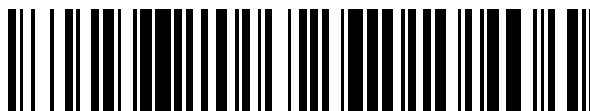


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 309**

51 Int. Cl.:

C07D 309/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008** **E 08861318 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2225219**

54 Título: **Método para la producción de óxido de rosas cis**

30 Prioridad:

19.12.2007 EP 07123639

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

17.05.2016

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KÖNIGSMANN, LUCIA;
SCHUBERT, JÜRGEN;
WALCH, ANDREAS;
GOTTWALD, GÜNTHER;
KAMASZ, MARTIN;
SCHWAB, EKKEHARD;
PFAFF, KLAUS-PETER y
SLANY, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 570 309 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

Método para la producción de óxido de rosas cis

La presente invención se refiere a un método para la producción de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metiltetrahidropirano, que comprende la hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-

tetrahidropirano en presencia de hidrógeno y un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte, y subsiguiente puesta en contacto de los compuestos así obtenidos con un intercambiador ácido fuerte de cationes.

El cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano representa una sustancia química aromática valiosa, también denominada como óxido de rosas. Ella ocurre comúnmente en forma de una mezcla de diastereoisómeros con el correspondiente compuesta en configuración trans, en la que el mencionado compuesto con configuración cis ha probado ser el más valioso porque es el compuesto que mejor huele. Puesto que los mencionados diastereoisómeros, en particular en la producción a escala técnica, se dejan separar uno de otro sólo con dificultad, existe la necesidad permanente de métodos de producción en los cuales se forme con elevado rendimiento y de modo tan selectivo como sea posible, el isómero preferido cis (óxido de rosas).

J.H.P. Tyman y B.J. Willis describen en Tetrahedron Letters No. 51, 4507 - 4508, 1970 la reacción catalizada con ácidos de 3-alquen-1-oles con aldehídos, especialmente la reacción de 3-metil-2-buten-1-al con 2-metil-1-buten-4-ol y subsiguiente deshidratación. El producto intermedio así obtenido que exhibe un grupo metileno exocíclico fue hidrogenado mediante catálisis homogénea en presencia de $\text{SnCl}_2/\text{H}_2\text{PTCl}_6$ hasta el cis-2-(2'-metil-1'-propenil)-4-metiltetrahidropirano racémico.

El documento WO 79/00509 manifiesta un método para la producción de una mezcla enriquecida en el isómero cis de cis- y trans-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano mediante hidrogenación catalítica de los correspondientes precursores que exhiben en posición 4 un exogrupo metileno. Como catalizadores adecuados de hidrogenación se mencionan níquel Raney y paladio, en especial paladio sobre carbón. El enriquecimiento de isómero es alcanzado mediante tratamiento del producto hidrogenado con un reactivo ácido o ácido Lewis. Como ácido Lewis preferido se menciona trifluoruro de boro.

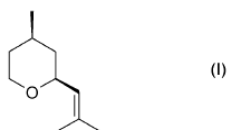
La hidrogenación con níquel Raney descrita a modo de ejemplo con subsiguiente destilación suministra en un rendimiento de 87,9 % d.Th., una mezcla de los isómeros cis- y trans en una relación de 4 : 6. En la subsiguiente formación de isómeros, esta mezcla se transforma con un rendimiento de 86,5% d.Th., en una mezcla de isómeros en la relación de aproximadamente 85 : 15.

El documento EP 0 082 401 A1 manifiesta un método para la producción de óxido de rosas que contiene predominantemente, es decir hasta por lo menos 85%, el isómero Z. El método se caracteriza porque se hidrogena 2-[2-metil-prop-1-en-il]-4-metilen-tetrahidropirano ("deshidro-óxido de rosas") sobre un catalizador de óxido de platino o de platino/carbón en presencia de un intercambiador catiónico fuertemente ácido.

En la hidrogenación de deshidro-óxido de rosas que forma isómeros, descrita a modo de ejemplo, hasta óxido de rosas se alcanza un rendimiento de hasta 87% d.Th., con un contenido de isómero E de 90,5 % o bien del isómero Z de 7%.

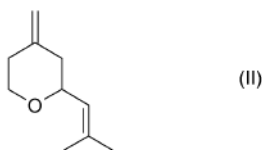
Partiendo de este estado de la técnica, existió el objetivo de la presente invención de poner a disposición un método para la producción de óxido de rosas enriquecido en diastereoisómeros, que fuera ejecutado a escala industrial de modo bien manejable desde el punto de vista técnico del método y con elevado rendimiento total, para una selectividad tan alta como fuera posible, respecto al cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano deseado. Al respecto, deberían poder usarse compuestos de partida y reactivos o bien catalizadores baratos, fácilmente recuperables y con buena capacidad para ser usados de nuevo.

El objetivo fue logrado de acuerdo con la invención mediante la preparación de un método para la producción de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I)

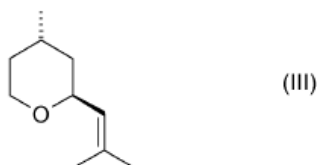


que comprende las etapas

a) hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de la fórmula (II)

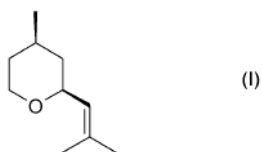


en presencia de hidrógeno y un catalizador heterogéneo que incluye rutenio sobre un soporte, para obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de la fórmula (I) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III)

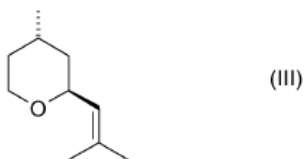


- 5 y
- b) dado el caso, separación de los compuestos de la fórmula (I) y (III) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) y
- 10 c) puesta en contacto de los compuestos obtenidos en las etapas a) o b) de las fórmulas (I) y (III) con un intercambiador catiónico fuertemente ácido, con formación de isómero del compuesto de la fórmula (III) hasta el compuesto de la fórmula (I).

El método de acuerdo con la invención es adecuado para la producción de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I)



- 15 el cual es denominado a continuación como óxido de rosas y surge comúnmente en forma de mezclas con sus diastereoisómeros trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III)



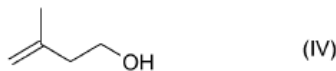
- 20 En el marco de una forma preferida de ejecución, el método de acuerdo con la invención se refiere a un método para la producción de una mezcla de isómeros de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I) y trans-2-(2'-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III). En el marco de una forma de ejecución particularmente preferida, el método de acuerdo con la invención se refiere a un método para la producción de una mezcla de isómeros de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III), que contiene, referido a la cantidad de la mezcla de isómeros, por lo menos 70%, preferiblemente por lo menos 90% y de modo particular preferiblemente 90 a 98% de cis-2-(2-metil-prop-1'-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I) y máximo 30%, preferiblemente máximo 10% y de modo particular preferiblemente 2 a 10% de trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III).

- 30 Comúnmente, la mencionada mezcla de diastereoisómeros surge al respecto en el marco del método de producción de acuerdo con la invención, en forma químicamente pura de, por regla general, 90 % en peso o más, preferiblemente 95 a 99,9 % en peso y de modo particular preferiblemente 97 a 99,5 % en peso (referido en cada caso a la suma de ambos diastereoisómeros).

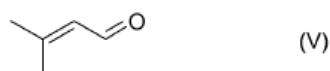
Los compuestos de las fórmulas (I) y (III) se presentan de acuerdo con la invención en forma racémica. La imagen de las fórmulas (I) y (III) sirve de acuerdo con ello para ilustrar la configuración relativa de los dos estereocentros y representa la mezcla racémica del respectivo par de enantiómeros. De allí que como sustancias de partida que van

a ser usadas de acuerdo con la invención, sirven también 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano racémico de la fórmula (II), el cual puede ser producido en principio de cualquier forma y sobre cuya calidad o pureza en el marco del propósito sintético común, no se plantean requerimientos especiales.

- 5 En el marco de una forma preferida de ejecución, el método de acuerdo con la invención comprende como etapa precedente adicional del método también la preparación de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano (deshidro-óxido de rosas) de la fórmula (II) mediante reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) de la fórmula (IV)



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



- 10 con liberación de agua en presencia de un ácido y en presencia de un solvente que forma un azeótropo con agua.

En el marco de una forma particularmente preferida del método de acuerdo con la invención, se procede al respecto de modo que se separa el agua liberada en la reacción previamente mencionada de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) de la fórmula (IV) con 3-metil-but-2-en-1-al (prenal) de la fórmula (V), mediante destilación del azeótropo con el solvente usado, de la mezcla de reacción. Al respecto, pueden emplearse tanto solventes individuales como también mezclas de diferentes solventes, que forman un azeótropo con agua. Preferiblemente se usan para ello tales solventes que forman un azeótropo, el cual exhibe un punto de ebullición más bajo comparado con el respectivo solvente o bien mezcla de solventes en sí mismos, preferiblemente aquellos cuyo punto de ebullición del azeótropo está en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, de modo particular preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 65°C a aproximadamente 90°C. Como solventes que pueden ser utilizados preferiblemente en el marco de esta forma de ejecución, se mencionan por ejemplo aquellos que son elegidos de entre el grupo de los solventes que comprenden etanol, benceno, tetracloruro de carbono, ésteres de ácido acético, tolueno, cloroformo, n-heptano, ciclohexano y metilciclohexano. Como solventes preferidos particularmente que forman un azeótropo con agua, se mencionan aquellos que son elegidos de entre el grupo que comprende tolueno, cloroformo, n-heptano, ciclohexano y metilciclohexano. Como solventes preferidos de modo muy particular se mencionan tolueno y n-heptano, en particular preferiblemente tolueno.

La separación del agua liberada en la reacción mediante destilación del azeótropo puede ser ejecutada según métodos de por sí conocidos por los expertos o bien con los dispositivos adecuados para este propósito, como por ejemplo con un separador de agua.

- 30 Las cantidades de cada solvente o bien mezcla de solventes escogidos que van a ser empleadas en el marco de la previamente mencionada destilación de azeótropo, pueden ser elegidas en un intervalo amplio, y están determinadas por regla general por las condiciones elegidas de reacción así como por el dispositivo empleado para la separación de agua. Ha probado ser ventajoso emplear el solvente o bien mezcla de solventes elegidos en una relación de cantidades, referida a la cantidad total de los reactivos usados 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) y 3-metil-but-2-en-1-al (prenal), de aproximadamente 1 a 1 hasta aproximadamente 2 a 1, preferiblemente aproximadamente 1 a 1 hasta aproximadamente 1,5 a 1, es decir en ligero exceso. Por regla general el solvente puede ser bien separado después de la ejecución de la reacción y usado nuevamente en el marco de otras reacciones.

La preparación que opcionalmente va a ser ejecutada de deshidro-óxido de rosas de la fórmula (II), mediante reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol (isoprenol) y 3-metil-but-2-en-1-al (prenal) es ejecutada también en presencia de un ácido. Han probado ser ácidos adecuados para ello, tanto ácidos orgánicos como también inorgánicos, como por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético o también hidrogenosulfatos alcalinos. En el marco de una forma preferida de ejecución, se ejecuta la reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol con 3-metil-but-2-en-1-al en presencia de un hidrogenosulfato alcalino como por ejemplo hidrogenosulfato de sodio o hidrogenosulfato de potasio, preferiblemente hidrogenosulfato de sodio.

- 40 El ácido elegido es usado preferiblemente en cantidades catalíticas, comúnmente, referido a la cantidad total de los materiales de partida 3-metil-but-3-en-1-ol y 3-metil-but-2-en-1-al, que van a ser utilizados, en una cantidad de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 % en peso.

Por regla general, la reacción para la producción de deshidro-óxido de rosas por condensación de isoprenol con prenal es ejecutada en ausencia de los solventes o bien mezclas de solventes y del ácido elegidos, a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 60°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 70°C a

120°C y por regla general es entonces ampliamente concluida de manera rápida, frecuentemente después de aproximadamente 24 h o también antes. La mezcla de reacción obtenida puede ser procesada según métodos conocidos por los expertos, por ejemplo por métodos de extracción, dado el caso después de neutralización del ácido usado. El producto crudo deshidro-óxido de rosas de la fórmula (II) así obtenido puede ser purificado nuevamente a continuación, por ejemplo mediante cromatografía o preferiblemente mediante destilación (fraccionada), en la que pueden separarse en particular el óxido de nerol que se forma comúnmente como producto secundario así como otros componentes secundarios de alto punto de ebullición.

La hidrogenación catalítica que va a ser realizada según la etapa a) del método de acuerdo con la intención, de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de la fórmula (II) para obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de la fórmula (I) y el compuesto de la fórmula (III), es ejecutada en presencia de hidrógeno y en presencia de un catalizador heterogéneo que incluye rutenio sobre un soporte. Al respecto, preferiblemente se emplean aquellos catalizadores que comprenden rutenio sobre un soporte de carbón. Los catalizadores mencionados pueden comprender dado el caso aún otros metales, por ejemplo en forma de dotación. Bajo el concepto de soporte se mencionan al respecto los materiales de soporte comunes para los expertos, como por ejemplo SiO₂, Al₂O₃, grafito, hollín o carbón activado. Entre ellos, se entienden como soporte preferido los soportes de carbón, es decir los materiales de soporte a base de carbón comunes para los expertos, como por ejemplo carbón activado, grafito u hollín. Como soporte preferido de carbón se menciona carbón activado, como por ejemplo Norit® SX Plus.

En el marco de una forma preferida de ejecución, se conduce la etapa a) del método en presencia de un catalizador que comprende rutenio dotado con hierro sobre un soporte. De modo particular, preferiblemente se ejecuta la etapa a) del método de acuerdo con la invención en presencia de un catalizador que comprende rutenio dotado con hierro sobre un soporte de carbón. Tales catalizadores son conocidos y están descritos por ejemplo en el documento EP 0 071 787 o bien el documento EP 1 317 959, sobre los cuales se hace aquí a ese respecto referencia en toda su extensión. Son catalizadores que van a ser empleados de acuerdo con la invención de modo particular preferiblemente aquellos que, referido en cada caso catalizador listo, contienen de 0,1 a 10 % en peso de rutenio y 0,1 a 5 % en peso de hierro, en particular preferiblemente 4 a 6 % en peso de rutenio y 0,5 a 1,5 % en peso de hierro sobre un soporte de carbón, preferiblemente sobre carbón activado.

La hidrogenación catalítica de acuerdo con la invención que va a ser ejecutada según la etapa a) del método es realizada comúnmente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 150 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 130°C y a presiones absolutas en el intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 bar, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 bar. La hidrogenación catalítica que va a ser ejecutada de acuerdo con la invención puede ser realizada también en presencia de solventes inertes bajo las condiciones de reacción, como por ejemplo metanol, hexano, tetrahidrofurano.

El hidrógeno que va a ser usado puede ser utilizado en forma pura o en caso de desearse, también en forma de mezclas con otros gases, preferiblemente inertes como nitrógeno o argón. Preferiblemente se usa hidrógeno forma no diluida.

Después de la separación del catalizador usado, por ejemplo mediante filtración y dado el caso separación del solvente usado, preferiblemente por destilación, se obtiene una mezcla de reacción que contiene los compuestos de las fórmulas (I) y (III) diastereoisoméricos y dado el caso puede contener aún otros contaminantes, componentes secundarios no deseados o también radicales de los reactivos que no reaccionaron.

Según la etapa b) que se va a ejecutar opcionalmente del método de acuerdo con la invención, en caso de desearse puede realizarse una separación de los compuestos de la fórmula (I) y (III) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a). Para ello están disponibles los métodos de separación de sustancias que parecen adecuados para los expertos, como por ejemplo cromatografía o preferiblemente destilación. Como dispositivos adecuados de destilación se mencionan por ejemplo dispositivos para la destilación de ruta corta, como por ejemplo evaporador de capa delgada o también columnas rellenas o empacadas como columnas de fondos.

La mezcla de los compuestos de la fórmula (I) y (III) obtenidos de este modo según la etapa a) del método o después de purificación según la etapa b) opcional del método, es a continuación puesta en contacto según la etapa c) separada del método con un intercambiador catiónico ácido fuerte, para producir isómeros del compuesto de la fórmula (III) para dar el compuesto de la fórmula (I).

Al respecto, puede transformarse el compuesto de la fórmula (III), es decir el diastereoisómero trans, total o parcialmente, por regla general parcialmente, en su diastereoisómero de la fórmula (I), es decir en el diastereoisómero cis. Mediante ello, después de la ejecución de la etapa c) separada del método de acuerdo con la invención, se obtienen mezclas de los compuestos de las fórmulas (I) y (III), que exhiben un contenido mayor del compuesto deseado de la fórmula (I) comparado con la mezcla obtenida primero mediante las etapas a) o bien b)

del método. De este modo se obtiene preferiblemente la mezcla enriquecida en diastereoisómeros mencionada anteriormente de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III), que contiene, respecto a la cantidad de mezcla de isómeros, por lo menos 70%, preferiblemente por lo menos 90% y de modo particular preferiblemente 90 a 98% de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I) y máximo 30%, preferiblemente máximo 10% y de modo particular preferiblemente 2 a 10% de trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III).

La formación de isómeros según la etapa c) del método de acuerdo con la invención ocurre en presencia de un intercambiador iónico ácido fuerte, es decir un intercambiador catiónico ácido fuerte, como por ejemplo Lewatit® S100, Lewatit® SP112, Lewatit® S115, Lewatit® SP1080, Lewatit® SC102, Lewatit® SPC118, 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® rojo. Los intercambiadores catiónicos ácidos fuertes pueden ser usados también en forma de mezclas de dos o más intercambiadores catiónicos diferentes. De acuerdo con la invención, se usan preferiblemente los intercambiadores catiónicos Lewatit® SP112 y/o Amberlyst™ 15.

En el marco de una forma de ejecución preferida del método de acuerdo con la invención, el intercambiador catiónico elegido es usado en forma de un lecho sólido, sobre el cual se conduce la mezcla de diastereoisómeros que va a reaccionar obtenida de las etapas a) o bien b) del método, como tal o en forma de una solución en un solvente adecuado, inerte bajo las condiciones de la reacción. Preferiblemente se pone en contacto la mezcla, en forma no diluida, que va a ser sometida a isomerización con el intercambiador catiónico ácido fuerte elegido. Al respecto, el lecho sólido puede estar arreglado en un tubo de reacción por ejemplo en forma de un relleno del intercambiador catiónico elegido, en el que la mezcla que va a ser sometida a isomerización es conducida a través del tubo de reacción así lleno. Para ello, los reactores pueden ser manejados en todas las formas de operación o conducción que parecen adecuadas para los expertos, como por ejemplo el modo de conducción de decantación o de acuerdo con la invención preferiblemente modo de operación de escurrimiento, en el que la mezcla que va a ser sometida a isomerización es regada sobre un relleno del intercambiador catiónico elegido.

De este modo, es posible también la ejecución continua preferida de la reacción de acuerdo con la invención en el marco de la etapa c) del método. De allí que en el marco de una forma preferida de ejecución, se conduce la etapa c) del método, de manera continua. Al respecto, se suministra de modo continuo la mezcla que contiene los compuestos de las fórmulas (I) y (III) que van a ser sometidos a isomerización, al intercambiador catiónico, por ejemplo mediante carga en un reactor relleno con intercambiador catiónico, y se separa nuevamente de modo continuo del mismo, por ejemplo mediante descarga del reactor de la mezcla isomerizada.

La mezcla de los compuestos de las fórmulas (I) y (III) que va a ser sometida a isomerización puede ser puesta en contacto también varias veces de manera consecutiva con un intercambiador catiónico ácido fuerte elegido o también con diferentes intercambiadores catiónicos ácidos fuertes, por ejemplo mediante retorno de la mezcla de isómeros enriquecida en diastereoisómeros descargada del reactor de lecho sólido como se describió anteriormente, al mismo reactor. Es posible también atravesar consecutivamente varios de tales reactores, los cuales en caso de desearse pueden estar rellenos también de diferentes intercambiadores catiónicos, para alcanzar así la relación deseada de diastereoisómeros, como se describió anteriormente.

La formación de isómeros según la etapa c) del método es ejecutada comúnmente a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C.

Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención, sin limitarla de ningún modo:

Ejemplo 1:

En un recipiente de reacción provisto de agitador, sistema de eliminación de agua, enfriador y una bomba de dosificación con un volumen de 5 l se colocaron previamente 2000 g de tolueno y 1,5 g de NaHSO₄ (como solución 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-ol en un periodo de 16 h a 110 a 115°C. Se elimina el agua de modo continuo de la mezcla de reacción con tolueno y se retornó el tolueno. A continuación se agitó la mezcla de reacción por otras 5,5 h a 115°C. A continuación se lavó la mezcla de reacción obtenida con 278 g de solución de NaOH al 2%. Se separó el tolueno por destilación a una presión de 200 mbar en una columna de 30 cm de longitud, rellena con anillos de Raschig. El rendimiento respecto a deshidro-óxido de rosas (DHR) fue de 62,7 % d.Th., para terminar se separó el DHR mediante destilación de óxido de nerol y los componentes secundarios de alto punto de ebullición y se obtuvo con una pureza de > 99%.

Ejemplo 2:

El deshidro-óxido de rosas (DHR) así obtenido fue hidrogenado en un autoclave Büchi de laboratorio de 500 ml a una presión de hidrógeno de 4 bar (ensayo a)) o bien 3 bar (ensayos b) y d)) y una temperatura de 100°C, bajo agitación vigorosa. Después de la conclusión de la reacción se separó por filtración el catalizador.

Ejemplo 2a:

- 5 Se sometieron a hidrogenación 74,2 g de deshidro-óxido de rosas disueltos en 112 g de metanol, como se describió previamente en presencia de 1,1 g de un catalizador de 5 % en peso de rutenio y 1 % en peso de hierro sobre carbón activado. La mezcla de reacción obtenida fue analizada por cromatografía en los tiempos indicados en la Tabla 1 (método de GC: columna: DB-210, 30 m, 0,32 mm, 0,5 µm; 50°C, con 3°C/min a 230°C). Se obtuvieron los resultados indicados en la Tabla 1 (en cada caso en % de superficie de GC, rendimiento y selectividad en cada caso en %):

Tabla 1:

Tiempo (min)	30	60	180	240	300	360
Deshidro-óxido de rosas	75,57	73,63	48,53	12,85	6,74	0,00
Oxido de rosas cis	7,32	8,06	16,74	28,94	31,08	32,32
Oxido de rosas trans	13,98	15,28	30,68	52,44	55,99	57,79
Rendimiento	24,23	26,37	51,47	87,15	93,26	100
Selectividad	87,91	88,51	92,13	93,38	93,36	90,11

Ejemplo 2b)

- 15 Se hidrogenaron 270 g de deshidro-óxido de rosas sin adición de un solvente en presencia de 1 % en peso del catalizador descrito bajo el Ejemplo 2a). Se obtuvieron los resultados indicados en la Tabla 2:

Tabla 2:

Tiempo (min)	30	60	90	110
Deshidro-óxido de rosas	59,28	20,03	5,10	0,33
Oxido de rosas cis	10,48	20,64	23,92	24,55
Oxido de rosas trans	25,07	50,38	58,19	59,08
Rendimiento	40,72	79,97	94,90	99,67
Selectividad	87,30	88,80	86,53	83,90

Ejemplo 2c)

- 20 El catalizador usado y separado por filtración en el Ejemplo 2b) descrito previamente, fue usado nuevamente en este ensayo bajo condiciones por lo demás no modificadas. Se obtuvieron los resultados indicados en la Tabla 3:

Tabla 3:

Tiempo (min)	30	60	90	110
Deshidro-óxido de rosas	61,65	21,45	1,77	0,11
Oxido de rosas cis	9,82	20,46	25,06	24,88
Oxido de rosas trans	23,88	50,35	61,50	60,51
Rendimiento	38,35	78,55	98,23	99,89
Selectividad	87,87	90,15	88,12	85,48

Ejemplo 3: Formación de isómeros de óxido de rosas cis/trans

- 5 En un matraz de 1 l se agitaron 452,4 g de una mezcla de óxido de rosas cis y trans (relación 0,4 a 1) con 4,5 g de intercambiador iónico SP112 forma H a 50°C, por una duración total de ensayo de 6 h. El intercambiador iónico Lewatit®SP112 de forma H fue lavado antes del uso varias veces con metanol hasta que estuvo libre de agua. En la Tabla 4 se representan los resultados determinados por cromatografía:

Tabla 4:

Duración del ensayo [h]	Rendimiento óxido de rosas trans [%]	Selectividad respecto a oxido de rosas cis [%]	Relación cis/trans [x a 1]
0	0,0	0,0	0,4
1	56,5	81,5	2,0
1,7	69,3	78,2	3,1
3,25	80,7	72,6	5,2
4	85,2	69,4	6,8
5	88,7	65,0	8,8
6	90,3	62,0	10,0

10 **Ejemplo 4: Formación de isómeros de óxido de rosas cis/trans por medio de intercambiador iónico de lecho sólido**

- 15 Como reactor sirvió un tubo de reacción calentado, relleno con 3 g de intercambiador iónico Lewatit® SP112 de forma H de acero inoxidable (longitud 200 mm; diámetro interno 6 mm), que estaba dotado con una bomba de alimentación para el óxido de rosas (30 g) y con un recipiente de alimentación con toma de muestra. El reactor fue operado en modo de escurrimiento. El óxido de rosas fue conducido a 55 °C en circuito sobre el lecho sólido hasta que se alcanzó una relación de óxido de rosas cis a trans de > 10 a 1. Se obtuvieron los resultados determinados por cromatografía de gases, resumidos en la Tabla 5:

Tabla 5:

Duración del ensayo [h]	Rendimiento óxido de rosas trans [%]	Selectividad respecto a oxido de rosas cis [%]	Relación cis/trans [x a 1]
0	0,0	0,0	2,3
1	44,6	73,8	4,7

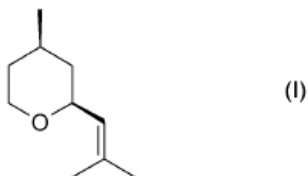
ES 2 570 309 T3

Duración del ensayo [h]	Rendimiento óxido de rosas trans [%]	Selectividad respecto a óxido de rosas cis [%]	Relación cis/trans [x a 1]
3	67,0	79,7	8,5
5	75,4	78,1	11,6

Después de 5 horas se alcanzó una relación óxido de rosas cis a trans de 11,6 a 1. Finalmente se separó el óxido de rosas obtenido, mediante destilación, de los componentes secundarios. Después de la destilación se obtuvo un rendimiento de 92,12 % de óxido de rosas cis y 91,67 % de óxido de rosas trans.

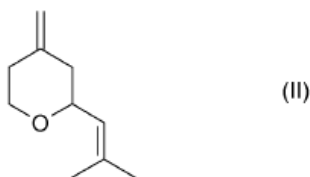
REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (I)

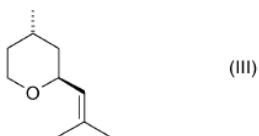


que comprende las etapas

5 a) hidrogenación catalítica de 2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metilen-tetrahidropirano de la fórmula (II)



en presencia de hidrógeno y un catalizador heterogéneo que comprende rutenio sobre un soporte, para obtener una mezcla de reacción, que comprende el compuesto de la fórmula (I) y trans-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (III)



- 10 y
- b) dado el caso, separación de los compuestos de la fórmula (I) y (III) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) y
- 15 c) puesta en contacto de los compuestos de las fórmulas (I) y (III) obtenidos en las etapas a) o b), con un intercambiador catiónico ácido fuerte, para formar isómeros de los compuestos de la fórmula (III) hasta dar el compuesto de la fórmula (I).
2. Método según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la preparación del compuesto de la fórmula (II) mediante reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol con 3-metil-but-2-en-1-al, con liberación de agua en presencia de un ácido y un solvente que forma un azeótropo con agua.
- 20 3. Método según la reivindicación 2, caracterizado porque el agua liberada por reacción de 3- metil-but-3-en-1-ol con 3-metil-but-2-en-1-al, es separada de la mezcla de reacción mediante destilación del azeótropo con el solvente.
4. Método según la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque se usa un solvente que forma un azeótropo con agua, elegido de entre el grupo de los solventes que comprenden tolueno, cloroformo, n-heptano, ciclohexano y metilciclohexano.
- 25 5. Método según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol con 3-metil-but-2-en-1-al es ejecutada en presencia de ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético o un hidrogenosulfato alcalino.
6. Método según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque como ácido se usa un hidrogenosulfato alcalino.
- 30 7. Método según una de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque como ácido se usa hidrogenosulfato de sodio.
8. Método según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la etapa a) es ejecutada en presencia de un catalizador que comprende rutenio sobre un soporte de carbón.

9. Método según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la etapa a) es ejecutada en presencia de un catalizador que comprende rutenio dotado con hierro, sobre un soporte.
10. Método según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la etapa a) es ejecutada en presencia de un catalizador, que contiene, en cada caso referido al catalizador listo, 0,1 a 10 % en peso de rutenio y 0,1 a 5 % en peso de hierro, sobre un soporte de carbón.
11. Método según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque en la etapa c) como intercambiador catiónico ácido fuerte se usa Lewatit® SP112 y/o Amberlyst™ 15.
12. Método según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el intercambiador catiónico es usado en forma de un lecho sólido.
13. Método según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la etapa c) del método es ejecutada de modo continuo.
14. Método según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se ejecuta la etapa c) del método, de modo que la mezcla de los compuestos de las fórmulas (I) y (III) que va a ser sometida a isomerización, es puesta en contacto sucesivamente varias veces con el intercambiador catiónico ácido fuerte o también con diferentes intercambiadores catiónicos ácido fuertes.