

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 979**

51 Int. Cl.:

C07D 319/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010** **E 19155661 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023** **EP 3514148**

54 Título: **Métodos de síntesis de lactilato utilizando dilactidos**

30 Prioridad:

15.09.2010 US 88292110

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

11.12.2023

73 Titular/es:

CARAVAN INGREDIENTS INC. (100.0%)
7905 Quivira Road
Lenexa, Kansas 66215, US

72 Inventor/es:

WALSH, MARGARET y
BOTTS, JEFF

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 955 979 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

Métodos de síntesis de lactilato utilizando dilactidos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos novedosos para sintetizar lactilatos a partir de dilactidos.

10

Descripción de la técnica anterior

Los lactilatos se utilizan generalmente en una serie de aplicaciones comerciales. Una de las aplicaciones más comunes es como aditivo alimentario. Por ejemplo, varios tipos de lactilatos pueden funcionar como emulsionantes o

15

humectantes en alimentos como productos horneados, cereales, chicles y postres. Otros lactilatos encuentran uso como surfactante:

Los lactilatos se han formado mediante una variedad de procesos, teniendo cada uno de estos procesos uno o más inconvenientes. En un proceso de la técnica anterior, se utiliza ácido láctico para formar lactilatos, pero este proceso

20

es lento y está limitado por la disponibilidad y los precios del ácido láctico. Se han realizado varios intentos para mejorar este proceso, pero estos también tienen deficiencias.

El documento WO 2008/006076 A2 describe un proceso para preparar un lactilato de alquilo que comprende los siguientes pasos: proporcionar una mezcla que contiene lactida, al menos un compuesto que contiene hidroxilo y al

25

menos un catalizador, y hacer reaccionar la lactida y el al menos un compuesto que contiene hidroxilo a una temperatura dentro del rango de 20°C a 70°C.

Existe la necesidad de nuevos métodos para formar lactilatos que avancen más rápidamente que los métodos del estado de la técnica y que no requieran el uso de ácido láctico.

30

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para formar un lactilato. El método consiste en hacer reaccionar una mezcla de reactivos para formar el lactilato, dicha mezcla de reactivos comprende un dilactida y un compuesto que

35

contiene un grupo -OH seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol.

En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de alcalinidad, tal como un catión.

40

En otra realización, la invención proporciona un método de formación de un lactilato donde el método comprende hacer reaccionar una mezcla de reactivos para formar el lactilato. La mezcla de reactivos consiste esencialmente en un dilactida y el compuesto que contiene un grupo -OH.

En una realización adicional, se proporciona un método innovador para formar un lactilato donde el método comprende hacer reaccionar una mezcla de reactivos para formar el lactilato. La mezcla de reactivos comprende una dilactida y dicho compuesto comprende un grupo -OH, con la mezcla de reactivos una relación molar de ácido láctico a dilactida de menos de aproximadamente 0,5:1.

45

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50

La Figura (Fig.) 1 es un gráfico que muestra los resultados calorimétricos de ampolla estática del Ejemplo 11 (no de la invención); y

La Fig. 2 es un gráfico que muestra las curvas de potencia en función del tiempo para dos muestras de fondo y una muestra de reacción, como se describe en el Ejemplo 12.

55

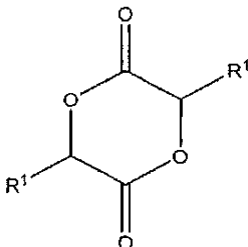
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención se refiere en términos generales a una nueva ruta de síntesis para la formación de lactilatos. El método comprende hacer reaccionar un dilactida con un compuesto que contiene un grupo -OH seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol, preferiblemente en presencia de un catión.

60

Reactivos

La dilactida utilizada con la presente invención puede ser cualquier dilactida, incluidos todos sus isómeros. Las dilactidas preferidas están representadas por la fórmula



donde cada R¹ se selecciona individualmente del grupo que consiste en -H, grupos alquilo sustituidos (por ejemplo, haloalquilos) y no sustituidos, grupos alquilo saturados e insaturados (preferiblemente de C₁ a C₁₀ y más preferiblemente de C₁ a C₄), grupos aromáticos sustituidos y no sustituidos (preferiblemente de C₆ a C₁₀), halógenos y grupos que incluyen átomos de S, P, N y/o Si.

Los compuestos que tienen un grupo -OH son seleccionados del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos (por ejemplo, 1-monostearina, 2-monostearina, 1-monopalmitina), diglicéridos (por ejemplo, 1-estearoil, 3-palmitoil diglicérido; 1,3-diesterarina; 1,2-diesterarina) y monoéster de propilenglicol.

En una realización preferente, se encuentra presente una fuente de alcalinidad durante la reacción, preferiblemente en forma de un catión. Cualquier catión es aceptable, pero los cationes preferidos son cationes de metales del Grupo I, II y/o III. Los cationes particularmente preferidos son los de sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio y/o amonio.

El catión se puede introducir en la reacción mediante cualquier método de introducción conocido. Por ejemplo, una fuente del catión puede ser introducida en la reacción. Fuentes adecuadas de los cationes mencionados anteriormente incluyen sales de los ácidos de los Grupos I y II, incluyendo sales de ácido esteárico, ácido palmítico, ácido behénico, ácido oleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido isosteárico, ácido láurico y/o ácido mirístico. Ejemplos específicos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en estearato de sodio, estearato de potasio, estearato de calcio, palmitato de sodio, palmitato de potasio, palmitato de calcio, behenato de sodio, behenato de potasio, behenato de calcio, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de calcio, caprato de sodio, caprato de potasio, caprato de calcio, isostearato de sodio, isostearato de potasio, isostearato de calcio, caprilato de sodio, caprilato de potasio, caprilato de calcio, laurato de sodio, laurato de potasio, laurato de calcio, miristato de sodio, miristato de potasio, miristato de calcio, estearato de aluminio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio e hidróxido de tetrametilamonio. De manera alternativa, el catión se puede generar in situ antes y/o durante la reacción de la dilactida con el compuesto que contiene un grupo -OH, como se describe con más detalle a continuación.

Se prefiere que el ácido láctico (monomérico, oligomérico o polimérico) no esté presente entre los reactivos. Más específicamente, la relación molar de ácido láctico a dilactida debería ser inferior a 0,5:1, preferiblemente inferior a 0,2:1, más preferiblemente inferior a 0,05:1 e incluso más preferiblemente 0:1. Por lo tanto, la mezcla de reacción es preferiblemente libre de ácido láctico, y ciertamente se prefiere que no se añada ácido láctico a la mezcla de reacción.

En otra realización, la mezcla de reacción está preferiblemente esencialmente libre de haluros de ácidos grasos y/o triglicéridos (por ejemplo, estearina). Más específicamente, se prefiere que la relación de peso de cualquiera de estos componentes individuales con respecto al dilactida sea menor de 0.1:1, más preferiblemente menos de 0.05:1, y aún más preferiblemente 0:1.

En una realización, la mezcla de reacción consiste esencialmente en, o incluso consiste en, la dilactida y el compuesto que comprende un grupo -OH. En otra realización, la mezcla de reacción consiste esencialmente en, o incluso consiste en, la dilactida, el compuesto que comprende un grupo -OH y el catión o fuente de cationes.

Procedimiento de síntesis de lactilato

La reacción innovadora implica calentar el compuesto que contiene el grupo -OH para fundir dicho compuesto, si es

necesario o deseado. Esto se logra típicamente calentando a una temperatura de 20°C a 100°C, y preferiblemente de 30°C a 90°C. El período de tiempo para este calentamiento es típicamente de 10 minutos a 60 minutos, y preferiblemente de 15 minutos a 30 minutos, aunque los expertos en la materia apreciarán que el tiempo real requerido dependerá de la masa total del compuesto que contiene el grupo -OH, así como de la potencia y eficiencia de la fuente de calor.

Si se utiliza un catión, la fuente del catión se puede combinar con el compuesto que comprende un grupo -OH antes, después o durante la fusión del mismo. Alternativamente, el catión puede generarse in situ. Un ejemplo de método de generación in situ implica introducir hidróxido de sodio (en agua) en el recipiente de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 90°C y 120°C, y preferiblemente entre 100°C y 110°C. La introducción del hidróxido de sodio se lleva a cabo durante un período de tiempo de 5 a 9 minutos, y preferiblemente de 6 a 8 minutos.

Después de que el compuesto que contiene un grupo -OH se haya fundido y después de que el catión se haya generado o la fuente de catión se haya mezclado con el compuesto (si se utiliza un catión), el dilactida se combina con el compuesto que contiene el grupo -OH y con el catión (nuevamente, si se utiliza). La adición de dilactida se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 100°C a 200°C, preferiblemente de 160°C a 185°C y más preferiblemente 180°C. La velocidad de adición puede ser tan rápida como se desee porque la reacción se llevará a cabo muy rápidamente, y preferiblemente de manera casi instantánea. Por lo tanto, todo el dilactida se prefiere agregar dentro de los 90 minutos. Una tasa deseable de reacción es de 0.001 moles a 0.075 moles de dilactida por kg de carga por minuto, y preferiblemente de 0.005 moles a 0.015 moles de dilactida por kg de carga por minuto. A las temperaturas y tasas mencionadas anteriormente, al menos el 50%, preferiblemente al menos el 60%, y más preferiblemente del 70% al 90% del dilactida se convertirá (en una base molar) dentro de los 90 minutos.

La relación molar de dilactida al compuesto que contiene un grupo -OH es preferiblemente de 1:0.25 a 1:4, más preferiblemente de 1:0.5 a 1:2, e incluso más preferiblemente 1:1. Cuando se utiliza una fuente de alcalinidad (por ejemplo, un catión), la relación molar de dilactida a la fuente de alcalinidad es preferiblemente de 1:0.001 a 1:2, más preferiblemente de 1:0.25 a 1:1, e incluso más preferiblemente 1:0.5. Como apreciará un experto en la materia, este rango se ajustará, dependiendo de la fuente seleccionada.

Producto de reacción

El procedimiento de síntesis anterior da como resultado una mezcla de productos que incluye lactilatos. El producto incluirá una mezcla de lactilatos, y la Tabla 1 a continuación establece los porcentajes de diversos lactilatos que se pueden obtener. Algunos de los lactilatos específicos que pueden formarse según la invención incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en palmitoil-n-lactilato, estearoil-n-lactilato, behenoil-n-lactilato, oleoil-n-lactilato, caproil-n-lactilato, caprilolil-n-lactilato, lauroil-n-lactilato, miristoil-n-lactilato y mezclas de los mismos, donde cada "n" es seleccionado individualmente del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. Se apreciará que el lactilato generado dependerá del grupo R en el compuesto que comprende un -OH. Para la mayoría de las aplicaciones en alimentos, los 2-lactilatos proporcionan las mejores propiedades, y se apreciará que el método innovador produce concentraciones más altas de 2-lactilatos en un marco de tiempo similar en comparación con el estado de la técnica.

Tabla 1

LACTILATOS	GAMA MÁS AMPLIA	MÁS PREFERIDO	EL MÁS PREFERIDO
1 -Lactilatos	al menos el 10%	del 20% al 70%	del 40% al 50%
2-lactilatos	al menos el 0,01%	del 5% al 25%	del 10% al 20%
3-lactilatos	al menos el 0,01%	del 0,1% al 15%	del 1% al 10%
4-lactilatos	al menos el 0,01%	del 0,1% al 10%	del 0,1% al 5%
5-lactilatos	al menos el 0,01%	del 0,1% al 10%	del 0,1% al 5%
A Los porcentajes se basan en el porcentaje total del área de especies de lactilato y materiales de partida no reaccionados.			

Los lactilatos preparados según la invención se pueden usar en una serie de productos, que incluyen alimentos, cosméticos, champús y productos de limpieza.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos exponen métodos preferidos de acuerdo con la invención. Es importante entender que estos ejemplos se proporcionan solo a modo de ilustración y nada en ellos debe tomarse como una limitación del alcance

general de la invención.

1. Materiales

- 5 (a) 100% Ácido láctico; líquido y contiene ácido láctico monomérico; ácido polimérico lineal donde $n = 2$ o más; aproximadamente 5.5% de agua de esterificación; obtenido de Purac, Blair, NE.
 (b) L-lactida, también conocida como (S,S)-lactida, un dilactida donde ambos grupos R son $-\text{CH}_3$; obtenido de Purac.
 (c) Hidróxido de sodio: 50% (en peso) en agua; obtenido de I < A Steel Chemicals Inc., Chicago, IL.
 10 (d) Hidróxido de calcio: polvo anhidro; obtenido de Mississippi Lime, Kansas City, MO.
 (e) Ácido esteárico: compuesto por 10% de ácido palmítico y 90% de ácido esteárico, obtenido de PMC Group, Memphis, TN.
 (f) Estearato de sodio: compuesto por 55% de ácido palmítico y 45% de ácido esteárico, obtenido de HaliStar, Chicago, IL.
 15 (g) Estearato de potasio: compuesto por 55% de ácido palmítico y 45% de ácido esteárico, obtenido de HaliStar, Chicago, IL.
 (h) Estearato de aluminio: grado técnico, también conocido como tristearato de aluminio; porción de ácido graso compuesto por 25% de ácido palmítico y 63% de ácido esteárico; el aluminio tiene una carga +3; obtenido de Alfa Aesar, Ward Hill, MA.
 20 (i) Hidróxido de tetrametilamonio: 25% en peso en agua; obtenido de Aldrich, Milwaukee, WI.
 (j) Ácido oleico (79%), grado alimentario blanco de baja concentración; los componentes menores son ácido palmítico (4%), ácido esteárico (2%) y ácido linoleico (11%); obtenido de Chemical Associates of Illinois, Inc., Copley, OH.
 (k) Ácido cáprico (99%); obtenido de Acme Hardesty Co., Blue Bell, PA.
 25 (l) Ácido láurico (99%); obtenido de Acme Hardesty Co., Blue Bell, PA.
 (m) exanos (disolvente de alta pureza OmniSolv); obtenido de EMD Chemicals, Gibbstown, NJ.

2. Nomenclatura

- 30 (a) Palmitoil-n-lactilato, donde $n = 1, 2, 3$, etc.; ácido palmítico esterificado con ácido láctico o grupo de ácido láctico polimerizado lineal, donde n denota el número de moléculas de ácido láctico.
 (b) Estearoil-n-lactilato, donde $n = 1, 2, 3$, etc.; ácido esteárico esterificado con ácido láctico o grupo de ácido láctico polimerizado lineal, donde n denota el número de moléculas de ácido láctico.
 (c) Ácido diláctico; dímero lineal del ácido láctico, típicamente formado a partir de la esterificación de dos moléculas
 35 de ácido láctico o la hidrólisis del dilactida.
 (d) $t = 0$ cuando se agregó una materia prima al compuesto que contiene el grupo $-\text{OH}$, o mezcla de ese compuesto con el catión.

3. Procedimiento GC-FID

- 40 Todos los perfiles de lactilato fueron determinados mediante el siguiente procedimiento. En primer lugar, se colocaron 1.00 ± 0.02 g de la muestra en un vaso de precipitados junto con 20 ml de éter etílico y una barra de agitación. El vaso de precipitados se cubrió con un vidrio de reloj, seguido de agitación y calentamiento a una temperatura de $30-35^\circ\text{C}$ hasta que la muestra se disolvió. A continuación, se añadieron 2.00 ± 0.05 g de Rexyn 101H (Fisher Scientific,
 45 Pittsburgh, PA) a la muestra mientras se agitaba. La velocidad de agitación se aumentó a medida que la solución pasaba de opaca a transparente. En los casos en los que la solución no se volvía clara en 5 minutos, se añadía más Rexyn en incrementos de 0.5 g hasta que la solución se volviera clara.

Se apagó el agitador y se permitió que la resina se asentara en el fondo del vaso de precipitados durante 1-2 minutos.

- 50 A continuación, se pipetearon porciones de 2 mL del sobrenadante de éter en un vial. Utilizando una pipeta Pasteur, se añadieron 2 mL de diazometano (preparado a partir de Diazald®, obtenido de Aldrich, Milwaukee, WI, y siguiendo el procedimiento del Kit de Diazald® de Aldrich) al vial. Si la solución de una muestra concreta no retuvo un ligero color amarillo durante al menos 30 segundos, se añadió más diazometano gota a gota hasta que la solución mantuvo un ligero color amarillo durante al menos 30 segundos.

- 55 El vial se calentó a $35-40^\circ\text{C}$ hasta que el éter se evaporó, después de lo cual se añadieron 10 mL de cloruro de metileno al vial, que luego se tapó y mezcló. A continuación, se transfirieron 1.5 mL de la solución desde el vial a un vial de muestra que fue tapado y colocado en el autosampler de un sistema de cromatografía de gases Varian 3800 equipado de la siguiente manera: autosampler, inyector, horno de columna programable, detector de ionización de
 60 llama (FID) y controlador de datos. La columna GC era una película Supelco Equity™ -1 (15 m x 0,53 mm x 1,5 μm).

El sistema de GC tenía la siguiente configuración: temperatura del inyector - 300°C; velocidad de rampa de temperatura - 10°C/min. durante 30 min.; temperatura del detector - 300°C; flujo de gas de arrastre - 35 mL/min.; flujo de hidrógeno - 30 mL/min.; flujo de aire - 300 mL/min.; relación inicial de SZN - 50; ancho de pico inicial - 4 segundos; altura de tangente inicial - 25%; rechazo de área de pico inicial - 3,000; flujo de helio - 8.0 mL/min; pulso psi - Z JB 14.0 (0.096 MPa); rj Z 1L0; duración del pulso - 0.20 minutos; y volumen de inyección - 1.0 µl.

4, Determinación del contenido de calcio

- Los niveles de calcio en los productos de lactilato fueron determinados mediante el siguiente procedimiento: Un crisol vacío y limpio fue calentado con un mechero Bunsen durante un tiempo suficiente para garantizar una deshidratación completa. El crisol fue colocado en un desecador durante 15 minutos para permitir que alcance el equilibrio térmico. Luego, el crisol fue pesado y se añadieron de 1 a 1,5 g de la muestra de prueba al crisol. La muestra se calentó usando una antorcha de propano durante 20 minutos para eliminar todo el material combustible y garantizar la oxidación completa de la muestra. El crisol fue devuelto al desecador durante 15 minutos para alcanzar el equilibrio térmico. Seguidamente, la muestra se volvió a pesar. El porcentaje de calcio fue calculado a partir del porcentaje de óxido de calcio utilizando la siguiente ecuación;

$$\frac{0.7147 \times (\text{Crucible wt. después de la ceniza} - \text{Peso del crisol vacío}) \times 100}{\text{Peso de la muestra}}$$

- Cada prueba se realizó por triplicado, y se informaron los promedios para los productos de la misma.

5, Determinación del contenido de cationes de sodio

- Los niveles de sodio en productos de lactilato se determinaron utilizando un autotitrador Mettler DL55. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Tipo de entrada	Peso
Límite inferior (g)	1,98
Límite superior (g)	2,02
Masa Molar M	23,0
Número equivalente z	1
Soporte de Titulación	Soporte 1
Sensor de temperatura	Manual
Stir	
Velocidad (%)	40
Tiempo (s)	40
Titulación EP	
Sensor de Titrante Z	
Titrante	HCl
Concentración (mol/L)	0,25
Sensor	DG115
Unidad de medida	PH
Predispensación	al volumen
Volumen (mL)	10
Tiempo de espera (s)	5
Adición de titrante	Dinámico
dE (conjunto) (mV)	8,0
dV (min) (mL)	0,02
dV (máx.) (ml)	0,1
dB (mV)	0,5
dt (s)	2,0

(Continuación)

Tipo de entrada	Peso
t(min) (s)	2,0
t(máx) (s)	20,0
Punto final	EP absoluto
Potencial (mV, pH,...)	3,8
Tendencia	
Tendencia	Negativo
Rescisión	
Titulación EP	
Volumen máximo (ml)	25,0
Retraso (s)	0
Cálculo	
Fórmula	$R^s=0^{\circ}C/m$
Constante	$C=M/(10^{\circ}z)$
Lugares decimales	2
Unidad de resultado	%
Nombre Resultado	Cation como Na ⁺
Estadísticas	Sí
Informe	
Salida	Ordenador
Resultados	Sí
Todos los resultados	Sí
Resultados sin procesar	Sí
Tabla de valores medidos	Sí
Datos de Muestra	Sí
Curva E-V	Sí
dE/dV - Curva V	Sí
d ² E/DV ² - Curva en V	Sí
log dE/dV - Curva V	Sí
B-t Cmve	Sí
Curva V-1	Sí
Curva dV/dT-t	Sí

Cada prueba se realizó por triplicado, y Se informaron los promedios de los productos de reacción,

5 6, Determinación del contenido de cationes de potasio

Se siguió el mismo procedimiento para determinar el contenido de potasio como se hizo para determinar el contenido de sodio (Parte 5 arriba), excepto que la masa molar M se cambió de 23 (peso atómico del sodio) a 39 (peso atómico del potasio).

10

7, Determinación del catión tetrametilamonio

Se utilizó un Autotitrador Mettler DL55 en este procedimiento para determinar los niveles de catión tetrametilamonio. La configuración fue la misma que la mostrada en la tabla de la Parte 5 arriba, excepto por las siguientes diferencias:

15

Masa Molar M	74,14
Velocidad (%)	60
Tiempo (s)	20
Volumen (mL)	5,0
Nombre del resultado	Catión como $N(CH_3)_4$

Cada prueba se realizó por triplicado y se informaron las medias de los productos de reacción.

5 8, Determinación del valor de acidez

Los valores de ácido se determinaron mediante el siguiente procedimiento. La muestra se pesó en un matraz basándose en la siguiente tabla:

VALOR DE ÁCIDO ESPERADO ^A	PESO (GRAMOS)
superior a 250	0,25
190-250	0,5
100-190	0,75
40-100	1
10-40	1,5
5-10	10
1-5	15
menos de 1	20
^A El peso seleccionado para los Ejemplos a continuación fue el peso mencionado anteriormente que corresponde al Valor de Acidez obtenido en cada Ejemplo,	

10

Si la muestra pesaba menos de 15 g, se añadieron 25 ml de alcohol reactivo. Si la muestra pesaba 15 g o más, se añadieron 50 ml de alcohol reactivo. De cualquier manera, la muestra pesada se colocó en el alcohol, se calentó y agitó hasta que se disolvió por completo. Se añadieron unas gotas de una solución de indicador mixto (Nilo azul y fenolftaleína). La muestra se dejó enfriar a una temperatura ligeramente superior a la ambiente, asegurándose de que

15 la muestra permaneciera en solución (calentando ligeramente si era necesario). La solución se tituló rápidamente y con agitación, utilizando una solución de KOH 0,1N hasta alcanzar un punto final rosado estable. El valor de acidez es la cantidad de miligramos de hidróxido de potasio necesarios para neutralizar los ácidos titulables en una muestra. El valor de acidez se calculó de la siguiente manera:

$$\text{mg de Koh por gramo de muestra} = \frac{\text{ml de Titulante} \times \text{Normalidad} \times 56,1}{\text{Peso de la muestra}}$$

20

Cada prueba se realizó por triplicado, y se informaron los promedios para los productos de reacción,

9. Determinación del valor de éster

25

El valor de éster fue determinado mediante el siguiente procedimiento. El ácido libre presente en una muestra de peso 1 ± 0.02 g y en un matraz fue neutralizado con KOH siguiendo el procedimiento de Determinación del Valor de Ácido descrito arriba. Luego, se añadieron 16 ml de hidróxido de potasio de metanolio 0,5N a la muestra. Se agregó una barra de agitación a la solución. El matraz se colocó en una placa caliente y se conectó a un condensador para realizar un reflujo durante 1 hora para asegurar una saponificación completa de la muestra. La muestra se enfrió después, a una temperatura ligeramente superior a la temperatura ambiente y se realizó una titulación inversa con HCl 0.1N hasta un punto final azul estable, asegurándose de que la muestra permaneciera en solución (por ejemplo, mediante calentamiento ligero) durante toda la titulación. Una muestra en blanco fue titulada bajo las mismas condiciones. El valor de éster se calculó de la siguiente manera:

$$\frac{56.1 \times N(\text{Solución HCl} \times (\text{Titulación de blanco} - \text{Titulación de muestra}))}{\text{Peso de la muestra}}$$

Cada prueba se realizó por triplicado, y se informaron los promedios para los productos de reacción,

10, Ácido láctico recuperable

El porcentaje recuperable de ácido láctico en los productos de lactilato se calculó a partir del porcentaje de sodio, calcio o potasio, valor de acidez (VA) y valor de éster (VE), todos determinados como se describe arriba.

Para los estearoil lactilatos de calcio, el ácido láctico recuperable se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ LA} = [(\text{Ca}^{2+} \times 7.0242) + (\text{AV} \times 0.23513) + (\text{EV} \times 0.22021)] - 46.452$$

Para estearoil lactilatos de sodio, el ácido láctico recuperable se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ LA} = [(\text{Na}^+ \times 6.1825) + (\text{AV} \times 0.2353) + (\text{EV} \times 0.22021)] - 46.452$$

Para los lactilatos de estearoil de potasio, los lactilatos de estearoil de aluminio, $\text{N}(\text{CH}_3)_4$ los lactilatos de estearoil, los lactilatos de oleilo y los lactilatos de caprílico-láurico, el ácido láctico recuperable se calculó como se describe a continuación. La derivación para el ácido láctico total recuperable trató el producto lactilato como si fuera fabricado por el arte previo. La lógica utilizada y los cálculos realizados fueron los siguientes:

La masa inicial total, m_0 , viene dada por la siguiente ecuación de balance de masas:

$$m_0 = m_{\text{FA}} + m_{\text{LA}} + m_{\text{M(OH)_n}} - m_{\text{H}_2\text{O, neutralización}} \quad \text{ecuación 1}$$

donde:

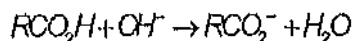
m_{FA} es la masa de ácido graso cargada en el reactor;

m_{LA} es la masa de ácido láctico cargada en el reactor;

$m_{\text{M(OH)_n}}$ es la masa del compuesto de hidróxido cargado en el reactor; y

$m_{\text{H}_2\text{O, neutralización}}$ es la masa de agua producida en el proceso de neutralización,

la neutralización de mN_2O está relacionada con la masa del compuesto de hidróxido cargado en el reactor de acuerdo con la estequiometría de la reacción de neutralización;



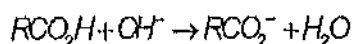
Por lo tanto, la masa inicial total se reescribió como:

$$m_b = m_{FA} + m_{LA} + m_{M(OH)_n} - \frac{m_{M(OH)_n} \cdot n \cdot FW_{H_2O}}{FW_{M(OH)_n}} \quad \text{ecuación 2}$$

La cantidad total de especies ácidas, H_n , presentes al inicio de la reacción depende de la cantidad de ácido graso y ácido láctico cargados y del grado de neutralización de la siguiente manera:

$$H_0 = \frac{m_{FA}}{FW_{FA}} + \frac{m_{LA}}{FW_{LA}} - n \cdot \frac{m_{M(OH)_n}}{FW_{M(OH)_n}} \quad \text{ecuación 3}$$

El valor ácido está relacionado con la cantidad de especies ácidas presentes en el producto final. La cantidad de especies ácidas disminuirá a medida que se produzcan las especies de éster:



Usando la estequiometría de la reacción de esterificación, la cantidad de especies ácidas se expresó en términos del valor ácido medido mediante la siguiente relación:

$$AV = \frac{H_0 - \frac{m_{H_2O, \text{esterificación}}}{FW_{H_2O}}}{m_0 - m_{H_2O, \text{esterificación}}} \cdot FW_{KOH} \cdot 1000 \quad \text{ecuación 4}$$

Del mismo modo, el valor de éster medido depende de la cantidad de agua producida según lo rige la estequiometría de la reacción de esterificación:

$$EV = \frac{\frac{m_{H_2O, \text{esterificación}}}{FW_{H_2O}}}{m_0 - m_{H_2O, \text{esterificación}}} \cdot FW_{KOH} \cdot 1000 \quad \text{ecuación 5}$$

El porcentaje de catión presente depende de la cantidad de base cargada y de la masa de agua perdida:

$$\%M = \frac{\frac{m_{M(OH)_n} \cdot FW_M}{FW_{M(OH)_n}}}{m_0 - m_{H_2O, \text{esterificación}}} \cdot 100 \quad \text{ecuación 6}$$

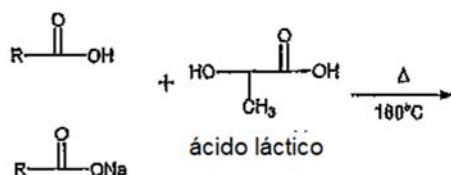
Las ecuaciones 2 a 6 forman un sistema de ecuaciones lineales compuesto por seis variables desconocidas. Dado que el número de incógnitas supera el número de ecuaciones, una de las variables será arbitraria. Por lo tanto, uno puede optar por establecer la masa inicial total en cualquier valor deseado. En consecuencia, las ecuaciones se reescribieron en forma de matriz vectorial ($A \cdot x \approx b$) de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix}
 1 & 1 & 1 - \frac{n \cdot FW_{H_2O}}{FW_{M(OH)_n}} & 0 & 0 \\
 \frac{1}{FW_{FA}} & \frac{1}{FW_{LA}} & -\frac{n}{FW_{M(OH)_n}} & -1 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 1 & \frac{AV}{FW_{KOH} \cdot 1000} - \frac{1}{FW_{H_2O}} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{EV}{FW_{KOH} \cdot 1000} + \frac{1}{FW_{H_2O}} \\
 0 & 0 & \frac{FW_M}{FW_{M(OH)_n}} & 0 & \frac{\%M}{100}
 \end{bmatrix}
 \begin{bmatrix}
 m_{FA} \\
 m_{LA} \\
 m_{M(OH)_n} \\
 H_0 \\
 m_{H_2O, \text{esterificación}}
 \end{bmatrix}
 =
 \begin{bmatrix}
 m_0 \\
 0 \\
 \frac{AV \cdot m_0}{FW_{KOH} \cdot 1000} \\
 \frac{EV \cdot m_0}{FW_{KOH} \cdot 1000} \\
 \frac{\%M \cdot m_0}{100}
 \end{bmatrix}$$

- La ecuación anterior se resolvió multiplicando ambos lados por la inversa de la matriz 5x5 (es decir, $x = A^{-1} \cdot b$). La solución proporcionó las masas relativas de ácido graso, ácido láctico y compuesto de hidróxido cargadas en el reactor, junto con la cantidad inicial de especies ácidas y la masa de agua producida a partir de la reacción de esterificación. Una vez conocida la masa de ácido láctico y agua de esterificación, el porcentaje de ácido láctico se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\%LA = \frac{m_{LA}}{m_0 - m_{H_2O, \text{esterificación}}} \cdot 100 \quad \text{ecuación 7}$$

11 Reacción de Control - Formación de Lactilato Usando 100% de Ácido Láctico



- En este procedimiento, se añadieron 187.26 g de ácido esteárico y 193.08 g de estearato de sodio a un matraz de fondo redondo de 1,000 mL y 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y tubore Ace Glass) a través del cuello central. Los cuellos laterales se sellaron con un termómetro (-10 a 300°C), una línea de purga de nitrógeno (fritura de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio inclinado) y un embudo de adición con brazo lateral de equilibrado. Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (~70°C), se ajustó la purga de nitrógeno a . 400 mL/min.
- A continuación, se añadieron 119.66 g de ácido láctico al 100% al embudo de adición. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 180°C, el ácido láctico se cargó en la reacción (1 mol de ácido láctico; 1 mol de ácido esteárico; 0.5 mol de Na). La adición se completó a t=10 min. 50 seg., y la temperatura de reacción fluctuó entre 173-182°C. Durante y después de la adición, se utilizó una pipeta graduada para retirar pequeñas muestras (2-5 mL cada una) para determinar la composición de la reacción con el tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 20 ml y se dejaron enfriar en la mesa,
- El calor se apagó a t=28 minutos. La manta calefactora se retiró y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 80-100°C. Después de 1 hora, la mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificarse. El producto resultante era un sólido ceroso blanquecino con una superficie pegajosa, y poseía las siguientes propiedades;
- (a) Datos de control de calidad: 170.77 Valor de Acidez, 55.53 Valor de Éster, 3.07% sodio y 24.32% ácido láctico total recuperable; y

(b) OC-FID: 3.63% ácido láctico, 0.11% ácido di-láctico, 1.32% L-lactida, 21.33% palmítico, 52.83% esteárico, 4.78% palmitoil-1-lactilato, 12.16% estearoil-1-lactilato, 0.75% palmitoil-2-lactilato, 1.67% estearoil-2-lactilato, 0.11% palmitoil-3-lactilato y 0.20% estearoil-S-lactilato.

- 5 El uso de ácido láctico al 100% requirió un tiempo de reacción más prolongado para lograr el perfil de lactilato esperado en comparación con las reacciones innovadoras descritas a continuación.

EJEMPLO (no es de la invención)

10 Estearato de sodio comercial y adición lenta de L-lactida

En este ejemplo, se añadieron 395.47 g de ácido esteárico y 426.30 g de estearato de sodio a un matraz de fondo redondo de 2,000 mL y 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y trubore Ace Glass) a través del cuello central. Un cuello lateral estaba equipado con un termómetro (-10 a 300°C), y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (fritura de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio inclinado).

- 15 Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (alrededor de 70°C), la purga de nitrógeno se ajustó a 400 mL/min. En este punto, la reacción consistía en una 20 suspensión de partículas en líquido.

El tercer brazo lateral estaba equipado con un embudo de adición con brazo lateral de equilibrado envuelto en cintas calefactoras de silicona. Las cintas estaban conectadas a un controlador de calor analógico. Luego, se añadieron 202.12 g de L-lactida al embudo de adición y se permitió que se fundiera.

- 25 Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 179°C, se añadió lentamente la L-lactida a la reacción (0.56 moles de L-lactida/mol de ácido graso: 0.58 moles de sodio). La adición se completó a t=1 hora y 13 minutos, y la temperatura de reacción se mantuvo a 180°C.

- 30 Durante y después de la adición, se utilizó una pipeta graduada para tomar muestras pequeñas (2-5 mL cada una) y determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 20 mL y se dejaron enfriar en la mesa,

- El calor se apagó a t=1 hora y 44 minutos. Se retiró la manta calefactora y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una 35 temperatura entre 80-100°C. La mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificar. El producto resultante fue un sólido brillante, quebradizo, de color marrón anaranjado con olor a caramelo,

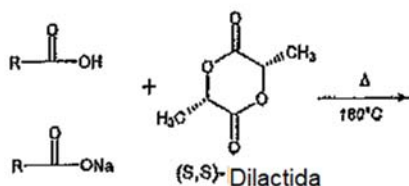
El producto tenía las siguientes propiedades:

- 40 (a) Datos de control de calidad: 90,39 Valor Ácido; 141,66 Valor Éster; 3,14% de sodio; y 25,41% de ácido láctico recuperable total; y
(b) GC-FID: 13.36% palmitico; 31.83% esteárico; 11.42% palmitoil-1-lactilato; 26.39% estearoil-1-lactilato; 3.13% palmitoil-2-lactilato; 7.27% estearoil-2-lactilato; 0.85% palmitoil-3-lactilato; 1.84% estearoil-3-lactilato; 0.46% palmitoil-4-lactilato; y 0.73% estearoil-4-lactilato.

- 45 Los resultados anteriores muestran que la reacción innovadora procede mucho más rápido que la reacción del arte previo. La reacción de control descrita anteriormente requeriría al menos 5 horas para alcanzar una composición similar a la de este ejemplo,

50 EJEMPLO 2 (no es de la invención)

Preparación de Lactilatos Utilizando L-Lactida y Estearato de Sodio Comercial



En este procedimiento, se añadieron 196,68 g de ácido esteárico y 202,80 g de estearato de sodio a un matraz de fondo redondo de 1.000 mL y 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y truhore Ace Glass) a través del cuello central. Un cuello lateral estaba equipado con un termómetro (-10 a 300 °C) y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (fritura de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio inclinado). El tercer brazo lateral estaba equipado con un embudo de adición con brazo lateral de equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un controlador de temperatura digital. Un termopar tipo J estaba conectado al controlador y colocado entre la banda calefactora y el embudo de adición. Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (~70°C), se ajustó la purga de nitrógeno a 400 mL/min,

A continuación, se añadieron 100,52 g de L-lactida al embudo de adición. El controlador digital se ajustó a 120°C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 180°C, se cargó la L-lactida en la reacción (0,5 moles de L-lactida/mol de ácido esteárico; 0,5 moles de sodio). La adición se completó a t=2,5 minutos y la temperatura de reacción se mantuvo a 180°C. Durante y después de la adición, se utilizó una pipeta graduada para tomar muestras pequeñas (2-5 mL cada una) y determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 20 ml y se dejaron enfriar en la mesa.

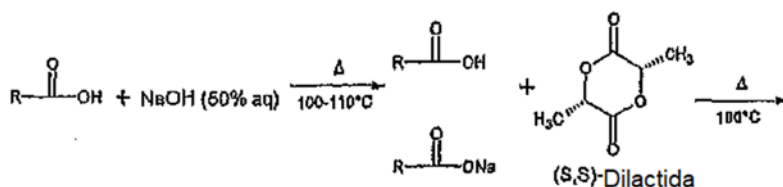
El calor se apagó a t=28 minutos. Se retiró la manta calefactora y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 80-100°C. A t=1 hora, la mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificarse. El producto resultante fue un sólido brillante, quebradizo, de color marrón anaranjado con un olor a caramelo. El producto presentaba las siguientes propiedades:

(a) Datos de control de calidad: 93.37 Índice de acidez, 137.39 Índice de éster, 3,07% de sodio y 24.74% de ácido láctico recuperable total; y
(b) GC-FID: 0.63% ácido di-láctico, 1.42% L-lactida, 19.06% palmítico, 45.83% esteárico, 6.78% palmitoil-1-lactilato, 16.44% estearoil-1-lactilato, 1.45% palmitoil-2-lactilato, 3.56% estearoil-2-lactilato, 0.56% palmitoil-3-lactilato, 1.27% estearoil-3-lactilato, 0.32% palmitoil-4-lactilato y 0.73% estearoil-4-lactilato

La formación de lactilato ocurrió muy rápidamente, y mucho más rápidamente que con la reacción de control. Además, este Ejemplo muestra que 180°C es la temperatura preferida para llevar a cabo la reacción,

EJEMPLO 3 (no es de la invención)

Preparación de lactilato utilizando L-lactida y generación de estearato de sodio in situ



Se utilizó un matraz redondo de fondo plano de 1,000 mL y 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y truhore Ace Glass) a través del cuello central, y contenía 393.36 g de ácido esteárico en este ejemplo. Un cuello lateral estaba equipado con un termómetro (-10 a 300 °C), y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (fritura de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio inclinado). El tercer brazo lateral se dejó abierto. Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. El ácido esteárico se fundió (~70°C) y, a continuación, el burbujeo de nitrógeno se ajustó a 700 ml/min,

A continuación, se añadieron 55.80 g de una solución de hidróxido de sodio en agua (50%) a la reacción a través del tercer brazo lateral. La adición se completó a t=7 min., y la temperatura se mantuvo entre 100-110°C, 'La mezcla resultante era ligeramente viscosa y opaca,

La velocidad de agitación se incrementó para minimizar la formación de espuma. La reacción fue algo viscosa hasta alcanzar los 135°C. La temperatura alcanzó 172°C a t=1 hora y 3 minutos, y dio como resultado una mezcla casi completamente transparente,

El tercer brazo lateral estaba equipado con una junta en forma de S y un embudo de adición con brazo lateral de

equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un Controlador digital de temperatura. Un termopar tipo J fue conectado al controlador y colocado entre la banda calefactora y el embudo de adición. El controlador digital se ajustó a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 95°C, se añadieron 100,52 g de L-lactida al embudo y se permitió que se fundiera,

5

Cuando la temperatura de reacción alcanzó 180 °C, la L-lactida se cargó en la reacción a t=3 horas 23 min, (0,5 mol de L-lactida: (1 mol de ácido esteárico, 0.5 mol de Na). La adición finalizó a t=3 horas y 25 minutos (2 minutos de carga de reacción), y la temperatura de reacción se mantuvo a 180 °C. Durante y después de la adición de L-lactida, se utilizó una pipeta graduada para tomar muestras pequeñas (2-5 mL cada una) y determinar la composición de la

10

reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 2Q-mL y se dejaron enfriar en la mesa,

El calor se apagó a t=3 horas y 53 minutos. Se retiró la manta calefactora y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 80-100 °C. A t=4 horas y 24 minutos, la mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificarse.

15

El producto obtenido fue un sólido opaco, muy quebradizo, de color marrón anaranjado con olor a caramelo, y presentó las siguientes propiedades:

(a) Datos de control de calidad: 84.66 Índice de acidez, 139.30 Índice de éster, 3,08% de sodio y 23.15% de ácido láctico recuperable total; y

20

(b) GC-FID: 0.10% de ácido di-láctico, 0.42% de L-lactida, 3.23% de palmítico, 60.73% de esteárico, 1.23% de palmitoil-1-lactilato, 24.84% de estearoil-1-lactilato, 0.25% de palmitoil-2-lactilato, 15.43% de estearoil-2-lactilato, 11.53% de estearoil-3-lactilato, y 0.80% de estearoil-4-lactilato

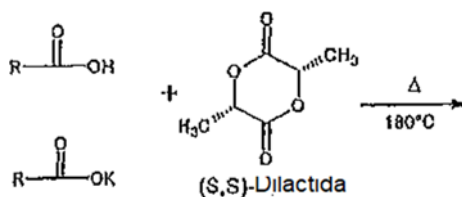
Los niveles de lactilato obtenidos con este ejemplo fueron ligeramente más altos que los obtenidos utilizando estearato de sodio comprado comercialmente (Ejemplo 2).

25

EJEMPLO 4 (no es de la invención)

Preparación de lactilato usando L-lactida y estearato de potasio comercial

30



Se proporcionó un matraz redondo de fondo plano de 1,000 mL y 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y trubore Ace Glass) a través del cuello central. Se añadieron 196.68 g de ácido esteárico y 214.21 g de estearato de potasio al matraz. Un cuello lateral estaba equipado con un termómetro (-10 a 300°C), y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (fritura de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio inclinado).

35

Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (~70°C), se ajustó la purga de nitrógeno a 400 mL/min. La reacción resultó en una mezcla de líquido y sólidos en suspensión.

40

El tercer brazo lateral estaba equipado con una junta en forma de S y un embudo de adición con brazo lateral de equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un controlador de temperatura digital. Un termopar tipo J fue conectado al controlador y colocado entre la banda calefactora y el embudo de adición. El controlador digital se ajustó a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 95 °C, se añadieron 100,52 g de L-lactida al embudo y se permitió que se fundiera. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 180°C, se añadió la L-lactida a la reacción (0,5 moles de L-lactida: 1 mol de ácido esteárico : 0,5 mol de K). La adición se completó a t≈34 segundos y la temperatura de reacción se mantuvo a 180 °C. Durante la reacción, la temperatura

45

50

fluctuó entre 180-186°C, Durante y después de la adición, se utilizó una pipeta graduada para extraer pequeñas muestras (2-5 mL cada una) con el fin de determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 20 mL y se dejaron enfriar en la mesa. El calor se apagó a t=30 minutos. Se retiró la manta calefactora y la

55

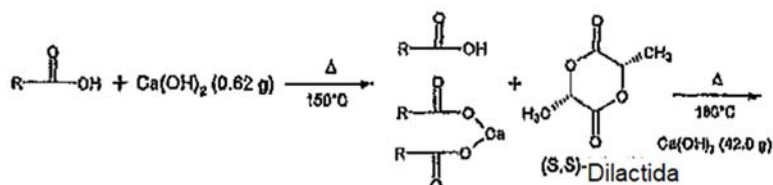
El producto resultante fue un sólido brillante y quebradizo de color café con un olor a caramelo. El análisis del producto mostró:

- (a) Datos de control de calidad: 88,95 Valor de Acidez, 119,22 Valor de Ésteres, 5,43% de potasio y 20,34% de ácido láctico total recuperable; y
 (b) GC-FID: 0,16% de ácido láctico, 0,68% de L-lactida, 15,93% de palmítico, 43,92% de esteárico, 7,39% de palmitoil-1-lactilato, 19,93% de estearoil-1-lactilato, 2,06% de palmitoil-2-lactilato, 4,87% de estearoil-2-lactilato, 0,68% de palmitoil-3-lactilato, 1,57% de estearoil-1-glicilato, 0,32% de palmitoil-4-lactilato y 0,70% de estearoil-4-lactilato.

Los niveles de lactilato logrados con este método fueron ligeramente superiores a los obtenidos utilizando estearato de sodio comercial (Ejemplo 2). Este experimento mostró que los cationes de potasio podrían usarse con L-láctidos para formar lactilatos. Por lo tanto, estos resultados, combinados con los del Ejemplo 2, demuestran que otros cationes del Grupo 1 son efectivos.

EJEMPLO 5 (no es de la invención)

Preparación de Lactilatos Utilizando L-Lactida y Adición de Calcio en 2 Etapas.



En este procedimiento, se añadieron 393,36 g de ácido esteárico a un matraz de fondo redondo de 1.000 mL con 4 cuellos y equipado con un agitador superior (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y trubore de Ace Glass) a través del cuello central en este Ejemplo. Uno de los cuellos laterales tenía un termómetro (de -10 a 300°C), y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (filtro de vidrio tipo «A» en un tubo de vidrio en ángulo). El tercer brazo lateral se dejó abierto. Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (~70°C), se ajustó la purga de nitrógeno a 700 mL/min y se añadieron 0,62 g de hidróxido de calcio a 150°C a través del tercer brazo lateral. La reacción se volvió turbia y se volvió casi transparente a t≈6 minutos.

El tercer brazo lateral estaba rematado con una junta en forma de S y un embudo de adición con un brazo lateral de equilibrio envuelto en una banda de calentamiento de silicona. La banda estaba conectada a un controlador de temperatura digital. Un termopar de tipo J estaba conectado al controlador y colocado entre la banda de calentamiento y el embudo de adición. El controlador digital se ajustó a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 90°C, se añadieron 100,52 g de L-lactida al embudo y se permitió que se fundiera.

Durante y después de la adición de L-lactida, se utilizó una pipeta graduada para extraer pequeñas muestras (2-5 mL cada una) con el fin de determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a frascos de 20 mL y se dejaron enfriar en la mesa. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 180°C, la L-lactida se introdujo en la reacción a t≈1 hora 11 minutos y se completó en menos de 1 minuto (0,5 mol de L-lactida : 1 mol de ácido esteárico : 0,4 mol de calcio). La reacción fluctuó entre 170-179°C.

La adición de 42 g de hidróxido de calcio se inició a t≈1 hora 37 minutos. La adición se completó a t≈1 hora 51 minutos. Durante la adición de hidróxido de calcio, la temperatura de reacción aumentó a 190°C y luego descendió a 175°C. Se liberó agua y la viscosidad de la reacción aumentó. A t=3 horas 13 minutos, la temperatura de reacción descendió a 164°C y la mezcla reaccional se volvió opaca. El calor se apagó a t=3 horas 17 minutos. Se retiró la manta calefactora y la mezcla se enfrió a entre 80-100°C. A t=3 horas 44 minutos, la mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificarse. El producto obtenido fue un sólido brillante y quebradizo de color marrón anaranjado con un olor a caramelo. El análisis del producto final mostró:

- (a) Información de control de calidad: 83,63 Valor de Acidez, 99,45 Valor de Ésteres, 4,71% de calcio y 28,17% de ácido láctico total recuperable; y
 (b) GC-FID: 0,58% de L-lactida, 2,32% de palmítico, 53,75% de esteárico, 1,53% de palmitoil-1-lactilato, 32,44% de estearoil-1-lactilato, 0,29% de palmitoil-2-lactilato, 6,63% de estearoil-2-lactilato, 1,05% de estearoil-3-lactilato y 0,16% de estearoil-4-lactilato,

Este experimento demostró que los cationes de calcio podrían utilizarse para formar lactilatos a partir de L-lactidas, de la misma manera que los cationes de potasio y sodio. Este ejemplo muestra que la reacción funciona con otros cationes divalentes,

5

EJEMPLO 6: (no es de la invención)

Preparación de Lactilatos Utilizando L-Lactida y Tristearato de Aluminio Comercial

- 10 En este procedimiento, se añadieron 196,67 g de ácido esteárico y 204,35 g de tristearato de aluminio a un matraz de fondo redondo de 1.000 mL con 4 cuellos y equipado con un agitador superior (paleta de PTFE en una varilla de vidrio y tubore de Ace Glass) a través del cuello central. Uno de los cuellos laterales estaba equipado con un termómetro (-10 a 300 °C), y un segundo cuello lateral estaba equipado con una línea de purga de nitrógeno (filtro de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio en ángulo). Se utilizó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió (~70°C), la purga de nitrógeno se ajustó a 400 mL/min. La reacción era bastante viscosa y consistía en una mezcla de líquido y algunos sólidos.

- El tercer brazo lateral estaba rematado con una junta en forma de S y un embudo de adición con un brazo lateral de equilibrio envuelto en una banda de calentamiento de silicona. La banda estaba conectada a un controlador digital de temperatura. Un termopar de tipo J fue conectado al controlador y colocado entre la banda de calentamiento y el embudo de adición. El controlador digital se ajustó a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 105 °C, se añadieron 100.52 g de L-lactida al embudo y se permitió que se fundiera.

- 25 Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 153 °C, se introdujo la L-lactida en la reacción (0,5 moles de L-lactida por 1 mol de ácido graso, 0,167 moles de aluminio). La adición se completó a t=1 minuto, 26 segundos. La reacción se calentó a 180°C, lo que tomó 23 minutos. Durante la etapa de calentamiento, la viscosidad disminuyó y los sólidos se disolvieron en la solución. La reacción se mantuvo entre 180-185 °C durante 24 minutos.

- 30 Durante y después de la adición, se utilizó una pipeta graduada para extraer pequeñas muestras (2-5 mL cada una) con el fin de determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a frascos de 20 mL y se dejaron enfriar en la mesa,

- El calor se apagó a t≈48 minutos y se retiró la manta calefactora. A medida que la mezcla se enfriaba, la viscosidad aumentaba. A t=1 hora, 6 minutos, y a una temperatura entre 120-130°C, la mezcla se vertió sobre una lámina de metal para solidificar. El producto obtenido fue un sólido mate de color blanco apagado o amarillo claro que no era muy quebradizo. El análisis del producto final mostró:

- (a) Datos de control de calidad: 150.04 Valor de ácido; 153.30 Valor de éster; 1.62% aluminio; y 30% ácido láctico total recuperable; y
40 (b) GC-FID: 0.19% dilactato; 3.72% L-lactida; 17.74% palmítico; 70.94% esteárico; 0.56% palmitoil-1-lactilato; 2.09% estearoil-1-lactilato; 0.10% palmitoil-2-lactilato; 0.38% estearoil-2-lactilato; 0.06% palmitoil-3-lactilato; 0.22% estearoil-3-lactilato; y 0.16% estearoil-m-lactilato.

- Este experimento demuestra que los cationes de aluminio podrían ser utilizados para formar lactilatos a partir de L-lactidas, de la misma manera que los cationes de sodio o calcio podrían hacerlo. Además, este ejemplo demuestra que la reacción puede llevarse a cabo exitosamente con otros cationes trivalentes.

EJEMPLO 7 (no es de la invención)

- 50 Preparación de Lactilatos Usando L-Lactida y Generación in situ de Estearato de Tetrametilamonio

- En este ejemplo, se añadieron 393.36 g de ácido esteárico a un matraz de fondo redondo de 2,000 mL de cuello largo, equipado con un agitador de cabeza (pala PTFB en una varilla de vidrio y un tubore de Ace Glass) a través del cuello central. Un cuello lateral fue sellado con un termómetro (-10 a 300°C) y un segundo cuello lateral se equipó con un embudo de adición de 500 ml con un brazo lateral de equilibrado. El montaje en el tercer cuello lateral consistía en un tubo en forma de «Y» con un termómetro (-10 a 300°C) en el brazo recto y un receptor de destilación Barrett (capacidad de 10 ml, con chaqueta de vacío) en el brazo curvado. Un condensador de reflujo tipo «dedal» compacto (200 mm, ChemGlass1 Vineland, NJ) estaba encima del receptor de destilación. El condensador se enfriaba mediante agua de grifo circulante a través de su chaqueta,

60

A continuación, se añadieron 254,29 g de hidróxido de tetrametilamonio al embudo de adición. Una manta calefactora

conectada

a un reóstato para calentar el matraz. Una vez que el ácido esteárico se fundió y alcanzó los 83°C, el hidróxido de tetrametilamonio se añadió al matraz en menos de 3 minutos. El material comenzó a precipitarse fuera de la solución.

Se apagó la entrada de calor y se añadieron 650 mL de hexano a la reacción a través del embudo de adición. Una vez
5 que el solvente estuvo en el matraz, se reemplazó el embudo de adición con un tapón de TEFLON®.

Se encendió la entrada de calor para aumentar lentamente la temperatura de la mezcla, que incluía un líquido opaco y un gel viscoso. Cuando la temperatura alcanzó los 79°C, se añadieron 200 mL de hexano al matraz (para un total de 850 mL de hexano),

10

La reacción reflujo vigorosamente cuando la temperatura del matraz alcanzó los 85°C, y la porción líquida se volvió translúcida. Se formó un azeótropo de hexano y agua, y el termómetro en forma de "Y" marcó entre 59 y 60°C. El agua se recogió en el fondo del receptor de destilación Barrett y se drenó periódicamente en un matraz Erlenmeyer de 250 ml tarado.

15

Para facilitar el proceso de disolución del gel, en un momento dado se retiró la manta térmica y se utilizó una pistola de calor para ablandar el gel. Una vez que el gel se disolvió, la temperatura se mantuvo entre 61 y 65°C, mientras que la temperatura del vapor fue de 60°C. En t=3 horas, se añadieron 50 mL de hexano al matraz, alcanzando un total de 900 mL de hexano.

20

Después de 13 horas (16 horas en total), la temperatura del matraz era de 66°C y la temperatura del vapor era de 64°C, lo cual está por encima del punto de ebullición de un azeótropo de hexano y agua. Durante esta etapa, se retiraron del proceso 176,85 g de agua, así como 9,25 g de una capa opaca entre las capas de agua y hexano a través del receptor Barrett. Con la mayoría del agua retirada, la reacción generaba menos espuma y se volvió transparente.

25

Se abrió el grifo del receptor de destilación y los hexanos fueron drenados hacia un matraz Erlenmeyer de 1,000 mL. A medida que la temperatura se acercaba a los 90 °C, el material comenzó a generar espuma de nuevo. Este paso tomó 3 horas y produjo 775 mL de hexano. Se retiró el tapón de TEFLON® y el material de vidrio en el tercer cuello
30 lateral.

Al día siguiente, se equipó el segundo cuello lateral con una línea de burbujeo de nitrógeno (con un fritado de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio angulado). Debido a que el material del reactor se había solidificado, el tubo se posicionó por encima de la superficie del material y se ajustó a 400 mL/min. Se encendió la entrada de calor y se dejó que el
35 material en el matraz se fundiera.

El tercer brazo lateral se equipó con una unión en forma de "S" y un embudo de adición con un brazo lateral de equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un controlador digital de temperatura. Se colocó un termopar tipo J en el controlador y se ajustó entre la banda calefactora y el embudo de
40 adición. El controlador digital se configuró a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 100°C, se añadieron 100,52 g de L-láctido al embudo y se dejó fundir.

Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 85 °C, se añadió la L-lactida a la reacción (0.5 moles de L-lactida; 1 mol de ácido graso: 0.5 moles de ion tetrametilamonio). La adición se completó a los t=1 min. 45 seg. Tanto la
45 viscosidad como la formación de espuma disminuyeron después de la adición. El tubo de burbujeo se introdujo por debajo de la superficie de la reacción, y el flujo de nitrógeno se mantuvo a 400 mL/min.

La reacción se calentó a 180 °C, lo que llevó 40 min. La reacción se mantuvo entre 178-186°C. Se formó un condensado brillante de color verde amarillento en la curva en forma de "S". Después de la adición, se utilizó una
50 pipeta graduada para retirar pequeñas muestras (2-5 mL cada una) con el fin de determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las muestras pequeñas se transfirieron a viales de 20 ml y se dejaron enfriar en la mesa.

El calor se apagó a las t=hora 10 min. La manta térmica se retiró. A las t=hora 1 min. 40 seg. y a una temperatura de
55 80°C, se vertió una pequeña porción de la mezcla sobre una lámina de metal, mientras que el resto se vertió en frascos de vidrio. El producto resultante tenía un color marrón-rojo oscuro. La película delgada tenía la consistencia de una fruta deshidratada. Era maleable bajo un bajo estrés, pero se rompía al aplicar un estrés repentino. El olor era similar al caramelo o al café.

60 El análisis del producto final mostró:

(a) Datos de control de calidad: 123.12 Valor de Ácido; 93.22 Valor de Éster; 6.23% tetrametilamonio; y 16.7% ácido láctico total recuperable; y

- (b) GC-FID: 0.10% L-lactida; 0.13% triláctico; 7.70% palmítico; 67.84% esteárico; 1.65% palmitoil-1-lactilato; 14.65% estearoil-1-lactilato; 0.39% palmitoil-2-lactilato; 0.36% estearoil-2-lactilato; 0.10% palmitoil-3-lactilato; 0.96% estearoil-A-lactilato; y 0.22% estearoil-A-lactilato.

Este experimento demuestra que el tetrametilamonio podría ser utilizado para formar lactilatos a partir de L-lactidas, al igual que el sodio y el potasio. Además, este Ejemplo muestra que la reacción se puede llevar a cabo con otros iones complejos de base orgánica.

EJEMPLO 8: (no es de la invención)

Preparación de Lactilatos Utilizando L-Lactida y Generación in situ de Sales de Caprilo y Laurilo de Sodio

- En este procedimiento, se añadieron 120,17 g de ácido caproico y 139,70 g de ácido láurico a un matraz de 1,000 mL de 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (pala de PTFE en una varilla de vidrio y trubore de Ace Glass) a través del cuello central. Un cuello lateral se equipó con un termómetro (-10 a 300 °C) y un segundo cuello lateral se equipó con una línea de burbujeo de nitrógeno (un fritado de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio angulado). El tercer brazo lateral se dejó abierto. Se usó una manta calefactora conectada a un reóstato para calentar el matraz.

Una vez que los ácidos grasos se fundieron (~35°C), se ajustó el flujo de nitrógeno a 700 mL/min. Se añadió una solución de hidróxido de sodio en agua en una cantidad de 55.80 g a la reacción a través del tercer cuello lateral. La adición se completó a t=1 min, 50 seg., y la temperatura aumentó de 60°C a 100°C. La mezcla resultante era opaca, ligeramente viscosa y generaba espuma,

Cuando la reacción alcanzó los 160°C, se equipó el tercer cuello lateral con una unión en forma de «S» y un embudo de adición con un brazo lateral de equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un controlador de temperatura digital. Se adjuntó un termopar tipo J al controlador y se ajustó entre la banda calefactora y el embudo de adición. El controlador digital se configuró a 125°C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 95°C, se añadieron 100.52 g de L-lactida al embudo y se permitió que se fundiera,

Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 170 °C, se añadió la L-lactida a la reacción a t≈2 horas 55 minutos, (0.5 moles de L-lactida: 1 mol de ácidos grasos:0.5 mol de sodio), La adición concluyó a t=2 horas 56 min (55 seg, carga). La temperatura continuó aumentando y se mantuvo entre 380-188 °C durante los siguientes 30 minutos,

Durante y después de la adición de L-lactida, se utilizó una pipeta graduada para tomar pequeñas muestras (de 2 a 5 mL cada una) para determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las pequeñas muestras se transfirieron a frascos de 20 mL y se dejaron enfriar en la mesa.

- El calor se apagó a t=3 horas 5 minutos. Se retiró la manta térmica y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 80-100°C. A t≈3 horas 35 minutos, la mezcla se transfirió a un frasco de vidrio ámbar. El producto final era inicialmente un líquido viscoso de color ámbar, amarillo-naranja, con un olor ácido a caramelo. Con el tiempo, se formaron algunos sólidos. Cuando la muestra se mezclaba, era vertible,

- El análisis del producto final mostró lo siguiente:

(a) Datos de control de calidad: 125.36 Valor de Ácido; 172.94 Valor de Éster; 3.86% sodio; y 27.0% ácido láctico total recuperable; y

- (b) GC-FID: (Había estándares limitados disponibles para estos lactilatos. Solo se enumeran aquellos que pudieron ser identificados definitivamente. Es probable que existan otras especies en la muestra); 0.38% diláctico; 1.61% L-lactida; 26.27% ácido caproico; 31.36% ácido láurico; 12.61% caproil-1-lactilato; 15.39% lauroil-1-lactilato; y 3.36% lauroil-2-lactilato.

- Este ejemplo demostró que los ácidos grasos caproico y láurico podrían utilizarse con L-lactidas para formar lactilatos de la misma manera que los ácidos esteárico y palmítico. Este experimento además demostró que otros ácidos orgánicos saturados podrían funcionar en esta reacción,

EJEMPLO 9 (no es de la invención)

- Preparación de Lactilatos Utilizando L-Lactida y Generación in situ de Sales de Sodio Oleico

En este procedimiento, se añadieron 381,04 g de ácido oleico a un matraz de fondo redondo de 1,000 mL con 4 cuellos, equipado con un agitador de cabeza (pala de PTFE en una varilla de vidrio y trubore de Ace Glass) a través del cuello central. Un cuello lateral se equipó con un termómetro (-10 a 300°C) y un segundo cuello lateral se equipó con una línea de burbujeo de nitrógeno (un fritado de vidrio tipo "A" en un tubo de vidrio angulado). El tercer brazo lateral se dejó abierto. Se utilizó una manta térmica conectada a un reóstato para calentar el matraz. Dado que los ácidos grasos eran líquidos a temperatura ambiente, el flujo de nitrógeno se ajustó a 700 mL/min tan pronto como se ensambló el reactor,

Se añadió una solución de hidróxido de sodio en agua en una cantidad de 55,80 g a la reacción a través del tercer cuello lateral. La adición se completó a t=1 min 50 seg. La mezcla resultante era viscosa y generaba espuma.

Cuando la reacción alcanzó los 173 °C, el tercer cuello lateral se equipó con una unión en forma de "S" y un embudo de adición con un brazo lateral de equilibrado envuelto en una banda calefactora de silicona. La banda estaba conectada a un controlador de temperatura digital. Se adjuntó un termopar tipo J al controlador y se ajustó entre la banda calefactora y el embudo de adición. El controlador digital se configuró a 125 °C para fundir la L-lactida. Cuando la temperatura alcanzó los 95 °C, se añadieron 100.52 g de L-lactida (0.5 moles de L-lactida: 1 mol de ácido graso: 0,5 mol de sodio) se añadió al embudo y se dejó fundir.

Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 184 °C, se añadió la L-lactida a la reacción a t=3 horas 2 minutos. La adición se completó a t=3 horas 4 minutos (2 minutos, 22 segundos de carga). La temperatura se mantuvo entre 180-185 °C durante los siguientes 30 minutos,

Durante y después de la adición de L-lactida, se utilizó una pipeta graduada para tomar pequeñas muestras (de 2 a 5 mL cada una) para determinar la composición de la reacción a lo largo del tiempo. Las pequeñas muestras se transfirieron a frascos de 20 mL y se permitieron enfriar en la mesa,

El calor se apagó a t=3 horas 32 minutos. Se retiró la manta térmica y la mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre 80-100 °C. A t=4 horas 2 minutos, la mezcla se transfirió a un frasco de vidrio ámbar. El producto era un líquido viscoso de color ámbar, amarillo-naranja, con un olor ácido a caramelo. El análisis del producto final mostró lo siguiente:

(1) Datos de control de calidad de la siguiente manera: 83.04 Valor de Ácido; 130.11 Valor de Éster; 2.9% sodio; y 19.2% ácido láctico total recuperable; y
(2) GC-EID; 0.65% ácido diláctico; 2.66% ácido palmítico; 8.56% ácido linoleico; 55.31% ácido oleico; 1.33% ácido esteárico; 1.33% palmitoil-1-lactilato; 22.67% mono y diinsaturado octadecenoyl-1-lactilato; 0.47% estearoil-1-lactilato; 0.24% palmitoil-2-lactilato; 4.78% mono y diinsaturado octadecenoyl-2-lactilato; 0.08% estearoil-2-lactilato; y 1.24% mono y diinsaturado octadecenoyl-3-lactilato,

Este ejemplo demostró que el ácido oleico podría utilizarse con L-lactidas para formar lactilatos, al igual que los ácidos esteárico, palmítico, láurico y caproico. El experimento también mostró que otros ácidos orgánicos insaturados podrían funcionar.

EJEMPLO 10 (no es de la invención)

45 Mediciones calorimétricas de soluciones

Este procedimiento se llevó a cabo para analizar procesos rápidos asociados con vías de reacción no catalizadas y catalizadas por ácido. Se preparó una solución stock al 0.1 M de ácido caprílico (obtenido de Procter & Gamble, Cincinnati, OH) mezclando 0.7 g de ácido caprílico con 49 g de dimetilsulfóxido ("DMSO," grado ACS; obtenido de Amresco, Solon, OH). Esto se denominó la muestra "no catalizada". Se preparó una segunda solución stock mezclando 0.7 g de ácido caprílico con 0.5 g de ácido fosfórico (85%, obtenido de BMD Chemical, Gibbstown, NJ) y 49 g de DMSO. Esto se denominó la muestra "catalizada por ácido". Las concentraciones de ácido caprílico y ácido fosfórico en la segunda solución stock eran ambas de 0.1 M. Todos los pesos se determinaron con precisión en una balanza analítica AND HM-200.

Las medidas calorimétricas de la solución se determinaron utilizando el Calorímetro de Microsolución 3456-1 (TA Instruments) equipado con un motor agitador configurado a 200 RPM. Cada ejecución experimental se realizó por triplicado y se promediaron los resultados. En cada ejecución, se cargaron tres ampollas de 40 µL, cada una conteniendo una muestra pesada con precisión (aproximadamente 26-40 mg) de L-lactida, en puertos de muestra sólida separados del calorímetro de microsolución. Según el experimento, se pesaron con precisión 5 g de DMSO puro, una solución de 0.1 M de ácido caprílico en DMSO, una solución de 0.1 M de ácido caprílico/0.1 M de ácido

- fosfórico en DMSO, o una solución de 0.1 M de ácido caprílico en DMSO con 34 mg adicionales de H₂SO₄ concentrado (obtenido de J.T. Baker, Nueva Jersey) en un recipiente de reacción de vidrio o Hastelloy de 20 mL. Luego, este recipiente de reacción se ensamblaba en el calorímetro de solución. La totalidad del conjunto del calorímetro de solución se bajó en el lado de la muestra de un calorímetro TAM III de 20 mL (TA Instruments). Se preparó una
- 5 referencia pesando con precisión 5 g de DMSO en un segundo recipiente de reacción de vidrio o Hastelloy de 20 mL, igual al utilizado en la muestra, y se bajó en el lado de referencia del calorímetro TAM III. El sistema se permitió equilibrar a la temperatura del baño, que se ajustó a 50°C, 60°C o 70°C antes de iniciar la reacción. Cada muestra de L-lactida se inyectó directamente en la mezcla de disolvente agitado, y se registró el calor total observado. Este procedimiento se repitió tanto con L-lactida envejecida (es decir, L-lactida que tenía 6 meses de antigüedad
- 10 almacenada a temperatura ambiente) como con L-lactida fresca (es decir, almacenada a 2-8°C). Los resultados se presentan en las Tablas 2 (L-lactida envejecida) y 3 (L-lactida fresca).

Tabla 2 - Q (KJ/mol L-lactida)

MUESTRA	50 °C	60 °C	70 °C
Muestra	+12,0 ± 0,1	+11,66 ± 0,07	+9,8 ± 0,4
Sin catalizar	+13,7 ± 0,1	+11,43 ± 0,08	+8,7 ± 0,7
Catalizado por Ácido	+ 12,15 ± 0,02	+ 11,2 ± 0,4	+11,1 ± 0,3

Tabla 3 - Q (KJ/mol de L-lactida)

MUESTRA	50 °C
Muestra	+15,47 ± 0,05
Sin catalizar	+14,98 ± 0,02
Catalizado con ácido	+ 15,221 ± 0,009

- 15 Los calores observados proporcionan evidencia de una reacción entre los reactivos ácido y L-lactida.

Las muestras catalizadas a 60°C y no catalizadas a 60°C también fueron sometidas a un análisis por GC-FID. Se observó un pico a un tiempo de retención ("RT") de 10.8 minutos. El nivel del componente (porcentaje de área sin corrección) fue: 9% (no catalizada a 50 °C); 38% (catalizada por ácido a 60 °C); 13% (no catalizada a 70 °C); y 37%

20 (catalizada por ácido a 70 °C). Se encontró que un estándar de octil-1-lactilato se eluye a un tiempo de retención (RT) de 11,0 minutos. Por lo tanto, el componente RT 10,8 minutos era estructuralmente similar al octil-1-lactilato (datos de MS y FT-IR), pero se confirmó que era diferente del octil-1-lactilato. El octil-1-lactilato estaba presente en cantidades traza en cada muestra. Por lo tanto, se puede concluir que la L-lactida reacciona con ácido octanoico a estas temperaturas y bajo estas condiciones de reacción para formar lactilatos.

- 25 EJEMPLO 11 (no es de la invención)

Determinaciones termocinéticas de ampollas estáticas

- 30 Este procedimiento se llevó a cabo para analizar procesos más lentos asociados con vías de reacción no catalizadas. Las muestras de reacción se prepararon pesando de 90 a 100 mg de L-lactida y 5 g de una solución de ácido caprílico al 0.1 M en DMSO en un recipiente de reacción de Hastelloy de 20 mL. Después de sellar el recipiente de reacción, se bajó al lado de la muestra de un calorímetro TAM III de 20 mL. Se preparó una referencia pesando 5 g de DMSO en un segundo recipiente de reacción de Hastelloy de 20 mL, igual al utilizado en la muestra, y se bajó al lado de
- 35 referencia del calorímetro TAM III. Se permitió que el sistema se equilibrara a la temperatura del baño, que se ajustó a 50°C, 60°C o 70°C, antes de bajar los recipientes de reacción a la posición de medición. La señal de flujo de calor para la reacción se recopiló durante un período de 40 a 60 horas. Esta señal se corrigió en la línea de base antes de exportarse para el análisis termocinético y el cálculo de la línea de mejor ajuste. Los resultados se presentan en las Tablas 4-6 y la Figura 1.

Tabla 4 - Constantes de velocidad empíricas

CONSTANTE DE VELOCIDAD	50 °C	60 °C	70 °C
$\log_{10}[k^1/(\text{m}^{-1}\text{h}^{-1})]$	-2,17	-2,12	-2,62
$\log_{10}[k_3/(\text{m}^{-1}\text{h}^{-1})]$	-0,27	0,12	0,26
$\log_{10}[k_4/\text{h}]$	—	-2,48	-0,66

Tabla 5 - Entalpías de reacción

	ΔH^1	ΔH_2	ΔH_3
$\Delta H/(\text{kJ/mol})$	+34,2	-26,5	-94,6

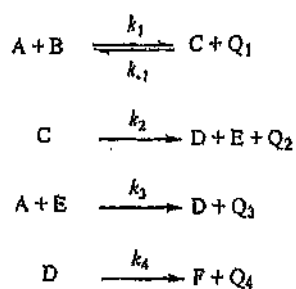
Tabla 6 - Energías de activación aparente y factores pre-exponenciales

REACCIÓN ASOCIADA	$E_{\text{a}}/(\text{kJ/mol})^{\text{A}}$	$\ln A$
K^1	10,8	-2,59
K_3	57,0	19,3
K_4	398	137

^A Un valor E_0 y el logaritmo natural ($\ln$) de A para K calculado utilizando solo los datos a 50°C y 60°C.

Se utilizaron los siguientes cálculos con Fig. 1 y las tablas anteriores:

5



$$\frac{dQ}{dt} = k'AB\Delta H' + k_3AE\Delta H_2 + k_4D\Delta H_3$$

$$k' = \frac{k_1k_2}{k_{-1} + k_2}$$

$$\Delta H' = \Delta H_1 + \Delta H_2$$

En general, los resultados de los Ejemplos 10 y 11 muestran que la reacción de dilactida puede llevarse a cabo tanto bajo condiciones de reacción catalizada por ácido como no catalizada, así como mediante un proceso parcialmente neutralizado o de "ataque de base", como se muestra en los Ejemplos 1-9. Esto brinda más opciones al fabricante para seleccionar las mejores condiciones para su propósito particular. Además, la reacción de dilactida puede llevarse a cabo con o sin solvente, y la vía de reacción es fundamentalmente diferente de la vía de esterificación directa asociada con el estado previo de la técnica.

15

EJEMPLO 12

Mediciones de compatibilidad de ampollas estáticas

Este experimento se realizó para analizar la reactividad de las dilactidas con alcoholes como monoglicéridos y diglicéridos. Se prepararon tres muestras, dos muestras de fondo y una muestra de reacción, en recipientes de reacción separados de acero inoxidable de 20 mL. Las muestras de fondo se prepararon transfiriendo 8,84 g de BFP 75 PLM (un 60% de mono-diglicérido, obtenido de Caravan Ingredients, Dolton, IL) y 8,85 g de L-lactida a recipientes de reacción separados. La muestra de reacción se preparó transfiriendo 4,39 g de BFP 75 PLM y 4,53 g de dilactida a un tercer recipiente de reacción. Después de sellar cada recipiente de reacción, los recipientes se bajaron en uno de los canales de un multicalorímetro TAM III de 20 mL. El multicalorímetro utilizó una referencia permanentemente montada con una capacidad de calor total de 57 J/K. Los sistemas se permitieron equilibrar con la temperatura del baño, ajustada a 130 °C, antes de bajar los recipientes de reacción a las posiciones de medición. Las señales de flujo de calor para cada muestra se recopilaron durante un período de 17 horas. Estas señales se corrigieron en la línea de base antes de ser exportadas para su análisis,

La Figura 2 muestra los perfiles de potencia frente al tiempo para las dos muestras de fondo y la señal de reacción (experimental). De acuerdo con la Ley de Hess de la suma de calor, la señal de potencia esperada para una mezcla simple de los dos componentes que no muestra interacciones se calcularía mediante:

$$P = \sum_{i=1}^2 f_i P_i$$

donde:

f_i , es la fracción del componente i^{th} en el sistema; y
 P_i es la señal de potencia pura asociada al i -ésimo componente.

Esta ecuación se utilizó para calcular una señal de no interacción, que también se muestra en la Figura 2. Como se puede ver claramente en los datos, la señal observada es significativamente más exotérmica que la señal de no interacción (3.02 mW más fuerte después de aproximadamente 17 horas). La muestra de reacción también fue analizada por GC-FID contra BFP GLP (un 60% de mono-diglicérido lactilado, obtenido de Caravan Ingredients, Dolton, IL). Los perfiles de GC-FID mostraron que la firma de especies químicas de la muestra de reacción de TAM era consistente con un mono-diglicérido lactilado comercial. Estos datos demuestran que la L-lactida reacciona con mono y diglicéridos, y por lo tanto puede ser utilizada para hacer ésteres lactilados de alcoholes, incluyendo glicerol y glicoles.

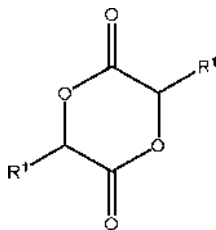
La Figura 2 muestra los perfiles de potencia frente al tiempo para las dos muestras de fondo y la señal de reacción (experimental). De acuerdo con la Ley de Hess de la suma de calor, la señal de potencia esperada para una mezcla simple de los dos componentes que no muestra interacciones se calcularía mediante:

A continuación, se describen ejemplos específicos de realizaciones de la invención:

- Real. 1. Un método para formar un lactilato, dicho método comprende la reacción de una dilactida con un compuesto que contiene un grupo -OH seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol para formar un lactilato.
- Real. 2. El procedimiento de Real. 1, en donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de alcalinidad.
- Real. 3. El procedimiento de Real. 2, donde dicha fuente de alcalinidad es un catión.
- Real. 4. El procedimiento de Real. 3, donde dicho catión se selecciona del grupo que consiste en cationes de metales del Grupo I, II y III.
- Real. 5. El procedimiento de Real. 3, donde dicho catión se selecciona del grupo que consiste en cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, amonio y litio.
- Real. 6. El procedimiento de Real. 3, donde la fuente de dicho catión se selecciona del grupo que consiste en estearato de sodio, estearato de potasio, estearato de calcio, palmitato de sodio, palmitato de potasio, palmitato de calcio, behenato de sodio, behenato de potasio, behenato de calcio, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de calcio, caprato de sodio, caprato de potasio, caprato de calcio, isosteirato de sodio, isosteirato de potasio, isosteirato de calcio, caprilato de sodio, caprilato de potasio, caprilato de calcio, laurato de sodio, laurato de potasio, laurato de calcio, miristato de sodio, miristato de potasio, miristato de calcio, estearato de aluminio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio e hidróxido de tetrametilamonio.

Real. 7. El procedimiento de Real. 3, además comprendiendo la generación de dicho catión in situ antes, durante, o antes y durante, dicha reacción.

Real. 8. El procedimiento de Real. 1, donde dicha dilactida tiene la fórmula



5

donde cada R¹ se selecciona individualmente del grupo que consiste en -H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, saturados e insaturados, grupos aromáticos sustituidos y no sustituidos, halógenos, y fragmentos que incluyen átomos de S, P, N y/o Si.

10 Real. 9. El procedimiento de Real. 1, donde dicha reacción forma una mezcla de lactilatos.

Real. 10. El procedimiento de Real. 1, donde dicho lactilato se selecciona del grupo que consiste en 1-lactilatos, 2-lactilatos, 3-lactilatos, 4-lactilatos, 5-lactilatos y sus mezclas.

Real. 11. El procedimiento de Real. 10, donde dicho lactilato se selecciona del grupo que consiste en palmitoil-n-lactilato, estearoil-n-lactilato, behenoil-n-lactilato, oleoil-n-lactilato, caproil-n-lactilato, caproil-n-lactilato, lauroil-n-lactilato, miristoil-n-lactilato y sus mezclas, donde cada n se selecciona individualmente del grupo que consiste en

15

Real. 12. El procedimiento de Real. 1, donde dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C a 200 °C.

20

Real. 13. El procedimiento de Real. 1, donde dicha reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo inferior a 90 minutos.

Real. 14. El procedimiento de Real. 12, en donde dicha reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de menos de aproximadamente 90 minutos.

Real. 15. Un método de formar un lactilato, dicho método comprende la reacción de una mezcla de reactivos para formar el lactilato, dicha mezcla de reactivos consiste esencialmente en un dilactato y un compuesto que contiene un grupo -OH seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol.

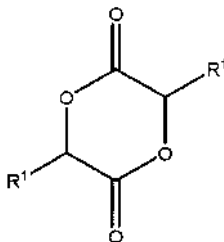
25

Real. 16. El procedimiento de Real. 13, en donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de alcalinidad.

Real. 17. El procedimiento de Real. 16, donde dicha fuente de alcalinidad es un catión.

30

Real. 18. El procedimiento de Real. 15, donde dicha dilactida tiene la fórmula



donde cada R¹ se selecciona individualmente del grupo que consiste en -H, grupos alquilo saturados e insaturados sustituidos y no sustituidos, grupos aromáticos sustituidos y no sustituidos, halógenos y grupos que incluyen átomos de S, P, N y/o Si.

35

Real. 19. El procedimiento de Real. 15, donde dicha reacción forma una mezcla de lactilatos.

Real. 20. El procedimiento de Real. 15, donde dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C a 200 °C.

Real. 21. El procedimiento de Real. 15, donde dicha reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo inferior a 90 minutos.

40

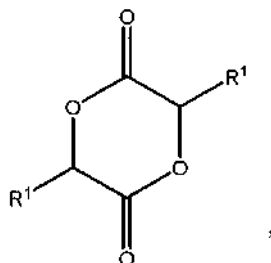
Real. 22. Un método para formar un lactilato, que comprende reaccionar una mezcla de reactivos para formar el lactilato, dicha mezcla de reactivos que comprende un dilactato y un compuesto que contiene un grupo -OH seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol, dicha mezcla de reactivos tiene una relación molar de ácido láctico a dilactato menor que

aproximadamente 0.5:1.

Real. 23. El procedimiento de Real. 22, en donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de alcalinidad.

Real. 24. El procedimiento de Real. 23, donde dicha fuente de alcalinidad es un catión.

5 Real. 25. El procedimiento de Real. 22, donde dicha dilactida tiene la fórmula



10 donde cada R¹ es seleccionado individualmente del grupo que consiste en -H, grupos alquilo saturados e insaturados sustituidos y no sustituidos, grupos aromáticos sustituidos y no sustituidos, halógenos y grupos que incluyen átomos de S, P, N y/o Si.

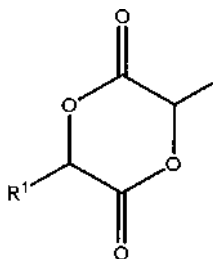
Real. 26. El procedimiento de Real. 22, donde dicha reacción forma una mezcla de lactilatos.

Real. 27. El procedimiento de Real. 22, donde dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C a 200 °C.

15 Real. 28. El procedimiento de Real. 22, donde dicha reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo inferior a 90 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un lactilato, dicho método comprende la reacción de una mezcla de reactivos para formar el lactilato, dicha mezcla de reactivos comprende un dilactato y un compuesto seleccionado del grupo que
5 consiste en glicerina, propilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos y monoéster de propilenglicol.
2. El método de la reivindicación 1, donde la mezcla de reactivos tiene una relación molar de ácido láctico a dilactato menor que 0.5:1.
- 10 3. El método de la reivindicación 1, donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un catión.
4. El método de la reivindicación 3, en el cual dicho catión es seleccionado del grupo que consiste en cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, amonio y litio.
- 15 5. El método de la reivindicación 3, en el cual dicho catión es seleccionado del grupo que consiste en metales del Grupo I, metales del Grupo II, metales del Grupo III y amonio.
6. El método de la reivindicación 3, en el cual dicho catión es seleccionado del grupo que consiste en
20 estearato de sodio, estearato de potasio, estearato de calcio, palmitato de sodio, palmitato de potasio, palmitato de calcio, beheanto de sodio, beheanto de potasio, beheanto de calcio, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de calcio, caprato de sodio, caprato de potasio, caprato de calcio, isostearato de sodio, isostearato de potasio, isostearato de calcio, caprilato de sodio, caprilato de potasio, caprilato de calcio, laurato de sodio, laurato de potasio, laurato de calcio, miristato de sodio, miristato de potasio, miristato de calcio, estearato de aluminio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio y hidróxido de tetrametilamonio.
- 25 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual dicho dilactida tiene la fórmula



- 30 donde cada R¹ está seleccionado individualmente del grupo que consiste en -H, grupos alquilo saturados y no saturados sustituidos y no sustituidos y grupos alquilo insaturados, grupos aromáticos sustituidos y no sustituidos, halógenos y restos que incluyen en al menos un átomo de S, P, N o Si.
- 35 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción forma una mezcla de lactilatos.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C a 200 °C.
- 40 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo de menos de 90 minutos.

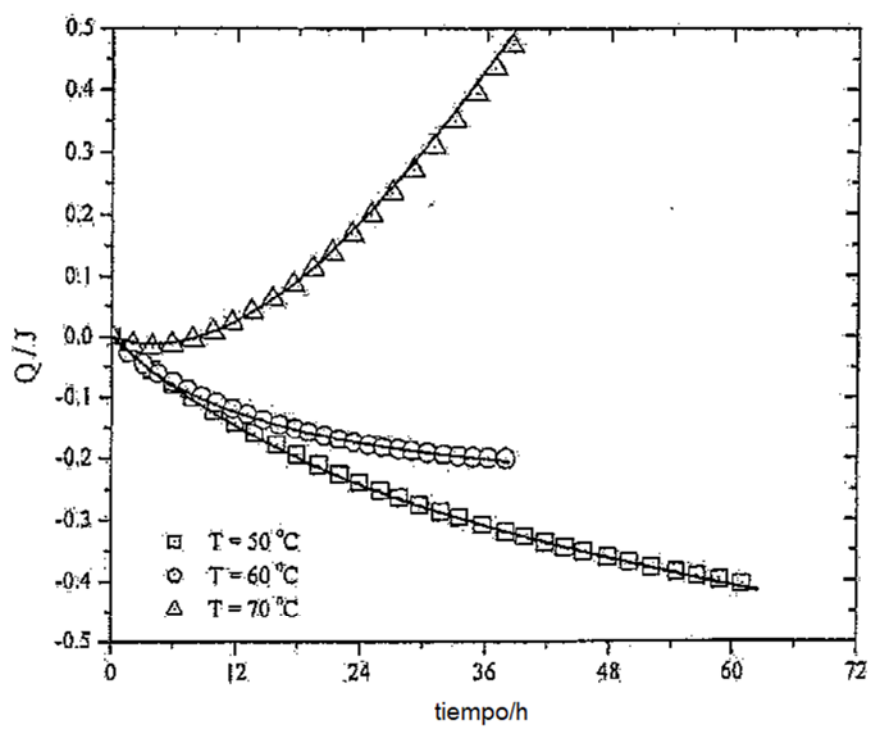


Fig. 1

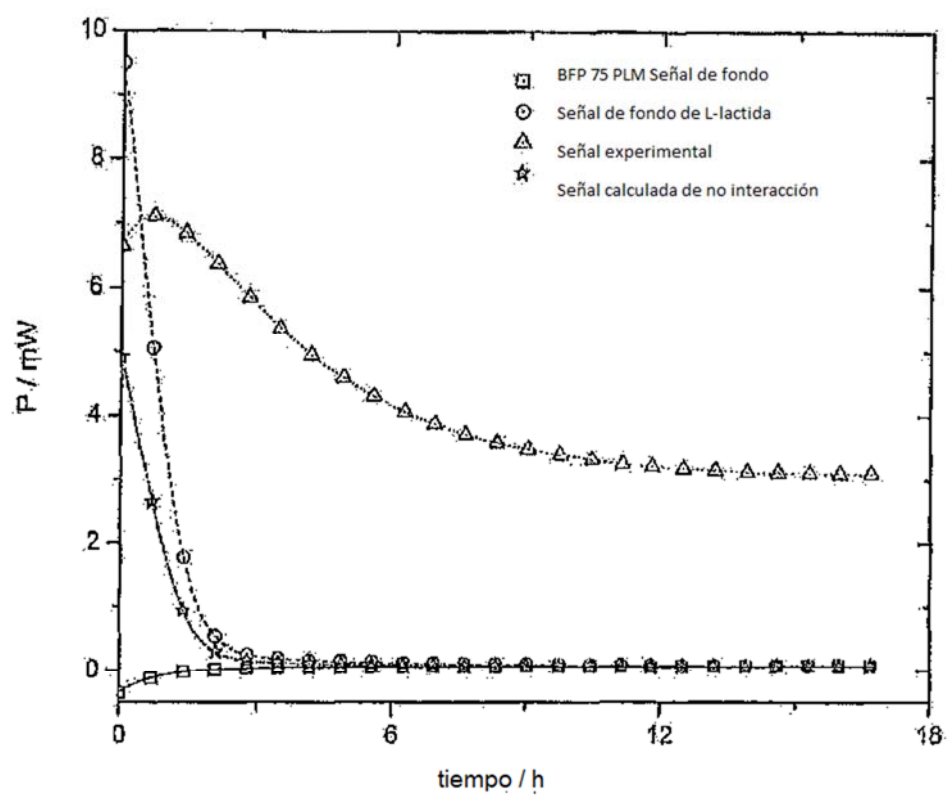


Fig. 2