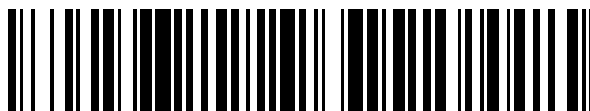


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 760**

51 Int. Cl.:

C11B 9/00 (2006.01)

C07D 333/22 (2006.01)

A23L 27/20 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2016 PCT/US2016/060226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17079368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2016 E 16862920 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3371291**

54 Título: **Formiltiofenos y su uso en composiciones saborizantes y de fragancia**

30 Prioridad:

06.11.2015 US 201562251900 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2020

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL FLAVORS & FRAGRANCES
INC. (100.0%)
521 West 57th Street
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**CANNON, ROBERT J.;
JANCZUK, ADAM JAN;
AGYEMANG, DAVID O.;
CURTO, NICOLE L.;
CHEN, ZHEN;
CAI, TINGWEI;
VUICH, CYNTHIA M.;
NORDMAN, II, KURT E. y
DE ABREU, INGO F.F.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 789 760 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

Formiltiofenos y su uso en composiciones saborizantes y de fragancia

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevas entidades químicas y a su uso como materiales saborizantes y de fragancia.

Antecedentes de la Invención

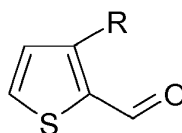
Existe una necesidad continua en la industria del sabor de nuevos compuestos de sabor y aroma que mejoren o proporcionen nuevos sabores, tales como la sensación cítrica, similar a los cítricos, fresca y verde para las preparaciones de alimentos. Existe una necesidad constante de productos químicos de fragancias para dar a los perfumistas y a otras personas la capacidad de crear nuevas fragancias para perfumes, colonias y productos para el cuidado personal. Los expertos en la materia aprecian cómo las diferencias en las estructuras químicas de las moléculas pueden dar lugar a diferencias significativas en el olor, las notas y las características. Por ejemplo, pequeñas diferencias estructurales entre análogos cercanos darían como resultado moléculas con propiedades de sabor distintivas. Estas propiedades distintivas pueden ser muy valiosas, ya que proporcionan caracteres únicos y distinguidos a las composiciones saborizantes. Sin embargo, muchas de estas propiedades distintivas también pueden ser indeseables y, por lo tanto, podrían hacer que las moléculas no sean adecuadas para el uso del sabor.

Las composiciones saborizantes y de perfume que comprenden compuestos de tiofeno se describen en la patente de EE.UU. N° 5.368.876.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona nuevos productos químicos, y su uso para potenciar el sabor de productos alimenticios, gomas de mascar, productos de higiene dental y oral, medicamentos y similares. Además, la presente invención también se dirige al uso de estos nuevos productos químicos para potenciar la fragancia de perfumes, aguas de tocador, colonias, productos personales y similares.

Más específicamente, la presente invención proporciona un método para mejorar, potenciar o modificar una composición a través de la adición de una cantidad olfativa aceptable de un compuesto de Fórmula A:

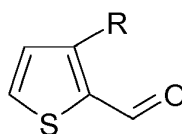


Fórmula A

en donde R representa un grupo alquilo o alquenilo C₄-C₈ lineal o ramificado; y

en donde la composición es una composición saborizante o una composición de fragancia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un producto que comprende una cantidad olfativa aceptable de un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

en donde R representa un grupo alquilo o alquenilo C₄-C₈ lineal o ramificado; y

en donde el producto es un producto de limpieza seleccionado del grupo que consiste en un detergente, un material para lavar platos, una composición para fregar, un limpiacristales, un limpiador para metales, un limpiador de encimeras, un limpiador de pisos, un limpiador de alfombras, un limpiador de inodoro y un aditivo blanqueador.

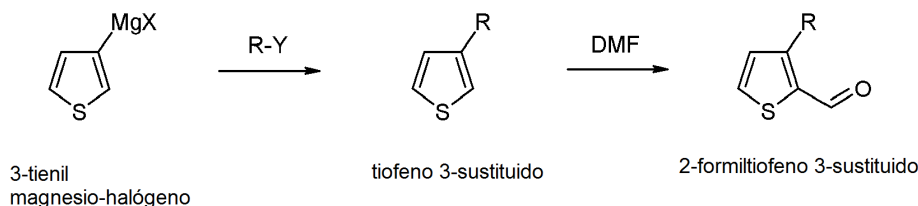
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno y 3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno.

Estas y otras realizaciones de la presente invención resultarán evidentes mediante la lectura de la siguiente memoria descriptiva.

Descripción detallada de la invención

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción, detalles de los cuales se especifican en los Ejemplos. Los materiales se adquirieron de Sigma-Aldrich Chemical Company, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de formiltiofeno 3-sustituidos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos:



- 10 en donde X e Y pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno;

R se define como anteriormente; y

DMF representa dimetilformamida.

- 15 Los expertos en la técnica reconocerán que algunos de los compuestos de la presente invención contienen centros quirales, proporcionando con ello un cierto número de isómeros de los compuestos reivindicados. Se pretende en esta memoria que los compuestos de la presente invención incluyan mezclas isoméricas, así como isómeros individuales que pueden separarse utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. En determinadas realizaciones, los isómeros posicionales también pueden incluirse como los compuestos de la presente invención. Técnicas adecuadas incluyen cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento, a la que se alude como HPLC, particularmente el cromatografía de gel de sílice, y el atrapamiento por cromatografía de gases conocido como atrapamiento por GC. Sin embargo, las versiones comerciales de este tipo de productos se ofrecen principalmente en forma de mezclas.

- 25 Se encuentra que los compuestos de la presente invención tienen propiedades organolépticas fuertes y de larga duración, tal como, en particular, caracteres cítricos, similares a los cítricos, frescos y verdes inesperados, que demuestran ser ventajosos para su uso en aumentar o impartir potenciación del sabor o efecto somatosensorial a productos alimenticios, gomas de mascar, productos de higiene dental y oral y productos medicinales al proporcionar potenciación del sabor y un perfil de sabor general preferido. La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para aumentar o impartir sabor o efecto somatosensorial a alimentos, gomas de mascar, productos de higiene dental y oral y productos medicinales mediante la adición de los compuestos de la presente invención.

- 30 Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan en una composición saborizante, se pueden combinar con materiales o adyuvantes saborizantes convencionales, que son bien conocidos en la técnica y que han sido descritos ampliamente en el pasado. Materiales saborizantes convencionales incluyen ácidos grasos saturados, ácidos grasos insaturados, aminoácidos; alcoholes, incluyendo alcoholes primarios y secundarios; ésteres; compuestos de carbonilo que incluyen cetonas; aldehídos; lactonas; materiales orgánicos cíclicos, incluyendo derivados de benceno, compuestos acíclicos, heterociclos, tales como furanos, piridinas, pirazinas y similares; compuestos que contienen azufre, incluyendo tioles, sulfuros, disulfuros y similares; proteínas; lípidos; hidratos de carbono; los denominados potenciadores del sabor, tales como el glutamato monosódico; glutamato de magnesio, glutamato de calcio, guanilatos e inosinatos; materiales saborizantes naturales, tales como hidrolizados, cacao, vainilla y caramelo; aceites esenciales y extractos, tales como aceite de anís, aceite de clavo y similares; y materiales saborizantes artificiales, tales como vainillina, etil-vainilina y similares. Los requisitos para los adyuvantes incluyen: (1) que no sean reactivos con los formiltiofenos 3-sustituidos de la presente invención; (2) que sean organolépticamente compatibles con los formiltiofenos 3-sustituidos de la presente invención, por lo que el sabor del producto consumible final al que se añaden los formiltiofenos 3-sustituidos no se ve perjudicado por el uso de los adyuvantes; y (3) que sean ingeribles, aceptables y, por lo tanto, no tóxicos o no perjudiciales. Además, también se pueden incluir otros materiales de sabor, vehículos, estabilizadores, espesantes, agentes tensioactivos, acondicionadores e intensificadores del sabor.

El uso de los compuestos de la presente invención es, además, aplicable a productos de perfumería actuales, incluyendo la preparación de perfumes y colonias, el perfumado de productos para el cuidado personal, tales como jabones, geles de ducha y productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado de tejidos,

ambientadores y preparaciones cosméticas. La presente invención también se puede utilizar para perfumar agentes de limpieza, tales como, pero no limitados a detergentes, materiales para lavar platos, composiciones para fregar, limpiadores de ventanas y similares.

En estas preparaciones, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con otras composiciones perfumantes, disolventes, adyuvantes y similares. Los expertos en la técnica conocen la naturaleza y diversidad de los otros ingredientes que también pueden emplearse. Se pueden emplear muchos tipos de fragancias en la presente invención, siendo la única limitación la compatibilidad con los otros componentes que se emplean. Fragancias adecuadas incluyen, pero no se limitan a frutas, tales como almendra, manzana, cereza, uva, pera, piña, naranja, fresa, frambuesa; almizcle, perfumes de flores, tales como de lavanda, rosa, iris, clavel. Otros perfumes agradables incluyen perfumes de hierbas y del bosque derivados del pino, abeto y otros olores del bosque. Las fragancias también pueden derivarse de diversos aceites, tales como aceites esenciales, o de materiales vegetales tales como menta piperita, menta verde, y similares.

Una lista de fragancias adecuadas se proporciona en la Patente de EE.UU. Nº 4.534.891. Otra fuente de fragancias adecuadas se encuentra en Perfumes, Cosmetics and Soaps, segunda edición, editada por W. A. Poucher, 1959. Entre las fragancias proporcionadas en este tratado se encuentran acacia, casia, chipre, ciclamen, helecho, gardenia, espino, heliotropo, madreelva, jacinto, jazmín, lila, lirio, magnolia, mimosa, narciso, heno recién cortado, azahar, orquídea, reseda, guisante dulce, trébol, nardo, vainilla, violeta, alhelí y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con un compuesto de fragancia complementaria. La expresión "compuesto de fragancia complementaria", tal como se utiliza en esta memoria, se define como un compuesto de fragancia seleccionado del grupo que consiste en 2-[(4-metilfenil)metil]-heptanal (Acalea), éster alílico del ácido iso-amil oxiacético (glicolato de alil-amilo), etil propano-1,3-dioato de (3,3-dimetilciclohexil)etilo (Applelide), octahidro-4,7-metano-1H-indeno-5-acetaldehído; (E/Z)-1-etoxi-1-deceno (Arctical), 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclo-penten-1-il)-2-buten-1-ol (Bacdanol), 2-metil-3-[(1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)oxi]exo-1-propanol (Bornafix), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,1,2,3,3-pentametil-4H-inden-4-ona (Cashmeran), trimetilciclopentenilmetiloxabiciclooctano (Cassifix), 1,1-dimetoxi-3,7-dimetil-2,6-octadieno (Cital DMA), 3,7-dimetil-6-octen-1-ol (Citronelol), 3A,4,5,6,7,7A-hexahidro-4,7-metano-1H-inden-5/6-acetato de vinilo (Cyclacet), propinoato de 3A,4,5,6,7,7A-hexahidro-4,7-metano-1H-inden-5/6-ilo (Cyclaprop), butirato de 3A,4,5,6,7,7A-hexahidro-4,7-metano-1G-inden-5/6-ilo (Ciclobutanato), 1-(2,6,6-trimetil-3-ciclohexen-1-il)-2-buten-1-ona (Delta Damascone), etil malonato de (1S)-1-[(1R)-3,3-dimetilciclohexil]etilo, 4-etilctanal, 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetil propanonitrilo (Fleuranil), 3-(O/P-etilfenil) 2,2-dimetilpropionaldehído (Floralozone), tetrahidro-4-metil-2-(2-metilpropil)-2H-piran-4-ol (Florifol), 1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametilciclopenta-gamma-2-benzopirano (Galaxolida), 1-(5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)pent-4-en-1-ona (Galbascone), acetato de E/Z-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo (Acetato de Geranilo), α -metil-1,3-benzodioxol-5-propanal (Helional), 1-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-1,6-heptadien-3-ona (Hexalon), (Z)-3-hexenil-2-hidroxibenzoato (Salicilato de Hexenilo, CIS-3), 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona (Ionona α), 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-etan-1-ona (Iso E Super), 3-metilciclohexanocarboxilato de metilo, 3-oxo-2-pentilciclopentanoacetato de metilo (Kharismal), 2,2,4-trimetil-4-fenil-butanonitrilo (Khusinil), 3,4,5,6,6-pentametilhept-3-en-2-ona (Koavone), 3/4-(4-hidroxi-4-metil-pentil)ciclohexeno-1-carboxaldehído (Lyrall), 3-metil-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona (Metil Ionona γ), 1-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)pent-1-en-3-ona (Metil Ionona α Extra, Metil Ionona N), [(Z)-hex-3-enil]ciclopropanocarboxilato, 3-metil-4-fenilbutan-2-ol (Muguesia), ciclopentadec-4-en-1-ona (Almizcle Z4), 3,3,4,5,5-pentametil-11,13-dioxatriciclo[7.4.0.0<2,6>]tridec-2(6)-eno (Nebulona), acetato de 3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo (Acetato de Nerilo), 3,7-dimetil-1,3,6-octatrieno (Ocimene), dec-6 o 7 u 8-enal, 2,2,6,6,7,8,8-heptametil-4,5,6,7,8,8B-hexahidro-3AH-indeno [4,5-D][1,3]dioxol, cis-1-(1,1-dimetilpropil)-4-etoxiciclohexano, orto-toliletanol (Peomosa), 3-metil-5-fenilpentanol (Fenoxanol), 1-metil-4-(4-metil-3-pentenil)ciclohex-3-eno-1-carboxaldehído (Precyclemone B), 4-metil-8-metilen-2-adamantanol (Prismantol), 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol (Sanjinol), 2-metil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol (Santaliff), 7,7,8,9,9-pentametil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclopenta[H]quinazolina, 3-[cis-4-(2-metilpropil)ciclohexil]propanal, 4-(heptiloxi)-3-metilbutanal, Terpeneol, 2,4-dimetil-3-ciclohexeno-1-carboxaldehído (Triplal), decahidro-2,6,6,7,8,8-hexametil-2H-indeno[4,5-B]furano (Trisamber), bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de etilo, 3,4,5-trimetiloctahidro-1H-4,7-metainden-5-ol, acetato de 2-terc.-butilciclohexilo (Verdorex), (3E)-4-metildec-3-en-5-ona, acetato de 4-terc.-butilciclohexilo (Vertenex), acetil cedreno (Vertofix), 3,6/4,6-dimetilciclohex-3-eno-1-carboxaldehído (Vertoliff) y (3Z)-1-[(2-metil-2-propenil)oxi]-3-hexeno (Vivaldie).

La expresión "producto alimenticio", tal como se utiliza en esta memoria incluye materiales ingeribles tanto sólidos como líquidos para el hombre o los animales, materiales que normalmente lo tienen, pero no necesitan tener valor nutricional. Por lo tanto, los productos alimenticios incluyen carnes, salsas, sopas, comidas preparadas, malta, bebidas alcohólicas y otras bebidas, leche y productos lácteos, mariscos, incluidos pescado, crustáceos, moluscos y similares, caramelos, verduras, cereales, refrescos, aperitivos, alimentos para perros y gatos, otros productos veterinarios, y similares.

Las expresiones "composición de sabor" y "formulación de sabor" significan lo mismo y se refieren a una composición de consumo que produce un sabor agradable o deseado. La composición de sabor contiene un

compuesto o una mezcla de compuestos. La composición de sabor en el método de la presente invención es una composición de consumo que comprende un compuesto de la presente invención.

La expresión "producto de sabor" significa un producto de consumo que contiene un compuesto de la presente invención y, además, un producto alimenticio, una goma de mascar, un producto dental, un producto de higiene bucal o un producto medicinal.

Las expresiones "composición de fragancia", "formulación de fragancia" y "composición de perfume" significan lo mismo y se refieren a una composición de consumo que es una mezcla de compuestos que incluyen, por ejemplo, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres, lactonas, nitrilos, aceites naturales, aceites sintéticos y mercaptanos, que se mezcla de modo que los olores combinados de los componentes individuales produzcan una fragancia agradable o deseada. La composición de fragancia de la presente invención es una composición de consumo que comprende un compuesto de la presente invención. La composición de fragancia en el método de la presente invención comprende un compuesto de la presente invención y, además, un compuesto de fragancia complementario tal como se definió anteriormente.

La expresión "producto de fragancia" significa un producto de consumo que contiene un ingrediente de fragancia que añade fragancia o enmascara el mal olor. Productos de fragancia pueden incluir, por ejemplo, perfumes, colonias, agua de tocador, jabones en pastilla, jabones líquidos, geles de ducha, baños de espuma, productos cosméticos, productos para el cuidado personal, incluidos productos para el cuidado de la piel, tales como cremas, lociones y productos para el afeitado, productos para el cuidado del cabello con champú, enjuague, acondicionamiento, blanqueo, coloración, tintura y peinado, desodorantes y antitranspirantes, productos para el cuidado femenino, tales como tampones y compresas femeninas, productos para el cuidado del bebé, tales como pañales, baberos y toallitas, productos para el cuidado familiar, tales como papel higiénico, pañuelos faciales, pañuelos de papel o toallas de papel, productos para el cuidado de los tejidos, tales como suavizantes y ambientadores de tejidos, productos para el cuidado del aire, tales como ambientadores y sistemas de distribución de fragancias, preparaciones cosméticas, productos de limpieza y desinfectantes, tales como detergentes, materiales para lavar la vajilla, composiciones para fregar, limpiadores de vidrio y metales, tales como limpiadores de ventanas, limpiadores de encimeras, limpiadores de suelos y alfombras, limpiadores de inodoros y aditivos blanqueadores, agentes de lavado, tales como agentes de lavado para todo uso, de acción enérgica y agentes para el lavado mano o para el lavado de tejidos delicados, incluidos detergentes para la ropa y aditivos de enjuague, productos de higiene dental y oral, tales como pastas dentífricas, geles de dientes, hilo dental, limpiadores de dentaduras postizas, adhesivos para dentaduras postizas, blanqueo de dientes y colutorios, productos para el cuidado de la salud y nutricionales, y productos alimenticios tales como productos de aperitivo y bebidas. El producto de fragancia de la presente invención es un producto de limpieza que contiene un compuesto de la presente invención. El producto de fragancia de la presente invención contiene un compuesto de la presente invención y, además, un compuesto de fragancia complementario tal como se definió arriba.

El término "mejorar" se entiende que significa elevar una composición de sabor o fragancia a un carácter más deseable. Se entiende que el término "potenciar" significa hacer que la composición de sabor o fragancia tenga una mayor efectividad o proporcionar a la composición de sabor o fragancia un carácter mejorado. Se entiende que el término "modificar" significa proporcionar un cambio de carácter a la composición de sabor o fragancia.

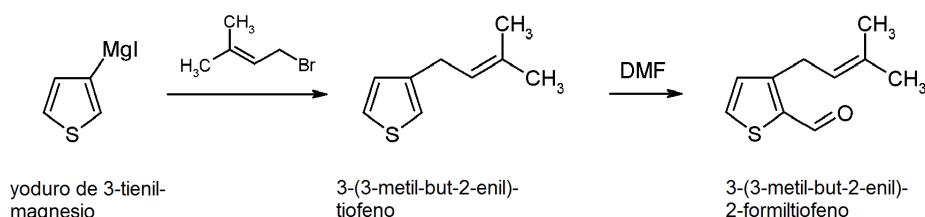
La expresión "cantidad olfativa aceptable" se entiende que significa la cantidad de un compuesto en una formulación de sabor o fragancia, en donde el compuesto contribuirá con sus características olfativas individuales. Sin embargo, el efecto olfativo de la formulación del sabor o de la fragancia será la suma del efecto de cada uno de los ingredientes de sabor o fragancia. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede utilizarse para mejorar o potenciar las características de aroma de la formulación de aroma o fragancia, o modificando la reacción olfativa aportada por otros ingredientes en la formulación. La cantidad olfativa aceptable puede variar dependiendo de muchos factores, incluyendo otros ingredientes, sus cantidades relativas y el efecto olfativo que se desea.

Generalmente, la cantidad olfativa aceptable de los formiltiofenos 3-sustituidos empleadas en una composición de sabor es mayor que aproximadamente 0,1 partes por billón en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 parte por billón a aproximadamente 500 partes por millón en peso, más preferiblemente de aproximadamente 10 partes por billón a aproximadamente 100 partes por millón en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 100 partes por billón a aproximadamente 50 partes por millón en peso. La cantidad olfativa aceptable de los formiltiofenos 3-sustituidos empleados en una composición de fragancia varía de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 70 por ciento en peso, preferiblemente de 0,005 a aproximadamente 50 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 por ciento en peso, y aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso. Los expertos en la técnica serán capaces de emplear la cantidad deseada para proporcionar el efecto y la intensidad de aroma o fragancia deseados. Además de los compuestos de la presente invención, también se pueden utilizar otros materiales junto con la composición de sabor o fragancia para encapsular y/o suministrar el sabor o la fragancia. Algunos materiales bien conocidos son, por ejemplo, pero no se limitan a polímeros, oligómeros, otros no polímeros tales como tensioactivos, emulsionantes,

lípidos, incluyendo grasas, ceras y fosfolípidos, aceites orgánicos, aceites minerales, vaselina, aceites naturales, fijadores de perfume, fibras, almidones, azúcares y materiales de superficie sólida, tales como zeolita y sílice.

Lo siguiente se proporciona como realizaciones específicas de la presente invención. Otras modificaciones de esta invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Se entiende que estas modificaciones están dentro del alcance de esta invención. Tal como se utiliza en esta memoria, todos los porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario, se entiende que ppb representa partes por billón, se entiende que ppm representa partes por millón, se entiende que L es litro, se entiende que mL es mililitro, se entiende que kg es kilogramo, se entiende que g es gramo, se entiende que mol es mol(es), se entiende que mmol es milimoles y se entiende que M es molar. IFF, tal como se utiliza en los ejemplos, se entiende que significa International Flavors & Fragrances Inc., Nueva York, NY, EE.UU.

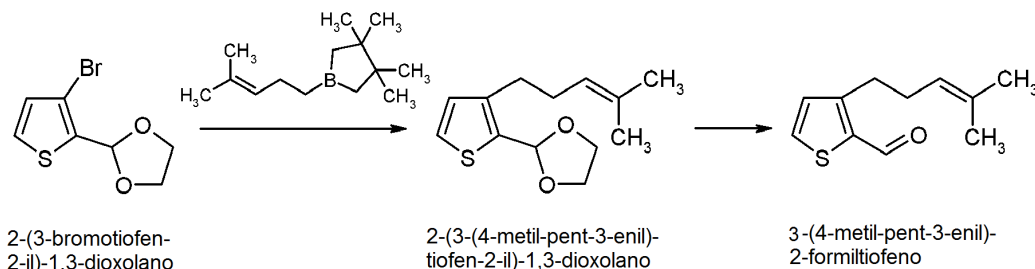
EJEMPLO I



Preparación de 3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B1): Un matraz de cuatro bocas de 2 L se cargó con 1-bromo-3-metilbut-2-eno (10 g, 67 mmol) en etiléter ($(C_2H_5)_2O$) (75 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadió [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroníquel(II) ($dppeNiCl_2$) (0,5 g, 1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C. Se añadió yoduro de 3-tienilmagnesio (224 mL, 67 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se añadió hielo junto con una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) (al 10%). La mezcla de reacción se extrajo con éter. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación del crudo con destilación Kugelrohr proporcionó 3-(3-metil-but-2-enil)-tiofeno (22 g). Un matraz de cuatro cuellos de 500 mL se cargó con dimetilformamida ($(CH_3)_2NCO(H)$) (DMF) (9,6 g, 131 mmol) y la temperatura se dejó enfriar a 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo ($POCl_3$) (2,8 g, 18 mmol) mientras se mantenía la temperatura de soplado a 10 °C utilizando un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. Luego se añadió gota a gota 3-(3-metil-but-2-enil)-tiofeno (2,5 g, 16 mmol) a 10 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se añadió hielo junto con una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) (al 5%). La mezcla de reacción se extrajo con metil-terc.-butil-éter ($(CH_3)_3COCH_3$) (300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El crudo resultante se purificó por destilación en vacío y Biotage (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno (0,5 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 10,07 ppm (s, 1H), 7,64 ppm (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 ppm (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,25-5,39 ppm (m, 1H), 3,68 ppm (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,67-1,82 ppm (m, 6H)

EJEMPLO II

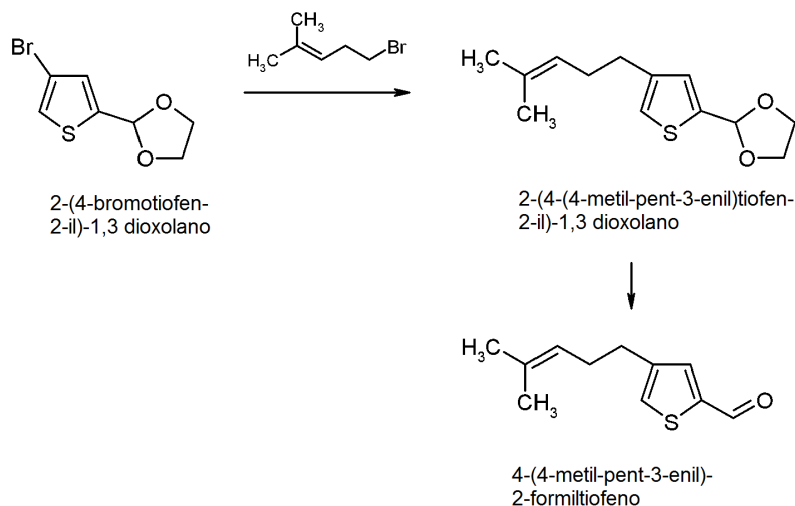


Preparación de 3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B2): A una mezcla de 2-(3-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano ($C_7H_7BrO_2S$) (4,3 g, 18,29 mmol), éster pinacólico del ácido 4-metil-3-pentenilborónico ($C_{12}H_{23}BO_2$) (5 g, 23,78 mmol) y carbonato de potasio (K_2CO_3) (7,58 g, 54,9 mmol) en tolueno (65 mL) se añadió agua (9,5 mL), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (0,34 g, 0,73 mmol) y acetato de paladio(II) ($Pd(O_2CCH_3)_2$) (82 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 6 horas bajo nitrógeno. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo ($CH_3CO_2C_2H_5$) y agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano para proporcionar 2-(3-(4-metil-pent-3-enil)tiofen-2-il)-1,3-dioxolano, que se re-disolvió disuelto en tolueno (25 mL) y se añadió con ácido clorhídrico concentrado (HCl) (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y se extrajo con éter. La capa orgánica se separó, se lavó posteriormente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por destilación para proporcionar 3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (1 g) en forma de un líquido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,97 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,33 (dt, $J = 7,4$, 7,3 Hz, 2H), 1,67 (s, 3 H), 1,45 (s, 3H)

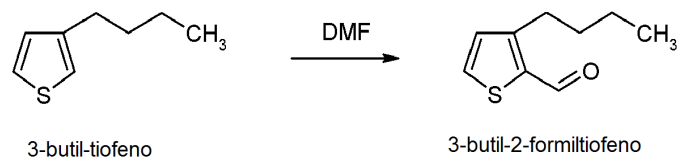
10 EJEMPLO III



Preparación de 4-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B3): A una mezcla de yoduro de níquel(II) (NiI_2) (0,17 g, 0,55 mmol), agua (32 mg, 1,75 mmol), yoduro de sodio (NaI) (0,19 g, 1,25 mmol), piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) (0,79 g, 10 mmol), 5-bromo-2-metilpent-2-eno ($\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$) (0,82 g, 5 mmol), 1,10-fenantrolina ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$) (0,09 g, 0,5 mmol) y 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,18 g, 5 mmol) en 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (DMPU) (20 g) se añadió polvo de zinc (0,65 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se calentó a 70 °C y se agitó durante otras 20 horas. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con éter (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO_3 y se secó sobre MgSO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano para proporcionar 2-(4-(4-metil-pent-3-enil)tiofen-2-il)-1,3-dioxolano (0,5 g) en forma de un líquido claro. El producto final 4-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (0,3 g) se preparó posteriormente de manera similar de acuerdo con el EJEMPLO II a partir de 2-(4-(4-metil-pent-3-enil)tiofen-2-il)-1,3-dioxolano.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,33 (dt, $J = 7,5$, 7,3 Hz, 2H), 1,71 (s, 3 H), 1,57 (s, 3H)

EJEMPLO IV

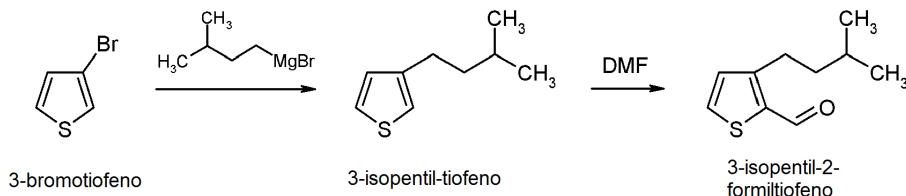


Preparación de 3-butil-2-formiltiofeno (Estructura C1): Un matraz de tres bocas de 1 L se cargó con DMF (208 g, 2,852 mol). Bajo gas nitrógeno (N_2) se añadió lentamente POCl_3 (60 g, 392 mmol) al tiempo que la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C utilizando un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 3-butiltiofeno (50 g, 357 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó a 70 °C y se agitó durante 4,5 horas adicionales. La mezcla de reacción resultante se añadió a una solución de NaOH (al 5%, 400 mL) y se extrajo con metil-terc.-butiléter (600 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La purificación adicional del crudo con destilación (98 °C/2,86 mm de Hg) proporcionó 3-butil-2-formiltiofeno (45,6 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,02-10,07 ppm (m, 1H), 7,64 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,01 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,97 ppm (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,57-1,77 ppm (m, 2H), 1,28-1,47 ppm (m, 2H), 0,94 ppm (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

5 EJEMPLO V



Preparación de 3-isopentil-2-formiltiofeno (Estructura C2): Un matraz de cuatro bocas de 500 ml se cargó con 3-bromotiofeno (14 g, 83 mmol), dppeNiCl_2 (0,9 g, 1,7 mmol) y tetrahidrofurano (THF) ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) (100 mL). Bromuro de isopentilmagnesio (18 g, 100 mmol) se diluyó en THF (100 mL) y se añadió gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó entonces durante 2 horas con reflujo. Una vez completada la reacción, se añadió una solución de NaOH (al 10%, 200 mL) seguido de extracción con metil-terc.-butil-éter (300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se obtuvo 3-isopentil-tiofeno bruto y se purificó con destilación de Kugelrohr (80 °C/7 mm de Hg). Un matraz de tres bocas de 500 mL se cargó con DMF (19 g, 259 mmol). Bajo N_2 se añadió lentamente POCl_3 (5 g, 36 mmol), al tiempo que la temperatura se mantenía por debajo de 10 °C utilizando un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió gota a gota 3-isopentil-tiofeno (5 g, 32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla resultante se añadió a una solución de NaOH (al 5%, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La purificación adicional con una columna de sílice corta (hexano: acetato de etilo = 10:1) proporcionó 3-isopentil-2-formiltiofeno (3,2 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 10,1-10,9 ppm (m, 1H), 7,63 ppm (dd, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,00 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,92-3,01 ppm (m, 2H), 1,49-1,66 ppm (m, 3H), 0,95 ppm (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

EJEMPLO VI

Los siguientes formiltiofenos se prepararon de manera similar.

25 3-isobutil-2-formiltiofeno (Estructura C3):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 10,01 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,63 ppm (dd, $J = 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 6,97 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,83 ppm (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,90-1,98 ppm (m, 1H), 0,94 ppm (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

3-pentil-2-formiltiofeno (Estructura C4):

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,99-10,12 ppm (m, 1H), 7,63 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,01 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,96 ppm (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,67 ppm (m, 2H), 1,24-1,41 ppm (m, 4H), 0,81-1,02 ppm (m, 3H)

3-hexil-2-formiltiofeno (Estructura C5):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,04 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,63 ppm (dd, $J = 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,01 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,91-3,02 ppm (m, 2H), 1,57-1,74 ppm (m, 2H), 1,21-1,45 ppm (m, 6H), 0,88 ppm (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

3-heptil-2-formiltiofeno (Estructura C6):

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,03 ppm (s, 1H), 7,62 ppm (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,00 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,95 ppm (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,58-1,74 ppm (m, 2H), 1,22-1,38 ppm (m, 8H), 0,87 ppm (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)

3-octil-2-formiltiofeno (Estructura C7):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,02 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,61 ppm (dd, $J = 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,99 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,89-3,02 ppm (m, 2H), 1,58-1,71 ppm (m, 2H), 1,20-1,37 ppm (m, 10H), 0,86 ppm (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

40 2-formiltiofeno (Estructura 1) y 3-metil-2-formiltiofeno (Estructura 2):

Adquiridos de Sigma-Aldrich Chemical Company.

3-etil-2-formiltiofeno (Estructura 3):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 10,03 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,63 ppm (dd, $J = 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,02 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,98 ppm (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,29 ppm (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

3-propil-2-formiltiofeno (Estructura 4):

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,04 ppm (s, 1H), 7,64 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,01 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,95 ppm (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,65-1,78 ppm (m, 2H), 0,97 ppm (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

3-nonil-2-formiltiofeno (Estructura 5):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,05 ppm (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,65 ppm (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,02 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,97 ppm (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,61-1,76 ppm (m, 2H), 1,21-1,46 ppm (m, 12H), 0,89 ppm (t, $J = 6,7$ Hz, 3H)

- 10 3-decil-2-formiltiofeno (Estructura 6):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,02 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,61 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,99 ppm (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,94 ppm (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,55-1,74 ppm (m, 2H), 1,17-1,42 ppm (m, 14H), 0,86 ppm (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)

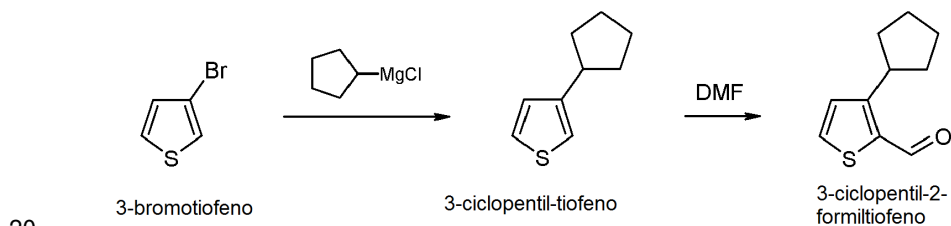
3-propenil-2-formiltiofeno (Estructura 7):

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 10,02 ppm (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,64 ppm (dd, $J = 5,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,23 ppm (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,87-6,06 ppm (m, 1H), 5,02-5,22 ppm (m, 2H), 3,72 ppm (dt, $J = 6,5, 1,3$ Hz, 2H)

3-prop-1-inil-2-formiltiofeno (Estructura 8):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,98 ppm (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,53 ppm (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,00 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,00 ppm (s, 3H)

EJEMPLO VII



Preparación de 3-ciclopentil-2-formiltiofeno (Estructura 9): 3-ciclopentil-tiofeno se preparó primero con 3-bromotiofeno y cloruro de ciclopentilmagnesio de acuerdo con los procedimientos arriba descritos. El 3-ciclopentil-2-formiltiofeno se preparó posteriormente con 3-ciclopentil-tiofeno y DMF.

- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,99 ppm (s, 1H), 7,52 ppm (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,97 ppm (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,50-3,65 ppm (m, 1H), 1,93-2,08 ppm (m, 2H), 1,38-1,77 ppm (m, 6H)

EJEMPLO VIII

Los siguientes formiltiofenos se prepararon de manera similar.

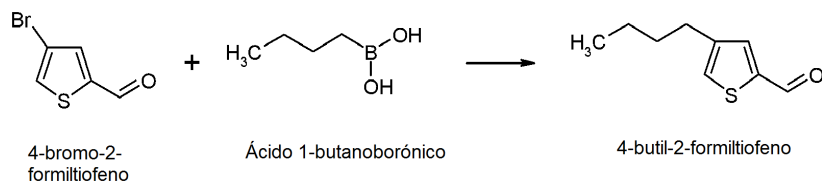
3-ciclopropil-2-formiltiofeno (Estructura 10):

- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,21 ppm (s, 1H), 7,60 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,68 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,45 -2,56 ppm (m, 1H), 1,11-1,24 ppm (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 2H), 0,83-0,92 ppm (m, 2H)

3-ciclohexil-2-formiltiofeno (Estructura 11):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,10 ppm (s, 1H), 7,64 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,10 ppm (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,22 -3,34 ppm (m, 1H), 1,71-2,06 ppm (m, 5H), 1,21-1,60 ppm (m, 5H)

EJEMPLO IX



Preparación de 4-butil-2-formiltiofeno (Estructura 12): Un reactor se cargó con una solución de tolueno en agua en una relación ponderal de 9:1 (150 mL), 4-bromo-2-formiltiofeno (6,3 g, 33 mmol), ácido 1-butanoborónico (5 g, 49 mmol), acetato de paladio(II) (Pd(OAc)₂) (0,1 g, 0,6 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (C₃₀H₄₃O₂P) (0,6 g, 1,3 mmol) y carbonato de potasio anhidro (K₂CO₃) (13,6 g, 98 mmol). El reactor se selló y se calentó a 150 °C. La reacción se llevó a cabo durante 6 horas. Después de que se completó la reacción, se añadió acetato de etilo (100 mL). La mezcla de reacción se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El crudo resultante se purificó con destilación de Kugelrohr (140-150 °C/1,1 mm de Hg) para proporcionar 4-butil-2-formiltiofeno (6,4 g).

- 5 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 9,86 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 ppm (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,38 ppm (m, 1H), 2,64 ppm (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,57-1,68 ppm (m, 2H), 1,28-1,48 ppm (m, 2H), 0,93 ppm (t, J = 7,3 Hz, 3H)

EJEMPLO X

Los siguientes formiltiofenos se prepararon de manera similar.

4-etil-2-formiltiofeno (Estructura 13):

- 15 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 9,85 ppm (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,41 ppm (m, 1H), 2,66 ppm (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,25 ppm (t, J = 7,6 Hz, 3H)

4-propil-2-formiltiofeno (Estructura 14):

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 9,87 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36-7,38 ppm (m, 1H), 2,62 ppm (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,61-1,70 ppm (m, 2H), 0,96 ppm (t, J = 7,3 Hz, 3H)

- 20 4-isobutil-2-formiltiofeno (Estructura 15):

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 9,87 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 ppm (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,37 ppm (m, 1H), 2,51 ppm (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,83-1,90 ppm (m, 1H), 0,91 ppm (d, J = 6,6 Hz, 6H)

4-pentil-2-formiltiofeno (Estructura 16):

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,88 ppm (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,62 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36-7,40 ppm (m, 1H), 2,65 ppm (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,59-1,71 ppm (m, 2H), 1,25-1,41 ppm (m, 4H), 0,91 ppm (t, J = 6,3 Hz, 4H)

4-hexil-2-formiltiofeno (Estructura 17):

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,89 ppm (s, 1H), 7,62 ppm (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,39 ppm (s, 1H), 2,66 ppm (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,59-1,78 ppm (m, 2H), 1,26-1,46 ppm (m, 6H), 0,91 ppm (t, J = 6,9 Hz, 3H)

EJEMPLO XI



- 30 Preparación de 5-butil-2-formiltiofeno (Estructura 18): Un matraz de fondo redondo se cargó con DMF (21 g, 285 mmol). Bajo N₂ se añadió lentamente POCl₃ (6,0 g, 39 mmol) al tiempo que la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C utilizando un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 2-butiltiofeno (5 g, 36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato sódico (Na₂CO₃) (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica resultante se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El crudo se concentró y se purificó utilizando una columna corta de gel de sílice para proporcionar 5-butil-2-formiltiofeno (4 g).
- 35

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,60-9,82 ppm (m, 1H), 7,44-7,62 ppm (m, 1H), 6,70-6,93 ppm (m, 1H), 2,76 ppm (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,57 ppm (m, 2H), 1,28 ppm (m, 2H), 0,83 ppm (t, J = 7,4 Hz, 3H)

EJEMPLO XII

Los siguientes formiltiofenos se prepararon de manera similar.

- 5 5-metil-2-formiltiofeno (Estructura 19):

Adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company.

5-pentil-2-formiltiofeno (Estructura 20):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,70-10,01 ppm (m, 1H), 7,62 ppm (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 ppm (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,88 ppm (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,58-1,91 ppm (m, 2H), 1,24-1,48 ppm (m, 4H), 0,91 ppm (t, J = 7,0 Hz, 3H)

- 10 5-hexil-2-formiltiofeno (Estructura 21):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 9,80 ppm (s, 1H), 7,59 ppm (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,89 ppm (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,85 ppm (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63-1,76 ppm (m, 2H), 1,25-1,43 ppm (m, 6H), 0,86 ppm (t, J = 7,3 Hz, 3H)

2-propil-3-formiltiofeno (Estructura 22):

- 15 2-propil-3-formiltiofeno se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en Naf, *et al.* (Flavor & Fragrance Journal. 2000 15 (5): 329-334).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 10,03 ppm (s, 1H), 7,38 ppm (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,08 ppm (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,15 ppm (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72-1,81 ppm (m, 2H), 1,01 ppm (t, J = 7,4 Hz, 3H)

EJEMPLO XIII

Se valoraron las propiedades organolépticas de los formiltiofenos y se presentan en la siguiente:

Nombre Químico	Perfil Organoléptico
3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B1)	Cítrico, similar a los cítricos, fresco, verde y dulce
3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B2)	Similar a los cítricos, tipo citronela, floral y dulce
4-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno (Estructura B3)	Similar a los cítricos, solvente, graso, oxidado, recubrimiento bucal y seco
3-butil-2-formiltiofeno (Estructura C1)	Cítrico, similar a los cítricos, agradable, verde, dulce y sensación pesada/grasa en la boca
3-isopentil-2-formiltiofeno (Estructura C2)	Fuerte, cítrico, similar a los cítricos, verde, floral, sensación grasa en la boca y picante
3-isobutil-2-formiltiofeno (Estructura C3)	Cítrico, similar a los cítricos, con sabor a nuez y sensación grasa en la boca, leñosa y picante
3-pentil-2-formiltiofeno (Estructura C4)	Fuerte, cítrico, similar a los cítricos, fresco, verde, graso, dulce y floral
3-hexil-2-formiltiofeno (Estructura C5)	Cítrico, similar a los cítricos, sensación mejorada en la boca y floral
3-heptil-2-formiltiofeno (Estructura C6)	Cítrico, similar a los cítricos, afrutado, verde y ligeramente salado
3-octil-2-formiltiofeno	Cítrico, similar a los cítricos, afrutado y ligeramente

ES 2 789 760 T3

(Estructura C7)	salado
2-formiltiofeno (Estructura 1)	Similar a la cereza, nuez y sulfuroso
3-metil-2-formiltiofeno (Estructura 2)	Afrutado, similar a la cereza, balsámico y sabroso
3-etil-2-formiltiofeno (Estructura 3)	Afrutado, similar a la cereza y sulfuroso
3-propil-2-formiltiofeno (Estructura 4)	Débil, floral, con sabor a nuez, ceroso, plástico y similar a la gasolina
3-nonil-2-formiltiofeno (Estructura 5)	Similar a la cereza, al pescado y similar al huevo
3-decil-2-formiltiofeno (Estructura 6)	Afrutado, similar a la cereza y similar al acetato
3-propenil-2-formiltiofeno (Estructura 7)	Afrutado, metálico, plástico y vinilo
3-Prop-1-inil-2-formiltiofeno (Estructura 8)	Afrutado, plástico y vinilo
3-ciclopentil-2-formiltiofeno (Estructura 9)	Cítrico, similar a los cítricos y metálico
3-ciclopropil-2-formiltiofeno (Estructura 10)	Cre moso, verde y solvente

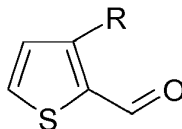
EJEMPLO XIII (Continúa)

Nombre Químico	Perfil Organoléptico
3-ciclohexil-2-formiltiofeno (Estructura 11)	Similar a cereza, plástico, vinilo, solvente, cítrico y débil
4-butil-2-formiltiofeno (Estructura 12)	Cítrico, similar a los cítricos, mejor sensación en boca y similar a pepino
4-etil-2-formiltiofeno (Estructura 13)	Similar a cereza, similar a almendra, vainilla y balsámico
4-propil-2-formiltiofeno (Estructura 14)	Similar a cereza y verde
4-isobutil-2-formiltiofeno (Estructura 15)	Verde, aceitoso, ligeramente rancio y débil
4-pentil-2-formiltiofeno (Estructura 16)	Verde, aceitoso y similar al pepino
4-hexil-2-formiltiofeno (Estructura 17)	Verde, floral, leñoso y similar al pepino
5-butil-2-formiltiofeno (Estructura 18)	Cinámico, dulce, sensación en boca mejorada, final picante y amargo
5-metil-2-formiltiofeno (Estructura 19)	Similar a cereza, similar a almendra, vainilla y balsámico
5-pentil-2-formiltiofeno (Estructura 20)	Cítrico, afrutado, verde, graso y metálico
5-hexil-2-formiltiofeno (Estructura 21)	Débil, verde, vegetativo, graso y metálico
2-propil-3-formiltiofeno (Estructura 22)	Débil, ligeramente cinámico, sulfuroso, plástico, dulce y químico

5 La evaluación de formiltiofenos en los ejemplos anteriores demostró sorprendentemente que los formiltiofenos 3-sustituidos, en donde la sustitución es un grupo alquilo o alqueno C_4-C_8 lineal o ramificado, poseen, en particular, notas cítricas y similares a los cítricos deseables y fuertes, así como una sensación en la boca mejorada, que no se observa en otros formiltiofenos. Tales propiedades ventajosas de resistencia y complejidad de formiltiofenos 3-sustituidos son, por consiguiente, inesperadas y superiores.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar, potenciar o modificar una composición a través de la adición de una cantidad olfatoria aceptable de un compuesto de Fórmula A:

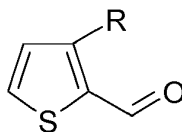


Fórmula A

- 5 en donde R representa un grupo alquilo o alquenilo C₄-C₈ lineal o ramificado; y
en donde la composición es una composición saborizante o una composición de fragancia.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno;
3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno;
10 3-butil-2-formiltiofeno;
3-isopentil-2-formiltiofeno;
3-isobutil-2-formiltiofeno;
3-pentil-2-formiltiofeno;
3-hexil-2-formiltiofeno;
15 3-heptil-2-formiltiofeno;
3-octil-2-formiltiofeno; y
una mezcla de los mismos.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es la composición de sabor y la cantidad olfativa aceptable es mayor que 0,1 partes por billón en peso de la composición de sabor; o
20 en el que la composición es la composición de sabor y la cantidad olfativa aceptable es de 1 parte por billón a 500 partes por millón en peso de la composición de sabor.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es la composición de sabor y la cantidad olfativa aceptable es de 10 partes por billón a 100 partes por millón en peso de la composición de sabor.
5. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es la composición de fragancia y la cantidad olfativa
25 aceptable es de 0,005 a 50 por ciento en peso de la composición de fragancia.
6. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es la composición de fragancia y la cantidad olfativa aceptable es de 0,5 a 25 por ciento en peso de la composición de fragancia.
7. El método de la reivindicación 1, en el que la composición es la composición de fragancia y la cantidad olfativa aceptable es de 1 a 10 por ciento en peso de la composición de fragancia.
- 30 8. Un producto que comprende una cantidad olfativa aceptable de un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

en donde R representa un grupo alquilo o alquenilo C₄-C₈ lineal o ramificado; y

en donde el producto es un producto de limpieza seleccionado del grupo que consiste en un detergente, un material para lavar la vajilla, una composición para fregar, un limpiacristales, un limpiador para metales, un limpiador de encimeras, un limpiador de suelos, un limpiador de alfombras, un limpiador de inodoro y un blanqueador aditivo.

- 5 9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 3-(3-metil-but-2-enil)-2-formiltiofeno y 3-(4-metil-pent-3-enil)-2-formiltiofeno.