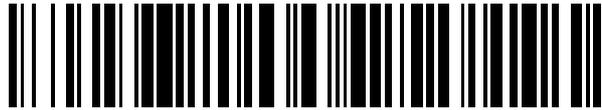


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 624**

51 Int. Cl.:

C07D 309/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12775711 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2771330**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de óxido de cis-rosa**

30 Prioridad:

28.10.2011 EP 11187106

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEIDEMANN, THOMAS y
KÖNIGSMANN, LUCIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 624 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 óxido de cis-rosa

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición enriquecida en cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, que comprende la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que contiene rutenio.

El cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano representa un producto químico aromático valioso, denominado también óxido de cis-rosa. Éste se produce habitualmente en forma de una mezcla de diastereómeros con el correspondiente compuesto configurado en trans, habiendo resultado el compuesto configurado en cis como el compuesto más valioso, ya que huele mejor. Dado que los diastereómeros, en particular en la preparación a escala técnica, solo pueden separarse uno de otro con dificultad, existe una necesidad persistente de procedimientos de preparación en los que se forme en alto rendimiento a ser posible de forma selectiva el isómero cis preferente del óxido de rosa.

J. H. P. Tyman y B. J. Willis describen en Tetrahedron Letters N.º 51, 4507 - 4508, 1970, la reacción catalizada con ácido de 3-alqueno-1-oles con aldehídos, especialmente la reacción de 3-metil-2-buten-1-al con 2-metil-1-buten-4-ol y deshidratación posterior. El producto intermedio así obtenido que presenta un grupo metileno exocíclico se hidrogenó de manera homogéneamente catalítica en presencia de $\text{SnCl}_2/\text{H}_2\text{PtCl}_6$ para dar el cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano racémico.

El documento WO 79/00509 divulga un procedimiento para la preparación de mezclas de cis- y trans-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano enriquecidas con respecto al isómero cis mediante hidrogenación catalítica de los correspondientes precursores que presentan en la posición 4 un grupo exo-metileno. Como catalizadores de hidrogenación adecuados se mencionan níquel Raney y catalizadores de paladio, especialmente paladio sobre carbono. El enriquecimiento de isómeros se consigue mediante tratamiento del producto de hidrogenación con un reactivo ácido o de ácido de Lewis. Como ácido de Lewis preferente se menciona trifluoruro de boro. La hidrogenación descrita a modo de ejemplo con níquel Raney con destilación posterior proporciona en un rendimiento del 87,9 % de la teoría una mezcla de los isómeros cis y trans en una proporción de 4 : 6. Esta mezcla se convierte en la isomerización posterior en un rendimiento del 86,5 % de la teoría en una mezcla de isómeros en la proporción de aproximadamente 85 : 15.

El documento EP 0 082 401 A1 divulga un procedimiento para la preparación de óxido de rosa que contiene predominantemente, es decir en al menos un 85 %, el isómero cis. El procedimiento está caracterizado porque se hidrogena 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano ("óxido de deshidrorrosa") en un catalizador de dióxido de platino o un catalizador de platino/carbón en presencia de un intercambiador de cationes muy ácido. En la hidrogenación de isomerización descrita a modo de ejemplo de óxido de deshidrorrosa para dar óxido de rosa se consigue un rendimiento de hasta el 87 % d. t. con un contenido en isómeros del isómero trans del 90,5 % o del isómero cis del 7 %.

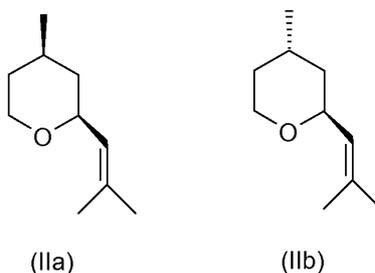
El documento WO 2009/077550 describe un procedimiento para la preparación de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, que comprende la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de carbono e isomerización posterior para aumentar la proporción de isómero cis mediante la puesta en contacto de los compuestos así obtenidos con un intercambiador de cationes muy ácido. Aunque este procedimiento permite la preparación de óxido de rosa con buenos rendimientos y selectividades es deseable una mejora adicional de la hidrogenación catalítica.

Sorprendentemente se encontró que mediante el uso de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio puede mejorarse significativamente otra vez la selectividad de la hidrogenación. El catalizador nuevamente usado puede someterse además a una activación más sencilla, con la que se consigue además una actividad mejorada.

Por tanto es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de una composición enriquecida en cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, que comprende la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio.

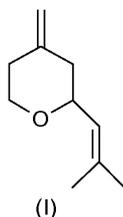
La denominación "óxido de rosa" designa en el contexto de la invención mezclas cis/trans de cualquier composición así como los isómeros de conformación puros. La denominación "óxido de rosa" designa además todos los enantiómeros en forma pura así como mezclas racémicas y ópticamente activas de los enantiómeros del óxido de rosa.

En una forma de realización preferente, el procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una mezcla de isómeros de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (IIa) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (IIb).

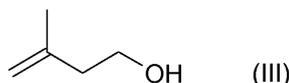


Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) se producen de acuerdo con la invención en forma racémica. Las imágenes de fórmula (IIa) y (IIb) sirven de manera correspondiente a esto para la ilustración de la configuración relativa de los dos estereocentros y representan respectivamente las mezclas racémicas de los respectivos pares de enantiómeros.

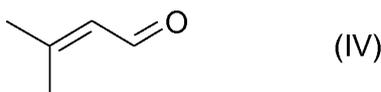
- 5 El 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano usado como sustancia de partida puede prepararse en principio de cualquier manera, y no se exigen requisitos especiales a su naturaleza o pureza que excedan del contexto de lo habitual para fines sintéticos. Preferentemente se usa 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano racémico, tal como se reproduce por la fórmula (I).



- 10 En una forma de realización preferente, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende como etapa de procedimiento adicional antepuesta la facilitación de 2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano (óxido de deshidrorrosa) de fórmula (I) mediante reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula (III)



con 3-metil-but-2-en-1-al (prenal) de fórmula (IV)



- 15 en una reacción de condensación. Los detalles pueden deducirse a continuación de la descripción con respecto a la etapa i).

- 20 Por una composición enriquecida en cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano se entiende en el contexto de la invención una composición que contiene más del 50 % en peso de cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, con respecto a la cantidad total de isómeros cis y trans en la composición.

- 25 En general se consigue con el procedimiento de acuerdo con la invención la preparación de composiciones enriquecidas en cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, que contienen preferentemente al menos un 70 % en peso, de manera especialmente preferente al menos un 80 % en peso, en particular al menos un 90 % en peso de cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, con respecto a la cantidad total de isómeros cis y trans en la composición. Correspondientemente, la composición obtenida según el procedimiento de acuerdo con la invención contiene preferentemente como máximo el 30 % en peso, de manera especialmente preferente como máximo el 20 % en peso, en particular como máximo el 10 % en peso de trans-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, con respecto a la cantidad total de isómeros cis y trans en la composición. En una realización especial, la composición obtenida según el procedimiento de acuerdo con la invención contiene del 90 % al 98 % de cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano y del 2 % al 10 % en peso de trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, respectivamente con respecto a la cantidad total de isómeros cis y trans en la composición.

- 35 Preferentemente, la composición obtenida según el procedimiento de acuerdo con la invención, enriquecida en cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano contiene como máximo el 10 % en peso, de manera especialmente preferente como máximo el 5 % en peso, en particular como máximo el 2 % en peso de compuestos distintos de cis- y trans-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se usa un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un

soporte de óxido de aluminio.

Por un soporte de óxido de aluminio se entiende en el contexto de la invención un soporte que está compuesto en al menos un 50 % en peso, con respecto al peso total del material de soporte, de óxido de aluminio.

5 El soporte usado de acuerdo con la invención puede contener óxido de aluminio en mezcla con otros materiales de soporte. Otros materiales de soporte adecuados se seleccionan por ejemplo entre grafito, dióxido de silicio, dióxido de titanio, dióxido de zirconio y mezclas de los mismos. Se prefieren como otros materiales de soporte dióxido de titanio y/o dióxido de zirconio. Preferentemente está compuesto el soporte en al menos un 80 % en peso, de manera especialmente preferente en al menos un 90 % en peso, en particular en al menos un 96 % en peso, con respecto al peso total del material de soporte, de óxido de aluminio.

10 Se prefiere especialmente para el uso en el procedimiento de acuerdo con la invención un catalizador, en el que la proporción de óxido de aluminio del soporte está compuesta esencialmente de óxido de alfa-aluminio.

15 La proporción de óxido de aluminio del soporte está compuesta preferentemente en al menos un 80 % en peso, de manera especialmente preferente en al menos un 90 % en peso, en particular en al menos un 98 % en peso de óxido de alfa-aluminio, con respecto a toda la proporción de óxido de aluminio del soporte. La composición de fases del soporte puede determinarse con XRD (difracción de rayos X).

El catalizador usado de acuerdo con la invención contiene rutenio como metal activo. Preferentemente contiene el catalizador del 0,001 % al 10 % en peso de rutenio, de manera especialmente preferente del 0,01 % al 5 % en peso de rutenio, en particular del 1 % al 3 % en peso de rutenio, con respecto al peso total del catalizador.

20 Los datos en peso con respecto a rutenio y otros metales se refieren al peso del metal, aun cuando los metales se encuentran por regla general en forma oxidica sobre el soporte.

Adicionalmente, el catalizador de acuerdo con la invención puede contener al menos otro metal distinto de rutenio como metal activo o como promotor. Otros metales activos se seleccionan preferentemente de los elementos de los grupos 7 a 11 del sistema periódico de los elementos.

25 Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente al menos un metal adicional, preferentemente seleccionado entre cobre, oro, paladio, platino, osmio, iridio, plata, renio y mezclas de los mismos. Preferentemente contiene el catalizador del 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 0,001 % al 5 % en peso, especialmente del 0,01 % al 1 % en peso de un metal adicional, seleccionado entre cobre, oro, paladio, platino, osmio, iridio, plata, renio y mezclas de los mismos, con respecto al peso total del catalizador.

Los metales adicionales preferentes son cobre y/u oro.

30 Los catalizadores pueden contener además un metal adicional o varios metales adicionales como promotores. Los promotores se seleccionan preferentemente entre metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de tierras raras, titanio, manganeso, molibdeno, estaño y mezclas de los mismos. Éstos están contenidos habitualmente en una cantidad del 0 % al 10 % en peso, con respecto al peso total del catalizador. Siempre que los catalizadores contengan un metal adicional o varios metales adicionales como promotores, entonces éstos están contenidos preferentemente en una cantidad del 0,001 % al 5 % en peso, de manera especialmente preferente en una cantidad del 0,1 % al 3 % en peso, con respecto al peso total del catalizador.

Los promotores se seleccionan de manera especialmente preferente entre litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio, bario, escandio, ytrio, lantano, cerio, praseodimo, neodimo, titanio, manganeso, molibdeno, estaño y mezclas de los mismos.

40 Los promotores se seleccionan en particular entre litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, escandio, ytrio, lantano, cerio, titanio, manganeso, molibdeno, estaño y mezclas de los mismos.

Los promotores se seleccionan especialmente entre potasio, magnesio, lantano, cerio, titanio, manganeso, molibdeno, estaño y mezclas de los mismos.

Los catalizadores de acuerdo con la invención preferentes contienen

- 45 a) del 0,001 % al 10 % en peso, preferentemente del 1 % al 3 % en peso de rutenio,
 b) del 0 % al 5 % en peso, preferentemente del 0 % al 3 % en peso de uno o varios metales alcalinotérreos,
 c) del 0 % al 5 % en peso, preferentemente del 0 % al 3 % en peso de uno o varios metales alcalinos,
 d) del 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 0 % al 3 % en peso de uno o varios metales de tierras raras,
 50 e) del 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 0 % al 1 % en peso de uno o varios otros metales, seleccionados del grupo que está constituido por cobre, oro, paladio, platino, osmio, iridio, plata y renio,

respectivamente con respecto al peso total del catalizador. Los datos de peso se refieren al peso del metal, aun cuando los metales se encuentran por regla general en forma oxidica sobre el soporte.

5 Se prefiere muy especialmente como metal activo rutenio, que está contenido generalmente en cantidades del 0,001 % al 10 % en peso, con respecto al peso del catalizador. En una forma de realización especial, el catalizador de acuerdo con la invención contiene del 1 % al 3 % en peso, por ejemplo aproximadamente el 1,6 % en peso, de rutenio sobre óxido de alfa-aluminio como soporte y además no contiene otros metales activos y metales promotores. Preferentemente se encuentra el rutenio como RuO₂.

10 Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante procedimientos habituales conocidos por el experto. En una realización preferente se obtienen los catalizadores mediante impregnación del material de soporte con disoluciones acuosas de sales de los metales. Los metales distintos de oro se aplican habitualmente como soluciones acuosas a sus cloruros, oxiclururos u óxidos sobre los soportes. Los catalizadores de rutenio pueden obtenerse por ejemplo mediante impregnación del material de soporte con soluciones acuosas de RuCl₃, eventualmente la sal al menos de otro metal activo y/o eventualmente de un promotor para la impurificación. Preferentemente se usan respectivamente los cloruros. La conformación del catalizador puede realizarse tras o 15 preferentemente antes de la impregnación del material de soporte.

Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden usarse en forma de polvo. Los catalizadores de este tipo presentan preferentemente un tamaño de partícula promedio en un intervalo de 10 µm a 200 µm. Los catalizadores en forma de polvo son idóneos preferentemente para su uso en el lecho fluidizado.

20 Los catalizadores de acuerdo con la invención pueden usarse además en forma de cuerpos moldeados de catalizador. Los cuerpos moldeados de catalizador son adecuados preferentemente para su uso como catalizadores de lecho sólido.

Los cuerpos moldeados o polvos pueden secarse tras la impregnación a temperaturas elevadas y eventualmente pueden calcinarse. La temperatura durante el secado y/o calcinado se encuentra preferentemente en un intervalo de 50 °C a 600 °C, de manera especialmente preferente de 100 °C a 400 °C.

25 El secado de los cuerpos moldeados de catalizador impregnados puede realizarse continua o discontinuamente, por ejemplo en horno de cinta o de rejilla. El secado puede realizarse a presión atmosférica o presión reducida. Además puede realizarse el secado en un flujo de gas, por ejemplo un flujo de aire o un flujo de nitrógeno. En general se realiza el secado a temperaturas de 50 °C a 200 °C, preferentemente de 100 °C a 150 °C.

30 La calcinación del catalizador eventualmente secado previamente se realiza generalmente a temperaturas de 150 °C a 600 °C, preferentemente de 200 °C a 400 °C. La calcinación puede realizarse continua o discontinuamente, por ejemplo en horno de cinta o de rejilla. La calcinación puede realizarse a presión atmosférica o presión reducida y/o en un flujo de gas, por ejemplo en un flujo de gas inerte, flujo de gas que contiene oxígeno o flujo de gas que contiene hidrógeno. Los gases inertes adecuados son por ejemplo nitrógeno o argón. Durante la calcinación en una atmósfera que contiene oxígeno se forman a partir de los cloruros los óxidos, tales como por ejemplo RuO₂. Un 35 pretratamiento con hidrógeno o gases que contienen hidrógeno sirve en general para la reducción previa/activación del catalizador de hidrogenación.

40 La conformación para dar partículas de catalizador conformadas puede realizarse antes o tras la impregnación. Como cuerpos moldeados de catalizador son adecuadas formas discrecionales, prefiriéndose comprimidos, anillo, cilindros, estrellas, ruedas de automóvil o esferas, prefiriéndose especialmente anillos, cilindros o cordones extruidos en forma de estrella.

La superficie específica del soporte de óxido de alfa-aluminio antes de la deposición de sal metálica se encuentra generalmente en el intervalo de 0,1 m²/g a 10 m²/g. El óxido de alfa-aluminio puede prepararse mediante calentamiento del óxido de gamma-aluminio hasta temperaturas por encima de 1000 °C, preferentemente se prepara así. En general se calcina durante de 2 a 24 h.

45 Los catalizadores de rutenio adecuados para el procedimiento de acuerdo con la invención y los procedimientos para su preparación se describen en el documento WO 2007/023162, al que se hace referencia en su totalidad por el presente documento.

50 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se somete el catalizador antes de su uso para la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano a una reducción a temperaturas elevadas en presencia de un gas que contiene hidrógeno.

55 Para la reducción puede usarse hidrógeno puro. Preferentemente se usa para la reducción un gas que contiene hidrógeno, que contiene hidrógeno en mezcla con al menos un gas inerte. Los gases inertes adecuados son por ejemplo nitrógeno, argón o helio. Preferentemente, el contenido en hidrógeno del gas que contiene hidrógeno asciende a como máximo el 80 % en volumen, de manera especialmente preferente a como máximo el 60 % en peso. Preferentemente se encuentra el contenido en hidrógeno del gas que contiene hidrógeno en un intervalo del 10 % al 60 % en volumen.

En una realización preferente se añade el catalizador reducido inmediatamente a continuación de la reducción en un líquido inerte y en éste se conserva hasta su uso para la hidrogenación. Los líquidos inertes adecuados son los disolventes mencionados a continuación, adecuados para la realización de la hidrogenación. Preferentemente se usa agua.

- 5 La hidrogenación del 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano se realiza preferentemente a una temperatura en un intervalo de 50 °C a 150 °C, de manera especialmente preferente de 70 °C a 130 °C.

La hidrogenación del 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano se realiza preferentemente a una presión absoluta en un intervalo de 100 kPa a 5000 kPa, de manera especialmente preferente de 150 kPa a 2500 kPa, en particular de 200 kPa a 1000 kPa.

- 10 La hidrogenación del 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano puede realizarse en presencia de un disolvente inerte en las condiciones de hidrogenación. Los disolventes adecuados son por ejemplo agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, hidrocarburos alifáticos y mezclas de hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo y ligroína, éteres cíclicos, tal como tetrahidrofurano, etc.

- 15 El hidrógeno usado para la hidrogenación puede usarse en forma pura o en caso deseado también en forma de mezclas con otros gases, preferentemente inertes, tal como nitrógeno o argón. Preferentemente se usa hidrógeno en forma no diluida.

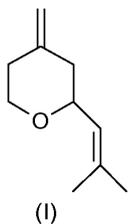
El rendimiento durante la hidrogenación, con respecto al óxido de rosa, asciende preferentemente a al menos el 90 %, en particular a al menos el 94 %.

- 20 La selectividad durante la hidrogenación, con respecto al óxido de rosa, asciende preferentemente a al menos el 91 %, de manera especialmente preferente a al menos el 95 %. Con frecuencia pueden conseguirse selectividades aún más altas de hasta el 96 % y más.

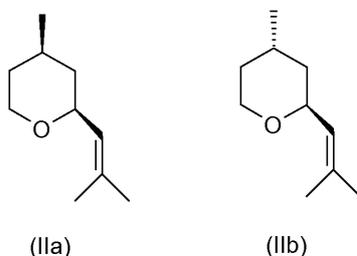
- 25 Tras la separación del catalizador usado, por ejemplo mediante filtración y eventualmente separación del disolvente usado, preferentemente mediante destilación, se obtiene una mezcla de reacción que contiene los compuestos diastereoméricos de fórmulas (IIa) y (IIb) y puede contener eventualmente aún otras impurezas, componentes secundarios indeseados o también restos de productos de partida que no han reaccionado.

Una realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención es un procedimiento, en el que

- i) se facilita un material de partida que contiene 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de fórmula (I)



- 30 ii) el material de partida facilitado en la etapa i) se somete a una hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio, obteniéndose una mezcla de reacción que contiene cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano (IIa) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano (IIb),

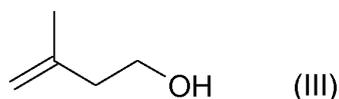


- iii) eventualmente se separan los compuestos (IIa) y (IIb) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa ii) y

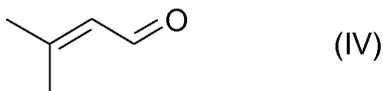
- 35 iv) la mezcla de reacción obtenida en la etapa ii) o los compuestos (IIa) y (IIb) separados en la etapa iii) se llevan a contacto con un intercambiador de iones muy ácido, isomerizándose el compuesto trans (IIb) al menos parcialmente en el compuesto cis (IIa).

Etapa i)

Preferentemente, la facilitación de la mezcla de partida que contiene 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetra-hidropirano de fórmula (I) en la etapa i) comprende la reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula (III)



con 3-metil-but-2-en-1-al (prenal) de fórmula (IV)



5

en una reacción de condensación.

Preferentemente se realiza la reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula (III) con 3-metil-but-2-en-1-al (prenal) de fórmula (IV) en presencia de un ácido y en presencia de un disolvente que forma con agua un azeótropo.

10 Preferentemente se procede a este respecto de modo que se separa de la mezcla de reacción el agua liberada durante la reacción mencionada anteriormente de 3-metil-but-3-en-1-ol de fórmula (III) con 3-metil-but-2-en-1-al de fórmula (IV) mediante destilación azeotrópica con el disolvente usado. A este respecto pueden usarse tanto disolventes individuales, que forman con agua un azeótropo, como también mezclas de distintos disolventes. Preferentemente se usan para ello aquellos disolventes que forman con agua un azeótropo que presenta un punto de ebullición más bajo que el propio disolvente respectivo o mezcla de disolventes, preferentemente aquéllos cuyo punto de ebullición azeotrópico se encuentra en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, de manera especialmente preferente en el intervalo de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 90 °C. Los disolventes preferentes se seleccionan entre etanol, benceno, tetracloruro de carbono, éster etílico de ácido acético, tolueno, cloroformo, n-heptano, ciclohexano y metilciclohexano. Los disolventes que forman con agua un azeótropo especialmente preferentes se seleccionan entre tolueno, cloroformo, n-heptano, ciclohexano y metilciclohexano. Los disolventes muy especialmente preferentes son tolueno y n-heptano. Se prefiere especialmente tolueno.

15

20

La separación del agua liberada durante la reacción mediante destilación azeotrópica puede realizarse según procedimientos en sí conocidos por el experto o con los dispositivos adecuados para este fin, tal como por ejemplo con un separador de agua.

25 La cantidad de disolvente que va a usarse en el contexto de la destilación azeotrópica mencionada anteriormente puede seleccionarse en un amplio intervalo y depende por regla general de las condiciones de reacción seleccionadas así como del dispositivo usado para la separación de agua. Ha resultado ventajoso usar el disolvente en una proporción cuantitativa con respecto a la cantidad total de los productos de partida usados 3-metil-but-3-en-1-ol (III) y 3-metil-but-2-en-1-al (IV) de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 2 : 1, de manera especialmente preferente de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 1,5 : 1. El disolvente puede separarse bien por regla general tras realizar la reacción y puede usarse de nuevo en el contexto de reacciones posteriores.

30

La facilitación de óxido de deshidrorrosa de fórmula (I) mediante reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (III) y 3-metil-but-2-en-1-al (IV) se realiza preferentemente en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados son tanto ácidos orgánicos como también ácidos inorgánicos, tales como por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o hidrogenosulfatos alcalinos. En una forma de realización preferente se realiza la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol (III) con 3-metil-but-2-en-1-al (IV) en presencia de un hidrogenosulfato alcalino, tal como por ejemplo hidrogenosulfato de sodio o hidrogenosulfato de potasio. Se prefiere hidrogenosulfato de sodio.

35

El ácido seleccionado se usa preferentemente en cantidades catalíticas, habitualmente con respecto a la cantidad total de las sustancias de partida que van a reaccionar 3-metil-but-3-en-1-ol (III) y 3-metil-but-2-en-1-al (IV), en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % en peso.

40 La reacción para la preparación de óxido de deshidrorrosa mediante condensación de isoprenol con prenal se realiza por regla general y dependiendo del disolvente seleccionado o de la mezcla de disolventes seleccionada y del ácido seleccionado a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 60 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 70 °C a 120 °C y se concluye en gran parte entonces por regla general rápidamente, con frecuencia tras por ejemplo 24 h o también antes. La mezcla de reacción obtenida puede procesarse según procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo mediante procedimientos extractivos, eventualmente tras la neutralización del ácido usado. El óxido de deshidrorrosa así obtenido como producto bruto de fórmula (I) puede purificarse posteriormente a continuación, por ejemplo mediante cromatografía o preferentemente mediante destilación (fraccionada), pudiéndose separar en particular el óxido de nerol que se produce como producto secundario así como otros componentes secundarios de alto punto de ebullición.

45

50

Etapa ii)

En cuanto a las formas de realización adecuadas y preferentes con respecto a la etapa ii) se hace referencia en su totalidad a las realizaciones anteriores para la hidrogenación catalítica de 2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metiltetrahidropirano en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio.

5 Etapa iii)

De acuerdo con la etapa de procedimiento iii) que va a realizarse opcionalmente del procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse en el caso deseado una separación de los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) de la mezcla de reacción obtenida de acuerdo con la etapa ii). Para ello están a disposición los procedimientos de separación de sustancias que aparecen como adecuados para el experto, tales como por ejemplo procedimientos cromatográficos o preferentemente destilación. Como dispositivos de destilación adecuados se mencionan por ejemplo dispositivos para la destilación de vía corta, tal como por ejemplo evaporador de capa fina o también columnas rellenas o empaquetadas así como columnas con plato.

Etapa iv)

15 La mezcla de los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) obtenida de esta manera de acuerdo con la etapa de procedimiento ii) o tras la purificación de acuerdo con la etapa de procedimiento iii) opcional se lleva a contacto a continuación en la etapa de procedimiento iv) con un intercambiador de cationes muy ácido. A este respecto se realiza una isomerización al menos parcialmente del compuesto trans de fórmula (IIb) para obtener el compuesto cis de fórmula (IIa).

20 Tras la realización de la etapa de procedimiento iv) se obtienen mezclas de los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb), que presentan un contenido del compuesto deseado de fórmula (IIa) más alto que las mezclas obtenidas en primera lugar mediante las etapas de procedimiento ii) o iii). Se obtienen de esta manera preferentemente las mezclas de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (IIa) y trans-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metiltetrahidropirano de fórmula (IIb) enriquecidas en diastereómeros mencionadas anteriormente, que contienen, con respecto a la cantidad de la mezcla de isómeros, al menos el 70 %, preferentemente al menos el 90 % y de manera especialmente preferente del 90 % al 98 % de cis-2-(2-metilprop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (I) y como máximo el 30 %, preferentemente como máximo el 10 % y de manera especialmente preferente del 2 % al 10 % de trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (IIb).

30 La isomerización de acuerdo con la etapa de procedimiento iv) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de un intercambiador de iones muy ácido, es decir de un intercambiador de cationes muy ácido, tal como por ejemplo Lewatit®S100, Lewatit® SP1 12, Lewatit® S115, Lewatit® SP1080, Lewatit® SC102, Lewatit® SPC1 18, Lewatit® CNP 80, Lewatit® HD 5, Amberlite® IR 120, Amberlite® IR200, Amberlyst® 15, Bay. KAT. K 2431, Bay. KAT. K 2621, Dowex® 50, Permutit® RS, Wofatit® KPS 200, Duolite® C-3, Duolite® C-10, Duolite® C-25, Wofatit® F, Wofatit® D, Wofatit® P, Zeonex (Zeokarb H), Nalcite HCR, Nalcite HGR, Nalcite HDR, Permutit® Q y Permutit® RS, Serdrolit® rot. Los intercambiadores de cationes muy ácidos seleccionados pueden usarse también en forma de mezclas de dos o varios intercambiadores de cationes distintos. Preferentemente se usan los intercambiadores de cationes Lewatit® SP1 12 y/o Amberlyst® 15.

40 En el contexto de una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se usa el intercambiador de cationes seleccionado en forma de un lecho sólido, a través del cual se conduce la mezcla de diastereómeros que va a reaccionar, obtenida de la etapa de procedimiento ii) o iii) como tal o en forma de una solución en un disolvente adecuado, inerte en las condiciones de reacción. Preferentemente se lleva a contacto la mezcla que va a isomerizarse en forma no diluida con el intercambiador de cationes muy ácido seleccionado. A este respecto puede estar configurado el lecho sólido por ejemplo en forma de un apilamiento del intercambiador de cationes seleccionado en un tubo de reacción, conduciéndose la mezcla que va a isomerizarse a través del tubo de reacción así cargado. Para ello pueden hacerse funcionar los reactores en todos los modos de funcionamiento o de conducción que aparecen adecuados para el experto, tal como por ejemplo en modo de conducción en lodo o de acuerdo con la invención preferentemente en modo de conducción por goteo, goteándose la mezcla que va a isomerizarse sobre un apilamiento del intercambiador de cationes seleccionado.

50 También de esta manera es posible la conducción de la reacción continua preferente de acuerdo con la invención en el contexto de la etapa de procedimiento iv). En el contexto de una forma de realización preferente se realiza por tanto la etapa de procedimiento iv) de manera continua. A este respecto, la mezcla que va a isomerizarse que contiene los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) se alimenta continuamente al intercambiador de cationes, por ejemplo mediante entrada en un reactor cargado con intercambiador de cationes y se separa de nuevo continuamente del mismo, por ejemplo mediante descarga de la mezcla isomerizada del reactor.

55 La mezcla que va a isomerizarse de los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) puede llevarse a contacto también varias veces seguidamente con el intercambiador de cationes muy ácido seleccionado o también con distintos intercambiadores de cationes muy ácidos, por ejemplo mediante reconducción de la mezcla de isómeros enriquecida en diastereómeros, descargada del reactor de lecho sólido, tal como se ha descrito anteriormente, en el mismo reactor. Es también posible recorrer seguidamente varios reactores de este tipo, que pueden estar cargados en el

caso deseado también con distintos intercambiadores de cationes, para llegar así a la proporción de diastereómeros deseada, tal como se ha descrito anteriormente.

5 La isomerización de acuerdo con la etapa de procedimiento iv) se realiza habitualmente a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente a de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Los siguientes ejemplos sirven para la aclaración de la invención, sin limitar a ésta de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de óxido de deshidrorrosa (de manera análoga al documento WO 2009/077550, ejemplo 1)

10 En un recipiente de reacción dotado de agitador, separador de agua, refrigerador y una bomba dosificadora con un volumen de 5 l se dispusieron 2000 g de tolueno y 1,5 g de NaHSO₄ (como disolución acuosa al 10 %) y se dosificaron 7,67 mol (660 g) de 3-metil-but-3-en-1-ol y 7,67 mol (643,5 g) de 3-metil-but-2-en-1-al en el intervalo de 16 h a de 110 °C a 115 °C. El agua se separó continuamente de la mezcla de reacción con tolueno y se recondujo el tolueno. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante otras 5,5 h a 115 °C. La mezcla de reacción obtenida se lavó a continuación con 278 g de disolución de NaOH al 2 %. El tolueno se separó por destilación a una presión de 20 kPa a través de una columna de 30 cm de longitud, cargada con anillos Raschig. La conversión en el óxido de deshidrorrosa (DHR) ascendía al 62,7 % de la teoría. Finalmente se separó el DHR mediante destilación del óxido de nerol y componentes secundarios de alto punto de ebullición y se obtuvo con una pureza de > 99 %.

Ejemplo 2 (de acuerdo con la invención):

20 En primer lugar se preparó, de acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO 2007/023161, un catalizador de RuO₂ sobre un soporte de alfa-Al₂O₃. Para ello se convirtió un soporte de óxido de gamma-aluminio en forma de polvo de la empresa Sasol (Puralox(R) SCCa 30/170) en primer lugar en alfa-Al₂O₃. El soporte está compuesto de partículas con un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 50 µm. Se calentaron 2000 g de Puralox(R) SCCa 30/170 a de 1200 °C a 1300 °C durante 5 h. Se impregnaron 1500 g del soporte obtenido con una solución acuosa de RuCl₃ hidratado (55,56 g de RuCl₃ hidratado, que corresponden al 41,8 % en peso de Ru en 480 g de agua). La absorción de agua del soporte ascendía a aproximadamente 0,38 ml/g. Tras la impregnación con absorción de agua del 90 % se secó el soporte impregnado durante 6 h a 120 °C y a continuación se calcinó durante 2 h a 350 °C. El catalizador así preparado contenía aproximadamente el 2 % de RuO₂ sobre alfa-Al₂O₃. El catalizador se redujo entonces en primer lugar a 200 °C en un flujo de hidrógeno diluido (50 % en volumen de H₂, 50 % en volumen de N₂) y después del enfriamiento por medio de enjuagado con agua desgasificada se introdujo en un recipiente.

30 En un autoclave de laboratorio Büchi de 500 ml se introdujeron 7,3 g (= 0,11 g de Ru) de este catalizador (calculado en base seca) y 220 g de óxido de deshidrorrosa del ejemplo 1 y a una presión de hidrógeno absoluta de 400 kPa y una temperatura de 70 °C se convirtieron en óxido de rosa. Tras un tiempo de reacción de 4 horas ascendía el rendimiento al 94 % y la selectividad con respecto a óxido de rosa al 96 %.

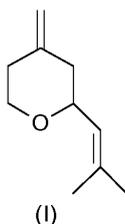
Ejemplo 3 (comparación): (de manera análoga al documento WO 2009/077550, ejemplo 2)

35 Se usó un catalizador de acuerdo con el ejemplo 1 del documento EP 0071787 que contiene el 5 % en peso de Ru y el 1 % en peso de Fe sobre un soporte de carbón activo.

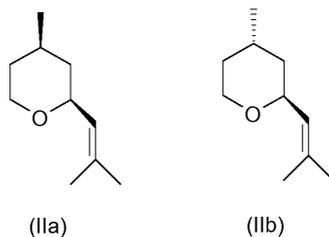
40 En un autoclave de laboratorio Büchi de 500 ml se introdujeron 2,2 g (= 0,11 g de Ru) de este catalizador (calculado en base seca) y 220 g de óxido de deshidrorrosa del ejemplo 1 y a una presión de hidrógeno absoluta de 400 kPa y una temperatura de 70 °C se convirtieron en óxido de rosa. Tras un tiempo de reacción de 5 horas ascendía el rendimiento al 93 % y la selectividad con respecto a óxido de rosa al 90 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una composición enriquecida en cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano, que comprende la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el soporte de óxido de aluminio está compuesto en al menos el 80 % en peso, con respecto al peso total del material de soporte, de óxido de aluminio.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el soporte de óxido de aluminio está compuesto en al menos el 90 % en peso, con respecto al peso total del material de soporte, de óxido de aluminio.
- 10 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte de óxido de aluminio está compuesto en al menos el 96 % en peso, con respecto al peso total del material de soporte, de óxido de aluminio.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte de óxido de aluminio está compuesto en al menos el 80 % en peso de óxido de alfa-aluminio, con respecto a la proporción total de óxido de aluminio del soporte.
- 15 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte de óxido de aluminio está compuesto en al menos el 98 % en peso de óxido de alfa-aluminio, con respecto a la proporción total de óxido de aluminio del soporte.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un catalizador que contiene del 0,001 % al 10 % en peso de rutenio, con respecto al peso total del catalizador.
- 20 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un catalizador que contiene del 1 % al 3 % en peso de rutenio, con respecto al peso total del catalizador.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un catalizador que contiene
- 25 a) del 0,001 % al 10 % en peso de rutenio,
 b) del 0 % al 5 % en peso de uno o varios metales alcalinotérreos,
 c) del 0 % al 5 % en peso de uno o varios metales alcalinos,
 d) del 0 % al 10 % en peso de uno o varios metales de tierras raras,
 e) del 0 % al 10 % en peso de uno o varios metales adicionales, seleccionados del grupo que está constituido por cobre, oro, paladio, platino, osmio, iridio, plata y renio,
- respectivamente con respecto al peso total del catalizador.
- 30 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un catalizador que como único componente de metal contiene del 1 % al 3 % en peso de rutenio en forma de RuO₂ sobre un soporte de óxido de alfa-aluminio.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador antes de su uso para la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano se somete a una reducción a temperaturas elevadas en presencia de un gas que contiene hidrógeno.
- 35 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que
- i) se facilita un material de partida que contiene 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de fórmula (I)

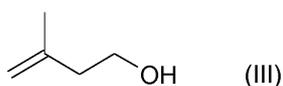


- 40 ii) el material de partida facilitado en la etapa i) se somete a una hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno y de un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte de óxido de aluminio, obteniéndose una mezcla de reacción que contiene cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano (IIa) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano (IIb)

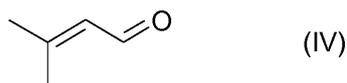


5 iii) dado el caso se separan los compuestos (IIa) y (IIb) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa ii) y
 iv) la mezcla de reacción obtenida en la etapa ii) o los compuestos (IIa) y (IIb) separados en la etapa iii) se ponen
 en contacto con un intercambiador de iones muy ácido, isomerizándose el compuesto trans (IIb) al menos
 parcialmente en el compuesto cis (IIa).

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la facilitación de la mezcla de partida que contiene 2-(2-
 metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de fórmula (I) en la etapa i) comprende la reacción de 3-metil-but-3-en-
 1-ol de fórmula (III)



10 con 3-metil-but-2-en-1-al de fórmula (IV)



en una reacción de condensación.

15 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol de fórmula (III) con 3-
 metil-but-2-en-1-al de fórmula (IV) se realiza en presencia de un ácido y en presencia de un disolvente que forma
 con agua un azeótropo.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el agua liberada durante la reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol
 de fórmula (III) con 3-metil-but-2-en-1-al de fórmula (IV) se separa de la mezcla de reacción mediante destilación
 azeotrópica con el disolvente usado.