Lilial (butylphényl méthylpropional): de la Chimie à l'odeur, Synthèse et Problématique Sanitaire

Aymen Labidi^{1,2,3}

¹ Elève Ingénieur en Chimie Industrielle, Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie, 676 INSAT Centre Urbain Nord BP Tunis Cedex 1080

² Département de Génie Biologique et Chimique, La Chimie Organique - La Chimie Organo-métallique

³ Consultant en Aéronautique chez la FTAA, Membre et Formateur responsable planeur à Aerobotix INSAT

DOI: 10.31219/osf.io/62vrn

Written on: July 6th

Reviewed on: July 15th

Published on: August 1st

Abstract—La parfumerie moderne naît à la fin du 19^{me} siècle. À cette époque, les parfumeurs commencent à incorporer dans leurs formules des ingrédients de synthèse, ce qui amplifie la palette du professionnel, lui offrant plus de créativité. Cela permet également d'obtenir des formes olfactives plus abstraites. Les chimistes sont aujourd'hui capables d'isoler des composés aromatiques présents dans une matière première naturelle, de les purifier et d'obtenir la structure moléculaire de celle-ci. Une fois cette structure identifiée, le spécialiste pourra, à l'aide de la chimie organique, recomposer les molécules. Grâce à l'innovation et la recherche, le chimiste est désormais capable de fabriquer autant de molécules qu'il le souhaite, à volonté. Pourtant, même si ce jeu de construction paraît plutôt aisé à vue de nez, il est loin d'être aussi facile de prévoir l'odeur d'une molécule. Cependant, il serait erroné de penser que la chimie n'a que du bon. Aujourd'hui lorsque l'on sait que le synthétique représente, selon diverses sources, entre 50 % et 90 % de la formulation en général, on peut légitimement se poser des questions. Avons-nous trop conquis le continent artificiel. La chimie est là pour soutenir le naturel, acceptons-nous d'altérer notre santé au profit d'une ordeur qui pourrait nuire à notre bien-être ?

Keywords - Mots-clés— Odeur; Molécule Aromatique; Synthèse Organique; Mécanismes réactionnels; risque; santé; La Chimie

I. INTRODUCTION

Lilial est le nom commercial du **2-(4-tert-Butylbenzyl)propionaldéhyde** (nom systématique selon l'UIPAC). C'est sous son nom INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) de **butylphenyl methylpropional** que l'on pourra l'identifier sur les emballages cosmétiques.

On le trouve également référencé sous le nom de **Lysméral** Pour les anglophones, cet agent parfumant se cache sous l'abréviation **BMHCA** (*p-tert-Butyl-alpha-MethylHydroCinnamic Aldehyde*). Il constitue, aux yeux de certains auteurs, avec l'hexylcinnamal l'un des allergènes les plus fréquemment retrouvé dans les cosmétiques. Il rentre à ce titre dans le Top 6 des ingrédients parfumants présents dans les cosmétiques derrière le linalol, le limonène, le citronellol et le géraniol[1] Il se retrouve également dans la composition des parfums pour lessive et des désodorisants.

Il est possible de le suivre à la trace dans les différentes pièces de la maison.

Le Lilial est caractérisé par une odeur de **muguet**, (**Figure 1**),

Fig. 1: Muguet de mai

Le muguet de mai ou muguet commun (*Convallaria majalis*) est une espèce de plantes herbacées vivaces des régions tempérées dont les fleurs printanières, petites et blanches, forment des grappes de clochettes très odorantes..

Cet agent parfumant de synthèse, utilisé depuis les années 1960 par l'industrie cosmétique, ne se retrouve que très rarement dans la nature[2]. Certains champignons tel que *Nigrospora oryzae* sont, toutefois, capables de le synthétiser[3]. Il entre, également, dans la composition de certains vins, participant ainsi à leur bouquet[4]. Il est peu coûteux et est utilisable à faible dose, ce qui peut expliquer l'engouement dont il a fait l'objet. On le considère comme un agent fixateur du fait de la ténacité de son odeur[5].

Le Lilial est constitué d'un mélange de **deux énantiomères** possédant sensiblement la même odeur. La forme **R (Rectus:Droit)** possède toutefois une odeur aldéhydée plus marquée que la forme **S (Sinister:Gauche)**.

Les doses d'incorporation varient en fonction du cosmétique formulé. On pourra en retrouver de fortes doses (soit 1,9 %) dans les parfums ou des doses moindres dans les lotions après-rasage (0,6 %) ou encore dans les autres cosmétiques (dose inférieure à 0,12 %)[6].

Les souris sont particulièrement sensibles aux molécules odorantes à fonction aldéhyde. Elles sont capables de détecter la présence de Lilial dans l'air dès une concentration de 0,001 ppm. Le bourgeonal, une molécule proche du Lilial, est détectée, quant à elle, dès 10^{-10} ppm ! [7]

Un record !

Fig. 2: Molécule de Lilial:
2-(4-tert-Butylbenzyl)propionaldéhyde

II. DÉTECTION DE LA MOLÉCULE

L'une des techniques analytiques pour la séparation et détection des molécules aromatiques des fragrances est la **Chromatographie en Phase Gazeuse**.

Qu'est ce que la Chromatographie en phase gazeuse ?

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une méthode de séparation dont les principes généraux sont les mêmes que ceux énoncés pour la chromatographie en général, c'est-à-dire fondés sur la migration différentielle des constituants du mélange à analyser au travers d'un substrat choisi. La particularité du procédé est d'opérer en totalité sur des produits volatilisés, ce qui implique de maintenir une température minimale convenable, mais sans qu'il y ait volatilisation du substrat, et de travailler en circuit étanche aux gaz.

Prévue en 1941 par Martin et Synge, la CPG s'est surtout développée à partir de 1952, sous l'impulsion de James et Martin. Elle a pris un essor considérable, notamment entre 1960 et 1970, pour devenir l'une des méthodes de séparation les plus utilisées[8].

Pour l'analyse des composants d'une fragrance, on aura

recours à la technique de la **chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse dans l'espace de tête (Head Space)**.

En chimie analytique, l'extraction par sorption dans l'espace de tête ou en anglais **head space sorptive extraction (HSSE)**[9] est une technique de microextraction sur phase solide développée dans les années 1970 afin d'identifier les composés odorants présents dans l'air environnant divers objets (environnement appelé headspace, « espace de tête »). Habituellement, les objets odorants d'intérêt sont des plantes, des fleurs, des aliments et leurs emballages (le headspace d'une bouteille désigne plus particulièrement l'espace entre le liquide et le bouchon).

Fig. 3: Principe de la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse dans l'espace de tête (Head Space)

Nous présentons dans ce qui suit les moyens de détection de la molécule de Lilial dans une fragrance (qu'on note *Fragrance B* dans cette analyse). Pour effectuer cette analyse, on doit préparer le vial (le flacon contenant la fragrance sous forme de liquide) qu'on met dans l'auto-échantillonneur (Auto-sampler) de l'espace de tête (Head Space) en assurant une pressurisation avec le gaz vecteur (porteur) qui est l'Hélium. (**Figure 7**)

Après avoir été pressurisé, le gaz contenu dans le vial va être acheminé vers la colonne de séparation via la ligne de transfert. (**Figure 5**).

Et finalement l'obturateur des flacons va être déconnecté du vial (**Figure 6**).

Fig. 4: Système GC-MS avec un vial pressurisé dans le Head Space avec le gaz vecteur

Fig. 5: Headspace pressurisé libérant le gaz vers la colonne via la ligne de transfert

Fig. 6: La déconnexion de l'obturateur (Seal) du vial et désorption du gaz dans la colonne.

Fig. 7: Appareil GC-MS avec Head Space du laboratoire Tunisien GreenLab

Les résultats d'une analyse des composant d'une Frgrance ont été donné sur le Chromatogramme suivant (**Figure 8**) dans lequel, le solvant utilisé est l'éthanol (le pic le plus large) et le **Lilial** a un temps de rétention de **55.91 min.**

III. SYNTHÈSE ORGANIQUE

Le chimiste russe Vladimir Mikhaïlovich Rodionov (1878-1954) [66] a rapporté pour la première fois la synthèse de Lilial, dans les Actes du All-Union Scientific Research Institute of Synthetic and Natural Flavors en 1952.

Chez Givaudan, Lilial® a été évalué pour la première fois en juin 1946. Cependant, le parfumeur de l'époque avait jugé le composé comme "*sans intérêt olfactif appréciable*" ("*without any noticeable olfactory benefit*"). ,ce qui était dû au seuil olfactif d'odeur de 0,45 ng/l d'air cinq fois plus faible que celui de l'aldéhyde de cyclamen

Grâce à la persévérance de Marion Scott Carpenter (1901-1973) et William M. Easter, qui ont promu la synthèse du Lilial au sein de la compagnie et à l'insu de la publication russe, Givaudan a réussi à faire breveter la substance en 1959 (date de la demande : juin 2008).

La synthèse qu'on va développer dans cet article repose sur les travaux de **Marion Scott Carpenter** à Givaudan, la suite réactionnelle qu'on va adopter est schématisée sur la (**Figure 9**).

a. Explication Scientifique de la chimie Organique

La méthode de synthèse de **Marion Scott Carpenter** commence tout d'abord par une réaction d'**alkylation de Friedel et Craft** sur le benzène pour aboutir au **tertiobutylbenzène (1.1)**. Ce dernier subira une **Chlorométhylation** en utilisant le formaldéhyde (formol) dans des conditions acides (en utilisant de l'Acide Sulfurique H_2SO_4) (Voir mécanisme dans la section suivante), on aboutit ainsi au **1-(tert-butyl)-4-(chloromethyl)benzène (1.2)**.

Par le biais d'une **réaction de Sommelet**, on tranforme l'halogénure de benzyle (1.2) en **aldéhyde (1.3)** par l'action d'eau et d'**Hexamine**, ou appelée également la **méthé-namin, urotropine, hexaméthylènetétramine** qui est un composé organique hétérocyclique possédant une structure cage de type **adamandate** (L'adamantane ou tricyclo[3.3.1.1]décane est un hydrocarbure cristallin, incolore avec une odeur rappelant celle du camphre. De formule brute $C_{10}H_{16}$, c'est un polycyclo-alcane et aussi le plus simple des diamantoïdes, terme rare qui qualifie les composés qui par certains côtés, ici la structure, rappellent le carbone diamant.) Il fut découvert en 1859 par le chimiste russe Alexandre Boutlerov.

L'hexaméthylènetétramine est un réactif en synthèse organique utilisé dans plusieurs réactions chimiques notamment la **réaction de Duff** (formylation aromatique), la **réaction de Sommelet** (transformation des halogénures benzyliques en aldéhydes) ou dans la **réaction de Delépine** (synthèse d'amines à partir d'halogénures d'alkyles).

La réaction de Sommelet fut découverte par Marcel Sommelet [10] et elle peut être décrite comme une oxydation du carbone. Cette réaction s'est révélée très utile pour la préparation des aldéhydes à partir d'amines et d'halogénures. Elle permet la synthèse de différentes espèces de composés aromatiques hétérocycliques, ainsi que de quelques aldéhydes et amines aliphatiques.

Dans une réaction très proche, la synthèse d'**aldéhyde de Kröhnke**[11], le réactif oxydant est une combinaison de pyri-

Fig. 8: Appareil GC-MS avec Head Space du laboratoire Tunisien GreenLab

Fig. 9: Suite réactionnelle du procédé industrielle pour la synthèse du Lilial

dine et de p-nitrosodiméthylaniline.

cette réaction ainsi décortiquée nous permet d'avoir le **4-(tert-butyl)benzaldehyde (1.3)**.

Dans l'étape suivante, on fera appel à la **réaction d'aldolisation** (ici, c'est une réaction d'aldolisation proprement dite (non pas de cétoalisation) puisqu'il s'agit d'une condensation entre deux aldéhydes) entre le produit (1.3) et le **propanal** à l'aide d'une catalyse acide. Dans un premier temps, cette aldolisation fournira un **β -hydroxylé**, qui est le **3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanal**, il est à noter que cette molécule renferme un fonction **alcool tertiaire**, de ce fait, il est impératif que la **crotonisation** devra être faite avec une température supérieure 60 °C puisque la température minimale requise pour déshydrater un alcool tertiaire est de 60 °C (qui est le type d'alcool le plus facile à déshydrater, contrairement aux alcools primaires qui nécessitent l'utilisation des acides forts (acide sulfurique ou phosphorique) très concentrés à une haute température pouvant atteindre les 100 °C - 150 °C), on parvient ainsi à isoler le produit (1.4) sous l'isomère (**E**) (Le terme E vient de l'allemand entgegen qui signifie « opposé »).

L'étape ultime consiste à procéder à une **réduction classique** moyennant une **Hydrogénation catalytique** en utilisant du dihydrogène moléculaire $H_2(gaz)$ en présence d'un métal noble tel que le **Palladium Pd**, le catalyseur permet de passer outre la grande stabilité du dihydrogène et de faire démarrer la réaction. Les métaux du groupe du platine sont, dans ce cas, des catalyseurs particulièrement efficaces. Certains métaux non précieux, comme le nickel, sont plus économiques mais moins performants, le tout sur le support

Charbon (".../C") (Voir Figure 10), il est à signaler que les réactions sans catalyse nécessitent de très hautes températures et pressions.

Cette suite nous permet de produire le **butylphényl méthylpropional** ou appelé aussi **Lilial (1.5)**.

Fig. 10: Hydrogénation catalytique d'un alcène. L'élément bleu représente la surface d'un catalyseur[12]

b. Etude Approfondie des mécanismes réactionnels

Quelques Explications supplémentaires sur la réactivité la chimio sélectivité des molécules

Dans cette partie, (**Page 6 of 7**) on va détailler tous les mécanismes de la suite réactionnelle pour la synthèse du Lilial, **Figure 11** (*de ce fait il est indispensable d'avoir un minimum de formation en chimie organique*).

Concernant la deuxième substitution électrophile aromatique sur le cycle benzénique, on doit se baser sur les effets électroniques du groupe tertibutyle, en effet cet alkyle intervient avec son **effet inductif (ou inducteur) électrodonneur (ou électro-répulsif) +I**, sachant que c'est l'effet donneur (effet de déformation de la liaison) est celui qui oriente la substitution électrophile aromatique. Cette orientation se fait selon les deux positions **ortho et Para**, cependant, pour des raisons de gênes stériques (encombrements stériques), la position **para** sera alors favorisée.

La **réaction de substitution Nucéophile d'ordre 2 (bimoléculaire) SN_2** est très favorisée sur les positions **benzyliques** et ceci est dû à la stabilité par mésomérie de l'intermédiaire chloré (**1.2**), néanmoins, la substitution sur position benzylique est aussi favorable pour une SN_1 que pour une SN_2 , *ce sont les conditions opératoires qui nous permettent de trancher ?*

Dans ce cas la réaction est réalisé avec une **catalyse acide** qui transforme le **très mauvais nucléofuge (OH)** en un très bon nucléofuge H_2O^+ et toute réaction catalysée passe par le mécanisme monomoléculaire donc SN_1 (*formation d'un carbocation conjugué assez stable*)

Le produit (**1.3**) a subi une réaction **d'aldolisation** qui est une réaction de formation de liaisons carbone-carbone importante en chimie organique [13, 14, 15]. Dans ces conditions acides, on a généré un émol par réaction catalytique, cet émol présente un centre **nucléophile** ce qui permet une attaque sur le **centre électrophile** de l'aldéhyde et on aboutit finalement à la formation du produit de la condensation aldol.

VOIR PAGE 6 POUR L'ETUDE MECANISTIQUE

IV. LES PROBLÈMES SANITAIRES

Le butylphenyl methylpropional, l'allergène présent dans les parfums ?

Bien que scrupuleusement réglementé, le butylphenyl methylpropional appelé également lilial fait toujours débat. Utilisé dans les parfums et les matières premières aromatiques, il est cependant perçu comme un allergène voire perturbateur endocrinien selon certaines études.

Le butylphenyl methylpropional, aussi appelé lilial ou BMHCA, est l'un des 26 allergènes à déclaration obligatoire dès une certaine concentration sur les étiquettes des produits cosmétiques. Mais cet ingrédient de parfum a un autre défaut : il serait toxique pour la reproduction et jugé non sûr pour une utilisation dans les produits cosmétiques. C'est ce que le **Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (CSSC)** en charge de son évaluation avait conclu en 2015 et vient de confirmer en décembre 2017 après l'adoption d'un nouvel avis : « *le CSSC estime que la potentielle génotoxicité du BMHCA ne peut pas être exclue. De ce fait, le CSSC ne peut pas émettre de conclusion sur la sécurité du BMHCA* ».

Enfin, en ce qui concerne son potentiel à être un perturbateur endocrinien, une étude est en cours par l'**ECHA (European chemical agency)** depuis 2012. **En avril 2020**, la revue *"60 Millions de consommateurs"* relevait des ingrédients potentiellement cancérigènes et toxiques dont le butylphenyl methylpropional. Le débat est donc toujours autant d'actualité.

Fig. 11: Mécanisme réactionnel détaillé de la synthèse industrielle du Lilial selon le procédé de Marion Scott Carpenter

V. REMERCIEMENT

Après un cursus de 3 ans en chimie organique, j'ai pu acquérir une connaissance de cette discipline me permettant d'atteindre certains objectifs dont la réalisation complète et autonome d'articles scientifiques en chimie organique, cette chimie m'a toujours inspiré pour découvrir encore plus d'informations concernant cette vaste discipline que j'ai adoré d'en lire plus.

La chimie organique m'a toujours paru une science basée sur la logique, très motivante et dont les domaines d'applications sont très nombreux (Chimie médicinale, Chimie des parfum, Biochimie Organique...). Je tiens à remercier mes professeurs de chimie organique à l'INSAT: **Mme Ben Ayed Taïcir** et **Mr Gatri Rafik** qui m'ont apporté le plaisir de découvrir les trésors de cette chimie organique. J'espère pouvoir atteindre mes objectifs et de continuer vers un titre de docteur en chimie organique !

REFERENCES

- [1] D. A. Buckley, "Fragrance ingredient labelling in products on sale in the uk," *British Journal of Dermatology*, vol. 157, no. 2, pp. 295–300, 2007.
- [2] W. G. Larsen, "Allergic contact dermatitis to the fragrance material lilyal," *Contact dermatitis*, vol. 9, no. 2, pp. 158–159, 1983.
- [3] M. C. Landum, M. do Rosário Félix, J. Alho, R. Garcia, M. J. Cabrita, F. Rei, and C. M. Varanda, "Antagonistic activity of fungi of olea europaea l. against colletotrichum acutatum," *Microbiological research*, vol. 183, pp. 100–108, 2016.
- [4] J. Bosch-Fusté, M. Riu-Aumatell, J. M. Guadayol, J. Caixach, E. López-Tamames, and S. Buxaderas, "Volatile profiles of sparkling wines obtained by three extraction methods and gas chromatography–mass spectrometry (gc–ms) analysis," *Food Chemistry*, vol. 105, no. 1, pp. 428–435, 2007.
- [5] M. Schroeder, M. Mathys, N. Ehrensperger, and M. Büchel, "γ-unsaturated aldehydes as potential lilyal replacers," *Chemistry & biodiversity*, vol. 11, no. 10, pp. 1651–1673, 2014.
- [6] M. Scherer, H. M. Koch, A. Schütze, N. Pluym, D. Krnac, G. Gilch, E. Leibold, and G. Scherer, "Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance lilyal after a single oral dosage," *International journal of hygiene and environmental health*, vol. 220, no. 2, pp. 123–129, 2017.
- [7] L. Larsson and M. Laska, "Ultra-high olfactory sensitivity for the human sperm-attractant aromatic aldehyde bourgeonal in cd-1 mice," *Neuroscience research*, vol. 71, no. 4, pp. 355–360, 2011.
- [8] J. Donnet, S. Park, and H. Balard, "Evaluation of specific interactions of solid surfaces by inverse gas chromatography," *Chromatographia*, vol. 31, no. 9, pp. 434–440, 1991.
- [9] N. H. Snow and G. C. Slack, "Head-space analysis in modern gas chromatography," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 21, no. 9–10, pp. 608–617, 2002.
- [10] E. Tayama and H. Kimura, "Asymmetric sommelet–hauser rearrangement of n-benzyl ammonium salts," *Angewandte Chemie*, vol. 119, no. 46, pp. 9025–9027, 2007.
- [11] F. Kröhnke and E. Börner, "Über α-keto-aldonitrone und eine neue darstellungsweise von α-keto-aldehyden," *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, vol. 69, no. 8, pp. 2006–2016, 1936.
- [12] K. Amoa, "Catalytic hydrogenation of maleic acid at moderate pressures," *Journal of chemical Education*, vol. 84, no. 12, p. 1948, 2007.
- [13] L. Wade Jr, K. Acker, R. Earl, and R. Osteryoung, "Cyclodehydration reactions using molten sodium tetrachloroaluminate," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 44, no. 21, pp. 3724–3725, 1979.
- [14] R. Bruckner, *Advanced organic chemistry: reaction mechanisms*. Elsevier, 2001.
- [15] R. Mahrwald, "Modern aldol reactions," 2004.