

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 294**

51 Int. Cl.:

C07D 319/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012** **E 12190199 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 2725019**

54 Título: **Procedimiento para preparar diésteres cíclicos, especialmente dilactida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2015

73 Titular/es:

UHDE INVENTA-FISCHER GMBH (100.0%)
Holzhauser Strasse 157-159
13509 Berlin, DE

72 Inventor/es:

DR. PAETZ, CASPAR;
MÜHLBAUER, UDO y
DR. DRIOUCH, HABIB

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 294 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 preparar diésteres cíclicos, especialmente dilactida

Descripción

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos carboxílicos cíclicos, en particular de lactonas intramoleculares como, por ejemplo, dilactida, en donde la preparación de estos ésteres cíclicos se lleva a cabo a partir de ácidos carboxílicos oligómeros mediante despolimerización con ciclación. En esta reacción se obtiene como subproducto, un producto de condensación de estos ácidos carboxílicos oligómeros, es decir, una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de peso molecular superior, que se hidrolizan en una etapa posterior y, por lo tanto, se recuperan. Este hidrolizado se puede añadir de nuevo en la primera etapa de despolimerización con ciclación realizada.

Todos los procedimientos empleados actualmente para la preparación de PLA a gran escala se basan en la polimerización con apertura de anillo de dilactida. La preparación de dilactida se lleva a cabo por ello mediante la despolimerización con ciclación de un polímero de condensación de ácido láctico. En este caso, un polímero de condensación de ácido láctico con un peso molecular promedio bajo (500... 2000 Da) se calienta añadiendo un catalizador a baja presión, formándose de este manera la dilactida y que se retira en forma de vapor. En este caso permanece por necesidad un residuo que consiste en el catalizador, un polímero de condensación de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio de 3000...5000 Da y diversas impurezas. La cantidad de residuos influye directamente sobre el rendimiento global del procedimiento. Por lo tanto, existe una tendencia de convertir el polímero de condensación de ácido láctico en dilactida en el mayor grado posible, con el fin de aumentar el rendimiento.

Una característica especial de la preparación de PLA se debe al hecho de que el ácido láctico se encuentra en dos formas ópticamente activas, la forma S(+) y la forma R(-), que también se conocen como ácido láctico L y ácido láctico D. En la preparación de dilactida se pueden formar por lo tanto tres formas ópticamente diferentes, la L-lactida (con configuración absoluta S-S de los estereocentros), la meso-lactida (con configuración absoluta R,S de los estereocentros) y la D-lactida (con configuración absoluta R,R de los estereocentros). Se desea principalmente la L-lactida, la cual también se forma de forma predominante, ya que la mayoría de los ácidos lácticos empleados contienen 99% de L-isómeros.

Sin embargo, en principio se puede producir una conversión, de ácido láctico L a ácido láctico D o de L-lactida a meso-lactida y D-lactida (racemización) en todas las etapas del procedimiento. Un inconveniente para el rendimiento global del procedimiento es que con tasas superiores al 95% habitual, el grado de racemización de L-lactida a meso-lactida aumenta mucho. Por lo tanto, el rendimiento adicional se consigue a expensas de un producto de alta calidad, ya que la L-lactida solo se puede polimerizar con una proporción máxima de 10...12% de meso-lactida, en un polímero que tiene un punto de fusión elevado.

En la técnica anterior existen informaciones extensas sobre la hidrólisis de PLA o sobre productos de policondensación de ácido láctico (también: oligómeros de ácido láctico). Estas incluyen, por ejemplo, los documentos WO2011/029648, WO2010/118954, US5229528, EP0628533 o EP0893462. También se han publicado posibilidades para aumentar aún más la conversión, por ejemplo, en los documentos DE19637404 o US7557224. En este caso, se reduce el residuo al mínimo, a temperaturas elevadas con adición de un inhibidor de la racemización, sin aumentar demasiado la racemización. En el estado de la técnica actual, también está disponible una gran cantidad de información con respecto a la purificación de ácido láctico y la recuperación de lactida: documentos DE 19637 404 A1, DE 60317581 T2, DE 69405201 T2 (EP 0657447 B1), DE 69815369 T2, EP 1276890 B1, US 2011/0155557 A1. Se conocen uno o varios catalizadores para la polimerización de ácido láctico, que se suministran al reactor de polimerización. Esto puede incluir metales o compuestos metálicos inorgánicos/orgánicos, tales como compuestos de Sn, Zn o Fe (documentos DE 19637404 A1, DE 60317581 T2, DE 60317581 T2).

Sin embargo, no existe ninguna fuente conocida en la que se describa la reducción de la racemización durante la despolimerización con hidrólisis del residuo y la realimentación posterior en el procedimiento. Además, no se describe ninguna referencia a la eliminación del catalizador o la recuperación.

Documentos WO2011/029648 y WO2010/118954 (Galactic): en ellos se describe el uso de lactato de etilo como medio de hidrólisis para la descomposición de PLA. Una desventaja es la formación de etanol que se tiene que eliminar por destilación después de la hidrólisis.

Documento WO2010/118955 (Galactic): se describe la alcoholólisis con diferentes lactatos como medio de hidrólisis, también aquí se tiene que eliminar después el alcohol respectivo.

Documento US2526554: mención anterior de la alcoholólisis. Pero solo para poliésteres de beta-lactonas.

Documento US5229528: hidrólisis de PHA (que incluye también PLA) con agua a presión y temperatura elevada. Una desventaja es la hidrólisis en un recipiente cerrado, además el procedimiento es discontinuo. También se utilizan tiempos de reacción muy largos, ya que se utiliza agua pura como medio de hidrólisis.

Documento EP0628533 (DuPont): descripción de la hidrólisis mediante agua, alcoholes, aminas, diaminas y mezclas de los mismos. Incluye una separación del hidrolizado en la reivindicación 1.

5 Documento EP0893462 (Cargill): en esta patente (ejemplo 4) la hidrólisis del residuo de la despolimerización se describe con ácido láctico al 88%. Una desventaja es que no se lleva a cabo una eliminación del catalizador y que por lo tanto, por su enriquecimiento, se puede establecer una proporción cada vez mayor de isómeros D.

Faisal 2007 (Asian Journal of Chemistry vol. 19, nº 3, 1714-1722): se describe la hidrólisis de PLA a temperaturas elevadas (>160°C). La desventaja en este caso es precisamente este nivel de temperatura elevada, porque puede aparecer una racemización reforzada.

10 Yagihashi 2010 (Ind. Eng. Chem. Res., 2010, 49 (3), págs. 1247-1251): se utiliza una solución de hidróxido de sodio diluida en un intervalo de temperatura de 70-180°C. Sin racemización durante los 20-60 minutos de tiempo de reacción. Una desventaja es la necesidad de una eliminación posterior del sodio.

Documento US7557224 (Kyushu Institute of Technology): se describe la pirolisis selectiva de un polímero de condensación con adición de hidróxido de aluminio. La desventaja es la altísima temperatura, superior a 300°C.

15 Documento DE 19637404: se describe la recuperación directa de lactida a partir de PLA, pero esto solo es posible con una unidad de catalizador sólido y a temperaturas muy altas.

Fan 2003 (Green Chemistry, 2003, 5, 575-579): pirolisis de los residuos de la despolimerización a 250...300°C con adición de componentes de calcio para evitar una racemización excesiva.

Documento DE 19637404 A1 (Shimadzu Corp.): se describe un procedimiento para la recuperación de lactida a partir de poli(ácido láctico) (PLA), que comprende el tratamiento térmico de un PLA.

20 Documento DE 60317581 T2 (Tate & Lyle p.lc.): la patente se refiere a un procedimiento para la purificación de dilactida a partir de una corriente de producto gaseoso de dilactida cruda que comprende al menos la dilactida, ácido láctico, agua y oligómeros de ácido láctico lineales.

Documento DE 69405201 T2 (EP 0657447 B1) (Musashino Chemical Laboratory Ltd.): se describe un procedimiento para la purificación de dilactida.

25 Documento DE 69815369 T2 (Cargill): la invención se refiere al procesamiento de ácido láctico, en particular, la separación de corrientes de ácido láctico y de corrientes de sales de lactida de mezclas, el aislamiento y el procesamiento del ácido láctico y el aislamiento de sales de lactato en formas preferidas.

30 Documento EP 1276890 B1 (Uhde Inventa-Fischer GmbH): la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de poli(ácido láctico) (PLA), a partir de ácido láctico preparado por fermentación en donde se emplea almidón como materia prima.

Documento US 2011/0155557 A1 (Futerra): la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de lactida a partir de ácido láctico.

En el marco de la presente solicitud, se utilizan las siguientes definiciones:

35 Grupos carboxilo terminales del hidrolizado de PLA, masa molar de los oligómeros de PLA: El oligómero de PLA se disuelve en acetona. Después de añadir metanol, la solución se valora con una solución de KOH en alcohol bencílico 0,1 N. El punto final se determina potenciométricamente. A partir de la concentración del grupo carboxilo terminal ("COOH"), medida en mmol/kg, se puede calcular la masa molar promedio según la ecuación $M_n = 10^6 / \text{COOH}$.

40 Grupos carboxilo en lactida: La muestra de dilactida se disuelve en metanol y, posteriormente, se valora de la misma manera que en la determinación de los grupos carboxilo terminales en el oligómero de PLA.

Isómeros ópticos de la dilactida: La muestra de dilactida se disuelve en una mezcla de 90/10 ml/ml de n-hexano/etanol. Los componentes disueltos se separan mediante HPLC en una columna quiral y se analizan con un detector de UV a 223 nm.

45 Proporción de D en ácido láctico y PLA: Una muestra de PLA o un oligómero de PLA se hidroliza con hidróxido de sodio 1 N a reflujo hirviendo y se neutraliza después del enfriamiento. La muestra neutralizada se mezcla con una solución de sulfato de cobre 3 milimolar en una proporción de 1/9 ml/ml y se separa en los componentes con HPLC sobre una columna estereoespecífica, que a continuación se analiza con un detector de UV a una longitud de onda de 238 nm. Una muestra de ácido láctico se disuelve directamente en la solución de sulfato de cobre 3 mM y se analiza como se ha descrito mediante HPLC.

50 Dilactida: éster cíclico procedente de 2 moléculas de ácido láctico que puede aparecer en forma de L-lactida pura (S,S-lactida), D-lactida (R,R-lactida) o meso-lactida (S,R-lactida): o (en la mayoría de los casos) en forma de una

mezcla de al menos dos de estos componentes. La despolimerización con ciclación produce dilactida cruda, que todavía puede contener oligómeros lineales, oligómeros cíclicos superiores y restos de ácido láctico, además de los isómeros de lactida mencionados anteriormente, por D-lactida se debe entender el éster cíclico procedente de dos unidades de D-ácido láctico, por meso-lactida, el éster cíclico procedente de una unidad de D-ácido láctico y una unidad de L-ácido láctico. La lactida racémica (rac-lactida) es una mezcla 1:1 de L-lactida y D-lactida.

El concepto de racemización en este contexto, se refiere a la conversión de unidades L a unidades D y viceversa. Dado que en este procedimiento se parte de L-ácido láctico, de acuerdo con la invención, una racemización en aumento se refiere siempre a una formación cada vez mayor de unidades D. Debido a la diferente estabilidad de los centros quirales de ácido láctico y dilactida, la racemización tiene lugar con dilactida de forma más sencilla.

Despolimerización con ciclación: Esta reacción es la reacción inversa de la polimerización con apertura de anillo, que se utiliza en casi todos los procesos industriales para la formación de PLA a partir de lactida. No se desea con PLA finalizada, debido a que durante el procesamiento conduce a una reducción de la masa molar y por lo tanto al deterioro de las características del producto. En la preparación de dilactida se utiliza para preparar una dilactida cruda a partir del oligómero obtenido por policondensación de ácido láctico, en donde después de purificar el material de partida, forma la polimerización con apertura de anillo. La dilactida cruda contiene además de 80...90% de dilactida, restos de agua, ácido láctico, oligómeros de cadena corta de ácido láctico y trazas de otras impurezas (por ejemplo, ácidos orgánicos).

El mayor rendimiento posible teórico con este procedimiento es del 80%, es decir, que a partir de 1,25 kg de ácido láctico se forma 1 kg de dilactida. Los rendimientos proporcionados de acuerdo con la invención se refieren a este estado máximo posible. Un rendimiento total del 95% se refiere también a un procedimiento en el cual a partir de 1,25 kg de ácido láctico se han preparado 0,95 kg de dilactida. Dado que el ácido láctico transferido por evaporación en la fracción de dilactida cruda se puede separar y reconducir en una etapa posterior del procedimiento, un rendimiento total del 95% y superior se puede alcanzar de acuerdo con la invención con una dilactida cruda que contiene 80% de dilactida.

Polilactida (PLA): polímero procedente de unidades de ácido láctico, por ejemplo, preparado mediante polimerización con apertura de anillo de L-lactida, D-lactida o meso-lactida, o una mezcla de dos o tres de estas lactidas. También puede ser una mezcla de polímeros procedente de las mencionadas lactidas puras o mixtas. La PLA tiene en general un peso molecular promedio en número >10.000 g/mol. La calidad de la PLA que se prepara a partir de dilactida, depende de su contenido en unidades de D-lactida y meso-lactida. Con un aumento del contenido en unidades de ácido láctico D en una PLA formada predominantemente por unidades de L-lactida, su punto de fusión, resistencia térmica, velocidad de cristalización y grado de cristalización disminuyen. Si este contenido en unidades D,D en la PLA excede el 6% (equivalente a 12% de meso-lactida, ya que ésta solo contiene una unidad D), el polímero es amorfo, el punto de fusión disminuye junto con la temperatura de transición vítrea de, por ejemplo, 55°C. Lo mismo se aplica a la meso-lactida y L-lactida en una PLA formada principalmente a partir de unidades D.

Medio de hidrólisis: de acuerdo con la invención, se entiende agua, ácido láctico o una mezcla de agua y ácido láctico. Un ácido láctico puro con PLA no provoca una hidrólisis, sino una transesterificación. Sin embargo el efecto - de la descomposición a oligómeros de PLA - es el mismo que en la hidrólisis. Por lo tanto, no es necesaria una distinción para los fines de esta invención. Sin embargo, el ácido láctico de calidad industrial disponible contiene siempre agua y promueve la hidrólisis catalítica. La expresión "ácido láctico" utilizada de acuerdo con la invención incluye por lo tanto pequeñas cantidades de agua. También otros ácidos que contienen agua favorecen la hidrólisis, sin embargo, se tienen que eliminar posteriormente del producto ya que interfieren de un modo distinto al del ácido láctico perturbando la despolimerización a lactida o su polimerización a PLA.

Hidrólisis parcial: como todos los poliésteres, PLA también es accesible a la separación hidrolítica de las cadenas poliméricas. Lo que se tiene que evitar en la polimerización y el procesamiento, se utiliza en el procedimiento de acuerdo con la invención para degradar selectivamente el polímero hasta tener una masa molar deseada. Aunque la hidrólisis de PLA ya tiene lugar a temperaturas inferiores al punto de fusión, los tiempos de retención necesarios para ello o la concentración de agua necesaria en el polímero son muy elevados. Un procedimiento técnico es ventajoso cuando se llega al objetivo con tiempos de retención cortos, lo que conduce a aparatos de menor tamaños. El procedimiento de acuerdo con la invención utiliza además la menor cantidad posible de agua para la hidrólisis, con el fin de alcanzar exactamente la masa molar deseada. Con ello se evita un exceso de agua que se tiene que eliminar de nuevo después de la finalización de la reacción de hidrólisis, con gasto de energía e instrumental. Una hidrólisis con una cantidad de agua claramente mayor conduce por tanto a una fuerte racemización parcial (documento JP 2009-249508; M. Faisal et al., Asian Journal of Chemistry vol. 19, nº 3 (2007), pág. 1714).

Precipitación con Sn, filtración/centrifugación y eliminación de H₂S: en una primera etapa del procedimiento de hidrolizado, el catalizador de estaño precipita desde el hidrolizado mediante la adición de un agente de precipitación a temperatura ambiente, con agitación suave. El precipitado se separa por filtración. El material filtrado contiene entonces solo unas pocas ppm de estaño. En el tratamiento del hidrolizado con agente de precipitación se produce sulfuro de hidrógeno (H₂S). Este se puede eliminar incrementando la temperatura a 40°C con agitación. El estaño precipitado se puede utilizar para la síntesis de óxido de Sn y luego volver a ser utilizado como catalizador para la

polimerización de dilactida.

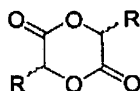
Nanofiltración: Después de la precipitación de Sn y de la eliminación de Sn/H₂S, la solución ahora con poco Sn, se somete a continuación a una nanofiltración (NF). Este es un proceso con membrana impulsado a presión, el cual retiene partículas o iones a nivel nanométrico (aproximadamente 1-10 nm), tales como iones de metales pesados. Además, también se pueden retener colorantes a través de la NF. A la nanofiltración (NF), le sigue el pulido, la purificación final del ácido láctico. Aquí, el objetivo es liberar el ácido láctico de todas las impurezas restantes, incluidos los colorantes. Durante el pulido (primera y segunda etapa del intercambio iónico) el ácido láctico se concentra gradualmente por evaporación. Al final de la etapa de purificación, se debe alcanzar la calidad de polímero LA, de modo que se puede realizar la polimerización.

Intercambio iónico: El uso de intercambiadores iónicos es una parte esencial de la preparación del hidrolizado y se conoce como pulido. Los intercambiadores de iones, tal y como se utilizan hoy en día no son solubles en agua sino las resinas sintéticas absorbentes con grupos de iones activos sustituidos. De este modo presentan electrolitos en forma sólida. Los iones de cierto tipo pueden difundir desde la fase acuosa a la fase de intercambio que contiene agua y en los grupos de intercambio activo se intercambian por iones con la misma carga en una cantidad equivalente.

Basándose en la gran importancia descrita de los monómeros con la mayor pureza óptica posible para la preparación de polilactidas, un objeto de la presente invención es por tanto proporcionar un procedimiento para la preparación de ésteres cíclicos, en particular dilactida, con el que se puede obtener la dilactida con el mayor rendimiento posible y la mayor pureza óptica posible.

Este objeto se consigue con las características de la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes representan por lo tanto desarrollos ventajosos.

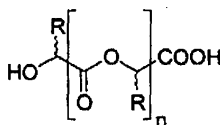
De acuerdo con la presente invención se proporciona por tanto un procedimiento para la preparación de ésteres cíclicos de fórmula general I,



Fórmula I

en la que

a) en una primera etapa una parte de una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II

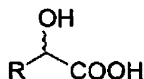


Fórmula II

en donde en las fórmulas I y II, cada R se selecciona a partir de restos alifáticos lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, y en la fórmula II el valor promedio de n se encuentra entre 2 y 40,

se convierte mediante despolimerización con ciclación en el diéster cíclico de fórmula general I y el diéster cíclico resultante de este modo de fórmula general I se separa, en donde la parte del ácido carboxílico oligómero de fórmula II que no se convierte en el diéster cíclico de fórmula general I, reacciona durante la despolimerización con ciclación completamente para formar un residuo, que contiene una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II con un valor promedio de n más elevado que en la mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II empleados en la primera etapa,

b) en una segunda etapa, el residuo obtenido en la primera etapa se hidroliza en una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II, en donde el valor promedio de n se encuentra entre 1 a 20, en un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III



Fórmula III

o una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II con un valor promedio de n comprendido entre 1

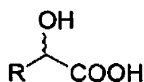
a 20 y un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III, y

el hidrolizado obtenido en la segunda etapa se emplea al menos parcial o completamente en la primera etapa.

De acuerdo con la invención, ahora se pretende limitar la conversión por despolimerización en la primera etapa, es decir, la despolimerización con ciclación de la primera etapa solo se lleva a cabo hasta que como máximo el 98% en peso de la mezcla utilizada de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II se convierte mediante despolimerización con ciclación en el diéster cíclico de fórmula general I.

Sorprendentemente, se pudo comprobar que con un procedimiento de este tipo, el rendimiento de un procedimiento para la preparación de diésteres cíclicos se puede aumentar significativamente, sin aumentar la tasa de racemización y, por lo tanto, sin reducir la calidad alcanzable del producto. Con el procedimiento de la invención son posibles rendimientos globales de hasta >99% con una racemización simultánea aceptable. La idea esencial es que se combina un nuevo procedimiento para la etapa de despolimerización con un proceso de tratamiento para el residuo y la conversión se limita en la primera etapa. Mediante el nuevo modo operativo de la despolimerización, la racemización se reduce, pero al mismo tiempo aumenta la cantidad de residuo. Con la realimentación del residuo en una etapa del procedimiento anterior, después del tratamiento por hidrólisis y eventualmente las etapas de purificación necesarias (filtración, precipitación, intercambio iónico), el rendimiento global del procedimiento se incrementa significativamente, en donde, a su vez, el grado de racemización alcanzado de este modo es a lo sumo tan elevado como sin esta etapa del procedimiento, tendiendo a ser aún más bajo.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II en la primera etapa se obtiene mediante una policondensación aguas arriba de un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III



Fórmula III

en donde R es como se ha definido anteriormente. Según esta variante ventajosa, la mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II empleada en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención para la obtención de ésteres cíclicos, se genera directamente por policondensación del correspondiente ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III. Esta policondensación de los ácidos alfa-hidroxicarboxílicos de fórmula III se puede generar directamente, por ejemplo, *in situ* en un reactor aguas arriba, la mezcla resultante de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II se puede utilizar directamente para la despolimerización con ciclación posterior. Por lo tanto, no es necesaria una separación ni una transformación de los ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II resultantes en esta variante del procedimiento.

Además, se prefiere que alternativamente o además de la tarea del hidrolizado en la primera etapa, el hidrolizado se proporcione parcial o completamente en la policondensación aguas arriba del ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III. De acuerdo con esta variante del procedimiento, el hidrolizado precipitado en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se puede proporcionar directamente en la etapa de policondensación aguas arriba del ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III. En el caso en el que el hidrolizado contenga un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III, éste se puede condensar de nuevo en ácidos carboxílicos oligómeros, opcionalmente, por ejemplo, ácidos carboxílicos oligómeros obtenidos de bajo peso molecular de fórmula II, se pueden condensar adicionalmente. En cualquier caso, una variante del procedimiento de este tipo destaca por un alto nivel de ahorro en los eductos utilizados, ya que los componentes de la reacción que no se han convertido en los ésteres cíclicos de fórmula I se pueden reutilizar en un circuito al ser proporcionados de nuevo en las etapas de reacción correspondientes.

En particular, es ventajoso cuando la despolimerización con ciclación de la primera etapa continúa hasta que como máximo el 95% en peso, preferiblemente del 50 al 95% en peso, más preferiblemente del 60 al 85% en peso de la mezcla utilizada de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II son convertidos por la despolimerización con ciclación en el diéster cíclico de fórmula general I. Mediante un control de este tipo del procedimiento se puede evitar en gran medida una racemización durante la despolimerización con ciclación, es decir, tiene lugar un cambio en la estereoconfiguración absoluta de los respectivos estereocentros en los ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II. A través de la hidrólisis y la realimentación del residuo sin reaccionar tampoco no se ve afectado negativamente el rendimiento total de este procedimiento, de modo que se obtiene como resultado un procedimiento económico extremadamente ventajoso.

Una realización ventajosa adicional del procedimiento de acuerdo con la invención proporciona que la hidrólisis parcial del residuo llevada a cabo en la segunda etapa del residuo, se realiza mediante la reacción del residuo con un medio hidrolizante, seleccionado a partir del grupo que consiste en agua, un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III o mezclas de agua y un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III con un contenido en agua preferido de 1 a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 80%, especialmente preferido de 20 a 60%.

Otra variante preferida proporciona que la hidrólisis parcial realizada en la segunda etapa, se realiza a presiones entre 500 mbar y 2 bar, preferiblemente de 900 mbar a 1100 mbar y/o a temperaturas entre 50 y 300°C, preferentemente entre 80 y 120°C.

- 5 Además, es preferible llevar a cabo una purificación del hidrolizado antes de la realimentación en la primera etapa y/o la policondensación aguas arriba de la primera etapa. En particular, tal purificación se lleva a cabo por filtración, nanofiltración, centrifugación, destilación, precipitación y/o separación, si es necesaria, de un catalizador presente, procedimiento de intercambio iónico o varios de los procedimientos de purificación mencionados anteriormente.

La despolimerización con ciclación en la primera etapa se puede acelerar, empleando en la primera etapa un catalizador, preferiblemente un catalizador que contiene estaño, en particular, octoato de estaño (IV).

- 10 Las temperaturas preferidas en la despolimerización con ciclación realizada en la primera etapa, se encuentran entre 100 y 300°C, preferentemente entre 150 y 250°C.

Además, es ventajoso realizar la despolimerización con ciclación y/o la separación del diéster cíclico de fórmula general I obtenido en la primera etapa, en contraposición con condiciones normales, a presiones reducidas, preferiblemente a presiones entre 0,1 y 500 mbar, más preferiblemente entre 10 y 100 mbar.

- 15 En particular, el presente procedimiento es adecuado para la preparación de ésteres cíclicos ópticamente activos de fórmula general I, es decir, ésteres cíclicos de fórmula I en la que R representa restos alifáticos lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono. Particularmente preferido es cuando R = metilo, es decir, el diéster cíclico según la fórmula I es dilactida.

- 20 En este sentido, se prefiere particularmente cuando el diéster correspondiente presenta una pureza estereoisómera de al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, especialmente al menos 99%, es decir, los estereocentros en la Fórmula II poseen al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, más preferiblemente al menos 99% de configuración S o de configuración R.

- 25 En el caso en el que los estereocentros en la fórmula II posean al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, particularmente preferido al menos 99% de configuración S, es preferible que la despolimerización con ciclación de la primera etapa continúe hasta que como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 5%, más preferiblemente como máximo el 3% del diéster cíclico separado de fórmula general I, presente la configuración R,S y/o la configuración R,R.

- 30 Alternativamente, se prefiere que cuando los estereocentros en la fórmula II poseen al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, particularmente preferido al menos 99% de configuración R, la despolimerización con ciclación de la primera etapa continúe hasta que como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 5%, particularmente preferido como máximo el 3% del diéster cíclico separado de fórmula general I, presente la configuración R,S y/o la configuración S,S.

- 35 De acuerdo con las anteriores realizaciones preferidas es ventajoso, por lo tanto, llevar a cabo la despolimerización con ciclación de la primera etapa de manera que se produzca la menor racemización posible. La pureza estereoisómera del diéster cíclico obtenido y separado se puede determinar, por ejemplo, a través de cromatografía HPLC quiral que de por sí se conoce a partir del estado de la técnica.

- 40 Como alternativa a las realizaciones mencionadas anteriormente, es ventajoso que en la hidrólisis de los ésteres cíclicos ópticamente activos de fórmula I, realizada en la segunda etapa, ésta se lleve a cabo durante el tiempo suficiente para que tenga lugar una racemización máxima del 10%, preferiblemente como máximo del 5%, particularmente preferida como máximo del 3%, en relación con los estereocentros del residuo.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y realizaciones, sin limitar la invención a los parámetros ilustrados específicamente. Las realizaciones ejemplares se refieren en particular a la preparación de dilactida, pero se pueden aplicar igualmente a otros diésteres cíclicos de fórmula general I.

- 45 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para aumentar el rendimiento en la preparación de dilactida, en donde en una primera etapa, la despolimerización de un polímero de condensación de ácido láctico se detiene con una conversión que es tan baja que aparece un grado de racemización bajo, de un solo dígito (indicado en % de isómeros D en relación con la cantidad total de ácido láctico). El residuo precipitado obtenido se hidroliza por medio de ácido láctico acuoso a temperatura elevada (aproximadamente 95°C) y presión ligeramente reducida (900...950 mbar, para eliminar elementos volátiles). La composición del medio hidrolizante se elige de modo que el
- 50 hidrolizado resultante tenga exactamente el peso molecular deseado, para reconducirlo en una etapa adecuada del proceso. Al medio hidrolizante se añade eventualmente aditivos para ligar los contaminantes. Opcionalmente se reduce a continuación la cantidad de impurezas mediante filtración, una precipitación adicional o intercambio de iones, para evitar una acumulación excesiva en el procedimiento. Para ello, paralelamente se descarga una pequeña cantidad del hidrolizado como corriente de purificación (purga). La pérdida resultante en este caso de ácido láctico
- 55 en relación con el ácido láctico total utilizado, es preferiblemente menor del 0,5%. El polímero de condensación obtenido de este modo se puede volver a conducir directamente a la despolimerización o a una etapa de

policondensación anterior, en donde se mezcla con polímero de condensación recién suministrado. De este modo, se ahorra adicionalmente la energía necesaria para la evaporación del exceso de agua, lo que hace que el procedimiento sea más económico.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Se calientan a 200°C 100 g de un polímero de condensación de ácido láctico que tiene un peso molecular medio de 1000 g/mol en un baño de aceite, después de la adición de 30 mg de octoato de Sn (II) a 20 mbar (a). La fase de vapor resultante se extrae por condensación y contiene más de 90% de dilactida. Después de 3,5 horas, 95% del polímero de condensación se convierte en dilactida. El residuo resultante tiene un peso molecular medio de 3000 g/mol y a 120°C y pasa a estado sólido.

Durante el experimento se toman varias muestras de la fase de dilactida resultante. La determinación del grado de racemización X_R en la dilactida proporciona los resultados que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Grado de racemización X_R en el residuo de la despolimerización con ciclación.

Tiempo [h]	0	1	1,5	2	2,5	3	3,5
X_R [% D]	0,2	2,0	2,2	2,3	2,5	4,0	8,1

Ejemplo 2

Se calientan a 200°C 100 g de un polímero de condensación de ácido láctico que tiene un peso molecular medio de 1000 g/mol en un baño de aceite, después de la adición de 30 mg de octoato de Sn (II) a 20 mbar (a). La fase de vapor resultante se extrae por condensación y contiene más de 90% de dilactida. La reacción se detiene después de aproximadamente 2,5 horas con una conversión del 80%, rompiendo el vacío y enfriando a temperatura ambiente. El residuo resultante tiene un peso molecular medio de 2000 g/mol y a 115°C pasa a estado sólido. El grado de racemización en el residuo es del 2,5% de unidades D.

Ejemplo 3

Se funden 100 g de residuos tanto del Ejemplo 1 como del Ejemplo 2 y en 100 g de medio hidrolizante, una solución acuosa de ácido láctico con una proporción de ácido láctico de 50% en peso, se calienta a 100°C y a presión atmosférica durante 4 horas a reflujo. La solución resultante se filtra para eliminar las partículas sólidas. La solución homogénea así obtenida tiene un contenido en ácido láctico del 88% en peso (residuo 1) o bien del 87% en peso (residuo 2). El grado de racemización es del 8% (residuo 1) o del 3% (residuo 2).

Ejemplo 4

Se funden 100 g del residuo del Ejemplo 2 y con 50 g de medio hidrolizante, una solución acuosa de ácido láctico con una proporción de ácido láctico del 60% en peso, se calienta a 100°C y presión atmosférica durante 4 horas a reflujo. La solución resultante se filtra para eliminar las partículas sólidas. La solución homogénea así obtenida tiene un contenido en ácido láctico del 92% en peso (determinado por valoración).

Ejemplo 5

Se funden 100 g del residuo del Ejemplo 2 y con 50 g de medio hidrolizante, se calienta una solución acuosa de ácido láctico con una proporción de ácido láctico del 95% en peso, a 100°C y presión atmosférica durante 4 horas a reflujo. La solución resultante se filtra para eliminar las partículas sólidas. La solución homogénea así obtenida tiene un contenido en ácido láctico superior al 99% en peso. El peso molecular medio de la solución es de 300 g/mol.

Ejemplo 6

Se agitan 30 L de un hidrolizado (100 g/L de ácido láctico) con adición de 1,5 g/L de sulfuro de sodio (Na_2S) a 25°C y 50 rpm, durante 30 min. El precipitado se separa por filtración (Tabla 2). El filtrado se utiliza para un procesamiento posterior.

Tabla 2: Estaño en el filtrado del hidrolizado antes y después de la filtración.

	Estaño (mg/L)	Ácido láctico (g/L)
Antes de la adición de Na_2S	420	99,7
Después de la adición de Na_2S	<2	99,4

Ejemplo 7

Se agitan 30 L de un hidrolizado (10% de ácido láctico) con adición de 1 g/L de tioacetamida (C_2H_5NS) a 60°C y 50 rpm durante 30 minutos. El precipitado se separa por centrifugación (Tabla 3). El filtrado se utiliza para un procesamiento posterior.

Tabla 3: Estaño en el filtrado del hidrolizado antes y después de la centrifugación.

	Estaño (mg/L)	Ácido láctico (g/L)
Antes de la adición de C_2H_5NS	420	99,7
Después de la adición de C_2H_5NS	<2	99,6

5

Ejemplo 8

El hidrolizado del Ejemplo 5 se convierte en dilactida de acuerdo con el Ejemplo 2. En este caso, con las mismas condiciones experimentales (temperatura, presión, cantidad de catalizador) después de un tiempo de reacción de 4 h, se obtiene una conversión (dilactida basada en la cantidad de polímero de condensación utilizado) de al menos el 90%.

10

Ejemplo 9

El hidrolizado del Ejemplo 6 o 7 se mezcla con un polímero de condensación de ácido láctico que tiene un peso molecular medio de 1000 g/mol, que se corresponde al polímero de condensación de ácido láctico empleado en el Ejemplo 1, de modo que la mezcla resultante produce un polímero de condensación de ácido láctico con un peso molecular medio de 500 g/mol. La mezcla resultante se convierte a dilactida de acuerdo con el Ejemplo 1. Esto da como resultado, después de 4 h, una conversión a dilactida de al menos el 90%.

15

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento de acuerdo con la invención, que se ejemplifica con ayuda del ejemplo de preparación de dilactida. El mismo procedimiento se puede realizar también, pero con otros diésteres cíclicos tales como glicolida, etc. El ácido láctico se añade desde un depósito O a través de una puerta, una pieza en T o una bomba a, a un reactor de policondensación I. Ahí tiene lugar una policondensación de ese ácido láctico en ácidos láctico oligómeros. Además, en la mezcla de reacción pueden estar presentes opcionalmente ácidos lácticos oligómeros. Durante la policondensación el agua se disocia VII, la cual se puede eliminar, por ejemplo, en forma de vapor y/o a presión reducida. El polímero de condensación obtenido en la etapa I que consiste esencialmente en ácidos lácticos oligómeros se introduce en un reactor de despolimerización II a través de una puerta, una pieza en T o una bomba b. En el reactor de polimerización se realiza una despolimerización con ciclación en la que se forma dilactida cruda III, que se separa del reactor de despolimerización II. El residuo que permanece en el reactor de despolimerización después de la despolimerización con ciclación, se corresponde esencialmente a ácidos dicarboxílicos oligómeros que presentan, sin embargo, un mayor grado de policondensación, como los ácidos dicarboxílicos oligómeros que se han obtenido a partir de la etapa I. Los ácidos dicarboxílicos oligómeros que permanecen en la despolimerización se transforman en una etapa IV de hidrólisis, como medio hidrolizante se puede utilizar, por ejemplo, agua o una mezcla de agua y ácido láctico. Si es necesario, se puede realizar a continuación un procesamiento V del hidrolizado, en donde, por ejemplo, sólidos, especialmente también catalizadores contenidos se pueden separar en su caso mediante un precipitación. El residuo separado durante el procesamiento se puede eliminar, por ejemplo, a través de un orificio de descarga (purga) VI. El hidrolizado tratado de este modo se puede añadir de manera que es posible una circulación eficaz de los componentes, por ejemplo, a través de las puertas, las piezas en T o las bombas a y/o b, a cada flujo de los compuesto individuales. En concreto, en este sistema de bucle cerrado es ventajoso que solo se añade ácido láctico y se obtiene dilactida cruda con un rendimiento elevado y pureza óptica elevada.

20

25

30

35

Ejemplo general

Se calienta a 200°C 100 g de un polímero de condensación de ácido láctico que tiene un peso molecular medio de 1000 g/mol en un matraz de laboratorio equipado con una unidad de agitación en un baño de aceite, después de la adición de 30 mg de octoato de Sn (IV) a 20 mbar (a). La fase de vapor resultante se extrae por condensación y contiene más de 90% de dilactida. Después de 2,5 horas, 80% del policondensado se convierte en dilactida. El residuo resultante tiene un peso molecular medio de 2500 g/mol y a 120°C pasa a estado sólido, el grado de racemización en la fase de dilactida es del 2,5%.

40

45

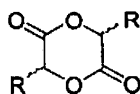
Se calienta a 100°C 100 g del residuo obtenido de esta manera con 50 g de medio hidrolizante (ácido láctico al 90% en solución acuosa) y presión atmosférica durante 4 horas a reflujo y con mezcla continua. La solución resultante se trata con sulfuro de sodio, y después de 30 min de mezclado se filtra para eliminar las partículas sólidas. La solución homogénea así obtenida tiene un contenido en ácido láctico superior al 99% en peso, y un grado de racemización del 2,5% y se puede mezclar con el polímero de condensación para suministrarla directamente a la unidad de despolimerización. El grado de racemización de la dilactida obtenida después de varios ciclos, no sobrepasa nunca el valor máximo a pesar de la realimentación, que con la despolimerización directa alcanza hasta una conversión del 95% (véase el Ejemplo 1). El rendimiento total se determina por la cantidad que se elimina durante la hidrólisis

50

mediante eliminación por separación de los contaminantes y es preferentemente superior al 99%, pero en cualquier caso más del 95%.

REIVINDICACIONES

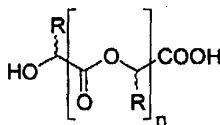
1. Procedimiento para la preparación de ésteres cíclicos de fórmula general I



Fórmula I

5 en la que

- a) en una primera etapa una parte de una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II

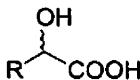


Fórmula II

10 en donde en las fórmulas I y II, cada R se selecciona a partir de restos alifáticos lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y en la fórmula II el valor promedio para n se encuentra entre 2 y 40,

se convierte mediante despolimerización con ciclación en el diéster cíclico de fórmula general I y el diéster cíclico resultante de este modo de fórmula general I se separa, en donde la parte del ácido carboxílico oligómero de fórmula II que no se convierte en el diéster cíclico de fórmula general I, reacciona durante la despolimerización con ciclación completamente para formar un residuo, que contiene una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II con un valor promedio para n más elevado que en la mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II empleados en la primera etapa,

- b) en una segunda etapa, el residuo obtenido en la primera etapa se hidroliza en una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II, en donde el valor promedio para n se encuentra entre 1 a 20, en un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III



Fórmula III

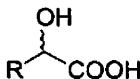
o una mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II con un valor promedio para n comprendido entre 1 a 20 y un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III, y

- c) el hidrolizado obtenido en la segunda etapa se emplea al menos parcial o completamente en la primera etapa,

25 caracterizado por que

la despolimerización con ciclación de la primera etapa se realiza hasta que un máximo de 98% en peso de la mezcla empleada de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II se convierte en el diéster cíclico de formula general I a través de la despolimerización con ciclación.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la mezcla de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II que se emplea en la primera etapa se obtiene mediante una policondensación aguas arriba de un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III



Fórmula III

en la que R tiene el significado especificado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación precedente, caracterizado por que, alternativa o adicionalmente al uso del hidrolizado en la primera etapa, el hidrolizado se emplea parcial o completamente en la policondensación aguas arriba del ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la despolimerización con ciclación de la primera etapa se lleva a cabo hasta que como máximo el 95% en peso, más preferiblemente de 50 a 95% en peso, en particular preferiblemente de 60 a 85% en peso de la mezcla utilizada de ácidos carboxílicos oligómeros de fórmula II se convierte en el diéster cíclico de fórmula general I mediante la despolimerización con ciclación.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la hidrólisis parcial del residuo realizada en la segunda etapa se realiza mediante conversión del residuo con un medio hidrolizante, seleccionado entre el grupo que consiste en agua, un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III o mezclas de agua y un ácido alfa-hidroxicarboxílico de fórmula III con un contenido en agua preferido de 1 a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 80%, particularmente preferido de 20 a 60%.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la hidrólisis parcial llevada a cabo en la segunda etapa se realiza a presiones entre 500 mbar y 2 bar, preferentemente de 900 mbar a 1100 mbar y/o a temperaturas entre 50 y 300°C, preferiblemente entre 80 y 120°C.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el hidrolizado se purifica antes de la realimentación, en particular mediante filtración, nanofiltración, centrifugación, destilación, precipitación y/o separación de un catalizador eventualmente presente, método de intercambio iónico o algunos de los métodos de purificación mencionados anteriormente.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la primera etapa se utiliza un catalizador, preferiblemente un catalizador que contiene estaño, en particular octoato de estaño (IV).
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la despolimerización con ciclación realizada en la primera etapa se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 300°C, preferiblemente entre 150 y 250°C.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la despolimerización con ciclación y/o la separación del diéster cíclico de fórmula general I que se forma en la primera etapa se realiza a presiones reducidas en comparación con condiciones normales, preferiblemente a presiones entre 0,1 y 500 mbar, más preferiblemente entre 10 y 100 mbar.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que los estereocentros en la fórmula II presentan al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, particularmente preferido al menos 99% la configuración *S* o la configuración *R*.
12. Procedimiento según la reivindicación precedente, caracterizado por que
 - a) los estereocentros en la fórmula II presentan al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, más preferiblemente al menos 99% la configuración *S* y la despolimerización con ciclación de la primera etapa se realiza hasta que un máximo del 10%, preferiblemente un máximo del 5%, especialmente preferido un máximo del 3% del diéster cíclico separado de fórmula general I tiene la configuración *R,S* y/o la configuración *R,R*, o
 - b) los estereocentros en la fórmula II presentan al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, particularmente preferido al menos 99% la configuración *R* y la despolimerización con ciclación de la primera etapa se realiza hasta que un máximo del 10%, preferiblemente un máximo del 5%, especialmente preferido un máximo del 3% del diéster cíclico separado de fórmula general I tiene la configuración *R,S* y/o la configuración *S,S*.
13. Procedimiento según una de las dos reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la hidrólisis realizada en la segunda etapa se realiza hasta que tiene lugar una racemización máxima del 10%, preferiblemente como máximo del 5%, particularmente preferido como máximo del 3%, en relación con los estereocentros del residuo.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que *R* es metilo en las fórmulas I a III.

FIGURA 1

