Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Chimiche

Corso di Laurea in Chimica

Profumeria moderna: Iso E Super, tra innovazione chimica e sfide di sostenibilità

Relatore:
Professor Fabrizio Mancin

Laureanda:
Sofia Callegaro
Matricola: 2075405

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

Indice

1.0 Introduzione…….. 3
1.1 Accenni di storia……. 3
1.1.1 La nascita della concezione di “profumo”……... 3
1.1.2 L’ingresso della chimica nella profumeria…… 4
1.2 Le richieste del mercato…….. 8
1.3 Le dimensioni del marketing…….. 9
2.0 Sintesi industriale…… 11
3.0 Impatto ambientale e tossicologico…….. 15
3.1 Alternative non bioaccumulabili…….. 16
3.2 La produzione più sostenibile dei precursori…… 18
4 Conclusioni……. 22
5 Bibliografia……. 24

1.0 Introduzione

1.1 Accenni di storia

1.1.1 La nascita della concezione di "profumo"

Talvolta sembra impossibile riuscire a descrivere a parole un'emozione, uno stato d'animo o la sensazione evocata da un ricordo passato, ma spesso capita che un semplice filo di vento o un oggetto caro ci evochino un'immagine nitida e colorata grazie al profumo che trasportano, anche senza che ne siamo direttamente consapevoli. L'olfatto è un senso spesso sottovalutato, data la sua natura intangibile, misteriosa e soggettiva, ma è sempre stato parte della vita dell'uomo accompagnandolo sia nella vita quotidiana che nella dimensione trascendentale dell'esistenza.

Bruciando legni o resine, quali incenso e mirra, nell'antichità si creava una connessione con l'aldilà, per elevare lo spirito ed onorare le divinità. Le donne, già all'epoca degli Egizi, utilizzavano particolari unguenti come vero e proprio rito di seduzione, così come nell'antica Grecia venivano adoperati oli profumati sia per le loro virtù terapeutiche che per l'igiene personale.

Fu proprio nella regione della Mesopotamia che si svilupparono le prime tecniche di pressatura, macerazione ed *enfleurage*, ossia l'estrazione a freddo delle essenze per mezzo di telai intrisi di grasso animale oppure olii vegetali. Al tempo, infatti, olii e grassi erano gli unici solventi poco polari disponibili per l'estrazione delle fragranze dalle loro fonti naturali. È però dai Romani che ereditiamo il termine "profumo", dal latino "*per fumum*" che significa "attraverso il fumo", probabilmente per l'emblematico utilizzo di aromi bruciati in riti sacerdotali. Le sostanze profumate erano comunque adoperate anche nella vita quotidiana per la cura del corpo e specialmente in occasioni di convivialità.

Tra il dodicesimo e il tredicesimo secolo iniziarono a formarsi le corporazioni per la fornitura di prodotti aromatici: tra le arti correlate si riconoscevano la corporazione londinese dei Piperai e degli Speziali, e nel 1268 la corporazione dei Guantai.

Venezia fu un importante centro per il commercio tra l'Europa, il Medio Oriente e l'Oriente, e fu il canale attraverso il quale molte spezie e materie prime aromatiche raggiunsero l'Europa, e il suo dominio nel commercio di questi prodotti durò per alcune centinaia di anni.[1]

Dal Medioevo giunse poi l'idea di "profumo" così come la concepiamo oggi, ovvero a base alcolica, grazie alla nascita del primo profumo nel 1370, destinato alla regina Elisabetta di Ungheria, a cui venne assegnato il nome "Acqua di Ungheria". [2]

L'utilizzo dell'alcol richiedeva l'uso della distillazione. Questa tecnica era divenuta nota in Europa nell'undicesimo secolo per importazione dalla cultura araba. L'ideatore della tecnica per la distillazione in corrente di vapore fu infatti il famoso medico, filosofo e chimico persiano *Jabir ibn*

Hayyan, o meglio conosciuto in Occidente con il nome di *Avicenna*, il quale fu l'inventore della celebre "acqua di rose", ossia il distillato di rosa damascena.
I primi processi di distillazione utilizzavano alambicchi solitamente fatti di rame, ferro o stagno, poiché il piombo e l'argento avevano la caratteristica di contaminare il vapore di distillazione.
Il primo vero trattato europeo sulla distillazione fu scritto dall'alchimista catalano *Arnaldo da Villanova*, solo intorno al 1310, e, grazie agli studi e alle sperimentazioni di figure come la sua, si sviluppò nei due secoli successivi l'arte della profumeria fino a diventare vera e propria chimica.[1]
Molto importante per l'evoluzione delle tecniche di produzione dei profumi fu anche il rapido sviluppo dell'arte della lavorazione del vetro avvenuta proprio a Venezia verso la fine del medioevo. Prima dell'inizio del 1400 venne perfezionato un vetro simile al quarzo ialino, anche conosciuto come cristallo di roccia, da cui prese il nome di vetro cristallo, che permise il suo utilizzo a favore della tecnica della distillazione.

1.1.2 L'ingresso della chimica nella profumeria

Da qui si evolse la storia moderna dei profumi che, passando da un primo perfezionamento del metodo produttivo e della qualità delle materie prime nel Rinascimento da parte di profumieri fiorentini, vide un punto di svolta con l'inizio della branca analitica della Chimica delle Fragranze.
È interessante riportare come gli studi di frontiera in questo settore si trasferirono dall'Italia alla Francia: ciò avvenne per mezzo di *Caterina de' Medici*, che si trasferì in Francia nel 1533 per sposare Enrico II, e portò al suo seguito due abili artigiani, Tombarelli e Renato Bianco, esperti nell'arte dei profumi, che tramandarono le loro conoscenze ai corrispettivi francesi.[1]
Verso la fine del '700, gli studi di molti scienziati francesi, tra cui Lavoisier, portavano alla nascita della "nuova chimica". Nel 1818 *Jacques-Julien Houtou de Labillardière* condusse l'analisi elementare dell'olio di trementina, dal profumo fresco e ambrato, che veniva utilizzato per allontanare insetti e parassiti. Egli concluse che questo fosse caratterizzato da una relazione tra atomi di carbonio e idrogeno di 5 a 8, in accordo con la struttura idrocarburica dei terpeni.
In seguito, nel 1833, il primo a creare una classificazione degli oli essenziali in base alla loro composizione chimica fu *Jean-Baptiste-André Dumas,* che individuò un metodo per distinguere i composti contenenti solo catene idrocarburiche (come per l'olio di Cedro) da quelli contenenti eteroatomi come ossigeno (nell'olio di canfora e anice), zolfo (nell'olio di senape) o azoto (nell'olio di mandorle amare).
Proprio al principale componente odoroso dell'ultimo olio citato, ovvero la benzaldeide (Figura 1), si può attribuire il fatto di essere stata la prima molecola profumata naturale ricreata sinteticamente.[3]

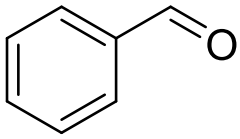


Figura 1. Benzaldeide

Seguirono negli anni numerosi sviluppi tecnici e chimici che diedero inizio all'epoca della profumeria moderna come la intendiamo ora. Con la sintesi di composti che richiamano fedelmente quelli naturali ma soprattutto di nuove molecole profumate, fu possibile dare origine a fragranze creative e, lasciando spazio al genio dei profumieri, anche a vere e proprie opere d'arte.

Si può ritenere il 1868 l'alba di questa rivoluzione, quando il chimico inglese *William Henry Perkin* sintetizzò la cumarina (Figura 4), la cui qualità olfattiva peculiare è di ricordare simultaneamente il fieno appena tagliato e il marzapane, che divenne in una decina d'anni un prodotto accessibile a livello industriale.

Il primo profumo prodotto attorno a questa molecola fu "*Fougère Royal*" nel 1884 (Figura 2), del marchio *Houbigant*, con cui il profumiere *Paul Parquet* volle ricreare l'immagine della felce grazie alla sua miscelazione con il muschio di quercia e la lavanda; così formò un accordo, ossia una combinazione armoniosa di più note profumate, che divenne la base per la nascita di una vera e propria famiglia olfattiva. Questo profumo, con alcuni miglioramenti di formulazione e packaging (Figura 3), è ancora oggi in commercio.

Figura 2. "Fougère Royal", 1884

Figura 3. "Fougère Royal", 2025

Il vero fondatore della Chimica delle Fragranze fu però *Ferdinand Tiemann*, che mise a punto il processo di *scale-up* per la produzione industriale della cumarina e, inoltre, fu colui che sintetizzò e definì strutturalmente la vanillina (Figura 5).

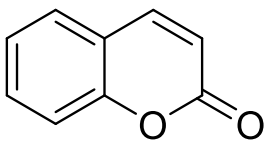


Figura 4. Cumarina

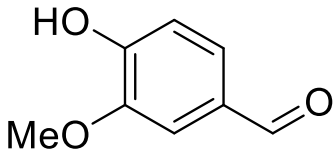


Figura 5. Vanillina

Negli anni a seguire la conoscenza e lo studio in questo ambito si ampiarono notevolmente e, anche grazie a delle scoperte fortuite, si fecero grandi passi verso un nuovo stile di profumeria, che vede la componente sintetica diventare a tutti gli effetti la spina dorsale delle composizioni, mentre si lasciava alla componente naturale il compito di caratterizzare il corpo della fragranza. Questa tendenza andò man mano a intensificarsi fino a sopperire quasi totalmente la componente naturale.

Si pensi ad uno dei profumi più famosi, rimasto nella top-10 best seller dei profumi dell'ultimo secolo, ovvero *Chanel N°5*, il cui creatore *Ernest Beaux* disse testualmente nel 1952: "Il futuro della profumeria è in mano ai chimici. Noi dovremo fare affidamento su di loro per trovare nuove fragranze se vogliamo creare accordi nuovi e originali."

Il suo capolavoro si concentra, per l'appunto, attorno ad un 30 % di aldeidi, suddivise tra aldeide C-10 (Figura 6), C-110 (Figura 7) e C-12 (Figura 8), utilizzate pure, ciascuna in concentrazione al 2%, e in seguito diluite equamente.

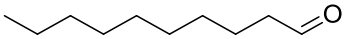


Figura 6. Aldeide C-10

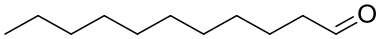


Figura 7. Aldeide C-110

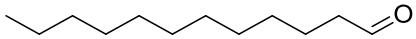


Figura 8. Aldeide C-12

Le aldeidi, così come i chetoni, variano profilo olfattivo in base al numero di atomi di carbonio della molecola e determinano la peculiarità delle loro composizioni. Le molecole con basso peso molecolare hanno generalmente un odore sgradevole e pungente, mentre, man mano che si allunga la catena idrocarburica, il profumo diventa gradualmente sempre più floreale tornando però ad affievolirsi al superamento di 14 atomi di carbonio.

Un altro pioniere rivoluzionario nella chimica delle fragranze fu *Leopold Ruzicka,* il cui lavoro più riconosciuto risale al 1926 e si basa sulle fragranze di origine animale; in particolare egli fu il primo a determinare la struttura e la metodologia di sintesi di due chetoni macrociclici denominati muscone (Figura 9) e civetone (Figura 10). Questa scoperta fu molto importante, in quanto permise alla profumeria di utilizzare queste note senza dover più ricorrere all'estrazione fisica dagli animali, andando indirettamente a rispondere anche alle attuali questioni etiche e di rispetto della salute degli animali, nonché ai vincoli imposti dalle vigenti normative sanitarie per le composizioni delle fragranze in relazione all'utilizzo di ingredienti di origine naturale, specialmente animale.

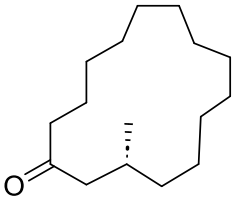


Figura 9. (-)-(R)-muscone
(-)-(3R)-3-Metilciclopentadecan-1-one

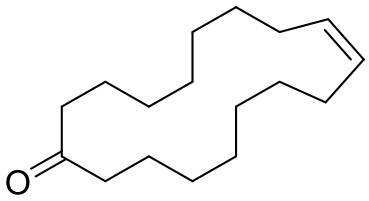


Figura 10. civetone
(9Z)-1-Cycloheptadec-9-enone

Grazie alle sue scoperte, *Ruzicka* ricevette nel 1939 il premio Nobel per la Chimica e proseguì i suoi studi concentrandosi sull'ambra grigia, un prodotto del tratto digerente del capodoglio che, una volta espulso in mare ed esposto a sole e aria, acquisisce la sua fragranza caratteristica che converge note marine, legnose e terrose nello stesso tempo. Questi studi vennero rilevati da un suo studente, *Max Stoll*, che li estese fino a riuscire ad ottenere un sostituto sintetico che rinominò *Ambrox* (Figura 11).

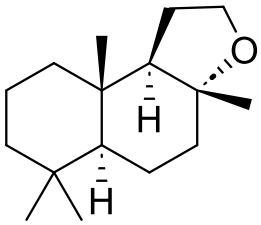


Figura 11. (-)-Ambrox

Questo ingrediente è molto importante per due caratteristiche principali: il suo profumo, unico, intenso e ammaliante, e la sua eccellente funzione fissativa. [4] L'unico lato negativo di questo composto è sicuramente il prezzo proibitivo che ne limita il dosaggio, ma ciò venne ovviato negli anni seguenti con la sintesi di nuovi composti che potessero sostituirsi nel ruolo di componenti di base al fine di incrementare la longevità delle fragranze in modo più economico.
Nel 1990 il profumo che può essere considerato il "*trendsetter*" di questa rivoluzione fu "Trèsor" di Lancome, che vedeva come protagonista della sua composizione il composto *Iso E Super* (Figura 12), presente al 18%.

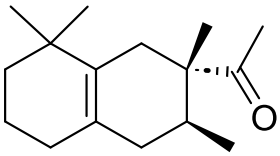


Figura 12. Iso E Super

Questa molecola sintetica fu sviluppata da *John B. Hall* e *James Milton Sanders,* della *International Flavors & Fragrances Inc.* (IFF), e brevettata il 30 Dicembre del 1975, proprio con lo scopo di ottenere un sostituto che potesse fornire una raffinata riproduzione dei sentori ambrati e legnosi dell'*Ambrox* ad un costo accessibile. [5]

Essendo attualmente una molecola di largo uso, e sempre più richiesta, per le formulazioni dei profumi, si ritiene di grande interesse l'approfondimento delle sue caratteristiche, che verranno dunque prese in esame nel cuore di questa trattazione.

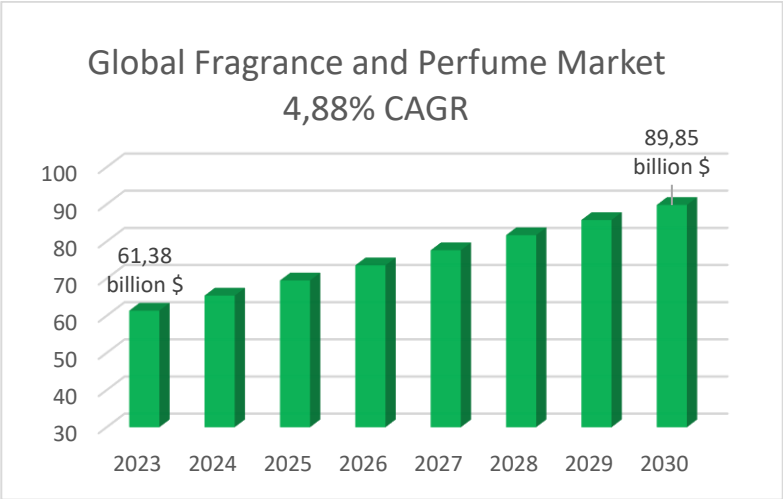
1.2 Le richieste del mercato

Negli ultimi decenni il concetto di "profumeria molecolare" sta trovando sempre più spazio sia nella dimensione della profumeria commerciale ma soprattutto in quella di nicchia, grazie ai nuovi trend delle strategie di vendita delle fragranze. La profumeria di nicchia sta via via ampliando il suo target, arrivando a sovrapporsi, anche considerevolmente, con il consumatore medio del mercato commerciale. Andando a stimolare una nuova necessità, il marketing sta creando una nuova domanda da parte del consumatore, che non ricerca più un prodotto singolo da acquistare come "*signature scent*", ossia la fragranza che rappresenta la propria firma olfattiva sfruttabile per ogni occasione, ma piuttosto preferisce costruire una piccola collezione che spazi tra fragranze con piramidi olfattive differenti e uniche, da destinare a momenti della giornata, ambienti o eventi particolari, fino ad arrivare ad una frazione ancora più elitaria di consumatori che considera la profumeria una vera e propria forma d'arte. La "profumeria artistica" non idea più le composizioni olfattive al fine di creare un profumo gradevole da vendere come accessorio alla persona, ma vuole ricreare sensazioni, emozioni e luoghi al solo scopo di allietare coloro che sono disposti a cogliere l'ispirazione.

Essendo una concezione ancora in fase di sviluppo è opportuno sottolineare che i trend più influenti si riferiscono ancora a quella fetta del mercato che produce la maggioranza dei guadagni, i quali si concentrano a rispondere alla domanda di profumi dalla straordinaria persistenza e ampia scia, o più semplicemente in gergo, dall'intenso "sillage".

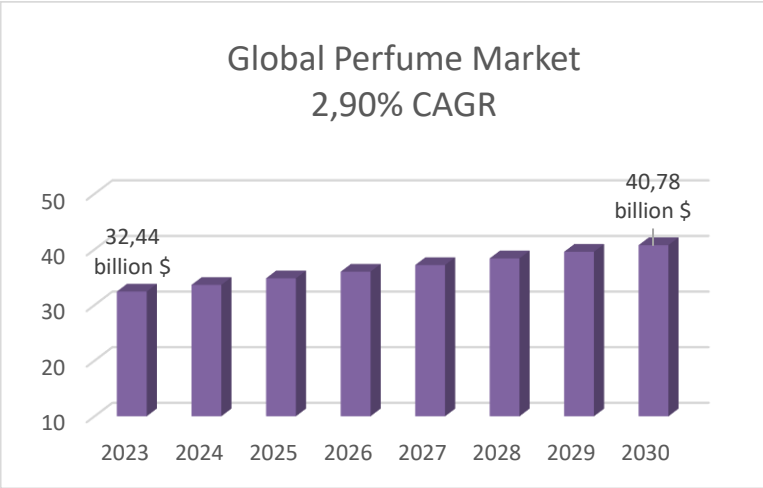
1.3 Le dimensioni del marketing

Le dimensioni del mercato per le fragranze e i profumi è stata valutata, per lo scorso anno, attorno a 61.38 miliardi di USD e si stima possa arrivare a raggiungere 90 miliardi entro il 2030 con una stima del tasso annuo di crescita composto (CAGR) del 4.88%,



Questa previsione, è stata calcolata sulla base del trend di crescita del settore industriale di riferimento, nell'ultimo decennio, che comprende, assieme alle fragranze commerciali e di lusso, anche prodotti per l'igiene personale, come deodoranti, saponi e lozioni, essenze per aroma terapia e infine articoli per la casa, tra cui candele e diffusori.[6]

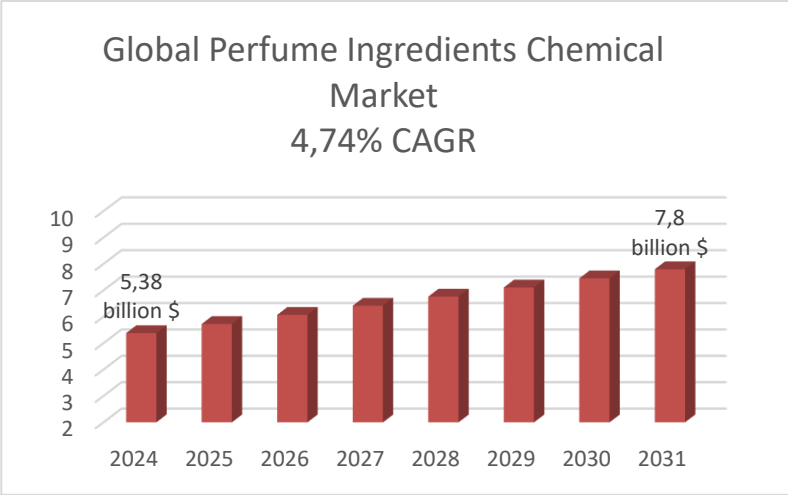
Restringendo l'interesse solo sul mercato dei profumi, intesi come fragranze per la persona, il valore di mercato si attesta a 39.6 miliardi di USD nel 2024, con una previsione di crescita a 61.3 miliardi prevista entro il 2034.[7]



Considerando strettamente i prodotti chimici per questo settore la stima del mercato globale del 2024 è stata di 5.38 miliardi di dollari americani con la previsione di raggiungerne 7.8 per il 2031, mantenendo un tasso di crescita comparabile al settore più generale.

In questa categoria non si considerano solo gli oli essenziali o i composti aromatici sintetici, ma anche tutta la parte di fissativi e solventi.

Si conclude inoltre, dal confronto delle stime di crescita, che la componente chimica sarà una di quelle più incisive per la crescita economica percentuale del settore circoscritto ai profumi. [8]



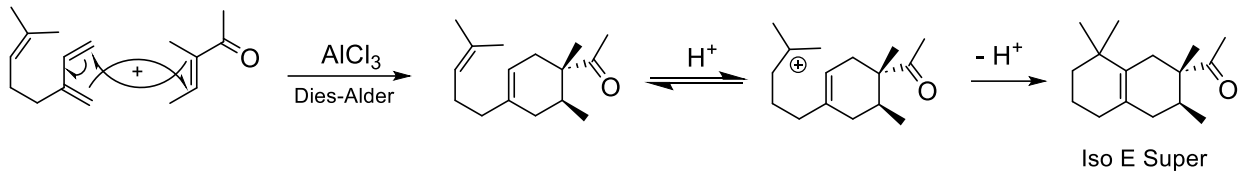
Focalizzando l'attenzione sulla molecola trattata in questa tesi *Iso E Super*, la dimensione del mercato globale nel 2023, per la sua produzione e vendita, è stato stimato attorno ai 176.6 milioni di USD, di cui quasi un terzo derivante solo dal mercato nord americano, e si stima che il dato nel 2032 raggiungerà i 232.4 milioni. [9]

Tenendo conto che il costo di questo composto è ragionevolmente basso, circa 9 centesimi al grammo, si può immaginare la mole della produzione di questa molecola, che infatti si aggira oggigiorno sulle 3.000 tonnellate annue.[10]

2.0 Sintesi industriale

In questo paragrafo si vuole focalizzare l'attenzione sulla metodologia di sintesi a livello industriale della molecola *Iso E Super*, riportando in particolare la sua evoluzione nel tempo e le specifiche innovazioni.

Scoperta la molecola nel 1956, la sintesi di *Iso E Super* è stata brevettata per la prima volta nel 1973 dagli scienziati John B. Hall e James M. Sanders. Questa molecola ha raggiunto la sua popolarità, oltre che per l'accordo olfattivo caratteristico, soprattutto grazie alla produzione sintetica particolarmente economica. Lo Schema 1 mostra i passaggi necessari per la sintesi industriale, partendo dal mircene e il (3E)-3-metilpent-3-en-2-one, in rapporto molare compreso tra 1,1:1 e 1,2:1.



Schema 1. Sintesi industriale della molecola Iso E Super

La prima reazione coinvolta è una Dies-Alders catalizzata dal tricloruro di alluminio. Nella pratica avviene una cicloaddizione [4+2] tra il diene coniugato presente sul mircene e il doppio legame presente sul chetone, che funge da dienofilo. La molecola così ottenuta prende il nome di *Precyclemone E.*

Il brevetto prevede inoltre una seconda possibilità per il primo passaggio: in quella illustrata nello Schema 1, si addiziona un catalizzatore che funga da acido di Lewis ($AlCl_3$), preferenzialmente tra il 3% e l'8% in moli rispetto al chetone, e si lavora a temperature comprese tra 0 e 50 °C, mentre nel secondo caso non si utilizza alcun catalizzatore ma si imposta la reazione ad una temperatura superiore, in particolare tra 120 e 180 °C. In entrambi i modi si formano due stereocentri sulla parte della molecola derivante dal chetone. La stereoselettività della reazione è garantita dal meccanismo concertato della cicloaddizione. Dal momento che i due metili del 3-pentenone sono in posizione cis, devono mantenere tale configurazione nel prodotto ciclico e, conseguentemente, il sostituente con il gruppo carbonile deve collocarsi sul lato opposto.

Gli ideatori del brevetto vollero però sottolineare che nella struttura così formata potesse essere presente, oltre all'isomero geometrico in cui il gruppo acetile è "trans" rispetto al gruppo metilico sull'atomo di carbonio adiacente, anche una frazione dell'isomero in cui la funzione acetile è in "cis"

rispetto allo stesso, senza però spiegare la compatibilità di questo stereoisomero con il meccanismo della reazione.

Il secondo passaggio è costituito dalla ciclizzazione del composto mediante riscaldamento e in presenza di uno dei seguenti catalizzatori acidi: acido fosforico, acido solforico diluito (50-80%), trifluoruro di boro oppure complessi degli stessi, come ad esempio l'eterato di trifluoruro di boro.

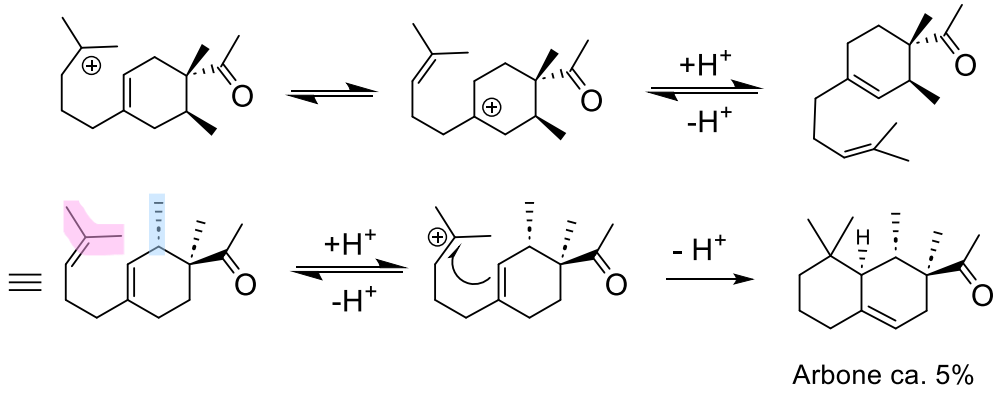
Il carbocatione formato in seguito all'addizione elettrofila dell'acido al doppio legame dà a sua volta addizione elettrofila all'altro doppio legame. La successiva espulsione (o trasferimento, in caso di catalizzatori non protici) di un H+ porta alla formazione del prodotto.

Si noti come la localizzazione del doppio legame è legata dalla sostituzione: dei tre prodotti possibili, *Iso E Super* si caratterizza per la presenza di un doppio legame tetrasostituito.

Preferibilmente, la percentuale in peso di acido dovrebbe essere compresa tra il 40% e il 50% rispetto ad un solvente inerte con punto di ebollizione pari o prossimo alla temperatura di reazione desiderata. L'intervallo di temperatura di reazione è compreso tra 95 e 115 °C e, di conseguenza, è stato utilizzato toluene, poiché il suo punto di ebollizione a pressione atmosferica è di 110 °C.

Nella reazione di ciclizzazione, l'ordine di miscelazione dei reagenti e dei solventi non è critico ma è stato osservato da Hall e Sanders come la durata e la temperatura della reazione determinano la percentuale di isomeri geometrici presenti nella miscela di prodotti. [11]

In questo secondo step è inoltre fondamentale tenere presente che anche l'altro doppio legame presente nella molecola, quello endociclico, può reagire con il catalizzatore acido, come illustrato nello Schema 2. La generazione di questo secondo intermedio carbocationico non porta a ciclizzazione, perché si potrebbero formare solo cicli a 4 o 5 atomi molto ingombrati, ma può portare all'isomerizzazione del doppio legame che porta successivamente ad un sottoprodotto, in quantità pari a circa il 5%, consistente in un isomero geometrico del prodotto principale, chiamato *arbone*.[12]



Schema 2. Formazione del sotto prodotto arbone

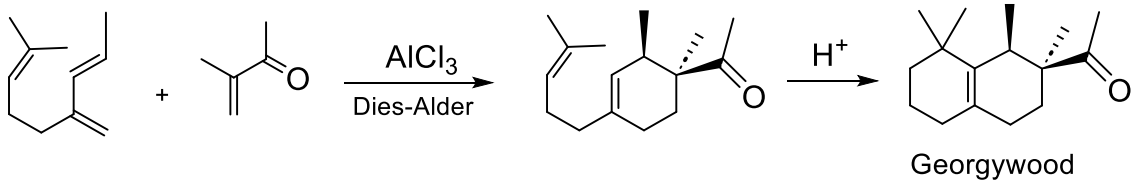
Seppur minoritario, questo costituente della miscela ottenuta dal processo industriale non è però trascurabile. Nel 1990 è stata studiata la miscela risultante dalla sequenza di reazioni nello Schema 1 attraverso l'analisi olfattometrica accoppiata alla gascromatografia e si è concluso come il componente principale della reazione, dunque l'*Iso E Super,* fosse debolmente profumato, mentre il composto determinante per il carattere legnoso-ambrato del profumo fosse in effetti l'*arbone*.[3]
Il solo riarrangiamento catalizzato da acido del legame C=C endociclico (Schema 2. Prima riga) non è però sufficiente a spiegare la regioselettività e la stereoselettività della reazione secondaria.
Infatti, nei prodotti della reazione viene trovato in prevalenza solo un diastereoisomero nel campione commerciale di *Iso E Super,* ossia l'arbone. Si ritiene che questo esito sia probabilmente dovuto alle interazioni steriche del gruppo Me-C sull'anello con i gruppi Me_2-C nella successiva reazione di ciclizzazione (Schema 2. Seconda riga, evidenziati con i rispettivi colori), che porta il residuo carbocationico a collocarsi dalla parte opposta rispetto al Me-C. Tuttavia, la struttura proposta richiedeva di essere verificata. A tal fine, il composto secondario è stato isolato dall'*Iso E Super* in purezza all'80% mediante reazione del prodotto commerciale con acido peracetico e ripetute separazioni cromatografiche su colonna caricata con gel di silice.
Questa procedura ha fornito buone evidenze sulla posizione del doppio legame nell'arbone, poiché mentre gli isomeri con doppi legami tetrasostituiti vengono epossidati da peracidi, come nel caso della molecola di *Iso E Super,* il composto secondario non reagisce con l'acido peracetico, come dimostrato mediante analisi GC, in quanto un sostituente del doppio legame è un idrogeno.

Ulteriori esperimenti di spettroscopia di NMR differenza NOE (NOEDIFF), eseguiti sul composto isolato, hanno portato all'assegnazione della struttura, in quanto hanno permesso di sondare la relazione spaziale tra gli atomi vicini.
Questa tecnica si basa sull'irraggiamento di un protone alla sua frequenza di risonanza per un tempo lungo necessario a provocare una perturbazione delle transizioni di spin del nucleo, che a loro volta provocano una variazione dell'intensità del segnale NMR di un altro protone che si trovi a distanza inferiore di 5 Å dal primo. Lo spettro viene ottenuto come differenza tra uno registrato con e uno senza potenziamento nucleare di Overhauser (da cui il nome "NOE") causato dalla presaturazione di risonanze individuali con la tecnica descritta precedentemente. [13]
Gli esperimenti NOEDIFF hanno effettivamente confermato che la struttura del prodotto secondario corrispondeva all'arbone.

Nonostante la maggior potenza olfattiva di questa molecola, la complessità di una sua sintesi enantiomerica rende la possibilità della sua implementazione industriale alquanto utopica.

Recentemente è stato però studiato un metodo più efficace per arricchire la sintesi di *Iso E Super* del sottoprodotto arbone, cambiando condizioni nella seconda reazione di ciclizzazione. Infatti, sostituendo l'acido nel trattamento del *Precyclemone E* con acido fosforico in metanolo, si aumenta la percentuale di arbone formato da due a tre volte.

Un'altra possibilità per ottenere un composto con profumazione simile all'arbone si ottiene sfruttando una sequenza di reazioni analoghe alla sintesi di *Iso E Super* ma utilizzando come reagenti l'omomircene e l'isopropil-metil-chetone. Tale sintesi alternativa è suggerita abbastanza facilmente dall'osservazione che il prodotto precursore dell'arbone è simile al precursore di *Iso E Super* se non per la posizione del doppio legame endociclico, e che tale posizionamento potrebbe essere ottenuto con una reazione di cicloaddizione 2+4 che partisse da precursori differenti.



Schema 3. Sintesi industriale della molecola Georgywood.

Applicando lo stesso procedimento utilizzato per *Iso E Super,* ma utilizzando come precursori il 3-metil-but-3-en-2-one ed il 2-metil-6-metiliden-2,7-esadiene, si ottiene un prodotto simile al precursore dell'arbone ma con una stereochimica differente ai due gruppi metilici legati all'anello cicloesenico (Schema 3). È comunque interessante notare che anche questa reazione è stereoselettiva e la seguente ciclizzazione porta ad un isomero dell'arbone con una differente configurazione relativa dei sostituenti rispetto che nell'arbone, e soprattutto con una diversa posizione del doppio legame.

La molecola così sintetizzata, che prende il nome di *Georgywood,* ha però una profumazione simile a quella dell'arbone, seppur leggermente di inferiore intensità, ed è un reagente importante per produrre derivati con singolari sfaccettature nella famiglia dei profumi legnosi-ambrati.

3.0 Impatto ambientale e tossicologico

Una preoccupazione per quanto riguarda la molecola di *Iso E Super,* assieme ai suoi derivati, è l'elevato coefficiente di ripartizione tra n-ottanolo e acqua, che, assieme ad una scarsa biodegradabilità, porta ad un accumulo di questi composti nell'ambiente.

Il coefficiente di ripartizione K_{OW}, spesso riportato con la lettera *P*, indica il rapporto tra la concentrazione della specie nella fase ricca di ottanolo rispetto a quella ricca di acqua ed il suo logaritmo indica quanto una sostanza sia idrofila, se il valore è negativo, oppure lipofila, se positivo, e in genere la misura di *log P* rientra nel range tra -3 e +10. In particolare, per *Iso E Super* il valore di *log P* è stato determinato secondo il metodo No. 117 definito dall'Organizzazione internazionale per la cooperazione e per lo sviluppo economico (OECD), e corrisponde a 5,7. In accordo al regolamento REACH dell'Unione Europea, le sostanze con *log P* > 4,5 sono considerate bioaccumulabili.

Secondo la classificazione dell'ECHA (European Chemicals Agency), *Iso E Super* (EC/List no. 259-174-3; CAS no. 54464-57-2) rientra nelle sostanze tossiche per l'ambiente acquatico con effetti a lunga durata (Figura 14) ed è un composto che può provocare reazioni allergiche e irritazione cutanea (Figura 13). [14]

Figura 13. Pittogramma punto esclamativo GHS06:

Può irritare le vie respiratorie, provocare sonnolenza, vertigini o reazione allergica cutanea

Provoca grave irritazione oculare e cutanea

Nocivo se ingerito, inalato o a contatto con la pelle

Nuoce alla salute e all'ambiente

Figura 14. Pittogramma ambiente GHS09:

Molto tossico, o tossico, per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

Nel 2008 sono stati analizzati dei campioni di acqua del fiume Ruhr ed è stato trovato il composto *Iso E Super* nel range di concentrazioni tra 30 e 100 ng/L, valore analogo a quello dei chetoni macrociclici, ovvero le molecole caratteristiche per le fragranze dalle note animaliche. Analogamente, nel 2013 sono state condotte delle analisi su 44 impianti di trattamento delle acque reflue negli Stati Uniti d'America, ottenendo in media una concentrazione di 0,69 ± 0,65 μg/L di *Iso E Super* nelle acque degli effluenti, mentre la concentrazione media nei fanghi, in peso secco, è

risultata di 20,6 ± 33,8 mg/kg. Dal confronto con i valori ambientali previsti (PEC) è comunque risultato, attraverso una valutazione probabilistica del rischio, che la probabilità che la concentrazione di questo composto fosse inferiore alla PNEC ("Predicted No Effect Concentration") era superiore al 99% per i compartimenti acquatici e superiore al 97% per il compartimento terrestre.[15]

L'esposizione sistemica cutanea a *Iso E Super* è stata studiata per dieci tipi di formulazioni di prodotti per la cura personale utilizzando come concentrazione di riferimento il 97,5 percentile delle concentrazioni presenti nelle formulazioni commerciali. Con questa approssimazione conservativa si è stimata un'esposizione massima giornaliera sulla pelle di 0,46043 mg/kg di peso corporeo al giorno, nel caso di uso frequente. I test tossicologici sono stati condotti sui ratti: la dose limite, sia per somministrazione orale che dermica, è risultata essere di 5000 mg/kg, indicando una bassa tossicità acuta per assimilazione orale e contatto cutaneo, non riscontrando effetti sistemici o decessi a questo dosaggio. I test per verificarne le capacità irritanti sono stati, invece, condotti sia su animali che su volontari umani: cavie e conigli hanno mostrato reazioni variabili a seconda della concentrazione e del veicolo di somministrazione, osservando un'irritazione lieve o al massimo moderata, mentre sull'uomo fino alla concentrazione del 22,5% non si è riscontrata nessuna irritazione né sensibilizzazione, mentre solo al 40% si è osservata un'irritazione moderata solo su una piccola percentuale dei soggetti coinvolti.
L'unico test diagnostico che ha riscontrato un numero di reazioni di sensibilizzazione, seppur molto limitato, è stato quello su pazienti affetti da dermatite.

In sintesi, si può considerare *Iso E Super* un composto sicuro e il suo utilizzo è regolato dagli standard IFRA ("International Fragrance Association") per gestirne il rischio potenziale.[16]

3.1 Alternative non bioaccumulabili

Pur non riportando un evidente rischio ecologico e tossicologico dai test effettuati, conoscendo il destino di questi composti, si conclude quanto sia importante studiarne i flussi di massa negli affluenti e negli effluenti per agire di conseguenza sulle tecniche di trattamento delle acque al fine di eliminare in maniera più efficace i contaminanti.
Questo è di grande importanza in un'area, come l'Europa, in cui l'acqua potabile è prodotta dalla filtrazione e disinfezione di acque sotterranee assieme ad un 10-30% di acque superficiali trattate. Perciò è molto importante la ricerca di sostituenti solubili in acqua e biodegradabili, non tossici, per questa famiglia di molecole: a questo scopo è fondamentale migliorarne la polarità.

Un composto che risponde a questa esigenza è quello contenente *Iso E Super* per l'82% e per il restante 18% il suo isomero γ, anche chiamato *Iso gamma,* che suggerisce la possibilità di inserire un sostituente ossigenato in quella posizione.
Da questa riflessione sono state prodotte recentemente delle molecole dal sentore legnoso-ambrato, che richiamano la profumazione di *Iso E Super;* ad esempio l'acetil-oxaspiro(4,5)decano (Figura 15).

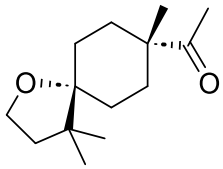


Figura 15. Acetil-oxaspiro(4,5)decano

In questa molecola entrambe le funzioni contenenti un atomo di ossigeno sono direzionate dallo stesso lato del piano formato dall'anello a sei carboni centrale e ciò comporta un lieve, ma significativo, incremento di polarità per la molecola. Infatti il logaritmo del suo coefficiente di ripartizione è inferiore rispetto a quello di *Iso E Super* di 2,5 unità (*log P* = 3,2), rientrando dunque nel limite come sostanza non bioaccumulabile. Tuttavia, la soglia di rilevamento olfattivo per questo composto è particolarmente alta (dell'ordine di centinaia di volte quella dell'arbone), dunque, essendo un'alternativa troppo debole seppur di minore impatto ambientale, non viene considerata come un valido sostituto.[3]
È necessario perciò considerare altre molecole non derivate dagli stessi precursori per la produzione di *Iso E Super*, ma che trasmettano un effetto olfattivo simile. Ciò è stato ritrovato in maniera abbastanza accurata, seppur con delle sfaccettature più ambrate, solo in due molecole: *Ysamber K* (Figura 16) e *Polywood* (Figura 17).

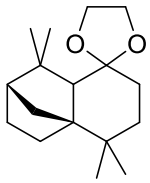


Figura 16. Ysamber K

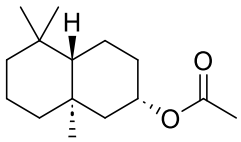
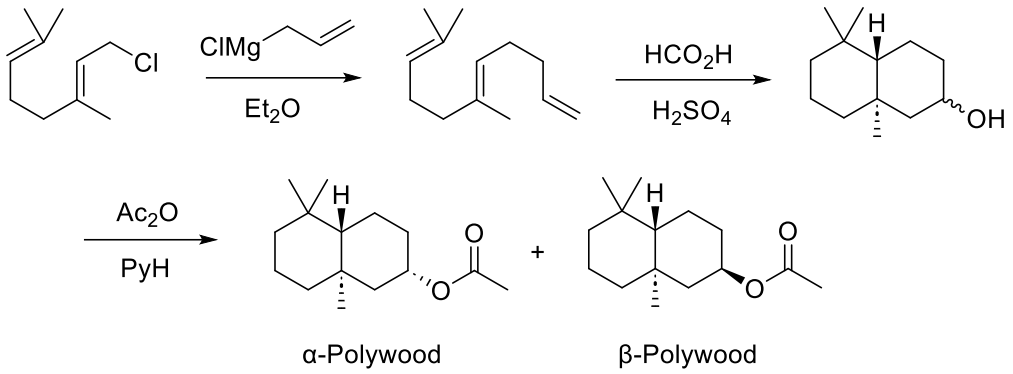


Figura 17. α-Polywood

La prima è l'eccezione che conferma la regola secondo cui gli acetali non sono generalmente biodegradabili: ha infatti dimostrato una biodegradabilità del 59,1% in 28 giorni e, poiché è sintetizzato da reagenti sostenibili, il suo fattore di rinnovabilità arriva all'88%.

Per il secondo, invece, la sintesi parte dal cloruro di geranile (Schema 4), materia prima molto accessibile, che gli conferisce un fattore di rinnovabilità del 67 %, che aumenta addirittura all'88 % nel caso in cui venga utilizzato acido acetico naturale.



Schema 4. Sintesi di Polywood

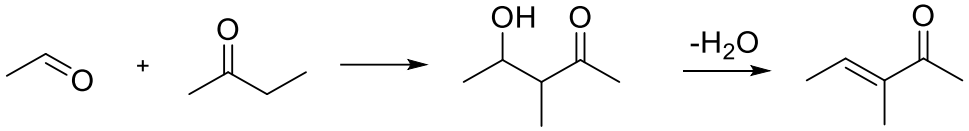
Polywood è composto da una miscela di isomeri α e β, ma la sua profumazione è dovuta quasi esclusivamente all'isomero α (Figura 17).
Inoltre *Polywood* è paragonabile a *Iso E Super* non solo per il carattere ma anche per le prestazioni olfattive e la resistenza complessiva; tuttavia, il costo di produzione è significativamente superiore.

La ricerca di sostituti biodegradabili dal costo non proibitivo è quindi una delle principali sfide della profumeria moderna ed è un campo di attiva ricerca.[17]

3.2 La produzione più sostenibile dei precursori

Per implementare ulteriormente la sostenibilità di *Iso E Super*, è possibile lavorare nella direzione opposta rispetto alla ricerca di prodotti alternativi; ovvero concentrandosi nell'utilizzo di reagenti più "green" per la produzione industriale.

In particolare è stato recentemente implementato il metodo di produzione del 3-metilpent-3-en-2-one (o più semplicemente abbreviato in 3M3P), in quanto la produzione tradizionale discontinua presentava problemi di bassa selettività, efficienza e altri svantaggi legati alla necessità dell'uso di catalizzatori omogenei.



Schema 5. Reazione principale nella sintesi industriale del 3M3P

La sintesi di questo composto (Schema 5) si basa sulla condensazione aldolica tra acetaldeide e 2-butanone in condizioni acide, seguita dalla disidratazione dell'intermedio 3-metil-4-idrossi-2-pentanone (abbreviato con C6). La resa risulta però inferiore al 38%, limitando così le fasi successive della sintesi di *Iso E Super,* con una resa globale massima ottenibile dell'86%.
È inoltre rilevante sottolineare gli effetti causati dall'uso di soluzioni acquose di acido minerale come catalizzatore omogeneo (ad esempio acido solforico), ovvero: la corrosione nel tempo dell'apparecchiatura; la dispersione del prodotto nella soluzione in quanto parzialmente miscibile in acqua; e come ultimo, ma non per importanza, la grande quantità di acque reflue acide, che sono un fattore non trascurabile per l'inquinamento ambientale quando non correttamente trattate.

Il primo studio condotto in questa direzione ha fornito un'alternativa più eco-efficiente, sostituendo i reattori a serbatoio agitato a ciclo ("batch-stirred tank reactors" o BSTRs) con tecnologie continue basate su un reattore a letto fisso ("fixed bed reactor" o FBR) e una colonna di distillazione reattiva ("reactive distillation column" o RDC) combinata con l'uso di catalizzatori eterogenei (come delle resine a scambio ionico). Si è osservato come, in questo modo, si riducesse l'utilizzo energetico del 34,4%, il costo totale annuale del 48,4%, e, inoltre, si rendeva possibile una resa della reazione globale di sintesi di *Iso E Super* fino al 95,8%, ovvero un 13% in più rispetto al metodo utilizzato precedentemente. Questo incremento è ottenuto grazie alla capacità della distillazione di rimuovere in modo continuo il prodotto dalla sezione reattiva evitando reazioni secondarie.
Per progettare la configurazione della RDC si deve considerare la classificazione della volatilità relativa dei reagenti e dei prodotti, che in questo caso è la seguente: acetaldeide (reagente) > butanone (reagente) > acqua (prodotto) > 3M3P (prodotto target) > C6 (prodotto intermedio).
Poiché i reagenti hanno punti di ebollizione più bassi rispetto a quelli dei prodotti, la configurazione preferita della colonna è verticale, come illustrata nella Figura 18. Le zone di reazione e separazione sono dunque posizionate rispettivamente nelle sezioni superiore e inferiore della RDC.
Al riflusso totale, la miscela di reazione viene completamente ritirata dal fondo.

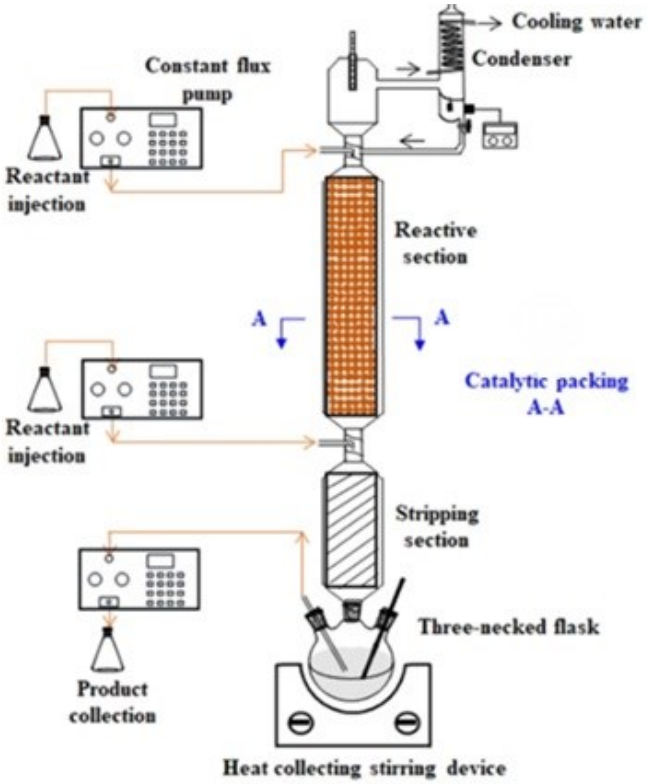
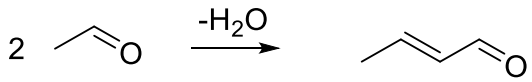
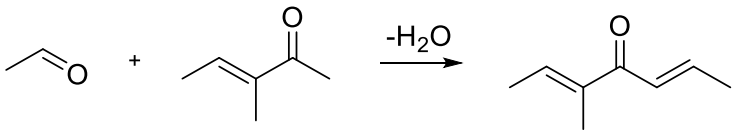


Figura 18. Schema della struttura della RDC

In particolare si sopprimono le due reazioni secondarie più importanti, ossia: l'autocondensazione dell'acetaldeide (Schema 6) e la condensazione aldolica mista tra l'acetaldeide e il 3M3P (Schema 7).



Schema 6. Reazione secondaria



Schema 7. Reazione secondaria

In una RDC, queste reazioni collaterali possono essere soppresse riducendo, in primo luogo, la condensazione cross-aldolica dell'acetaldeide con 3M3P, regolando la portata del liquido nella RDC per controllare il tempo di permanenza dei reagenti e, in secondo luogo, rimuovendo il prodotto target, C6, in situ dalla sezione reattiva, mediante distillazione, per evitare ulteriori reazioni e concludere la reazione di disidratazione, per ottenere 3M3P, in un secondo FBR.

Un altro aspetto importante di questo metodo alternativo è la riduzione dell'emissione di CO_2 dell'11,7% e, più in generale, di rifiuti dell'87,3%, in concomitanza con l'aumento dell'efficienza della produzione in massa del 3M3P dell'11,5%.[18]

Per ottenere questi risultati, lo studio ha esplorato sperimentalmente l'effetto di diverse combinazioni di condizioni di reazione e ha utilizzato simulazioni rigorose per il processo di *scale-up* industriale, ottenendo una solida base per lo sviluppo e il miglioramento di tecnologie sempre più sostenibili per la produzione del 3M3P e di conseguenza anche per *Iso E Super.*

4 Conclusioni

Il viaggio attraverso la storia della profumeria ci ha permesso di evidenziare come il passaggio dalle radici antiche, legate a riti sacri e pratiche igieniche, alla concezione odierna di accessorio alla persona, sia stato reso possibile dall'evoluzione chimica.
Dalle iniziali tecniche estrattive, come la pressatura e l'enfleurage, la prima tappa fondamentale che segnò la svolta dell'arte profumiera fu l'introduzione della distillazione con alcol, attribuibile ad Avicenna agli inizi dell'undicesimo secolo, a cui seguirono numerosi perfezionamenti ed evoluzioni che portarono alla vera e propria trasformazione della profumeria con la nascita della "nuova chimica" verso il 1700, grazie agli studi pionieristici sulla composizione degli oli essenziali.
L'alba della profumeria moderna si può far risalire al 1868, in concomitanza con la sintesi della cumarina da parte di William Henry Perkin, ossia la molecola che diede vita alla famiglia olfattiva "Fougere", ma il vero fondatore della Chimica delle Fragranze si considera Ferdinand Tiemann, che ne rese possibile il processo di *scale-up* industriale. In seguito, la spina dorsale delle fragranze divenne quasi interamente composta da molecole derivate da sintesi chimiche, come evidenziato dalla mole di aldeidi utilizzate nel celebre Chanel N°5, e ciò è la conferma di come la chimica non sia solamente uno strumento produttivo ma un vero e proprio motore per la creatività della profumeria.
Le ulteriori scoperte per superare l'estrazione fisica di fragranze dagli animali hanno permesso di rispondere a importanti questioni etiche e sanitarie, seppur spesso con costi proibitivi, e proprio la ricerca di alternative economiche ha portato alla ribalta la molecola di *Iso E Super.*
Questa molecola, brevettata da Hall e Sanders nel 1973, è diventata un ingrediente chiave nella profumeria moderna, e la domanda in continua crescita ha smosso delle riflessioni riguardo la sua sostenibilità. Seppur la sua sintesi industriale, a partire da mircene e 3M3P, abbia un costo decisamente contenuto, la molecola è classificata, secondo le normative dell'ECHA, come sostanza bioaccumulabile, potenzialmente tossica per l'ambiente acquatico e irritante per la cute.
Ciò solleva un dilemma etico e ambientale: qual è l'effettivo costo dell'innovazione olfattiva?

In questa tesi si è evidenziata la necessità di ricercare delle alternative non bioaccumulabili e implementare la sostenibilità dei precursori, giungendo a delle valide molecole alternative tra cui *acetil-oxaspiro(4,5)decano, Ysamber K e Polywood,* ma anche la sostituzione dei BSTRs con un sistema FBR+RDC per la produzione più eco-sostenibile del 3M3P.

Richiamando la considerazione di Ernest Beaux, si conclude come il futuro della profumeria sia intrinsecamente legato alla chimica, non solo per la parte creativa ma soprattutto riguardo la responsabilità ambientale.

La sfida della profumeria moderna sarà quella di bilanciare queste due componenti, trovando soluzioni innovative per ridurre l'impatto ecologico e promuovere una produzione sempre più sostenibile, rimanendo al passo con le richieste del mercato.

5 Bibliografia

(1) Pybus, D. H.; Sell, C. S. *Chemistry of Fragrances: From Perfumer to Consumer*; Royal Society of Chemistry, 2015.

(2) dalecorp. *Storia del profumo: qual è stata la sua evoluzione? | Carthusia*. https://www.carthusia.it/storia-del-profumo/, https://www.carthusia.it/storia-del-profumo/ (accessed 2025-04-01).

(3) Günther Ohloff; Wilhelm Pickenhagen; Philip Kraft. *Scent and Chemistry - The Molecular World of Odorants*; WILWY-VCH, 2012.

(4) Yang, S.; Tian, H.; Sun, B.; Liu, Y.; Hao, Y.; Lv, Y. One-Pot Synthesis of (−)-Ambrox. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 32650. https://doi.org/10.1038/srep32650.

(5) *Espacenet – search results*. https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/027030366/publication/US3929677A?q=pn%3DUS3929677A (accessed 2025-04-01).

(6) *Fragrances And Perfumes Market Size, Share, Scope & Forecast*. Verified Market Research. https://www.verifiedmarketresearch.com/product/fragrances-and-perfumes-market/ (accessed 2025-04-02).

(7) Jarsking. *Approfondimenti sul mercato globale dei profumi: panorama, sfide e opportunità - Jarsking*. https://www.jarsking.com/it/approfondimenti-sul-mercato-globale-dei-profumi%2C-sfide-e-opportunit%C3%A0/, https://www.jarsking.com/it/approfondimenti-sul-mercato-globale-dei-profumi%2C-sfide-e-opportunit%C3%A0/ (accessed 2025-04-01).

(8) *Perfume Ingredients Chemicals Market Size, Share & Forecast*. Verified Market Research. https://www.verifiedmarketresearch.com/product/perfume-ingredients-chemicals-market/ (accessed 2025-04-02).

(9) *Iso E Super (Ambergris Ketone) Market, Global Outlook and Forecast 2025-2032: Supply and Demand analysis, Regional Analysis and Competitive*. https://www.24chemicalresearch.com/reports/284516/global-regional-iso-e-super-forecast-supply-dem-analysis-competitive-market-2025-2032-203 (accessed 2025-04-03).

(10) *Iso E Super perfume ingredient, Iso E Super fragrance and essential oils*. https://www.fragrantica.com/notes/Iso-E-Super-422.html (accessed 2025-04-03).

(11) *Espacenet – search results*. https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/027030366/publication/US3929677A?q=US3929677A (accessed 2025-04-09).

(12) Nussbaumer, C.; Fráter, G.; Kraft, P. (±)-1-[(1R*,2R*,8aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-1,2,8,8-Tetramethylnaphthalen-2-Yl]Ethan-1-One: Isolation and Stereoselective Synthesis of a Powerful Minor Constituent of the Perfumery Synthetic Iso E Super®. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82* (7), 1016–1024. https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(19990707)82:7<1016::AID-HLCA1016>3.0.CO;2-Y.

(13) Richarz, R.; Wüthrich, K. NOE Difference Spectroscopy: A Novel Method for Observing Individual Multiplets in Proton NMR Spectra of Biological Macromolecules. *J. Magn. Reson.* **1978**, *30* (1), 147–150. https://doi.org/10.1016/0022-2364(78)90235-4.

(14) *Substance Information - ECHA*. https://echa.europa.eu/it/substance-information/-/substanceinfo/100.053.777 (accessed 2025-06-26).

(15) McDonough, K.; Casteel, K.; Zoller, A.; Wehmeyer, K.; Hulzebos, E.; Rila, J.-P.; Salvito, D.; Federle, T. Probabilistic Determination of the Ecological Risk from OTNE in Aquatic and Terrestrial Compartments Based on US-Wide Monitoring Data. *Chemosphere* **2017**, *167*, 255–261. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.006.

(16) Scognamiglio, J.; Letizia, C. S.; Politano, V. T.; Api, A. M. Fragrance Material Review on 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-Tetramethyl-2-Naphthalenyl)Ethanone (OTNE). *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *62*, S120–S132. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.056.

(17) Elterlein, F.; Bugdahn, N.; Kraft, P. Sniffing Out the Sustainable Future: The Renewability Revolution in Fragrance Chemistry. *Chem. – Eur. J.* **2024**, *30* (19), e202400006. https://doi.org/10.1002/chem.202400006.
(18) Wang, X.; Hong, P.; Kiss, A. A.; Wang, Q.; Li, L.; Wang, H.; Qiu, T. From Batch to Continuous Sustainable Production of 3-Methyl-3-Penten-2-One for Synthetic Ketone Fragrances. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (46), 17201–17214. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c05908.