

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034327**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.01.28**

(51) Int. Cl. *C07D 319/12* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201791533**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.02.11**

---

(54) **СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ЛАКТИДА**

---

(31) **15155011.8**

(32) **2015.02.13**

(33) **EP**

(43) **2018.01.31**

(86) **PCT/EP2016/052888**

(87) **WO 2016/128501 2016.08.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПУРАК БИОКЕМ БВ (NL)**

(72) Изобретатель:  
**Грот Вим Якоб, Ван Крикен Ян,  
Декич Живкович Таня, Де Хан Андрэ  
Банир (NL)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В. (RU)**

(56) US-A1-2012116100  
US-A1-2011155557  
WO-A1-2012110117  
US-A-5420304

---

(57) Изобретение относится к способу получения лактида, включающему стадии обеспечения раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе; воздействия на раствор на стадии выпаривания для удаления летучего органического растворителя и воды, что приводит к образованию композиции, содержащей олигомер молочной кислоты; добавления катализатора к композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, и доведения смеси до условий реакции с образованием лактида. Было обнаружено, что способ по изобретению приводит к эффективному получению лактида с высокой скоростью производства и хорошим качеством продукта.

**B1**

**034327**

**034327 B1**

Изобретение относится к способу производства лактида.

Лактид хорошо известен в уровне техники в качестве исходного материала для полилактидного полимера, который также называют полимолочной кислотой или ПМК. ПМК используют в медицине, например в биоразлагаемых структурах, скобах, костных пластинах и биологически активных устройствах с контролируемым высвобождением. Кроме того, ПМК является привлекательным полимером во многих применениях, например в упаковке, из-за того, что является биоразлагаемой и может быть получена из возобновляемых источников.

Обычно, лактид производят из молочной кислоты с помощью способа, включающего стадии полимеризации молочной кислоты с образованием олигомеров молочной кислоты и деполимеризации олигомеров молочной кислоты в присутствии катализатора с образованием лактида. Молочную кислоту можно получить из многих источников, например путем воздействия на углеводородный источник с помощью ферментационной среды с получением молочной кислоты, с последующим выделением молочной кислоты.

Чтобы сделать ПМК привлекательной альтернативой добываемым из нефти полимерам, в отрасли существует потребность в способе производства лактида, приводящем к эффективному производству лактида с высокой производительностью и хорошим качеством продукции. В настоящем изобретении предложен такой способ.

Изобретение относится к способу получения лактида, включающему следующие стадии:

обеспечение раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе, причем летучий органический растворитель имеет температуру кипения при атмосферном давлении ниже 200°C,

выпаривание для удаления летучего органического растворителя и воды из раствора, что приводит к образованию композиции, содержащей олигомер молочной кислоты,

добавление катализатора к композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, и доведение смеси до температуры в диапазоне от 160 до 220°C и давления в диапазоне от 0,1 до 1,5 кПа (от 1 до 15 мбар) с образованием лактида.

Обнаружили, что способ по настоящему изобретению обладает рядом преимуществ.

В первую очередь, начинать стадию производства лактида от раствора молочной кислоты в органическом растворителе тоже имеет преимущества способа с точки зрения общей экономической эффективности процесса производства лактида. Это будет более подробно описано ниже. Дополнительно и неожиданно было обнаружено, что синтез лактида из раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе действительно дает хорошие результаты и может даже привести к более высокой скорости реакции, чем синтез лактида из раствора молочной кислоты в воде.

На фиг. 1 и 2 показан процент лактида, полученного из форполимера, в зависимости от времени для систем из примера 1 (система сравнения на основе воды) и, соответственно, из примера 2 (система на основе МВК по изобретению) и примера 4 (система на основе МТВЕ по изобретению). Из фиг. 1 и 2 можно видеть, что системы по изобретению показывают более высокую скорость реакции, чем система сравнения. Это можно использовать в конфигурации общего процесса и в конструкции оборудования для снижения затрат.

Как указано выше, способ по изобретению связан с преимуществами способа. Чтобы это объяснить, сначала будет описан традиционный способ производства молочной кислоты.

Молочную кислоту часто производят посредством ферментации. В процессе ферментации часто добавляют основание для нейтрализации молочной кислоты и поддержания рН в диапазоне, подходящем для микроорганизмов, генерирующих молочную кислоту. Это приводит к тому, что ферментационный бульон содержит соль молочной кислоты. Соль молочной кислоты обычно превращают в молочную кислоту при подкислении сильной неорганической кислотой. Это можно осуществить на собственно ферментационном бульоне, но также после удаления из него биомассы и факультативно на дальнейших стадиях очистки. Результатом является водный раствор, содержащий молочную кислоту (растворенная или твердая), соль, получающаяся на стадии подкисления (катион от лактатной соли и анион от кислоты), и необязательные другие компоненты, например один или более дополнительных компонентов, образующихся из ферментационного бульона.

Существует ряд способов, в которых можно выделить и очистить молочную кислоту, исходя из такой водной среды. Их примеры включают дистилляцию и экстракцию. Если используют стадию экстракции, ферментационную среду, часто после различных стадий очистки, например удаления биомассы, приводят в контакт с органическим растворителем, что приводит к образованию раствора молочной кислоты в органическом растворителе. Этот раствор обычно подвергают обработке одним или двумя методами. В качестве первой возможности раствор молочной кислоты в органическом растворителе подвергают стадии обратной экстракции путем приведения ее в контакт с водой. Это описано, например, в WO 00/17378, где описано применение аминов, спиртов и простых эфиров, предпочтительно изоамилового спирта, диизопропилового эфира и Аламина 336, который является высококипящим третичным амином с низкой растворимостью в воде.

В WO 95/03268 описана экстракция раствора, подаваемого на переработку, содержащего карбоновую кислоту, например молочную кислоту, кислородсодержащим растворителем, имеющим 4-12 атомов

углерода и по меньшей мере одну функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксильной, сложноэфирной, кетонной, простой эфирной, карбонильной и амидной. После этого экстракт в растворителе подвергают обратной экстракции водосодержащей жидкостью. Кроме того, в WO 2013/093028 описана экстракция молочной кислоты из водосодержащей смеси, содержащей молочную кислоту и по меньшей мере 5 мас.% хлорида магния, с помощью органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из C5+ кетонов, диэтилового эфира и метил-трет-бутилового эфира. Раствор молочной кислоты в органическом растворителе подвергают стадии обратной экстракции путем приведения его в контакт с водой с образованием водного раствора молочной кислоты. В описанном в данной ссылке способе комбинация экстракции - обратной экстракции дает возможность получить раствор готовой молочной кислоты, которая является более концентрированной, чем исходный раствор молочной кислоты.

Кроме обратной экстракции, была еще описана экстракция молочной кислоты из водного раствора с помощью летучего растворителя и последующее удаление растворителя. Например, в US 2710880 описана экстракция молочной кислоты из водной среды, содержащей молочную кислоту и растворенную соль, с помощью спиртов или кетонов, имеющих 3-4 атома углерода. В примере растворитель удаляют путем дистилляции. В GB 173479 описан аналогичный способ.

В GB 280969 описан способ, в котором в 80%-ный раствор молочной кислоты добавляют серную кислоту и сульфат натрия и раствор экстрагируют простым эфиром. Экстракт промывают водой для удаления загрязняющих веществ. Показано, что простой эфир может быть извлечен "хорошо известным способом" и использован повторно.

В способе по изобретению вместо того, чтобы воздействовать на экстрактант, содержащий молочную кислоту, в процессе стадии обратной экстракции или стадии дистилляции для извлечения молочной кислоты и последующего превращения молочной кислоты в олигомер молочной кислоты, раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе непосредственно используют в качестве исходного материала в производстве лактида, что приводит к сохранению вложений в оборудование и сокращению операционных издержек. Кроме того, обнаружили, причем неожиданно, что способ по изобретению приводит к образованию лактида с хорошим выходом, без образования нежелательных побочных продуктов и даже со скоростью реакции, которую можно увеличить.

Следует отметить, что в US 2009/0093034 описан способ экстракции молочной кислоты из ферментационной среды с pH не более 4,8 с помощью растворителя, выбранного из толуола, ксилола, мезитилена, этилбензола, метанола, этанола, пропанола, бутанола и уайт-спирита. Указано, что олигомолочную кислоту можно получить путем нагревания ферментационной среды, содержащей молочную кислоту, с pH не более 4,8 при пониженном давлении и промывания водой. Описано также, что способ, в котором растворитель, как описано выше, добавляют в ферментационную среду, содержащую растворитель ферментационную среду нагревают до температуры в диапазоне от температуры азеотропной смеси растворителя и воды до температуры кипения растворителя с образованием олигомеров молочной кислоты, а для экстракции олигомолочной кислоты из ферментационной среды нагревают ферментационную среду до температуры в интервале от 60°C до температуры кипения растворителя. В данной ссылке не описано, среди прочего, прямое превращение продукта в лактид.

В US 2012/0116100 описан способ получения циклических димеров гидроксикарбоновых кислот, включающий стадию деполимеризации олигомеров гидроксикарбоновой кислоты, в котором реакционный раствор на стадии деполимеризации нагревают путем передачи тепла от канала для нагревающей среды при пониженном давлении, в то время как реакционный раствор протекает по горизонтально расположенному каналу для реакционного раствора. Применение летучего органического растворителя не описано.

В US 2011/0155557 описан способ получения лактида из олигомеров молочной кислоты, который включает стадию нагревания олигомера молочной кислоты в присутствии катализатора при температуре от 150 до 300°C. Применение летучего органического растворителя не описано.

В WO 2012/110117 описан способ производства полигидроксикарбоновой кислоты, в частности полимолочной кислоты посредством полимеризации с раскрытием цикла при использовании лактида в качестве исходного материала. Лактид удаляют из полимерного продукта и возвращают рециклом в начало реакции. Производство лактида посредством способа, включающего применение летучего органического растворителя, не описано.

В US 5420304 описан интегрированный способ производства циклических сложных эфиров посредством способа последовательной экстракции/реакции в нескольких растворителях. Образование олигомера молочной кислоты путем выпаривания летучего органического растворителя и воды с последующим добавлением катализатора для образования лактида не описано.

Далее более подробно будут описаны изобретение и его различные воплощения.

Первой стадией в способе по изобретению является обеспечение раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе, причем летучий органический растворитель имеет температуру кипения при атмосферном давлении ниже 200°C.

Для растворителя, подходящего для применения в настоящем изобретении, необходимо, чтобы он

не взаимодействовал с молочной кислотой в условиях, которые достигаются в способе по изобретению. Следовательно, растворитель не должен содержать спиртов в существенных количествах, так как они могут взаимодействовать с молочной кислотой путем образования сложных эфиров молочной кислоты. Кроме того, растворитель не должен содержать аминов в существенных количествах, так как они могут реагировать с образованием амидов молочной кислоты.

Предпочтительно, чтобы растворитель содержал менее 5 мас.% общего количества спиртов и аминов, более предпочтительно менее 2 мас.%, еще более предпочтительно менее 1 мас.%.

Кроме того, предпочтительно, чтобы растворитель не содержал существенных количеств сложных эфиров, так как они могут подвергаться гидролизу. Следовательно, предпочтительно, чтобы растворитель содержал менее 5 мас.% сложных эфиров, более предпочтительно менее 2 мас.%, еще более предпочтительно менее 1 мас.%.

Кроме того, предпочтительно, чтобы растворитель, используемый в настоящем изобретении, имел относительно высокую растворимость в отношении молочной кислоты. Это позволяет получить раствор молочной кислоты в растворителе с относительно высокой концентрацией, например по меньшей мере 5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%. Иначе потребуются применение очень больших объемов растворителя. В связи с этим применение алканов с прямой цепью считают менее подходящим, и то же касается ароматических соединений типа толуола, ксилола, мезитилена и этилбензола.

Предпочтительные растворители для применения в настоящем изобретении выбраны из группы, включающей  $C_2$ - $C_{10}$  кетоны и  $C_2$ - $C_{10}$  простые эфиры.

Особенно предпочтительные растворители для применения в настоящем изобретении выбраны из группы, включающей  $C_2$ - $C_8$  кетоны и  $C_2$ - $C_6$  простые эфиры. Обнаружили, что применение метилизобутилкетона, метилэтилкетона и 2- или 3-пентанона является особенно привлекательным.

Кроме того, можно использовать смеси соединений.

Как указано выше, раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе предпочтительно имеет концентрацию молочной кислоты по меньшей мере 5 мас.%, в частности по меньшей мере 10 мас.%. Нет ограничения по максимальной концентрации молочной кислоты, так как растворитель все равно будет выпаривать. Более высокая концентрация молочной кислоты и, следовательно, более низкое содержание растворителя потребует меньшего выпаривания растворителя, что привлекательно с коммерческой точки зрения. С практической точки зрения концентрация молочной кислоты обычно составляет менее 40 мас.%.

Раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе может содержать другие компоненты. В частности, он может содержать воду, особенно если он получен из способа экстракции. Так как воду необходимо удалять для получения лактида, предпочтительно, чтобы содержание воды было относительно низким. В частности, предпочтительно, чтобы содержание воды раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе составляло менее 15 мас.%.

В одном из воплощений раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе получают путем экстракции молочной кислоты из водной среды путем приведения водной среды в контакт с органическим растворителем и подвергают полученную таким образом реакционную среду стадии жидкость-жидкостного разделения. Это будет более подробно рассмотрено в описании.

Раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе подвергают стадии выпаривания для удаления органического растворителя и воды, получая композицию, содержащую олигомер молочной кислоты.

Стадию выпаривания можно проводить с помощью способов, известных в уровне техники. Например, ее можно проводить при повышенной температуре и атмосферном давлении или пониженном давлении. Преимущество работы при пониженном давлении состоит в том, что можно применять более низкие температуры. Применение более низких температур может быть привлекательным для уменьшения рацемизации молочной кислоты.

Стадия выпаривания приводит к образованию композиции, содержащей олигомер молочной кислоты. Олигомеры молочной кислоты обычно имеют среднюю степень полимеризации от 2 до 30, предпочтительно от 4 до 20, более предпочтительно от 5 до 15. Считают, что при средней степени полимеризации в указанном диапазоне найден баланс между ограничением количества летучих низкомолекулярных олигомеров, с одной стороны, и, с другой стороны, сохранением вязкости на подходящих уровнях путем ограничения количества олигомеров с очень высокой молекулярной массой. В контексте настоящего описания, среднюю степень полимеризации определяют следующим образом:

$$DP=1+(1000/(FA \cdot 10/90)-90)/72.$$

В этой формуле DP означает среднюю степень полимеризации, и FA означает содержание свободной кислоты в мас.% по результатам методом титрования.

Композиция может дополнительно содержать остаточное количество растворителя, например в диапазоне от 0 до 5 мас.%, более конкретно в диапазоне от 0 до 2 мас.%, более конкретно в диапазоне 0-0,5 мас.%.

Композиция может дополнительно содержать воду, например в диапазоне от 0 до 5 мас.%, более конкретно в диапазоне от 0 до 2 мас.%, еще более конкретно в диапазоне 0-0,5 мас.%.

К композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, добавляют катализатор, который катализирует способ деполимеризации/циклизации, в котором олигомеры молочной кислоты превращаются в лактид. Походящие катализаторы известны в уровне техники и включают оксиды металлов, галогениды металлов, металлическую пыль, металлоорганические соединения, полученные из карбоновых кислот и т.п., а также органические соединения типа гуанидина. Применение катализатора, содержащего олово (II), считают предпочтительным. Катализатор может, например, содержать оксид олова (II) или 2-этилгексанат олова (II), применение которого для этих целей хорошо известно в уровне техники. Катализатор можно, например, добавлять в количестве от 0,01 до 5 мас.%, в частности в количестве от 0,01 до 2 мас.%, в расчете на количество олигомера молочной кислоты.

Реакционную смесь доводят до условий реакции с образованием лактида. Подходящие условия реакции включают температуру в диапазоне от 160 до 220°C, более предпочтительно в диапазоне от 180 до 200°C, и давление в диапазоне от 0,1 до 1,5 кПа (от 1 до 15 мбар). После образования лактид испаряют, и его можно собрать, например, посредством конденсации в конденсаторе. Высококипящие олигомеры молочной кислоты не испаряются. Следовательно, можно получить лактид высокой чистоты.

Лактид, полученный с помощью способа по изобретению, может быть дополнительно обработан посредством способов, известных в уровне техники. В зависимости от предполагаемого дальнейшего использования могут оказаться желательными стадии очистки, такие как кристаллизация или дистилляция.

Лактид (иногда также называемый дилактид) представляет собой циклический димер молочной кислоты. Молочная кислота существует в двух формах, являющихся оптическими энантиомерами, которые обозначают как D-молочная кислота и L-молочная кислота. L-молочная кислота является формой, преимущественно встречающейся в природе, и формой, которую, как правило, получают в способах ферментации. Существование двух типов молочной кислоты делает возможным существование трех типов лактида, в зависимости от того, содержит он две молекулы L-молочной кислоты, две молекулы D-молочной кислоты или молекулу L-молочной кислоты и молекулу D-молочной кислоты, объединенные с образованием димера. Эти три типа димеров обозначают, соответственно, L-лактид, D-лактид и мезо-лактид. Кроме того, 50/50 смесь из L-лактида и D-лактида с температурой плавления около 126°C часто называют в литературе как D,L-лактид.

Известно, что оптическая активность молочной кислоты и лактида изменяются при определенных условиях, стремясь к равновесному отсутствию оптической активности, когда присутствуют равные количества D и L энантиомеров. Известно, что относительные концентрации D и L энантиомеров в исходных материалах, присутствие примесей или катализаторов и время при разных температурах и давлении влияют на скорость такой рацемизации. Оптическая чистота молочной кислоты или лактида имеет решающее значение для стереохимии полимолочной кислоты, полученной после полимеризации лактида с раскрытием цикла и ключевым параметром для свойств полимера.

Обнаружили, что в способе по изобретению можно сохранить оптическую чистоту исходного материала на относительно высоком уровне. Другими словами, если способ по изобретению начинают с молочной кислоты с оптической чистотой по меньшей мере 90%, в частности по меньшей мере 95%, более предпочтительно по меньшей мере 98,5%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99,5%, пары лактида получают из реакционной смеси с оптической чистотой по меньшей мере 85%, в частности по меньшей мере 92%, более предпочтительно по меньшей мере 97,5%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99%. Потеря оптической чистоты предпочтительно составляет менее 5%, в частности менее 3%, более предпочтительно менее 1%, еще более предпочтительно менее 0,5%, при этом потерю оптической чистоты определяют как разность между оптической чистотой исходной молочной кислоты и оптической чистотой молочной кислоты, присутствующей в лактиде, поскольку она присутствует в парах лактида, полученных из реакционной смеси.

В тексте данного описания указание на оптическую чистоту относится к процентной доле D-молочной кислоты или L-молочной кислоты, вычисленной относительно общего количества молочной кислоты, присутствующей в системе. В зависимости от стадии способа молочная кислота будет присутствовать в форме молочной кислоты, олигомера молочной кислоты и/или лактида. Таким образом, 90%-ная оптическая чистота означает, что вычисленная относительно общего количества молекул молочной кислоты, присутствующих в системе, в какой бы то ни было форме, 90% из них являются L-молочной кислотой, а 10% являются D-молочной кислотой, или 90% являются D-молочной кислотой, а 10% - L-молочной кислотой.

Предпочтительно, если молочная кислота, присутствующая в исходном материале, является L-молочной кислотой с оптической чистотой по меньшей мере 90%, в частности по меньшей мере 95%, более предпочтительно по меньшей мере 98,5%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99,5%.

В одном из воплощений раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе, используемый в качестве исходного материала в способе по изобретению, получают путем экстракции молочной кислоты из водной среды. Данная стадия экстракции может включать приведение водной среды, содержащей молочную кислоту, в контакт с летучим органическим растворителем, который, по меньшей мере, частично является не смешиваемым с водной средой, содержащей молочную кислоту. В отношении подходящих органических растворителей, делается ссылка на то, что указано выше.

Содержание молочной кислоты в водной среде предпочтительно является по возможности наибольшим. Например, водная смесь может содержать по меньшей мере 5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.% молочной кислоты, относительно общей массы водной смеси. Величины по меньшей мере 20 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.% являются особенно предпочтительными. В качестве максимума можно указать величину в 40 мас.%.

В одном из воплощений водная смесь имеет рН 2 или ниже, обычно рН ниже 1, например рН 0-1. Предпочтительно, чтобы рН был относительно низким для гарантии того, что молочная кислота присутствует в смеси в форме кислоты, обеспечивая экстракцию. рН можно регулировать путем добавления неорганической кислоты.

В одном из воплощений водная среда, содержащая молочную кислоту, содержит по меньшей мере 5 мас.% растворенной неорганической соли. Обнаружили, что присутствие растворенной неорганической соли приводит к улучшенному способу экстракции, в котором более высокие количества молочной кислоты вводят в летучий органический растворитель. Далее, присутствие растворенной неорганической соли означает, что растворимость органического растворителя в водной среде уменьшается. Это приводит к меньшей потере растворителя во время способа экстракции, что привлекательно как с экономической, так и с точки зрения защиты окружающей среды. Далее, растворимость воды в органическом растворителе также уменьшается при увеличении концентраций соли. Объединение указанных результатов приводит к потенциальному применению растворителей по изобретению, которые смешиваются с чистой водой, но только частично смешиваются с водой, содержащей существенное количество соли. Это дает более широкий спектр возможных подходящих растворителей.

Для усиления результата изобретения предпочтительно, если концентрация соли является относительно высокой. Может быть предпочтительным, чтобы концентрация соли составляла по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%. В зависимости от содержания молочной кислоты в растворе содержание соли может быть более высоким, например по меньшей мере 25 мас.% или по меньшей мере 30 мас.%, или иногда по меньшей мере 35 мас.%. Максимальное значение обычно определяют по растворимости рассматриваемой соли в рассматриваемом растворе молочной кислоты, что легко может определить специалист в данной области техники.

Подходящие для применения в настоящем изобретении неорганические соли представляют собой неорганические соли с высокой растворимостью в воде, в частности, с растворимостью, которая позволяет получить концентрации соли, указанные выше. Катионы, присутствующие в неорганической соли, предпочтительно выбирают из группы, состоящей из магния, кальция, калия, натрия, никеля, кобальта, железа и алюминия, а также аммония, и их комбинаций. Предпочтительным является применение одного или более катионов, выбранных из группы, состоящей из магния, кальция, натрия и калия. Применение кальция и магния является особенно предпочтительным, так как обнаружили, что эти катионы способствуют присутствию молочной кислоты в органической фазе. Применение магния по этой причине может быть особенно предпочтительным.

Анион неорганической соли может, например, быть выбран из нитрата, сульфата и галогенида. Специалисту будет очевидно, что анион и катион должны сочетаться таким образом, чтобы получилась растворимая соль. Применение галогенидных солей может быть предпочтительным с практической точки зрения. Галогенидная соль может быть фторидом, хлоридом, бромидом или иодидом. Применение хлорида является предпочтительным. Этот выбор применяют в комбинации с предпочтительными катионами, указанными выше. Специфические примеры предпочтительных солей представляют собой  $MgCl_2$ ,  $CaCl_2$ ,  $NaCl$  и  $KCl$ . Обнаружили, что эти соли способствуют улучшенному распределению молочной кислоты в органической фазе. Применение хлоридов кальция и магния считают предпочтительным. Применение хлорида магния может оказаться особенно предпочтительным.

На стадии экстракции водная среда, содержащая молочную кислоту и предпочтительно растворенную неорганическую соль, как указано выше, объединяют с органическим растворителем, обычно в таких условиях, чтобы обеспечить интенсивный контакт между растворителем и средой. Образуется система, содержащая водную фазу, которая, если присутствует, содержит растворимую соль и возможно часть оставшейся молочной кислоты, и фазу органического растворителя, в которой содержится молочная кислота.

Стадию разделения, на которой водную фазу и фазу органического растворителя отделяют друг от друга посредством жидкость-жидкостного разделения, можно проводить с помощью способов, известных в уровне техники для разделения двухфазной системы жидкость-жидкость. Примеры подходящих устройств и способов для жидкость-жидкостного разделения включают декантацию, расслоение, центрифугирование, применение тарельчатых устройств разделения, применение коагуляторов и применение гидроциклонов. Можно также применять комбинацию различных способов и устройств.

Стадию разделения можно проводить при любой подходящей температуре, обычно в диапазоне 5-95°C. В отношении композиции фазы растворителя делается ссылка на то, что указано выше.

В одном из воплощений водную среду, содержащую молочную кислоту и предпочтительно раство-

ренную неорганическую соль, получают способом, включающим стадию подкисления, включающую добавление неорганической кислоты к соли молочной кислоты, для получения жидкой водной среды, содержащей молочную кислоту и растворенную неорганическую соль.

Соль молочной кислоты может находиться в твердой форме, например в форме отфильтрованного кека, или суспензии. Это может произойти в случае, когда лактатная соль обладает относительно ограниченной растворимостью в воде, например в случае лактата магния. С другой стороны, соль молочной кислоты можно обеспечить в растворенной форме, например, в случае лактата натрия, лактата калия и лактата кальция.

Кислота, применяемая на стадии подкисления, называемой также стадией кислотной обработки, обычно представляет собой сильную кислоту, такую как соляная кислота, серная кислота или азотная кислота. Кислоту следует выбирать так, что анион кислоты и катион лактатной соли вместе образуют растворимую соль. Применение соляной кислоты и азотной кислоты является предпочтительным, а применение соляной кислоты является особенно предпочтительным. В этом случае получают водную смесь, содержащую молочную кислоту и хлоридную соль. В предпочтительном воплощении лактат магния в твердой форме приводят в контакт с раствором соляной кислоты, в результате чего образуется водная среда, содержащая молочную кислоту и растворенный лактат магния.

Подкисление можно проводить, например, путем приведения лактатной соли, в твердой или растворенной форме, в контакт с водным раствором кислоты. В случае HCl, которая также может быть в газообразном состоянии, можно приводить раствор или суспензию лактатной соли в контакт с газообразным потоком, содержащим HCl.

Когда подкисление лактатной соли проводят путем приведения ее в контакт с кислым раствором, предпочтительно иметь по возможности наибольшую концентрацию кислоты. Такая высокая концентрация кислоты приведет к водной смеси с высокой концентрацией молочной кислоты, что является желательным. Кислый раствор, следовательно, содержит по меньшей мере 5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.% и еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.% кислоты в пересчете на общую массу кислого раствора.

Подкисление обычно проводят с использованием избытка кислоты. Избыток предпочтительно является небольшим, так что получаемая водная смесь не является сильнокислой, что может быть нежелательно с точки зрения последующей обработки такой смеси. Например, избыток используемой кислоты может быть таким, что полученная водная смесь имеет pH 2 или ниже, предпочтительно pH 0-1.

В случае использования газообразного потока, содержащего HCl, раствор или суспензия лактата может приводиться в контакт с газообразным потоком, содержащим HCl, например, путем продувки его через раствор или суспензию лактата. В случае использования HCl в виде газа HCl можно получить со стадии термического разложения, как описано выше.

Предпочтительно, подкисление проводят при температуре 75°C или ниже. При более высоких температурах становится экономически невыгодно адаптировать оборудование к жестким условиям кислой среды при высоких температурах.

После подкисления твердый материал, если таковой имеется, можно удалить из водной смеси, например, путем фильтрации. Присутствие твердого материала в водной смеси во время экстракции нежелательно.

После подкисления перед экстракцией водную смесь можно концентрировать до концентрации, соответствующей растворимости неорганической растворимой соли.

В одном из воплощений используют лактатную соль, в частности лактат кальция, лактат натрия, лактат калия или лактат магния, в частности лактат магния, которую получают из процесса ферментации. Соответственно, способ по изобретению может дополнительно содержать стадию ферментации с образованием молочной кислоты, где способ ферментации включает стадии ферментации углеродного сырья, такого как углеводы, с помощью микроорганизмов в ферментационном бульоне с образованием молочной кислоты и нейтрализации по меньшей мере части молочной кислоты путем добавления основания, в частности натриевого основания, калийного основания, кальциевого основания или магниевого основания, более предпочтительно магниевого основания, получая при этом лактатную соль, как указано выше, в частности лактат магния.

Способы ферментации для производства молочной кислоты известны в данной области и не требуют дальнейшего разъяснения в данной заявке. Специалист в данной области техники может выбрать, используя свои общие знания, подходящий способ ферментации в зависимости от получаемой целевой кислоты, углеродного сырья и подходящего микроорганизма.

Продуктом способа ферментации является ферментационный бульон, который представляет собой водную жидкость, содержащую лактатную соль, биомассу и необязательно дополнительные компоненты, например примеси, такие как сахара, белки и соли. Лактатная соль может присутствовать в твердой форме, в растворенном виде, или как в твердой форме, так и в растворенном виде. Например, лактат натрия, лактат калия и лактат кальция, как правило, присутствуют в растворенной форме. Лактат магния часто присутствует как в твердой форме, так и в растворенной форме, в зависимости от концентрации.

Если необходимо, ферментационный бульон можно подвергнуть стадии удаления биомассы, на-

пример стадии фильтрования, перед дальнейшей обработкой. Это обычно предпочтительно для улучшения качества продукта, в частности цвета продукта.

Другой промежуточной стадией может быть отделение твердого продукта реакции, например лактата магния, от ферментационного бульона, до, после или одновременно с удалением биомассы, необязательно подвергая твердый продукт, например лактат магния, стадии промывания. В зависимости от концентрации лактата магния может осаждаться в ферментационной среде. В одном из воплощений твердый лактат магния отделяют от ферментационной среды, например, путем фильтрования и подвергают стадии подкисления, как описано выше.

Другой промежуточной стадией может быть воздействие на ферментационный бульон в процессе стадии концентрирования для увеличения концентрации лактатной соли в композиции перед подкислением. Данную стадию можно проводить до, после или одновременно с удалением биомассы. Такая стадия может быть привлекательной для увеличения содержания твердой лактатной соли, которую затем можно отделить от ферментационного бульона, как описано выше, и обработать в виде твердой лактатной соли, в частности лактата магния, в способе по изобретению.

Другие промежуточные стадии, например стадии очистки, можно проводить при необходимости, что очевидно специалисту в данной области техники.

Специалисту будет понятно, что предпочтительные аспекты различных стадий способа по изобретению можно при необходимости объединять.

Изобретение будет продемонстрировано с помощью следующих примеров, не будучи ограниченными ими или до них.

Пример 1 (сравнительный).

Получали 4520 г 9 мас.% раствора молочной кислоты в воде. Этот раствор концентрировали примерно до 90 мас.% при давлении 100 мбар. После концентрирования было 480 г концентрированного раствора молочной кислоты. 400 г концентрированного раствора молочной кислоты нагревали в течение 90 мин в круглодонной колбе при использовании механической мешалки до заданного значения 180°C и медленно вакуумировали. В течение 90 мин давление уменьшали до 100 мбар, при этом испаряя воду. Затем давление понижали в течение следующих 60 мин еще до 50 мбар и иногда до 40 мбар. Всего было сконденсировано 94 г воды.

Форполимер в колбе, полученный таким образом, имел содержание свободной кислоты 17 мас.% по результатам титрования. Из этого значения можно вычислить, что средняя степень полимеризации форполимера составляла 7,1. ВЭЖХ измерения показали, что форполимер содержал 4,1 мас.% D- и L-лактида в сумме и менее 0,1 мас.% мезолактида. Содержание воды в форполимере составляло 0,24 мас.% по результатам титрования методом Карла Фишера.

Синтез лактида проводили непосредственно после стадии преполимеризации в том же реакторе. Сначала добавляли 0,05 мас.% 2-этилгексаната олова (катализатора). Содержимое колбы с форполимером (263 г) нагревали до 120°C перед тем, как запустить мешалку, из-за очень высокой вязкости. Заданное значение увеличивали до 200°C. Затем уменьшали вакуум до 10 мбар. 192 г лактида испаряли и конденсировали за 3,25 ч.

Полученный лактид содержал 87,8 мас.% D- и L-лактида в сумме и 3,3 мас.% мезолактида, по результатам метода ВЭЖХ. ВЭЖХ далее показал, что остаток компонентов, в основном, представлял собой молочную кислоту, лактоилмолочную кислоту и лактоиллактоилмолочную кислоту. Эти компоненты высвобождаются с помощью катализатора, постепенно отщепляя лактиды от олигомеров с четным и нечетным количеством звеньев, и при попадании их температуры кипения в тот же диапазон, что и температура кипения лактида, они испаряются вместе с лактидом.

Пример 2 (по изобретению). Метилизобутилкетон (МИБК) в качестве растворителя.

Получали 3977 г 10 мас.% раствора молочной кислоты в метилизобутилкетоне (МИБК), содержащего 2% воды. Этот раствор концентрировали до приблизительно 90 мас.% при 90°C и давлении 120 мбар. После концентрирования оставалось 439 г концентрированного раствора молочной кислоты. 420 г концентрированного раствора молочной кислоты нагревали в течение 50 мин в круглодонной колбе при использовании механической мешалки до заданного значения 180°C и медленно нагнетали вакуум. В течение 60 мин давление понижали до 100 мбар, при этом вода и МИБК продолжали испаряться. Когда давление достигало 100 мбар, МИБК практически не переходил в конденсат, что является указанием на то, что (почти) весь МИБК испарился. Затем давление уменьшали в следующие 30 мин еще до 50 мбар и собирали лишь 2 мл конденсата.

Суммарно конденсировали 117 г воды/МИБК. Содержание свободной кислоты, определенное методом титрования, составляло 12,2 мас.%, что приводит к средней степени полимеризации 10.

Форполимер содержал 5,2 мас.% D- и L-лактида в сумме и менее 0,5 мас.% мезолактида, по данным ВЭЖХ. Содержание воды в форполимере по данным измерений методом титрования по Карлу Фишеру составляло 0,43 мас.%.

Синтез лактида проводили непосредственно после стадии пре-полимеризации в том же реакторе с 296 г форполимера. Сначала добавляли 0,05 мас.% 2-этилгексаната олова (катализатора). Содержимое колбы с форполимером нагревали до 200°C. Затем вакуум снижали до 10 мбар. 197 г лактида испаряли и

конденсировали за 2,25 часа. Полученный лактид содержал 87,3 мас.% D- и L-лактида по сумме и 1,5 мас.% мезолактида, а остаток представлял собой молочную кислоту и олигомеры с более высокой молекулярной массой.

На фиг. 1 показано количество лактида, полученного из форполимера с течением времени в системах из примера 1 (система сравнения на основе воды) и из примера 2 (система на основе МІВК по изобретению). Из фиг. 1 видно, что система по изобретению демонстрирует более высокую скорость реакции, чем система сравнения. Это можно использовать при планировании способа в целом и разработке оборудования для снижения затрат.

Пример 3 (по изобретению). 2-Пентанон в качестве растворителя.

Подготавливали раствор 2096,6 г 20 мас.% молочной кислоты (кристаллы молочной кислоты, Purac Corbion) в 2-пентаноне (Acros), содержащий 2 мас.% воды. Этот раствор концентрировали до примерно 90 мас.% при 80-90°C при пониженном давлении в роторном вакуумном испарителе (конденсировали 1589,3 г воды и 2-пентанона). После концентрирования было 449 г концентрированного раствора молочной кислоты. Раствор переносили в круглодонную колбу с механической мешалкой и нагревали в течение 55 мин до 180°C. При 180°C медленно нагнетали вакуум до 100 мбар. В течение 60 мин дополнительно выпаривали воду и 2-пентанон, при этом в конденсаторе, охлажденном до комнатной температуры, образовывалась двухфазная система. После достижения 100 мбар давление дополнительно уменьшали до 50 мбар до той точки, когда собственно лактид, присутствующий в равновесии в форполимере, начинал испаряться и кристаллизоваться в конденсаторе.

Суммарно конденсировали 116 г воды/2-пентанона, причем 56 г из них в виде водной фазы. На основании всех масс оценили, что был получен форполимер со средней степенью полимеризации 7-8. Форполимер содержал 4,7 мас.% D- и L-лактида в сумме и 0,4 мас.% мезолактида.

Затем добавляли 0,05 мас.% 2-этилгексаната олова (катализатора). Форполимер (315 г) нагревали до 200°C и медленно понижали вакуум до 10 мбар. В течение 160 мин отогнали 157,3 г лактида, быстрее, чем в случае примера сравнения. Лактид имел содержание D+L лактида 68,3 мас.%. Эта более низкая чистота, чем в примере сравнения и в случае применения МІВК, указывает на относительно низкую DP (степень полимеризации) форполимера, и совместную отгонку молочной кислоты и лактоилмолочной кислоты, высвобождаемой путем деполимеризации форполимера с помощью катализатора. Путем оптимизации соотношения температура-давление во время преполимеризации можно увеличить DP форполимера и, как следствие, чистоту лактида. Содержание мезолактида в лактиде составляло 0,9 мас.%.

Пример 4 (по изобретению). Метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ) в качестве растворителя.

Подготавливали раствор 3505,9 г 12 мас.% молочной кислоты (кристаллы молочной кислоты, Purac Corbion) в МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир, Acros), содержащий 4 мас.% воды. Этот раствор концентрировали до примерно 90 мас.% при 80-90°C при пониженном давлении в роторном вакуумном испарителе (конденсировали 3040,3 г воды и МТВЕ). После концентрирования оставалось 434,9 г концентрированного раствора молочной кислоты. Раствор переносили в круглодонную колбу с механической мешалкой и нагревали в течение 101 мин до заданного значения 180°C. При 180°C медленно нагнетали вакуум до 80 мбар за 23 мин, при этом вода и МТВЕ продолжали испаряться. При 80 мбар часть лактида, присутствующего в равновесии с форполимером, начинала испаряться и кристаллизоваться в конденсаторе, а преполимеризация прекращалась. Суммарно испарялось 110 г воды и МТВЕ. Оценили, что получали форполимер со средней степенью полимеризации 7-8.

Форполимер содержал 4,7 мас.% D- и L-лактида в сумме и 0,4 мас.% мезолактида.

Затем добавляли 0,05 мас.% 2-этилгексаната олова (катализатора). Форполимер (316 г) нагревали до 200°C и медленно понижали вакуум до 5 мбар. В течение 153 мин отгоняли 180 г лактида - быстрее, чем в случае примера сравнения. Лактид имел содержание D+L лактида 77 мас.%. Содержание мезолактида в лактиде составляло 1,1 мас.%.

На фиг. 2 показано количество лактида, полученного из форполимера с течением времени для систем из примера 1 (система сравнения на основе воды) и примера 4 (система по изобретению на основе МТВЕ). Из фиг. 2 видно, что система по изобретению демонстрирует более высокую скорость реакции, чем система сравнения. Это может использовать при планировании способа в целом и разработке оборудования для снижения затрат.

Пример 5 (по изобретению). Метилэтилкетон (МЕК) в качестве растворителя.

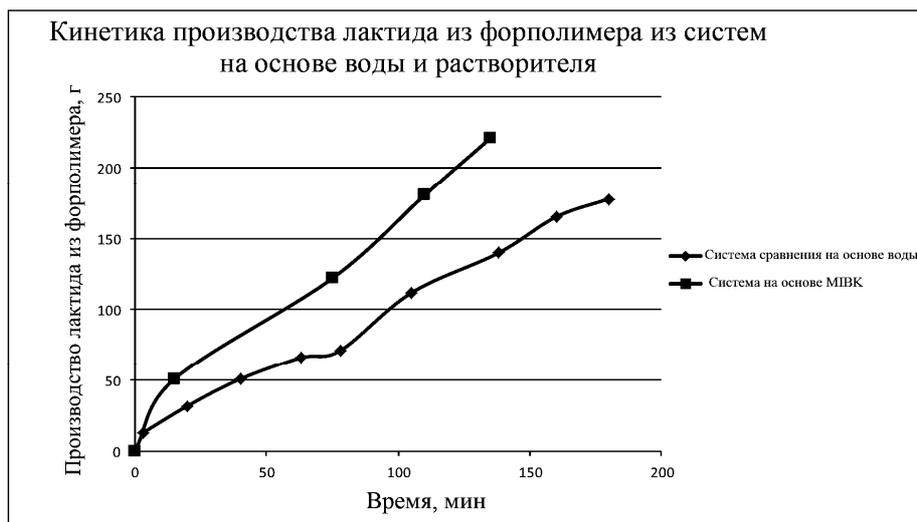
Подготавливали раствор 1680 г 25 мас.% молочной кислоты (кристаллы молочной кислоты, Purac Corbion) в МЕК (метилэтилкетоне, Acros), содержащий 10 мас.% воды. Этот раствор концентрировали до примерно 90 мас.% при 80°C при давлении 150 мбар в роторном вакуумном испарителе (конденсировали 1217 г воды и МЕК). После концентрирования было 445,5 г концентрированного раствора молочной кислоты. Раствор переносили в круглодонную колбу с механической мешалкой и нагревали в течение 81 мин до заданного значения 180°C. При 180°C медленно нагнетали вакуум до 100 мбар за 60 мин, при этом вода и МЕК продолжали испаряться. При 100 мбар уже часть лактида начинала испаряться и кристаллизоваться в конденсаторе, а преполимеризация прекращалась. Суммарно испарялось 94 г воды и МЕК. Оценили, что получали форполимер со средней степенью полимеризации 7-8.

Форполимер содержал 3,5 мас.% D- и L-лактида в сумме и менее 0,1 мас.% мезолактида.

Затем добавляли 0,05 мас.% 2-этилгексаната олова (катализатора). Форполимер нагревали до 200°C и медленно понижали вакуум до 10 мбар. В течение 185 мин отгоняли 155 г лактида, быстрее, чем в случае примера сравнения. Лактид имел содержание D+L лактида 70 мас.%. Содержание мезолактида в лактиде составляло 1 мас.%.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения лактида, включающий стадии обеспечения раствора молочной кислоты в летучем органическом растворителе, причем летучий органический растворитель имеет температуру кипения при атмосферном давлении ниже 200°C, выпаривания раствора для удаления летучего органического растворителя и воды, что приводит к образованию композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, добавления катализатора к композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, и доведения полученной смеси до температуры в диапазоне от 160 до 220°C и давления в диапазоне от 0,1 до 1,5 кПа (от 1 до 15 мбар) с образованием лактида.
2. Способ по п.1, в котором концентрация молочной кислоты в растворе молочной кислоты в летучем органическом растворителе составляет по меньшей мере 5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.% и обычно ниже 40 мас.%.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором растворитель выбран из группы, включающей C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> кетоны, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> простые эфиры, в частности из группы, включающей C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> кетоны и C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> простые эфиры, более предпочтительно из метилизобутилкетона, метилэтилкетона и 2- или 3-пентанона.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором содержание воды в растворе молочной кислоты в летучем органическом растворителе составляет менее 15 мас.%, в частности менее 10 мас.%.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором в композиции, содержащей олигомер молочной кислоты, олигомеры молочной кислоты имеют среднюю степень полимеризации от 2 до 30, в частности от 4 до 20, более предпочтительно от 5 до 15.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором композиция, содержащая олигомер молочной кислоты, образованная после стадии выпаривания, содержит остаточное количество растворителя в диапазоне от 0 до 5 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 0 до 2 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 0-0,5 мас.% и/или воды в диапазоне от 0 до 5 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 0 до 2 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 0-0,5 мас.%.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором температура во время стадии образования лактида находится в диапазоне от 180 до 200°C.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором молочная кислота в исходном растворе имеет оптическую чистоту по меньшей мере 90%, в частности по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98,5%, более предпочтительно по меньшей мере 99,5%, и в котором пары лактида получают с оптической чистотой по меньшей мере 85%, в частности по меньшей мере 92%, предпочтительно по меньшей мере 97,5%, более предпочтительно по меньшей мере 99%.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором потеря оптической чистоты молочной кислоты во время реакции образования лактида составляет менее 5%, в частности менее 3%, предпочтительно менее 1%, более предпочтительно менее 0,5%.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором раствор молочной кислоты в летучем органическом растворителе, используемый в качестве исходного материала, получают путем экстракции молочной кислоты из водной среды.
11. Способ по п.10, в котором водная среда, содержащая молочную кислоту, содержит по меньшей мере 5 мас.% растворенной неорганической соли.
12. Способ по п.11, в котором водную среду, содержащую молочную кислоту и растворенную неорганическую соль, получают с помощью способа, включающего стадию подкисления, включающую добавление неорганической кислоты к соли молочной кислоты.
13. Способ по п.12, в котором соль молочной кислоты выбрана из лактата магния, лактата кальция, лактата натрия и лактата калия, в частности лактата магния.
14. Способ по п.12 или 13, в котором неорганическая кислота выбрана из соляной кислоты, азотной кислоты и серной кислоты, причем кислота выбрана таким образом, что анион кислоты и катион лактатной соли совместно образуют растворимую соль, в частности соляной кислоты или азотной кислоты, более предпочтительно соляной кислоты.
15. Способ по любому из пп.12-14, в котором раствор соли молочной кислоты получают из процесса ферментации.



Фиг. 1



Фиг. 2

