

# L'art de la parfumerie : des fleurs aux produits de synthèse \*

Maurice Chastrette

La parfumerie est une de ces activités privilégiées où se rencontrent l'art, les techniques et la science. La parfumerie est d'abord un art, aboutissement d'une très longue histoire et riche de traditions, particulièrement en France. C'est aussi un ensemble de techniques, dont certaines remontent à plusieurs millénaires, faisant un large appel à la chimie. C'est enfin une industrie puissante et variée, basée sur la chimie organique fine.

Il n'est pas de ma compétence de traiter des aspects artistiques de la parfumerie. Je me contenterai de faire remarquer que le langage de la parfumerie fait référence au langage de la musique auquel il a emprunté les termes de note et d'accord. En ce qui concerne le processus même de la création, le petit livre de E. Roudnitska intitulé "le Parfum" [1] présente les idées d'un grand créateur et indique les sources bibliographiques importantes.

Cet exposé est centré sur les rapports entre la parfumerie d'une part et les concepts et les techniques de la chimie d'autre part.

## La parfumerie et les techniques de la chimie

L'histoire des parfums est aussi vieille que l'histoire de notre civilisation puisqu'ils étaient déjà utilisés dans des cérémonies il y a plusieurs milliers d'années. Les parfums étaient très coûteux et sont demeurés, en dehors des usages religieux, l'apanage des souverains et des puissants depuis l'antiquité pratiquement jusqu'aux temps modernes.

L'obtention des constituants du parfum relève de techniques plus ou moins compliquées qui permettent de produire des substances odorantes à partir de matières premières plus ou moins rares.

## Les sources de matières premières

A l'origine, et pendant des siècles, la seule source de matières premières a été la nature, à travers les plantes, les arbres et parfois, hélas, les animaux. Dans une fleur ou une plante existent plusieurs centaines de composés chimiques, en proportions

variables avec l'espèce, le climat, la partie du végétal et même l'heure du jour (ce point explique pourquoi il est nécessaire de cueillir les roses aux premières heures du jour...).

Il existe une très grande variété d'espèces de plantes (environ 300 000) et, donc, un nombre très élevé de composés potentiellement utilisables. Le problème est d'extraire du tissu végétal les constituants de l'odeur. Pour cela plusieurs techniques différentes sont utilisées, qui fournissent des mélanges différents à partir des mêmes sources.

## Les techniques de combustion

La myrrhe et l'encens véritable, ou oliban, qui sont des oléogommes résinées récoltées sur des arbres de la famille des Burseracées, figurent parmi les plus anciennes substances odorantes utilisées par l'homme. Elles étaient utilisées dans les cultes des dieux, en médecine et, déjà, comme produits de beauté en Égypte [2].

La myrrhe se présente sous forme de gouttes, qu'Ovide appelait des larmes, souvent agglutinées, allant d'un jaune clair à un rouge assez foncé. L'encens véritable se présente aussi sous forme de larmes, d'une taille allant jusqu'à celle d'une noix et de couleur jaune pâle ou ambrée (Barbier, 1988).

La myrrhe et l'encens sont brûlés et c'est leur combustion qui dégage les odeurs bien connues. C'est probablement ce type d'utilisation des matières odorantes qui a donné le mot parfum, en passant par le latin *per fumum* (à travers la fumée).

Le papyrus Ebers (2 000 ans avant J.C.) atteste l'emploi de myrrhe et aussi de cannelle (cinnamon) et de galbanum chez les Égyptiens [3].

Les Croisés furent séduits par les parfums à base de résines utilisés en Orient et ramenèrent avec eux la mode des aromates qui dura plusieurs siècles. Aux XIV<sup>e</sup> et XV<sup>e</sup> siècles on a beaucoup utilisé les oyselets de Chypre qui sont un mélange d'aromates réduits en pâte et moulés en forme d'oiseau qu'on brûlait pour parfumer l'air. Ils étaient composés de storax liquide, de calamite et de labdanum liés avec une gomme adragante [4].

## Les techniques d'extraction par les lipides

Une peinture dans la tombe de Neferrenpet à Thèbes (environ 1 250 avant J.C.) montre des femmes assistant à un dîner, tenant des fleurs de lotus dans leurs mains. Elles ont placé sur leur tête des cônes de cire parfumée qui fondaient pendant la soirée, coulaient sur leurs perruques et dégageaient une odeur agréable.

Déjà, à cette époque, les huiles et les graisses parfumées étaient obtenues par des techniques d'extraction par les lipides, généralement à chaud, ce qui augmente la vitesse d'extraction. Les substances odorantes étaient aussi utilisées pour la toilette et il est fait mention du Kyphi, une des premières eaux de toilette, reprise par les Grecs et les Romains, et composée de quelques 16 ingrédients [5].

Les Hébreux apprirent de l'Égypte des recettes de parfums dont un exemple est trouvé dans le livre de l'Exode.

*“Prends des aromates d'excellente qualité, cinq cent sicles de myrrhe vierge, la moitié de ce poids, soit deux cent cinquante sicles, de cinnamome, deux cent cinquante sicles de canne aromatique, cinq cents sicles de casse, au poids du sanctuaire, et enfin un hin d'huile d'olive. Tu en feras une huile pour l'onction sainte, un mélange odoriférant composé selon l'art de l'apothicaire”.*

Un grand progrès technique apparaît avec l'utilisation de lipides plus purs et l'obtention de pommades et de concrètes.

Les *pommades* sont des substances grasses qui contiennent des substances odorantes. Elles sont obtenues par action d'un corps gras qui dissout les composés lipophiles, mais pas les composés hydrophiles, et qu'on appelle enfleurage.

Dans l'enfleurage à chaud les fleurs sont immergées dans un liquide gras tel que l'huile. Dans l'enfleurage à froid les fleurs ne sont pas au contact du corps gras solide et c'est seulement les substances volatiles qui sont dissoutes.

Les *concrètes* sont obtenues en extrayant la fleur avec un solvant comme l'hexane, l'éther de pétrole ou le toluène. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu contenant les constituants volatiles et non volatiles, dont certains sont insolubles dans l'alcool. La concrète ne peut pas être utilisée telle quelle en parfumerie alcoolique mais peut être employée pour les savons. Les concrètes sont donc plutôt des intermédiaires.

Récemment est apparue une technique d'extraction nouvelle par CO<sub>2</sub> supercritique, qui donne de bons résultats.

## Les techniques de distillation

La distillation à la vapeur qui a permis l'obtention des essences et des eaux odorantes semble avoir été inventée en plusieurs endroits et à plusieurs dates mais est arrivée en Europe grâce aux Arabes. On trouve mention de la distillation à la vapeur pour obtenir de l'eau de rose en 961 après J.C.

La technique de distillation à la vapeur d'eau de la matière première permet d'obtenir un distillat qui décante. La partie surnageante est appelée huile essentielle ou essence. La phase aqueuse ne contient en général pas d'odorant sauf dans quelques cas où la plante renferme des composés très solubles dans l'eau. C'est ainsi qu'on obtient l'eau de rose, qui peut être utilisée telle quelle ou extraite à son tour, et l'eau de fleur d'oranger.

Les huiles essentielles ou essences, qui n'ont pas été utilisées aussi tôt que les eaux, sont maintenant des sources très importantes pour les parfumeurs.

Les produits contenus dans l'huile essentielle ne sont évidemment pas entièrement les mêmes que ceux qu'on trouve dans l'absolue (voir ci-dessous) ou la concrète, par suite du jeu des pressions de vapeurs et des différentes solubilités. Ainsi, l'essence de rose contient peu de  $\beta$ -phényl éthanol qui se trouve en abondance dans l'eau de rose mais l'absolue de rose en contient entre 60 et 75 %.

Les eaux ont été à la mode pendant très longtemps. La plus ancienne est l'Eau de la Reine de Hongrie, à base de romarin. Rimmel [4] écrit : *“En l'an 1370, la reine Élisabeth obtint d'un*

*ermite... la recette d'une eau merveilleuse et, après s'en être servie quelque temps, elle devint si belle que le roi de Pologne, en étant éperdument amoureux, la demanda en mariage”.*

À la même époque florissait la mode des pommandres ou pommes d'ambre, qui sont des boules aromatiques qu'on portait souvent dans des récipients sphériques et qu'on pouvait tenir dans la main. Les comptes royaux de 1400 mentionnent “une pomme d'or garnie de musc”. Ceux de 1528 mentionnent “trois pommes rondes d'or à mettre senteurs, en chascune desquelles il y a un miroir et ung caderan”.

Rimmel [4] cite une recette de pommandre d'après un écrivain de cette époque : *“Prenez du terreau fin nettoyé et trempé pendant sept jours dans de l'eau de rose, puis du labdanum, du benjoin, des deux storax, de l'ambre, de la civette et du musc, incorporez les ensemble et faites en des boules, et avec cela, si vous n'avez pas l'haleine trop forte, vous sentirez aussi bon que le petit chien d'une dame”.*

La reine Élisabeth d'Angleterre (1558-1603) possédait aussi des pommandres. On les trouve encore en Orient à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, quoique avec une taille beaucoup plus grande.

## Les techniques d'extraction par l'alcool

Il est bien difficile de savoir quand fut créée la parfumerie alcoolique, en tout cas certainement après 1300 qui est la date de l'apparition de l'alcool sous la forme d'aqua ardens et d'aqua vitae.

La véritable parfumerie alcoolique ne fit son apparition qu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle lorsqu'il fut possible de produire de l'alcool non odorant.

Depuis 1809, on sait extraire des composants des pommades par l'alcool à 85 degrés pour obtenir des extraits de pommade. En 1870, Louis Maximin Roure imagina de concentrer sous vide les lavages alcooliques obtenus avec de l'alcool à 95° dit alcool azéotropique, préparé selon le procédé de Chaptal, pour obtenir des essences concrètes de pommade bien solubles dans l'alcool.

Les *absolues* sont obtenues par traitement de la concrète par l'éthanol suivi de filtration. Les cires insolubles sont éliminées et l'éthanol est évaporé. Le résidu obtenu est évidemment soluble dans l'alcool et utilisable en parfumerie.

Les *résinoïdes* sont obtenus par extraction par le méthanol, l'éthanol ou le toluène d'exsudats de plantes balsamiques. Ils sont souvent utilisés comme fixateurs.

Les *teintures* sont des solutions alcooliques ou hydroalcooliques obtenues par action directe de l'alcool sur la matière première.

## L'ère de la chimie de synthèse

Au XIX<sup>e</sup> siècle, la chimie organique de synthèse s'est développée en France, en Suisse, en Allemagne et en Angleterre et plusieurs des nouveaux composés obtenus avaient des odeurs attrayantes.

Alors commença de déferler un flot de nouvelles substances synthétiques qui exercèrent une énorme influence sur la parfumerie.

La synthèse de la coumarine par Perkin en 1868 marque le tournant vers la parfumerie moderne. Cette substance a été peu utilisée jusqu'à ce que le parfumeur Paul Parquet l'introduise dans son fameux parfum Fougère Royale créé en 1882 pour Houbigant, fabricant de gants et parfumeur à Paris. La coumarine (figure 1) possède une odeur douce qui rappelle le foin coupé. Son addition à une eau de Cologne classique donne un accord nouveau caractéristique du type Fougère. Fougère Royale a été vendu sous le nom de H pour Homme (en 1955).

L' $\alpha$ -ionone et la méthylionone synthétisées par Tiemann en 1898 et par Chuit en 1903 ont été utilisées en 1905, par Coty dans Origan, un parfum décrit comme ambré, fleuri et épicé.

Le salicylate d'amyle synthétisé par Darzens a été utilisé par Piver pour le parfum “Trèfle Incarnat” (1898) qui est le prototype de l'accord trèfle.

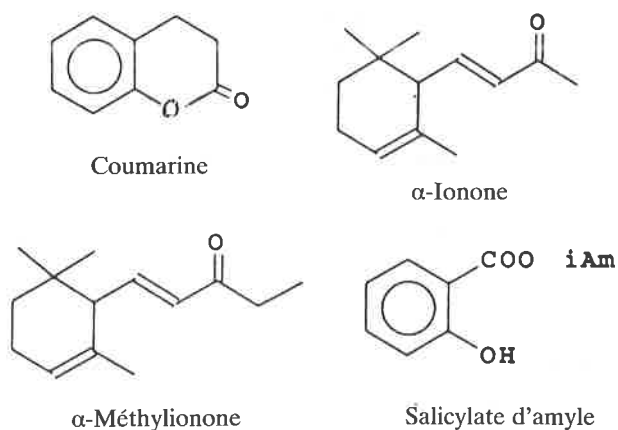


FIGURE 1.

Une nouvelle substance odorante, pour un parfumeur, est un individu nouveau dont les performances, encore inconnues, doivent être révélées. En premier lieu le parfumeur la sent pour évaluer sa complexité et en apprécier les facettes, puis il évalue son action dans différentes conditions (dans l'alcool, dans un savon, en aérosol, sur la peau, les cheveux, les habits...). Enfin il essaie quelques accords simples avec d'autres composés ou avec des mélanges connus, avec l'espoir de découvrir des accords inédits qui seraient mis à profit dans un nouveau parfum.

Bien que chacune des substances citées ci-dessus ait joué un rôle important dans la parfumerie et puisse être citée en exemple, nous nous limiterons à deux exemples très célèbres de l'influence de nouvelles substances.

## Deux parfums prestigieux

### La création du n° 5 de Chanel

Les aldéhydes gras ( $C_8$  à  $C_{12}$ ) ont été obtenus par Blaise, en 1903, par réduction des acides gras correspondants. Ces aldéhydes n'ont pas tout de suite été exploités par les parfumeurs qui ne savaient pas bien comment utiliser des produits à odeur forte, parfois même désagréable, pour les plus légers. Au début des années 1920 (1921 à 1925 selon les auteurs). Ernest Beaux créa le Chanel n° 5 à partir d'une base fleurie poudrée contenant des extraits d'une plante exotique appelée Ylang/Ylang, en ajoutant des aldéhydes en  $C_{12}$ , principalement le n-dodécanal. L'addition d'aldéhydes produisit un accord d'un type nouveau qui fait de Chanel n° 5 l'archétype de la famille des parfums fleuris-aldéhydés.

Certes, on savait qu'à très petites concentrations ces aldéhydes accentuent certaines notes florales, mais il fallut attendre la création de Chanel n° 5 pour les voir apparaître en concentration élevée dans les compositions.

Comme E. Beaux a utilisé les essences les plus pures, dont quelques-unes préparées spécialement pour lui, ceci a fait du Chanel n° 5 un parfum extrêmement coûteux mais aussi un succès commercial extraordinaire. Ce parfum a marqué le début de l'influence des grands couturiers français sur la parfumerie.

### La création de l'Eau Sauvage de Dior

En 1962, Demole, chimiste de Firmenich SA à Genève, découvrit dans l'essence de jasmin le jasmonate de méthyle, puis en fit la synthèse ainsi que celle d'un dérivé, le dihydrojasmonate de méthyle (figure 2), plus facile à préparer industriellement, et connu sous le nom d'Hédione (en fait un mélange de deux isomères) [2].

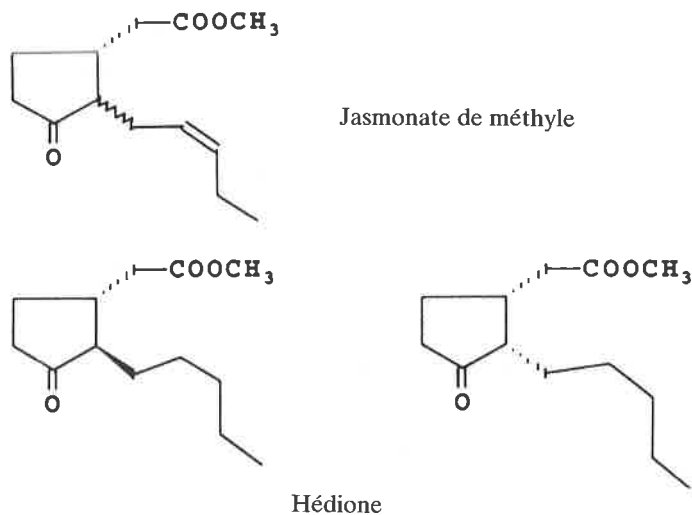


FIGURE 2.

L'Hédione, grâce à sa très belle odeur et à son effet sur plusieurs accords, a été utilisée dans de nombreux parfums célèbres. Il est curieux de constater que, pour la plupart des personnes, l'Hédione pure a une odeur très faible (doux, fleuri-jasmin), mais qu'elle donne aux compositions un remarquable effet d'amplification.

Le premier parfumeur à l'utiliser a été E. Roudnitska qui a créé l'Eau Sauvage, lancée par Dior en 1966. L'Eau Sauvage, parfum pour hommes adopté par beaucoup de femmes, a été et demeure un énorme succès qui a marqué un tournant dans l'art de la parfumerie en induisant le passage de parfums sensuels à des parfums plus doux et élégants. Parmi la postérité artistique de l'Eau Sauvage, on trouve de nombreuses copies mais aussi des parfums originaux comme le n° 19 de Chanel (1970).

Bien que son créateur considère que l'Hédione n'est pas absolument indispensable pour obtenir l'effet artistique de l'Eau Sauvage, le succès du parfum a fait le succès de la substance. L'Hédione est de plus en plus employée dans les parfums, d'autant plus que son prix est descendu en dessous de 400 F le kg. On en trouve des quantités importantes dans quelques parfums célèbres :

Parfum	Année	% Hédione (approx.)
Eau Sauvage Dior	1966	3
Calandre Paco Rabanne	1968	7
Rive Gauche Yves Saint Laurent	1970	2
Chanel n° 19 Chanel	1971	13
Charlie Revlon	1973	7
First Van Cleef et Arpels	1976	22
Anais Anais Cacharel	1979	8

## Relations structure-odeur

L'analyse des besoins de la parfumerie, d'une part, de la disponibilité et des prix des matières premières, d'autre part, montrent qu'il est indispensable de disposer de molécules odorantes de synthèse.

Une première démarche dans ce but consiste à analyser très finement les essences naturelles, à identifier les composés d'odeur puissante et à en faire la synthèse. Ainsi la découverte de la  $\beta$ -damascone a engendré une série de belles synthèses de cette substance et d'analogues.

Une deuxième démarche consiste, comme on le fait en pharmacologie, à modifier des molécules existantes pour augmenter leur rapport qualité-prix. Compte tenu du prix de revient d'une synthèse, il est souhaitable de synthétiser autant que possible seulement les molécules intéressantes. On est donc amené à établir entre la structure chimique des molécules et leur odeur des relations permettant de prédire l'odeur de molécules non encore synthétisées.

Quelques-unes de ces relations seront présentées dans cet article, après un bref examen des différentes théories sur lesquelles elles s'appuient.

## Les théories de l'olfaction

### Interaction avec les récepteurs

La perception des odeurs résulte d'une cascade d'événements qui commence par l'arrivée de molécules de l'odorant avec l'air respiré à la périphérie du système olfactif et se termine par une réponse à ces stimuli constituée par des effets physiologiques et psychologiques.

Chez l'homme les réponses explicites sont généralement verbales et sont liées à la détection, la reconnaissance ou la discrimination des odeurs et à l'estimation de leur intensité. La plupart des relations structure-odeur chez l'homme sont basées sur une ou plusieurs de ces réponses.

La structure des molécules joue évidemment un rôle dans deux étapes importantes de l'olfaction : l'arrivée des molécules au voisinage des récepteurs et l'interaction entre la molécule et le site récepteur.

### Arrivée de l'odorant au voisinage du récepteur

Les molécules présentes dans l'air doivent, avant d'atteindre les récepteurs, se dissoudre dans une couche de mucus de l'ordre de 30  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (quand on n'est pas enrhumé car l'épaisseur du mucus atteint 100  $\mu\text{m}$  quand on l'est). La concentration dans le mucus au voisinage des récepteurs dépend donc, en gros, de la concentration de la substance odorante dans l'air et de sa solubilité dans le mucus, solution de glycoprotéines et de sels dans l'eau. Les substances qui ont une faible pression de vapeur ont une concentration faible dans l'air et ont généralement un seuil olfactif élevé (il en faut beaucoup pour qu'on les sente).

Cependant les substances dissoutes dans le mucus doivent ensuite quitter la couche aqueuse pour rencontrer le site récepteur sur la membrane et donc présenter un coefficient de partage entre le mucus et la membrane convenable. Ceci limite les solubilités minimales et maximales permises pour un odorant.

Le méthane, par exemple, qui a une pression de vapeur élevée mais une très faible solubilité dans l'eau, est normalement inodore mais devient cependant odorant lorsqu'on le fait respirer dans l'air fourni à des plongeurs sous 13 atmosphères [6].

Si l'on représente le logarithme de la solubilité (ou du coefficient de partage octanol-eau) des substances en fonction du logarithme de la pression de vapeur, on obtient une courbe arrondie limitant le domaine des substances odorantes. On peut donc prévoir approximativement la présence ou l'absence d'une odeur, pour une molécule donnée dans une famille chimique. Cependant, la qualité de l'odeur dépend de bien d'autres propriétés et en particulier de l'interaction avec le récepteur.

### Interaction avec le récepteur

Il est très généralement admis que les molécules odorantes interagissent avec des récepteurs situés à la surface des cils olfactifs. Par un processus complexe, cette interaction déclenche l'ouverture de canaux ioniques, l'échange d'ions à travers la membrane

de la cellule olfactive, et finalement l'apparition d'un train de potentiels d'action à l'autre extrémité de la cellule.

Dans le modèle en faveur actuellement, les sites récepteurs sont situés dans les parties externes de protéines incorporées dans la membrane des cellules olfactives. Des techniques, comme la microscopie électronique avec cryofracture, montrent effectivement des îlots de protéines sur les membranes ciliaires. La nature protéinique des récepteurs explique la capacité, bien connue maintenant, des humains à distinguer les odeurs d'énantiomères, ce qui implique une association diastéréotopique entre la molécule et un site récepteur chiral.

### Les théories anciennes

Plusieurs dizaines de théories ont été avancées, dont seules les plus citées sont présentées ici.

La *théorie de Wright* [7-8], qui reprend une idée de Dyson [9] (1937) formulée par de nombreux autres auteurs, repose sur une interaction par transfert d'énergie à très courte distance et relie l'odeur au spectre IR lointain (300 à 50  $\text{cm}^{-1}$ ) de la molécule.

Cette théorie n'est pas compatible avec la différence d'odeur de certains énantiomères qui ont bien évidemment le même spectre IR.

La *théorie d'Amoore* [10-12] postule l'existence d'un nombre limité d'odeurs primaires qui correspondent à des sites récepteurs très spécifiques. Une odeur quelconque est conçue comme une combinaison d'odeurs primaires dont le nombre a été fixé à sept, puis étendu récemment [13] à une trentaine environ sur la base d'une étude des anosmies spécifiques. L'interaction est reliée à la forme du récepteur, très soigneusement décrite par Amoore et à la forme, la taille et la distribution électronique de la molécule odorante. Il semble donc que les forces d'interaction considérées soient plutôt des forces de dispersion avec quelquefois des forces électrostatiques. Par exemple, une molécule musquée posséderait cette odeur primaire parce qu'elle entrerait bien dans un site ovale de dimension 11,5  $\text{\AA} \times 9 \text{\AA}$  et de profondeur de 4  $\text{\AA}$  dont les autres caractéristiques ne sont pas précisées.

Cette théorie a eu un grand succès mais elle est peu compatible avec l'idée de récepteurs protéiniques et surtout avec le fait que les cellules olfactives de la grenouille (et dans une moindre mesure du rat) sont "généralistes" c'est-à-dire répondent à de nombreuses molécules très différentes [14].

La *théorie de Beets* [15-17] diffère de la précédente sur plusieurs points fondamentaux. Beets n'accepte pas le concept d'odeur primaire et propose le concept de modalité (informational modality) qui est "l'élément informationnel commun aux messages sensoriels reçus de tous les composés semblables dans notre environnement" (Beets, 1982).

Une autre différence importante est le point de vue statistique choisi par Beets. Il considère que la stimulation par une substance pure, c'est-à-dire "une collection de molécules homogènes quant à leurs structures, leurs configurations et leur chiralité mais différentes par leurs conformations et leurs orientations", engendre un motif informationnel qui contient plusieurs modalités à des niveaux variés d'intensité.

Deux caractéristiques moléculaires sont considérées comme importantes dans l'interaction : la forme de la molécule et la nature et la disposition de ses groupes fonctionnels, qui déterminent la direction du dipôle de la molécule et par conséquent son orientation.

### La théorie de la liaison hydrogène

Chastrette et Zakarya [18] ont proposé une théorie basée sur des interactions par forces de dispersion et par liaison hydrogène. L'approche statistique de Beets est conservée mais l'accent est mis sur la liaison hydrogène et non plus sur l'interaction dipôle-dipôle. Il est établi que, d'une manière générale, une substance

donnée présente plusieurs notes (2,8 en moyenne) mais que, pour certaines odeurs, une note est très largement prédominante. Ces notes dites "isolées" ont été identifiées par une analyse statistique fine des descriptions des odeurs de 2 500 substances pures. Il était tentant de penser que des relations structure-odeur devraient être établies assez facilement pour des notes isolées telles que le musc, l'anis, le santal, l'ambre par exemple.

L'idée fondamentale est que, dans ce type de notes, un récepteur relativement spécifique donne à l'odeur son caractère, bien que les molécules puissent interagir avec d'autres récepteurs pour donner des signaux de plus faible intensité. Cette théorie va être présentée en détail à propos de la note musquée.

### Relations structure-odeur pour les muscs

Par suite de l'intérêt de la note musquée et de la difficulté d'approvisionnement en musc naturel, les parfumeurs ont cherché très tôt à synthétiser des muscs artificiels. Dès 1891, Baur a synthétisé des muscs benzéniques nitrés dont l'odeur est très sensible à la structure. Les muscs synthétiques sont fabriqués en quantités importantes (environ 5 000 t/an dont 1 000 t/an pour le galaxolide).

Il existe environ 350 substances de structures voisines dont certaines ont une odeur musquée plus ou moins marquée. Ces substances ont été classées en neuf familles dont les trois plus importantes sont les nitrobenzènes, les dérivés de l'indane et ceux de la tétraline. Il faut ajouter les représentants des muscs macrocycliques tels que la muscone. Nous avons mis à profit le grand nombre de composés musqués ou non musqués connus dans les trois séries principales pour utiliser une approche statistique.

### Étapes de la recherche d'un modèle d'interaction

La première étape a été de constituer un échantillon de 244 substances pures, bien définies chimiquement et olfactivement. Dans cet échantillon figurent 104 muscs et 140 non-muscs.

La deuxième étape est une étude critique des règles connues, associée avec une recherche des éléments de structure pertinents pour la présence de l'odeur.

La troisième étape est la combinaison de ces éléments de structure selon des dispositions géométriques bien définies pour aboutir à la définition d'un motif responsable de l'odeur appelé en général motif osmophore et dans ce cas muscophore.

La quatrième étape est la définition d'un modèle d'interaction précisant comment le motif osmophore peut interagir avec le site récepteur, de structure inconnue, rappelons-le. Il s'agit, en quelque sorte, d'imaginer comment une clé peut ouvrir une serrure en disposant d'un vaste trousseau de clés dont certaines ouvrent, et d'autres non, une serrure cachée.

Le modèle est considéré comme bon s'il conduit à des prédictions correctes et s'il ne viole aucune des règles de la physico-chimie. Il est donc important de disposer d'un échantillon test, non utilisé pour établir le modèle, sur lequel on peut tester le pouvoir prédictif.

### Modèle d'interaction pour le musc

La troisième étape a fourni non pas un motif muscophore, mais trois (figure 3). Il est assez facile de fusionner les motifs II et III en un seul motif que nous appelons IV, en admettant que X peut être C ou N. A ce stade, deux voies peuvent être choisies :

Selon une première hypothèse il existerait deux types de récepteurs pour le musc, correspondant aux motifs I et IV. On devrait alors trouver des différences assez nettes dans les descriptions olfactives de ce que Beets appelait les ortho-muscs (motif I) et les méta-muscs (motif IV). Bien que les parfumeurs distinguent des nuances, ils reconnaissent pour les deux types le caractère musqué et nous avons finalement abandonné cette hypothèse.

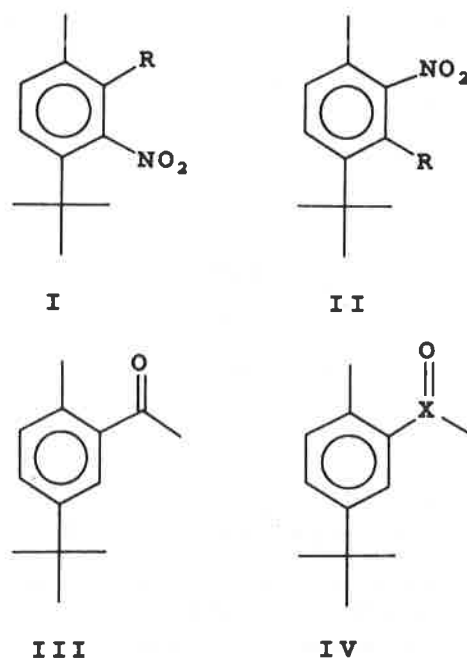


FIGURE 3.

La deuxième hypothèse consiste à supposer que, malgré leurs différentes géométries, les deux motifs interagissent avec le même récepteur. La théorie de Beets conduit à rejeter cette hypothèse car les moments dipolaires ne peuvent être orientés de la même façon par rapport au noyau aromatique et au groupe t-butyle dans les deux motifs.

C'est alors que nous avons imaginé que l'interaction principale ne soit pas due au moment dipolaire mais à la liaison hydrogène, ce qui nous a conduit à rejeter cette partie de la théorie de Beets.

### Rôle de la liaison hydrogène

Les contraintes géométriques de la liaison hydrogène sur le groupe carbonyle ont été déterminées récemment [19-20] à partir d'une étude statistique de la banque de données cristallographiques de Cambridge.

Les points importants (figure 4) sont que l'atome d'hydrogène, lié au carbonyle, doit se trouver dans le plan du carbonyle, à une distance de 1,7 à 1,8 Å de l'atome d'oxygène et que l'angle COH a une valeur optimale de 135° avec une déviation possible de plus ou moins 15 à 20° ; l'angle O-H-A ayant une valeur optimale de 180° plus ou moins 10°.

En l'absence d'information sur le groupe NO<sub>2</sub>, nous avons admis, compte tenu de sa géométrie, qu'il se comportait comme le carbonyle.

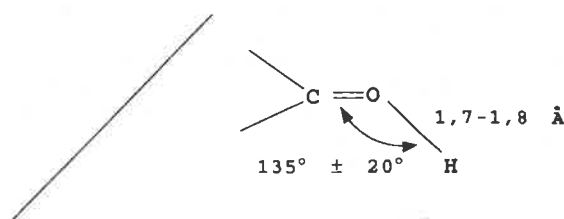


FIGURE 4.

### Un seul récepteur ou deux ?

Les motifs I et IV ne peuvent agir avec le même récepteur que s'il est possible que, le t-butyle et le noyau aromatique étant fixés, les atomes d'hydrogène H<sub>1</sub> et H<sub>4</sub>, liés respectivement aux

motifs I et IV, occupent la même position par rapport à ce groupe et au noyau aromatique.

Ceci n'est pas possible si les groupes NO<sub>2</sub> sont dans le plan du noyau, mais la présence de substituants en ortho des groupes NO<sub>2</sub> entraîne un encombrement stérique tel que ces groupes font avec le plan du noyau des angles  $\alpha_1$  et  $\alpha_4$  (figure 5) plus ou moins grands.

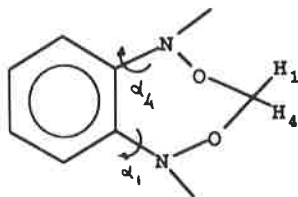


FIGURE 5.

La question du récepteur unique peut alors être reformulée en : "peut-on trouver un couple d'angles  $\alpha_1$  et  $\alpha_4$  tels qu'il soit possible de superposer le noyau aromatique, le groupe t-butyle et les atomes H<sub>1</sub> et H<sub>4</sub> liés au groupe fonctionnel selon les contraintes géométriques de la liaison hydrogène ?".

Il est possible de montrer, à l'aide du programme Alchemy II, que ceci est réalisé pour  $\alpha_1 = -52^\circ$  et  $\alpha_4 = +51^\circ$ , la distance H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub> étant alors de 0,04 Å (figure 5).

Nous pouvons donc accepter l'hypothèse d'un récepteur unique sous réserve que ces angles soient raisonnables, ce que nous avons vérifié par le calcul et par comparaison avec des résultats cristallographiques [21-22] concernant des molécules benzéniques nitrées encombrées, qui montrent que des valeurs élevées de  $\alpha$  sont très fréquentes.

### Recherche d'un optimum

Notre modèle implique qu'on puisse relier l'intensité de la note musquée à l'angle  $\alpha$  et qu'il existe un optimum pour cet angle dans la famille des muscs benzéniques nitrés. Nous n'avons pas pu le tester directement sur cette famille mais on voit sur plusieurs séries, dont celle des indanes (figure 6), que l'intensité de l'odeur est très clairement liée à la taille du substituant R et donc à l'angle  $\alpha$ .

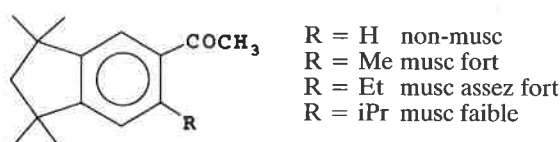


FIGURE 6.

Le modèle d'interaction suggère qu'il pourrait y avoir une taille optimale pour la partie de la molécule responsable des interactions de dispersion. En comparant les groupements isopropyle, t-butyle, t-amyle et t-hexyle, on arrive à un optimum pour t-butyle et t-amyle mais, évidemment, la forme change en même temps que la taille. Les résultats obtenus par Wrobel et Wannagat [23] permettent de fixer la taille optimale à celle de Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. En effet, l'odeur d'un musc bien connu augmente en intensité quand on substitue le silicium au carbone dans le groupe t-butyle et disparaît quand on remplace le carbone par du germanium (figure 7).

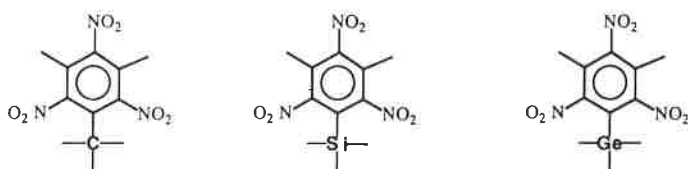


FIGURE 7.

### Test du modèle

La qualité du modèle peut être testée par une approche statistique pour 240 molécules qui comportent un noyau benzénique portant un groupement NO<sub>2</sub> ou COR. Les résultats obtenus sont bons puisqu'on a des taux de classification de l'ordre de 85 %, sauf pour une famille particulière de muscs qui comporte une dizaine de molécules et n'est pas compatible avec le modèle.

### Superposition de modèles de molécules

L'approche simple utilisable dans la plupart des cas n'est pas possible lorsqu'on veut comparer des muscs aromatiques et des muscs macrocycliques. Nous avons alors développé une autre méthode consistant à superposer les modèles des molécules de sorte que les parties interagissant avec le site soient bien superposées. Pour les macrocycles, il faut connaître la conformation privilégiée soit par une étude cristallographique soit par calcul des énergies des différentes conformations et recherche du minimum. C'est le modèle de la molécule dans sa conformation d'énergie minimale qui est superposé avec le modèle d'un musc aromatique ou avec un motif muscophore. Dans le cas de la muscone, la superposition est possible si l'on accepte l'idée que les forces de dispersion sont amenées par les groupements CH<sub>2</sub> des carbones notés 5, 6, et 7 (figure 8).

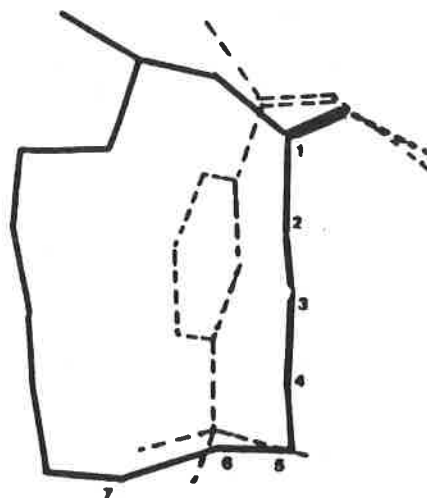


FIGURE 8. - Superposition de IV sur la muscone.

### Énantiomérie et odeur : un test pour les théories

Deux énantiomères ont en commun tous leurs éléments de structure et ne diffèrent que par la disposition relative de ces éléments. La justification de l'odeur des couples énantiomères constitue donc une pierre de touche des différentes théories de l'olfaction.

Pendant longtemps, le fait même d'une différence d'odeur entre énantiomères a été discuté parce qu'on pouvait toujours supposer qu'une trace d'impureté très odorante était la cause de la différence d'odeur. Wright pensait encore, en 1982, qu'il n'y a pas de différence entre les énantiomères. Une expérience cruciale a montré qu'en passant d'un énantiomère à l'autre, par deux voies chimiques différentes, on observait toujours les mêmes différences importantes d'odeur. Depuis, de nombreux couples d'énantiomères ont été décrits mais ils ne possèdent pas toujours des odeurs très différentes.

L'étude de 69 paires d'énantiomères dont la structure et l'odeur sont bien connues a permis (Rognon, 1991) d'établir une classification des couples d'énantiomères en 3 catégories : odeur pratiquement identique (cas du camphre), note principale identique avec des notes secondaires différentes et des variations dans l'intensité, note principale et intensité différentes (exemple : la



(+) androsta 4-6 dien 3-one, phéromone sexuelle du ver rat, sent l'urine et la sueur avec un seuil très bas tandis que son énantiomère est inodore à toutes les concentrations [24].

## L'exemple de l'essence de rose

La première mention de la préparation d'essence de rose par distillation à la vapeur d'eau se trouve dans le calendrier Haribs en 961 après J.C.

L'essence la plus cotée actuellement est l'essence de rose Bulgare qui constitue la référence en la matière. Elle peut atteindre le prix très élevé de 50 000 F/kg, qui s'explique par les huit cents heures de main-d'œuvre nécessaires pour cueillir à la main, aux premières heures du jour, les trois à quatre tonnes de pétales de rose qui donneront un kilogramme d'essence. La concrète est obtenue par extraction des pétales par l'hexane, avec un rendement de 0,25 %. A Grasse, en 1982, on a produit 345 tonnes de fleurs de Rose de Mai qui ont fourni environ 750 kg de concrète. Le traitement par l'éthanol de la concrète cirreuse et légèrement colorée fournit une absolue visqueuse.

Le prix très élevé de l'essence de rose et la disponibilité limitée de la matière première ont incité les parfumeurs à composer des essences de rose artificielles, avec un succès très limité jusqu'à une date récente.

La première étape dans la reconstitution d'une essence naturelle est bien entendu l'identification de ses constituants. Les constituants principaux de l'essence distillée de rose Bulgare sont connus depuis longtemps puisque, en 1950, on avait déjà identifié sept constituants qui représentaient à eux seuls 83 % en poids de l'essence (tableau I).

TABLEAU I. - Découverte progressive des principaux constituants de l'essence de rose Bulgare, d'après Ohloff [2].

Constituants	%	Année de découverte	% cumulé
Paraffines C <sub>14</sub> -C <sub>23</sub>	16	1870	16
(-) Citronellol	38	1894	54
Géranol	14	1894	68
(-) Linalol E	1,4	1900	69,4
Nérol	7	1904	76,4
β-phényl éthanol	2,8	1903	79,2
Éther Me de l'eugénol	2,4	1949	82,6
Eugénol	1,2		83,8
Farnesol	1,2		85
(-) Oxyde de rose	0,46	1959	85,5
(-) Carvone	0,41		85,9
Rosenfuran	0,16	1968	86,1
β-Damascénone	0,14	1970	86,2
β-Ionone	0,03		86,3

Sur l'ensemble des quelques 400 constituants actuellement connus de l'essence de rose, quelques-uns ont une influence déterminante sur l'odeur et la reconstitution satisfaisante d'un parfum d'essence de rose n'est pas possible sans eux.

Jusqu'en 1957, les constituants connus présents à plus de 1 % en poids ne permettaient d'obtenir que des compositions de piètre qualité. En 1959, Seidel et Stoll [25] découvrent l'oxyde de rose (-), un mélange des diastéréoisomères 1 et 2 (figure 9).

Ce constituant, en quantité proche de 0,5 %, est responsable de la note de tête fleurie verte de l'essence de rose Bulgare.

Cependant, les progrès décisifs vers la reconstitution de l'essence de rose ne furent faits qu'en 1970 avec la découverte des deux composés clés que sont la β-damascénone 3 et la β-damascone 4 [26] (figure 10).

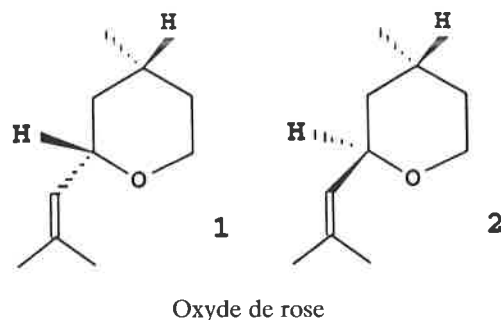


FIGURE 9.

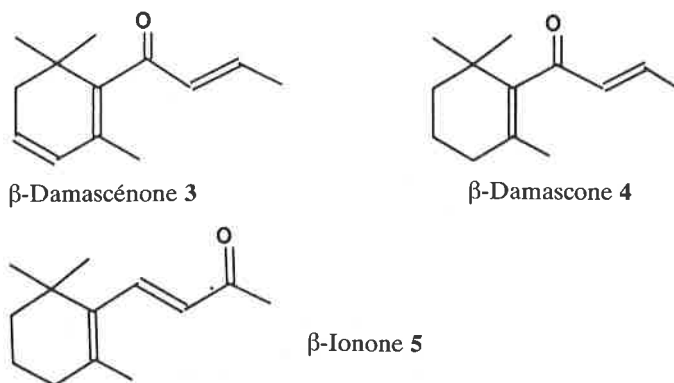


FIGURE 10.

Kovats [27] réussit à identifier 127 constituants supplémentaires de l'essence de rose. Les composés 6, 7, 8 et 9 (figure 11), malgré leurs différences de structure, contribuent ensemble à la note fraîche type citrus de l'huile essentielle. Bien qu'à eux tous les composés 1 à 9 cités ci-dessus ne représentent que 1 % du poids total, ils constituent l'essentiel de l'odeur [28].

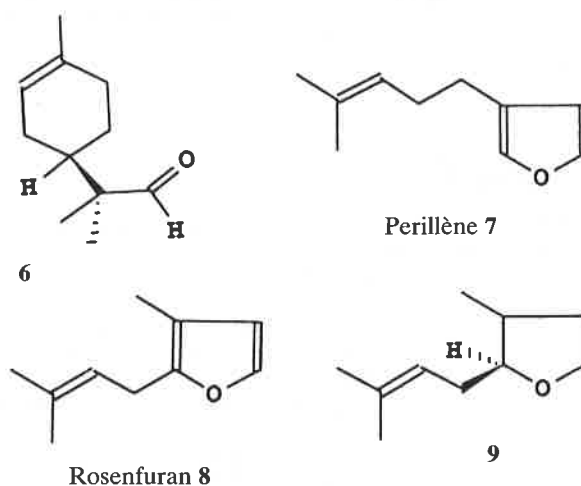


FIGURE 11.

Pour évaluer l'importance relative des différents constituants dans la qualité de l'odeur, il est intéressant de calculer le nombre d'unités d'odeur apportées par chacun des constituants. L'unité est définie comme le rapport entre la concentration dans le mélange et le seuil olfactif de la substance pure. La contribution d'une substance est donc d'autant plus grande qu'elle est plus concentrée et que son seuil est plus bas.

Le tableau II indique les contributions des différents constituants de l'essence de rose. Il est clair que la β-damascone représente 0,14 % en poids mais 70 % de l'odeur et la β-ionone représente 0,03 % du poids et 19,2 % de l'odeur, alors que le citronellol, avec 38 % du poids, ne représente que 4,3 % de l'odeur.

TABLEAU II. - Contributions olfactives des différents constituants de l'essence de rose, d'après Ohloff [2].

Constituants	Conc. %	Seuil ppb	10 <sup>-3</sup> unités	% du total	% cumulé
(-) Citronellol	38	40	9 500	4,3	4,3
Paraffine C <sub>14</sub> -C <sub>23</sub>	16		0	0	
Géranol	14	75	1 860	0,8	
Nérol	7	300	233	0,1	
β-phényl éthanol	2,8	750	37	0,02	
Eugénol méthyl éther	2,4	820	29	0,01	
(-) Linalool E	1,4	6	2 300	1,0	6,2
Eugénol	1,2	30	400	0,18	10,8
Farnesol	1,2	20	600	0,27	
(-) Oxyde de rose	0,46	0,5	9 200	4,1	
(-) Carvone	0,41	50	82	0,04	
Rosenfuran	0,16	200	8	0,003	
β-Damascénone	0,14	0,009	156 000	70	
β-Ionone	0,03	0,007	42 860	19,2	

Il faut noter que la reconstitution de l'odeur d'une essence de rose n'est pas nécessairement le but du parfumeur qui cherche plutôt à composer un mélange qui donne une impression artistique associée à la rose sans copier la nature.

Les premiers parfums à note de rose, tels que Rose blanche (1922) ou Wardia (1934), étaient composés avec des essences naturelles. On peut maintenant avoir le même effet pour des prix dix fois inférieurs en utilisant des produits synthétiques comme dans Nahéma de Guerlain (1979), Nocturne de Caron (1981) ou Paris de Yves Saint Laurent (1983).

Enfin apparaît dans les dernières années un nouveau type de parfums où les constituants 3 et 4 et l'α-damascénone sont employés en concentrations élevées (1 000 fois plus que dans l'essence). On peut citer en particulier Poison de Dior (1985) et Panthère de Cartier (1987).

## Bibliographie

- [1] E. Roudnitska, Le parfum, Presses Universitaires de France, Que sais-je ?, Paris, 1980.
- [2] G. Ohloff, Riechstoffe und Geruchssinn. Springer, Berlin, 1990.
- [3] Shibamoto, Application of high resolution capillary columns on flavor and fragrance analysis, in : Analysis of volatiles, Walter de Gruyter, Berlin, 1984.
- [4] E. Rimmel, Le livre des parfums, 1882, réédition 1990, Éditions 1900, Paris.
- [5] M. Seu-Salerno, J. Blackway, La mousse de chêne, une base de parfumerie, Pour la Science, mai 1987, 82-92.
- [6] P. Laffort, C. Gortan, Olfactory properties of some gases in hyperbaric atmosphere, Chem Sens., 1987, 12 (1), 139-142.
- [7] R.H. Wright, Odour and molecular vibration. I Quantum and thermodynamic considerations, J. Appl. Chem., 1954, 4, 611-615.
- [8] R.H. Wright, R.E. Burgess, Musk odour and far-infrared vibration frequencies, Nature, London, 1969, 224, 1033-1035.

- [9] G.M. Dyson, Some aspects of the vibration theory of odour, Perfum. Essent. Oil Rec., 1928, 19, 456-459 ; Raman effect and the concept of odour, Perfum. Essent. Oil Rec., 1937, 28, 13-19.
- [10] J.E. Amoore, The stereochemical specificities of human olfactory receptors, Perf. Ess. Oil Rec., 1952, 43, 321-330.
- [11] J.E. Amoore, Current status of the steric theory of odor, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 11, 457-476.
- [12] J.E. Amoore, Odor Theory and Odor Classification, in : Theimer E.T. (ed) : Fragrance Chemistry. The Science of the Sense of Smell. Academic Press, New York, 1982.
- [13] P. Pelosi, Designing odors. Quintessenza, 1989, 5, 13, 36-46.
- [14] A. Holley, A. Duchamp, M. Reval, A. Juge, P. Macleod, Qualitative and quantitative discrimination in the frog olfactory receptors : Analysis from electrophysiological data, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1974, 237, 102-114.
- [15] M.G.J. Beets, Structure and odour, in : Molecular Structure and Organoleptic quality : Society of Chemistry Industry, London, 1957.
- [16] M.G.J. Beets, A molecular approach to olfaction, in : Ariens EJ (ed) : Molecular Pharmacology, Vol II, Academic Press, New York, 1964.
- [17] M.G.J. Beets, Structure-activity relationships in human chemoreception, Applied Science Publishers, London, 1978.
- [18] M. Chastrette, A. Elmouaffek, D. Zakarya, Étude statistique multidimensionnelle des similarités entre 24 notes utilisées en parfumerie, C. R. Acad. Sci., 1986, 303, sér. II, 1209-1214.
- [19] M. Chastrette, D. Zakarya, A. Elmouaffek, Relations Structure-Odeur dans la famille des muscs benzéniques nitrés, Eur. J. Med. Chem., 1986, 21, 6, 505-510.
- [20] M. Chastrette, D. Zakarya, Sur le rôle de la liaison hydrogène dans l'interaction entre les récepteurs olfactifs et les molécules à odeur de musc, C. R. Acad. Sci., 1988, 307, sér. 2, 1185-1188.
- [21] M. Chastrette, A. Elmouaffek, P. Sauvegrain, A multidimensional statistical study of similarities between 74 notes used in perfumery, Chem. Sens., 1988, 6, 295-306.
- [22] P. Murray-Rust, J.J. Glusker, Directional hydrogen bonding to sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> hybridized oxygen atoms and its relevance to ligand-macromolecule interactions, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 1018-25.
- [23] A. Vedani, J.D. Dunitz, Lone pair directionality in hydrogen bond potential functions for molecular mechanics calculations : the inhibition of human carbonic anhydrase II by sulfonamides, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 653-58.
- [24] J.H. Bryden, The crystal structure of 2,4,6 trinitro m-xylene (TNX), Acta Cryst., 1972, 28, 1395-98.
- [25] W.V. Havere, A.T.H. Lenstra, H. Geise, 4-Terbutyl 3,5-dinitro anisole, Acta Cryst., 1982, 38, 3119-20.
- [26] D. Wrobel, U. Wannagat, Sila substituted perfumes, sila derivatives of some musk scents, J. Organomet. Chem., 1982, 228, 203-10.
- [27] G. Ohloff, B. Maurer, B. Winter, W. Giersch, Structural and Configurational Dependence of the Sensory Process in Steroids, Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 192.
- [28] C.F. Seidel, M. Stoll, Zur Kenntnis des Rosenöls. 1 Mitt. Über die tiefsiedenden Bestandteile des Bulgarischen Rosenöls, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1830.
- [29] E. Demole, P. Enggist, U. Sauberli, M. Stoll, E. sz. Kovats, Structure et synthèse de la damascénone (triméthyl-2,2,6 trans-crotonoyl-1-cyclohexadiène-1,3), constituant odorant de l'essence de rose Bulgare, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 541.
- [30] E. sz. Kovats, Composition of essential oils. Part 7. Bulgarian rose oil (rosa damascena Mill.), J. Chromatog., 1987, 406, 185.
- [31] G. Ohloff, E. Demole, Importance of the odoriferous principle of Bulgarian rose oil, in Flavor and fragrance chemistry, J. Chromatog., 1987, 406, 181.