

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 768**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/EP2011/058646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11147919**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11721542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2576533**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de tetrahidropiranoles sustituidos en posición 2**

30 Prioridad:

**27.05.2010 EP 10164114**

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

**26.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GRALLA, GABRIELE y  
PELZER, RALF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 660 768 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de tetrahidropiranos sustituidos en posición 2

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituidos mediante reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) con los correspondientes alquenaldehídos en presencia de un intercambiador de iones fuertemente ácido e hidrogenación posterior. Especialmente se refiere la presente invención a un correspondiente procedimiento para la preparación de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano mediante reacción de isoprenol con prenal, e hidrogenación posterior.

En Tetrahedron Letters n.º 51, páginas 4507 - 4508, 1970 se describe la reacción de 3-alqueno-1-oles con aldehídos y su aplicación para la preparación de los productos químicos aromáticos óxido de rosa o bien óxido de dihidrorosa. A este respecto se menciona también la reacción de 3-metilbutanal con isoprenol en condiciones ácidas.

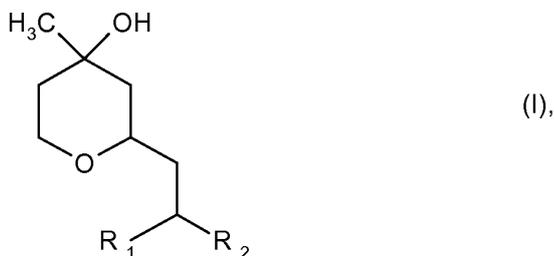
El documento SU 825 528 divulga un procedimiento para la preparación de di- o bien tetrahidropiranos y tetrahidropiranos mediante reacción de 2-metil-buten-1-ol-4 (isoprenol) con aldehídos o cetonas en presencia de un catalizador ácido, usándose el catalizador ácido en una cantidad del 0,0001 % al 0,01% en peso con respecto a la cantidad de isoprenol y realizándose la reacción a una temperatura de 0 °C a 25 °C en un disolvente orgánico. Como catalizadores se mencionan la resina de intercambiador de iones KU-2 (resina de poliestireno sulfonada), ácido para-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o ácido perclórico. A modo de ejemplo se describe entre otras cosas la reacción de isoprenol con isobutiraldehídos en presencia de KU-2.

El documento EP 1 493 737 A1 divulga un procedimiento para la preparación de mezclas de 4-metil- o bien 4-metilenpiranos etilénicamente insaturados y los correspondientes hidroxipiranos mediante reacción de los correspondientes aldehídos con isoprenol, iniciándose la reacción en un sistema de reacción, en el que la relación molar de aldehído con respecto a isoprenol es mayor que 1, es decir el aldehído se usa en exceso. Además divulga el documento la posterior deshidrogenación de las mezclas mencionadas para dar los piranos etilénicamente insaturados deseados. Como catalizadores adecuados para la primera etapa de reacción se mencionan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferentemente sin embargo ácido metansulfónico o ácido para-toluenosulfónico.

El documento JP 2007-154069 se refiere a 4-hidroxitetrahidropiranos 2-sustituidos con un contenido del diastereómero cis del 70 % al 95 % en peso. El documento divulga además un procedimiento para la preparación de los mismos, mediante reacción de isoprenol con un correspondiente aldehído en presencia de una solución acuosa de un catalizador ácido. A este respecto debe realizarse la reacción a una concentración de la solución de catalizador acuosa o bien en el intervalo del 1 % al 10 % en peso a una temperatura de 0 °C a 100 °C o en el intervalo del 10 % en peso o por encima de esto a una temperatura de 0 °C a 30 °C. Como posibles catalizadores ácidos se mencionan en general también resinas intercambiadoras de iones. Helvetica Chimica Acta vol. 90, 196-204, 2007 describe la preparación del 4-hidroxi-4-metiltetrahidropirano 2-sustituido Florol® a partir de una mezcla de geraniol/nerol. En la última etapa de síntesis se hidrogena la cadena lateral en la posición 2.

Partiendo de este estado de la técnica, el objetivo de la presente invención consistía en facilitar un procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituidos en particular de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano (= piranol), que pueda realizarse de manera que pueda manejarse bien desde el punto vista técnico de procedimiento y con alto rendimiento total con quimioselectividad a ser posible alta a escala técnica. A este respecto deben poder usarse compuestos de partida y reactivos o catalizadores económicos, de fácil recuperación y que puedan usarse bien de nuevo.

El objetivo se solucionó de manera sorprendente de acuerdo con la invención mediante la facilitación de un procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituidos de fórmula (I)



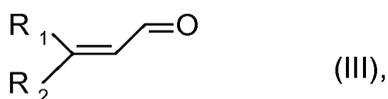
en la que el resto

R<sub>1</sub> es un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono,  
R<sub>2</sub> es hidrógeno o un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono,

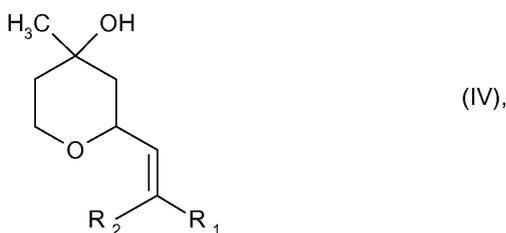
que comprende la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol de fórmula (II)



con un aldehído de fórmula (III)

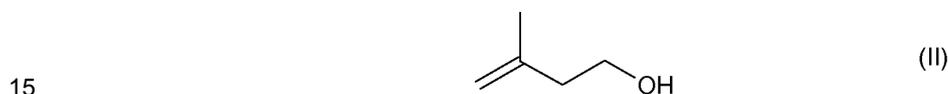


5 en la que los restos  $R_1$  y  $R_2$  independientemente entre sí tienen los mismos significados tal como se ha indicado en la fórmula (I) en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido con formación del compuesto de fórmula (IV),



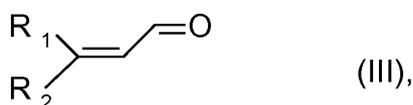
10 en el que se realiza la reacción en presencia del 100 % al 200 % en mol de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida a la cantidad de sustancia de una de las dos, e hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador para obtener un compuesto de fórmula (I).

Como sustancias de partida para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención sirven 3-metilbut-3-en-1-ol (isoprenol) de fórmula (II),



15 que es muy accesible según procedimientos conocidos a partir de isobuteno y formaldehído en cualquier escala y está muy disponible comercialmente. Con respecto a la pureza, calidad o procedimiento de preparación del isoprenol que va a usarse de acuerdo con la invención no ha de plantearse requerimientos especiales. Éste puede usarse en calidad y pureza habituales en el comercio con buen resultado como sustancia de partida en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención. Preferentemente se usa isoprenol que tiene una pureza del 90 % en peso o superior a esto, de manera especialmente preferente aquél con una pureza del 95 % al 100 % en peso y de manera muy especialmente preferente aquél con una pureza del 97 % al 99,9 % en peso o aún más preferentemente del 98 % al 99,8 % en peso.

25 Como otra sustancia de partida para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención sirve un alquenaldehído de fórmula (III)



en la que el resto  $R_1$  puede representar un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono y  $R_2$  puede representar hidrógeno o un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono.

30 Por un sustituyente alquilo  $R_1$  ha de entenderse aquél que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo o n-pentilo, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, y de manera muy especialmente preferente metilo.

Por un sustituyente alquilo  $R_2$  ha de entenderse aquél que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo, preferentemente metilo o etilo, y de manera muy especialmente preferente metilo.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención significan las palabras "intercambiador de cationes fuertemente ácido" que se encuentra el intercambiador de iones en forma de  $H^+$ .

Los alquenaldehídos de fórmula (III) muy especialmente preferentes de acuerdo con la invención son aquéllos en los que el resto R<sub>1</sub> representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono y el resto R<sub>2</sub> representa un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono. Los significados preferentes de acuerdo con la invención para el resto R<sub>1</sub> son por consiguiente por ejemplo metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, de manera muy especialmente preferente metilo, y los significados preferentes para el resto R<sub>2</sub> son por consiguiente metilo o etilo, y de manera muy especialmente preferente metilo. Como alquenaldehídos de fórmula (III) que van a usarse preferentemente de manera correspondiente a esto se mencionan: prenal (3-metil-2-butenal), 2-butenal, 3-metil-2-pentenal, 2-pentenal, 2-hexenal, 3-metil-2-hexenal. Un alquenaldehído de fórmula (III) que va a usarse de manera muy especialmente preferente de acuerdo con la invención es prenal.

Las sustancias de partida que van a usarse en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención isoprenol y el aldehído de fórmula (III) en cada caso seleccionado pueden hacerse reaccionar entre sí en distintas relaciones de cantidad. Así es posible usar una de las dos sustancias de partida en exceso, debiéndose mover el nivel del exceso seleccionado en límites ventajosos desde el punto de vista técnico de procedimiento y económico, por el contrario puede seleccionarse en principio sin embargo libremente. De la estequiometría de la reacción de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado se deduce que se usan isoprenol y el aldehído de fórmula (III), preferentemente prenal, en una relación molar en el intervalo de 1 con respecto a 2 a 2 con respecto a 1, que corresponde a un exceso molar doble de una de las sustancias de partida. En el contexto de una forma de realización preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que se usa isoprenol y el aldehído de fórmula (III) en una relación molar de 0,7 con respecto a 1 a 2 con respecto a 1. De manera especialmente preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que se usa isoprenol y el aldehído de fórmula (III) en una relación molar de 1 con respecto a 1 a 2 con respecto a 1. De manera muy especialmente preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que se usa isoprenol y el aldehído de fórmula (III) en una relación molar de 1 con respecto a 1 a 1,5 con respecto a 1.

La reacción de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado, preferentemente con prenal, que va a realizarse en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los 4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos 2-sustituídos de fórmula (I), preferentemente para la preparación de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano se realiza en presencia de agua. Esto significa que a la mezcla de reacción además de isoprenol, el aldehído de fórmula (III) y el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado también se añade agua. Adicionalmente puede contener la mezcla de reacción aún bajas cantidades de agua, que puede liberarse mediante la deshidratación, que se realiza posiblemente como reacción secundaria indeseada, del producto de procedimiento de fórmula (I) deseado. Habitualmente se realiza la reacción del isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado en presencia de aproximadamente al menos el 10 % en mol de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de las dos.

Por encima del valor indicado puede seleccionarse libremente la cantidad de agua y está limitada, dado el caso, sólo por aspectos técnicos de procedimiento o económicos y puede usarse absolutamente en gran exceso, por ejemplo en un exceso de 10 a 100 veces o también superior a esto. Preferentemente se prepara una mezcla de isoprenol y el aldehído de fórmula (III) seleccionado, preferentemente prenal, con la cantidad seleccionada de agua, de modo que el agua añadida permanezca disuelta en la mezcla de isoprenol y el aldehído seleccionado, es decir que no esté presenta ningún sistema de dos fases.

Habitualmente se hacen reaccionar en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención las sustancias de partida isoprenol y el aldehído de fórmula (III) seleccionado en presencia de al menos el 25 % en mol, preferentemente de al menos el 50 % en mol, aún más preferentemente de al menos el 75 y aún más preferentemente de al menos el 90 % a aproximadamente el 1000 % en mol de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de las dos. La reacción de acuerdo con la invención se realiza en presencia de una cantidad al menos equimolar de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de las dos. Como consecuencia de esto se realiza la reacción de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado en presencia del 100 % al 200 % en mol y preferentemente en presencia del 100 % al 180 % en mol de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de las dos.

Las sustancias de partida mencionadas, es decir isoprenol y el aldehído en cada caso seleccionado y el agua que va a usarse en la cantidad mencionada anteriormente pueden ponerse en contacto entre sí o bien mezclarse en cualquier orden. Habitualmente se prepara una mezcla de isoprenol y el aldehído de fórmula (III) seleccionado con la cantidad de agua seleccionada y se usa esta mezcla en el contexto de la reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención.

La reacción de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado que va a realizarse en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-

sustituidos de fórmula (I) deseados se realiza en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido. Por el término intercambiador de cationes fuertemente ácido ha de entenderse a este respecto en el contexto de la presente invención aquellos intercambiadores de cationes que presentan grupos fuertemente ácidos, por regla general grupos ácido sulfónico, cuya matriz puede ser en forma de gel o bien macroporosa.

- 5 Una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizada de manera correspondiente con esto porque se usa un intercambiador de cationes fuertemente ácido, que presenta o bien que comprende grupos ácido sulfónico.

Los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos son en particular resinas intercambiadoras de iones en la forma H<sup>+</sup>. Como tales se tienen en consideración por ejemplo:

- 10 - intercambiador de iones fuertemente ácido (tal como por ejemplo Amberlyst, Amberlite, Dowex, Lewatit, Purolite, Serdolit), que se basan en poliestireno, y que contienen copolímeros de estireno y divinilbenceno como matriz de soporte con grupos ácido sulfónico en forma H<sup>+</sup>,  
- grupos de intercambiador de iones funcionalizados con grupos ácido sulfónico (-SO<sub>3</sub>H).

- 15 Los intercambiadores de iones se diferencian en la construcción de sus estructuras poliméricas, y se distinguen resinas en forma de gel y macroporosas. Las resinas intercambiadoras de iones fuertemente ácidas se regeneran por regla general con ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico.

- 20 En el caso de Nafion® se trata a este respecto de materiales de intercambio iónico perfluorados que está constituidos por cadenas base de fluorocarbono y cadenas laterales perfluoradas, que contienen grupos ácido sulfónico. Las resinas se preparan mediante una copolimerización de etoxilatos perfluorados, insaturados de manera terminal y funcionalizados con fluoruro de sulfonilo con perfluoroeteno. Nafion® pertenece a las resinas intercambiadoras de iones a modo de gel. Como ejemplo de una resina intercambiadora de iones polimérica perfluorada de este tipo se menciona Nafion® NR-50.

- 25 Una forma de realización especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizada porque se usa al menos un intercambiador de cationes fuertemente ácido en la forma H<sup>+</sup>, conteniendo el intercambiador de iones una estructura polimérica que presenta grupos ácido sulfónico y estando o bien en forma de gel o conteniendo resinas macroporosas.

Una forma de realización muy especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizada porque el intercambiador de iones se basa en una estructura de poliestireno con grupos ácido sulfónico o en una resina intercambiadora de iones perfluorada con grupos ácido sulfónico.

- 30 Los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos disponibles comercialmente se conocen por los nombres comerciales Lewatit® (Lanxess), Purolite® (The Purolite Company), Dowex® (Dow Chemical Company), Amberlite® (Rohm and Haas Company), Amberlyst™ (Rohm and Haas Company).

- 35 Como intercambiadores de cationes fuertemente ácidos preferentes de acuerdo con la invención se mencionan por ejemplo: Lewatit® K1221, Lewatit® K 1461, Lewatit® K 2431, Lewatit® K 2620, Lewatit® K 2621, Lewatit® K 2629, Lewatit® K 2649, Amberlite® IR 120, Amberlyst™ 131, Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 31, Amberlyst™ 35, Amberlyst™ 36, Amberlyst™39, Amberlyst™ 46, Amberlyst™ 70, Purolite® SGC650, Purolite® C100H, Purolite® C150H, Dowex® 50X8, Serdolit®red y Nafion® NR-50.

- 40 En el contexto de una forma de realización preferente se realiza la reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído seleccionado de fórmula (III) en presencia al menos de un intercambiador de cationes fuertemente ácido, que se selecciona del grupo de los intercambiadores de cationes que comprende Lewatit® K 1221, Lewatit®K 2629, Amberlyst™ 131, Purolite® SGC650, Purolite® C100H, Purolite® C150H, Amberlite® IR 120 y Dowex® 50X8.

Los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos preferentes en particular de acuerdo con la invención son los intercambiadores de cationes Amberlyst™ 131 y/o Lewatit® K 1221.

- 45 Un intercambiador de cationes fuertemente ácido muy especialmente preferente de acuerdo con la invención es Amberlyst™ 131, que está disponible comercialmente como los otros intercambiadores de cationes mencionados.

- 50 Para la realización de la reacción de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) se llevan a contacto las sustancias de partida mencionadas y la cantidad de agua seleccionada, preferentemente en forma de una mezcla, con el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado. La cantidad de intercambiador de cationes que va a usarse no es crítica y puede seleccionarse libremente con consideración del aspecto económico y técnico de procedimiento en amplios límites. La reacción puede realizarse de manera correspondiente a esto tanto en presencia de cantidades catalíticas como también en presencia de grandes excesos del intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado. Habitualmente se usa el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso, preferentemente en  
55 una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 % en peso y de manera especialmente preferente

en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30 % en peso, en cada caso con respecto a la suma de isoprenol y aldehído de fórmula (III) usado. A este respecto se refieren las indicaciones al intercambiador de cationes listo para su uso, que por regla general se trata previamente con agua y de manera correspondiente a esto puede comprender cantidades de hasta aproximadamente el 70 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 65 % en peso y de manera especialmente preferente de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 65 % en peso de agua. En particular con la conducción discontinua del procedimiento puede sobrar por tanto una adición de agua más allá de esto en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

Los intercambiadores de cationes fuertemente ácidos mencionados pueden usarse tanto individualmente o también en forma de mezclas entre sí en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención.

La reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención puede realizarse opcionalmente también en presencia de un disolvente inerte en las condiciones de reacción tales como por ejemplo terc-butilmetiléter, ciclohexano, tolueno, hexano o xileno. Los disolventes mencionados pueden usarse solos o en forma de mezclas entre sí. En el contexto de una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza la reacción de isoprenol con el aldehído seleccionado de fórmula (III) sin adición de un disolvente orgánico.

La reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido se realiza habitualmente a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 90 °C y de manera especialmente preferente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80 °C, refiriéndose la temperatura a la de la mezcla de reacción.

La reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención puede realizarse opcionalmente de manera discontinua o continua. A este respecto puede realizarse la reacción por ejemplo en el caso discontinuo, de modo que se disponga una mezcla de isoprenol, el aldehído de fórmula (III) seleccionado y agua en un recipiente de reacción adecuado y se añada al intercambiador de cationes fuertemente ácido. Tras finalizar la reacción puede separarse entonces el intercambiador de cationes mediante procedimientos de separación adecuados, preferentemente mediante filtración o también mediante centrifugación, de la mezcla de reacción obtenida. El orden de la puesta en contacto de los componentes de reacción individuales no es crítico y puede variarse conforme a la respectiva configuración técnica de procedimiento.

En el contexto de una forma de realización preferente se realiza la reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) seleccionado de manera continua. Para ello puede prepararse por ejemplo una mezcla de las sustancias de partida que van a reaccionar isoprenol y aldehído de fórmula (III) con agua y esta mezcla puede llevarse a contacto continuamente con un intercambiador de cationes fuertemente ácido. Para ello puede introducirse el intercambiador de cationes seleccionado por ejemplo en un reactor de flujo adecuado, por ejemplo un reactor agitador con entrada y salida o un reactor tubular y pueden descargarse las sustancias de partida y el agua en éste de manera continua y puede descargarse la mezcla de reacción de manera continua. A este respecto pueden introducirse las sustancias de partida y el agua opcionalmente como componentes individuales o también en forma de una mezcla descrita tal como anteriormente en el reactor de flujo.

La etapa de hidrogenación del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente en presencia de hidrógeno y en presencia de un catalizador heterogéneo, conteniendo el catalizador heterogéneo que va a usarse del 30 % al 70 % en peso, preferentemente del 40 % al 60 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de níquel, calculado como NiO, del 15 % al 45 % en peso, preferentemente del 20 % al 40 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de zirconio, calculado como ZrO<sub>2</sub>, del 5 % al 30 % en peso, preferentemente del 10 % al 25 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de cobre, calculado como CuO y del 0,1 % al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % al 5 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de molibdeno, calculado como MoO<sub>3</sub> eventualmente además de otros componentes en una cantidad del 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 0 % al 5 % en peso tal como por ejemplo grafito. A este respecto se refieren las indicaciones en % en peso al catalizador seco, no reducido.

En el contexto de una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se usan para la realización aquellos catalizadores que comprenden del 45 % al 55 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de níquel, calculado como NiO, del 25 % al 35 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de zirconio, calculado como ZrO<sub>2</sub>, del 5 % al 20 % en peso de compuestos que contienen oxígeno de cobre, calculado como CuO, - del 0,1 % al 3 % en peso, en particular del 1 % al 3 % en peso de compuestos que contienen oxígeno del molibdeno, calculado como MoO<sub>3</sub>, del 0 % al 5 % en peso de otros componentes, complementándose las indicaciones en % en peso para dar el 100 % en peso y refiriéndose al catalizador seco, no reducido. Se prefieren en particular de acuerdo con la invención aquellos catalizadores que están constituidos por los componentes mencionados anteriormente en las proporciones en peso igualmente mencionadas anteriormente.

Un catalizador en particular preferente para su uso en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención está constituido en del 49 % al 53 % en peso por NiO, en del 15 % al 19 % en peso por CuO, en del 28 % al 32 % en peso por ZrO<sub>2</sub> y en del 1 % al 2 % en peso por MoO<sub>3</sub> así como eventualmente en del 0 % al 3 % en peso por otros

componentes tal como por ejemplo grafito, refiriéndose las proporciones en peso en cada caso seleccionadas de los componentes individuales al catalizador seco, no reducido y complementándose hasta obtener el 100 % en peso. Los catalizadores de este tipo se conocen y pueden prepararse por ejemplo tal como se ha descrito en el documento EP 0 696 572.

- 5 Los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden prepararse por ejemplo mediante el uso de procedimientos de precipitación. Así pueden obtenerse por ejemplo mediante una precipitación común de los componentes de níquel y cobre a partir de una solución salina acuosa que contiene estos elementos por medio de bases minerales en presencia de una suspensión de un compuesto de zirconio que contiene oxígeno difícilmente soluble y posterior lavado, secado y calcinado del precipitado obtenido. Como compuestos de zirconio que contienen oxígeno difícilmente soluble pueden usarse por ejemplo dióxido de zirconio, óxido de zirconio hidratado, fosfatos, boratos y silicatos de zirconio. Las suspensiones de los compuestos de zirconio difícilmente soluble pueden prepararse suspendiendo polvo de grano fino de estos compuestos en agua con fuerte agitación. Ventajosamente se obtienen estas suspensiones mediante precipitación de los compuestos de zirconio difícilmente solubles a partir de soluciones salinas de zirconio acuosas por medio de bases minerales.
- 10
- 15 Preferentemente se preparan los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención a través de una precipitación común (precipitación mixta) de todos sus componentes. Para ello se mezcla convenientemente una solución salina acuosa, que contiene los componentes de catalizador en el calor y con agitación con una base mineral acuosa, en particular una base de metal alcalino - por ejemplo carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio - hasta que se haya completado la precipitación. El tipo de las sales usadas es en general no crítico - dado que en este modo de procedimiento esto depende particularmente de la solubilidad en agua de las sales, es un criterio su buena solubilidad en agua necesaria para la preparación de estas soluciones salinas altamente concentradas de manera proporcional. Se considera como evidente que en la elección de las sales de los componentes individuales se seleccionan naturalmente sólo sales con aquellos aniones que no conducen a alteraciones, ya sea originando éstos precipitaciones indeseadas o dificultando o impidiendo éstos la precipitación mediante formación de complejos.
- 20
- 25 Los catalizadores que pueden usarse de acuerdo con la invención con propiedades especialmente ventajosas pueden obtenerse debido a que se hace precipitar una parte del componente de zirconio del catalizador, convenientemente a partir de una solución de zirconio acuosa, por separado en un aparato de precipitación mediante adición de bases minerales acuosas. Sobre el hidrato de óxido de zirconio así obtenido, preferentemente recién precipitado, puede hacerse precipitar entonces la parte restante del componente de zirconio del catalizador junto con los otros componentes catalíticamente activos en una precipitación mixta, tal como se ha descrito anteriormente. A este respecto resulta por regla general especialmente conveniente precipitar previamente del 10 % al 80 % en peso, preferentemente del 30 % al 70 % en peso y en particular del 40 % al 60 % en peso de la cantidad de zirconio total de la masa catalíticamente activa.
- 30
- 35 Los catalizadores preparados de esta manera pueden almacenarse y usarse como tales. Antes de su uso como catalizadores en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención se reducen éstos previamente de manera habitual. Sin embargo pueden usarse también sin la reducción previa, reduciéndose entonces en las condiciones de la hidrogenación de acuerdo con la invención mediante el hidrógeno existente en el reactor. Para la reducción previa se exponen los catalizadores en general en primer lugar a de 150 °C a 200 °C durante un espacio de tiempo de 12 a 20 horas a una atmósfera de nitrógeno-hidrógeno y a continuación se trata aún hasta aprox. 24 horas a de 200 °C a 300 °C en una atmósfera de hidrógeno. Con esta reducción previa se reduce una parte de los compuestos metálicos que contienen oxígeno existentes en los catalizadores habitualmente para obtener los correspondientes metales, de modo que se encuentran éstos junto con los distintos compuestos de oxígeno en la forma activa del catalizador.
- 40
- 45 En general se usan los catalizadores de acuerdo con la invención preferentemente en forma de catalizadores totales. Con el término "catalizador total" se designa un catalizador que a diferencia de un catalizador de soporte sólo está constituido por masa catalíticamente activa. Los catalizadores totales pueden usarse de manera que se introduce la masa catalíticamente activa, molida para obtener polvo en el recipiente de reacción o de manera que se dispone la masa catalíticamente activa tras molienda, mezclado con coadyuvantes de moldeo, moldeo y calentamiento como cuerpo moldeado de catalizador - por ejemplo como esferas, cilindros, comprimidos, anillos, espirales, cordones y similares - en el reactor.
- 50
- En el contexto de otra forma de realización del procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención se usa el catalizador heterogéneo seleccionado en forma de un catalizador de lecho sólido.
- 55 Para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a contacto el compuesto de fórmula (IV) descrito tal como anteriormente con hidrógeno y el catalizador seleccionado. El hidrógeno puede usarse a este respecto en forma no diluida, habitualmente en una pureza de aproximadamente el 99,9 % en volumen o en forma diluida, es decir en forma de mezclas con gases inertes tales como por ejemplo nitrógeno o argón. Preferentemente se usa hidrógeno en forma no diluida.
- 60 La reacción puede realizarse con buen resultado con o sin adición de un disolvente. Para el caso de que se realice la reacción en presencia de un disolvente, se tienen en consideración disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, tales como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, hexano, heptano, ciclohexano y similares. Preferentemente se realiza la reacción en metanol como disolvente.

La hidrogenación de acuerdo con la invención puede realizarse con una presión de hidrógeno (absoluta) en el intervalo de 100 kPa a 20.000 kPa, preferentemente de 200 kPa o mejor de 300 kPa a 20.000 kPa, de manera especialmente preferente de 400 o 500 a 15.000 kPa, de manera especialmente preferente de 500 a 10.000 kPa y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 500 kPa a 5000 kPa. Como temperatura de reacción para la realización de la hidrogenación de acuerdo con la invención se selecciona ventajosamente una temperatura en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 40 °C a 130 °C, de manera especialmente preferente de 60 °C a 110 °C y de manera muy especialmente preferente de 70 °C a 100 °C. Prácticamente se procede en la realización en general de modo que se alimenta al catalizador, que se encuentra habitualmente en un reactor de lecho sólido calentado preferentemente desde fuera tal como por ejemplo un reactor tubular, autoclave o reactor de haz tubular, a la temperatura de reacción deseada y a la presión deseada el producto de fórmula (IV) que va a hacerse reaccionar. A este respecto se carga el catalizador en general con 0,1 a 1,0, preferentemente con 0,1 a 0,6 y de manera especialmente preferente con 0,2 a 0,4 kg del compuesto de fórmula (IV) por kg de catalizador y por hora. Según esto puede ser conveniente calentar el producto de fórmula (IV) que va a usarse ya antes de la alimentación en el recipiente de reacción o bien el reactor y de hecho preferentemente hasta la temperatura de reacción.

El procedimiento de hidrogenación de acuerdo con la invención puede realizarse tanto de manera discontinua como también de manera continua. En ambos casos puede conducirse en el circuito el producto de partida que no ha reaccionado junto con el hidrógeno.

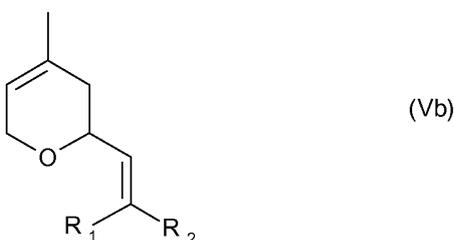
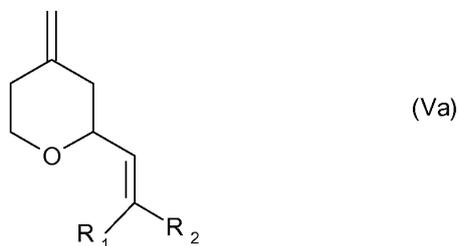
Una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se refiere, de manera correspondiente a esto, a un procedimiento continuo para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos de fórmula (I) que comprende las etapas

- a. facilitar un reactor de flujo que contiene el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado;
- b. introducir de manera continua isoprenol, el aldehído de fórmula (III) así como agua en el reactor de flujo;
- c. llevar a contacto de manera continua isoprenol, el aldehído de fórmula (III) así como agua con el intercambiador de cationes fuertemente ácido en el reactor de flujo con obtención de una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (IV) deseado
- d. hidrogenar de manera continua la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (IV), y
- e. descargar de manera continua la mezcla de reacción.

El intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado puede encontrarse a este respecto tanto en forma de un apilamiento suelto como también en forma de un lecho sólido en el reactor de flujo mencionado anteriormente.

Es también posible realizar la reacción que va a realizarse de acuerdo con la invención de isoprenol con el aldehído de fórmula (III) en una cascada de varios, por ejemplo 2 o 3 reactores de flujo conectados uno detrás de otro, pudiéndose llenar los reactores de flujo individuales también con distintos intercambiadores de cationes fuertemente ácidos y en el caso del uso de reactores tubulares, éstos pueden accionarse tanto en el fondo como también en modo de conducción por goteo. Además puede reconducirse la mezcla de reacción descargada del reactor de flujo seleccionado en el caso deseado también parcialmente de nuevo en la reacción accionada de manera continua.

El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos de fórmula (I), especialmente la preparación de 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos de fórmula (I). Éstos precipitan habitualmente en forma de mezclas de reacción, que además de los compuestos objetivo deseados pueden contener aún restos de las sustancias de partida usadas, el agua usada así como posiblemente en baja extensión también los productos secundarios deshidratados de fórmulas (Va) y (Vb)



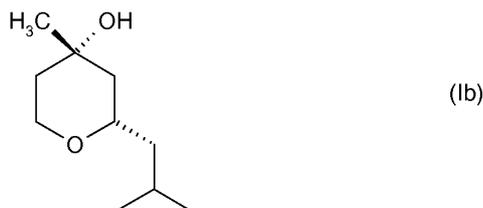
en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener los significados indicados en la fórmula (I). El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación de los hidroxipiranos de fórmula (I) deseados o bien preferentemente del 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metiltetrahidropiranos en alto rendimiento y alta pureza, produciéndose los productos de deshidratación indeseados de fórmulas (Va) a (Vb), dado el caso, sólo en extensión subordinada.

5 Estos productos secundarios pueden reconducirse, al igual que los compuestos de partida que no han reaccionado o bien usados en exceso de manera ventajosa de nuevo en la reacción.

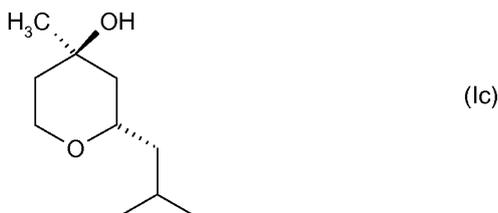
10 Las mezclas de reacción obtenidas de acuerdo con la invención están constituidas normalmente en de aproximadamente el 50 a en aproximadamente el 90 % en peso, con frecuencia en de aproximadamente el 60 a en aproximadamente el 80 % en peso por los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos de fórmula (I) deseados y sólo hasta aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente sólo hasta aproximadamente el 15 % en peso y de manera especialmente preferente hasta el 10 % en peso por los productos de deshidratación de fórmulas (IVa) a (IVc), en cada caso con respecto al peso total del producto bruto obtenido y por lo demás por las sustancias de partida que no han reaccionado o bien usadas en exceso así como los otros productos secundarios mencionados.

15 Las mezclas de sustancias obtenidas como producto bruto pueden purificarse posteriormente bien según procedimientos conocidos por el experto, en particular mediante destilación o bien rectificación. De esta manera se obtiene el 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano 2-sustituído de fórmula (I) en cada caso deseado, en particular con el uso de isoprenol y prenal e hidrogenación posterior el 2-iso-butil-4-hidroxi-4-metiltetrahidropirano deseado en una pureza de más del 95 % en peso o preferentemente del 97 % al 99,9 % en peso o de manera especialmente preferente del 98 % al 99,8 % en peso, es decir en una calidad, tal como se requiere ésta por ejemplo para el uso como productos químicos aromáticos.

20 Una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos en forma de mezclas de los diastereómeros cis de fórmula (Ib)

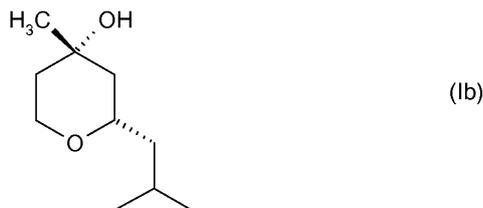


y de los diastereómeros trans de fórmula (Ic)

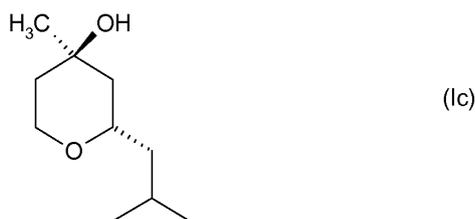


25 ascendiendo la relación de diastereómeros del diastereómero cis de fórmula (Ib) con respecto al diastereómero trans de fórmula (Ic) a de 65 con respecto a 35 a 95 con respecto a 5, preferentemente a de 70 con respecto a 30 a 85 con respecto a 15.

30 En particular para la reacción preferente de acuerdo con la invención de isoprenol con prenal e hidrogenación posterior se obtiene en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano en forma de mezclas del diastereómero cis de fórmula (Ib)

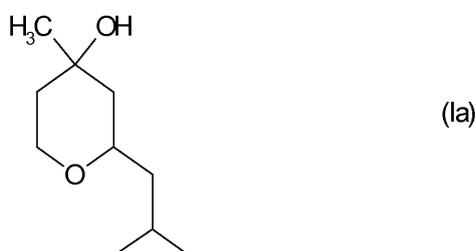


y del diastereómero trans (Ic)



ascendiendo la relación de diastereómeros del diastereómero cis de fórmula (Ib) con respecto al diastereómero trans de fórmula (Ic) a de 65 con respecto a 35 a 95 con respecto a 5, preferentemente de 70 con respecto a 30 a 85 con respecto a 15. Las mezclas de este tipo son adecuadas debido a sus propiedades de olor especiales en especial medida para su uso como productos químicos aromáticos, por ejemplo como componente con aroma de lirio de los valles para la preparación de composiciones de sustancia olorosa.

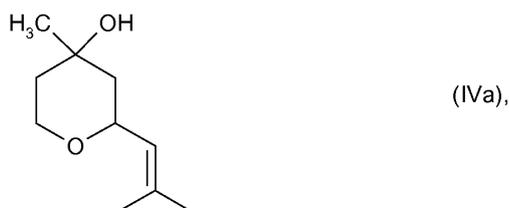
La presente invención se refiere por tanto en el contexto de una forma de realización preferente a un procedimiento para la fabricación de 2-isobutil-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano de fórmula (Ia)



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



en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido con formación del producto de fórmula (IVa)



y posterior hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno y un catalizador que contiene níquel con formación del compuesto de fórmula (Ia).

Los siguientes ejemplos sirven para la explicación de la invención, sin limitar ésta de ninguna manera:

Se realizaron los análisis de cromatografía de gases según el siguiente procedimiento: 30 m DB-WAX, ID.: 0,32 mm, FD.: 1,2  $\mu$ m; 50 °C, 3 °C/min - 170 °C - 20 °C/min hasta 230 °C;  $t_R$  = min; gas portador: He; muestra: 0,2  $\mu$ l;  $t_R$  (prenal): 9,1;  $t_R$  (isoprenol): 10,6;  $t_R$  (óxido de deshidrorosa de fórmula (Va)): 15,6;  $t_R$  (óxido de nerol de fórmula (Vb)): 18,5;  $t_R$  (trans-piranol de fórmula (Ic)): 28,5;  $t_R$  (cis-piranol de fórmula (Ib)): 29,8;  $t_R$  (óxido de trans-hidroxirosa de fórmula IVa): 34,2;  $t_R$  (óxido de cis-hidroxirosa de fórmula IVa): 35,4;  $t_R$  (2-(2-hidroxi-metilpropil)-4-metiltetrahidropiranol): 41,5 y 42,2.

### Ejemplo 1: preparación de óxido de trans- y cis-hidroxirosa

El intercambiador de iones se lavó antes de su uso en primer lugar varias veces con agua, después se lavó una vez con metanol y finalmente con agua libre de metanol.

En un matraz se dispusieron 1,7 g de Amberlyst™ 131 (58 % en peso de H<sub>2</sub>O) y 4,2 g (0,05 mol) de isoprenol a temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 4,3 g (0,05 mol) de prenal. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción que ha reaccionado se mezcló con 30 ml de MTBE y el intercambiador de iones se separó por filtración a continuación. El intercambiador de iones se lavó dos

veces con en cada caso 5 ml de MTBE. La solución de reacción obtenida se analizó mediante cromatografía de gases (en % en superficie de CG). El filtrado amarillo se concentró en un rotavapor y se obtuvieron 7,1 g de producto bruto.

|   |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|
| 5 | prenal                     | 1,8 % en superficie de CG  |
|   | isoprenol                  | 3,8 % en superficie de CG  |
|   | óxido de deshidrorosa      | 1,6 % en superficie de CG  |
|   | óxido de nerol             | 4,5 % en superficie de CG  |
|   | óxido de trans-hidroxirosa | 17,7 % en superficie de CG |
|   | óxido de cis-hidroxirosa   | 67,5 % en superficie de CG |

#### 10 Ejemplo 2: preparación de óxido de trans- y cis-hidroxirosa

En un matraz se dispusieron 1,7 g (20 % en peso) de Amberlyst™ 131 (58 % en peso de H<sub>2</sub>O) y 4,2 g (0,05 mol) de isoprenol a temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 4,3 g (0,05 mol) de prenal. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. Tras enfriar la mezcla de reacción que ha reaccionado se añadió MTBE (30 ml) y el intercambiador de iones se separó por filtración a continuación. El intercambiador de iones se lavó dos veces con en cada caso 5 ml de MTBE. La solución de reacción obtenida se analizó mediante cromatografía de gases (en % en superficie de CG). El filtrado amarillo se concentró en un rotavapor y se obtuvieron 7,6 g de producto bruto.

|    |                                                   |                            |
|----|---------------------------------------------------|----------------------------|
| 20 | prenal                                            | 0,9 % en superficie de CG  |
|    | isoprenol                                         | 1,2 % en superficie de CG  |
|    | óxido de deshidrorosa                             | 1,8 % en superficie de CG  |
|    | óxido de nerol                                    | 4,5 % en superficie de CG  |
|    | óxido de trans-hidroxirosa                        | 31,1 % en superficie de CG |
|    | óxido de cis-hidroxirosa                          | 55,5 % en superficie de CG |
|    | 2-(2-hidroximetilpropil)-4-metiltetrahidropiranol | 2,7 % en superficie de CG  |

#### Ejemplo 3: preparación de óxido de trans- y cis-hidroxirosa

25 En un matraz se dispusieron 1,7 g (20 % en peso) de Amberlyst™ 131 (58 % en peso de H<sub>2</sub>O) y 4,2 g (0,05 mol) de isoprenol a temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 4,3 g (0,05 mol) de prenal. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. Tras enfriar la mezcla de reacción que ha reaccionado se añadió MTBE (30 ml) y el intercambiador de iones se separó por filtración a continuación. El intercambiador de iones se lavó dos veces con en cada caso 5 ml de MTBE. La solución de reacción obtenida se analizó mediante cromatografía de gases (en % en superficie de CG). El filtrado amarillo se concentró en un rotavapor y se obtuvieron 7,6 g de producto bruto.

|    |                                                   |                            |
|----|---------------------------------------------------|----------------------------|
| 35 | prenal                                            | 0,4 % en superficie de CG  |
|    | isoprenol                                         | 0,3 % en superficie de CG  |
|    | óxido de deshidrorosa                             | 1,7 % en superficie de CG  |
|    | óxido de nerol                                    | 4,9 % en superficie de CG  |
|    | óxido de trans-hidroxirosa                        | 46,1 % en superficie de CG |
|    | óxido de cis-hidroxirosa                          | 27,3 % en superficie de CG |
|    | 2-(2-hidroximetilpropil)-4-metiltetrahidropiranol | 13,5 % en superficie de CG |

#### Ejemplo 4: preparación de trans- y cis-piranol

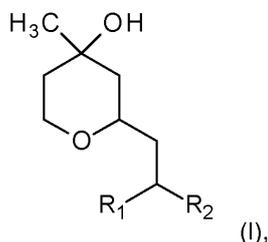
40 En un autoclave de laboratorio de 300 ml se hidrogenaron 20 g de óxido de hidroxirosa, disueltos en 80 ml de metanol en presencia de 20 g de un catalizador que estaba constituido por el 50 % en peso de NiO, el 17 % en peso de CuO, el 30,5 % en peso de ZrO<sub>2</sub> y el 1,5 % en peso de MoO<sub>3</sub> en forma de comprimidos con un diámetro y una altura de en cada caso 3 mm con una presión de hidrógeno de 3000 kPa y una temperatura de 95 °C con fuerte agitación. Tras 4 h de duración de la reacción se separó por filtración el catalizador. La mezcla de reacción obtenida se analizó mediante cromatografía de gases en los tiempos indicados en la tabla 1. Se obtuvieron los resultados indicados en la tabla 1 (en cada caso en % en superficie de CG, rendimiento: 99 % y selectividad: 95 %).

Tabla 1:

| Tiempo (h)                 | 0    | 2    | 4    |
|----------------------------|------|------|------|
| óxido de trans-hidroxirosa | 55,5 | 4,5  | 0,4  |
| óxido de cis-hidroxirosa   | 36,4 | 2,9  | 0,3  |
| trans-piranol              | 0    | 55,4 | 57,6 |
| cis-piranol                | 0    | 34,0 | 36,3 |

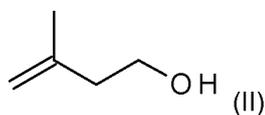
## REIVINDICACIONES

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

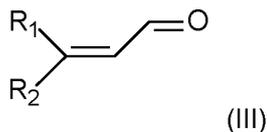


en la que el resto

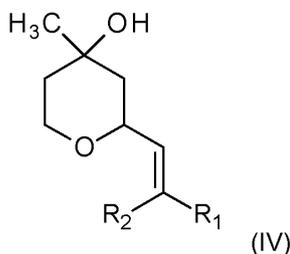
- 5  $R_1$  significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, y  $R_2$  significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono, que comprende la reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol de fórmula (II)



con un aldehído de fórmula (III)



- 10 en la que el resto  $R_1$  y  $R_2$  tienen los mismos significados tal como se indica en la fórmula (I), en presencia de agua y en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido con formación del compuesto de fórmula (IV),



- 15 en donde se realiza la reacción en presencia del 100 % al 200 % en moles de agua, refiriéndose la cantidad de agua a la cantidad de la sustancia de partida usada eventualmente en cantidad deficiente isoprenol o el aldehído de fórmula (III), o, en el caso de la reacción equimolar de las dos sustancias de partida, a la cantidad de sustancia de una de las dos, e hidrogenación en presencia de un catalizador para dar un compuesto de fórmula (I).

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el resto  $R_1$  significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono, en particular metilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el resto  $R_2$  significa metilo o etilo, en particular metilo.

25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se usa isoprenol y el aldehído de fórmula (III) en una relación molar de 0,7 con respecto a 1 hasta 2 con respecto a 1, en particular de 1 con respecto a 1 hasta 1,5 con respecto a 1.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se usa un intercambiador de cationes fuertemente ácido, que comprende grupos ácido sulfónico.

30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se usa al menos un intercambiador de cationes fuertemente ácido en la forma  $H(+)$ , en donde el intercambiador de iones contiene una estructura polimérica que presenta grupos ácido sulfónico y o bien está en forma de gel o contiene resinas macroporosas.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el intercambiador de iones se basa en una estructura de poliestireno con grupos ácido sulfónico o en una resina de intercambio iónico perfluorada con grupos ácido sulfónico.

5 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** se realiza la reacción de isoprenol con un aldehído de fórmula (III) sin adición de un disolvente orgánico.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** se realiza la reacción de isoprenol con un aldehído de fórmula (III) a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 80 °C.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** se realiza la hidrogenación en presencia de hidrógeno y un catalizador, que comprende

- 10 - del 30 % al 70 % en peso, preferentemente del 40 % al 60 % en peso de compuestos de níquel que contienen oxígeno, calculado como NiO,  
 - del 15 % al 45 % en peso, preferentemente del 20 % al 40 % en peso de compuestos de zirconio que contienen oxígeno, calculado como ZrO<sub>2</sub>,  
 15 - del 5 % al 30 % en peso, preferentemente del 10 % al 25 % en peso de compuestos de cobre que contienen oxígeno, calculado como CuO y  
 - del 0,1 % al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % al 5 % en peso de compuestos de molibdeno que contienen oxígeno, calculado como MoO<sub>3</sub>, eventualmente  
 - del 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 0 % al 5 % en peso de otros componentes,

refiriéndose las indicaciones en % en peso al catalizador seco, no reducido.

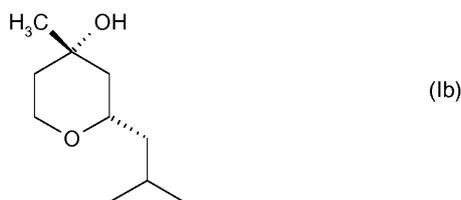
20 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** se realiza la hidrogenación a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 130 °C.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** se realiza la hidrogenación con una presión de hidrógeno en el intervalo de 500 kPa a 20.000 kPa absolutos.

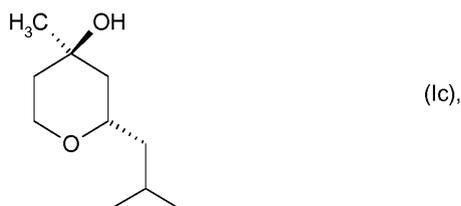
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas

- 25 a. facilitar un reactor de flujo que contiene el intercambiador de cationes fuertemente ácido seleccionado;  
 b. introducir de manera continua en el reactor de flujo isoprenol, el aldehído de fórmula (III) así como agua;  
 c. poner en contacto de manera continua isoprenol, el aldehído de fórmula (III) así como agua con el intercambiador de cationes fuertemente ácido en el reactor de flujo con obtención de una mezcla de reacción que comprende los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos deseados,  
 30 d. hidrogenar de manera continua la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (IV), y  
 e. descargar de manera continua la mezcla de reacción desde el reactor de flujo.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos 2-sustituídos en forma de mezclas del diastereómero cis de fórmula (Ib)



35 y del diastereómero trans de fórmula (Ic)



ascendiendo la relación de diastereómeros del diastereómero cis de fórmula (Ib) con respecto al diastereómero trans de fórmula (Ic) a de 65 con respecto a 35 hasta 95 con respecto a 5.