

Elisabetta Brenna
Dipartimento di Chimica, Materiali
ed Ingegneria Chimica "G. Natta"
Politecnico di Milano
elisabetta.brenna@polimi.it

FRAGRANZE



Dall'estrazione alla sintesi

La profumeria moderna ha avuto inizio negli anni Venti con l'impiego dei primi ingredienti sintetici. Da allora, la chimica organica si è messa al servizio dell'industria delle fragranze, sia sviluppando metodi di sintesi per composti naturali, sia preparando nuove molecole odorose.

La scoperta e l'impiego delle sostanze odorose hanno origini remote, legate a pratiche religiose. La parola *profumo* viene dal latino "*per fumum*": le preghiere venivano portate al cielo dal fumo dell'incenso odoroso bruciato agli dei.

L'uso dei profumi assunse, in seguito, connotazioni più edonistiche che spirituali: divenne il privilegio di faraoni, imperatori, e monarchi. Alla fine del XIX secolo i profumi erano diventati miscele sofisticate di costosi ingredienti naturali, beni di lusso per l'esclusivo uso dei nobili.

Nel 1882 per la prima volta venne introdotto in un profumo, "Fougere Royale" (Houbigant, 1882), un componente sintetico,

la cumarina, resa accessibile su larga scala mediante la sintesi di Perkin.

Nel 1921 Coco Chanel lanciò sul mercato il suo più famoso profumo, "No. 5". Al profumiere che lo creò, Ernest Beaux, si attribuisce questa citazione: "*One has to rely on chemists to find new aroma chemicals creating new, original notes. In perfumery the future lies primarily in the hands of the chemists.*" Chanel No. 5 deve il suo carattere unico all'aggiunta all'olio essenziale di ylang-ylang di una miscela di aldeidi alifatiche sintetiche C10-C11-C12, di cui il 2-metilundecanale è il componente principale. L'uso di ingredienti sintetici segnò l'inizio delle profumeria moderna.

Da allora, la chimica organica si è messa al

servizio dell'industria delle fragranze, sia sviluppando metodi di sintesi per composti naturali, sia sintetizzando nuove molecole con profili odorosi interessanti.

Molti materiali sintetici sono meno costosi di quelli naturali estrattivi, e questo ha reso i profumi ormai accessibili a tutti. Le fonti botaniche forniscono, da circa 260 specie di piante differenti, il 20% delle materie prime dell'industria degli aromi e delle fragranze.

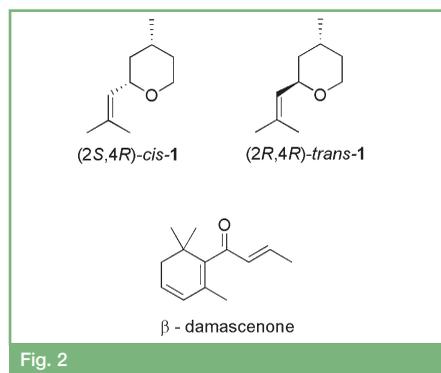
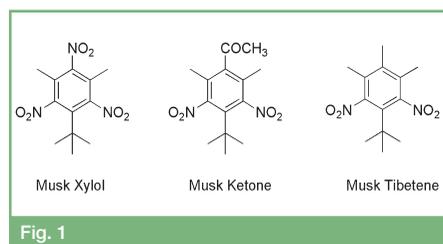
La sintesi chimica ha consentito, poi, di mettere a punto tutta una serie di molecole nuove, non naturali, più resistenti ai mezzi acidi, basici o ossidanti. È diventato possibile aggiungere fragranze a tanti prodotti per la casa, nei quali gli olii essenziali

non potevano essere impiegati. Molti dei componenti degli olii essenziali, infatti, non sopravvivono in prodotti quali candeggianti, polveri per lavatrici ed anche saponi. Per esempio, il maggior costituente dell'olio essenziale di gelsomino è l'acetato di benzile, che viene idrolizzato in tutti i prodotti in cui si raggiunge pH > 9, a dare l'alcool benzilico, il quale a sua volta può andare incontro ad ossidazione.

Attualmente, ci sono fragranze adatte per tutti i prodotti dell'igiene intima e della casa, e per tutte le tasche.

Inizialmente le fragranze sintetiche vennero introdotte nei profumi in seguito a scoperte casuali: ad esempio i nitro Musk (Fig. 1) vennero scoperti da Bauer [1] nel 1891 nel corso dei suoi studi sugli esplosivi correlati al TNT. In seguito, con lo sviluppo della chimica organica e della chimica analitica, la ricerca di nuovi odoranti sintetici divenne più strutturata e razionale.

Il primo passo fu quello di identificare i componenti degli estratti naturali: individuata la struttura di un odorante, ne veniva preparato un campione per sintesi per dimostrare la corretta assegnazione strutturale. Uno sviluppo successivo fu quello di mettere a punto sintesi vantaggiose per produrre in modo più economico sostanze naturali la cui estrazione risultasse laboriosa e costosa. I prodotti così ottenuti per sintesi venivano denominati natural-identici.



Uno stadio ulteriore fu quello di modificare la struttura dei composti naturali, per ottenerne altri non presenti in natura, più stabili e più odorosi dei composti naturali. Vennero studiati gli effetti della modificazione strutturale sull'odore e sulla soglia di percezione di un gran numero di classi di molecole. Molte nuove fragranze vennero sintetizzate, in modo che mostrassero un corretto bilancio tra odore e performance nelle applicazioni e costo. Lo sviluppo degli odoranti tetraidropirani strutturalmente analoghi al rosa ossido può ben illustrare questa evoluzione della chimica delle fragranze dall'estrazione alla sintesi.

Rosa ossido: la scoperta in natura

L'olio di rosa, preparato dai petali della *Rosa damascena* Mill., è un ingrediente prezioso per l'industria dei profumi. Il prezzo dell'olio di rosa naturale si aggira attorno ai 5.000 euro al kg [2]. Il prezzo così elevato trova giustificazione nella quantità di lavoro necessario per produrre tale materiale. È stato calcolato [3] che servono 800 ore-uomo per raccogliere 3-4 tonnellate di petali di rosa, da cui è possibile ottenere 1 kg di olio per distillazione in corrente di vapore. Il raccolto è limitato a circa trenta



giorni tra maggio e giugno, e deve essere effettuato all'alba per limitare la perdita del profumo: a mezzogiorno la fragranza dei fiori si è già ridotta del 50%.

I chimici si sono dati molto da fare per identificare i costituenti responsabili dell'odore dell'olio di rosa. Entro il 1957 erano stati identificati componenti per un totale dell'83%, ma rimanevano ancora sconosciuti i componenti chiave. Il primo successo in tal senso venne nel 1959, quando C.F. Seidel e M. Stoll [4] scoprirono i due diastereoisomeri del rosa ossido, (2S,4R)-cis-1 e (2R,4R)-trans-1 (Fig. 2). La miscela di questi due terpeni ciclici diastereoisomerici, presente nell'olio di rosa per lo 0,5%, è responsabile della nota di testa floreale e verde, tipica dell'olio di rosa bulgaro [5]. La scoperta venne celebrata da un francobollo sovietico (Fig. 3).

Successivamente furono identificati nell'olio di rosa tre chetoni C₁₃, di cui il damascenone [6] (Fig. 2) è il più importante dal punto di vista organolettico.

I due diastereoisomeri del rosa ossido sono stati trovati anche come composti caratteristici in alcune varietà di uva e di vino, e come componenti del tè, del ribes nero e del frutto della passione [3].

Naves li identificò anche nell'olio di geranio in quantità superiore all'1% [7].

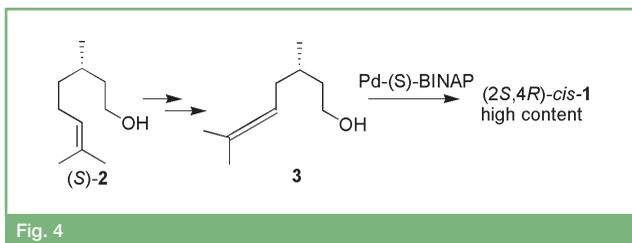


Fig. 4

Rosa ossido: sintesi stereoselettiva

A partire dalla scoperta in natura numerosi brevetti sulla sintesi delle forme otticamente attive del rosa ossido sono stati depositati: la ricerca mediante Sci Finder consente di trovarne ben 22 dal 1964 al 2003. La maggior parte di essi impiega il citronellolo **2** come precursore otticamente attivo. La Takasago ha brevettato un metodo di sintesi per preparare il (4*R*)-*cis*-rosa ossido a partire dall'(*S*)-citronellolo (Fig. 4). La chiusura finale dell'intermedio **3** viene condotta con elevata diastereoselettività: l'uso di Pd-(*S*)-BINAP porta ad un (4*R*)-rosa ossido contentente un'alta percentuale del più odoroso diastereoisomero *cis* [8].

Rosa ossido: modificazioni strutturali

Un'evoluzione successiva del lavoro sull'ossido di rosa ha portato alla sintesi di una vasta gamma di odoranti sintetici floreali a struttura tetraidropiranica, tutti preparati mediante reazione di Prins (Fig. 5): Clarycet, Florol, Doremox, Pelargene e Gyrane.

Nella Tabella a fronte sono riportate le caratteristiche odorose e le principali applicazioni di queste fragranze commerciali.

Il Doremox è il derivato sintetico del rosa ossido che ha avuto maggior successo: il gruppo isopropenilico è stato sostituito con un anello aromatico, così da aumentare la persistenza del profumo sulla pelle e nei

prodotti della profumeria funzionale. Il fenile aumenta la massa senza modificare la forma della molecola, mantenendo inalterate le caratteristiche odorose.

Tutti questi composti contengono più di uno stereocentro e vengono posti in commercio come miscele di diastereoisomeri racemi.

Rosa ossido: l'odore dei singoli enantiomeri

Nell'olio di rosa sono presenti solo due dei quattro possibili stereoisomeri del rosa ossido. Dapprima Ohloff nel 1972 [2], poi più recentemente Matsuda [9] hanno preparato per sintesi i quattro stereoisomeri del rosa ossido e ne hanno dato la valutazione olfattiva completa:

- (2*S*,4*R*)-*cis*-**1**: floreale, verde, pulito, deciso, leggermente metallico, odore di rosa; soglia di percezione 0,5 ppb.

- (2*R*,4*S*)-*cis*-**1**: erbaceo, verde, floreale, terroso, odore di fieno; soglia di percezione 50 ppb.

- (2*R*,4*R*)-*trans*-**1**: floreale, verde, fruttato; soglia di percezione 160 ppb.

- (2*S*,4*S*)-*trans*-**1**: erbaceo, verde, floreale, odore di rosa, agrumato (scorza amara); soglia di percezione 80 ppb.

I due diastereoisomeri presenti nell'olio di rosa naturale sono risultati essere quelli con le proprietà odorose più delicate: il (4*R*)-*cis*-**1** è anche lo stereoisomero più odoroso.

Tutte le fragranze sintetiche che sono chirali vengono preparate e messe in commercio in forma racema. Recentemente, una maggior consapevolezza dell'influenza che la stereochimica può avere sulle proprietà olfattive degli odoranti ha portato a sviluppare metodi per ottenere i singoli enantiomeri delle fragranze sintetiche di più largo consumo, così da poter scegliere, come già fa la Natura con i suoi prodotti, l'enantiomero migliore o quello più odoroso.

È ben noto che gli enantiomeri dei farmaci chirali possono avere attività farmacologica ed effetti collaterali diversi [10]. Anche gli enantiomeri di fragranze chirali possono mostrare interazioni diverse con gli esseri umani [11], per esempio, possono avere un soglia di percezione nettamente differente. L'enantiomero più potente potrebbe quindi essere impegnato nelle formulazioni commerciali in misura ridotta, contribuendo a diminuire la quantità di prodotti chimici che vengono a contatto con gli esseri umani, e che sono poi inevitabilmente dispersi nell'ambiente. Studi condotti sugli odoranti chirali Tonalide e Galaxolide (Fig.

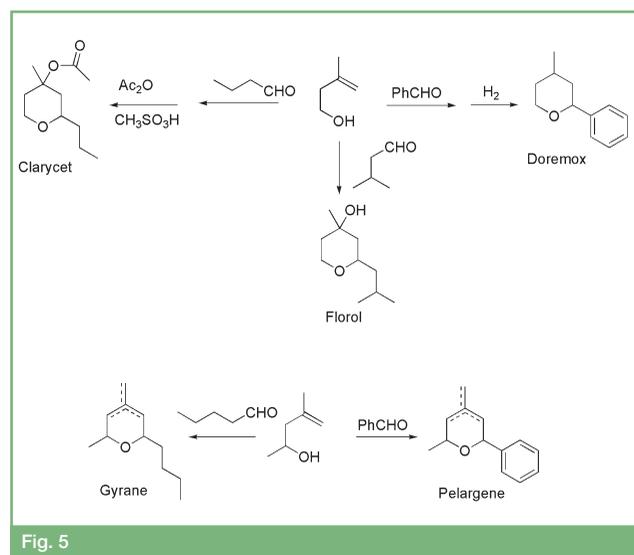


Fig. 5

Caratteristiche odorose e principali applicazioni di alcune fragranze commerciali

	Descrizione	Applicazioni suggerite
Clarycet (IFF)	Erbaceo, floreale, odore di rosa, con una sfumatura fruttata secca ed un vago sentore di salvia	Soluzioni alcoliche, ammorbidenti, shampoo, saponi
Florol (Firmenich)	Nota floreale fresca, delicata e naturale	Tutti i tipi di profumi, creme, talco in polvere, deodoranti, spray per i capelli, saponi
Doremox (Firmenich)	Intenso profumo di rosa, con una sfumatura fresca, verde, erbacea che ricorda il prezzemolo ed un leggero sottotono fruttato che ricorda la pera	Soluzioni alcoliche, creme, talco in polvere, deodoranti, shampoo, spray per i capelli, saponi
Gyrane (Quest International)	Intenso, verde, floreale, con note di geranio speziate	Deodoranti per l'ambiente, prodotti per i tessuti, deodoranti
Pelargene (Quest International)	Intenso odore di geranio, ricorda la foglie schiacciate	Deodoranti per l'ambiente, prodotti per i tessuti, prodotti per la toilette

6), largamente impiegati nelle polveri per lavatrici, hanno mostrato un bio-accumulo stereoselettivo di tali sostanze nella tinca e nel carassio. I quattro stereoisomeri del Galaxolide sono stati ritrovati nel *Carassius carassius* in rapporto 0,1/0,3/0,1/0,6, i due enantiomeri del Tonalide sono stati trovati nella *Tinca tinca* in rapporto 0,5:1 [12].

Le fragranze sono ormai impiegate in una vasta gamma di prodotti, dai profumi, ai prodotti per la pelle, quali creme, lozioni e detergenti, ai prodotti per l'igiene personale e della casa, alle polveri per le lavatrici. Sono stati riportati alcuni casi di manifestazioni allergiche a fragranze. Lo European Commission's Scientific Committee on Cosmetics and other Non-Food Products (SCCNFP) ha riconosciuto che alcuni ingredienti profumati possono causare l'insorgere di reazioni dermatologiche. Tale Comitato ha redatto una lista di 26 sostanze che sono sospettate essere allergeni [13]. A partire dall'11 marzo 2005, la presenza di tali ingredienti deve essere dichiarata in etichetta, se supera i 10 ppm nei prodotti che sono destinati a

rimanere a contatto con la pelle, o 100 ppm nei prodotti che sono previsti essere sciacquati via.

Tra questi 26 allergeni ci sono anche composti naturali molto comuni quali il citronellolo, il limonene, l'eugenolo, la cinnamaldehyde e due estratti naturali (oak moss, tree moss). Molti di questi allergeni sono componenti di olii essenziali: il linalolo, ad esempio, è il costituente principale dell'olio di bergamotto, ampiamente usato in profumeria. Dichiarare in etichetta la presenza di allergeni equivale a ridurre il mercato dei prodotti.

L'industria delle fragranze si sta dando dunque da fare per trovare delle alternative a queste fragranze incriminate. La Givaudan, ad esempio, ha messo a punto l'etil linalolo (Fig. 7), un composto sintetico, non naturale che mostra le stesse caratteristiche odorose e la stessa performance nelle applicazioni del linalolo.

Un'altra via per trovare alternative è rappresentata dallo studio delle proprietà olfattive dei singoli enantiomeri di sostanze odorose già note. Essi possono avere per-

formance diverse nei prodotti finiti rispetto alla miscela racemica, e, per di più, potrebbero comportarsi in modo diverso nei test dermatologici.

Tutte le grandi industrie di fragranze hanno programmi di ricerca interni volti allo studio



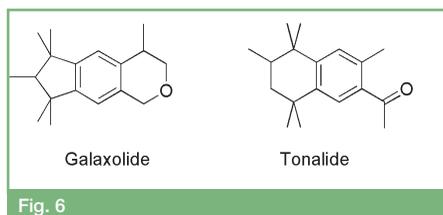


Fig. 6

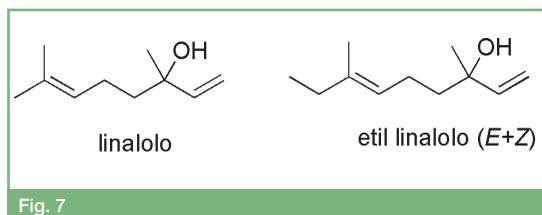


Fig. 7

delle caratteristiche olfattive di singoli stereoisomeri.

Ormai da qualche anno anche qui in Italia gruppi di ricerca di varie università, esperti in tecniche sintetiche diverse per l'ottenimento di singoli enantiomeri, hanno dato vita ad una rete di lavoro volta a studiare le proprietà odorose delle fragranze chirali (PRIN 2000-2002-2004). Nell'ambito di questo lavoro il nostro gruppo di ricerca ha messo a punto metodi di risoluzione cinetica enzimatica catalizzata da lipasi per preparare fragranze commerciali nelle forme enantiomericamente arricchite [14]. Ad esempio, ci siamo occupati di preparare per via enzimatica i singoli stereoisomeri degli odoranti tetraidropirani Doremix [15], Clarycet [16] e Florol [16]. Tutti i campioni sono stati sottoposti al giudizio di profumieri esperti (Givaudan, Duebendorf). Le seguenti conclusioni sono state tratte. Dei quattro stereoisomeri del Doremix, il (2*S*,4*R*) è stato descritto essere il migliore: potente, tipo rosa ossido. Dei quattro stereoisomeri del Clarycet, il (2*R*,4*S*) è lo stereoisomero più gradevole, con un'ottima nota floreale. È interessante notare che gli isomeri migliori di queste fragranze a struttura tetraidropiranica (rosa ossido,

Doremix e Clarycet) mostrano tutti quanti sia il gruppo metilico all'atomo di carbonio 4, sia il sostituente all'atomo di carbonio 2 in posizione equatoriale (Fig. 8).

Una graduale variazione della potenza del profumo è stata invece trovata nella serie dei quattro stereoisomeri del Florol: si passa da un valore di soglia di percezione pari a 1,21 ng/l per lo stereoisomero (2*R*,4*R*) ad un valore superiore a 600 ng/l per l'isomero (2*S*,4*R*).

Conclusioni

Tutti questi lavori dedicati allo studio delle proprietà olfattive di singoli enantiomeri rappresentano il futuro sviluppo dell'industria delle fragranze nel campo della cosiddetta "hyperfine perfumery". Esistono già sul mercato odoranti venduti come singoli diastereoisomeri (racemi) o, addirittura, come singoli enantiomeri, come accade nel caso del Timberolo.

Il Timberolo (**4a-d**) (Fig. 9) venne scoperto nel 1979 da Klein e Rojahn della Dragoco (ora Symrise) [17], e divenne subito un ingrediente di successo, specie per le fragranze maschili. Venne impiegato in percentuale pari all'1,5% nel profumo "Fahrenheit" (Dior) ed per il 5,7% in

"Basala" (Shiseido).

Quando i ricercatori della Firmenich studiarono a fondo il Timberolo commerciale [18] si resero conto che i componenti maggioritari (63,8%), cioè i due diastereoisomeri *syn*-**4a,b** racemi, mostravano solo un odore debole, abbastanza complesso, con una tonalità floreale, ben diversa dall'odore intenso, legnoso ed animalico della miscela. Scoprirono che questa nota legnosa ed animalica era dovuta ai diastereoisomeri *anti*-**4c,d** racemi, presenti nel Timberolo commerciale solo per il 13,4%. Gli altri componenti (22,8%) non davano contributo all'odore della miscela.

Questo fatto indusse i ricercatori della



Fragrances. From Extraction to Synthesis

The beginning of modern perfumery dates back to the Twenties with the use of the first synthetic ingredients. Since then, organic chemists have devoted their efforts to optimise syntheses for those natural compounds, whose extraction was particularly expensive and troublesome, or to prepare new odorous molecules.

ABSTRACT 

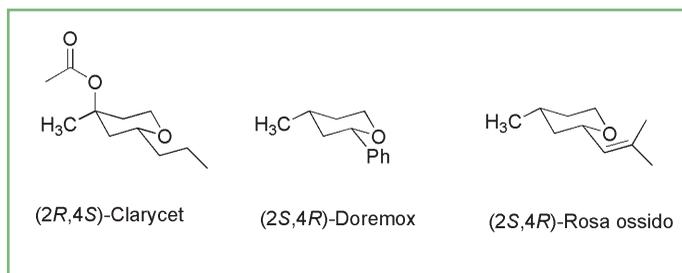


Fig. 8

Firmenich a mettere a punto una sintesi industriale per i due diastereoisomeri *anti-4c,d*, che vennero poi usati dalla Firmenich stessa per uso captivo sotto il nome di Norlimbanol fino alla metà degli anni Ottanta. Gli studi delle proprietà odorose dei quattro stereoisomeri di *anti-4c,d* misero in evidenza che l'enantiomero (+)-*anti-4c* era decisamente il migliore [19], potente, di lunga durata con una gradevole nota ambrata e legnosa. Ora in commercio si può trovare il Dextronorlimbanol, unico enantiomero [20].

Fra le fragranze stereoisomericamente arricchite che si possono trovare in commercio, ci sono anche Kharismal, Hedione

HC and Super Cepionate : sono metil diidrojasmonati racemi (Fig. 9) con un elevato contenuto di diastereoisomero *cis*. Il Paradisone, invece, è il (+)-*cis*-metil diidrojasmonato, usato già in diversi profumi di prestigio: Romance (Ralph Lauren), Eau de Dolce (Christian Dior). Sandranol, Dartanol, Sanjinol, and Levosandol sono l'enantiomero levogiro del 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-olo (**5**) (Fig. 9).

Lo sforzo richiesto ora alla chimica organica da parte dell'industria delle fragranze è

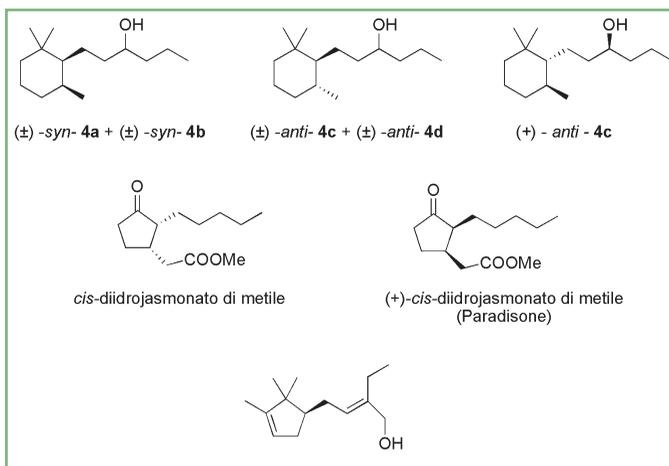


Fig. 9

quello di mettere a punto dei metodi industriali economici, meglio se catalitici, per la preparazione degli enantiomeri migliori delle fragranze chirali, per consentirne la commercializzazione.

Ringraziamenti: Tutti i lavori dell'autore sulla chimica delle fragranze sono stati finanziati dal MIUR (PRIN 2000-2002-2004). Si ringrazia il prof. John Leffingwell per aver fornito l'immagine del francobollo sovietico.

Bibliografia

- [1] A. Bauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1891, **24**, 2832.
- [2] <http://www.leffingwell.com/>
- [3] G. Ohloff, *Scent and Fragrances*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1994, 154.
- [4] C.F. Seidel, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 1830.
- [5] C.F. Seidel *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1961, **44**, 598.
- [6] G. Ohloff, E. Demole, *J. Chromatogr.*, 1987, **406**, 181; E. Kováts, *sz. J. Chromatogr.*, 1987, **406**, 185.
- [7] Y.R. Naves, D. Lamparsky, P. Ochsner, *Bull. Soc. Chim. France*, 1961, 645.
- [8] H. Matsuda, T. Yamamoto, *EP 0761628*, 1997.
- [9] T. Yamamoto *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9077.
- [10] I. Agranat *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2002, **1**, 753.
- [11] E. Brenna *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1; E. Brenna, *Current Organic Chemistry*, 2003, **7**, 1347.
- [12] S. Franke *et al.*, *Chirality*, 1999, **11**, 795.
- [13] *Fragrance Allergy in Consumers*. SCCNFP/0017/98 Final December 1999, EC, Brussels.
- [14] E. Brenna *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 967; E. Brenna *et al.*, *Comptes Rendus Chimie*, 2003, **6**, 529; A. Abate *et al.*, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2004, **32**, 33; A. Abate, E. Brenna *et al.*, *Chemistry & Biodiversity*, 2004, **1**, 1888.
- [15] E. Brenna *et al.*, *Can. J. Chem.*, 2002, **80**, 714.
- [16] A. Abate *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 2004, **87**, 765.
- [17] E. Klein, W. Rojahn, *DE 2.807.584*, 1979.
- [18] K.-H. Schulte-Elte *et al.*, *EP 118809*, 1984.
- [19] K.-H. Schulte-Elte *et al.*, *US 6054426*, 1994; E. Brenna *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1999, **82**, 1762.
- [20] A. Boix Camps, *Perfumer Flavorist (Jan/Feb)*, 1999, **24**, 17.