

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 868**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016 PCT/EP2016/064499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016 E 16733391 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3313814**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos fenólicos de ácido etilendiamina diacético**

30 Prioridad:

25.06.2015 EP 15173799

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

09.03.2020

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:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

ES 2 746 868 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 de ácido etilendiamina diacético.

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos fenólicos de ácido etilendiamina diacético y a compuestos fenólicos de ácido etilendiamina diacético obtenibles con el proceso.

10 Los compuestos fenólicos de ácido etilendiamina diacético son conocidos en la técnica. Un ejemplo de un compuesto fenólico de ácido etilendiamina diacético es el ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamina-N,N'-diacético, a menudo abreviado como HBED, aunque más específicamente esta molécula es o,o-HBED. Los isómeros o,p- y p,p-HBED también pueden formarse en procesos de producción, aunque en cantidades significativamente menores. Los métodos de preparación para esta molécula se describen en varios documentos tales como en WO 2009/037235 y US 3.632.637.

15 El proceso del documento WO 2009/037235 implica una aminación reductora de ácido glioxílico con un compuesto salan que se realiza haciendo reaccionar etilendiamina con salicilaldehído para dar HBED aislado como un sólido HCl seco, que luego se convierte en una solución de sal de sodio de pH alto mediante la adición de suficiente NaOH. Sin embargo, esta reacción requiere una cantidad considerable de etapas, muchas de ellas de considerable complejidad, y muchas de ellas con altos costes. Estas etapas son, entre otras, eliminar por filtración el catalizador de hidrogenación, trabajar con H₂, lo que requiere medidas de seguridad, trabajar a presión aumentada y usar un exceso de ácido glioxílico y un aceptor de protones de amina, los cuales deben reciclarse antes de que el HBED formado pueda aislarse en forma cristalina. Además, para preparar el quelato de hierro de HBED, los cristales tendrían que disolverse nuevamente antes de que pudieran ponerse en contacto con cationes de hierro y luego secarlos nuevamente en forma de quelato de hierro.

20

El proceso del documento US 3.632.637 implica hacer reaccionar ácido etilendiamina diacético con halogenuro de o-acetoxibencilo, tal como bromuro o cloruro.

25 En J.G. Wilson, "phenolic analogues of aminocarboxylic acid ligands for 99mTc. II* Synthesis and characterization of N,N'-ethylenebis[N-(o-hydroxybenzyl glycines)] ehbg", Aust J Chem 1988, 41, 173-182, se describe que el proceso anterior del documento US 3.632.637 no es deseable ya que se ve afectado por la formación de subproductos poliméricos resinosos, creando una búsqueda de nuevos procesos de preparación. En este mismo documento, se hace referencia al documento US 2.967.196, que proporciona métodos de preparación adicionales para preparar ácidos etilendiamina diacéticos fenólicos.

30

El documento US 2.967.196 desvela una reacción en la que se añade formaldehído a una solución alcalina de ácido etilendiamina diacético en metanol a la que se añade un fenol para-sustituido tal como p-cresol, ácido p-fenolsulfónico o ácido p-hidroxibenzoico. Se desvela que esto se hace para evitar una reacción del ácido etilendiamina diacético con un derivado de o-clorometilo, que se dice que es la única forma de asegurar que el grupo hidroxilo termine orto respecto a la parte de etilendiamina de la molécula. Las condiciones de reacción en este documento implican condiciones de reflujo, es decir, temperaturas relativamente altas, y la reacción se realiza preferentemente a un pH alcalino de entre 8 y 10. También se confirma en la publicación anterior de J.G. Wilson que la reacción desvelada en el documento US 2.967.196 no es exitosa para fenoles no sustituidos por la misma razón de posición orto-para que se menciona en el documento US 196.

35

40 El documento WO0146114 describe una síntesis de varias etapas de HBED a partir de etilendiamina y o-hidroxibenzaldehído.

Sin embargo, existe una necesidad en la técnica para proporcionar un proceso para fabricar HBED y derivados del mismo en el que el ácido etilendiamina diacético se puede hacer reaccionar con formaldehído y fenol.

45 La presente invención ahora proporciona un proceso para preparar ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamina-N,N'-diacético y sus sales (HBED) que comprende una reacción entre formaldehído, ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo (EDDA) y fenol a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C en el que la mezcla de reacción contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA.

50 Trabajando dentro del alcance del proceso de la presente invención, se ha encontrado posible fabricar HBED con una buena selectividad para la posición orto (respecto a hidroxilo) y un alto rendimiento de producto en un número limitado de etapas, usando materiales baratos, en el que las etapas de reacción son fáciles de controlar porque no hay etapas altamente exotérmicas involucradas, no es necesario aplicar alta presión y no se usan materiales peligrosos, en el que el control de pH es relativamente sencillo y en el que la mezcla de reacción también es fácil de manejar durante toda la reacción, dado que es homogénea.

Cabe señalar que el documento US 4.338.460 desvela un proceso para preparar compuestos fenólicos de ácido propilendiamina diacético y que en este documento se desvela que un pH ácido de 2 a 6 es adecuado para la producción de productos de ácido di-orto hidroxibencil propilendiamina diacético. Sin embargo, en los ejemplos de este mismo documento se demuestra que los resultados obtenidos para el ácido propilendiamina diacético no pudieron repetirse para los productos de ácido etilendiamina diacético. En el ejemplo 12, donde se usaron equivalentes de etileno, se descubrió que tenía lugar un cierre del anillo al hacer reaccionar ácido etilendiamina N,N' diacético formaldehído y fenol en una solución de agua/metanol.

Además, el proceso de la presente invención no funciona adecuadamente para el ácido propilendiamina diacético. Por consiguiente, se debe concluir que las reacciones del ácido etilendiamina acético con compuestos fenólicos y los ácidos propilendiamina acéticos con los mismos compuestos fenólicos son tan esencialmente diferentes que no será posible predecir las condiciones de reacción para preparar HBED sobre la base de lo que se ha descubierto en la producción de compuestos fenólicos de ácido propilendiamina diacético. Además, el hecho de que en el ejemplo 12 del documento US 4.338.460 no tiene lugar ninguna reacción para formar HBED, sin que el Solicitante desee vincularse a ninguna teoría, se debe al hecho de que la mezcla de reacción no contiene iones de metales alcalinos, lo que da como resultado que los reactivos son relativamente insolubles en la mezcla disolvente empleada.

La presente invención también proporciona los productos obtenibles por la presente invención. Se descubrió que, como se obtuvieron mediante un proceso diferente, estos productos son diferentes en el sentido de que tienen otra distribución de isómeros, contienen bajas cantidades de subproductos y son una sal de HBED funcional de metal alcalino, que contiene aproximadamente 0,2-1,1 equivalentes molares de metal alcalino por mol de HBED, en forma disuelta o seca. Adicionalmente, los productos del proceso de la invención se encontraron fáciles de secar. Los productos de la presente invención, aunque diferentes de los obtenidos en el documento WO 2009/037235, pueden usarse igualmente en muchas aplicaciones, tales como ablandamiento de agua, producción de pasta papelera y papel, blanqueo, detergentes. Más preferentemente, se pueden usar para blanqueamiento (pasta papelera, textiles, detergentes) o en formulaciones de micronutrientes. De la manera más preferente, se usan en formulaciones de micronutrientes.

En el proceso de la presente invención, los tres reactivos se pueden añadir conjuntamente usando diferentes órdenes de etapas. Como el reactivo de fenol se usa como líquido, y en muchas realizaciones se usa en una cantidad en exceso, es posible preparar una premezcla del EDDA y el fenol y luego añadir esta mezcla al formaldehído o viceversa, o preparar una premezcla del fenol y formaldehído y añadir esta premezcla al EDDA o viceversa, y luego realizar la reacción en las condiciones de pH, carga de metal alcalino y temperatura anteriores. Otra manera aún más preferida de realizar el proceso es primero preparar un aducto de EDDA y formaldehído y luego hacer reaccionar este aducto con el fenol en las condiciones de pH, carga de metal alcalino y temperatura mencionadas. Esta última realización tiene la ventaja de que solo los líquidos deben hacerse reaccionar entre sí, lo que proporciona una dosificación más fácil a un reactor, por ejemplo mediante un simple bombeo de los componentes.

Por lo tanto, la invención también cubre un proceso para preparar ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamina-N,N'-diacético y sus sales (HBED) que comprende una primera etapa en la que se realiza una reacción entre formaldehído y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo para dar un aducto, y una segunda etapa en la que el aducto de formaldehído y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo se hace reaccionar con fenol mientras se asegura que el pH esté entre 3 y 7 y que la temperatura esté por debajo de 60 °C; o un proceso de este tipo que comprende una primera etapa de preparación de una mezcla que comprende fenol y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo, y una segunda etapa de hacer reaccionar el EDDA y fenol en esta mezcla con formaldehído a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C; o un proceso de este tipo que comprende una primera etapa de preparación de una mezcla que comprende fenol y formaldehído y una segunda etapa de hacer reaccionar el fenol y formaldehído en esta mezcla con ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C, en el que en todas las realizaciones anteriores del proceso, la reacción de los 3 componentes EDDA, fenol y formaldehído se realiza en una mezcla que contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA. Se prefiere el proceso en el que primero se mezclan EDDA y formaldehído, luego se asegura que el pH esté entre 3 y 7, posteriormente, se permite que tenga lugar la reacción con fenol, ya que esta reacción pasa a una solución transparente. Aún más preferido es que se transfiera EDDA a la sal de metal monoalcalino mediante la adición de 1 equivalente molar de hidróxido de metal alcalino y se mezcle con 2 moles de formaldehído y luego se haga reaccionar con fenol. Al transferir el EDDA a la sal de metal monoalcalino, se garantiza además que el pH de la reacción esté entre 3 y 7.

El pH durante el proceso está entre 3 y 7, y preferentemente entre 4 y 7; incluso se descubrió que era más preferible mantener el pH a un valor de al menos 5, para un buen rendimiento y una buena selectividad. En el proceso de la presente invención, se descubrió que un pH por debajo de 3 era perjudicial.

Lógicamente, durante el proceso, el agua debe estar presente como disolvente o codisolvente para poder determinar un pH. Preferentemente, el reactivo EDDA se añade como una solución en agua, pero el agua también puede estar presente con el reactivo de formaldehído o añadirse por separado a la mezcla de reacción.

Los iones de metal alcalino en las realizaciones se añaden a la mezcla de reacción mediante la adición de un

5 hidróxido de metal alcalino o mediante la adición del componente EDDA como una sal de metal alcalino de diacetato de etilendiamina o como una solución acuosa que contiene iones de metal alcalino en la cantidad correcta. Cuando el proceso de la presente invención prosigue premezclando 2 de los 3 componentes, seguido de una etapa en la que se añade el tercer componente, el metal alcalino en principio solo necesita estar presente en la mezcla de reacción cuando el tercer componente está presente y el comienza la reacción para dar HBED; sin embargo, los iones de metales alcalinos también pueden añadirse a la mezcla anterior. En la mayoría de los casos, el pH se ajusta a un valor de entre 3 y 7 mediante la adición de un hidróxido de metal alcalino en una cantidad de entre 0,2 y 1,1 equivalentes molares sobre la base de la cantidad molar de ácido etilendiamina diacético o, lo que es efectivamente lo mismo, añadiendo el componente EDDA como una sal de diacetato de etilendiamina o solución acuosa que contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes de un contracción de metal alcalino. Más preferentemente, el metal alcalino está presente en 0,8-1,0 equivalentes molares en moles de EDDA, incluso más preferentemente 0,85-0,98 equivalentes molares.

15 En una realización preferida, el proceso de la presente invención contiene una siguiente etapa en la que el producto obtenido se convierte en el ácido, otra sal o complejo metálico. Como el producto del proceso inicialmente será una sal de metal alcalino de HBED que tiene aproximadamente 0,2 a 1,1 iones de metal alcalino por molécula de HBED, o una solución del mismo, la conversión a otra sal también cubre una etapa de añadir más base, tal como el hidróxido de metal alcalino, y convertir la sal de HBED en una que contenga más de aproximadamente 1,1 equivalentes de contracciones de metales alcalinos, o añadir un ácido y reemplazar los cationes de metales alcalinos con protones. De la manera más preferente, en una siguiente etapa, el HBED preparado se pone en contacto con un catión metálico multivalente, tal como un catión de hierro, para formar un complejo de quelato de hierro. Todas las conversiones anteriores están dentro de las habilidades de alguien experto en la materia.

20 En otra realización preferida, el proceso contiene una etapa adicional de eliminación de materiales de partida y/o subproductos sin reaccionar, una etapa de secado, o ambas. Esta etapa y la etapa anterior de convertir el producto en un ácido, sal o complejo se pueden realizar en cualquier orden.

25 En una realización, la mezcla de reacción puede procesarse adecuadamente adicionalmente mediante una etapa en la que los compuestos orgánicos se eliminan o reciclan, tal como un exceso de fenol o formaldehído que se usa. Una forma preferida de eliminar o reciclar estos compuestos orgánicos es realizar una etapa de extracción con o sin reciclar la fracción orgánica de vuelta al proceso. En la extracción, el producto HBED para la mayor parte se recogerá en la fase acuosa.

30 Como se indicó, el producto o derivado de HBED, tal como el complejo metálico fabricado a partir del producto de HBED, en algunas realizaciones puede secarse. La etapa de secado se puede realizar mediante cualquier método de secado que un experto en la materia conozca, tal como secado en tambor, evaporación de disolventes, cristalización, secado por pulverización, y en una realización preferida es una etapa de secado por pulverización.

35 El secado por pulverización se realiza preferentemente en un aparato de secado por pulverización en el que la solución o la suspensión, en la mayoría de los casos acuosa, y el aire se hacen pasar a favor de corriente o contracorriente, con más preferentemente un gradiente de temperatura entre la solución acuosa y el aire entrante en el intervalo de 70 a 350 °C, atomizando la solución acuosa en finas gotas de líquido.

40 La atomización se puede realizar alimentando una solución acuosa en uno o más discos que giran, preferentemente a una velocidad periférica de ≥ 100 m/s, o comprimiéndola por medio de una bomba a una presión de, en una realización, ≥ 20 bares absolutos, preferentemente 40 a 60 bares y, a esta presión, alimentarlo al aparato de secado a través de uno o más chorros. Si se usan boquillas, preferentemente tienen un tamaño de unos pocos mm, incluso más preferentemente entre 2 y 3 mm.

45 En una realización preferida, la atomización ocurre con la adición de semillas, tales como un polvo fino cristalino, en la solución acuosa. Las semillas en una realización tienen un límite superior para un diámetro de partícula promedio, inferior en al menos un factor de 2 al límite inferior de un diámetro de partícula promedio del polvo obtenido por el proceso de secado por pulverización. Preferentemente, la fracción de las semillas es del 0,1 al 50 % en peso, preferentemente del 0,1 al 20 % en peso, basándose en el peso del polvo obtenido por el proceso.

50 Otra ventaja de la presente invención es que cuando se añade una etapa de secado, tal como en realizaciones preferidas una etapa de secado por pulverización, el proceso conduce a materiales sólidos con propiedades mejoradas, como propiedades mejoradas de almacenamiento y manipulación, en el que la etapa de secado en sí también continúa sin cualquier problema como depósito de polvo, apelmazamiento, tamaños de partículas desiguales, obstrucción de la boquilla de pulverización.

En realizaciones preferidas adicionales, la temperatura durante el proceso está entre 0 y 60 °C, preferentemente entre 20 y 50 °C, incluso más preferentemente entre 30 y 50 °C.

55 En otras realizaciones preferidas más del proceso de la presente invención, la relación molar de fenol:ácido etilendiamina diacético (o una sal del mismo) es superior a 8:1, más preferentemente hasta 20:1; de la manera más preferente está entre 10:1 y 14:1. También se prefiere realizar la reacción en fenol como disolvente, adecuadamente

en ausencia sustancial o total de otros disolventes distintos del agua. Esto hace posible evitar la contaminación con otros compuestos. El fenol sin reaccionar puede reciclarse sin problemas, por lo que en una realización más preferida, el fenol se usa como disolvente (principal) y el proceso contiene una etapa de reciclaje del disolvente sin reaccionar.

- 5 Preferentemente, la relación molar de formaldehído:ácido etilendiamina diacético (o una sal del mismo) está entre 1,8:1 y 2,2:1. Más de 2,2 equivalentes molares de formaldehído darán reacciones secundarias con fenol (que también se dosifica preferentemente en un exceso molar).

10 En otra realización preferida más, se garantiza que los componentes, de la manera más importante, el EDDA, se disuelvan completamente en la mezcla de reacción durante el proceso, lo que proporciona una mezcla de reacción homogénea que se puede agitar fácilmente y también conduce a mayores rendimientos y menos productos secundarios.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1. Reacción de EDDA más CH₂O a fenol a un pH de aproximadamente 5,5, usando 0,96 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol y una temperatura de 35 °C.

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

25 Ejemplo 2. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando **0,97 eqv de KOH**, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

30 Se añadieron 45,6 g de una solución de hidróxido de potasio al 44,7 % (0,363 moles) a una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 98,9 g de agua. Se añadieron 52,0 g de una solución de formaldehído al 43,6 % (0,754 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 447,7 g de fenol al 95 % (4,52 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de ligeramente inferior a ligeramente superior a 6. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 83,1 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

35 Ejemplo 3. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, **25 °C**

40 Se añadieron 14,7 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,184 moles) a una suspensión de 33,4 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,188 moles) en 49,6 g de agua. Se añadieron 26,5 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,373 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se dosificó en 30 minutos a 222,9 g de fenol al 95 % (2,25 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 48 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 5 h, la concentración de o,o-HBED fue del 8,11 %, lo que corresponde a un rendimiento del 38,7 %. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 73,6 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012). Después de 48 h, el rendimiento de o,o-HBED había aumentado al 79,6%.

45 Ejemplo 4. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, **45 °C**

50 Se añadieron 14,8 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,185 moles) a una suspensión de 33,5 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,188 moles) en 49,8 g de agua. Se añadieron 26,6 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,375 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 221,8 g de fenol al 95 % (2,24 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 5 h, la concentración de o,o-HBED fue del 15,36 %, lo que corresponde a un rendimiento del 72,8 %. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 76,8 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 5. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, **55 °C**

5 Se añadieron 14,6 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,183 moles) a una suspensión de 33,2 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,187 moles) en 49,9 g de agua. Se añadieron 26,5 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,373 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 222,2 g de fenol al 95 % (2,24 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Después de 5 h, la concentración de o,o-HBED fue del 16,15 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012), lo que corresponde a un rendimiento del 77,6 %. Después de 24 h, el rendimiento de o,o-HBED había disminuido ligeramente.

Ejemplo 6. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, **6 eqv de fenol, 35 °C**

15 Se añadieron 29,4 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,368 moles) a una suspensión de 66,9 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,376 moles) en 110,9 g de agua. Se añadieron 53,0 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,747 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente.

20 Esta solución se añadió en 30 minutos a 223,9 g de fenol al 95 % (2,26 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 y el producto de reacción precipitó para dar una suspensión, que fue un poco más difícil de manejar que en los ejemplos donde se usó más fenol. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 69,1 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 7. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 5,5, usando 0,98 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, **16 eqv de fenol, 35 °C**

25 Se añadieron 29,4 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,368 moles) a una suspensión de 66,8 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 109,1 g de agua. Se añadieron 53,0 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,747 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 596,2 g de fenol al 95 % (6,02 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 82,7 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 8. CH₂O más fenol a EDDA, pH aproximadamente 6 usando 0,97 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

35 Se añadieron 50,5 g de una solución de formaldehído al 44,4 % (0,747 moles) a 445,9 g de fenol al 95 % (4,50 moles). El pH disminuyó a 3,2. Se añadió una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 115,8 g de agua y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Durante este tiempo, el pH disminuyó a aproximadamente 3. Se añadieron 29,2 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,365 moles). Inicialmente, el pH aumentó a aproximadamente 8, pero después de agitar durante 30 minutos, el pH disminuyó a aproximadamente 6 y la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, durante las cuales el pH aumentó un poco nuevamente. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 78,6 % de acuerdo con HPLC (EN 13368 2: 2012).

Ejemplo 9. EDDA más fenol a CH₂O, pH aproximadamente 6, usando 0,97 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

45 Se añadió una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 112,3 g de agua a 445,7 g de fenol al 95 % (4,50 moles). Se añadieron 29,1 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,364 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Durante este período, el pH disminuyó de aproximadamente 9 a aproximadamente 8 como resultado de la disolución de parte del ácido etilendiamina-N,N'-diacético. Se añadieron 51,6 g de una solución de formaldehído al 43,6 % (0,749 moles) a la suspensión y después de agitar durante 10 minutos, tiempo durante el cual el pH disminuyó de 7,6 a 5,8, se obtuvo una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de ligeramente inferior a ligeramente superior a 6. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 81,5 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 10. EDDA más fenol a CH₂O, **pH aproximadamente 4**, usando 0,20 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

55 Se añadieron 66,8 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) a una mezcla de 98,5 g de agua y 446,1 g de fenol al 95 % (4,50 moles). Se añadieron 6,0 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,075 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Durante este período, el pH

disminuyó de aproximadamente 8 a aproximadamente 7 como resultado de la disolución de parte del ácido etilendiamina-N,N'-diacético. Se añadieron 51,0 g de una solución de formaldehído al 43,6 % (0,740 moles) a la suspensión y el pH disminuyó de aproximadamente 7 a aproximadamente 3. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 3 a alrededor de 4,5, y siguió siendo una suspensión. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 77,2 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 11. EDDA más fenol a CH₂O, **pH aproximadamente 5**, usando 0,60 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) a una mezcla de 103,1 g de agua y 446,2 g de fenol al 95 % (4,50 moles). Se añadieron 18,1 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,226 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Durante este período, el pH disminuyó de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 8 como resultado de la disolución de parte del ácido etilendiamina-N,N'-diacético. Se añadieron 51,2 g de una solución de formaldehído al 43,6 % (0,743 moles) a la suspensión y el pH disminuyó de aproximadamente 8 a aproximadamente 4,5. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 y permaneció como una suspensión. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 80,3 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 12. EDDA más CH₂O a fenol, **pH aproximadamente 6**, usando 1,00 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 30,0 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,375 moles) a una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 110,9 g de agua. Se añadieron 50,1 g de una solución de formaldehído al 44,6 % (0,744 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 446,9 g de fenol al 95 % (4,51 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 6 a 6,5. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 79,5 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 13. EDDA más CH₂O a fenol, **pH aproximadamente 7,0**, usando 1,02 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 30,7 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,384 moles) a una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 118,8 g de agua. Se añadieron 50,1 g de una solución de formaldehído al 44,6 % (0,744 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 449,2 g de fenol al 95 % (4,53 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH disminuyó a aproximadamente 7,0. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 70,6 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo comparativo 14. EDDA más CH₂O a fenol, **pH aproximadamente 8,0**, usando 1,10 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 33,1 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,414 moles) a una suspensión de 66,8 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 114,9 g de agua. Se añadieron 50,0 g de una solución de formaldehído al 44,6 % (0,743 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 446,2 g de fenol al 95 % (4,50 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH disminuyó a aproximadamente 8. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento de solo el 53,1 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 15. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, **1,6 eqv de CH₂O**, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 29,4 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,368 moles) a una suspensión de 66,8 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 111,5 g de agua. Se añadieron 42,8 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,603 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 447,1 g de fenol al 95 % (4,51 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 55,6 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 16. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,98 eqv de NaOH, **1,8 eqv de CH₂O**, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 29,4 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,368 moles) a una suspensión de 66,8 g de

ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 110,1 g de agua. Se añadieron 48,1 g de una solución de formaldehído al 42,3 % (0,678 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 445,9 g de fenol al 95 % (4,50 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 69,6 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo 17. EDDA más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 6, usando 0,97 eqv de NaOH, **2,2 eqv de CH₂O**, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 29,1 g de una solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,364 moles) a una suspensión de 66,7 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 99 % (0,375 moles) en 108,9 g de agua. Se añadieron 56,6 g de una solución de formaldehído al 43,8 % (0,826 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Esta solución se añadió en 30 minutos a 446,8 g de fenol al 95 % (4,51 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, tiempo durante el cual el pH aumentó de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6. Después de 24 h, se obtuvo o,o-HBED con un rendimiento del 85,2 % de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012).

Ejemplo comparativo 18. **PDDA** más CH₂O a fenol, pH aproximadamente 5, usando 0,94 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 12 eqv de fenol, 35 °C

Se añadieron 7,9 g de una solución de hidróxido de sodio al 49,2 % (0,097 moles) a una suspensión de 20,0 g de ácido propilendiamina-N,N'-diacético al 98 % (0,103 moles) en 46,5 g de agua. Se añadieron 14,1 g de una solución de formaldehído al 42,2 % (0,198 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución transparente con un pH de 6,8. Esta solución se añadió a 124,5 g de fenol al 90,4 % (1,20 moles). El pH se ajustó a aproximadamente 5 con 1,4 g de HCl 6 M y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C. No se formó o,o-HBPD después de 24 horas de acuerdo con HPLC. Este ejemplo demuestra que el proceso de la presente invención no progresa cuando se usa ácido propilendiamina diacético en lugar de ácido etilendiamina diacético, aunque las condiciones elegidas (pH, relaciones molares de temperatura) fueron las mismas.

Ejemplo comparativo 19. (US 2.967.196, Ejemplo 2 reelaborado con fenol en lugar de cresol). Reacción de EDDA y CH₂O a fenol, **pH aproximadamente 10,5**, usando 2,0 eqv de NaOH, 2 eqv de CH₂O, 2 eqv de fenol, teniendo metanol como disolvente, **reflujo**

Se disolvieron 18,5 g de ácido etilen-N,N'-diaminadiacético al 95 % (0,100 moles) en 12,7 g de agua y 16,0 g de solución de hidróxido de sodio al 50 % (0,200 moles) para preparar una solución acuosa al 46,6 % de etilendiamina-N,N'-diacetato disódico. La solución se mezcló con 16,1 g de una solución de formaldehído al 37,0 % (0,198 moles) y 40 g de metanol. Esta mezcla homogénea se añadió gota a gota durante un período de 1 hora a una solución de reflujo de 18,8 g de fenol al 99 % (0,198 moles) y 75,7 g de metanol. La mezcla homogénea resultante se dejó reaccionar a reflujo durante 8 horas adicionales y luego se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción fue de aproximadamente 10,5. El rendimiento de o,o-HBED de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012) fue del 16 % después de 4 horas y del 13 % después de 8 horas. Este ejemplo muestra que un pH superior a 7 en combinación con condiciones de reflujo y bajo contenido de fenol apenas da formación de producto HBED.

Ejemplo comparativo 20. (US 2.967.196, Ejemplo 5 reelaborado con fenol en lugar de cresol). Reacción de EDDA y CH₂O a fenol, usando 1,2 eqv de KOH, 2 eqv de CH₂O, 2 eqv de fenol, teniendo metanol como disolvente, **reflujo**

Se calentó una mezcla heterogénea de 14,6 g de ácido etilendiamina-N,N'-diacético al 95 % (0,079 moles), 6,2 g de hidróxido de potasio al 86,5 % (0,096 moles), 5,2 g de paraformaldehído al 90-92 % (0,158 moles) y 158,8 g de metanol a reflujo durante 1 hora, hasta que la mezcla se volvió homogénea. La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota durante un período de 6 horas a una solución de 14,9 g de fenol al 99 % (0,157 moles) y 34,3 g de metanol a reflujo. La mezcla homogénea resultante se dejó reaccionar a reflujo durante una hora adicional y luego se enfrió a temperatura ambiente. El rendimiento de o,o-HBED de acuerdo con HPLC (EN 13368-2: 2012) fue del 11 %. Este ejemplo comparativo demuestra que el uso de poco fenol y temperaturas muy altas proporciona un rendimiento extremadamente bajo. Además, debe observarse que se usaron más equivalentes de hidróxido que en el ejemplo comparativo 14, lo que tampoco ayudará a producir un buen rendimiento, como se demostró anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para preparar ácido N,N'-di(2-hidroxibencil)etilendiamina-N,N'-diacético (HBED) y sus sales que comprende una reacción entre formaldehído, ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo (EDDA) y fenol a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C, en el que la mezcla de reacción contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA.
- 10 2. Proceso de la reivindicación 1, que comprende una primera etapa en la que se realiza una reacción entre formaldehído y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo para formar un aducto, y una segunda etapa en la que el aducto de formaldehído y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo se hace reaccionar con fenol mientras se asegura que el pH está entre 3 y 7 y la temperatura está por debajo de 60 °C, en el que la mezcla de reacción contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA.
- 15 3. Proceso de la reivindicación 1, que comprende una primera etapa de preparación de una mezcla que comprende fenol y ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo y una segunda etapa de hacer reaccionar esta mezcla con formaldehído a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C, en el que la mezcla de reacción contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA.
- 20 4. Proceso de la reivindicación 1, que comprende una primera etapa de preparación de una mezcla que comprende fenol y formaldehído y una segunda etapa de hacer reaccionar esta mezcla con ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo a un pH de entre 3 y 7 y una temperatura por debajo de 60 °C, en el que la mezcla de reacción contiene de 0,2 a 1,1 equivalentes molares de iones de metales alcalinos basándose en la cantidad molar de EDDA.
- 25 5. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que se añaden iones de metales alcalinos a la mezcla de reacción mediante la adición de un hidróxido de metal alcalino o mediante la adición del componente EDDA como una sal de metal alcalino de diacetato de etilendiamina o como una solución acuosa que contiene iones de metales alcalinos.
- 30 6. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, en el que el pH está en el intervalo de 4 a 7.
- 35 7. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6, en el que el ácido etilendiamina diacético o una sal del mismo se disuelve en la mezcla de reacción.
- 40 8. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7, en el que la temperatura está entre 20 y 50 °C.
- 45 9. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, en el que la relación molar de fenol:EDDA es superior a 8:1.
10. Proceso de la reivindicación 9, en el que la relación molar de fenol:EDDA está entre 10:1 y 14:1.
11. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la reacción se realiza en fenol como disolvente.

12. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene una etapa adicional de eliminación de reactivos que no hayan reaccionado o productos secundarios, una etapa de secado, o ambas.

5 13. Proceso de la reivindicación 12, en el que la etapa de secado es una etapa de secado por pulverización.

14. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que contiene una etapa adicional en la que el producto se convierte en el ácido, otra sal o complejo metálico.

10