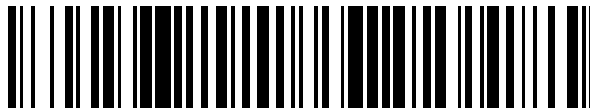


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 345**

51 Int. Cl.:

C07D 309/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10719340 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2432773**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de tetrahidropiranoles 2-substituidos**

30 Prioridad:

19.05.2009 EP 09160665

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**GRALLA, GABRIELE;
EBEL, KLAUS;
GRIESBACH, ULRICH;
PELZER, RALF y
BOTZEM, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 429 345 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de tetrahidropiranoles 2-substituidos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranoles 2-substituidos mediante reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) con los correspondientes aldehídos en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido. La presente invención se refiere especialmente a un procedimiento correspondiente para la obtención de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano mediante reacción de isoprenol con aldehído isovalérico.

10 En Tetrahedron Letters n° 51, páginas 4507-4508, 1970, se describe la reacción de 3-alqueno-1-oles con aldehídos y su aplicación para la obtención de los productos químicos aromáticos óxido de rosa, o bien dihidro-óxido de rosa. En este caso se menciona también la reacción de 3-metilbutanal con isoprenol bajo condiciones ácidas.

En Chemistry of Heterocyclic Compounds, páginas 1107-1109, 1990, se describe la condensación de isoprenol con diversos aldehídos y cetonas para dar los correspondientes di- y tetrahidropiranos en presencia de gel de sílice o Al_2O_3 bajo condiciones exentas de disolvente. En este caso se obtienen piranoles sólo en medida reducida en el caso de empleo de Al_2O_3 .

15 La SU 825 528 da a conocer un procedimiento para la obtención de di-, o bien tetrahidropiranos y tetrahidropiranoles mediante reacción de 2-metil-1-buten-4-ol (isoprenol) con aldehídos o cetonas en presencia de un catalizador ácido, empleándose el catalizador ácido en una cantidad de un 0,0001 a un 0,01 % en peso, referido a la cantidad de isoprenol, y llevándose a cabo la reacción a una temperatura de 0 a 25°C en un disolvente orgánico. Como catalizadores se citan la resina de intercambio iónico KU-2 (resina de poliestireno sulfonada), ácido para-
20 toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido perclórico. A modo de ejemplo se describe, entre otras, la reacción de isoprenol con aldehído isobutírico en presencia de KU-2.

25 La EP 1 493 737 A1 da a conocer un procedimiento para la obtención de mezclas de 4-metil-, o bien 4-metilenpiranos con insaturación etilénica, y los correspondientes 4-hidroxipiranos mediante reacción de los correspondientes aldehídos con isoprenol, iniciándose la reacción en un sistema de reacción en el que la proporción molar de aldehído respecto a isoprenol es mayor que 1, es decir, empleándose el aldehído en exceso. Además, el documento da a conocer el subsiguiente deshidrogenado de las citadas mezclas para dar los piranos con insaturación etilénica deseados. Como catalizadores apropiados para el primer paso de reacción se citan ácidos minerales, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, pero preferentemente ácido metanosulfónico o ácido para-
toluenosulfónico.

30 La EP 1 516 879 A1 da a conocer un procedimiento para la obtención de 4-metil-, o bien 4-metilenpiranos con insaturación etilénica, mediante reacción de un correspondiente aldehído con isoprenol bajo condiciones de deshidrogenado, ascendiendo la cantidad de agua en el reactor a hasta un 0,25 % en peso, mientras que la conversión del compuesto de partida empleado en exceso asciende a menos de un 50 %. Como catalizadores apropiados a tal efecto se citan igualmente ácidos minerales, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, pero
35 preferentemente ácido metanosulfónico o ácido para-toluenosulfónico.

La JP 2007-154069 se refiere a 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranoles 2-substituidos con un contenido de diastereómeros cis de un 70 a un 95 % en peso. El documento da a conocer además un procedimiento para la obtención de los mismos, mediante reacción de isoprenol con un aldehído correspondiente en presencia de una disolución acuosa de un catalizador ácido. En este caso, la reacción se debe llevar a cabo a una concentración de disolución acuosa de catalizador en el intervalo de un 1 a un 10 % en peso a una temperatura de 0 a 100°C, o bien
40 en el intervalo de un 10 % en peso o por encima del mismo a una temperatura de 0 a 30°C. Como posibles catalizadores ácidos se citan generalmente también resinas de intercambio iónico.

45 Partiendo de este estado de la técnica, la tarea de la presente invención es la puesta a disposición de un procedimiento para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos, especialmente 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano, que hace accesibles, en lo posible, los compuestos deseados

- partiendo de eductos convenientemente disponibles, económicos,
- bajo empleo de reactivos convenientemente disponibles, económicos,
- de modo ventajoso desde el punto de vista técnico de procedimiento,
- a escala técnica,
- 50 - en rendimiento elevado,

- en exceso de diastereómeros elevado,
- con formación lo más reducida posible de productos secundarios indeseables y a eliminar, y
- con propiedades de olor lo más ventajosas posible.

5 Según la invención, la tarea se soluciona de modo sorprendente mediante la puesta a disposición de un procedimiento para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I)



significando el resto

10 R^1 un resto alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, un resto cicloalquilo, en caso dado alquil-substituido, con un total 3 a 12 átomos de carbono, o un resto arilo, en caso dado substituido con alquilo y/o alcoxi, con un total de 6 a 12 átomos de carbono,

que comprende la reacción de 3-metil-3-but-1-ol de la fórmula (II)



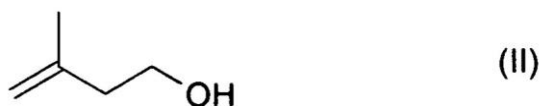
con un aldehído de la fórmula (III)

15 R^1 -CHO (III),

teniendo el resto R^1 el mismo significado que en la fórmula (I), y

llevándose a cabo la reacción en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido.

20 Como sustancias de partida para la puesta en práctica del procedimiento según la invención sirven 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de la fórmula (II)



25 que es convenientemente accesible según procedimientos conocidos a partir de isobuteno y formaldehído, y se encuentra fácilmente disponible en el comercio. En la pureza, calidad o los procedimientos de obtención no se plantean requisitos especiales. Se puede emplear en calidad y pureza comercial con buen resultado como sustancia de partida en el ámbito del procedimiento según la invención. Preferentemente se emplea isoprenol, que tiene una pureza de un 90 % en peso o por encima de este valor, de modo especialmente preferente con una pureza de un 95 a un 100 % en peso, y de modo muy especialmente preferente con una pureza de un 97 a un 99,9 % en peso, o de modo aún más preferente un 98 a un 99,8 % en peso.

30 Como sustancia de partida adicional para la puesta en práctica del procedimiento según la invención sirve un aldehído de la fórmula (III)

R^1 -CHO (III),

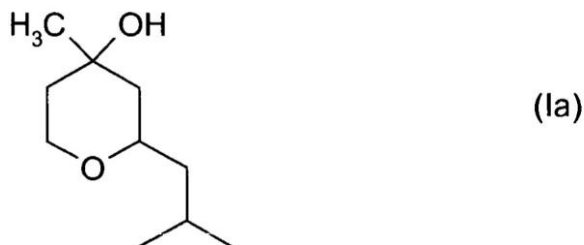
representando el resto R¹ un resto alquilo o alqueniilo con 1 a 12 átomos de carbono, un resto cicloalquilo, en caso dado alquil-sustituido, con un total de 3 a 12 átomos de carbono, o un resto arilo, o un resto arilo, en caso dado alquil- y/o alcoxi-sustituido con un total de 6 a 12 átomos de carbono. En este caso, bajo el concepto resto alqueniilo se debe entender un resto hidrocarburo que, además de enlaces sencillos, presenta aún uno o varios, preferentemente uno a tres, preferentemente uno o dos, y de modo muy especialmente preferente un doble enlace etilénico.

Se debe entender por un sustituyente alquilo preferentemente un sustituyente que presenta 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, isobutilo.

Se debe entender por un sustituyente alcoxi preferentemente un sustituyente que presenta 1 a 6 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 1 a 3 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, iso-propiloxi.

Aldehídos de la fórmula (III) preferentes según la invención son aquellos en los que el resto R¹ representa un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 12 átomos de carbono, o un resto arilo, en caso dado alquil- y/o alcoxi-sustituido, con un total de 6 a 12 átomos de carbono. Aldehídos de la fórmula (III) muy especialmente preferentes según la invención son aquellos en los que el resto R¹ representa un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, o preferentemente con 1 a 6 átomos de carbono, o un resto arilo con un total de 6 átomos de carbono, es decir, fenilo. Aldehídos de la fórmula (III) especialmente preferentes son aquellos en los que el resto R¹ representa un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, de modo muy especialmente preferente con 1 a 6 átomos de carbono. Por consiguiente, significados para el resto R¹ preferentes según la invención son, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, de modo muy especialmente preferente iso-butilo. Como aldehídos de la fórmula (III) a emplear correspondientemente de modo preferente según la invención citense: aldehído acético, aldehído valérico, aldehído isovalérico, pentanal, hexanal, heptanal, benzaldehído, citral, citronelal. Aldehídos de la fórmula (III) a emplear de modo muy especialmente preferente según la invención son, por consiguiente, aldehído isovalérico y benzaldehído, en especial aldehído isovalérico.

Por lo tanto, en el ámbito de una forma de ejecución preferente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia)

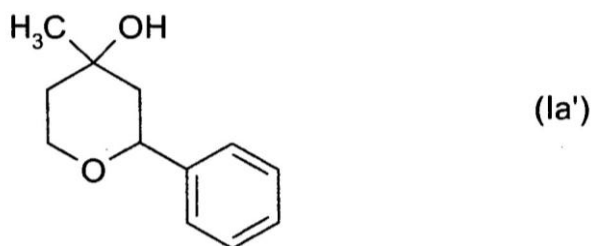


que comprende la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (II) con aldehído isovalérico de la fórmula (IIIa)



llevándose a cabo la reacción en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido.

En el ámbito de otra forma de ejecución, igualmente preferente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 2-fenilo-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia')



que comprende la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (II) con benzaldehído, llevándose a cabo la reacción en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido.

5 Las sustancias de partida a emplear en el ámbito del procedimiento según la invención isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) seleccionado en cada caso, se pueden hacer reaccionar entre sí en diferentes proporciones cuantitativas. De este modo es posible emplear una de ambas sustancias de partida en exceso, debiéndose mover la magnitud del exceso seleccionado en límites ventajosos desde el punto de vista técnico de procedimiento y económico, pero pudiéndose seleccionar la misma libremente en principio. Siguiendo la estequiometría de la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado según la invención, se emplean isoprenol y el aldehído de la fórmula (III), preferentemente aldehído isovalérico, en una proporción molar en el intervalo de 1 a 2 hasta 2 a 1, correspondientemente a un exceso molar doble de una de las sustancias de partida. En el ámbito de una forma de ejecución preferente, el procedimiento según la invención se lleva a cabo de modo que se emplea isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) en una proporción molar de 0,7 a 1 hasta 2 a 1. De modo especialmente preferente, el procedimiento según la invención se lleva a cabo de modo que se emplea isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) en una proporción molar de 1 a 1 hasta 2 a 1. De modo muy especialmente preferente, el procedimiento según la invención se lleva a cabo de modo que se emplea isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) en una proporción molar de 1 a 1 hasta 1,5 a 1.

20 La reacción de isoprenol con el aldehído seleccionado de la fórmula (III), preferentemente con aldehído isovalérico, a llevar a cabo en el ámbito del procedimiento según la invención para la obtención de 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I), preferentemente para la obtención de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia), se lleva a cabo en presencia de agua. Esto significa que a la mezcla de reacción, además de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III) y el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado, se puede añadir también agua. Adicionalmente, la mezcla de reacción puede contener aún cantidades reducidas de agua, que se puede liberar mediante la deshidratación del producto de reacción de la fórmula (I) deseado, que se efectúa posiblemente como reacción secundaria indeseable.

Habitualmente, la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado se lleva a cabo en presencia de aproximadamente al menos un 10 % en moles de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de sustancia de partida, empleada en caso dado en exceso, isoprenol o el aldehído de la fórmula (III), o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de ambas.

30 Por encima del valor indicado, la cantidad de agua se puede seleccionar libremente y, si acaso, se limita sólo debido a aspectos técnicos de procedimiento o económicos, y se puede emplear en gran exceso, a modo de ejemplo en exceso de 10 a 100 veces, o también por encima de éste. Preferentemente se elabora una mezcla constituida por isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) seleccionado, preferentemente aldehído isovalérico, con la cantidad seleccionada de agua, de modo que el agua añadida en la mezcla de isoprenol y el aldehído seleccionado queda disuelta, es decir, no se presenta un sistema bifásico.

40 En el ámbito del procedimiento según la invención se hace reaccionar habitualmente las sustancias de partida isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) seleccionado en presencia de al menos un 25 % en moles, preferentemente de al menos un 50 % en moles, de modo aún más preferente de al menos un 75, y con preferencia aún mayor de al menos un 90 a aproximadamente un 1000 % en moles de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de sustancia de partida, en caso dado empleado en defecto, isoprenol o el aldehído de la fórmula (III), o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de ambas.

45 En el ámbito de una forma de ejecución preferente, la reacción a poner en práctica según la invención se lleva a cabo de modo que efectúa en presencia de una cantidad al menos equimolar, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de sustancia de empleo, en caso dado empleada en defecto, isoprenol o el aldehído de la fórmula (III), o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de ambas. Por consiguiente, la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado según la invención se lleva a cabo preferentemente en presencia de un 100 a un 250 % en moles, de modo especialmente preferente un 100 a un 230 % en moles, de modo aún más preferente un 100 a un 200 % en moles, y en el mejor de los casos preferentemente en presencia de un 100 a un 180 % en moles, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de

substancia de partida, en caso dado empleado en defecto, isoprenol o el aldehído de la fórmula (III), o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de ambas.

5 Las citadas sustancias de partida, es decir, isoprenol y el aldehído seleccionado en cada caso, y el agua a emplear en la anterior cantidad, se pueden poner en contacto, o bien mezclar entre sí, en cualquier orden. Habitualmente se elabora una mezcla de isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) seleccionado con la cantidad de agua seleccionada, y esta mezcla se emplea en el ámbito de la reacción a poner en práctica según la invención.

10 La reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado, a llevar a cabo en el ámbito del procedimiento según la invención para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I) deseados, se lleva a cabo también en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido. En este caso, bajo el concepto intercambiador de cationes fuertemente ácido, en el ámbito de la presente invención se debe entender aquellos intercambiadores de cationes en la forma de H^+ , que presentan grupos fuertemente ácidos, por regla general grupos ácido sulfónico, cuya matriz puede ser en forma de gel, o bien macroporosa.

15 Por consiguiente, una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención está caracterizada porque se emplea un intercambiador de cationes fuertemente ácido, que presenta, o bien comprende grupos ácido sulfónico.

Intercambiadores de cationes fuertemente ácidos son especialmente resinas de intercambio iónico en la forma H^+ . Como tales entran en consideración, a modo de ejemplo:

20 - intercambiador de iones fuertemente ácido (como por ejemplo Amberlyst, Amberlite, Dowex, Lewatit, Purolite, Serdolit), que se basan en poliestireno, y que contienen copolímeros de estireno y divinilbenceno como matriz soporte con grupos ácido sulfónico en forma $H (+)$,

- grupos intercambiadores de iones funcionalizados con grupos ácido sulfónico ($-SO_3H$).

Los intercambiadores de iones se diferencian en la estructura de sus esqueletos de polímero, y se distingue entre resinas en forma de gel y macroporosas. Las resinas de intercambio iónico fuertemente ácidas se regeneran generalmente con ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico.

25 Nafion® es la denominación de la firma Dupont para resinas de intercambio de iones polímeros perfluorados. En este caso se trata de materiales de intercambio iónico perfluorados constituidos por cadenas básicas de carbono fluorado y cadenas laterales perfluoradas que contienen grupos ácido sulfónico. Las resinas se obtienen mediante una copolimerización de etoxilatos perfluorados, insaturados en posición terminal, y funcionalizados con fluoruro de sulfonilo, con perfluoreteno. Nafion® cuenta entre las resinas de intercambio iónico de tipo gel. Como ejemplo de tal resina de intercambio iónico polímera perfluorada cítese Nafion® NR-50.

30 Una forma especialmente preferente de ejecución del procedimiento según la invención está caracterizada porque se emplea al menos un intercambiador de cationes fuertemente ácido en la forma $H (+)$, conteniendo el intercambiador iónico un esqueleto de polímero que presenta grupos ácido sulfónico, y teniendo forma de gel, o conteniendo resina macroporosa.

35 Una forma muy especialmente preferente de ejecución del procedimiento según la invención está caracterizada porque el intercambiador de iones se basa en un esqueleto de poliestireno con grupos ácido sulfónico o en una resina de intercambio iónico perfluorada con grupos ácido sulfónico.

40 Los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos disponibles comercialmente son conocidos bajo los nombres comerciales Lewatit® (Lanxess), Purolite® (The Purolite Company), Dowex® (Dow Chemical Company), Amberlite® (Rohm and Haas Company), Amberlyst™ (Rohm and Haas Company).

45 Como intercambiadores de cationes fuertemente ácidos preferentes según la invención cítese, a modo de ejemplo: Lewatit® K 1221, Lewatit® K 1461, Lewatit® K 2431, Lewatit® K 2620, Lewatit® K 2621, Lewatit® K 2629, Lewatit® K 2649, Amberlite® IR 120, Amberlyst™ 131, Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 31, Amberlyst™ 35, Amberlyst™ 36, Amberlyst™ 39, Amberlyst™ 46, Amberlyst™ 70, Purolite® SGC650, Purolite® C100H, Purolite® C150H, Dowex® 50X8, Serdolit® rot y Nafion® NR-50.

50 En el ámbito de una forma de ejecución preferente, la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado, a llevar a cabo según la invención, se efectúa en presencia de al menos un intercambiador de cationes fuertemente ácido, que es seleccionado a partir del grupo de intercambiadores catiónicos que comprende Lewatit® K 1221, Lewatit® K 2629, Amberlyst™ 131, Purolite® SGC650, Purolite® C100H, Purolite® C150H, Amberlite® IR 120 y Dowex® 50X8.

Cambiadores de cationes fuertemente ácidos, especialmente preferente según la invención, son los intercambiadores de cationes Amberlyst™ 131 y/o Lewatit® K 1221.

Un intercambiador de cationes fuertemente ácido, muy especialmente preferente según la invención, es Amberlyst™ 131, que se encuentra disponible comercialmente, como los otros intercambiadores de cationes citados.

5 Para la puesta en práctica de la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) según la invención, se pone en contacto las citadas substancias de partida y la cantidad de agua seleccionada, preferentemente en forma de una mezcla, con el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado. La cantidad de intercambiador de cationes a emplear no es crítica, y se puede seleccionar libremente en amplios límites bajo consideración del aspecto económico y técnico del procedimiento. Por consiguiente, la reacción se puede llevar a cabo tanto en presencia de cantidades catalíticas, como también en presencia de grandes excesos de intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado. Habitualmente se emplea el cambiador de cationes seleccionado en una cantidad de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40 % en peso, preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 40 %, y de modo especialmente preferente en una cantidad de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 30 % en peso, referido respectivamente a la suma de isoprenol empleado y aldehído de la fórmula (III). En este caso, los datos se refieren al intercambiador de cationes listo para empleo, que, por regla general, se trata previamente con agua, y de modo correspondiente contiene cantidades de hasta aproximadamente un 70 % en peso, de modo preferente de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 65 % en peso, y de modo especialmente preferente de aproximadamente un 40 a un 65 % en peso de agua. Por lo tanto, en especial en el caso de control de procedimiento discontinuo, puede estar de más una adición de agua que sobrepase estos valores en la puesta en práctica del procedimiento según la invención.

Los citados intercambiadores de cationes fuertemente ácidos se pueden emplear tanto por separado, como también en forma de mezclas entre sí, en el ámbito del procedimiento según la invención.

La reacción a llevar a cabo según la invención se puede llevar a cabo opcionalmente también en presencia de un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, como por ejemplo terc-butilmetiléter, ciclohexano, tolueno, hexano o xileno. Los citados disolventes se pueden emplear por separado o en forma de mezclas entre sí. En el ámbito de una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado se lleva a cabo sin adición de un disolvente orgánico.

La reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado a llevar a cabo según la invención, en presencia de agua y en presencia de un cambiador de cationes fuertemente ácido, se lleva a cabo habitualmente a una temperatura en el intervalo de 0 a 60°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 60°C, y de modo especialmente preferente a una temperatura en el intervalo de 20 a 50°C, refiriéndose la temperatura a la mezcla de reacción.

La reacción a llevar a cabo según la invención se puede efectuar opcionalmente de manera discontinua o continua. A modo de ejemplo en el caso discontinuo, la reacción se puede efectuar de modo que se dispone una mezcla de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III) seleccionado y agua en un depósito de reacción apropiado, y se añade el intercambiador de cationes fuertemente ácido. Una vez concluida la reacción se puede separar entonces el intercambiador de cationes de la mezcla de reacción obtenida mediante procedimientos de separación apropiados, preferentemente mediante filtración, o también mediante centrifugado. El orden de puesta en contacto de los componentes de reacción aislados no es crítico, y se puede variar según medida del respectivo acondicionamiento técnico de procedimiento.

En el ámbito de una forma de ejecución preferente, la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III) seleccionado, a llevar a cabo según la invención, se efectúa de manera continua. A tal efecto, a modo de ejemplo, se puede preparar una mezcla de las substancias de partida a transformar isoprenol y aldehído de la fórmula (III) con agua, y poner en contacto esta mezcla de manera continua con un cambiador de cationes fuertemente ácido. A tal efecto, el intercambiador de cationes seleccionado se puede introducir, a modo de ejemplo, en un reactor de flujo apropiado, a modo de ejemplo un reactor tubular con alimentación o descarga, o un reactor tubular, y descargar las substancias de partida y el agua continuamente en el mismo, y evacuar continuamente la mezcla de reacción. En este caso, las substancias de partida y el agua se pueden introducir opcionalmente en el reactor de flujo como componentes aislados, o también en forma de una mezcla como la descrita anteriormente.

50 Por consiguiente, una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención se refiere a un procedimiento continuo para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos de la fórmula (I), que comprende los pasos

a. puesta a disposición de un reactor de flujo que contiene los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos seleccionados;

b. introducción continua de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III), así como agua, en el reactor de flujo;

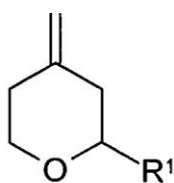
c. puesta en contacto continua de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III), así como agua, con el intercambiador de cationes fuertemente ácido en el reactor de flujo bajo obtención de una mezcla de reacción que comprende los 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos 2-substituidos deseados; y

5 d. descarga continua de la mezcla de reacción del reactor de flujo.

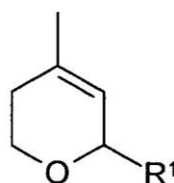
El intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado se puede presentar en este caso tanto en forma de una carga suelta, como también en forma de un lecho fijo en el reactor de flujo citado anteriormente.

10 También es posible llevar a cabo la reacción de isoprenol con el aldehído de la fórmula (III), a efectuar según la invención, en una cascada de varios, a modo de ejemplo 2 o 3 reactores de flujo conectados en serie, pudiendo estar cargados los reactores de flujo también con diversos intercambiadores de cationes fuertemente ácidos y, en el caso de empleo de reactores tubulares, pudiéndose accionar los mismos tanto en régimen de inundación, como también en régimen de lluvia fina. Además, la mezcla de reacción descargada del reactor de flujo seleccionado, en caso deseado, se puede también devolver parcialmente a la reacción realizada de manera continua.

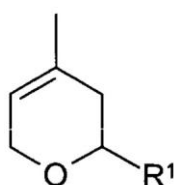
15 El procedimiento según la invención posibilita la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I), especialmente la obtención de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos de la fórmula (I). Estos se producen habitualmente en forma de mezclas de reacción que, además de los compuestos objetivo deseados, contienen aún restos de las sustancias de partida empleadas, el agua empleada, así como, posiblemente en medida reducida, también los productos secundarios deshidratados de las fórmulas (IVa), (IVb) y/o (IVc).



(IVa)



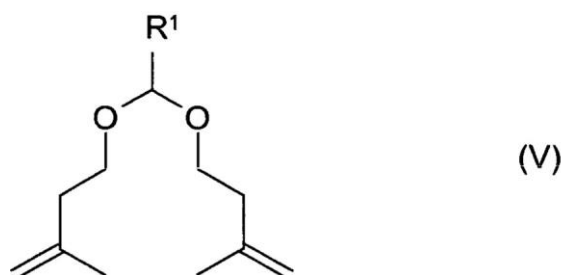
(IVb)



(IVc)

20 El procedimiento según la invención posibilita la obtención de los hidroxipiranos deseados de la fórmula (I), o bien preferentemente de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metiltetrahidropirano de la fórmula (Ia) en rendimiento elevado y pureza elevada, formándose los productos de deshidratación indeseables de las fórmulas (IVa) a (IVc), en caso de hacerlo, sólo en medida subordinada.

25 Como otros posibles productos secundarios cítense los acetales de la fórmula (V)



así como los 1,3-dioxanos de la fórmula (VI)



5 significando el resto R¹ iso-butilo en el caso de reacción de isoprenol con aldehído isovalérico, preferente según la invención (correspondientemente a los compuestos de las fórmulas (Va), o bien (VIa)) en cada caso. Estos productos secundarios, al igual que los compuestos de partida no transformados, o bien empleados en exceso, se pueden devolver de nuevo a la reacción.

10 Por regla general, las mezclas de reacción obtenidas según la invención están constituidas aproximadamente en un 50 a aproximadamente un 90 % en peso, con frecuencia en aproximadamente un 60 a aproximadamente un 80 % en peso por los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I) deseados, y sólo hasta aproximadamente un 20 % en peso, de modo preferente sólo hasta aproximadamente un 15 % en peso, y de modo especialmente preferente sólo hasta un 10 % en peso por los productos de deshidratación de las fórmulas (IVa) a (IVc), referido respectivamente al peso total del producto crudo obtenido, y por lo demás por las sustancias de partida no transformadas, o bien empleadas en exceso, así como los otros productos secundarios citados.

15 Las mezclas de sustancias obtenidas como producto crudo se pueden purificar adicionalmente de modo conveniente según procedimientos conocidos por el especialista, en especial mediante destilación, o bien rectificación. De este modo se obtiene el 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano 2-substituido de la fórmula (I), deseado en cada caso, en especial en el caso de empleo de isoprenol y aldehído isovalérico el 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia) en una pureza de más de un 95 % en peso, o preferentemente de un 97 a un 20 99,9 % en peso, o de modo especialmente preferente de un 98 a un 99,8 % en peso, es decir, en una calidad como la que es necesaria, a modo de ejemplo, para el empleo como producto químico aromático.

Una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención se refiere a la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos en forma de mezclas de diastereómeros cis de la fórmula (Ib)

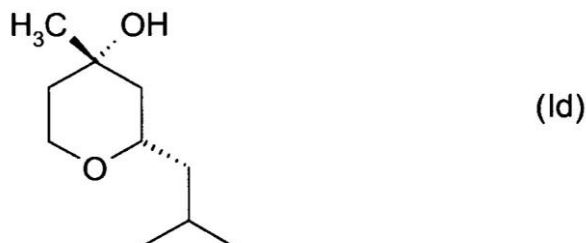


25 y de diastereómeros trans de la fórmula (Ic)

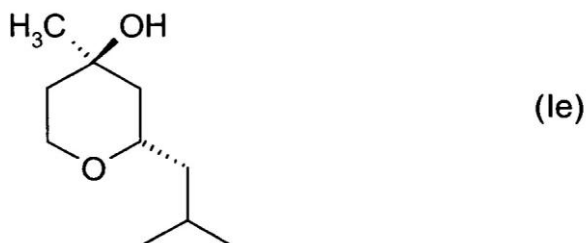


ascendiendo la proporción de diastereómeros del diastereómero cis de la fórmula (Ib) respecto al diastereómero trans de la fórmula (Ic) a 65 a 35 hasta 95 a 5, preferentemente 70 a 30 hasta 85 a 15, y teniendo R¹ el significado indicado anteriormente.

- 5 En especial para la reacción de isoprenol con aldehído isovalérico, preferente según la invención, en el ámbito del procedimiento según la invención se obtiene 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano en forma de mezclas de diastereómeros cis de la fórmula (Id)



y de diastereómeros trans de la fórmula (Ie)



- 10 ascendiendo la proporción de diastereómeros del diastereómero cis de la fórmula (Id) respecto al diastereómero trans de la fórmula (Ie) a 65 a 35 hasta 95 a 5, preferentemente 70 a 30 hasta 85 a 15. Debido a sus propiedades de olor especiales, tales mezclas son apropiadas especialmente para empleo como productos químicos aromáticos, a modo de ejemplo como componente con olor a lirios del valle para la obtención de composiciones de sustancias odoríferas.

- 15 Los siguientes ejemplos sirven para la explicación de la invención

- 20 Se llevaron a cabo análisis por cromatografía de gases según el siguiente método: 30 m DB-WAX, ID.: 0,32 mm, FD.: 0,25 µm; 50°C, 3°C/min - 170°C, 20°C/min a 230°C - 17 min; Inj. 200°C, Det. 280°C, t_R = min; t_R (aldehído isovalérico): 4,1; t_R (isómeros de dihidropirano de las fórmulas (IVa) a (IVc)): 10,0; 11,8; 12,3; t_R (isoprenol): 10,6; t_R (1,3-dioxano (Va)): 12,1; t_R (acetal (VIa)): 24,1; t_R (trans-piranol de la fórmula (Ie)): 28,2; t_R (cis-piranol de la fórmula (Id)): 29,8. Se determinaron las concentraciones de productos crudos obtenidos (% en peso) a través de análisis por GC por medio de patrón interno.

El contenido en agua de los productos crudos obtenidos se determinó por medio de titración de Karl-Fischer.

Ejemplo 1

- 25 Se cargó una instalación constituida por un reactor tubular de vidrio de camisa doble, con un diámetro interno de 2 cm y una longitud de 36 cm, con 50 g de intercambiador de cationes fuertemente ácido Amberlyst™ 131. Antes de empleo se lavó el intercambiador de cationes en primer lugar varias veces con agua, después una vez con metanol y finalmente se liberó de metanol mediante lavado con agua.

- 30 El reactor de vidrio de camisa doble se cargó con una mezcla de aldehído isovalérico (112,5 g, 1,31 moles), isoprenol (125 g, 1,45 moles) y 12,5 g de agua a temperatura ambiente. La disolución de reacción se trasvasó por bomba 8 h a una temperatura de 40°C con un volumen de trasiego de 910 ml/h. El reactor de vidrio de camisa doble se accionó con una temperatura de 40°C. Se obtuvo un producto crudo en una cantidad de 250,5 g (rendimiento 73 %) con la siguiente composición:

ES 2 429 345 T3

	aldehído isovalérico:	0,56 % en peso por GC,
	isoprenol:	2,35 % en peso por GC,
	isómeros de dihidropirano (IVa-c):	9,41 % en superficie por GC (% en superficies por GC),
	1,3-dioxano (Va):	10,25 % en peso por GC,
5	acetal (VIa):	0,99 % en superficie por GC,
	trans-piranol (Ie):	17,49 % en peso por GC,
	cis-piranol (Id):	48,28 % en peso por GC,
	agua:	6,9 %.

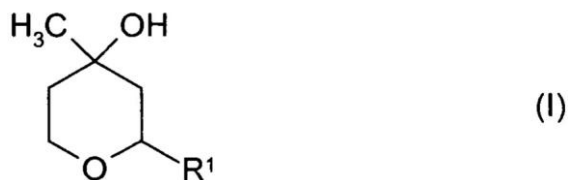
Ejemplo 2

10 El reactor de vidrio de camisa doble se cargó con una mezcla de aldehído isovalérico (77,4 g, 0,9 moles), isoprenol (86,1 g, 1,0 moles) y 8,6 g de agua a temperatura ambiente. La disolución de reacción se trasvasó por bomba 10 h a una temperatura de 25°C con un volumen de trasiego de 1,5 ml/h. El reactor de vidrio de camisa doble se temperó a 25°C. Se obtuvo un producto crudo en una cantidad de 169,4 g (rendimiento 79 %) con la siguiente composición:

	aldehído isovalérico:	0,44 % en superficie por GC,
15	isoprenol:	3,57 % en superficie por GC,
	isómeros de dihidropirano (IVa-c):	9,76 % en superficie por GC,
	1,3-dioxano (Va):	3,16 % en superficie por GC,
	acetal (VIa):	0,99 % en superficie por GC,
	trans-piranol (Ie):	18,91 % en superficie por GC,
20	cis-piranol (Id):	54,13 % en peso por GC,
	agua:	6,9 %.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos de la fórmula (I)



significando el resto

- 5 R^1 un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, un resto cicloalquilo, en caso dado alquil-substituido, con un total 3 a 12 átomos de carbono, o un resto arilo, en caso dado substituido con alquilo y/o alcoxi, con un total de 6 a 12 átomos de carbono,

que comprende la reacción de 3-metil-3-but-1-ol de la fórmula (II)



10

con un aldehído de la fórmula (III)



teniendo el resto R^1 el mismo significado que en la fórmula (I), y

15 llevándose a cabo la reacción en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto R^1 significa un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, o un resto arilo, en caso dado substituido con alquilo y/o alcoxi, con un total de 6 a 12 átomos de carbono.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el resto R^1 significa isobutilo.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el resto R^1 significa fenilo.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplea isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) en una proporción molar de 0,7 a 1 hasta 2 a 1.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea isoprenol y el aldehído de la fórmula (III) en una proporción molar de 1 a 1 hasta 1,5 a 1.

25 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad de agua al menos equimolar, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de sustancia de partida, empleada en caso dado en exceso, isoprenol o el aldehído de la fórmula (III), o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias de partida, a la cantidad de una de ambas sustancias.

30 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se emplea un intercambiador de cationes que comprende grupos ácido sulfónico fuertemente ácidos.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se emplea al menos un intercambiador de cationes fuertemente ácido en la forma $H(+)$, conteniendo el intercambiador de iones un esqueleto de polímero que presenta grupos ácido sulfónico, y presentando el mismo forma de gel, o conteniendo resinas macroporosas.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el intercambiador de iones se basa en un esqueleto de poliestireno con grupos ácido sulfónico, o en una resina de intercambio iónico perfluorada con grupos ácido sulfónico.

5 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo sin adición de un disolvente orgánico.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 60°C.

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo continuamente.

10 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, que comprende los pasos

a. puesta a disposición de un reactor de flujo que contiene los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos seleccionados;

b. introducción continua de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III), así como agua, en el reactor de flujo;

15 c. puesta en contacto continua de isoprenol, el aldehído de la fórmula (III), así como agua, con el intercambiador de cationes fuertemente ácido en el reactor de flujo bajo obtención de una mezcla de reacción que comprende los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos deseados; y

d. descarga continua de la mezcla de reacción del reactor de flujo.

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14 para la obtención de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-substituidos en forma de mezclas de diastereómeros cis de la fórmula (Ib)



20

y de diastereómeros trans de la fórmula (Ic)



25

ascendiendo la proporción de diastereómeros del diastereómero cis de la fórmula (Ib) respecto al diastereómero trans de la fórmula (Ic) a 65 a 35 hasta 95 a 5, y teniendo R¹ los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4.