

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 785**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/85** (2006.01)

**C07D 319/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008** **E 08850140 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2209772**

54 Título: **Método para la producción de diésteres cíclicos de ácido L-, D- y D, L-láctico**

30 Prioridad:

**14.11.2007 AT 18382007**

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

**23.12.2015**

73 Titular/es:

**JUNGBUNZLAUER AUSTRIA AG (100.0%)  
SCHWARZENBERGPLATZ 16  
1010 WIEN, AT**

72 Inventor/es:

**RAFLER, GERALD;  
RAFLER, JUTTA;  
WINDSPERGER, ANDREAS;  
EDLAUER, ROBERT y  
GASS, JOSEF**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 554 785 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**

Método para la producción de diésteres cíclicos de ácido L-, D- y D, L-láctico

5 La invención se refiere a un método para la producción eficiente de dilactidas con elevada pureza química y/u óptica, mediante catálisis selectiva de la policondensación de ácido láctico hasta poliácido láctico con subsiguiente despolimerización que forma ciclo del poliéster, para dar dímeros cíclicos.

Estado de la técnica

10 El desarrollo internacional del mercado de los plásticos muestra que el poliácido L-láctico (PLA) con su cuadro de propiedades típicas termoplásticas, las posibilidades típicas para los termoplásticos y en particular polímeros de heterocadenas para la adaptación para usos específicos de las propiedades materiales mediante composición y modificación química, las bases de recursos biogénicos en combinación con la capacidad del polímero para degradarse biológicamente, poseen las mejores posibilidades en el mercado para plásticos alternativos. Debe reconocerse que este material polimérico no sólo está abierto a un amplio mercado con elevado potencial de crecimiento en aplicaciones con estabilidad temporal requerida y dificultar para el reciclaje, como en

- materiales para la higiene (pañales para bebé, artículos para la incontinencia),
- 15 • agentes de empaque escogidos, en particular envolturas para frutas, productos cárnicos y embutidos así como pescado,
- productos medicinales diversos con carácter desechable y
- láminas para la agricultura y jardinería así como contenedores para vegetales,

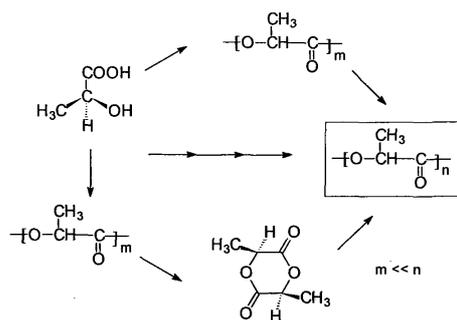
20 sino que también en materiales fibrosos para vestimentas funcionales de alto valor (deporte, tiempo libre), así como granulados poliméricos para la formación por inyección y extrusión para dar cuerpos moldeados estables a lo largo del tiempo, conceden al PLA reales posibilidades para la sustitución de materiales de poliéster convencionales. Aparte de ello, los biomateriales a base de PLA para aplicaciones quirúrgicas y médicas, son un atractivo mercado futuro en el sector de productos de medicina de alta tecnología de muy alto precio.

25 Este amplio perfil de aplicaciones de los plásticos de PLA demanda materiales de partida de alta pureza para la producción de éste polímero, así como diversas adaptaciones moleculares de los parámetros moleculares del polímero a los requerimientos de aplicación. Esto se refiere por ejemplo a la masa molar y su distribución, prevención de la formación de estructuras defectuosas, obtención o bien control del estereoisomerismo, etc.

La producción del polímero ocurre en un proceso de varias etapas, con etapas biotecnológicas y químicas en el método, el cual incluye esencialmente:

- 30 • hidrólisis de sustratos que contienen almidón, hasta glucosa;
- fermentación de glucosa hasta ácido L-láctico;
- policondensación hasta un poliácido L-láctico de bajo peso molecular;
- despolimerización que forma ciclo hasta L,L-dilactida;
- polimerización con apertura de anillo de la L,L-dilactida hasta poliácido L-láctico;
- 35 • estabilización y eliminación de los monómeros del polímero.

40 La policondensación directa del ácido L-láctico es exitosa para poliéster de alto peso molecular, sólo bajo condiciones de laboratorio, por medio de un método azeotrópico en un solvente para el monómero y el polímero. Debido a la posición del equilibrio anillo/cadena de oligómeros lineales y cíclicos, tienen que aplicarse métodos industriales del proceso descrito de varias etapas, con poliácido L-láctico y L,L-dilactida de bajo peso molecular como etapa intermedia (ver Esquema 1).



Esquema 1. Esquema de reacción de la síntesis del poliácido L-láctico a partir de ácido L-láctico

Este proceso de varias etapas para la producción del de poliácido L-láctico es descrito en una variedad de patentes sobre todo de Cargill Inc. EEUU (ver por ejemplo US 6.277.951, US 6.005.067, US 5.357.035, US 6.291.597, CA 2.128.509), de Dainippon Ink & Chem. Japón (ver por ejemplo US 5.844.066, US 5.616.657, US 5.605.981, US 5.403.897), Mitsui Toatsu Japan (ver por ejemplo US 5.194.473), Neste Oy Finland (WO 98/36008), Brussels Biotech (ver por ejemplo GB 2.407.572, WO 98/02480, DE 69905016, US 6.489.508, US 2004/0014991) o la Shimadzu Japan (ver por ejemplo US 5.770.682, US 5.866.677, JP 7206851).

Independientemente de conceptos industriales tecnológicos y de equipos en los escritos de patente citados, la producción de una L,L-dilactida con capacidad de polimerización es componente central en los métodos descritos. La pureza química y quiral o bien estereoquímica (para L,L-, D,D- o bien meso-dilactida) de la dilactida de ácido láctico generado por fermentación (ácido L- o bien D- láctico) o bien generado químicamente (ácido D, L-láctico) son esenciales para la producción de un poliácido láctico de alto peso molecular con correspondientes propiedades morfológicas y térmicas. Las unidades de D-lactida en el poliácido L-láctico, introducidas mediante separación incompleta de D,D-dilactida o meso-dilactida en el procesamiento de la L,L-dilactida, actúan a pesar de su igual estructura química como comonómeros y afectan la característica táctica de la macromolécula. Esto conduce entonces a modificaciones de la morfología del cuerpo moldeado polimérico con las modificaciones macroscópicas observadas en el comportamiento de fundido y ablandamiento así como de las propiedades mecánicas elegidas. Al respecto, las modificaciones morfológicas son directamente una función de la proporción de unidades de D-lactida en el polímero (para propiedades mecánicas y morfológicas de PLA ver por ejemplo D.W. Grijpma et al., Makromol. Chemie 195, 1649 (1994), G. Perego et al., J. Appl. Polymer Sci. 59, 37 (1996), G. Schmack et al., J. Appl. Polymer Sci. 73, 2785 (1999), R. E. Drumright et al., Adv. Mater 12 H 23, 1841 (2000), R. Auras et al., Macromol. Biosci. 4, 835 (2004)).

Los estereoisómeros de la L,L-dilactida son entendidos como "contaminantes", y ellos tienen que ser separados de manera costosa. La distribución de los estereoisómeros L,L-, D,D- y meso-dilactida en la despolimerización de una poli-L-lactida con fracciones de monómero D en la cadena, se calcula para rendimiento total y con p para el contenido de L-lactida en la cadena según las ecuaciones (1 a) a (1 c):

L,L-dilactida:  $p^2$  (1a)

meso-dilactida:  $2p(1-p)$  (1b)

D,D-dilactida:  $(1-p)^2$  (1c)

Mientras para proporciones de D por debajo de 10 % (correspondiente a  $p > 0,9$  para la fracción de monómero L) la formación de D,D-dilactida es despreciable, puede formarse meso-dilactida en este rango en cantidades que reducen sustancialmente el rendimiento y dificultan el procesamiento del monómero L.

Por ello, la tecnología para la producción así como la purificación del monómero, incluyendo la técnica de equipos empleados dominan los derechos de propiedad industrial reivindicados dentro del proceso total. La efectividad y selectividad de la despolimerización que forma ciclo del oligoácido L-láctico así como métodos de purificación para la lactida cruda se refieren por ello de igual modo a las reivindicaciones de protección en las patentes citadas. Se describen mayormente métodos de purificación por destilación al vacío (ver por ejemplo US 6.277.951), pero también en la GB 2.407.572 se describe una costosa cristalización en fundido en varias etapas, en combinación con una cristalización a partir de solución, para dilactida fuertemente contaminada, como proceso de purificación de la lactida cruda. A partir de la lactida cruda tienen que separarse de manera costosa sobre todo meso-dilactida así como ácido L-láctico y los oligómeros lineales del ácido láctico. El ácido láctico así como sus oligómeros lineales influyen como compuestos que contienen grupos OH y COOH sobre todo en la polimerización con apertura de anillo de la L,L-dilactida mediante regulación de la masa molar debido a la ruptura de la cadena. La meso-dilactida introduce unidades de D-lactida en la macromolécula, las cuales como "impurezas" pueden conducir entonces a

modificaciones morfológicas en el cuerpo moldeado con las reducciones conocidas en la cristalinidad y las disminuciones coherentes con ello del punto de fusión o de la resistencia.

5 Para la despolimerización que forma ciclo se emplea un oligoácido L-láctico de bajo peso molecular, que es obtenido en la mayoría de los métodos conocidos mediante poliesterificación de ácido L-láctico. En la CA 2.128.509 se describe una variante del método en la cual el alquiléster de ácido L-láctico es transformado en oligómero mediante politransesterificación.

10 La policondensación del ácido L-láctico es una típica reacción de policondensación de un monómero de tipo AB (grupos OH y COOH en un monómero) con escisión de H<sub>2</sub>O como componente de bajo peso molecular, por activación mediante un mecanismo A<sub>Ac</sub>2. De modo correspondiente a las etapas típicas de reacción para las reacciones A<sub>Ac</sub>2, ocurre la adición primaria de catalizadores electrofílicos, preferiblemente de protones, a los grupos carbonilo (grupos COOH del ácido láctico, grupos terminales de éster de lactoilo en ácidos lácticos oligoméricos o poliméricos) con subsiguiente adición de asociados nucleofílicos de reacción (grupos OH del ácido láctico, grupos OH de grupos terminales de éster de lactoilo en el caso de oligómeros o polímeros lineales) al carbono del carbonilo y eliminación de los sustituyentes originales. En principio, también cationes o bien complejos de metales elegidos, como se emplean por ejemplo para policondensaciones del tipo AA/BB (reacción de dioles con ácidos dicarboxílicos), deberían activar esta poliesterificación del ácido láctico. En particular, para la producción de polialquiltereftalato (PET, PBT, PTT) se emplean manganeso, calcio, antimonio, titanio o estaño en forma de óxidos, alcóxidos o acetatos, donde la elección de este conjunto de catalizadores a base de metal está sujeta de modo estricto al poliéster y los límites definidos de tecnología. Así, por ejemplo desde hace tiempo se produce polietilentereftalato (PET) exclusivamente en presencia de compuestos de Sb (Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o Sb(ac)<sub>3</sub>), mientras para polibutilentereftalato (PBT) se usan como catalizadores predominantemente alcóxidos de titanio. Los alcóxidos de titanio con alta actividad catalítica no son adecuados para PET como consecuencia de la falta de estabilidad a la hidrólisis en el proceso de esterificación directa del ácido tereftálico con etilenglicol y del color amarillo del polímero.

15 Sólo desde hace poco puede sintetizarse PET también en presencia de compuestos especiales de titanio (DE 10337522). En este escrito de patente se reivindican complejos de titanio, zirconio y hafnio como catalizadores para la producción de poliésteres aromáticos-alifáticos del tipo AA/BB. Con temperaturas de policondensación de 250 °C (PBT) y 280 °C (PET) y en un sistema de reacción ampliamente anhidro, consistente en ácido tereftálico y un alcanodiol (etilenglicol, butanodiol), ocurre el uso de estos catalizadores sin embargo bajo condiciones significativamente diferentes, en comparación con la policondensación del ácido láctico. Al respecto, son de 20 mencionar en particular el uso de un ácido láctico acuoso al 80-85% y las temperaturas de proceso reducidas hasta aproximadamente 100 °C.

25 Los ácidos inorgánicos (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) u orgánicos (RSO<sub>3</sub>H) comúnmente usados en la química orgánica preparativa son inadecuados como catalizadores de la policondensación de ácido láctico, debido a la activación paralela de la formación de éter, puesto que debido al favorecimiento termodinámico de sistema de anillos de seis miembros en la despolimerización que forma ciclo, también estos pueden formar ciclos de éter. Estos éteres cíclicos eran entonces contaminantes adicionales de la dilactida con dificultad para ser separados, y potencial para la interferencia de la polimerización con apertura de anillo así como influencia negativa en los parámetros moleculares del producto final.

30 Para la despolimerización que forma ciclo de los oligo- o bien poliácido láctico hasta dilactida aplican con prioridad los fundamentos termodinámicos del equilibrio anillo/cadena de ésteres cíclicos (lactonas) y amidas (lactamas), como se trata extensamente por ejemplo en H.-G. Elias: Makromoleküle, 6<sup>a</sup> edición, Weinheim: Wiley-VCH, 2002. Por el contrario para la policondensación del ácido láctico autocatalizada hasta un poliéster de bajo peso molecular, para acelerar la despolimerización que forma ciclo de estos oligo- o bien poliácido láctico hasta dilactida, en todos los métodos descritos se emplean catalizadores, preferiblemente sales de estaño (II) y óxido de estaño (II). La activación de la despolimerización que forma ciclo ocurre de manera análoga a la policondensación, mediante 35 adición de catalizadores electrofílicos con subsiguiente adición de los grupos terminales nucleófilos OH del poliéster al carbono carbonílico del éster y eliminación por formación de anillo. Al respecto, pueden formarse de modo intermedio totalmente también macrociclos mediante este proceso de tergiversación (H. Kricheldorf et al., Macromol. Chem., Macromol. Symp. 32 (1990) 285), que son entonces escindidos hasta los ciclos diméricos.

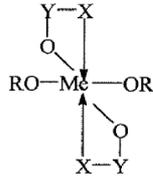
Objetivo de la invención

40 Es objetivo de la invención poner a disposición un método eficiente, económico, mejorado para la producción de L,L-, D,D-, D,L- o bien meso-dilactida, que incluye la policondensación de ácido L-, D- o D, L-láctico hasta dar un poliéster de elevado peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico (poliácidos lácticos) y la despolimerización que forma ciclo de los poliácidos lácticos hasta las dilactidas.

Descripción de la invención

55 De acuerdo con la invención, esto se alcanza mediante la producción de un poliéster de elevado peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico para la despolimerización que forma ciclo, en presencia de compuestos metálicos

estables a la hidrólisis como catalizadores, en donde como catalizadores estables a la hidrólisis para la policondensación de los ácidos lácticos o bien politransesterificación de los ésteres de ácido láctico, se emplean complejos de titanio o bien de zirconio correspondientes a la estructura



5 en donde

Me = Ti, Zr;

R = -H, -alquilo, -arilo, -PO(OR')<sub>2</sub>, -HPOOR', -SO<sub>2</sub>R';

X = >O, >S; y

Y = >CH-, >C<,

10



y en donde los componentes que forman quelatos son

- acetilacetato
- lactato alcalino y de amonio
- ésteres de ácido fosfórico y de ácido pirofosfórico

15

- ésteres de ácido fosforoso
- etanolamina y etanoldiamina

y donde se polimerizan los poliácidos lácticos en la policondensación hasta masas molares entre 6.000 g/mol y 10.000 g/mol, preferiblemente entre 7.000 g/mol y 10.000 g/mol, en particular entre 8.000 g/mol y 10.000 g/mol,.

20

Los catalizadores se caracterizan por elevada estabilidad, de modo que en la ejecución de los ensayos en forma de lote con despolimerización que sigue a la policondensación en el mismo reactor, es posible una dosificación múltiple de ácido láctico, sin que el catalizador tenga que ser dosificado adicionalmente. En el método continuo de operación y transformación del policondensado en un reactor separado de despolimerización, tiene que naturalmente completarse el catalizador.

25

En la US 6.277.951 se establece que para elevadas masas molares la racemización se incrementa como formación de meso-dilactida. De este modo, el contenido de meso-dilactida por uso de un oligómero de partida con M<sub>n</sub> = 520 g/mol, es de aproximadamente 5,3 %. Si la masa molar del prepolímero se eleva a 2.500 g/mol, entonces de modo paralelo aumenta el contenido de meso-dilactida en el destilado a aproximadamente 11 %. Además, los cationes deberían conducir en total a un fortalecimiento en la formación de meso-dilactida.

30

En las tablas 1 a 3 se compilan los resultados de las investigaciones para la despolimerización que forma ciclo de los poliácidos lácticos producidos según el método de acuerdo con la invención. Las constantes de velocidad efectivas determinadas de la despolimerización son de naturaleza compleja, y resultan de la superposición de las reacciones químicas que suceden en el sistema con la transferencia de material de la dilactida del fundido a la fase gaseosa. Como reacciones químicas que determinan la velocidad de la formación de dilactida, son de mencionar aparte de la verdadera despolimerización, sobre todo la polimerización con apertura de anillo que corresponde al carácter ponderado del equilibrio de la formación de PLA, así como la hidrólisis de la dilactida como reacción secundaria importante. Estos cálculos de dependencia del sistema son mostrados en la tabla 1 la cual presenta velocidades relativas para los métodos elegidos de investigación.

35

Tabla 1. Constantes de velocidad efectiva de la formación de dilactida en dependencia con la masa molar del prepolímero

M <sub>n</sub> [g/mol]	Catalizador	Velocidad relativa de proceso
550	-	1,0
800	+	1,1
3500	+	3,8
6100	+	9,2
7500	+	12,0
10.000	+	14,1

5 La concentración de grupos COOH y el ángulo de giro son expresión de la pureza de la lactida cruda, en donde la concentración de grupos COOH indica de manera directamente lineal los oligómeros, preferiblemente lactoílido láctico. Ellos pueden ser formados tanto por reacciones típicas de transesterificación por participación de los grupos terminales como también por hidrólisis de la dilactida. La actividad óptica, medida como ángulo de giro indica tanto impurezas químicas como también ópticas de la dilactida.

Tabla 2. Concentración de COOH en la L,L-dilactida cruda en dependencia con la masa molar del pre polímero (temperatura de despolimerización: 200 °C)

M <sub>n</sub> [g/mol]	[COOH] [mmol/g]
550	1,20
800	0,75
3500	0,21
6100	0,13
7500	0,08
10.000	0,06

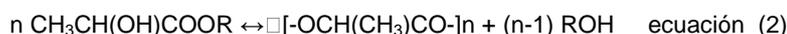
10

Tabla 3. Ángulo de giro de la L,L-dilactida cruda en dependencia de la masa molar del prepolímero (Temperatura de despolimerización: 200 °C)

M <sub>n</sub> [g/mol]	A [grados]
550	-235
800	-247
3500	-255
6100	-257
7500	-260
10.000	-260

En comparación con ello, el ángulo de giro de L,L-dilactida pura es de -282°. Es de reconocer claramente que un mayor peso molecular conduce a un producto más puro.

- 5 En otra formación de la invención, los poliácidos lácticos pueden ser producidos mediante policondensación de ácido láctico o politransesterificación de ésteres de ácido láctico. Los catalizadores empleados en el método de acuerdo con la invención pueden ser empleados también para la activación de la politransesterificación de ésteres de ácido láctico hasta poliácidos lácticos, de modo correspondiente a la ecuación (2).



con R:

-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-; -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH.

- 10 También la policondensación de mezclas de ácido láctico/ésteres de ácido láctico es acelerada mediante estos catalizadores. Los ésteres de ácido láctico forman una alternativa a los métodos clásicos de purificación de ácido láctico mediante procesos de membrana o precipitación. Ellos pueden ser separados por destilación a partir del ácido láctico crudo, después de la esterificación con los alcanos.

- 15 En el método de la presente invención se hace la polimerización de poliácidos lácticos en presencia del catalizador estable a la hidrólisis, a masas molares entre 800 g/mol y 10.000 g/mol, preferiblemente 6.000 g/mol y 10.000 g/mol, aún más preferido entre 7.000 g/mol y 10.000 g/mol, en particular entre 8.000 g/mol y 10.000 g/mol. Mediante este aumento del peso molecular que puede lograrse con la policondensación, puede ejecutarse una despolimerización hasta productos crudos, de modo que las subsiguientes etapas de purificación pueden ser menos costosas o incluso ocasionalmente ser omitidas por completo.

- 20 Los compuestos metálicos estables a la hidrólisis son elegidos de compuestos metálicos de titanio y circonio. Mediante el uso de estos compuestos es posible por primera vez producir poliácidos lácticos de alto peso molecular con masas molares con promedio aritmético hasta 10.000 g/mol y mayor velocidad de proceso, mediante policondensación a temperaturas suaves y esto puede entonces alimentar la etapa de despolimerización. Contrario a la policondensación del ácido L-, D- o D, L-láctico autocatalizada correspondiente al estado de la técnica, sobre todo el proceso la concentración de catalizador en la policondensación con catalizador extraño, permanece inmodificada. Los grupos COOH y con ello la concentración de protones se reduce rápidamente por el aumento de la masa molar debido a la menguante concentración de grupos terminales. Paralelo a ello, para estas reacciones autocatalizadas por grupos COOH se reduce la velocidad rápidamente con creciente rendimiento de los grupos COOH.

- 30 El uso de halogenuros de estaño (II) o bien carboxilatos de estaño (II) u óxidos de estaño (II) en la producción de oligómeros de ácido láctico, que de acuerdo al estado de la técnica son usados como catalizadores de la polimerización con apertura de anillo así como de la despolimerización que forma ciclo, en virtualmente todos los métodos conocidos (ver los escritos de patente ya citados de EEUU, GB y CA), aprovecharía la independencia de la policondensación con catalizadores extraños frente a la concentración de grupos terminales, pero como catalizadores típicos de polimerización o bien despolimerización aceleran ya a bajas masas molares promedio preferiblemente la dilactida y no la formación de polímero. De modo correspondiente, la formación de dilactida en la GB 2.407.572 ocurre desde masas molares de 400 g/mol (rango de 400 a 2.000 g/mol) (proceso con autocatálisis mediante COOH del ácido L-láctico: L-lactida en el condensado previo 97,6 %, con catalizador extraño: fracción de L en la dilactida 87,8 %). Consecuencia de la formación de dilactida usando un prepolímero de muy bajo peso molecular, es una elevada fracción de impurezas en la lactida cruda que perturban la polimerización posterior, las cuales tienen que ser separadas mediante un costoso método de cristalización realizado varias veces. Estas impurezas son originadas en el agua, que se forma debido a las bajas masas molares por procesos de policondensación que transcurren paralelos aún en bajas proporciones en la despolimerización y pueden hidrolizar dilactida ya formada en el fundido o bien en los deshilados, hasta lactoílactido láctico o ácido láctico. De modo correspondiente a la ecuación (3) a partir de n mol de ácido láctico, en la policondensación se forman (n-1) mol de agua. Considerando la correlación del grado de polimerización promedio aritmético y grado de progreso de reacción en las ecuaciones (4a) y (4b), esto significa por ejemplo que de 900 g (10 mol) de un ácido láctico anhidro, se forman en total 162 g de agua, correspondientes a 81 g por formación de dímeros, o aproximadamente 146 g cuando se produce el decámero lineal con M<sub>n</sub> = 738 g/mol. Para la misma cantidad de ácido láctico en la producción de un oligómero lineal con M<sub>n</sub> = 3.000 g/mol (correspondiente a P<sub>n</sub> = 41,6) tienen que eliminarse aproximadamente 158 g de agua del sistema. Con ello, están disponibles 12 g de agua en sí mismos en la transición de P<sub>n</sub> = 10 a P<sub>n</sub> = 41,6 aún para la hidrólisis de dilactida. Esto corresponde a un potencial de hidrólisis de 0,67 mol/mol en la separación y acondicionamiento de la dilactida.



$$P_n = 1/(1-p) \quad \text{ecuación 4a}$$

55  $p = 1 - 1/P_n \quad \text{ecuación 4b}$

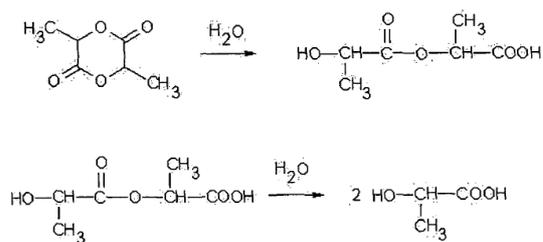
5 La elevada actividad de los catalizadores de acuerdo con la invención permite un muy bajo uso cuantitativo de  $5 \cdot 10^{-5}$  a  $1 \cdot 10^{-2}$  mol de metal catalizador/mol de unidad de monómero. Con la estructura del catalizador y concentración del catalizador se controlan tanto la velocidad de policondensación como también la masa molar máxima que puede alcanzarse en el fundido. Para condiciones comparables de proceso existe una relación casi lineal entre masa molar que puede alcanzarse y concentración del catalizador (Tabla 4).

Tabla 4. Valores  $M_n$  de policondensados de ácido L-láctico en función de la concentración de catalizador

Condiciones de policondensación : T: 180 °C; p: 1,6 kPa; t: 4 h	
Concentración de catalizador * $10^4$ [mol/mol]	$M_n$ [g/mol]
Sin	550
0,1	800
0,75	1600
1,0	2300
3,5	3400
6,0	4800
8,5	7500
10,5	10.000

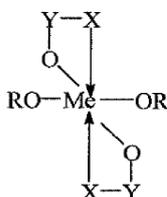
10 Contrario al estado de la técnica, se encontró que los catalizadores de Ti y Zr usados en el método de acuerdo con la invención no sólo aceleran la policondensación y conducen a altas masas molares en el poliácido L-láctico producido mediante policondensación, sino que éstos poliácidos L-lácticos con altas masas molares también sufren rápidamente despolimerización y conducen a una lactida cruda pura. La masa molar mayor conduce a concentraciones reducidas de grupos terminales y con ello también a la reducción de reacciones paralelas y subsiguientes a la despolimerización. Es de considerar la policondensación de los grupos terminales OH- y COOH, en cuyo curso se forma agua, como la reacción paralela más importante de la despolimerización que forma ciclo, bajo las condiciones elegidas (alta temperatura, vacío). Nuevamente, esta puede hidrolizar entonces en una etapa subsiguiente a la dilactida ya formada en el fundido de reacción así como en el aire saturado con vapor de agua (Esquema 2). Ambas reacciones reducen la velocidad de proceso de formación de la dilactida.

15



Esquema 2: Esquema de reacción de la hidrólisis de dilactida

20 En el método de acuerdo con la invención se emplean como catalizadores estables a la hidrólisis para la policondensación del ácido láctico o bien politransesterificación de los ésteres de ácido láctico, complejos de titanio o bien zirconio correspondientes a la siguiente estructura:



en donde:

Me = Ti, Zr;

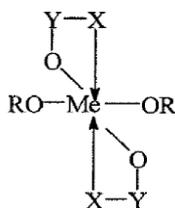
R = -H, -Alquil, -Aril, -PO(OR')<sub>2</sub>, -HPOOR', -SO<sub>2</sub>R';

X = >O, >S; y

5 Y = >CH-, >C<,



Con ello, se sugiere que la producción de poliácido L-láctico de bajo peso molecular ocurra en presencia de un catalizador de esterificación o bien de transesterificación, el cual es elegido de entre quelatos metálicos en el grupo secundario IV del sistema periódico de elementos, con la estructura general representada en el Esquema 3.



10

Esquema 3. Estructura general de los quelatos metálicos del grupo secundario IV propuestos para la policondensación de ácido L-, D- o bien LD láctico así como de ésteres de este ácido láctico

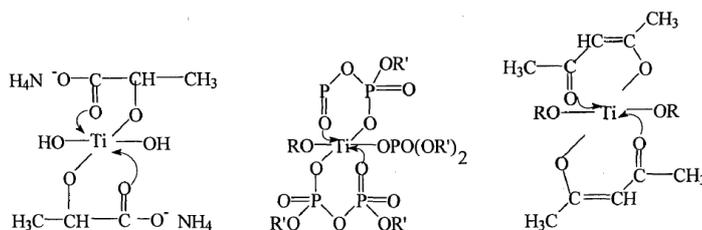
Dentro de ellos, Me, R, X y Y tienen el significado de arriba.

Como componentes que forman quelatos para las estructuras citadas en el esquema 3, se emplean preferiblemente:

- 15
- acetilacetonatos
  - lactatos alcalinos y de amonio
  - ésteres de ácido fosfórico y ácido pirofosfórico
  - ésteres de ácido fosforoso
  - etanolamina y etanoldiamina.

20 Con titanato de dihidroxibis(lactato de amonio) (Tyzor LA, DuPont) (esquema 4, centro), titanato de isopropiltri(dioctilfosfato) (KR 12, Kenrich Petrochemicals), titanato de isopropildiocetilfosfodi(octilpirofosfato) (KR 38 S, Kenrich Petrochemicals) (esquema 4, derecha) y titanato de diisopropilbis(acetilacetonato) (esquema 4, izquierdo) está disponible una serie total de estos complejos de quelato de titanio, en donde no se limita la elección de compuestos catalíticamente activos, sino que solamente sirve para la ilustración de la multiplicidad de estructuras disponibles.

25



Esquema 4. Ejemplos de complejos de quelato de titanio catalíticamente activos

Estructuras de quelato del tipo representado en el Esquema 3 son insaturadas de modo coordinado, de manera que contrario a alcóxido de titanio y circonio exhiben suficiente estabilidad térmica y a la hidrólisis, y con ello también no

se deterioran o desactivan bajo las condiciones industriales de proceso de la policondensación del ácido L-, D- o D, L-láctico o sus ésteres.

5 Los compuestos de titanio y circonio empleados para acelerar la policondensación de ácido láctico en el método de acuerdo con la invención, están disponibles en el mercado como productos comerciales de la compañía DuPont o bien Kenrich Petrochemicals.

En una forma preferida de operar de la invención, los complejos de titanio o circonio empleados para la catálisis pueden con ello a través de los ligandos elegidos en cada caso exhibir otras funcionalidades, que pueden contribuir al mejoramiento adicional de la catálisis y a mayores rendimientos.

10 En otra forma preferida de operar de la invención, para la producción de poliésteres de alto peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico pueden emplearse los catalizadores de arriba, también en combinación con cocatalizadores adecuados en estructura y/o a la tecnología, en tanto no se perjudique el efecto de la invención. Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden ser empleados por ejemplo en combinación con catalizadores conocidos de esterificación y transesterificación, sin detrimento de su efectividad catalítica. Son componentes adecuados del sistema apropiados en aplicación y tecnología, por ejemplo halogenuros de estaño (II), carboxilato de estaño (II) y alcóxidos de estaño (IV) así como compuestos de zinc y antimonio. Dependiendo de la estabilidad a la hidrólisis de estos cocatalizadores, con estas combinaciones de catalizador puede realizarse la policondensación directamente de ácidos lácticos con mayores contenidos de agua, en donde como efecto adicional se observa una reducción de la volatilidad del ácido láctico, por deshidratación y policondensación.

20 En una forma preferida de operar de la invención, las dilactidas crudas pueden ser purificadas adicionalmente según métodos comunes mediante rectificación, cristalización en fundido o en solución. Mediante ello pueden emplearse también para el método de acuerdo con la invención dispositivos ya conocidos y ya usados en los laboratorios o bien fábricas. Con ello se evitan nuevas inversiones.

25 La despolimerización de los poliácidos lácticos producidos por policondensación ocurrió según el estado de la técnica en presencia de cloruro de estaño (II) o octanoato de estaño (II) a temperaturas de 180 a 240 °C bajo un vacío de 133 Pa, con separación de la dilactida formada, en una columna caliente. Así mismo puede purificarse la lactida cruda, de modo correspondiente al estado de la técnica, por destilación o mediante cristalización.

Se describe aquí una L,L-, D,D-, D,L- o bien meso-dilactida producida según el método de acuerdo con la invención con las propiedades ventajosas citadas arriba, en particular la elevada estereoselectividad.

30 Se describe aquí el uso de tal L,L-, D,D-, D,L- o bien meso-dilactida para la producción de poliésteres del ácido L-, D- o bien D, L-láctico, preferiblemente de poliésteres con masa molar  $M_n$  con promedio aritmético mayor a 125.000 g/mol y heterogeneidades moleculares  $M_w/M_n$  entre 1,6 y 3,0. La producción de tales poliésteres del ácido láctico con alto peso molecular y distribución homogénea de la masa molar es posible sin problema, debido a la alta estereoselectividad de la dilactida obtenida según el método de acuerdo con la invención.

35 Con las dilactidas producidas de acuerdo con la invención se realizaron ensayos de polimerización con modo de operación discontinuo y continuo, para probar su aptitud para la producción de polímeros. Para las pruebas de polimerización discontinua se empleó un equipo de vidrio con agitador de hojas atornilladas. Para la prueba de polimerización continua se empleó un extrusor de doble tornillo sin fin, con un diseño de tornillo sin fin ajustado especialmente para esta polimerización en masa. Al respecto, en presencia de octanoato de estaño (II) pudieron sintetizarse, en función de las condiciones de polimerización (temperatura, adición de cocatalizador, estabilización) y del modo de operar del método (discontinuo en reactor con agitador o amasador horizontal, continua en el extrusor de doble tornillo sin fin), polímeros con masa molecular con promedio aritmético en el rango de 40.000 g/mol <  $M_n$  < 175.000 g/mol para heterogeneidades moleculares de  $1,5 < M_w/M_n < 3,0$ .

La invención es descrita mediante los siguientes ejemplos, que deberían servir solamente para la ilustración y no como limitación.

## 45 Ejemplos

### Ejemplo 1 (Policondensación, Ejemplo de comparación)

50 Se deshidratan completamente 1060 g de un ácido L-láctico al 85% (producto en ensayo) en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna Vigreux que puede ser atemperada, al vacío a 155 °C dentro de un periodo de 2 h, en donde se ajusta el vacío de modo que no escapa ácido láctico en el destilado. Después de la fase de deshidratación se eleva la temperatura a 185 °C y se realiza la policondensación a 13 kPa con una duración de 6 h. Se determinaron el rendimiento, masa molar, así como contenido de [COOH] al producto de policondensación.

Rendimiento: 725 g

$M_n$ : 550 g/mol

[COOH]: 1,9 mmol/g

#### **Ejemplo 2 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

5 Se deshidratan completamente 1060 g de un ácido L-láctico al 85% (producto en ensayo) de modo análogo al Ejemplo 1 en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna Vigreux que puede ser atemperada al vacío a 155 °C dentro de un periodo de 2 h, donde se ajusta el vacío de modo que no escapa ácido láctico en el destilado. Después de la fase de deshidratación se eleva la temperatura a 185 °C y se realiza la policondensación a 13 kPa con adición de  $10^{-4}$  mol/mol de dihidroxibis(lactato de amonio)titanio (Tizor® LA, DuPont) (0,6 g de una solución al 50%) por un periodo de 4 h. De modo análogo al Ejemplo 1 se determinan rendimiento, masa molar así como el contenido de [COOH en el producto de policondensación.

10

Rendimiento: 730 g

$M_n$ : 2.300 g/mol

[COOH]: 0,4 mmol/g

#### **Ejemplo 3 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

15 De modo análogo al Ejemplo 2 se deshidratan completamente 1060 g de un ácido L-láctico al 85% (producto en ensayo) en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna Vigreux que puede ser atemperada al vacío a 155 °C dentro de un periodo de 2 h, donde se ajusta el vacío de modo que no escapa ácido láctico en el destilado. Después de la fase de deshidratación se aumenta la temperatura a 200 °C y se realiza la policondensación a 13 kPa con adición de  $3 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de isopropiltri(dioctilfosfato)titanato (KR®12, KENRICH Petrochemicals) (3,2 g) por un periodo de 3 h.

20

Rendimiento: 730 g

$M_n$ : 3.600 g/mol

[COOH]: 0,3 mmol/g

#### **Ejemplo 4 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

25 En un reactor de laboratorio calentado con líquido de 25 litros, equipado con agitador de ancla, calentamiento por chaqueta, válvula de fondo y columna que puede ser atemperada así como con registro de la temperatura interna y de la chaqueta, se deshidratan 15 kg de un ácido L-láctico al 65% al vacío a 120 a 160 °C (programa de temperatura controlado con el vapor desprendido) y a continuación se realiza la policondensación en presencia de  $3,0 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de dihidroxibis(amoniolactato)titanio (22g de una solución al 50%) por un periodo de 4 a 190 °C.

30

Rendimiento: 10 kg

$M_n$ : 3.400 g/mol

[COOH]: 0,4 mmol/g

#### **Ejemplo 5 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

35 De modo análogo al Ejemplo 4 en un reactor de laboratorio de 25 litros con agitación calentado con líquido, equipado con agitador de ancla, calentamiento por chaqueta, válvula de fondo y columna que puede ser atemperada así como con registro de la temperatura interna y de la chaqueta, se deshidratan 15 kg de un ácido L-láctico al 65% al vacío a 120 a 160 °C (programa de temperatura controlado con el vapor desprendido) y a continuación se realiza la policondensación en presencia de una combinación de catalizador consistente en  $2,0 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de dihidroxibis(lactato de amonio)titanio y  $2 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de  $\text{SnCl}_2$ , por un periodo de 4 h a 190 °C.

40

Rendimiento: 10 kg

$M_n$ : 4.800 g/mol

[COOH]: 0,2 mmol/g

#### **Ejemplo 6 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

De modo análogo al Ejemplo 2 se deshidratan 1060 g de un ácido L-láctico al 85% (producto en ensayo) y se realiza la policondensación con adición de una combinación de catalizadores, consistente en  $2 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de isopropiltri(dioctilpirofosfato)titanato (KR@38, KENRICH Petrochemicals) (2,6 g) y  $3 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de  $\text{Sn}(\text{C}_2\text{O}_4)$ , por un periodo de 3 h. De modo análogo al Ejemplo 1, se determinan rendimiento, masa molar así como el contenido de [COOH] en el producto de policondensación.

Rendimiento: 730 g

$M_n$ : 6.100g/mol

[COOH]: 0,13 mmol/g

#### **Ejemplo 7 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

Se realiza la policondensación de 900 g de un ácido L-láctico anhidro (producto en ensayo) en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna Vigreux que puede ser atemperada, al vacío a temperaturas de 150-210 °C en presencia de  $5,5 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de isopropiltri(dioctilfosfato)titanato (KR@12, KENRICH Petrochemicals) (3,2 g) y  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de  $\text{SnCl}_2$  por un periodo de 5 h. Se ajustan el programa de temperatura y vacío de modo que no escapa ácido láctico con el destilado. El producto es deshidratado completamente al vacío a 155 °C dentro de un periodo de 2 h.

Como vacío final se eligen 13 kPa. De modo análogo al Ejemplo 1 se determinan rendimiento, masa molar así como el contenido de [COOH] en el producto de policondensación.

Rendimiento: 730 g

$M_n$ : 10.000 g/mol

[COOH]: 0,06 mmol/g

#### **Ejemplo 8 (Policondensación, de acuerdo con la invención)**

[0052] De modo análogo al Ejemplo 2 se realiza la policondensación y procesamiento de 920 g de un ácido D, L-láctico comercial con adición de  $2 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de dihidroxibis(lactato de amonio)titanio. De modo análogo al Ejemplo 1 se determinan rendimiento, masa molar así como el contenido de [COOH] en el producto de policondensación.

Rendimiento: 700 g

$M_n$ : 2.600 g/mol

[COOH]: 0,3 mmol/g

#### **Ejemplo 9 (Politransesterificación, de acuerdo con la invención)**

Se realiza la policondensación de 1180 g de etil-L-lactato (producto en ensayo) en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna Vigreux que puede ser atemperada, a 200 °C en presencia de  $3 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de dihidroxibis(lactato de amonio)titanio. El etanol escindido escapa por la columna y puede ser empleado directamente para nuevas esterificaciones de ácido L-láctico. Para la escisión completa de los grupos etiléster se continúa la reacción bajo vacío después del escape de la cantidad principal del etanol que se forma.

Rendimiento: 700 g

$M_n$ : 3.500 g/mol

[COOH]: 0,1 mmol/g

#### **Ejemplo 10 (despolimerización que forma ciclo)**

Se calientan 1000 g del poliácido L-láctico producidos de modo correspondiente a los Ejemplos 2 a 8, en un equipo de vidrio con agitador, calentamiento y columna de cuerpo completo que puede ser atemperada con refrigerante que puede así mismo ser atemperado, bajo un vacío de 1,3-2,0 kPa en presencia de un catalizador de estaño (II). Si en la policondensación se emplea una de las combinaciones de catalizador que contiene estaño (II) descritas, no es necesaria la adición de otro catalizador. Si para la producción del prepolímero se empleara como catalizador únicamente sólo los quelatos preferidos de titanio o circonio, entonces se añadirían al fundido de oligómero aún  $2 \cdot 10^{-4}$  mol/mol de  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{Sn}^0$  o  $\text{Sn}(\text{C}_2\text{O}_2)$  como catalizador de despolimerización. Dependiendo de la velocidad

elegida de despolimerización, se calienta la carga de reacción entonces a 185-220 °C y la L,L-dilactida formada escapa por la columna, donde se mantienen la temperatura de enfriamiento en 100 °C para evitar la cristalización.

Dependiendo del sustrato y de las condiciones elegidas de despolimerización, se obtiene L,L-dilactida

cruda con los contenidos de grupos carboxilo o bien ángulos de giro  $[\alpha]$  representados ya en las Tablas 3 y 4.

- 5 Para la purificación fina se destila al vacío la lactida cruda, para la separación del ácido láctico residual, oligómeros lineales y agua residual o se recristaliza desde etiléster de ácido acético en presencia de  $\text{CaCO}_3$  como captor de ácido. La L,L-dilactida así purificada por destilación o por cristalización para la polimerización en masa, es caracterizada por los siguientes datos:

$T_m$ : 96 a 97 °C

- 10  $[\alpha]$ : -268 a -270°

[COOH]: 8 mmol/g

La D,L-dilactida purificada por destilación o cristalización exhibe los siguientes datos:

$T_m$ : 126 a 127 °C

[COOH]: 10 mmol/g

#### 15 **Ejemplo 11 (Polimerización con apertura del anillo, discontinua, vasija cilíndrica de vidrio)**

Se funden 36 g de L,L-dilactida producida y purificada según el Ejemplo 9 así como meticulosamente seca, en un reactor cilíndrico de vidrio con un agitador de hojas atornillado, con marcha por encima de la pared (agitador atornillado) bajo gas inerte en un baño atemperado. El agitador atornillado producido con vidrio y que alcanza hasta el fondo mezcla de manera axial el fundido. El agitador es operado con un número de revoluciones de  $100 \text{ min}^{-1}$ .

- 20 Después de alcanzar la temperatura esperada se añaden al fundido de monómero agitado  $7,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol/mol}$  de  $\text{Sn}(\text{oct})_2$  en forma de una solución al 0,1% en tolueno. Para la determinación del curso de polimerización pueden sacarse lateralmente muestras de la carga del fundido, de las cuales se determina el rendimiento de monómero y la masa molar. La determinación del rendimiento ocurrió de modo gravimétrico mediante precipitación de los poliácidos lácticos desde cloroformo como solvente y una mezcla de metanol/di-etiléter como agente de precipitación. Las masas molares fueron determinadas por medio de GPC en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Para la calibración se emplearon estándares de poliestireno.
- 25

Después de un tiempo de polimerización de 20 min se determinó lo siguiente:

Rendimiento de monómero:  $U = 96 \%$

Masa molar:  $M_n = 60.000 \text{ g/mol}$

- 30 Heterogeneidad molecular:  $M_n/M_w = 2,1$

#### **Ejemplo 12 (polimerización con apertura de anillo en el extrusor de doble tornillo sin fin)**

Para la polimerización en masa de la L,L-dilactida mediante un proceso de extrusión reactiva se empleó un extrusor de doble tornillo sin fin de peine hermético que gira en el mismo sentido, con regulación de temperatura interna y de momento de giro. El extrusor de doble tornillo sin fin empleado exhibe una relación (L/D) de 35 con tornillos sin fin construido de manera modular, para poder ajustar de manera flexible las configuraciones del tornillo sin fin a las condiciones de proceso y parámetros de producto final, respecto a elementos de transporte, amasado y retención.

- 35

Se mezclaron de manera intensiva 1000 g de L,L-dilactida en forma de polvo cristalino, secada en gabinete de secado al vacío a 40 °C sobre  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , con una solución de octanoato de estaño (II) en tolueno en un mezclador de movimiento asimétrico de laboratorio y a continuación se retiró al vacío el tolueno. La concentración de catalizador era de  $3,0 \cdot 10^{-4}$ ,  $2,0 \cdot 10^{-4}$  y  $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/mol}$  y correspondía a un contenido de estaño de 247, 165 y 123 ppm.

- 40

La dosificación de la mezcla lactida/catalizador ocurrió por medio de dosificación volumétrica sobre los tornillos sin fin del dosificador.

Rendimiento: 94%

$M_n$ : 112.000 g/mol

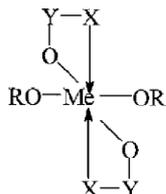
$M_w$ : 239.000 g/mol

5 De la descripción de arriba queda claro que empleando como catalizadores compuestos metálicos estables a la hidrólisis de acuerdo con la invención, pudieron producirse poliácidos lácticos con un elevado peso molecular y un bajo contenido de COOH, que en otro episodio pudieron ser despolimerizados hasta dilactidas muy puras. Mediante ello se puso a disposición un método eficiente para la producción de dilactidas, que debido a su alta pureza pueden ser empleadas con poca o ninguna purificación adicional, para la producción de poliésteres del ácido láctico.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Método para la producción de L,L-, D,D-, D,L- o bien meso-dilactida, que incluye la policondensación y/o politransesterificación de ácido L-, D- o D, L-láctico o bien ésteres de ellos, hasta poliésteres de alto peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico (poliácidos lácticos) y despolimerización que forma ciclo de los poliácidos lácticos hasta las dilactidas, caracterizado porque los poliésteres de alto peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico son producidos en presencia de compuestos metálicos estables a la hidrólisis como catalizadores,

en donde como catalizadores estables a la hidrólisis para la policondensación del ácido láctico o bien politransesterificación de los ésteres de ácido láctico, se usan complejos de titanio o bien zirconio que corresponden a la estructura



10

en donde

Me = Ti, Zr;

R = -H, -alquilo, -arilo, -PO(OR')<sub>2</sub>, -HPOOR', -SO<sub>2</sub>R';

X = >O, >S; y

15

Y = >CH-, >C<,



y en donde los componentes que forman quelatos son

- acetilacetonato

- lactatos alcalino y de amonio

20

- ésteres de ácido fosfórico y de ácido pirofosfórico

- ésteres de ácido fosforoso

- etanolamina y etanoldiamina

y porque los poliácidos lácticos son polimerizados en la policondensación a masas molares entre 6.000 g/mol y 10.000 g/mol, preferiblemente entre 7.000 g/mol y 10.000 g/mol, en particular entre 8.000 g/mol y 10.000 g/mol.

25

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los complejos de titanio o circonio exhiben otras funcionalidades a los ligandos elegidos.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque para la producción de poliésteres de alto peso molecular del ácido L-, D- o bien D, L-láctico, los catalizadores son empleados solos o en combinación con cocatalizadores adecuados a la tecnología y/o estructura.

30

4. Método según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque las dilactidas crudas son purificadas según métodos comunes mediante rectificación, cristalización en fundido o en solución.