



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 589**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08862516 .5**

96 Fecha de presentación : **19.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2222658**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Procedimiento de obtención de lactida.**

30 Prioridad: **19.12.2007 EP 07024679**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **FUTERRO S.A.**
Place d'Escanaffles, 23
7760 Escanaffles, BE

72 Inventor/es: **Coszach, Philippe y**
Mariage, Pierre-Antoine

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 589 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de lactida

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de lactida mediante craqueo térmico de oligómeros de ácido láctico.

5 La lactida, o 3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona, es un dímero cíclico del ácido láctico. La lactida es un intermedio en numerosos procedimientos industriales de producción de poli(ácido láctico), un poliéster biodegradable producido a partir de fuentes renovables. El poli(ácido láctico) de alto peso molecular posee numerosas aplicaciones en campos tales como el envasado de alimentos y el textil.

10 Una de las vías de síntesis industrial de lactida consiste en un procedimiento en dos etapas de polimerización/despolimerización. El ácido láctico se polimeriza primero en cadenas de bajo peso molecular (oligómeros), a continuación se calientan estas cadenas para despolimerizarlas a lactida. Esta última se recupera en fase de vapor.

15 El documento GB 2.331.986 A divulga un procedimiento de preparación de una lactona cíclica por calentamiento del oligómero de ácido hidroxicarboxílico correspondiente a presión reducida en presencia de un catalizador y de un compuesto fosforado tal como un fosfito orgánico, un difosfito o un fosfonito como estabilizante. Este documento no da a conocer el uso de la sal metálica del anión fosfito (PO_3)³⁻ como catalizador para la obtención de lactida con baja tasa de racemización.

20 En la producción de oligómeros de ácido láctico, se forma lactida. El documento WO92/05167 divulga que la concentración de lactida en el oligómero es función de la longitud de las cadenas de ácido láctico producidas. Esta concentración es máxima cuando la longitud media de las cadenas es de 2 unidades. Se reduce a medida que aumenta la longitud de las cadenas. La cinética de formación de lactida y su destilación están por tanto ligadas a la longitud de las cadenas de oligómero de ácido láctico.

25 Por otro lado, la síntesis de poli(ácido láctico) mediante apertura de ciclo debe hacerse partiendo de una lactida muy pura, uno de cuyos parámetros esenciales es el bajo contenido de acidez libre. El documento WO 2005/056509 divulga que el peso molecular del poli(ácido láctico) es tanto más elevado cuanto menor sea la acidez residual de la lactida a partir de la cual se hace la polimerización.

Para producir un polímero de alto peso molecular (>50.000 Da), la acidez libre debe ser inferior a 20 meq/kg, preferiblemente inferior a 5 meq/kg.

30 Puesto que es conocido que la acidez residual de la lactida será tanto menor cuanto mayor sea la longitud de las cadenas de oligómero de ácido láctico del que proviene la lactida por despolimerización. Para hacer esto, es posible usar cadenas de longitudes medias superiores a 5 unidades de ácido láctico, preferiblemente de 10 a 30 unidades de ácido láctico, en presencia de un catalizador de esterificación para aumentar la cinética de formación de lactida. El uso de catalizadores tales como óxidos, compuestos halometálicos y organometálicos de los grupos 12 (ej. Zn), 13 (ej. Al) y 14 (ej. Sn) de la tabla de los elementos es bien conocido y se emplean industrialmente.

35 Pueden añadirse antioxidantes al medio de reacción para evitar la degradación térmica del ácido láctico y la formación de subproductos generalmente coloreados. Entre estos, se pueden citar Ultrinox 626, fosfito de trialquilo, mezclas de fosfito de arilo/alquilo y compuestos fenólicos.

40 En el marco de la ciclación y destilación de lactida mediante una tecnología de capa fina, es decir en un reactor que maximiza la superficie de vaporización con relación al volumen de líquido, los catalizadores descritos generalmente para la producción de lactida son estaño o cinc en polvo, cloruros de estaño o de cinc, sales orgánicas de estaño o cinc y ácidos orgánicos que contienen entre 1 y 20 átomos de carbono. Estos catalizadores no son enteramente satisfactorios para la obtención de lactida a partir de un oligómero de ácido láctico.

45 Efectivamente, el estaño divalente (Sn^{2+}) usado en forma de óxido aumenta poco la cinética de ciclación y se oxida rápidamente a Sn^{4+} , mucho menos reactivo. Cuando el estaño divalente se usa en forma organoestánnica, como octanoato de estaño, este se descompone rápidamente a alta temperatura (>200°C), se oxida a Sn^{4+} y pierde su reactividad. Esta descomposición está acompañada por una racemización del ácido láctico y la formación de compuestos coloreados. Además, la parte orgánica tal como ácido 2-etilhexanoico puede arrastrarse a la fase de vapor y contaminar la lactida.

50 En cuanto a los compuestos haloestánnicos, tal como por ejemplo SnCl_2 , su potencia catalítica es igualmente baja y se oxidan rápidamente a Sn^{4+} . Además, el anión halogenuro tal como, por ejemplo Cl^- , es muy corrosivo y requiere equipos particulares tales como reactores vitrificados.

Existe por tanto la necesidad de un catalizador que aumente la cinética de formación de lactida a partir de oligómeros de ácido láctico exento de las desventajas anteriormente mencionadas.

Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de obtención de lactida a partir de oligómeros de ácido láctico en presencia de un catalizador que tenga una buena cinética de reacción.

Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento de obtención de lactida en presencia de un catalizador estable a la oxidación y a la degradación a alta temperatura ($\geq 240^{\circ}\text{C}$).

- 5 Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento de obtención de lactida usando un catalizador que no libere compuestos volátiles tales como, por ejemplo, ácido 2-etilhexanoico.

Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento de obtención de lactida con una tasa de racemización inferior o igual a un 4%, preferiblemente inferior o igual a un 1%.

- 10 Es otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento que permita obtener una lactida que tenga la coloración menor posible.

Por último, es otro objeto más de la invención proporcionar un procedimiento que permita limitar la presencia de impurezas procedentes de reacciones de degradación.

La presente invención proporciona un procedimiento de obtención de lactida a partir de oligómeros de ácido láctico, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

- 15 (a) calentar un oligómero de ácido láctico en presencia de un catalizador a una temperatura comprendida entre 150°C y 300°C a una presión inferior a 0,01 MPa,
 (b) destilar la lactida procedente de la etapa (a),
 (c) condensar y recuperar la lactida;

- 20 caracterizado porque el catalizador es una sal metálica del anión fosfito $(\text{PO}_3)^{3-}$ en la que el metal se elige del grupo consistente en estaño, aluminio, cinc, titanio y circonio.

El oligómero de ácido láctico puede ser un oligómero de fórmula general $\text{HO}-[\text{CHCH}_2-\text{COO}]_n-\text{H}$ en la que n está comprendido entre 2 y 30. Preferiblemente, n está comprendido entre 10 y 30.

El oligómero de ácido láctico se mezcla con el catalizador mediante cualquier medio apropiado, por ejemplo, con la ayuda de un intercambiador/mezclador estático.

- 25 De preferencia, el catalizador es un fosfito metálico en el que el metal se elige del grupo consistente en estaño y cinc. Se entiende por fosfito metálico la sal metálica del anión $(\text{PO}_3)^{3-}$. Más preferiblemente, el catalizador es un fosfito metálico en el que el metal es estaño divalente. Aún más preferiblemente, el fosfito de estaño divalente es SnHPO_3 .

- 30 El catalizador puede usarse a una concentración comprendida entre 0,1 y 10% en peso, preferiblemente entre 0,1 y 5% en peso, más preferiblemente entre 0,1 y 3% en peso.

- 35 La reacción puede hacerse en cualquier tipo de reactor adaptado a la producción de lactida. Se prefiere un reactor de evaporación puesto que, desde que se forma la lactida, puede destilarse. Se describen ejemplos de reactores de este tipo en el "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 7ª edición, capítulo 11, páginas 107 a 118. Entre estos, pueden citarse el evaporador forzado, de corto recorrido, evaporador tubular, evaporador de película descendente, evaporador de capa fina, evaporador ultrarrápido o evaporador de disco.

La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 150 y 300°C , preferiblemente entre 230 y 280°C , y a una presión inferior a 0,01 MPa, preferiblemente inferior a 0,005 MPa, más preferiblemente inferior a 0,002 MPa.

- 40 La lactida obtenida en el reactor está en forma de vapor. Puede destilarse opcionalmente a continuación a una temperatura superior a 150°C y una presión inferior a 0,005 MPa y condensarse entonces para producir una lactida bruta que comprende lactida, mesolactida e impurezas tales como ácido láctico, dímeros, trímeros, tetrámeros y pentámeros de ácido láctico.

La lactida bruta puede purificarse posteriormente mediante cualquier técnica conocida por el especialista en la materia tal como mediante cristalización en medio fundido, destilación o recristalización por disolvente con el fin de obtener una lactida de una pureza suficiente, por ejemplo, para la síntesis de polilactida por apertura de ciclo.

45 Ejemplos

1. Oligomerización de ácido láctico

Se realizó la oligomerización de una solución de ácido láctico al 90% en peso en un reactor agitado de vidrio con un contenido de 5 l. Se destiló el agua a 145°C y 0,02 MPa. Se instaló un reflujo a 70°C entre el reactor y el condensador de manera que se recuperase una parte del ácido láctico arrastrado en la fase de vapor.

Después de 8 h de reacción, se fijó el vacío a 0,008 MPa y se prosiguió la reacción de esterificación hasta alcanzar una acidez libre de un 10% y una acidez total de un 122%. La pureza estereoespecífica del oligómero de ácido láctico obtenido es de un 98,5%.

2. Ciclación de lactida en matraz

5 Se introdujo el oligómero obtenido anteriormente en un matraz, se calentó entonces a 250°C y se mantuvo con agitación. Se introdujo a continuación en el matraz el fosfito de estaño, SnHPO₃, usado como catalizador y comercializado con el nombre TIB KAT 50 por la compañía Goldschmidt. Se realizaron diversos ensayos haciendo variar la concentración de catalizador (1%, 0,49%, 0,24% y 0,12%). A modo de ejemplo comparativo, se usó el octanoato de estaño usado frecuentemente como catalizador para la obtención de lactida a partir de oligómero de ácido láctico.

10 Se coronó el matraz con un reflujo a 200°C y a continuación con un condensador enfriado a 70°C y finalmente con un matraz de recogida de condensado. Se puso todo a vacío de entre 0,001 y 0,002 MPa.

15 Se mantuvo la reacción durante 10 minutos a 250°C. Se pesaron y analizaron la lactida bruta condensada y el residuo oligomérico o bien por cromatografía en fase gaseosa después de sililación de los compuestos carboxilados con el fin de determinar los contenidos de los diversos constituyentes, o bien mediante valorimetría con la ayuda de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 M de la lactida disuelta en una solución de acetonitrilo con el fin de determinar la acidez libre y la acidez total. Se presentan los resultados de los ensayos en las tablas I y II.

20 La ciclación realizada con fosfito de estaño permite la obtención de una lactida bruta con un contenido menor de mesolactida. Comparado con el octanoato de estaño, el uso de fosfito de estaño como catalizador conlleva por tanto una racemización menor del oligómero de ácido láctico. Dado que el oligómero de partida tiene una estereoespecificidad de un 98,5%, el mínimo teórico de mesolactida observable en ausencia de racemización en la lactida bruta es de un 3%. La racemización se calcula mediante la fórmula siguiente: [(% de mesolactida/2)-(100-pureza estereoespecífica del oligómero expresada en %)]. La tabla II da a conocer que las síntesis realizadas usando el fosfito de estaño llevan a tasas de racemización inferiores a un 1%, al contrario de lo observado (4,1%) cuando la síntesis se hace en presencia de octanoato de estaño.

25 La lactida bruta no contiene ácido 2-etilhexanoico cuando las ciclaciones se realizan con fosfito de estaño.

Se midió la coloración de la lactida bruta según la norma ISO 6271-1:2004(F) y se expresó en unidades Hazen.

La lactida bruta producida con fosfito de estaño es blanca (coloración 20 Hazen) en comparación con una lactida bruta de color amarillento (coloración 120 Hazen) cuando se usa octanoato de estaño como catalizador.

30 Tabla I

	Oligómero inicial	Rendimiento (L- lactida/oligómero inicial)	Oligómero residual			Lactida bruta formada	
	Peso en g.	% en peso	Peso en g.	% de AT/AL	% en peso de ácido L-láctico	Peso en g.	% en peso de L-lactida
(Comparativo) % en peso de octanoato de Sn (Sn ²⁺ : 0,29%)	200	43	98,2	121,5/4,5	84,5	101,8	85,2
(Ejemplo 1 según la invención) SnHPO ₃ , 0,49% en peso (Sn ²⁺ : 0,29%)	207	43,4	106,6	123,1/4,5	92,7	100,4	89,3
(Ejemplo 2 según la invención) SnHPO ₃ 0,24% en peso (Sn ²⁺ : 0,14%)	197	37,3	115,2	123,1/5,1	97	81,8	89,9

(CONT)							
(Ejemplo 3 según la invención)	204	17,9	161	123,1/5,7	97,4	43	84,9
SnHPO ₃							
0,12% en peso (Sn ²⁺ : 0,07%)							
AL: % de acidez libre							
AT: % de acidez total							

Tabla II

Composición de lactida bruta (% en peso)	Octanoato de estaño (comparativo)	SNHPO ₃ (invención)	SNHPO ₃ (invención)	SNHPO ₃ (invención)
	1%	0,49%	0,24%	0,12%
L-lactida	85,2	89,3	89,9	84,9
Mesolactida	11,2	4,4	4,5	3,3
Ácido láctico	1,8	2,5	2,5	6
Dímero de ácido láctico	0,8	1,9	1,6	3
Trímero de ácido láctico	0,2	1	0,8	1,9
Tetrámero de ácido láctico	0,1	0,5	0,3	0,5
Pentámero de ácido láctico	0	0,1	0,1	0,1
Ácido 2-etilhexanoico	0,6	0	0	0
Lactida + agua	0,1	0,3	0,3	0,3
% de racemización	4,1	0,7	0,75	0,15

3. Estabilidad del catalizador ante el calor

5 Se realizó una primera ciclación como se describe anteriormente. A continuación, en el primer reciclado de fosfito de estaño, se completó el residuo de la primera ciclación con oligómero reciente (introducido nuevamente) y se realizó una segunda ciclación.

En el segundo reciclado de fosfito de estaño, se completó el residuo de la segunda ciclación con oligómero reciente y se realizó una tercera ciclación.

10 Se recuperan los resultados en la tabla III. No hay ninguna pérdida de rendimiento de la ciclación después de varias ciclaciones sucesivas manteniendo el mismo catalizador inicial (adición de oligómero reciente al residuo de la ciclación precedentes). El fosfito de estaño conserva por tanto su actividad catalítica.

Tabla III

	Rendimiento (L-lactida/oligómero inicial)	Oligómeros residuales	Lactida bruta	L-lactida
	%	g	g	% en peso
SnHPO ₃ al 0,49% en peso	43,68	105	101	86,5
Primer reciclaje de SnHPO ₃	42,7	106	98	87,1
Segundo reciclaje de SnHPO ₃	43,8	107	98	89,4

4. Ciclación de lactida en capa fina

5 Se mezcla el oligómero obtenido anteriormente (véase el punto 1) con el catalizador y se alimenta a 0,8 kg/h en un reactor de capa fina agitado de vidrio de 50 cm². El tiempo de residencia es de 10 minutos. Se calienta la doble cubierta del reactor a 260°C y se pone el reactor a vacío de 0,001 MPa. Se recuperan los vapores del producto bruto producidos mediante condensación a 80°C.

10 La tabla IV indica que el uso de fosfito de estaño como catalizador permite obtener un rendimiento superior con relación al obtenido con octanoato de estaño y esto para una misma concentración de estaño: ± 0,88%. La calidad de la lactida bruta obtenida mediante catálisis con fosfito de estaño es muy superior a la obtenida mediante catálisis con octanoato de estaño. Esto es debido a la ausencia de destilación del ácido 2-hexanoico y a la ausencia de racemización.

Tabla IV

Composición de lactida bruta (% en peso)	Octanoato de estaño (comparativo)	SnHPO ₃ (invención)
	3%	1,5%
L-lactida	89,2	93,9
Mesolactida	5	3
Ácido láctico	1,8	1,9
Dímero de ácido láctico	0,6	0,7
Trímero de ácido láctico	0,2	0,2
Tetrámero de ácido láctico	0,1	0,1
Pentámero de ácido láctico	0	0
Ácido 2-etilhexanoico	3	0
Lactida + agua	0,1	0,2
Coloración (Hazen)	120	14
Rendimiento (L-lactida/oligómero inicial)	82%	87%
% de racemización	1	0

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de lactida a partir de oligómeros de ácido láctico, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:
- 5 (a) calentar un oligómero de ácido láctico en presencia de un catalizador a una temperatura comprendida entre 150 y 300°C a una presión inferior a 0,01 MPa,
- (b) destilar la lactida procedente de la etapa (a),
- (c) condensar y recuperar la lactida;
- caracterizado porque** el catalizador es una sal metálica del anión fosfito $(\text{PO}_3)^{3-}$ en la que el metal se elige del grupo consistente en estaño, aluminio, cinc, titanio y circonio.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el catalizador es una sal metálica del anión fosfito $(\text{PO}_3)^{3-}$ en el que el metal es estaño divalente.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el catalizador es SnHPO_3 .
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el catalizador está presente a una concentración comprendida entre 0,1 y 10% en peso.
- 15 5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la concentración está comprendida entre 0,1 y 5% en peso.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la concentración está comprendida entre 0,1 y 3% en peso.
- 20 7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el oligómero de ácido láctico es de fórmula $\text{HO}[\text{CHCH}_3\text{-COO}]_n\text{H}$, en la que n está comprendido entre 2 y 30.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** n está comprendido entre 10 y 30.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la etapa a) se hace a una presión inferior a 0,002 MPa.