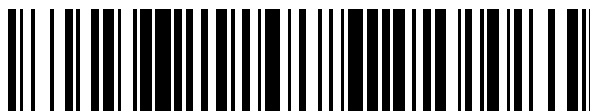


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 115**

51 Int. Cl.:

C01D 3/26 (2006.01)

C07C 51/367 (2006.01)

C07C 51/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2010** **E 10724031 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2438012**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una composición que comprende ácido meso-tartárico**

30 Prioridad:

02.06.2009 EP 09161723

02.06.2009 US 183269 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.08.2014

73 Titular/es:

AKZO NOBEL CHEMICALS INTERNATIONAL B.V.
(100.0%)

Stationsstraat 77
3811 MH Amersfoort, NL

72 Inventor/es:

BAKKENES, HENDRIKUS, WILHELMUS;
BERGEVOET, ROBERTO, ALOYSIUS,
GERARDUS, MARIA;
MEIJER, JOHANNES, ALBERTUS, MARIA y
STEENSMA, MARIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 483 115 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 para la preparación de una composición que comprende ácido meso-tartárico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición que comprende ácido tartárico en la que entre el 55 y el 90% en peso del ácido tartárico es el isómero meso. Además, se refiere al uso de esta composición para la preparación de un aditivo no apelmazante para cloruro de sodio o cloruro de potasio.

El cloruro de sodio tiende a formar grandes masas aglomeradas tras la exposición a la humedad, particularmente durante largos periodos de almacenamiento. Estas masas endurecidas se denominan generalmente tortas. Con frecuencia se añade un agente no apelmazante a la sal para evitar la formación de tortas. En los últimos años se ha dedicado mucho esfuerzo al desarrollo de agentes de sal no apelmazantes mejorados que sean económicos y seguros para el medio ambiente, y que sean eficaces en pequeñas cantidades. Se encontró que el complejo de hierro de una mezcla de ácidos tartáricos que comprende ácido meso-tartárico era un aditivo no apelmazante eficaz para el cloruro de sodio. Se prefiere particularmente un aditivo no apelmazante que comprende un complejo de hierro de una mezcla de ácidos tartáricos, siendo entre el 55 y el 90% en peso, más preferiblemente con entre el 60 y el 80% en peso del mismo ácido meso-tartárico.

Existen varias rutas sintéticas estereoselectivas para obtener ácido meso-tartárico puro. Sin embargo, estos métodos o bien no son económicamente atractivos o bien se forman subproductos no deseados. Por ejemplo, se encontró que la epoxidación de ácido fumárico con H_2O_2 concentrado seguida por hidrólisis conducía a la formación de sólo el isómero meso de ácido tartárico, sin el uso de ninguna sal de metal. Sin embargo, las condiciones de proceso relativamente duras, la baja conversión y la formación de subproductos hace que esta ruta no sea muy atractiva. Además, se ha encontrado que puede convertirse ácido maleico en ácido meso-tartárico en presencia de KMnO_4 . El principal inconveniente de esta ruta es el consumo estequiométrico de KMnO_4 y la necesidad de separar el ácido meso-tartárico de la sal de manganeso de ácido meso-tartárico (para su aplicación como aditivo no apelmazante sobre cloruro de sodio, el ácido meso-tartárico tiene que estar prácticamente libre de Mn). En la misma línea, puede usarse complejo de Mn/amina como catalizador o agente oxidante y opcionalmente H_2O_2 para convertir ácido maléico en ácido meso-tartárico, pero tales rutas tienen desafíos de purificación de producto similares.

El documento WO 00/59828 describe en los ejemplos un método para producir una mezcla de ácidos tartáricos que incluye ácido meso-tartárico. Menciona que puede prepararse tratando una disolución de ácido tartárico natural o sintético (números de registro CAS 87-69-4 y 147-71-7, respectivamente) con NaOH concentrado a temperaturas superiores a 100°C. Parte del ácido L-, D- y/o D,L-tartárico se convierte entonces en el ácido meso-tartárico deseado (número de registro CAS 147-73-9). Sin embargo, se encontró que siguiendo este procedimiento, simplemente es posible preparar mezclas de ácido tartárico siendo hasta un máximo del 50% en peso del ácido tartárico el isómero meso. Sin embargo, hasta ahora no existían procedimientos fáciles y económicamente atractivos para la preparación de mezclas de ácido tartárico que comprenden más del 50% en peso de ácido meso-tartárico.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método económicamente atractivo para la preparación de una composición que comprende ácidos tartáricos siendo entre el 55 y el 90% en peso de los mismos, preferiblemente entre el 60 y el 80% en peso de los mismos, ácido meso-tartárico, y método que no tiene el inconveniente de formación de subproductos no deseados.

El objetivo se ha cumplido con el siguiente método de preparación. Dicho método comprende las siguientes etapas: (i) preparar una mezcla acuosa que comprende entre el 35 y el 65% en peso, preferiblemente entre el 40 y el 60% en peso, de una sal de dimetal alcalino de ácido L-tartárico, una sal de dimetal alcalino de ácido D-tartárico, una mezcla de sales de dimetal alcalino de ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, y opcionalmente ácido meso-tartárico, y entre el 2 y el 15% en peso, preferiblemente entre el 4 y el 10% en peso, de un metal alcalino o hidróxido de metal alcalino, y (ii) agitar y calentar la mezcla acuosa hasta una temperatura de entre 100°C y su punto de ebullición hasta que entre 55 y el 90% en peso de ácido tartárico, preferiblemente entre el 60 y el 80% en peso de ácido tartárico, se ha convertido en ácido meso-tartárico. De manera preferible, posteriormente se enfría la mezcla acuosa, preferiblemente hasta una temperatura de 90°C o inferior, más preferiblemente hasta una temperatura de 70°C o inferior, o por ejemplo hasta temperatura ambiente, para obtener una suspensión acuosa que comprende una mezcla de ácidos tartáricos de los cuales entre el 55 y el 90% en peso es ácido meso-tartárico.

Aparte de en los ejemplos de operación, o cuando se indica lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

Se encontró que con este procedimiento, o bien desde el comienzo del procedimiento (es decir en la etapa (i)) o bien durante la etapa (ii), se superará el límite de solubilidad de ácido meso-tartárico, lo que dará como resultado que precipite ácido meso-tartárico de la mezcla de reacción. Por consiguiente, la expresión "mezcla acuosa" tal como se usa a lo largo de toda la descripción se usa en relación con disoluciones acuosas transparentes, pero también en relación con suspensiones a base de agua.

El metal alcalino en las sales de dimetal alcalino de los ácidos tartáricos usadas como material de partida en el proceso según la presente invención comprende preferiblemente sodio. El metal alcalino o hidróxido de metal alcalino usado en este proceso comprende preferiblemente hidróxido de sodio.

La sal de disodio de ácido L(+)-tartárico, también denominada L-tartrato de bisodio, está comercialmente disponible, por ejemplo de Sigma-Aldrich (número CAS 6106-24-7). Se indica que en vez de sal de disodio de ácido L(+)-tartárico, también es posible usar ácido L(+)-tartárico (comercialmente disponible por ejemplo de Sigma-Aldrich, número CAS 87-69-4), y preparar la sal de disodio de ácido L(+)-tartárico in situ, mediante adición de NaOH adicional. Lo mismo es cierto para el otro posible material de partida, sal de disodio de ácido D,L-tartárico: puede adquirirse por ejemplo de Sigma-Aldrich o producirse in situ a partir de ácido D,L-tartárico (número CAS 133-37-9) o sal de monosodio de ácido D,L-tartárico y NaOH. De hecho, para este proceso puede usarse cualquier fuente de ácido tartárico, que contenga D,L, meso en cualquier proporción y en forma de sal o ácida. También puede usarse ácido D-tartárico como material de partida, pero es menos preferido porque es relativamente caro. Se prefiere el uso de sal de disodio de ácido L-tartárico (o bien producida in situ mediante adición de NaOH o bien usada como tal) porque estos materiales de partida son relativamente económicos y el proceso para preparar una composición con entre el 55 y el 90% en peso de ácido meso-tartárico es más rápido que cuando se usa una mezcla de ácido D- y L-tartárico como material de partida. Obviamente, también es posible usar una mezcla de ácido D-, L- y meso-tartárico, siendo la cantidad de ácido meso-tartárico inferior al 50% en peso del peso total de los ácidos tartáricos.

El proceso se lleva a cabo preferiblemente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar el proceso a presión elevada, por ejemplo 2-3 bares, pero esto es menos preferido.

Se indica que el periodo de tiempo durante el que se necesita agitar y calentar la mezcla (es decir la etapa (ii) del proceso de preparación) para obtener la cantidad deseada de ácido meso-tartárico depende de la concentración de ácido tartárico en la mezcla acuosa, la cantidad de álcali o hidróxido de metal alcalino presente, temperatura y presión. Sin embargo, normalmente en la etapa (ii) la mezcla se agita y se calienta durante entre 3 y 200 horas, si el proceso se realiza a presión atmosférica.

La cantidad de ácido meso-tartárico en la mezcla en la etapa (ii) puede determinarse mediante métodos convencionales, tales como mediante RMN de ^1H (por ejemplo en disolución de $\text{D}_2\text{O}/\text{KOH}$ usando ácido metanosulfónico como patrón interno). El espectro de RMN del ácido meso-tartárico es ligeramente diferente del espectro de RMN del ácido D,L-tartárico. Se usa RMN para determinar la proporción de ácido meso-tartárico:ácido D,L-tartárico en una muestra de reacción u opcionalmente para cuantificar la concentración de isómero D,L o meso usando un patrón interno o externo. El ácido D- y L-tartárico no puede distinguirse directamente mediante RMN. Para determinar las concentraciones de ácido D-, L- y meso-tartárico, HPLC quiral es un método adecuado.

Tal como reconocerá el experto en la técnica, dependiendo del valor de pH, el ácido tartárico está presente en una disolución acuosa en forma de ácido carboxílico o en forma de una sal (bitartrato o tartrato). Por ejemplo, está presente como la sal de disodio si está presente hidróxido de sodio en una cantidad suficientemente alta. Por motivos de conveniencia, la expresión "ácido tartárico" se usa a lo largo de toda la descripción para la forma ácida así como para las formas de tartrato y bitartrato.

Tal como se mencionó anteriormente, la mezcla acuosa de ácidos tartáricos siendo entre el 55 y el 90% en peso ácido meso-tartárico se usa preferiblemente para la preparación de un aditivo para composiciones de cloruro de potasio y más preferiblemente para la preparación de un aditivo para composiciones de cloruro de sodio, por ejemplo para impedir el apelmazamiento (en ese caso el aditivo se denomina un aditivo no apelmazante para cloruro de potasio o cloruro de sodio). Dicho aditivo no apelmazante es una sal de hierro de dicha mezcla de ácidos tartáricos. Con ese fin, se usa preferiblemente una mezcla acuosa de ácidos tartáricos siendo entre el 60 y el 80% en peso de los ácidos tartáricos ácido meso-tartárico.

Se pretende que la expresión "composición de cloruro de potasio" tal como se usa a lo largo de toda la descripción denomine todas las composiciones de las cuales más del 75% en peso consiste en KCl. Preferiblemente, una composición de este tipo contiene más del 90% en peso de KCl.

Se pretende que la expresión "composición de cloruro de sodio" tal como se usa a lo largo de toda la descripción denomine todas las composiciones de las cuales más del 75% en peso consiste en NaCl. Preferiblemente, una composición de este tipo contiene más del 90% en peso de NaCl. Más preferiblemente, contiene más del 92% de NaCl, mientras que lo más preferido es una sal de más del 95% en peso de NaCl. Normalmente, la sal contendrá aproximadamente el 2-3% de agua. La sal puede ser sal de roca, sal gorda, sal obtenida mediante evaporación de vapor de agua a partir de salmuera, y similares.

En la etapa (ii) del proceso según la presente invención, normalmente se obtiene una suspensión. Esta suspensión comprende una mezcla de ácidos tartáricos con entre el 55 y el 90% en peso de ácido meso-tartárico y más preferiblemente con entre el 60 y el 80% en peso de ácido meso-tartárico. Más particularmente, la fase líquida de dicha suspensión comprende una mezcla de ácidos tartáricos de la cual entre el 0 y el 50% en peso es ácido meso-tartárico (basándose el porcentaje en peso en el peso total de los ácidos tartáricos presentes en dicha fase líquida), mientras que la fase sólida será predominantemente ácido meso-tartárico.

Preferiblemente, en una etapa adicional se añade agua a la mezcla acuosa, durante o tras una etapa de enfriamiento (iii). Esto se prefiere particularmente si debe prepararse un aditivo no apelmazante para cloruro de sodio de modo que se prepara una disolución de tratamiento (que comprende la composición según la presente invención que comprende ácido tartárico en la que entre el 55 y el 90% en peso, preferiblemente entre el 60 y el 80% en peso, es el isómero meso) para la composición de cloruro de sodio que tiene la concentración requerida. Posteriormente puede añadirse una sal de hierro, que puede ser una fuente de hierro di- o trivalente, pero que es preferiblemente FeCl_3 , a dicha disolución (o dicha disolución puede añadirse a una fuente de hierro di- o trivalente, preferiblemente en forma de una disolución acuosa) en la cantidad deseada, tras lo cual puede pulverizarse la disolución de tratamiento obtenida sobre una composición de cloruro de sodio. Usando la suspensión acuosa obtenida en la etapa (ii) como tal (es decir los sólidos y todo el líquido adherido, sin ninguna separación), se obtiene un método de preparación de un aditivo no apelmazante fácil y rápido. Sin embargo, tal como reconocerá el experto en la técnica, también es posible usar sólo parte del líquido adherido junto con los sólidos para preparar una mezcla acuosa que comprende una mezcla de ácidos tartáricos en la que entre el 55 y el 90% en peso, y preferiblemente entre el 60 y el 80% en peso, es ácido meso-tartárico. También es posible usar parte de los sólidos y la totalidad o parte del líquido adherido para preparar la mezcla acuosa según la presente invención.

Para la preparación de un aditivo no apelmazante, se añade una fuente de hierro a una mezcla de ácidos tartáricos con entre el 55 y el 90% en peso de ácido meso-tartárico y más preferiblemente con entre el 60 y el 80% en peso de ácido meso-tartárico, en una cantidad tal que la proporción molar entre hierro y la cantidad total de ácido tartárico en el aditivo no apelmazante (es decir la cantidad molar de hierro dividida entre la cantidad molar total de ácido tartárico) es preferiblemente de entre 0,1 y 2, más preferiblemente entre 0,3 y 1.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1a (mediante ácido L-tartárico):

En un vaso con camisa calentado con vapor de 200 litros se mezclaron 156,6 kg de disolución al 50% en peso de hidróxido de sodio (en agua) (de Sigma, concentración de NaOH analizada del 49,6% en peso) con 18,4 kg de agua desmineralizada y 106,1 kg de ácido L-tartárico (de Caviro Distillerie, Italia). Tuvo lugar la neutralización para proporcionar una disolución que contenía el 48,7% en peso de sal de disodio L-tartárica, el 7,5% en peso de NaOH libre y el 43,7% en peso de agua. Se sometió la mezcla a ebullición a presión atmosférica a reflujo total y con agitación durante 24 horas en total. Durante este periodo se tomaron muestras y se determinó la conversión de L-tartrato en mesotartrato mediante RMN de ^1H . Pueden encontrarse los resultados en la tabla 1. Durante la síntesis parte del mesotartrato reaccionó adicionalmente para dar D-tartrato.

Tabla 1: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo 1a.

Tiempo [horas]	Ácido meso-tartárico [% en peso de TA total]	D+L [% en peso de TA total]
0	0	100
2,0	22	78
4,0	29	71
5,7	33	67
7,7	45	55
9,8	51	49
11,7	54	46
13,7	61	39
15,8	66	34
17,7	70	30
19,7	73	27
22,8	76	24
24,0	77	23

Después de aproximadamente 4,0-4,5 horas de ebullición, la mezcla se volvió turbia y se precipitaron sólidos de la disolución. Durante el resto del experimento aumentó la densidad de la suspensión.

Mediante HPLC quiral se determinaron las cantidades absolutas de ácido D-, L- y meso-tartárico (columna usada: Chirex 3126 (D)-penicilamina (intercambio de ligando)) (véase la tabla 2).

Condiciones de HPLC

Precolumna: ninguna

Columna analítica: Chirex 3126 (D) 50 x 4,6 mm DI; dp = 5 µm

Fase móvil: Mezcla del 90% de eluyente A, el 10% de eluyente B. Filtrado y desgasificado

5 Eluyente A: acetato de cobre (II) 1 mM y acetato de amonio 0,05 M, pH = 4,5 (usando ácido acético)

Eluyente B: isopropanol

Modo de separación: Isocrático

Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

Temperatura: 50°C

10 Volumen de inyección: 2 µl

Detección: UV a 280 nm

Tabla 2: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo 1a.

Tiempo [horas]	Expresado como forma de sal de sodio			Meso [% en peso de TA total]	D+L [% en peso de TA total]
	Meso [% en peso]	L [% en peso]	D [% en peso]		
2	10,6	34,5	1,1	23	77
4	14,5	30,4	2,5	31	69
5,8	17	27,3	3,8	35	65
7,8	22,2	20,8	5	46	54
9,8	24,9	17,5	5,1	52	48
11,8	26,7	16	5,3	56	44
13,8	30,7	12,3	5,2	64	36
15,8	33,2	10,4	4,8	69	31
17,8	35,2	9	4,4	72	28
19,8	36,3	7,7	4,3	75	25
22,9	32,7	5,5	3,4	79	21
24	38,9	6,4	3,9	79	21

Los resultados de HPLC confirman los resultados de RMN de ¹H.

15 Ejemplo 1b (mediante ácido D/L-tartárico):

En un vaso con camisa calentado con vapor de 30 litros se mezclaron 15,41 kg de disolución al 50% en peso de hidróxido de sodio (en agua) (de Sigma) con 1,815 kg de agua desmineralizada y 10,592 kg de ácido D,L-tartárico racémico (de Jinzhan, Ninghai organic chemical factory, China). Se sometió la mezcla a ebullición a reflujo a presión atmosférica y se agitó durante 190 horas en total. Durante este periodo se tomaron muestras de la mezcla de reacción y se determinó la conversión de D,L-tartrato en mesotartrato mediante RMN de ¹H (véase la tabla 3).

20

Tabla 3: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo 1b.

Tiempo [horas]	Meso [% en peso de TA total]	D,L [% en peso de TA total]
0	0	100
2	8	92
4	12	88
24	47	53
29	56	44
46	73	27
70	78	22
94	83	17
190	88	12

Había sólidos presentes durante todo el experimento.

- 5 Mediante HPLC quiral se determinaron las cantidades absolutas de ácido meso-tartárico y ácido D,L-tartárico. (Columna usada: Chirex 3126 (D)-penicilamina (intercambio de ligando)) (véase la tabla 4).

Tabla 4: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo 1b.

Tiempo [horas]	Expresado como forma de sodio				
	Meso [% en peso]	L [% en peso]	D [% en peso]	meso [% en peso de TA total]	D,L [% en peso de TA total]
2	4,1	21,2	21,3	9	91
4	6,1	20,4	20,7	13	87
24	21,5	10,8	11,0	50	50
29	26,0	10,2	9,9	56	44
46	31,5	5,2	5,3	75	25
52	37,2	4,0	4,1	82	18
70	31,2	3,8	3,9	80	20
94	35,5	3,5	3,5	84	16
190	40,7	2,6	2,7	88	12

- 10 Puede observarse que ambos materiales de partida (ejemplos 1a y 1b) conducen al mismo producto final, una mezcla de ácido tartárico que contiene principalmente ácido meso-tartárico y algo de D y L, aproximándose la proporción de D:L a 50:50 a lo largo del tiempo (el equilibrio termodinámico). El ácido L-tartárico como material de partida proporciona una conversión más rápida. Otros parámetros de procedimiento tales como la concentración de NaOH también influyen sobre la tasa conversión.

Se realizó un tratamiento final mediante el mismo método tal como se describió en el ejemplo 1a.

Ejemplo comparativo A: Efecto de un contenido en NaOH superior y un contenido en tartrato de sodio inferior

- 15 Ejemplo A (i): ácido L-tartárico como material de partida

- 20 En un vaso de reactor de 1 litro, se mezclaron 606,04 g de disolución de NaOH (que contenía el 50% en peso de NaOH y el 50% en peso de agua) con 414,40 g de agua y 96,70 g de ácido L-tartárico. Tras mezclarse, se obtuvo una mezcla que comprendía el 11,2% en peso de L-tartrato de disodio, el 22,5% en peso de NaOH, y el 66,3% en peso de agua. Se calentó la mezcla y se mantuvo en condiciones de ebullición atmosférica a reflujo durante 26 horas ($T_{\text{ebullición}} \sim 110^{\circ}\text{C}$), con agitación continua. Se obtuvo una disolución transparente. A intervalos regulares, se tomó una muestra del líquido y se analizó mediante RMN de ^1H para determinar el contenido en ácido meso-tartárico, ácido D,L-tartárico y acetato (no puede realizarse una distinción entre el enantiómero D y L mediante RMN de ^1H).

El análisis de RMN de ^1H mostró que el ácido L-tartárico se convierte en ácido meso-tartárico hasta que se obtiene un nivel de aproximadamente el 40% en peso de meso (basándose en la cantidad total de ácido tartárico) (véase la tabla 5). Después de este punto, la ebullición prolongada no da como resultado un aumento de la conversión en mesotartrato. Sin embargo, la cantidad de subproducto acetato aumentó con el tiempo hasta aproximadamente el 1% en peso.

Tras aproximadamente 6 horas de ebullición apareció una pequeña cantidad de sólidos. Análisis de RMN de ^1H e IR mostraron que este sólido era principalmente oxalato de sodio, un producto de degradación del ácido tartárico.

Tabla 5: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo A(i).

tiempo de ebullición (h)	Meso [% en peso]	D+L [% en peso]
0	0	100
1,8	2	98
3,8	31	69
4,8	37	63
5,5	39	61
20,2	40	60
26,1	40	60

Ejemplo A (ii): una mezcla de mesotartrato y D,L-tartrato como material de partida

Se prepararon 1,470 g de una mezcla que contenía el 11,4% en peso de tartrato de disodio, (de los cuales el 78% en peso era mesotartrato y el 22% en peso era D,L-tartrato), el 21,8% en peso de NaOH y el 66,8% en peso de agua. Por motivos prácticos, esta mezcla se preparó a partir de disolución de NaOH, agua y una mezcla de reacción preparada según el procedimiento en el ejemplo 1a. Esto significa que la mezcla de partida es similar en todos los aspectos a la mezcla de partida del ejemplo A(i), excepto por la proporción de meso:D,L del tartrato de disodio. Se calentó la mezcla y se mantuvo en condiciones de ebullición atmosférica a reflujo durante 26 horas ($T_{\text{ebullición}} \sim 110^\circ\text{C}$), con agitación continua. Se obtuvo una disolución transparente. A intervalos regulares, se tomó una muestra del líquido y se analizó mediante RMN de ^1H para determinar el contenido en ácido meso-tartárico, ácido D,L-tartárico y acetato (no puede realizarse una distinción entre el enantiómero D y L mediante RMN).

El análisis de RMN de ^1H mostró que el ácido meso-tartárico se convierte en ácido D,L-tartárico hasta que se obtiene un nivel de aproximadamente el 40% en peso de ácido meso-tartárico (basándose en la cantidad total de ácidos tartáricos) (véase la tabla 6). Tras aproximadamente 22 horas de ebullición se alcanza un equilibrio. Sin embargo, la cantidad de subproducto acetato aumentó con el tiempo hasta aproximadamente el 1% en peso.

Tras aproximadamente 6 horas de ebullición, apareció una pequeña cantidad de sólidos. Análisis de RMN de ^1H e IR mostraron que este sólido era principalmente oxalato de sodio, un producto de degradación de ácido tartárico.

Tabla 6: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo A(ii).

tiempo de ebullición (h)	Meso [% en peso de TA total]	D+L [% en peso de TA total]
0,0	77	23
3,0	70	30
4,1	52	48
5,1	43	57
6,1	42	58
7,1	42	58
22,0	40	60
26,0	40	60

Para mayor ilustración, se muestra el progreso de ambos experimentos en la figura 1. Los resultados del ejemplo A(i) se indican con líneas continuas (representando $\diamond$ la cantidad de ácido meso-tartárico, y representando $\blacksquare$ las cantidades combinadas de ácido D- y L-tartárico). Los resultados del ejemplo A(ii) se indican con líneas discontinuas (representando $\diamond$ la cantidad de ácido meso-tartárico, y representando $\blacksquare$ las cantidades combinadas de ácido D- y L-tartárico).

Se encontró que se alcanzó un equilibrio tras aproximadamente 6 horas con aproximadamente el 40% en peso de ácido meso-tartárico y el 60% en peso de ácido D- y L-tartárico.

Ejemplo comparativo B: Efecto de un contenido en tartrato de sodio inferior

Ejemplo B(i): ácido L-tartárico como material de partida

- 5 En un experimento similar al ejemplo A(i), se mezclaron 1,616 g de disolución de NaOH (que contenía el 50% en peso de NaOH y el 50% en peso de agua) con 2.964,5 g de agua y 759,5 g de ácido L-tartárico. Tras mezclarse, se neutralizó el ácido, conduciendo a una mezcla que contenía el 18,4% en peso de L-tartrato de disodio, el 7,5% en peso de NaOH, y el 74,1% en peso de agua. Se calentó la mezcla y se mantuvo en condiciones de ebullición atmosférica a reflujo durante 46 horas ($T_{\text{ebullición}} \sim 110^{\circ}\text{C}$), con agitación continua. Se obtuvo una disolución transparente. A intervalos regulares, se tomó una muestra del líquido y se analizó mediante RMN de ^1H para determinar el contenido en ácido meso-tartárico, ácido D,L-tartárico y acetato (no puede realizarse una distinción entre enantiómero D y L mediante RMN).

- 15 El análisis de RMN de ^1H mostró que el ácido L-tartárico se convierte en ácido meso-tartárico hasta que se obtiene un nivel de aproximadamente el 35% en peso meso (basándose en la cantidad total de ácido tartárico) (véase la tabla 7). Tras aproximadamente 25 horas de ebullición, ya no se observa ningún aumento en la conversión hacia ácido meso-tartárico. La cantidad de subproducto acetato aumentó con el tiempo hasta aproximadamente el 0,2% en peso.

Tabla 7: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo B(i).

tiempo de ebullición (h)	Meso [% en peso de TA total]	D+L [% en peso de TA total]
0,0	0	100
1,1	6	94
3,1	13	86
5,1	19	81
6,8	23	77
21,5	33	67
25,5	33	67
30,8	33	67
45,9	35	65

- 20 Ejemplo B(ii): Una mezcla de mesotartrato y D,L-tartrato como material de partida

- Se prepararon 6,30 kg de una mezcla que contenía el 18,6% en peso de tartrato de disodio (de los cuales el 78% era mesotartrato y el 22% era D,L-tartrato), el 7,6% en peso de NaOH y el 73,7% en peso de agua. Por motivos prácticos, esta mezcla se preparó a partir de una disolución de NaOH (el 50% de NaOH en el 50% de agua), agua y una mezcla de reacción preparada según el procedimiento en el ejemplo 1a. La mezcla de partida es similar en todos los aspectos a la mezcla de partida del ejemplo B(i), excepto por la proporción de isómero meso/D,L en el ácido tartárico. Se calentó la mezcla y se mantuvo en condiciones de ebullición atmosférica a reflujo durante 53 horas ($T_{\text{ebullición}} \sim 110^{\circ}\text{C}$), con agitación continua. Se obtuvo una disolución transparente. A intervalos regulares, se tomó una muestra del líquido y se analizó mediante RMN de ^1H para determinar el contenido en ácido meso-tartárico, ácido D,L-tartárico y acetato (no puede realizarse una distinción entre el enantiómero D y L mediante RMN).

El análisis de RMN de ^1H mostró que el ácido meso-tartárico se convierte en ácido D,L-tartárico hasta que se obtiene un nivel de aproximadamente el 34% en peso de ácido meso-tartárico (basándose en la cantidad total de ácido tartárico) (véase la tabla 8). Tras aproximadamente 31 horas, se alcanza un equilibrio. Sin embargo, la cantidad de subproducto acetato aumentó con el tiempo hasta aproximadamente el 0,4% en peso tras 46 h.

Tabla 8: Conversión relativa en el tiempo según el ejemplo B(ii).

tiempo de ebullición (h)	Meso [% en peso de TA total]	D+L [% en peso de TA total]
0,0	78	22
1,5	73	27
3,0	70	30
4,5	65	35
6,8	60	40
22,6	38	62
26,3	36	64
28,3	35	65
31,6	34	66
46,7	32	68
52,5	34	66

Para mayor ilustración, los experimentos de los ejemplos B(i) y B(ii) se muestran en la figura 2. Los resultados del ejemplo B(i) se indican con líneas continuas (representando —◇— la cantidad de ácido meso-tartárico, y representando —■— las cantidades combinadas de ácido D- y L-tartárico). Los resultados del ejemplo B(ii) se indican con líneas discontinuas (representando - - ◇ - - la cantidad de ácido meso-tartárico, y representando - - ■ - - las cantidades combinadas de ácido D-y L-tartárico).

A este contenido en NaOH inferior, el equilibrio se encuentra a aproximadamente el 34% en peso de ácido meso-tartárico y el 66% en peso de ácido D,L-tartárico (de la cantidad total de ácido tartárico); la formación del subproducto acetato es considerablemente inferior que en el ejemplo A. La reacción es más lenta.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición que comprende ácido tartárico en la que entre el 55 y el 90% en peso del ácido tartárico es ácido meso-tartárico, que comprende las etapas de
 - (i) preparar una mezcla acuosa que comprende entre el 35 y el 65% en peso de
 - 5 - una sal de dimetal alcalino de ácido L-tartárico,
 - una sal de dimetal alcalino de ácido D-tartárico,
 - una mezcla de sales de dimetal alcalino de ácido L-tartárico y ácido D-tartárico; o
 - una mezcla de sales de dimetal alcalino de ácido L-tartárico, ácido D-tartárico y ácido meso-tartárico,
 - 10 y entre 2 y 15 % en peso de un metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino, y
 - (ii) agitar y calentar la mezcla acuosa hasta una temperatura de entre 100°C y su punto de ebullición hasta que entre el 55 y el 90% en peso de ácido tartárico se ha convertido en ácido meso-tartárico.
2. Proceso según la reivindicación 1, que comprende una etapa (iii) en la que se enfría la mezcla acuosa.
3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el metal alcalino en la sal de ácido tartárico comprende sodio y en el que el hidróxido de metal alcalino comprende hidróxido de sodio.
- 15 4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) se usa sal de disodio de ácido L-tartárico.
5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica.
- 20 6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla acuosa se agita y se calienta en la etapa (ii) durante entre 3 y 200 horas.
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla acuosa preparada en la etapa (i) comprende entre 40 y el 60% en peso de una sal de dimetal alcalino de ácido L-tartárico, una sal de dimetal alcalino de ácido D-tartárico o una mezcla de sales de dimetal alcalino de ácido L-tartárico y ácido D-tartárico
- 25 8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla acuosa preparada en la etapa (i) comprende entre 4 y el 10% en peso de un metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que entre el 60 y el 80% en peso del ácido tartárico es ácido meso-tartárico.
- 30 10. Proceso según la reivindicación 2, en donde durante o después de la etapa (iii) se añade agua a la mezcla acuosa de forma que se prepara una disolución de tratamiento.
11. Proceso según la reivindicación 10, en donde posteriormente se añade una fuente de hierro di- o trivalente, preferiblemente FeCl₃.
- 35 12. Proceso según la reivindicación 11, en donde la disolución de tratamiento así obtenida se pulveriza sobre una composición de cloruro de sodio.

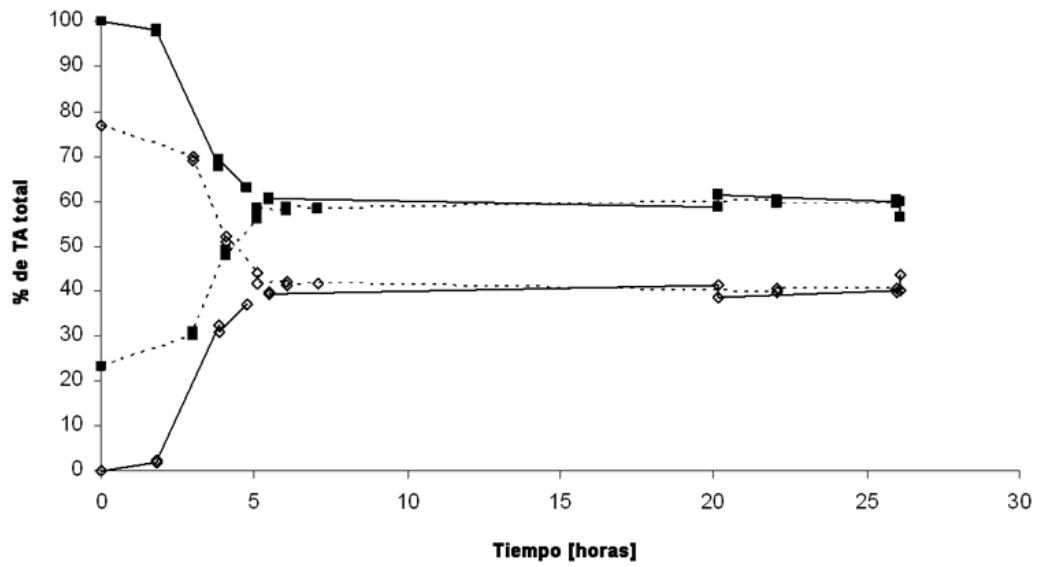


Figura 1: Conversión relativa en el tiempo de los ejemplos comparativos A(i) y A(ii)

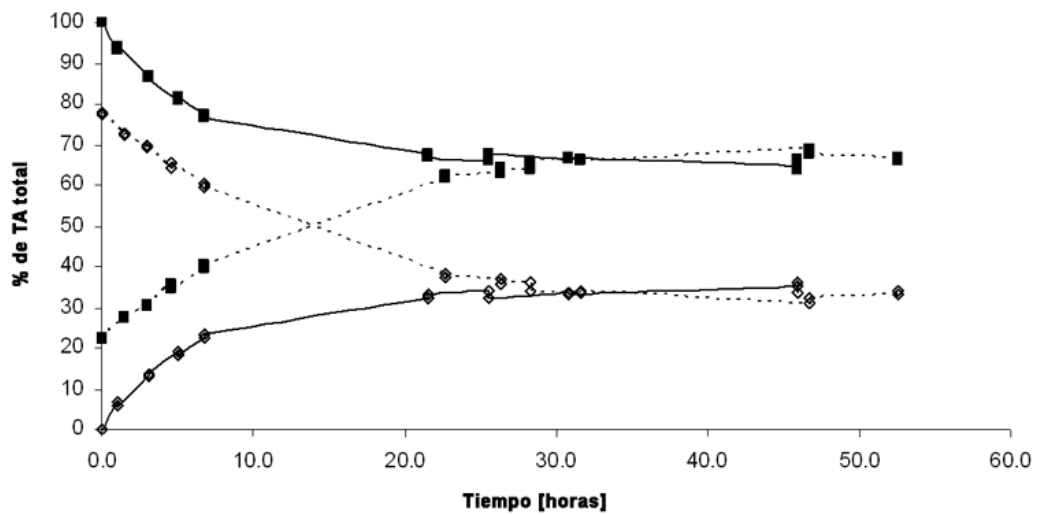


Figura 2: Conversión relativa en el tiempo de los ejemplos comparativos B(i) y B(ii)