

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 803**

51 Int. Cl.:

**C07D 319/12** (2006.01)

**C07B 55/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2009 E 09778182 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2321294**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una mezcla de derivados de lactida**

30 Prioridad:

**29.08.2008 DE 102008044947**

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

**23.12.2015**

73 Titular/es:

**UHDE INVENTA-FISCHER GMBH (50.0%)**

**Holzhauser Strasse 157-159**

**13509 Berlin, DE y**

**THYSSENKRUPP INDUSTRIAL SOLUTIONS AG**

**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**HAGEN, RAINER;**

**VERWEIJ, ADAM BASTIAAN;**

**MÜHLBAUER, UDO;**

**SCHULZE, JOACHIM;**

**TIETZ, WOLFGANG y**

**GÖHLER, KLAUS-DIETER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 554 803 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 de preparación de una mezcla de derivados de lactida

La presente divulgación se refiere a tres variantes de preparación de una mezcla de diésteres cíclicos derivados de ácido láctico y, particularmente, de un racemato de dilactida. A este respecto puede partirse, opcionalmente, de los ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos correspondientes, de los diésteres cíclicos u oligómeros correspondientes de los ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos correspondientes. Las 3 variantes del procedimiento tienen una racemización del átomo de carbono quiral del educto en común.

El poli(ácido láctico) es un biopolímero muy prometedor. Un problema para su irrupción como polímero de producción industrial es su reducida estabilidad térmica de forma. En el caso de que fuera posible lograr mejores propiedades térmicas, se aumentarían las posibles aplicaciones significativamente.

Para poder preparar PLLA con propiedades térmicas óptimas, se precisa L-lactida (L-LA) (ópticamente) muy pura. El procedimiento usado habitualmente para preparar L-lactida comprende una policondensación en dos etapas de ácido láctico para dar un oligómero, a la que está asociada una despolimerización. Debido a las altas temperaturas predominantes, que son necesarias para un transcurso rápido de la reacción, así como a impurezas catiónicas del ácido láctico o de los recipientes de reacción (por ejemplo, por corrosión), existe el problema de la racemización, con la que se genera meso-lactida como subproducto. Este producto debe separarse del producto principal, ya que la meso-lactida (M-LA) posee una influencia negativa sobre las propiedades del polímero producido en la polimerización de L-lactida. A este respecto, se produce una disminución considerable del punto de fusión, así como de la temperatura de transición vítrea, mientras que también se modifican las propiedades mecánicas.

Tabla 1

	PLLA	PRLA	PMLA (a/s)	sc-PLA	sbc-PLA
Tg °C	55-60	50-55	40-45/34	80-90	50-55
Tm °C	140-170	–	-/153	210-230	185-195

Tg: temperatura de transición vítrea  
 Tm: punto de fusión  
 PLLA: poli(ácido L-láctico)  
 PRLA: poli(ácido láctico) racémico  
 PMLA: poli(ácido meso-láctico)  
 a: amorfo  
 s: sindiotáctico  
 sc: estereocomplejo  
 sbc: copolímero de estereobloques

La meso-lactida es, como la L-lactida, un diéster cíclico con dos átomos de carbono ópticamente activos en el anillo. Posee un centro óptico R y uno S y es, por lo tanto, ópticamente inactiva. La polimerización de meso-lactida produce un polímero amorfo; usando un catalizador estereoselectivo se puede producir un polímero sindiotáctico (Tina M. Quitt und Geoffrey W. Coates, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4072-4073), cuyas propiedades térmicas son, no obstante, peores que las del PLLA.

Los estereocomplejos de poli(ácido láctico) (PLA) pueden solucionar el problema de la estabilidad térmica reducida, pero es necesario para la preparación de estereocomplejos la contrapartida óptica del poli(ácido L-láctico) (PLLA). El poli(ácido D-láctico) (PDLA) solo está disponible en pequeñas cantidades y es muy caro.

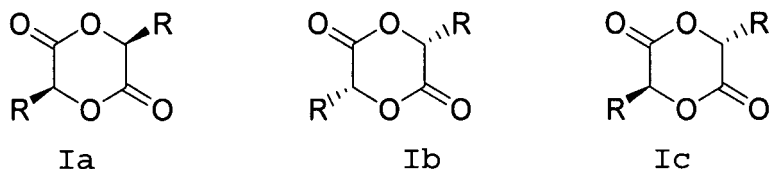
La rac-lactida se ha obtenido hasta la fecha a partir de cantidades similares de D,D- y L,L-lactida mediante fusión. Dado que la D,D-lactida, debido a los altos costes de fabricación del ácido D-láctico, es relativamente cara, su uso como monómero para la preparación de poli(ácido láctico) ha sido hasta la fecha más por intereses teóricos. A este respecto, las propiedades de estereopolímeros D,D-L,L son muy interesantes, debido a que presentan una estabilidad térmica claramente mejorada y, por lo tanto, podrían superarse algunas de las desventajas del poli(ácido láctico).

Las dilactidas que están compuestas por enantiómeros del ácido láctico se conocen previamente. El documento WO 1984/04311 A1 describe un procedimiento de preparación de un polímero a partir de caprolactona y lactida, que se usa para la fabricación de objetos de uso corriente en medicina y en la técnica del cuidado. La dilactida está comercialmente disponible y está compuesta, en su mayor parte, por los dos enantiómeros del ácido láctico, ácido L-(-) y D-(+)-láctico. Esta mezcla está a menudo asociada con dilactida, que está constituida por los mismos enantiómeros del ácido láctico, a saber por ácido D-láctico y ácido L-láctico. No se proporciona ninguna indicación para la preparación de estas dilactidas compuestas por los mismos enantiómeros.

Tsukegi y col. *Polymer Degradation and Stability* 2007, 92, 552-559 describe el comportamiento de racemización de L,L-lactida con calentamiento.

5 La polimerización de una mezcla de meso-lactida y L-lactida produce un copolímero, cuyas propiedades térmicas son más reducidas que las del PLLA. La meso-lactida también puede usarse en la preparación de ácido láctico racémico (D/L-LA) por medio de hidrólisis con agua. No obstante, estos usos, desde el punto de vista comercial, tienen solamente un interés reducido, por lo que se aspira a un aumento del valor económico.

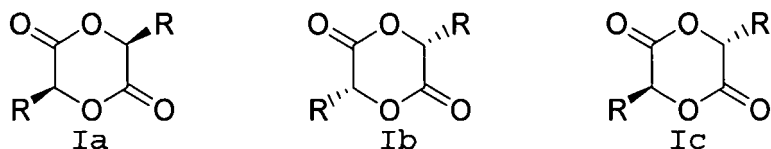
Partiendo de ello, el objetivo de la presente invención era proporcionar un procedimiento que posibilite la preparación de una mezcla de los diésteres cíclicos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic



10 El objetivo se logra mediante las características de la reivindicación 1.

Según la divulgación se indican tres variantes para la preparación de la mezcla mencionada anteriormente.

15 La forma de realización denominada en adelante segunda variante es según la invención. Todas las formas de realización y los ejemplos que no entren dentro del ámbito de protección de las reivindicaciones son únicamente aspectos de la presente divulgación, pero no parte de la invención reivindicada. Según una primera variante de la presente divulgación se proporciona un procedimiento de preparación de una mezcla de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic



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



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

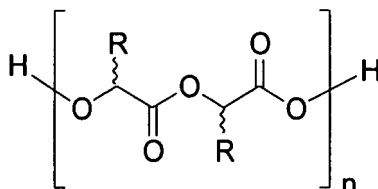
25 Según esta primera variante del procedimiento de preparación de la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic se parte, por lo tanto, de un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de las fórmulas IIa y/o IIb, que se hace reaccionar en presencia de varios catalizadores. A este respecto, pueden usarse tanto, en cada caso, los compuestos IIa y IIb como compuestos esencialmente o totalmente enantioméricamente puros, pero puede partirse también de una mezcla de ambos compuestos enantioméricamente puros en una relación estequiométrica discrecional. Por "esencialmente enantioméricamente puro" se entiende una mezcla de los compuestos IIa y IIb con un exceso enantiomérico (ee) superior al 99 % de ee.

30 Según la segunda variante del procedimiento de preparación según la invención de la mezcla mencionada anteriormente de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, se hace reaccionar un compuesto esencialmente o totalmente estereoisoméricamente puro de la fórmula Ia, Ib o Ic o también mezclas de Ia, Ib y Ic con un catalizador o una mezcla de al menos dos catalizadores. Por "esencialmente estereoisoméricamente puro" se entiende, a este respecto, una mezcla de compuestos Ia, Ib y/o Ic, en la que uno de los compuestos mencionados está presente en un exceso con respecto a la suma de los otros dos compuestos de al menos el 99 %. En esta variante del procedimiento según la invención se parte, por lo tanto, de un único compuesto de la fórmula Ia, Ib o Ic, teniendo

35

lugar en el transcurso del procedimiento una transformación del estereocentro del diéster cíclico usado. Si se parte de una mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, se obtiene a su vez una mezcla de estos compuestos, pero con composición modificada.

- 5 Una tercera variante del procedimiento según la divulgación prevé la preparación de la mezcla de los compuestos Ia, Ib y/o Ic, en el que se hace reaccionar un ácido hidroxicarboxílico oligomérico o polimérico de la fórmula general III



III

(en la que significa, en la fórmula III,  $n = 1$  a 50), con un catalizador o una mezcla de al menos dos catalizadores.

- 10 Esta tercera variante prevé, por lo tanto, una despolimerización de ácidos hidroxicarboxílicos oligoméricos o poliméricos de la fórmula III. Según el procedimiento de la variante III pueden usarse para el ácido hidroxicarboxílico de la fórmula III todos los estereoisómeros posibles. Esto se indica en la fórmula III mediante la unión ondulada del resto R. A este respecto, no es significativa la configuración absoluta en el estereocentro correspondiente (R o S).

Básicamente pueden seleccionarse para las tres variantes mencionadas anteriormente del procedimiento los catalizadores del grupo constituido por

- 15 a) compuestos metálicos de los grupos 1 a 14 del Sistema Periódico, preferentemente sales metálicas y/o compuestos organometálicos, alcóxidos, óxidos, sales de ácidos orgánicos, más preferentemente sales metálicas y/o compuestos organometálicos de Na, K, Mg, Ca, Fe, Ti, Zn, Sn, Sb, de modo particularmente preferente sus óxidos, hidróxidos, carbonatos, benzoatos, lactatos, octoatos, particularmente MgO, CaO,  $K_2CO_3$ , lactato de sodio, benzoato de potasio, octoato de estaño  $SnO_2$ , óxido de dibutilestaño  $Bu_2SnO$ ,  $BuSnO_3$ , SnO y/o

- 20 b) compuestos orgánicos que contienen nitrógeno o que contienen fósforo, preferentemente aminas primarias, secundarias y/o terciarias y/o compuestos N-heterocíclicos alifáticos y/o aromáticos con 5-7 átomos de anillo, más preferentemente aminas primarias, secundarias y/o terciarias con 1 a 20 átomos de C, de modo particularmente preferente trietilamina, etildisopropilamina, dibutilamina, tributilamina, trioctilamina, dicitlohexilamina, 4-(N,N-dimetil)-aminopiridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidinas y/o tributilfosfina.

Preferentemente se diferencian en los tres procedimientos tres tipos de catalizadores:

- 25 1. Catalizadores de la polimerización  
2. Catalizadores de la racemización  
3. Catalizadores estereoselectivos.

- 30 1. Como catalizadores de la polimerización para PLA se conocen una pluralidad de compuestos. Son frecuentemente sales metálicas u organometálicas tales como alcóxidos, óxidos, sales de ácidos orgánicos, etc. Generalmente se usa octoato de estaño ( $SnO_2$ ). También se usan además otros compuestos de estaño tales como, por ejemplo,  $BuSnO_3$ ,  $Bu_2SnO$ , SnO o también estaño. También es posible el uso de compuestos de Ti, Fe, Zn, Sb, etc.

- 35 2. Los catalizadores de la racemización, que se usan para la racemización de lactidas, deberían ser compuestos débilmente alcalinos y no provocar ninguna polimerización con apertura de anillo (ROP). En este caso se han encontrado tres clases de compuestos:

- a) óxidos, carbonatos, hidróxidos o sales de ácidos orgánicos de metales del grupo 1 y 2, tales como, por ejemplo, lactato de sodio, benzoato de potasio,  $K_2CO_3$ , MgO, CaO, etc.
- 40 b) aminas, aminas primarias, secundarias o terciarias con un punto de ebullición o de fusión que sea lo suficientemente alto para que el compuesto permanezca en la reacción. Son preferentes en el presente documento aminas secundarias o terciarias tales como, por ejemplo, trietilamina (TEA), tributilamina (TBA), trioctilamina (TOA), dibutilamina (DBA), di-ciclohexilamina (DCHA), dimetilamino-piridina (DMAP), etc.
- c) fosfinas primarias, secundarias o terciarias.

Para todos los catalizadores volátiles mencionados en el presente documento tiene validez que el punto de ebullición debe ser lo suficientemente elevado para que el compuesto permanezca en la reacción.

5 En la elección del catalizador de racemización debe tenerse en cuenta que el catalizador solo catalice una racemización y no la apertura de anillo de la lactida. Estas dos reacciones concurrentes dependen de la estructura química y estérica del catalizador. Una apertura de anillo dificulta la separación de una mezcla de lactidas después de la racemización y reduce el rendimiento. La pureza de la mezcla racémica de lactidas después de la separación es importante para una catálisis estereoselectiva para obtener sc-PLA y sbc-PLA.

10 Debido a un impedimento estérico del centro activo los catalizadores preferentes son aminas y fosfinas secundarias y terciarias. Son particularmente preferentes restos orgánicos voluminosos tales como, por ejemplo, el grupo ciclohexilo en DCHA.

La apertura de anillo se impide con los mismos y su actividad débilmente alcalina es suficiente para la racemización. No obstante, se cumple para todos los catalizadores mencionados que pierden su selectividad a altas temperaturas o tiempos de reacción prolongados.

15 3. Catalizadores estereoselectivos (Spassky y col, Macromol.Chem.Phys. (1996),197, 2672; Ovitt y Coates, J.Am.Chem.Soc.,(2002),124, 1316; Radano y Baker, J.Am.Chem.Soc.,(2000), 122, 1552) son catalizadores de la polimerización específicos que presentan un centro quiral. Catalizan exclusivamente la reacción de polimerización de isómeros específicos. En este caso se diferencian distintos tipos. Una clase de estos catalizadores puede catalizar solo la reacción del isómero (L,L/D,D-lactida + ssc -> PLLA + D,D-lactida), mientras que otro tipo con dos centros activos puede polimerizar simultáneamente dos isómeros (L,L/D,D-lactida + ssc -> PLLA + PDLA = sc-PLA). También se conocen catalizadores que pueden polimerizar de forma alterna la L- o D-lactida (L,L/D,D-lactida + ssc -> (PLLA-co-PDLA)<sub>n</sub> = sbc-PLA).

20

También es ventajoso en las variantes mencionadas anteriormente del procedimiento según la divulgación o según la invención, en cada caso, que se use el catalizador con respecto a los eductos correspondiente de las distintas variantes, es decir, el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la fórmula IIa y/o IIb, el compuesto esencialmente estereoisomérica puro o estereoisoméricamente puro de la fórmula Ia, Ib o Ic o una mezcla de dos o tres de los compuestos, o el ácido hidroxicarboxílico oligomérico o polimérico de la fórmula general III, con una relación en peso entre 1:1 y 1:10.000, preferentemente entre 1:10 y 1:5.000, de modo particularmente preferente entre 1:100 y 1:1.000.

25

Sorprendentemente pudo determinarse que preferentemente la relación molar obtenida en el procedimiento de los compuestos de la fórmula Ia y Ib es entre 1:2 y 2:1, preferentemente entre 1:1,2 y 1,2:1, de modo particularmente preferente esencialmente 1:1.

30

Además, se ha hallado sorprendentemente que la relación molar obtenida en el procedimiento según la invención de la suma de los compuestos de la fórmula Ia y Ib con respecto al compuesto de la fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

35 es de entre 10:1 y 1:1, preferentemente entre 10:1 y 2:1.

En el procedimiento según la invención se lleva a cabo la reacción a temperaturas de entre 80 y 160 °C, preferentemente entre 120 y 160 °C.

Preferentemente la reacción se lleva a cabo en un periodo de tiempo de entre 1 min y 48 horas, preferentemente entre 0,5 y 4 horas.

40 Es particularmente preferente que a continuación de, o simultáneamente a, la reacción se siga con, o se lleve a cabo, una etapa de purificación de la mezcla obtenida mediante la reacción de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic, aumentándose la relación de la suma de los compuestos de la fórmula Ia y Ib con respecto al compuesto de la fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

45 a al menos 10:1, preferentemente a al menos 100:1, más preferentemente a al menos 1.000:1, retirándose particularmente el compuesto de la fórmula Ic esencialmente completamente o completamente. Por "retirada esencialmente completa" se entiende a este respecto una reducción del contenido del compuesto Ic a concentraciones en el intervalo de %.

50 Según esta forma de realización preferente del procedimiento se posibilita, por lo tanto, la preparación de una mezcla que únicamente está compuesta por los compuestos de la fórmula Ia y Ib. De modo particularmente

preferente, esta mezcla es un racemato, es decir, una mezcla equimolar de los compuestos Ia y Ib, que se designa como lactida racémica.

5 Además, la etapa de purificación mencionada anteriormente se selecciona, a este respecto, del grupo constituido por filtración, lavado, destilación, cristalización y/o recristalización de la mezcla de los compuestos de la fórmula Ia, Ib y/o Ic, así como combinaciones de las etapas de purificación mencionadas. A este respecto, las combinaciones pueden ser una realización sucesiva o simultánea de los procedimientos de purificación mencionados anteriormente. Por ejemplo, con respecto a ello se consideran una filtración o un lavado de la mezcla obtenida en la reacción, seguido por una destilación o una cristalización; también es posible, no obstante, por ejemplo, una destilación seguida de una cristalización.

10 La cristalización y/o la recristalización puede llevarse a cabo a partir de la masa fundida o a partir de disolventes, seleccionándose el disolvente preferentemente del grupo de alcoholes, ésteres, cetonas, hidrocarburos, etc., por ejemplo acetona, iso-propanol, acetato de etilo, tolueno y/o combinaciones de los mismos. Preferentemente se purifica el producto bruto obtenido de Ia, Ib y Ic mediante recristalización a partir del material fundido, cristalizando Ia y Ib como producto puro.

15 Tabla 2: temperaturas de fusión de las lactidas

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

Después de la separación del material fundido remanente en la cristalización, que contiene compuesto Ic dado el caso en mezcla con Ia y/o Ib, puede reciclarse este a la etapa de reacción. De este modo puede convertirse, por ejemplo, una transformación total de Ic en una mezcla equimolar de Ia y Ib.

20 Preferentemente, según la variante 1) puede usarse un compuesto esencialmente enantiómericamente puro o enantioméricamente puro de la fórmula IIa o IIb.

De modo particularmente preferente, el procedimiento según la divulgación se refiere a la preparación de una mezcla equimolar de los dos enantiómeros de la dilactida del ácido láctico, D,D-dilactida y L,L-dilactida, en la que

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

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

30 c) añadiéndose a la fracción mencionada anteriormente acetona y recristalizándose con ello, y obteniéndose cristales incoloros con un punto de fusión de 112 a 119 °C, que están compuestos de forma esencialmente equimolar o equimolar por D,D-dilactida y L,L-dilactida.

Según la divulgación se posibilita, por lo tanto, preferentemente, la preparación de un racemato de L,L-dilactida y D,D-dilactida. La reacción (reacción con el catalizador) y la primera etapa de purificación (destilación) discurren, a este respecto, simultáneamente.

35 Las posibilidades de uso según la divulgación de la mezcla preparada según el procedimiento según la invención son, por ejemplo, la preparación posterior (por ejemplo, inmediatamente después del procedimiento según la invención) de polilactidas amorfas y, particularmente, la preparación de poli(ácido láctico) estereocomplejo y/o copolímeros de estereobloques de ácido láctico con catalizadores estereoselectivos.

40 La variante 1) se refiere particularmente a una procedimiento de preparación de una mezcla equimolar de D,D-dilactida y L,L-dilactida, partiendo para la preparación de estas sustancias de ácido L(-)-láctico, que se hace reaccionar con trioctilamina para dar lactato de trioctilamonio, que se somete a una disociación destilativa (en el sentido de una condensación de dos unidades de ácido láctico con racemización), obteniéndose un destilado que se recristaliza a partir de acetona y, de este modo, se obtiene la dilactida según la invención.

45 Se ha hallado ahora que la mezcla de dilactidas, que está constituida por porciones similares de la D,D-dilactida y de la L,L-dilactida, se puede preparar de un modo sencillo, cuando se somete el destilado, que se obtiene a partir de la termólisis del lactato de amonio, a una recristalización. La mezcla de dilactidas obtenida posee ventajas esenciales en la preparación de polímeros de ácido láctico, que presentan unas propiedades físicas mejoradas.

50 Para la preparación de estas dilactidas se parte de ácido L-láctico, que se hace reaccionar con trioctilamina para dar lactato de trioctilamonio. Preferentemente, como trioctilamina se usa tri-n-octilamina. A este respecto se forma el lactato de trioctilamonio, que se somete a una disociación destilativa (en el sentido de una condensación de dos unidades de ácido láctico con racemización). En la disociación destilativa se obtiene una mezcla que está

compuesta por ácido láctico y trioctilamina. Otra fracción está constituida por dilactida, que sobredestila, en primer lugar de forma transparente y después, de forma creciente, de color amarillo. La disociación destilativa (en el sentido de una condensación de dos unidades de ácido láctico con racemización) tiene lugar en presencia de un catalizador. La fracción de la disociación destilativa que está constituida predominantemente por dilactida, se recristaliza después del enfriamiento. Como disolvente se usa preferentemente acetona. A este respecto se obtienen cristales incoloros, que presentan un punto de fusión de 112 °C a 119 °C.

Los cristales obtenidos se sometieron a un análisis mediante cromatografía de gases, usándose una columna de separación quiral. En el análisis se observaron dos picos de señal de la misma superficie, que pudieron asignarse a la D,D-dilactida y a la L,L-dilactida. La configuración estereoquímica de la dilactida pudo determinarse mediante una hidrólisis enzimática de las dilactidas, en la que se obtuvo una mezcla compuesta de la misma masa de ácido láctico en cada caso de una configuración estereoquímica. En el destilado sin purificar se observa en la hidrólisis en el análisis de cromatografía de gases otra señal claramente más débil, que se asignó a la meso-lactida (dímero de ácido D- y L-láctico).

Por lo tanto, se divulga particularmente un procedimiento de preparación de una mezcla equimolar de los dos enantiómeros de dilactida de ácido láctico, estando formada una dilactida enantiomérica, que se denomina D,D-dilactida, por dos enantiómeros dextrógiros del ácido láctico, y la otra dilactida enantiomérica, denominada L,L-dilactida, por dos enantiómeros levógiros, en el que

- en primer lugar, a partir de ácido L(-)-láctico levógiro y trioctilamina se prepara lactato de trioctilamonio
- el lactato de trioctilamonio obtenido de este modo se somete a una disociación destilativa (sobredestilando una mezcla de trioctilamina y ácido láctico) y
- la disociación destilativa del lactato de trioctilamonio se lleva a cabo en presencia de un catalizador
- se obtiene otra fracción, que está compuesta por una proporción predominante de la dilactida del ácido láctico, y que puede contener también D,L-dilactida y
- a esta fracción se añade acetona y se recristaliza con la misma, de tal modo que se obtienen cristales incoloros con un punto de fusión de 112 a 119 °C, que están compuestos equimolarmente por D,D-dilactida y L,L-dilactida.

La formación de la dilactidas de enantiómeros iguales a partir de ácido láctico enantioméricamente puro como material de partida puede aclararse porque el contenido de trioctilamina durante la destilación produce una racemización del ácido láctico, que después forma un lactato de trioctilamonio racémico, que después de la disociación destilativa se cristaliza preferentemente dando una dilactida de enantiómeros iguales. El material de partida poseía una unidad enantioméricamente pura de aproximadamente el 1 por ciento en masa de ácido D-láctico.

También se divulga un procedimiento en el que se forma una mezcla que está compuesta en cada caso por las mismas proporciones del 40 al 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida y que contiene como componente residual, por ejemplo, meso-lactida (D,L-dilactida). Según la preparación, la proporción cuantitativa restante está constituida también por oligolactidas u otros productos de la disociación destilativa.

Preferentemente, la disociación destilativa del lactato de trioctilamonio se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Son particularmente adecuados para ello compuestos de organoestaño. Por ejemplo, como catalizador se usa óxido de dibutilestaño en una dosificación del 0,1 al 1 por ciento en masa, con respecto a la mezcla presente en el fondo de destilación en la disociación destilativa. Según la pureza y el rendimiento deseados de la dilactida, se lleva a cabo la disociación destilativa en presencia de una columna de destilación. Al usar una columna de destilación es ventajoso llevar a cabo la destilación al vacío (por ejemplo, 2 kPa).

En la disociación destilativa se obtiene un precursor que está constituido por ácido láctico y trioctilamina de composición desconocida. Este corresponde a una proporción cuantitativa del 30 al 35 por ciento en masa de la cantidad de partida de lactato de trioctilamonio. Esta proporción depende de la temperatura del evaporador. En el destilado se midió un contenido de amina del 15 por ciento en masa (140 °C) al 25 por ciento en masa (165 °C). Evidentemente, además del ácido láctico y la amina también están contenidas aún determinadas proporciones cuantitativas de oligolactidas en el destilado. La proporción cuantitativa restante se destila como dilactida. En el fondo de destilación permanecen aproximadamente del 2 al 3 por ciento en masa de un líquido marrón oscuro.

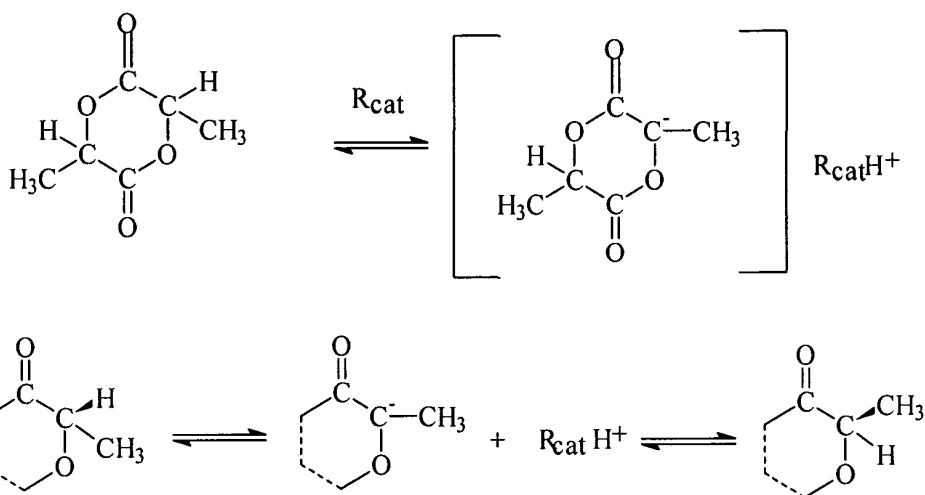
También se divulga la sustancia que se prepara mediante el procedimiento según la divulgación. Se trata de la dilactida del ácido láctico, que está caracterizada porque se trata de una mezcla que está compuesta en cada caso por la misma proporción del 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y de L,L-dilactida y porque se prepara con el procedimiento según la divulgación. Según el proceso de preparación, la mezcla también puede contener impurezas. Por lo tanto, se divulga también la dilactida del ácido láctico, que está caracterizada porque se trata de una mezcla de D,D-dilactida y L,L-dilactida y otros componentes, que se prepara con el procedimiento según la divulgación.

La realización del procedimiento según la divulgación o según la invención se explica por medio de un esquema de

reacción general y ejemplos experimentales, representando estos ejemplos solamente formas de realización típicas.

**Esquema de preparación general**

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



10 Para una preparación directa de rac-lactida se parte de ácido L-, D- o D,L-láctico. Después de la deshidratación del ácido láctico se añade como catalizador un compuesto de estaño, tal como se ha descrito ya, y un compuesto débilmente alcalino, y después se inicia la destilación. Se encontró tanto una rac-lactida como también otro compuesto, que se identificó como meso-lactida.

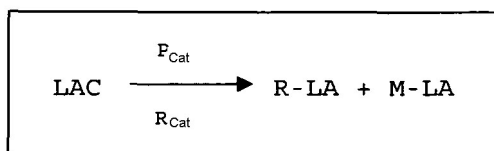
**Esquema A: LAC -> PLA -> LA**

LAC = ácido láctico

15 PLA = poli(ácido láctico)

LA = lactida

Esquema A1



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

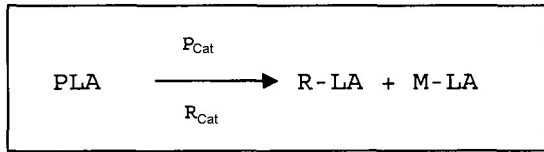
20  $P_{cat}$  = Catalizador de la polimerización

$R_{cat}$  = Catalizador de la racemización

Como la siguiente etapa se llevó a cabo una reacción con un PLA de bajo peso molecular y el catalizador mencionado anteriormente. También en este caso se obtuvo un producto de reacción idéntico, es decir, una mezcla de rac-lactida y meso-lactida.

25 Esquema A2

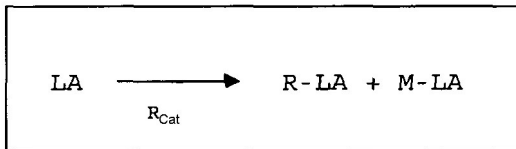




PiLA = PLLA, PDLA, PRLA, PMLA, mezclas, copolímeros

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

5 Esquema A3



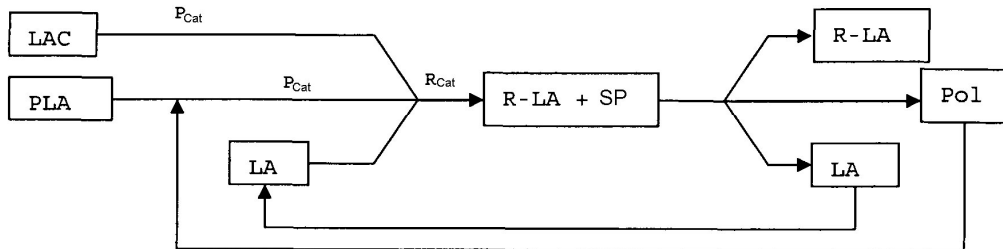
LA = L-LA, D-LA, M-LA, mezclas de estas lactidas

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

10

**Esquema B: Procedimiento**

Esquema B1

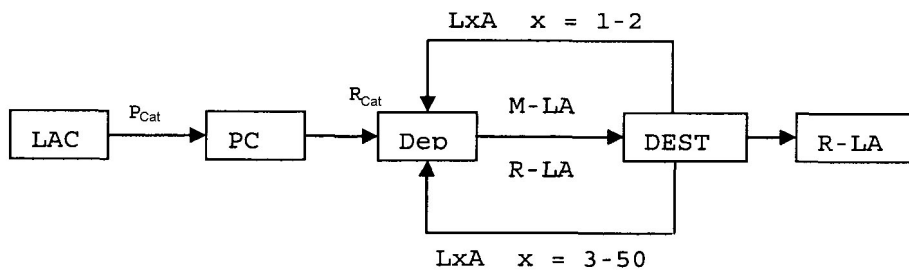


SP = subproducto

Pol = polímero

15

Esquema B2



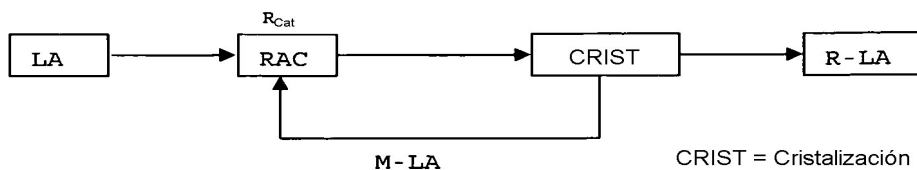
PC = PLA de bajo peso molecular

Dep = despolimerización

DEST = destilación

20

Esquema B3

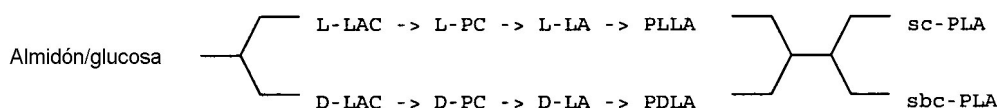


Por lo tanto es posible, disponiendo de catalizadores estereoselectivos, preparar sc-PLA o sbc-PLA, que presenta una estabilidad térmica superior, sin que se proporcionen posibilidades de producción separadas para L-lactida y D-lactida ópticamente puras y sus polímeros PLLA y PDLA, lo que era necesario hasta la fecha para preparar estereocomplejos.

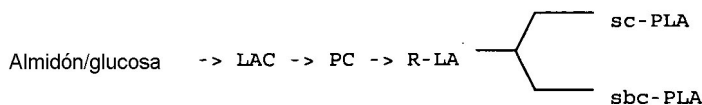
5

**Cadena de producción de polímeros:**

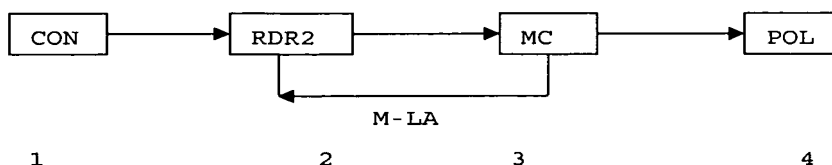
Hasta la fecha:



10 Nueva:



Cadena de polímero PFD



- CON Concentrador de LAC
- RDR2 Reactor de destilación reactiva y racemización
- MC Cristalizador de masa fundida
- POL Unidad de polimerización

Procedimientos de análisis:

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

20

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

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

25

Ejemplo de referencia 1:

En un recipiente de mezcla se hace reaccionar trietilamina y ácido L-láctico (variante 1) con una pureza óptica del 99 % de ácido L-láctico con calentamiento para dar lactato de trietilamonio. Este se proporciona a un recipiente de destilación que está equipado con un refrigerador Liebig y un tope Thiele-Anschütz. Al recipiente se proporciona también el 1 por ciento en masa (con respecto al ácido láctico) de óxido de dibutilestano como catalizador.

- 5 Después se calienta a 250 °C. En primer lugar se obtienen dos fracciones a 140 °C y a 165 °C de temperatura de destilación, que según un análisis por cromatografía de gases estaban constituidas por el 15 por ciento en masa (140 °C) y el 25 por ciento en masa (165 °C) de amina. Después se destila un líquido transparente que se colorea de amarillo con el transcurso de la destilación. El líquido se enfría y se proporciona a acetona, a partir de la que se cristalizan cristales incoloros de punto de fusión de 112 °C a 119 °C. Su composición se determina mediante análisis de CG y disociación hidrolítica mediante enzimas como, en cada caso, el 50 por ciento en masa de D,D-dilactida y L,L-dilactida del ácido láctico.

#### Ejemplo 2:

- 15 Otra variante del procedimiento según la invención mencionado anteriormente prevé, particularmente, racemizar dilactida esencialmente enantioméricamente pura o meso-dilactida, así como hacer reaccionar mezclas de L-lactida y/o D-lactida y/o meso-lactida mediante racemización (variante 2).

Se encontró sorprendentemente que los catalizadores indicados anteriormente modifican en su composición meso-lactida pura o mezclas de meso-lactida y L,L-lactida. Después de la purificación y el análisis se determinó que se obtuvo lactida racémica, y que además el catalizador había transformado la meso-lactida en lactida racémica.

- 20 La lactida racémica, mediante policondensación y posterior despolimerización, puede prepararse a partir de ácido láctico racémico. Es problemático, a este respecto, por una parte, la gran cantidad de meso-lactida que se produce como subproducto (40-60 %) y la disponibilidad, así como el precio, del racemato de ácido láctico.

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

Inspirados por este conocimiento, los investigadores analizaron una gran cantidad de compuestos para determinar su actividad catalítica en esta reacción y encontraron, sorprendentemente, que son activas varias clases de compuestos. También se investigó la actividad de los compuestos para la reacción de L-lactida y D-lactida; también en este caso pudo determinarse racemización.

- 30 Ejemplo de referencia 3:

- En un matraz redondo con columna fraccionadora de destilación, refrigerador Liebig y tope Thiele-Anschütz se mezcla ácido L-láctico puro al 99 % y trietilamina. Después de la adición del 1 % en peso de óxido de dibutilestano (con respecto al ácido láctico) se calienta la mezcla a 250 °C y se recogen dos fracciones, una a  $T < 140$  °C y otra a  $T = 140 - 165$  °C. Por medio de análisis de CG se determina un contenido de amina del 15 y del 25 % en peso. La tercera fracción es un líquido transparente que puede obtenerse a partir de los cristales incoloros. El punto de fusión de los cristales es de 112 - 119 °C y mediante análisis de CG y una hidrólisis con enzimas se determina una mezcla 50:50 de D,D-lactida y L,L-lactida (variante 1).

#### Ejemplo de referencia 4:

- 40 Una construcción de destilación se carga con 396,8 g de L-LAC y 2,93 g de KOH. Después de la eliminación de agua por medio de vacío se añaden 0,506 g de  $\text{SnO}_2$ , la temperatura se aumenta de 150 °C a 240 °C y la presión se reduce a 1 kPa. Se recogen tres fracciones en un intervalo de temperatura de 100 °C a 150 °C que contienen los compuestos. El rendimiento total es del 46 % (L-La:D-LA:M-LA = 54:18:28)(variante 1).

#### Ejemplo de referencia 5:

- 45 Una construcción de destilación se carga con 253 g de PLLA ( $M_n = 750$ ), 0,97 g de Acima TW-30 ( $\text{SnO}_2$ ) y 2,53 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La temperatura se aumenta hasta 210 °C y la presión se reduce a 1 kPa. Una fracción se recoge en un intervalo de temperatura de 140 °C a 148 °C, proporcionando un análisis una concentración del 33 % de L-lactida, el 30 % de D-lactida y el 37 % de meso-lactida para un rendimiento del 75 % (variante 3).

#### Ejemplo 6:

- 50 En un vial con espacio de cabeza se mezclan la lactida y el catalizador de racemización y se calientan a de 105 °C a 155 °C. Después de 1 a 6 horas se detiene la reacción mediante el enfriamiento del matraz. El producto de reacción se analiza mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

Las condiciones de reacción exactas, así como los eductos y los catalizadores usados se indican en las tablas 3 a 7.

Tabla 3

Racemización de meso-lactida							
Nº de exp.	Temp. °C	Tiempo h	Cat.	Lac./Cat. mol	Monómero	% de m-LACT*	% de L,L/D,D-LACT*
1	140	4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	824	82	37	63
2	140	6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	825	77	27	73
3	140	6	TBA	679	94	30	70
4	140	6	DCHA	693	95	34	66
5	140	24	DCHA	690	87	24	76
6	140	6	DMAP	709	84	27	73
7	140	24	DMAP	708	20	20	80
8	140	6	TBP	718	94	47	53
9	140	24	TBP	690	89	31	69

TBA = Tributilamina  
DCHA = Diciclohexilamina  
DMAP = Dimetilaminopiridina  
TBP = Tributillfosfina  
\* Datos de RMN; meso-lactida: 97 % de meso, 3 % de L

Tabla 4

Racemización de meso-lactida							
Nº de exp.	Temp. °C	Tiempo h	Cat.	Lac./Cat. mol	Monómero	% de m-LACT*	% de L,L/D,D-LACT*
1	125	1	DCHA	124	§	22	78
2	125	2	DCHA	124	§	19	81
3	125	3	DCHA	124	§	18	82
4	125	1	TMPIP	98	§	26	74
5	125	1	PMPPIP	108	§	37	63
6	125	1	EDiPA	90	§	37	63
7	125	1	TBA	129	§	42	58
8	125	1	TOA	245	§	37	63
9	125	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	96	&	17	83

§ = Ningún subproducto,  
& = Subproductos  
TMPIP = 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina  
PMPPIP = 1,2,2,6,6-Pentametilpiperidina  
EDiPA = Etildiisopropilamina  
TBA = Tributilamina  
TOA = Trioctilamina  
\* Datos de RMN; meso-lactida: 90 % de meso, 10 % de L

Tabla 5

Racemización de meso-lactida							
Nº de exp.	Temp. °C	Tiempo h	Cat.	Lac./Cat. mol	Monómero	% de m-LACT*	% de L,L/D,D-LACT*
1	155	0,5	DCHA	124	&	25	75
2	155	1	DCHA	124	§	20	80
3	155	1	TMPIP	98	§	20	80
4	155	1	PMPIP	108	§	19	81
5	155	1	EDiPA	90	§	20	80
6	155	1	TBA	129	§	24	76
7	155	1	KBenz	111	§	16	84
8	155	1	MgO	28	§	43	57
9	155	1	CaO	39	§	36	64
§ = Ningún subproducto, & = Subproductos KBenz = Benzoato de potasio * Datos de RMN; meso-lactida: 90 % de meso, 10 % de L							

Tabla 6

Racemización de L-lactida							
Nº de exp.	Temp. °C	Tiempo h	Cat.	Lac./Cat. mol	Monómero	% de m-LACT*	% de L,L/D,D-LACT*
1	100	12	DCHA	20	--	18	82
2	130	20	TOA	245	--	24	76
3	130	1	TOA	10	--	18	82
4	130	1	TEA	5	30	0#)	100#)
5	130	1	TOA	15	89	0#)	100#)
#) después de lavado con H <sub>2</sub> O TEA = Trietilamina * Datos de RMN							

Tabla 7

Racemización de meso-lactida								
Nº de exp.	Temp. °C	Tiempo h	Cat.	Lac./Cat. mol	Monómero	% de m-LACT@	% de L,L-LACT@	% de D,D-LACT@
1	140	2	TBP	694	98	79	13	8
2	140	6	TBP	718	94	42	30	28
3	140	24	TBP	690	89	31	35	34

TBP = Tributillfosfina  
 \* Datos de RMN; @ Datos de HPLC; meso-lactida: 96 % de meso, 4 % de L

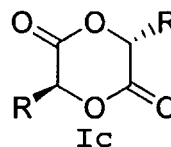
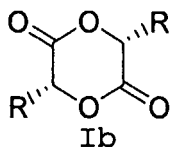
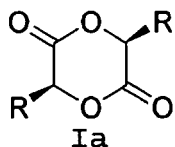
## Ejemplo 7 (purificación):

- 5 Se puede realizar una purificación de los productos de reacción por medio de destilación fraccionada y/o cristalización. Puede llevarse a cabo una cristalización como cristalización líquida o como cristalización en masa fundida. De este modo solo es posible una separación de la meso-lactida; la L- y la D-lactida (estereoisómeros) no pueden separarse mediante estos procedimientos físicos. El químico experimentado usa acetato de etilo o tolueno para la cristalización de mezclas de lactidas. También sirven para la separación alcoholes, cetonas o mezclas de los mismos. Un procedimiento preferente de separación de lactidas es la cristalización en masa fundida.
- 10 En un dispositivo de cristalización se enfría la masa fundida de lactida, que presenta una temperatura de 135 °C, lentamente y el material solidificado (temperatura 125 °C) se recoge de las paredes, después de haber retirado la masa fundida. Este proceso se repite con el material recogido hasta que se haya logrado la pureza deseada. La temperatura de fusión de la lactida racémica es de 129 °C. La masa fundida restante puede usarse de nuevo en la reacción de racemización y el proceso de purificación puede repetirse.

15

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una mezcla de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic



con una relación molar de la suma de los compuestos de fórmula Ia y Ib con respecto al compuesto de fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

5

de entre 10:1 y 1:1, en el que un compuesto totalmente estereoisoméricamente puro de la fórmula Ia, Ib o Ic, o una mezcla de dos o tres de los compuestos, presentando la mezcla usada, en el caso de que se use una mezcla de dos o tres de los compuestos, una composición modificada, en el que, en cada caso, en los compuestos de la fórmula Ia, Ib y Ic, R representa un resto alquilo alifático lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C,

10 se hace reaccionar con un catalizador o una mezcla de al menos dos catalizadores, seleccionándose el catalizador del grupo constituido por

a) sales metálicas y/o compuestos organometálicos de Na, K, Mg, Ca, Fe, Ti, Zn, Sn, Sb y/o

b) compuestos orgánicos que contienen nitrógeno o que contienen fósforo,

llevándose a cabo la reacción a temperaturas de entre 80 y 160 °C.

15 2. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo constituido por óxidos, hidróxidos, carbonatos, benzoatos, lactatos y octoatos de Na, K, Mg, Ca, Fe, Ti, Zn, Sn y Sb.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo constituido por MgO, CaO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, lactato de sodio y benzoato de potasio.

20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo constituido por aminas primarias, secundarias y/o terciarias y/o compuestos N-heterocíclicos alifáticos, aromáticos con 5-7 átomos de anillo o fosfinas.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo constituido por aminas primarias, secundarias y/o terciarias con 1 a 20 átomos de C.

25 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo constituido por trietilamina, etildisopropilamina, dibutilamina, tributilamina, trioctilamina, dicitclohexilamina, 4-(N,N-dimetil)-aminopiridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y/o tributilfosfina.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el catalizador con respecto al compuesto esencialmente estereoisoméricamente puro o estereoisoméricamente puro de la fórmula Ia, Ib o Ic o una mezcla de dos o tres de los compuestos se usa en una relación en peso de entre 1:1 y 1:10.000.

30 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la relación molar obtenida en el procedimiento de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib es de entre 1:2 y 2:1.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un periodo de tiempo de entre 1 min y 48 horas.

35 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a continuación de, o simultáneamente a, la reacción se sigue con, o se lleva a cabo, una etapa de purificación de la mezcla obtenida de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic, aumentándose la relación de la suma de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib con respecto al compuesto de la fórmula Ic

$$(Ia + Ib) / Ic$$

a al menos 10:1.

40 11. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque la etapa de purificación se selecciona del

grupo constituido por filtración, lavado, destilación, cristalización y/o recristalización de la mezcla de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y/o Ic, así como combinaciones de las etapas de purificación mencionadas.

12. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque la cristalización y/o la recristalización se llevan a cabo a partir de la masa fundida o a partir de disolventes.

- 5 13. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo constituido por alcoholes, ésteres, cetonas e hidrocarburos.