

La catalyse à l'or en parfumerie

Depuis l'avènement de la chimie moderne au XIX^e siècle et la synthèse industrielle de composés odorants à grande échelle, la chimie organique a permis l'ajout de nombreuses molécules de synthèse apportant des notes originales au catalogue des parfumeurs [1]. Le célèbre parfum N°5 réalisé par E. Beaux en 1921 pour Gabrielle « Coco » Chanel se basait à l'origine sur un mélange de musc nitré (1), composé découvert lors de la fabrication du TNT, de phénylacétaldéhyde (2) aux notes vertes et rosées, de vanilline (3), de coumarine (4) conférant des notes de foin fraîchement coupé, ainsi que des aldéhydes linéaires C₁₀-C₁₂ dont le méthyl nonyl acétaldéhyde (aldéhyde C₁₂ MNA) (5) pour leurs notes d'agrumes (figure 1).

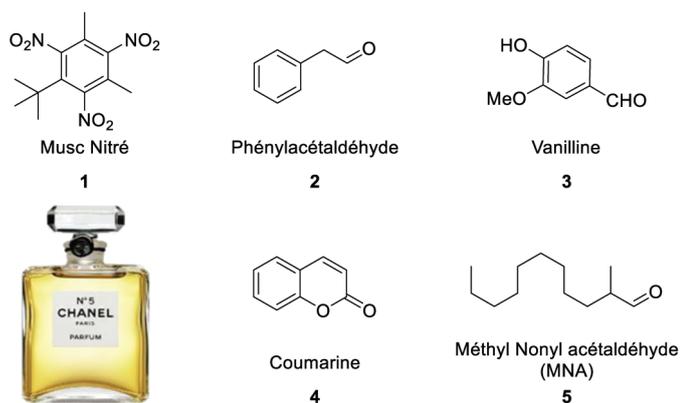


Figure 1 - Quelques composés présents dans Chanel N°5.

Ce mélange, considéré à l'époque comme audacieux, a vu le jour grâce à l'emploi de molécules de synthèse considérées par E. Beaux comme l'avenir de la parfumerie moderne : « C'est sur les chimistes qu'il faudra compter pour trouver des corps nouveaux grâce auxquels pourraient éclore des notes originales. Oui, pour le parfum, l'avenir est surtout entre les mains de la chimie. »

Sécurité du consommateur et de l'environnement

À la suite de l'utilisation plus intense de molécules de synthèse et de problèmes liés à la toxicité, une prise de conscience collective que les substances utilisées en parfumerie puissent établir un risque a conduit en 1966 à l'établissement du RIFM (Research Institute for Fragrance Materials). Cet institut, à but non lucratif, a pour vocation d'établir les risques liés aux composés utilisés en parfumerie, que ce soit pour les composés de synthèse ou les composés naturels. Les résultats issus de leurs recherches sont diffusés sous la forme d'articles scientifiques dans le journal *Food and Chemical Toxicology* ainsi qu'en ligne [2].

Une autre étape majeure dans le domaine de la parfumerie est la création en 1973 de l'IFRA (International Fragrance Association) par une association nationale d'industriels du secteur [3]. Son but est l'évaluation des risques et la mise en place de réglementations à l'usage des parfumeurs ; les recommandations sont basées sur les recherches effectuées par le RIFM. Le dernier amendement publié par l'IFRA en janvier 2020 (IFRA 49) a notamment interdit l'utilisation du Lysméral® (6) pour des applications en cosmétique. En 2017, la Commission européenne a interdit l'usage du Lyral (7) compte tenu de ses propriétés allergisantes [4]. Ces deux composés utilisés depuis les années 1960 présentent une note de muguet particulièrement intéressante (figure 2).

La recherche en parfumerie s'intéresse aujourd'hui à l'obtention de composés odorants sains pour l'homme mais aussi pour la planète, avec un impact environnemental le plus faible possible. En 1993, les chimistes P.T. Anastas et J.C. Warner ont défini le terme de « chimie verte » qui s'est depuis généralisé et désigne la conception de procédés et produits ayant un impact minoré sur l'environnement [5]. Ce concept s'accompagne de douze principes servant de fils conducteurs à l'élaboration d'une chimie plus propre. On y retrouve notamment le principe d'économie d'atome introduit en 1991 par B.M. Trost qui consiste à évaluer le rendement en conservation d'atomes [6]. L'utilisation de synthèses moins toxiques,

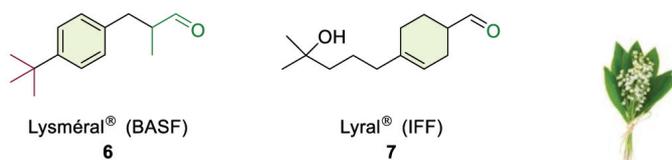


Figure 2 - Composés aux notes florales de muguet.

la réduction de solvants et de la dépense énergétique et la catalyse sont aussi des points développés par le concept de chimie durable.

L'utilisation de procédés catalytiques dans le domaine de la chimie de la parfumerie a permis l'accès à des composés intéressants par des synthèses élégantes impliquant des réactions diverses telles que cyclo-additions, réductions, synthèses de composés carbonylés, réactions de carbonylation, de métathèse ou réactions de réarrangement et cyclo-isomérisation en respectant de nombreux points de la chimie verte tels que ceux énoncés précédemment.

Les atouts de la catalyse à l'or

Les métaux de transition sont des outils de choix employés en catalyse. En effet, leur haute activité catalytique est permise par les différents états d'oxydation qui les caractérisent, au regard du remplissage incomplet de leur sous-couche d. La figure 3 présente quelques composés phares utilisés en parfumerie, obtenus via l'utilisation de métaux de transition dans des procédés catalytiques.

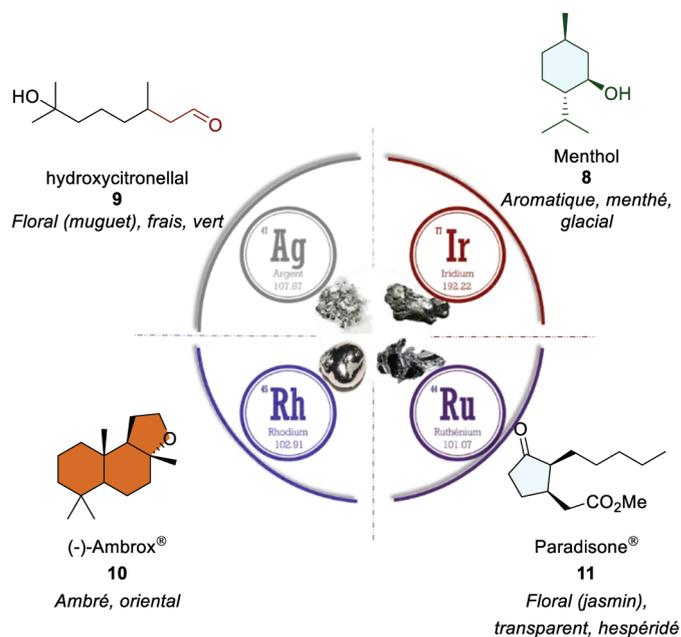


Figure 3 - Exemples de composés obtenus par des procédés catalytiques.

Le menthol (8) peut être obtenu à partir d'un catalyseur à base d'iridium par une étape de cyclisation [7]. L'hydroxycitronellal (9), utilisé pour ses notes florales de muguet, a été synthétisé à partir d'un complexe d'argent par une réaction de réarrangement [8]. L'Ambrox® (10), utilisé pour ses notes ambrées, a fait l'objet d'une synthèse faisant intervenir une étape clé d'isomérisation catalysée par un complexe de rhodium [9]. Enfin, la molécule commercialisée sous le nom de Paradisone® (11) a été obtenue par réduction énantiosélective catalysée par un complexe de ruthénium [10].

Dans un contexte de recherche de nouvelles molécules possédant des odeurs intéressantes, différents groupes, dont le nôtre, se sont tournés vers la chimie de l'or. La compagnie DSM a récemment breveté l'utilisation d'un complexe d'or (I) pour la synthèse d'un intermédiaire du cyclodémol (12) [11] (figure 4).

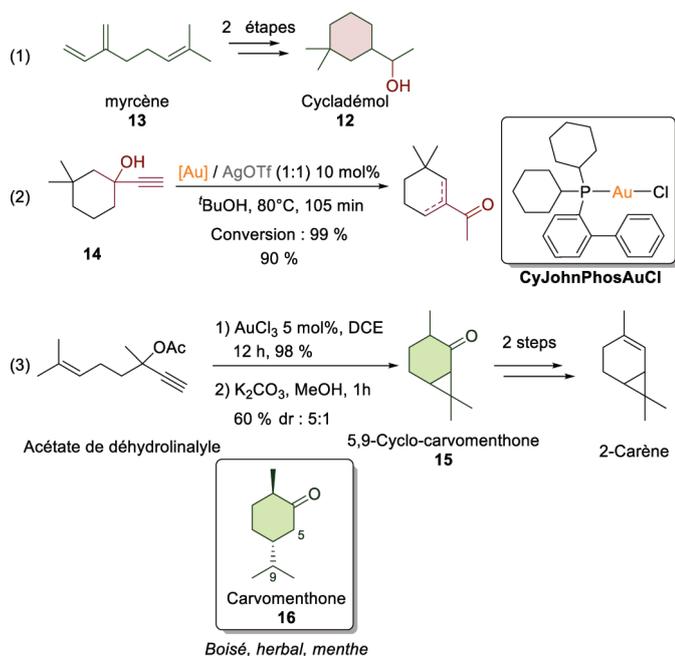


Figure 4 - Voies d'accès au cycladémol et carvomenthone.

Cet alcool, qui trouve son origine dans la chimie des terpènes, notamment *via* le myrcène (**13**) [12], permet la synthèse de divers composés présentant un fort intérêt en parfumerie pour l'élaboration de composés musqués. La stratégie envisagée par DSM implique ici le réarrangement de Rupe-Kambli [13] du 1-éthynyl-3,3-diméthylcyclohexanol (**14**) en présence de chlorure de [2-(dicyclohexylphosphino)biphényl]or^I (CyJohnPhosAuCl, 300 ppm) et du triflate d'argent dans le *tert*-butanol. Ce mélange de cétones α,β -insaturées est commercialisé par Givaudan sous le nom d'Artémone[®] et sert d'intermédiaire à la synthèse de composés musqués [14]. La cétone, dont l'alcène a été hydrogéné, est quant à elle commercialisée par IFF sous le nom d'Herbac[®] et se pare d'une odeur boisée (cèdre), herbacée et camphrée. A. Fürstner et P. Hannen ont proposé une synthèse de la 5,9-cyclo-carvomenthone (**15**), analogue structural de la carvomenthone (**16**) [15], composé aux notes boisées de menthe fraîche.

L'expertise de notre groupe dans la catalyse à l'or nous a conduit à développer, en collaboration avec la société Expressions Parfumées, une voie d'accès pour la synthèse de molécules légères, de type 3-oxabicyclo-[4.1.0]hept-4-ènes par cycloisomérisation d'énynes-1,6 oxygénés (figure 5) [16]. Leur synthèse efficace a également été optimisée en vue d'une montée en échelle.

Aucune molécule de cette famille n'avait fait l'objet de description organoleptique, ce qui nous a conduits à un choix judicieux des substituants présents sur ces substrats pour mimer certains composés phares comme le Kephalis (**17**) de Givaudan aux notes chaudes boisées, l'oxyde de rose (**18**) et le Montaverdi d'IFF (**19**) aux notes fruitées vertes de pomme. Le cyclopropyle est considéré comme un moyen d'améliorer la sustentivité des notes en modifiant légèrement la conformation au sein de la molécule par rapport à l'alcène équivalent. Nous nous sommes ainsi intéressés à l'apport de chacune de ces fonctions au sein d'une même molécule. La voie d'accès développée a permis d'obtenir une librairie de composés, présentant des substituants alkyles mais aussi aromatiques, tous intéressants d'un point de vue olfactif. Nous avons obtenu des composés aux notes souvent vertes et puissantes, ces dérivés ayant bien souvent été décrits comme fruités verts avec une note de poire représentative (figure 6). Alors que la chaîne *n*-butyle apporte une note de pin (**20**), la présence de la chaîne *n*-pentyle apporte une facette aromatique de lavandin (**21**), qui se retrouve également dans le composé méthylé en tête de pont (**22**) et s'accompagne de notes de menthe. Le substrat présentant les substituants *n*-propyle et méthyle en tête de pont (**23**) se pare quant à lui de notes de noix verte, de pomme et de pétale fraîche. Nous pouvons noter l'analogie structurale qui existe entre (**20**) et (**24**) par la présence de la chaîne *n*-butyle conférant à ces deux composés

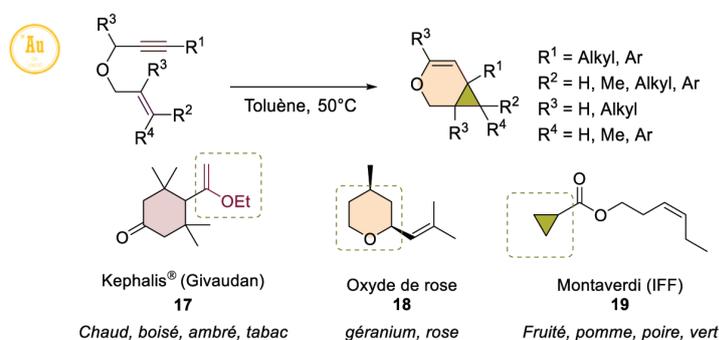


Figure 5 - Réactions de cycloisomérisation par catalyse à l'or et composés de la parfumerie présentant des fonctionnalités éther d'énol, éther et cyclopropane.

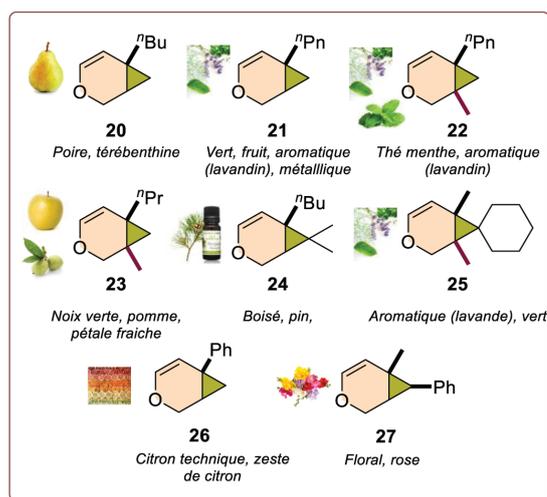


Figure 6 - Évaluations olfactives des dérivés 3-oxabicyclo-[4.1.0]hept-4-ènes.

une odeur boisée de pin. Le substrat (**25**) se pare de notes aromatiques de lavande similaires à (**22**). Alors que les substituants alkyles apportent une note généralement verte, les facettes présentées par les composés possédant des motifs aromatiques sont plus diverses. Les notes hespéridées et florales ont largement été représentées par ces composés ; c'est le cas notamment de (**26**) qui apporte une note zestée mais s'accompagne d'une note citron technique peu intéressante. Le composé (**27**) dévoile des notes rosées mais n'est pas assez puissant pour être intéressant. En conclusion, la faible toxicité de l'or ainsi que son prix très compétitif en comparaison avec le rhodium ou l'iridium présentent des avantages d'un point de vue industriel. De plus, les excellents résultats organoleptiques obtenus permettent d'être optimistes quant à l'avenir des composés synthétisés qui pourraient très bien se retrouver dans le catalogue des parfumeurs s'ils se révèlent conformes aux exigences de l'IFRA.

- [1] N. Armano et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 16310-344.
- [2] www.rifm.org/data/start.cfm
- [3] <https://ifrafragrance.org>
- [4] Règlement UE 2017/1410 du 2 août 2017 modifiant les annexes II et III du règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.
- [5] *Handbook of Green Chemistry*, P.T. Anastas, R.H. Crabtree (eds), Wiley-VCH, **2009**.
- [6] B.M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, p. 1471-77.
- [7] F. Iosif et al., *Chem. Commun.*, **2004**, p. 1292-93; Catalyse au rhodium, procédé Takasago: K. Tani et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 5208-217.
- [8] G. Saucy, 3,7-diméthyl-3,7-dihydroxy-oct-1-yne and esters thereof, US3519681A, **1970**.
- [9] C. Chapuis, *Helv. Chim. Acta*, **2014**, *97*, p. 197-214.
- [10] J.-P. Genêt et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 1992-95.
- [11] W. Bonrath, R. Beumer, U. Letinois, Process for the production of 1-(5,5-diméthylcyclohex-1-en-1-yl)ethanone and 1-(5,5-diméthylcyclohex-6-en-1-yl)ethenone, EP3122713B1, **2019**.
- [12] P.N. Davey et al., *Green Chem.*, **2010**, *12*, p. 628-631.
- [13] Transformation d'un alcool tertiaire propargylique en méthylcétone α,β -insaturée.
- [14] P. Kraft, W. Eichenberger, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, p. 354-365.
- [15] A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.*, **2004**, p. 2546-47.
- [16] R. Laher, C. Marin, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, p. 4058-62; R. Laher, E. Gentilini, C. Marin, V. Michelet, *Synthesis*, **2021**, doi 10.1055/a-1526-7917.

Cette fiche a été réalisée par **Romain LAHER** (docteur de l'Université Côte d'Azur), **Christophe MARIN** (président d'Expressions Parfumées) et **Véronique MICHELET**, professeure à l'Université Côte d'Azur, Institut de Chimie de Nice (veronique.michelet@univ-cotedazur.fr). Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.