

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 840**

51 Int. Cl.:

C07D 309/04 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/EP2013/071409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13774693 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2906545**

54 Título: **Procedimiento para la producción integrada de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2**

30 Prioridad:

15.10.2012 EP 12188518

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

04.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STORK, TIMON;
RÖDER, OSKAR;
EBEL, KLAUS;
PELZER, RALF;
KRAUSE, WOLFGANG y
BECK, KARL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 840 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

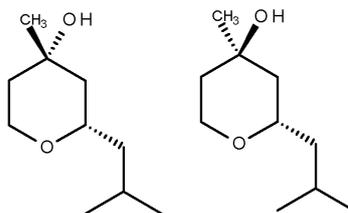
Procedimiento para la producción integrada de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2

Fundamento de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción integrada de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2.

Estado de la técnica

- 10 Los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 son compuestos valiosos para el uso como sustancias químicas que dan aroma. De este modo, por ejemplo la mezcla de diastereoisómeros cis/trans del 2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano

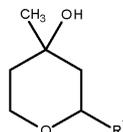


se distingue por un agradable olor a lirio de los valles y es adecuada de modo particular para el empleo como sustancia química que da aroma, por ejemplo para la producción de composiciones odoríferas.

- 15 El documento EP 1 493 737 A1 manifiesta un procedimiento para la producción de mezclas de 4-metil- o bien 4-metilenpiranos etilénicamente insaturados y los correspondientes 4-hidroxipiranos, mediante transformación de los correspondientes aldehídos con isoprenol, en el que la transformación es iniciada en un sistema de reacción en el cual la relación molar de aldehído a isoprenol es mayor a 1, es decir el aldehído es usado en exceso. Además, el documento manifiesta la subsiguiente deshidratación de la mezcla mencionada hasta los piranos etilénicamente insaturados deseados. Como catalizadores adecuados para la primera etapa de reacción se mencionan ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, sin embargo se prefieren ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.
- 20

- El documento EP 1 516 879 A1 manifiesta un procedimiento para la producción de 4-metil- o bien 4-metilenpiranos etilénicamente insaturados, mediante reacción de un correspondiente aldehído con isoprenol bajo condiciones de deshidratación, en el que la cantidad de agua en el reactor es de hasta 0,25 % en peso, mientras el rendimiento del compuesto de partida usado en déficit es inferior a 50 %. Así mismo, como catalizadores adecuados para ello se mencionan ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, sin embargo se prefieren ácido metano sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.
- 25

El documento WO 2010/133473 describe un procedimiento para la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 de la fórmula (I)

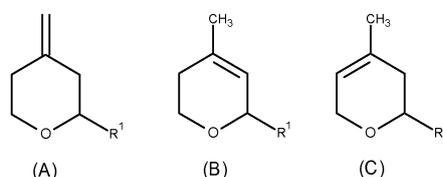


- 30 en la que el radical R^1 representa un radical alquilo o alquenoilo de cadena recta o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, un radical cicloalquilo, dado el caso sustituido con alquilo con en total 3 a 12 átomos de carbono o un radical arilo, dado el caso sustituido con alquilo y/o alcoxi con en total 6 a 12 átomos de carbono, en el que reacciona isoprenol (3-metilbut-3-en-1-ol) con un aldehído de la fórmula R^1 -CHO, en el que la reacción es ejecutada en presencia de agua y en presencia de un intercambiador fuerte ácido de cationes.
- 35

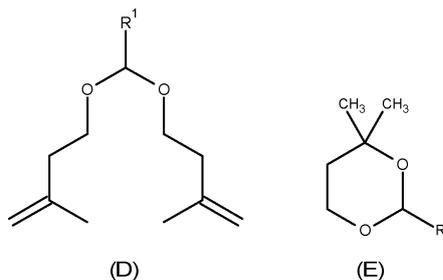
El documento WO 2011/154330 describe un procedimiento comparable al del documento WO 2010/133473, en el que la mezcla de reacción obtenida de un procesamiento por destilación es ejecutada en una columna con tabique de separación o en dos columnas de destilación acopladas térmicamente.

- 40 Como se describe en los documentos WO 2010/133473 y WO 2011/154330, en la reacción de isoprenol (3-metilbut-3-en-1-ol) con un aldehído de la fórmula R^1 -CHO, catalizada por ácido, surge una mezcla compleja de

reacción, la cual aparte de 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 contiene aún productos secundarios deshidratados de las fórmulas (A), (B) y/o (C)



así como otros productos secundarios como acetales (D) y 1,3-dioxanos (E).



5

Estos productos secundarios no pueden ser usados hasta ahora para la preparación de otros materiales valiosos, sino que son bien sea descargados o retornados junto con los compuestos de partida empleados en exceso, nuevamente a la reacción de isoprenol con el aldehído. Esto último es debido a que es problemática una posible acumulación de estos componentes en la mezcla de reacción.

- 10 El documento WO 2011/147919 describe un procedimiento para la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y en especial de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano mediante reacción de isoprenol con prenal y subsiguiente hidrogenación.

Otra sustancia química olorosa valiosa es 2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidro-2H-pirano, que se denomina también como óxido de dihidroroseno.

- 15 El óxido de dihidroroseno fue aislado por primera vez de aceite búlgaro de rosas y a continuación preparado de manera sintética por Julia y Jacquet (Julia, M.; Jacquet, B., Bulletin de la Societe Chimique de France 1963, 8-9, 1983). Partiendo de but-2-en-1-al, mediante una reacción de Diels-Alder con etil-vinil-éter y subsiguiente hidrogenación se obtuvo un acetal cíclico. Después de la escisión de etanol, adición de ácido bromhídrico al doble enlace obtenido y subsiguiente reacción de Grignard con bromuro de isopropilmagnesio, pudo prepararse por
20 primera vez de manera sintética la mezcla de óxido de cis- y trans-dihidroroseno.

- J. H. P. Tyman y B. J. Willis describen en Tetrahedron Letters Nr. 51, 4.507 – 4.508, 1970, la reacción catalizada por ácido de 3-alqueno-1-oles con aldehídos, en especial 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 SnCl₂/H₂PtCl₆ hasta el cis-2-(2-metil-prop-1-en-il)-4-metil-tetrahidropirano racémico.
25

A. Machado et. al. describen en Journal of the Brazilian Chemical Society Vol. 21 Nr. 8, 1563-1571, 2010 otro procedimiento para la reacción catalizada por ácido de 2-metil-1-buten-4-ol con diferentes aldehídos.

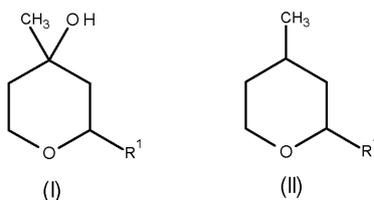
- La presente invención basó su objetivo en poner a disposición un procedimiento mejorado para la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, que también haga factible un uso tan efectivo como sea posible de los productos secundarios hasta ahora no aplicables.
30

- De modo sorprendente se encontró ahora que para la producción de 4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y en especial para la producción de óxido de dihidroroseno es adecuada la corriente lateral que tiene productos secundarios (= corriente residual), que surge en la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, por reacción catalizada por ácido de isoprenol (3-metilbut-3-en-1-ol) con un aldehído adecuado. Al respecto, es problemático en particular que los componentes principales de la corriente lateral, los tres dihidropiranos (A), (B) y (C) isoméricos por un lado y el dioxano (E) por otro lado, no pueden ser separados por destilación con costos razonables. Sin embargo, se encontró de modo sorprendente que mediante hidrogenación de la corriente lateral total, pueden transformarse los dihidropiranos (A), (B) y (C) isoméricos en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, los cuales se dejan separar entonces por destilación del dioxano (E) no valioso. Con ello se pone a disposición un procedimiento integrado para la producción simultánea de 4-
40

hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2. Con ello puede suministrarse una gran parte de la corriente lateral previa también para el uso como sustancia química odorífera y en especial como perfume.

Resumen de la invención

- 5 Un primer objetivo de la invención es un procedimiento para la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, de la fórmula general (I) y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, de la fórmula general (II)

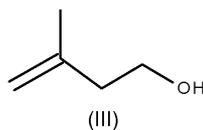


en las que

- 10 R¹ representa alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificado, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 6 a 20 átomos de carbono,

en el que

- a) 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III)

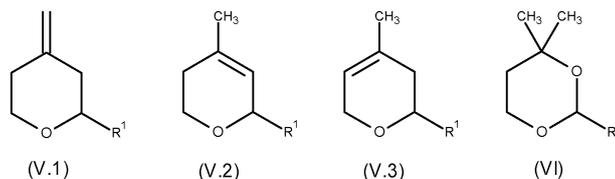


15

reacciona con un aldehído de la fórmula (IV)



- 20 en la que R¹ en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de un catalizador ácido, en el que se obtiene una mezcla de reacción que contiene por lo menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2 de la fórmula general (I), por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI)



en la que R¹ en la fórmula (VI) tiene el significado indicado anteriormente,

- 25 b) el producto de reacción de la etapa a) soporta una separación para obtener una fracción enriquecida en 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en la posición 2, de la fórmula general (I) y una fracción que contiene por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI),

c) la fracción que contiene por lo menos uno de los compuestos V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI), soporta una hidrogenación,

- 30 d) se aísla del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) una fracción enriquecida en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en la posición 2 (II) y una fracción enriquecida en el por lo menos un compuesto de dioxano (VI).

Descripción de la invención

El procedimiento de acuerdo con la invención exhibe las siguientes ventajas:

- Puede usarse como producto valioso una gran parte de la anterior corriente lateral (corriente residual) en la producción por catálisis ácida de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2.

5 - Con la hidrogenación suministrada de acuerdo con la invención se hace posible un acceso a 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 y en especial a óxido de dihidrososeno, el cual requiere sólo una etapa de reacción, partiendo de la corriente lateral.

- Los dioxanos no valiosos presentes en la mezcla de reacción de la producción de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en la posición 2, pueden ser separados de manera efectiva del producto valioso después de la hidrogenación.

10 - Para la producción de los 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, en especial del óxido de dihidrososeno, no tienen que usarse otros reactivos costosos y/o potencialmente peligrosos, como tal vez reactivos de Grignard o hidruros complejos, como hidruro de litio y aluminio.

En tanto a continuación no se indique de manera más precisa, los conceptos "4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2",

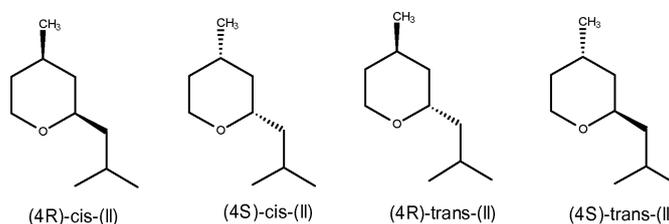
"4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2",

15 "2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano",

"2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidropirano" (= "óxido de dihidrososeno"),

denominan el marco de la invención mezclas cis/trans de cualquier composición así como los isómeros de conformación puros. Los conceptos mencionados anteriormente denominan además todos los enantiómeros en forma pura así como mezclas racémicas y ópticamente activas de los enantiómeros de estos compuestos.

20 En tanto a continuación se hable de diastereoisómeros cis- y trans de los compuestos (I) o (II), se representa en cada caso sólo una de las formas de enantiómero. Solamente para ilustración se representan a continuación los isómeros del 2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidropirano (II) (óxido de dihidrososeno):



25 En el marco de la presente invención, la expresión alquilo de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alquilo C₁-C₆ y de modo particular preferiblemente alquilo C₁-C₄. Alquilo representa en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutil (2-metilpropil), sec.-butil (1-metilpropil), tert.-butil (1,1-dimetiletilo), n-pentilo o n-hexilo. En especial, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo.

30 En el marco de la presente invención, la expresión alcoxi de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alcoxi C₁-C₆ y de modo particular preferiblemente alcoxi C₁-C₄. Alcoxi representa en particular metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.-butiloxi, tert.-butiloxi, n-pentiloxi o n-hexiloxi. En especial, alcoxi representa metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, o isobutiloxi. En el marco de la invención, cicloalquilo define un radical cicloalifático con preferiblemente 3 a 10, de modo particular preferiblemente 5 a 8, átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En especial ciclo alquilo representa ciclohexilo.

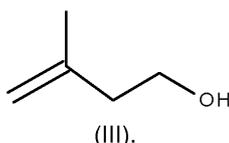
35 Dependiendo del tamaño del anillo, los grupos cicloalquilo sustituidos pueden exhibir uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) sustituyentes. Estos son elegidos preferiblemente independientemente uno de otro de entre alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Los grupos cicloalquilo portan en el caso de una sustitución, preferiblemente uno o varios, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos alquilo C₁-C₆. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos, en particular 2- y 3-metilciclohexilo, 2- y 3-etilciclohexilo, 2-, 3- y 4-metilciclohexilo, 2-, 3- y 4-etilciclohexilo, 2-, 3- y 4-propilciclohexilo, 2-, 3- y 4-isopropilciclohexilo, 2-, 3- y 4-butilciclohexilo y 2-, 3- y 4-isobutilciclohexilo.

40 En el marco de la presente invención, la expresión "arilo" comprende radicales hidrocarburo aromáticos de uno o varios núcleos con comúnmente 6 a 18, preferiblemente 6 a 14, de modo particular preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos de arilo en particular fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, naftaceno, criseno, pirenilo, etc., y en especial fenilo o naftilo.

Dependiendo del número y tamaño de su sistema de anillo, los arilo sustituidos pueden exhibir uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) sustituyentes. Estos son elegidos preferiblemente independientemente uno de otro de entre alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Son ejemplos de radicales arilo sustituidos 2-, 3- y 4-metilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-, 3- y 4-etilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-, 3- y 4-propilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dipropilfenilo, 2,4,6-tripropilfenilo, 2-, 3- y 4-isopropilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-diisopropilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 2-, 3- y 4-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-dibutilfenilo, 2,4,6-tributilfenilo, 2-, 3- y 4-isobutilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-diisobutilfenilo, 2,4,6-triisobutilfenilo, 2-, 3- y 4-sec-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-di-sec-butilfenilo, 2,4,6-tri-sec-butilfenilo, 2-, 3- y 4-tert.-butilfenilo, 2,4-, 2,5-, 3,5- y 2,6-di-tert.-butilfenil y 2,4,6-tri-tert.-butilfenilo.

10 Etapa a)

Una de las sustancias de partida para la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención es 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de la fórmula (III),



isoprenol es bien accesible según procedimientos conocidos a partir de isobuteno y formaldehído en toda escala y disponible comercialmente. No se establecen requerimientos particulares para la pureza, calidad o procedimiento de producción del isoprenol que se va a usar de acuerdo con la invención. Puede usarse en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, en la calidad y pureza comunes en el mercado. Preferiblemente se usa isoprenol que tiene una pureza de 90 % en peso o más, de modo particular aquel con una pureza de 95 a 100 % en peso y de modo muy particularmente preferido aquel con una pureza de 97 a 99,9 % en peso o aún más preferiblemente 98 a 99,8 % en peso.

Otra sustancia de partida para la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención es un aldehído de la fórmula (IV) R¹-CHO, en la que R¹ en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente.

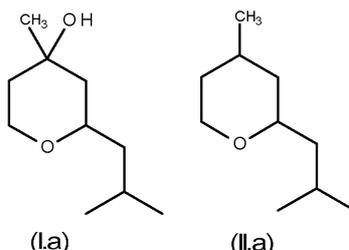
Preferiblemente R¹ representa en los compuestos de la fórmula (I), (II), (IV), (V.1), (V.2), (V.3) y (VI) alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificada.

De modo particular, preferiblemente R¹ representa alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada. En otra forma preferida de realización, R¹ representa fenilo.

Con ello, por ejemplo, son significados particularmente preferidos de acuerdo con la invención para el radical R¹, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo, preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, de modo muy particularmente preferido isobutilo (2-metilpropilo).

Los aldehídos de la fórmula (IV) que van a ser usados preferiblemente son: acetaldehído, valeraldehído, isovaleraldehído, pentanal, hexanal, heptanal, benzaldehído, citral, citronelal. De acuerdo con la invención, aldehídos muy particularmente preferidos de la fórmula (IV) que van a ser usados son isovaleraldehído y benzaldehído, en particular isovaleraldehído.

Con ello, en el marco de una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción y aislamiento de 2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia) y de 2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (IIa) (óxido de dihidroroseno)



Preferiblemente en la etapa a) se usan el 3-metilbut-3-en-ol (III) y el aldehído (IV) en una relación molar de aproximadamente 1 - 2 a 2 - 1, de modo particular preferiblemente de 0,7 - 1 a 2 - 1, en particular de 1 - 1 a 2 - 1. En una realización especial se usan en la etapa a) el 3-metilbut-3-en-ol (III) y el aldehído (IV) en una relación molar de 1 - 1 a 1,5 - 1.

De acuerdo con la invención, la reacción en la etapa a) ocurre en presencia de un catalizador ácido. En principio, para la reacción en la etapa a) puede usarse todo catalizador ácido, es decir toda sustancia que exhibe acidez de Brönstedt o de Lewis. Son ejemplos de catalizadores adecuados los ácidos con protones, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, y ácido p- toluenosulfónico, compuestos de elementos moleculares ácidos, como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, cloruro de zinc, pentafluoruro de fósforo, trifluoruro de arsénico, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio y pentafluoruro de antimonio; sólidos óxidos ácidos como zeolitas, silicatos, aluminatos, aluminosilicatos, arcillas e intercambiadores iónicos ácidos.

Preferiblemente, el catalizador ácido en la etapa a) es elegido de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p- toluenosulfónico e intercambiadores catiónicos ácidos fuertes.

En una primera variante, la reacción ocurre en la etapa a) en presencia de un ácido Brönstedt, el cual es elegido preferiblemente de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Preferiblemente, en esta primera variante en la etapa a) se usa un solvente, el cual es elegido preferiblemente de entre hidrocarburos y mezclas de hidrocarburos. Son por ejemplo solventes adecuados hexano, heptano, ligroina, éter de petróleo, ciclohexano, decalina, tolueno, xileno y mezclas de ellos. En esta primera variante el contenido de agua de la mezcla de reacción es de máximo 0,25 % en peso, de modo particular preferiblemente máximo 2 % en peso, referido al peso total de la mezcla de reacción. En el transcurso de la reacción en la etapa a) puede formarse agua, por ejemplo por la deshidratación del producto de la fórmula (I) del procedimiento, como posible reacción secundaria. Sin embargo, para mantener bajo el contenido de agua, puede separarse por destilación el agua formada, junto con el solvente usado, separar al menos parcialmente el agua del solvente según procedimientos comunes y a continuación retornar el solvente a la etapa a) de reacción. Preferiblemente, el catalizador se usa en esta primera variante, en una cantidad de 0,05 a 5 % molar, de modo particular preferiblemente de 0,1 a 4 % molar, referida al aldehído (IV). Preferiblemente la reacción en la etapa a) ocurre según esta primera variante a una temperatura en el intervalo de 20 a 120 °C, de modo particularmente preferido 40 a 110 °C.

En una segunda variante, la reacción en la etapa a) ocurre en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte. Al respecto, bajo el concepto de intercambiador catiónico ácido fuerte se entiende un intercambiador catiónico en la forma H^+ , la cual exhibe grupos ácidos fuertes. Los grupos ácidos fuertes son por regla general grupos ácido sulfónico. Por regla general los grupos ácidos están unidos a una matriz de polímero, la cual puede ser por ejemplo gelatinosa o bien macroporosa. De modo correspondiente, una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque se usa un intercambiador catiónico ácido fuerte que exhibe grupos ácido sulfónico. En los documentos WO 2010/133473 y WO 2011/154330 se describen intercambiadores catiónicos ácidos fuertes adecuados, a los cuales se hace aquí referencia en toda extensión.

Son adecuados para el uso en la etapa a) los intercambiadores iónicos ácidos fuertes (como por ejemplo Amberlyst, Amberlite, Dowex, Lewatit, Purolite, Serdolit), que se basan en poliestireno y que contienen copolímeros de estireno y divinilbenceno como matrices de soporte con grupos ácido sulfónico en forma H^+ , así como grupos de intercambio iónico funcionalizados con grupos ácido sulfónico ($-SO_3H$). Los intercambiadores iónicos se diferencian en la construcción de su estructura de polímero, y se diferencian resinas gelatinosas y macroporosas. En una realización especial, en la etapa a) se usa una resina de intercambio iónico polimérica perfluorada. Tales resinas son distribuidas por ejemplo bajo la denominación Nafion® de la compañía DuPont. Como ejemplo de una resina de intercambio iónico polimérica perfluorada así, se menciona Nafion® NR-50.

Para la reacción en la etapa a), se conocen intercambiadores catiónicos ácidos fuertes adecuados comercialmente disponibles, por ejemplo bajo los nombres comerciales Lewatit® (Lanxess), Purolite® (The Purolite Company), Dowex® (Dow Chemical Company), Amberlite® (Rohm and Haas Company), Amberlyst (TM) (Rohm and Haas Company). Son intercambiadores catiónicos se ácidos preferidos: Lewatit® K 1221, Lewatit® K 1461, Lewatit® K 2431, Lewatit® K 2620, Lewatit® K 2621, Lewatit® K 2629, Lewatit® K 2649, Amberlite® FPC 22, Amberlite® FPC 23, Amberlite® IR 120, Amberlyst (TM) 131, Amberlyst (TM) 15, Amberlyst (TM) 31, Amberlyst (TM) 35, Amberlyst (TM) 36, Amberlyst (TM) 39, Amberlyst (TM) 46, Amberlyst (TM) 70, Purolite® SGC650, Purolite® C100H, Purolite® C150H, Dowex® 50X8, Serdolit® rojo y Nation® NR-50.

Las resinas de intercambio iónico ácidas fuertes son regeneradas por regla general con ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico.

En una realización especial, en la etapa a) reaccionan el 3-metilbut-3-en-ol (III) y el aldehído (IV) en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte y en presencia de agua. En principio, la mezcla de reacción en la etapa a) puede contener ya pequeñas cantidades de agua, que puede ser liberada por deshidratación del producto de la fórmula (I) del procedimiento, como posible reacción secundaria. Según una realización especial se añade a la mezcla de reacción, aparte de isoprenol (III) y el aldehído de la forma (IV) así como algo de agua de la reacción, adicionalmente más agua.

Comúnmente se ejecuta la reacción del isoprenol (III) con el aldehído de la fórmula (IV) en presencia de

aproximadamente por lo menos 10 % molar de agua añadida, en la que la cantidad de agua está referida a la cantidad de la sustancia de partida isoprenol (III) o aldehído (IV) usada en cada caso en exceso, o, en el caso de reacción equimolar de ambas sustancias (III) y (IV) de partida, a la cantidad de una de las dos sustancias.

5 Por encima del valor indicado, puede elegirse libremente la cantidad de agua y está limitada, si acaso, sólo por aspectos técnicos del procedimiento o económicos y puede usarse absolutamente en mayor exceso, por ejemplo de 10 a 100 veces o también por encima de eso. Preferiblemente, se prepara una mezcla de isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV), preferiblemente isovaleraldehído, con la cantidad de agua que va a ser agregada, de modo que la cantidad agregada permanece disuelta en la mezcla de isoprenol y el aldehído, es decir no se presenta ningún sistema de dos fases.

10 Comúnmente, en el marco de esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, las sustancias de partida isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV) reaccionan en presencia de por lo menos 25 % molar, preferiblemente de por lo menos 50 % molar, aún más preferiblemente de por lo menos 75 y todavía más preferiblemente de por lo menos 90 % molar de agua añadida, en el que la cantidad de agua está referida a la cantidad de la sustancia de partida isoprenol (III) o aldehído (IV) usada en cada caso en exceso, o, en el caso de la
15 reacción equimolar de las dos sustancias (III) y (IV) de partida, a la cantidad de una de las dos sustancias.

Preferiblemente, en el marco de esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, las sustancias de partida isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV) reaccionan en presencia de hasta aproximadamente 1000 % molar de agua, en la que la cantidad de agua está referida a la cantidad de sustancia de
20 partida isoprenol (III) o aldehído (IV) usada en cada caso en exceso, o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias (III) y (IV) de partida, a la cantidad de una de las dos sustancias.

En el marco de una forma preferida de realización se ejecuta la reacción que va a ser desarrollada de acuerdo con la invención, de modo que ella es realizada en presencia de una cantidad por lo menos equimolar de agua añadida, en la que la cantidad de agua está referida a la cantidad de sustancia isoprenol (III) o aldehído (IV) de
25 partida usada en cada caso en exceso, o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias (III) y (IV) de partida, a la cantidad de una de las dos sustancias. En consecuencia, la reacción de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído elegido de la fórmula (IV) es ejecutada preferiblemente en presencia de 90 a 250 % molar, de modo particularmente preferido 90 a 230 % molar, aún más preferido 90 a 200 % molar y con máxima preferencia en presencia de 90 a 180 % molar de agua, en la que la cantidad de agua está referida a la cantidad de sustancia isoprenol (III) o aldehído (IV) de partida usada en cada caso en exceso, o, en el caso de la reacción
30 equimolar de las dos sustancias (III) y (IV) de partida, a la cantidad de una de las dos sustancias.

Para la reacción de isoprenol (III) con el aldehído (IV) en la etapa a) pueden ponerse en contacto las mencionadas sustancias de partida y dado el caso el agua añadida, con el intercambiador catiónico ácido. Preferiblemente se usan isoprenol (III), aldehído (IV) y dado el caso del agua añadida en forma de una mezcla en la etapa a). Las mencionadas sustancias de partida, es decir isoprenol (III) y el aldehído (IV) y el agua que va a ser usada en la
35 cantidad anterior, pueden ser puestos en contacto o bien mezcladas en cualquier orden mutuo.

La cantidad de intercambiador catiónico ácido fuerte en la etapa a) no es crítica y puede ser elegida libremente y dentro de amplios límites, considerando aspectos económicos y técnicos del procedimiento. En consecuencia, la reacción puede ser ejecutada tanto en presencia de cantidades catalíticas como también en presencia de exceso mayor del intercambiador catiónico ácido fuerte. Comúnmente se usa el intercambiador catiónico ácido fuerte en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 % en peso, preferiblemente en una cantidad de
40 aproximadamente 20 a aproximadamente 40 % en peso y de modo particular preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 % en peso, referida en cada caso a la suma de isoprenol (III) y aldehído de la fórmula (IV) usados. Al respecto, los datos se refieren al intercambiador catiónico listo para el uso, el cual por regla general es tratado previamente con agua y de modo correspondiente puede comprender cantidades de hasta aproximadamente 70 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente
45 65 % en peso y de modo particular preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 65 % en peso de agua. En particular para la ejecución discontinua del procedimiento, puede ahorrarse por ello una adición de agua excesiva en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. Los intercambiadores catiónicos ácidos fuertes mencionados pueden ser usados en la etapa a) tanto individualmente como también en forma de mezclas.

50 La reacción en la etapa a) en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte puede ser ejecutada según se elija también adicionalmente en presencia de un solvente inerte bajo las condiciones de reacción. Son solventes adecuados por ejemplo tert-butilmetiléter, ciclohexano, decalina, hexano, heptano, ligroina, éter de petróleo, tolueno o xileno. Los mencionados solventes pueden ser usados solos o en forma en mezcla mutua. Preferiblemente, la reacción en la etapa a) se ejecuta en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte sin
55 adición de un solvente orgánico.

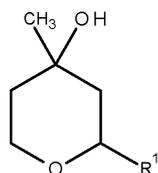
Preferiblemente, la reacción en la etapa a) del isoprenol (III) con el aldehído (IV) elegido, es ejecutada en presencia

de agua y en presencia de un intercambiador catiónico ácido fuerte a una temperatura en el intervalo de 0 a 70 °C, de modo particular preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 10 a 60 °C y en particular a una temperatura en el intervalo de 20 a 50 °C. Al respecto, se trata de la temperatura de la mezcla de reacción.

5 La reacción en la etapa a) puede ser ejecutada de manera continua o discontinua. Al respecto, puede efectuarse por ejemplo la reacción en el caso discontinuo, de modo que se coloca una mezcla de isoprenol (III), el aldehído (IV), dado el caso agua y dado el caso un solvente orgánico en un recipiente adecuado y se añade el catalizador ácido. Una vez terminada la reacción, puede separarse entonces el catalizador de la mezcla de reacción obtenida, mediante procedimientos adecuados de separación. Si como catalizador en la etapa a) se usa una ácido Brönstedt, que es elegido preferiblemente de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-
10 toluenosulfónico, entonces la separación del catalizador puede ocurrir por ejemplo mediante destilación después del acondicionamiento acuoso u ocurrir directamente por destilación. Si en la etapa a) se usa como catalizador un intercambiador catiónico ácido fuerte, entonces la separación del catalizador puede ocurrir por ejemplo mediante filtración o mediante centrifugación.

15 En el marco de una forma preferida de realización, la reacción de isoprenol (III) con el aldehído (IV) en la etapa a) es ejecutada de manera continua. Para ello puede por ejemplo prepararse una mezcla con agua de las sustancias de partida isoprenol y aldehído de la fórmula (III) que van a ser usadas y poner en contacto de manera continua esta mezcla con un intercambiador catiónico ácido fuerte. Para ello puede incorporarse el intercambiador catiónico elegido por ejemplo en un reactor de paso adecuado, por ejemplo un reactor con agitación con alimentación y drenaje o un reactor de tubos y descargar en este continuamente las sustancias de partida y el agua y descargar
20 continuamente la mezcla de reacción. Al respecto, las sustancias de partida y el agua pueden incorporarse al reactor de paso, según se elija, como componentes individuales o también en forma de una mezcla como se describió anteriormente.

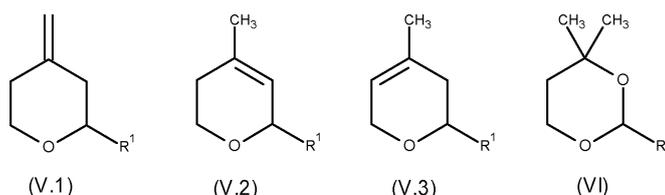
La mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención contiene, aparte de los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 de la fórmula (I),



(I)

25

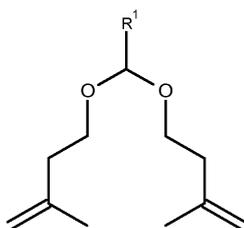
por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI)



30

en el que R¹ en las fórmulas (I), (V.1), (V.2), (V.3) y (VI) tiene el significado previamente indicado. Preferiblemente R¹ representa isobutilo. Por regla general, la mezcla de reacción contiene una mezcla de los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3).

La mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención puede obtener por lo menos otro producto secundario, por ejemplo un acetal (VII)



(VII)

en el que R¹ tiene el significado previamente indicado. Preferiblemente R¹ representa isobutilo.

La mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento de reacción puede contener otros componentes, como 3-metilbut-3-en-1-ol (III) que no reaccionó, aldehído (IV) que no reaccionó, agua, solvente orgánico, etc.

- 5 Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene el 4-hidroxi-4-metiltetrahidropirano sustituido en posición 2 de la fórmula (I) en una cantidad de 50 a 90 % en peso, de modo particularmente preferido 60 hasta aproximadamente 80 % en peso, referida al peso total de la mezcla de reacción.

Preferiblemente la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene los compuestos de las fórmulas (V.1), (V.2) y (V.3) en una cantidad total de 5 a 20 % en peso, de modo particularmente preferido 5 hasta aproximadamente 15 % en peso, referida al peso total de la mezcla de reacción.

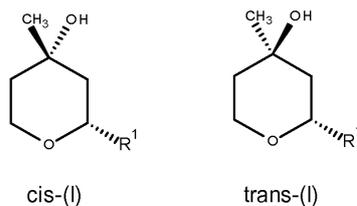
- 10 Preferiblemente la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene el compuesto de dioxano de la fórmula (VI) en una cantidad total de 5 a 20 % en peso, de modo particular preferiblemente 5 hasta aproximadamente 15 % en peso, referida al peso total de la mezcla de reacción.

En una composición típica, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene los siguientes compuestos, referidos en cada caso al peso total de la mezcla de reacción:

- 15 Isovaleraldehído: 0 - 5 % en peso,
isoprenol: 0 - 10 % en peso,
isómeros de dihidropirano (V.a - c): 5 - 15 % en peso,
1,3-dioxano (VI): 5 - 15 % en peso,
acetal (VII): 0 - 5 % en peso,

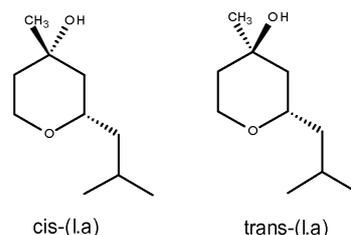
- 20 trans-(I): 15 - 22 % en peso,
cis-(I): 45 - 65 % en peso,
agua: 2 - 10 % en peso.

- 25 Preferiblemente la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 de la fórmula (I) en forma de mezclas de los diastereoisómeros cis de la fórmula cis-(I) y los diastereoisómeros trans de la fórmula trans-(I)



en las que la relación de diastereoisómeros del diastereoisómero cis-(I) al diastereoisómero trans-(I) es de 65 - 35 a 95 - 5, de modo particular preferiblemente 70 - 30 a 85 - 15 y R¹ tiene nuevamente los significados indicados anteriormente.

- 30 Preferiblemente la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) contiene 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano en forma de mezcla de los diastereoisómeros cis de la fórmula cis-(I.a) y los diastereoisómeros trans de la fórmula trans-(I.a)



- 35 en las que la relación de diastereoisómeros de los diastereoisómero cis-(I.a) a diastereoisómeros trans-(I.a) es preferiblemente 65 - 35 a 95 - 5, de modo particular preferiblemente 70 - 30 a 85 - 15.

Debido a sus propiedades particulares de olor, tales mezclas son adecuadas en medida particular para el uso como sustancias químicas odoríferas, por ejemplo como componentes con lirio de los valles para producir composiciones olorosas.

Etapa b)

5 El producto de reacción de la etapa a) usado para la separación en la etapa b) contiene, referido al peso total, normalmente 45 a 65 % en peso de los diastereoisómeros cis-(I), 15 a 22 % en peso de los diastereoisómeros trans-(I), 10 a 30 % en peso de compuestos que tienen un punto de ebullición inferior al de los compuestos (I), 1 a 3 % en peso de compuestos que tienen un punto de ebullición superior al de los compuestos (I). El producto de reacción de la etapa a) es preferiblemente esencialmente libre de compuestos, que exhiben un punto de ebullición cercano al de los compuestos (I) estereoisoméricos. Esencialmente libre de compuestos que exhiben un punto de ebullición cercano al de los compuestos (I) estereoisoméricos, significa en el marco de la invención, que el producto de reacción de la etapa a) contiene máximo 1 % en peso, de modo particular preferiblemente máximo 0,5 % en peso, en particular máximo 0,1 % en peso de compuestos que exhiben un punto de ebullición cercano al de los compuestos (I) estereoisoméricos.

15 Preferiblemente, el producto de reacción de la etapa a) usado para separación en la etapa b) contiene 45 a 65 % en peso de los diastereoisómeros cis de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula cis-(I.a), 15 a 20 % en peso de los diastereoisómeros trans de la fórmula trans-(I.a), 10 a 25 % en peso de compuestos con punto de ebullición inferior al de los compuestos (I), 1 a 3 % en peso de compuestos que tienen punto de ebullición superior de los compuestos (I).

20 Preferiblemente, la mezcla de reacción de la etapa a) es sometida en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención, a una separación por destilación. Los dispositivos adecuados para la separación por destilación comprenden columnas de destilación, como columnas de fondos que pueden estar provistas de campanas, placas de criba, fondos de criba, empaquetados, cuerpos de relleno, válvulas, salidas laterales, etc., evaporadores, como evaporadores de capa delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de circulación forzada, evaporador de Sambay, etc. y combinaciones de ellos.

30 Las columnas de destilación pueden exhibir accesorios eficaces para la separación, que son elegidos preferiblemente de entre fondos de separación, empaquetamientos ordenados, por ejemplo empaquetamientos de láminas o tejidos, como Sulzer Mellapak®, Sulzer BX, Montz B1 o Montz A3 o Kühni Rombopak, o rellenos aleatorios de cuerpos de relleno, como por ejemplo anillos Dixon, anillos Raschig, anillos de alto flujo o superanillos Raschig. De modo particular se han probado empaquetamientos ordenados, preferiblemente empaquetamientos de láminas o tejidos, con una superficie específica de 100 a 750 m²/m³, en particular 250 a 500 m²/m³. Ellos ofrecen elevado desempeño de separación con bajas pérdidas de presión.

Preferiblemente para el fraccionamiento en la etapa b) se usa un dispositivo, que comprende

35 -una columna de alimentación con una parte de rectificación ubicada por encima de la posición de alimentación y una parte de separación ubicada debajo de la posición de alimentación,

-una columna superior de combinación que se comunica con el extremo superior de la parte de rectificación y una columna de combinación inferior que se comunica con el extremo inferior de la parte de separación, y

-una columna de separación que se comunica con la columna superior de combinación y la columna inferior de combinación.

40 Preferiblemente el fraccionamiento en la etapa b), ocurre mediante

i) introducción del producto de reacción de la etapa a) en una columna de alimentación con parte de rectificación ubicada por encima de la posición de alimentación y una parte de separación ubicada por debajo de la posición de alimentación,

45 ii) provisión de una columna superior de combinación que se comunica con el extremo superior de la parte de rectificación con condensador en el extremo superior de la columna y una columna inferior de combinación que se comunica con el extremo inferior de la parte de separación, con calentador en el extremo inferior de la columna,

iii) provisión de una columna de separación que se comunica con la columna superior de combinación y la columna inferior de combinación, la cual exhibe por lo menos una descarga lateral,

50 iv) extracción de la columna de separación en la cabeza o en la zona superior, de compuestos que entran en ebullición más fácilmente que los 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (I), extracción como por lo menos una descarga lateral de al menos una parte de los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en

posición 2 (I) y extracción en el fondo o en la zona inferior de la columna inferior de combinación de los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (I), los cuales no son extraídos como descarga lateral y extracción de los compuestos que tienen punto de ebullición más alto que los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (I).

- 5 En una forma preferida de realización, la descarga tomada de la columna de separación en la cabeza o en la zona superior, contiene:
- al menos una parte o la cantidad total de los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) presentes en el producto de reacción de la etapa a),
 - 10 - al menos una parte o la cantidad total del compuesto de dioxano (VI) presente en el producto de reacción de la etapa a),
 - en caso de estar presente, 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III) que no reaccionó,
 - en caso de estar presente, aldehído (IV) que no reaccionó,
 - pequeñas cantidades o nada de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos (I),
 - agua.

- 15 En una forma de realización particularmente preferida, para la reacción en la etapa a) se usan 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III) e isovaleraldehído (IV). Entonces la descarga tomada en la cabeza o en la parte superior de la columna de separación contiene:

- al menos una parte o la cantidad total de los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) presentes en el producto de reacción de la etapa a) en los que R¹ representa isobutilo,
- 20 - al menos una parte de la cantidad total del compuesto de dioxano (VI) presente en el producto de reacción de la etapa a), en el que R¹ representa isobutilo,
- en caso de estar presente, 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III) que no reaccionó,
- en caso de estar presente, isovaleraldehído (IV) que no reaccionó,
- pequeñas cantidades o nada de 2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia),
- 25 - agua.

- El producto de cabeza así obtenido puede ser sometido a una separación de fases, para la separación de la mayor cantidad de agua. Si se prescinde de tal separación de fases, por regla general puede usarse el producto de cabeza así obtenido sin otro procesamiento, para la hidrogenación en la etapa c). En caso de desearse, puede someterse el producto de cabeza a otro procesamiento para la separación de por lo menos una parte de los compuestos diferentes a los compuestos (V.1), (V.2), (V.3) y (VI). Para ello puede someterse el producto de cabeza, por ejemplo, a otra separación por destilación.
- 30

En una forma preferida de realización, se retira de la columna de separación una corriente lateral o se retiran de la columna de separación dos corrientes laterales. En una realización especial, se retira de la columna de separación sólo una corriente lateral.

- 35 Si en la etapa b) se tomaron varias descargas, que contienen 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (I), por ejemplo dos descargas laterales diferentes o una descarga lateral y una descarga de fondo, entonces éstas se diferencian por regla general respecto a la composición de estereoisómeros. Con ello tiene éxito el aislamiento de una fracción enriquecida en diastereoisómeros cis y una fracción enriquecida en diastereoisómeros trans, respecto al producto de reacción de la etapa a). Por desempeño suficiente de separación
- 40 del dispositivo de destilación usado puede, en caso de desearse, obtenerse al menos uno de los diastereoisómeros en forma pura.

- La columna de alimentación, la columna de descarga, columna superior de combinación y columna inferior de combinación pueden ser elementos constituyentes discretos o estar formados como sección o cámara de una columna de destilación, que combina las diferentes funciones. La expresión "columnas que se comunican" significa que entre ellas ocurre un intercambio tanto de vapor de escape que asciende como también de condensado que escurre.
- 45

En una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la separación por destilación

ocurre en la etapa b) en una disposición de columnas de destilación, que comprenden una columna de tabique de separación o una interconexión de por lo menos dos columnas de destilación convencionales acopladas térmicamente.

5 Las columna de tabique de separación son columnas de destilación especiales con por lo menos una posición de alimentación y por lo menos tres posiciones de sustracción, en las cuales entre el evaporador y el condensador se encuentra la denominada zona de rectificación, en la cual una parte del condensado formado en el condensador se mueve hacia abajo en forma líquida como retorno en contracorriente al vapor que sube desde el dispositivo de evaporación, y el cual en una zona parcial de la columna debajo y/o encima de la posición de alimentación
10 para impedir una mezcla cruzada de corriente de líquido y/o de vapor de escape (corriente de vapor) y que con ello hace posible una separación por destilación de mezclas de sustancias. El principio básico de las columnas de tabique de separación es conocido desde hace tiempo y está descrito por ejemplo en el documento de EEUU 2.471.134, en el documento EP-A-0 122 367 o en G. Kaibel, Chem. Eng. Technol. vol. 10, 1987, páginas 92 a 98.

15 La construcción básica general de una columna de tabique de separación comprende por lo menos una posición lateral de alimentación sobre un lado del tabique de separación y por lo menos tres posiciones de sustracción, de las cuales por lo menos una se ubica al otro lado del tabique de separación. Puesto que con este tipo de construcción en la zona del tabique de separación se impide una mezcla cruzada de corriente de líquido y/o escape, es posible obtener el producto lateral forma pura. Mediante ello se reduce en la separación de mezclas de varias sustancias en general el número total de columnas de destilación requeridas. Además, por el uso de
20 columnas de tabique de separación pueden economizarse costos de inversión así como energía, respecto a una conexión en serie sencilla de dos columnas convencionales de destilación (véase M. Knott, Process Engineering, vol. 2, febrero de 1993, páginas 33 a 34).

En el sentido de la invención, como columnas convencionales de destilación se denominan todas las columnas de destilación que no contienen tabique de separación. Por columnas de destilación convencionales acopladas
25 térmicamente se intercambian de manera recíproca masas y corrientes de energía. Con ello, es posible un claro ahorro de energía respecto a una conexión en serie sencilla de columnas convencionales de destilación. Como alternativa a la columna de tabique de separación se prefiere una interconexión de dos columnas de destilación acopladas térmicamente. Por ejemplo, en G. Kaibel et al., Chem.-Ing.-Tech., vol. 61, 1989, páginas 16 a 25 y G. Kaibel et al., Gas Separation & Purification, vol. 4, junio de 1990, páginas 109 a 114, se da una revisión de
30 diferentes arreglos.

En una primera forma preferida de realización se usa para la destilación una columna de destilación con una columna previa acoplada térmicamente, es decir la columna de descarga, la columna superior de combinación y la columna inferior de combinación están formadas como columnas de destilación en una pieza, y la columna de destilación está formada como columna previa a la columna de destilación. En una segunda forma preferida de
35 realización se usa una columna de destilación con una columna posterior acoplada térmicamente, es decir la columna de alimentación, la columna superior de combinación y la columna inferior de combinación están formadas como columnas de destilación en una pieza y la columna de descarga está construida como columna posterior a la columna de destilación. Se conocen columnas de destilación conmutadas con columnas auxiliares y son descritas por ejemplo en Chem. Eng. Res. Des., Part A: Trans IChemE, marzo de 1992, páginas 118-132, "The design and optimisation of fully thermally coupled distillation columns".
40

Ha probado ser conveniente eliminar del producto de reacción de la etapa a), antes de la introducción en la columna de alimentación, al menos una parte de los compuestos que tienen un menor punto de ebullición que los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (I). Por ello, en una forma especial de realización se
45 usa para la separación por destilación del producto de reacción de la etapa a) una disposición de columnas de destilación, que comprende una columna de destilación convencional preconectada y una columna de separación por tabique postconectada o una interconexión de dos columnas de destilación convencionales acopladas térmicamente, postconectada.

Preferiblemente para la separación por destilación en la etapa b)

50 b1) se somete la mezcla de reacción de la etapa a) primero a una separación en una columna de destilación convencional, en la que se obtiene un primer producto de cabeza que está enriquecido en los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) y el compuesto de dioxano (VI) y esencialmente no contiene compuestos de la fórmula general (I), y se obtiene un primer producto en fondo, el cual está empobrecido en los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) y el compuesto de dioxano (VI) y contiene la mayoría de los compuestos de la fórmula general (I),

55 b2) se somete el primer producto de fondo de la etapa b1) a una separación en una columna de tabique de separación o en una interconexión de dos columnas de destilación convencionales acopladas térmicamente, en la que se obtiene un segundo producto de cabeza, el cual contiene los compuestos (V.1), (V.2), (V.3) y (VI) no

presentes en el primer producto de cabeza así como dado el caso pequeñas cantidades de los compuestos de la fórmula general (I), se obtiene una corriente lateral la cual consiste esencialmente en compuesto de la fórmula general (I) y se obtiene un segundo producto de fondo, el cual contiene los compuestos de la fórmula general (I) que no están presentes en el producto de cabeza ni la corriente lateral.

- 5 Preferiblemente en la forma de realización mencionada anteriormente, en los compuestos de las fórmulas (I), (V.1), (V.2), (V.3) y (VI) R¹ representa también isobutilo.

La expresión según la que el primer producto de cabeza no contiene esencialmente compuestos de la fórmula general (I) significa que la cantidad de compuestos de la fórmula general (I) en el primer producto de cabeza, es de máximo 5 % en peso, de modo particular preferiblemente máximo 2 % en peso, en particular máximo 1 % en peso, en especial máximo 0,1 % en peso, referida al peso total del primer producto de cabeza. En una realización especial, el primer producto de cabeza no contiene compuestos de la fórmula general (I).

El segundo producto de cabeza puede contener por ejemplo 0,1 a 25 % en peso, de modo particularmente preferido 0,2 a 20 % en peso, en particular 0,3 a 15 % en peso, en especial 0,5 a 10 % en peso, de compuestos de la fórmula general (I), referido al peso total del segundo producto de cabeza.

- 15 En una realización especial, la corriente lateral consiste sólo en compuestos de la fórmula general (I).

En una realización especial, el segundo producto de fondo consiste sólo en compuestos de la fórmula general (I). De modo alternativo, el segundo producto de fondo puede contener compuestos que tienen punto de ebullición más alto que los compuestos de la fórmula general (I).

Preferiblemente, según esta forma de realización se usa el primer producto de cabeza (en particular la fase orgánica empobrecida en agua del primer producto de cabeza) y/o el segundo producto de cabeza, para la hidrogenación en la etapa c). A respecto, no es crítico cuando el segundo producto de cabeza contiene aún pequeñas cantidades de los compuestos de la fórmula general (I), puesto que por regla general estos pasan sin modificación en la hidrogenación en la etapa c) y a continuación, en caso de desearse, puede ser separados y valorizados.

- 25 Por regla general, en esta forma de realización se diferencian el producto lateral y el segundo producto de fondo, respecto a la cantidad de estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I).

Etapa c)

La hidrogenación de los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) hasta dar los correspondientes 4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II) puede ser ejecutada de manera convencional con catalizadores de hidrogenación del estado de la técnica.

La hidrogenación puede ocurrir por vía catalítica bien sea en fase gaseosa o fase líquida. Preferiblemente se ejecuta la hidrogenación en la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención, en fase líquida en presencia de un catalizador heterogéneo de hidrogenación y un gas que contiene hidrógeno.

Como catalizadores de hidrogenación entran en consideración en principio todos los catalizadores homogéneos y heterogéneos adecuados para la hidrogenación de compuestos orgánicos insaturados. Entre ellos se cuentan por ejemplo metales, óxidos de metales, compuestos metálicos o mezclas de ellos. Los catalizadores de hidrogenación adecuados contienen preferiblemente por lo menos un metal de transición, preferiblemente de los grupos secundarios I y VI a VIII del Sistema Periódico de Elementos. Entre ellos se cuentan preferiblemente Cu, Cr, Mo, Mn, Re, W, Fe, Rh, Co, Ni, Pd, Pt, Ru, Zn o sus mezclas.

Los catalizadores pueden consistir sólo en los componentes activos, o los componentes activos pueden estar depositados sobre soportes. Como materiales de soporte son adecuados por ejemplo Al₂O₃, SiO₂, ZrO₂, TiO₂, carbón activado, ZnO, BaO y MgO o mezclas de ellos.

Para elevar la actividad catalítica pueden usarse Fe, Co y preferiblemente Ni, también en forma de los catalizadores Raney o como esponja metálica con una superficie muy grande.

Preferiblemente, para la hidrogenación en la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención se usa paladio sobre carbón o platino sobre carbón. Además, puede usarse de manera ventajosa níquel-Raney o cobalto-Raney.

Otros catalizadores adecuados contienen por ejemplo 80 a 100 % en peso de níquel y/o cobalto y hasta 20 % de metales que activan como cobre y/o cromo. De modo particularmente ventajoso se usan tales catalizadores como catalizadores de soporte. El contenido de metales catalíticamente activos en tales catalizadores de soporte es por regla general de 5 a 80 % en peso, referido a la suma de metales catalíticamente activos y soporte.

Los catalizadores pueden ser usados para la hidrogenación en la etapa c) como cuerpos moldeados. Los ejemplos comprenden productos de extrusión de catalizador, como cuerdas, cuerdas acanaladas y otras formas de extrusión, catalizadores de concha, comprimidos, anillos, esferas, gravilla, etc.

5 Preferiblemente, la hidrogenación en la etapa c) es ejecutada a una temperatura de 20 a 200 °C, preferiblemente 40 a 150 °C, en particular 50 a 120 °C.

En tanto la reacción sea ejecutada en fase gaseosa, se han establecido presiones de 1 a 100 bar, preferiblemente 1,1 a 50 bar.

En tanto la reacción sea ejecutada en fase líquida, la presión está preferiblemente en un intervalo de 2 a 500 bar, de modo particular preferiblemente de 3 a 300 bar, en particular de 4 a 250 bar, en especial de 5 a 200 bar.

10 La hidrogenación en la etapa c) puede ser realizada en un reactor o varios reactores conectados consecutivamente. La hidrogenación puede ocurrir de manera discontinua o continua. Para la hidrogenación discontinua puede usarse por ejemplo un recipiente a presión. Son por ejemplo recipientes adecuados a presión autoclaves, que están equipados con un dispositivo para el calentamiento y la agitación del contenido del reactor. Preferiblemente la hidrogenación ocurre en fase líquida sobre un lecho sólido, preferiblemente en modo de
15 operación de fondo o de escurrimiento o en forma de una catálisis en suspensión.

La hidrogenación puede ocurrir con o sin adición de un solvente. Como solventes entran en consideración por ejemplo alcoholes, éteres, hidrocarburos, como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, dioxano, tetrahidrofurano, n-pentano, hexano, ciclohexano, tolueno, etc.. Preferiblemente, la hidrogenación en la etapa c) ocurre sin adición de un solvente.

20 Para la hidrogenación en la etapa c) puede ponerse en contacto la fracción que contiene por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI), con un gas que contiene hidrógeno y un catalizador de hidrogenación. Los gases que contienen hidrógeno adecuados son elegidos de entre hidrógeno y mezclas de hidrógeno con por lo menos un gas inerte. Son gases inertes adecuados por ejemplo nitrógeno o argón. Preferiblemente, para la hidrogenación en la etapa c) se usa hidrógeno en forma no diluida, comúnmente en
25 una pureza de aproximadamente 99,9 % en volumen.

Mediante la hidrogenación en la etapa c) se transforman los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) presentes en la mezcla de partida, en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II). Preferiblemente, la mezcla de partida usada para la hidrogenación contiene compuestos de las fórmulas (V.1), (V.2) y (V.3), en las que el radical R¹ representa isobutilo. Entonces, mediante la hidrogenación en la etapa c) se transforman los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) presentes en la mezcla de partida en 2-isobutil-4-metil-tetrahidropirano (II) (óxido de dihidroroseno).
30

Preferiblemente en la etapa c) se obtiene un producto de hidrogenación, en el que la relación de diastereoisómeros del diastereoisómero cis del 4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2 (II) al diastereoisómero trans está en un intervalo de 60 - 40 a 95 - 5, preferiblemente de 65 - 35 a 90 - 10. De modo particular preferiblemente en la etapa c) se obtiene un producto de hidrogenación, en el que la relación de diastereoisómeros del diastereoisómero cis del 2-isobutil-4-metil-tetrahidropirano (II) al diastereoisómero trans está en un intervalo de 60 - 40 a 95 - 5, preferiblemente de 65 - 35 a 90 - 10.
35

Debido a sus propiedades particulares de olor, tales mezclas son adecuadas en medida particular para el uso como sustancias químicas odoríferas, por ejemplo como componentes con carácter de aroma tipo rosas, para la producción de composiciones olorosas.

40 Etapa d)

A partir del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c), puede aislarse en principio según procedimientos comunes de purificación conocidos por los expertos, una fracción enriquecida en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II) y una fracción enriquecida en el por lo menos un compuesto de dioxano (VI).

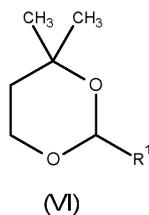
45 Preferiblemente, el producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) es sometido a una separación por destilación. Los dispositivos adecuados para la separación por destilación comprenden columnas de destilación, como columnas de fondos que pueden estar provistas de campanas, placas de criba, fondos de criba, empaquetados, cuerpos de relleno, válvulas, salidas laterales, etc., evaporadores, como evaporadores de capa delgada, evaporadores de película descendente, evaporadores de circulación forzada, evaporador de Sambay, etc. y combinaciones de ellos

50 Preferiblemente el producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) es sometido en la etapa d) a una separación por destilación en por lo menos una columna de destilación, que está dotada con accesorios eficaces para la separación.

Preferiblemente en la etapa d), del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) se aísla una fracción enriquecida en 4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II), en la que la relación de diastereoisómero del diastereoisómero cis al diastereoisómero trans está en un intervalo de 60 - 40 a 100 - 0, preferiblemente de 65 - 35 a 90 - 10.

- 5 De modo particularmente preferido en la etapa d), del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) se aísla una fracción enriquecida en 2-isobutil-4-metil-tetrahidropirano (II), en la que la relación de diastereoisómeros del diastereoisómero cis al diastereoisómero trans está en un intervalo de 60 - 40 a 100 - 0, preferiblemente de 65 - 35 a 90 - 10.

- 10 Preferiblemente en la etapa d), del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) se aísla una fracción enriquecida en 4-metiltetrahidropiranos sustituido en posición 2 (II), la cual exhibe un contenido de compuestos de dioxano de la fórmula general (VI)



en la que R¹ tiene los significados previamente indicados y en particular representa isobutilo,

- 15 de máximo 2 % en peso, de modo particular preferiblemente de máximo 1 % en peso, de modo muy particularmente preferido de máximo 0,1 % en peso.

Las composiciones de acuerdo con la invención y las composiciones obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención, son adecuadas de modo particularmente ventajoso como sustancias odoríferas o para la preparación de una sustancia odorífera.

- 20 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser diluidas para el uso como sustancias odoríferas, con por lo menos un solvente corriente en estos campos de aplicación. A modo de ejemplo se mencionan como solventes: etanol, dipropilenglicol o sus éteres, ftalatos, propilenglicoles, o carbonatos de dioles, preferiblemente etanol. También es adecuada del agua como solvente para la dilución de las composiciones de sustancias odoríferas de acuerdo con la invención y puede ser usada de manera ventajosa junto con emulsificantes adecuados.

- 25 Debido a la similitud química y estructural de los componentes, las sustancias odoríferas producidas según el procedimiento de acuerdo con la invención exhiben una elevada estabilidad y durabilidad. Las mezclas de isómeros de 2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (Ia) obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención, se distinguen por un agradable olor a lirio de los valles. Las mezclas de isómeros de 2-(2-metilpropil)-4-metil-tetrahidropirano de la fórmula (IIa) (óxido de dihidroseseno) obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención se distinguen por un agradable carácter de tipo rosas.
- 30

- Las sustancias odoríferas obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas para la incorporación en composiciones cosméticas así como en bienes de uso y consumo o bien medios como se describen en detalle a continuación, en los que las sustancias odoríferas pueden ser incorporadas en los bienes mencionados o también ser aplicadas como tales. Al respecto, se entiende por una cantidad organolépticamente eficaz como en el marco de la totalidad de la presente invención, en particular una cantidad tal que es suficiente por aplicación apropiada, para provocar en el usuario o bien consumidor una percepción de aroma.
- 35

- Como composiciones cosméticas son adecuadas todas las composiciones cosméticas corrientes. Al respecto, se trata preferiblemente de un perfume, agua de baño, desodorantes, jabones, geles para ducha, geles para baño, cremas, lociones, agentes protectores contra el sol, composiciones para la limpieza y cuidado del cabello, como champú para el cabello, enjuague, gel para el cabello, fijadores para el cabello en forma de líquidos o espumas y otros agentes para el cuidado y limpieza para el cabello, composiciones para el uso decorativo en el cuerpo humano, como lápices cosméticos, por ejemplo lápices labiales, lápices para el cuidado labial, lápices correctores (ocultador), rubor para mejillas (colorete), lápices de sombra de ojos, delineadores de labios, delineadores de ojos, lápices para cejas, lápices correctores, lápices protectores contra el sol, lápices contra el acné y productos comparables así como esmalte para uñas y otros productos para el cuidado de las uñas.
- 40
- 45

Las sustancias odoríferas obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas en especial para algún uso en perfumes, por ejemplo, agua de baño, geles para ducha, geles para el baño y

desodorantes para el cuerpo.

5 Ellas son adecuadas además para dar aroma en bienes de uso y consumo, en las cuales se incorporan o bien sobre las cuales se aplican y les imparten mediante ello una agradable nota verde fresca. Son ejemplos de bienes de uso y consumo: desodorantes del aire de habitaciones (cuidado del aire), agentes de limpieza o agentes de cuidado para textiles (en especial detergentes, suavizante de telas), agentes para el tratamiento de textiles como por ejemplo agentes auxiliares para planchado, productos de limpieza, detergentes, agentes para el cuidado para tratamiento de superficies, por ejemplo de muebles, pisos, instalaciones de cocina, cristalería y ventanas así como pantallas, decolorantes, piedra para cuidado higiénico, agentes para la descalcificación, fertilizantes, materiales de construcción, agentes para eliminar el moho, desinfectantes, productos para el cuidado de automóviles o bien

10 vehículos y similares.

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

Ejemplos

Los análisis por cromatografía de gases fueron ejecutados según los siguientes procedimientos:

Columna: DB WAX 30 m x 0,32 mm;

15 FD 0,25 μm ;

Temperatura del inyector: 200 $^{\circ}\text{C}$; temperatura del receptor 280 $^{\circ}\text{C}$;

Programa de temperatura:

Temperatura inicial: 50 $^{\circ}\text{C}$, con 3 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a 170 $^{\circ}\text{C}$,

con 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a 230 $^{\circ}\text{C}$, 7 min isoterma;

20 Tiempos de retención:

Isovaleraldehído $t_{\text{R}} = 3,7$ min

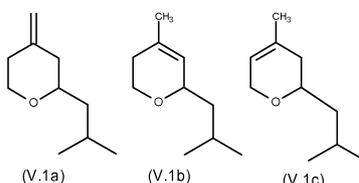
Óxido de cis-dihidroroseno $t_{\text{R}} = 8,4$ min

Óxido de trans-dihidroroseno $t_{\text{R}} = 9,6$ min

4,4-dimetil-2-isobutil-1,3-dioxan $t_{\text{R}} = 11,9$ min

25 Las concentraciones (% en peso) de productos crudos obtenidos fueron determinadas por análisis de GC con estándar interno.

Ejemplo 1: (hidrogenación de los dihidropiranos V.1a - V.1 c isoméricos)



30 Se colocó una mezcla de los dihidropiranos V.1a a V.1 c isoméricos (100 g, 0,65 mol) a temperatura ambiente en un autoclave (cantidad máxima de llenado 180 ml) y se le transfirió paladio sobre carbón (5,8 % de Pd, 50 % de humedad con agua). Después del cierre del autoclave se purgó este tres veces con nitrógeno (20 bar), se elevó la presión con hidrógeno hasta 100 bar, se conectó el agitador (700 rpm) y se calentó el autoclave a 120 $^{\circ}\text{C}$. A 120 $^{\circ}\text{C}$ se llevó la presión a 200 bar de hidrógeno y a esta presión se agitó por otras 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y liberar la presión se filtró la carga a través de un filtro de embudo (Por4 = diámetro nominal de los poros 10 - 16 μm). Se obtuvo el producto crudo (92 g) con la siguiente composición: óxido de cis-dihidroroseno: 73,4 GC % superficie ($t_{\text{R}} = 8,7$ min); óxido de trans-dihidroroseno: 24,1 GC % superficie ($t_{\text{R}} = 9,9$ min). Después de subsiguiente purificación por destilación en una columna de 40 cm de longitud con relleno (anillos metálicos de Raschig) y una presión de 31 mbar se obtuvo el producto a una temperatura de transición de 73 a 74 $^{\circ}\text{C}$ con una pureza de 99,7 GC % superficie y una relación de isómeros de óxido de cis-dihidroroseno: óxido de trans-dihidroroseno = 3/1.

40

Ejemplo 2:

Reaccionó una mezcla de isovaleraldehído (112,5 g, 1,31 mol), isoprenol (125 g, 1,45 mol) y 12,5 g de agua en presencia de 50 g del intercambiador catiónico ácido fuerte Amberlyst® 131, como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO 2011/154330. Se sometió la mezcla de reacción obtenida a una separación por destilación en una disposición de una columna convencional de destilación y una columna de tabique de separación.

- 5 Se colocó la mezcla (total = 150 g, sustracción de cabeza representativa de la columna de tabique de separación) de isovaleraldehído (0,4 %), isoprenol (0,8 %), de los dihidropiranos V.1a a V.1 c isoméricos (43,2 %), 4,4-dimetil-2-isobutil-1,3-dioxano (42,0 %), isopreniléter de piranol (1,9 %) y los piranoles cis-(l.a) y trans-(l.a) isoméricos (7,5 % en un autoclave (llenado máximo 180 ml) y se le transfirió paladio sobre carbón (5,8 % de Pd, 50 % de humedad de agua). Después del cierre del autoclave se purgó este tres veces con nitrógeno (20 bar), con hidrógeno se llevó la presión hasta 150 bar, se conectó el agitador (700 rpm) y se calentó el autoclave a 120 °C. A 120 °C se llevó la presión 200 bar con hidrógeno y a esta presión se agitó por otras 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y liberar la presión hasta 0 bar se filtró la carga sobre un filtro de embudo (Por4 = diámetro nominal de los poros 10 - 16 µm). Se obtuvo el producto crudo (140 g) con la siguiente composición: isovaleraldehído: 0,4 GC % superficie ($t_R = 3,7$ min); óxido de cis-dihidroroseno: 37,6 GC % superficie ($t_R = 8,4$ min); óxido de trans-dihidroroseno: 10,3 GC % superficie ($t_R = 9,6$ min); dioxano: 36,9 GC % superficie ($t_R = 11,9$ min); IMTP: 3,1 GC % superficie ($t_R = 27,0$ min); piranol: 7,1 GC % superficie ($t_R = 28,2$ min). Después de subsiguiente purificación por destilación en una columna de 85 cm longitud con relleno (anillos metálicos de Raschig) y una presión de 20 mbar se obtuvo el producto de cabeza a una temperatura de transición de 48 °C con la siguiente composición: óxido de cis-dihidroroseno 1: 91,0 GC % superficie ($t_R = 8,4$ min); óxido de trans-dihidroroseno 2: 7,1 GC % superficie ($t_R = 9,6$ min); dioxano: 0,6 GC % superficie ($t_R = 11,9$ min); 2-metil-2,4-butandiol 0,5 GC % superficie ($t_R = 26,8$ min).

Ejemplo 3:

- 25 Reaccionó una mezcla de isovaleraldehído (112,5 g, 1,31 mol), isoprenol (125 g, 1,45 mol) y 12,5 g de agua en presencia de 50 g del intercambiador catiónico ácido fuerte Amberlyst® 131 como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO 2011/154330. Se sometió la mezcla de reacción obtenida a una separación en una disposición de una columna convencional de destilación y una columna de tabique de separación.

- 30 Se colocó en un autoclave (llenado máximo 180 ml) una mezcla de la sustracción de cabeza de la columna mencionada anteriormente (cantidad total de la mezcla: 100 g) de isovaleraldehído (12,1 %), isoprenol (10,7 %), los dihidropiranos V.1a - V.1c isoméricos (50,3 %), 4,4-dimetil-2-isobutil-1,3-dioxano (20,8 %) y los piranoles isoméricos cis-(l.a) y trans-(l.a) (6 %) y se le transfirió catalizador de níquel Raney (humedad con agua; 1 g). después de cerrar el autoclave se purgó este tres veces con nitrógeno (20 bar), se conectó el agitador (700 rpm), con hidrógeno se llevó la presión a 5 bar, y se calentó el autoclave a 150 °C. A 150 °C se llevó la presión a 10 bar con hidrógeno y a esta presión se agitó por otras 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y reducir la presión a 0 bar se filtró la carga sobre un filtro de embudo (diámetro nominal de los poros 10 - 16 µm). Se obtuvo el producto crudo con la siguiente composición: isovaleraldehído: 0,6 GC-% en peso ($t_R = 3,7$ min); óxido de cis-dihidroroseno: 22,1 GC-% en peso ($t_R = 8,0$ min); isoamilalcohol: 22,5 GC % superficie ($t_R = 8,8$ min); óxido de trans-dihidroroseno: 21,6 GC-% en peso ($t_R = 9,2$ min); dihidropiranos V.1a - V.1c: 0,3 GC-% en peso ($t_R = 9,4, 11,1, 11,8$ min); dioxano: 19,8 GC-% en peso ($t_R = 11,5$ min); piranol cis-(l.a) y trans-(l.a): 5,9 GC-% en peso ($t_R = 27,3, 28,7$ min).

- 40 El procesamiento por destilación del producto crudo puede ocurrir como en el Ejemplo 1 o 2.

Ejemplo 4:

- 45 Reaccionó una mezcla de isovaleraldehído (112,5 g, 1,31 mol), isoprenol (125 g, 1,45 mol) y 12,5 g de agua en presencia de 50 g del intercambiador catiónico ácido fuerte Amberlyst® 131, como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO 2011/154330. Se sometió la mezcla de reacción obtenida a una separación por destilación en una disposición de una columna convencional de destilación y una columna de tabique de separación.

- 50 Se colocó en un autoclave (llenado máximo 180 ml) una mezcla de la sustracción de cabeza de la columna mencionada anteriormente (cantidad total de la mezcla: 50 g) de isovaleraldehído (4,5 %), isoprenol (11,3 %), los dihidropiranos V.1a - V.1 c isoméricos (35,3 %), 4,4-dimetil-2-isobutil-1,3-dioxano (39,8 %) y los piranoles isoméricos cis-(l.a) y trans-(l.a) (2,5 %) y se transfirió paladio sobre carbón (5 % Pd sobre C, 50 % de humedad de agua; 2 g) así como metanol (100 ml). Después de cerrar el autoclave se purgó este tres veces con nitrógeno (20 bar), se conectó el agitador (700 rpm), con hidrógeno se llevó la presión a 5 bar, y se calentó el autoclave a 85 °C. A 85 °C se llevó la presión a 10 bar con hidrógeno y a esta presión se agitó por otras 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y reducir la presión a 0 bar se filtró la carga sobre un filtro de embudo (valor nominal de los poros 10 - 16 µm). Se obtuvo el producto crudo con la siguiente composición: metanol: 42,0 GC % superficie ($t_R = 3,4$ min); 1,1-dimetoxi-3-metil-butano: 10,4 GC % superficie (4,6 min); isovaleraldehído: 0,5 GC-% en peso ($t_R = 3,7$ min); óxido de cis-dihidroroseno: 9,8 GC-% en peso ($t_R = 8,0$ min); isoamilalcohol: 2,1 GC % superficie

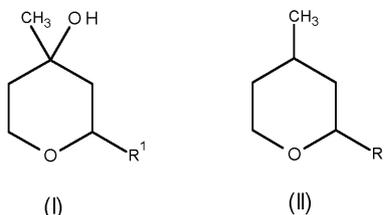
ES 2 607 840 T3

($t_R = 8.7$ min); óxido de trans-dihidroroseno: 2,7 GC- % en peso ($t_R = 9,1$ min); dioxano: 8,0 GC-% en peso ($t_R = 11,4$ min); piranol cis-(l.a) y trans-(l.a): 1,0 GC-% en peso ($t_R = 27,3, 28,9$ min).

El procesamiento por destilación del producto lo puede ocurrir como en el Ejemplo 1 o 2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2, de la fórmula general (I) y de 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, de la fórmula general (II)

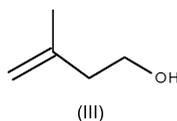


5 en las que

R¹ representa alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificado, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o alcoxi C₁-C₁₂ con en total 6 a 20 átomos de carbono,

en el que

10 a) 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III)

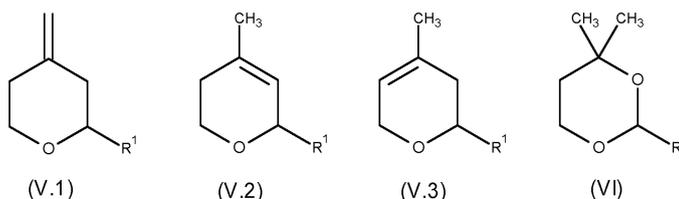


reacciona con un aldehído de la fórmula (IV)



en la que R¹ en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente,

15 en presencia de un catalizador ácido, obteniéndose una mezcla de reacción que contiene por lo menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2 de la fórmula general (I), por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI)



en las que R¹ en la fórmula (VI) tiene el significado indicado anteriormente,

20 b) se somete el producto de reacción de la etapa a) a una separación para obtener una fracción enriquecida en 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos sustituidos en la posición 2 de la fórmula general (I) y una fracción que contiene por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI),

c) se somete a una hidrogenación la fracción que contiene por lo menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y por lo menos un compuesto de dioxano (VI),

25 d) se aísla del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) una fracción enriquecida en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en la posición 2 (II) y una fracción enriquecida en el por lo menos un compuesto de dioxano (VI)

2. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en las que el radical R¹ representa isobutilo o fenilo.

30 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en los que la reacción en la etapa a) ocurre en presencia de un catalizador ácido, que es elegido de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico e intercambiadores catiónicos ácidos fuertes.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa b) el producto de

reacción de la etapa a) es sometido a una separación por destilación.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que para la separación en la etapa b) se usa un dispositivo que comprende

5 - una columna de alimentación con una parte de rectificación ubicada por encima de la posición de alimentación y una parte de separación ubicada por debajo de la posición de alimentación,

- una columna superior de combinación que se comunica con el extremo superior de la parte de rectificación y una columna inferior de combinación que se comunica con el extremo inferior de la parte de separación, y

- una columna de separación que se comunica con la columna superior de combinación y la columna inferior de combinación.

10 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 o 5, en el que la separación por destilación ocurre en una disposición de columnas de destilación, que comprende una columna de tabique de separación o una interconexión de por lo menos dos columnas de destilación convencionales acopladas térmicamente.

15 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que para la separación por destilación del producto de reacción de la etapa a) se usa una disposición de columnas de destilación, que comprende una columna de destilación convencional preconnectada y una columna de tabique de separación postconnectada o una interconexión, postconnectada, de dos columnas de destilación convencionales acopladas térmicamente.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que para la separación por destilación en la etapa b)

20 b1) la mezcla de reacción de la etapa a) es sometida primero a una separación en una columna de destilación convencional, en la que se obtiene un primer producto de cabeza que está enriquecido en los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) y el compuesto de dioxano (VI) y esencialmente no contiene compuestos de la fórmula general (I), y se obtiene un primer producto de fondo que está empobrecido en los compuestos (V.1), (V.2) y (V.3) y el compuesto de dioxano (VI) y contiene la mayoría de los compuestos de la fórmula general (I),

25 b2) el primer producto de fondo de la etapa b1) es sometido a una separación en una columna de tabique de separación o una interconexión de dos columnas convencionales de destilación acopladas térmicamente, en la que se obtiene un segundo producto de cabeza, el cual contiene los compuestos (V.1), (V.2), (V.3) y (VI) no presentes en el primer producto de cabeza así como dado el caso pequeñas cantidades de compuestos de la fórmula general (I), se obtiene una corriente lateral que consiste esencialmente en compuestos de la fórmula general (I) y se obtiene un segundo producto de fondo, el cual contiene los compuestos de la fórmula general (I), que no están presentes en el producto de cabeza ni en la corriente lateral.

30 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el primer producto de cabeza, preferiblemente después de una separación de fases para retirar la mayoría del agua, y/o el segundo producto de cabeza, son usados para la hidrogenación en la etapa c).

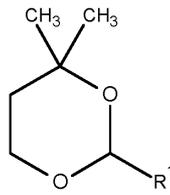
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 o 9, en el que el producto lateral y el segundo producto de fondo se diferencian respecto a la cantidad de estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I).

35 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrogenación en la etapa c) ocurre en presencia de un catalizador de hidrogenación, que es elegido entre catalizadores homogéneos y heterogéneos que contienen por lo menos un componente metálico, elegido de entre metales, óxidos metálicos, compuestos metálicos o mezclas de ellos, en particular paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney o cobalto Raney.

40 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa d) el producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) es sometido a una separación por destilación.

45 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa d) del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) se aísla una fracción enriquecida en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II), en donde la relación de diastereoisómero del diastereoisómero cis al diastereoisómero trans está en un intervalo de 60 - 40 a 100 - 0, preferiblemente de 65 - 35 a 95 - 10.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa d), del producto de hidrogenación obtenido en la etapa c) se aísla una fracción enriquecida en 4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 (II) que exhibe un contenido de compuestos de dioxano de la fórmula general (VI)



(VI)

en la que R¹ tiene los significados indicados anteriormente y en particular representa isobutilo,

de cómo máximo el 2 % en peso, de modo particularmente preferido de cómo máximo el 1 % en peso.

- 5 15. procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 o 14, en el que en la etapa d) se aísla una fracción enriquecida en 2-isopropil-4-metil-tetrahidropirano (II).