



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 319/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/43669 (43) Date de publication internationale: 2 septembre 1999 (02.09.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE99/00027 (22) Date de dépôt international: 24 février 1999 (24.02.99) (30) Données relatives à la priorité: 9800142 24 février 1998 (24.02.98) BE (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BRUSSELS BIOTECH [BE/BE]; Chaussée de Saint Job 10, B-1180 Bruxelles (BE). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COSZACH, Philippe [BE/BE]; (BE). VAN GANSBERGHE, Frédéric [BE/BE]; (BE). BOGAERT, Jean-Christophe [BE/BE]; (BE). DECOUVREUR, Serge [BE/BE]; (BE). VAN NIEUWENHOVE, Thierry [BE/BE]; Chaussée de Saint Job 10, B-1180 Bruxelles (BE). DEGEE, Philippe [BE/BE]; Boulevard G. Van Haelen 131/3, B-1190 Bruxelles (BE). (74) Mandataire: VANDEBERG, Marie-Paule; Avenue Wolfers 32, B-1310 La Hulpe (BE).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DIMERIC CYCLIC ESTERS (54) Titre: PROCEDE DE PRODUCTION D'ESTERS CYCLIQUES DIMERIQUES (57) Abstract The invention concerns a method for producing dimeric cyclic esters starting with a raw esterification material obtained either from mixing lactic and/or glycolic acid with one of its esters or by extraction at a predetermined time of the esterification process. Said method comprises mild and selective dimerization of the ester, followed by mild and selective cyclization of the dimerised ester and finally purification of the resulting raw material. (57) Abrégé Procédé de production d'esters cycliques dimériques au départ d'un brut d'estérification obtenu soit par mélange d'un acide lactique et/ou glycolique avec un de ses esters soit par extraction à un moment bien déterminé de l'étape d'estérification. Ce procédé comprend une dimérisation douce et sélective de l'ester, suivie d'une cyclisation douce et sélective de l'ester dimérisé et enfin la purification du brut obtenu.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

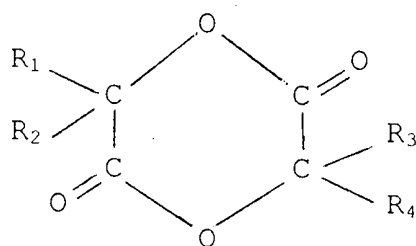
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé de production d'esters cycliques dimériques

Domaine de l'invention

La présente invention concerne un procédé de production d'esters cycliques dimériques, en particulier de lactide ou de glycolide. Ces esters cycliques sont des composés de formule générale :



où R₁, R₂, R₃ et R₄ peuvent être soit un hydrogène, soit un groupement aliphatique substitué ou non, soit un groupement aromatique ayant de 1 à 10 atomes de carbone. Si R₁ et R₃ sont un hydrogène et R₂ et R₄ un méthyle, on obtient le lactide. Si R₁ à R₄ représentent un hydrogène on obtient le glycolide.

Ces esters cycliques forment une classe très utile de composés pouvant être transformé en matière polymérique. De tels matériaux polymériques sont particulièrement utiles pour la préparation de substances plastiques biodégradables dans l'environnement et se résorbant lorsqu'ils sont utilisés dans des applications médicales. Les polymères fabriqués au départ de la polymérisation d'esters cycliques, tel que le lactide par exemple, sont particulièrement appréciés car ils peuvent être dégradés au cours du temps par hydrolyse aqueuse sous la plupart des conditions environnementales. Les unités d'hydroxyacides (par ex. acide lactique) en résultant ou, des oligomères de ce dernier, sont ensuite facilement absorbés par les micro-organismes dans l'environnement et, ainsi convertis sous aérobiose en dioxyde de carbone et eau et, sous anaérobiose, en dioxyde de carbone et méthane. Les esters cycliques sont également particulièrement utiles en tant que plastifiant et intermédiaires pour la fabrication d'agents actifs de surface.

L'acide lactique ou acide hydroxy-2-propanoïque est un acide carboxylique α -hydroxylé qui peut être produit par fermentation de divers substrats carbonés purs (glucose, saccharose, lactose, ...) ou impurs (produits d'hydrolyse de l'amidon, mélasses, lactosérum,...) à l'aide de micro-organismes tels que les bactéries des genres

5 *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Lactococcus* et *Streptococcus*, ou certains champignons tels que les *Rhizopus Oryzae*. D'autres voies d'obtention de l'acide lactique sont connues de l'homme de l'art, via des transformations chimiques de réactifs issus de la pétrochimie telles que l'hydrolyse du lactonitrile lui-même obtenu au départ d'acétaldéhyde, la chloration et l'hydrolyse d'acide propionique ou encore via la nitration du propène.

10

L'acide lactique en solution diluée dans l'eau doit ensuite être purifié soit par précipitation sous forme de lactates métalliques suivie d'une réaction de neutralisation à l'acide sulfurique (Maesato K., Komori A., Taki Chem. Co., JP 6,272,646 (25/09/85)), soit par estérification avec un alcool, distillation et hydrolyse de l'ester formé (Boroda

15 T.A., Polovko V.N., Chistyakova E.A., Pishch.Prom. 1966, 4, 35-8), soit par électrodialyse (Jacquement J.C., Rhone-Poulenc, DE 1,957,395 (14/11/68)). Un procédé de purification plus récent consiste à extraire l'acide lactique par extraction liquide-liquide au moyen d'au moins un solvant organique non miscible à l'eau, en présence ou non d'au moins une base de Lewis telle qu'une amine tertiaire. Selon ce procédé, l'acide

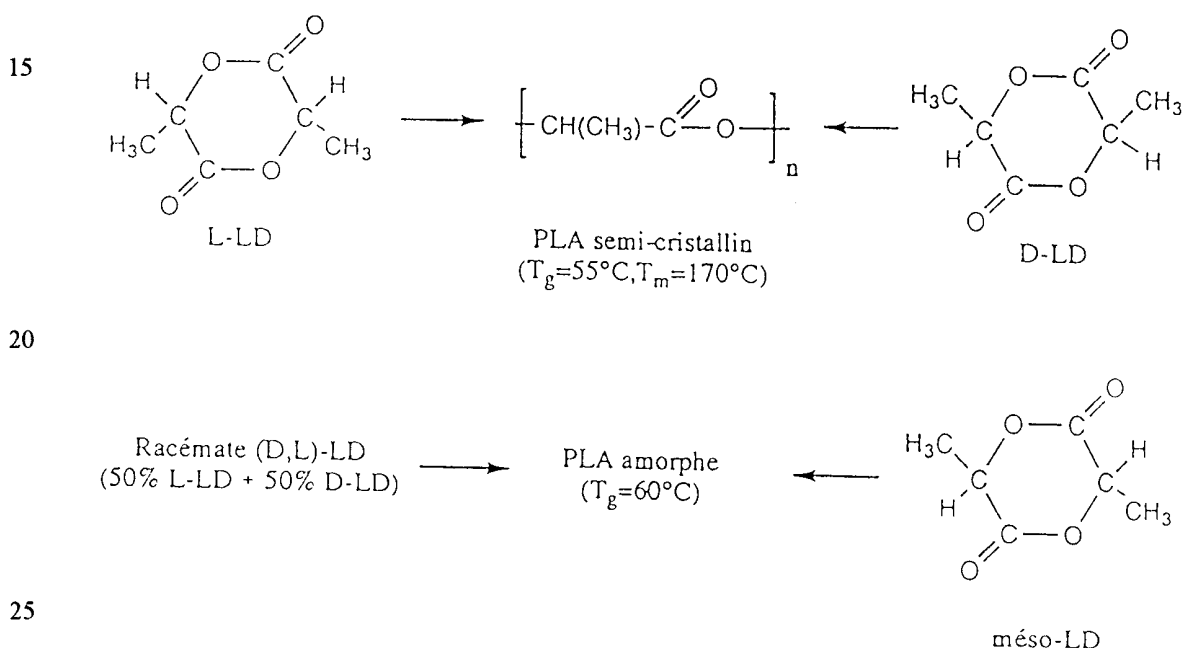
20 lactique doit être récupéré dans une seconde étape par une extraction liquide-liquide en retour. Cette étape permet de retransférer l'acide lactique dans l'eau (Baniel A.M., Blumberg R., Hadju K., IMI, DE 2,329,480 (19/06/72); Baniel A.M., Miles Lab., EP 49,429 (06/10/80)). Enfin, l'acide lactique sous forme acide et/ou sous forme de lactate d'ammonium ou encore de lactate métallique peut être purifié par passage sur des

25 colonnes échangeuses d'ions cationiques et/ou anioniques (Napierala W., Siminski M., Przem. Ferment. Rolny. 1972, 16(12), 4-10; Shkurino O.V., Dauksha V.E., Khim-Farm.Zh. 1986, 20(10), 1375-77; Maesato K., Komori A., Taki Chem.Co., JP 6,272,646 (25/09/85); Obara H., Shimadzu corp., JP 63,188,632 (30/01/87); Obara H., Shimadzu Corp, JP 0,191,788 (30/09/87); Zeleneva N.A., Ivanova E.V., Karpushina I.A.,

30 Gaevskaya M.V., Teoriya I Praktika Sorbtionnykl Protssessov, 1982, 67-69). Les solutions une fois purifiées sont enfin concentrées à des teneurs comprises entre 80 et

100% en acide lactique dans l'eau et peuvent être utilisées comme matière première pour la synthèse du lactide.

Il est bien connu qu'il existe deux formes optiquement actives d'acide lactique : acide L-lactique (L-LA) et acide D-lactique (D-LA). Dès lors, le lactide, dimère cyclique de l'acide lactique, se présente sous trois formes diastéréoisomérique selon qu'ils sont constitués de deux molécules d'acide D-lactique : D-lactide (D-LD), de deux molécules d'acide L-lactique : L-lactide (L-LD), ou d'une molécule d'acide L-lactique et une molécule d'acide D-lactique : meso (D, L)-lactide. Signalons que l'on rencontre fréquemment un mélange racémique de D- et de L-lactide appelé (D,L)-lactide (D,L-LD) et caractérisé par une température de fusion ($T_f = 126^\circ\text{C}$) supérieure à celle des isomères L- et D-LD purs ($T_f = 97^\circ\text{C}$).



Etat de la technique

Conformément aux pratiques antérieures, les esters cycliques souhaités étaient synthétisés en effectuant une première condensation de l'acide lactique, en un prépolymère oligomérique d'un poids moléculaire relativement important. Ce dernier étant ensuite dépolymérisé à haute température et basse pression dans un réacteur chauffé afin de former un brut d'esters cycliques. D'importants procédés de purification étaient ensuite

nécessaires pour obtenir des esters cycliques d'une pureté suffisante pour permettre la synthèse de polymères de poids moléculaire défini.

Actuellement, il existe deux grandes méthodes de production de lactide qui se distinguent essentiellement par le degré de polymérisation moyen (DP) des oligomères d'acide lactique produit lors de l'étape de condensation.

La première technique consiste à extraire l'eau d'une solution aqueuse d'acide lactique jusqu'à obtenir des oligomères d'acide lactique ($8 \leq DP \leq 25$). Ensuite, il convient de dépolymériser ces oligomères (réaction référencée comme réaction « back-biting ») en présence d'un catalyseur acide de Lewis, soit sous pression réduite (5 mb), à température élevée ($T \geq 230^\circ\text{C}$) (TSUYOSHI E. et al., Mitsui Toatsu Chem., JP 05,105,745 ; O'BRIEN W. et al, Ecological Chemical Products Company, WO 96 06092) ou relativement élevée ($T \geq 170^\circ\text{C}$) (MÜLLER, M. Boehringer Ingelheim KG, DE 37 08915) soit sous un flux d'azote (BATHIA K.K., et al, DuPont de Nemours, WO 92 06969 ; US 4,835,293 ; US 5,023,349). Une autre variante rapporte un procédé incluant premièrement la synthèse d'un prépolymère comprenant un polymère bloc incluant un noyau de polyéther thermiquement stable avec un hydroxyacide ou son ester polymérisé dans le noyau. Par chauffage sous vide ou flux gazeux, les extrémités de la chaîne d'hydroxyacide sont dégradées thermiquement pour former un ester cyclique pouvant être condensé sous vide (BELLIS H.E., et al, DuPont de Nemours, U.S. 4,727,163; BHATIA K.K., et al, DuPont de Nemours, U.S. 4,835,293).

Ce procédé se réalise dans des conditions drastiques qui, d'une part, s'avèrent coûteuses et, d'autre part, influent sur la pureté optique du lactide (pourcentage élevé de méso-LD suite à des réactions de racémisation). L'utilisation d'un réacteur de type couche-mince, particulièrement efficace dans les procédés d'évaporation, n'apporte pas d'amélioration significative (BATHIA K.K. et al., DuPont de Nemours, WO 93 02075).

La seconde méthode utilise un oligomère de DP moyen compris entre 1.5 et 2.5 pouvant être produit en phase vapeur à température élevée (200°) (BENECKE, H. et al, Battelle Memorial Institute WO 92 05168) ou en phase liquide en présence d'un co-solvant

formant un azéotrope avec l'eau (VERSER D.W, Biopack Technology LTD, WO 95 09142). Cet oligomère peut être cyclisé en lactide dans des conditions d'autant moins drastique qu'un solvant aromatique est utilisé pour extraire le lactide du milieu réactionnel ($T^{\circ} \approx 200^{\circ}\text{C}$, $P \approx 10\text{-}100\text{mbars}$) (SINCLAIR R.G. et al, Battelle Memorial

- 5 Institute, WO 92 05167 ; BENECKE, H.P., Biopack Technology LTD, WO 93 19058). Les principaux inconvénients de ce procédé résident dans la présence d'un solvant, souvent aromatique, de haut point d'ébullition, d'une température de réaction $> 180^{\circ}\text{C}$, de son manque de sélectivité et de sa quantité non négligable d'impuretés protiques (surtout carboxylique).

10

De manière générale, le brut obtenu suite à ces diverses voies de synthèses contient toute une série d'impuretés protiques (acides carboxyliques, composés hydroxylés, eau, ...) qu'il faudra extraire afin d'obtenir une pureté suffisante pour pouvoir l'intégrer au procédé de polymérisation par ouverture de cycle.

- 15 Parmi les procédés utilisés et connus de l'homme de l'art, on retiendra soit une recristallisation en solvant organique (BENECKE, H.P., Biopack Technology LTD, WO 93 19058 ; BATHIA K.K. et al., DuPont de Nemours, WO 93 15069) ou aqueux (YOMAGUCHI et al, Musashino Chemical Laboratory, US 5,502,215), soit une distillation avec extraction intermédiaire (NEVILLE E., et al, DuPont de Nemours, US
20 5,236,560 ; Gruber P.R., Cargill Inc. US 5,247,059), soit une recristallisation en milieu fondu (Fridman, I.D. et al, Camelot Technologies Inc., US 5,264,592) soit une succession de deux ou plusieurs procédés énoncés ci-dessus (O'Brien. W. et al, Ecological Chemical Products Company, WO 96 06092; Gruber P.R., Cargill Inc. WO 95 09879).

25 **Brève description de l'invention**

La présente invention consiste en un procédé de production d'esters cycliques dimériques, en particulier du lactide et du glycolide, au départ d'un «brut d'estérification partielle» tel que décrit dans les revendications.

30

Dans la suite de la présente demande, toutes les descriptions relatives au lactide peuvent s'appliquer au glycolide sauf en matière de stéréochimie puisque l'acide glycolique ne présente pas d'isomères optiques.

- 5 Le brut d'estérification comporte un mélange d'acide lactique et/ou glycolique (monomère), (de préférence en composé minoritaire), et d'un ester lactique et/ou glycolique (LR), (de préférence composé majoritaire). Ce brut d'estérification peut-être obtenu soit par simple mélange des produits purs, soit au départ d'acide lactique et/ou glycolique ou de ses dérivés issus d'un procédé de fermentation et éventuellement
- 10 purifiés par toute technique connue de l'homme de l'art telle par exemple l'extraction liquide-liquide. Le dérivé d'acide lactique en solution aqueuse ou organique est estérifié par un alcool. Une technique privilégiée serait de produire simultanément l'alcool et l'acide lactique et/ou glycolique par hétérofermentation ou fermentation mixte.
- 15 En ce qui concerne l'obtention du mélange de départ, il est fait référence à toute méthode connue de l'homme de l'art et décrite ci-avant. Le procédé de synthèse décrit dans cette invention a l'avantage de permettre l'obtention d'un lactide de très haute qualité avec un rendement massique élevé et une consommation énergétique minimale. On entend par très haute qualité, une pureté suffisante pour pouvoir être utilisée comme monomère pour
- 20 la synthèse du PLA par ouverture de cycle. Suivant la voie de purification suivie, deux qualités d'ester cyclique dimérique peuvent être obtenues dans le cadre de cette invention. La première permet de fournir un lactide d'une très grande pureté chimique mais non optique, ce qui réduira son champ d'application potentiel mais qui reste néanmoins intéressante car la teneur en méso-lactide résiduel est inférieure à 2%. La
- 25 seconde, par contre, délivre un produit d'une grande pureté chimique et optique, ce qui permet de généraliser son application.

Les aspects quantitatif et sélectif de ce procédé de synthèse sont assurés avantageusement par la mise en œuvre conjointe (1) d'une dimérisation douce et sélective de l'ester

30 lactique en favorisant la réaction de condensation entre la fonction hydroxyle de l'ester et la fonction acide carboxylique de l'acide, (2) d'une cyclisation douce et sélective de l'ester dimérisé en lactide en favorisant les réactions de transestérification

intramoléculaires, et (3) de la purification du brut obtenu soit (a) par une double distillation, soit (b1) par recristallisation du LD à température ambiante dans un solvant qui peut être celui utilisé lors de l'étape de cyclisation, soit (b2) par une distillation couplée à une recristallisation en milieu fondu.

5

L'aspect énergétique minimal est quant à lui atteint suite aux conditions de températures et de temps de séjour relativement faibles nécessaires pour les étapes de dimérisation de l'ester et de cyclisation de l'ester dimérisé en lactide et/ ou glycolide.

- 10 De manière préférée, le mélange de départ correspond à une composition relative en ester d'acide lactique et/ou glycolique et en acide lactique et/ou glycolique comprise entre 50 et 99 % en ester et préférablement entre 70 et 95 %. Cette mixture que nous appellerons « brut d'estérification » peut-être obtenue par mélange des produits purs, mais une
- 15 bien déterminé de l'étape d'estérification.

La figure 1 illustre le procédé de synthèse du lactide tel qu'il est fait référence dans la présente invention.

Ce procédé comprend essentiellement les trois étapes suivantes :

20

(1) une dimérisation de l'ester lactique

- La première étape (dimérisation) considérée dans le cadre de l'invention consiste en une dimérisation, de préférence douce et sélective de l'ester lactique en favorisant la réaction
- 25 de condensation entre la fonction hydroxyle de l'ester et la fonction acide carboxylique de l'acide au détriment des réactions d'hydrolyse (rupture du lien ester par l'eau) et de transestérification intermoléculaire (oligomérisation de l'ester lactique).

- Avantageusement, cette étape de dimérisation est réalisée d'une part, dans des conditions
- 30 réactionnelles très douces et un temps de séjour relativement court, ce qui contrairement aux procédés en vigueur actuellement, suffisent à initier et compléter la réaction de dimérisation. En effet, une approche privilégiée de la présente invention considère que

des températures réactionnelles n'excédant pas 190°C, préférablement inférieures à 175°C, plus préférablement inférieures à 165°C et plus préférablement encore inférieures à 150°C, et des temps de séjour compris préférablement entre 0.1 et 60 min, plus préférablement entre 0.1 et 30 min, plus préférablement encore compris entre 0.1 et 15 min, et plus préférablement encore compris entre 0.1 et 5 min suffisent pour initier et compléter la réaction, ce qui élimine tout problème de racémisation et réduit drastiquement les dépenses énergétiques.

D'autre part, grâce au choix judicieux du mélange de départ, du catalyseur, du type de réacteur et des conditions réactionnelles, la sélectivité liée à cette étape est très élevée. On entend par sélectivité élevée dans le cadre de cette étape de l'invention, une réactivité totale vis-à-vis de l'acide lactique (LA) et./ou de l'acide glycolique (acidité résiduelle due à LA nulle), et une teneur en trimère et tétramère (seuls oligomères présents) de l'ester inférieure à 10%, préférablement inférieure à 5% et plus préférablement encore inférieure à 2%.

Un très grand nombre de catalyseur d'estérification pourraient être utilisés dans le cadre de cette invention pour la formation de lactides. Il y a entre autres les catalyseurs acides, solides et hétérogènes tels que les aluminiques, les eta-, theta-, delta- et gamma aluminiques, l'yttrium, la silice, le trioxyde d'antimoine, l'oxyde de plomb le béryllium, le sulfate d'aluminium; les catalyseurs à base de sel organique de métal tels que l'octoate d'étain; les catalyseurs acides et solubles tels l'acide sulfurique, l'acide méthanosulfonique, l'acide paratoluène sulfonique, l'acide trifluorométhane sulfonique et l'acide toluènesulfonique-titane; les catalyseurs micellaires tels que les sels de sulfosuccinates ; les catalyseurs acides échangeurs d'ions; les phosphates ; les catalyseurs à base de silice tels que les amino-silicates ; les enzymes tels que les hydrolases ; les zéolites; les catalyseurs non polaires tels que le polyoxyéthylène nonyl phénol; les sels tel que le chlorure de cuivre. Dans une approche privilégiée de la présente invention, les acides de Brønsted, nécessitant une faible énergie d'activation et favorisant les réactions d'estérification plutôt que de transestérification, seront utilisés comme catalyseur de dimérisation et plus particulièrement l'acide para-toluène sulfonique (APTS). Les teneurs en catalyseur préconisées sont tributaires de la nature du catalyseur, de la

composition du mélange initial et des conditions réactionnelles mais restent toutefois, dans le cadre de cette invention, comprises entre 0 et 5% et préférablement comprises entre 0.1 et 2%.

- 5 Dans la présente invention, la configuration du réacteur joue un rôle afin de maintenir une sélectivité élevée pour la réaction de dimérisation et d'éviter la formation d'oligomères de l'ester lactique et/ou glycolique. Le réacteur pourra avantageusement être conçu pour pouvoir offrir, d'une part, une capacité de volatilisation importante afin d'éliminer l'eau produite (et une partie de l'ester de départ en excès) et déplacer l'équilibre vers la
- 10 formation du dimère, d'autre part, un temps de réaction suffisant pour qu'elle soit complète, et enfin un temps de séjour non excessif pour éviter les réactions d'oligomérisation. Dès lors, dans le cadre de cette invention, tout réacteur susceptible de remplir ces contraintes telle que par exemple la famille des réacteurs couche mince peuvent avantageusement être utilisés. De plus, plusieurs technologies connues de
- 15 l'homme de l'art peuvent être envisagées, dans le cadre de cette invention, afin de favoriser la vaporisation et l'extraction de l'eau du milieu réactionnel, comme par exemple : entraînement par un flux d'azote, par un système de vide, ...

- La vitesse de la réaction de dimérisation est d'autant plus importante que la fraction
- 20 molaire en acide dans le mélange de départ est importante. Cependant, une fraction molaire trop élevée en acide est à éviter car elle favorise les réactions de polycondensation (formation d'oligomères d'acide) qui nuisent à la sélectivité recherchée dans le cadre de cette invention. Il est dès lors possible, en fonction de l'efficacité du réacteur utilisé, qu'une étape de concentration supplémentaire soit nécessaire afin
- 25 d'extraire l'ester lactique et/ou glycolique « monomérique » (LR) en excès. De même, lors de cette étape de concentration, nous veillerons à utiliser un réacteur qui permettra, dans des conditions très douces, l'extraction du monomère sans pour autant induire les réactions de transestérifications intermoléculaires. Dès lors, dans le cadre de cette invention, tout réacteur, susceptible de remplir ces contraintes et, connu de l'homme de
- 30 l'art peut être tout à fait approprié (par exemple la famille des réacteurs couche mince).

(2) une cyclisation de l'ester dimérisé en lactide et/ou glycolide

Cette étape de l'invention consiste au départ de l'ester dimérisé obtenu en (1) et caractérisé par une composition relative en ester dimérisé comprise entre 50 et 100% et préférablement comprise entre 70 et 100%, et une teneur en trimère et tétramère (seuls
5 oligomères présents de l'ester lactique) inférieure à 15 %, préférablement inférieure à 10%, plus préférablement inférieure à 5% et plus préférablement encore inférieure à 2%, en une cyclisation sélective en lactide et/ou glycolide favorisant les réactions de transestérifications intramoléculaires au détriment des réactions intermoléculaires telles que racémisation (générant du méso-LD), ouverture de cycle ou transestérifications
10 (générant des oligomères de degré de polymérisation supérieur à deux).

Dans le cadre de cette invention, nous avons clairement démontré qu'il s'agit d'un processus de cyclisation d'un dimère linéaire et non d'un processus de dépolymérisation d'oligomères d'acide lactique et/ou glycolique. En effet, les autres procédés, connus de
15 l'état de l'art actuel et revendiquant une cyclisation du dimère cyclique, effectuent la synthèse au départ d'un mélange réactionnel constitué en permanence d'environ 10 à 20% d'oligomères d'acide lactique allant jusqu'à un degré de polymérisation (DP) égal à 5, ce qui laisse une certaine incertitude quant au mécanisme réactionnel réel. Or, une des approches privilégiées de la présente invention a clairement démontré un mécanisme
20 réactionnel exclusivement basé sur une cyclisation du dimère linéaire. En effet, dans le cadre des expériences (reprises dans l'exemple 7) on remarque que le contenu en lactyl lactate d'éthyle décroît au fur et à mesure de la formation de lactide, la composition de tout autre composant restant inchangée étant donné la grande sélectivité du procédé.

25 Cette étape permet avantageusement de synthétiser l'ester cyclique dimérique dans des conditions extrêmement douces jamais rencontrées dans les procédés conventionnels. En effet, une approche privilégiée de la présente invention considère que des températures réactionnelles n'excédant pas 190°C et préférablement inférieures à 175°C et plus préférablement encore inférieures à 165°C suffisent à l'étape de cyclisation du dimère
30 linéaire. Ceci permet avantageusement de réduire les coûts énergétiques, d'investissements dans des appareillages coûteux, mais aussi de limiter la formation de sous-produits ou impuretés qu'il est nécessaire d'éliminer dans une étape ultérieure de

purification. Dans le cadre de la présente invention, la purification consiste essentiellement en la séparation de l'ester cyclique dimérique du dimère linéaire, tandis que la quantité de trimère et tétramère linéaires est inférieure à 10% et préférablement inférieure à 5% et plus préférablement encore inférieure à 2%.

5

Une approche privilégiée de la présente invention pour favoriser la sélectivité et donc la cyclisation au détriment de la polymérisation, consiste à favoriser les réactions intramoléculaires plutôt que les réactions intermoléculaires des molécules de dimère linéaire. Toute technique connue de l'homme de l'art visant cet objectif est envisageable
10 et, préférablement, dans le cadre de cette invention, effectuer la réaction en solution dans un solvant de préférence inerte susceptible de recristalliser l'ester cyclique dimérique à froid, ou effectuer la réaction en phase vapeur avec ou sans gaz vecteur (gaz inerte N₂,...). Les solvants susceptibles d'être utilisés et connus de l'homme de l'art, sont des cétones, des éthers, des solvants aromatiques, aliphatiques, des solvants à base de silicone
15 et des solvants halogénés comme par exemple : acétone, 2-butanone, 2-pentanone, 2-hexanone, 2-heptanone, anisole, éthyl éther, isopropyl éther, butyl éther, méthyl phényl éther, benzène, cumène, p-cymène, p-xylène, o-xylène, m-xylène, toluène, cyclohexane, hexane, heptane, octane, nonane, 1-pentène, 2-octanone, 4-méthyl anisole, 1,2-diméthoxybenzène, 1,3-diméthoxybenzène, 1,4-diméthoxybenzène, mésitylène,
20 chlorobenzène, 1,2-dichlorobenzène, 1,3-dichlorobenzène, 1,4-dichlorobenzène, 2-chlorotoluène, 3-chlorotoluène et 4-chlorotoluène.

La majorité des catalyseurs d'estérification énumérés dans le point (1) pourraient être utilisés pour cette seconde étape de cyclisation. Cependant, dans le cadre de cette
25 invention, nous retiendrons de préférence tous les catalyseurs ne favorisant pas la synthèse du polymère d'acide lactique (PLA) au départ de lactide comme il est bien connu dans l'état de l'art de la polymérisation par ouverture de cycle. Dans une approche privilégiée de la présente invention, l'acide para-toluène sulfonique (APTS) et le chlorure de cuivre (CuCl) se sont avérés particulièrement efficaces et sélectifs. Les teneurs en
30 catalyseur préconisées sont tributaires de la nature du catalyseur, de la composition du mélange initial et des conditions réactionnelles mais restent toutefois, dans le cadre de

cette invention, préférablement comprises entre 0 et 5% et plus préférablement comprises entre 0.1 et 2%.

La réaction de cyclisation est typiquement plus lente que la réaction de dimérisation. En effet, cette dimérisation est une réaction de condensation entre une fonction acide carboxylique et un groupe hydroxyle libérant de l'eau, tandis que la réaction de cyclisation fait intervenir une réaction entre un groupe ester éthylique, moins réactionnel qu'un acide carboxylique, et une fonction hydroxyle. Dès lors, un simple réacteur de type batch sous un flux d'azote ou tout autre réacteur connu de l'homme de l'art susceptible de faciliter l'extraction de l'alcool produit et permettant un temps de séjour compris préférablement entre 0.1 et 120 min, plus préférablement entre 0.1 et 60 min et plus préférablement encore compris entre 0.1 et 30 min, pourra être envisagé dans le cadre de cette invention.

15 (3) la purification du brut obtenu

Cette étape de l'invention consiste, au départ d'un ester cyclique dimérique brut (lactide ou glycolide impur) obtenu en (2) et de préférence caractérisé par une composition relative en monomère et dimère linéaire comprise entre 0 et 80%, plus préférablement comprise entre 10 et 60%, et plus préférablement encore comprise entre 10 et 40%, une teneur en méso-LD comprise préférablement entre 0 et 5%, plus préférablement comprise entre 0 et 2% et plus préférablement encore inférieure à 1%, une teneur en trimère et tétramère (seuls oligomères présents de l'ester lactique) préférablement inférieure à 15%, plus préférablement inférieure à 10%, plus préférablement encore inférieure à 5% et plus préférablement encore inférieure à 2%, le solde étant constitué de L-LD, en une purification par élimination des impuretés protiques afin d'obtenir un lactide de qualité suffisante pour pouvoir être utilisé comme monomère pour la synthèse du PLA par ouverture de cycle.

30 Suivant la voie de purification choisie, deux qualités de lactide peuvent être obtenues dans le cadre de cette invention. La première, (a) caractérisée par une double distillation, permet de fournir un lactide d'une très grande pureté chimique mais ne sera pas pur

optiquement. En effet, bien que le procédé de cyclisation ne génère que très peu de méso-lactide, il ne pourra être éliminé car le procédé de distillation n'est pas stéréospécifique. Le lactide obtenu pourra néanmoins être utilisé en polymérisation (acidité, teneur en eau faible), car la teneur en méso-lactide reste faible (<2% voire <1%). Bien
5 que les propriétés mécaniques du PLA sont fortement tributaires de la teneur en méso-lactide du monomère, celui-ci pourra être utilisé pour des applications spécifiques.

Cette première voie (a), consiste à alimenter le mélange gazeux issu du milieu réactionnel dans une première colonne de distillation qui permettra la récupération des composants
10 les plus volatiles (LR voire L2R) en tête de colonne. Les composés lourds, à savoir le lactide et les esters de l'acide lactique (L2R, L3R & L4R), sont ensuite alimentés dans une seconde colonne qui permettra de récupérer en tête un lactide pur.

Une approche privilégiée de la présente invention, considère le cas de l'ester éthylique de
15 l'acide lactique. En effet, lors de la première distillation, le lactate d'éthyle et le dimère linéaire sortiront en tête de colonne et pourront être intégralement recyclés au niveau de l'étape de cyclisation. Une purge pourra toutefois être instaurée afin d'éviter une concentration trop importante en ester « monomérique ». Cette purge n'en est pas une en réalité, car le produit extrait pourra être ré-injecté au niveau de l'étape d'estérification. De
20 plus, étant donné la différence relativement importante existant entre les courbes de tension de vapeur du LD et du L3Et, cette seconde séparation ne requiert pas un grand nombre de plateaux théoriques et, à la limite, un simple procédé flash pourrait être envisagé. Il pourrait même être envisagé d'incorporer le procédé flash avec extraction sous forme vapeur au niveau du ballon de distillation de la première colonne et donc
25 d'éviter la complexité liée au pilotage de deux unités contiguës.

La seconde voie (b), par contre, délivre un produit d'une grande pureté chimique et optique, ce qui permet de généraliser son application pour la polymérisation. Dans le cadre de cette seconde voie, deux possibilités sont envisagées suivant que l'étape de
30 cyclisation est menée dans un solvant ou en phase vapeur.

L'une des deux possibilités (b1) consiste à sélectionner correctement le solvant destiné à favoriser les réactions intramoléculaires et à diminuer la probabilité de réactions

intermoléculaires. En effet, le solvant devra avantageusement être caractérisé par une température d'ébullition suffisamment élevée afin d'éviter la limitation de la température de cyclisation, par sa capacité de solubiliser le L-LD à température réactionnelle et de l'insolubiliser à température ambiante et, par sa sélectivité vis-à-vis du méso-LD. Le L-LD est ensuite séparé par filtration et le solvant est extrait par toute technique connue de l'homme de l'art, comme par exemple l'évaporation, l'extraction, ... Les solvants susceptibles d'être utilisés sont des cétones, des éthers, des solvants aromatiques, aliphatiques, des solvants à base de silicone et des solvants halogénés comme précédemment cités.

L'autre possibilité (b2), est proche de celle décrite en (a) mais sera adaptée afin d'assurer la stéréospécificité du procédé. En effet, étant donné la faible teneur en esters lourds (<5% voire < 2% en L3Et&L4Et), la seconde colonne de distillation, suivant des considérations économiques, peut-être soit maintenue et un procédé de recristallisation en milieu fondu ajouté, soit substitué par un procédé flash incorporé ou non dans la première colonne et par un procédé de recristallisation en milieu fondu ou soit simplement par un procédé de recristallisation en milieu fondu. Le produit traité par cette technologie subit un refroidissement contrôlé qui va initier la cristallisation. Durant cette étape, les impuretés sont concentrées dans la phase liquide entourant les cristaux. Une fois la cristallisation terminée, la phase liquide est extraite du cristalliseur par gravité, ce qui laisse un cristal enrobé d'un film chargé d'impuretés. Afin d'éliminer ce film, une fonte partielle des cristaux est opérée. Le produit liquide ainsi obtenu se mélange avec le film et est évacué par gravité hors du cristalliseur. Finalement, lorsque la pureté souhaitée est atteinte, le contenu du cristalliseur est fondu et récupéré.

Description détaillée de l'invention

D'autres détails et particularités de l'invention, donnés ci-après à titre d'exemples non-limitatifs, ressortent de la description et de la figure 1 comme quelques formes possibles de réalisation.

Exemples

Sauf indications contraires, tous les pourcentages relatifs aux catalyseurs sont des pourcentages en poids, et ceux relatifs aux compositions et aux fractions sont des pourcentages en moles.

Exemple 1 : Dimérisation douce et sélective de l'ester lactique

Un excès de lactate d'éthyle commercial a été mis en présence d'acide lactique frais se présentant essentiellement sous forme monomérique (qualité « heat stable ») de sorte à reconstituer un « brut d'estérification » d'une composition relative en ester lactique de 90%.

Le mélange est introduit dans un ballon à 3 tubulures de 250 ml surmonté d'une colonne de reflux maintenue à 115°C, suivie d'un coude de distillation, d'un thermomètre, d'un réfrigérant refroidi à l'eau de ville et d'un ballon récepteur. Le ballon à 3 tubulures est encore équipé d'un tuyau en verre terminé par un fritté, d'une sonde thermique Pt 100 connectée à un régulateur qui contrôle la puissance délivrée à la calotte chauffante placée sous ce ballon. De manière à homogénéiser le milieu réactionnel et à favoriser l'évaporation des produits de réaction, un flux d'azote gazeux est passé à travers le fritté.

La température dans la colonne de reflux est gérée par un bain thermostatique. L'entièreté de l'appareil est calorifugé. Le temps t_0 est compté à partir du moment où la sonde thermique atteint la température de consigne de réaction.

Tableau 1 : Cinétique de formation de L2Et à 145°C, sous flux d'azote et en présence de 1%pds d'APTS (température colonne de reflux : 115°C, LA : 100%pds et 89.5%pds d'acidité libre, et LEt : d'acidité libre négligeable).

5

F _{LA} (%)	T (min)	Acid. (mmol/g)	M _{th} distil (g)	M distil (g)	Tête reflux (°C)	GC normalisée en fonction de la F _{LA}				
						LEt	L2Et	L3Et	L4Et	LD
9.89	0	0.9	3.8	0.0	106	90.1	0.0	0.0	0.0	0.0
9.89	5	<0.1	3.8	7.1	102	72.1	17.1	0.9	0.0	0.0
9.89	15	<0.1	3.8	15.0	88	67.4	20.3	2.4	0.0	0.0
9.89	30	<0.1	3.8	25.5	97	56.1	28.7	5.3	0.0	0.0
9.89	45	ND	3.8	33.8	95	48.6	32.7	8.3	0.5	0.0
9.89	60	ND	3.8	48.7	100	42.5	33.1	12.4	1.7	0.
9.89	90	ND	3.8	83.8	100	19.4	34.2	26.2	7.0	3.6
9.89	120	ND	3.8	99.8	78	7.9	19.6	36.8	17.2	9.5

ND : pas déterminé

F_{LA} : fraction molaire en acide lactique

M_{th} : masse théorique de distillation

M : masse du distillat

10 Tête : température de tête du reflux

On remarque, dès les premières minutes de réaction, que l'acidité libre est pratiquement nulle, ce qui signifie que l'acide lactique a entièrement réagi, et que le L2Et est synthétisé sélectivement. Parmi les distillats, une analyse GC a permis de mettre en évidence la présence concomitante de LEt, d'EtOH et d'eau. La masse distillée est toujours largement supérieure à celle calculée sur base d'une réaction quantitative et de la formation exclusive d'eau. Entraînement important de lactate d'éthyle n'est cependant pas un problème, mais plutôt une aubaine, dans la mesure où l'objectif est d'obtenir sélectivement du lactylactate d'éthyle. La formation de lactide et d'oligomères de masse moléculaire supérieure à celle du L2Et confirme qu'au-delà des réactions de condensation, des réactions de transestérification inter- et intramoléculaires se produisent. Enfin, il est remarquable de constater qu'après 2 heures de réaction à 145°C, il y a déjà formation de 10% de LD.

Exemple 2 : Concentration sélective de l'ester dimérisé

Un mélange issu de l'étape de dimérisation est alimenté en continu dans un évaporateur en verre borosilicate à film mince mécaniquement agité avec condenseur interne (short-path) de marque UIC présentant des surfaces de chauffage et de condensation de 0.06 m², précédé d'un dégazeur-préchauffeur dont la température est ajustée par circulation d'huile caloporteuse. Les résultats présentés au tableau 2 ont été obtenus avec une température de dégazage de 60°C, une température de condenseur de 15°C, une pression de 2 mbars absolus, une vitesse de rotation du rotor de 300 rpm (rotation par minute) et un débit d'alimentation de 550 g/h, et montrent clairement la concentration sélective du dimère linéaire, en effet l'accroissement en L3Et n'est dû qu'à un effet de concentration.

Tableau 2 : Composition des condensats (Nc) et distillats (Nd) de L2Et lors d'une concentration dans un évaporateur de type couche mince avec condenseur interne. Les valeurs GC ne sont pas corrigées en fonction de la fraction molaire initiale en acide lactique, soit 10.0%mo.

Ech.	M ₀ (g)	M _f (g)	Acid. (mmol/g)	GC (%)				
				LEt	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et
N 0	1639.9	-	0.04	78.8	19.4	1.9	0.0	0.0
Nd	-	1040.1	ND	99.2	0	0.0	0.0	0.0
Nc	-	599.8	0.08	14.3	76.8	8.9	0.0	0.0

M₀ : Masse de départ

M_f : Masse finale

N₀ : alimentation

Exemple 3 : Influence de la nature du catalyseur sur la réaction de cyclisation de l'ester dimérisé

La réaction de cyclisation du lactyllactate d'éthyle en lactide a été réalisée dans un réacteur de type batch semblable à celui utilisé pour l'étape de dimérisation. La réaction a été réalisée à pression atmosphérique avec différents catalyseurs présents à raison de 1 %pds et à différentes températures. Le tableau 7 présente les résultats obtenus pour

différents catalyseurs : acide paratoluène sulfonique (APTS), bis 2-ethylhexanotate d'étain (II) (Sn(Oct)2), oxide de zinc (II) (ZnO) et chlorure de cuivre (I) (CuCl).

Tableau 3 : Influence de la nature du catalyseur (1%pds) sur la réaction de cyclisation en masse du lactyllactate d'éthyle dans un réacteur de type batch et sous flux d'azote. La composition du mélange de départ est la suivante, exprimée en pourcent et déterminée par GC : L1Et 5.4, L2Et 77.1, L3Et 16.2, L4Et 1.0, L5Et 0.3.

Catalyseur	t (min)	GC normalisé en fonction des distillats							PLA ^b	Acid. (mmol /g)
		L1Et	m-LD	L,L- LD	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et		
APTS ^a	6	3.6	0.0	1.7	24.6	27.0	20.9	5.8	-	ND
	15	1.5	0.0	4.2	15.8	23.4	27.5	8.8	-	0.25
Sn(Oct)2 ^a	15	8.9	1.1	5.2	28.5	28.2	14.8	1.1	-	0.17
	25	6.8	1.0	5.4	23.1	25.7	18.4	3.5	+	ND
	30	1.9	1.2	4.3	18.8	27.1	19.4	5.6	+	ND
ZnO ^a	30	0.0	0.1	6.8	21.5	27.7	16.7	4.7	+	0.47
	60	0.0	0.0	4.8	5.5	28.4	23.7	5.7	+	ND
CuCl ^{a,c}	5	3.8	0.0	6.1	18.5	27.0	25.5	6.7	-	ND
	15	2.3	0.0	(2.9)	21.3	26.6	25.4	6.7	-	0.18
	25	1.6	0.0	4.8	16.0	26.7	25.8	8.2	-	ND

^a- Au delà du dernier temps t présenté, le milieu devient trop visqueux pour assurer une agitation convenable et analyser les échantillons.

^b-La présence de PLA est détectée par l'apparition de particules blanches insolubles dans le milieu.

^c-La composition du lactyllactate d'éthyle de départ est légèrement différente, soit : L1Et 7.9, L2Et 77.7, L3Et 12.2, L4Et 1.6, L5Et 0.1

ND : non déterminé.

Il découle de ces résultats que le lactyllactate d'éthyle est consommé quel que soit le catalyseur, même si la réaction est relativement lente à ces faibles températures. La proportion de L1Et diminue également au cours du temps, tandis que des oligomères de masse moléculaire supérieure au dimère sont formés. Aucun catalyseur ne se dégage vraiment du lot par une production élevée de lactide. En présence de Sn(Oct)2 et de ZnO, connus pour catalyser la polymérisation par ouverture de cycle du lactide, il y a rapidement formation de chaînes polymères insolubles dans le milieu à ces températures.

En d'autres termes, il existe une compétition entre la réaction de formation du lactide et la polymérisation du lactide par ouverture de cycle et ceci dès sa formation. Ce comportement témoigne de la nécessité de favoriser la cyclisation au détriment de la polymérisation. Dans ce but, deux voies, qui consistent à favoriser les réactions intramoléculaires (cyclisation) au détriment des réactions intermoléculaires (polymérisation et transestérification), sont envisageables, soit effectuer la réaction en solution dans un solvant inerte, soit effectuer la réaction à l'état de vapeur, c'est-à-dire des conditions où on favorise les réactions intermoléculaires plutôt que les réactions intramoléculaires.

Exemple 4 : Influence de la température sur la réaction de la cyclisation de l'ester dimérisé

Dans un réacteur semblable à celui utilisé dans l'exemple 2, deux catalyseurs symbolisant deux types de catalyse acide, ont été utilisés pour étudier l'influence de la température de réaction, à savoir l'APTS : acide de Brønsted, et le $\text{Sn}(\text{Oct})_2$: acide de Lewis (Tableau 4).

En ce qui concerne l'influence de la température sur la réaction de cyclisation catalysée par $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, la formation de lactide est la plus importante à 145°C après 25 min, soit 5.4%. Au-delà de 25 min, la réaction prépondérante devient l'ouverture des cycles lactides ce qui se note par une diminution de la proportion de L_{Et} et de lactide, et une augmentation de la fraction d'oligomères de masse moléculaire supérieure au dimère. A 80°C, moins de réaction de polymérisation ou de transestérification intermoléculaire se produisent mais l'effet escompté n'a pas été observé, à savoir la cristallisation du lactide au cours de sa formation. De manière générale, on constate que $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ induit des réactions de racémisation générant du méso-lactide, même aux températures les plus basses. Par ailleurs, il y a formation de polylactide dès 145°C. L'APTS est un catalyseur plus sélectif dans la mesure où il n'y a pas formation de chaînes polymères et où les réactions de racémisation sont moins nombreuses. La production de lactide est minime, excepté à 180°C où elle atteint 13.1 %, tandis que le L_{Et} a été largement volatilisé.

Tableau 4 : Influence de la température sur la réaction de cyclisation en masse du lactyllactate d'éthyle dans un réacteur de type batch et sous flux d'azote : A- Sn(Oct)₂ et B- APTS. Le lactyllactate d'éthyle de départ est soit Gc 2 , Pc 2 ou Nc1 dont les compositions sont reprises dans le tableau.

5

T (°C)	Type de cata- lyseur	M cata- lyseur (%pds)	L2Et ₀	t (min)	GC normalisé en fonction des distillats							PLA	Acide. (mmol/ g)
					LEt	m- LD	L.L- LD	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et		
80	A	1	Pc2	90	3.0	0.0	3.0	49.1	30.7	9.0	0.0	-	0.07
				120	2.5	1.7	0.8	40.9	34.1	15.7	1.7	-	ND
145	A	1	Gc2	15	8.9	1.1	5.2	28.5	28.2	14.8	1.1	+	0.17
				25	6.8	1.0	5.4	23.1	25.7	18.4	3.5	+	ND
				30	1.9	1.2	4.3	18.8	27.1	19.4	5.6	+	ND
145	B	1	Gc 2	6	3.6	0.0	1.7	24.6	27.0	20.9	5.8	-	ND
				15	1.5	0.0	1.9	15.8	23.4	27.5	8.8	-	0.25
180	B	1	Nc 1	15	1.7	0.6	13.1	9.0	28.3	13.5	3.7	-	ND

Pc2 : LEt 7.9, L2Et 77.7, L3Et 12.2, L4Et 1.6, L5Et 0.1.

Gc2 : LEt 5.4, L2Et 77.0, L3Et 16.2, L4Et 1.0, L5Et 0.3.

Nc1 : LEt 14.3, L2Et 76.8, L3Et 8.9.

10

Exemple 5 : Influence de la quantité de catalyseur sur la réaction de la cyclisation de l'ester dimérisé

Pour les catalyseurs ayant été reconnus plus sélectifs, à savoir : l'APTS et le CuCl, nous
 15 avons envisagé d'augmenter la proportion de catalyseur. Des résultats obtenus et
 répertoriés dans le tableau 5, on observe qu'augmenter la proportion d'APTS de 1 à 2 %
 en poids semble accélérer la réaction de cyclisation du lactate d'éthyle en lactide, c'est à
 dire les réactions intramoléculaires au détriment des réactions intermoléculaires de
 transestérification. Par contre, pour une quantité d'APTS de 5 % en poids, aucun effet
 20 cinétique substantiel ne peut être détecté. Lorsque le chlorure de cuivre (I) est utilisé
 comme catalyseur, la quantité de catalyseur ne semble pas avoir d'effet notable sur la
 cinétique de la réaction de cyclisation.

Tableau 5 : Influence de la quantité de catalyseur sur la réaction de cyclisation en masse du lactyllactate d'éthyle (LEt 14.3, L2Et 76.8, L3Et 8.9.) dans un réacteur de type batch, sous flux d'azote et à 180°C.

5

Cata	M cata (% pds)	t (min)	GC normalisé en fonction des distillats (%)							PLA	Acid (mmol /g)
			LEt	m-LD	L,L- LD	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et		
APTS	1	2	8.6	0.0	3.4	24.5	24.4	13.3	4.0	-	ND
		15	1.7	0.6	13.1	9.0	21.3	13.3	3.7	-	ND
APTS	2	5	0.0	0.0	11.4	21.1	24.8	7.5	1.1	-	0.33
APTS	5	2	6.5	0.1	2.1	25.4	28.3	12.8	1.9	-	ND
		10	3.2	0.2	8.7	12.9	27.0	11.8	1.8	-	ND
CuCl	1	2	4.7	0.0	4.7	19.5	23.4	16.7	5.0	-	ND
		10	1.7	0.3	9.2	10.6	20.0	17.7	5.3	-	ND
CuCl	5	5	4.2	0.0	3.7	19.8	21.6	12.8	5.1	-	ND
		20	1.6	0.3	10.6	9.0	20.1	12.6	5.6	-	ND

Exemple 6 : Influence de l'addition d'un solvant sur la réaction de la cyclisation de l'ester dimérisé.

10

Afin d'augmenter le rendement de production de lactide, nous avons ajouté un solvant inerte de manière à diluer le milieu réactionnel et à augmenter le libre parcours moyen. Dans cet objectif, un solvant susceptible de recristalliser le lactide à froid a été choisi. Il s'agit du p-cymène (isopropyltoluène) dont la température d'ébullition permet, par ailleurs, de balayer une large gamme de température ($T_{éb}=178^{\circ}\text{C}$). Le tableau 6 résume les résultats pour différentes dilutions lorsque la réaction de cyclisation est catalysée par $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ à 145°C dans un réacteur batch.

Comme attendu, la dilution du milieu de cyclisation favorise la formation de lactide et limite fortement les réactions intermoléculaires de transestérification, d'ouverture de cycle et même de racémisation. Néanmoins le rendement en lactide reste faible et la présence de polymère omniprésente. Dès lors, si le principe même d'augmenter le libre

20

parcours moyen des molécules via l'addition d'un solvant tient la route, il est préférable de se tourner vers d'autres catalyseurs plus sélectifs, tels que l'APTS ou encore le chlorure de cuivre (I).

- 5 *Tableau 6 : Influence de l'addition de p-cymène sur la réaction de formation de lactide au départ de lactyllactate d'éthyle (LEt 5.4, L2Et 77.0, L3Et 16.2, L4Et 1.0, L5Et 0.3) dans un réacteur de type batch à sous flux d'azote et en présence de 1 %pds Sn(Oct)2.*

M solv (%pds)	t (min)	Gc normalisé en fonction des distillats							PLA	Acid. (mmol /g)
		LEt	m-LD	L,L- LD	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et		
0 ^b	15	8.9	1.1	5.2	28.5	28.2	14.8	1.1	+	0.17
	25	6.8	1.0	5.4	23.1	25.7	18.4	3.5	+	ND
	30	1.9	1.2	4.3	18.8	27.1	19.4	5.6	+	ND
80 ^a	5	0.0	0.0	5.5	64.8	22.7	0.0	0.0	+	ND
95 ^b	5	0.0	0.0	7.6	81.8	4.1	1.5	0.5	+	ND
	10	0.0	0.0	10.2	74.5	7.6	2.1	1.0	+	ND
	15	0.0	0.0	12.3	74.8	9.0	2.3	1.6	+	<0.01

^a-Après 12 min. le milieu est trop visqueux pour permettre une analyse GC.

- 10 ^b-Au delà du dernier temps de prélèvement, le milieu devient trop visqueux pour effectuer une analyse GC.

Msolv : masse de solvant

Exemple 7 : Cyclisation sélective en milieu dilué et purification du lactide obtenu.

- 15 L'exemple précédent ayant démontré le bien fondé du principe de dilution du milieu réactionnel par un solvant inerte, nous avons effectué la même expérience en ayant pris soin toutefois de remplacer le principe actif afin de confirmer l'aspect sélectif de la réaction. En effet, les résultats du tableau 7 montre qu'un choix judicieux du catalyseur, à savoir un catalyseur qui ne favorise pas les réactions de transestérification
- 20 intermoléculaire et la polymérisation du lactide, permet de maintenir une sélectivité et une stéréospécificité au procédé. Dans la mesure où la composition en lactate d'éthyle diminue de manière constante au fur et à mesure de la formation de lactide, il apparaît clair que le mécanisme mis en jeu est bien la cyclisation du dimère linéaire par opposition à un mécanisme de dépolymérisation.

La température du mélange obtenu après 30 min de réaction avec l'APTS comme catalyseur, a été ramenée à la température ambiante, ce qui a eu pour effet d'insolubiliser le lactide qui a pu être extrait par simple filtration (72% du lactide ont pu être récupérés).

- 5 Le lactide récolté après filtration s'est avéré avoir une pureté déterminée par GC de 96.3% en L-LD (il reste 2.5% de p-cymène) et une acidité déterminée par titrage en milieu non aqueux de 20 méq/kg.

Tableau 7 : Composition des produits de dimérisation du lactyllactate d'éthyle (L2Et

- 10 *76.8%) en lactide dans un réacteur de type batch sous flux d'azote et en présence de 95 % en poids de p-cymène et 1 % en poids de catalyseur.*

Catalyseur	M catalyseur (% pds)	t (min)	GC normalisé en fonction des distillats (%)							PLA	Acide (mmol /g)
			LEt	m-LD	L,L-LD	L2Et	L3Et	L4Et	L5Et		
APTS	1	10	0.3	0.7	18.3	76.95	2.5	1.2	0.0	-	ND
		20	0.3	0.4	45.8	52.7	0.0	0.7	0.0	-	ND
		30	0.4	1.7	44.5	47.2	5.2	0.9	0.0	-	ND
CuCl	5	10	0.2	1.6	12.6	84.7	0.0	0.9	0.0	-	ND
		15	0.2	1.7	15.1	80.7	0.9	1.4	0.0	-	ND
		20	0.1	2.0	27.5	68.4	0.5	1.4	0.0	-	ND
		30	0.3	2.1	42.1	53.6	0.6	1.2	0.0	-	ND

REVENDICATIONS

1.- Procédé de production d'esters cycliques dimériques au départ d'un brut
5 d'estérification partielle, comprenant les étapes suivantes :

(a) obtention d'un brut d'estérification partielle, à savoir un mélange d'acide
lactique et/ou glycolique et d'un ester lactique et/ou glycolique;

(b) dimérisation de la source initiale issue de (a) en un dimère linéaire de l'ester
par réaction de condensation entre la fonction hydroxyle de l'ester et la
10 fonction acide carboxylique de l'acide;

(c) cyclisation des dimères linéaires générés en (b) en esters cycliques dimériques
en favorisant les réactions de transestérification intramoléculaire au détriment
des réactions intermoléculaires;

(d) extraction de l'ester cyclique dimérique brut généré en (c) et récupération de
15 l'ester cyclique dimérique purifié.

2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le brut d'estérification
partielle est obtenu par mélange des produits purs ou, avantageusement, extrait à un
moment bien déterminé de l'étape d'estérification de l'acide lactique et/ou glycolique en
20 ester.

3.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le
brut d'estérification partielle correspond à une composition relative en ester et en acide
sous forme monomérique comprise entre 50 et 99% en ester et préférablement entre 70 et
25 95%.

4.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce
que l'étape de dimérisation (b) est réalisée à des températures n'excédant pas 190°C,
préférablement 175°C, plus préférablement inférieures à 165°C et plus préférablement
30 encore inférieures à 150°C.

5.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de dimérisation (b) comporte une réactivité totale vis-à-vis de l'acide lactide et/ou glycolique, acidité résiduelle due à l'acide nulle, et une teneur en oligomère de l'ester lactique et/ou glycolique dans les produits de réaction inférieure à 10%,
5 préférentiellement inférieure à 5% et plus préférentiellement encore inférieure à 2%.

6.- Procédé suivant la revendication 5, dans lequel les oligomères de l'ester se présentent exclusivement sous la forme de trimère ou de tétramère de l'ester lactique.

10 7.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de dimérisation (b) est initiée par un catalyseur d'estérification, choisi parmi les catalyseurs acides, solides et hétérogène; les catalyseurs à base de sel organique de métal; les catalyseurs acides et solubles; les catalyseurs micellaires, les catalyseurs acides échangeurs d'ions ; les phosphates ; les catalyseurs à base de silice; les enzymes; les
15 zéolites ; les catalyseurs non polaires et enfin les sels.

8.- Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le catalyseur est un acide de Brønsted nécessitant une faible énergie d'activation et favorisant les réactions d'estérification plutôt que de transestérification comme par exemple, l'acide para-toluène
20 sulfonique (APTS).

9.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que les teneurs en catalyseur sont comprises entre 0 et 5% et préférentiellement comprises entre 0.1 et 2%.

25

10.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de dimérisation (b) comprend l'utilisation d'un réacteur offrant une capacité de volatilisation importante et un temps de séjour compris entre 0.1 et 60 min, préférentiellement compris entre 0.1 et 30 min, plus préférentiellement compris entre 0.1 et 15
30 min et plus préférentiellement encore compris entre 0.1 et 5 min tel que par exemple un réacteur en couche mince.

11.- Composition de dimères linéaires d'ester lactique et/ou glycolique obtenue à l'étape (b) caractérisée en ce qu'elle comporte entre 50 et 100% d'ester linéaire dimérisé et préféablement entre 70 et 100%, et une teneur en oligomère de l'ester lactique inférieure à 15%, préféablement inférieure à 10%, plus préféablement inférieure à 5% et plus
5 préféablement encore inférieure à 2%.

12.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'étape (c) consiste exclusivement en un processus de cyclisation du dimère linéaire et non en un processus de dépolymérisation d'oligomères d'ester lactique et/ou glycolique.

10

13.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédés précédentes, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation (c) est réalisée à des températures n'excédant pas 190°C, préféablement inférieures à 175°C et plus préféablement encore inférieures à 165°C.

15

14.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que dans l'étape de cyclisation (c) on favorise les réactions intramoléculaires des molécules de dimères linéaires et on diminue la probabilité de réactions intermoléculaires.

20

15.- Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce que pour favoriser les réactions intramoléculaires des molécules de dimères linéaires, on réalise la réaction soit dans un solvant de préférence inerte, soit en phase vapeur avec ou sans gaz vecteur.

25 16.- Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les cétones, les éthers, les solvants aromatiques, aliphatiques, les solvants à base de silicone ou les solvants halogénés.

17.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 15 ou 16, caractérisé en ce que
30 le solvant est susceptible de recristalliser l'ester cyclique dimérique à froid.

18.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation (c) est initiée par un catalyseur d'estérification, choisi parmi les catalyseurs acides, solides et hétérogènes; les catalyseurs à base de sel organique de métal; les catalyseurs acides et solubles; les catalyseurs micellaires, les catalyseurs acides échangeurs d'ions ; les phosphates ; les catalyseurs à base de silice; les enzymes; les zéolites ; les catalyseurs non polaires et enfin les sels.

19.- Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le catalyseur est l'acide para-toluène sulfonique (APTS) ou le chlorure de cuivre (CuCl).

10

20.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 18 ou 19, caractérisé en ce que les teneurs en catalyseur sont comprises entre 0 et 5% et préférablement comprises entre 0.1 et 2%.

21.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape de dimérisation (b) comprend l'utilisation d'un réacteur offrant une capacité d'extraction importante d'un composé volatile et un temps de séjour compris entre 0.1 et 120 min, préférablement compris entre 0.1 et 60 min, et plus préférablement encore compris entre 0.1 et 30 min.

20

22.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (d) comporte une double distillation fractionnée de l'ester cyclique dimérique brut obtenu en (c) permettant d'obtenir un ester cyclique dimérique d'une très grande pureté chimique.

25

23.- Procédé suivant la revendication 22, caractérisé en ce que la seconde colonne de distillation et/ou la première colonne de distillation comporte un procédé flash.

24.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (d) comporte une distillation fractionnée, avec ou sans procédé flash incorporé ou non dans le ballon de distillation, couplée à une recristallisation en milieu fondu de l'ester cyclique dimérique brut obtenu en (c).

30

25.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications de procédé précédentes, caractérisé en ce que l'étape (d) comporte une recristallisation de l'ester cyclique dimérique brut obtenu en (c) dans un solvant.

5

26.- Procédé suivant la revendication 25, caractérise en ce que le solvant de recristallisation est le solvant inerte introduit lors de l'étape de cyclisation (c) ou un second solvant issu de la même famille et choisi parmi les cétones, les éthers, les composés aromatiques et aliphatiques, les composés à base de silicone et les composés halogénés.

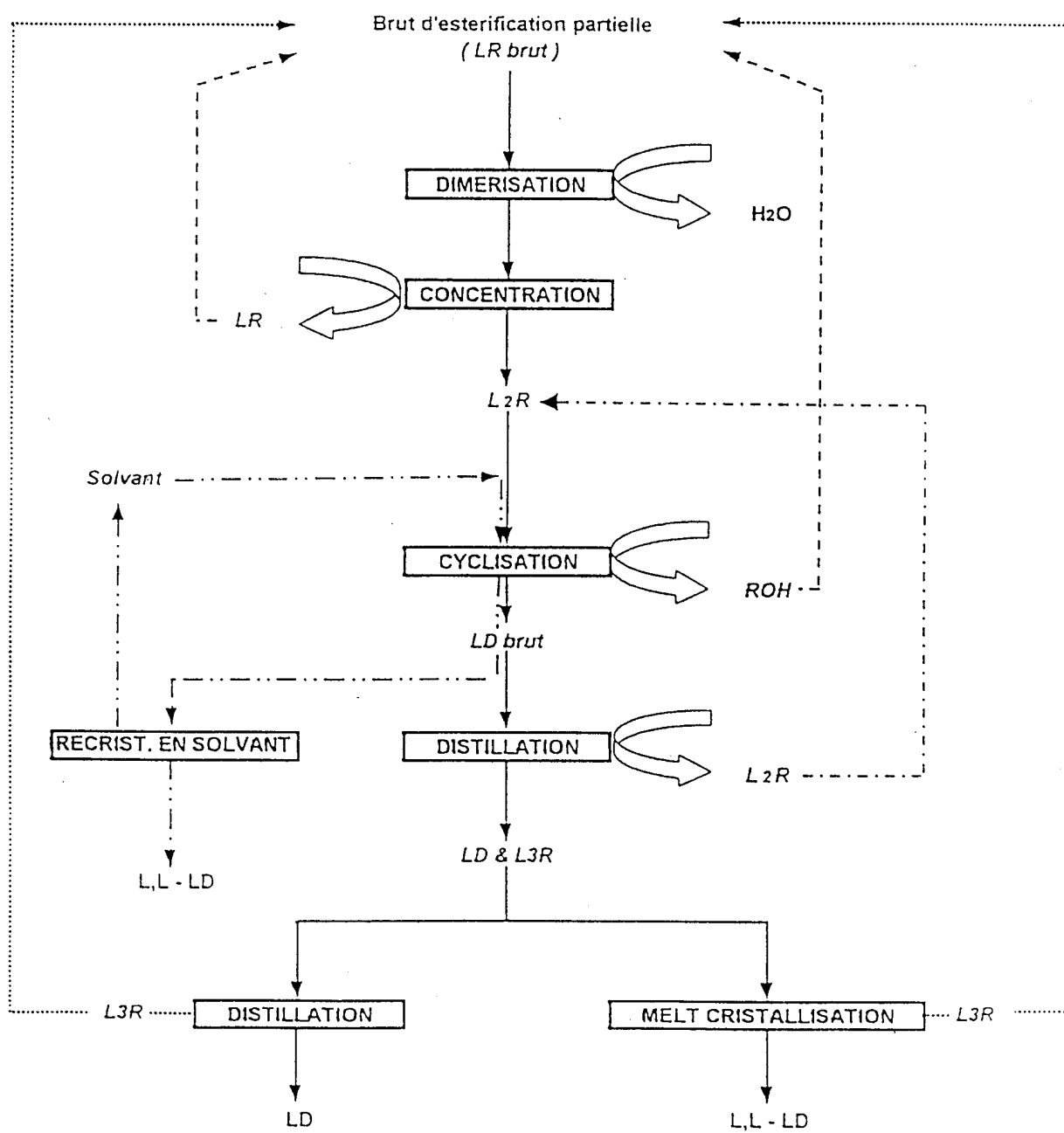
10

27.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'ester cyclique dimérique est le lactide.

15 28.- Composition d'esters cycliques dimériques obtenue à l'étape (c) d'un procédé selon la revendication 27, caractérisée en ce qu'elle comporte entre 0 et 80% de monomère et dimère linéaire, préférablement entre 10 et 60%, et plus préférablement encore comprise entre 10 et 40%, une teneur en méso-LD comprise entre 0 et 5%, préférablement comprise entre 0 et 2% et plus préférablement encore inférieure à 1%, et une teneur en
20 trimère et tétramère inférieure à 15%, préférablement inférieure à 10%, plus préférablement inférieure à 5% et plus préférablement encore inférieure à 2%, le solde étant constitué de L-LD.

29.- Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la pureté en L-lactide est
25 comprise entre 99.0 et 99.9, préférablement comprise entre 99.5 et 99.8 ; la pureté en méso-lactide étant comprise entre 0 et 2%, préférablement entre 0 et 0.5%, plus préférablement comprise entre 0 et 0.2%, et plus préférablement encore entre 0 et 0.1%.

1/1

**Fig.1**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/BE 99/00027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D319/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 09879 A (CARGILL) 13 April 1995 cited in the application see page 7, line 13 - page 15, line 22; claims 15-18; examples 10-13 ---	1
A	WO 93 19058 A (BIOPAK TECHNOLOGY) 30 September 1993 cited in the application see claims 1,8-12,21,22,48-54,79,80; examples 49,51,52,54 ---	1
A	US 5 326 887 A (ROBERT DI COSIMO ET AL.) 5 July 1994 see claims; examples ---	1
A	DE 44 07 035 A (BASF) 7 September 1995 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 June 1999

Date of mailing of the international search report

15/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/BE 99/00027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9509879	A	13-04-1995	AU 7965194 A CA 2173616 A EP 0722469 A	01-05-1995 13-04-1995 24-07-1996
WO 9319058	A	30-09-1993	US 5319107 A AT 169913 T AU 677183 B AU 3813093 A BR 9306101 A CA 2132843 A CN 1080921 A DE 69320467 D DE 69320467 T EP 0632807 A FI 944275 A JP 7504916 T NO 943464 A NZ 251210 A US 5767222 A US 5420304 A US 5675021 A US 5750732 A US 5556895 A US 5801223 A US 5856523 A	07-06-1994 15-09-1998 17-04-1997 21-10-1993 12-09-1995 30-09-1993 19-01-1994 24-09-1998 22-04-1999 11-01-1995 16-11-1994 01-06-1995 15-11-1994 28-10-1996 16-06-1998 30-05-1995 07-10-1997 12-05-1998 17-09-1996 01-09-1998 05-01-1999
US 5326887	A	05-07-1994	AU 1642892 A CA 2104478 A WO 9215572 A	06-10-1992 28-08-1992 17-09-1992
DE 4407035	A	07-09-1995	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi Internationale No

PCT/BE 99/00027

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D319/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 09879 A (CARGILL) 13 avril 1995 cité dans la demande voir page 7, ligne 13 - page 15, ligne 22; revendications 15-18; exemples 10-13 ---	1
A	WO 93 19058 A (BIOPAK TECHNOLOGY) 30 septembre 1993 cité dans la demande voir revendications 1,8-12,21,22,48-54,79,80; exemples 49,51,52,54 ---	1
A	US 5 326 887 A (ROBERT DI COSIMO ET AL.) 5 juillet 1994 voir revendications; exemples ---	1
A	DE 44 07 035 A (BASF) 7 septembre 1995 voir le document en entier -----	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juin 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/06/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zervas, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/BE 99/00027

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9509879 A	13-04-1995	AU 7965194 A CA 2173616 A EP 0722469 A	01-05-1995 13-04-1995 24-07-1996
WO 9319058 A	30-09-1993	US 5319107 A AT 169913 T AU 677183 B AU 3813093 A BR 9306101 A CA 2132843 A CN 1080921 A DE 69320467 D DE 69320467 T EP 0632807 A FI 944275 A JP 7504916 T NO 943464 A NZ 251210 A US 5767222 A US 5420304 A US 5675021 A US 5750732 A US 5556895 A US 5801223 A US 5856523 A	07-06-1994 15-09-1998 17-04-1997 21-10-1993 12-09-1995 30-09-1993 19-01-1994 24-09-1998 22-04-1999 11-01-1995 16-11-1994 01-06-1995 15-11-1994 28-10-1996 16-06-1998 30-05-1995 07-10-1997 12-05-1998 17-09-1996 01-09-1998 05-01-1999
US 5326887 A	05-07-1994	AU 1642892 A CA 2104478 A WO 9215572 A	06-10-1992 28-08-1992 17-09-1992
DE 4407035 A	07-09-1995	AUCUN	