



HAL
open science

Production d'arômes biosourcés Exemple de la dairy lactone

Louis Mouterde, Kevin Magnien, Grégoire Burgé, Florent Allais

► **To cite this version:**

Louis Mouterde, Kevin Magnien, Grégoire Burgé, Florent Allais. Production d'arômes biosourcés Exemple de la dairy lactone. Techniques de l'Ingénieur, 2019. <hal-02876016>

HAL Id: hal-02876016

<https://hal.science/hal-02876016v1>

Submitted on 20 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Production d'arômes biosourcés

Exemple de la dairy lactone

Biobased flavors production

Example of the dairy lactone

par **Louis MOUTERDE**

Post-doctorant

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Kevin MAGNIEN,

Chargé de Valorisation

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Grégoire BURGE,

Chargé de Valorisation

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Florent ALLAIS,

Directeur de la Chaire Agro Biotechnologies Industrielles (ABI)

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Résumé (~500-700 signes)-Résumé du texte – Résumé du texte – Résumé du texte – Résumé du texte

Les composés aromatiques sont des molécules omniprésentes responsables des goûts et des senteurs qui nous entourent. Dès lors, leur production représente un enjeu majeur pour les industries agro-alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques ou de produits d'hygiène et d'entretien. Deux voies principales d'accès à ces composés existent : la voie biotechnologique et la voie de synthèse. A travers l'exemple de la dairy lactone, où les différentes méthodes de production développées sont décrites (dont une méthode biosourcée à partir de sciure de bois), il est possible d'évaluer les avantages et inconvénients de chacun de ces modes de production.

Abstract (~500 – 700 signs) : Text abstract - Text abstract

Aromatic compounds are ubiquitous molecules responsible for the tastes and scents that surround us. As a result, their production represents a major challenge for the agri-food, cosmetics, pharmaceutical or hygiene and maintenance products industries. There are two main routes of access to these compounds: the biotechnological and the synthetic pathways. Through the example of the dairy lactone, where the different production methods developed are described (including a biobased method from sawdust), it is possible to evaluate the advantages and disadvantages of each of these pathways.

Mots-clés (~ 3-4) :

Arôme, dairy lactone, Lévo-glucosénone, chimie verte, biotechnologies, sciure de bois

Keywords (~ 3-4):

Flavor, dairy lactone, Levoglucosenone, green chemistry, biotechnologies, sawdust

Introduction

Les lactones sont des molécules qui font partie de la famille des composés aromatiques, éléments omniprésents responsables des goûts et des senteurs qui nous entourent. Leurs voies d'accès sont multiples et des procédés ont été développés afin de pouvoir répondre aux besoins des industries agro-alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques et de produit d'hygiène et d'entretien. Deux stratégies de production sont généralement explorées, la voie biotechnologique et la voie de synthèse, présentant chacune des avantages et des inconvénients.

Tout d'abord, la voie biotechnologique présente l'avantage d'être naturelle et biosourcée de par la nature même de son procédé, cependant la productivité est généralement un frein et une optimisation des milieux de cultures et/ou des souches utilisées est nécessaire. De son côté, la voie de synthèse présente de très bons rendements mais est généralement, elle est dépendante de produits pétrosourcés. Cependant, des solutions sont développées pour rendre la voie de synthèse biosourcée

par exemple à partir de l'acide glutamique ou de sciure de bois.

L'exemple de la dairy lactone illustre parfaitement cette réalité, et ajoute une nouvelle variable : l'énantiosélectivité. En effet, cet arôme possède un centre chiral pouvant modifier les propriétés aromatiques du composé. Dans ce cas précis, un des énantiomères donne le goût attendu et l'autre procure un arrière-goût rance. L'optimisation de la voie biotechnologique a malheureusement négativement impacté l'énantiosélectivité du procédé, menant alors à un mélange racémique de dairy lactone. En réponse à ce problème, une voie de synthèse énantiosélective a été développée et optimisée privilégiant l'utilisation de précurseurs biosourcés. L'exemple de l'obtention de la dairy lactone biosourcée, quelle soit par voie biotechnologique ou de synthèse, illustre parfaitement la volonté des acteurs du marché des arômes de développer des produits d'origine naturelle via des procédés éco-conçus.

Points clés

Domaine : Arômes

Degré de diffusion de la technologie : Croissance

Technologies impliquées : Biotechnologie / Chimie Verte / Biocatalyse

Domaines d'application : Agro-alimentaire

Principaux acteurs français :

- *Pôles de compétitivité : pôle Industries et Agro-Ressources, Cosmetic Valley*
- *SNIAA - Syndicat National des Ingrédients Aromatiques Alimentaires*
- *Industriels : Mane, Robertet*

Autres acteurs dans le monde : Givaudan, Firmenich, IFF, Symrise

Contact : florent.allais@agroparistech.fr

1 Contexte

1.1 Propriétés des arômes

Un composé aromatique est une molécule volatile de faible masse molaire dont la pression partielle, dans les conditions normales de température et de pression, est suffisamment élevée pour que cette molécule soit partiellement à l'état gazeux et puisse provoquer un stimulus au contact de la muqueuse olfactive. Cette muqueuse olfactive est constituée de récepteurs olfactifs qui vont percevoir ces molécules aromatiques provenant du nez (voie orthonasale) et de la bouche (voie rétronasale) [1]. Il est important de distinguer l'odorat et le goût, l'odorat correspond à la distinction de molécules volatiles alors que le goût permet la détection substances chimiques en solution *via* des chémorécepteurs sur la langue (Figure 1).

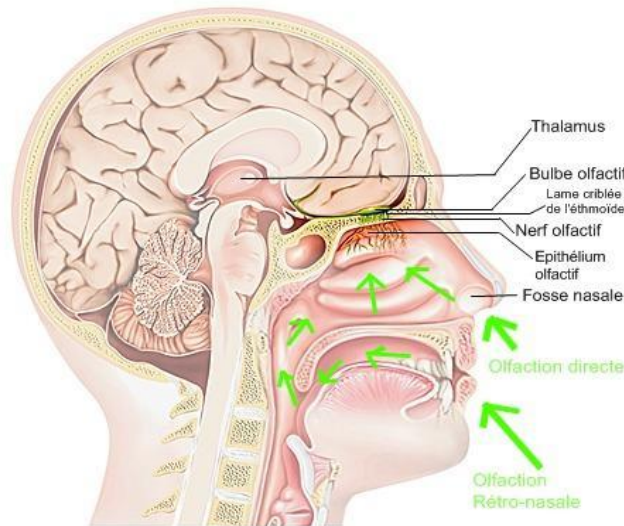


Figure 1- Schéma du système olfactif chez l'homme

L'être humain possède environ 400 types de récepteurs olfactifs différents présents sur l'épithélium olfactif au fond de la cavité nasale. Lorsque ces récepteurs sont stimulés par une molécule odorante, une cascade de signalisation est déclenchée afin de transmettre le signal olfactif jusqu'au bulbe olfactif dans la région préfrontale du cerveau, permettant ainsi de percevoir et de reconnaître une odeur particulière. Ce bulbe servira de relai d'informations jusqu'au cortex olfactif qui comprend de nombreuses zones du cerveau et notamment celles permettant l'identification des odeurs et leur mémorisation.

On peut distinguer cinq types de substances aromatiques :

- Naturelles : molécules obtenues par procédés d'extraction de produits naturels ou par voie biotechnologique.
- Identiques aux naturelles : molécules obtenues par voie de synthèse chimique mais qui existent dans la nature
- Artificielles : molécules intéressantes d'un point de vue aromatique mais n'existant pas dans la nature
- De transformation : molécules obtenues par une réaction de Maillard et mimant des réactions se produisant naturellement lors de la cuisson des aliments
- De fumée : molécules aromatiques obtenues par combustion du bois

1.2 Marché des arômes

Le marché des arômes implique de nombreux acteurs de la ressource agricole jusqu'à l'assiette. En premier lieu, on retrouve la première transformation agricole avec par exemple des champs de lavande en Provence ou des gousses de vanille de Madagascar. La filière de l'arôme s'intéresse donc à l'optimisation de l'amont agricole qui est le premier fournisseur de matières premières aromatiques. Ensuite, l'industrie aromatique transformera cette matière première en arômes ou huiles essentielles en incorporant des molécules aromatiques dans une matrice et en formulant des mélanges avec d'autres molécules en fonction de leur besoin (Figure 2).

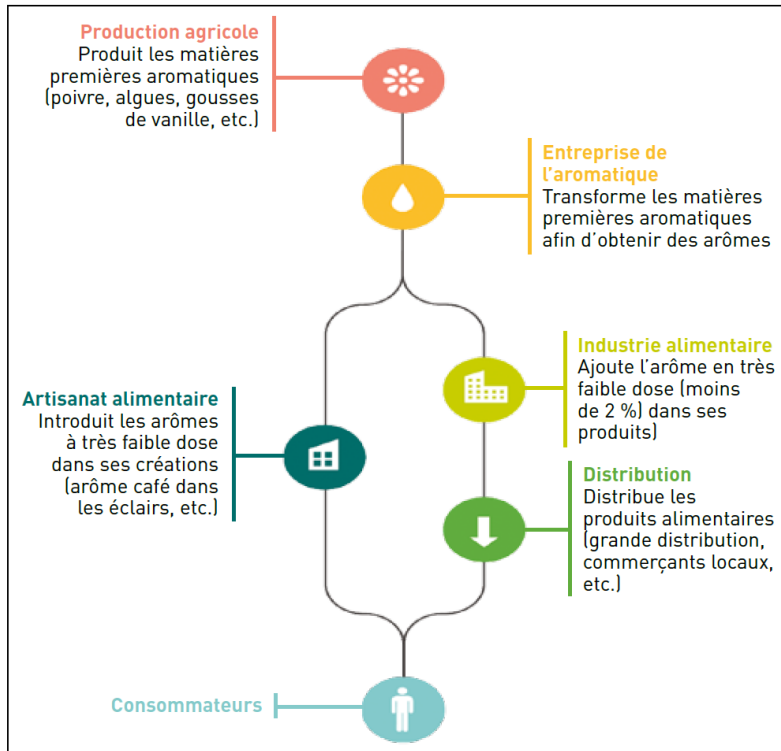


Figure 2 - Schéma de la filière des arômes alimentaires

Ces fabricants obtiendront donc des solutions aromatiques qui seront destinées aux industries agro-alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques ou de produits d'hygiène et d'entretien avant de passer par la distribution puis au consommateur final. Aujourd'hui, 60% du marché mondial des arômes est partagé entre cinq principaux industriels du secteur (Givaudan, Firmenich, IFF, Symrise et Mane SA).

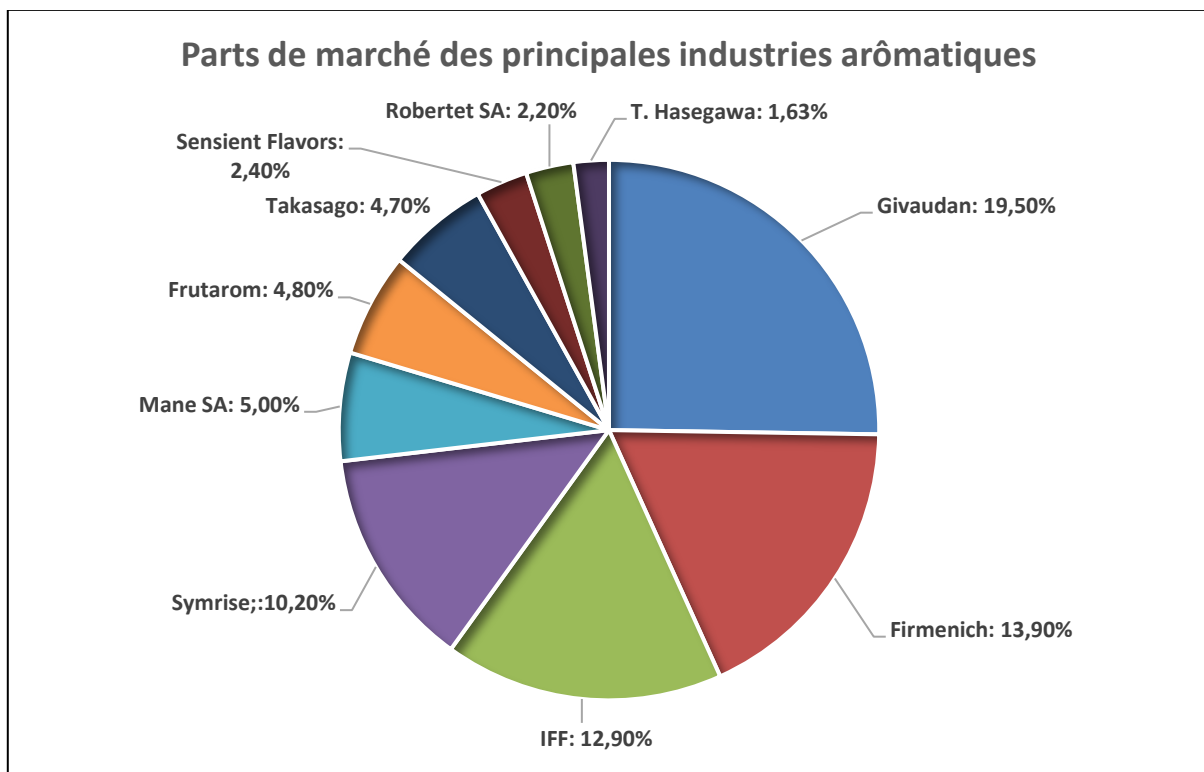


Figure 3 - Parts de marché des 10 principales industries arômes dans le monde en 2017

Le chiffre d'affaires de l'arôme alimentaire en France est en constante augmentation depuis 2011 avec 411 millions d'euros en 2016 (figure 4). La même évolution est logiquement visible sur le nombre de salariés, passé de 1800 à 2070 de 2012 à 2016. La tendance actuelle qui se dégage chez les consommateurs est celle d'un retour au « manger sain » et à une préoccupation croissante pour

l'environnement, qui se traduit par une demande de produits naturels, produits localement ou en circuits courts et dans une logique de développement durable. Le caractère biosourcé d'un arôme est donc devenu également un argument marketing essentiel pour les industries d'arômes. De nouveaux arômes naturels ont également été développés afin de compenser gustativement la teneur en sucres et en sels de certains produits.

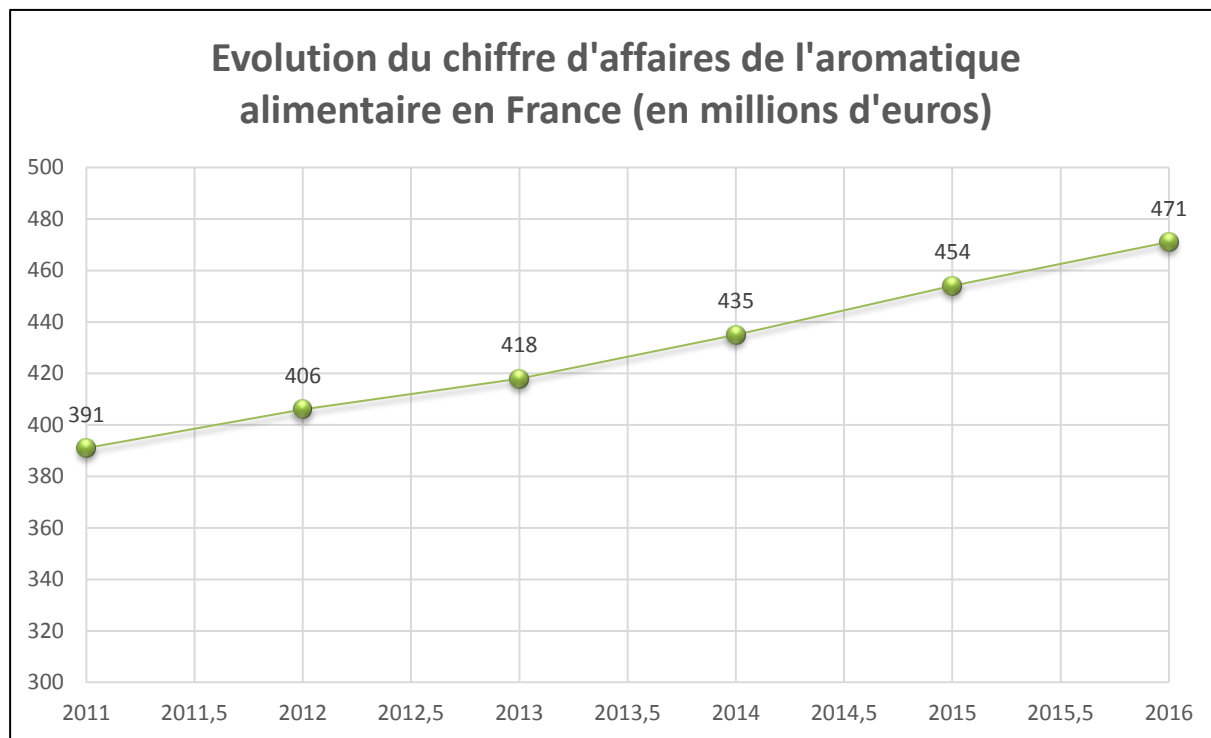


Figure 4 - Evolution du chiffre d'affaires de l'aromatique alimentaire en France (en millions d'euros)


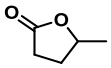
1.3 Les lactones

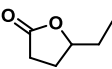
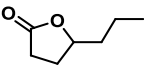
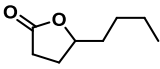
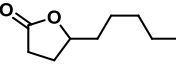
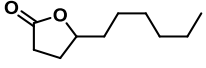
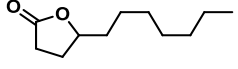
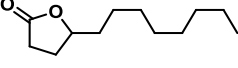
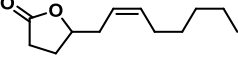
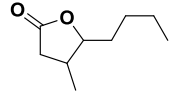
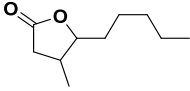
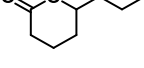
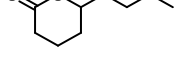
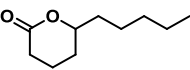
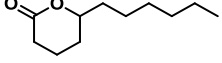
Il existe deux principales familles de composés chimiques dans le marché des arômes alimentaires : les aldéhydes et les lactones. Chacune de ces familles est composée d'une multitude de molécules donnant accès aux goûts et aux senteurs que nous connaissons. L'objet de cet article n'étant pas de traiter de manière exhaustive tous ces composés, le focus sera fait sur la famille des lactones, et plus particulièrement sur la dairy lactone.

Les lactones sont largement représentées dans les aliments et les boissons. Ce sont des molécules aromatiques donnant généralement des notes fruitées (pêche, abricot, noix de coco) ou grasses (lait, beurre). On les retrouve dans de nombreux aliments d'origine animale (lait, viandes) ou végétales (vins, pêches, noix).

Les lactones constituent des esters particuliers comportant un cycle bi-oxygéné (cycle composé de cinq ou six atomes), résultant de la cyclisation d'acides hydroxylés [2]. Ce sont également des composés volatiles dont le nombre de carbone est compris entre 4 (butyrolactone) et 12 (dodécalactone). Les qualités olfactives de ces lactones sont en relation avec leur structure et leur chiralité. En général, leur concentration dans les aliments est faible mais avec un potentiel aromatique élevé et un seuil de perception faible (tableau 1).

Tableau 1 - Principales γ - et δ -Lactones et propriétés sensorielles associées [2, 3]

| Nom du composé | Structure | Odeur ou saveur |
|-------------------------------------|---|-------------------|
| γ -butyrolactone $C_4H_6O_2$ |  | Beurre |
| γ -pentalactone $C_5H_8O_2$ |  | Graisse, herbacée |

| | | |
|--|---|------------------------|
| γ -hexalactone C ₆ H ₁₀ O ₂ |  | Herbacée forte |
| γ -heptalactone C ₇ H ₁₂ O ₂ |  | Caramel, noisette |
| γ -octalactone C ₈ H ₁₄ O ₂ |  | Noix de coco, fruité |
| γ -nonalactone C ₁₀ H ₁₆ O ₂ |  | Noix de coco, anis |
| γ -decalactone C ₁₁ H ₁₈ O ₂ |  | Pêche, abricot |
| γ -undécalactone C ₁₂ H ₂₀ O ₂ |  | Pêche, fruité |
| γ -dodécalactone C ₁₂ H ₂₂ O ₂ |  | Pêche, beurre, muscade |
| (6Z)-dairy lactone C ₁₂ H ₂₀ O ₂ |  | Beurre, pêche, fruité |
| whisky lactone C ₉ H ₁₆ O ₂ |  | Whisky |
| cognac lactone C ₁₀ H ₁₈ O ₂ |  | Cognac |
| δ -octalactone C ₈ H ₁₄ O ₂ |  | Noix de coco, animal |
| δ -nonalactone C ₉ H ₁₆ O ₂ |  | Lait, huile beurre |
| δ -decalactone C ₁₀ H ₁₈ O ₂ |  | Pêche, crémeux |
| δ -undécalactone C ₁₁ H ₂₀ O ₂ |  | Frais, fruitée |

Parmi les différentes lactones citées précédemment, une en particulier, la (6Z)-dairy Lactone, intéresse fortement les industries agro-alimentaires qui l'incorporent dans de nombreuses matrices alimentaires telles que les glaces, les viennoiseries industrielles, la margarine, les sauces ou les snacks par exemple. A l'heure actuelle, cette molécule aromatique est produite par voie biotechnologique, conduisant à l'obtention d'un mélange racémique dans lequel les deux énantiomères sont obtenus en proportion quasi équivalentes. Cependant, certains consommateurs se sont plaints de l'arrière-gout rance des produits. Cet arrière-goût proviendrait de l'énantiomère (R) de la dairy lactone [4]. Pour résoudre cette problématique, des alternatives ont été développées pour obtenir exclusivement l'énantiomère (S) qui, en outre, stimule trois fois plus la réponse olfactive chez l'homme que l'énantiomère (R) [5].

1.4 Production de lactones biosourcées : le cas de la dairy lactone

Les lactones sont des métabolites de micro-organismes utilisés lors des procédés de fermentation. Ainsi, pour obtenir ces lactones de manière biosourcée, la voie préférentielle de production consiste à isoler les micro-organismes responsables de leurs biosynthèses et optimiser les conditions de cultures. C'est le cas pour la bioconversion de la γ -décalactone à partir de l'huile de ricin *via* des

levures ou des champignons filamenteux [2], de la β -méthyl- γ -octalactone (whisky lactone) à partir de fûts de chêne *via* des levures [6, 7] ou de la β -méthyl- γ -nonalactone (cognac lactone) à partir d'acides gras *via* la levure de boulanger. On retrouve aussi la bioconversion de la γ -dodéc-6(Z)-enolactone ((6Z)-dairy lactone) qui sera développée dans ce chapitre. Cependant, afin d'établir des procédés viables à partir de ces microorganismes, il est tout d'abord essentiel de comprendre les voies métaboliques impliquées dans la formation de ces composés aromatiques.

1.5 Biosynthèse de la dairy lactone

Plusieurs origines ont été envisagées (catabolique et anabolique) pour la biosynthèse des lactones. Cependant, il semblerait que le procédé de β -oxydation soit la cause principale de leurs formations. En effet, lors de leurs catabolismes, les acides gras sont décomposés pour produire des molécules d'acétyl-CoA, qui "alimentent" le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, permettant ainsi la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) [8].

Les acides gras sont localisés dans le cytosol et doivent traverser la membrane pour accéder à la matrice mitochondriale où se produit leur dégradation. Alors que les acides gras dont la longueur de chaînes est inférieure ou égale à 12 atomes de carbone peuvent pénétrer dans la matrice sans assistance (diffusion passive), ceux dont les chaînes sont les plus longues, et donc la majorité des acides gras, doivent subir les trois réactions enzymatiques de la voie de la carnitine (diffusion active) (Figure 5). Le processus de β -oxydation se produit alors dans la matrice *via* l'acyl-CoA déshydrogénase (AD), l'énoyl-CoA hydratase (EH), la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (HAD) et la 3-cétoacyl-CoA thiolase (KT). La dernière réaction dans cette séquence nécessite une nouvelle molécule de Coenzyme A (CoA) afin de couper le β -cétothioester pour former un nouveau thioester à chaîne raccourcie ainsi qu'une molécule d'acétyl-CoA (Figure 2-1) [9].

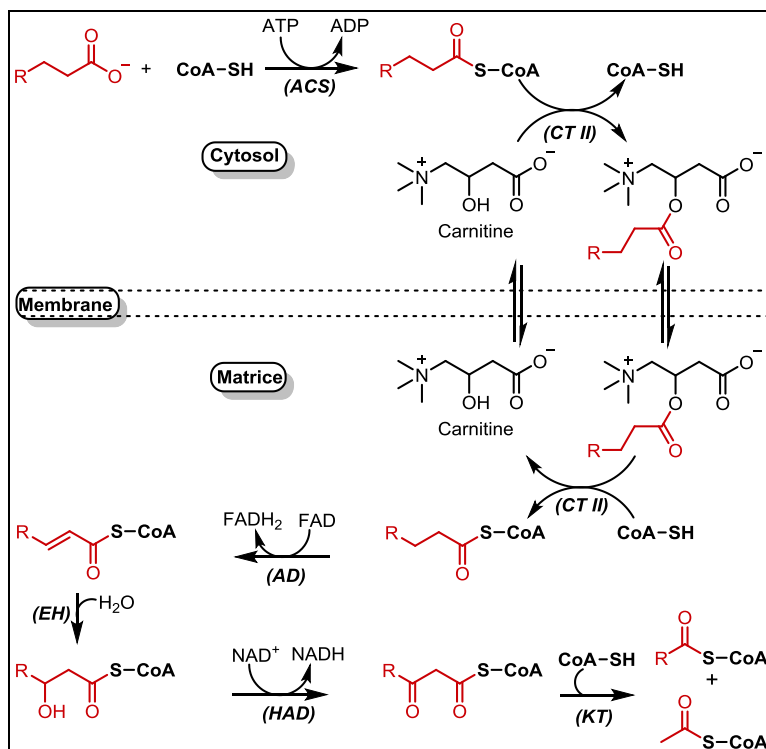


Figure 5 - Séquence de dégradation des acides gras

Dans le cas des acides gras insaturés, on observe généralement une hydratation d'une ou plusieurs doubles liaisons *via* des hydratases. Couplée au processus de β -oxydation, il devient alors possible de former des lactones. En effet, dans le cas de l'acide linoléique par exemple, l'hydratation de la double liaison en position 9 suivie de trois cycles de β -oxydation donne accès à la (4S,6Z)-dairy lactone (Figure 6). Cette voie métabolique a été validée par Urbach *et al.* en 1982 par corrélation entre la teneur en acides gras insaturés de certains aliments avec leurs teneurs en (4S,6Z)-dairy lactone [10]. Cependant, il est à noter que la chiralité de la (4S,6Z)-dairy lactone peut être perdue lors de ces différentes étapes *via* une racémisation progressive, ce qui aura pour conséquence la perturbation de ses propriétés physico-chimiques et notamment sensorielles [11].

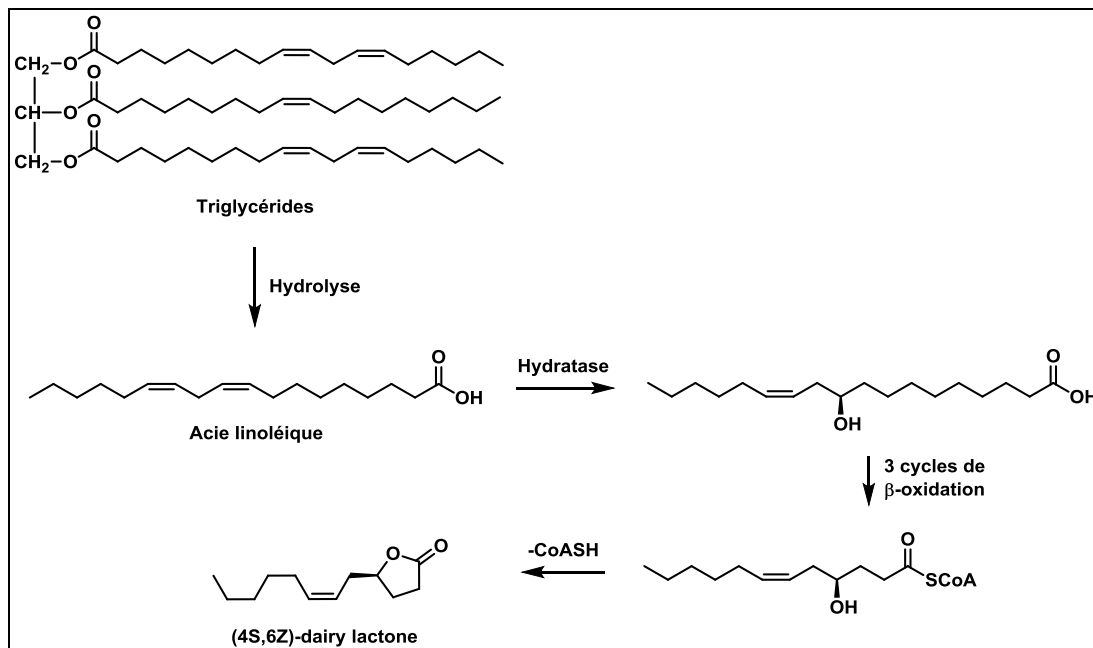


Figure 6 - Voie de biosynthèse de la (4S,6Z)-dairy lactone à partir d'acide linoléique

1.6 Production de dairy lactone par voie Biotechnologique

Un certain nombre de stratégies d'accès à la (4S,6Z)-dairy lactone ont été développées et décrites dans la littérature. Cependant, pour ce qui est de la voie biotechnologique, seulement deux publications décrivent des modes de production quantitatives. Dans cette partie, deux exemples représentatifs d'un procédé de fermentation seront traités.

Tout d'abord, nous pouvons citer les travaux de Chaliier et Crouzet qui identifièrent, au début des années 1990, un microorganisme capable de convertir des acides gras saturés et insaturés en composés volatiles présentant une odeur fruitée et florale. Ceux-ci ont montré que l'huile de soja (composée à 51% de triglycéride d'acide linoléique) [12] pouvait être hydrolysée par une lipase exogène afin de libérer les acides gras, ensuite métabolisés par les spores de *Penicillium roqueforti*. Plusieurs systèmes ont été étudiés, mais c'est l'utilisation d'une lipase issue du pancréas de porc qui montra les meilleurs résultats avec une accumulation de 1.84 mg de (4S,6Z)-dairy lactone par litre de milieu de culture après 72 heures d'incubation [13]. Les auteurs se sont aussi penchés sur la nature des énantiomères produits par un tel système. Dans le cas de la lipase *Candida cylindracea* couplée aux spores de *Penicillium roqueforti*, il s'est avéré que le temps d'incubation jouait un rôle crucial sur le rapport énantiomérique. En effet, après 72 heures d'incubation, un excès énantiomérique de 94% en faveur de l'énantiomère (S) a été obtenu, valeur qui diminue fortement (68%) après 120 heures d'incubation. Ce résultat peut s'expliquer par la présence des deux énantiomères du précurseur de la lactone et/ou la dégradation du substrat via différentes voies métaboliques. Cette étude révèle cependant une plus forte accumulation à 120 heures (3.85 mg/mL) [14].

Des travaux plus récents, réalisés par Oh *et al.* en 2014, ont montré qu'il était possible d'optimiser grandement la production d'un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone en séparant les différentes étapes. Les auteurs ont tout d'abord hydrolysé les triglycérides contenus dans l'huile de carthame à l'aide d'une lipase de *Candida rugosa*, obtenant ainsi l'acide linoléique avec de bons rendements (71%). Ce dernier a été ensuite mis en présence d'une oleate hydratase de *Stenotrophomonas maltophilia* afin d'obtenir l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque correspondant avec un rendement de 94%. Enfin, un screening de différents microorganismes pouvant convertir l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque en un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone a été réalisé afin d'améliorer le procédé. Le résultat de cette étude a ainsi montré que *Candida boidinii* présentait une activité relative 2,5 fois plus élevée que le second plus actif, *Cryptococcus curvatus*. Ainsi, dans des conditions de pH et de température optimisées, l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque est converti en un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone avec des rendements intermédiaires de l'ordre de 35%. Ce procédé permet de produire un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone avec de bien meilleurs rendements (de 0,00036% à 25%). De plus, la productivité a elle aussi été grandement améliorée passant de 0,025 mg/L/h à 235 mg/L/h [15].

Cette optimisation a été rendue possible par la séparation des différentes étapes de transformation et par l'isolation de l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque. En effet, en faisant cela, les auteurs ont été capables d'identifier l'étape limitante du processus de formation d'un mélange racémique de (6Z)-dairy

lactone par voie biotechnologique : la métabolisation de l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque. Les résultats obtenus par les deux méthodes sont résumés dans le tableau 2. Cependant, cette méthode ne donne accès qu'à un mélange racémique de la (6Z)-dairy lactone du fait de l'utilisation d'un mélange racémique de l'acide 10-hydro-12(Z)-octadécénoïque. Ainsi, une optimisation peut être réalisée soit en isolant l'énantiomère pur du précurseur, soit en optimisant l'étape d'hydratation de l'acide linoléique pour ne former qu'un seul énantiomère. L'acide 10(S)-hydro-12(Z)-octadécénoïque sera ainsi privilégié pour minimiser l'arrière-goût rance provenant de la (4R,6Z)-dairy lactone.

Tableau 2. Rendements et productivité de γ -lactone à partir d'huile oléagineuse

| Souche | Méthode | Substrat | Rendement (%) | Productivité (mg/L/h) |
|-------------------------------|---|-------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Penicillium roqueforti</i> | Fermentation | Huile de soja | 0,00036 | 0,025 |
| <i>Candida boidinii</i> | Réaction enzymatique suivie d'étapes en cellules entières | Huile de carthame | 25 | 235 |

Au-delà de cette possibilité d'accéder à un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone en quantité et productivité acceptables *via* un procédé biotechnologique, d'autres stratégies peuvent être mises en place afin de répondre plus efficacement aux besoins des industriels. En effet, l'obtention de la (4S,6Z)-dairy lactone par synthèse chimique est une solution qui a été largement explorée.

1.7 Production de dairy lactone par voies synthétiques

Plusieurs synthèses totales de la dairy lactone à partir de produits commerciaux ont été décrites dans la littérature. Les premiers travaux dans ce domaine furent réalisés par Klein *et al.* qui développèrent une synthèse multi-étapes depuis la 1-Decen-4-ine **3.1** (Figure 7). A partir de ce réactif, la formation de l'époxyde correspondant **3.2** *via* l'acide *méta*-chloroperbenzoïque est suivie d'une addition nucléophile de l'organolithien **3.3** donnant le composé **3.4**. La lactonisation de ce produit est réalisée en présence d'une résine échangeuse d'ions acide conduisant à **3.5**. La triple liaison de cet intermédiaire est ensuite réduite de manière stéréosélective (*syn*-hydrogénation) en présence de palladium de Lindlar, donnant ainsi accès un mélange racémique de (6Z)-dairy lactone avec un rendement global de 36% [16].

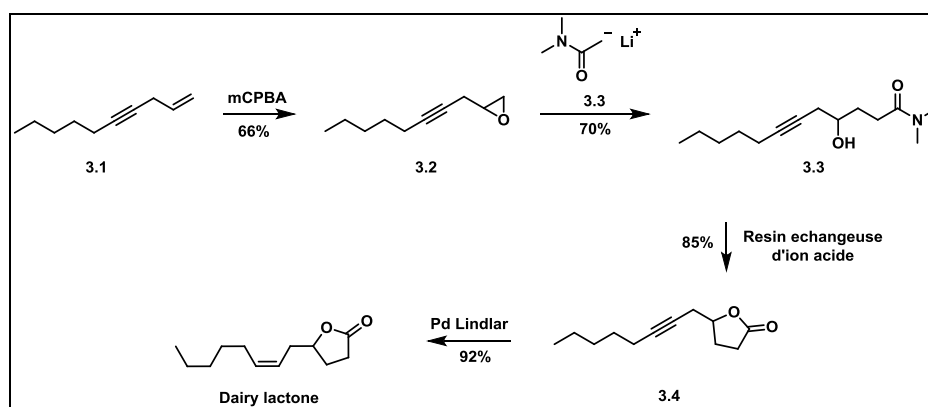


Figure 7 - Voie de synthèse de Klein *et al.*

A la fin des années 2000, Frerot et Bagnoud développèrent ainsi une voie permettant de produire des γ -lactones *via* des intermédiaires homoénolates de titane (Figure 8). Leur méthodologie consista en une réaction de transmétallation en faisant réagir le [(1-éthoxycyclopropyl)oxy]triméthylsilane **3.5** avec un mélange de tétrachlorure de titane et *t*-butoxyde de titane. Cette réaction donne accès à l'homoénolate de titane correspondant **3.6** qui peut réagir avec toute une gamme d'aldéhydes, dans le cas de la (6E)-dairy lactone, le 3-nonéanal [17].

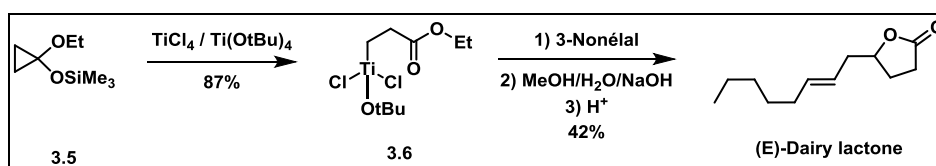


Figure 8 - Voie de synthèse de Frerot et Bagnoud

Boland et Habel reportèrent la première voie de synthèse asymétrique de γ - et δ -lactones. Pour apporter un centre stéréogénique, ils utilisèrent un époxyde énantiomériquement pur comme produit de départ, le (S)-1,2-époxy-5-hexène **3.7** (Figure 9). L'alcynylation de ce dernier par de l'heptinylolithium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ donne accès à l'intermédiaire **3.8** qui, par coupure oxydative de la double liaison terminale en présence de tétraoxyde d'osmium et d'oxone[®], mène directement à l'intermédiaire **3.4**. La triple liaison de ce dernier est ensuite réduite de manière stéréosélective en utilisant du palladium de Lindlar, donnant ainsi accès à la (4S,6Z)-dairy lactone avec un excellent rendement global sur trois étapes de 73% et un excès énantiomérique de 99%. C'est la première synthèse totale asymétrique de la (4S,6Z)-dairy lactone qui ait été publiée [18].

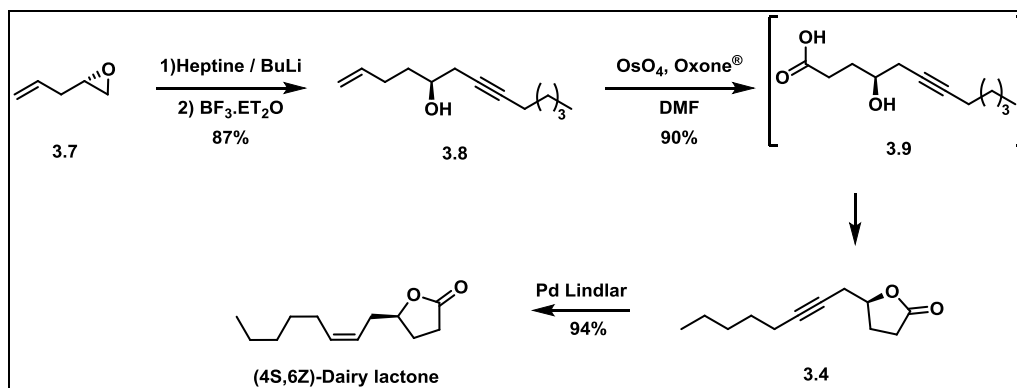


Figure 9 - Voie de synthèse de Boland et Habel

Bien que cette dernière voie de synthèse soit efficace, elle est dépendante de produits pétroliers et donc son prix de revient fluctue avec les cours des ressources fossiles, ce qui est une contrainte majeure pour les industriels qui produisent cette molécule. De plus, dans un contexte de diminution des ressources fossiles, de préoccupation grandissante des consommateurs pour leur environnement et d'une volonté croissante d'un développement d'une bioéconomie circulaire, les procédés biotechnologiques et/ou biosourcés sont de plus en plus privilégiés. Différents travaux ont ainsi montré qu'une telle approche était possible pour la production de (4S,6Z)-dairy lactone en partant d'acide L-glutamique ou de sciure de bois.

1.8 Production de dairy lactone synthétique biosourcée

Les premiers travaux d'obtention de (4S,6Z)-dairy lactone biosourcée furent réalisés par Falck *et al.* qui cherchaient à synthétiser un métabolite de la Leucotriène B4 (LTB4), un puissant médiateur endogène des activités des macrophages et des neutrophiles pouvant jouer un rôle majeur dans l'inflammation et l'hypersensibilité aiguë [19, 20]. Il s'avère que la (4S,6Z)-dairy lactone est un intermédiaire de cette synthèse. La première étape est inspirée des travaux de Smith *et al.* qui développèrent une méthode permettant d'obtenir la (S)- γ -carboxy- γ -butyrolactone **3.10** à partir d'acide L-glutamique (cet acide aminé pouvant être obtenu par fermentation de sucre et d'ammoniaque *via Corynebacterium glutamicum*) [21, 22]. La deuxième étape consiste en la réduction de la fonction acide de **3.10** en fonction alcool par le borane diméthylsulfoxyde ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$), suivie de son activation à l'aide d'un groupement tosylé pour donner **3.11**. S'en suit la formation d'un époxyde **3.12** en condition basique en présence de benzoate de lithium ou de méthanoate de sodium. La (4S,6Z)-dairy lactone est finalement obtenue par addition nucléophile du cuprate formé à partir de (Z)-I-iodo-1-heptène **3.13** sur ces époxydes (Figure 10). Le rendement global obtenu sur 5 étapes est de 30% [23, 24].

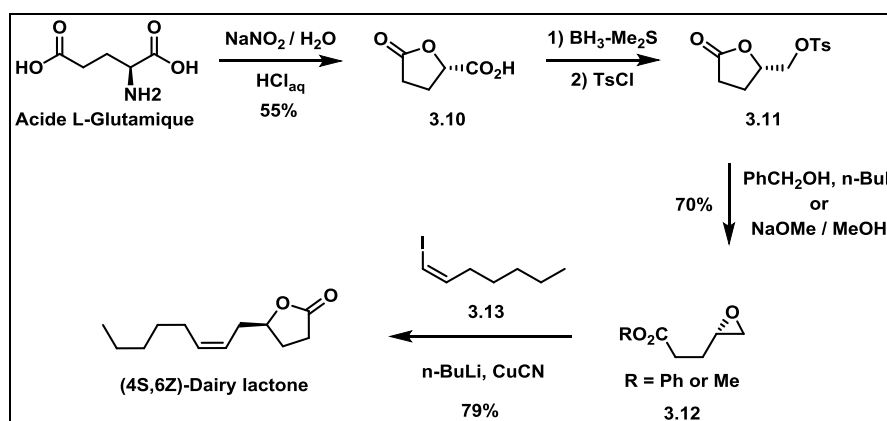


Figure 10 - Voie de synthèse de Falck *et al.*

Au début du 20^{ème} siècle, les outils d'analyses modernes, telle que la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN), n'étaient pas disponibles. Ainsi, il était commun de réaliser une pyrolyse des produits naturels afin de déterminer leurs compositions. L'utilisation de cette technique sur la cellulose donna plusieurs fractions de mixtures complexes : "gas", "char" et "tar". L'analyse du "tar" par Pictet et Sarasin révéla que le composé principal de cette fraction était un composé appelé "Lévoglucosane" [25], identifié plus tard comme étant le 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose **3.14** [26]. Au début des années 1970, Tsuchiya et Sumi découvrirent que lorsque le Tar était traité avec des ignifugeants acides, le Lévoglucosane cédait sa place à un nouveau produit [27]. La structure de cette nouvelle molécule a été élucidée par Broido *et al.* en 1973 comme étant le 1,6-anhydro-3,4-didésoxy- Δ 3- β -D-pyranosen-2-one, également connu sous le nom de Lévoglucosénone (**LGO**) [28].

A la suite de sa première isolation par pyrolyse en catalyse acide de la cellulose, plusieurs méthodes ont été développées pour la production de **LGO**. Différentes synthèses totales ont été décrites dans la littérature [29, 30], cependant le meilleur moyen d'obtenir **LGO** en grande quantité est d'utiliser un procédé appelé flash pyrolyse catalytique de la cellulose (**CFP**) [31]. La flash pyrolyse en conditions anaérobiques donne du Lévoglucosane en rendements élevés; le même processus en conditions aérobiques produit la **LGO** et le 1.4:3,6-dianhydro- β -D-glucopyranose. Ces deux composés sont le résultat de la transglycosylation et de la déshydratation des résidus glucose de la cellulose [32]. En couplant la flash pyrolyse et une catalyse acide, la formation de **LGO** est très largement favorisée (Figure 11) [33]. Cette méthode a été appliquée à la sciure de bois dans un procédé appelé FuracellTM avec un rendement d'environ 10%.

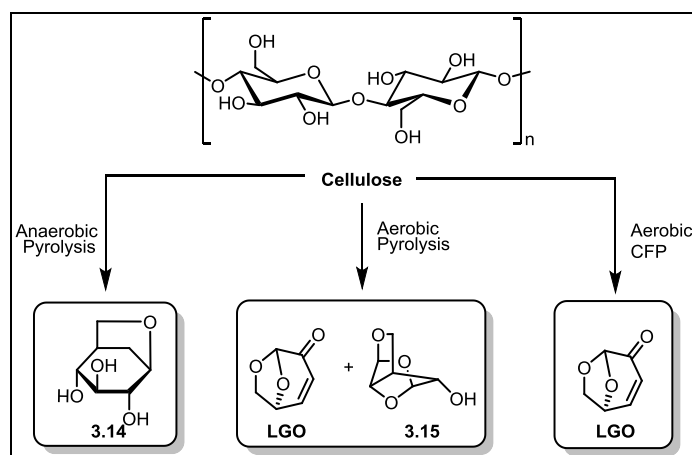


Figure 11 - Quelques produits résultant de la flash pyrolyse de la cellulose

La conservation d'un centre chiral naturel procure à cette molécule un intérêt particulier pour l'industrie pharmaceutique, puisque cette chiralité peut être transférée par transformations chimiques à des molécules cibles en aval sans avoir besoin de mettre en œuvre des réactions énantiosélectives. De plus, les fonctions carbonyle α,β -insaturée et aldéhyde protégées sous forme d'acétal de la **LGO** permettent un large spectre de conversions chimiques et des études précédentes montrent qu'une large variété de synthons peut être obtenue à partir de la **LGO** (Figure 12) [32, 34-38].

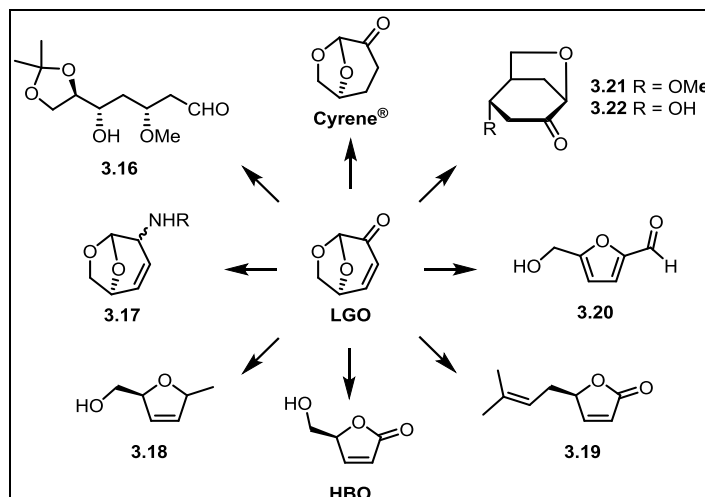


Figure 12 - Différents synthons obtenus à partir de LGO

Parmi les différents synthons auxquels il est possible d'accéder, le (S)- γ -hydroxyméthyl- α,β -buténolide (**HBO**), est probablement le plus intéressant, ce dernier étant un intermédiaire dans la synthèse de nombreux médicaments [39, 40], arômes [41] et agents antiviraux [42-44]. Plusieurs synthèses de la **HBO** à partir de **LGO** ont été publiées dans la littérature, toutefois les plus efficaces d'entre elles ont été décrites par Koseki *et al.* [45], Paris *et al.* [46] et Allais *et al.* [4, 38, 47] (Figure 13). Les deux premières méthodes impliquent une oxydation « chimique » de Baeyer-Villiger de **LGO**, résultant en un mélange de **HBO** et du formate correspondant, la **FBO**. Ce dernier peut être hydrolysé dans des conditions acides pour donner préférentiellement **HBO**. Dans une volonté de trouver des alternatives vertes à ces conditions, Allais *et al.* ont développé une voie de synthèse enzymatique impliquant une lipase, la *Candida antarctica* de type B. Cette dernière réagit avec le solvant utilisé, l'acétate d'éthyle, pour former *in situ* de l'acide peracétique responsable de l'oxydation de la **LGO** [38]. Ces conditions réactionnelles ont été optimisées en utilisant une méthode des surfaces de réponses (MSR) pour obtenir un rendement global, après hydrolyse de la **FBO** résiduel en **HBO**, de 83% [38, 48]. Néanmoins, les auteurs ont également montré qu'il était possible d'obtenir **HBO** en une seule étape en n'utilisant qu'une solution 30% aq. H_2O_2 avec des rendements équivalents [47].

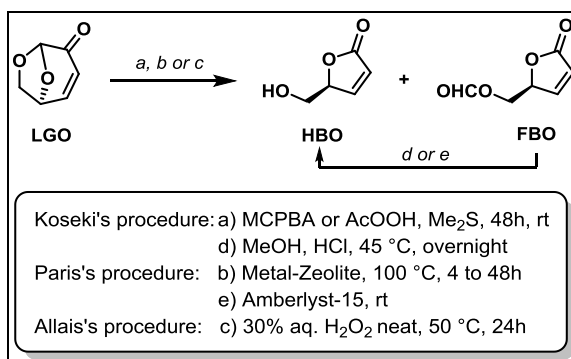


Figure 13 - Trois méthodes efficaces pour la synthèse de HBO

L'optimisation des procédés d'obtention de **LGO** et de **HBO** a facilité l'accès à une variété d'arômes de synthèses, tels que la (+)-*trans*-whisky lactone, la (+)-*trans*-cognac lactone [41] et la (4*S*,6*Z*)-dairy lactone. Cette dernière est obtenue *via* une synthèse multi-étape impliquant tout d'abord la réduction de la double liaison de **LGO**, suivi d'une oxydation de Baeyer-Villiger donnant **2H-HBO**. Il est à noter qu'il est possible d'inverser l'ordre de ces réactions en passant par **HBO** tout en conservant les mêmes rendements. La fonction alcool de **2H-HBO** est ensuite activée par tosylation, le traitement du composé tosylé ainsi obtenu en présence de méthanol et d'une base donne l'époxyde correspondant **3.7**. La (4*S*,6*Z*)-dairy lactone est ensuite obtenue après addition nucléophile d'un composé *n*-heptyne lithié et réduction de la triple liaison de l'intermédiaire **3.4** catalysé par le palladium de Lindlar (Figure 14).[4] Cette voie de synthèse permet donc d'accéder de manière sélective au seul énantiomère (4*S*,6*Z*)-Dairy lactone avec un rendement global de 20% sur 6 étapes à partir de **LGO**.

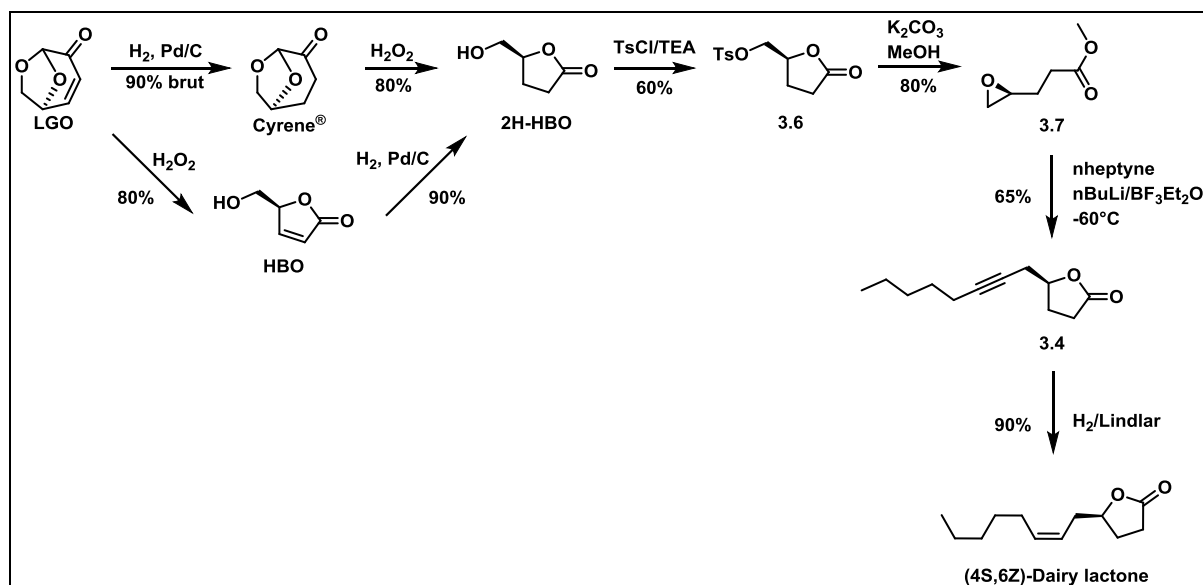


Figure 14 - Voie de synthèse de Allais *et al.*

2 Conclusion et perspectives

L'accès aux molécules aromatiques naturelles est un enjeu majeur pour les industries agro-alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques ou de produits d'hygiène et d'entretien. Au travers de l'exemple des lactones, et plus particulièrement de la (4S,6Z)-dairy lactone, il paraît clair qu'il existe une multitude de voies de production de ces composés, et que chacune peut être potentiellement optimisée (Figure 15).

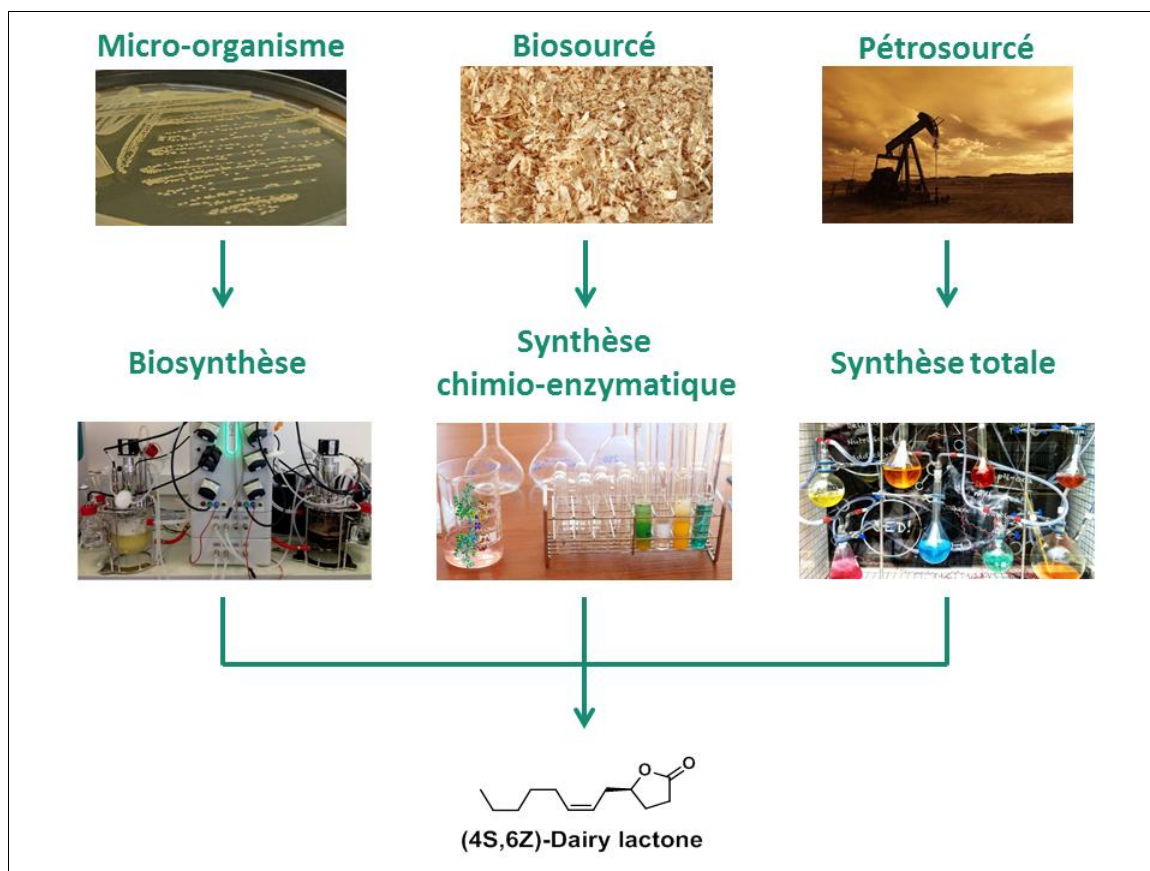


Figure 15 - Les différentes voies d'accès à la (4S,6Z)-dairy lactone

La voie biotechnologique *via* une biosynthèse présente l'avantage d'être naturelle et biosourcée de par la nature même de son procédé. Elle permet aussi d'obtenir un seul énantiomère de la (6Z)-dairy lactone. En effet, l'exemple des sucres et des acides aminés illustre parfaitement cette capacité de la nature à être énantiosélective. Cependant, la productivité et le rendement des souches sauvages de micro-organisme sont des verrous pour la production de molécules cibles. Dans le cas de la dairy lactone, ces verrous ont été levés par l'utilisation de deux étapes enzymatiques *in vitro* pour contourner les étapes limitantes. En faisant cela, les auteurs ont malheureusement perdu l'énantiosélectivité pour obtenir un mélange racémique de la (6Z)-dairy lactone.

Une autre alternative pour accéder à ces molécules est la voie synthétique. Dans ce cas, deux possibilités sont à considérer. Tout d'abord, l'utilisation de produits chimiques pétrosourcés permet d'obtenir l'énantiomère (4S,6Z) pur de la dairy lactone avec des rendements supérieurs à ceux des voies biotechnologiques. Néanmoins, de tels procédés ne devraient être utilisés que lorsqu'aucune autre alternative n'existe. En effet, dans un contexte où les réserves fossiles planétaires sont de plus en plus limitées, l'utilisation de carbone renouvelable doit être favorisée autant que possible.

Ainsi, c'est dans cet esprit que des méthodes de production de la (4S,6Z)-dairy lactone ont été développées à partir de précurseurs biosourcés. L'utilisation d'acide L-glutamique produit par des micro-organismes est un très bel exemple de voie synthétique biosourcée. L'utilisation de sciure de bois ajoute une plus-value supplémentaire par la promotion de l'économie circulaire (*Blue economy*) où un co-produit d'une industrie devient la matière première d'une autre. Les résultats de ces différentes méthodes sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3. Résumé des différents procédés de synthèses de la dairy lactone

| Auteurs | Procédé | Rendement (%) | Source |
|----------------------|--------------------|---------------|----------------------|
| Chalier et Crouzet | Biotechnologique | 0,00036 | Huile de soja |
| Oh <i>et al.</i> | Biotechnologique | 25 | Huile de Carthame |
| Klein <i>et al.</i> | Synthétique | 36 | Pétrosourcé |
| Frerot et Bagnoud | Synthétique | 42 | Pétrosourcé |
| Boland et Habel | Synthétique | 73 | Pétrosourcé |
| Falck <i>et al.</i> | Synthétique | 30 | Acide L-Glutamique |
| Allais <i>et al.</i> | Chimio-enzymatique | 20 | LGO (sciure de bois) |
| Allais <i>et al.</i> | Synthétique | 20 | LGO (sciure de bois) |

Les efforts fournis pour développer des procédés biosourcés et renouvelables sont très encourageants, cependant il reste encore beaucoup de travail à fournir. En effet, bien que les synthèses décrites précédemment impliquent des substrats biosourcés (acide glutamique, sciure de bois), elles font intervenir des solvants toxiques et/ou de métaux lourds, et malgré le fait que l'on purifie la dairy lactone par chromatographie, des traces de métaux résiduels peuvent présenter une toxicité potentielle, ce qui peut se révéler un frein pour l'industrie agro-alimentaire. Pour surmonter ces problèmes, l'utilisation de réactions enzymatiques peut être envisagée pour remplacer ces étapes potentiellement problématiques.

Glossaire

Chémorécepteur ; *chemoreceptor*

Cellule réceptrice sensorielle spécialisée qui répond à une substance chimique (endogène ou induite) et génère un signal biologique. Il est également connu sous le nom de chimiocepteur

Composé aromatique ; *flavor compound*

Molécule volatile de faible masse molaire dont la pression partielle, dans les conditions normales de température et de pression, est suffisamment élevée pour que cette molécule soit partiellement à l'état gazeux et puisse provoquer un stimulus au contact de la muqueuse olfactive

Enantiomère ; *enantiomer*

Chacune des deux entités moléculaires qui sont des images l'une de l'autre dans un miroir et qui ne sont pas superposables

Epithélium olfactif ; *olfactory epithelium*

Muqueuse de la cavité nasale dont la fonction principale est la détection des molécules odorantes véhiculées par le milieu environnant l'individu (l'air ou l'eau)

Fermentation ; *fermentation*

Processus métabolique convertissant les sucres en plus petites molécules

Lactone ; *lactone*

Molécules aromatiques donnant généralement des notes fruitées (pêche, abricot, noix de coco) ou grasses (lait, beurre). On les retrouve dans de nombreux aliments d'origine animale (lait, viandes) ou végétales (vins, pêches, noix)

Matrice mitochondriale ; *mitochondrial matrix*

Milieu d'une cellule eucaryote, délimité par la membrane mitochondriale interne, qui contient les ribosomes, le matériel génétique et les enzymes solubles

Mélange racémique ; *racemic mixture*

Mélange en proportions égales des énantiomères lévogyre et dextrogyre d'une molécule chiral

Métabolite ; *metabolite*

Composé intermédiaire ou issu du métabolisme

Molécule Chirale ; *chiral molecule*

Une molécule est chirale dès lors qu'elle ne présente aucune symétrie intrinsèque

Pression partielle ; *partial pressure*

Dans un mélange de gaz, chaque gaz a une pression partielle qui est la pression qui serait exercée par ce gaz s'il occupait seul le volume entier du mélange initial à la même température

Sigles, notations et symboles

| Symbole | Description | Unité |
|----------------|--|--------------|
| R | Configuration autour d'un centre stéréogène selon les règles de la nomenclature Cahn-Ingold-Prelog | - |
| S | Configuration autour d'un centre stéréogène selon les règles de la nomenclature Cahn-Ingold-Prelog | - |
| Z | Configuration autour d'une double liaison insaturée selon les règles de la nomenclature Cahn-Ingold-Prelog | - |
| E | Configuration autour d'une double liaison insaturée selon les règles de la nomenclature Cahn-Ingold-Prelog | - |

Pour en savoir plus

Production d'arômes biosourcés

Exemple de la dairy lactone

par **Louis MOUTERDE**,

Post-doctorant en Chimie et Biochimie

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Kevin MAGNIEN,

Chargé de Valorisation

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Grégoire BURGE,

Chargé de Valorisation

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Florent ALLAIS,

Directeur de la Chaire Agro Biotechnologies Industrielles (ABI)

Chaire ABI – AgroParisTech, Pomcale-Bazancourt, France

Sources bibliographiques

- [1] PLAILLY J. – *La mémoire olfactive humaine : Neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité*. Université Lumière de Lyon 2 (2005).
- [2] DUFOSSÉ L., LATRASSE A., SPINNLER H.E. – *Importance of lactones in food flavors – structure, distribution, sensory properties and biosynthesis*. *Sci. des aliments*, 14, p. 17-50 (1994).
- [3] ALCHIHAB M., DESTAIN J., AGUEDO M., THONART P. – *Production d'arômes de type lactone par des levures*. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 14, p. 681-691 (2010).
- [4] PERU A.M., FLOURAT A.L., GUNAWAN C., RAVERTY W.D., JEVRIC M., GREATEX B.W., ALLAIS F. – *Chemo-Enzymatic Synthesis of Chiral Epoxides Ethyl and Methyl (S)-3-(oxiran-2-yl)propanoates from Renewable Levoglucosenone: an Access to Enantiopure (S)-dairy Lactone*. *Molecules*, 21, p. 98801-98810 (2016).
- [5] LATRASSE A., GUICHARD E., PIFFAUT C., FOURNIER N., DUFOSSÉ L. – *Chirality of the γ -lactones formed by Fusarium poae INRA 45*. *Chirality*, 5, p. 379-384 (1993).
- [6] LEE S.L., CHOU C.C., WU C.M. – *Identification of volatile flavor constituents produced by Kluyveromyces lactis, Ceratocystis moniliformis and Sporobomyces ordour*. *J. Cin. Agric. Chem. Soc.*, 29, p. 43-53 (1991).
- [7] TAHARA S., FUJIWARA K., MIZUTANI J. – *Neutral constituents of volatiles in cultured broth of Sporobomyces odoros*. *Agric. Biol.Chem.*, 37, p. 2855-2861 (1973).
- [8] COX M.M., NELSON D.L. – *Lenhinger. Principles of Biochemistry*. 4th ed. 2004.
- [9] SCHULTZ H. – *Beta Oxidation of Fatty Acids*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1081, p. 109-120 (1991).
- [10] URBACH G.E. – *The effect of different feeds on the lactone and methyl ketone precursors of milk fat*. *Lebensm. Wiss. Technol.*, 15, p. 62-67 (1982).
- [11] DUFOSSÉ L., LATRASSE A., SPINNLER H.E. – *Importance des lactones dans les arômes alimentaires : structure, distribution, propriétés sensorielles et biosynthèse*. *Sci. Aliments*, 14, p. 17-50 (1994).
- [12] IVANOV D.S., LEVIĆ J.D., SREDANOVIĆ S.A. – *Fatty acid composition of various soybean products*. *Journal of the Institute for Food Technology in Novi Sad.*, 37, p. 65-70 (2010).
- [13] CHALIER P., CROUZET J. – *Production of Lactones by Penicillium Roqueforti*. *Biotechnol. Lett.*, 14, p. 275-280 (1992).
- [14] CHALIER P., CROUZET J. – *Enantiodifferentiation of Four γ -Lactones Produced by Penicillium Roqueforti*. *Chirality*, 10, p. 786-790 (1998).
- [15] JO Y.-S., AN J.-U., OH D.-K. – *γ -Dodecelactone Production from Safflower Oil via 10-Hydroxy-12(Z)-octadecenoic Acid Intermediate by Whole Cells of Candida boidinii and Stenotrophomonas nitritireducens*. *J. Agric. Food Chem.*, 62, p. 6736-6745 (2014).

- [16] SUCROW W., KLEIN U. – *Synthesis of the lactones of (6Z)-4-hydroxy-6-dodecenoic acid and 4-hydroxydodecanoic acid*. Chem. Ber., 108, p. 3518-3521 (1975).
- [17] FREROT E., BAGNOUD A. – *Easy Access to Aroma Active Unsaturated γ -Lactones by Addition of Modified Titanium Homoenate to Aldehydes*. J. Agric. Food Chem., 59, p. 1601-1604 (2011).
- [18] HABEL A., BOLAND W. – *Efficient and flexible synthesis of chiral γ et δ -lactones*. Org. Biomol. Chem., 6, p. (2008).
- [19] SAMUELSSON B., DAHLÉN S.E., LINDGREN J.A., ROUZER C.A., SERHAN C.N. – *Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects*. Science, 237, p. 1171-1176 (1987).
- [20] NEEDLEMAN P., TURK J., JAKSCHIK B.A., MORRISON A.R., LEFKOWITH J.B. – *Arachidonic acid metabolism*. Ann. Rev. Biochem., 55, p. 69-102 (1986).
- [21] SMITH L.R., SILVERSTEIN R.M., RAVID U. – *Synthesis of the Enantiomers of 4-Substituted γ -Lactones with known Absolute Configuration*. Tetrahedron, 34, p. 1449-1452 (1978).
- [22] FLICKINGER M.C. – *Encyclopedia of Industrial Biotechnology: Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology*. Wiley 2010.
- [23] YADAGIRI P., LUMIN S., FALCK J.R., KARARA A., CAPDEVILA J. – *Total synthesis of 5(S),12(S)- and 5(S),12(R)-dihydroxyeicosa-6(Z),8(E),14(Z)-trienoic acids, metabolites of leukotriene B₄*. Tetrahedron Lett., 30, p. 429-432 (1989).
- [24] SHIN D.S., YADAGIRI P., FALCK J.R., MASFERRER J.L., SCHWARTZMAN M.L. – *Synthesis and structure confirmation of compound D, a proinflammatory arachidonate metabolite*. Tetrahedron Lett., 30, p. 3923-3926 (1989).
- [25] PICTET A., SARASIN J. – *Sur la Distillation de la Cellulose et de l'Amidon sous Pression Réduite*. Helv. Chim. Acta, 1, p. 87-96 (1918).
- [26] JOSEPHSON K. – *Zur Konstitution des Laevoglucosans*. Chem. Ber., 62, p. 313-316 (1929).
- [27] TSUCHIYA P., SUMI I.C. – *Thermal Decomposition Products of Cellulose*. J. Appl. Polym. Sci., 14, p. 2003-2013 (1970).
- [28] HALPERN Y., RIFFER R., BROIDO A. – *Levoglucosenone (1,6-Anhydro-3,4-dideoxy-Pyranosen-2-one). A Major Product of the Acid-Catalyzed Pyrolysis of Cellulose and Related Carbohydrates*. J. Org. Chem., 38, p. 204-209 (1973).
- [29] SHIBAGAKI M., TAKAHASHI K., KUNO H., HONDA I., MATSUSHITA H. – *Synthesis of Levoglucosenone*. Chem. Lett., 2, p. 307-310 (1990).
- [30] WITCZAK Z.J., MIELGUJ R. – *A convenient Synthesis of the (+)-enantiomer of Levoglucosenone and its 5-hydroxymethyl Analog*. Synlett, 1, p. 108-110 (1996).
- [31] HUBER G.W., IBORRA S., CORMA A. – *Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering*. Chem. Rev., 106, p. 4044-4098 (2006).
- [32] SHAFIZADEH F., FURNEAUX R.H., STEVENSON T.T. – *Some Reactions of Levoglucosenone*. Carbohydr. Res., 71, p. 169-191 (1979).
- [33] SHAFIZADEH F., LAI Y.Z., MCINTYRE C.R. – *Thermal Degradation of 6-chlorocellulose and Cellulose-Zinc Chloride Mixture*. J. Appl. Polym. Sci., 22, p. 1183-1193 (1978).
- [34] MIFTAKHOV M.S., GAISINA I.N., VALEEV F.A. – *Levoglucosenone: the Properties, Reactions, and Use in Fine Organic Synthesis* Russ. Chem. Rev., 63, p. 869-882 (1994).
- [35] BRIDGWATERA A.V., MEIERB D., RADLEINC D. – *An Overview of Fast Pyrolysis of Biomass*. Org. Geochem., 30, p. 1479-1493 (1999).
- [36] QIANG L., WAN-MING W., WEN-ZHI L., QING-XIANG G., XI-FENG Z. – *Catalytic Pyrolysis of Cellulose with Sulfated Metal Oxides: A Promising Method for Obtaining High Yield of Light Furan Compounds*. Bioresour. Technol., 100, p. 4871-4876 (2009).
- [37] BUDARIN V.L., SHUTTLEWORTH P.S., DODSON J.R., HUNT A.J., LANIGAN B., MARRIOTT R., MILKOWSKI K.J., WILSON A.J., BREEDEN S.W., FAN J., SIN E.H.K., CLARK J.H. – *Use of Green Chemical Technologies in an Integrated Biorefinery*. Energy Environ. Sci., 4, p. 471-479 (2011).
- [38] FLOURAT A.L., PERU A.A.M., TEIXEIRA A.R.S., BRUNISSEN F., ALLAIS F. – *Chemo-Enzymatic Synthesis of Key Intermediates (S)- γ -hydroxymethyl- α , β -butenolide and (S)- γ -hydroxymethyl- γ -butyrolactone via Lipase-Mediated Baeyer-Villiger Oxidation of Levoglucosenone*. Green Chem., 17, p. 404-412 (2015).
- [39] TOMIOKA K., ISHIGURO T., KOGA K. – *Asymmetric Total Synthesis of the Antileukaemic Lignans (+)-trans-burseran and (-)-isostegane*. J. Chem. Soc., Chem. Commun., p. 652-653 (1979).
- [40] ENDERS D., LAUSBERG V., DEL SIGNORE G., BERNER O.M. – *A General Approach to the Asymmetric Synthesis of Lignans: (-)-Methyl Piperitol, (-)-Sesamin, (-)-Aschantin, (+)-Yatein, (+)-Dihydroclusin, (+)-Burseran, and (-)-Isostegane*. Synthesis, p. 515-522 (2002).
- [41] TAKASHI E., KATSUYA M., HAJIME Y., KOSEKI K., KAWAKAMI H., MATSUSHITA H. – *Synthesis of (+)-trans-Whisky Lactone, (+)-trans-Cognac Lactone and (+)-Eldanolide*. Heterocycles, 31, p. 1585-1588 (1990).

- [42] HAWAKAMI H., EBATA T., KOSEKI K., STATSUMOTO K., MATSUSHITA H., NAOI Y., ITOH K. – *Stereoselectivities in the Coupling Reaction between Silylated Pyrimidine Bases and 1-Halo-2,3-dideoxyribose*. *Heterocycles*, 31, p. 2041-2054 (1990).
- [43] FLORES R., RUSTULLET A., ALIBES R., ALVAREZLARENA A., DE MARCH P., FIGUEREDO M., FONT J. – *Synthesis of Purine Nucleosides Built on a 3-Oxabicyclo[3.2.0]heptane Scaffold*. *J. Org. Chem.*, 76, p. 5369-5383 (2011).
- [44] DIAZ-RODRIGUEZ A., SANGHVI Y.S., FERNANDEZ S., SCHINAZI R.F., THEODORAKIS E.A., FERREROA M., GOTOR V. – *Synthesis and anti-HIV Activity of Conformationally Restricted Bicyclic Hexahydroisobenzofuran Nucleoside Analogs*. *Org. Biomol. Chem.*, 7, p. 1415-1423 (2009).
- [45] KOSEKI K., EBATA T., KAWAKAWMI H., MATSUSHITA H., ITOH K., NAOI Y. *Method of Preparing (S)-Gamma-Hydroxymethyl-alpha,beta-Butenolide*. US 4994585, 1990.
- [46] PARIS C., MOLINER M., CORMA A. – *Metal-Containing Zeolites as Efficient Catalysts for the Transformation of Highly Valuable Chiral Biomass-Derived Products*. *Green Chem.*, 15, p. 2101-2109 (2013).
- [47] BONNEAU G., PERU A.M., FLOURAT A.L., ALLAIS F. – *Organic Solvent- and Catalyst-Free Baeyer–Villiger Oxidation of Levoglucosenone and Dihydrolevoglucosenone (Cyrene®): a Sustainable Route to (S)-γ-Hydroxymethyl-α,β-butenolide and (S)-γ-Hydroxymethyl-γ-butyrolactone*. *Green Chem.*, 20, p. 2455-2458 (2018).
- [48] TEIXEIRA A.R.S., FLOURAT A.L., PERU A.M., BRUNISSEN F., ALLAIS F. – *Lipase-Catalyzed Baeyer–Villiger Oxidation of Cellulose-Derived Levoglucosenone into (S)-γ-Hydroxymethyl-α,β-Butenolide: Optimization by Response Surface Methodology*. *Front. Chem.*, 4, p. (2016).

À lire également dans nos bases

SPINLER (H.E.). – *Production d'arômes par voie biotechnologique*. [BIO2100], base Bioprocédés (2009).

CROUZET (J.). – *Arômes alimentaires*. [F4100], base Agroalimentaire (1998).

Sites Internet

Société Chimique de France, 2017. Arômes. <http://www.societechimiquedefrance.fr/aromes.html> (page consultés le le 28 août 2018)

Société Chimique de France, 2017. Arômes. <http://www.olfaction.cnrs.fr/?q=nezcerveau> (page consultés le le 28 août 2018)

Société Chimique de France, 2017. Arômes. http://www.leffingwell.com/top_10.htm (page consultés le le 28 août 2018)

Société Chimique de France, 2017. Arômes. <http://www.sniaa.org/industrie#chaine-alimentaire> : SNIAA : Syndicat National des Ingrédients Aromatiques Alimentaires (page consultés le le 28 août 2018)

Société Chimique de France, 2017. Disponible sur: <http://www.agro-media.fr/analyse/marche-aromes-choisit-naturalite-21074.html> (page consultés le le 28 août 2018)

Normes et standards

Recueil de normes: 3192611 11-1999 Ingrédients et additifs alimentaires

Réglementation

Directive 88/388/CEE du Conseil du 22 juin 1988 relative au rapprochement des législations des États membres dans le domaine des arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires et des matériaux de base pour leur production (paru au JOCE no L 184 du 15 juillet 1988)

Règlement (CE) no 2065/2003 du Parlement européen et du Conseil du 10 novembre 2003 relatif aux arômes de fumée utilisés ou destinés à être utilisés dans ou sur les denrées alimentaires (JO L 309 du 26 novembre 2003)

Règlement (CE) no 1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) no 1601/ 91 du Conseil, les règlements (CE) no 2232/96 et (CE) no 110/2008 et la directive 2000/13/CE

Décret no 91-366 du 11 avril 1991, relatif aux arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires (paru au JO no 91 du 17 avril 1991, version consolidée au 5 août 2001)

Brevets

HUBER (G.W.), CAO (F.), DUMESTIC (J.A.), SCHWARTZ (T. J.). – Method for Selectively Preparing Levoglucosenone (LGO) and other Anhydrosugars from Biomass in Polar Aprotic Solvents. US 9376451 B1 20160628, 2016.

SUAREZ (A.G.), SAROTTI (A.M.), SPANEVELLO (R.A.). – Process for the Synthesis of Levoglucosenone *via* Microwave Pyrolysis. AR 70505 A1 20100414, 2010.

COURT (G.R.), LAWRENCE (C.H.), RAVERTY (W.D.), DUCAN (A.J.). – Method for converting lignocellulosic materials into useful chemicals. US20120111714, 2011.

Annuaire

Constructeurs – Fournisseurs – Distributeurs (liste non exhaustive)

Principales industries des arômes :

Firmenich <http://www.firmenich.com>

Givaudan <https://www.givaudan.com>

IFF (International Flavors & Fragrances) <https://www.iff.com>

Mane <https://www.mane.com>

Robertet <https://www.robertet.com>

Symrise <https://www.symrise.com>

Organismes – Fédérations – Associations (liste non exhaustive)

Pôle IAR (Industries & Agro-Ressources) <https://www.iar-pole.com>

SNIAA (Syndicat National des Ingrédients Aromatiques Alimentaires) <http://www.sniaa.org>

Cosmetic Valley <https://www.cosmetic-valley.com>

Laboratoires – Bureaux d'études – Écoles – Centres de recherche (liste non exhaustive)

Chaire ABI (Agro Biotechnologies Industrielles) – AgroParisTech <https://www.chaire-abi-agroparistech.com>

AgroParisTech <http://www2.agroparistech.fr>