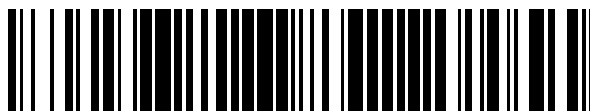


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 037**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08864361 .4**  
96 Fecha de presentación: **23.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2238124**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **Un procedimiento para la producción de diésteres cíclicos de alfa-hidroxiácidos**

30 Prioridad:  
**26.12.2007 US 8654 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.03.2012**

73 Titular/es:  
**KTANTON LTD  
48 REHOV DENYA  
34980 HAIFA, IL**

72 Inventor/es:  
**WAJC, Samuel, J. y  
WAUTIER, Henri**

74 Agente/Representante:  
**Linage González, Rafael**

ES 2 377 037 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

Un procedimiento para la producción de diésteres cíclicos de alfa-hidroxiácidos

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Estados Unidos Número 61/008.654 presentada el 26 de diciembre de 2007.

10 La mayor parte de las síntesis indicadas de ácido poliláctico (PLA) usan ácido láctico enantioméricamente puro (LA) en forma de materia prima. Como la materia prima para la síntesis de LA es renovable, la producción comercial de este polímero biodegradable está ganando lentamente terreno (Drumright y col., "Polylactic Acid Technology", 2000, Adv. Mater., v.12, págs. 1841-1846).

15 Sus aplicaciones en el campo de la medicina pueden alcanzar un alto precio, pero si es para competir con éxito con polímeros derivados de combustibles fósiles, tales como poliestireno (cuyas propiedades mecánicas son bastante similares a las de PLA) o tereftalato de polietileno (para botellas), entonces sus coste de producción tiene que disminuir.

20 La reacción de síntesis de PLA es una polimerización de apertura de anillo de láctido (LD) en presencia de un catalizador homogéneo (Patente de Estados Unidos N° 5.319.107). En la actualidad, las condiciones de reacción se conocen bien y aparentemente existe poco que obtener por medio de una mejor calidad del producto o un menor consumo de energía en esta etapa.

25 Por el contrario, el procedimiento de producción clásico a partir de LA del intermedio clave, el diéster cíclico LD está plagado de dificultades.

Varias etapas en el procedimiento clásico son básicamente evaporaciones de una sola etapa (a baja presión) que pretenden eliminar el agua de la solución o el agua de la reacción de condensación, como se aprecia a partir de la siguiente descripción:

30 a. - La fermentación de un carbohidrato bien elegido por bacterias bien elegidas, en presencia de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (o  $\text{CaCO}_3$ ) conduce a la producción de una suspensión de bacterias en una solución de lactato cálcico ( $\text{CaLac}_2$ ).  
 b. - las bacterias se separan por centrifugación o filtración y se desechan (Patente de Estados Unidos N° 5.766.439)  
 c. - el filtrado reacciona con ácido sulfúrico, que provoca la precipitación de yeso (sulfato cálcico dihidrato) y la liberación de ácido láctico (LA) en forma de una solución del 10% en peso (Sol. de Pat. de Estados Unidos N°  
 35 20050281913).

d. - esa solución se concentra por destilación para dar LA al 85-88% en peso.  
 e. - la solución concentrada de LA, en presencia de un catalizador homogéneo, experimenta una prepolimerización en una columna de destilación al vacío, en la que se separa más agua.

40 f. - como el peso molecular del prepolímero es sólo de aproximadamente 1000, sus propiedades mecánicas no son adecuadas para su uso industrial.

g. - después el prepolímero se despolimeriza por retrocorrosión en presencia de un catalizador bien elegido al vacío y el LD que sale del reactor en la fase de vapor se condensa en forma de un líquido o se suministra directamente a una columna de destilación para producir LD en bruto líquido (mezclado con LA, algunos de sus oligómeros ligeros, agua, enantiómeros no deseados de LD, etc.) (Patente de Estados Unidos N° 5.357.035).

45 h. - el LD en bruto se purifica adicionalmente por extracción líquido-líquido con agua seguido de la cristalización en la solución acuosa (Sol. de Pat. de Estados Unidos N° 20060014975).

i. - la centrifugación proporciona una torta de LD purificado, pero ya que el nivel de impureza es todavía demasiado grande, se necesita una última operación:

50 j. - cristalización de fusión con condensación de la humedad para eliminar las impurezas por flujo gravitatorio.

Todas estas operaciones son bien conocidas, de manera que es posible producir, por ejemplo, el enantiómero L-LD con una pureza de hasta el 99,9%. Pero el rendimiento de algunas de las operaciones de esta cadena larga es bastante modesto, de forma que se requieren grandes flujos de reciclado, para que los diversos elementos de equipo tiendan a ser grandes con mayores requisitos de energía.

55 Se ha dedicado un gran esfuerzo en Investigación y Desarrollo para la mejora del procedimiento de producción de LD clásico, es decir, el procedimiento en el que el ácido láctico se considera como la materia prima (Rathin Datta, "Technological and economic potential of poly(lactic acid) and lactic acid derivatives", 1995, FEMS Microbiology Reviews, v. 16, págs. 221-231). Por ejemplo, los procedimientos de extracción líquido-líquido pueden ofrecer una  
 60 forma que demande menos energía que la evaporación de agua para la concentración de LA, pero la eliminación completa de las trazas de disolvente sigue siendo un problema. Las técnicas de separación más avanzadas, tales como electrodiálisis de lactato de etilo, son prometedoras.

65 En el procedimiento clásico, se produce una gran cantidad de producto de desecho (sulfato cálcico dihidrato o yeso).

Otros alfa-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico (GA), pueden dimerizarse de forma análoga para dar el diéster

cíclico correspondiente y, por consiguiente, para dar el poliácido (por ejemplo, glicólido que conduce a ácido poliglicólico, PGA) mediante el mismo procedimiento y con las mismas desventajas.

5 A pesar de estas desventajas, el PLA (y el PGA) puede convertirse en un producto básico, por lo que debe abordarse la cuestión de la eliminación o reciclaje de grandes cantidades de material de desecho, tal como botellas vacías. Una posibilidad es la despolimerización por calentamiento a aproximadamente 300 °C, produce vapor de LD y condensarlo. El procedimiento es muy simple, pero la racemización a tan alta temperatura degrada la pureza enantiomérica del producto. Con el fin de bordear esta última dificultad, se puede mezclar polvo de CaO o MgO en PLA y despolimerizarlo por pirolisis a una temperatura inferior (Toru Motoyama, "Effects of MgO catalyst on depolymerization of poly-L-lactic acid to L,L-lactide", 2007, Polymer Degradation and Stability, v. 92, págs. 1350-1358).

15 Es especialmente relevante para la presente invención la observación de que la temperatura de despolimerización (y el alcance de la racemización) de PLA con un peso molecular de 170 000 se reduce regularmente cuando el tamaño de las partículas de MgO disminuye (figura 2 y 3 en Toru Motoyama, 2007). Además, destaca el hecho de que en dicha referencia el peso de MgO representa el 5% (como Mg) del peso de PLA.

20 Otro punto de interés en la técnica anterior es que el hidróxido de magnesio ( $Mg(OH)_2$ ) se deshidratará sólo a una temperatura mucho más alta (aproximadamente 400 °C).

25 Otro punto de interés más en la técnica anterior es que el dímero lineal de LA, concretamente el ácido lactoil-láctico (LacOLacA) es un ácido más fuerte que LA (Bezzi, S., "I prodotti di anidificazione dell'acido lattico come tipo delle trasformazioni degli esteri ciclici in poliesteri lineari", 1937, Mem. reale acad. Italia, Classe sci. fis., mat. e nat., v. 8, págs. 127-213).

Se sabe desde hace tiempo que la producción de lactato de magnesio ( $MgLaC_2$ ) por fermentación es tan fácil como la de  $CaLaC_2$  (Patente de Estados Unidos N° 3.429.777). Además, ya que la solubilidad de  $MgLaC_2$  es mayor que la del  $CaLaC_2$ , el primero puede tener cierta ventaja si el lactato se separa por cristalización.

30 Si fuera posible ir directamente desde la materia prima de LA, es decir, lactato cálcico o de magnesio, directamente al LD, no habría ninguna cuestión acerca de las trazas restantes del disolvente de extracción, ni de las trazas del catalizador de despolimerización, y el coste de producción de PLA probablemente disminuiría.

35 En una solicitud de patente anterior (documento WO 2008/0701776), se ha descrito un procedimiento que consigue estos objetivos al llevar al reactor de producción de LD reactivos anhidros, tales como lactato cálcico anhidro y anhídrido sulfúrico, de tal forma que el producto orgánico se haya deshidratado en una operación anterior en condiciones suaves.

40 El producto de desecho residuos obtenido en dicho procedimiento puede usarse industrialmente, pero será incluso más atractivo un procedimiento sin productos de desecho. Un procedimiento sin desechos de este tipo es el objeto de la presente invención.

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un diéster cíclico de un alfa-hidroxiácido, que comprende las siguientes etapas:

- una sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido correspondiente se mezcla con dicho alfa-hidroxiácido y agua;
- la mezcla se trata por evaporación-cristalización, de tal forma que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del dímero lineal del alfa-hidroxiácido correspondiente;
- la sal hidratada se deshidrata para dar la sal anhidra correspondiente; y
- la sal anhidra se piroliza (preferiblemente en presencia de vapor de agua o un vehículo inerte), liberando el diéster cíclico del alfa-hidroxiácido correspondiente y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

55 A su vez, este residuo puede usarse en un procedimiento en el que la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido se produce por fermentación de azúcar (preferiblemente azúcares naturales procedentes de frutas, plantas, productos lácteos,...) en presencia de bacterias. Concretamente, esto es de tal manera que dichos procedimientos de fermentación requieren un pH básico a fin de que se añada generalmente un hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe al medio de reacción.

60 Por lo tanto, el alfa-hidroxiácido del procedimiento de acuerdo con la invención puede ser dicho ácido cualquiera que pueda obtenerse por fermentación, tal como ácido láctico, ácido glicólico, ácido glutárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico o ácido tartárico, siendo preferido los 2 primeros. La invención da buenos resultados con ácido láctico.

Como metal, se escoge preferiblemente entre Mg y Ca.

Las sales de Mg, Ca, Zn Al o Fe de alfa-hidroxiácidos están generalmente disponibles en el mercado en forma hidratada. Por ejemplo, el lactato de Mg dihidrato está disponible con la denominación comercial PURAMEX® MG.

5 Los alfa-hidroxiácidos que pueden usarse en el procedimiento de la invención también están disponibles en el mercado; por ejemplo, una solución acuosa al 80% de ácido láctico está disponible con la denominación comercial PURAC FCC80.

10 En lugar de usar un alfa-hidroxiácido comercial, de acuerdo con una realización de la presente invención, dicho alfa-hidroxiácido se obtiene por pirolisis de una sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe de dicho alfa-hidroxiácido en presencia de agua. En una realización preferida, en la que el procedimiento de la invención se combina con un procedimiento de fermentación como se ha descrito anteriormente, la mitad del medio de reacción final (que contiene por lo tanto la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido) se somete a pirolisis en presencia de agua para dar el alfa-hidroxiácido correspondiente (generalmente en forma de vapor) e hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe.

15 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la síntesis de diésteres cíclicos de alfa-hidroxiácidos, en la que sólo el reactivo principal es una solución acuosa de una sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido correspondiente.

20 En este procedimiento, en primer lugar la solución se concentra preferiblemente por evaporación. Después, preferiblemente, aproximadamente la mitad de dicha solución concentrada se enfría, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido correspondiente.

25 Después, la sal hidratada se separa preferiblemente en las aguas madre, y se deshidrata adicionalmente para dar la sal anhidra correspondiente.

30 La sal anhidra obtenida se piroliza preferiblemente a temperatura suave (típicamente, a 250 °C o menos) en presencia de vapor de agua, liberando el alfa-hidroxiácido en forma de vapor y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

35 El valor del alfa-hidroxiácido puede absorberse en la segunda mitad de la solución concentrada, puede tratarse por evaporación-cristalización, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del dímero lineal del alfa-hidroxiácido correspondiente. Después, esta sal hidratada puede separarse en sus aguas madre, y deshidratarse adicionalmente para dar la sal anhidra correspondiente.

40 Después, esta sal se piroliza ventajosamente a temperatura suave (350 °C o menos), preferiblemente en presencia de vapor de agua o un vehículo inerte, liberando el diéster cíclico del alfa-hidroxiácido correspondiente en forma de vapor y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

45 Después, este hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe puede reciclarse para dar un fermentador o un reactor de neutralización de alfa-hidroxiácido.

En esta realización, el vapor de diéster cíclico de alfa-hidroxiácido se desublima selectivamente (se condensa) y se purifica *in situ* por condensación de la humedad, eliminándose las impurezas principalmente por evaporación.

Para diésteres cuya volatilidad es demasiado baja, esta etapa de separación puede reemplazarse por una o más etapas de extracción líquido-sólido, seguidas de cristalización en solución.

50 Esta realización preferida que se ilustrará a continuación es un caso específico a modo de ejemplo.

La materia prima para la producción de LD es una solución de lactato de magnesio, producida, por ejemplo, por la fermentación de azúcar en presencia de hidróxido de magnesio, bacterias adaptadas y nutrientes para dichas bacterias. Las bacterias del caldo que dejan el fermentador se separan, por ejemplo, por centrifugación, y el líquido resultante se concentra para dar una solución concentrada de lactato de magnesio. Esta solución se separa en dos corrientes iguales para un tratamiento adicional.

60 Una mitad de esta solución de lactato de magnesio está presente en la cristalización por refrigeración con el fin de precipitar un hidrato (por ejemplo, lactato de magnesio trihidrato). Esta sal hidratada se deshidrata a presión atmosférica, dejando un lactato de magnesio anhidrato. El último se piroliza en presencia de vapor de agua a temperatura suave (por debajo de 250 °C) y libera vapor de LA, dejando un residuo sólido de Mg(OH)<sub>2</sub>.

65 El vapor de LA producido en la etapa anterior se condensa en la segunda mitad de la solución de lactato de magnesio. La evaporación-cristalización controlada de esta mezcla conduce a la formación en solución de iones de lactoilo lactato y a la precipitación de cristales de lactoilo lactato de magnesio hidratado. Esta sal hidratada se deshidrata a presión atmosférica, dejando un lactoilo lactato de magnesio anhidrato. El último se piroliza,

preferiblemente en presencia de vapor de agua o un vehículo inerte, y a una temperatura algo alta (pero por debajo de 350 °C para evitar la racemización), y libera vapor de LD, dejando un residuo sólido de  $Mg(OH)_2$ . Obviamente, también puede usarse cualquier fuente disponible en el mercado de ácido láctico puro para producir lactoíl lactato de magnesio, usando todo el lactato de magnesio producido por fermentación.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A continuación se describirá una realización específica del procedimiento de la invención por referencia al dibujo adjunto.

Las primeras dos etapas son clásicas:

A. - La fermentación (fermentador F en la esquina superior izquierda del dibujo) de un carbohidrato bien escogido en presencia de  $Mg(OH)_2$  conduce a la producción de una suspensión de bacterias en una solución de lactato de magnesio ( $MgLaC_2$ ).

B. - Las bacterias se separan por centrifugación (decantador-centrifugadora DC) o filtración y se desechan. La siguiente etapa es similar a la descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.766.439:

C. - El filtrado (o centrifugado), una solución de lactato de magnesio, se concentra por evaporación de agua (evaporador E).

En la primera columna, se trata adicionalmente la mitad de esta solución concentrada como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.766.439, en las dos etapas siguientes:

D. - La cristalización por refrigeración (aparato CC) trae consigo la separación de un hidrato de lactato de magnesio (el trihidrato si la temperatura de cristalización es lo suficientemente baja)

E. - Separación de estos cristales por centrifugación (filtro-centrifugadora  $FC_1$ ); tratamiento adicional de las aguas madre para la separación de más  $MgLaC_2$  trihidrato ( $MgLaC_2$  TH) y separación de una solución de flujo.

Las siguientes etapas incluyen el aspecto principal de la presente invención:

F. - Deshidratación lenta (horno de secado DH1) del trihidrato a presión atmosférica y a una temperatura menor de 150 °C para obtener  $MgLaC_2$  anhidro (para el caso similar de  $CaLaC_2$ , véase Yukoho Sakata y col., "Characterization of dehydration and hydration behaviour of calcium lactate pentahydrate and its anhydrate", 2005, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 46, págs. 135-141).

G. - Pírolisis en presencia de vapor de agua del  $MgLaC_2$  anhidro (reactor PyR1) a una temperatura lo suficientemente alta (menos de 250 °C) para la producción de vapor de LA y lo suficientemente baja para evitar la descomposición del  $Mg(OH)_2$  residual. Si está disponible ácido láctico comercial de suficiente pureza, puede usarse para las siguientes etapas, en lugar del producido como se describe aquí.

En paralelo,

H. - Absorción del vapor de LA producido en la mitad restante de la solución concentrada de  $MgLaC_2$  producida en el evaporador E, seguida de la reacción de condensación y la cristalización (en evaporador-cristalizador EC) de un lactoíl lactato de magnesio hidratado ( $MgLacOLac_2.nH_2O$ ).

I. - Separación de los cristales por centrifugación (filtro-centrifugadora  $FC_2$ ); tratamiento adicional de las aguas madre 2 para la separación de más  $MgLacOLac_2$  hidratado y la separación de una solución de flujo.

J. - Deshidratación (horno de secado DH<sub>2</sub>) del lactoíl lactato de magnesio hidratado a presión atmosférica para obtener lactoíl lactato de magnesio anhidro ( $MgLacOLac_2$ ).

K. - Pírolisis, preferiblemente en presencia de vapor de agua o un vehículo inerte, del  $MgLacOLac_2$  anhidro (reactor PyR<sub>2</sub>) a una temperatura lo suficientemente alta (menor de 350 °C) para la producción de vapor de LD y lo suficientemente baja como para evitar la descomposición del  $Mg(OH)_2$  residual. Esto es similar a la pírolisis de PLA (Toru Motoyama, 2007), con una relación de Mg con respecto al lactato cercana al 5% (8,3%), y con el último grado de dispersión posible para el Mg. Las últimas tres etapas se tomaron del documento WO 2008/071776:

L. - Desublimación selectiva de LD en forma de una capa sólida cilíndrica en los tubos verticales de un intercambiador de calor, bajo un estricto control de la temperatura

M. - Recalentar esta capa con el fin de inducir "condensación de la humedad" de tal forma que se produzca una solución viscosa impura, pero en contraposición a lo que ocurre en los cristalizadores por fusión, las impurezas se evacuarán por sublimación selectiva y no por gravedad.

N. - La última etapa es similar a la etapa de cristalización por fusión, es decir, evacuación de los cristales purificados fundiendo completamente la capa.

El residuo sólido en ambos brazos del procedimiento es  $Mg(OH)_2$ . Éste se recicla para dar el fermentador, para que, además del exceso de bacterias y las impurezas separadas en las aguas madre de los dos filtro-centrifugadoras  $FC_1$  y  $FC_2$ , este procedimiento no deje un residuo sólido.

La demanda de energía térmica principal es para el evaporador E. En vista de la suave elevación del punto de

ebullición en las soluciones de lactato de magnesio, será posible usar un evaporador de efecto múltiple, que limitará el coste de energía (pero aumentará la inversión).

5 Será evidente para los expertos en la técnica que la eliminación de la mayor parte del agua en condiciones suaves, por evaporación de efecto múltiple o por deshidratación, en lugar de por destilación al vacío como se realiza de forma tradicional, es alabable económicamente. Además, durante la pirolisis, tan pronto se producen LA (en PyR-), o LD (en PyR<sub>2</sub>), se vaporizan, por lo que hay poca oportunidad para que estos líquidos viscosos (los puntos de fusión de LA y LD son, respectivamente, 42 °C y 98 °C) produzcan grandes aglomerados del polvo de hidróxido de magnesio predominante en cada reactor.

10 También será evidente para los expertos en la técnica que la síntesis es posible mediante los presentes procedimientos de glicólido (GD) a partir de GA no producido por fermentación: en una primera etapa, se hace reaccionar la solución de GA con hidróxido de magnesio reactivo, se obtiene una solución de glicolato de magnesio y se copia el resto de la presente descripción a partir de la etapa B anteriormente en este documento.

15 También será evidente para los expertos en la técnica que los diésteres cíclicos menos volátiles, tales como mandelida, todavía pueden producirse por una variante de los procedimientos que se han descrito anteriormente en este documento. De hecho, si la separación por destilación y la desublimación a partir de los anhídros correspondientes del hidroxiaácido por una parte, y por otra parte del diéster cíclico, no es práctica desde el punto de vista económico, todavía puede ser posible extraerlos (extracción sólido-líquido) mediante un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura cercana a los puntos de fusión del hidroxiaácido y el diéster, respectivamente. Este se seguirá de cristalización en solución, separación por centrifugación y secado de la torta.

20 Otra realización específica de la presente invención se describirá en detalle a través del Ejemplo que se indica a continuación.

25 Ejemplo 1: Preparación y pirolisis de lactoil lactato de magnesio.

30 El lactato de magnesio dihidrato (PURAMEX<sup>®</sup> MG) se deshidrató a presión atmosférica a 185 °C durante 4 h. Se mezclaron vigorosamente (mortero) 20,2 g del anhídrido resultante con 22,5 g de ácido láctico al 80% (PURAC FCC80). La mezcla homogénea y bastante fluida se dejó reaccionar a 110 °C durante, lo que dio como resultado la solidificación completa.

35 Se introdujeron 20,82 g de este sólido en el hervidor de un horno de vidrio BÜCHI B-585 y se calentaron a presión atmosférica a 100 °C (1 hora), 120 °C (1 hora), 160 °C (40 minutos), y después a 6 mbar a 160 °C (1 hora). Se recogieron dos fracciones del condensado en 2 recipientes separados en línea con el hervidor, que en el recipiente más cercano al hervidor era 1,51 g de un líquido oleoso transparente (F1) que se analizó por RMN, mientras que la recogida en el último recipiente (4,37 g) se supuso que era básicamente agua y no se analizó.

40 Los recipientes de recogida de condensado se reemplazaron por unos limpios y la destilación a 6 mbar siguió durante 2,7 horas, mientras que el valor de referencia del hervidor disminuyó lentamente de 170 °C a 280 °C.

Se recogieron 2,19 g de sólidos (F2) y se analizaron por RMN.

45 El residuo sólido de color blanco en el hervidor ascendió a 10,09 g (por lo tanto, tuvo lugar una pérdida de peso de 10,73 g).

Los resultados analíticos (% en peso) recogidos fueron los que se indican a continuación:

50 F1: LD al 3%, dímero de ácido láctico al 7% (LA), LA al 90%  
F2: LD al 88%, dímero de LA al 5%, LA al 7%

Estos resultados analíticos pueden interpretarse como se indica a continuación:

55 a. - Se produjo lactoil lactato de magnesio dihidrato a presión atmosférica hasta 160 °C por la reacción entre el anhídrido y el agua se llevó junto con el ácido láctico.  
b. - El descenso de la presión a 6 mbar a 160 °C dio como resultado la destilación de agua libre.  
c. - El aumento progresivo de la temperatura a 280 °C al vacío condujo a la deshidratación del lactoil lactato de magnesio hidratado y a su descomposición en hidróxido de magnesio y lactida, permaneciendo el primero en el hervidor y condensándose el último en F2 principalmente.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de un diéster cíclico de un alfa-hidroxiácido, que comprende las siguientes etapas:

5 - una sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido correspondiente se mezcla con dicho alfa-hidroxiácido y agua;  
- la mezcla se trata por evaporación-cristalización, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del dímero lineal del alfa-hidroxiácido correspondiente;  
- la sal hidratada se deshidrata para dar la sal anhidra correspondiente; y  
10 - la sal anhidra se piroliza, liberando el diéster cíclico del alfa-hidroxiácido correspondiente y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que se añade el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe a un medio de reacción que comprende azúcar y bacterias para que se produzca una solución que comprenda la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe correspondiente del alfa-hidroxiácido por fermentación.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el alfa-hidroxiácido se selecciona entre ácido láctico, ácido glicólico, ácido glutárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico.

20 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal del alfa-hidroxiácido correspondiente se selecciona entre sal de Mg y Ca.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la solución resultante que comprende la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido se concentra por evaporación.

25 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la mitad de dicha solución concentrada se enfría, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del alfa-hidroxiácido correspondiente.

30 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que dicha sal deshidrata se separa de las aguas madre, y se deshidrata adicionalmente para dar la sal anhidra correspondiente.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que dicha sal anhidra se piroliza a 250 °C o menos en presencia de vapor de agua, liberando el alfa-hidroxiácido y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

35 9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8,

40 - en el que dicho alfa-hidroxiácido está en forma de vapor, se absorbe en la segunda mitad de la solución concentrada de la reivindicación 6, y se trata por evaporación-cristalización, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del dímero lineal del alfa-hidroxiácido correspondiente;

- en el que el hidrato se separa en sus aguas madre, y se deshidrata adicionalmente para dar la sal anhidra correspondiente;

45 - en la que la sal anhidra se piroliza a 350 °C o menos, liberando el diéster cíclico del alfa-hidroxiácido correspondiente en forma de vapor y dejando el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe se recicla para dar un fermentador o para dar un reactor de neutralización de alfa-hidroxiácido.

50 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el que el vapor de diéster cíclico de alfa-hidroxiácido se condensa y se purifica *in situ* por condensación de la humedad, eliminándose principalmente las impurezas por evaporación.

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8,

55 - en el que dicho alfa-hidroxiácido está en forma líquida o sólida, se separa en el residuo sólido por destilación o extracción líquida, después se hace reaccionar con la segunda mitad de la solución concentrada de la reivindicación 6 y se trata por evaporación-cristalización, para que precipite un hidrato de la sal de Mg, Ca, Zn, Al o Fe del dímero lineal del alfa-hidroxiácido correspondiente;

60 - en la que el hidrato se separa en sus aguas madre, y se deshidrata adicionalmente para dar la sal anhidra correspondiente;

- en la que la sal anhidra se piroliza a temperatura suave, para dar el diéster cíclico del alfa-hidroxiácido correspondiente en forma de un sólido o un líquido atrapado en el hidróxido de Mg, Ca, Zn, Al o Fe en forma de un residuo sólido; y

65 - en el que dicho diéster se separa del residuo sólido por una etapa o etapas de extracción líquido-sólido seguidas de una destilación o una cristalización en solución.

Fig. 1

Un procedimiento para la producción de diésteres cíclicos de alfa-hidroxiácidos

1/1

