

La chimie des parfums (2^e partie)

par Paul Teisseire

(Centre de recherche S. A. Roure - Bertrand - Dupont, B. P. 06332, Grasse).



Après la deuxième guerre mondiale, le marché des matières premières pour la parfumerie était, en grande partie, désorganisé, laissant un libre cours à la spéculation. Par ailleurs, de tous les temps et pour des raisons d'ordre climatique, météorologique ou autres, des fluctuations importantes du prix de ces produits ont existé.

Aussi, vers les années 1945 à 1950, un certain nombre de chercheurs ont essayé de pallier à ce double état de chose.

Les solutions consistaient à trouver des voies de synthèses économiques qui permettraient aux Industriels, sinon d'être totalement indépendants des produits naturels, au moins de créer des seuils de prix au-dessus desquels la spéculation serait jugulée.

Ces voies de synthèse sont au nombre de deux.

La première est, en réalité, une héli-synthèse, car elle utilise des composés naturels, l' α -et le β -pinènes de l'essence de térébenthine qui est un produit bon marché. Par ailleurs, la stabilité de son prix est due à l'énorme production mondiale d'essences de térébenthine et de «Pine Oil» qui est de l'ordre de 300.000 tonnes (80 à 90.10⁶ de \$) et représentent plus de 80 % de la production mondiale de toutes les huiles essentielles.

Les méthodes mises en œuvre dans la deuxième voie comportent une phase commune ; elles utilisent toutes de l'acétylène. De ce fait, on les appelle souvent «synthèses acétyléniques».

A. Synthèses mettant en œuvre les pinènes

Il convient de distinguer deux périodes dans la chimie des pinènes. La première que l'on pourrait appeler période traditionnelle concerne principalement la *chimie ionique des pinènes*.

La deuxième période que nous appellerons moderne nous concerne plus particulièrement ; il s'agit essentiellement de *chimie radicalaire*. Avant d'aborder cette deuxième période, il convient de résumer rapidement la chimie ionique des pinènes car elle conduit à des composés qui jouent un rôle très important dans notre Industrie.

A. 1. Chimie ionique des pinènes

Les principaux composés dérivant de cette partie sont l' α -terpinéol, le bornéol, l'isobornéol, l' α -fenchol ainsi que leurs esters, les acétates notamment. Enfin, il convient également de citer un certain nombre d'hydrocarbures terpéniques monocycliques qui sont généralement des sous-produits de la fabrication des composés précédents.

L'intérêt de l' α -terpinéol réside dans le fait qu'il est pratiquement impossible à un parfumeur de réaliser une composition possédant l'odeur du lilas, sans utiliser cet alcool. D'autre part, l' α -terpinéol est un produit bon marché ; il possède une excellente stabilité dans des mélanges tels que les savons et les détergents dans lesquels il ne produit aucune coloration. De ce fait, les quantités de terpinéol fabriquées annuellement sont de plusieurs milliers de tonnes.

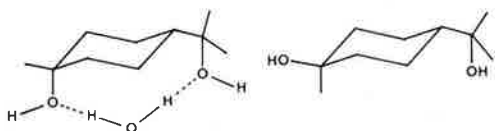
De son côté, l'acétate de terpényle est largement utilisé dans de nombreuses compositions bon marché pour lesquelles on recherche une inflexion herbacée et lavandée.

En ce qui concerne le groupe des bornéols, les alcools libres sont moins utilisés que leurs acétates, en particulier, l'acétate d'isobornyle ; ce dernier possède une odeur fraîche analogue à celle de l'essence de Pin. La seule consommation annuelle de cet ester dépasse le millier de tonnes.

L'obtention de ces deux types de composés mono et bicycliques procède de mécanismes totalement différents. Les premiers résultent de la rupture du noyau cyclobutanique sans transposition du squelette, les seconds sont obtenus après transposition.

a) Rupture du noyau cyclobutanique des pinènes sans transposition

La **terpine**, grâce à la facilité avec laquelle elle cristallise, est connue depuis longtemps. Büchner l'a signalée en 1820. Elle est obtenue par hydratation des pinènes de l'essence de térébenthine en solution alcoolique ou en suspension aqueuse par les acides dilués (HNO_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 , benzène sulfonique, benzoïque, etc). Il existe deux isomères, la *cis*- et la *trans*-terpine. Seul, le premier isomère fournit un hydrate bien cristallisé ($F = 116-117^\circ\text{C}$) facilement repérable.

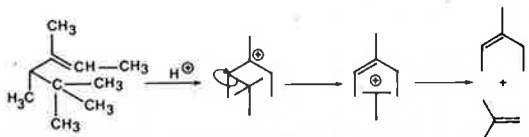


La *cis*- et la *trans*-terpine, possédant un plan de symétrie, sont dépourvues d'activité optiques. La déshydratation de ces produits ne peut donc conduire qu'au terpinéol racémique. La fabrication du terpinéol à partir de la terpine a débuté en 1888. C'est, en effet, un des premiers composés synthétiques utilisés dans l'industrie de la parfumerie.

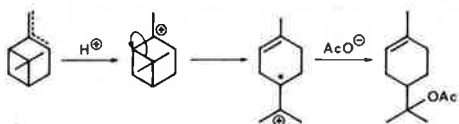
Toutefois, il a été fabriqué au préalable directement à partir des pinènes de l'essence de térébenthine. De nos jours, les quantités les plus importantes de terpinéol sont toujours fabriquées de cette façon.

L'essence de térébenthine est traitée par un acide organique anhydre, tel que l'acide acétique glacial en présence de petites quantités d'acide minéral comme catalyseur (Réaction de Bertram-Walbaum). Dans ces conditions, on obtient l'acétate de terpényle brut que l'on peut purifier par rectification. La saponification de cet acétate fournit l' α -terpinéol dont l'activité optique est de même signe que celui des pinènes de départ. Cette dernière remarque prouve que, dans ce cas, la terpine ne constitue pas un intermédiaire de la réaction comme c'est, généralement, le cas lorsqu'on opère avec un acide minéral plus ou moins dilué.

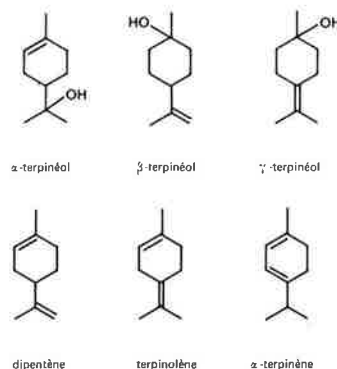
Bien que connue depuis très longtemps donc, le mécanisme de la rupture du chaînon cyclobutanique n'a pu recevoir une explication satisfaisante qu'en 1947 par Mosher en se basant sur une réaction de fragmentation découverte par Whitmore et Stahly en 1933. Ces auteurs observent que le traitement du tétraméthyl-2,2,3,4 hexène-4 par l'acide chloronaphthalène sulfonique fournit le méthyl-3 pentène-2 d'une part et l'isobutène d'autre part.



Mosher remarquant l'analogie qui existe entre l'exemple ci-dessus et les pinènes admet l'ouverture suivante du noyau cyclobutanique.



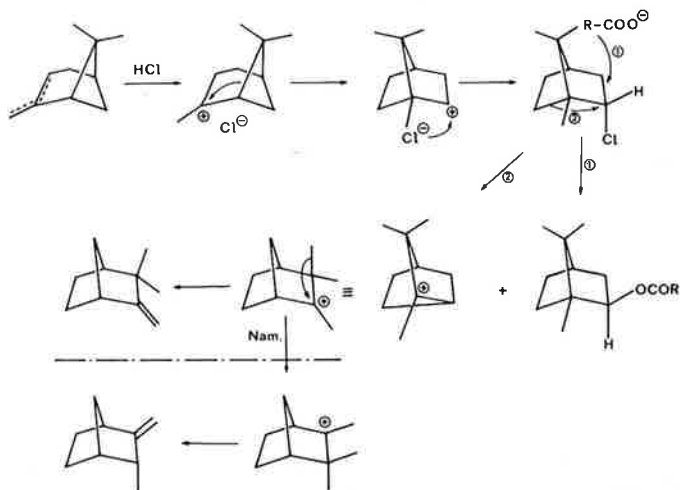
En milieu acide minéral, on obtiendra soit un intermédiaire doublement chargé inactif, soit l'hydratation préalable du carbocation et protanation de la double liaison restante, ce qui conduit finalement à la terpine. Si l'on prolonge l'action de l'acide minéral, on pourra obtenir divers produits dont l' α -terpinéol, à côté des β - et γ -terpinéols, ainsi que des hydrocarbures monocycliques diéniques, mais tous ces produits seront racémiques.



b) Rupture du noyau cyclobutanique avec transposition

Si, au lieu d'utiliser des acides minéraux aqueux, on utilise des acides minéraux anhydres et tout particulièrement l'acide chlorhydrique sec, les réactions chimiques des pinènes sont totalement différentes. Ces réactions sont utilisées dans la fabrication des bornéols et du camphre.

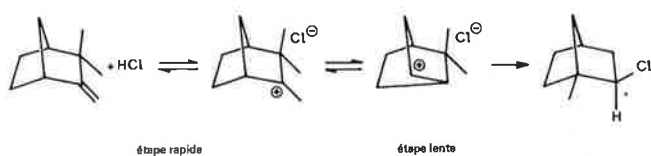
L' α - et le β -pinène fixent l'acide chlorhydrique sec pour fournir le chlorhydrate de pinène constitué par une paire d'ions intime dont le carbocation subit une transposition de Wagner-Merwein avec formation stéréosélective de chlorure de bornyle. L'action de l'acétate de sodium ou de plomb dans l'acide acétique sur ce chlorure fournit l'acétate d'isobornyle (SN_2), à côté d'une certaine quantité d'un produit d'élimination qui est le camphène. Ce dernier hydrocarbure peut devenir le produit principal lorsque le chlorure de bornyle est traité par l'oléate ou le phénate de plomb.



Signalons au passage que la transposition de Wagner-Merwein a été découverte par Wagner en 1899 et généralisée par Merwein en 1914 ; ultérieurement, Merwein et Von Emster démontrent que des espèces cationiques sont impliquées dans ce réarrangement. C'est la première approche théorique au problème de la transposition pinacolique.

En 1899, G. Wagner montre, en effet, pour la première fois, que le camphène, traité par l'acide chlorhydrique gazeux, fournit le chlorure d'isobornyle.

C'est ce réarrangement qui permet d'interpréter la formation du camphre par oxydation directe du camphène par le mélange sulfochromique, réaction découverte par L. Berthelot en 1858.



Toutefois, les réactions impliquant le camphène conduisent généralement à des produits fortement racémisés. Cette racémisation a été expliquée plus tard en faisant intervenir un autre réarrangement découvert par Nametkin. En effet, le cation camphénylique est susceptible de subir le réarrangement suivant, faisant intervenir une migration d'un méthyle du type 1,2.



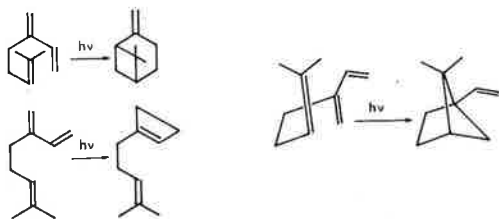
Les deux cations ci-dessus sont antipodaux. Si on laisse l'équilibre s'établir, la concentration de chacun d'eux sera égale à 50 %. Le mélange obtenu sera alors racémique.

L'action des diacides, tels que l'acide oxalique, phtalique ou mieux tétrachlorophthalique, sur les pinènes conduit aux esters acides ou neutres de bornyle ; l'hydrolyse de ces esters permet d'obtenir un bornéol très fortement actif dont l'oxydation fournira également un camphre optiquement actif.

A. II. Chimie radicalaire des pinènes

Il est de coutume de désigner la chimie que nous allons décrire comme chimie radicalaire des pinènes et du pinane. En réalité, la rupture du noyau cyclobutanique en deux fragments éthyléniques conduisant au *cis* β -ocimène, au myrcène et au dihydromyrcène est, vraisemblablement, une réaction péricyclique. Une telle réaction étant réversible, on devrait pouvoir recycler thermiquement le myrcène, par exemple, en β -pinène dans un état de transition supra-antara (du type Moebius). Malheureusement, les deux fragments éthyléniques sont reliés par une chaîne portant une autre double liaison. De ce fait, lorsqu'on chauffe le myrcène, il réagit sur lui-même par son extrémité diénique et se dimérise ainsi pour donner l' α -camphorène.

Il est donc difficile d'affirmer si l'ouverture du noyau cyclobutanique est réellement concertée. Toutefois, il est bien connu, en revanche, que le myrcène, par irradiation, redonne le β -pinène par une réaction péricyclique supra-supra, à côté d'ailleurs des deux autres composés possibles.



Pour la simplicité de l'exposé, nous conserverons, néanmoins, la représentation radicalaire traditionnelle.

Alors que l'emploi industriel des composés résultant des réactions acido-catalysées remonte à près d'un siècle, par contre, les réactions de pyrolyse ne se sont développées qu'à partir de 1945.

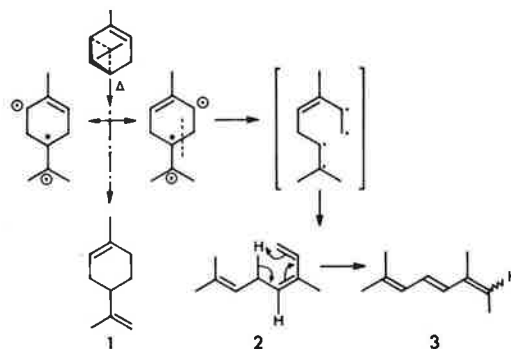
Par ailleurs, la pyrolyse de l' α - ou du β -pinène ne conduit absolument pas aux mêmes produits, contrairement aux réactions acido-catalysées pour lesquelles l' α - et le β -pinène conduisent au même carbocation. La pyrolyse de l' α -pinène ne présente qu'assez peu d'intérêt. Par ailleurs, les deux formes limites du biradical résultant de l'ouverture du noyau cyclobutanique présentent un plan de symétrie. Les produits obtenus seront donc racémiques. Cette première

rupture s'effectue au voisinage de 400 ° à 450 °C et conduit au limonène racémique, c'est-à-dire au dipentène 1.

Au-dessus de 500 °C, on observe une double fragmentation conduisant au *cis* β -ocimène 2 dont la durée de vie à cette température est de l'ordre de quelques milliardièmes de seconde et qui subit une transposition sigmatropique d'ordre (1,5) suprafaciale par rapport à l'hydrogène pour fournir préférentiellement l'alloocimène 3. Il est toutefois possible, en utilisant un appareillage approprié, de « tremper » le *cis*- β -ocimène afin d'éviter son isomérisation.

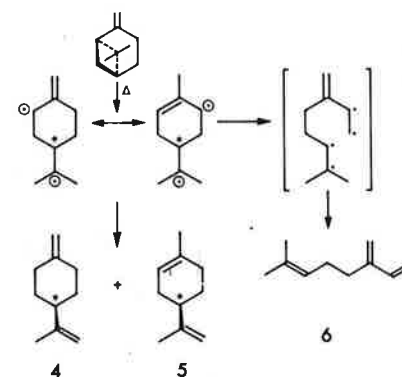
En effet, le *cis*- β -ocimène est (avec son isomère *trans*) un constituant important de nombreuses huiles essentielles, alors que l'alloocimène ne présente pratiquement aucun intérêt : le schéma I résume ces réactions.

Schéma I



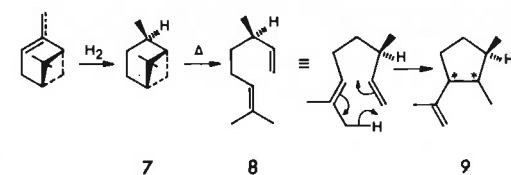
Dans le cas du β -pinène, les deux formes limites du biradical primaire obtenu ne présentent plus de plan de symétrie, de ce fait, l'asymétrie initiale est conservée et les produits obtenus sont doués d'activité optique. C'est le cas du limonène 4 et du paramentha-diène-1(7), 8(9) 5. Mais, en réalité, parmi les produits de pyrolyse du β -pinène, c'est le myrcène 6 qui présente le plus d'intérêt industriel. Il est difficile de donner un chiffre précis pour la production annuelle mondiale de myrcène ; on peut néanmoins l'estimer au voisinage de 10.000 tonnes. Le schéma II résume les réactions de pyrolyse du β -pinène.

Schéma II



L'hydrogénation de l' α -pinène fournit le *cis*-pinane 7 dont la pyrolyse fournit le dihydromyrcène 8 à côté de dérivés cyclopentaniques 9. Les conditions de la pyrolyse doivent être extrêmement con-

Schéma III

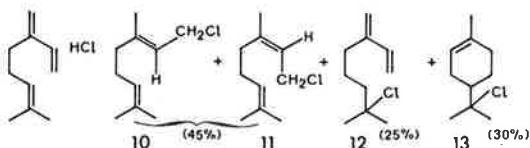


trôlées afin de diminuer la formation de ces composés cyclopentaniques difficiles à éliminer. La pyrolyse s'effectue avec rétention de l'activité optique, ce qui permet par la suite d'obtenir des dérivés optiquement actifs (Schéma III). La production mondiale de dihydromyrcène est inférieure à celle du myrcène ; elle est de l'ordre de 30 à 40 % de la précédente.

Sous l'action de l'acide chlorhydrique sec ou aqueux, le myrcène est converti en un mélange complexe d'halogénures susceptibles d'être convertis en alcools correspondants. En fait, il faut distinguer l'action de HCl sec de celle de HCl aqueux. Ce dernier fournit, essentiellement, le chlorure de linalyle.

Dans le cas de HCl anhydre, il faut encore distinguer les réactions qui ont lieu en présence ou en l'absence de catalyseurs dont le plus important est le chlorure cuivreux. Les réactions qui s'effectuent en présence du chlorure cuivreux sont les plus importantes au plan industriel.

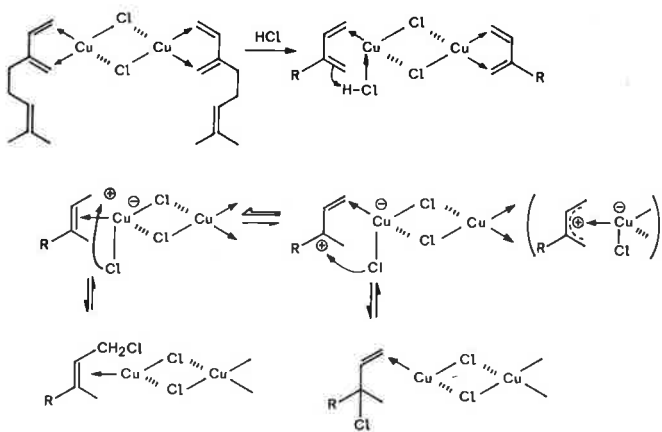
Lorsque le myrcène est traité par un courant d'acide chlorhydrique sec, à 0°C et sans catalyseur, on obtient un mélange de chlorures de géranyle 10, de néryle 11, de myrcényle 12 et d' α -terpényle 13.



Le mélange ci-dessus, traité par le carbonate de sodium en milieu aqueux, fournit les alcools correspondants.

Lorsque l'action de l'acide chlorhydrique sec est effectuée en présence de Cu_2Cl_2 , on obtient un résultat totalement différent. On peut essayer de schématiser la réaction par le schéma IV.

Schéma IV



Dans ces conditions, l'équilibre est très fortement déplacé vers la formation du mélange des deux chlorures isomères de géranyle et de néryle. Il y a formation de moins de 1 % de chlorure de myrcényle car la double liaison isolée du myrcène ne participe pratiquement pas à la réaction.

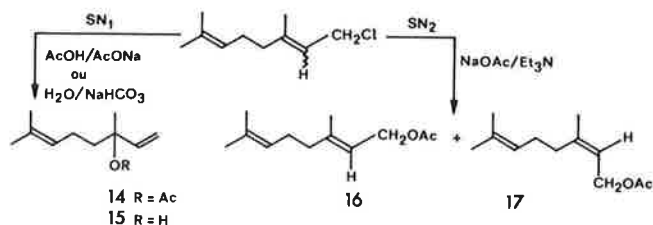
La substitution du chlore implique deux mécanismes distincts suivant les composés que l'on désire obtenir :

- un mécanisme monomoléculaire par lequel les chlorures réagissent avec le solvant. Les composés obtenus dans cette réaction de solvolysse sont soit l'acétate de linalyle 14, soit le linalol 15, suivant que l'on utilise l'acide acétique ou l'eau comme solvant.

- un mécanisme bimoléculaire conduisant exclusivement aux acétates de géranyle 16 et de néryle 17. La saponification de ces acétates conduit aux alcools correspondants, géranol et nérol. L'ensemble de ces réactions est résumé dans le schéma V.

Ainsi, le myrcène provenant de la pyrolyse du β -pinène permet d'obtenir le linalol, le géranol, le nérol et leurs acétates correspondants.

Schéma V

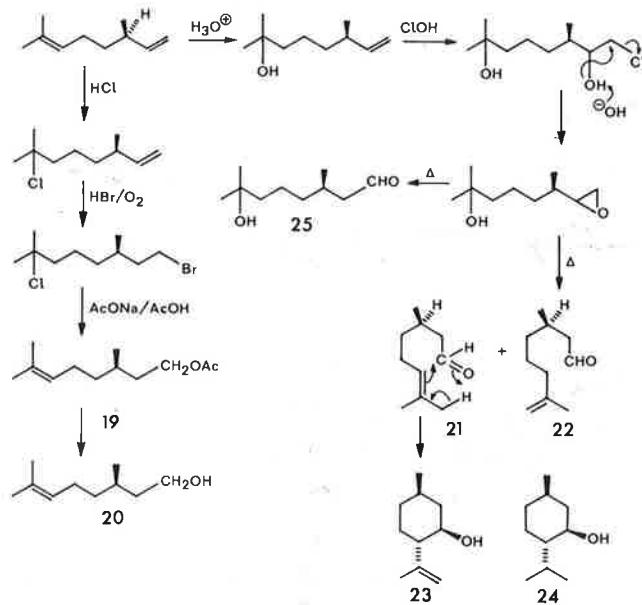


De son côté, le (-)-dihydromyrcène provenant du (-)-pinène permet d'accéder au (+)-citronellol 20, au (+)-citronellal 21, à l'hydroxycitronellal 25 et au (-)-menthol 24.

Sous l'action des acides minéraux dilués, le dihydromyrcène fournit le dihydromyrcénol 18, substance qui joue un rôle assez important dans la parfumerie moderne. Sous l'action de l'acide hypochloreux, le dihydromyrcénol fournit une chlorhydrine qui est transformée en époxyde, en milieu alcalin. En milieu acide, cet hydroxy-époxyde fournit un mélange d'hydroxycitronellal 25, d' α -citronellal 21 et d' α -citronellol 22. Ce dernier peut être réutilisé dans la préparation de l'hydroxycitronellal. De son côté, le chauffage au reflux du (+)- β -citronellal fournit un mélange dans lequel le (-)-isopulégol 23 prédomine. L'hydrogénation catalytique de ce dernier conduit au (-)-menthol 24.

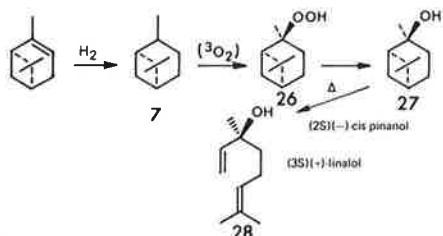
Par ailleurs, sous l'action de l'acide chlorhydrique sec, le dihydromyrcène fournit le chlorure de myrcényle susceptible de fixer l'acide bromhydrique en présence d'air anti-Markovnikoff. On obtient le diméthyl-3,7 bromo-1 chloro-7 octane qui, sous l'action de l'acétate de sodium dans l'acide acétique, conduit à l'acétate de citronellyle 19 dont la saponification fournit le (+)-citronellol. Le schéma réactionnel VI résume ce que nous venons de décrire succinctement.

Schéma VI



Nous avons vu ci-dessus que le myrcène conduit à l'obtention du linalol racémique. On peut également obtenir le linalol optiquement actif à partir des pinènes. En effet, l'hydrogénation des pinènes et, tout particulièrement, de l' α -pinène fournit le *cis*-pinane 7.

Ce dernier est susceptible de se peroxyder au contact de l'air pour fournir un hydroxyperoxyde 26 qui, traité par une solution de soude, fournit le *cis*-pinanol-2 27. La pyrolyse du *cis*-pinanol-2, au voisinage de 600 °C, conduit au linalol avec un rendement voisin de 95 %. L'emploi du (-)- α -pinène conduit au (-)-*cis*-pinane, conduisant lui-même au (-)-*cis*-pinanol-2 dont la pyrolyse fournit le (+)-linalol 28.



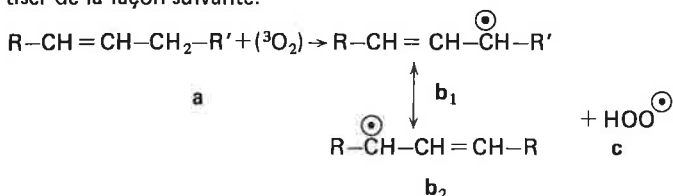
Réaction d'hydroxyperoxydation de l' α -pinène

Les pinènes sont également susceptibles de fournir des hydroperoxydes. Dans ce cas, c'est l' α -pinène qui fournit les produits industriels les plus importants.

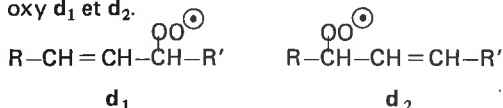
Cette réaction d'hydroxyperoxydation est généralement effectuée par l'air avec ou sans catalyseurs ; elle fournit un mélange assez complexe que nous allons analyser.

La molécule d'oxygène, dans son état fondamental (3O_2) constitue un biradical ($\uparrow O-O\uparrow$), il est donc tout à fait normal qu'elle réagisse par un processus radicalaire : c'est le phénomène d'autoxydation.

Dans le cas qui nous intéresse, ce sont les atomes d'hydrogène allyliques qui sont les plus sensibles à ce processus que l'on peut schématiser de la façon suivante.

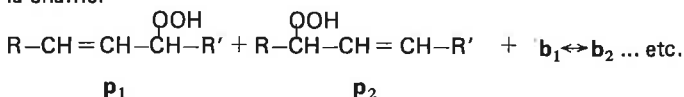


Le couplage des radicaux $b_1 \leftrightarrow b_2$ et c conduit aux hydroperoxydes p_1 et p_2 . Toutefois, le radical $b_1 \leftrightarrow b_2$ peut être également attaqué par une nouvelle molécule (3O_2) pour fournir les radicaux hydroperoxy d_1 et d_2 .



Ces radicaux attaquent une nouvelle molécule du carbure initial a pour fournir les hydroperoxydes p_1 et p_2 et, à nouveau, le radical $b_1 \leftrightarrow b_2$.

Cette dernière réaction est le processus principal de propagation de la chaîne.

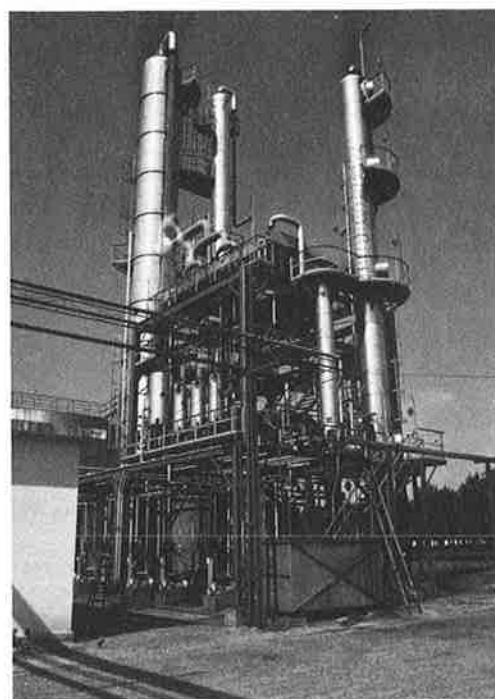
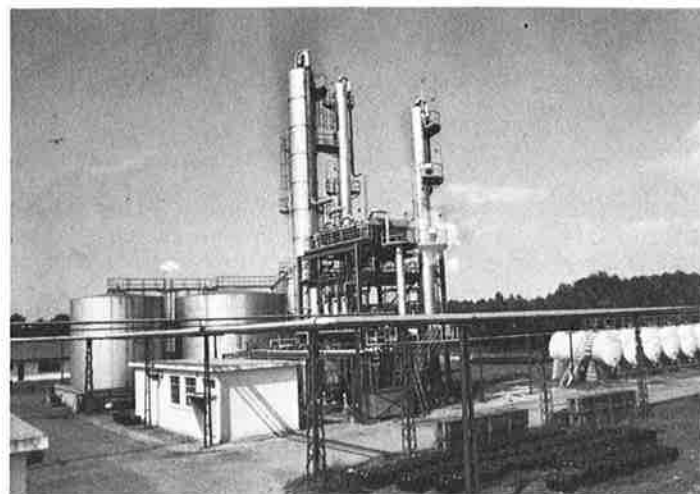


La rupture de la chaîne s'effectue, soit par condensation du radical $b_1 \leftrightarrow b_2$ avec c , soit par duplication.

Les hydroperoxydes sont transformés en alcools correspondants, soit par réduction à l'aide d'une solution de sulfite de sodium, ou plus simplement par décomposition au reflux d'une lessive alcaline.

Appliquée au (-)- α -pinène, cette réaction fournit principalement l'hydroxyperoxyde de *trans* verbényle, à côté de petites quantités d'hydroperoxydes de *cis*-verbényle, de myrtényle et de *cis*-pinène-1 yle-2. L'hydroperoxyde de pinocarvényle ne se forme qu'à l'état de traces. La décomposition des hydroperoxydes fournit donc les alcools correspondants, le (-)-*trans* verbénol 29, le (+)-*cis*-verbénol 30, le (+)-*cis*-pinène-1 ol-2 31, le myrténol 32 et le pinocarvénol 33. En réalité, le seul alcool qui se forme en quantité importante à côté du *trans* verbénol est son isomère allylique, le *cis* pinénol 31. Toutefois, ce dernier s'isomérisé totalement en verbénol 29 au reflux de l'eau bouillante, c'est-à-dire au cours du processus de décomposition des hydroperoxydes. Les deux autres alcools 32 et 33 n'apparaissent qu'à l'état de traces.

Toutefois, les hydroperoxydes formés sont des agents d'époxydation. De ce fait, l' α -pinène est transformé très partiellement en *trans* pinanoxyde 34. Par ailleurs, le mélange obtenu est très oxydant, en conséquence, les alcools formés au cours même de la réaction par décomposition spontanée des hydroperoxydes sont également oxy-

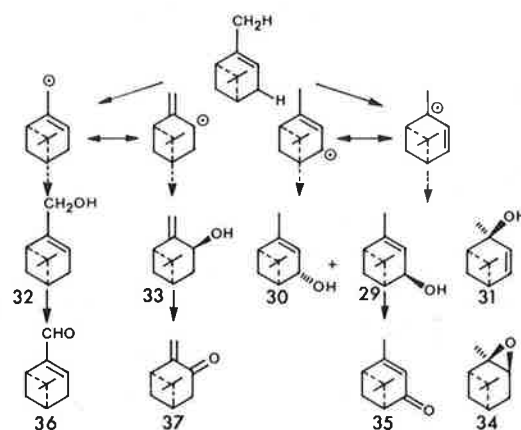


Installation de distillation de dérivés terpéniques.

dés partiellement en verbénone 35 et en myrténal 36. La pinocarvone 37 n'est pas isolée. Le schéma VII résume ces diverses réactions.

Pratiquement, la réaction d'autoxydation est effectuée à température relativement élevée, de l'ordre de 70 à 80 °C, de telle sorte qu'une part des hydroperoxydes se décompose au fur et à mesure

Schéma VII



de leur formation. De cette façon, on maintient automatiquement constante la concentration en hydroperoxydes et on évite ainsi les décompositions brutales.

Les hydroperoxydes restants sont ensuite décomposés au reflux d'une solution de soude et le (-)-*trans* verbénol est purifié par rectification.

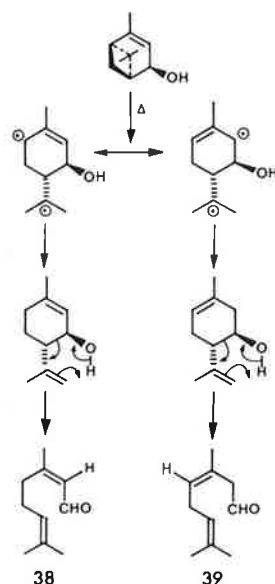
La pyrolyse du (-)-*trans* verbénol conduit à un mélange de citral **38** et d'isocitral **39**. Le mécanisme de cette pyrolyse est très voisin de celui de l' α -pinène (cf. schéma I) ; le schéma VIII résume cette réaction.

La condensation de ces deux aldéhydes avec l'acétone ou la méthyléthyl cétone en milieu alcalin fournit respectivement les pseudo ionones et les pseudo méthyl ionones cyclisés ensuite en ionones ou méthyl ionones (cf. première partie de cette revue).

Toutes les synthèses, ou plus exactement les hémi synthèses des monoterpénoïdes mettant en œuvre la chimie que nous avons appelée radicalaire des pinènes, ont été principalement étudiées par la Société américaine Glidden. Actuellement, deux autres sociétés industrielles utilisent également dans leurs fabrications les réactions que nous venons de décrire. Il s'agit de la Société américaine Union Camp et de la Société anglaise B.B.A. Une partie importante des matières premières utilisées par cette société, à savoir le myrcène et le dihydromyrcène, sont fabriquées par la Société française D.R.T.

Toutes ces réactions qui conduisent souvent à des mélanges assez complexes mettent en œuvre, pour leurs réalisations industrielles, une technologie très importante de la distillation fractionnée.

Schéma VIII



B. Synthèses totales des terpénoïdes aliphatiques

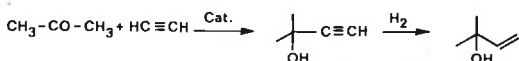
A l'origine, les matières premières utilisées pour ces synthèses ont été l'acétone et l'acétylène, d'où le nom de « Synthèses acétyléniques » que l'on donne quelquefois à ces synthèses. Certaines firmes utilisent actuellement l'isoprène ou l'isobutylène, en plus des composés précédents. Les premières synthèses totales ont été entreprises en France par notre Société et en Suisse par la Société Hoffmann La Roche. Par la suite, la Société allemande B.A.S.F., la Société française Rhône-Poulenc et la Société japonaise Kuraway ont également développé des synthèses voisines.

Il n'est, d'ailleurs, pas facile de connaître actuellement avec certitude les techniques qui sont réellement utilisées par certaines de ces firmes. L'étape clé de toutes ces synthèses est l'obtention de la méthyl-2 heptène-2 one-5 que nous désignerons, par la suite, sous la forme abrégée de **méthyl hepténone**. Par ailleurs, la véritable plaque tournante est le diméthyl-3,7 octyne-1 ol-3 désigné, généralement, sous le nom de **déhydrolinalol (DHL)** et qui est synthétisé par action de l'acétylène sur la méthylhepténone, en présence de divers catalyseurs :



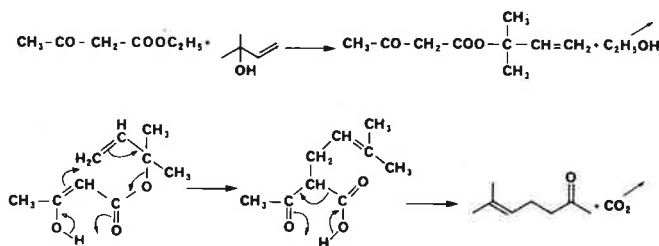
B. 1. Synthèses de la méthyl hepténone

Sept procédés de préparation de la méthyl hepténone ont été décrits. Les cinq premiers procédés font intervenir le méthyl-2 butène-3 ol-2 (ou méthyl buténol tertiaire) qui est préparé par la séquence réactionnelle suivante :



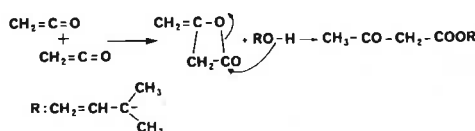
1. Réaction de Carroll

Cette réaction consiste à faire réagir le méthyl buténol sur l'acétylacétate d'éthyle. Lorsqu'on utilise des catalyseurs, tels que les alcoolates d'aluminium, cette réaction fournit des rendements très élevés, dépassant parfois 90 %. La première phase est une réaction d'échange entre le méthyl buténol et l'éthanol ; cette réaction s'effectue à partir de 100-120 °C. La deuxième phase s'effectue à température plus élevée, vers 150-160 °C, il s'agit d'une réaction sigmatropique complexe faisant intervenir l'énol de l'ester acétylacétique.



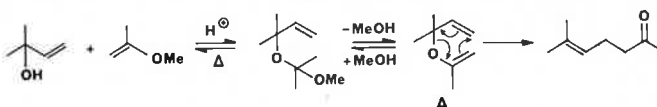
2. Utilisation du dicétène

La pyrolyse de l'acétone fournit le cétène qui se dimérise en dicétène. L'action du dicétène sur le méthyl buténol, en présence de méthylate de sodium fournit directement l'acétylacétate ci-dessus. Ce dernier est ensuite pyrolyse et fournit la méthyl hepténone.



3. Utilisation de l'éther d'énol méthylique de l'acétone

Cette synthèse, comme la précédente, est due aux chercheurs de la Société Hoffmann La Roche. Elle met en œuvre la chimie des éthers d'énols sur laquelle nous reviendrons. Elle consiste à condenser le méthyl buténol avec l'éther méthyl isopropénylique et à pyrolyser l'acétal mixte obtenu. L'éther vinyl allylique intermédiaire A subit un réarrangement sigmatropique d'ordre (3,3) ou réarrangement de Claisen conduisant à la méthyl hepténone. On opère en présence d'un excès d'éther d'énol de façon, d'une part, à déplacer l'équilibre vers la formation de l'acétal mixte et, d'autre part, à fixer le méthanol formé lors de la pyrolyse de ce dernier.

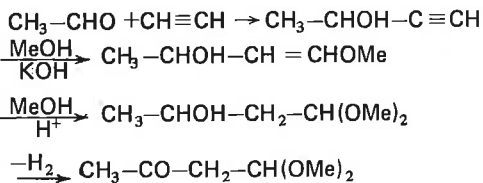


Cette synthèse de la méthyl hepténone ne met en œuvre que de l'acé-

tone, du méthanol, de l'acétylène et de l'hydrogène. L'acétone étant utilisée à la fois pour la préparation du méthyl buténol et pour celle de son diméthyl acétal, ce dernier étant ensuite transformé en isopropényl méthyl éther (I.P.M).

4. Utilisation du diméthyl acétal de l'aldéhyde acétyl acétique

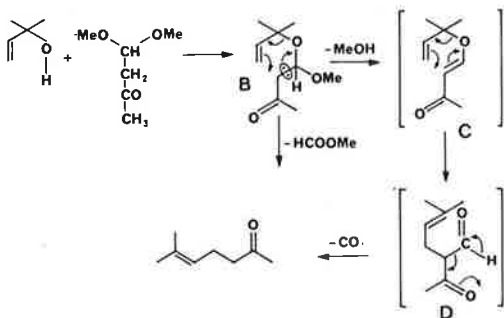
Cette réaction qui a été utilisée par les chercheurs de la B.A.S.F. n'est, en fait, qu'une variante de la précédente. Le diméthyl acétal de l'aldéhyde acétyl acétique est préparé de la façon suivante :



Cet acétal est également utilisé dans la synthèse industrielle de la vitamine A par la Société Eastman-Kodak.

La *transacétalysation* entre cet acétal et le méthyl buténol conduit à l'acétal mixte B dont la pyrolyse fournit l'éther vinyl allylique intermédiaire C qui subit un réarrangement sigmatropique pour fournir un deuxième intermédiaire D dont la décarbonylation dans les conditions expérimentales conduit à la méthyl hepténone, après prototropie de l'énol obtenu.

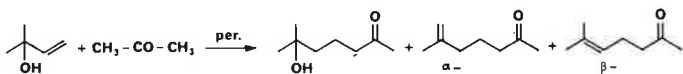
La formation de formiate de méthyle, également observée au cours de cette réaction, peut s'expliquer par le réarrangement de l'acétal mixte B, suivant le mécanisme indiqué sur le schéma, conduisant directement à la méthyl hepténone.



Il ne semble pas que cette réaction soit utilisée industriellement.

5. Utilisation du méthylbuténol tertiaire

Une cinquième synthèse utilisant le méthyl buténol tertiaire a été décrite par des chercheurs japonais. Elle consiste à condenser l'acétone en excès sur le méthyl buténol en présence de peroxydes à l'autoclave, à 130 °C, pendant 24 heures. Il s'agirait donc d'une réaction radicalaire ; en fait, on ne possède que très peu d'information sur cette synthèse :



Il semble que l'on obtienne un mélange d'hydroxy-méthyl hepténone, d' α - et de β -méthyl hepténone.

6. Utilisation de l'isoprène

Il s'agit, plus particulièrement, des travaux de la Société Rhône-Poulenc. Cette synthèse nécessite la préparation du méthyl-2 chloro-4 butène-2 obtenu par action directe de l'acide chlorhydrique concentré (22 °Bé) sur l'isoprène. Le méthyl chloro butène obtenu est ensuite condensé sur l'acétone en présence de soude. La réaction est catalysée par l'emploi de traces d'iode. Cette catalyse peut s'expliquer par une réaction d'échange de l'iode avec le chlore en

milieu acétonique. L'iode étant un meilleur groupe partant que le chlore, la réaction s'en trouve accélérée.

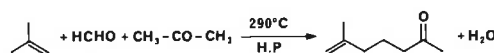


Cette synthèse implique l'utilisation d'isoprène pur et en grande quantité. C'est la raison pour laquelle Rhône-Poulenc a construit une usine au Texas par l'intermédiaire de sa filiale américaine Rhodia.

7. Utilisation de l'isobutylène

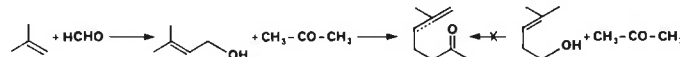
Cette synthèse a été certainement utilisée industriellement par la firme allemande B.A.S.F. Toutefois, il n'est pas certain qu'elle le soit encore actuellement.

Elle consiste à condenser, à température élevée et sous forte pression, l'isobutylène, l'acétone et le formaldéhyde. On obtient principalement l' α -méthyl hepténone qu'il faut, ensuite, isomériser en β -méthyl hepténone par des catalyseurs spéciaux qui ont fait l'objet de nombreux travaux de la part des chercheurs de la B.A.S.F. Globalement la réaction peut s'écrire de la façon suivante :



Toutefois, il est bien évident que cette réaction trimoléculaire est très peu probable. On peut envisager deux processus réactionnels présentant deux étapes intermédiaires différentes.

a) Dans une première étape, le formaldéhyde se condense sur l'isobutylène suivant une réaction du type «Prins thermique» pour fournir l'isopenténol. Dans les conditions de la réaction, ce dernier se condense effectivement sur l'acétone pour fournir, essentiellement, l' α -méthyl hepténone. Dans les mêmes conditions, le *prénol* ne se condense pas sur l'acétone.



b) Dans le deuxième processus, on peut envisager la formation du cétobutanol par une «aldolisation thermique». Effectivement, le cétobutanol *préparé séparément* se condense avec l'isobutylène dans les conditions opératoires indiquées. Toutefois, dans ces conditions, on obtient un mélange d' α - et de β -méthyl hepténone dans lequel cette dernière prédomine.

En conclusion, il est probable, dans cette synthèse de la méthyl-hepténone, que le premier processus soit principalement impliqué.

En résumé, et bien que l'on ne dispose que de peu d'informations précises, il semble que les seuls procédés industriels, utilisés actuellement pour la fabrication de la méthyl hepténone, se résument à trois : le Carroll ou sa variante au dicétène, l'emploi de l'isopropényl méthyl éther et l'isoprène.

Il est encore plus difficile d'évaluer les quantités de méthyl hepténone fabriquées annuellement par les quatre Sociétés que nous avons citées précédemment. Ceci est d'autant plus difficile que la méthyl hepténone est utilisée, à la fois, pour l'industrie de la parfumerie et pour celle de la pharmacie, c'est-à-dire, en ce qui concerne cette dernière, pour la fabrication des vitamines terpénoïdes A, E et K et, principalement pour celle de la vitamine A.

On peut, néanmoins, estimer les proportions relatives entre ces deux industries à une partie pour la parfumerie et deux parties pour la pharmacie.

Il est vraisemblable que la production mondiale actuelle de méthyl hepténone se situe au voisinage de 15 à 20.000 tonnes, c'est-à-dire que 5 à 6 000 tonnes concernent la parfumerie. Compte-tenu de l'augmentation des masses moléculaires et des rendements lorsqu'on passe de la méthyl hepténone aux monoterpénoïdes, on peut estimer de 6 à 7 000 tonnes la production de ces derniers par synthèse totale. Si nous comparons ces chiffres à ceux que nous avons indiqués au sujet des héli-synthèses, à partir des pinènes, nous pouvons estimer que ces dernières sont d'un ordre de grandeur du double de celui des synthèses totales.

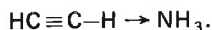
B. II. Synthèse du déhydrolinalol

Nous avons déjà indiqué que le déhydrolinalol est obtenu par action de l'acétylène sur la méthyl hepténone. Nous avons également signalé que l'action de l'acétylène sur l'acétone fournit le méthylbutynol. Ces réactions d'éthynylation jouent donc un rôle très important dans la synthèse des terpénoïdes aliphatiques. D'autre part, les procédés utilisés pour l'éthynylation de ces deux composés ne sont pas forcément les mêmes, du fait de la grande différence de point d'ébullition qui existe entre l'acétone et la méthyl hepténone.

Par ailleurs, s'il n'est pas facile de connaître quels sont les procédés utilisés pour la synthèse de la méthyl hepténone, il est encore plus difficile de connaître les véritables méthodes d'éthynylation mises en œuvre. En effet, ces procédés ne correspondent pas nécessairement à ceux décrits dans la littérature des brevets.

Rappelons rapidement que c'est en 1900 que Favorskii signale pour la première fois que les cétones et les aldéhydes réagissent avec l'acétylène en présence d'un grand excès de potasse pulvérisée. Plus tard, on a également utilisé l'amidure de sodium comme agent de condensation, mais toujours en quantité stoechiométrique et, généralement, même un peu supérieure. Toutefois, ces procédés ne sont pas industriellement économiques. On a donc cherché des procédés permettant de diminuer les quantités d'agent de condensation. C'est ainsi que Blumenthal a montré que la potasse peut être utilisée en quantité semicatalytique par l'emploi de solvants spéciaux, tels que les sulfoxydes ou l'éthylène diamine ; mais, l'élimination de ces solvants n'est pas aisée.

De son côté, Tedeschi utilise l'ammoniac liquide comme solvant dont le point d'ébullition est d'environ -33°C . Il en résulte une séparation facile des produits réactionnels. Par ailleurs, la solubilité de l'acétylène dans l'ammoniac est pratiquement constante entre -40 et $+30^{\circ}\text{C}$; elle est sensiblement d'une mole d'acétylène par mole d'ammoniac. Cette constance de la solubilité provient de la formation d'un complexe par liaison hydrogène entre deux composés.



Le mécanisme de l'éthynylation semicatalytique par la potasse dans l'ammoniac liquide, bien que très complexe, est actuellement assez bien compris. Toutefois, l'étude de ce mécanisme sortirait du cadre de cette revue, nous n'y insisterons donc pas. Signalons seulement que, dans ce cas, il n'y a pas formation d'acétylure de potassium, comme dans les cas précédents. L'analyse du mécanisme permet d'ailleurs de comprendre la raison pour laquelle la soude n'agit pas dans ces conditions.

On peut également utiliser les métaux alcalins ou alcalino terreux dans l'ammoniac liquide. Dans ce cas, il y a effectivement formation d'acétylures solvatés ou non, suivant la nature du métal employé. Mais, dans ce cas, le procédé est à nouveau stoechiométrique. C'est en 1962 que de Malde et ses collaborateurs en Italie (E.N.I.) ont montré l'action semicatalytique de l'acétylure de sodium dans l'ammoniac liquide. Pour cela, il faut opérer à une température inférieure à 15°C et sous une pression de l'ordre de 10 à 20 atmosphères. Mais, le véritable procédé catalytique a été découvert par Reppe. Ce procédé a été utilisé initialement pour la fabrication de l'alcool propargylique et du butyne diol, mettant en œuvre l'acétylène et le formaldéhyde en présence d'acétylure cuivreux (préparé sous forme non explosive) à une température de 100°C environ et sous des pressions allant de 5 à 50 atmosphères.

De son côté, Nogaïdeli indique que le méthyl butynol peut être préparé catalytiquement en faisant passer des vapeurs d'acétone et de l'acétylène sur un catalyseur solide spécial supportant de la soude.

Frantz (Air Réduction C^o) utilise comme catalyseur une résine échangeuse d'ion, telle que l'«Amberlite IRA 400» (sous la forme CN) au voisinage de 30 à 50°C et sous une pression d'environ 10 atmosphères. Dans ce cas, le rendement en méthyl butynol est de 85 à 95 % par rapport à l'acétone disparue.

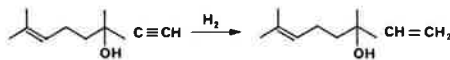
Si ces trois derniers procédés s'appliquent bien à la fabrication du méthyl butynol, en revanche ils sont d'une mise en œuvre beaucoup plus difficile pour le déhydrolinalol. Dans ce cas, il semble que le meilleur procédé soit celui décrit par de Malde.

B. III Chimie du déhydrolinalol

Ainsi que nous l'avons indiqué, le déhydrolinalol est la «plaque tournante» permettant l'accès à tous les terpénoïdes aliphatiques.

1. Préparation du linalol

Le premier composé qui a été préparé est évidemment le linalol. Cette préparation exige donc une semi hydrogénation sélective de la triple liaison en double liaison. Le procédé de choix pour réaliser cette opération a été décrit par Lindlar de la Sté Hoffmann La Roche. Il consiste à effectuer l'hydrogénation en présence d'un catalyseur spécial constitué par du palladium métallique supporté par du CaCO_3 ou du BaSO_4 et, partiellement, «empoisonné» à l'aide d'une petite quantité de quinoléine en présence de traces de sels de plomb, l'acétate notamment.



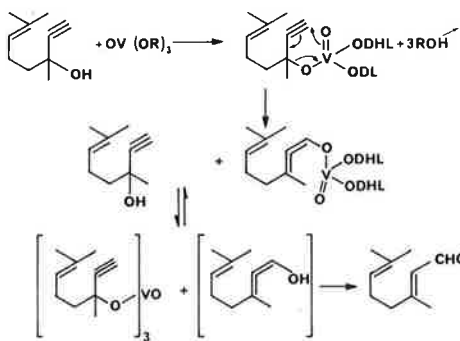
Ce catalyseur est également utilisé pour la semi hydrogénation du méthyl butynol en méthyl buténol.

2. Synthèse du citral

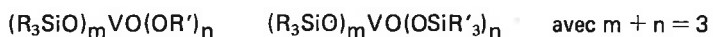
Le déhydrolinalol et le citral sont isomères ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$). L'obtention du second à partir du premier est une isomérisation. C'est la société Rhône-Poulenc qui, la première, a proposé une solution à ce problème. La méthode consiste à chauffer le déhydrolinalol en présence de vanadates d'alcoyles comme catalyseurs. D'autres métaux, tels que le molybdène ou le zirconium, peuvent être également utilisés. L'isomérisation est effectuée en phase liquide. La première phase de la réaction est l'échange d'alcools avec formation d'orthovanadate de déhydrolinalyle et qui est le véritable intermédiaire de la réaction. Dans cette hypothèse, on peut interpréter la formation du citral par les réactions indiquées sur le schéma IX.

Il faut, néanmoins, signaler que cette réaction implique un faible taux de transformation pour obtenir un rendement élevé. Le rendement maximum de 75 % est obtenu pour un taux de transformation d'environ 20 %.

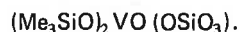
Schéma IX



Les chercheurs de la Société Hoffmann La Roche ont très nettement amélioré les rendements de cette réaction par l'emploi de catalyseurs complexes du type suivant :



Par exemple le bis triméthyl siloxy-triphényl siloxy oxyde de vanadium :



Contrairement aux vanadates d'alcoyles, les catalyseurs ci-dessus demeurent stables et fortement actifs pendant longtemps. Par ailleurs, on n'observe pratiquement pas de produit de décomposition. La réaction est conduite dans un solvant tel que le nitrobenzène à une température voisine de 120 - 150°C . Les rendements obtenus

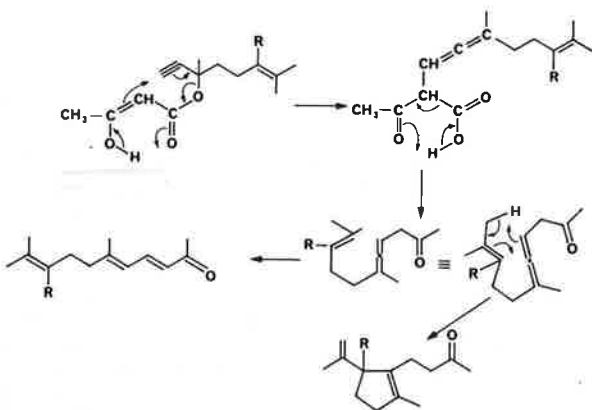
sont de l'ordre de 80 %. Le recyclage du D.H.L. permet d'obtenir des rendements voisins de 90 %.

L'emploi de catalyseurs spécifiques permet d'hydrogéner catalytiquement et spécifiquement le citral en géranol-nérol, citronellol et citronellal. Ce dernier pouvant être transformé ensuite en menthol racémique. Par condensation avec l'acétone ou la méthyl cétone, le citral, ainsi que nous l'avons déjà signalé à plusieurs reprises, fournit les pseudo-ionones ou les pseudo-méthylionones. Toutefois, on a envisagé très tôt la synthèse directe de ces composés, à partir du déhydrolinalol. C'est ainsi que nous avons réalisé, dès 1952, la synthèse directe des pseudo ionones (R = H), ainsi que celle des pseudo ionones (R = CH₃), en appliquant la Réaction de Carroll au déhydrolinalol.

Nous avons appelé « Réaction de Carroll généralisée » l'extension de cette réaction aux carbinols propargyliques. La variante de cette réaction consistant à préparer préalablement l'acétyl acétate du D.H.L. à l'aide du dicétène a été également utilisée. Nous avons également constaté la formation d'une cétone parasite P qui limite malheureusement le rendement de la réaction au voisinage de 60 à 70 %.

La β-allénone formée initialement lors du réarrangement électrocyclique complexe s'isomérise en diénone dans les conditions de la réaction. C'est d'ailleurs cette β-allénone qui est à l'origine de la formation de cette cétone parasite. Le schéma réactionnel X résume ces réactions. La formation de cette cétone parasite P est due à la température relativement élevée à laquelle on est obligé de travailler pour que la réaction soit totale (t > 160 °C).

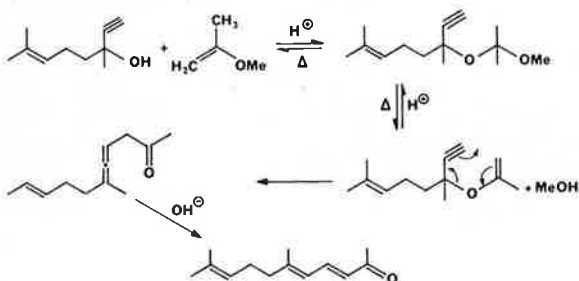
Schéma X



Saucy et Marbet de la Société Hoffmann La Roche ont cherché à opérer dans des conditions un peu moins drastiques afin d'éviter la formation de la cétone P. Ils y sont arrivés en utilisant à nouveau la chimie des éthers d'énol. On opère sensiblement dans les conditions que nous avons préalablement décrites pour la troisième synthèse de la méthyl hepténone. On obtient dans ce cas la β-allénone indiquée ci-dessus qui s'isomérise en diénone en présence d'une petite quantité de base. Les rendements en pseudo ionone fournie par cette réaction sont très élevés. Ce procédé est actuellement utilisé par la Société Hoffmann La Roche pour la fabrication de la β-ionone nécessaire à la synthèse totale de la vitamine A.

Le schéma réactionnel XI résume ces réactions.

Schéma XI



Les cétones β-alléniques présentent un spectre infra-rouge caractéristique :

$$\nu(\text{C}=\text{C}) \sim 5,06 \mu \text{ et } \nu(\text{C}=\text{O}) \sim 5,83 \mu.$$

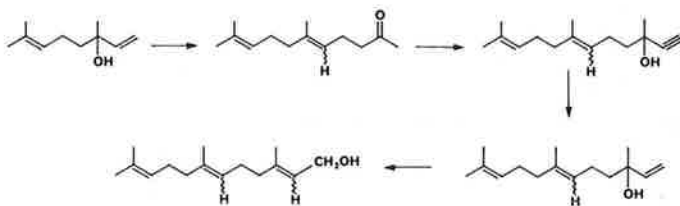
Par ailleurs, l'absorption ultra violette est pratiquement nulle au voisinage de 290 nm. Une goutte de solution méthanolique de soude, ajoutée directement dans la cellule de mesure, fait rapidement passer cette absorption à 291 nm avec un $\epsilon = 25.500$.

La réaction ci-après est également appliquée à la préparation des méthylionones en remplaçant l'isopropénylméthyléther par l'éther d'énol de la méthyléthylcétone : toutefois, dans ce cas, la pyrolyse de l'acétal mixte formé peut conduire à l'élimination d'une molécule de méthanol soit vers le groupement méthyle, soit vers le groupement méthylène. Dans le premier cas, on obtient la pseudométhylionone « normale », dans le deuxième cas, on obtient la pseudo méthylionone « iso ». On peut toutefois « orienter » l'élimination vers la formation de ce dernier composé, le plus intéressant pour la parfumerie.

B. IV. Préparation des terpénoïdes aliphatiques supérieurs

Si l'on applique au linalol les réactions qui ont permis d'obtenir la méthyl hepténone, la réaction de Carroll ou celle des éthers d'énol notamment, on obtient un mélange de *cis* et *trans* géranyl acétone avec un rendement très élevé.

L'éthynylation de ce composé permet d'obtenir les *cis* et *trans* déhydronérolidols. La semi hydrogénation de ce composé fournit les *cis* et *trans* nérolidols, homologues isopréniques du linalol. L'isomérisation allylique du nérolidol fournit le farnésol sous la forme d'un mélange de 4 isomères *cis* et *trans*.



La répétition de cette séquence à partir du nérolidol conduit au géranyl linalol et au géranyl géranol par l'intermédiaire de la farnésyl acétone. Ces deux composés, sous la forme entièrement *trans*, sont d'importants constituants, (bien qu'inodores) de l'essence concrète de Jasmin.

L'hydrogénation de la farnésyl acétone fournit l'hexahydro farnésyl acétone, à partir de laquelle on prépare l'isophytol et le phytol qui sont également des constituants de la concrète Jasmin, mais qui permettent surtout, principalement, l'accès aux vitamines des groupes E et K.

*

* *

Tout au long de ce rapide survol de l'industrie de la parfumerie, nous avons pu constater le développement harmonieux entre les produits naturels et les produits de synthèse. En ce qui concerne ces derniers, nous avons vu qu'on en trouve dans presque tous les domaines de la chimie organique. La condition nécessaire est qu'ils possèdent une tension de vapeur suffisante afin qu'un nombre suffisant de molécules atteigne la muqueuse olfactive. Toutefois, cette condition n'est pas suffisante, encore faut-il que le composé soit odorant et que le parfumeur y trouve un intérêt olfactif suffisant pour l'utiliser dans ses compositions !

Par ailleurs, l'étude des produits de synthèse employés par l'industrie de la parfumerie a été à l'origine de la découverte d'un grand nombre de réactions nouvelles, ainsi que de plusieurs classes de composés nouveaux.

Jusque vers les années 1940, les matières premières nécessaires pour la fabrication d'un grand nombre de produits de synthèse étaient fournies par la *carbochimie*. Après la deuxième guerre mondiale, ces matières premières ont été progressivement, et sont actuellement presque totalement fournies par la *pétrochimie*, c'est-à-dire, en un mot et de toutes façons, par des *produits d'origine fossile*.

On peut donc concevoir facilement les difficultés considérables

auxquelles notre industrie va être confrontée dans quelques dizaines d'années si l'on n'y prend pas garde, dès à présent. Ainsi, après des augmentations importantes de leur prix, les matières premières de cette origine disparaîtront progressivement, mais inéluctablement.

Il est bien évident que des secteurs considérablement plus importants de l'économie et de la politique seront beaucoup plus concernés par ces difficultés que notre propre industrie. Toutefois, en ce qui concerne cette dernière, un retour vers l'utilisation des produits naturels «d'origine photosynthétique récente» s'imposera, soit en tant que tels, soit en tant que matières premières transformables. Pour les premiers, le retour à la spéculation sera un risque évident si une politique cohérente n'est pas mise en place d'ici là à l'échelon mondial. Toutefois, cet aspect des choses dépasse très largement le cadre de cette revue.

Quant aux seconds, les hémisynthèses que nous avons développées dans cette deuxième partie en constituent un exemple particulière-

ment remarquable. Il est bien évident que la forêt landaise devrait pouvoir donner sur ce point une certaine indépendance à notre Pays. Rappelons d'ailleurs à ce propos que le reboisement landais est relativement récent. Il est né au début du XIXe siècle sous l'impulsion de Brémontier ; mais, c'est surtout sous le second Empire que Chambrelent a entrepris les plus grands travaux. Ceci devrait pouvoir servir d'exemple à d'autres réalisations.

Par ailleurs, disposant de géraniol, de nérol, de nérolidol et de farnésol, on arrivera très vraisemblablement à réaliser «in vitro» les réactions enzymatiques qui caractérisent les processus biosynthétiques naturels et qui permettent d'accéder à l'ensemble des terpénoïdes et des sesquiterpénoïdes qui nous intéressent. Il en sera probablement de même pour une grande partie des composés aromatiques essentiels non directement accessibles, à partir de la lignine.

Ainsi, les grands axes de la recherche sur les produits de synthèse se déplaceront-ils progressivement vers des transformations à caractères biochimiques, biologiques et, même, microbiologiques.

bien stockés, bien transportés, vos produits liquides.

Avec la gamme de cuves, bacs, conteneurs MOULAC. En polyéthylène stabilisé U.V., moulés par rotation d'une seule pièce (sans collage ni soudure, donc sans point faible), les articles MOULAC sont réalisés avec le maximum de soins et bénéficient du Label du Syndicat National du Moulage et de la Transformation des Plastiques.

MOULAC

en confiance

33650 LABREDE B.P. 7
Tél. (56) 23.70.82

