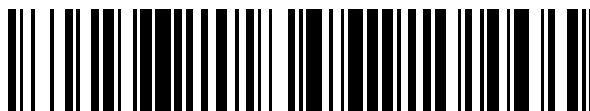


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 838**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/02** (2006.01)

**C07C 69/67** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2015 PCT/US2015/017129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15127374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2015 E 15710974 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3110787**

54 Título: **Procesos para preparar ésteres de ácidos 2-acetoxialcanoicos usando una 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona o un poli-(ácido alfa-hidroxiacanoico) como material de partida**

30 Prioridad:

**24.02.2014 US 201461943993 P**

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

**08.05.2018**

73 Titular/es:

**NATUREWORKS LLC (100.0%)  
15305 Minnetonka Blvd  
Minnetonka, MN 55345, US**

72 Inventor/es:

**KULSHRESTHA, AMAN y  
SCHROEDER, JOSEPH, DAVID**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 666 838 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

Procesos para preparar ésteres de ácidos 2-acetoxialcanoicos usando una 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona o un poli-(ácido alfa-hidroxi-alcanoico) como material de partida

5

La presente invención se refiere a un método para preparar ésteres de ácidos 2-acetoxialcanoicos.

El 2-acetoxipropionato de metilo (MAP) es un compuesto intermedio químico de cierto interés debido a que se puede pirolizar para formar acrilato de metilo y ácido acético. El acrilato de metilo es útil como monómero que se puede polimerizar para formar poli(acrilato de metilo), y se puede convertir fácilmente en ácido acrílico u otros ésteres de acrilato. Por lo tanto, una ruta sintética económica para preparar MAP tendría un gran valor.

10

Se puede producir MAP en una o más etapas partiendo de ácido láctico. Por lo tanto, se pueden producir ácido acrílico y ésteres de acrilato usando ácido láctico como material de partida. El ácido láctico se prepara en grandes volúmenes mediante procesos de fermentación y por lo tanto es barato y ampliamente disponible. El ácido láctico y sus ésteres se podrían producir de forma bastante barata si hubiera un proceso eficaz para convertir ácido láctico en MAP. Sin embargo, las rutas sintéticas conocidas de ácido láctico a MAP están plagadas de conversiones bajas y la producción de grandes cantidades de productos secundarios no deseados. Véase, por ejemplo, Rehberg et ál., Industrial and Engineering Chemistry vol. 36, pág. 469-472 (1944); Filachione et ál., Industrial and Engineering Chemistry vol. 36 pág. 472-475 (1944); Rehberg et ál., JACKS vol. 67, pág. 56-56 (1945) y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.992.209.

15

20

Un factor significativo que contribuye al bajo rendimiento y la baja selectividad es la presencia de agua en el sistema. El agua siempre está presente en los procesos de la técnica anterior, debido a que se produce en la reacción. Casi siempre se transporta más agua al proceso con el ácido láctico, que es difícil de producir en forma anhidra. El agua hidroliza los diversos compuestos de éster (incluyendo el producto) de vuelta a los materiales de partida u otros ácidos tales como ácido acético. Estos ácidos también son corrosivos para numerosos metales, de modo que el vaso de reacción y el equipo asociado necesitarían estar hechos de aleaciones especiales. Además, el agua forma un azeótropo con el lactato de metilo, que es una impureza que se forma en grandes cantidades en esta reacción. Es difícil y caro separar el lactato de metilo del agua para recuperar y reciclar el valioso ácido láctico.

25

30

Retirar el agua del ácido láctico conduce a otros problemas, incluyendo la oligomerización del ácido láctico. Por esta razón, los jarabes de ácido láctico concentrados disponibles en el mercado contienen grandes cantidades de oligómeros de bajo peso molecular que por lo general tienen al menos un grupo carboxilo terminal, así como una cantidad significativa de agua residual. Los oligómeros tienen por lo general grados de polimerización principalmente de 2 a 5. Por ejemplo, en un jarabe de ácido láctico al 85 % habitual disponible en el mercado, un 20 % o más del ácido láctico está en forma de estos oligómeros de bajo peso molecular. Las concentraciones combinadas de agua y grupos carboxilo en estos productos de ácido láctico altamente concentrados a menudo exceden de 10 moles/kg. La presencia del agua residual y estos oligómeros de bajo peso molecular en los jarabes de ácido láctico concentrados conduce a una disminución de los rendimientos y a productos secundarios no deseados. No es práctico proporcionar un material de partida de ácido láctico monomérico casi anhidro.

35

40

Se pueden deshidratar dos moléculas de ácido láctico para formar un dímero cíclico, que se conoce habitualmente como lactida. A diferencia del ácido láctico, la lactida se puede producir en forma básicamente anhidra. Por lo tanto, otro posible enfoque para preparar MAP parte de lactida en lugar de ácido láctico o un éster de ácido láctico. Tal enfoque se describe esquemáticamente en la Figura 5 del documento de Patente US 2012/0078004. En esta, se hace reaccionar lactida con acetato de metilo y ácido acético. Sin embargo, este proceso produce cantidades significativas de ácido 2-acetoxipropanoico. El rendimiento y la selectividad son muy bajos, convirtiéndose gran parte de la lactida en dímeros y otros oligómeros de ácido láctico.

45

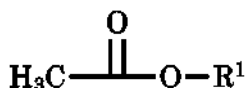
50

Existe la necesidad en la técnica de proporcionar una ruta barata para MAP y otros ésteres de ácido 2-acetoxialcanoico.

La presente invención es un proceso para preparar un éster de ácido 2-acetoxialcanoico.

55

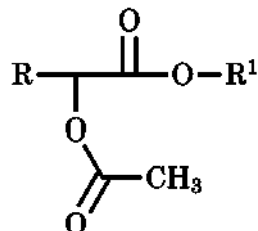
En un aspecto de la invención, el proceso comprende calentar una mezcla de una 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona, en la que los grupos alquilo de las posiciones 3 y 6 pueden estar sin sustituir o sustituidos con sustituyentes que no reaccionen en las condiciones del proceso, con un exceso de un éster de acetato que tiene la estructura



60

a una temperatura de al menos 150 °C a presión superatmosférica en presencia de al menos 0,1 moles por mol de la

3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de un alcohol o fenol que tiene la estructura R<sup>1</sup>-OH y en presencia de un catalizador de transesterificación para convertir al menos una parte de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona en un éster de ácido 2-acetoxialcanoico que tiene la estructura



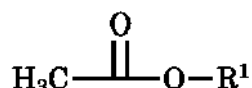
5

donde R es un grupo alquilo sin sustituir o sustituido con sustituyentes que no reaccionan en las condiciones del proceso que corresponde a los grupos alquilo de las posiciones 3 y 6 de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de partida y R<sup>1</sup> es alquilo (incluyendo lineal, ramificado y cicloalquilo) o arilo.

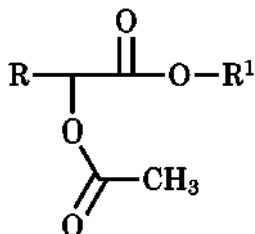
10

Este proceso produce el éster de ácido 2-acetoxialcanoico deseado con altos rendimientos. La conversión es a menudo básicamente cuantitativa y la selectividad para el producto deseado es muy elevada en comparación con el proceso que se describe en el documento de Patente US 2012/0078004. Además, se desvela un proceso, que comprende calentar una mezcla de un poli(ácido α-hidroxi-alcanoico) que tiene un grado de polimerización promedio en número de al menos 8 y una concentración combinada de agua y grupos carboxilo de no más de 2 moles/kg, con un exceso de un éster de acetato que tiene la estructura

15



20 a una temperatura de al menos 150 °C a presión superatmosférica en presencia de un catalizador de transesterificación para convertir al menos una parte del poli(ácido α-hidroxi-alcanoico) en un éster de ácido 2-acetoxialcanoico que tiene la estructura

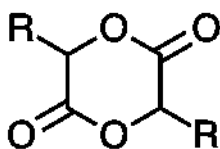


25

donde R es un grupo alquilo sin sustituir o inertemente sustituido y R<sup>1</sup> es alquilo (incluyendo lineal, ramificado y cicloalquilo) o arilo.

En el proceso de la invención, la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de partida puede estar representada por la estructura

30

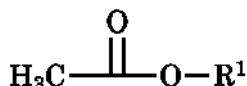


donde cada R es independientemente alquilo que puede estar sin sustituir o inertemente sustituido. R puede ser lineal, ramificado o cíclico, y puede tener sustituyentes que son inertes (es decir, no reaccionan) en las condiciones del proceso. Algunos ejemplos de tales sustituyentes incluyen, por ejemplo, halógeno, arilo, aril éter y similares. Cada R es preferentemente metilo, en cuyo caso el compuesto de diona es lactida.

35

Cada molécula de diona contiene dos centros quirales, cada uno de los cuales existe en cualquiera de las formas R o S. Para los fines de la presente invención, son útiles cualquiera de las formas R o S (o cada una). Una molécula de lactida, por ejemplo, puede tener una de tres formas: 3S,6S-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (S,S-lactida), 3R,6R-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (R,R-lactida), o 3R,6S-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (R,S-lactida o meso-lactida). Todas estas son materiales de partida útiles, así como las mezclas de dos cualesquiera o más de las mismas.

El éster de acetato corresponde a un éster de ácido acético con un alcohol o un compuesto fenólico (aunque se puede preparar usando diversos métodos). El acetato de alquilo corresponde a la estructura:



donde  $\text{R}^1$  se define como anteriormente.  $\text{R}^1$  es preferentemente un grupo alquilo sin sustituir que contiene hasta seis átomos de carbono, o fenilo. Si fuera alquilo,  $\text{R}^1$  puede ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, ciclohexilo, arilo, y similar. Lo más preferentemente,  $\text{R}^1$  es metilo, n-butilo, o fenilo. Metilo es especialmente preferente debido a que la carencia de hidrógenos en  $\beta$  limita las reacciones secundarias no deseadas durante la pirólisis del producto de éster de metilo (MAP) para formar acrilato de metilo.

El alcohol tiene la estructura  $\text{R}^1\text{-OH}$ , en la que el grupo  $\text{R}^1$  es idéntico al grupo  $\text{R}^1$  del éster de acetato.

Para realizar la reacción, el éster de acetato se combina con la diona de partida en una proporción molar de al menos 2:1. Es preferente combinar la diona de partida con un exceso del éster de acetato, dado que esto ayuda a conducir el equilibrio hacia el producto deseado. Una proporción molar preferente de éster de acetato con respecto al éster de ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico es al menos 5:1, al menos 10:1 o al menos 20:1, y la proporción molar puede ser 100:1 o incluso mayor.

Se proporcionan al menos 0,1, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 0,8, y aún más preferentemente al menos 0,95, moles de alcohol o fenol por mol del compuesto de diona de partida. Las cantidades inferiores del alcohol o el fenol tienden a favorecer una mayor selectividad pero a costa de la velocidad de reacción. Generalmente, no es necesario proporcionar ningún exceso significativo del alcohol o el fenol. Por lo tanto, una cantidad preferente del alcohol o el fenol es hasta 1,25 moles/mol de la diona de partida, y una cantidad más preferente es hasta 1,05 moles/mol de la diona de partida. Una cantidad especialmente preferente es de 0,98 a 1,02 moles/mol de la diona de partida.

El catalizador de transesterificación es un material que cataliza reacciones de intercambio de éster. Los catalizadores de transesterificación adecuados se conocen bien en la técnica. Entre estos se encuentran los ácidos de Bronsted fuertes tales como compuestos de ácido alquil o arilsulfónico tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico u oligómeros del ácido fosfórico. También son adecuados los ácidos de Lewis fuertes. Estos incluyen, por ejemplo, cloruro de estaño, óxido de estaño, óxidos de dialquilestaño, alcóxidos de alquilestaño, carboxilatos de alquilestaño, diversos compuestos de titanio o aluminio, trifluoruro de boro y similares.

El catalizador se usa en cantidades catalíticas, que por lo general son de 0,001 a 0,25 moles del catalizador por mol de la diona de partida.

No es necesario llevar a cabo la reacción en un disolvente o diluyente, aunque se puede proporcionar si se desea. El disolvente o diluyente no debería reaccionar en las condiciones del proceso. Algunos ejemplos de disolventes o diluyentes adecuados incluyen hidrocarburos, cetonas, hidrocarburos clorados, éteres, poliéteres, y similares.

En el proceso de la invención, el agua debería estar presente como máximo en cantidades muy pequeñas, dado que el agua puede participar en diversas reacciones con los materiales de partida y los productos de reacción para formar ácidos y otras especies no deseadas. Es preferente proporcionar el éster de acetato, la diona de partida y el alcohol de partida en forma básicamente anhidra, es decir, conteniendo cada uno menos de un 1 % en peso de agua y conteniendo preferentemente cada uno menos de un 0,8 % o menos de un 0,5 % en peso de agua. Preferentemente, se excluyen otras fuentes de agua. Preferentemente, cualquier atmósfera bajo la que se lleve a cabo la reacción es básicamente anhidra. En general, es preferente que el contenido de agua en el vaso de reacción durante la reacción se mantenga por debajo de un 1 % en peso, más preferentemente por debajo de un 0,5 % en peso, y aún más preferentemente por debajo de un 0,15 % en peso.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de al menos 150 °C a presión superatmosférica. Una temperatura preferente es al menos 175 °C y una temperatura aún más preferente es al menos 190 °C. Una temperatura superior a 230 °C es desventajosa.

Las temperaturas mencionadas anteriormente son mayores que los puntos de ebullición de al menos algunos de los materiales de partida. Por lo tanto, la reacción se lleva a cabo a una presión superatmosférica suficiente para mantener los materiales de partida en forma líquida durante la reacción. Generalmente, es adecuada una presión de 10 a 60 atmósferas (1010 a 6060 kPa), y una presión preferente es de 20 a 50 atmósferas (2020 a 5050 kPa).

5 La reacción se puede llevar a cabo de forma continua, semicontinua o discontinua en un equipo capaz de soportar la temperatura y la presión de operación. El equipo que entra en contacto con la mezcla de reacción caliente y/o la mezcla de productos caliente es preferentemente resistente a los ácidos. Los reactores de tipo discontinuo incluyen reactores de Parr y otros vasos presurizados. Los reactores continuos y semicontinuos incluyen reactores de tubería o tubo, reactores de bucle, reactores de tanque agitado continuamente, y similares.

15 La reacción continúa hasta que al menos una parte de los materiales de partida se convierte en el éster de ácido 2-acetoxialcanoico deseado. La reacción es una reacción en equilibrio. Por lo tanto, a menos que se retiren uno o más de los productos a medida que transcurre la reacción, la mezcla de reacción alcanzará un equilibrio antes de la conversión total del material de partida limitante (por lo general, la diona o el alcohol) en producto. Sin la retirada de productos de reacción, la conversión del material de partida limitante alcanzará por lo general de un 50 a un 80 % si las condiciones de reacción se mantienen durante suficiente tiempo. Se pueden obtener conversiones mayores cuando se usa el éster de acetato en un exceso mayor.

20 En un proceso discontinuo, un tiempo de reacción habitual es de 15 minutos a 10 horas. Es preferente minimizar los tiempos de reacción para reducir la formación de productos secundarios no deseados; en un proceso preferente, la reacción se discontinúa cuando la conversión del material de partida limitante alcanza de un 40 a un 100 %, especialmente de un 80 a un 100 % o incluso de un 90 a un 100 %, o cuando la mezcla de reacción alcanza el equilibrio.

25 Un beneficio del proceso de la invención es que es altamente selectivo para el éster de ácido 2-acetoxialcanoico deseado. Se puede obtener fácilmente una selectividad de al menos un 40 % o mayor o un 60 % o mayor para el producto deseado con la presente invención. La selectividad se calcula (a) determinando la cantidad de diona de partida consumida, (b) calculando la cantidad (B) de éster de ácido 2-acetoxialcanoico que se habría producido si toda la diona consumida se hubiera convertido en éster de ácido 2-acetoxialcanoico, (c) determinar la cantidad (C) de éster de ácido 2-acetoxialcanoico producida, y (d) dividir C entre B y multiplicar por un 100 %. Los productos secundarios principales de la reacción son oligómeros del ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico, que pueden estar en forma de ésteres.

35 El rendimiento del éster de ácido 2-acetoxialcanoico deseado es a menudo al menos un 40 %, basándose en la diona de partida, y es a menudo un 60 % o mayor. El rendimiento se calcula como la cantidad de éster de ácido 2-acetoxialcanoico producida dividida por la cantidad que se produciría si toda la diona de partida se convirtiera en éster de ácido 2-acetoxialcanoico.

40 El éster de ácido 2-acetoxialcanoico deseado se separa fácilmente de los componentes remanentes de la mezcla de productos en bruto usando destilación, cristalización, extracción con disolvente u otros métodos. Los componentes volátiles de la reacción se evaporan fácilmente de forma instantánea o se retiran por destilación de otro modo. En la mayoría de los casos, el éster de ácido 2-acetoxialcanoico tiene una temperatura de ebullición y/o una temperatura de fusión diferentes de los materiales de partida. Estas diferencias en las temperaturas de ebullición y fusión se pueden explotar como base para procesos de recuperación por destilación y/o cristalización.

50 Los materiales de partida que no hayan reaccionado se pueden recuperar, purificar si fuera necesario, y reciclar al proceso. Los oligómeros de ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico (o los ésteres de tales oligómeros) se pueden hidrolizar de vuelta al correspondiente ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico (o un éster del mismo), formarse en la correspondiente diona, y reciclarse al proceso.

55 En un aspecto de la divulgación, se usa un poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) en lugar de lactida (o en combinación con lactida) como material de partida. El poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) de partida puede ser un polímero de uno o más ácidos  $\alpha$ -hidroxialcanoicos tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxitanoico y similares. El poli(ácido láctico) es el poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) preferente.

60 El poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) tiene un grado de polimerización promedio en número de al menos 8, preferentemente al menos 10. Aunque el grado de polimerización puede ser cualquier valor mayor, las velocidades de reacción tienden a disminuir cuando el grado de polimerización se vuelve muy elevado. Por lo tanto, el grado de polimerización promedio en número es preferentemente como máximo 100, como máximo 50, como máximo 25 o como máximo 20.

65 Una ventaja y un efecto sorprendente de usar un poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) como material de partida (en comparación con el uso de lactida) es que la presencia de agua y grupos carboxilo se puede tolerar hasta un grado significativo mientras se conservan un rendimiento y una selectividad buenos. Por lo tanto, el poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) de partida puede tener una concentración combinada de agua y grupos carboxilo de tanto como

2 moles/kg. Las concentraciones combinadas preferentes de agua y grupos carboxilo son preferentemente no más de 1,75 moles/kg y aún más preferentemente no más de 1,5 moles/kg. La concentración combinada de agua y grupos carboxilo puede ser al menos 0,25 moles/kg, al menos 0,5 moles/kg o al menos 0,75 moles/kg.

- 5 Otra ventaja del uso de poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) como material de partida es que se puede omitir el alcohol o fenol que tiene la estructura  $R^1-OH$ , aunque con cierta pérdida de selectividad del proceso. Por lo tanto, en este aspecto de la divulgación, el alcohol o el fenol se puede omitir por completo. Sin embargo, se observan mayores velocidades de reacción, mejor selectividad y mayores rendimientos generales de producto cuando está presente el alcohol o el fenol. Por lo tanto, en realizaciones preferentes de este aspecto de la divulgación, el alcohol o el fenol
- 10 está presente en las cantidades que se han descrito anteriormente, basándose los moles de alcohol o fenol en los moles de las unidades de repetición de ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico en el poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) de partida. De forma similar, el éster de acetato de partida se proporciona en exceso con respecto a los moles de las unidades de repetición de ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico en el poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) de partida.
- 15 Además de las mayores concentraciones de partida de agua y grupos carboxilo, y la omisión opcional del alcohol y el fenol, las condiciones del poli(ácido  $\alpha$ -hidroxialcanoico) con respecto al éster de ácido 2-acetoxialcanoico son como se han descrito anteriormente con respecto al uso de una 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona como material de partida. Las velocidades de reacción tienden a ser algo menores en condiciones equivalentes.
- 20 El proceso de la invención es particularmente útil para formar ésteres de ácido 2-acetoxipropiónico por reacción de lactida con un éster de acetato (preferentemente acetato de metilo) y un alcohol (preferentemente metanol). El producto de éster de ácido 2-acetoxipropiónico se puede pirrolizar para formar ácido acético y un éster de acrilato en el que el grupo éster corresponde al grupo  $R^1$  de los materiales de partida. La pirólisis se puede llevar a cabo por calentamiento del éster de ácido 2-acetoxipropiónico a una temperatura de 400 a 600 °C en una atmósfera no oxidante. El éster de acrilato es un monómero útil que se puede polimerizar o copolimerizar para formar polímeros y copolímeros de acrilato. El éster de acrilato se puede hidrolizar para formar ácido acrílico, que por sí mismo es un monómero útil, o se puede convertir en otros monómeros de acrilato. El ácido acético se puede hacer reaccionar con un alcohol o compuesto fenólico para regenerar el éster acético de partida, que se puede reciclar de vuelta al proceso de la presente invención.
- 25 El proceso de la invención también es útil para producir ácido butilacetoxipropiónico. El ácido butilacetoxipropiónico es un material de partida útil para un proceso de desacilación estereoselectiva catalizada con enzimas como se describe, por ejemplo, en el documento de Patente WO 2014/045036.
- 30 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la misma. Todas las partes y los porcentajes son en peso a menos que se indique de otro modo.

### Ejemplos 1-2

- 40 Ejemplo 1: se cargan 1 mol de lactida (que contiene menos de un 0,5 por ciento en peso de agua), 25 moles de acetato de metilo (que contiene aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de agua), 1 mol de metanol (que contiene aproximadamente un 0,08 por ciento en peso de agua) y 0,05 moles de ácido p-toluenosulfónico en un reactor de Parr. El reactor se presurizada a 90 libras/pulgada cuadrada (aproximadamente 620 kPa) con nitrógeno para someter a ensayo las fugas, y a continuación se purga de vuelta a la presión atmosférica. El reactor y sus contenidos se calientan a 200 °C durante 3 horas, tiempo durante el que se desarrolla en el reactor una presión de
- 45 400 libras/pulgada cuadrada (aproximadamente 2750 kPa). La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente en el reactor cerrado. Los contenidos del reactor se retiran y se analizan para lactida residual, el producto deseado (2-acetoxipropionato de metilo (MAP)), y oligómeros de ácido láctico (incluyendo ésteres de alquilo de los mismos) mediante cromatografía de gases con un detector de ionización de llama usando patrones disponibles en el mercado. La conversión de lactato de metilo se calcula a partir de la cantidad de lactato de metilo remanente en la mezcla de reacción. La selectividad para MAP se calcula a partir de las cantidades medidas de MAP y oligómeros. El rendimiento de MAP se calcula como la conversión multiplicada por la selectividad. Los resultados son los que se indican en la Tabla 1.
- 50 El Ejemplo 2 se lleva a cabo de la misma forma, excepto en que se reemplaza el ácido p-toluenosulfónico con una cantidad equivalente de dihidrato de cloruro de estaño. Los resultados se indican en la Tabla 1.

### Ejemplo 3

- 60 Se cargan 1 mol de lactida, 25 moles de acetato de butilo, 2 moles de butanol (que contienen cada uno menos de un 0,5 por ciento en peso de agua) y 0,05 moles de dihidrato de cloruro de estaño en un reactor de Parr. El reactor se presurizada a 90 libras/pulgada cuadrada (aproximadamente 620 kPa) con nitrógeno para someter a ensayo las fugas, y a continuación se purga de vuelta a la presión atmosférica. El reactor y sus contenidos se calientan a 200 °C durante 3 horas, tiempo durante el que se desarrolla en el reactor una presión de 100 libras/pulgada cuadrada
- 65 (aproximadamente 690 kPa). La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente en el reactor cerrado. Los contenidos del reactor se retiran y se analizan para lactida residual, el producto deseado (2-

acetoxipropionato de butilo, BAP), y oligómeros de ácido láctico (incluyendo ésteres de alquilo de los mismos) mediante cromatografía de gases con un detector de ionización de llama usando patrones disponibles en el mercado. La conversión de lactida es de un 99 %. La selectividad para BAP es de un 57 % y el rendimiento general para el producto deseado es de un 56 %.

5 Con fines de comparación, se repite el Ejemplo 1, reemplazando el metanol con una cantidad molar igual de ácido acético, y se reemplaza el catalizador con 0,05 equivalentes de hexahidrato de nitrato de níquel y 0,05 equivalentes de tetrahidrato de acetato de níquel. La reacción se continúa durante seis horas, tiempo durante el que se desarrolla una presión de 450 psi (aproximadamente 3100 kPa) en el reactor. Los resultados se informan en la Tabla 1 como

10 Muestra Comparativa A.

**Tabla 1**

Denominación	Reactivos	Catalizador	Conversión de Lactida	Selectividad para MAP	Rendimiento general para MAP (basado en lactida)
Ej. 1	Lactida, acetato de metilo, metanol	p-TSA <sup>1</sup>	100 %	42 %	42 %
Ej. 2	Lactida, acetato de metilo, metanol	SnCl <sub>2</sub> <sup>1</sup>	100 %	66 %	66 %
Ej. 3	Lactida, acetato de butilo, butanol	SnCl <sub>2</sub> <sup>1</sup>	99	57	56
Muestra Comp. A	Lactida, acetato de metilo, ácido acético	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , Ni(OAc) <sub>2</sub>	80 %	14 %	11 %

<sup>1</sup> p-TSA es ácido para-toluenosulfónico. SnCl<sub>2</sub> es dihidrato de cloruro de estaño. Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> es hexahidrato de nitrato de níquel. Ni(OAc)<sub>2</sub> es tetrahidrato de acetato de níquel.

15 La conversión, selectividad y rendimiento general para MAP son extremadamente elevados con respecto a los procesos de la técnica anterior. En estos experimentos, el catalizador de estaño es más selectivo para MAP que el catalizador de p-TSA. El uso de un alcohol más voluminoso (butilo frente a metilo) da como resultado menores velocidades de reacción (véase el ejemplo 2 frente al 3).

#### 20 Ejemplos 4-7 - No son parte de la invención

25 Ejemplo 4: se cargan un mol de polímero de poli(ácido láctico) [ $M_n = 912$  g/mol, grado de polimerización de aproximadamente 10,5], 25 moles de acetato de metilo, y 0,05 moles de dihidrato de cloruro de estaño (II) en un reactor de Parr. El reactor se presurizada a 90 libras/pulgada cuadrada (aproximadamente 620 kPa) con nitrógeno para someter a ensayo las fugas, y a continuación se purga de vuelta a la presión atmosférica. El reactor y sus contenidos se calientan a 200 °C durante 3 horas, tiempo durante el que se desarrolla en el reactor una presión de 400 libras/pulgada cuadrada (aproximadamente 2750 kPa). La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente en el reactor cerrado. Los contenidos del reactor se retiran y se analizan para lactato residual, el producto deseado (MAP), y oligómeros de ácido láctico (incluyendo ésteres de alquilo de los mismos) mediante cromatografía de gases con un detector de ionización de llama usando patrones disponibles en el mercado. Los resultados se indican en la Tabla 2.

30 El Ejemplo 5 se lleva a cabo de la misma forma que el Ejemplo 4, excepto en que se incluyen 2 moles de metanol en la mezcla de reacción. Los resultados son los que se indican en la Tabla 2.

35 El Ejemplo 6 se lleva a cabo de la misma forma que el Ejemplo 5, excepto en que se reemplaza el acetato de metilo con una cantidad equivalente de acetato de n-butilo y el metanol se reemplaza con una cantidad equivalente de butanol. Durante la reacción, la presión aumenta a solo aproximadamente 100 psi (690 kPa). Los resultados son los que se indican en la Tabla 2.

40 El Ejemplo 7 se lleva a cabo de la misma forma que el Ejemplo 6, excepto en que se incluyen 15 moles de acetato de butilo en la mezcla de reacción. Los resultados son los que se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Denominación	Reactivos	Tiempo (h)	Conversión	Selectividad para el producto	Rendimiento general para MAP/BAP
Ej. 4	Poli(ácido láctico), acetato de metilo (25 mol)	t = 2 h	92 %	17 %	16 %
		t = 3,5 h	97 %	33 %	32 %
Ej. 5	Poli(ácido láctico), acetato de metilo (25 mol), metanol (2 mol)	t = 2 h	96 %	29 %	28 %
		t = 4 h	98 %	36 %	35 %
Ej. 6	Poli(ácido láctico), acetato de n-butilo (25 mol), n-butanol (2 mol)	t = 2 h	79 %	6 %	5 %
		t = 4 h	96 %	22 %	21 %
Ej. 7	Poli(ácido láctico), acetato de n-butilo (15 mol), n-butanol (2 mol)	t = 2 h	84 %	6 %	5 %
		t = 4 h	96 %	21 %	20 %

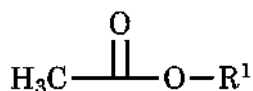
<sup>1</sup> SnCl<sub>2</sub> es dihidrato de cloruro de estaño.

Independientemente de la ausencia o presencia de alcohol exógeno, se observan altas conversiones de poli(ácido láctico). La conversión se determina por conversión del poli(ácido láctico) remanente en lactida en la unidad de cromatografía de gases a una temperatura de inyector de 250 °C, y medición de la cantidad de lactida producida. La cantidad de lactida producida es indicativa de la cantidad de poli(ácido láctico) que no ha reaccionado en la muestra. La selectividad y el rendimiento general para el producto son mayores cuando está presente el alcohol, como en los Ejemplos 5 y 7. Sin embargo, en ninguno de estos casos la reacción alcanzó un equilibrio final. Está presente una cantidad significativa de oligómeros acilados de poli(ácido láctico) en el producto. La continuación de la reacción convertirá estos oligómeros en el producto deseado y aumentará tanto la selectividad como los rendimientos generales.

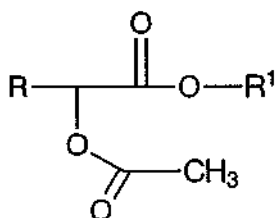


## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un éster de ácido 2-acetoxialcanoico que comprende calentar una mezcla de una 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona, en la que los grupos alquilo en las posiciones 3 y 6 pueden estar sin sustituir o sustituidos con sustituyentes que no reaccionen en las condiciones del proceso, con un exceso de éster de acetato que tiene la estructura



- 10 a una temperatura de al menos 150 °C a presión superatmosférica en presencia de al menos 0,1 moles por mol de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de un alcohol o fenol que tiene la estructura R<sup>1</sup>-OH y en presencia de un catalizador de transesterificación para convertir al menos una parte de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona en un éster de ácido 2-acetoxialcanoico que tiene la estructura



- 15 donde R es un grupo alquilo que está sin sustituir o sustituido con sustituyentes que no reaccionan en las condiciones del proceso, que corresponde a los grupos alquilo en las posiciones 3 y 6 de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de partida y R<sup>1</sup> en cada caso es alquilo o arilo.
- 20 2. El proceso de la reivindicación 1, donde la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona es lactida.
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, donde la etapa de calentamiento se lleva a cabo en presencia de al menos 0,8 moles por mol de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de un alcohol o fenol que tiene la estructura R<sup>1</sup>-OH.
- 25 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el éster de acetato es acetato de metilo y el alcohol es metanol.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el éster de acetato es acetato de fenilo y el fenol es fenol.
- 30 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el éster de acetato es acetato de n-butilo y el alcohol es n-butanol.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además recuperar el éster del ácido α-hidroxiacético.
8. El proceso de la reivindicación 7, donde el éster de ácido 2-acetoxialcanoico se recupera por cristalización o destilación.
- 40 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la conversión de la 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona de partida es al menos un 90 %.
10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la selectividad para el éster de ácido 2-acetoxialcanoico es al menos un 40 %.
- 45 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la selectividad para el éster de ácido 2-acetoxialcanoico es al menos un 60 %.
- 50 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el rendimiento para el éster de alquilo de ácido 2-acetoxialcanoico es al menos un 40 %, basado en la cantidad de partida de 3,6-dialquil-1,4-dioxano-2,5-diona.