

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 466**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016 PCT/EP2016/064501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207266**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016 E 16731168 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3313813**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético**

30 Prioridad:

25.06.2015 EP 15173800

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

29.11.2019

73 Titular/es:

**NOURYON CHEMICALS INTERNATIONAL B.V.
(100.0%)
Velperweg 76
6824BM Arnhem, NL**

72 Inventor/es:

**REICHWEIN, ADRIANUS MARIA;
JONGEN, HUBERTUS JOHANNES y
GROOTE, MARJOLEIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 466 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

Proceso para preparar compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético

La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético y a compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético obtenibles por el proceso

5 Los compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético son bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de compuesto fenólico del ácido etilendiaminodiacético es el ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético, abreviado frecuentemente HBED, aunque más específicamente esta molécula es o,o-HBED. En el proceso de producción de HBED también se pueden formar los isómeros o,p- y p,p-, aunque en cantidades significativamente menores. Se describen métodos de preparación de esta molécula en varios documentos, como WO 2009/037235 y US 3.632,637.

10 El proceso del documento WO 2009/037235 implica una aminación reductora del ácido glioxílico con un compuesto salan que se prepara por reacción de etilendiamina con aldehído salicílico para dar HBED que se aísla en forma de hidrocloreto sólido seco. Sin embargo, esta reacción requiere realmente una serie de etapas, muchas de ellas de considerable complejidad y una serie acompañada de costes elevados. Estas etapas son, entre otras, separar por filtración el catalizador de hidrogenación cuando se trabaja con H₂, que requiere medidas de seguridad cuando se trabaja bajo una presión mayor, y usar un exceso de ácido glioxílico y una amina receptora de protones, productos ambos que es necesario reciclar antes de aislar en forma cristalina el HBED formado. Además, para preparar el quelato de hierro de HBED es necesario disolver de nuevo los cristales antes de que puedan estar en contacto con cationes hierro y después secar de nuevo en forma de quelato de hierro. Las sales de metal alcalino de HBED se obtienen como solución acuosa valorando el HBED en forma ácida con 3 equivalentes molares de NaOH o KOH, que da HBED en forma de sales sódicas y potásicas respectivamente. El documento WO 2009/037235 no menciona ventajas de elegir potasio como catión.

15 El documento WO01/46114 describe un proceso para preparar HBED que implica las siguientes etapas. Primero, se realiza una reacción de etilendiamina con aldehído salicílico para dar un aducto de ambos. A continuación se hace reaccionar este aducto con un agente reductor, como borohidruro sódico, en un disolvente. Se hace reaccionar el compuesto así formado con un éster terc-butílico de un ácido acético halogenado. Finalmente, se hidroliza el producto esterificado así formado para dar HBED.

20 El proceso de la patente de Estados Unidos 3.632.637 implica la reacción de ácido etilendiaminodiacético con un halogenuro de o-acetoxibencilo, como bromuro o cloruro. Aunque en general se dice que el HBED se puede obtener como ácido o como sal sódica, potásica o amónica, este documento sólo describe la preparación de HBED como sólido en forma ácida y como sal sódica.

25 En J. G. Wilson, "Phenolic analogues of aminocarboxylic acid ligands for ^{99m}Tc. II. Synthesis and characterization of N,N'-ethylenebis[N-(o-hydroxybenzyl)glucines]] hbg", *Aust. J. Chem.*, 1988, 41, 173-182, se describe que el proceso antes mencionado de la patente de Estados Unidos 3.632.637 es indeseable porque es perjudicado por la formación de subproductos poliméricos resinosos, originando investigaciones para nuevos procesos de preparación. En este mismo documento se hace referencia a la patente de Estados Unidos 2.967.196 que da más métodos de preparar compuestos fenólicos del ácido etilendiaminodiacético.

30 La patente de Estados Unidos 2.967.196 describe una reacción en la que se añade formaldehído a una solución alcalina de ácido etilendiaminodiacético en metanol a la que se añade un fenol para-sustituido, como p-cresol, ácido p-fenilsulfónico o ácido p-hidroxibenzoico. Se describe que se hace esto para evitar una reacción del ácido etilendiaminodiacético con un derivado de o-clorometilo, que se dice es la única manera de asegurar que el grupo hidroxilo termine en posición orto con respecto a la parte etilendiamino de la molécula. Las condiciones de reacción descritas en este documento implican condiciones de reflujo, es decir, temperaturas relativamente altas, y la reacción se realiza preferiblemente a un pH alcalino de entre 8 y 10, añadiendo cantidades altas de hidróxido sódico o potásico como base. La patente de Estados Unidos 2.967.196 no recomienda para este proceso ningún metal alcalino en particular.

35 En la publicación de J. G. Wilson antes mencionada también se confirma que la reacción descrita en la patente de Estados Unidos 2.967.196 no es exitosa en el caso de fenoles no sustituidos en la posición orto, para, por la misma razón citada en la patente de Estados Unidos 2.967.196.

40 Sin embargo, en la técnica se necesita proporcionar un proceso simple para preparar HBED y derivados de éste, en el que ácido etilendiaminodiacético pueda reaccionar con formaldehído y fenol y en el que se forme el producto con buen rendimiento y gran pureza.

45 La presente invención proporciona ahora un proceso para preparar ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético (HBED) y sales de este ácido, proceso que comprende una reacción entre formaldehído, ácido etilendiaminodiacético o una sal de este ácido (EDDA), y fenol, en el que la mezcla de reacción contiene 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de un metal alcalino, referidos a la cantidad molar de EDDA, y posteriormente se procesa la mezcla de reacción en una etapa en la que por lo menos parte de los compuestos orgánicos distintos del

HBED formado se separan de la mezcla de reacción y se reciclan opcionalmente, etapa durante la que el 50-100% de los iones del metal alcalino presentes en la mezcla de reacción son iones potasio. Preferiblemente, la reacción entre formaldehído, EDDA y fenol se realiza a un pH de entre 3 y 7 y a una temperatura por debajo de 60°C.

Trabajando dentro del alcance del proceso de la presente invención se ha encontrado que es posible preparar HBED con una buena selectividad hacia la posición orto (con respecto al hidroxilo) y un rendimiento alto de producto en una serie limitada de etapas usando materiales económicos, en el que las etapas de la reacción son fáciles de controlar porque no hay implicadas etapas muy exotérmicas, no se necesita aplicar una presión alta y no se usan materiales demasiado peligrosos, en el que el control del pH es relativamente sencillo, en el que la mezcla de reacción es fácil de manejar durante toda la reacción porque es homogénea y en el que el HBED obtenido con 50-100% de potasio como catión es sorprendentemente fácil de purificar de los otros productos y subproductos en la etapa de procesamiento, por ejemplo usando una etapa de extracción.

La presente invención proporciona también los productos de HBED que contienen un metal alcalino (sales totales o parciales y complejos que contienen un metal alcalino como catión) obtenidos por el proceso según la presente invención, en los que más del 50% pero menos del 100% de los iones de metal alcalino son potasio. Se ha encontrado que cuando se obtienen por un proceso diferente, estos productos son diferentes en el sentido de que tienen otra distribución de los isómeros, contienen cantidades bajas de subproductos y son una sal de HBED, o un derivado de éste, con funciones de metal alcalino, y en el que más del 50% pero menos del 100% de los iones de metal alcalino son potasio, como un complejo de HBED predominantemente con funciones potasio, como FeK-HBED, CuK₂-HBED, ZnK₂-HBED, MnK₂-HBED, MnK-HBED, disueltos o en forma seca. Adicionalmente, se ha encontrado que los productos del proceso de la presente invención son fáciles de secar. Se ha de indicar que los documentos WO 2009/037235 y WO 01/46114 y la descripción de M. A. Kean et al. "Iron chelating agents and their effects on the growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Chlorella vulgaris*, *Phaeodactylum tricorutum* y *Spirulina platensis* in comparison to FE-EDTA", *Journal of Algal Biomass Utilization*, 2015, 6(1), 1 de enero de 2015, páginas 56-73, describen sales potásicas o complejos de metal potasio de HBED en los que el potasio es el único metal alcalino. Los compuestos cubiertos por la presente invención al contrario que esos compuestos contienen una combinación de potasio y por lo menos otro metal alcalino. Los productos de la presente invención, aunque diferentes de los descritos en los 3 documentos antes citados, se pueden usar igualmente en aplicaciones similares, como ablandamiento de aguas, producción de pasta y papel, blanqueo, detergentes, etc. Lo más preferiblemente, se usan en formulaciones de micronutrientes.

En el proceso de la presente invención los tres reaccionantes se pueden añadir juntos usando órdenes diferentes de etapas. Como el fenol reaccionante se usa como líquido (y en muchas realizaciones se usa en una cantidad en exceso), es posible preparar una mezcla previa del EDDA y el fenol y añadir después esta mezcla al formaldehído o viceversa y realizar después la reacción bajo las condiciones antes mencionadas de pH, carga de metal alcalino y temperatura. Otra manera aún más preferida de realizar el proceso es preparar primero un aducto del EDDA y formaldehído y hacer reaccionar después este aducto con el fenol bajo las condiciones antes mencionadas de pH, carga de metal alcalino y temperatura. Esta última realización tiene la ventaja de que sólo es necesario que reaccionen líquidos entre sí, lo cual proporciona una dosificación más fácil a un reactor, por ejemplo, mediante bombeo simple de los componentes.

Por lo tanto, la invención también cubre en realizaciones un proceso para preparar sales del ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético (HBED), o derivados de éste, con funciones potasio, proceso que comprende una primera etapa en la que se realiza una reacción entre formaldehído y ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste para dar un aducto, y una segunda etapa en la que se hace reaccionar el aducto de formaldehído y ácido etilendiaminodiacético, o una sal de éste, con fenol asegurando que el pH es entre 3 y 7 y la temperatura está por debajo de 60°C; o dicho proceso que comprende una primera etapa de preparar una mezcla que comprende fenol y ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste, y una segunda etapa de reacción del EDDA y fenol en esta mezcla con formaldehído a un pH de entre 3 y 7 y a una temperatura por debajo de 60°C, en el que en todas las realizaciones antes mencionadas del proceso la reacción de los 3 componentes (EDDA, fenol y formaldehído) se realiza en una mezcla que contiene 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metal alcalino, referidos a la cantidad molar de EDDA, y en el que la mezcla de reacción se procesa posteriormente en una etapa en la que por lo menos parte de los compuestos orgánicos distintos del HBED formado se separan de la mezcla de reacción y opcionalmente se reciclan, etapa durante la cual el 50-100% de los iones de metal alcalino presentes en la mezcla de reacción son iones potasio.

Se ha de indicar que la patente de Estados Unidos 4.338.460 describe un proceso para preparar compuestos fenólicos del ácido propilendiaminodiacético y que este documento se describe que un pH ácido de 2 a 6 es adecuado para la producción de productos de di-ortohidroxibencilpropilendiaminodiacético. Sin embargo, en los ejemplos de este mismo documento se demuestra que los resultados obtenidos en el caso del ácido propilendiaminodiacético no se pueden repetir en el caso de productos del ácido etilendiaminodiacético. En el ejemplo 12 en el que se usó equivalentes de etileno, se encontró que se formó un cierre del anillo cuando el ácido etilendiamino-N,N'-diacético, formaldehído y fenol reaccionaron en una solución de agua/metanol. El proceso de la presente invención no funciona apropiadamente en el caso de usar ácido propilendiaminodiacético. En consecuencia, se debe concluir que las reacciones de ácido etilendiaminodiacético con compuestos fenólicos y ácidos propilendiaminodiacéticos con los mismos compuestos fenólicos son tan esencialmente diferentes que puede no ser posible predecir condiciones de reacción para preparar HBED sobre la base que se ha encontrado para producir compuestos fenólicos del ácido propilendiaminodiacético.

Además, el hecho de que en el ejemplo 12 de la patente de Estados Unidos 4.338.460 se cree que no se produce reacción que forme HBED, sin desear que el solicitante esté ligado por ninguna teoría, se debe al hecho de que la mezcla de reacción no contiene iones de metal alcalino, lo cual origina que los reaccionantes sean relativamente insolubles en la mezcla de disolventes empleada.

- 5 El pH durante el proceso es entre 3 y 7 y preferiblemente entre 4 y 7. Incluso se ha encontrado que es más preferible mantener el pH en un valor de por lo menos 5 para obtener un buen rendimiento y una buena selectividad. Se encontró que en el proceso de la presente invención un pH por debajo de 3 fue perjudicial.

10 Lógicamente, durante el proceso es necesario que esté presente agua como disolvente o disolvente auxiliar para determinar el pH. Preferiblemente, el EDDA reaccionante se añade en forma de solución acuosa, pero el agua puede igualmente estar presente con el formaldehído reaccionante o puede ser añadida por separado a la mezcla de reacción.

15 En algunas realizaciones, los iones de metal alcalino se añaden a la mezcla de reacción mediante adición de un hidróxido de metal alcalino o añadiendo el componente EDDA en forma de sal etilendiaminodiacetato de metal alcalino o en forma de una solución acuosa que contiene iones de metal alcalino en la cantidad correcta. Cuando el proceso de la presente invención se realiza mezclando previamente 2 de los 3 componentes, seguido de la etapa en la que se añade el tercer componente, en principio sólo es necesario que el metal alcalino esté presente en la mezcla de reacción cuando esté presente el tercer componente y comience la reacción para dar HBED. Sin embargo, también se pueden añadir antes a la mezcla los iones de metal alcalino. En la mayoría de los casos el pH se ajusta a un valor de entre 3 y 7 mediante adición de un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente en una cantidad de entre 0,2 y 1, equivalentes molares, referidos a la cantidad molar de ácido etilendiaminodiacético o (que es eficazmente igual) añadiendo el componente EDDA en forma de sal etilendiaminodiacetato o de solución acuosa que contenga 0,2 a 1,1 equivalentes de un metal alcalino como catión contrario. Más preferiblemente, el metal alcalino está presente en una cantidad de 0,8-1,0 equivalentes molares referidos a moles de EDDA, aún más preferiblemente 0,85-0,98 equivalentes molares. En todos los casos antes citados, lo más eficiente y, por lo tanto, más preferido es que 50 a 100% de la cantidad molar de metal alcalino sea potasio. Sin embargo, hay que indicar que los equivalentes antes citados dependen de la pureza de las materias primas durante la reacción y de su efecto sobre el pH durante el proceso.

20 En una realización, se añade a la mezcla de reacción más metal alcalino entre la etapa en la que el EDDA, fenol y formaldehído reaccionan dando HBED y la etapa de procesamiento (que en algunos casos origina un incremento del pH a un valor mayor que 7). Este metal alcalino puede ser potasio aunque también puede ser otro metal alcalino siempre que la cantidad molar de potasio referida a los moles totales de metal alcalino esté en el intervalo molar correcto de 50-100% durante la etapa de procesamiento. También es posible realizar la reacción entre EDDA, fenol y formaldehído en presencia de metal alcalino que contenga un porcentaje molar de potasio fuera del 50-100% referido a la cantidad molar de metal alcalino y ajustar la cantidad de potasio dentro de este intervalo añadiendo más potasio a la mezcla de reacción. Por ejemplo, es posible realizar la reacción de EDDA, fenol y formaldehído en presencia de 0,2-1,1 equivalentes de iones sodio y añadir posteriormente a la mezcla de reacción una cantidad de potasio que sea por lo menos tan alta en cantidad molar como la cantidad de sodio y que también sea capaz de procesar los productos de la reacción en línea con el proceso de la presente invención. Esto es beneficioso si el componente EDDA usado en el proceso de la presente invención está sólo presente, por ejemplo, en forma de sal sódica en el lugar de fabricación.

30 En una realización preferida de la presente invención, la cantidad molar de potasio referida a los moles totales de metal alcalino está en el intervalo de 60 a 99%, aún más preferiblemente de 70 a 98%, tanto en el proceso como en los productos obtenibles con éste.

35 En una realización preferida el proceso de la presente invención contiene una etapa siguiente en donde el producto obtenido se convierte en un derivado de la sal, como el ácido, otra sal o un complejo metálico. Como el producto del proceso es inicialmente una sal de un metal alcalino de HBED en la que el 50-100% de esos iones de metal alcalino son iones potasio, la conversión en otra sal cubre una etapa de añadir más base, como hidróxido potásico, y convertir la sal de HBED en una que contiene más equivalentes de potasio o cationes contrarios, o añadir un ácido y reemplazar parte del metal alcalino, potasio y iones con protones. Lo más preferiblemente, en una etapa siguiente a la etapa de procesamiento el HBED preparado se pone en contacto con cationes metálicos para formar un complejo quelato, en donde en realizaciones aún más preferidas estos metales se eligen del grupo de hierro, zinc, manganeso y cobre. Todas las conversiones antes citadas están dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica.

40 En otra realización preferida, el proceso contiene una etapa adicional de separar materiales de partida que no han reaccionado y/o subproductos, una etapa de secado o ambas etapas. Esta etapa y la etapa antes citadas de convertir el producto en un ácido, sal o complejo se pueden realizar en cualquier orden.

55 El proceso de la invención comprende una etapa de procesamiento en la que se separan, al menos parcialmente, y opcionalmente se reciclan compuestos orgánicos, como un exceso de fenol o formaldehído que se usa. Una manera preferida de separar, al menos parcialmente, estos compuestos orgánicos es realizar una etapa de extracción con o sin reciclado de la fracción orgánica al proceso. En la extracción el HBED producido será la parte mayoritaria recogida en la fase acuosa.

Como se ha indicado, en algunas realizaciones se puede secar el HBED producido o su derivado, como el complejo metálico preparado a partir del HBED. La etapa de secado se puede realizar mediante cualquier método de secado conocido por los expertos, como secado en un tambor, evaporación del disolvente, cristalización, secado por pulverización y, en una realización preferida, es una etapa de secado por pulverización.

- 5 El secado por pulverización se realiza preferiblemente en un aparato de secado por pulverización por el que se pasa la solución o suspensión (acuosa en la mayoría de los casos) en corriente directa o en contracorriente, más preferiblemente con un gradiente de temperatura entre la solución acuosa y el aire de entrada en el intervalo de 70 a 350°C, atomizando la solución acuosa en gotitas líquidas finas.

- 10 La atomización se puede realizar alimentando una solución acuosa sobre uno o más discos que preferiblemente giran a una velocidad periférica igual o mayor que 100 m/s, o comprimiéndola por medio de una bomba a una presión, en una realización, igual o mayor que 20 bares absolutos, preferiblemente a una presión de 40 a 60 bares y alimentándola, a esta presión, al aparato de secado mediante uno o más chorros. Si se usan boquillas, preferiblemente son de un tamaño de unos pocos milímetros, aún más preferiblemente de un tamaño entre 2 y 3 mm.

- 15 En una realización preferida, la atomización se realiza con adición de semillas, como un polvo cristalino fino, a la solución acuosa. En una realización, estas semillas tienen un límite superior del tamaño medio de partículas menor por lo menos en un factor de 2 que el límite inferior del tamaño medio de partículas del polvo obtenido por el proceso de secado por pulverización. Preferiblemente, la fracción de las semillas es de 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 20% en peso, basado en el peso del polvo obtenido por el proceso.

- 20 Otra ventaja de la presente invención es que cuando se añade una etapa de secado, como una etapa de secado por pulverización en realizaciones preferidas, el proceso origina materiales sólidos con propiedades mejoradas, como propiedades mejoradas de almacenamiento y manipulación, en donde la propia etapa de secado se realiza sin problemas, como formación de polvo, apelmazamiento, tamaños no uniformes de las partículas, taponamiento de la boquilla de pulverización, etc.

- 25 También en realizaciones más preferidas, la temperatura durante el proceso es entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 20 y 50°C, aún más preferiblemente entre 30 y 50°C.

- 30 En otras realizaciones preferidas del proceso de la presente invención, la relación molar de fenol a ácido etilendiaminodiacético (o a una sal de éste) es mayor que 8:1, más preferiblemente de hasta 20:1, lo más preferiblemente entre 10:1 y 14:1. También se prefiere realizar la reacción en fenol como disolvente, convenientemente en ausencia sustancial o total de disolventes distintos del agua. Esto posibilita evitar contaminación con otros compuestos. El fenol que no ha reaccionado se puede reciclar sin problemas, por lo que en una realización más preferida se usa fenol como disolvente (principal) y el proceso contiene una etapa de reciclado de disolvente que no reaccionado.

- 35 Preferiblemente, la relación molar de formaldehído a ácido etilendiaminodiacético (o a una sal de éste) es entre 1,8:1 y 2,2:1. Más de 2,2 equivalentes molares de formaldehído pueden dar reacciones secundarias con fenol (que también se dosifica preferiblemente en un exceso molar).

También en otra realización preferida se asegura que los componentes, el más importante el EDDA, están completamente disueltos en la mezcla de reacción durante el proceso, lo cual proporciona una mezcla homogénea de reacción que se puede agitar fácilmente y origina también rendimientos mayores y menos productos secundarios.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

40 Ejemplos

En todos los ejemplos en los que se indica los componentes se usan en un cierto porcentaje, como 95% de fenol, el porcentaje restante es de agua. Además, todas las soluciones son soluciones acuosas.

Ejemplo 1: Producción de HBED y procesamiento siendo potasio el 100% de los iones de metal alcalinos

- 45 Se añadió 44,7 g de una solución de hidróxido potásico del 45,8% (0,365 moles) a una suspensión de 66,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,375 moles) en 93,6 g de agua. Se añadió 54,4 g de una solución de formaldehído del 41,0% (0,743 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución en 30 minutos a 445,8 g de fenol del 95% (4,50 moles) y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH desde ligeramente menor que 6 a un valor ligeramente mayor. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento
- 50 del 79,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 76,1 g de agua y 47,4 g de una solución de hidróxido potásico del 45,8% (0,387 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (250 ml y tres veces 125 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando tenía un pH de aproximadamente 10,5

y se mantuvo transparente sin formación de precipitado. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 26%, expresada como H4-o,o-HBED.

Ejemplo comparativo 1: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 0% de los iones de metal alcalino

5 Se añadió 26,9 g de una solución de hidróxido sódico del 50,0% (0,336 moles) a una suspensión de 62,3 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,350 moles) en 131,3 g de agua. Se añadió 49,1 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,693 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 444,7 g de fenol del 88,9% (4,20 moles) y se lavó el recipiente por adición de 33,7 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo
10 durante el que se incrementó el pH desde aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 6 horas, la concentración de o,o-HBED fue 10,85%, que corresponde a un rendimiento del 59,7%. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 83,2% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 41,1 g de agua y 33,5 g de NaOH del 50,0% (0,419 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (250 ml y 3 veces 125 ml). Cada vez se produjo una separación clara y rápida entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando tenía un pH de aproximadamente 10,5 y pronto se formó una cantidad grande de precipitado, que fue identificado como Na₂H₂-o,o-HBED. La concentración remanente de o,o-HBED en solución fue aproximadamente 6,1%, expresada como H4-o,o-HBED.

15 Incrementando el pH a un valor de aproximadamente 10,5 a aproximadamente 12 con NaOH adicional no mejoró la solubilidad. Sólo después de la adición de agua suficiente para bajar la concentración a aproximadamente 6,2% expresada como H4-o,o-HBED se obtuvo una solución transparente.

20 Ejemplo comparativo 2: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 30% de los iones de metal alcalino

25 Se añadió 9,0 g de una solución de hidróxido sódico del 50,0% (0,113 moles) a una suspensión de 20,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,117 moles) en 46,1 g de agua. Se añadió 16,4 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,232 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 148,6 g de fenol del 88,9% (1,40 moles) y se lavó el recipiente por adición de 9,0 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo
30 durante el que se incrementó el pH desde aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 81,9% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 21,2 g de KOH del 20,5% (0,077 moles) y 20,7 g de NaOH del 15,0% (0,078 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (75 ml y 3 veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación clara y rápida entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. Poco después de la cuarta extracción, la solución acuosa de ligando se volvió turbia y precipitó una cantidad grande de producto. Se añadió 204,7 g de agua para obtener de nuevo una solución transparente de ligando. La concentración de o,o-HBED se redujo a 9,6%, expresada como H4-o,o-HBED por la dilución requerida.

35 Ejemplo comparativo 3: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 33% de los iones de metal alcalino

40 Se añadió 15,5 g de una solución de hidróxido potásico del 47,0% (0,130 moles) a una suspensión de 23,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,134 moles) en 33,4 g de agua. Se añadió 17,9 g de una solución de formaldehído del 44,4% (0,265 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución en 30 minutos a 159,5 g de fenol del 95% (1,61 moles) y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH desde
45 ligeramente menor que 6 a un valor ligeramente mayor. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 80,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 72,0 g de una solución de hidróxido sódico del 14,9% (0,268 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 10. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (100 ml y 3 veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación clara y rápida entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando tenía un pH de aproximadamente 12,5. Poco después de la cuarta extracción, la solución acuosa de ligando se volvió turbia y precipitó una cantidad grande de producto.

50 Ejemplo 2: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 50% de los iones de metal alcalino

Se añadió 15,5 g de una solución de hidróxido potásico del 47,0% (0,130 moles) a una suspensión de 23,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,134 moles) en 33,4 g de agua. Se añadió 17,9 g de una solución de formaldehído del 44,4% (0,265 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución en 30 minutos a 159,4 g de fenol del 95% (1,61
55

moles) y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH desde ligeramente menor que 6 a un valor ligeramente mayor. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 80,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

5 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 18,0 g de una solución de hidróxido potásico del 21,1% (0,068 moles) y 53,9 g de una solución de hidróxido sódico del 14,9% (0,201 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 10,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (100 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando tenía un pH de aproximadamente 12,5. Después de la última extracción, la solución acuosa de ligando se volvió ligeramente turbia, pero la solución todavía se podía manejar fácilmente. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 23%, expresada como H4-o,o-HBED.

Ejemplo 3: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 52% de los iones de metal alcalino

15 Se añadió 30,7 g de una solución de hidróxido potásico del 20,5% (0,112 moles) a una suspensión de 20,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,117 moles) en 22,0 g de agua. Se añadió 16,5 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,233 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 148,3 g de fenol del 88,9% (1,40 moles) y se lavó el recipiente por adición de 11,8 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 83,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

20 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 6,8 g de KOH del 20,5% (0,025 moles) y 34,0 de NaOH del 15,0% (0,128 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (75 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. Después de la última extracción, la solución acuosa de ligando se volvió ligeramente turbia, pero la solución todavía se podía manejar fácilmente. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 22%, expresada como H4-o,o-HBED.

25 Ejemplo 4: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 58% de los iones de metal alcalino

30 Se añadió 9,0 g de una solución de hidróxido potásico del 50,0% (0,113 moles) a una suspensión de 20,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,117 moles) en 46,1 g de agua. Se añadió 16,4 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,232 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 148,6 g de fenol del 88,9% (1,40 moles) y se lavó el recipiente por adición de 9,0 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 81,9% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

35 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 42,3 g de KOH del 20,5% (0,155 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (75 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando se mantuvo transparente sin formación de precipitado. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 22%, expresada como H4-o,o-HBED.

Ejemplo 5: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 59% de los iones de metal alcalino

40 Se añadió 30,7 g de una solución de hidróxido potásico del 20,5% (0,112 moles) a una suspensión de 20,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,117 moles) en 22,0 g de agua. Se añadió 16,5 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,233 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 148,3 g de fenol del 88,9% (1,40 moles) y se lavó el recipiente por adición de 11,8 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 83,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

45 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 11,0 g de KOH del 20,5% (0,040 moles) y 29,9 de NaOH del 15,0% (0,112 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 9,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (75 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa de ligando se mantuvo transparente sin formación de precipitado. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 22%, expresada como H4-o,o-HBED.

Ejemplo 6: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 66% de los iones de metal alcalino

55 Se añadió 15,5 g de una solución de hidróxido potásico del 47,0% (0,130 moles) a una suspensión de 23,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,134 moles) en 33,5 g de agua. Se añadió 17,9 g de una solución de formaldehído del 44,4% (0,265 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución en 30 minutos a 159,2 g de fenol del 95% (1,61

moles) y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 79,3% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

5 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 35,7 g de una solución de hidróxido potásico del 21,1% (0,134 moles) y 36,1 g de una solución de hidróxido sódico del 14,9% (0,134 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 10,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (85 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando tenía un pH de aproximadamente 12,5 y se mantuvo transparente sin formación de precipitado. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 22%, expresada como H4-o,o-HBED.

Ejemplo 7: Producción de HBED y procesamiento de HBED siendo potasio el 85% de los iones de metal alcalino

15 Se añadió 30,7 g de una solución de hidróxido potásico del 20,5% (0,112 moles) a una suspensión de 20,8 g de ácido etilendiamino-N,N'-diacético del 99% (0,117 moles) en 22,0 g de agua. Se añadió 16,5 g de una solución de formaldehído del 42,4% (0,233 moles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora para obtener una solución transparente. Se añadió esta solución de una sola vez a 148,3 g de fenol del 88,9% (1,40 moles) y se lavó el recipiente por adición de 11,8 g de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 24 horas, tiempo durante el que se incrementó el pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 horas, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 83,4% medido por HPLC (EN 13368-2:2012).

20 Se alcalinizó la mezcla de reacción por adición de 11,0 g de una solución de KOH del 20,5% (0,040 moles) y 6,8 g de una solución de NaOH del 15,0% (0,026 moles). El pH se incrementó a aproximadamente 8,5. De la mezcla de reacción se extrajo fenol con metil isobutil cetona (75 ml y tres veces 50 ml). Cada vez se produjo una separación rápida y clara entre la solución acuosa de ligando y la fase orgánica. La solución acuosa extraída de ligando se mantuvo transparente sin formación de precipitado. La concentración de o,o-HBED en la solución acuosa extraída de ligando fue aproximadamente 25%, expresada como H4-o,o-HBED.

25 Ejemplo 8: Uso de productos de HBED de la invención como micronutriente

Se añadió una solución de 19,1 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,071 moles) en 9,6 g de agua (13,8% de Fe m/m) a 100 g de la solución extraída de ligando de HBED del ejemplo 7 (25% expresada como H4-o,o-HBED: 0,064 moles de o,o-HBED). Se ajustó cuidadosamente el pH de la solución a 8 con una solución de KOH del 20,5%. Se secó por pulverización la suspensión resultante para obtener un sólido que contenía 6,4% de Fe en forma de quelato con o,o-HBED.

30 Con este producto, se realizó un ensayo totalmente aleatorio en un invernadero. Se cultivó *Citrus medica Buddha's Hand* en macetas de 5 kg llenas de un terreno calcáreo procedente de España ($\text{pH}_{\text{agua}} = 8,8$; $\text{pH}_{\text{CaCl}_2 0,01\text{M}} = 7,9$). La dosificación fue 5 mg de Fe por maceta (tres duplicados). No se dosificó Fe al control (seis duplicados). Comparadas con el control, las plantas tratadas fueron significativamente más verdes, más largas, más frescas y con más materia seca y habían absorbido más Fe.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para preparar ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético (HBED) y sales de éste, que comprende una reacción entre formaldehído, ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste (EDDA) y fenol, en donde la mezcla de reacción contiene 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metal alcalino, basados en la cantidad molar de EDDA, y la mezcla de reacción se procesa en una etapa en la que por lo menos parte de los compuestos orgánicos distintos del HBED formado se separan de la mezcla de reacción y opcionalmente se reciclan, etapa durante la que por lo menos el 50% y hasta e incluido el 100% de los iones de metal alcalino presentes en la mezcla de reacción son iones potasio.
- 10 2. Proceso según la reivindicación 1, en donde la reacción entre formaldehído, EDDA y fenol se realiza a un pH de entre 3 y 7 y a una temperatura menor que 60°C.
3. Proceso según la reivindicación 2, en donde los 0,2-1,1 equivalentes de iones de metal alcalino basados en la cantidad molar de EDDA se obtienen por adición de un hidróxido de metal alcalino o añadiendo el EDDA en forma de sal etilendiaminodiacetato de metal alcalino o en una solución acuosa que contiene iones de metal alcalino.
- 15 4. Proceso según la reivindicación 2 o 3, que comprende una primera etapa en donde se realiza la reacción entre formaldehído y el ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste para dar un aducto, y una segunda etapa en donde se hace reaccionar el aducto de formaldehído y el ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste con fenol, asegurándose que el pH es entre 3 y 7 y la temperatura es menor que 60°C.
- 20 5. Proceso según la reivindicación 2 o 3, que comprende una primera etapa de preparar una mezcla que comprende fenol y ácido etilendiaminodiacético o una sal de éste y una segunda etapa de reacción de esta mezcla con formaldehído a un pH de entre 3 y 7 y a una temperatura menor que 60°C.
6. Proceso según la reivindicación 2 o 3, que comprende una primera etapa de preparar una mezcla que comprende fenol y formaldehído y una segunda etapa de reacción de esta mezcla con ácido etilendiaminodiacético o con una sal de éste a un pH de entre 3 y 7 y a una temperatura menor que 60°C.
- 25 7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en una etapa entre la reacción entre EDDA, fenol y formaldehído y la etapa de procesamiento se añade más metal alcalino a la mezcla de reacción.
8. Proceso según la reivindicación 7, en donde la adición de más alcalino adicional incrementa el pH a un valor mayor que 7.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el 60 a 100% en moles de metal alcalino presente en la mezcla de reacción durante la etapa de procesamiento son potasio.
- 30 10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene una etapa adicional en donde el producto se convierte en el ácido, otra sal o un complejo metálico.
11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene una etapa adicional de secado.
12. Proceso según la reivindicación 11, en donde la etapa de secado es una etapa de secado por pulverización.