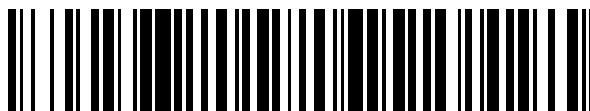


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 180**

51 Int. Cl.:

**C07D 319/12** (2006.01)

**C07B 55/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2009** **E 11004941 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014** **EP 2392570**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una mezcla de derivados de lactidas**

30 Prioridad:

**29.08.2008 DE 102008044947**

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

**21.01.2015**

73 Titular/es:

**UHDE INVENTA-FISCHER GMBH (50.0%)**  
**Holzhauser Strasse 157-159**  
**13509 Berlin, DE y**  
**THYSSENKRUPP UHDE GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HAGEN, RAINER;**  
**VERWEIJ, ADAM BASTIAAN;**  
**MÜHLBAUER, UDO;**  
**SCHULZE, JOACHIM;**  
**TIETZ, WOLFGANG y**  
**GÖHLER, KLAUS-DIETER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 527 180 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 mezcla de derivados de lactidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un racemato de dilactida. En este caso se parte de ácido L-láctico. Tiene lugar una racemización del átomo de carbono quiral del precursor.

- 5 El ácido poliláctico es un biopolímero muy prometedor. Un problema para su irrupción como polímero al por mayor es su escasa estabilidad de forma al calor. Para el caso de que fuese posible alcanzar mejores propiedades térmicas, aumentarían grandemente las posibles aplicaciones.

- 10 Con el fin de poder preparar PLLA con propiedades térmicas óptimas, se requiere L-lactida (L-LA) (ópticamente muy pura. El método más habitualmente utilizado para la preparación de L-lactida comprende una policondensación en dos etapas de ácido láctico para formar un oligómero, a la cual se une una despolimerización. Debido a las elevadas temperaturas reinantes que se requieren para un transcurso rápido de la reacción, así como de impurezas catiónicas del ácido láctico o de los recipientes de reacción (p. ej. debido a la corrosión), existe el problema de la racemización, formándose meso-lactida como producto secundario. Este producto debe ser separado del producto principal, dado que meso-lactida (M-LA) posee una influencia negativa sobre las propiedades del polímero que resulta en la polimerización de L-lactida. En este caso se produce una disminución notoria del punto de fusión, así como de la temperatura de transición vítrea, al tiempo que asimismo se modifican las propiedades mecánicas.

Tabla 1

|                                                                                                                                                                                                                                                             | PLLA    | PRLA  | PMLA (a/s) | sc-PLA  | sbc-PLA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|------------|---------|---------|
| Tg °C                                                                                                                                                                                                                                                       | 55-60   | 50-55 | 40-45/34   | 80-90   | 50-55   |
| Tm °C                                                                                                                                                                                                                                                       | 140-170 | -     | -/153      | 210-230 | 185-195 |
| Tg: temperatura de transición vítrea<br>Tm: punto de fusión<br>PLLA: ácido L-poliláctico<br>PRLA: ácido poliláctico racémico<br>PMLA: ácido meso-poliláctico<br>a: amorfo<br>s: sindiotáctico<br>sc: complejo estéreo<br>sbc: copolímero de bloques estéreo |         |       |            |         |         |

- 20 Meso-lactida es, al igual que L-lactida, un diéster cíclico con dos átomos de carbono ópticamente activos en el anillo. Posee un centro R y un centro S óptico y, por lo tanto, es ópticamente inactiva. La polimerización de meso-lactida conduce a un polímero amorfo; utilizando un catalizador estéreo-selectivo se puede preparar un polímero sindiotáctico (Tina M. Quitt y Geoffrey W. Coates, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4072-4073), cuyas propiedades térmicas son, sin embargo, peores que las de PLLA.
- 25 Estéreo-complejos del ácido poliláctico (PLA) pueden resolver el problema de la escasa estabilidad térmica, pero para la preparación de estéreo-complejos se requiere la parte opuesta óptica de ácido L-poliláctico (PLLA). Ácido D-poliláctico (PDLA) está sólo disponible en pequeñas cantidades y es muy costoso.
- 30 Rac-lactida se obtiene hasta ahora a partir de cantidades iguales de D,D- y L,L-lactida mediante fusión. Dado que D,D-lactida es relativamente costosa en virtud de la elevada complejidad para la preparación del ácido D-láctico, el aprovechamiento como un monómero para la preparación del ácido poliláctico ha sido hasta ahora más de interés teórico. En este caso, las propiedades de polímeros D,D-L,L-estéreo son altamente interesantes, dado que presentan estabilidad térmica claramente mejores y, con ello, podrían eliminar uno de los inconvenientes del ácido poliláctico.
- 35 Dilactidas que están compuestas por los enantiómeros del ácido láctico son ya conocidas. El documento WO 1984/04311 A1 describe un procedimiento para la preparación de un polímero a partir de caprolactama y lactida, el cual se emplea para la producción de artículos de uso en medicina y técnica del cuidado. La dilactida se puede adquirir en el comercio y se compone, en una parte predominante, de los dos enantiómeros del ácido láctico, ácido L- y D-láctico. Esta mezcla está asociada a menudo con dilactida, la cual se compone de los mismos enantiómeros del ácido láctico, a saber de ácido D-láctico o ácido L-láctico. No se hace alusión a la preparación de estas dilactidas compuestas por los mismos enantiómeros.
- 40

La polimerización de una mezcla a base de meso-lactida y L-lactida conduce a un copolímero, cuyas propiedades térmicas son inferiores a las de PLLA. Meso-lactida puede utilizarse también en la preparación de ácido láctico racémico (D/L-LA) mediante hidrólisis con agua. Sin embargo, estas aplicaciones son sólo de un interés secundario desde un punto de vista comercial, de manera que se aspira a un aumento del valor económico.

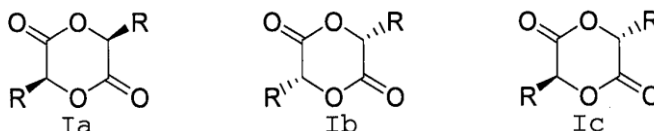
- 5 El documento EP 0 657 447 se refiere a un método para la preparación de D/L-dilactida racémica, en el que ácido láctico racémico se hace reaccionar con SnO como catalizador para formar una mezcla bruta de dilactida a base de D/L-dilactida y meso-dilactida. A continuación, la dilactida bruta se cristaliza primero en agua para la reducción de la meso-dilactida y luego se recrystaliza en acetona.

- 10 K. S. Anderson et al. describen en "Macromolecules, 2004, 37, 18 57-1862 la racemización de ácido L-láctico deuterado en la reacción de 2-etilhexanoato de Sn(II) para formar L,L-dilactida deuterada, mientras que en el caso de la misma reacción de ácido L-láctico no deuterado se obtiene L,L-dilactida pura.

Por consiguiente, partiendo de ello era misión de la presente invención habilitar un procedimiento que posibilitara la preparación de un racemato a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida a partir de ácido L-láctico.

- 15 Este problema se resuelve mediante las características de la reivindicación 1. Formas de realización preferidas se mencionan en las reivindicaciones dependientes. Se presentan tres variantes para la preparación de una mezcla de los compuestos de las fórmulas generales Ia, Ib y Ic representados a continuación.

Conforme a una primera variante, se habilita un procedimiento para la preparación de una mezcla a partir de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic



- 20 en el que un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la fórmula IIa y/o IIb

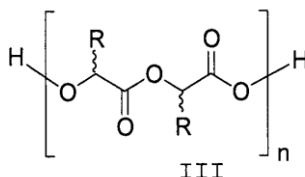


(en donde en cada caso en los compuestos de las fórmulas I y II R representa un radical alquilo con 1 a 6 átomos de C alifático, lineal o ramificado) se hace reaccionar con un catalizador o una mezcla a base de al menos dos catalizadores.

- 25 Conforme a esta primera variante para la preparación de la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, se parte, por consiguiente, de un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de las fórmulas IIa y/o IIb que se hace reaccionar en presencia de varios catalizadores. En este caso, pueden emplearse respectivamente tanto los compuestos IIa y IIb como compuestos esencial o totalmente puros en cuanto a los enantiómeros, pero también se puede partir de una mezcla de los dos compuestos puros en cuanto a los enantiómeros en una relación estequiométrica arbitraria. Por
- 30 "esencialmente puro en cuanto a los enantiómeros" se entiende una mezcla de los compuestos IIa y IIb con un exceso de enantiómeros (ee) mayor que 99% ee.

- Conforme a una segunda variante del procedimiento para la preparación de la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic arriba mencionada se hace reaccionar un compuesto de la fórmula Ia, Ib o Ic esencial o totalmente puro en cuanto a los estereoisómeros, o también mezclas de Ia, Ib y Ic con un catalizador o una mezcla a base de al menos dos
- 35 catalizadores. Por "esencialmente puro en cuanto a los estereoisómeros" se entiende en este caso la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, en la que uno de los compuestos mencionados se presenta en un exceso con relación a la suma de los otros dos compuestos de al menos 99%. En el caso de esta variante se parte, por consiguiente, de un único compuesto de las fórmulas Ia, Ib o Ic, teniendo lugar en el transcurso del procedimiento una transformación de los centros estereo de los diésteres cíclicos empleados. Si se parte de una mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic,
- 40 se obtiene de nuevo una mezcla de estos compuestos, pero con una composición modificada.

Una tercera variante prevé la preparación de la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, en la que un ácido hidroxicarboxílico oligómero o polímero de la fórmula general III



(en donde en la fórmula III n significa 1 a 50), se hace reaccionar con un catalizador o una mezcla a base de al menos dos catalizadores.

Esta tercera variante prevé, por consiguiente, una despolimerización de ácido hidroxicarboxílico oligómero o polímero de la fórmula III. Conforme al procedimiento de la variante III pueden emplearse para el ácido hidroxicarboxílico de la fórmula III todos los posibles estereoisómeros. Esto se indica en la fórmula III por el enlace sinuoso del radical R. en este caso, es irrelevante la configuración absoluta en el centro estereo respectivo (R o S).

Básicamente, para todas las tres variantes arriba mencionadas, los catalizadores pueden elegirse del grupo consistente en

a) compuestos de metales de los grupos 1 a 14 del Sistema Periódico, preferiblemente sales de metales y/o compuestos metalorgánicos, alcóxidos, óxidos, sales de ácidos orgánicos, además preferiblemente sales de metales y/o compuestos metalorgánicos de Na, K, Mg, Ca, Fe, Ti, Zn, Sn, Sb, de manera particularmente preferida sus óxidos, hidróxidos, carbonatos, benzoatos, lactatos, octoatos, en particular MgO, CaO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, lactato de sodio, benzoato de potasio, octoato de estaño SnO<sub>2</sub>, óxido de dibutilestaño Bu<sub>2</sub>SnO, BuSnO<sub>3</sub>, SnO y/o

b) compuestos orgánicos nitrogenados o con contenido en fósforo, preferiblemente aminas primarias, secundarias y/o terciarias y/o compuestos N-heterocíclicos alifáticos, aromáticos, con 5-7 átomos en el anillo o fosfinas, además preferiblemente, aminas primarias, secundarias y/o terciarias con 1 a 20 átomos de C, de manera particularmente preferida trietilamina, etildiisopropilamina, dibutilamina, tributilamina, trioctilamina, dicitlohexilamina, 4-(N,N-dimetil)-aminopiridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y/o tributilfosfina.

Preferiblemente, en el caso de las tres variantes se diferencian tres tipos de catalizadores:

1. catalizadores de polimerización
2. catalizadores de racemización
3. catalizadores estereoselectivos.

1. Como catalizadores de polimerización para PLA se conoce una pluralidad de compuestos. Frecuentemente, son sales de metales o de organo-metales tales como alcóxidos, óxidos, sales de ácidos orgánicos, etc. La mayoría de las veces se emplea octoato de estaño (SnO<sub>2</sub>). Además, también se emplean otros compuestos de estaño tales como, p. ej., BuSnO<sub>3</sub>, Bu<sub>2</sub>SnO, SnO, o también estaño. También es posible el empleo de compuestos del Ti, Fe, Zn, Sb, etc.

2. Catalizadores de racemización que se emplean para la racemización de lactidas, deberían ser compuestos débilmente alcalinos y no determinar polimerización con apertura del anillo (ROP - siglas en alemán) alguna. En este caso, se encontraron tres clases de compuestos:

- a) Grupos 1a y 2a de óxidos de metales, carbonatos, hidróxidos o sales de ácidos orgánicos tales como, p. ej., lactato de sodio, benzoato de potasio, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MgO, CaO, etc.
- b) Aminas, aminas primarias, secundarias o terciarias con un punto de ebullición o de fusión que es lo suficientemente elevado como para que el compuesto permanezca en la reacción. Se prefieren en este caso aminas secundarias o terciarias tales como, p. ej., trietilamina (TEA), tributilamina

(TBA), trioctilamina (TOA), dibutilamina (DBA), di-ciclohexilamina (DCHA), dimetilamino-piridina (DMAP), etc.

c) Fosfinas primarias, secundarias o terciarias.

5 Para todos los catalizadores volátiles aquí mencionados se cumple que el punto de ebullición debe ser lo suficientemente elevado, de modo que el compuesto permanezca en la reacción.

10 En el caso de la elección del catalizador de racemización se ha de tener en cuenta que el catalizador sólo catalice una racemización y no una apertura del anillo de la lactida. Estas dos reacciones de competencia dependen de la estructura química y estérica del catalizador. Una apertura del anillo dificulta la separación de una mezcla de lactidas después de la racemización y reduce el rendimiento. La pureza de la mezcla de lactidas racémica después de la separación es importante para una catálisis estereo-selectiva para la creación de sc-PLA y sbc-PLA.

Debido a un impedimento estérico del centro activo, aminas secundarias y terciarias y fosfinas son catalizadores preferidos. Particularmente preferidos son restos orgánicos voluminosos tales como, p. ej., el grupo ciclohexilo en DCHA.

15 La apertura del anillo es impedida por ellos y su débil actividad alcalina es suficiente para la racemización. A pesar de ello, en todos los catalizadores mencionados se cumple que éstos pierden su selectividad en el caso de temperaturas elevadas o bien de tiempos de reacción prolongados.

20 3. Catalizadores estereo-selectivos (Spassky et al, Macromol. Chem. Phys. (1996), 197, 2672; Ovitt y Coates, J. Am. Chem. Soc., (2002), 124, 1316; Radano y Baker, J. Am. Chem. Soc., (2000), 122, 1552) son catalizadores de polimerización muy específicos que presentan un centro quiral. Catalizan exclusivamente la reacción de polimerización de isómeros específicos. En este caso se distinguen diferentes tipos. Una clase de estos catalizadores sólo puede catalizar la reacción del isómero (L, L/D,D-lactida + ssc  $\rightarrow$  PLLA + D,D-lactida), mientras que, por el contrario, otro tipo con dos centros activos puede polimerizar al mismo tiempo dos isómeros (L,L/D,D-lactida + ssc  $\rightarrow$  PLLA + PDLA = sc-PLA). Se conocen también catalizadores que pueden polimerizar de manera alternante L- o D-lactida (L,L/D,D-lactida + ssc  $\rightarrow$  (PLLA-co-PDLA)<sub>n</sub> = sbc-PLA).

25 Además, en el caso de las variantes arriba mencionadas es en cada caso ventajoso que el catalizador respecto a los precursores respectivos de las diversas variantes, es decir, del ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de las fórmulas IIa y/o IIb, del compuesto de la fórmula Ia, Ib o Ic esencialmente puro en cuanto a los estereoisómeros o puro en cuanto a los estereoisómeros, o una mezcla a base de dos o tres de los compuestos o del ácido hidroxicarboxílico oligómero o polímero de la fórmula general III se emplee en una relación ponderal entre 1:1 y 1:10.000, preferiblemente entre 1:10 y 1:5.000, de manera particularmente preferida entre 1:100 y 1:1.000.

30 Sorprendentemente se ha podido comprobar que preferiblemente la relación molar de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib obtenida en el procedimiento oscila entre 1:2 y 2:1, preferiblemente entre 1:1,2 y 1,2:1, de manera particularmente preferida, esencialmente 1:1.

35 Además, se encontró, sorprendentemente, que preferiblemente la relación molar obtenida en el procedimiento de la suma de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib al compuesto de la fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

oscila entre 10:1 y 1:1, preferiblemente entre 10:1 y 2:1.

En otra forma de realización ventajosa, la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 80 y 300°C, preferiblemente entre 100 y 200°C, de manera particularmente preferida entre 120 y 160°C.

40 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a lo largo de un espacio de tiempo entre 1 min y 48 h, preferiblemente entre 0,5 y 4 h.

45 Se prefiere particularmente que, a continuación de o al mismo tiempo durante la reacción se una o bien se lleve a cabo al menos una etapa de purificación de la mezcla de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic obtenida mediante la reacción, aumentándose la relación de la suma de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib al compuesto de la fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

a al menos 10:1, preferiblemente a al menos 100:1, de manera adicionalmente preferida a al menos 1.000:1, en particular el compuesto de la fórmula Ic se separa esencialmente por completo o completamente. Por "separación esencialmente por completo" se entiende en este caso una reducción del contenido del compuesto Ic a concentraciones en el intervalo %.

- 5 Conforme a esta forma de realización preferida del procedimiento se posibilita, por consiguiente, la preparación de una mezcla que se compone únicamente de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib. De manera particularmente preferida, esta mezcla es un racemato, es decir una mezcla equimolar de los compuestos Ia y Ib que se designa como lactida racémica.

- 10 Además, la etapa de purificación previamente mencionada se elige en este caso del grupo que consiste en filtración, lavado, destilación, cristalización y/o recristalización de la mezcla de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic, así como combinaciones a base de las etapas de purificación mencionadas. Las combinaciones pueden ser en este caso una realización sucesiva o simultánea de los métodos de purificación precedentemente mencionados. Por ejemplo, para ello entra en consideración una filtración o lavado de la mezcla obtenida durante la reacción, seguida de una destilación o de una cristalización; asimismo es posible, sin embargo, por ejemplo, una destilación seguida de una cristalización.

- 15 La cristalización y/o recristalización puede llevarse a cabo a partir de la masa fundida o a partir de disolventes, estando elegido preferiblemente el disolvente del grupo de alcoholes, ésteres, cetonas, hidrocarburos, etc., p. ej. acetona, iso-propanol, acetato de etilo, tolueno y/o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el producto bruto a base de Ia, Ib y Ic obtenido se purifica mediante recristalización en la masa fundida, separándose por cristalización Ia y Ib como producto puro.

**Tabla 2:** Temperaturas de fusión de las lactidas

|       | L,L-lact. | D,D-lact | M-lact. | L,L/D,D-lact. |
|-------|-----------|----------|---------|---------------|
| Tm °C | 97        | 97       | 54      | 129           |

- 25 Después de la separación de la masa fundida que permanece durante la cristalización, que contiene el compuesto Ic eventualmente en mezcla con Ia y/o Ib, puede ser devuelta a la etapa de reacción. De este modo, se puede transformar, p. ej., una transformación completa de Ic en una mezcla equimolar a base de Ia y Ib.

Preferiblemente, conforme a la variante 1) puede emplearse un compuesto de la fórmula IIa o IIb esencialmente puro en cuanto a los enantiómeros o puro en cuanto a los enantiómeros.

El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de una mezcla equimolar a base de los dos enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, D,D-dilactida y L,L-dilactida, en el que

- 30 a) ácido L-láctico se hace reaccionar con trioctilamina para formar lactato de trioctilamonio,
- b) el lactato de trioctilamonio se destila en presencia de un catalizador, obteniéndose una fracción que está compuesta esencialmente por los dos enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, D,D-dilactida y L,L-dilactida y puede contener, además, D,L-lactida,
- 35 c) en donde la fracción antes mencionada se mezcla con acetona y, con ello, se recristaliza, y se obtienen cristales incoloros con un punto de fusión de 112 a 119°C que están compuestos de manera equimolar a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida.

Conforme a la invención se posibilita, por consiguiente, la preparación de un racemato a base de L,L-dilactida y D,D-dilactida. La reacción (reacción con el catalizador) y la primera etapa de purificación (destilación) discurren en este caso de manera simultánea.

- 40 Posibilidades de uso de acuerdo con la invención de la mezcla preparada según el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, la preparación que se une (p. ej. directamente al procedimiento de acuerdo con la invención) de polilactidas amorfas y, en particular, la preparación de ácido poliláctico estéreo-complejo y/o copolímeros de bloques estéreo del ácido láctico con catalizadores estéreo-selectivos.

- 45 La invención se refiere, en particular, a un procedimiento para la preparación de una mezcla equimolar a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida, partiendo para la preparación de estas sustancias de ácido L-láctico que se hace reaccionar con trioctilamina para dar lactato de trioctilamonio, el cual es sometido a una disociación destilativa (en el

sentido de una condensación de dos unidades de ácido láctico bajo racemización), obteniéndose un destilado que se recrystaliza en acetona y, de esta forma, se obtiene la dilactida de acuerdo con la invención.

Se ha encontrado ahora que la mezcla de dilactidas, que se compone en partes iguales de la D,D-dilactida y la L,L-dilactida, se puede preparar de manera sencilla cuando el destilado, que se obtiene a partir de la termólisis del lactato de amonio, se somete a una recrystalización. La mezcla de dilactidas, así obtenida, posee ventajas esenciales en la preparación de polímeros a base del ácido láctico que presentan propiedades físicas mejoradas.

Para la preparación de esta dilactida se parte de ácido L-láctico que se hace reaccionar con trioctilamina para formar lactato de trioctilamonio. Preferiblemente, como trioctilamina se emplea la tri-*n*-octilamina. En este caso, se forma el lactato de trioctilamonio que es sometido a una disociación destilativa (en el sentido de la condensación de dos unidades de ácido láctico bajo racemización). En el caso de la disociación destilativa se obtiene una mezcla que se compone de ácido láctico y trioctilamina. Otra fracción se compone de dilactida que primeramente destila de forma transparente como el agua y luego sobre-destila con un color crecientemente amarillo. La disociación destilativa (en el sentido de una condensación de dos unidades de ácido láctico bajo racemización) tiene lugar en presencia de un catalizador. La fracción procedente de la disociación destilativa, que se compone predominantemente de dilactida, se recrystaliza después del enfriamiento. Como disolvente se emplea preferiblemente acetona. En este caso se obtienen cristales incoloros que presentan un punto de fusión de 112°C a 119°C.

Los cristales obtenidos se sometieron a un análisis mediante cromatografía de gases, empleándose una columna de separación quiral. En el análisis se observaron dos picos de señales de la misma superficie que se pudieron asociar a la D,D-dilactida y la L,L-dilactida. La configuración estereoquímica de las dilactidas pudo confirmarse mediante una hidrólisis enzimática de las dilactidas, en la que se obtuvo una mezcla de igual composición másica de ácido láctico, en cada caso de una configuración estereoquímica. En el destilado no purificado se observa en la hidrólisis, en el caso del análisis por cromatografía de gases, otra señal claramente más débil que se asoció a la meso-lactida (dímero a base ácido D y L-láctico).

Por consiguiente, se reivindica, en particular, un procedimiento para la preparación de una mezcla equimolar a base de los enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, en el que

- primeramente, a partir de ácido L-láctico y trioctilamina se prepara lactato de trioctilamonio, y
- el lactato de trioctilamonio, así obtenido, se somete a una disociación destilativa (sobre-destilando una mezcla a base de trioctilamina y ácido láctico), y
- la disociación destilativa del lactato de trioctilamonio se lleva a cabo en presencia de un catalizador, y
- se obtiene otra fracción que se compone, en una parte predominante, de la dilactida del ácido láctico y que todavía puede contener D,L-dilactida, y
- está fracción se mezcla con acetona y, con ello, se recrystaliza, de modo que se obtienen cristales incoloros con un punto de fusión de 112 a 119°C que están compuestos de manera equimolar a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida.

La formación de las dilactidas de enantiómeros iguales a partir de ácido láctico puro en cuanto a los enantiómeros como material de partida puede explicarse debido a que el contenido en trioctilamina determina, durante la destilación, una racemización del ácido láctico que luego forma un lactato de trioctilamonio racémico que, después de la disociación destilativa, cristaliza preferiblemente para formar dilactida de los mismos enantiómeros. El material de partida poseía una pureza en cuanto a los enantiómeros de aprox. 1 por ciento en masa de ácido D-láctico.

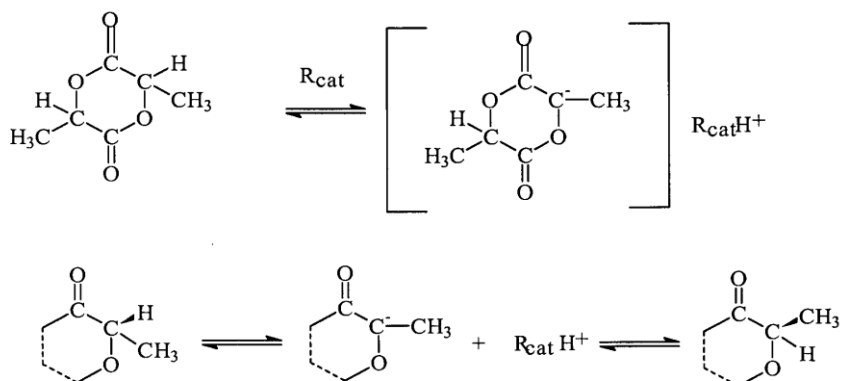
Se reivindica también un procedimiento en el que se forma una mezcla que se compone, en cada caso en partes iguales, de 40 a 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida y que como componente restante contiene, por ejemplo, meso-lactida (D,L-dilactida). En función de la preparación, la porción cuantitativa restante puede consistir también en oligolactidas u otros productos de la disociación destilativa.

Preferiblemente, la disociación destilativa del lactato de trioctilamonio se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Particularmente adecuados para ello son en este caso compuestos de organo-estaño. A modo de ejemplo, como catalizador se emplea óxido de dibutilestaño en una dosificación de 0,1 a 1 por ciento en masa, referido a la mezcla en el fondo de la destilación en la disociación destilativa. Dependiendo de la pureza deseada y del rendimiento de la dilactida, la disociación destilativa se lleva a cabo en presencia de una columna de destilación. En el caso de utilizar una columna de destilación es ventajoso llevar a cabo la destilación en vacío (p. ej. a 20 mbar).

- En el caso de la disociación destilativa se obtiene un precursor que se compone de ácido láctico y trioctilamina de composición desconocida. Este precursor corresponde a una proporción cuantitativa de 30 a 35 por ciento en masa de la cantidad de partida de lactato de trioctilamonio. Esta proporción depende de la temperatura del evaporador. En el destilado se midieron contenidos en amina de 15 por ciento en masa (140°C) hasta 25 por ciento en masa (165°C). Evidentemente, junto al ácido láctico y la amina también están contenidos en el destilado determinadas proporciones cuantitativas de oligolactidas. La proporción cuantitativa restante sobre-destila en forma de dilactida. En el fondo de la destilación permanece aproximadamente 2 a 3 por ciento en masa de un líquido pardo oscuro. Además, se describe también la sustancia que se prepara mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. En este caso, se trata de la dilactida del ácido láctico, la cual se caracteriza por que se trata de una mezcla que se compone, en cada caso en partes iguales, de 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida y que se prepara con el procedimiento de acuerdo con la invención. En función del proceso de preparación, la mezcla puede contener también impurezas. La dilactida del ácido láctico, preparada mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, se distingue porque se trata de una mezcla a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida y de otros componentes.
- La realización del procedimiento de acuerdo con la invención se explica mediante un esquema de preparación general y ejemplos experimentales, representando estos ejemplos sólo formas de realización típicas.

### Esquema de preparación general

- Durante la preparación de lactida tiene lugar una racemización, y adicionalmente a R-LA deseada, se forma la M-LA. La racemización tiene lugar en la molécula de lactida. El protón en el átomo de carbono asimétrico es sensible frente a compuestos débilmente alcalinos y se separa en una reacción en equilibrio. Mediante el reemplazo del protón puede modificarse el centro estereogénico y formarse otra configuración estérica.



- Para una preparación directa de rac-lactida se puede partir de ácido L-, D- o D,L-láctico. Conforme a la invención, se parte de ácido L-láctico. Después de la deshidratación del ácido láctico se añade como catalizador un compuesto de estaño tal como ya se describió, así como un compuesto débilmente alcalino y luego se inicia la destilación. Se encontró tanto una rac-lactida como también otro compuesto que se identificó como meso-lactida.

### **Esquema A: LAC → PLA → LA**

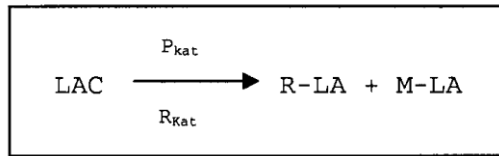
LAC = ácido láctico

PLA = ácido poliláctico

LA = lactida



Esquema A1



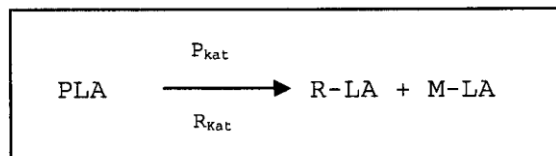
LAC = L-LAC, D-LAC, D,L-LAC, LAC-éster, mezclas

P<sub>kat</sub> = catalizador de polimerización

5 R<sub>kat</sub> = catalizador de racemización

Como etapa siguiente se llevó a cabo una reacción con un PLA de bajo peso molecular y los catalizadores arriba mencionados. También en este caso se obtuvo un producto de reacción idéntico, es decir, una base a base de rac-lactida y meso-lactida.

Esquema A2



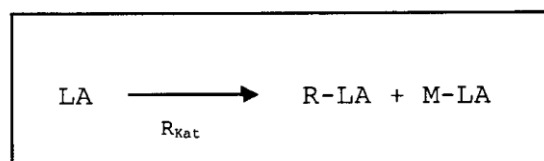
10

PLA = PLLA, PDLA, PRLA, PMLA, mezclas, copolímeros

Además, se llevó a cabo una reacción análogamente con L-, D- y meso-lactida. En cada una de estas reacciones se obtuvo una mezcla de lactidas.

15

Esquema A3



LA = L-LA, D-LA, M-LA, mezclas a base de estas lactidas

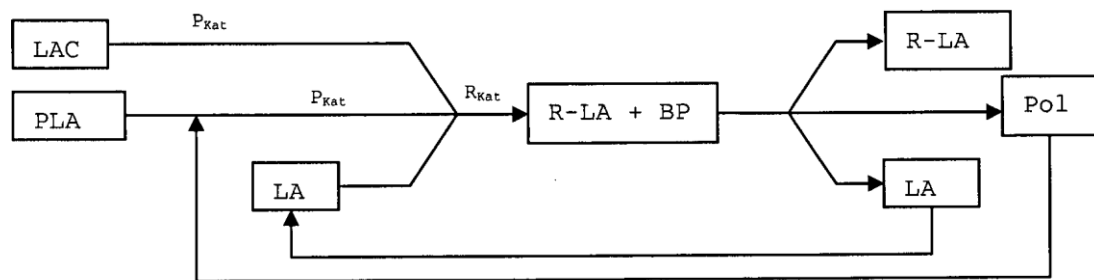
Este método para la preparación de rac-lactida, en el que se emplean todos los tipos posibles de ácido láctico o bien sus derivados, posibilita preparar un monómero para la polimerización de PLA sin pérdida de material, dado que la meso-lactida se puede utilizar de nuevo en la racemización después de la separación de rac-lactida.

20

Esquema B: Procedimiento

5

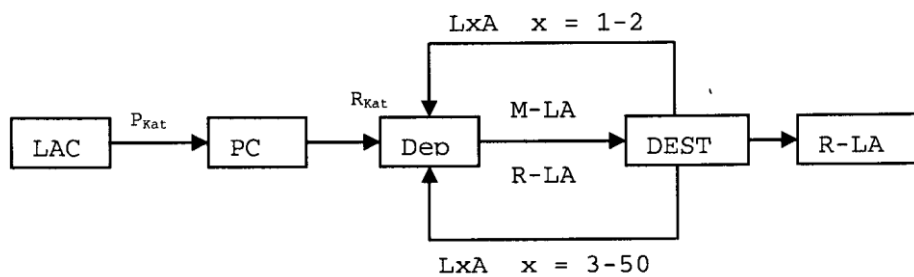
Esquema B1



BP = productos secundarios

Pol = polímero

Esquema B2



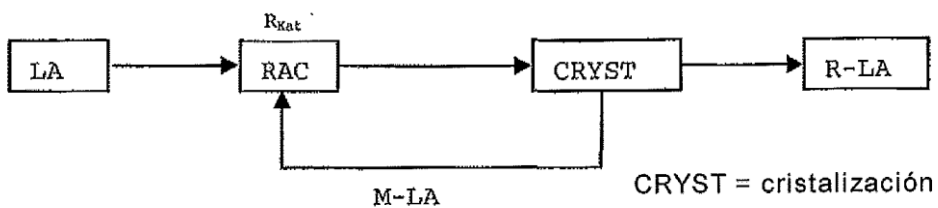
10

PC = PLA con bajo peso molecular

Dep = despolimerización

DEST = destilación

Esquema B3



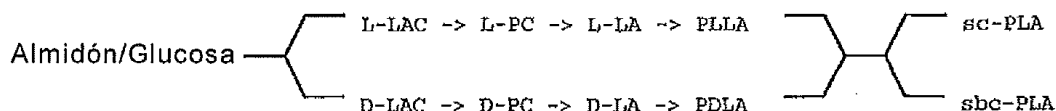
CRYST = cristalización

15

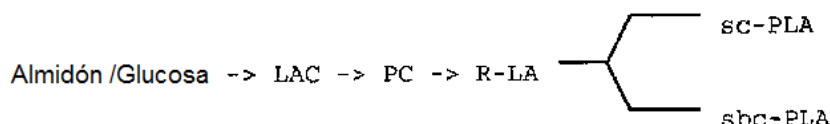
Por consiguiente, es posible preparar mediante la disponibilidad de catalizadores estéreo-selectivos, sc-PLA o sbc-PLA que presenta una estabilidad al calor, sin que se den posibilidades de producción separadas para L-lactida y D-lactida ópticamente puros y sus polímeros PLLA y PDLA que hasta ahora eran necesarios con el fin de preparar complejos estéreo.

## 5 Cadena de producción de polímeros:

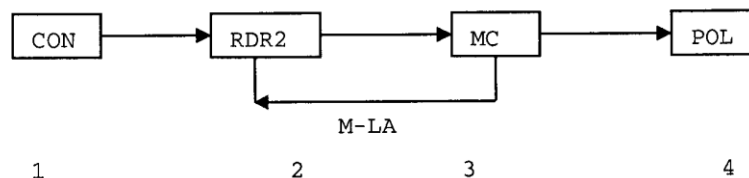
Hasta ahora:



Nuevo:



## 10 Cadena de polímeros PFD



CON concentrador de LAC

RDR2 reactor de destilación y racemización reactivo

MC cristizador de la masa fundida

15 POL unidad de polimerización

### Métodos de análisis:

<sup>1</sup>H-RMN los espectros de RMN se registraron con un espectrómetro Varian-Inova a una frecuencia de 500 MHz a una frecuencia de 499,85 MHz. Las muestras se miden en una disolución de CDCl<sub>3</sub> aprox. al 5% con tetrametilsilano como patrón interno

20 HPLC sistema Knauer con una bomba Smartline 1000 y un detector UV Smartline 2500. Una columna Eurocel 03 5 µm, 250 x 4,6 mm. Disolvente: hexano: etanol = 90:10 (v:v) 1 ml/min. Concentración de la muestra 1-10 mg/ml.

GC Perkin-Elmer Clarus 500 con un FID; una columna FS-CW20M-CB-0,25 (longitud = 25 m, diámetro = 0,25 mm, espesor de la película = 0,22 µm) iny. 200°C temp. prog. 50 – 200°C, vol. iny. = 1,0 µl, gas = nitrógeno.

25

**Ejemplo 1:**

En un recipiente mezclador se hace reaccionar trioctilamina y ácido L-láctico (variante 1) con una pureza óptica de 99% de ácido L-láctico mediante calentamiento para formar lactato de trioctilamonio. Éste se añade a un colector de carga previa de destilación que está equipado con un refrigerador Liebig descendente y una pestaña de Thiele-Anschütz. En el colector de carga previa se añade, además, 1 por ciento en masa (referido al ácido láctico) de óxido de dibutilestaño en calidad de catalizador. Luego se calienta hasta 250°C. Primeramente, se obtienen dos fracciones a una temperatura de destilación de 140°C y 165°C que, conforme a un análisis por cromatografía de gases, se componen de 15 por ciento en masa (140°C) y 25 por ciento en masa (165°C) de amina. Después sobre-destila un líquido transparente como el agua que se tiñe de amarillo en el transcurso de la destilación. El líquido se enfría y se añade a acetona, a partir de lo cual cristalizan cristales incoloros de punto de fusión 112°C a 119°C. Su composición se determina mediante análisis GC y disociación hidrolítica mediante enzimas, en cada caso como 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida del ácido láctico.

**Ejemplo 2 (comparativo):**

Otra variante prevé, en particular, racemizar dilactida o meso-lactida esencialmente pura en cuanto a los enantiómeros, asimismo hace reaccionar mezclas de L-lactida y/o D-lactida y/o meso-lactida mediante racemización (variante 2).

Se encontró que los catalizadores arriba indicados modifican en su composición meso-lactida pura o mezclas a base de meso-lactida y L,L-lactida. Después de la purificación y el análisis se comprobó que se obtenía lactida racémica, por consiguiente el catalizador había transformado meso-lactida en lactida racémica.

La lactida racémica puede prepararse mediante policondensación y subsiguiente despolimerización a partir del ácido láctico racémico. Problemático es en este caso, por una parte, la gran cantidad de meso-lactida que resulta como producto secundario (40-60%) y la disponibilidad así como el precio del racemato de ácido láctico.

La racemización de meso-lactida en lactida racémica ofrece una gran posibilidad de aumentar el valor de la meso-lactida, ya que la preparación de sc-PLA y/o sbc-PLA es posible con catalizadores estéreo-selectivos disponibles. Estos productos son materiales muy interesantes desde un punto de vista económico, dado que presentan buenas propiedades térmicas comparadas con PLLA.

Inspirados por este reconocimiento, los autores de la invención sometieron a ensayo un gran número de compuestos en cuanto a su actividad catalítica en esta reacción y encontraron, sorprendentemente, que mostraban actividad varias clases de compuestos. También para la reacción de L-lactida y D-lactida los compuestos se examinaron en cuanto a su actividad; también en este caso pudo comprobarse una racemización.

**Ejemplo 3:**

En un matraz de fondo redondo con pieza adicional de destilación, refrigerador Liebig y pestaña de Thiele-Anschütz se mezcla ácido láctico al 99% puro y trioctilamina. Después de la adición de óxido de dibutilestaño al 1% en peso (referido al ácido láctico), la mezcla se calienta hasta 250°C y se recogen dos fracciones, una a  $T < 140^\circ\text{C}$  y una a  $T = 140\text{-}165^\circ\text{C}$ . Mediante análisis GC se determina un contenido en amina de 15 y 25% en peso. La tercera fracción es un líquido transparente a partir del cual se pueden obtener cristales incoloros. El punto de fusión de los cristales asciende a 112-119°C y, mediante análisis GC y una hidrólisis con enzimas, se comprueba una mezcla 50:50 de D,D-lactida y L,L-lactida (variante 1).

**Ejemplo 4 (comparativo):**

Una estructura de destilación se carga con 396,8 g de L-LAC y 2,93 g de KOH. Después de separar el agua mediante vacío, se añaden 0,506 g de  $\text{SnO}_2$ ; la temperatura se aumenta desde 150°C a 240°C y la presión se reduce a 10 mbar. Tres fracciones, que se recogen en un intervalo de temperaturas de 100°C a 150°C, contienen los compuestos. El rendimiento total asciende a 46% (L-LA: D-LA: M-LA = 54:18:28) (variante 1).

**Ejemplo 5 (comparativo):**

Una estructura de destilación se carga con 253 g de PLLA ( $M_n = 750$ ), 0,97 g de Acima TW-30 ( $\text{SnO}_2$ ) y 2,53 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La temperatura se eleva hasta 210°C y la presión se reduce hasta 10 mbar. Se recoge una fracción en un intervalo de temperaturas de 140°C a 148°C, proporcionando un análisis una composición de 33% de L-lactida, 30% de D-lactida y 37% de meso-lactida a un rendimiento del 75% (variante 3).

**Ejemplo 6 (comparativo):**

En un vasito de la cámara de cabeza se mezclan la lactida y el catalizador de racemización y se calienta hasta 105°C a 155°C. Después de 1 a 6 horas, la reacción se detiene mediante el enfriamiento del matraz. El producto de reacción se analiza mediante <sup>1</sup>H-RMN.

- 5 Las condiciones de reacción exactas así como los precursores y catalizadores utilizados están indicados en las Tablas 3 a 7.

**Tabla 3**

| Racemización de meso-lactida                                                                                                                             |          |          |                                |               |          |           |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|---------------|----------|-----------|-----------------|
| Exp. N°                                                                                                                                                  | Temp. °C | Tiempo h | Cat.                           | Mol lac./cat. | Monómero | % m-LACT* | % L,L/D,D-LACT* |
| 1                                                                                                                                                        | 140      | 4        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 824           | 82       | 37        | 63              |
| 2                                                                                                                                                        | 140      | 6        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 825           | 77       | 27        | 73              |
| 3                                                                                                                                                        | 140      | 6        | TBA                            | 679           | 94       | 30        | 70              |
| 4                                                                                                                                                        | 140      | 6        | DCHA                           | 693           | 95       | 34        | 66              |
| 5                                                                                                                                                        | 140      | 24       | DCHA                           | 690           | 87       | 24        | 76              |
| 6                                                                                                                                                        | 140      | 6        | DMAP                           | 709           | 84       | 27        | 73              |
| 7                                                                                                                                                        | 140      | 24       | DMAP                           | 708           | 20       | 20        | 80              |
| 8                                                                                                                                                        | 140      | 6        | TBP                            | 718           | 94       | 47        | 53              |
| 9                                                                                                                                                        | 140      | 24       | TBP                            | 690           | 89       | 31        | 69              |
| TBA = tributilamina<br>DCHA = dicitclohexilamina<br>DMAP = dimetilaminopiridina<br>TBP = tributilfosfina<br>* Datos de RMN; meso-lactida: 97% meso, 3% L |          |          |                                |               |          |           |                 |

10

**Tabla 4**

| Racemización de meso-lactida                                                                                                                                                                                                                                                 |          |          |                                |               |          |           |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|---------------|----------|-----------|-----------------|
| Exp. N°                                                                                                                                                                                                                                                                      | Temp. °C | Tiempo h | Cat.                           | Mol lac./cat. | Monómero | % m-LACT* | % L,L/D,D-LACT* |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | DCHA                           | 124           | §        | 22        | 78              |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 2        | DCHA                           | 124           | §        | 19        | 81              |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 3        | DCHA                           | 124           | §        | 18        | 82              |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | TMPIP                          | 98            | §        | 26        | 74              |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | PMPPIP                         | 108           | §        | 37        | 63              |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | EDiPA                          | 90            | §        | 37        | 63              |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | TBA                            | 129           | §        | 42        | 58              |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | TOA                            | 245           | §        | 37        | 63              |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                            | 125      | 1        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 96            | &        | 17        | 83              |
| § = ningún producto secundario<br>& = productos secundarios<br>TMPIP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina<br>PMPPIP = 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina<br>EDiPA = etildiisopropilamina<br>TBA = tributilamina<br>TOA = triocilamina<br>* Datos de RMN; meso-lactida: 90% meso, 10% L |          |          |                                |               |          |           |                 |

Tabla 5

| Racemización de meso-lactida |          |          |       |               |          |           |                 |
|------------------------------|----------|----------|-------|---------------|----------|-----------|-----------------|
| Exp. N°                      | Temp. °C | Tiempo h | Cat.  | Mol lac./cat. | Monómero | % m-LACT* | % L,L/D,D-LACT* |
| 1                            | 155      | 0,5      | DCHA  | 124           | &        | 25        | 75              |
| 2                            | 155      | 1        | DCHA  | 124           | §        | 20        | 80              |
| 3                            | 155      | 1        | TMPIP | 98            | §        | 20        | 80              |
| 4                            | 155      | 1        | PMPiP | 108           | §        | 19        | 81              |
| 5                            | 155      | 1        | EDiPA | 90            | §        | 20        | 80              |
| 6                            | 155      | 1        | TBA   | 129           | §        | 24        | 76              |
| 7                            | 155      | 1        | KBenz | 111           | §        | 16        | 84              |
| 8                            | 155      | 1        | Mgo   | 28            | §        | 43        | 57              |
| 9                            | 155      | 1        | CaO   | 39            | §        | 36        | 64              |

§ = ningún producto secundario  
 & = productos secundarios  
 KBenz = benzoato potásico  
 \* Datos de RMN; meso-lactida: 90% meso, 10% L

Tabla 6

| Racemización de L-lactida |          |          |      |               |          |           |                 |
|---------------------------|----------|----------|------|---------------|----------|-----------|-----------------|
| Exp. N°                   | Temp. °C | Tiempo h | Cat. | Mol lac./cat. | Monómero | % m-LACT* | % L,L/D,D-LACT* |
| 1                         | 100      | 12       | DCHA | 20            | -        | 18        | 82              |
| 2                         | 130      | 20       | TOA  | 245           | -        | 24        | 76              |
| 3                         | 130      | 1        | TOA  | 10            | -        | 18        | 82              |
| 4                         | 130      | 1        | TEA  | 5             | 30       | 0#)       | 100#)           |
| 5                         | 130      | 1        | TOA  | 15            | 89       | 0#)       | 100#)           |

#) después del lavado con H<sub>2</sub>O  
 TEA = trietilamina  
 \* Datos de RMN

Tabla 7

| Racemización de meso-lactida |          |          |      |               |          |            |              |              |
|------------------------------|----------|----------|------|---------------|----------|------------|--------------|--------------|
| Exp. N°                      | Temp. °C | Tiempo h | Cat. | Mol lac./cat. | Monómero | % m-LACT @ | % L,L-LACT @ | % D,D-LACT @ |
| 1                            | 140      | 2        | TBP  | 694           | 98       | 79         | 13           | 8            |
| 2                            | 140      | 6        | TBP  | 718           | 94       | 42         | 30           | 28           |
| 3                            | 140      | 24       | TBP  | 690           | 89       | 31         | 35           | 34           |

TBP = tributilfosfina  
 \* Datos de RMN; a datos de HPLC; meso-lactida: 96% meso, 4% L

## 5 Ejemplo 7 (purificación):

Una purificación de los productos de reacción puede tener lugar mediante destilación fraccionada y/o cristalización. Una cristalización puede llevarse a cabo como cristalización líquida o como cristalización en masa fundida. De este modo, sólo es posible una separación de la meso-lactida, L- y D-lactida (estereoisómeros) no pueden separarse mediante estos métodos físicos. El químico experto empleará acetato de etilo o tolueno para la cristalización de mezclas de lactidas. También sirven para la separación alcoholes, cetonas, etc. o mezclas de los mismos. Un procedimiento preferido para la separación de lactidas es la cristalización en masa fundida.

En un dispositivo de cristalización se enfría lentamente la masa fundida de las lactidas que presenta una temperatura de 135°C, y el material consolidado (temperatura 125°C) se recoge de las paredes, después de haber separado la masa fundida. Este proceso se repite con el material recogido hasta que se haya alcanzado la pureza deseada. La temperatura de fusión de la lactida racémica asciende a 129°C. La masa fundida restante puede utilizarse de nuevo en la reacción de racemización y el proceso de purificación puede repetirse.

# REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una mezcla equimolar a base de los dos enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, D,D-dilactida y L,L-dilactida, en el que

a) ácido L-láctico se hace reaccionar con trioctilamina para formar lactato de trioctilamonio,

5 b) el lactato de trioctilamonio se destila en presencia de un catalizador, obteniéndose una fracción que está compuesta esencialmente por los dos enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, D,D-dilactida y L,L-dilactida y puede contener, además, D,L-lactida (meso-lactida),

10 c) en donde la fracción antes mencionada se mezcla con acetona y, con ello, se recrystaliza, y se obtienen cristales incoloros con un punto de fusión de 112 a 119°C que están compuestos de manera equimolar a base de D,D-dilactida y L,L-dilactida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que como catalizador se utiliza un compuesto de organo-estaño.

15 3. Procedimiento según la reivindicación precedente, caracterizado por que el catalizador es óxido de dibutilestaño, el cual se emplea en una dosificación de 0,1 a 1 por ciento en masa, referido a la mezcla en el fondo de destilación en la disociación destilativa.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el ácido L-láctico se hace reaccionar con tri-n-octilamina para dar lactato de tri-n-octilamonio.

20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la fracción obtenida en la etapa b) se compone en cada caso de 40 a 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida y como componente restante puede contener, eventualmente, meso-lactida y/u oligolactidas.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la destilación se lleva a cabo mediante una columna de destilación.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la destilación se lleva a cabo en vacío.