

Édouard Demole

## Parfums et chimie : une symbiose exemplaire \*

Les exposés consacrés aux parfums et à leur chimie commencent en général par une introduction historique destinée à convaincre l'auditoire - ou les lecteurs - de l'importance des matières parfumées dans notre civilisation. J'aimerais sacrifier à ce rite en vous priant de prendre en considération les deux points de repère chronologiques suivants : l'un est une citation d'Hérodote [1], indiquant que l'on brûlait chaque année quelque 27 tonnes d'encens pur dans le temple de Baal, à Babylone, environ 2 000 ans avant J.-C. ; l'autre repère correspond au volume de la production mondiale d'huiles essentielles atteint en 1984, soit un minimum de 36 500 tonnes [2]. Les 40 siècles qui séparent ces deux étapes d'une même évolution montrent, à l'évidence, que l'usage des parfums constitue un important fait de civilisation dont l'origine se perd dans la nuit des temps. L'étymologie du mot "parfum" (per fumum, à l'aide de la fumée) permet simplement de supposer que les premiers parfums furent produits en brûlant des résines et bois aromatiques [3].

Les parfums, épices et cosmétiques ont une vaste histoire partiellement commune. Ils furent connus et appréciés dans toutes les grandes civilisations, dès l'antiquité la plus reculée, notamment chez les Égyptiens, Hébreux, Assyriens, Grecs, Romains, Indiens, Chinois, Tibétains, Japonais, et j'en passe. J'aimerais rappeler ici la manière exemplaire dont la libéralisation de l'usage des parfums est intervenue chez les anciens Égyptiens. A l'origine, soit environ 5 000 ans avant J.-C., ceux-ci utilisèrent l'encens ou oliban, la myrrhe, l'opopanax et d'autres produits naturels, d'abord exclusivement lors de rites, fêtes ou processions présentant un caractère sacré ou solennel. Puis, remarquant que certaines de ces matières parfumées permettaient d'assurer efficacement l'embaumement et la conservation des corps, ils les employèrent également dans ce but. Plus tard, avec le raffinement croissant de leur mode de vie, les Égyptiens en vinrent à un usage tout à fait général des parfums et onguents. Ces derniers, toujours préparés par les prêtres dans les laboratoires des temples, furent rendus accessibles aux simples mortels qui les utilisèrent dès lors en grandes quantités, par exemple pour leur toilette et pour parfumer les salles de banquets. Notons au passage que ces produits pouvaient être de bonne qualité, ainsi que le suggère la découverte d'un spécimen resté odorant après trois à quatre mille ans d'existence [4]. Les parfums trouvèrent encore d'autres applications importantes, notamment au plan médicinal ainsi que dans certaines pratiques de magie appréciées depuis toujours par les anciens Égyptiens. La désacralisation progressive de l'usage des parfums, telle que je viens de la résumer dans le cas de l'ancienne Égypte, représente une évolution suivie par les grandes civilisations de l'Histoire, chacune avec ses nuances propres.

### Les parfums naturels

Les parfums naturels - je parlerai plus tard des synthétiques - proviennent de sources végétales et animales extrêmement variées.

Chez les plantes, ils existent à l'état d'huiles essentielles, en petites quantités, dans les fleurs (rose, jasmin...), les fleurs et les feuilles (lavande, violette...), les feuilles et les tiges (géranium, céleri...), les écorces (cannelle...), les racines (vétiver...). On les trouve encore dans les rhizomes (iris...), les fruits (citron, bergamote...), les graines (musc ambrette, anis...), le bois (bois de santal...) et sous forme de sécrétions résineuses (encens, myrrhe, galbanum...). Il ne s'agit là que de quelques exemples destinés à bien illustrer la localisation extrêmement variée des substances odorantes chez les plantes.

Mais, d'autres matières parfumées précieuses proviennent également du règne animal. Celles-ci présentent souvent des odeurs du type ambré ou musqué et l'on peut citer, à cet égard, l'ambre gris, concrétion intestinale pathologique d'un cachalot commun, le *Physeter macrocephalus* L. ; le castoreum des glandes à parfum du castor (*Castor fiber* L.) ; la sécrétion produite par l'appareil odorifère de la civette (*Viverra zibetha*) ; enfin, le musc du chevroton porte-musc (*Moschus moschiferus* L.).



**Édouard  
DEMOLE**

Né en Suisse (1932). Formation initiale de technicien de laboratoire chez Firmenich SA, Genève. Recherches avec le Prof. Edgar Lederer, Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris (1955-1959). Dr ès Sci. Université de Paris (1958).

Chimiste de recherche chez Firmenich SA (1960). Stage postdoctoral chez le Prof. George Büchi, Département de chimie du Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, États-Unis (1964-65). Depuis lors, à nouveau chimiste de recherche chez Firmenich SA, Département d'analyse des substances naturelles. Activité principale : études analytiques, structurales, synthétiques dans le domaine des parfums et arômes naturels.

Firmenich SA, case postale 239, CH-1211 Genève 8, Suisse.

\* D'après une conférence présentée aux Rencontres Chimiques de l'Ouest 1991 à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, le 16 avril 1991 (renseignements : Prof. Henri Pain, directeur de l'ENSCR).

Après cette très brève énumération de parfums naturels, il convient d'évoquer les principaux procédés mis en œuvre pour leur préparation.

Les Anciens extrayaient les parfums par simple *macération* des matières premières aromatiques dans des corps gras comme l'huile de lin, ou au moyen de techniques extrêmement rustiques basées sur le principe de la *distillation* ou de l'*évaporation*. On retrouve la trace de ces méthodes primitives aussi bien en Occident, chez les Grecs et les Romains, que dans l'ancienne Égypte et aux Indes. Ces procédés n'évoluèrent que fort lentement au fil du temps, grâce notamment aux Arabes, qui réussirent les premiers à distiller l'alcool : on disposait dès lors d'un solvant autre que les huiles grasses pour l'extraction des parfums. Les Arabes développèrent également les premières techniques efficaces de distillation des huiles essentielles. Plus près de nous, le physicien Hieronymus Brunschwig (1450-1534), de Strasbourg, publia une étude sur la distillation en général, ainsi que sur la production des essences de genièvre, térébenthine, romarin, et de résinoïdes divers. Toutefois, c'est au scientifique Conrad Gessner, un demi-siècle plus tard (1515-1565), qu'il revint de décrire l'art de la distillation des huiles essentielles sous sa forme achevée [5].

Peu après apparut le procédé très différent de l'*enfleurage*, qui dérive en fait de techniques déjà utilisées en Perse, au IX<sup>e</sup> siècle [6]. L'*enfleurage*, connu artisanalement en France méridionale dès le XVIII<sup>e</sup> siècle [6], consiste à extraire les parfums, par les corps gras à froid, par contact direct mais sans immersion. Aujourd'hui, l'on pourrait rapprocher cette technique délicate des méthodes modernes de captage des émanations odorantes par "dynamic headspace sampling" [7], un terme difficile à traduire en français. Durant l'*enfleurage*, le parfum émis par les fleurs, régulièrement renouvelées, se trouve absorbé dans la base grasse qui se charge peu à peu d'essence. On isole finalement celle-ci par extraction alcoolique. L'inconvénient majeur de ce procédé, au demeurant très doux car il respecte la vie enzymatique des fleurs, tient au matériel et à la main-d'œuvre considérables qu'il exige. Pour cette raison, il fut peu à peu délaissé et remplacé par l'*extraction* directe au moyen de solvants volatils, par exemple l'éther de pétrole. Un pharmacien français, Pierre Robiquet, introduisit ce principe, en 1835, lorsqu'il utilisa l'éther pour extraire le parfum de la jonquille. Il traita ensuite l'extrait brut obtenu, ou "concrète", par l'alcool, afin d'en précipiter les cires et prépara ainsi la première essence délipidée, dite "absolue" [8].

Parmi les procédés en usage actuellement, la technique de l'*enfleurage* est d'importance mineure. La préparation industrielle des huiles essentielles s'effectue principalement par distillation à la vapeur d'eau ou hydrodistillation, par extraction directe de la matière première au moyen de solvants souvent hydrocarbonés ou encore, dans le cas des écorces d'agrumes, par *expression*.

Ces procédés dominants doivent être utilisés de manière appropriée à chaque cas. Par exemple, l'extraction des fleurs de jasmin par l'hexane fournit une concrète de bonne qualité, mais la distillation à la vapeur ne donne qu'un produit inutilisable. Les deux méthodes sont par contre applicables dans le cas de l'essence de rose. Cette diversité de comportement s'explique par la stabilité thermique variable des parfums, autant que par la volatilité relative et la solubilité plus ou moins grande dans l'eau de leurs constituants. Chez certaines plantes, ces derniers peuvent, en outre, se trouver partiellement bloqués sous forme de dérivés glycosidiques non volatils. L'hydrolyse de ces précurseurs aura lieu ou non, suivant le procédé d'extraction mis en œuvre, d'où des différences de qualité des essences obtenues.

Les techniques de préparation des parfums naturels que je viens de citer datent du siècle passé ou sont plus anciennes. On doit, en effet, constater que la technologie du XX<sup>e</sup> siècle n'a guère apporté de nouveauté fondamentale dans ce domaine, à part peut-être l'extraction par les fluides supercritiques ou les gaz liquéfiés tels que le CO<sub>2</sub> et les fréons. Mais il s'agit là de procédés relativement coûteux, qui ne s'utilisent industriellement que dans des contextes économiques particulièrement favorables.

Historiquement, la production des diverses huiles essentielles appréciées en parfumerie a suivi un ordre chronologique déter-

miné qu'il convient d'évoquer brièvement. Avant 1500, on connaissait surtout l'encens, la myrrhe, la rose, la térébenthine. De 1500 à 1540 apparurent les essences de bois de santal, muscade, fenouil, opopanax. Entre 1540 et 1590, celles de citron, menthe, lavande, clous de girofle, basilic, galbanum. Puis, de 1590 à 1730, les essences de menthe poivrée, bergamote, valériane et néroli furent introduites à leur tour [5]. Cette énumération très abrégée nous conduit à l'époque moderne, caractérisée par une extrême richesse de produits. On dénombrait ainsi, en 1984, plus de 230 essences commerciales, dont les dix premières en tonnage représentaient, à elles seules, près de 85 % de la production mondiale totale d'huiles essentielles [2] (tableau I). Certaines d'entre-elles, par exemple celles de menthe et d'agrumes, sont utilisées bien davantage dans l'industrie des arômes que par celle des parfums, une dualité d'emploi que les Anciens avaient déjà connue dans le cas des épices. Remarquons que notre liste ne comprend pas l'important tonnage des essences de térébenthine et de pin, qui constituent plutôt un type particulier de matières premières chimiques.

TABLEAU I. - Production mondiale des dix principales huiles essentielles en 1984 [2].

NOM	TONNES
1. ORANGE DOUCE	12'000
2. MENTHE (TOUTES VARIÉTÉS)	5'700
3. CITRON	2'300
4. CITRONNELLE	2'300
5. BOIS DE CÈDRE	2'117
6. CLOUS DE GIROFLE	2'050
7. EUCALYPTUS	1'900
8. LEMONGRASS + LITSEA CUBEBA	1'210
9. LAVANDIN	750
10. LIMETTE	620
	<hr/> <hr/> 30'947

(Env. 85% DE LA PRODUCTION TOTALE D'HUILES ESSENTIELLES)

Après avoir résumé l'histoire, la préparation et le commerce des parfums naturels, je vous propose de nous rapprocher de leur chimie par le biais d'une question simple : Qu'est-ce, au fond, qu'un parfum naturel ?

Le métabolisme animal et végétal repose sur la synthèse et la dégradation continues d'une multitude de substances chimiques par l'intermédiaire d'innombrables réactions enzymatiques. Les transformations portant sur les acides aminés, sucres, protéines, nucléotides, RNA, DNA, etc., c'est-à-dire sur toutes les "briques" fondamentales de la matière vivante, sont indispensables à la survie et au bien-être des organismes ; elles constituent ce que l'on nomme le *métabolisme primaire*. À côté de celui-ci, il existe un métabolisme dit *secondaire*, par lequel les organismes vivants synthétisent des corps chimiques souvent dénués d'utilité biologique apparente. Ces substances forment le vaste groupe des métabolites secondaires, qui peuvent n'apparaître qu'à certains stades de la croissance ou du développement des organismes, ou lorsque ceux-ci subissent des agressions de nature microbienne, virale, fongique, nutritionnelle ou autre.

Pour répondre à la question posée il y a un instant, les parfums naturels ne sont autres que des mélanges plus ou moins complexes de *métabolites secondaires*, fréquemment accompagnés de leurs produits de dégradation formés a posteriori par oxydation atmosphérique ou d'autres réactions.

La biosynthèse des métabolites secondaires s'effectue à partir de trois précurseurs fondamentaux (fig. 1) :

- *L'acide acétique*, qui représente l'unité de base servant à l'élaboration des lipides en général, suivant deux mécanismes bien distincts : l'un conduisant aux acides gras et à leurs dérivés (jasmonoïdes, prostaglandines, etc.), l'autre, à l'immense famille des terpènes.

- *L'acide shikimique*, qui est le précurseur de nombreux corps aromatiques, dont certains polyphénols et dérivés cinnamiques.

- *Les acides aminés*, qui constituent le point de départ de la biosynthèse des alcaloïdes et d'antibiotiques à chaînes peptidiques.

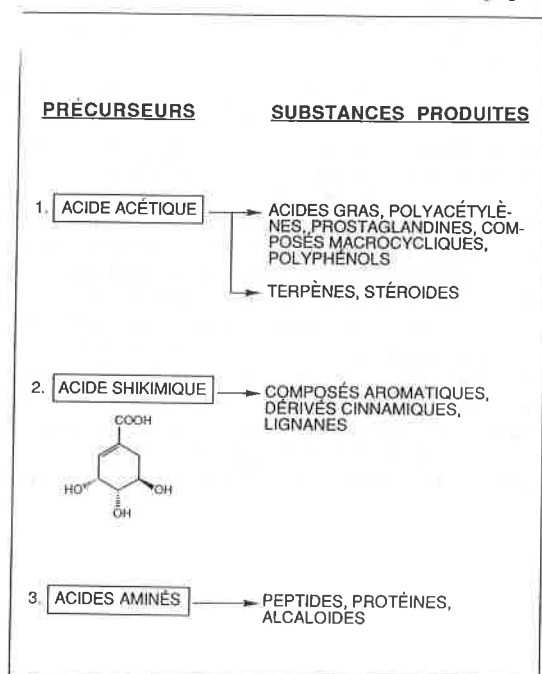


FIGURE 1. - Métabolisme secondaire général.

Les deux premières voies biosynthétiques jouant un rôle dominant dans la formation des parfums naturels, j'aimerais, brièvement, en rappeler le mécanisme. La biosynthèse des lipides non terpéniques s'effectue par polymérisation linéaire d'unités acétiques sous l'influence activante de *coenzyme A* ou *CoA* (fig. 2). Ainsi, la réaction d'une molécule d'acétyl-SCoA avec  $n$  molécules de malonyl-SCoA conduit, avec décarboxylation simultanée, à une chaîne poly- $\beta$ -dicétonique A ou à son analogue réduit B. D'autres réactions surviennent ensuite pour assurer la biotransformation de ces chaînes en métabolites terminaux individuels.

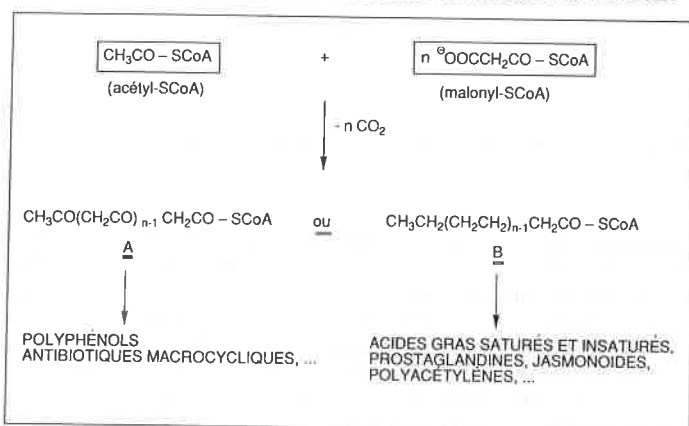


FIGURE 2. - Biosynthèse des lipides non terpéniques.

Pour sa part, la biogénèse des terpènes (fig. 3) exige la participation de l'acide mévalonique C, formé par condensation non linéaire de trois molécules d'acétyl-SCoA. Par la suite, l'acide mévalonique est transformé en deux équivalents biologiques activés de l'isoprène, les pyrophosphates d'isopentényle (D) et de diméthylallyle (E), qui réagissent l'un sur l'autre par substitution nucléophile et élimination pour conduire à une chaîne monoterpénique régulière, le pyrophosphate de géranyle. Ce dernier peut réagir à son tour avec une nouvelle molécule de pyrophosphate d'isopentényle pour donner l'isoprénologue supérieur ou pyrophosphate de farnésyle, et ainsi de suite. Cet aboutement successif de 2, 3 et 4 unités isopréniques forme la base de la biosynthèse des monoterpènes (en  $C_{10}$ ), des sesquiterpènes (en  $C_{15}$ ) et des diterpènes (en  $C_{20}$ ). Le schéma biosynthétique général se conclut par la transformation des pyrophosphates intermédiaires en composés terpéniques familiers, grâce à diverses réactions d'hydrolyse, de réarrangement ou de cyclisation.

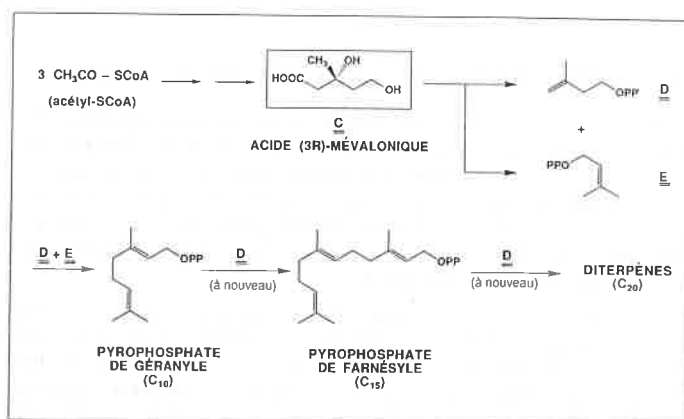


FIGURE 3. - Biosynthèse des terpènes.

Enfin, la biogénèse d'un grand nombre de substances aromatiques s'effectue à partir de l'acide shikimique (fig. 4), suivant un processus important pour les plantes supérieures puisqu'il contrôle aussi la formation des lignines. En gros, la biosynthèse passe par la transformation de l'acide shikimique en dérivé déshydrogéné F, puis en acide préphénique G, lequel constitue un proche précurseur des acides cinnamique et p-coumarique. Ces derniers peuvent ensuite subir des réactions d'hydroxylation, d'oxydation, ou de réduction en métabolites du type phénylpropanique ou  $ArC_3$ , représentés notamment par la coumarine et ses dérivés dans la nature ; d'autre part, la dégradation oxydative de leur chaîne latérale conduit aux métabolites du type  $ArC_1$ , dont un exemple est la vanilline. Par rapport à ces deux séries, les métabolites du type  $ArC_2$ , comme l'acétophénone, apparaissent plus rarement dans la nature. Ils résultent en fait souvent du métabolisme "acétique" vu précédemment, plutôt que de celui de l'acide shikimique.

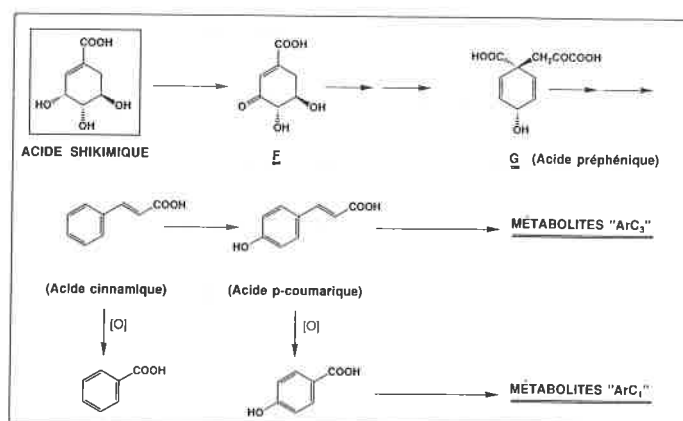


FIGURE 4. - Biosynthèse des composés aromatiques.

Notre brève incursion dans le domaine biosynthétique permet de saisir toute la complexité de la composition chimique des parfums naturels, d'autant plus que ceux-ci contiennent fréquemment, à côté des métabolites secondaires authentiques, une cascade de substances provenant de leur transformation effectuée a posteriori sous l'influence de facteurs chimiques, physiques, microbiologiques, etc. Il n'est pas rare qu'une huile essentielle donnée puisse contenir plusieurs centaines de constituants odorants, de nature généralement lipophile, caractérisés par une masse moléculaire inférieure à 300. En outre, suivant sa méthode de préparation, l'essence contiendra aussi une grande quantité de cires, paraffines, terpènes et autres lipides supérieurs inodores. On ne doit pas sous-estimer l'importance de ces constituants lourds, qui exercent éventuellement un effet "fixateur" favorable sur le parfum, lui conférant tout l'équilibre et la ténacité désirables. Par exemple, un bon tiers de l'essence absolue de jasmin se compose de substances peu volatiles, intrinsèquement inodores, mais cependant indispensables à la bonne qualité parfumistique du produit.

## Des parfums naturels aux parfums synthétiques

Historiquement, les travaux de recherche sur la composition chimique des parfums naturels et la synthèse de leurs constituants ont apporté une contribution fondamentale à la chimie organique. Par ailleurs, nous leur devons l'établissement et le développement, qui se poursuit encore de nos jours, de l'industrie des parfums synthétiques. J'aimerais rappeler quelques étapes marquantes de cette double évolution.

Les études dans le secteur des substances odorantes ont commencé peu avant 1850, soit moins d'un siècle après l'abolition de la théorie du phlogistique par Lavoisier (1743-1794). Parmi les pionniers qui œuvrèrent dans ce domaine, comme d'ailleurs dans celui de la chimie organique proprement dite, on trouve des noms illustres tels que Berzelius, Dumas, Liebig, Wöhler et bien d'autres. Compte tenu des méthodes analytiques et synthétiques primitives de l'époque, ces premières recherches fournirent des résultats remarquables (tableau II).

TABLEAU II. - Exemples de substances odorantes synthétisées au XIX<sup>e</sup> siècle [9].

BENZALDÉHYDE	1837	(WÖHLER, LIEBIG)
ACÉTATE DE BENZYLE	1855	(CANNIZZARO)
COUMARINE	1868	(PERKIN)
VANILLINE	1874	(TIEMANN, HAARMANN)
PHÉNYL-2-ÉTHANOL	1876	(RADZISZEWSKI)
α-TERPINÉOL	1885	(WALLACH)
ACIDE PHÉNYLACÉTIQUE	1886	(STAEDEL)
MUSC NITRÉ	1888	(BAUR)
IONONES	1893	(TIEMANN, KRÜGER)
ANTHRANILATE DE MÉTHYLE	1898	(ERDMANN & ERDMANN)

Entre 1850 et 1900, approximativement, on réussit en effet à synthétiser une série de substances odorantes, existant ou non dans la nature, qui représentaient pratiquement un petit catalogue de

parfumerie. Durant l'Exposition universelle de 1900, certains de ces corps synthétiques furent offerts à la curiosité du public par les firmes qui les produisaient (De Laire, Schimmel), à côté des huiles essentielles et autres extraits naturels traditionnellement fabriqués par les sociétés grassoises [9]. A l'aube du XX<sup>e</sup> siècle, l'industrie des parfums synthétiques commençait donc déjà à s'affirmer en proposant des matières de remplacement pour certains corps, jusque-là extraits de sources naturelles (menthol, vanilline, coumarine, etc.). En devenant accessibles, ces bases chimiques pures donnèrent aux parfumeurs professionnels des possibilités nouvelles et quasi illimitées de développer leur art.

L'ère des recherches modernes, qui débuta aux environs de 1920, fut principalement marquée par les contributions brillantes de Léopold Ruzicka, un chimiste croate né en 1887. Fait remarquable pour l'époque, une collaboration étroite s'instaura en 1921 entre Ruzicka, alors maître de conférences à l'École Polytechnique Fédérale de Zürich, et une entreprise de parfums genevoise, Chuit, Naef & Cie, aujourd'hui devenue Firmenich SA. Cette coopération devait rapidement se révéler idéale et fructueuse pour les deux parties.

Une découverte particulièrement importante qui en résulta fut l'élucidation, en 1926 [10], de la structure de la civettone, constituant à odeur musquée de la sécrétion d'un petit mammifère, la civette (*Viverra zibetha*) (fig. 5). L'identification d'une cétone macrocyclique à 17 chaînons représentait alors quelque chose de totalement inattendu, dont l'importance dépassait largement le cadre de la chimie des parfums. Cette découverte infirmait en effet un concept généralement admis qui voulait que, d'après la théorie des tensions de Baeyer, l'existence de cycles à plus de 8 atomes de carbone soit pratiquement impossible. En 1926 encore, Ruzicka suggéra la structure exacte de la muscone [11], une autre cétone macrocyclique qui existe dans le musc du chevreton porte-musc (*Moschus moschiferus* L.). Il décrivit aussi, cette année-là, les premières synthèses de cétones macrocycliques ayant de 10 à 18 atomes de carbone dans le cycle [12]. Un produit musqué très connu, la cyclopentadécaneone, fut dès lors

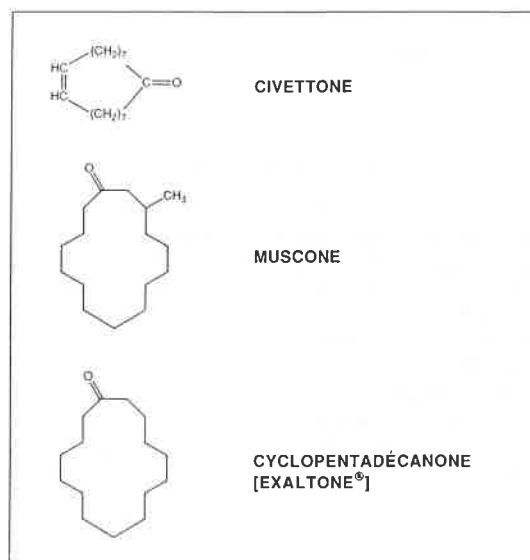


FIGURE 5. - Découverte des cétones macrocycliques.

fabriqué industriellement et commercialisé sous le nom d'Exaltone. Mais, Ruzicka et son école apportèrent aussi des contributions importantes au chapitre des parfums d'origine végétale (fig. 6). Ainsi, ils synthétisèrent, en 1928 [13], plusieurs lactones macrocycliques d'odeur musquée apparentées à l'ambrettolide que Kerschbaum [14] avait isolé l'année précédente à partir de l'essence de graine d'ambrette. Ils préparèrent, à cette occasion, le cyclopentadécanolide, commercialisé sous le nom d'Exaltolide, une autre lactone identifiée par Kerschbaum dans l'essence

de racines d'angélique [14]. En 1933 [15], ils établirent la structure de la jasmone, première cyclopenténone naturelle découverte dans l'essence de jasmin par Hesse, en 1899 [16]. A ce sujet, il convient de préciser qu'une autre équipe de chercheurs, Treff et Werner [17], obtinrent simultanément le même résultat et réalisèrent, en 1935 [18], la première synthèse de la jasmone, sans toutefois définir la configuration de la double liaison latérale. Dans le domaine des corps à odeur de violette, Ruzicka étudia l'irone extraite des rhizomes d'iris. Au début de ces recherches, en 1916, il adopta l'hypothèse erronée de Tiemann [19], qui postulait que l'irone était un isomère des ionones, donc une substance en  $C_{13}$ . Il n'arriva à la formule brute correcte de  $C_{14}H_{22}O$  qu'en 1933, mais se fourvoya à nouveau en envisageant une structure cyclohepténique pour cette cétone. D'autres péripéties de la même veine suivirent, repoussant la résolution définitive du problème jusqu'à l'année 1947 [20]. On sait aujourd'hui que les constituants odorants majeurs des rhizomes d'iris sont la *cis*- $\alpha$ - et la *cis*- $\gamma$ -irone [21] (fig. 6). Dans l'ensemble, les travaux sur l'irone, ou plutôt les irones, furent longs, pénibles, et de plus "agrémentés" d'une querelle scientifique célèbre entre Ruzicka et Y.-R. Naves, directeur des recherches chez Givaudan & Cie, une fabrique de parfums établie à Genève, comme Firmenich SA. Je n'insiste pas sur ce conflit virulent dont les protagonistes ont aujourd'hui disparu.

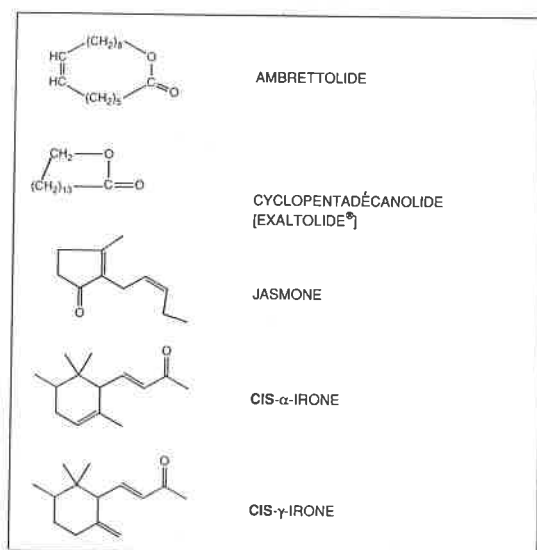


FIGURE 6. - Autres substances naturelles d'odeur musquée, jasmifiée ou de violette.

L'étude de l'immense famille des terpènes et stéroïdes ne pouvait laisser indifférent un chercheur comme Ruzicka. Il pénétra dans ce domaine avant 1920 déjà et obtint de nombreux succès au fil des ans. Ces recherches de grande envergure aboutirent, en 1953, à la publication de la "règle isoprénique biogénétique" [22], qui représente un parachèvement très important et toujours actuel de l'idée géniale émise initialement par Wallach en 1887 [23]. Dans la série des monoterpènes (fig. 7), Ruzicka réalisa notamment la première synthèse de la fenchone [24], vérifiant ainsi l'exactitude de la structure proposée par Semmler en 1905 [25]. En 1919, il effectua la première synthèse totale du linalol [26], jusqu'alors obtenu par isomérisation du géranol. Suivirent peu après, en série sesquiterpénique, l'élucidation de la structure du nérolidol et sa préparation [27], qui représentait la première synthèse totale d'un sesquiterpène naturel. Il y eut une suite commerciale à ce travail, car le nérolidol et le farnésol, son produit de transposition allylique, possèdent des propriétés appréciées en parfumerie.

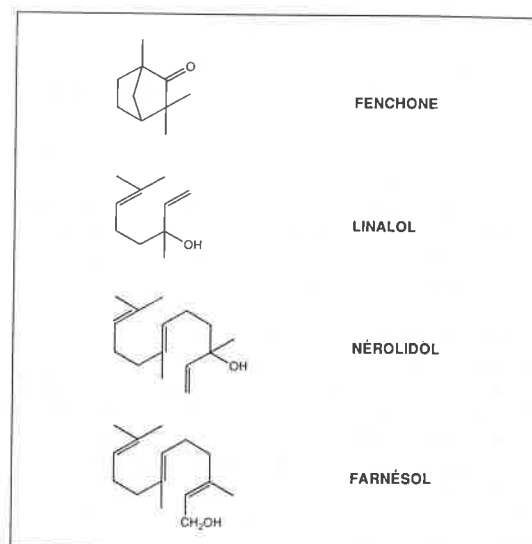


FIGURE 7. - Terpènes et sesquiterpènes : premières synthèses totales.

En 1935, parmi de nombreux autres résultats, Ruzicka élucida les structures du  $\beta$ -santalol, l'élément odorant central de l'essence de santal, et du  $\beta$ -santalène correspondant [28] (fig. 8). Je ne parlerai guère des travaux qu'il effectua également sur les diterpènes, triterpènes et stéroïdes, puisque ces classes de substances sont en principe inodores, à l'exception toutefois des étonnants "stéroïdes odorants" découverts par Prelog et Ruzicka en 1944 [29]. Il s'agit d'un groupe limité de produits dont l'archétype est la 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (fig. 8) à odeur intense de vieille urine, fort désagréable lorsqu'elle contamine parfois la viande du verrat. Les femmes seraient particulièrement sensibles à cette odeur et l'apprécieraient, consciemment ou non. D'où l'idée, aussi récente que commerciale, d'incorporer de très petites quantités de cette hormone sexuelle à certains parfums pour hommes. Je m'empresse d'ajouter que l'effet d'attraction escompté sur nos compagnes attend encore une confirmation scientifique rigoureuse.

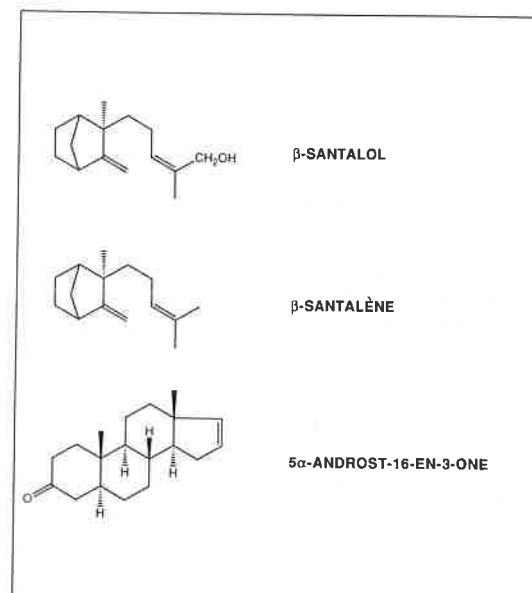


FIGURE 8. - Sesquiterpènes et stéroïdes odorants.

## Rôle des méthodes analytiques

En 1939, Léopold Ruzicka reçut le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur les substances macrocycliques et les terpènes supérieurs.

A ce stade de mon exposé, j'aimerais souligner une évidence : les progrès de notre connaissance des substances odorantes n'ont pu s'accomplir qu'en fonction directe de ceux des techniques analytiques. Le rôle primordial joué par ces dernières me semble mériter un commentaire, car l'analyse constitue l'étape initiale obligée de toute étude scientifique des essences et parfums naturels. Cette opération permet de réaliser la séparation des mélanges en leurs constituants individuels, qui peuvent alors être soumis à l'investigation structurale. Les fractionnements longs et fastidieux qu'elle implique souvent représentent finalement le seul moyen de découvrir de nouvelles substances odorantes susceptibles d'inspirer les parfumeurs et les chimistes synthéticiens. D'une part, en effet, la nature détient pratiquement l'exclusivité des meilleurs modèles odorants. D'autre part, nous ne disposons pas encore de l'outil théorique qui permettrait de prédire, à coup sûr, la structure de ceux-ci. Tant que cette situation durera, les analyses de parfums et d'arômes naturels resteront incontournables.

Un exemple qui illustre bien la spécificité parfois étonnante des relations entre structure et odeur est celui du *p*-menth-1-ène-8-thiol [30] (fig. 9). Cette substance, isolée du jus de pamplemousse, possède une odeur extraordinairement intense qui en fait l'un des plus puissants arômes naturels actuellement connus (seuil de détection dans l'eau  $10^{-4}$  ppb, correspondant à 1 g de produit dans 10 millions de tonnes d'eau). Or, les propriétés organoleptiques exceptionnelles de ce thiol disparaissent dès que l'on modifie, même légèrement, sa structure chimique. Ainsi, les isomères et analogues B à L (fig. 9) présentent une qualité d'odeur très inférieure à celle du modèle naturel, A, un fait qui défie pour l'instant toute tentative d'explication rationnelle.

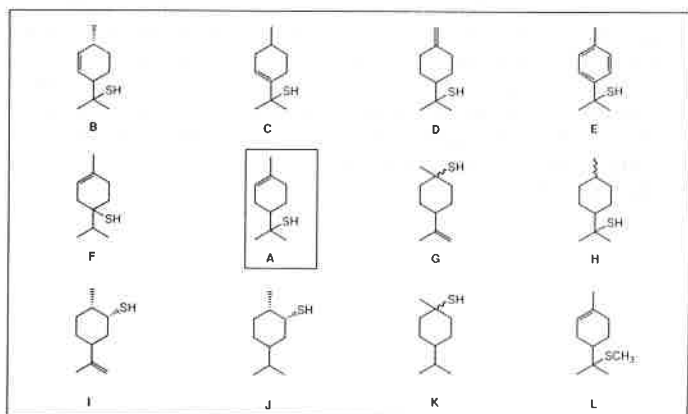


FIGURE 9. - Le *p*-menth-1-ène-8-thiol naturel (A) et ses isomères ou analogues de synthèse (B-L).

Aujourd'hui, les méthodes analytiques sont utilisées intensivement par l'industrie des parfums et arômes, entre autres pour la recherche de substances naturelles inédites. Au plan commercial, seul le recours à l'analyse, complétée par l'expérience de parfumeurs, permet de réaliser des reconstitutions fidèles et économiquement acceptables de parfums naturels, un objectif jugé utopique il n'y a pas si longtemps.

Revenons au début du siècle, où les opérations d'analyse n'impliquaient que des phénomènes physiques élémentaires tels que distillation, cristallisation, dissolution, etc. Ce premier arsenal fut peu à peu complété par la méthodologie de l'analyse fonctionnelle organique, qui permet de séparer chimiquement des classes bien définies de substances. On peut citer à ce propos l'isolement des alcools par l'intermédiaire de leurs monoesters phtaliques, ou celle des cétones et aldéhydes au moyen des réactifs de

Girard, proposés en 1936. La chromatographie d'adsorption sur colonne, découverte en 1903 par le botaniste russe Tswett, puis oubliée, ne devait revoir le jour qu'en 1931, grâce à une publication de Kuhn & Lederer [31], suivie peu après par les travaux de Reichstein et son école en 1937 et 1938 [32]. Cette première technique chromatographique constitua un progrès immense, malgré son caractère rudimentaire. Elle se révéla très utile, par exemple lors des recherches de première importance pour la parfumerie qui furent entreprises dès 1946 sur l'ambréine, triterpène de l'ambre gris, et ses métabolites odorants.

Ces recherches, patronnées par la maison Firmenich SA, impliquèrent trois groupes de chimistes : L. Ruzicka à Zürich, E. Lederer à Paris et M. Stoll à Genève. Il en résulta la découverte d'une série de substances odorantes d'un type nouveau (fig. 10), dont les plus connues sont l'Ambrox [33], l' $\alpha$ -ambrinol, l'ambraxyde et les acétals internes A et B. Commercialement parlant, l'Ambrox représente le plus important de ces corps d'odeur boisée-ambrée. En 1986, sa production mondiale atteignait 5 t/an, une quantité apparemment modeste qui correspond cependant à un volume approximatif de 50 000 tonnes de parfums finis, si l'on tient compte de la grande puissance odorante du produit (seuil de détection 0,3 ppb dans l'eau) [34]. Très récemment, les travaux de G. Büchi, H. Wüest, R. Snowden et collaborateurs sur la synthèse industrielle totale de l'Ambrox racémique ont démontré un regain d'intérêt pour cette substance, jusqu'alors produite sous forme optiquement active par héli-synthèse à partir de matières premières naturelles [35].

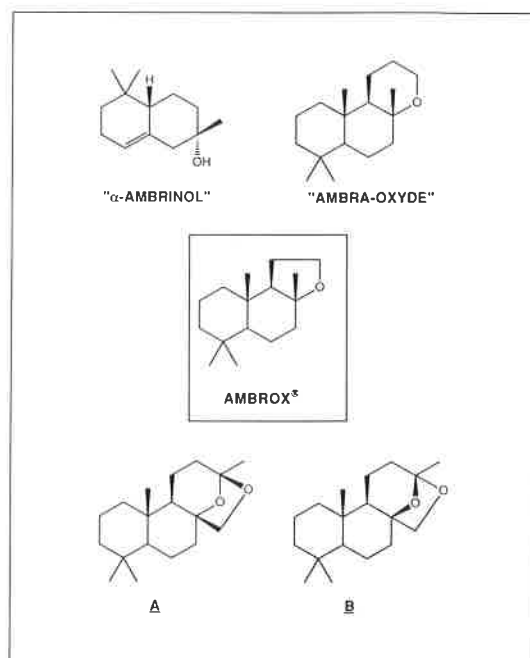


FIGURE 10. - Substances d'odeur ambrée.

L'introduction de la chromatographie gaz-liquide par A.T. James & A.J.P. Martin en 1952 [36] et, à un moindre degré, de la chromatographie sur couche mince par J.G. Kirchner et coll. en 1951 [37] donnèrent une impulsion nouvelle à l'étude des substances odorantes. Les résultats dus à l'application de ces méthodes modernes ne tardèrent pas. Certains d'entre-eux influencèrent même de manière décisive l'évolution de la parfumerie mondiale. J'ai eu personnellement la chance de pouvoir utiliser ces techniques dès 1955, lors d'une analyse de l'essence de jasmin entreprise dans le service du professeur E. Lederer à Paris. A cette époque, les chromatographes gaz-liquide, qui ressemblaient fort peu aux appareils actuels, se comptaient sur les doigts d'une main dans la métropole. Pour sa part, l'emploi de la chromatographie sur couche mince, non encore commercialisée, se révélait délicat et exigeait des qualités de bricoleur averti. Les

circonstances me permirent, semble-t-il, d'être le premier à utiliser cette technique en France [38] et de contribuer ainsi à sa diffusion.

Analysée à l'aide de ces techniques nouvelles, l'essence de jasmin livra rapidement ses derniers secrets. Il faut préciser, qu'en 1955, ses constituants odorants étaient pour la plupart déjà connus, mais leur mélange ne restituait cependant pas l'odeur authentique du jasmin. Un élément important du parfum manquait donc encore. La découverte du (-)-jasmonate de méthyle en 1957 [39] (fig. 11) combla cette lacune tout en élargissant notre connaissance du groupe des jasmonoïdes odorants, jusqu'alors limité à la jasmone [16] et ses analogues synthétiques. Aujourd'hui, on fabrique le jasmonate de méthyle racémique à l'échelle industrielle. Cette substance offre le double intérêt d'être une base précieuse en parfumerie et de représenter un type particulier d'hormone végétale, et en fait un régulateur de croissance dont les propriétés font, depuis quelques années, l'objet d'études un peu partout dans le monde. L'un des derniers travaux publiés à ce propos [40] suggère même que le jasmonate de méthyle pourrait être un messager chimique entre certaines plantes, par l'intermédiaire de ses émanations volatiles. Au plan des relations structure-activité, ce produit constitue un cas intéressant dont nous reparlerons.

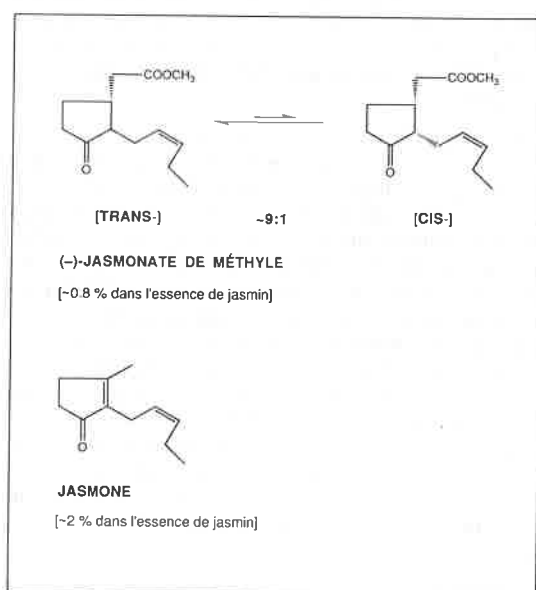


FIGURE 11. - Le cœur de l'odeur du jasmin.

Deux ans après la découverte du jasmonate de méthyle, soit en 1959, des études structurales dans cette série me conduisirent à préparer son dérivé hydrogéné ou dihydro-jasmonate de méthyle, qui allait connaître une destinée industrielle exceptionnelle [41] (fig. 12). Ce produit, moins cher que le jasmonate de méthyle lui-même, possède en effet le comportement d'un corps jasmolé d'emploi universel en parfumerie\*. Il n'existe qu'à l'état de traces infimes dans l'essence de jasmin, mais Firmenich SA le fabrique actuellement à très grande échelle sous le nom commercial de Hédione. D'autres entreprises, par exemple une firme japonaise, produisent également le dihydro-jasmonate de méthyle qui présente, comme le jasmonate de méthyle, une particularité organoleptique intéressante : l'odeur du stéréoisomère cis, thermodynamiquement instable, est beaucoup plus intense que celle de la forme stable, trans. Cette différence, dûment démontrée, anime en ce moment une vive compétition industrielle centrée sur la possibilité de produire, puis d'utiliser en parfumerie, des qualités de jasmonate et dihydro-jasmonate de méthyle spécialement enrichies en isomères instables cis.

\* Le parfumeur réputé Edmond Roudnitska fut le premier à avoir su exploiter les possibilités du dihydro-jasmonate de méthyle, notamment dans sa célèbre création "Eau Sauvage" (1966).

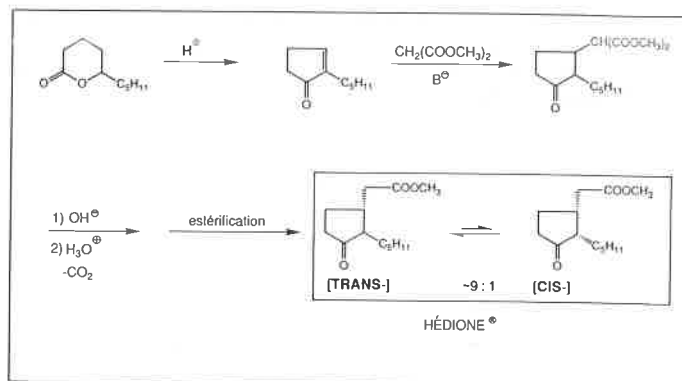


FIGURE 12. - Une grande base de la parfumerie moderne : le dihydro-jasmonate de méthyle (racémique) ou Hédione.

Après le jasmin, la rose nous fournira un autre exemple montrant bien l'impact exercé par de nouvelles méthodes analytiques sur notre connaissance des corps odorants. En 1962, le professeur E. sz. Kováts, de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, entreprit une étude détaillée de l'une des matières premières les plus nobles et appréciées de la parfumerie, l'essence de rose bulgare. Au cours de cette analyse, il utilisa principalement la chromatographie gaz-liquide, dont il est un spécialiste reconnu. Il obtint ainsi de nombreux résultats [42], mais seul l'emploi d'une technique particulière de séparation liquide/liquide à contre-courant lui permit d'isoler, en très petite quantité, une substance odorante nouvelle à laquelle il assigna la structure hypothétique **A** (fig. 13). A la suite de diverses circonstances, le problème vint dans mon laboratoire et je démontrai par synthèse directe, en 1967, que cette substance d'odeur extrêmement intéressante était en fait la déhydro-ionone **B**, pour laquelle je proposai le nom de damascénone [43]. Ceci marqua le début de l'ère des "cétones de rose", représentées principalement par la  $\beta$ -damascénone [43] et les damascones  $\alpha$ - [43],  $\beta$ - [43] et  $\gamma$ - [44], dont seule la dernière n'a pu être trouvée dans la nature. Les autres représentants et la  $\beta$ -damascénone elle-même existent dans diverses sources naturelles et ne sont pas caractéristiques de la rose, comme leur nom trivial pourrait le faire croire. L'odeur de ces cétones, très puissante, montre une palette de nuances rosées-fruitées unique, tout à fait différente de ce que l'on observe dans la série des ionones, représentées dans la fig. 13 par l'isomère  $\beta$ -. La synthèse industrielle des "cétones de rose" et produits apparentés, encore d'actualité, a déjà fait l'objet de nombreux travaux, surtout dans les laboratoires de G. Ohloff à Genève et de G. Büchi à Cambridge (États-Unis).

La parfumerie moderne utilise de très nombreux parfums naturels, aussi bien qu'une multitude de corps chimiques individuels dont nous n'avons évoqué que quelques exemples parmi les plus significatifs.

Ces matières premières forment deux classes principales :

- Les produits d'origine naturelle, qui comprennent les huiles essentielles et tous autres extraits végétaux et animaux, de même que les corps chimiques purs que l'on en retire.
- Les produits d'origine synthétique, représentés soit par des corps chimiques existant à l'état naturel mais reproduits par synthèse, soit par des substances complètement étrangères à la nature. La participation de la pétrochimie est prépondérante dans ce secteur.

Une troisième classe de matières premières, plus ou moins hybride des deux précédentes, pourrait réunir les reconstitutions semi-synthétiques de parfums naturels.

Au total, ceci représente des milliers de produits disponibles sur le marché. Dans l'ouvrage classique de Y.-R. Naveš sur la "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", plus de 200 parfums naturels se trouvent recensés [45]. Pour sa part, le recueil non moins classique d'Arctander [46] contient la description de 3102 corps chimiques utilisés en parfumerie ou dans le domaine

des arômes. Dans ces conditions, je dois me limiter à vous montrer un tableau vraiment élémentaire de quelques bases synthétiques couramment utilisées en parfumerie, classées selon leur type d'odeur (tableau III).

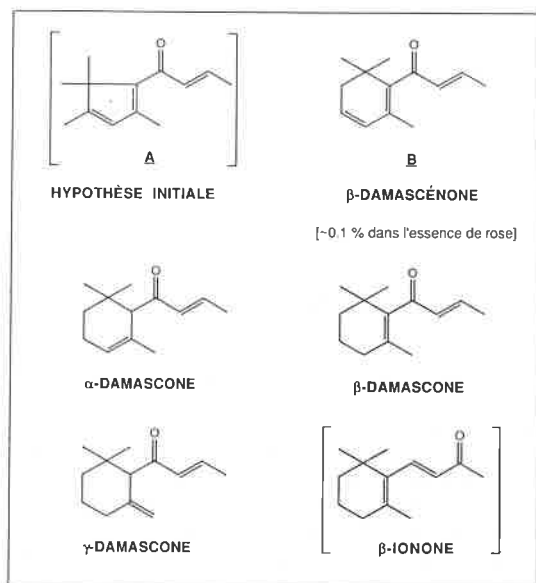


FIGURE 13. - Les "cétones de rose".

TABLEAU III. - Exemples de bases synthétiques utilisées en parfumerie.

TYPE D'ODEUR	SUBSTANCES
FLORAL:	HYDROXYCITRONELLAL, ALDÉHYDE α-AMYL CINNAMIQUE, CITRONELLOL, ACÉTATE DE BENZYLE, JASMONE, NÉROLIDOL, ALCOOL β-PHÉNYL-ÉTHYLIQUE, INDOLE, ANTHRANILATE DE MÉTHYLE, DIHYDROJASMONATE DE MÉTHYLE, DAMASCÉNONE, DAMASCONES ...
FRUITÉ:	LACTONES C <sub>9</sub> - C <sub>12</sub> , ESTERS ÉTHYLIQUES, AMYLIQUES, BENZyliques, DAMASCÉNONE ...
FEUILLE VERTE:	(Z)-HEX-3-EN-1-OL, HEX-2-ÉNAL, 2,6-NONADIÉNAL ...
BOISÉ:	MÉTHYLIONONES, ISOAMPHYL-CYCLOHEXANOLS, ACÉTATE DE p-tert. BUTYLCYCLOHEXYLE, ACÉTATE DE VÉTIVERYLE ...
AMBRÉ:	α-AMBRINOL, AMBROX <sup>®</sup> ...
MUSQUÉ:	CYCLOPENTADÉCANONE, 15-PENTADÉCANOLIDE, MUSCS NITRÉS, MUSCONE ...

## Les odeurs

Parlons précisément des odeurs ! Aujourd'hui, les parfums naturels semblent avoir perdu tout leur mystère. D'une part, l'analyse chimique permet l'élucidation complète de leur composition, surtout depuis l'invention de la chromatographie gazeuse capillaire par M.J.E. Golay en 1957 [47] et son développement par K. Grob & G. Grob vers 1976 [48]. D'autre part, la

synthèse moderne autorise la reproduction exacte de leurs constituants, dont le mélange en proportions adéquates restitue fidèlement l'odeur du parfum de départ. Dans le domaine des parfums, nous sommes donc capables d'imiter la nature, mais, paradoxalement, notre compréhension de la base moléculaire de l'olfaction reste encore extrêmement fragmentaire.

Que savons-nous des caractéristiques générales que doit obligatoirement présenter une substance odorante ? Physiquement, elle aura une volatilité suffisante, c'est-à-dire une masse moléculaire inférieure à 300. Sa polarité faible à moyenne lui conférera une bonne solubilité en milieu lipidique. Ces conditions préliminaires réalisées, l'odeur de la substance dépendra d'un grand nombre de facteurs structuraux et électroniques difficiles à quantifier, notamment du profil tridimensionnel de la molécule, de sa configuration relative et absolue, des substituants, de l'emplacement, de la polarité et de l'orientation des groupes fonctionnels présents, ainsi que des liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires éventuelles. De plus, dans le cas des structures non rigides, la répartition statistique des populations de rotamères et autres conformères aura son importance. Tous ces paramètres morphologiques et électroniques combinés pouvant jouer un rôle lors de l'interaction dynamique des molécules odorantes avec les centres récepteurs de notre épithélium olfactif, on mesure l'extrême complexité des relations structure-odeur. Nous sommes loin, actuellement, de disposer de ce que d'un embryon de théorie unifiée permettant de "calculer" une odeur comme on calcule, par exemple, le maximum d'absorption d'un chromophore dans l'ultraviolet.

Selon J.E. Amoore, de l'Université de Californie à San Francisco, environ 50 théories auraient été avancées jusqu'ici pour tenter d'expliquer l'origine de la perception olfactive [49]. Certaines d'entre-elles attribuent une nature purement physique et vibratoire au phénomène, d'autres l'interprètent comme un processus chimique ou enzymatique nécessitant un contact direct entre molécules odorantes et récepteurs sensoriels. De toutes ces théories empiriques, seules quatre ont plus ou moins survécu, dont celles de J.E. Amoore et de M.G.J. Beets, émises respectivement en 1952 [50] et 1957 [51]. Ces théories prennent en compte la grandeur, la forme, le profil, le statut électronique et la disposition des groupes fonctionnels des molécules odorantes afin d'expliquer la spécificité de leur interaction avec les récepteurs olfactifs. Plus récemment, d'intéressants travaux ont contribué à améliorer nos connaissances en matière de relations structure-odeur, mais dans des domaines limités à des classes particulières de substances.

Ainsi, G. Ohloff a constaté que l'apparition des odeurs ambrées en série décalinique dépend étroitement de facteurs structuraux précis, à savoir une fusion *trans* des cycles et l'orientation *axiale* de l'hydrogène angulaire et des substituants. Ces observations le conduisirent à formuler, en 1971, la "règle triaxiale" [52], selon laquelle seules les substances appartenant au type structural A (fig. 14) peuvent présenter une odeur ambrée. La généralité de ce postulat a fait l'objet de nombreuses vérifications expérimentales en série décalinique.

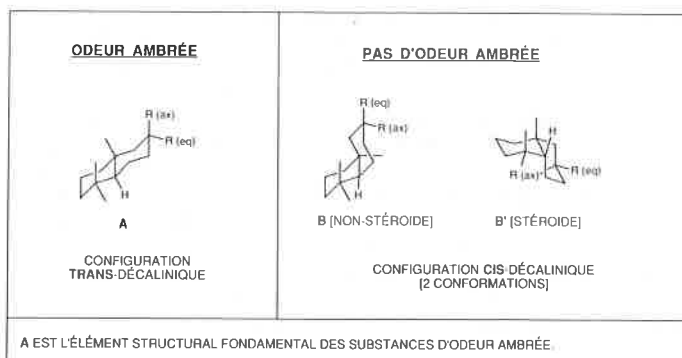


FIGURE 14. - Relations structure-activité. Règle triaxiale de Ohloff [52].



En 1985, P.F. Vlad et ses collaborateurs [53] contestèrent la portée de la règle triaxiale de G. Ohloff et étudièrent les relations structure-odeur dans la série décalinique en adoptant une approche plus mathématique. Ils analysèrent la structure moléculaire de 94 substances au moyen d'un programme mathématique complexe et démontrèrent que l'apparition de l'odeur ambrée chez ces produits dépendait de la présence, dans leur molécule, d'une relation structurale triangulaire de dimensions déterminées entre un atome d'oxygène et deux atomes d'hydrogène voisins. La figure 15 montre ce fragment structural, appelé "triangle ambré", dans le cas de l'ambra-oxyde. Selon G. Ohloff [54], cette règle souffrirait de nombreuses exceptions.

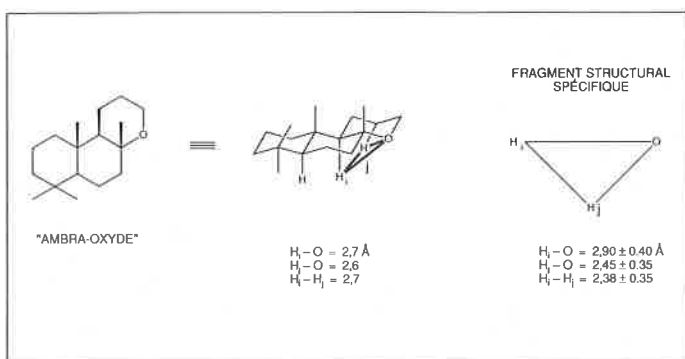


FIGURE 15. - Relations structure-activité. Le "triangle ambré" [53].

En 1988, B. Winter [55] appliqua en série décalinique un programme mathématique précédemment développé par B. Lee & F.M. Richards [56] pour l'estimation de l'accessibilité statique des protéines. Il put calculer de cette manière un facteur relatif d'accessibilité de l'atome d'oxygène chez une dizaine d'éthers tricycliques apparentés à l'Ambrox et trouva une corrélation positive entre ce facteur et les propriétés odorantes de ces substances (fig. 16). Ce résultat démontre à l'évidence le rôle directeur joué par l'atome d'oxygène dans l'interaction de ce type de molécules avec les récepteurs olfactifs.

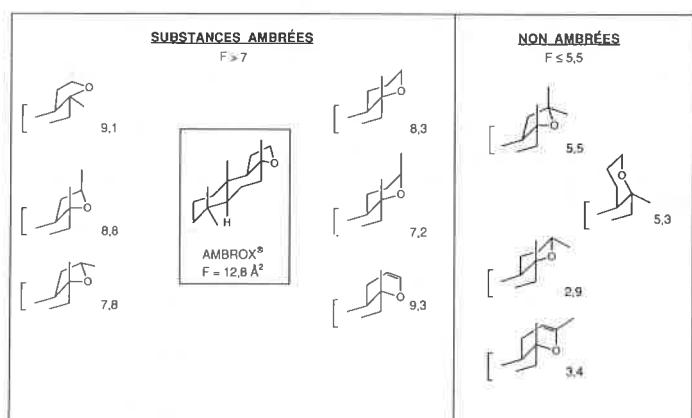


FIGURE 16. - Relations structure-activité. Facteur d'accessibilité (F) de l'atome d'oxygène et odeur ambrée [55].

Une observation surprenante, au plan des relations structure-odeur, fut faite dans mon laboratoire, en 1969, lors de l'étude du produit résultant de la condensation du camphène avec le phénol, suivie d'hydrogénation. Cette opération, connue de longue date, fournit un mélange complexe de terpénylcyclohexanols dont l'odeur de santal est appréciée des parfumeurs. Après avoir établi que les principaux constituants du mélange répondaient à la formule générale X (fig. 17), je synthétisai chacun des isomères et stéréoisomères individuels X<sup>1</sup> à X<sup>11</sup> découlant de cette structure [57]. Il se révéla, finalement, que seuls les isocamphyl-

cyclohexanols axiaux X<sup>6</sup> et X<sup>7</sup> possèdent l'odeur intense de santal caractéristique du mélange initial. Le fait que les autres isomères aient peu ou pas d'odeur resta inexplicé jusqu'à la parution, l'année dernière, d'un travail de A. Becker et coll. [58]. Grâce à l'utilisation d'une méthode mathématique nouvelle, ces auteurs démontrèrent en effet que, au niveau moléculaire, les cyclohexanols odorants X<sup>6</sup> et X<sup>7</sup> sont ceux de la série qui présentent la meilleure ressemblance stérique avec deux corps santalés de référence, le β-santalol et le 8-t-butylbicyclo[4.4.0]-décan-3-ol. Une simple comparaison visuelle des molécules en cause ne permet guère de déceler cette analogie structurale.

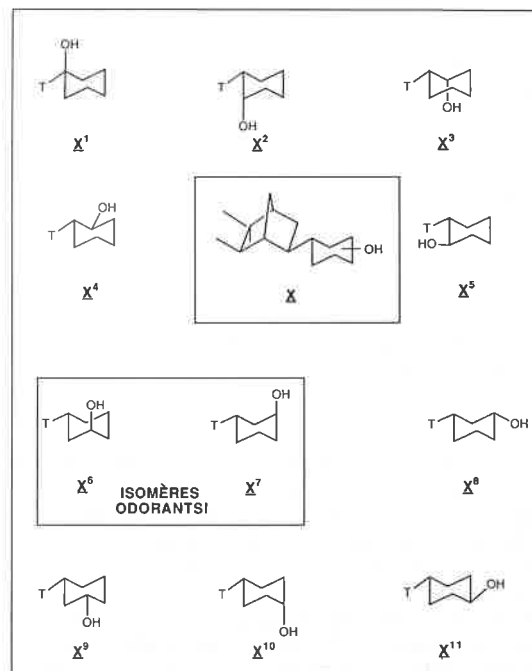


FIGURE 17. - Relations structure-activité. Les isocamphyl-cyclohexanols d'odeur santalée [57].

Les cas précédents - je pourrais en citer d'autres - montrent bien que notre compréhension des relations structure-odeur reste très fragmentaire et empirique. Quelques certitudes fondamentales émergent pourtant, dont le fait important que le processus de l'olfaction est énantiosélectif. En principe, ceci signifie qu'on ne peut reconstituer valablement un parfum naturel qu'à partir de composés chimiques totalement identiques à leurs équivalents naturels, jusqu'au plan de la configuration absolue et de la pureté optique. Par exemple, la préparation d'une essence de rose parfumentiquement exacte requiert l'utilisation de citronellol et de linalol lévogyres, à l'exclusion des énantiomères et racémiques correspondants [59].

Maintes fois démontrée, l'interdépendance de la configuration absolue et de l'odeur se laisse également illustrer par le cas du jasmonate de méthyle (fig. 18) : des quatre isomères optiquement actifs de cette substance, c'est le représentant naturel, A, qui possède l'odeur la plus intense [60]. Cependant, l'utilisation de cet énantiomère pur en parfumerie se révélerait sans doute problématique, vu sa tendance marquée à l'épimérisation en forme trans B, plus stable mais moins odorante. En fait, le jasmonate de méthyle isolé ou synthétisé sans précautions spéciales ne contient ordinairement que 5 à 10 % d'isomère cis pour 90 à 95 % de trans, un rapport quantitatif proche de l'équilibre thermodynamique.

La nécessité de disposer, au moins dans certains cas, de produits de base non racémiques en parfumerie a posé et posera encore de redoutables défis aux chimistes synthéticiens. Dans ce contexte, le recours à l'hémisynthèse à partir de substances naturelles optiquement actives avait initialement permis de résoudre quelques problèmes importants. Par exemple, nous savons depuis

près de 30 ans transformer les  $\alpha$ -pinènes naturels, énantiomériques, en citronellol et linalol de configuration (R)- ou (S)- [61]. Plus récemment, des progrès spectaculaires ont été réalisés dans l'application des catalyseurs chiraux aux synthèses énantiosélectives. Citons à cet égard le "procédé Takasago", grâce auquel on produit industriellement le menthol lévogyre à partir du myrcène [62].

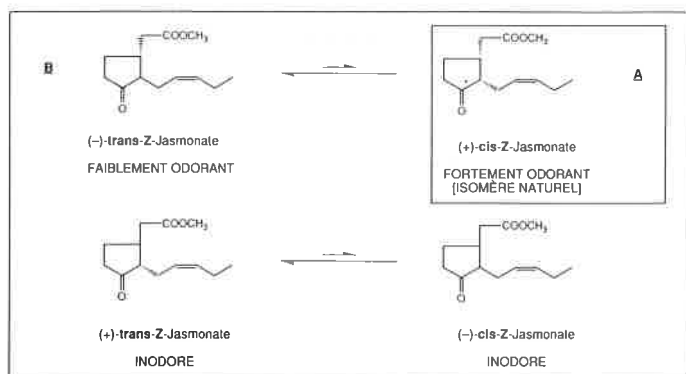


FIGURE 18. - Relations structure-activité. Les isomères optiques du jasmonate de méthyle [60].

Une autre synthèse asymétrique, décrite en 1988 par C. Fehr et J. Galindo [63], permet la production des deux énantiomères de l' $\alpha$ -damascone à l'échelle semi-industrielle (fig. 19). L'étape clé du procédé consiste en une protonation régio- et énantiosélective de l'énolate **A** [64], induite par la présence de (-)- ou de (+)-isopropyléphédrine. Grâce à ce travail, on a pu constater que la (S)-(-)- $\alpha$ -damascone **B**, qui possède une qualité d'odeur nettement supérieure à celle de son antipode (R)-(+)-**C**, est identique à l' $\alpha$ -damascone naturelle existant dans le thé, comme l'ont vérifié König, Ohloff et leurs collaborateurs en 1989 [65].

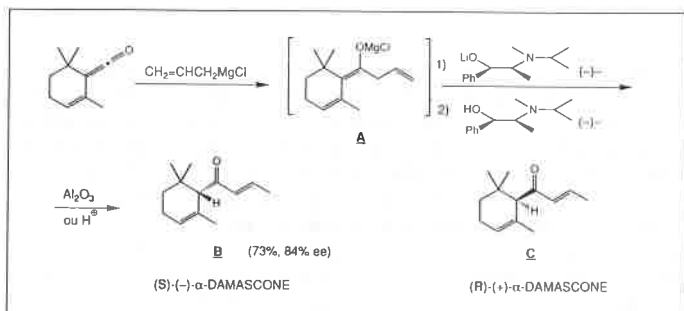


FIGURE 19. - Relations structure-activité. Les  $\alpha$ -damascones énantiomères [63].

En guise de conclusion, je ferai remarquer que, depuis un certain nombre d'années, l'industrie des huiles essentielles connaît un déclin régulier attribué à l'emploi de plus en plus généralisé de produits de remplacement souvent issus de la pétrochimie. A part leur coût moins élevé, ces bases synthétiques présentent l'avantage d'une disponibilité permanente sur le marché, jointe à une qualité stable. Durant les prochaines années, l'industrie de la parfumerie continuera indéniablement d'utiliser de plus en plus les synthétiques, et notamment ceux qui représentent une réplique exacte de molécules naturelles.

**Remerciements :** Je souhaite remercier la Direction de Firmenich SA, Genève, ainsi que M. le professeur Henri Patin, directeur de l'ENSCR, pour leur accord et appui concernant la publication de ce texte.

## Bibliographie

- [1] Hérodote, chap. 1.
- [2] B.M. Lawrence, *Perfumer & Flavorist*, **1985**, 10, 1.
- [3] E. Rimmel, "Le Livre des Parfums", p. 5, Éditions du Layet, Cavalière, Le Lavandou, **1987**.
- [4] Réf. [3], p. 46.
- [5] M. Stoll, "Oils, Essential", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, vol. 14, p. 180, John Wiley & Sons, Inc., **1967**.
- [6] Y.-R. Naves, "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", p. 7, Masson & Cie, Paris, **1974**.
- [7] H. Surburg, M. Güntert et B. Schwarze, *J. Essent. Oil Res.*, **1990**, 2, 307 et références citées.
- [8] Réf. [6], pp. 16-17.
- [9] J. Hadorn et J. Garnero, *Parfums, Cosmétiques, Arômes*, **1985**, 64, p. 67.
- [10] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 230 ; L. Ruzicka, H. Schinz et C.F. Seidel, *Helv. Chim. Acta*, **1927**, 10, 695.
- [11] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 715, 1008.
- [12] L. Ruzicka, M. Stoll et H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 249.
- [13] L. Ruzicka et M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **1928**, 11, 1159.
- [14] M. Kerschbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 902.
- [15] L. Ruzicka et M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta*, **1933**, 16, 1208.
- [16] A. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, 32, 2611.
- [17] W. Treff et H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1933**, 66, 1521.
- [18] W. Treff et H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1935**, 68, 640.
- [19] F. Tiemann et P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2675 ; *ibid.*, **1895**, 28, 1754 ; F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 808.
- [20] L. Ruzicka, C.F. Seidel, H. Schinz et M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 1807 ; Y.-R. Naves, *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 2221.
- [21] G. Ohloff, "Riechstoffe und Geruchssinn", p. 162, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1990**.
- [22] L. Ruzicka, A. Eschenmoser et H. Heusser, *Experientia*, **1953**, 9, 357 ; A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger et D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, **1955**, 38, 1890.
- [23] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1887**, 239, 1.
- [24] L. Ruzicka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1917**, 50, 1362.
- [25] F.W. Semmler, *Chem. Ztg.*, **1905**, 29, 1313.
- [26] L. Ruzicka et V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 182.
- [27] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1923**, 6, 492.
- [28] L. Ruzicka et G. Thomann, *Helv. Chim. Acta*, **1935**, 18, 355.
- [29] V. Prelog et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, 61 ; V. Prelog, L. Ruzicka et P. Wieland, *ibid.*, 66.
- [30] E. Demole, P. Enggist et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1785.
- [31] R. Kuhn et E. Lederer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1931**, 64, 1349.
- [32] M. Steiger et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **1937**, 20, 817 ; *ibid.*, **1938**, 21, 171, 546, 828 ; T. Reichstein et J.V. Euw, *Helv. Chim. Acta*, **1938**, 21, 1197.
- [33] M. Hinder et M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33, 1308.
- [34] G. Ohloff, *Chimia*, **1987**, 41, 2.
- [35] G. Büchi et H. Wüest, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 996 ; R. Snowden et al., *Helv. Chim. Acta*, sous presse ; *J. Am. Chem. Soc.*, sous presse.
- [36] A.T. James et A.J.P. Martin, *Biochem. J.*, **1952**, 50, 679.
- [37] J.G. Kirchner, J.M. Miller et G.J. Keller, *Anal. Chem.*, **1951**, 23, 420.
- [38] M. Barbier, *J. Chromatogr.*, **1988**, 440, 5.
- [39] E. Demole, E. Lederer et D. Mercier, *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 675.
- [40] E.E. Farmer et A.C. Ryan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990**, 87, 7713 ; *Chem. Abstr.*, **1991**, 114, 3605 j.
- [41] E. Demole, E. Lederer et D. Mercier, *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 685.
- [42] E. sz. Kováts, *J. Chromatogr.*, **1987**, 406, 185.
- [43] E. Demole, P. Enggist, U. Sauberli, M. Stoll et E. sz. Kováts, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53, 541.

- [44] K.H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 1805.
- [45] Y.-R. Naves, "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", Masson & Cie, Paris, **1974**.
- [46] S. Arctander, "Perfume and Flavor Chemicals", Montclair, N.J., USA, **1982**.
- [47] M.J.E. Golay "Gas Chromatography 1957", p. 1 (V.J. Coates, H.J. Noebels et I.S. Fagerson, édit.), Academic Press, New York, **1957**.
- [48] K. Grob et G. Grob, "Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water" (L.H. Keith, édit.), Ann Arbor Sci., Ann Arbor **1976**, 75.
- [49] J.E. Amoore, "Fragrance Chemistry", p. 45 (E.T. Theimer, édit.), Academic Press, New York, **1982**.
- [50] Réf. [49], p. 46.
- [51] M.G.J. Beets, "Molecular Structure and Organoleptic Quality", pp. 54-90, Society of Chemical Industry, London, **1957**.
- [52] G. Ohloff, "Gustation and Olfaction", p. 178 (G. Ohloff et A.F. Thomas, édit.), Academic Press, New York, **1971**; G. Ohloff, "Fragrance Chemistry", p. 563 (E.T. Theimer, édit.), Academic Press, New York, **1982**. Réf. [21], p. 24.
- [53] I.B. Bersuker, A.S. Dimoglo, M. Yu. Gorbachov, M.N. Koltsa et P.F. Vlad, *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 211.
- [54] Réf. [21], p. 26.
- [55] B. Winter, "QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design", p. 401, Proc. of the 7th European Symposium on QSAR, Interlaken, Switzerland, Sept. 5-9, 1988 (édit., J.L. Fauchère et A.R. Liss, Inc.), New York 1989; B. Winter, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1377.
- [56] B. Lee et F.M. Richards, *J. Mol. Biol.*, **1971**, *55*, 379.
- [57] E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 2065.
- [58] A. Becker, G. Buchbauer, S. Winiwarter et P. Wolschann, *J. Essent. Oil Res.*, **1990**, *2*, 221.
- [59] G. Ohloff et E. Demole, *J. Chromatogr.*, **1987**, *406*, 181.
- [60] T.E. Acree, R. Nishida et H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.*, **1985**, *33*, 425.
- [61] Réf. [21], pp. 92-96.
- [62] S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato et R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4897 et références citées.
- [63] C. Fehr et J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6909.
- [64] F. Näf et R. Decorzant, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3245.
- [65] W.A. König, P. Evers, R. Krebber, S. Schulz, C. Fehr et G. Ohloff, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7003.