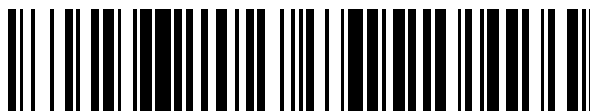


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 360**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

C11B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2014** **PCT/EP2014/058538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14177486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2014** **E 14720115 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018** **EP 2991974**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 en una cascada de reactores**

30 Prioridad:

29.04.2013 EP 13165767

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

10.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STORK, TIMON;
BECK, KARL;
EBEL, KLAUS;
BEY, OLIVER y
GRALLA, GABRIELE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 675 360 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

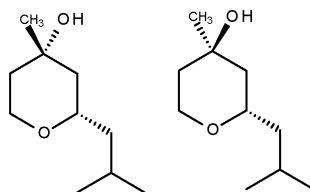
Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 en una cascada de reactores

Base de la invención

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

Estado de la técnica

- 10 Los 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 son productos valiosos para el uso como sustancias químicas aromáticas. Así, por ejemplo la mezcla de diastereoisómeros cis/trans del 2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano

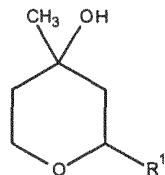


se distingue por un agradable aroma a lirio de los valles y es adecuado en particular medida para el uso como sustancia química aromática, por ejemplo para la fabricación de composiciones odoríferas.

- 15 El documento EP 1 493 737 A1 divulga un procedimiento para la fabricación de mezclas de 4-metil- o 4-metilenpiranos con insaturación etilénica 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 divulga la subsiguiente deshidratación de la mezcla mencionada, hasta dar los piranos con insaturación etilénica deseados. Como catalizadores adecuados para la primera etapa de reacción se mencionan
- 20 ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferiblemente sin embargo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

- El documento EP 1 516 879 A1 divulga un procedimiento para la fabricación de 4-metil- o 4-metilenpiranos con insaturación etilénica 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 la transformación
- 25 del compuesto de partida usado en exceso es inferior a 50 %. Como catalizadores adecuados para ello se mencionan así mismo ácidos minerales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferiblemente sin embargo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

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



(I)

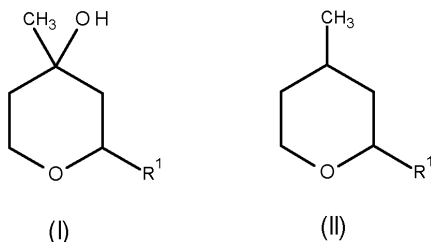
- 30 en el que el radical R^1 representa un radical alquilo o alquénilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 12 átomos de carbono, un radical cicloalquilo dado el caso sustituido con alquilo con en total 3 a 12 átomos de carbono o un radical arilo dado el caso sustituido con alquilo y/o alcoxi, con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

El documento WO 2011/154330 describe un procedimiento comparable al del documento WO 2010/133473, en el que la mezcla de reacción obtenida es alimentada a un procesamiento de destilación en una columna de pared divisoria o a dos columnas de destilación acopladas térmicamente.

El documento US 2011/295024 A1 describe un procedimiento continuo para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-

tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 a partir de 3-metilbut-3-en-1-ol y un aldehído en presencia de un intercambiador iónico ácido y agua.

El documento europeo 12188518.0 no publicado describe un procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2 de la fórmula general (I) y de 4-metiltetrahidropiranos sustituidos en posición 2 de la fórmula general (II)

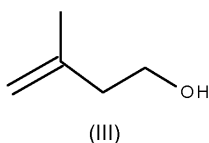


en las que

R¹ representa alquilo C₁-C₁₂ de cadena recta o ramificada, alqueno C₂-C₁₂ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o sustituido con alcoxi C₁-C₁₂, con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₁₂ y/o sustituido con alcoxi C₁-C₁₂ con en total 6 a 20 átomos de carbono,

en el cual

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

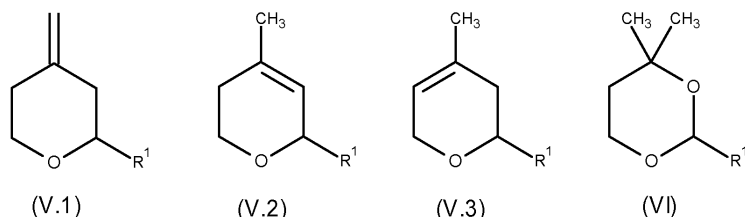


reacciona con un aldehído de la fórmula (IV)



en el cual 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 al menos un 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano sustituido en posición 2 de la fórmula general (I), al menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y al menos un compuesto de dioxano (VI)



en las que R¹ en la fórmula (VI) tiene significados indicados anteriormente,

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

c) la fracción que contiene al menos uno de los compuestos (V.1), (V.2) o (V.3) y al menos un compuesto de dioxano (VI) es sometida a una hidrogenación,

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

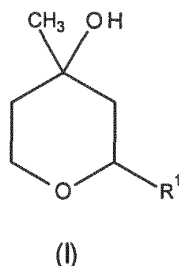
La presente invención basa el objetivo en poner a disposición un procedimiento mejorado para la preparación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, que hace posible una fabricación efectiva en escala

técnica, con formación tan baja como sea posible de productos secundarios indeseados y que deben ser dispuestos.

De modo sorprendente se ha encontrado que este objetivo es logrado mediante una forma de operar bajo el uso de al menos dos reactores conectados en serie. Al respecto, es en especial un procedimiento continuo.

5 Sinopsis de la invención

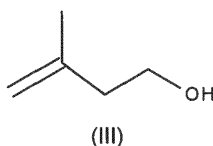
Es objetivo de la invención un procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-4-metil-tetrahidropiranos sustituidos en posición 2, de la fórmula general (I)



en la que

- 10 R^1 representa alquilo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueno C_2-C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o sustituido con alcoxi C_1-C_{12} , con en total 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o sustituido con alcoxi C_1-C_{12} con en total 6 a 20 átomos de carbono,

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



15

con un aldehído de la fórmula (IV)



en la que R^1 en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente,

- 20 en presencia de un catalizador ácido, caracterizado porque la reacción ocurre en una disposición de n reactores conectados en serie, en el que n representa un número natural de al menos 2, en el que entre el primer y último reactor en dirección del flujo, se retira una corriente parcial y se alimenta a un reactor ubicado corriente arriba de la posición de retiro.

Descripción de la invención

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

- 25 - El procedimiento de acuerdo con la invención hace posible una carga térmica más baja del contenido del reactor, por una temperatura máxima más baja y/o evitando los picos de temperatura.
- El procedimiento hace posible con ello rendimientos más altos y/o una selectividad más alta, respecto a los compuestos objetivo.
- 30 - Una temperatura máxima más baja y/o evitar los picos de temperatura son también ventajosos desde el punto de vista de las técnicas de seguridad y/o hacen posible un tiempo de vida del catalizador más prolongado.
- En especial el uso de un lecho sólido de catalizador puede tener repercusiones ventajosas adicionales en el tiempo de vida del catalizador. Con ello se evitan interminables procedimientos de inicio e interrupción para cambiar el catalizador agotado o para la regeneración del catalizador. Además, el uso de un lecho sólido de catalizador reduce también la carga mecánica y destrucción del catalizador.

- 35 En tanto a continuación no se indique de modo más preciso, en el marco de la invención los conceptos "4-hidroxi-4-metiltetrahidropirano sustituido en posición 2" y "2-(2-metilpropil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidropirano" denominan

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

5 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, isobutilo (2-metilpropilo), sec.-butilo (1-metilpropilo), tert.-butilo (1,1-dimetiletilo), n-pentilo o n-hexilo. Especialmente, alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo.

10 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 representa 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.

15 En el marco de la presente invención, la expresión alqueno de cadena recta o ramificada representa preferiblemente alqueno C₂-C₆ y de modo particular preferiblemente representa alqueno C₂-C₄. El radical alqueno exhibe además aparte de enlaces simples aún uno o varios, preferiblemente 1 a 3, de modo particular preferiblemente 1 o 2 y de modo muy particular preferiblemente un enlace doble etilénico. Alqueno representa en particular etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenil o 2-metil-2-propenilo.

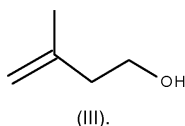
20 En el marco de la invención, cicloalquilo denomina un radical cicloalifático con preferiblemente 3 a 10, de modo particular preferiblemente 5 a 8, átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En especial, cicloalquilo representa ciclohexilo.

25 Los grupos cicloalquilo sustituidos pueden exhibir, dependiendo del tamaño del anillo, 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-metilciclopentilo, 2- y 3-etilciclopentilo, 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.

30 En el marco de la presente invención, la expresión "arilo" comprende radicales hidrocarburo aromáticos mono o polinucleares 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, fenantreno, naftaceno, criseno, pireno, etc., y en especial fenilo o naftilo.

35 Los arilos sustituidos pueden, dependiendo del número y tamaño de su sistema de anillos, 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.-butilfenilo y 2,4,6-tri-tert.-butilfenilo.

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



45 El isoprenol es bien accesible y comercialmente disponible en toda escala, de acuerdo con procedimientos conocidos, a partir de isobuteno y formaldehído. Sobre la pureza, calidad o procedimiento de fabricación del isoprenol que va a ser usado de acuerdo con la invención, no se colocan requerimientos particulares. En el procedimiento de acuerdo con la invención puede usarse 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 preferiblemente aquel con una pureza de 95 a 100 % en peso y de modo muy particular preferiblemente aquel con una pureza de 97 a 99,9 % en peso o todavía más preferiblemente 98 a 99,8 % en peso.

50 Otra sustancia de partida para el procedimiento de acuerdo con la invención es un aldehído de la fórmula (IV) R¹-

CHO, en la que R^1 en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente.

Preferiblemente R^1 en los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (IV), representa alquilo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada o alqueno C_2-C_{12} de cadena recta o ramificada. De modo particular preferiblemente R^1 representa alquilo C_1-C_6 de cadena recta o ramificada o alqueno C_2-C_6 de cadena recta o ramificada. En otra forma preferida de realización, R^1 representa fenilo.

Con ello, son significados preferidos de acuerdo con la invención para el radical R^1 por ejemplo 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 particular preferiblemente isobutilo (2-metilpropilo).

De modo particular preferiblemente el radical R^1 representa isobutilo o fenilo.

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

La reacción de los compuestos (III) y (IV) ocurre en un arreglo de n reactores conectados en serie. Al respecto, n representa un número natural de al menos dos. De acuerdo con la invención son 2 a 8, preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 reactores dispuestos sucesivamente en dirección de la corriente.

En un arreglo de acuerdo con la invención, pueden reemplazarse también uno individual, varios o todos los reactores conectados en serie, por dos o más reactores conectados en paralelo. De ellos puede resultar un arreglo combinado en serie y paralelo de (n+m) reactores. El número de reactores en la serie más larga de reactores conectados sucesivamente, da como resultado n. El número de todos los otros reactores da como resultado en suma m, en el que m puede ser cualquier número natural.

Preferiblemente la reacción ocurre de manera continua. Esto significa que todos los n reactores conectados en serie son en cada caso operados de modo continuo.

En una forma adecuada de realización, la reacción ocurre en presencia de un solvente. Dado el caso, para la ejecución de la reacción de acuerdo con la invención, los compuestos de las fórmulas (III) y (IV), aquí y en lo sucesivo denominados también como sustancias de partida o reactivos, son alimentados en cada caso en forma de una mezcla con un solvente adecuado. Preferiblemente se colocan previamente ambas sustancias (III) y (IV) de partida en el mismo solvente. El solvente es preferiblemente agua o un solvente inerte bajo las condiciones de reacción, como por ejemplo tert-butilmetiléter, ciclohexano, tolueno, hexano o xileno. Los solventes mencionados pueden ser usados solos o en forma de mezclas. En una modificación preferida, se ejecuta la reacción sin adición de un solvente orgánico. En una modificación preferida de modo particular, la reacción ocurre en presencia de agua.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se retira una corriente parcial entre el primer y último reactor en dirección de la corriente, y se la inyecta en un reactor ubicado corriente arriba de la posición de retiro.

En una modificación preferida se retira una corriente parcial de la descarga de reactor del primero y/o segundo reactor en dirección de la corriente y mediante un retorno externo se retorna por lo menos parcialmente al primer reactor en dirección de la corriente. De acuerdo con esta modificación se opera con mezcla de retorno por lo menos el primer reactor en dirección de la corriente.

En particular, se retira una corriente parcial de la descarga de reactor del primer reactor y mediante un circuito externo se retorna al primer reactor en dirección de la corriente. Esta forma de operar es denominada aquí y en lo sucesivo también como modo de operar de bucle. Al respecto, preferiblemente n representa dos. La división de la corriente para el retorno puede ocurrir dado el caso antes o después de un enfriamiento intermedio.

De acuerdo con una modificación alternativa, la reacción ocurre en n reactores conectados sucesivamente, en los que n representa un número entero de al menos tres. En esta modificación, se retira una corriente parcial del (n-1)-avo reactor y mediante un circuito externo se retorna con la corriente alimentada en al primer reactor. Con ello, conjuntamente del primer al (n-1)-avo reactor forman un bucle. Al respecto, en particular n representa tres. También aquí, puede ocurrir la división de corriente para el retorno, dado el caso antes o después de un enfriamiento intermedio.

En una modificación preferida de modo particular, se retira calor de la corriente parcial antes de la inyección en un reactor ubicado corriente arriba de la posición de retiro.

En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se opera de modo ampliamente

isotérmico por lo menos el primer reactor en dirección de la corriente.

En el marco de la presente invención, debería entenderse por "operar de modo ampliamente isotérmico", que en las respectivas zonas de reacción se observa un intervalo estrecho de temperatura. Si el reactor es "operado de manera ampliamente isotérmica", entonces en el marco de la presente invención debería entenderse por ello, que el intervalo de temperatura ΔT en el reactor es más pequeño que la elevación adiabática de temperatura. Para el intervalo de temperatura en un reactor, aplica preferiblemente $\Delta T \leq 12$ K, de modo particular preferiblemente $\Delta T \leq 10$ K.

Para una forma de operar ampliamente isotérmica, se disponen de manera adecuada superficies de transferencia de calor en el interior del primer reactor. En este caso puede renunciarse a una mezcla de retorno en el primer reactor. Si se opera un reactor "en paso directo", entonces aquí y en lo sucesivo debería entenderse por ello que se opera un reactor sin retorno del producto de reacción, en el sentido del modo de operar de bucle. El modo de operar en paso directo no excluye al respecto básicamente accesorios y/o dispositivos de agitación que hacen mezcla de retorno en el reactor.

En una modificación adecuada se operan de manera ampliamente isotérmica en cada caso el primer y segundo reactores en dirección de la corriente. Para ello, en el interior de los dos primeros reactores se disponen de manera adecuada superficies de transferencia de calor. De este modo se ajustan dado el caso diferentes niveles de temperatura en los reactores. En este caso, puede renunciarse a una mezcla de retorno en el primer y segundo reactores.

En una forma de realización adecuada se atemperan una, varias o todas las corrientes alimentadas a un reactor, en cada caso antes de la entrada al reactor. Para ello puede usarse un equipo corriente de transferencia de calor. Por regla general, la corriente retirada de un reactor sufre un enfriamiento intermedio antes de entrar en el siguiente reactor. Con el calor allí obtenido es posible calentar una corriente en otra posición adecuada del procedimiento. El experto conoce procedimientos correspondientes para la integración de calor o análisis Pinch.

En una forma de realización particularmente ventajosa del procedimiento de acuerdo con la invención, se retira calor de la descarga de reactor de por lo menos uno de los primeros (n-1)-avos reactores, antes de la alimentación al siguiente reactor en dirección de la corriente.

En una forma de realización así mismo preferida, por lo menos el último reactor en dirección de la corriente es operado sin retorno de la descarga de reactor. Preferiblemente, en la operación continua no se prevé un retorno total o parcial de producto después de la salida del último reactor en dirección de la corriente.

En particular, el último reactor en dirección de la corriente es operado esencialmente sin mezcla de retorno. En este caso, como último reactor en dirección de la corriente se prevé en especial un reactor de tubos sin accesorios para mezcla de retorno.

Preferiblemente n representa 2 o 3. De modo particular preferiblemente n representa 2.

En una forma adecuada de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la reacción es ejecutada de modo adiabático por lo menos en el último reactor en dirección de la corriente.

En el marco de la presente invención, el concepto "adiabático" es entendido en el sentido técnico y no en el fisicoquímico. Así, por regla general la mezcla de reacción experimenta un aumento de temperatura por el flujo a través del reactor, debido a la reacción exotérmica. Se entiende por conducción adiabática de la reacción, una forma de operar en la cual la cantidad de calor que va a ser liberada en la reacción, es tomada de la mezcla de reacción en el reactor y no ocurre ningún enfriamiento mediante dispositivos de enfriamiento. Con ello, se disipa de la manera más amplia el calor de reacción con la mezcla de reacción. Es evidente que una cantidad residual es liberada desde el reactor al ambiente, por conducción o radiación natural de calor. Preferiblemente el último reactor es operado al respecto en el paso directo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, para la reacción se usa una disposición de reactores, que comprende al menos un reactor de lecho sólido. De modo particular preferiblemente se usa una disposición de reactores, en la cual todos los n reactores son reactores de lecho sólido.

De acuerdo con una forma de realización adecuada, para la reacción se usa una disposición de reactores, que comprende al menos un reactor con un transmisor de calor dispuesto internamente.

Preferiblemente la reacción ocurre en presencia de un catalizador ácido, que es elegido de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico e intercambiadores fuertemente ácidos de cationes. En particular, la reacción es ejecutada en presencia de un intercambiador de cationes fuertemente ácido.

Preferiblemente se usan el alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) en una relación molar en el intervalo de 0,7 : 1 a 2 : 1.

Preferiblemente, el alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) reaccionan en presencia de por lo menos 3 % en peso, de modo particular preferiblemente de por lo menos 5 % en peso de agua. El alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) reaccionan por ejemplo en presencia de 3 % en peso a 15 % en peso de agua, preferiblemente de 5 % en peso a 12 % en peso. Al respecto, los % en peso indicados anteriormente están referidos a la cantidad de la mezcla de reacción, consistente en los componentes de las fórmulas (III) y (IV) así como agua.

Por regla general, la reacción del alcohol de la fórmula (III) con el aldehído de la fórmula (IV) es ejecutada en presencia de aproximadamente por lo menos 10 % molar de agua, en la que la cantidad de agua se refiere a la cantidad de sustancia de partida dado el caso usada en exceso, o en el caso de una reacción equimolar a la cantidad de sustancia de una de las dos sustancias de partida. Por encima del valor indicado, la cantidad de agua puede ser elegida libremente y está limitada sólo por aspectos técnicos o económicos del procedimiento. El agua puede ser usada en gran exceso, por ejemplo en 10 a 100 veces o incluso más. Preferiblemente se prepara una mezcla del alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) con la cantidad elegida de agua, de modo que el agua añadida permanece disuelta en la mezcla, es decir que no está presente un sistema de dos fases.

En una modificación adecuada, las sustancias de partida reaccionan en presencia de por lo menos 25 % molar, preferiblemente de por lo menos 50 % molar agua. Por ejemplo las sustancias de partida reaccionan en presencia de 25 a 150 % molar, preferiblemente de 40 a 150 % molar, de modo particular preferiblemente de 50 a 140 % molar, en particular de 50 a 80 % molar de agua. Al respecto, la cantidad de agua usada se refiere a la cantidad de sustancia de partida dado el caso usada en exceso o en el caso de una reacción equimolar, a la cantidad de una de las dos sustancias.

En una forma de realización adecuada del procedimiento de acuerdo con la invención, la reacción es ejecutada a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 70 °C, preferiblemente en el intervalo de 20 °C a 70 °C, de modo particular preferiblemente en el intervalo de 20 °C a 60 °C.

En una forma de realización así mismo adecuada del procedimiento de acuerdo con la invención, la reacción es ejecutada a una presión en el intervalo de 100 a 1.500 kPa.

En tanto la mezcla de reacción transformada en uno de los reactores conectados al primer reactor (es decir el segundo al n-avo reactor) exhiba cantidades muy bajas de reactivos, para mantener en el reactor la temperatura deseada mediante el calor de reacción que surge, puede ser necesario también una atemperación del reactor (o zonas individuales de reacción). La atemperación puede ocurrir de manera análoga a la disipación descrita previamente del calor de reacción, mediante calentamiento de una corriente circulante externa o por calentamiento interno mediante superficies de transferencia de calor. En una realización adecuada, para la atemperación puede usarse el calor de reacción disipado de al menos uno de los reactores anteriores.

El calor de reacción retirado puede ser usado dado el caso también para el calentamiento de la corriente de alimentación de los reactores. Para ello pueden mezclarse por ejemplo la corriente de reactivos en el primer reactor por lo menos parcialmente con una corriente circulante externa de este reactor y conducirse entonces las corrientes combinadas al primer reactor. Además, pueden conducirse las corrientes de alimentación a uno, varios o todos del segundo al n-avo reactores, con una corriente circulante del respectivo reactor, conjuntamente a este reactor. Además puede calentarse la corriente de reactivos y/u otra corriente de alimentación, con ayuda de un intercambiador de calor, el cual es operado con el calor de reacción retirado.

En una forma de realización, en al menos uno de los reactores usados puede ocurrir una mezcla adicional. Una mezcla adicional es ventajosa en particular cuando la reacción ocurre con grandes tiempos de residencia de la mezcla de reacción. Son adecuados dispositivos de mezcla tanto estáticos como también dinámicos. Los dispositivos de mezcla adecuados son suficientemente conocidos por los expertos. Para la mezcla pueden alimentarse en los respectivos reactores preferiblemente las corrientes de alimentación inyectadas en los reactores mediante dispositivos de mezcla adecuados, como toberas. Para la mezcla pueden usarse así mismo preferiblemente en un circuito externo corrientes (parciales) conducidas desde el respectivo reactor, como se describió anteriormente para la forma de operar en bucle.

La forma de operar en bucle descrita previamente es adecuada de modo particularmente ventajoso para regular la temperatura de la reacción y la transferencia de calor entre el medio de reacción, las paredes del aparato y el ambiente. Otra posibilidad para modular el balance de calor consiste en la regulación de la temperatura de entrada del reactivo o de la respectiva corriente de alimentación. De este modo, una temperatura baja de la alimentación que entra conduce por regla general a una disipación mejorada del calor de reacción. En la reducción de la actividad del catalizador puede elegirse una temperatura de entrada más alta, para alcanzar una mayor velocidad

de reacción y con ello compensar la decreciente actividad de catalizador. De este modo puede elevarse de manera ventajosa el periodo de vida del catalizador usado.

La primera corriente parcial retorna en general sin modificación química al sistema de reacción. En tanto se desee, antes del retorno pueden ajustarse la temperatura y/o la presión a los valores deseados. La alimentación de la primera corriente parcial al reactor, del cual fue retirada, puede ocurrir conjuntamente con la respectiva corriente de alimentación, o separadamente de ella. La relación de cantidades en peso de primera corriente parcial (corriente de retorno) alimentada a un reactor a la respectiva corriente de alimentación está preferiblemente en un intervalo de 1 : 1 a 50 : 1, de modo particular preferiblemente en un intervalo de 2 : 1 a 30 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 20 : 1.

En una segunda variante, la reacción ocurre en presencia de un intercambiador fuertemente ácido de cationes. Bajo el concepto de intercambiador fuertemente ácido de cationes se entiende al respecto un intercambiador de cationes en la forma H^+ , que exhibe grupos ácido fuertes. Los grupos ácido fuertes son por regla general grupos ácido sulfónico. Por regla general, los grupos ácido están unidos a una matriz de polímero, que puede ser por ejemplo gelatinosa o macroporosa. Una forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza en consecuencia porque se usa un intercambiador de cationes que exhibe grupos ácido sulfónico fuertemente ácidos. En los documentos WO 2010/133473 y WO 2011/154330 se describen intercambiadores adecuados fuertemente ácidos de cationes.

Son adecuados para el uso los intercambiadores fuertemente ácidos (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^+ , así como grupos de intercambio iónico funcionalizados con grupos ácido sulfónico ($-SO_3H$). Los intercambiadores iónicos se diferencian en la construcción de su estructura polimérica, y se diferencian las resinas gelatinosas y macroporosas. En una realización especial se usa una resina polimérica de intercambio iónico perfluorada. Tales resinas son distribuidas por ejemplo bajo la denominación Nation® de la compañía DuPont. Como ejemplo de una resina polimérica de intercambio iónico perfluorada así, se menciona Nation® NR-50.

Para la reacción se conocen intercambiadores iónicos fuertemente ácidos, disponibles comercialmente, adecuados, 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 preferidos fuertemente ácidos de cationes: 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 fuertemente ácidas son regeneradas por regla general con ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico.

En una realización especial, el 3-metilbut-3-en-ol (III) y el aldehído (IV) reaccionan en presencia de un intercambiador fuertemente ácido de cationes y en presencia de agua. En principio, la mezcla de reacción puede contener ya pequeñas cantidades de agua, la cual puede ser liberada por la deshidratación del producto de la fórmula (I) del procedimiento, como posible reacción secundaria. De acuerdo con una realización especial, a la mezcla de reacción se añade, aparte de isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV) así como tal vez agua de la reacción, adicionalmente agua.

Preferiblemente reaccionan el alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) en presencia de por lo menos 3 % en peso, de modo particular preferiblemente de por lo menos 5 % en peso de agua. El alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) reaccionan por ejemplo en presencia de 3 % en peso a 15 % en peso de agua, preferiblemente de 5 % en peso a 12 % en peso. Al respecto, los % en peso indicados previamente están referidos a la cantidad total de la mezcla de reacción, consistente en los componentes de las fórmulas (III) y (IV) así como agua.

Puede elegirse libremente la cantidad de agua por encima del valor indicado y está limitada, si acaso, sólo por aspectos económicos o técnicos del procedimiento y puede usarse perfectamente en mayor exceso, por ejemplo en 5 a 15 veces o también más. Preferiblemente, se prepara una mezcla de isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV), preferiblemente isovaleraldehído, con la cantidad de agua que se va a añadir, de modo que el agua permanece disuelta en la mezcla de isoprenol y el aldehído, es decir no está presente un sistema de dos fases.

En el marco de esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, reacciona comúnmente la sustancia de partida isoprenol (III) y el aldehído de la fórmula (IV) en presencia de por lo menos 25 % molar, preferiblemente de por lo menos 50 % molar. Por ejemplo las sustancias de partida reaccionan en presencia de 25

a 150 % molar, preferiblemente de 40 a 150 % molar, de modo particular preferiblemente de 50 a 140 % molar, en particular de 50 a 80 % molar de agua. Al respecto, la cantidad de agua usada está referida a la cantidad de sustancia de partida usada dado el caso en exceso o, en el caso de una reacción equimolar, a la cantidad de una de las dos sustancias.

- 5 Para la reacción de isoprenol (III) con el aldehído (IV) pueden ponerse en contacto las mencionadas sustancias de partida y dado el caso el agua añadida, con el intercambiador ácido de cationes. Preferiblemente se usan isoprenol (III), aldehído (IV) y dado el caso el agua añadida, en forma de una mezcla. Las mencionadas sustancias de partida, es decir isoprenol (III) y el aldehído (IV) y el agua que va a ser usada en la cantidad precedente, pueden ponerse en contacto o mezclarse mutuamente en cualquier orden.
- 10 La cantidad de intercambiador fuertemente ácido de cationes no es crítica y puede ser elegida libremente 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 gran exceso del intercambiador fuertemente ácido de cationes. Los mencionados intercambiadores fuertemente ácidos de cationes pueden ser usados tanto individualmente como también en forma de mezclas.
- 15 La carga de catalizador está por ejemplo en el intervalo de 50 a 2.500 mol por m³ de catalizador y h, preferiblemente en el intervalo de 100 a 2.000 mol por m³ de catalizador y h, en particular en el intervalo de 130 a 1.700 mol por m³ de catalizador y h, en el que las cantidades de sustancia en mol se refieren a las sustancias de partida de la fórmula (IV).
- 20 La reacción en presencia de un intercambiador fuertemente ácido de cationes puede ser ejecutada opcionalmente también adicionalmente en presencia de un solvente inerte bajo las condiciones de reacción. Son solventes adecuados por ejemplo tert-butilmetiléter, ciclohexano, decaleno, hexano, heptano, ligroina, éter de petróleo, tolueno o xileno. Los solventes mencionados pueden ser usados solos o en forma de mezclas mutuas. Preferiblemente la reacción es ejecutada en presencia de un intercambiador fuertemente ácido de cationes, sin adición de un solvente orgánico.
- 25 Preferiblemente la reacción de isoprenol (III) con el aldehído (IV) elegido es ejecutada en presencia de agua y en presencia un intercambiador fuertemente ácido de cationes, a una temperatura en el intervalo de 0 a 70 °C, de modo particular preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 70 °C y en particular a una temperatura en el intervalo de 20 a 60 °C. Al respecto, es la temperatura de la mezcla de reacción.
- 30 El procesamiento de la descarga de reacción para obtener el producto valioso puede ocurrir de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos. Preferiblemente el procesamiento de la mezcla de reacción comprende al menos una etapa de destilación. La descarga de reacción puede ser separada de forma conocida mediante destilación o rectificación, para obtener así el producto valioso. Por ejemplo el procesamiento puede ocurrir de manera análoga al método descrito en el documento WO 2011/154330.

Descripción de las figuras

- 35 El procedimiento de acuerdo con la invención es explicado a continuación en más detalle en virtud de las figuras 1 a 3, sin limitarse a estas formas de realización.
- La figura 1 muestra una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, con un reactor principal con corriente de retorno y un reactor posterior.
- La figura 2 muestra una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención no de acuerdo con la invención, con un reactor principal con intercambiador integrado de calor y un reactor posterior.
- 40 La figura 3 muestra una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, con dos etapas de reactor con corriente de retorno y un reactor posterior.

En las figuras 1 a 3 se usan los siguientes signos de referencia:

- 1 Reactor (principal)
- 45 2 Enfriador
- 3 Reactor (posterior)
- 4 Enfriador (intermedio)
- 5 Bomba

6 Reactor

7 Enfriador

8 Columna de separación

A Corriente de isoprenol

5 B Corriente de aldehído

C Agua

D Corriente de retorno

E Reactivo

10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede ser ejecutado en cascada con por lo menos un reactor principal, preferiblemente 1 a 2 reactores principales. Los reactores principales pueden ser operados en paralelo o en serie, preferiblemente en serie, y dado el caso con enfriamiento intermedio. Al respecto, pueden ser conducidos por ejemplo en el sistema de reactor con mezcla de retorno o en modo de operar isotérmico. En el sistema de reactor con mezcla de retorno puede hacerse la mezcla de retorno de la totalidad de la corriente circulante de la parte de reactor principal y enfriarse, o mezclarse de retorno cada reactor principal para sí mismo mediante una corriente circulante propia, y enfriarse y/o hacerse enfriamiento intermedio después de cada reactor principal. La división en varios lechos, dado el caso también con enfriamiento intermedio, puede ser implementada también en un equipo.

20 Después de la salida de la parte del reactor principal, a la reacción sigue por lo menos un reactor posterior, preferiblemente 1 a 2 reactores posteriores. Estos pueden ser operados en paso directo (isotérmico o mezcla de retorno), en paralelo o en serie. Preferiblemente están conectados en serie y son operados en paso directo sin mezcla de retorno.

La figura 1 muestra una forma adecuada de realización de una cascada adecuada de reactores de dos etapas con un reactor (1) principal y un reactor (3) posterior.

25 Mediante tres conducciones se introducen las tres corrientes de reactivos isoprenol (A), aldehído (B) y agua (C) en el reactor (1). Mediante una tubería y la bomba (5) se retira una descarga del reactor (1), la cual es dividida en dos corrientes parciales. Mediante el enfriador (2) se conduce una corriente (D) de retorno con las corrientes de reactivos (A), (B) y (C), conjuntamente al reactor (1) principal. Se conduce una corriente de alimentación mediante un enfriador (4) al segundo reactor (3). El reactivo (E) es retirado directamente como descarga del reactor (3) posterior y dado el caso conducido a un procesamiento.

30 En esta modificación, ambos reactores son diseñados preferiblemente como reactores de lecho sólido. El reactor (1) principal es operado en modo de conducción de bucle, mientras el reactor posterior es operado en paso directo. En el arreglo representado en la figura 1 se conectan en serie el reactor (1) principal y el reactor (3) posterior, de modo que mediante una mezcla de retorno en el sistema de reactor principal, puede ocurrir el ajuste de un perfil de temperatura sobre el lecho de catalizador. Mediante ello puede impedirse un fuerte aumento de temperatura al comienzo de la reacción.

En la figura 2 se muestra una forma de realización no de acuerdo con la invención, para una cascada de reactores en dos etapas con un reactor (1) principal y un reactor (3) posterior. En lugar del retorno, mediante un transmisor integrado de calor en el reactor (1) se alcanza una conducción isotérmica de reacción.

40 Mediante tres conducciones se introducen las tres corrientes de reactivos isoprenol (A), aldehído (B) y agua (C) en el reactor (1). Desde el reactor (1) se retira una descarga, la cual es conducida como corriente de alimentación mediante un enfriador (4) al segundo reactor (3). El reactivo (E) es retirado directamente como descarga del reactor (3) posterior y dado el caso conducido a un procesamiento. El reactor principal está equipado con superficies integradas de transferencia de calor, mientras el reactor (3) posterior es conducido como reactor de lecho sólido simple. En esta modificación, ambos reactores son operados con paso directo. Mediante la conducción de reacción isotérmica ilustrada en la figura 2 se evitan picos indeseados de temperatura.

45 La figura 3 muestra una forma adecuada de realización de una cascada de reactores en tres etapas con dos reactores principales (1), (6) y un reactor (3) posterior.

Mediante tres conducciones se introducen las tres corrientes de reactivo isoprenol (A), aldehído (B) y agua (C) en el reactor (1). Desde el reactor (1) se retira una descarga que es conducida como corriente de alimentación a

través de un enfriador (7) al segundo reactor (6). Mediante una conducción y la bomba (5) se toma una descarga del reactor (6), la cual es dividida en dos corrientes parciales. A través del enfriador (2) se retorna una corriente (D) de retorno con los reactivos (A), (B) y (C) conjuntamente al reactor (1) principal. Se conduce una corriente de alimentación mediante un enfriador (4) al tercer reactor (3). Se toma el reactivo (E) directamente como descarga desde el reactor (3) posterior y dado el caso se conduce a un procesamiento.

En esta modificación todos los tres reactores son operados preferiblemente como reactores de lecho sólido. Los reactores (1) y (6) principales son operados conjuntamente en modo de bucle, mientras el reactor (3) posterior es operado en paso directo. En el arreglo presentado en la figura 3 los reactores (1), (6) principales y el reactor (3) posterior son conectados en serie de modo que mediante una mezcla de retorno en el sistema de reactor principal y un enfriamiento intermedio entre el primer y el segundo reactor principales, puede ocurrir el ajuste de un perfil de temperatura sobre el lecho de catalizador.

Mediante ello pueden impedirse de manera eficaz picos de temperatura en ambos reactores.

Ejemplos

Ejemplo 1 (proceso operado de manera continua)

Se usó un aparato de un reactor principal y un reactor posterior consistente en tres reactores individuales. Como reactor principal se usó un reactor de doble chaqueta de RA4 sin medio de calentamiento para un modo de operación adiabático, con una longitud de 150 cm y diámetro interno de 2,6 cm. Como reactor posterior se usaron tres reactores de doble chaqueta de RA4 con una longitud en cada caso de 150 cm, con un diámetro interno en cada caso de 1,0 cm y se calentaron en cada caso a 30 °C, 40 °C así como 50 °C.

Se llenó el aparato en total con 328 g del intercambiador fuertemente ácido de cationes Amberlyst^{MR} 131. Al respecto, se llenó el reactor principal con 230 g (305 ml), los reactores posteriores en cada caso con 32,5 g (44 ml) del intercambiador de cationes. El intercambiador de cationes fue lavado antes del uso, primero varias veces con agua, después una vez con metanol y a continuación con agua hasta que estuvo libre de metanol. Se acondicionó el sistema mediante paso de una mezcla de piranol : agua en la relación de masa de 95 : 5. A continuación el reactor principal fue operado con mezcla de retorno con una corriente de circulación de 2.000 g/h, en la que se enfrió la corriente de retorno antes de entrar de nuevo al reactor principal, a una temperatura de 25 °C. El reactor principal fue operado en paso directo para el rendimiento completo.

Después de acondicionar el intercambiador de cationes a la mezcla mencionada de piranol-agua, se condujo una mezcla de isovaleraldehído : isoprenol : agua en la relación de masa de 45 : 50 : 5 a 25 °C y con una corriente de cantidad total de 100 g/h. Se obtuvo un producto curado con una temperatura de salida del último reactor posterior de 50 °C, en un rendimiento de 76 % y con una selectividad de 77,6 %, referida en cada caso al isovaleraldehído con la siguiente composición:

Isovaleraldehído: 1,03 % en peso sobre GC,

Isoprenol: 3,6 % en peso sobre GC,

Isómeros de dihidropirano: 8,69 % en peso sobre GC,

1,3-dioxano: 5,56 % en peso sobre GC,

Acetal: 0,57 % en peso sobre GC,

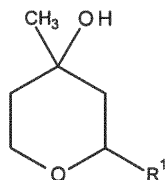
Trans-piranol: 18,26 % en peso sobre GC,

Cis-piranol: 50,08 % en peso sobre GC,

Agua: 6,8 % en peso (según Karl Fischer).

REIVINDICACIONES

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

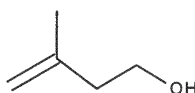


(I)

5 en la que

R^1 representa alquilo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada, alqueniilo C_2-C_{12} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o sustituido con alcoxi C_1-C_{12} , con en total de 3 a 20 átomos de carbono o arilo no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_{12} y/o sustituido con alcoxi C_1-C_{12} con en total de 6 a 20 átomos de carbono

10 que comprende una reacción de 3-metilbut-3-en-1-ol de la fórmula (III)



(III)

con un aldehído de la fórmula (IV)



en donde R^1 en la fórmula (IV) tiene el significado indicado anteriormente,

15 en presencia de un catalizador ácido, **caracterizado porque** la reacción ocurre en una disposición de n reactores conectados en serie, en donde n representa un número natural de al menos 2, en donde entre el primer y el último reactores en dirección de la corriente se toma una corriente parcial y se inyecta en un reactor situado corriente arriba de la posición de extracción.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción ocurre de manera continua.

20 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la reacción ocurre en presencia de un solvente, en particular en presencia de agua.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** se retira una corriente parcial de la descarga de reactor del primero y/o del segundo reactores en dirección de la corriente, y mediante una realimentación externa se reconduce por lo menos parcialmente al primer reactor en dirección de la corriente.

25 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** del primer reactor se retira una corriente parcial de la descarga del reactor y mediante un circuito externo se reconduce al primer reactor en dirección de la corriente.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 5, **caracterizado porque** se retira calor de la corriente parcial antes de la inyección a un reactor situado corriente arriba de la posición de extracción.

30 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el (n-1)-avo reactor en dirección de la corriente se usa de manera ampliamente isotérmica, en donde usar de manera ampliamente isotérmica significa que el intervalo de temperatura ΔT en el reactor es más pequeño que la elevación adiabática de temperatura.

35 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se retira calor de la descarga de reactor de por lo menos uno de los primeros (n-1)-avos reactores, antes de la conducción al siguiente reactor en dirección de la corriente.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** por lo menos el

último reactor en dirección de la corriente se usa sin realimentación de la descarga de reactor.

- 5 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción es realizada de modo adiabático por lo menos en el último reactor en dirección de la corriente, en donde por conducción en modo adiabático se entiende una forma de usar en el sentido técnico, mediante la cual la cantidad de calor que va a ser liberada por la reacción, es absorbida por la mezcla de reacción en el reactor y no se realiza ningún enfriamiento mediante dispositivos de enfriamiento, con lo cual el calor de reacción es disipado de la manera más amplia posible desde el reactor con la mezcla de reacción y una cantidad residual es disipada desde el reactor al entorno mediante conducción o radiación naturales del calor.
- 10 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** para la reacción se usa una disposición de reactores que comprende al menos un reactor de lecho sólido, preferiblemente una disposición de reactores en la cual todos los n reactores son reactores de lecho sólido.
12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** para la reacción se usa una disposición de reactores que comprende al menos un reactor con un transmisor de calor dispuesto internamente.
- 15 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el radical R¹ representa isobutilo o fenilo.
14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción ocurre en presencia de un catalizador ácido, el cual es elegido preferiblemente de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico e intercambiadores fuertemente ácidos de cationes.
- 20 15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el alcohol de la fórmula (III) y el aldehído de la fórmula (IV) se emplean en una relación molar en el intervalo de 0,7 : 1 a 2 : 1.

Fig. 1

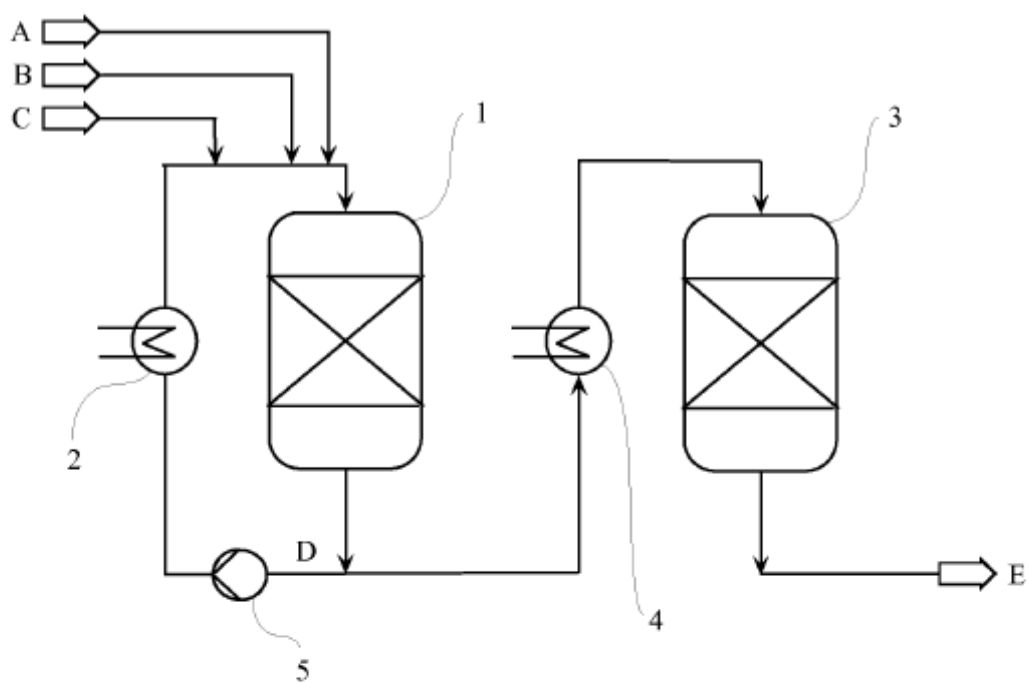


Fig. 2

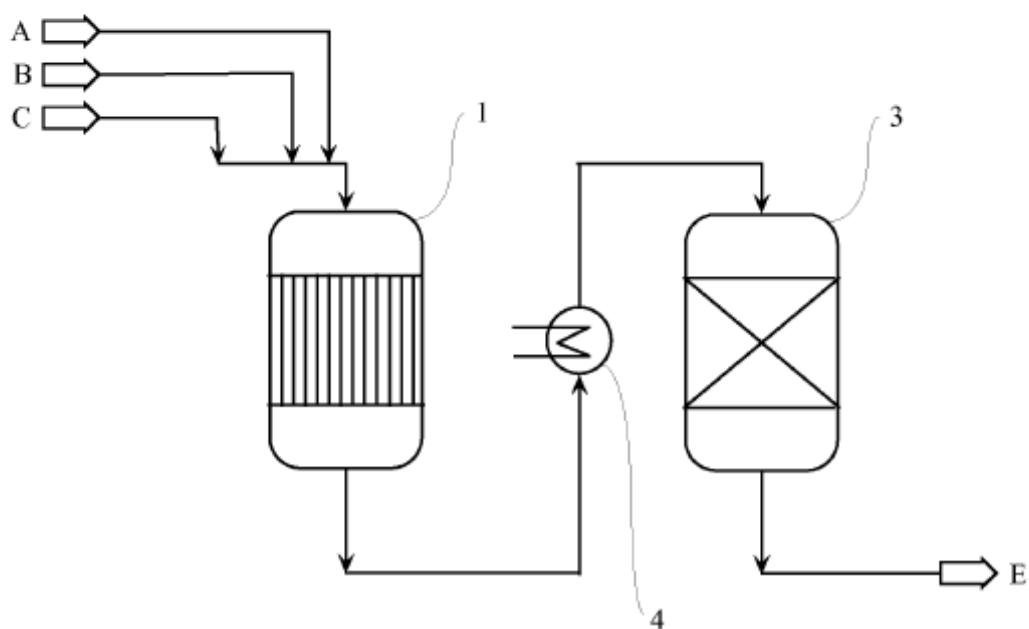


Fig. 3

