

УДК 543.4

ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ЭНАНТИОМЕРНОГО СОСТАВА ЦИКЛИЧЕСКИХ ДИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

**Л.Е. Карпухин, В.М. Спиридонова, Е.А. Бровина, Т.И. Самсонова,
А.Г. Петров, С.И. Шкуренко**

АО «ВНИИСВ», Тверь

Обнаружено образование самостоятельной кристаллической фазы из рацемической смеси оптически активных изомеров циклического лактида. Кристаллы данной фазы значительно отличаются от кристаллов оптически чистых энантиомеров, что позволяет применять оптическую микроскопию как экспресс-метод оценки качества лактида.

Ключевые слова : *молочная кислота, микроскопия, лактид.*

Полилактид, будучи одним из биоразлагаемых полимеров, находит все большее применение в пищевой промышленности и медицине, заменяя материалы предыдущего поколения. Процесс синтеза полилактидов со свойствами, необходимыми для получения на их основе волокон, пленок или литых изделий, является сложным, многоступенчатым процессом, на который влияют различные физические и химические факторы. Одними из основных факторов являются свойства и структура исходных мономеров (циклических лактидов). Циклический лактид синтезируют из предполимера, который является продуктом дегидратации и поликонденсации молочной кислоты в процессе вакуумирования при высоких температурах. Достаточно сложные условия данных процессов могут являться источником протекания различных побочных химических реакций, главной из которых является рацемизация молочной кислоты. В результате получаемый мономерный лактид может представлять собой смесь различных стереоизомеров, а также содержать свободную молочную кислоту и ее олигомеры. Учитывая, что процессы кристаллизации и дегградации зависят от структуры и молекулярной композиции полимерной цепи, очевидна важная роль стереохимических характеристик исходных мономеров. Так как в молекулу циклического лактида входят два остатка молочной кислоты, каждый из которых имеет хиральный атом углерода, возможно три стереоизомера лактида: оптически активные LL и DD и оптически неактивный DL, так называемый мезо-лактид. Как правило, фракция DL мезо-лактида отделяется на стадии перекристаллизации и поэтому оптическая чистота зависит только от соотношения оптически активных изомеров [1–3].

В настоящее время известно несколько методов оценки оптической чистоты лактида: поляриметрия, дифференциальная сканирующая калориметрия и др. Однако использование данных методов требует специфической приборной базы, значительных затрат времени и материалов на пробоподготовку и выполнение анализа.

Поэтому целью данной работы стало изучение некоторых свойств смесей различного состава энантиомеров лактидов для выявления легко обнаружимых характеристик связанных, с оптической чистотой материала.

Материалы и методы исследования

Для исследования был взят ряд образцов лактидов различного происхождения.

№ п/п	Название образца	Производство	Внешний вид
1	Лактид I	Aldrich	кристаллический порошок
2	Лактид II	г. Краснодар	кристаллический порошок
3	Лактид III	г. Краснодар	кристаллический порошок
4	Лактид IV	АО «ВНИИСВ»	кристаллический порошок

Все лактиды исследовали без дополнительной очистки, с целью сохранения первоначального энантиомерного состава.

Для исследования использовались следующие методы:

– оптическая поляриметрия на автоматическом поляриметре Unipol L с термостатируемой ячейкой. Для исследования навеску лактида около 0.25 г., взятую с точностью до 0.001 г. помещали в мерную колбу объемом 25 мл. и растворяли в хлороформе. Затем раствор помещали в термостатируемую кювету поляриметра и регистрировали угол поворота плоскости поляризации монохроматического света (не менее 3 раз для каждого образца). Все измерения проводили при температуре 20–21°C. Удельное вращение определяли по следующей формуле:

$$[\alpha] = (\alpha \cdot 100) / (l \cdot c),$$

где l – толщина слоя раствора (1дм для поляриметра Unipol L), c – концентрация исследуемого вещества (г/100 мл раствора) [4];

ИК-спектроскопия с использованием ИК-Фурье спектрометра Nicolet 6700 производства компании Thermo Scientific США. Для исследования в качестве рабочего узла была использована приставка нарушенного полного внутреннего отражения Smart Orbit с алмазным кристаллом. В этом режиме НПВО образец наносили на кристалл, прижимали держателем, затем проводили регистрацию его ИК-спектра (64 скана) в диапазоне 4000 – 400 см⁻¹, с расширением 4 см⁻¹;

– дифференциальная сканирующая калориметрия с использованием прибора Diamond DSC (PerkinElmer). Образец лактида помещали в

алюминиевый тигель с крышечкой и нагревали со скоростью нагрева 10°С/мин в диапазоне от 50 до 140°С в среде азота;

– газовая хроматография на хроматографе «Кристалл 2000М» путем процентной нормализации по площади. Для анализа использовалась хроматографическая колонка ZB WAX (30 м x 0.25 мм x 0.25 мкм). Условия проведения анализа были следующими:

температура колонки 180°С;

температура испарителя 280°С;

температура детектора 150°С;

давление газа-носителя азота 100 кПа;

расход газа-носителя азота 21.80 мл/мин;

расход водорода 40 мл/мин;

расход воздуха 400 мл/мин;

– оптическая микроскопия в отраженном поляризованном свете с использованием микроскопа Olympus VX-51. Для исследования каплю раствора лактида в хлороформе, приготовленного как для поляриметрии, высушивали на предметном стекле.

Результаты и обсуждение

Наиболее прямым методом оценки оптической чистоты веществ является метод оптической поляриметрии, поэтому в первую очередь имеющиеся лактиды были охарактеризованы данным методом. Результаты измерения оптического вращения образцов лактидов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Расчет удельных углов вращения образцов лактида.

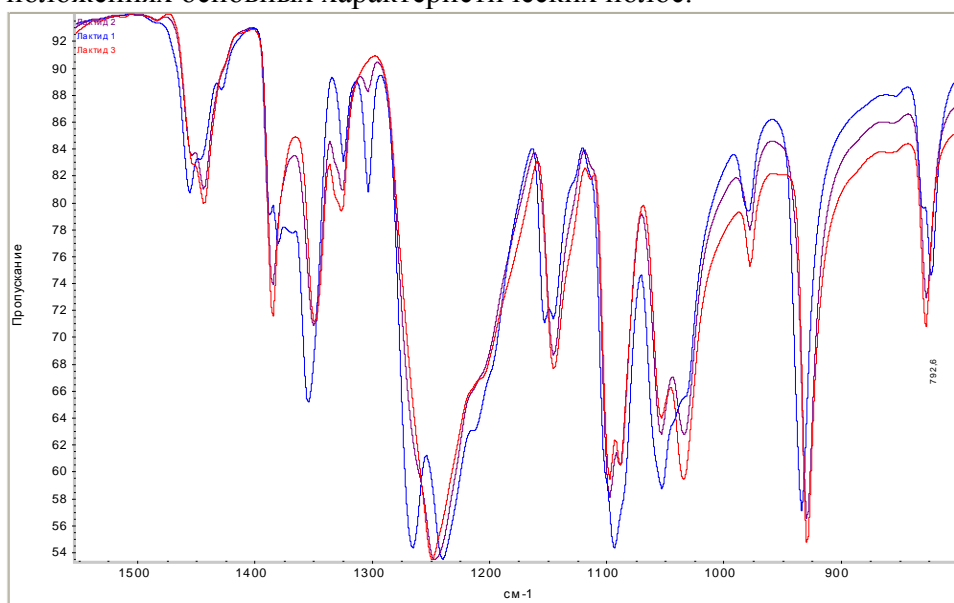
Лактид №	m(навески)	Концентрация раствора	α	α сред.	$[\alpha]$
1	0.2517	1.0068	-2.54	-2.56	-254
			-2.56		
			-2.56		
2	0.2513	1.0052	-0.38	-0.38	-38
			-0.38		
			-0.38		
3	0.2501	1.0004	0.00	0.00	0
			0.00		
			0.00		
4	0.2507	1.0028	-2.62	-2.61	-260
			-2.61		
			-2.61		

По данным химических энциклопедий угол вращения оптически чистого LL лактида составляет около -262° [5]. Следовательно, наиболее

оптически чистым является образец 4 состоящий из LL-изомера, образец 3 является рацемической смесью LL и DD- изомеров, образец 1 содержит около 1% DD изомера и 99% LL, а образец 3 – 43% DD изомера и 57% LL.

Для того чтобы удостовериться, что имеющиеся лактиды не содержат посторонних примесей, которые могли бы исказить результаты измерения угла вращения образцы лактида были исследованы методом ИК-Фурье-спектроскопии.

В ходе проведения спектроскопических исследований было установлено, что ИК-спектры образцов в исходном состоянии довольно сильно различаются. Исследуемые образцы можно разделить на две группы, одну из которых составляют лактиды под № 1 и 4 (не имеют спектральных различий), а вторую – под № 2, 3. На рис 1. представлены ИК-спектры кристаллов лактида № 1, 2, 3 в области наиболее важной для идентификации, можно наблюдать различия в интенсивностях и положениях основных характеристических полос.



Р и с . 1. ИК-фурье спектры образцов 1–3 в области наибольших расхождений

Если различия в спектрах связаны с наличием химических примесей, то они должны сохраняться при регистрации спектра раствора образца, однако спектры хлороформных растворов образцов 1–4 после вычитания из них спектра чистого хлороформа оказались практически идентичными.

На рис. 2 и 3 показаны ИК-спектры лактидов 2, 3, 1 после растворения в хлороформе (спектр хлороформа был затем вычтен). Можно наблюдать, что спектры всех представленных лактидов имеют идентичные полосы поглощения, интерпретируемые следующим

образом: 3030 и 3005 cm^{-1} – as и s валентные колебания CH_3 ; 1770 cm^{-1} – валентные колебания CO; 1447 и 1385 cm^{-1} as и s деформационные колебания CH_3 ; 1344 и 1308 cm^{-1} – сочетание деформационных колебаний CH и CH_3 ; 1249 cm^{-1} – колебания CO в сложных эфирах; 1149 cm^{-1} – as ротационные колебания CH_3 ; 1101 cm^{-1} – s валентные колебания COC; 1054 cm^{-1} – валентные колебания CCH_3 ; 934 cm^{-1} – комбинация валентных колебаний CH_3 и CС; 824 cm^{-1} – колебания C-COO группировки [1; 6]. Различия спектров в области 750–600 cm^{-1} связаны с неполной компенсацией спектра хлороформа. Таким образом, видно, что по химическому составу все представленные образцы идентичны, полос поглощения посторонних примесей не наблюдается. Следовательно, различия в ИК-спектрах сухих образцов связано с их различной кристаллической структурой, при этом из рис. 1 видно, что образец №2 занимает промежуточное положение между образцами 1 и 3.

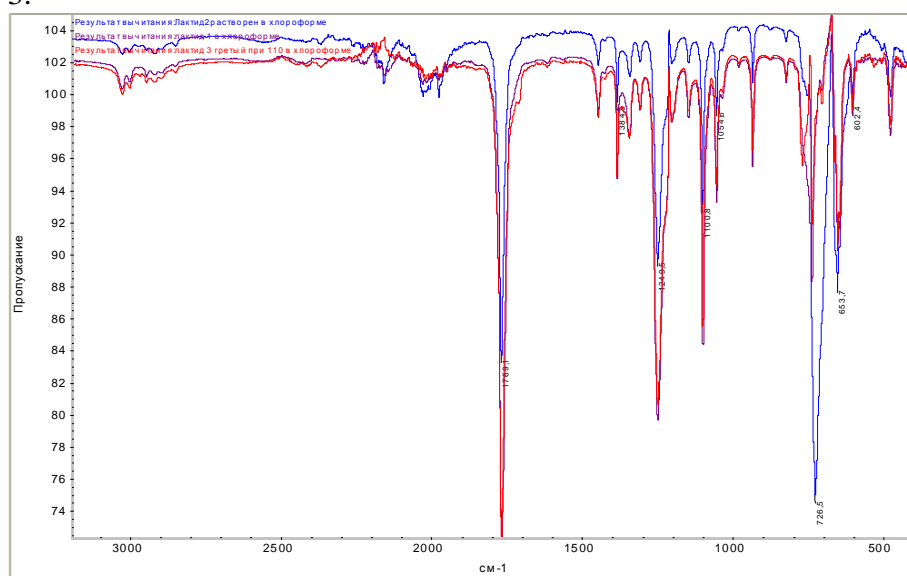
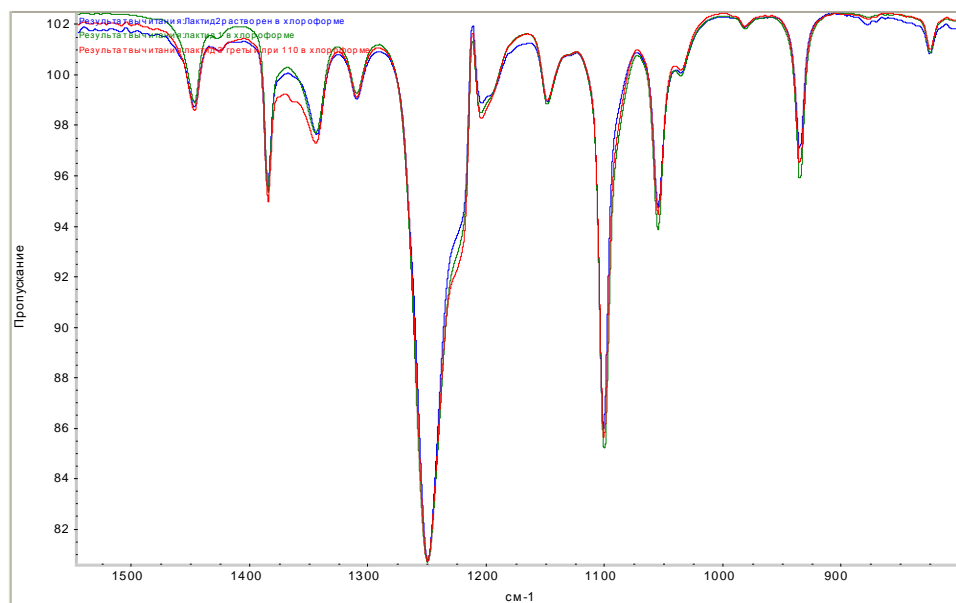
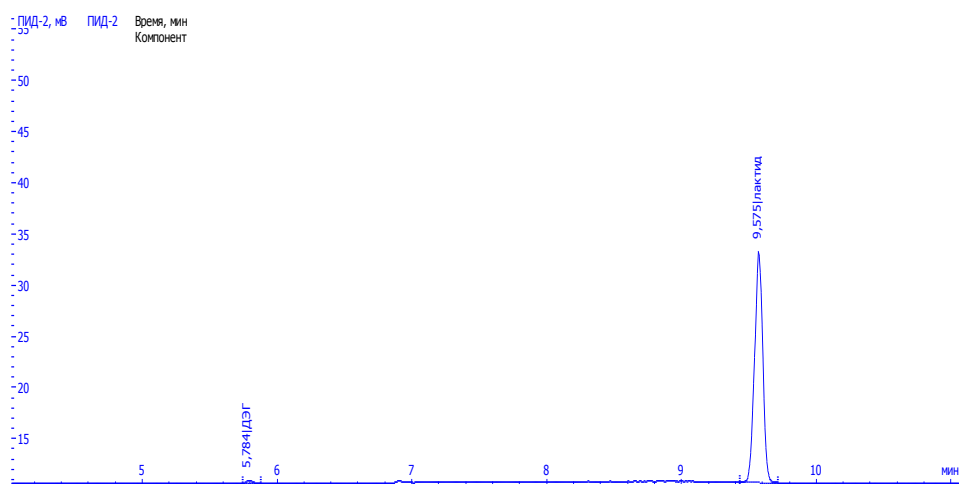


Рис. 2. ИК спектры образцов 1, 2, 3 растворенные в хлороформе (в области 600–800 cm^{-1} полосы хлороформа скомпенсированы не полностью)

Химическая чистота всех образцов также подтверждается данными газовой хроматографии (рис. 4), согласно которым количественное содержание основного компонента во всех образцах составляет 99.2%.



Р и с . 3. ИК спектры образцов 1, 2, 3 растворенные в хлороформе в области, аналогичной рис. 1



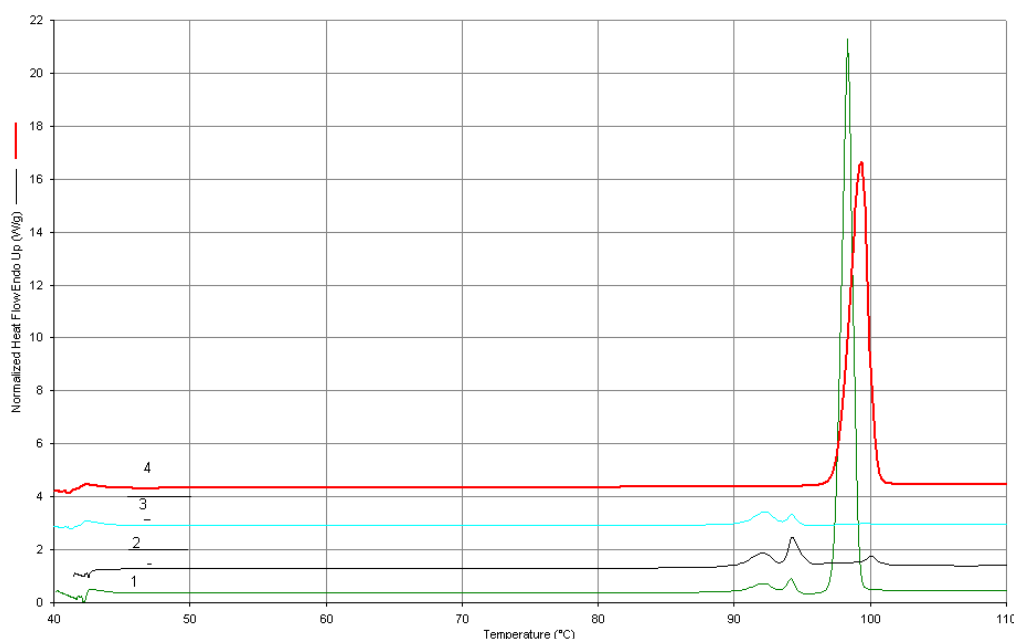
Р и с . 4. Хроматограмма анализа образца I методом газовой хроматографии

Одной из основных характеристик кристаллических веществ является температура и теплота плавления, поэтому термические свойства исследуемых образцов были оценены методом дифференциальной сканирующей колориметрии. В связи с риском возгонки лактида вначале нагрев вели только до 110°C. На рис. 5 показаны термограммы образцов, а в табл.2 представлены характеристики термограмм.

Таблица 2

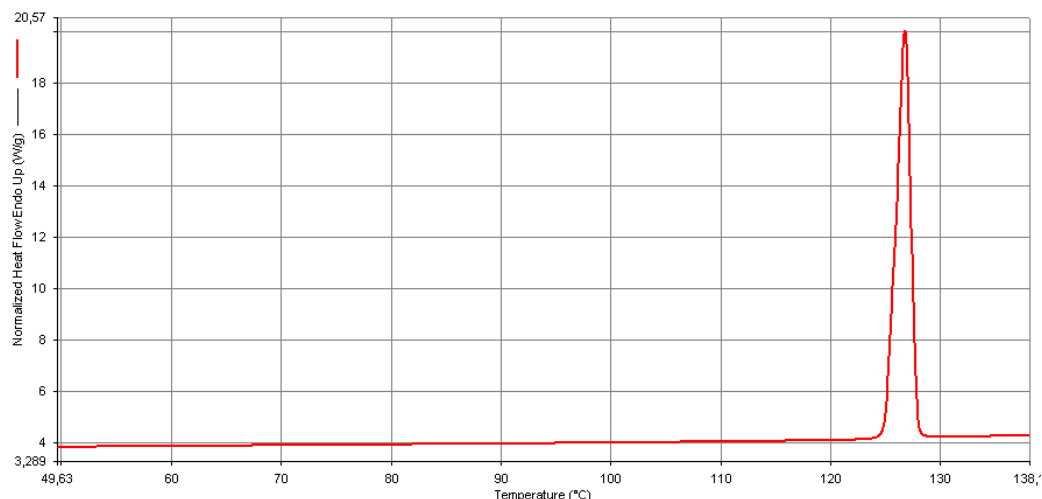
Характеристики термограмм образцов лактида

№ образца	Температура (ы) пика (ов) плавления, °С	Температура начала плавления рассчитанная по точке пересечения касательной с базовой линией (onset), °С	Общая энтальпия плавления, Дж/г.
1	92.2 94.2 98.3	90.6	127.1
2	92.2 94.4 100.1	90.6	18.3
3	92.2 94.2 99.6	90.6	8.0
4	99.4	97.7	121.2



Р и с . 5. Термограммы ДСК образцов лактида №1–4

Термограмма ДСК образца 4 наиболее соответствует литературным данным по плавлению оптически чистых лактидов [1; 5]. Так как лактид является низкомолекулярным веществом, для него не должны быть характерны явления рекристаллизации и т. п., которые могут давать множественные пики на термограмме чистого вещества. Кроме того, энтальпии плавления для лактидов 2 и 3 крайне малы, несмотря на их кристаллический внешний вид. С целью уточнения результатов была записана термограмма образца 3 в области температур до 140°C (рис. 6).



Р и с . 6. Термограмма ДСК образца 3 в расширенном диапазоне температур

Температура плавления лактида 3 определенная по этой термограмме составила 125°C. Такое отличие температуры плавления говорит об иных свойствах кристаллов образца 3, что хорошо согласуется с данными ИК-спектроскопии. Образец 2 также полностью плавится только выше 125°C, хотя энтальпия пиков в области 90–100 °C для него выше. Таким образом ДСК подтверждает данные ИК-спектроскопии о различной природе кристаллической фазы образцов №1–4.

В ходе дальнейших исследований было установлено, что различие кристаллической структуры образцов 1–4 можно обнаружить при непосредственном наблюдении в оптический микроскоп. В ходе относительно медленной кристаллизации, протекающей при испарении растворителя, капли растворов образцов 1 и 4 высыхают равномерно, оставляя ровный круг кристаллического вещества, в то время как капли растворов образцов 2 и 3 образуют по краю валик вещества, а середина капли высыхает, не оставляя следов. Из капли растворов лактидов 1 и 4 образуются пучки тонких игольчатых кристаллов (рис. 7а, б), из раствора лактида 3 образуются кристаллы в виде плоских пластинок в форме параллелограмма (рис. 7в), а из раствора лактида 2 – смесь этих двух типов кристаллов (рис. 7г).

Обобщая данные, полученные различными методами можно утверждать, что рацемическая смесь DD и LL лактидов кристаллизуется не в виде смеси кристаллов отдельных энантиомеров, а в виде единой фазы включающей оба энантиомера, при этом такой кристалл имеет большую устойчивость к нагреванию, что очевидно связано с иной организацией кристалла на молекулярном уровне.

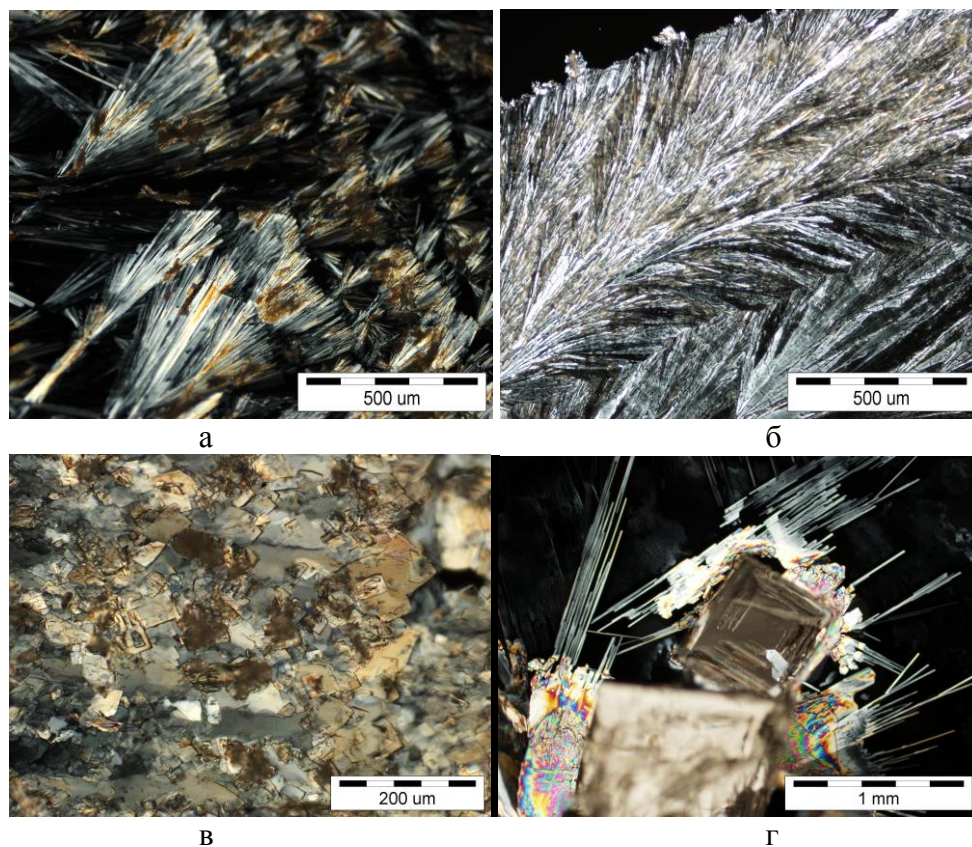


Рис. 7. микрофотографии кристаллов полученных при высушивании растворов лактидов: а, б – 1 и 4, в, г – 3 и 2 соответственно

Характеристики образца 2 позволяют предположить, что четырехугольный тип кристаллов обязательно включает оптические изомеры в соотношении 1:1, при этом если в системе имеется избыток одного из энантиомеров, то этот избыток образует независимую кристаллическую фазу свойственную чистому энантиомеру, которой соответствуют малоинтенсивные пики плавления на термограммах.

Таким образом, изучая под микроскопом кристаллизацию капли раствора лактида можно качественно оценить его оптическую чистоту по наличию четырехугольных кристаллов. Данный метод не требует большого количества реактивов и времени и может использоваться в качестве экспресс-метода.

Список литературы

1. Poly(lactic acid): synthesis, structures, properties, processing, and applications / edited by Rafael Auras ... et al. // John Wiley & Sons, USA, 2010.
2. Astrid J.R. Lasprilla, Guillermo A.R. Martinez, Betania H. Lunelli, Andre L. Jardini, Rubens Maciel Filho. // Poly-lactic acid synthesis for application in

- biomedical devices – A review. *Biotechnology Advancer* 30 (2012) 321–328.
3. Wang-xi Zhang, Yan-zhi Wang // *Chinese Journal of polymer science*. 2008. V. 26, № 4, 425–432.
 4. Государственная Фармакопея СССР. 11 издание. Выпуск 1,2. 360 с.
 5. Химическая энциклопедия: В 5 т./ Гл. ред. И. Л. Кнунянц [до 1992 г.], Н. С. Зефирова [с 1995 г.]. М.: Сов. энцикл.; Большая Рос. энцикл., 1998.
 6. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971

RAPID METHOD ASSESSING RATIO OF ENANTIOMERES OF LACTIC ACID CYCLIC DIMERS

**L.E. Karpukhin, V.M. Spiridonova, E.A. Brovina, T.I. Samsonova,
A.G. Petrov, S.I. Shkurenko**

АО «ВНИИСВ», Tver

The formation of self-crystalline phase of the racemic mixture of optically active isomers of lactide was discovered. The crystals of this phase is significantly different from the crystals of optically pure enantiomers, which allows the use of optical microscopy as a rapid method for assessing the quality of lactide.

Keywords: *lactic acid, microscopy, lactide.*

Об авторах:

КАРПУХИН Леонид Евгеньевич – магистр, старший научный сотрудник, АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru

СПИРИДОНОВА Валентина Михайловна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru

БРОВИНА Екатерина Алексеевна – магистр, старший научный сотрудник АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru

САМСОНОВА Татьяна Ивановна – кандидат химических наук, зав. испытательным центром, АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru

ПЕТРОВ Алексей Григорьевич – заведующий лабораторией, АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru

ШКУРЕНКО Светлана Ивановна – кандидат химических наук, зам директора, АО «ВНИИСВ» office@vniisv.ru