch 1, umfaßt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen Prozeß zur Herstellung hochreiner zyklischer Ester durch Erhitzen eines Copolymers einer α -Hydroxysäure oder deren Esters und eines thermisch stabilen Polyethers. Der zyklische Ester kann durch Vakuumdestillation aus dem Reaktionsgemisch getrennt, durch Lösungsmittel extrahiert und durch Rekristallisation gereinigt werden. Der thermisch stabile Polyetherrückstand läßt sich zurückführen, um zusätzliches Copolymer mit trischer α -Hydroxysäure oder ihrem Ester herzustellen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zyklische Ester der allgemeinen Form



worin R¹ und R² unabhängig Wasserstoff oder ein aliphatischer Kohlenwasserstoff mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen sein können, sind eine nützliche Klasse von Verbindungen, die sich zu polymeren Plastwerkstoffen mit hoher relativer Molekülmasse polymerisieren lassen, die für medizinische Anwendungen wie Wundverschlussvorrichtungen, orthopädische Implantate und Arzneimittelträger zur kontrollierten Freisetzung besonders nützlich sind.

Bisher wurden diese zyklischen Ester hergestellt, indem zuerst eine spröde polymere Form der α -Hydroxysäure hergestellt wurde, die dem zyklischen Ester entsprach.

Wenn das gewünschte Produkt beispielsweise Glycolid war, wurde Glycolsäure in eine spröde polymere Form der Polyglycolsäure umgewandelt. Das polymere Material wurde anschließend zu einem feinen Pulver vermahlen und langsam in einen erwärmten, evakuierten Behälter gegeben, in dem es sorgfältig zu einem Rohwerkstoff depolymerisiert wurde, der dann einem umfangreichen und kostspieligen Reinigungsprozeß unterzogen werden mußte. Nachteile dieses Prozesses waren übermäßige Teerbildung, niedrige Ausbeuten und langsame Produktionsgeschwindigkeiten. Ein Versuch, dieses thermische Crackverfahren zu verbessern und relativ reines Glycolid herzustellen, ist in US-PS 3,763,190 beschrieben. Bei diesem Prozeß mußte zuerst ein Salz einer O-Halogenacetylglycolsäure hergestellt werden, welches dann auf eine zur Erreichung des Ringschlusses ausreichende Temperatur erwärmt wurde. Mineralsalze mußten entfernt werden und das gewonnene Glycolid mußte getrennt und durch Sublimation gereinigt werden.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung soll der Herstellungsprozeß vereinfacht werden.

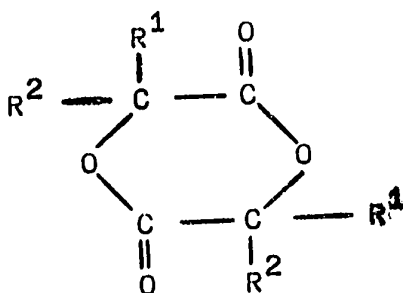
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der erfindungsgemäße Prozeß ist ein thermischer Crackprozeß, bei dem keine Salzbildung einer halogenierten α -Hydroxysäure beteiligt ist. Die vorliegende Erfindung unterscheidet sich von früheren Crackprozessen insofern, als die bei dem oben beschriebenen Prozeß vorkommende übermäßige Teerbildung vermieden wird, die Ausbeuten wesentlich höher und die Reaktionsgeschwindigkeiten viel schneller sind und der Prozeß infolge der geringen Teerbildung sowohl kontinuierlich als auch chargenweise geführt werden kann.

Der erfindungsgemäße Prozeß umfaßt als erstes die Herstellung eines Blockpolymers, bestehend aus einem thermisch stabilen Polyetherkern mit an die Enden des Kerns polymerisierter α -Hydroxysäure oder ihrem Ester. Während der Erwärmung unter Vakuumbedingungen werden die Kettenenden thermisch abgebaut und bilden einen zyklischen Ester, der unter Vakuum kondensiert werden kann und alles Wasser oder Alkohol und Teer, die im restlichen thermisch stabilen Polyether gebildet werden, übrigläßt, und letzterer zur Herstellung zusätzlichen Copolymers mit frischer α -Hydroxysäure oder ihrem Ester zurückgeführt werden kann. Das Copolymer kann anschließend thermisch zersetzt werden, um zusätzliche zyklische Ester zu gewinnen. Der rohe zyklische Ester kann dann durch Lösungsmittel extrahiert werden und zur Bildung eines hochreinen Produktes rekristallisiert werden. Das erfindungsgemäße Produkt ist reiner als das Produkt der bisher bekannten Prozesse. Der erfindungsgemäße Prozeß erfordert zuerst die Bildung eines Block-Copolymers eines thermisch stabilen Polyetherkerns mit einer α -Hydroxysäure oder ihrem Ester, die an jedes Ende des Kerns polymerisiert werden. Der thermisch stabile Polyether kann aliphatisch oder aromatisch sein. Der bevorzugte aliphatische Polyether ist ein Polyetherglycol wie Teracol[®] hergestellt bei E. I. du Pont de Nemours and Company. Das Polyetherglycol kann in einem weiten Bereich von relativen Molekülmassen vorliegen. Teracol[®] ist beispielsweise im Handel mit relativen Molekülmassen von 650 bis 2900 erhältlich. Höhere relative Molekülmassen lassen sich herstellen. Es können auch Polyetherglycole mit geringeren relativen Molekülmassen als Teracol[®] verwendet werden. Die bevorzugten relativen Molekülmassen liegen zwischen 900 und 3000. Am meisten wird der Bereich 1800 bis 2200 bevorzugt. Der bevorzugte aromatische Polyether ist ein Phenylenoxid. Die α -Hydroxysäure hat die Form R¹R²C(OH)COOH, worin R¹ und R² unabhängig Wasserstoff oder aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sein können. Die bevorzugten α -Hydroxysäuren sind Glycolsäure und Milchsäure. Der Ester der α -Hydroxysäure hat die Form R¹R²(OH)COOR³, worin R¹ und R² die oben für α -Hydroxysäure erläuterte Bedeutung haben und R³ eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist. Die bevorzugten Ester sind Methyl- und Ethylglycolat sowie Methyl- und Ethyllactat.

Das Block-Copolymer des thermisch stabilen Polyethers und der α -Hydroxysäure, im folgenden als Vorpolymer bezeichnet, läßt sich durch Erwärmen der α -Hydroxysäure oder ihres Esters und des thermisch stabilen Polyetherkerns in Gegenwart eines vorzugsweise neutralen oder basischen Polymerisationskatalysators herstellen. Es kann auch eine nichtflüchtige Base wie beispielsweise ein, jedoch nicht darauf beschränktes, Erdalkalioxid hinzugefügt werden. Zur Herstellung des Vorpolymers Teracol[®]-Glycolsäure können beispielsweise Glycolsäure und Teracol[®] bei einer Temperatur von 175°C bis 225°C und einem

Druck von 25 bis 250 mm Quecksilbersäule in Gegenwart von Antimontrioxid erwärmt werden. Das Vorpolymer entsteht unter diesen Bedingungen unter Bildung von Wasser und etwas Tetrahydrofuran (THF). Die Vorpolymeretemperatur wird soweit erhöht, daß die α -Hydroxysäure oder ihre Esterenden thermisch abgebaut werden. Diese Depolymerisierung erfolgt in einem Vakuum, und der sich entwickelnde rohe zyklische Ester wird kondensiert und gesammelt. Die geeigneten Temperaturen für diesen Depolymerisierungsbereich liegen zwischen etwa 225°C und 285°C, wobei der Temperaturbereich zwischen 235°C und 265°C bevorzugt wird. Das Vakuum, unter dem diese Stufe ausgeführt wird, liegt zwischen etwa 1 bis 25 mm Quecksilbersäule und vorzugsweise zwischen 2 und 10 mm Quecksilbersäule. Diese Stufe kann ebenfalls in Gegenwart einer nichtflüchtigen Base durchgeführt werden. Der gewonnene rohe zyklische Ester kann durch Lösungsmittel extrahiert und rekristallisiert werden, um eine hohe Reinheit zu erreichen. Der restliche Polyether läßt sich zur Herstellung zusätzlichen Vorpolymer wiederverwenden. Da die Teerbildung durch den erfindungsgemäßen Prozeß auf ein Mindestmaß reduziert wurde und da sich der restliche Polyether zurückführen läßt, kann der erfindungsgemäße Prozeß sowohl kontinuierlich als auch chargenweise betrieben werden. Im kontinuierlichen Prozeß wird der restliche Polyether im Kreislauf geführt, um zusätzliches Vorpolymer herzustellen. Die minimalen Teermengen, die sich während der Depolymerisierung bilden, sind im Lösungsmittel, das während der Herstellung des Vorpolymer entsteht, löslich, so daß sich die Teermengen steuern lassen, um einen Teeraufbau im System zu vermeiden. Durch die Minimierung der Teerbildung gestattet der Prozeß im Gegensatz zu bisherigen Prozessen die Herstellung eines reineren zyklischen Esters der folgenden Form ,



worin R¹ und R² unabhängig Wasserstoff oder ein aliphatisches Kohlenwasserstoff mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sein können. Zum besseren Verständnis der erfindungsgemäßen Konzeption werden die folgenden Beispiele ausgeführt. Sie dienen der Illustration und stellen keine Einschränkung dar.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Herstellung von Glycolid durch thermische Zersetzung eines Teracol®-Hydroxyessigsäure-Blockpolymers
Zweihundert (200) Gramm rekristallisierte Hydroxyessigsäure (HAA) werden zu 400 g Teracol®-1000 (relative Molekülmasse = 1000) und 0,05 g Antimontrioxid gegeben. Das Gemisch wurde durch Behandlung bei 200°C und 223 mm Hg copolymerisiert und ergab ein Vorpolymer, und 32 g Flüssigkeit (etwa 20% THF und 80% Wasser hatten sich gebildet) wurden entfernt. Anschließend wurde die Temperatur von 417,2 g des gewonnenen Vorpolymer auf 280°C, und das Vakuum wurde auf 7 mm Hg erhöht. Im Verlauf der nächsten Stunde wurden 102,9 g rohes zyklisches Glycolid gesammelt. Das Reaktionsgefäß wurde noch weitere zwei Stunden betrieben, und es wurden noch einmal 25,5 g rohes Glycolid gesammelt. Weitere 11,8 g Rohglycolid wurden in einem Auffanggefäß gesammelt. Ein Teil des Rohglycolids (10,2 g) wurde zweimal aus Ethylacetat rekristallisiert und ergab ein Produkt, das aus 8,55 g gereinigtem Glycolid bestand. Die Schmelzpunktbestimmung zeigte eine über 99% liegende Reinheit an.

Beispiel 2

Wiederverwendung von Teracol® zur Herstellung von Glycolid
254 g des Rückstands aus Beispiel 1 wurden mit 150 g frischer rekristallisierter HAA gemischt. Die Copolymerisierungsstufe wurde bei 164°C und 140 mm Hg wiederholt und ergab zusätzliches Vorpolymer, 21 g (8% THF, 91% Wasser) wurden entfernt. Anschließend wurde dieses Vorpolymer auf 250°C bei 4 mm Hg erwärmt und es wurden 96 g Rohglycolid zurückgewonnen. Ein Teil dieses Produktes (10,2) wurde anschließend zweimal aus Ethylacetat rekristallisiert und es ergaben sich 8,52 g gereinigtes Glycolid. Die Schmelzpunktbestimmung zeigte eine über 99% liegende Reinheit an.

Herstellung von Glycolid nach bisher bekannten chemischen Verfahren

100 g wasserfreie HAA werden in Gegenwart von 1 g Antimontrioxid bei 192°C und einem Vakuum von 12 mm Hg polymerisiert. Das Produkt wurde zu einem feinen Pulver vermahlen, das langsam (im Verlaufe von 2 Stunden) in ein erwärmtes Reaktionsgefäß bei 222°C und einem Vakuum von 8 mm Hg gegeben wurde. Rohglycolid wurde in einer Menge von 6,9 g aus etwa 34,3 g zugeführtem feinen Pulver gewonnen. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Ethylacetat rekristallisiert und ergab 4,1 g gereinigtes Glycolid. Die Wände des Reaktionsgefäßes waren durch nichtumgesetzte HAA stark verkohlt. Die Schmelzpunktbestimmung zeigte eine Reinheit von etwa 90% an.

Beispiel 4

Herstellung von Glycolid durch ein anderes Verfahren, Teracol®

200 g wasserfreie HAA und 400 g Teracol®-1800 (relative Molekülmasse = 1800) wurden mit 0,05 g Antimontrioxid bei 215°C und 4 mm Hg über einen Zeitraum von 3 Stunden erwärmt bis die Flüssigkeitsbildung aufhörte. Insgesamt 333 cm³ Flüssigkeit wurden entfernt (75% THF, 25% Wasser). Das Vorpolymer wurde dann auf 270°C unter einem Druck von 10 mm Hg erwärmt und

88 g Rohglycolid wurden erzeugt. Der Rückstand von Teracol® betrug 165 g. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Ethylacetat rekristallisiert und ergab 75 g gereinigtes Glycolid. Die Infrarotspektren stimmten mit den in der Literatur veröffentlichten Werten überein und eine thermogravimetrische Analyse zeigte eine über 99% liegende Reinheit an. Die Analyse von C und H ergab 41,6% und 3,6% H (theoretisch 41,4 bzw. 3,4).