

383221

11 FEB 1977



383221

P.- 45.739

B 15693

Case 1605-ICB(AMS)

Renacha I

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A23</u> <u>C07</u>
SUBCLASE <u>F</u> <u>D</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GENERAL FOODS CORPORATION

entidad norteamericana

con domicilio en 250 North Street, White Plains, Nueva York,  
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ALIMENTOS CON SABOR A  
CAFE"

(Clase Internacional A23j)

POOR  
QUALITY

383221



Esta invención se refiere a la intensidad del sabor de los alimentos.

En el campo de la intensificación del sabor, ha sido práctica general emplear compuestos y composiciones aislados sintéticos y naturalmente para intensificar y/o enmascarar el sabor de los alimentos. La intensificación del sabor es extremadamente compleja, conteniendo cada sabor individual literalmente cientos de compuestos, cada uno de los cuales produce, en cierto grado, un impacto en el sabor. En general, el aislamiento de un sabor único no permite producir sabores equivalentes, ya que se ha comprobado que compuestos de estructura marcadamente diferente producen aproximadamente el mismo carácter de sabor, mientras que compuestos de estructura similar frecuentemente difieren apreciablemente en su gusto. Por consiguiente, la identificación de componentes de sabor deseables requiere la síntesis y ensayo de candidatos individuales, hasta que se identifican compuestos que tienen grados de sabor deseables.

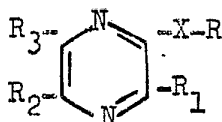
En el campo de la intensificación del aroma del café y de los alimentos con sabor a café, se han seleccionado miles de compuestos durante años, con la intención de aislar componentes deseables del sabor a café. Durante muchos años, los técnicos del café han buscado un compuesto intensificador del sabor que produjera el grado de sabor

383221



descrito generalmente por los expertos como verde y terroso, y posiblemente un bajo nivel de grado de madera.

Se ha comprobado ahora que se consigue en general una intensificación del sabor, por adición de una proporción pequeña, pero efectiva, de un compuesto de la fórmula



en la que X es oxígeno o azufre; R es un grupo alcohol inferior, que tiene preferiblemente de uno a tres átomos de carbono; cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno o un grupo alcohol de uno a doce átomos de carbono, siempre que al menos uno de los  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  sea un grupo alcohol de dos a doce átomos de carbono, y preferiblemente de tres a cinco átomos de carbono.

Los compuestos de pirazina anteriores de la fórmula I tienden a acrecentar o intensificar al aroma de café enmascarando el típico sabor de caramelo, y dando grados regulares de sabor a café, descritos en general por los expertos como verdes, terrosos, y bajo nivel de madera cuando se incorpora en pequeñas cantidades en los alimentos.

Usualmente hay un aumento en los deseables grados terroso, verde, de madera y de pimiento verde, y una mejor sensación gustativa. Los compuestos de la fórmula I enmascaran también normalmente el indeseable carácter resino -

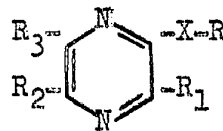
383221

1 FEB 1973



so, granuloso y de papel del café soluble. Las pirazinas de esta invención pueden aumentar también la acritud y la astringencia del café soluble, y tienen poco efecto sobre el amargor o tostado del café. El efecto del sabor verde es inesperado, ya que los derivados de pirazina conocidos se caracterizan generalmente por ser similares a la nuez, teniendo el sabor de avellanas, cacahuates o almendras tostados. Además, los derivados de pirazina de esta invención carecen en general del olor desagradable y agresivo, y del sabor metálico, característicos de algunos compuestos de pirazina.

Las pirazinas sustituidas, útiles como acrecentadores del sabor de café en los alimentos, están representadas por la fórmula



I

en la que X representa oxígeno o azufre; R representa un grupo alcohilo inferior de uno a seis átomos de carbono; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan individualmente hidrógeno o un grupo alcohilo de uno a doce átomos de carbono, siempre que al menos uno de los R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea un radical alcohilo de dos a doce átomos de carbono.

383221



Son representativos de los compuestos de pirazina de esta invención la 3-etil-2-metoxipirazina, 5-etil-2-metoxipirazina, 6-etil-2-metoxipirazina, 3-isopropil-2-metoxipirazina, 5-n-propil-2-metoxipirazina, 3-isopentil-2-metoxipirazina, 6-n-pentil-2-metoxipirazina, 3-n-butil-2-metoxipirazina, 5-isobutil-2-metoxipirazina, 5-n-heptil-2-metoxipirazina, 3-(2-metiloctil)-2-metoxipirazina, 5-(1-metilpropil)-2-metoxipirazina, 3-n-hexil-2-metoxipirazina, 3,6-diisobutil-2-metoxipirazina, 3-etil-6-isopropil-2-metoxipirazina, 5,6-diethyl-2-metoxipirazina, 3-(1-metilbutil)-2-metoxipirazina, 5-(1-metilbutil)-2-metoxipirazina, 3-n-decil-2-metoxipirazina, 5-dodecil-2-metoxipirazina, 6-n-propil-2-metilmercaptopirazina, 5-isobutil-2-metilmercaptopirazina, 3-etil-2-metilmercaptopirazina, 3-isobutil-2-metilmercaptopirazina, 3-isopentil-2-metilmercaptopirazina, 3-isopropil-2-metilmercaptopirazina, 3-n-nonil-2-metilmercaptopirazina, 3,6-diisobutil-2-metilmercaptopirazina, 3,5-di-n-propil-2-metilmercaptopirazina, 5-dodecil-2-metilmercaptopirazina, 3,5,6-trietil-2-metoxipirazina, 3-etil-2-etoxipirazina, 3-isobutil-2-n-propoxipirazina, 3,6-diisobutil-2-etoxipirazina, 3-metil-6-etil-2-etoxipirazina, 3,5-di-n-propil-2-etoxipirazina, 5-isopropil-2-n-propilmercaptopirazina, 3-n-octil-2-isopropilmercaptopirazina, 3,6-diethyl-2-etilmercaptopirazina, 5-etil-6-metil-2-etilmercaptopirazina y 3,5-diethyl-2-n-propilmercaptopirazina.

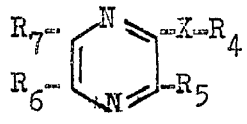
383221



Un grupo único de las pirazinas de esta invención son los compuestos en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno.

Los derivados de pirazina de la fórmula I en los que X es oxígeno se obtienen tratando una alcoxipirazina sustituida por alcohol, de la fórmula

5



II

10

en la que R<sub>4</sub> representa un alcohol inferior, preferiblemente de uno a tres átomos de carbono; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan hidrógeno o un radical alcohol de uno a once átomos de carbono, con la condición de que al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es alcohol, con un halogenuro de alcohol que tiene de uno a once átomos de carbono, en una mezcla de reacción de una amia alcalina en amoniaco líquido.

15

De manera similar, los derivados de pirazina de la fórmula I en los que X es azufre, se preparan tratando una alcoholmercaptopirazina (donde X en la fórmula II es azufre) con un halogenuro de alcohol adecuado que tiene de uno a once átomos de carbono.

20

Los derivados de pirazina de la fórmula II en los

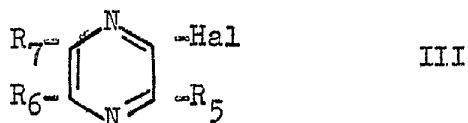
25

383221

1 FEB



que X es oxígeno se obtienen por métodos conocidos, tratando alcoholpirazinas halogenadas de la fórmula



10 donde Hal representa un halógeno, tal como cloro, bromo o similar y los símbolos R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan hidrógeno o un radical alcohilo de uno a once átomos de carbono, con la condición de que al menos uno de los R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> sea alcohilo, con un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, propóxido de potasio, o similar, o con hidróxido de potasio en polvo en un alcohol.

15 De manera análoga, los derivados de pirazina de fórmula II en los que X es azufre se preparan tratando una alcoholpirazina halogenada de la fórmula III con una alcoholmercaptida de metal alcalino, tal como metilmercaptida de sodio, etilmercaptida de potasio, o destilándola con un alcoholmercaptano en una disolución de alcóxido de metal alcalino.

20 La alcoholpirazina halogenada, utilizada como material de partida, puede prepararse por métodos conocidos, por ejemplo tratando una alcoholpirazina con peróxido de hidrógeno, y haciendo reaccionar la mezcla resultante de N-óxidos con un oxihalogenuro de fósforo, tal como el oxicloruro de fósforo, para producir una mezcla de 3-cloro-5-cloro y 6-cloro-2-alcoholpirazina, como ha sido indicado por Max Winter,

25

383221



Patente de los EE.UU. Nº 3.328.402. Estos compuestos pueden separarse por medio de cromatografía de gases para obtener los isómeros individuales. Los isómeros individuales, o la mezcla de isómeros no separados, pueden hacerse reaccionar después con un alcóxido de metal alcalino o una alcoholmercapta de metal alcalino, para dar, respectivamente, alcohol-alcoxipirazinas o alcohol-alcohol-mercaptopirazinas.

Preferiblemente, las alcoholpirazinas halogenadas pueden prepararse por una modificación de un método descrito por A. Hirschberg y P.E. Sperry, J. Org. Chem. 26, 2356 (1961). Se hace reaccionar alcoholpirazina con halógeno libre en un disolvente adecuado, tal como tetracloruro de carbono. Se añade halógeno en exceso a intervalos durante la reacción, para mantener la saturación. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, y la alcoholpirazina halogenada se separa en forma de clorhidrato precipitado. El precipitado se lava con tetracloruro de carbono y se seca. El precipitado se trata con agua, y la mezcla cruda de isómeros de 2-alcoholhalopirazina se recupera en éter. El extracto en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, se concentra y se destila a vacío para producir una mezcla purificada de isómeros de 2-alcoholhalopirazina, predominantemente 2-alcohol-3-halopirazina. La mezcla de isómeros de 2-alcohol-3-halo. y 2-alcohol-5-halopirazina se separa, si se desea, por cromatografía de gases. Los

383221



isómeros separados, o la mezcla de isómeros, se tratan después con un alcóxido de metal alcalino o una alcoholmercaptida de metal alcalino, para producir alcohol-alcoxi- y alcohol-alcohol mercaptopirazinas, respectivamente.

5 Alternativamente, las pirazinas de la fórmula I pueden ser sintetizadas por condensación de amida o un aminoácido con un 2-oxoalcan-1-al, seguida de alcoholación de la hidroxialcoholpirazina resultante con diazoalcano, sulfato de dialcoholo, o similar. Por ejemplo, la amida del  
10 aminoácido leucina puede hacerse reaccionar con glioxal, y la 2-hidroxi-3-isobutilpirazina resultante ser metilada con diazometano.

Los derivados de pirazina de la fórmula I son útiles para intensificar el sabor de los alimentos. Intensifican el sabor de los alimentos con sabor a café en los que se  
15 desea un grado regular de café caracterizado por los expertos en café como verde, terroso y un bajo nivel de materia, tales como café normal, café soluble, helados con sabor a café, bebidas dulces carbónicas y no carbónicas con  
20 sabor a café, bebidas con sabor a café producidas a partir de materias primas distintas del café, tales como la bebida Postum Brand, postres con sabor a café tales como gelatina, helado, pudines, tortas, pastas y similares, confituras con sabor a café y similares, y otros alimentos  
25 que tienen en parte un sabor a café, tales como los ali-

383221

1 FEB



mentos con sabor a moca. Los compuestos de la fórmula I son útiles también para enmascarar el sabor de caramelo que a veces acompaña a los alimentos con sabor a café. Los compuestos de la fórmula I ocultan el carácter resinoso, granuloso y de papel indeseable, del café soluble. Aumentan la acritud y la astringencia y tienen poco efecto sobre el amargor o sabor a quemado del café.

Según el sabor deseado, la pirazina de la fórmula I puede incorporarse en los alimentos bien individualmente, en combinaciones de una o más, o combinada con otros ingredientes saporíferos y/o vehículos.

Las alcoxi- y alcoholmercaptopirazinas sustituidas por alcohol en las que el sustituyente o sustituyentes de alcohol constan solo de radicales de metilo, no son parte de esta invención, ya que estos compuestos carecen del deseado grado de sabor verde.

Son suficientes cantidades muy pequeñas de la pirazina de la fórmula I para producir el grado de café verde deseado. Por ejemplo, los nuevos derivados de pirazina tienen un nivel de umbral de sabor en el café de manos de una parte por billón. En el café normal y soluble a un nivel de sólidos de 1,35%, se emplean 0,01 partes por billón a 10 partes por millón de las pirazinas de esta invención, y preferiblemente desde 0,1 a 50 microgramos por litro. En general, el extremo inferior del intervalo

383221

1 FEB 1963



de concentración del compuesto saporífero de pirazina es suficiente para producir el grado verde deseado de café.; por ej. de 0,01 ppm a 1,0 ppm.

5 Se ha comprobado que el grado de impacto de sa-  
bor depende del tipo de sustituyente del anillo. Se ha  
comprobado también que aunque son útiles los radicales  
alcoxi de uno a seis átomos de carbono, se prefieren los  
radicales alcoxi de uno a tres átomos de carbono, produ-  
ciendo el radical metoxi un mayor impacto de sabor que  
10 los radicales de superior número de carbonos, tales como  
el etoxil. Se ha comprobado también que los compuestos  
análogos de azufre, aunque tienen el sabor verde y terro-  
so, tienen en general una intensidad menor que sus corres-  
pondientes compuestos oxigenados. También se ha comprobado  
15 que aunque las alcoxi- o alcoholmercaptopirazinas susti-  
tuidas por alcoholo tienen los grados deseadas de café  
verde, los derivados sustituidos por alcoholo de superior  
número de átomos de carbono, tales como la 3-metiloctil-  
-2-metoxipirazina, tienen un impacto inferior y pueden ser  
20 de carácter más terroso. Se ha descubierto también que la  
sustitución por dialcoholo produce también una reducción  
en el impacto de sabor, con respecto a los análogos mono  
sustituidos. Para conseguir el mejor impacto de sabor se  
prefieren los radicales alcoholo de tres a cinco átomos  
25 de carbono. Estos cambios en la intensidad de los derivados

383221



5 de pirazina, según sus radicales sustituyentes, pueden compensarse ajustando la concentración de la pirazina empleada en el alimento. Se usa una selección inicial por panel por los que tienen una experiencia ordinaria en la técnica, para determinar el umbral y el nivel de intensidad o concentración adecuado para el alimento particular en el que ha de emplearse el sabor.

10 Los derivados de pirazina, por su alto impacto de sabor, son convenientemente diluidos en disoluciones de disolventes o diluyentes comestibles. La concentración de la disolución no es crítica, y dependería de la aplicación particular de sabor del agente saporífero. Los disolventes adecuados incluyen el alcohol etílico, propilenglicol, aceites tales como el de semilla de algodón, 15 de café o de cacahuete, o similares, o vehículos sólidos tales como azúcares y similares. El agente saporífero puede contener uno o más derivados de pirazina de la fórmula I, y puede comprender también otros agentes saporíferos que se incorporan para acrecentar grados particulares 20 que se desean en el alimento al que se da el sabor. Aunque no es crítica, normalmente la concentración de aroma en el soporte es del 10% o menos.

25 Además de la aplicación de los derivados de pirazina de la fórmula I en alimentos, estos agentes saporíferos pueden emplearse también en sustancias comestibles, tales

383221

1 F



como los productos farmacéuticos, en las que se desea una tonalidad de café verde.

5 A continuación se ilustran realizaciones de la invención en los ejemplos siguientes, de los que los Ejemplos I-X son ejemplos preparativos de la preparación de los compuestos que han de emplearse en la invención.

#### Ejemplo I

10 Se prepara un medio de reacción de alcoholación que contiene 0,4 moles de amida de sodio en amoniaco líquido, añadiendo in situ 0,4 moles de catalizador de sodio y  $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$  a 600 ml. de amoniaco. Al medio de alcoholación se añaden, gota a gota, a lo largo de un periodo de media hora, 0,4 moles de 3-metil-2-metoxipirazina. Una vez completa la adición, la mezcla se agita durante media hora  
15 más, y se añade gota a gota 2-bromopropano (0,25 moles) en 30 ml. de éter, durante un periodo de media hora. Se continúa la agitación durante media hora y la mezcla de reacción se enfría por adición de 0,4 moles de cloruro de amonio. El amoniaco es sustituido por éter y los sólidos se filtran. La disolución en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. Por destilación a vacío se obtiene 3-isobutil-2-metoxipirazina.

25 Cuando se trata 3-metil-2-metoxipirazina como en el ejemplo anterior con yoduro de metilo, 1-bromopropano,

383221

1 FEB 1971



2-bromobutano, yoduro de etilo y 2-bromooctano, se producen, respectivamente, 3-etil-2-metoxipirazina, 3-n-butil-2-metoxipirazina, 3-(2-metilbutil)-2-metoxipirazina, 3-n-propil-2-metoxipirazina, y 3-(2-metiloctil)-2-metoxipirazina.

5

Cuando se hacen reaccionar 3-etil-2-metoxipirazina, 3,6-dimetil-2-metoxipirazina y 3-metil-6-n-propil-2-metoxipirazina con yoduro de etilo, de manera similar a la del ejemplo anterior, se producen: 3-(1-metilpropil)-2-metoxipirazina; una mezcla de 3-metil-6-n-propil-, 3-n-propil-6-metil-, y 3,6-dipropil-2-metoxipirazina; y una mezcla de 3,6-di-n-propil-, 3-metil-6-(1-etilpropil)-, y 3-n-propil-6-(1-etilpropil)-2-metoxipirazina. Las mezclas pueden separarse después en sus componentes individuales por destilación y cromatografía de gases.

10

15

Cuando la 3-metil-2-metoxipirazina se sustituye por 3-metil-2-etoxipirazina, 3-etil-2-n-propoxipirazina y 3-metil-2-n-pentoxipirazina, y se hace reaccionar con 2-bromopropano como en el ejemplo anterior, se produce 3-isobutil-2-etoxipirazina 3-(1,2-dimetilpropil)-2-propoxipirazina, y 3-isobutil-2-n-pentoxipirazina, respectivamente.

20

Cuando una mezcla de isómeros de 3-metil-2-metoxi- y 5-metil-2-metoxipirazina es alcoholada con 2-bromopropano como anteriormente, se produce una mezcla de isómeros de 3-isobutil-2-metoxipirazina y 5-isobutil-2-metoxipirazina.

25

383221

1 FEB



Ejemplo II

El material de partida de 3-metil-2-metoxipirazina del Ejemplo I es preparado añadiendo 275 gramos de una mezcla de isómeros de 92% de 3-metil-2-cloropirazina y 8% de 5-metil-2-cloropirazina a una disolución de metóxido de sodio preparada a partir de 53 gramos de sodio y tres litros de metanol. La mezcla de reacción es sometida a reflujo durante dos horas, y se destila el metanol hasta que cesa de aparecer la ebullición intermitente. Se filtra el cloruro de sodio, y el filtrado se lava con agua, se seca y se concentra. Por destilación a vacío se obtienen 173 gramos de una mezcla de isómeros, de p. de ebul. 85-86°C/50 mm., de 3-metil-2-metoxipirazina y 5-metil-2-metoxipirazina, con un rendimiento del 65%. El destilado recuperado contiene aproximadamente una relación de 12/1 de isómero 3- a isómero 5-.

La mezcla de isómeros es separada en una columna de cromatografía de gases de 6,35 mm. x 2,4 m., de acero inoxidable, rellena con 10% de OV-17 sobre Chromosorb "W" HP de malla de 149 a 177/μ. (Marca registrada). La separación se hace isotérmicamente a 140°C, empleando un caudal de helio de 40-50 ml./min. Los isómeros separados se recogen en tubos capilares enfriados, dando 5-metil-2-metoxipirazina y 3-metil-2-metoxipirazina.

Cuando 3-metil-2-cloro y 5-metil-2-cloropirazina se

383221

1 FEB 1973



hacen reaccionar con n-propóxido de potasio en propanol, en lugar del metóxido de sodio en metanol, como en el ejemplo anterior, se produce una mezcla de isómeros de 3-metil-2-n-propoxi- y 5-metil-2-n-propoxi-pirazina.

5

### Ejemplo III

Se prepara una mezcla de isómeros de 3-metil-2-cloro- y 5-metil-2-cloropirazina por halogenación directa con cloro en tetracloruro de carbono.

10

Cinco litros de tetracloruro de carbono se saturan con cloro a 40°C. Se añade metilpiperazina (750 g., 8 moles) gota a gota, y comienza una reacción exotérmica. El matraz de reacción se calienta o enfría según se desee durante toda la adición, para favorecer una reacción suave.

15

Se añade más cloro a intervalos para mantener la saturación. Una vez completa la adición de la metilpirazina, la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. El clorhidrato precipitado se filtra, se lava con tetracloruro de carbono y se seca al aire. El sólido se añade

20

a dos litros de agua, y se agita bien. El aceite denso que se forma se separa por extracción con éter. Los extractos en éter se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro, se filtran, se concentra y se destilan bajo vacío. Se forma

25

una mezcla de isómeros de 5-metil-2-cloro- y 3-metil-2-cloropirazina, de p. de ebul. 85-86°C/50 mm., con un rendimiento del 48% (500 g.).

383221



Los isómeros se separan, si se desea, por cromatografía de gases.

#### Ejemplo IV

5 Un medio alternativo de preparar las alcoholpirazinas halogenadas es tratar metilpirazina con peróxido de hidrógeno, y hacer reaccionar después la mezcla de N-óxidos resultante con oxiclорuro de fósforo. Se obtiene una mezcla de los tres isómeros monoclorados de metilpirazina.

10 Estos pueden separarse por cromatografía de gases, dando los isómeros individuales 3-metil-2-clorpirazina, 5-metil-2-cloro-pirazina y 6-metil-2-cloropirazina.

#### Ejemplo V

15 Una mezcla de isómeros de 3-metil-2-metoxi- y 5-metil-2-metoxipirazina (proporción de isómeros, 12:1; 49,6 g., 0,4 moles) se añade gota a gota, durante media hora, a una disolución de  $\text{NH}_3$  líquido que contiene  $\text{NH}_2\text{Na}$  (0,4 moles), que se prepara in situ a partir de sodio, 9,2 g., 0,4 moles, catalizador de  $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$ , y  $\text{NH}_3$  líquido (600 ml.).

20 Una vez que la adición es completa, la mezcla se agita durante media hora más, y se añade, gota a gota, y durante media hora, 2-bromopropano (30,5 g., 0,25 moles) en 30 ml. de éter. La agitación se continúa durante media hora, y la

25 reacción se para por adición de  $\text{ClNH}_4$  (21,2 g., 0,4 moles). El  $\text{NH}_3$  se sustituye por éter y los sólidos se filtran. La

383221



disolución en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La destilación bajo vacío da 14,7 g. (rendimiento del 35%) de una mezcla de isómeros de 3-isobutil-2-metoxi- y 5-isobutil-2-metoxipirazina.

5 La mezcla de isómeros recuperada es separada por cromatografía de partición de gas-líquido a escala preparativa sobre una columna de aceto inoxidable, de 6,35 mm. x 2,4 m., que tiene 10% en peso de OV-17 sobre un soporte de Chromosorb "W" HP de malla de 147 a 177  $\mu$ . La separación es  
10 efectuada isotérmicamente a 160°C empleando un caudal de helio de 40-50 ml/min., Los isómeros separados son recogidos en un tubo capilar enfriado en agua de hielo.

#### Ejemplo VI

15 Se prepara una disolución de etóxido de sodio disolviendo 0,5 moles de sodio en 600 ml. de etanol. Se condensan 0,55 moles de metilmercaptano en un colector frío, y se deja destilar en la disolución de etóxido de sodio. A esta disolución se añaden 0,5 moles de una mezcla de isómeros de 3-metil-2-cloro-pirazina y 5-metil-2-cloropirazina,  
20 preparada como en el Ejemplo III, y la disolución se somete a reflujo durante dos horas. El etanol se destila hasta que la ebullición intermitente crea problemas. El residuo de cloruro de sodio se separa por filtración, y el filtrado se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro  
25

383221



y se filtra. La disolución se concentra y un residuo se destila en vacío, dando 60 gramos de una mezcla de isómeros de 3-metil-2-metilmercapto y 5-metil-2-metilmercaptopirazina, de p. de ebul. 84-87°C/10 mm., con un rendimiento del 80%. La mezcla de isómeros es alcoholada después añadiendo 0,25 moles de 2-bromopropano en un volumen igual de éter, gota a gota y durante media hora, a una disolución de amoníaco líquido que contiene 0,4 moles de amida de sodio. La amida de sodio se prepara in situ a partir de 0,4 moles de sodio, catalizador de  $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$ , y 600 ml. de amoníaco. La agitación se continúa durante 15 minutos, y la reacción se para por adición de 0,4 moles de cloruro de amonio. El amoníaco se sustituye por éter y los sólidos se filtran. La disolución en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. Por destilación a vacío se obtiene una mezcla de isómeros de 3-isobutil-2-metilmercapto- y 5-isobutil-2-metilmercaptopirazina, de p. de ebul. 115-116°C/10 mm., con un rendimiento de 15%.

La espectrometría de masas de alto poder resolutivo de un peso molecular de 182,0891, siendo el teórico 182,0878.

La mezcla de isómeros se separa como en el Ejemplo V sobre una columna cromatográfica de acero inoxidable de 6,35 mm. x 2,4 m., a 180°C, dando, separadamente, 3-isobutil-2-metilmercaptopirazina y 5-isobutil-2-metilmercapto-

383221



pirazina.

5 Cuando la 3-metil-2-metilmercapto- y 5-metil-2-metilmercaptopirazina, compuestos intermedios anteriores, se separan como en el Ejemplo II por cromatografía de gases a 150°C, y se alcoholan, se obtienen las isobutilmetilmercaptopirazinas individuales correspondientes.

10 Cuando se emplean etil- y n-propil-mercaptano en lugar del metilmercaptano del Ejemplo VI, se producen compuestos intermedios de mezclas de 3-metiletilmercaptopirazina y 3-metil-n-propilmercaptopirazina, que cuando se hacen reaccionar con yoduro de metilo de manera equivalente a la reacción de 2-bromopropano en el Ejemplo VI, dan mezclas de isómeros de 3-etil-etilmercaptopirazina y 3-etil-n-propilmercaptopirazina, respectivamente.

15

20 Cuando el 2-bromopropano anterior se sustituye por yoduro de etilo ó 1-bromooctano, se obtienen isómeros mixtos de 3-n-propilmetilmercaptopirazina y 3-n-nonil-metilmercaptopirazina, respectivamente.

#### Ejemplo VII

25 0,5 moles de 5-metil-2-metoxipirazina, preparada como en el Ejemplo II, se añaden gota a gota, durante un período de 30 minutos, a una disolución de amoníaco líquido que contiene 0,5 moles de amida de sodio,

383221



que se prepara in situ a partir de 0,5 moles de sodio, catalizador de  $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$  y 750 ml. de amoníaco. Después de la adición, la mezcla es agitada durante media hora, y se añaden gota a gota, durante un período de 30 minutos, 0,3 moles de 2-bromopropano en 30 ml. de éter. La agitación se continúa durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se para por adición de 0,5 moles de cloruro de amonio. El amoníaco es sustituido por éter y los sólidos se filtran. La disolución en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. Por destilación a vacío se obtiene 5-isobutil-2-metoxipirazina.

Cuando se emplean yoduro de metilo, 1-bromopentano y bromuro de etilo en lugar de 2-bromopropano, se obtienen 5-etil-2-metoxipirazina, 5-n-hexil-2-metoxipirazina y 5-n-propil-2-metoxipirazina.

Cuando se hacen reaccionar 5-metil-2-etoxipirazina y 5-metil-2-n-propoxipirazina de manera equivalente a la 5-metil-2-metoxipirazina del Ejemplo V, se obtiene 5-isobutil-2-etoxipirazina y 5-isobutil-2-n-propoxipirazina.

#### Ejemplo VIII

a) 3,6-dimetil-2-metoxipirazina.

3,6-dimetil-2-cloropirazina (Aldrich Che-

383221



mical Co.) (17,2 g., 0,12 moles) en 50 ml. de metanol se añaden a una disolución de metóxido de sodio, preparada a partir de 3 g. de sodio y 150 ml. de metanol. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante dos horas y se deja enfriar. El  $\text{ClNa}$  es filtrado, y el filtrado se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  y se somete a extracción tres veces con porciones de 100 ml. de éter. El extracto en éter se seca, se filtra y se concentra. Se obtiene 3,6-dimetil-2-metoxipirazina, con rendimiento de 54%, de p. de ebul. 76-78°C/15 mm.

b) Se añade 3,6-dimetil-2-metoxipirazina (8 g., 0,05 moles), gota a gota, y durante media hora, a una disolución de  $\text{NH}_3$  líquido que contiene  $\text{NH}_2\text{Na}$  (0,058 moles), que se prepara in situ a partir de sodio (3 g., 0,058 moles), catalizador de  $(\text{NO}_3)_3\text{Fe}$ , y  $\text{NH}_3$  líquido. Una vez completa la adición, la mezcla se agita durante media hora más, y se añade 2-bromopropano (5 g., 0,04 moles) en 5 ml. de éter, gota a gota y durante media hora. La agitación se continúa durante media hora, y la reacción es parada por adición de  $\text{ClNH}_4$  (5,5 g., 0,1 moles). El  $\text{NH}_3$  es sustituido por éter y los sólidos se filtran. La disolución en éter se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se destila bajo vacío, y se recoge una fracción a 90-100°C/ 3 mm. La fracción destilada se separa por cromatografía de partición de gas-líquido a es-

383221



cala preparativa, con OV-17, 10%, 6,35 mm x 2,4 m. sobre Chromosorb "W" HP malla de 149/177 micras, de manera isotérmica a 180°C, en dos fracciones.

5 Fracción 1) una mezcla de 3-isobutil-2-metoxi-6-metilpirazina y 3-metil-2-metoxi-6-isobutilpirazina. Peso molecular, determinado por espectrometría de masas de alto poder resolutivo, 180,1251; teórico, 180,1263.

10 Fracción 2) 3,6-diisobutil-2-metoxipirazina. Peso molecular, determinado por espectrometría de masas de alto poder resolutivo, 222,1739; teórico, 222,1732.

#### Ejemplo IX

15 En las tablas siguientes se da el rendimiento, las propiedades físicas y el peso molecular de varios compuestos que se preparan por medio del siguiente procedimiento general.

20 Se añade 3-metil-metoxipirazina (isómeros mixtos), gota a gota y durante media hora, a una disolución de  $\text{NH}_3$  líquido que contiene  $\text{NH}_2\text{Na}$ , que se prepara in situ a partir de sodio, catalizador de  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  y  $\text{NH}_3$  líquido. Una vez que la adición se completa, la mezcla se agita durante media hora más, y se añade gota a  
25 gota, durante media hora, un halogenuro de alcohol de

383221

1 FEB



la fórmula R'X, en un volumen igual de éter. La agitación se continúa durante media hora, y la reacción se para por adición de  $\text{ClNH}_4$ . El  $\text{NH}_3$  es sustituido por éter, y los sólidos se filtran. La disolución en éter se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se destila bajo vacío, dando isómeros mixtos de 3-  
5 - $\text{CH}_2\text{R}'$ -metoxipirazina.

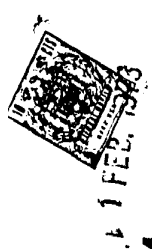
10

15

20

25

31-1-73



383221

383221

Resultados del experimento del Ejemplo IX

Halogenuro de partida; R'	Producto; CH <sub>2</sub> R'	Rendimiento %	P. de ebul. mm.	Masa medida	Masa teórica	Fórmula empírica
5	CH <sub>3</sub>	76	72-5	138,0793	138,0793	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65	90-3	152,0952	152,0950	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	40	106-8	166,1101	166,1106	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	36	83-4	166,1105	166,1106	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64	118-20	180,1269	180,1263	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
10	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	59	93-5	194,1427	194,1419	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O
	2-octilo	25	109-10	236,1892	236,1889	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O

\* Los pesos moleculares y los espectros de masas se determinan en un espectrómetro de masas de alta resolución de la Consolidated Electrodynamics Corp., modelo 21-110. Los espectros de resonancia magnética nuclear (Varian A-60) se obtuvieron para todos los compuestos sintetizados y son concordantes con las estructuras propuestas.

20

25

31-1-73

- 25 -

- 25- /34

383221

Resultados del experimento del Ejemplo IX

	Halogenuro de partida; <u>R<sup>o</sup></u>	Producto; CH <sub>2</sub> R <sup>o</sup> <u>                    </u>	Rendimiento %	P. de ebul. mm.	<u>                    </u>	<u>                    </u>
5	CH <sub>3</sub>	etilo	76	72-5	15	138
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-propilo	65	90-3	20	152
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-butilo	40	106-8	20	166
	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	isobutilo	36	83-4	10	166
	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	isopentilo	64	118-20	20	180
10	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n-hexilo	59	93-5	2	194
	2-octilo	2-metiloctilo	25	109-10	1	236

\* Los pesos moleculares y los espectros de masas se determinan en un espectrómetro de masas de alta resolución de la Consolidated Electrodynamics Corp., modelo 21-110. Los espectros de resonancia magnética nuclear (Varian A-60) se obtuvieron para todos los compuestos sintetizados y son concordantes con las estructuras propuestas.

20

25

31-1-73



383221

imiento del Ejemplo IX

Número	P. de ebul. mm.	%	Masa		Fórmula empírica
			Medida	Teórica	
76	72-5	15	138,0793	138,0793	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
65	90-3	20	152,0952	152,0950	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
40	106-8	20	166,1101	166,1106	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
36	83-4	10	166,1105	166,1106	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
64	118-20	20	180,1269	180,1263	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
59	93-5	2	194,1427	194,1419	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O
25	109-10	1	236,1892	236,1889	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O

Espectros de masas se  
 ro de masas de alta re  
 Electrodynamic Corp.,  
 de resonancia magnéti  
 obtuvieron para todos  
 r son concordantes con

12-12-74

383221



Ejemplo X

5 Se hicieron evaluaciones con panel simple de los compuestos enumerados en la tabla siguiente. Los compuestos se añadieron a agua y a café instantáneo.

10 Se preparan disoluciones patrón de cada uno de los compuestos añadiendo cinco miligramos del compuesto de pirazina a 25 ml. de agua. Se añaden unas pocas gotas (10-20) de etanol para producir una disolución patrón.

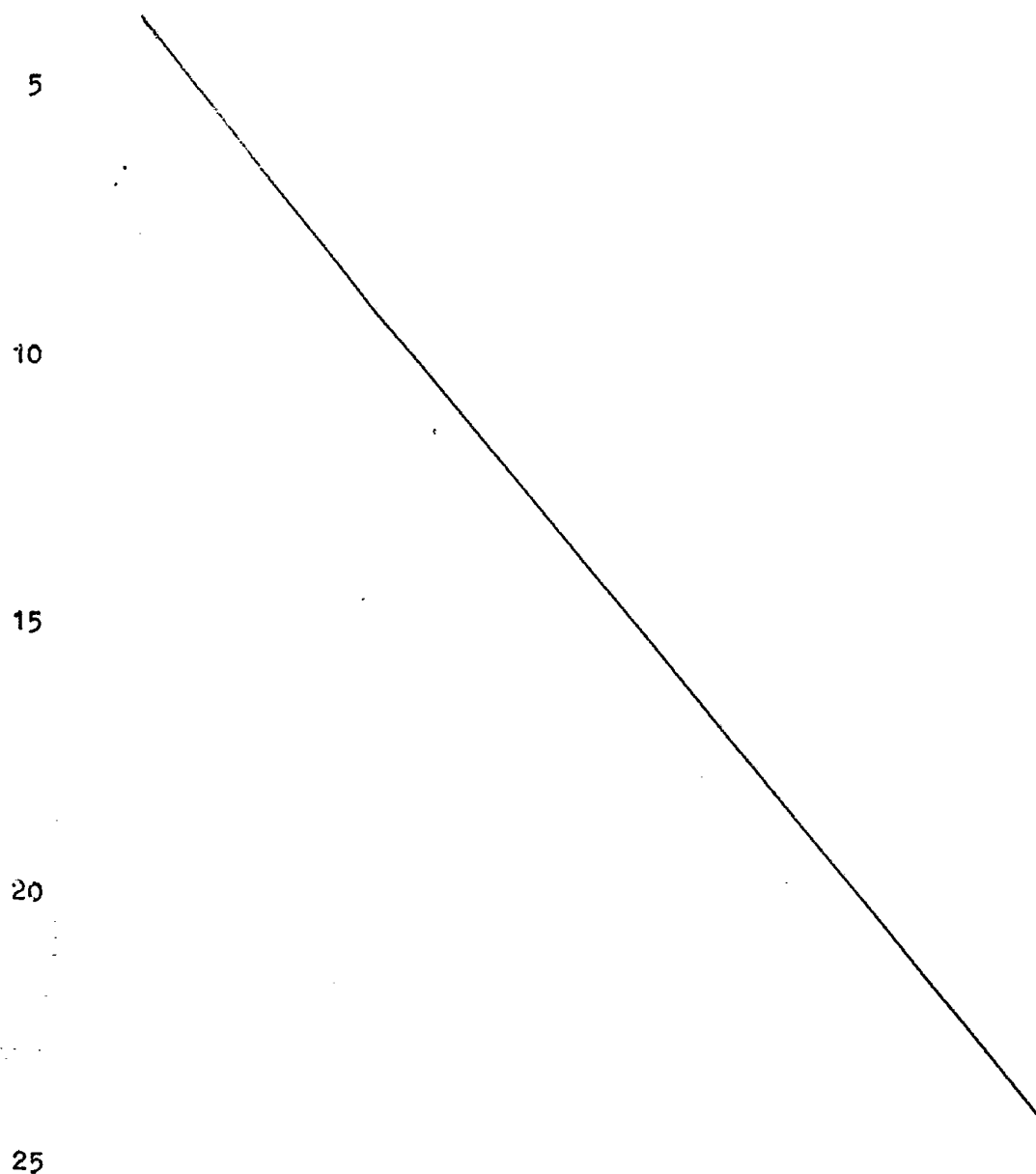
15 Para la evaluación en agua se añaden 50 microlitros de la disolución patrón de pirazina a 100 ml. de agua destilada, a temperatura ambiente, para dar una concentración de 0,1 ppm. Cada una de las evaluaciones en agua es la respuesta media de al menos seis miembros del panel.

20 Para la evaluación en café soluble, la disolución patrón de pirazina se añade sobre la base de un análisis preliminar del impacto de sabor al café saliente que contiene 1,35% de sólidos de café. En muchos casos se emplea arbitrariamente una concentración de 0,2 ppm.

25 La respuesta de sabor general ilustra el carácter verde y terroso impartido por los compuestos de esta invención (fórmula I) a la disolución de ensa-

383221

yo. Se juzgó que el sabor verde era un grado de café altamente deseable no producida hasta ahora sintéticamente.





383221

383221

Resultados del panel del Ejemplo X

	AGUA		CAFE SOLUBLE	
	CONC. PPM	INTENS. ARBITRARIA	CONC. PPM	DESCRIPCION
5	0,1	Alta	0,1	Verde, pimiento verde, judia verde
				Terroso,
	0,1	Alta	0,2	Verde, pimiento verde, judia verde
10	0,1	alta	0,2	Verde, pimiento verde, terroso
				Verde, pimiento verde, judia verde
	0,1	alta	0,1	Verde, pimiento verde, judia verde
	0,1	alta	0,05	Pimiento verde, terroso
15	0,1	alta	0,2	verde, terroso, judia verde
	0,1	mod.	0,2	verde
20	0,1	alta	0,2	verde, terroso, a madera
	0,1	alta	0,2	verde, terroso, judia verde
	0,1	alta	0,2	verde, terroso, judia verde
	0,1	mod.	0,2	verde
	0,1	alta	0,2	verde, terroso, a madera
	0,1	alta	0,2	verde, terroso, judia verde
25	0,1	mod.	0,2	verde, apio

- 28 - Pij

# 383221

## Resultados del panel del Ejemplo X

	AGUA				CA
	CONC.	INTENS.	DESCRIPCION	CONC.	
	PPM	ARBITRARIA		PPM	
5					
			Terroso,		
			verde	0,1	Ver
			Verde, pimien-		
			to verde	0,2	Ver
10					
			verde	0,1	Ver
			verde, pimien-		
			to verde	0,05	Pir
15			pimiento ver-		
			de, verde	0,2	ve
			verde	0,2	ve
			pimiento ver-		
20			de	0,2	ve
			pimiento ver-		
			de, verde	0,2	ve
25			verde	0,2	ve

1

383221



del Ejemplo X

## CAFE SOLUBLE

NS.	DESCRIPCION	CONC.	DESCRIPCION
	Terroso, verde	0,1	Verde, pimiento verde, judía verde
	Verde, pimien- to verde	0,2	Verde, pimiento verde, terroso
	verde	0,1	Verde, judía verde
	verde, pimien- to verde	0,05	Pimiento verde, terroso
	pimiento ver- de, verde	0,2	verde, terroso, judía verde
	verde	0,2	verde
	pimiento ver- de	0,2	verde, terroso, a madera
	pimiento ver- de, verde	0,2	verde, terroso, judía verde
	verde	0,2	verde, apio



383221

Resultado del panel del Ejemplo X (Continuación)

383221

		AGUA		CAFE SOLUBLE	
	CONC.	INTENS.		CONC.	
	PPM	ARBITRARIA	DESCRIPCION	PPM	DESCRIPCION
5	3-(2-metiloctil)-				
	-2-metoxipira-		terroso, liger.		
	zina (*)	0,1 mod.	verde	0,2	terroso
	3-metil-2-metoxi-	0,1 mod.	terroso, verde	0,2	ligeramente verde
10	-6-isobutilpi-				
	razina				
	3-isobutil-2-meto-				
	xi-6-metilpira-				
	zina				
15	3,6-diisobutil-2-		piel de patata,		
	-metoxipirazi-		muy liger. ver-		
	na	0,1 baja	de	0,2	ligeramente verde
	3-isobutil-2-etoxi		verde, liger.		
	pirazina (*)	0,1 mod.	terroso	0,1	ligeramente verde, terroso
20	3-isobutil-2-metil				
	-mercaptopira-		verde, pimien-		
	zina	0,1 mod.	to verde	0,1	ligeramente verde, terroso
	isobutilpirazina	0,1 baja		0,15	

-29 - B+

# 383221

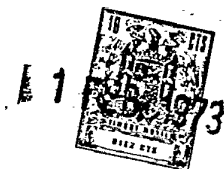
## Resultado del panel del Ejemplo X (Continuación)

	AGUA			CAFE				
	CONC. PPM	INTENS. ARBITRARIA	DESCRIPCION	CONC. PPM				
5								
			3-(2-metiloctil)- -2-metoxipira- zina (x)	0,1	mod.	terroso, liger. verde	0,2	ter
			3-metil-2-metoxi-	0,1	mod.	terroso, verde	0,2	lig
10			-6-isobutilpi- razina					
			3-isobutil-2-meto- xi-6-metilpira- zina					
15			3,6-diisobutil-2- -metoxipirazi- na	0,1	baja	piel de patata, muy liger. ver- de	0,2	lig
			3-isobutil-2-etoxi- pirazina (x)	0,1	mod.	verde, liger. terroso	0,1	lig
20			3-isobutil-2-metil- -mercaptopira- zina	0,1	mod.	verde, pimien- to verde	0,1	lig
			isobutilpirazina	0,1	baja		0,15	

25

31-1-73

21



aplo X (Continuación)

383221

CAFE SOLUBLE

SENS.	DESCRIPCION	CONC.	DESCRIPCION
	terroso, liger.		
	verde	0,2	terroso
	terroso, verde	0,2	ligeramente verde
	piel de patata, muy liger. ver-		
	de	0,2	ligeramente verde
	verde, liger.		
	terroso	0,1	ligeramente verde, terroso
	verde, pimien-		
	to verde	0,1	ligeramente verde, terroso
		0,15	



383221

Resultado del panel del Ejemplo X (Continuación)

383221

AGUA		CAFE SOLUBLE		
CONC.	INTENS.	CONC.		
PEM	ARBITRARIA	DESCRIPCION	PEM	
		DESCRIPCION		
5	2-metil-3-metoxi- pirazina (*)	mod. sabor a nuez, a "craquer"	0,07	craquer tostada, ligeramente terroso
	2-metil-3-etoxipi- rezina (*)	mod. sabor a nuez, terroso	0,08	a nuez, caramelo
10	2-metil-3-metil- merceptopira- zina (*)	alta craquer a nuez, a	0,1	craquer, ligeramente tostado

15 (\*) mezcla de isómeros que contiene 90%  
o más del compuesto indicado

20

25

31-1-73

- 30 -

-30- Bm

# 383221

Resultado del panel del Ejemplo X (Continuación)

	AGUA			CAFE	
	CONC.	INTENS.	DESCRIPCION	CONC.	
	PPM	ARBITRARIA		PPM	
5			2-metil-3-metoxi- pirazina (⌘)	0,1 mod.	sabor a nuez, a "craquer" 0,07 cr
			2-metil-3-etoxipi- razina (⌘)	0,1 mod.	sabor a nuez, terroso 0,08 a
10			2-metil-3-metil- mercaptopira- zina (⌘)	0,1 alta	a nuez, a craquer 0,1 cr

15 (⌘) mezcla de isómeros que contiene 90%  
o más del compuesto indicado

20

25

21



Ejemplo X (Continuación)

383221

CAFE SOLUBLE

RS.	DESCRIPCION	CONC.	DESCRIPCION
	sabor a nuez, a "craquer"	0,07	craquer tostada, ligeramente terroso
	sabor a nuez, terroso	0,08	a nuez, caramelo
	a nuez, a craquer	0,1	craquer, ligeramente tostado

ene 90%

383221



Cuando la disolución patrón de pirazina se rocía sobre café corriente molido, el carácter de infusión del café percolado se incrementa por el grado de sa bor verde de los compuestos de esta invención.

5

Ejemplo XI

El efecto de una mezcla de isómeros de 92% de 2-metoxi-3-isobutilpirazina y 8% de 2-metoxi-5-isobutilpirazina fué evaluado por un panel de expertos a uno, dos y cuatro microgramos por litro de café soluble (1,2 y 4 ppb). A estas concentraciones, se comprobó que las muestras intensificadas eran significativamente diferentes del control. Se comprobó que las muestras intensificadas tenían un aumento de las tonalidades deseables terrosa, de madera verde y de pimiento verde, en comparación con el control. Se observó una sensación gustativa más suave para la muestra de 1 ppb. Se comprobó también que las pirazinas enmascaraban el indeseable carácter re sinoso, granuloso y de papel del café soluble. Se comprobó que estas concentraciones de pirazina aumentaban la acritud y astringencia del café soluble, y no tenían ningún efecto sobre el amargor o sabor a quemado.

10

15

20

25

El panel de expertos notó que la concentración era de valor elevado, y recomendó una concentración de 05 microgramos por litro.



La concentración óptima de otras pirazinas de esta invención se determina fácilmente de manera similar.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 29 de Agosto de 1.969, bajo el Nº 854.306, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

25

1ª.- Un procedimiento para producir alimentos con sabor a café que incluyen alimentos a base de café por fabricación de un material saporífero hete-

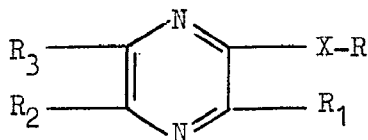
31-1-73

- 32 -

383221



rocíclico y adición al alimento, caracterizado porque en una primera operación al menos un grupo alcoxi o alcohol mercapto es introducido como sustituyente por un método químico convencional en un núcleo de pirazina para formar una pirazina de la fórmula general:



10

en la que X es oxígeno o azufre, R es un alcoholo inferior, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno hidrógeno o un alcoholo de 1 a 12 átomos de carbono, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea un alcoholo de 2 a 12 átomos de carbono, y porque en una segunda operación se añade a un alimento de 0,01 partes por billón a 10 partes por millón de dicha pirazina.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se producen y añaden al alimento dos o más isómeros.

20

3ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la pirazina producida contiene X como oxígeno y R es un alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono.

25

17-8-73

- 33 -

383221



4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la pirazina producida contiene R como metilo.

5 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque la pirazina producida contiene uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> como alcohilo y los otros son hidrógeno.

10 6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, caracterizado porque dicha pirazina producida tiene como grupo alcohilo uno que contiene 3 a 5 átomos de carbono.

15 7<sup>a</sup>.- Un procedimiento para producir alimentos con sabor que requieren un sabor terroso por fabricación, en una primera operación, de un material saporífero heterocíclico y adición, en una segunda operación, al alimento, caracterizado porque al menos un grupo metoxi es introducido como sustituyente por un método químico convencional en un núcleo de pirazina para formar 3-etil-2-metoxipirazina.

20 8<sup>a</sup>.- Un procedimiento para producir alimentos con sabor a café.

Tal y como se ha descrito en la Memoria

25

17-8-73

- 34 -

383221



que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco ho-  
jas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 22 8 73

P.A.

10

Alid

15

20

25

JAR/RMM/  
RMM  
17-8-73

- 35 -

W