

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 981**

51 Int. Cl.:
C07C 209/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2017 PCT/EP2017/065913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18002088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2017 E 17732926 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3478653**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de anilina o de un producto derivado de anilina**

30 Prioridad:
29.06.2016 EP 16177000

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2020

73 Titular/es:
**COVESTRO INTELLECTUAL PROPERTY GMBH & CO. KG (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 60
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:
**JÄGER, GERNOT;
HAMEDINGER, THOMAS;
LOLLI, GIULIO;
MOUSSA, AMGAD, SALAH y
OLF, GUENTER**

74 Agente/Representante:
GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 786 981 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

Procedimiento para la preparación de anilina o de un producto derivado de anilina

5 La presente invención se ocupa de un procedimiento para la preparación de anilina o productos que se obtienen mediante la reacción química adicional de anilina (en lo sucesivo, denominada "productos derivados de anilina" o "derivados de anilina"; en el contexto de la presente invención, ambos términos son sinónimos), que comprende una descarboxilación de ácido aminobenzoico, en particular ácido orto-aminobenzoico, recirculándose en la etapa de descarboxilación una parte de la anilina bruta previamente formada. El ácido aminobenzoico se obtiene de manera fermentativa o química, preferentemente fermentativa.

10 La preparación de anilina por descarboxilación del ácido aminobenzoico se conoce en principio en el estado de la técnica; véase, por ejemplo, Per Wiklund y col., Current Organic Synthesis, 2006, 3, 379 - 402. En Stevens y col., Canadian Journal of Chemistry, 1952, 30 (7), 529 - 540, se informa de que una solución acuosa de ácido orto-aminobenzoico en presencia de 0,75 N de ácido sulfúrico podría descarboxilarse para formar anilina en 6 horas a 100 °C con un rendimiento del 56 %. En MacMaster y Shriner, J. Am. Chem. Soc., 1923, 45 (3), 751 - 753 se había informado previamente de que, en condiciones similares (en agua hirviendo) pero en ausencia de ácido, se
15 descarboxiló ácido orto-aminobenzoico para formar anilina en 7 horas con un rendimiento de solo el 27 %.

También se encuentran publicaciones en la bibliografía de patentes más reciente; véanse, por ejemplo, los documentos WO 2015/124686 A1 y WO 2015/124687 A1. En el documento WO 2015/124686 A1 se describe la
20 descarboxilación térmica del ácido orto-aminobenzoico en presencia de o sin catalizador en un entorno acuoso. En el documento WO 2015/124687 A1 se describe la descarboxilación catalítica mediante catálisis de zeolita en 1-decanol como disolvente. Aparte de eso, ambas solicitudes describen la reacción adicional de la anilina así preparada para formar derivados de anilina tales como las di- y poliaminas de la serie difenilmetano y los isocianatos correspondientes.

El compuesto de partida ácido aminobenzoico puede obtenerse de manera química o preferentemente fermentativa.

25 La preparación *química* del ácido aminobenzoico está descrita en la bibliografía. Una ruta de síntesis adecuada (con rendimientos > 98 %) es, por ejemplo, la reacción de ftalimida con hipoclorito de sodio. La ftalimida puede obtenerse por su parte de anhídrido ftálico y amoníaco. Todo el procedimiento es bien conocido y se describe, por ejemplo, en Lorz y col., Phthalic Acid and Derivatives en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, tomo 27, pág. 140 - 141, Weinheim, Wiley-VCH. Un procedimiento industrial está descrito asimismo en la bibliografía de patentes; véanse, por ejemplo, los documentos DE 29 02 978 A1 y EP 0 004 635 A2.

30 La preparación *fermentativa* del ácido aminobenzoico está descrita en la bibliografía. Para la preparación fermentativa del ácido aminobenzoico se remite, a modo de ejemplo, a Balderas-Hernández, V. E. y col., "Metabolic engineering for improving anthranilate synthesis from glucose in Escherichia coli", Microb. Cell. Fact. 2009, 8, 19 (doi: 10.1186/11475-2859-8-19). También se encuentran publicaciones en la bibliografía de patentes; véanse, por ejemplo, las solicitudes ya mencionadas WO 2015/124686 A1 y WO 2015/124687 A1 así como la bibliografía respectivamente allí citada.

35 Los procedimientos de fermentación transcurren por regla general en un ambiente acuoso y, en el caso de la preparación de ácido aminobenzoico, generalmente proporcionan soluciones acuosas (caldos de fermentación) con un contenido en masa de ácido aminobenzoico en el intervalo de 10,0 g/l a 100 g/l. El enfoque descrito en el documento WO 2015/124686 A1, descarboxilar directamente la solución acuosa de ácido orto-aminobenzoico, dado el caso
40 después de la separación de biomasa, es absolutamente poco atractivo *per se*. No obstante, el procedimiento descrito en el documento WO 2015/124686 A1 requiere la extracción de la anilina formada en la descarboxilación con un disolvente orgánico ajeno al sistema (un alcohol, fenol, amida, éter o hidrocarburo aromático; en particular se destaca 1-dodecanol como disolvente adecuado), lo cual inevitablemente está asociado a costes adicionales y esfuerzo de limpieza adicional (separación de anilina de 1-dodecanol).

45 El documento WO 2015/124687 A1 describe el *Implementación de la descarboxilación*, entre otras cosas, en agua o en un disolvente orgánico ajeno al sistema, en particular 1-dodecanol, dado el caso en una mezcla con anilina (cf. página 18, líneas 28 y 29). Por eso, las desventajas expuestas anteriormente de la utilización de disolventes orgánicos ajenos al sistema también son relevantes para estas formas de realización de la descarboxilación. Aparte de eso, este escrito también describe la posibilidad de llevar a cabo la descarboxilación en anilina (sin 1-dodecanol; véanse las ilustraciones 35 y 37 a 38 y los pasajes asociados), dado el caso, en presencia del 10 % en masa de agua (véase la
50 ilustración 36 y los pasajes asociados). El escrito no indica explícitamente el origen de la anilina afin; pero por el contexto es evidente para el experto que se trataba de anilina pura. Sin embargo, la descripción de esta variante del procedimiento no va más allá de demostrar la posibilidad básica de una tal descarboxilación del ácido aminobenzoico de diferentes fuentes en anilina. No pueden deducirse del escrito detalles técnicos del procedimiento respecto a la fuente y el diseño de la alimentación de la anilina *que va a utilizarse* en la etapa de descarboxilación en un
55 procedimiento industrial preferentemente que va a accionarse de manera continua.

Por eso, serían deseables mejoras adicionales en la preparación de anilina o productos derivados de anilina por descarboxilación de ácido aminobenzoico obtenido en particular de manera fermentativa. En particular, sería deseable poder diseñar el procedimiento de la manera más simple posible y sin la utilización de disolventes ajenos al sistema

(como 1-dodecanol), para aumentar la rentabilidad del procedimiento y, así hacerlo más atractivo para su utilización a escala de producción industrial. Además, sería deseable diseñar mejoras en la etapa de descarboxilación de manera que la purificación, que sigue a la descarboxilación, llevada a cabo preferentemente de manera destilativa, de la anilina obtenida no es complicada o incluso se simplifica.

5 Considerando lo anterior, un objeto de la presente invención es un **procedimiento para la preparación de anilina o de un producto derivado de anilina**, que comprende las siguientes etapas:

(I) descarboxilación del ácido aminobenzoico, en particular ácido orto-aminobenzoico, para formar anilina en un reactor en presencia de un catalizador, retirándose del reactor una corriente que contiene anilina (en lo sucesivo, también denominada "anilina bruta");

10 (II) purificación de una parte de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I) para obtener anilina, preferentemente por destilación;

(III) recirculación de otra parte de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I) (en lo sucesivo, también denominada "anilina recirculada") en el reactor de la etapa (I);

(IV) reacción adicional opcional de la anilina purificada en la etapa (II) para formar un producto derivado de anilina.

15 De manera completamente sorprendente, se descubrió que la recirculación de una parte de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I) en el reactor de la etapa (I), a pesar de la recirculación inevitablemente asociada a ello, también puede llevarse a cabo con éxito por subproductos potencialmente perjudiciales para el catalizador y, así, la adición de disolventes orgánicos ajenos al sistema se vuelve superflua. (En el contexto de la presente invención, como "disolventes orgánicos *ajenos al sistema*" se entienden aquellos disolventes orgánicos que *no* son inherentes al procedimiento, así, no están necesariamente presentes en el procedimiento de todos modos. La anilina, que está contenida en la corriente que va a devolverse al reactor de la etapa (I) en el contexto de la etapa (III), debe interpretarse en este sentido como disolvente *inherente al procedimiento*. En el sentido de esta invención, aparte de eso, la anilina alimentada *adicionalmente* al reactor de la etapa (I) en formas de realización preferentes opcionalmente desde una fuente *externa* se entiende asimismo como disolvente *inherente al procedimiento*, porque la anilina es el producto del procedimiento). A saber, sorprendentemente, se ha comprobado que a través de la recirculación de una parte de la anilina bruta está a disposición un disolvente que ofrece resultados completamente suficientes y satisfactorios para la implementación exitosa de la reacción.

En el contexto de la presente invención, el término "producto derivado de anilina" designa un producto que se obtiene mediante la conversión química adicional de anilina.

30 Sigue en primer lugar un breve resumen de distintas posibles **formas de realización de la invención**:

En una **primera forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, adicionalmente a la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III), una corriente adicional de anilina de anilina purificada, preferentemente destilada, se alimenta al reactor de la etapa (I), en particular de anilina con un contenido de anilina, determinado por cromatografía de gases, de al menos el 99,00 % en masa, preferentemente al menos el 99,50 % en masa, de manera incluso más preferente al menos el 99,90 % en masa, con respecto a la masa total de la corriente de anilina alimentada adicionalmente, constituyendo la anilina alimentada adicionalmente al reactor de la etapa (I) de esta manera como máximo el 60 %, preferentemente del 1,0 % al 50 %, preferentemente del 5,0 % al 20 %, de la anilina alimentada en conjunto al reactor de la etapa (I).

40 En una **segunda forma de realización** de la invención, que es una forma de realización especial de la primera forma de realización, se observa la concentración de anilina en la corriente que contiene anilina que se retira del reactor de la etapa (I), y, en el caso de un déficit determinado de un valor determinado previamente de la concentración de anilina, el porcentaje de la corriente de anilina de anilina purificada, preferentemente destilada, alimentada adicionalmente al reactor, en particular de anilina con un contenido de anilina, determinado por cromatografía de gases, de al menos el 99,00 % en masa, preferentemente al menos el 99,50 % en masa, de manera incluso más preferente al menos el 99,90 % en masa, con respecto a la masa total de la corriente de anilina alimentada adicionalmente, se aumenta a un valor de como máximo el 60 % de la anilina alimentada en conjunto al reactor de la etapa (I).

50 En una **tercera forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, la corriente que contiene anilina retirada del reactor de la etapa (I) en una relación de masa en el intervalo de 9,0 : 1 a 1 : 9,0, preferentemente en el intervalo de 1,5 : 1 a 1 : 1,5, se divide en dos corrientes, de las cuales una, preferentemente la más grande, se alimenta a la recirculación de la etapa (III) y la otra a la purificación de la etapa (II).

55 En una **cuarta forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, la etapa (I) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 140 °C a 240 °C y a una presión absoluta en el intervalo de 1,00 bar a 20,0 bar, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 160 °C a 220 °C y a una presión absoluta en el intervalo de 1,00 bar a 15,0 bar, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 180 °C a 200 °C y a una presión absoluta en el intervalo de 4,00 bar a 10,0 bar.

En una **quinta forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de

realización, el reactor de la etapa (I)

es un reactor de fase de lodo, utilizándose el catalizador en una concentración en el intervalo del 0,100 % en masa al 50,0 % en masa, preferentemente en el intervalo del 10,0 % en masa al 30,0 % en masa, con respecto a la masa total de la mezcla de reacción líquida,

5 o

un reactor de tanque agitado,

o

un reactor tubular con un lecho de catalizador, estando presente el catalizador en particular en partículas y estando fijado preferentemente en el lecho de catalizador.

10 En una **sexta forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, el catalizador utilizado en la etapa (I) es un catalizador de zeolita, preferentemente una zeolita del tipo Y en la forma protonada.

En una **séptima forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) se proporciona por la siguiente etapa (I-0) que va a llevarse a cabo antes de la etapa (I):

15 (I-0) fermentación de una materia prima, que comprende al menos

- un compuesto que contiene carbono fermentable, preferentemente seleccionado del grupo que consta de hidrolizado de almidón, jugo de caña de azúcar, jugo de remolacha azucarera e hidrolizados de materias primas que contienen lignocelulosa, y
- 20 • un compuesto que contiene nitrógeno, preferentemente seleccionado del grupo que consta de gas de amoníaco, agua de amoníaco, sales de amonio (en particular sulfato de amonio y cloruro de amonio) y urea,

en un reactor de fermentación usando microorganismos para obtener un caldo de fermentación; a lo cual opcionalmente siguen las siguientes etapas de procesamiento:

25 (α) separación del microorganismo del caldo de fermentación y/o

(β) decoloración del caldo de fermentación o, en el caso de llevar a cabo la etapa (α), del caldo de fermentación empobrecido en microorganismos obtenido en la etapa (α).

En una **octava forma de realización** de la invención, que es una forma de realización especial de la séptima forma de realización, la siguiente etapa se lleva a cabo después de la etapa (I-0) y antes de la etapa (I):

30 (I-0) (a) enriquecimiento del ácido aminobenzoico mediante una de las siguientes medidas:

(1) evaporación del caldo de fermentación, o

(2) precipitación por tratamiento ácido junto con una separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado del caldo de fermentación tratado con ácido.

En una **novena forma de realización** de la invención, que es una forma de realización especial de la octava forma de realización, la etapa (I-0) (a) se lleva a cabo de acuerdo con la variante (2) y comprende lo siguiente:

35 (i) tratamiento, preferentemente tratamiento en un solo paso, del caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β), en un reactor con ácido, de manera que el ácido aminobenzoico se separe del caldo de fermentación, ajustándose preferentemente el valor de pH de la mezcla resultante a un valor en el intervalo de 3,0 a 4,7, preferentemente en el intervalo de 3,2 a 3,7, más preferentemente en el intervalo del 3,4 a 3,6;

40 (ii) separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado en la etapa (I-0) (a) (i) del caldo de fermentación tratado con ácido;

(iii) purificación adicional opcional del ácido aminobenzoico obtenido en la etapa (I-0) (a) (ii), preferentemente por lavado con agua.

45 En una **décima forma de realización** de la invención, que es una forma de realización especial de la novena forma de realización, el ácido utilizado en la etapa (I-0) (a) (i) comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico, comprendiendo el ácido utilizado en la etapa (I-0) (a) (i) preferentemente ácido clorhídrico en una concentración del 15 % en masa al 37 % en masa, y más preferentemente, además de este ácido clorhídrico, a excepción del caldo de fermentación tratado con ácido reciclado agregado opcionalmente de la etapa (I-0) (a) (ii), no comprendiendo ningún

50 ácido adicional.

En una **undécima forma de realización** de la invención, que es un diseño especial de la séptima, octava, novena o décima forma de realización, los microorganismos utilizados en la etapa (I-0) comprenden una especie seleccionada del grupo que consta de *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Corynebacterium glutamicum*, *Ashbya gossypii*, *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*, *Yarrowia lipolytica*, *Zygosaccharomyces bailii* y *Saccharomyces cerevisiae*, y constan preferentemente solo de representantes de exactamente una de estas especies, siendo incluso más preferente *Corynebacterium glutamicum* ATTC 13032.

En una **duodécima forma de realización** de la invención, que puede combinarse con todas las demás formas de realización, en particular con la séptima, octava, novena, décima o undécima forma de realización, la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) en el reactor de la etapa (I) se mezcla con ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido, a saber, preferentemente en una cantidad tal que el caudal másico de este ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido suministrado se corresponde con el caudal másico de la parte alimentada a la purificación en la etapa (II) de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I).

En una **decimotercera forma de realización** de la invención, que es un diseño especial de la duodécima forma de realización junto con la octava, novena, décima o undécima forma de realización, la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) en el reactor de la etapa (I) se mezcla con ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido, proveniente de la etapa (I-0) (a), en particular de la etapa (I-0) (a) (ii) o de la etapa (I-0) (a) (iii), y conteniendo agua, y ajustándose preferentemente el contenido de agua y la cantidad de este ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido de manera que el contenido de agua de la mezcla de reacción líquida en la etapa (I) se encuentra en el intervalo del 0,10 % en masa al 40 % en masa, preferentemente del 0,15 % en masa al 20 % en masa, con respecto a la masa total de la mezcla de reacción líquida de la etapa (I).

En una **decimocuarta forma de realización** de la invención, que puede combinarse con cualquiera de las formas de realización primera a undécima, y en particular con la séptima, octava, novena, décima u undécima forma de realización, la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) y el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse se alimenta al reactor de la etapa (I) a través de equipos de alimentación separados.

Las formas de realización expuestas anteriormente de manera breve y configuraciones adicionales de la invención se describen con más detalle a continuación. A este respecto, pueden combinarse distintas formas de realización entre sí de manera discrecional, siempre que no se produzca lo contrario para el experto a partir del contexto global.

El ácido aminobenzoico está presente en tres *formas isoméricas* (ácido orto-, meta- y para-aminobenzoico). En principio, el procedimiento de acuerdo con la invención puede aplicarse a los tres isómeros, o bien en forma isoméricamente pura o como mezclas de diferentes isómeros. Para todas las formas de realización de la presente invención, se aplica que el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la **etapa (I)** comprende preferentemente el isómero orto. Más preferentemente, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) comprende al menos el 50,0 % en moles, de manera incluso más preferente al menos el 90,0 % en moles, con respecto a la cantidad de sustancia total de todos los isómeros presentes de ácido aminobenzoico, del isómero orto. De manera extremadamente más preferente, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) consta del isómero orto en forma isoméricamente pura (es decir, pureza de isómero > 99,0 % en moles).

Como *reactores* para llevar a cabo la etapa (I) son apropiados en principio tipos de reactores, habituales en la ingeniería de procedimientos, familiares para el experto, tales como, por ejemplo, reactores de tanque agitado (preferentemente con lecho fijo de catalizador), reactores de tanque agitado de funcionamiento continuo (en la bibliografía inglesa denominados *continuous stirred tankreactors* (CSTR)), en particular, reactores de tanque agitado (CSTR) de funcionamiento continuo con lecho fijo de catalizador, Reactores de flujo de pistón (en la bibliografía inglesa denominados *plug flow reactors*) con lecho fijo de catalizador o reactores de fase de lodo (también llamados reactores de suspensión; en bibliografía inglesa denominados *slurryphasereactors*) con recirculación de catalizador o recuperación de catalizador.

De acuerdo con la invención, la expresión "*en un reactor*" también comprende formas de realización en las que varios reactores están conectados en serie para formar una cascada de reactores, es decir, la descarga del producto líquido desde un reactor fluye hacia el siguiente reactor para completar la conversión adicional. Es posible alimentar solo los eductos (así, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse y la anilina bruta recirculada) al primer reactor de una cascada de reactores. Sin embargo, asimismo es posible alimentar el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse y la anilina bruta recirculada a cada reactor de una cascada de reactores. La corriente que contiene anilina, que se alimenta a las etapas (II) y (III), se retira del último reactor de la cascada de reactores.

Como *catalizadores* para llevar a cabo la etapa (I) son apropiados catalizadores familiares para el experto, tales como, por ejemplo, ácidos acuosos como ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido clorhídrico; ácidos sólidos tales como zeolitas y tamices moleculares de Si-Ti, bases sólidas tales como hidroxapatitas e hidrotalcitas; ácidos poliméricos tales como resinas de intercambio iónico (en particular Amberlyst). Si el catalizador se utiliza en forma de partículas o en forma de polvo, entonces una forma de realización preferente de la invención consiste en suspender el catalizador en la mezcla de reacción líquida, preferentemente por agitación. Para ello es apropiado especialmente un reactor de fase de lodo (también llamado reactor de suspensión), utilizándose el catalizador en una concentración en el intervalo del 0,100 % en masa al 50,0 % en masa, preferentemente en el intervalo del 10,0 % en masa al 30,0 % en masa, con

respecto a la masa total de la mezcla de reacción líquida. En otra forma de realización preferente, el catalizador se dispone en un lecho de catalizador en un reactor tubular, estando fijado el catalizador presente en esta forma de realización, en particular en partículas (por ejemplo, esferas), preferentemente en el lecho de catalizador, por ejemplo, estando dispuesto entre placas perforadas. Independientemente del tipo de reactor utilizado, como catalizador utilizado en la etapa (I) se usa preferentemente un catalizador de zeolita, más preferentemente una zeolita de tipo Y en la forma protonada (forma H). La disposición del catalizador, presente en particular en forma de partículas, en un lecho fijo no está limitada naturalmente a los reactores tubulares, sino que en principio también puede emplearse en reactores agitados. Aparte de eso, es posible utilizar el catalizador en forma monolítica.

Por ejemplo, en la descarboxilación de la etapa (I) pueden cumplirse los siguientes parámetros de reacción:

- temperatura preferentemente en el intervalo de 140 °C a 240 °C y presión absoluta preferentemente en el intervalo de 1,00 bar a 20,0 bar,
- temperatura más preferentemente en el intervalo de 160 °C a 220 °C y presión absoluta más preferentemente en el intervalo de 1,00 bar a 15,0 bar,
- temperatura incluso más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 180 °C a 200 °C y presión absoluta incluso más preferentemente en el intervalo de 4,00 bar a 10,0 bar.

Preferentemente, la corriente que contiene anilina pasa a través de un filtro antes de su retirada del reactor para evitar que se arrastren partículas sólidas (por ejemplo, partículas de catalizador).

La etapa (I) se lleva a cabo preferentemente de forma continua, es decir, que los materiales de partida (así, el ácido aminobenzoico y la anilina recirculada alimentada en la etapa (III)) se alimentan continuamente al reactor y el producto (así, anilina bruta) se retira continuamente del reactor. En una variante de esta manera de procedimiento, al menos partes del catalizador se cambian permanentemente o a intervalos durante el funcionamiento continuo para evitar un agotamiento de su capacidad de rendimiento. Sin embargo, también es posible un control de procedimiento discontinuo (denominado "modo de funcionamiento por lotes"). En una variante del modo de funcionamiento discontinuo (denominado "modo de funcionamiento de lote alimentado" (*fed-batch*)), los eductos se alimentan continuamente al reactor hasta lo que permite el volumen del reactor, sin que se retiren productos del reactor. La reacción se interrumpe después de que se ha agregado la máxima cantidad posible de eductos y la mezcla del producto se retira del reactor.

En una forma de realización preferente alternativa, también es concebible un control de procedimiento en el que los eductos (así, el ácido aminobenzoico y la anilina recirculada alimentada en la etapa (III)) se alimenten continuamente al reactor y el producto (así, anilina bruta) se retire continuamente del reactor, pero el catalizador usado no se elimine en el funcionamiento continuo, sino que en su lugar se agregue catalizador nuevo (o bien permanentemente o bien a intervalos) hasta que se alcance la cantidad máxima de catalizador en el reactor predeterminada por el volumen del reactor existente, y luego el reactor se pone fuera de servicio para la limpieza y el reemplazo del catalizador.

En todas las formas de realización, resulta preferente llevar a cabo la etapa (I) en ausencia de oxígeno. Para inertizar el reactor, son apropiados gases inertes tales como nitrógeno, dióxido de carbono o gases nobles.

De acuerdo con la invención, la utilización de disolventes orgánicos ajenos al sistema en la etapa (I) de la presente invención es superflua. Por eso, en una configuración preferente de la invención, la etapa (I) se lleva a cabo en ausencia de disolventes orgánicos ajenos al sistema. Esto se aplica a todas las formas de realización descritas de la etapa (I) y a las etapas restantes del procedimiento de acuerdo con la invención.

La corriente que contiene anilina retirada del reactor de la etapa (I) se divide de acuerdo con la invención. Una parte de esta corriente se purifica en la **etapa (II)** para obtener anilina. Esta purificación puede realizarse por procedimientos familiares para el experto. En particular, la purificación comprende al menos una etapa de destilación, que puede estar precedida por una separación de agua por separación de fases. La purificación puede comprender asimismo un tratamiento base para eliminar impurezas ácidas antes, durante o después de la etapa de destilación. Configuraciones adecuadas están descritas, por ejemplo, en los documentos EP-A-1 845 079, EP-A-1 845 080, EP-A-2 263 997 y EP-A-2 028 176. (Estos escritos se ocupan de la purificación de anilina que se ha obtenido por hidrogenación de nitrobenzoceno; sin embargo, las etapas de limpieza descritas para la anilina bruta se pueden aplicar asimismo a la anilina preparada de manera diferente).

De acuerdo con la invención, una parte adicional de la corriente que contiene anilina retirada del reactor de la etapa (I) (la *corriente de producto* de la etapa (I), denominada "anilina bruta") se recircula al reactor de la etapa (I) (**etapa (III)** del procedimiento de acuerdo con la invención). En una forma de realización de la invención, la anilina se alimenta al reactor de la etapa (I) solo a través de esta recirculación de la corriente que contiene anilina en la etapa (III).

Independientemente de esto, resulta preferente recircular la corriente de producto retirada del reactor después de la separación del porcentaje previsto para la etapa (II) al reactor de la etapa (I) directamente sin etapas de procesamiento adicionales. En una configuración preferente de la invención, la corriente que contiene anilina muestra del reactor de la etapa (I) en una relación de masa en el intervalo de 9,0 : 1 a 1 : 9,0, preferentemente en el intervalo de 1,5 : 1 a 1 : 1,5, se divide en dos corrientes, de las cuales una, preferentemente la más grande, se alimenta a la recirculación de la etapa (III) y la otra a la purificación de la etapa (II).

En una configuración preferente adicional de la invención, al reactor de la etapa (I) puede alimentarse, *adicionalmente* a la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III), una corriente de anilina adicional de una fuente externa (por ejemplo, de la corriente de anilina obtenida después de pasar por la purificación de la **etapa (II)**). Como corriente de anilina suministrada adicionalmente es apropiada anilina purificada (preferentemente destilada), a saber, en particular anilina que presenta un contenido de anilina determinado por cromatografía de gases de al menos el 99,00 % en masa, preferentemente al menos el 99,50 % en masa, más preferentemente al menos el 99,90 % en masa, con respecto a la masa total de la corriente de anilina suministrada adicionalmente. La anilina alimentada *adicionalmente* al reactor de la etapa (I) de esta manera constituye no más del 60 %, preferentemente del 1,0 % al 50 %, más preferentemente del 5,0 % al 20 %, de la anilina alimentada *en conjunto* al reactor de la etapa (I). (La expresión *anilina alimentada en conjunto* se refiere en este caso y en lo sucesivo a anilina *como tal*. Así, por ejemplo, si al reactor en la etapa (III) se alimenta una corriente que contiene anilina **1** (anilina recirculada) con x kg/h, ascendiendo el porcentaje de masa de anilina en esta corriente a w_1 , y al reactor aparte de eso se alimenta y kg/h de una corriente de anilina **2** (anilina purificada alimentada adicionalmente) con un porcentaje en masa de anilina w_2 , entonces masa de anilina alimentada al reactor en conjunto asciende a $x \cdot w_1 + y \cdot w_2$. El porcentaje en masa de anilina en la anilina recirculada puede determinarse fácilmente por el experto, en particular por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) o cromatografía de gases, siendo decisiva la HPLC en el caso (improbable) de desviaciones significativas entre procedimientos de determinación individuales. Si la corriente de producto determinada para la recirculación en la etapa (III) contuviera impurezas que impiden la descarboxilación (puede detectarse por una disminución en la concentración de anilina, dado el caso asociada a un aumento de la concentración de subproductos), entonces resulta preferente aumentar el porcentaje de anilina purificada (preferentemente destilada) alimentada adicionalmente (en particular anilina que ha pasado al menos parcialmente por la purificación de la etapa (II) (por ejemplo, solo el primer paso en el caso de una destilación de varios pasos)), de anilina alimentada *en conjunto* el reactor de la etapa (I) a un porcentaje de como máximo el 60 % de la anilina alimentada en conjunto al reactor desde la etapa (I). Por eso, no es necesario seguir procesando la corriente de producto retirada del reactor antes de la recirculación, porque, de esta manera, impurezas eventualmente molestas pueden diluirse en un intervalo de concentración inofensiva. Esta medida se adopta si no se alcanza una concentración determinada anteriormente de anilina en la corriente que contiene anilina retirada de la etapa (I) en el reactor. La concentración de anilina, con respecto a la masa total de la corriente que contiene anilina, que se retira del reactor de la etapa (I), puede determinarse preferentemente por HPLC o cromatografía de gases, siendo decisivo en caso de duda el valor determinado por la cromatografía de gases. La supervisión de la concentración de anilina puede realizarse en línea o por toma de muestras a intervalos de tiempo discretos (en particular al menos una vez cada 24 horas). El valor que va a determinarse para esta concentración de anilina, que preferentemente no debe reducirse, en la corriente que contiene anilina retirada del reactor de la etapa (I) depende de las condiciones exactas en la etapa (I) (que influyen de manera decisiva, por ejemplo, en el contenido de agua de la corriente que contiene anilina) y las condiciones límite de una planta de producción existente, en particular la capacidad de rendimiento de los equipos (por ejemplo, columnas de destilación) existentes para la purificación en la etapa (II). Por eso, no puede indicarse un valor general pero es fácil de determinar por el experto mediante simples ensayos preliminares y/o simulaciones.

El ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) puede obtenerse, en principio, de cualquier modo conocido por el experto. Una posibilidad es la preparación del ácido aminobenzoico **por medios químicos**. Resultan preferentes aquellos procedimientos que proporcionan selectivamente el isómero orto del ácido aminobenzoico. Como un procedimiento químico adecuado cabe mencionar a modo de ejemplo la reacción de ftalimida con hipoclorito de sodio. La ftalimida puede obtenerse por su parte de anhídrido ftálico y amoníaco. Todo el procedimiento es bien conocido y se describe, por ejemplo, en Lorz y col., Phthalic Acid and Derivatives en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, tomo 27, pág. 140 - 141, Weinheim, Wiley-VCH. Un procedimiento industrial está descrito asimismo en la bibliografía de patentes; véanse, por ejemplo, los documentos DE 29 02 978 A1 y EP 0 004 635 A2.

La preparación de ácido para-aminobenzoico por medios químicos puede realizarse a través de la nitración de tolueno con ácido nítrico, posterior oxidación del para-nitrotolueno obtenido con oxígeno a ácido para formar ácido para-nitrobenzoico y finalmente reducción para formar ácido para-aminobenzoico con hidrazina. El procedimiento completo está descrito, por ejemplo, en Maki y col., Benzoic Acid and Derivatives en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, tomo 5, pág. 338 y ss., Weinheim, Wiley-VCH así como en O. Kamm, y col. ácido p-Nitrobenzoic acid in Organic Syntheses, tomo 1, 1941 pág. 392 y ss.

Por ejemplo, la preparación del ácido meta-aminobenzoico se puede lograr a partir de benzoato de metilo: Por la nitración de benzoato de metilo con ácido nítrico se obtiene éster metílico del ácido meta-nitrobenzoico. Este éster metílico se saponifica a continuación con sosa cáustica. Después de la neutralización con ácido clorhídrico, se obtiene ácido meta-nitrobenzoico, que finalmente se reduce con hidrazina para formar ácido meta-aminobenzoico. El procedimiento se describe, por ejemplo, en Maki y col., Benzoic Acid and Derivatives in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, tomo 5, pág. 338 y ss., Weinheim, Wiley-VCH, en Kamm y col., Methyl m-nitrobenzoate in Organic Syntheses, tomo 1, 1941, pág. 372 y ss., así como en Kamm y col., m-Nitrobenzoic acid in Organic Syntheses, tomo 1, 1941, pág. 391 y ss.

Sin embargo, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) se prepara de manera **preferentemente fermentativa**. Por eso, en una configuración preferente de la invención, antes de la etapa (I) se lleva a cabo la siguiente **etapa (I-0)**, por la cual se proporciona el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I): (I-0) fermentación de una materia prima, que comprende al menos

- un compuesto fermentable que contiene carbono, preferentemente seleccionado del grupo que consta de hidrolizado de almidón, jugo de caña de azúcar, jugo de remolacha azucarera e hidrolizados de materias primas que contienen lignocelulosa, y
- un compuesto que contiene nitrógeno, preferentemente seleccionado del grupo que consta de gas de amoníaco, agua de amoníaco, sales de amonio (en particular sulfato de amonio y cloruro de amonio) y urea,

en un reactor de fermentación usando microorganismos para obtener un caldo de fermentación.

La etapa (I-0) del procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo según cualquier manera de procedimiento conocido del estado de la técnica.

- Según a qué valor de pH se lleva a cabo la fermentación, el ácido aminobenzoico en la etapa (I-0) no se produce en la forma electroneutra, sino, por ejemplo, como aminobenzoato (sin embargo, esto es irrelevante para el tipo de isómero formado). En el contexto de esta invención, en relación con la etapa (I-0), por razones de simplificación del lenguaje se habla regularmente de ácido aminobenzoico, lo cual debe entenderse de manera que están comprendidas la forma catiónica [es decir, diprotonada], aniónica [es decir, desprotonada] y neutra [es decir, electroneutral] de ácido aminobenzoico. Sin embargo, si se deduce de las condiciones límite de una forma de realización concretamente expuesta que, por ejemplo, se forma la forma desprotonada, entonces se habla de aminobenzoato.

- Microorganismos preferentes para llevar a cabo la etapa (I-0) son **bacterias** u **hongos**, a saber, en particular **levaduras**. A este respecto, resultan especialmente preferentes microorganismos de una especie seleccionada del grupo que consta de *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Corynebacterium glutamicum*, *Ashbya gossypii*, *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*, *Yarrowia lipolytica*, *Zygosaccharomyces bailii* y *Saccharomyces cerevisiae*. De manera incluso más preferente, los microorganismos utilizados en la etapa (I-0) constan solo de representantes de exactamente una de estas especies, siendo extremadamente incluso más preferente *Corynebacterium glutamicum* ATTC 13032. El valor de pH que debe cumplirse en la fermentación depende del microorganismo utilizado. Microorganismos tales como *Corynebacterium glutamicum*, *Pseudomonas putida* o *Escherichia coli* se cultivan preferentemente a valores de pH neutros (es decir, a un valor de pH en el intervalo de 6,0 a 8,0). Por el contrario, microorganismos tales como *Saccharomyces cerevisiae* se cultivan preferentemente en un ambiente ácido (es decir, a un valor de pH en el intervalo de 4,0 a 5,0).

En cualquier caso, el microorganismo de la etapa (I-0) se selecciona preferentemente de manera que el isómero orto del ácido aminobenzoico se forme en la fermentación.

- En una configuración preferente de la invención, se utilizan **bacterias como microorganismos**. A este respecto, se hace referencia en particular a las solicitudes de patente WO 2015/124686 A1 y WO 2015/124687 A1, en las cuales está descrita una fermentación utilizable de acuerdo con la invención utilizando bacterias (véase, por ejemplo, el documento WO 2015/124687 A1, (i) página 15, línea 8 hasta página 16, línea 30, (ii) ejemplo 1 (página 29, línea 4 a 26), (iii) ejemplo 3 (sobre todo la página 34, línea 10 a 18), (iv) ejemplo 4 (sobre todo la página 55, línea 9 a 31). En particular, se emplean bacterias que son capaces de convertir un compuesto fermentable que contiene carbono en ácido aminobenzoico en presencia de una fuente de nitrógeno adecuada, sin que el ácido aminobenzoico así formado se vuelva a consumir inmediatamente en procesos bioquímicos internos de la célula, de manera que el ácido aminobenzoico se acumula en la célula y finalmente pasa al caldo de fermentación.

- En otra configuración preferente de la invención, se utilizan **levaduras como microorganismos**. A este respecto, se hace referencia en particular a la solicitud de patente europea aún no publicada con el número de solicitud 16157777.0. En particular, se emplean células de levadura que son capaces de convertir un compuesto fermentable que contiene carbono en ácido aminobenzoico en presencia de una fuente de nitrógeno adecuada, sin que el ácido aminobenzoico así formado se vuelva a consumir inmediatamente en procesos bioquímicos internos de la célula, de manera que el ácido aminobenzoico se acumula en la célula y finalmente pasa al caldo de fermentación.

- Para obtener dicha bacteria o dicha levadura, están a disposición en principio dos rutas, que también puede combinarse en una configuración preferente:

- Las reacciones enzimáticas en la vía metabólica del ácido aminobenzoico de la célula bacteriana o célula de levadura pueden aumentarse de manera que el ácido aminobenzoico se produzca más rápido de lo que se consume.
- Las reacciones secundarias, a través de las cuales el ácido aminobenzoico se convierte en otros metabolitos o productos (por ejemplo, triptófano), pueden reducirse o pararse, de manera que incluso la velocidad de formación de ácido aminobenzoico en cepas de tipo salvaje es suficiente para dar como resultado una acumulación de ácido aminobenzoico en la célula.

- Los procedimientos para obtener bacterias o células de levadura con las propiedades anteriormente mencionadas se conocen en el estado de la técnica. Las bacterias o células de levadura adecuadas pueden identificarse, por ejemplo, por cribado de mutantes, que emiten ácido aminobenzoico en el medio circundante. Sin embargo, resulta preferente la modificación dirigida de enzimas clave a través de procedimientos de ingeniería genética. Con procedimientos de ingeniería genética habituales, la expresión génica y la actividad enzimática pueden aumentarse, reducirse o incluso

inhibirse por completo a voluntad. Resultan cepas recombinantes.

Más preferentemente, las bacterias o células de levadura que son capaces de convertir un compuesto fermentable que contiene carbono en ácido aminobenzoico en presencia de un compuesto que contiene nitrógeno contienen una modificación de la actividad de antranilato-fosforibosiltransferasa, que disminuye dicha actividad enzimática. Por esta modificación, se reduce o inhibe completamente la conversión de orto-aminobenzoato a N-(5-fosfo-D-ribosil)-antranilato. Por ello, se provoca una acumulación de ácido aminobenzoico en la célula. A este respecto, la denominación "actividad de antranilato fosforibosiltransferasa" hace referencia a una actividad enzimática a través de la cual se cataliza la conversión de orto-aminobenzoato a N-(5-fosfo-D-ribosil)-antranilato.

En levaduras, la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa se codifica genéticamente por el gen nativo TRP4 (YDR354W). En la bacteria *Corynebacterium glutamicum*, la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa se codifica por el gen *trpD* (cg336l, Cg13032, NCgl2929). En el caso de *Pseudomonas putida*, la codificación se realiza a través del gen *trpD* (PP_0421) dentro del operón *trpDC*.

La disminución descrita de la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa puede lograrse en principio de tres maneras:

- (i) La regulación de la expresión del gen para la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa puede modificarse de manera que la transcripción del gen o la traducción posterior se reduzca o se inhiba.
- (ii) La secuencia de ácido nucleico del gen para la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa puede modificarse de manera que la enzima, que se codifica por el gen modificado, presente una actividad específica menor.
- (iii) El gen nativo para la actividad de antranilato fosforibosiltransferasa puede reemplazarse por otro gen, que proviene de un organismo diferente, y puede codificar una enzima con una actividad específica de antranilato fosforibosiltransferasa, que es menor que la de los genes nativos mencionados anteriormente (por ejemplo, TRP4, *trp* o *trpDC*).

Independientemente de qué microorganismo se utiliza, el caldo de fermentación al comienzo de la fermentación en la etapa (I-0) comprende células recombinantes del microorganismo utilizado y al menos un compuesto fermentable que contiene carbono (así como al menos un compuesto que contiene nitrógeno como fuente de nitrógeno). Preferentemente, el caldo de fermentación contiene, aparte de eso, constituyentes adicionales seleccionados del grupo que consta de sistemas tampón, nutrientes inorgánicos, aminoácidos, vitaminas y otros compuestos orgánicos que se necesitan para el crecimiento o el mantenimiento del metabolismo de las células recombinantes. El caldo de fermentación es a base de agua. Después del inicio del proceso de fermentación, el caldo de fermentación también comprende ácido aminobenzoico, el producto de fermentación pretendido.

En el sentido de la presente invención, por un compuesto fermentable que contiene carbono se entiende cualquier compuesto orgánico o mezcla de compuestos orgánicos que puede utilizarse por las células recombinantes del microorganismo utilizado para producir ácido aminobenzoico. A este respecto, la preparación de ácido aminobenzoico puede tener lugar en presencia o ausencia de oxígeno.

A este respecto, resultan preferentes aquellos compuestos fermentables que contienen carbono que pueden servir adicionalmente como fuente de energía y de carbono para el crecimiento de las células recombinantes del microorganismo utilizado. Resultan especialmente adecuados hidrolizado de almidón, jugo de caña de azúcar, jugo de remolacha azucarera e hidrolizados de materias primas que contienen lignocelulosa. Resultan asimismo adecuados glicerol y compuestos C1, en particular monóxido de carbono.

En caso necesario, entre la fermentación en la etapa (I-0) y la descarboxilación en la etapa (I), por la adaptación del valor de pH, se asegura que el ácido aminobenzoico está presente en la forma electroneutra para llevar a cabo la descarboxilación. En la mayoría de los casos, el caldo de fermentación después de la etapa (I-0) es básico a neutro o, en todo caso, ligeramente ácido (pH > 4,0). Para garantizar que el ácido aminobenzoico esté presente en la forma electroneutra para llevar a cabo la descarboxilación, el caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso, después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β) (en caso de que este caldo de fermentación aún no sea lo suficientemente ácido) por tratamiento con un ácido, preferentemente que comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico, se ajusta a un valor de pH de la mezcla resultante en el intervalo de 3,0 a 4,7, preferentemente en el intervalo de 3,2 a 3,7, más preferentemente en el intervalo del 3,4 a 3,6. En la forma de realización expuesta más adelante con enriquecimiento del ácido aminobenzoico por precipitación (cristalización), esta adaptación del valor de pH se corresponde con la etapa (I-0) (a) (i). Si el caldo de fermentación debiera ser fuertemente ácido (pH < 3,0) después de la etapa (I-0), se asegura un valor de pH en los intervalos anteriormente mencionados mediante la adición de base (preferentemente sosa cáustica, cal). Si el valor de pH del caldo de fermentación después de la etapa (I-0), dado el caso, después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β), se encuentra en el intervalo de 3,0 a 4,0, como puede ser el caso cuando se utilizan levaduras como microorganismos, en una forma de realización preferente no se agrega ni ácido ni base, sino que el caldo de fermentación se procesa directamente sin más adaptación del valor de pH. En este caso, se puede calcular que los cristales de ácido aminobenzoico precipiten espontáneamente y se puedan separar directamente.

Preferentemente, la etapa (I-0) comprende un *procesamiento del caldo de fermentación obtenido*. Este procesamiento,

que preferentemente sigue inmediatamente a la fermentación real (que entonces se realiza antes del tratamiento ácido [o tratamiento base] llevado a cabo en caso necesario expuesto en el último párrafo), comprende preferentemente las siguientes etapas:

(α) separación del microorganismo del caldo de fermentación y/o

5 (β) decoloración del caldo de fermentación o, en el caso de llevar a cabo la etapa (α), del caldo de fermentación empobrecido en microorganismos obtenido en la etapa (α).

La *separación del microorganismo del caldo de fermentación* en la etapa (α) se conoce en sí del estado de la técnica y se realiza, en el contexto de la presente invención, en particular por filtración, sedimentación (denominada "settling"), separación en hidrociclones o centrifugación. Una posible configuración de esta etapa está descrita en los documentos
10 WO 2015/124686 A1 y WO 2015/124687 A1. A este respecto, se hace referencia en particular al documento WO 2015/124687 A1, página 15, línea 8 hasta página 15, línea 17.

Independientemente de si el microorganismo se separa o no, la etapa (I-0) puede comprender en caso necesario una etapa (β) para la *decoloración del caldo de fermentación o del caldo de fermentación empobrecido en microorganismos*. Esta etapa (β) se lleva a cabo preferentemente de manera que el caldo de fermentación o el caldo
15 de fermentación empobrecido en microorganismos se conduce sobre una columna con empaque sólido, para eliminar colorantes mediante adsorción. Como una posible fase sólida puede usarse, por ejemplo, tierra de diatomeas o paquetes de intercambio iónico. La etapa (β) se lleva a cabo preferentemente cuando en el caldo de fermentación o el caldo de fermentación empobrecido en microorganismos de la etapa (α) están presentes aquellas sustancias coloreadas que podrían interferir en las siguientes etapas del procedimiento de acuerdo con la invención, en particular
20 la *crystalización* llevada a cabo en formas de realización preferentes y aún por describir en detalle.

En una forma de realización preferente, la etapa (I-0) se lleva a cabo continuamente, es decir, que los eductos se alimentan continuamente al reactor de fermentación y el producto se retira continuamente del reactor de fermentación. En un control de procedimiento continuo, el microorganismo puede descargarse eventualmente con la corriente de producto; sin embargo, el microorganismo generalmente se reproduce él mismo, de manera que por regla general no es necesario un suministro de microorganismos nuevos (pero, naturalmente, puede efectuarse en caso necesario).
25 Asimismo, es posible una retención celular para evitar la descarga de microorganismos.

En otra forma de realización preferente, la etapa (I-0) se lleva a cabo en un control de procedimiento discontinuo (denominado "modo de funcionamiento por lotes"). En una variante del modo de funcionamiento discontinuo (denominado "modo de funcionamiento de lote alimentado" (*fed-batch*)), los eductos se alimentan continuamente al reactor de fermentación hasta lo que permite el volumen del reactor, sin que se retiren productos del reactor. La reacción se interrumpe después de que se ha agregado la máxima cantidad posible de eductos y la mezcla del producto se retira del reactor de fermentación.
30

Independientemente del modo exacto de funcionamiento, el reactor de fermentación comprende preferentemente equipos para mediciones de parámetros importantes del proceso tales como la temperatura, el valor de pH del caldo de fermentación, la concentración de sustrato y producto, el contenido de oxígeno disuelto, la densidad celular del caldo de fermentación. De manera especialmente preferente, el reactor de fermentación comprende equipos para adaptar al menos uno (preferentemente todos) de los parámetros de proceso anteriormente mencionados.
35

Reactores de fermentación adecuados son depósitos de agitación, reactores de membrana, reactores de flujo de pistón ("plug flow reactors") o reactores de bucle (véase, por ejemplo, Bioprozesstechnik, Horst Chmiel, ISBN-10: 3827424763, editorial Spektrum Akademischer). Resultan especialmente preferentes para fermentaciones tanto aeróbicas como anaeróbicas reactores de tanque agitado y los reactores de bucle (en particular reactores de tipo Airlift, en los cuales la circulación del líquido en el reactor se logra mediante gasificación).
40

Ha dado buenos resultados no descarboxilar directamente el caldo de fermentación, procesado, dado el caso, de acuerdo con la etapa (α) y/o la etapa (β) (aunque esto es posible en principio), sino enriquecer previamente el ácido aminobenzoico de manera adecuada (**etapa (I-0) (a)**). Esto puede suceder, por ejemplo, mediante
45

(1) evaporación del caldo de fermentación o

(2) precipitación junto con separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado del licor madre

de acuerdo con la invención, resulta preferente la **variante (2)**. Durante la precipitación, el caldo de fermentación, procesado, dado el caso, como se expone anteriormente de acuerdo con la etapa (α) y/o la etapa (β), se somete a un tratamiento ácido. Durante este tratamiento ácido, se separa (*crystaliza*) el ácido aminobenzoico (excepto en un porcentaje correspondiente al límite de solubilidad). En esta variante (2), el tratamiento ácido para la precipitación comprende el tratamiento ácido expuesto anteriormente, dado el caso necesario, para convertir el ácido aminobenzoico de la etapa (I-0) en la forma electroneutra. El ácido aminobenzoico separado puede eliminarse por filtración y seguir procesándose. También es posible separar solo una parte del licor madre obtenido durante el
50 tratamiento con ácido (crystalización) y suministrar la restante *suspensión de ácido aminobenzoico en el licor madre* a la descarboxilación en la etapa (I).
55

En una configuración especialmente preferente de la invención, la etapa (I-0) (a) se lleva a cabo como sigue:

(i) tratamiento, preferentemente tratamiento en un solo paso, del caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β), en un reactor con ácido, de manera que el ácido aminobenzoico se separe del caldo de fermentación, ajustándose preferentemente el valor de pH de la mezcla resultante a un valor en el intervalo de 3,0 a 4,7, preferentemente en el intervalo de 3,2 a 3,7, más preferentemente en el intervalo del 3,4 a 3,6;

(ii) separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado en la etapa (I-0) (a) (i) del caldo de fermentación (*el licor madre*) tratado con ácido;

(iii) purificación adicional opcional del ácido aminobenzoico obtenido en la etapa (I-0) (a) (ii), preferentemente por lavado con agua.

En la etapa (1-0) (a) (i) del procedimiento de acuerdo con la invención, el valor de pH se ajusta agregando ácido al caldo de fermentación de manera que el ácido aminobenzoico cristaliza. Este tipo de cristalización también se denomina cristalización reactiva. Esto sucede preferentemente de tal manera que el valor de pH de la mezcla resultante se corresponda con o al menos se aproxime al del punto isoeléctrico del isómero que va a separarse del ácido aminobenzoico. Por eso, en el caso del ácido orto-aminobenzoico como producto deseado, el valor de pH se ajusta preferentemente a un valor en el intervalo de 3,0 a 4,7, más preferentemente a un valor en el intervalo de 3,2 a 3,7, de manera incluso más preferente a un valor en el intervalo de 3,4 a 3,6, así, cerca o correspondientemente al punto isoeléctrico a pH 3,5. Para los otros dos isómeros del ácido aminobenzoico, este punto isoeléctrico se encuentra a un pH aproximado de 3,7. A este respecto, resulta preferente el tratamiento con ácido en la etapa (I-0) (a) (i) "*en un solo paso*" en el sentido de que el valor de pH objetivo deseado se ajusta directamente agregando ácido, sin que a valores de pH entre el valor de pH inicial (es decir, el valor de pH del caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso, después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β)) y el valor de pH objetivo (es decir, el valor de pH que se ajusta después de finalizar el tratamiento con ácido en la etapa (I-0) (a) (i)) se lleven a cabo etapas intermedias (tales como filtración, centrifugación, tratamiento de cromatografía en columna y similares).

Como ácido que va a utilizarse en la etapa (I-0) (a) (i) se consideran todos los ácidos con los cuales puede ajustarse un valor de pH que se corresponde con o al menos se aproxima al punto isoeléctrico del isómero de ácido aminobenzoico deseado. Para ello, se utilizan preferentemente ácidos minerales fuertes, en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Preferentemente, el ácido utilizado en la etapa (I-0) (a) (i) comprende ácido clorhídrico, más preferentemente ácido clorhídrico de una concentración del 15 % en masa al 37 % en masa, de manera incluso más preferente ácido clorhídrico de una concentración del 18 % en masa al 25 % en masa. Resulta especialmente preferente que, además de este ácido clorhídrico, a excepción del licor madre reciclado opcionalmente agregado de la etapa (I-0) (a) (ii), el ácido no comprenda ningún ácido adicional (es decir, no se agregue ningún ácido adicional de una fuente externa). Si una mezcla de ácido clorhídrico y una parte del licor madre obtenido en la etapa (I-0) (a) (ii) se utiliza como ácido utilizado en la etapa (I-0) (a) (i), entonces preferentemente del 1,0 % en masa al 50 % en masa del licor madre obtenido en conjunto en la etapa (I-0) (a) (ii) se mezcla con ácido clorhídrico.

Como *reactor* en la etapa (I-0) (a) (i) pueden considerarse configuraciones habituales de reactores químicos familiares para el experto. A modo de ejemplo caben mencionar depósitos de agitación o cristalizadores de circulación forzada como aquellos de "tipo Oslo". La adición del caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso, después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β), y la adición de ácido en el reactor se realizan preferentemente de forma continua. A este respecto, el producto de procedimiento de la etapa (I-0) (a) (i) (así, ácido aminobenzoico suspendido en caldo de fermentación acidificado [= licor madre], se retira del reactor al menos por lotes o preferentemente asimismo de forma continua. En este caso, el tratamiento adicional en la etapa (I-0) (a) (ii) también se realiza por lotes o de manera continua.

La etapa (1-0) (a) (ii), la separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado en la etapa (I-0) (a) (i), se conoce en sí por el estado de la técnica y, de acuerdo con la invención, se realiza preferentemente por filtración o centrifugación. Preferentemente, esta etapa se lleva a cabo como se describe en el documento WO 2015/124687 A1. A este respecto, se hace referencia en particular al documento WO 2015/124687 A1, página 17, línea 13 hasta página 17, línea 16. Puede llevarse a cabo una filtración a presión reducida, presión ambiente o presión aumentada. Puede llevarse a cabo una centrifugación con centrifugadoras disponibles comercialmente. También es posible dejar descansar la suspensión obtenida en la etapa (I-0) (a) (i) hasta que los cristales precipitados se depositen en ácido aminobenzoico, y luego separar por decantación o aspirar el exceso de licor madre. Los cristales restantes de ácido aminobenzoico todavía humedecidos con licor madre pueden alimentarse a la etapa (I).

La etapa (1-0) (a) (iii) opcional, la purificación adicional del ácido aminobenzoico obtenido en la etapa (I-0) (a) (ii), se conoce en sí por el estado de la técnica (véase sobre todo el documento WO 2015/124687 A1 y en particular el documento WO 2015/124687 A1, página 18, línea 4 hasta página 18, línea 6) y se realiza preferentemente mediante uno o varios lavados con medios de lavado acuosos, en particular agua. Para evitar pérdidas de rendimiento, el valor de pH del medio de lavado acuoso puede ajustarse al mismo valor que en la etapa (I-0) (a) (i) después de que haya finalizado la adición de ácido; así, en esta forma de realización, en lugar de con agua se lava con un ácido diluido, en particular el mismo ácido que se utiliza en la etapa (I-0) (a) (i).

En una configuración preferente adicional de la invención, la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) en el reactor de la etapa (I) se mezcla con ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido, a saber, preferentemente en una cantidad tal que el caudal másico de este ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido suministrado se corresponde con el caudal másico de la parte alimentada a la purificación en la etapa (II) de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I). Esta forma de realización es aplicable a todas las variantes de la invención, así, también en el caso de la preparación química del ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse. Sin embargo, en este caso también resulta preferente la preparación fermentativa del ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse. Este modo de proceder posibilita de manera sencilla que el producto de la etapa de fermentación se alimente a la etapa de descarboxilación. Resulta incluso más preferente usar como ácido aminobenzoico para este propósito un ácido aminobenzoico *proveniente de la etapa (I-0) (a), en particular de la etapa (I-0) (a) (ii) o de la etapa (I-0) (a) (iii)*. Este ácido aminobenzoico puede estar presente como

- suspensión (por ejemplo, si se realiza el enriquecimiento del ácido aminobenzoico en la etapa (I-0) (a) por evaporación fuerte) o
- solución (por ejemplo, si se realiza el enriquecimiento del ácido aminobenzoico en la etapa (I-0) (a) por evaporación leve) o
- sólido (por ejemplo, si se realiza el enriquecimiento del ácido aminobenzoico en la etapa (I-0) (a) mediante tratamiento con ácido y posterior aislamiento del ácido aminobenzoico precipitado).

En cualquier caso, dicho ácido aminobenzoico de la etapa (I-0) (a), en particular de la etapa (I-0) (a) (ii) o de la etapa (I-0) (a) (iii), contiene agua. En el caso de una solución o suspensión, este es el caso de todos modos (puesto que es propio de la situación que se trata de soluciones o suspensiones acuosas). En el caso de un sólido, hay que ocuparse de que este no se seque, o al menos no completamente, sino que todavía esté humedecido con residuos de licor madre o preferentemente agua de lavado.

En esta forma de realización, el contenido de agua y la cantidad de este ácido aminobenzoico se ajustan preferentemente de manera que el contenido de agua de la mezcla de reacción líquida en la etapa (I) determinado por valoración de Karl Fischer se encuentre en el intervalo del 0,10 % en masa al 40 % en masa, preferentemente del 0,15 % en masa al 20 % en masa, con respecto a la masa total de la mezcla de reacción líquida de la etapa (I). En esta forma de realización, así, el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) se disuelve en la corriente que contiene anilina recirculada. Este modo de proceder es especialmente económico, porque puede suprimirse un disolvente adicional ajeno al sistema para el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse (lo cual también simplifica el procesamiento adicional, porque no es necesaria una separación de la anilina y el disolvente ajeno al sistema) y puede prescindirse de un equipo de alimentación adicional.

Como alternativa a esto, naturalmente, también es posible suministrar la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) y el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse al reactor de la etapa (I) *a través de equipos de alimentación separados* (es decir, sin premezcla).

El modo de proceder de acuerdo con la invención, llevar a cabo la descarboxilación en un medio de reacción que consta en porcentajes esenciales del producto bruto recirculado (anilina recirculada, que contiene la anilina bruta no purificada), tiene numerosas ventajas en comparación con la variante, utilizar como disolvente solo anilina *purificada* (y, dado el caso, disolventes ajenos al sistema tales como 1-dodecanol):

- La anilina obtenida en la etapa (II), a excepción de porcentajes relativamente pequeños, que se mezclan opcionalmente con la corriente que contiene anilina que va a recircularse al reactor de la etapa (I), está a disposición inmediatamente para la venta o la reacción adicional para formar productos derivados de anilina.
- La utilización de anilina bruta es particularmente ventajosa económicamente en cuanto a los costes operativos (en particular costes de energía) y costes de inversión (en particular por lo que respecta al tamaño de la instalación).
- En una configuración preferente, no hay costes de ningún tipo para disolventes ajenos al sistema.

El modo de proceder de acuerdo con la invención posibilita además, en comparación con la descarboxilación en 1-dodecanol conocida por el estado de la técnica, la utilización sin problemas de educto húmedo (ácido aminobenzoico), en particular de basado en, educto que contiene hasta el 40 % en masa de agua, con respecto a la masa total del educto que va a utilizarse, como material de partida, lo cual repercute positivamente en los costes operativos y de inversión de la etapa de cristalización [etapa (I-0) (a) (i) a (ii) o (i) a (iii)] utilizada en las configuraciones preferentes, puesto que puede suprimirse o al menos configurarse de manera más sencilla una etapa de secado.

La FIG. 1 muestra una configuración preferente del procedimiento de acuerdo con la invención.

Lista de referencias:

Aparatos:

- A) Reactor de fermentación
- B) Separación celular

- C) Reactor para cristalización
- D) Filtro/decantador
- E) Reactor para la descarboxilación
- F) Columna de destilación

5 Flujos de materiales:

- 1) Compuesto fermentable que contiene carbono
- 2) Compuesto que contiene nitrógeno
- 3) Fuente de oxígeno o de aire para el reactor de fermentación en el caso de fermentaciones aeróbicas
- 4) Caldo de fermentación con microorganismos
- 10 5) Microorganismos recirculados al reactor de fermentación
- 6) Caldo de fermentación empobrecido en microorganismos (en particular liberado de microorganismos)
- 7) Ácido (en particular ácido clorhídrico) para precipitar ácido aminobenzoico
- 8) Suspensión de ácido aminobenzoico
- 9) Licor madre para el procesamiento adicional
- 15 10) Suspensión de cristales de ácido aminobenzoico
- 11) Recirculación de anilina bruta
- 12) Corriente de anilina bruta para destilación
- 13) Corriente de fondo de la destilación de anilina (predominantemente subproductos de elevado punto de ebullición)
- 20 14) Anilina purificada para el uso adicional

La anilina obtenida de acuerdo con la invención se sigue haciendo reaccionar preferentemente para formar un *producto derivado de anilina*, es decir, se lleva a cabo preferentemente la **etapa (IV)**. Las reacciones adicionales seleccionadas de la anilina obtenida en la etapa (IV) son:

25 (IV-1) reacción catalizada por ácido de la anilina con formaldehído formando di- y poliaminas de la serie difenilmetano;

(IV-2) reacción catalizada por ácido de la anilina con formaldehído, seguido de reacción con fosgeno formando di- y poliisocianatos de la serie difenilmetano;

(IV-3) reacción de la anilina para formar un compuesto azoico.

30 La reacción adicional de anilina con formaldehído **para formar di- y poliaminas de la serie difenilmetano (IV-1)** se conoce en sí y puede llevarse a cabo según cualquier procedimiento del estado de la técnica. La preparación continua o parcialmente discontinua de di- y poliaminas de la serie difenilmetano a partir de anilina y formaldehído está revelada, por ejemplo, en los documentos EP 1 616 890 A1, US-A-5286760, EP-A-451442 y WO-A-99/40059. La reacción se realiza bajo catálisis ácida. Como catalizador ácido es apropiado preferentemente ácido clorhídrico.

35 La reacción adicional de las di- y poliaminas de la serie difenilmetano así obtenidas con fosgeno **para formar di- y poliisocianatos de la serie difenilmetano (IV-2)** se conoce asimismo en sí y puede llevarse a cabo según cualquier procedimiento del estado de la técnica. Procedimientos adecuados están descritos, por ejemplo, en los documentos EP 2 077 150 B1, EP 1 616 857 A1, EP 1 873 142 A1, y EP 0 314 985 B1.

40 La reacción de la anilina obtenida de acuerdo con la invención para formar **compuestos azoicos, en particular para formar colorantes azoicos (IV-3)**, puede realizarse según cualquier procedimiento del estado de la técnica. A modo de ejemplo, se remite a la preparación conocida de amarillo de anilina (para-aminoazobenceno; CAS 493-5-7) o índigo (2,2'-bis(2,3-dihidro-3-oxometilideno); CAS 482-89-3) (Per Wiklund y col., Current Organic Synthesis, 2006, 3, 379 - 402).

Ejemplos

45 En todos los ejemplos, el ácido orto-aminobenzoico (oAB) utilizado respectivamente se produjo por fermentación de cepas de *Corynebacterium glutamicum-Micum*-ATTC-13032 recombinante, que presentan una delección o expresión reducida del gen *trpD*, el cual codifica la antranilato fosforibosiltransferasa como se describe en el documento WO 2015/124687 A1, ejemplo 3 (que se corresponde con la etapa (I-0) del procedimiento de acuerdo con la invención). Para empobrecer el microorganismo utilizado, se filtró el caldo de fermentación (que se corresponde con la etapa (I-0) (α) del procedimiento de acuerdo con la invención). El oAB se aisló del caldo de fermentación mediante cristalización por la adición de ácido clorhídrico, filtración y lavado con agua (que se corresponde con la etapa (I-0) (a), variante (2) del procedimiento de acuerdo con la invención).

50

Ejemplo 1a (ejemplo comparativo)

El ácido orto-aminobenzoico (oAB) se disuelve en anilina (empresa Sigma Aldrich, > 99 % de pureza) de manera que se obtiene una solución con un porcentaje enmasa de oAB del 40 %. Se obtiene una suspensión viscosa a temperatura ambiente, la cual se disuelve con un aumento de temperatura de 60 a 80 °C. Se transfieren 100 g de esta solución a

55

5 una autoclave como reactor, en la que se encuentran 8,00 g de catalizador de zeolita H-Y (CBV-600 de la empresa *Zeolyst International*, pretratado para eliminar la humedad de acuerdo con las instrucciones del fabricante). El reactor se cierra y se enjuaga con Ar para expulsar oxígeno. La mezcla de reacción se calienta a 180 °C. Esta temperatura se mantiene durante 1,0 h. Se mide el aumento de presión (como consecuencia de la evaluación de CO₂). Del mismo modo, se toman muestras cada 10 minutos y se analizan mediante HPLC. Después de 40 minutos, no se pudo determinar ningún aumento adicional de la presión; más del 99 % del oAB había reaccionado. La reacción dio como resultado una selectividad de > 98 % de anilina.

Ejemplo 1b (ejemplo comparativo)

10 El ejemplo 1a se repitió en presencia del 10 % en masa de agua. Los resultados son similares al ejemplo 1a. Después de 40 minutos, más del 99 % del oAB también había reaccionado. La reacción dio como resultado una selectividad de > 98 % de anilina.

Ejemplo 2 (de acuerdo con la invención)

15 Después de la refrigeración, el producto bruto (86 g) de la reacción del ejemplo 1a se retira del reactor a través de una tubería provista de un filtro. Se mezclan 60 g de este producto con 40 g de oAB (porcentaje en masa de oAB 40 %) y se introducen nuevamente en el reactor. Se cumplen las mismas condiciones de reacción que en el ejemplo 1a. El catalizador no se cambia. Se llevan a cabo en conjunto 10 ciclos de reacción. La conversión de oAB ascendió al 98,8 % en el primer ciclo de reacción y se estabilizó en los siguientes ciclos de reacción a valores entre el 97,7 % y el 98,2 %.

20 El ejemplo 2 muestra que, a pesar del reciclaje de anilina bruta 10 veces, el catalizador produce anilina además de manera confiable con alta actividad y selectividad. Esto fue completamente sorprendente; se habría esperado que las impurezas de la corriente de anilina bruta desactivaran el catalizador.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de anilina o de un producto derivado de anilina, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

- 5 (I) descarboxilación del ácido aminobenzoico para formar anilina en un reactor en presencia de un catalizador, retirándose del reactor una corriente que contiene anilina;
 (II) purificación de una parte de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I) para obtener anilina, preferentemente por destilación;
 (III) recirculación de otra parte de la corriente que contiene anilina retirada en la etapa (I) en el reactor de la etapa (I);
 10 (IV) reacción adicional opcional de la anilina purificada en la etapa (II) para formar un producto derivado de anilina, comprendiendo la etapa (IV) en particular una de las siguientes reacciones:

- (IV-1) reacción catalizada por ácido de la anilina con formaldehído formando di- y poliaminas de la serie difenilmetano;
 15 (IV-2) reacción catalizada por ácido de la anilina con formaldehído, seguido de reacción con fosgeno formando di- y poliisocianatos de la serie difenilmetano;
 (IV-3) reacción de la anilina para formar un compuesto azoico.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, adicionalmente a la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III), una corriente adicional de anilina de anilina purificada se alimenta al reactor de la etapa (I), constituyendo de esta manera la anilina alimentada adicionalmente al reactor de la etapa (I) como máximo el 60 % de la anilina alimentada en conjunto al reactor de la etapa (I).

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se vigila la concentración de anilina en la corriente que contiene anilina que se retira del reactor de la etapa (I), y, en el caso de un déficit determinado de un valor determinado previamente de la concentración de anilina, el porcentaje de la corriente de anilina de anilina purificada alimentada adicionalmente al reactor se aumenta a un valor de como máximo el 60 % de la anilina alimentada en conjunto al reactor de la etapa (I).

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la corriente que contiene anilina retirada del reactor de la etapa (I) en una relación de masa en el intervalo de 9,0 : 1 a 1 : 9,0 se divide en dos corrientes, de las cuales una se alimenta a la recirculación de la etapa (III) y la otra a la purificación de la etapa (II).

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (I) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 140 °C a 240 °C y a una presión absoluta en el intervalo de 1,00 bar a 20,0 bares.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el reactor de la etapa (I) es un reactor de fase de lodo, y el catalizador se usa en una concentración en el intervalo del 0,100 % en masa al 50,0 % en masa, con respecto a la masa total de la mezcla de reacción líquida,

- o
 35 es un reactor de tanque agitado,
 o
 es un reactor tubular con un lecho de catalizador.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador usado en la etapa (I) es un catalizador de zeolita.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse en la etapa (I) se proporciona mediante la siguiente etapa (I-0) que va a llevarse a cabo antes de la etapa (I):

(I-0) fermentación de una materia prima, que comprende al menos

- 45 • un compuesto fermentable que contiene carbono y
 • un compuesto que contiene nitrógeno,

en un reactor de fermentación usando microorganismos para obtener un caldo de fermentación; a lo cual opcionalmente siguen las siguientes etapas de procesamiento:

- 50 (α) separación del microorganismo del caldo de fermentación y/o
 (β) decoloración del caldo de fermentación o, en el caso de llevar a cabo la etapa (α), del caldo de fermentación empobrecido en microorganismos obtenido en la etapa (α).

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la siguiente etapa se lleva a cabo después de la etapa (I-0) y antes de la etapa (I)

(I-0) (a) enriquecimiento del ácido aminobenzoico mediante una de las siguientes medidas:

- (1) evaporación del caldo de fermentación, o
- (2) precipitación por tratamiento con ácido junto con una separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado del caldo de fermentación tratado con ácido.

5 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la etapa (I-0) (a) se lleva a cabo de acuerdo con la variante (2) y comprende lo siguiente:

(i) tratamiento del caldo de fermentación obtenido en la etapa (I-0), dado el caso después de llevar a cabo la etapa (α) y/o la etapa (β), en un reactor con ácido, de manera que el ácido aminobenzoico se separe del caldo de fermentación;

10 (ii) separación al menos parcial del ácido aminobenzoico separado en la etapa (I-0) (a) (i) del caldo de fermentación tratado con ácido;

(iii) purificación adicional opcional del ácido aminobenzoico obtenido en la etapa (I-0) (a) (ii).

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido usado en la etapa (I-0) (a) (i) comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico.

15 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 11, en el que los microorganismos usados en la etapa (I-0) comprenden una especie seleccionada del grupo que consta de *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Corynebacterium glutamicum*, *Ashbya gossypii*, *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*, *Yarrowia lipolytica*, *Zygosaccharomyces bailii* y *Saccharomyces cerevisiae*.

20 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en particular de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) en el reactor de la etapa (I) se mezcla con ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido.

25 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, siempre que este se refiera a una de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) en el reactor de la etapa (I) se mezcla con ácido aminobenzoico sólido o disuelto o suspendido, proveniente este de la etapa (I-0) (a), en particular de la etapa (I-0) (a) (ii) o de la etapa (I-0) (a) (iii), y conteniendo agua.

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en particular de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la corriente que contiene anilina recirculada en la etapa (III) y el ácido aminobenzoico que va a descarboxilarse se alimentan al reactor de la etapa (I) a través de equipos de alimentación separados.

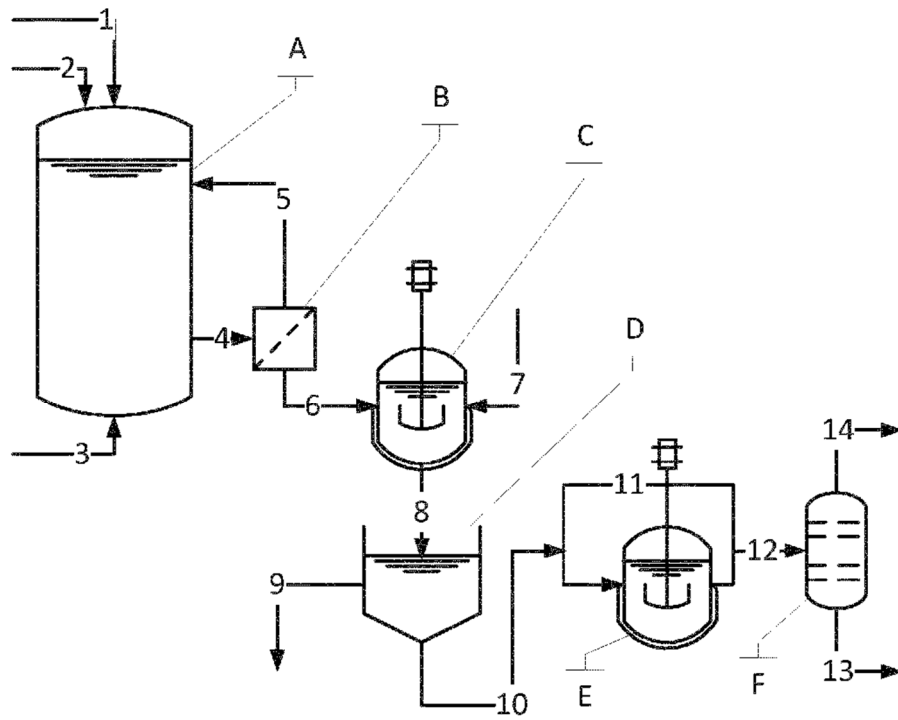


FIG. 1