



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: A 23 L 1/231

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

619 118

21 Numéro de la demande: 227/77

73 Titulaire(s):
Firmenich S.A., Genève 8

22 Date de dépôt: 10.01.1977

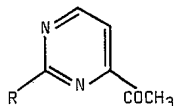
24 Brevet délivré le: 15.09.1980

45 Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1980

72 Inventeur(s):
Ivon Flament, Petit-Lancy

54 **Utilisation de composés hétérocycliques azotés en tant qu'ingrédients aromatisants.**

57 Les composés hétérocycliques azotés répondent à la formule

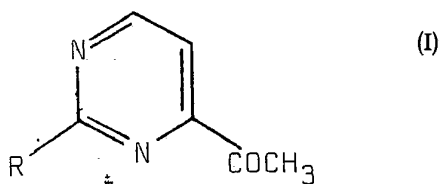


dans laquelle R représente un reste alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés de formule I possèdent des propriétés aromatisantes de type animal grillé, rôti ou gras et servent en particulier à l'aromatisation de la viande.

REVENDEICATION

Utilisation des composés hétérocycliques azotés de formule

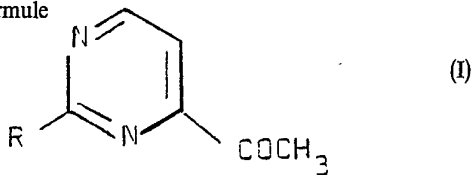


dans laquelle R représente un reste alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, en tant qu'ingrédients aromatisants.

Au cours de la dernière décennie, nombreuses ont été les publications relatives à l'utilisation de certains dérivés hétérocycliques, notamment azotés, en tant qu'agents aromatisants. Parmi ces composés, les pyrazines ont retenu une attention particulière de la part des aromatisateurs, leur emploi étant déterminant pour la reconstitution de compositions de nature variée [voir à cet effet: «Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients», CRC Press, Inc., Cleveland (1975), vol. II, p. 692 et ss.; brevets britanniques N^{os} 1156472, 1156475 et 1156484]. Certains dérivés hétérocycliques appartenant à la classe des pyridines, des pyrroles, ainsi qu'à celle des thiazoles, ont également été décrits comme possédant des propriétés gustatives intéressantes (voir par exemple: brevets britanniques N^{os} 1156483, 1156482 et 1156485).

A ce jour, cependant, aucune mention n'a été faite quant à la possibilité d'utiliser des composés pyrimidiques comme ingrédients aromatisants.

Nous avons maintenant découvert de façon surprenante que les composés de formule



dans laquelle R représente un reste alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone possédant des propriétés organoleptiques fort intéressantes et que, de ce fait, ils pouvaient être employés très avantageusement dans l'industrie des arômes.

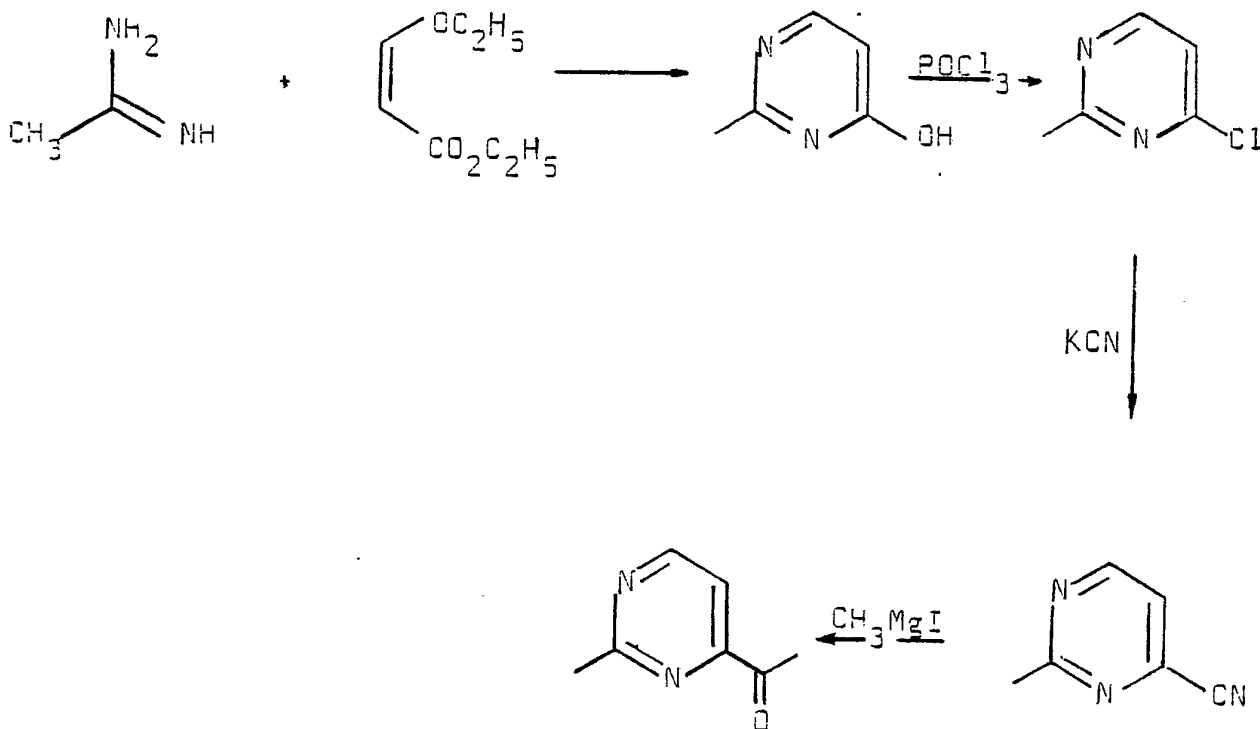
A l'état pur, les composés de formule I servent à développer des notes gustatives variées, telles des notes de type animal, grillé, rôti ou gras. Leur caractère douceâtre et caramel rappelle le goût particulier de la viande. C'est en effet dans la reconstitution d'arômes synthétiques destinés à l'aromatization de produits à base de viande ou imitant la viande que les composés de l'invention trouvent une application préférentielle. Cependant, en mélange avec d'autres ingrédients aromatisants, les composés de formule I peuvent également servir à l'aromatization d'aliments variés, ainsi que de boissons en général, de préparations pharmaceutiques et du tabac. A titre d'exemple, on peut citer l'aromatization de chocolat, de café, de boissons à base de lait, des yaourts, des desserts, des produits de pâtisserie et boulangerie.

La présente invention se réfère donc à l'utilisation des composés de formule I en tant qu'ingrédients aromatisants.

Les proportions dans lesquelles les composés de l'invention peuvent développer des effets aromatisants intéressants peuvent varier dans une gamme de valeurs très étendue. De façon préférentielle, on utilisera des concentrations comprises entre environ 0,02 et 20 ppm (parties par million) en poids par rapport au poids total de l'aliment aromatisé. De telles concentrations, cependant, ne peuvent être considérées restrictivement et des valeurs situées au-delà de la limite supérieure indiquée ci-dessus peuvent être employées, notamment lorsque des effets aromatisants spéciaux sont recherchés.

Parmi les composés pyrimidiques définis par la formule I, la 4-acétyl-2-méthylpyrimidine revêt un intérêt particulier.

Quoique apparentée, de par sa structure, à des composés connus, la 4-acétyl-2-méthylpyrimidine est un composé chimique nouveau qui peut être synthétisé conformément à la méthode illustrée ci-dessous.



La méthode de synthèse suivie est décrite en détail dans la partie expérimentale présentée ci-après.

Partie expérimentale (températures en degrés centigrades)

1. Diéthylacétal d' α -formylacétate d'éthyle

On active 105 g (1,6 at-g) de copeaux de Zn (par traitement à l'HCl 1% et lavages successifs à l'eau, méthanol puis acétone et chauffage à 100°) que l'on couvre de 25 ml de toluène absolu et additionne d'un cristal d'iode. Sous bonne agitation et chauffage à reflux, on y ajoute en 1 h une solution de 134 g (0,8 M) d' α -bromacétate d'éthyle et de 144 g (0,97 M) d'orthoformiate d'éthyle dans 300 ml de toluène absolu. Une surveillance de l'agitation est nécessaire, vu la prise en masse du mélange réactionnel (gomme noire). On poursuit le chauffage à reflux durant 6 h et sous bonne agitation. Après refroidissement, on verse sur 500 g de glace, dissout le précipité par addition de 60 ml d'acide acétique glacial, filtre le Zn excédentaire et extrait la phase aqueuse en continu par l'éther. Les phases organiques sont lavées avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis séchées, filtrées et évaporées. Par distillation, on élimine les produits de départ n'ayant pas réagi ($E_{b10} < 70^\circ$) et collecte 39 g de fraction principale ($E_{b10} 83-85^\circ$), liquide incolore contenant deux produits (chromatographie en phase gazeuse, colonne Apiezon L., 125°).

2. β -Éthoxyacrylate d'éthyle

On chauffe progressivement jusqu'à 175° un mélange de 39 g du mélange obtenu ci-dessus et 0,6 g d'acide p-toluènesulfonique. L'alcool formé distille lentement (1h), puis le produit est distillé sous pression réduite: $E_{b10} 76-78^\circ$, obtenu 27 g.

3. 4-Hydroxy-2-méthylpyrimidine

A une solution de 0,5 g (21,7 mat-g) de sodium dans 10 ml d'éthanol absolu, on ajoute 1,9 g (20,1 mM) de chlorhydrate d'acétamidine et agite durant 15 mn. Après refroidissement à 0°, on ajoute 2,9 g (20,1 mM) de β -éthoxyacrylate d'éthyle et agite durant 2 h à cette température. On filtre sur supercell, lave le support à l'éther et évapore les filtrats à sec. On ajoute 10 ml de soude aqueuse 10% et agite à reflux durant 1 h. Après refroidissement, on ajoute à pH 6 (2 ml d'acide acétique glacial), sature avec NaCl, extrait avec 3 x 10 ml de chloroforme, sèche, filtre et évapore le solvant. On obtient ainsi 2 g de masse pâteuse. Par recristallisation et dissolution dans 5 ml d'éthanol, puis précipitation par 40 ml d'éther et filtration, on obtient une masse solide qui, par lavage à l'éther, donne un produit ayant $F_{dec} 211-214^\circ$.

4. 4-Chloro-2-méthylpyrimidine

On chauffe à reflux durant 45 mn 7,6 g (69 mM) de hydroxy-2-méthylpyrimidine et 46 ml d'oxychlorure de phosphore. On refroidit, décompose sur la glace, neutralise par addition d'hydrogencarbonate de sodium (230 g), et extrait à l'éther. On sèche, purifie sur norit et évapore le solvant. Le produit est ensuite purifié par sublimation à 45° sous une pression de 5×10^{-3} torr, pour fournir une poudre cristalline blanche, 4,7 g (rdt. 53%), $F_{51-56} 56^\circ$.

5. 4-Cyano-2-méthylpyrimidine

a) Chlorure de 2-méthyl-4-pyrimidinyltriméthylammonium

A une solution de 1,3 g (10 mM) de 4-chloro-2-méthylpyrimidine dans 7 ml de toluène refroidie dans la neige carbonique, on ajoute lentement 2 ml (22 mM) de triméthylamine anhydre et laisse agiter durant 24 h à la température ambiante en récipient fermé. La solution se trouble progressivement. Après addition de 50 ml d'éther, on filtre le sel, le lave à l'éther et le sèche sous vide. Obtenu 1,53 g de poudre rose, $F_{dec} 183-208^\circ$.

b) 4-Cyano-2-méthylpyrimidine

On chauffe à 90° un mélange de 3,5 g (53,8 mM) de cyanure de potassium et 6 g (0,1 M) d'acétamide. A ce mélange fondu, on

ajoute en 15 mn, par petites portions, 1,3 g (10 mM) du chlorure obtenu suivant a) ci-dessus. On agite durant 30 mn à 90°, refroidit, dissout dans 20 ml d'eau, extrait en continu à l'éther. Une purification au norit, puis séchage et évaporation fournissent 0,4 g d'un liquide brun. Après distillation, on obtient 0,33 g de liquide incolore (rdt. 27%), $F 22-24^\circ$.

6. 4-Acétyle-2-méthylpyrimidine

A 0,18 g (7,4 at-g) de Mg dans 3 ml d'éther absolu, on ajoute 1,4 g (9,86 mM) d'iodure de méthyle et 3 ml d'éther et chauffe à reflux jusqu'à dissolution complète du métal (15 mn). A ce réactif, refroidi à -15°, on ajoute en l'espace de 30 mn une solution de 0,59 g de 4-cyano-2-méthylpyrimidine dans 10 ml d'éther. Après 30 mn d'agitation à cette température, puis 30 mn à la température ambiante, on verse le mélange sur 25 ml d'eau glacée, acidifie par addition de 1 g d' H_2SO_4 concentré puis agite durant 15 mn à la température ambiante. Après neutralisation par addition de carbonate de sodium solide, on extrait en continu à l'éther, puis sèche et évapore le solvant. Par distillation, on obtient 0,49 g (73%) de liquide jaunâtre, $E_{b10} 85-90^\circ$.

SM: m/e (%): 27 (3,1), 29 (3,6), 38 (2,6), 39 (5,1), 40 (5,1), 41 (6,7), 42 (82,0), 43 (78,5), 51 (3,1), 52 (19,5), 53 (30,8), 66 (20,5), 67 (15,9), 93 (72,3), 94 (100), 95 (6,1), 108 (33,3), 136 (95,9), 137 (7,2).

RMN: 2,69 et 2,80 (6H, 2s), 7,65 et 8,85 (2H, d, J=5 cps)

δ ppm.

IR: 3050, 3020, 2980, 2940, 1715, 1570, 1435, 1395, 1363, 1300, 1272, 1170, 1125, 1097, 1050, 996, 980, 960 et 852, cm^{-1} .

L'invention est illustrée d'une manière plus détaillée par les exemples suivants.

Exemple 1:

Une évaluation gustative comparative a été effectuée dans de l'eau de source en utilisant les composés indiqués ci-dessous.

Composé	Dosage (ppm)	Evaluation
1. 4-acétal-2-méthylpyrimidine	0,5	rôti, animal, direction viande, douceâtre, caramel, noix
2. 3-acétylpyridine	2,5	moins viandeux que 1; noisette, rôti, céréale; possède moins de corps que 1
3. 2-acétylpyrazine	1,0	animal, moins viandeux et rôti que 1; gras
4. 5-méthylquinoxaline	2,5	moins viandeux et animal que 1; noisette, rôti, légèrement vert

Cette comparaison tend à montrer la différence existant entre le composé de l'invention et certains composés (2-4) connus dans l'art pour promouvoir des effets similaires.

Exemple 2

Un aliment de type bouillon de bœuf a été préparé en mélangeant les ingrédients suivants (parties en poids):

Extrait de bœuf commercial	10
Glutamate monosodique	1
Mélange 50:50 sodium inosinate/sodium guanilate	
Chlorure de sodium	8
Acide lactique	0,5
Eau	980,495
	1000

Le bouillon ainsi préparé a été partagé en trois parties de volume égal. Deux de ces fractions ont été aromatisées à raison de 0,15, respectivement 0,30 ppm à l'aide de 4-acétyl-2-méthylpyrimidine et les aliments ainsi aromatisés ont été soumis à une évaluation de la part d'un groupe d'experts par comparaison avec l'aliment non aromatisé. Leur jugement est indiqué ci-dessous:

- a. Bouillon non aromatisé: goût neutre, caractère de viande, goût protéinique, végétal
- b) Bouillon aromatisé (0,15 ppm) le goût de viande était plus marqué que celui de a
- c) Bouillon aromatisé (0,30 ppm) caractère fortement rôti et animal

Exemple 3

Un aliment de type bouillon de bœuf a été préparé en mélangeant les ingrédients suivants (parties en poids):

Graisse végétale	22,00
Concentré de tomate (40%)	11,50
Chlorure de sodium	7,25
Glutamate monosodique	9,00
Hydrolysat de protéines végétales	11,00
Couleur caramel	1,20
Poivre blanc moulu	0,15
Oignon en poudre	0,15
Sucre	4,75
Farine de blé	19,50
Amidon	13,50
	<u>80,00</u>

130 g du mélange obtenu comme décrit ci-dessus ont été ajoutés sous agitation à 1 l d'eau chaude, puis le tout a été porté à l'ébullition pendant 2 mn. Le bouillon clair résultant a été ensuite partagé en trois parties de volume égal. Deux de ces fractions ont été aromatisées à raison de 0,30, respectivement 0,50 ppm à l'aide de 4-acétyl-2-méthylpyrimidine et les aliments aromatisés résultants ont été soumis à une évaluation de la part d'un groupe d'experts par comparaison avec l'aliment non aromatisé. Leur jugement est indiqué comme suit:

- a. Bouillon non aromatisé doux, fruité, caractère typique d'hydrolysat de protéines
- b. Bouillon aromatisé (0,30 ppm) caractère plus marqué de viande, rôti, légèrement caramel
- c. Bouillon aromatisé (0,50 ppm) caractère plus rôti que a; note de noix

Exemple 4

On a préparé une pâte de chocolat de type praliné en mélangeant les ingrédients suivants (parties en poids):

5 Praline naturelle	100,0
Graisse végétale (F 34° C)	40,0
Poudre de lait écrémé	20,0
Sucre à glacer	140,0
Lécithine	1,0
10 Antioxydant	0,1

L'aliment ainsi préparé a été partagé en trois parties de poids égal. Deux de ces parties ont été aromatisées à raison de 0,30, respectivement 0,50 ppm de 4-acétyl-2-méthylpyrimidine et les aliments ainsi obtenus ont été soumis à une évaluation organoleptique de la part d'un groupe d'experts par comparaison avec l'aliment non aromatisé.

- a. Aliment non aromatisé doux, caractère neutre de noisette rôti
- 20 b. Aliment aromatisé (0,30 ppm) caractère typique de noix plus marqué que a
- c. Aliment aromatisé (0,50 ppm) caractère plus rôti que a, direction noix

Exemple 5:

- 25 *Aromatisation de café*
- 3,2 g de café instantané commercial ont été dissous dans environ 240 ml d'eau bouillante, et la boisson obtenue a été partagée en deux fractions de volume égal. A l'une d'entre elles, on a ensuite ajouté, à raison de 0,075 ppm, la 4-acétyl-2-méthylpyrimidine et la boisson ainsi aromatisée a été soumise à une évaluation organoleptique de la part d'un groupe d'experts. Ceux-ci ont déclaré que ladite boisson, par comparaison avec la boisson non aromatisée, possédait une odeur de type rôti plus prononcé, ainsi qu'un arôme plus marqué de noix.

Exemple 6:

- Aromatisation de tabac*
- 0,3 g d'une solution à 1‰ de 4-acétyl-2-méthylpyrimidine dans l'éthanol à 95% ont été dispersés sur 100 g d'un mélange de tabacs de type american blend. Le tabac aromatisé ainsi a ensuite été utilisé pour la manufacture de cigarettes tests dont la fumée a été soumise à une évaluation organoleptique, après comparaison de celle-ci avec la fumée de cigarettes témoins, non aromatisées, dont le tabac avait été préalablement traité par de l'éthanol à 95%. Le groupe d'experts requis a déclaré que la fumée des cigarettes tests possédait plus de corps et un caractère rappelant la note aromatisante de la noisette.