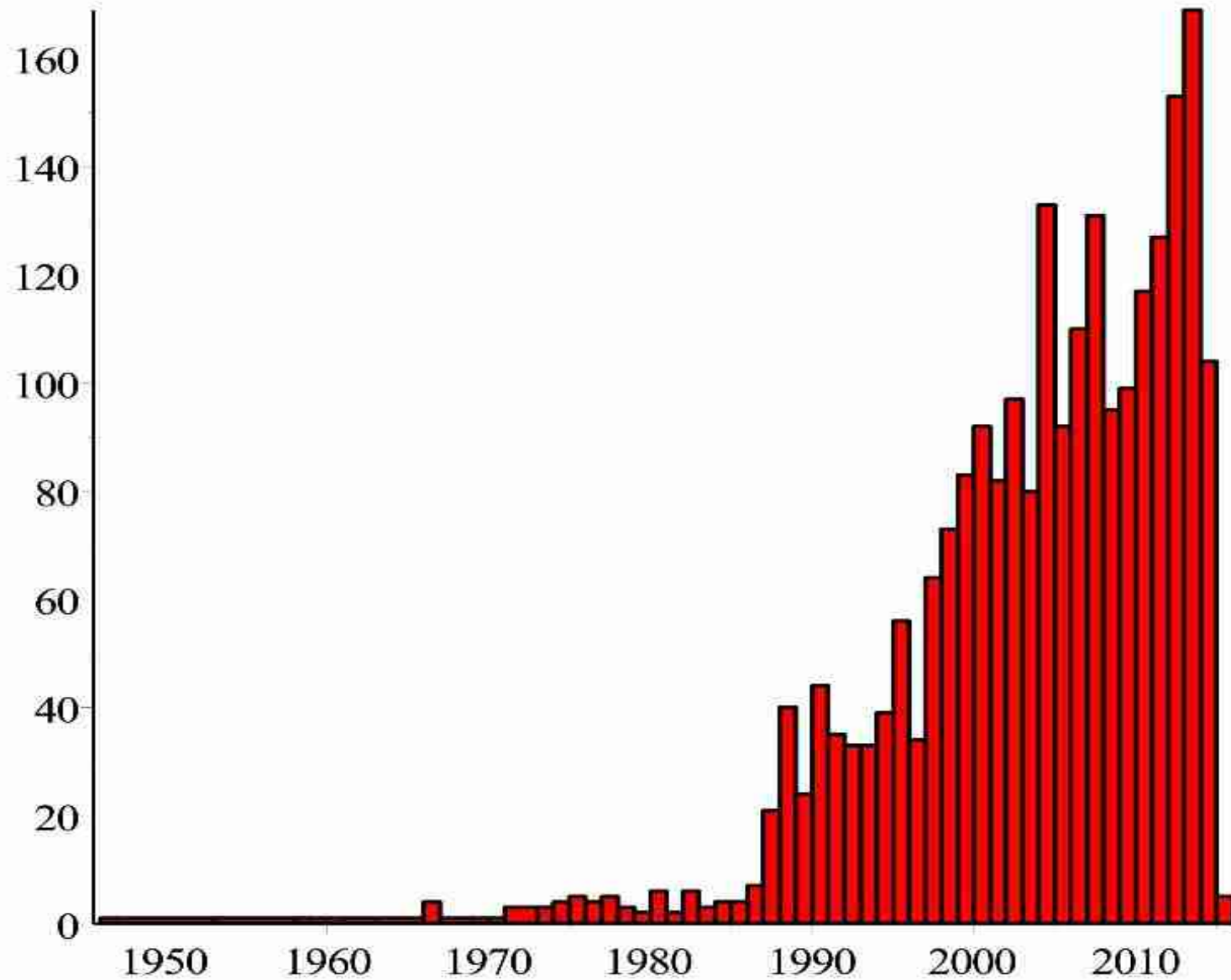


# Again, don't speak of Maillard reactions : they are glycation reactions or amino-carbonyl reactions

Hervé This,  
Int Centre for Molecular Gastronomy



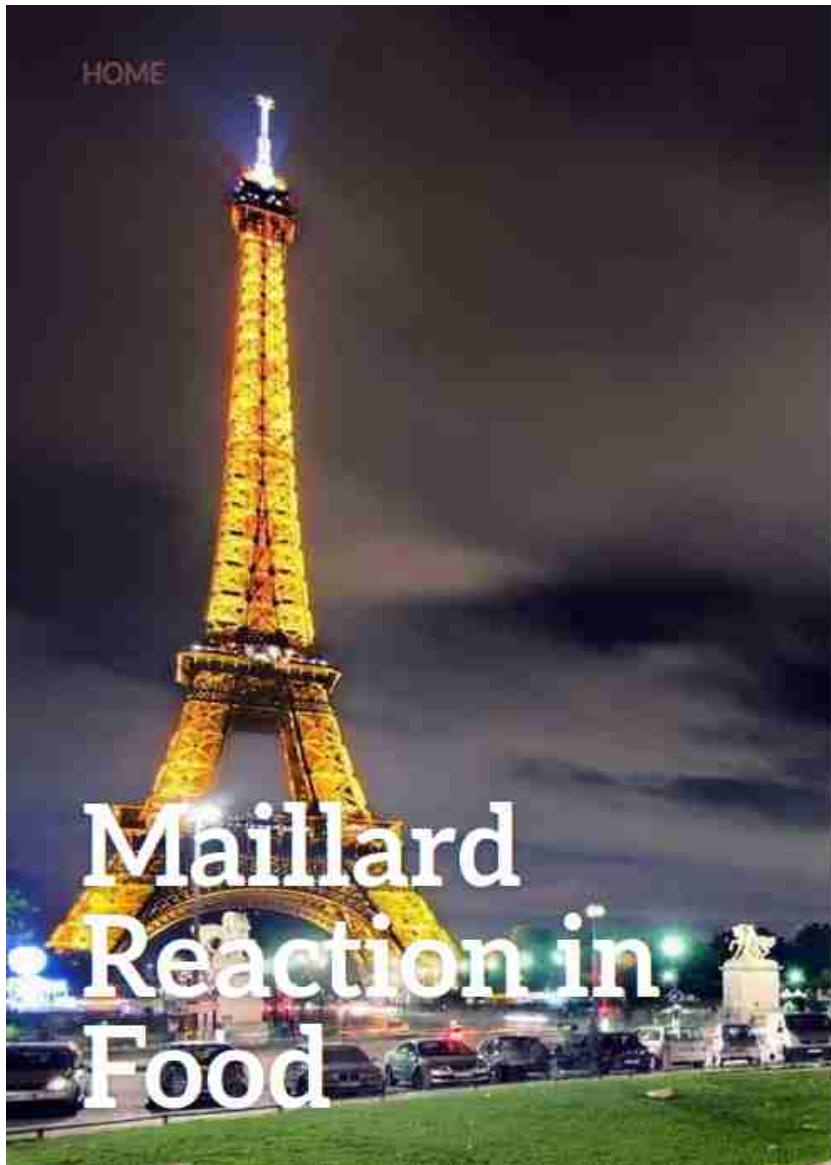
# Why such a growth ?



# Publications are full of incoherences

1. “Maillard reactions” are “complex”
2. They would include caramelization
3. Lin and Malting would have discovered them before
4. They are naturally occurring
5. They would be a “series of reactions”
6. “Maillard reaction” would mean “non enzymatic browning reactions”
7. they would “improve” the quality of food
8. “non enzymatic Maillard reactions”
9. they would occur between sugars and proteins

# The ‘Maillard Reaction’ was discovered...



The Maillard Reaction was primarily discovered by a French chemist and physician named Louis Camille Maillard. The Maillard Reaction is characterized by the browning of food without the means of enzymes, thus, it is also called as the browning reaction. The process occurs between a carbonyl compound like a reducing sugar, and an amine, like an amino acid, peptide, or protein. In a more detailed explanation, what happens is when the amine and sugar are heated; they combine to form new aromas and flavors.

The Maillard Reaction is very evident in food. It occurs mostly in frying and baking. It should be accounted for the flavor and color of maple syrup, roast meat, tortilla products, cooked rice, popcorn, chocolate, beer, meat, cakes, cookies, and bread. The flavor of coffee is also one of the products of the Maillard Reaction combined with caramelization. The difference between the two is that the latter takes place in high temperatures particularly between 120-150 degrees Celsius while the former already occurs at room temperature.

However, the Maillard Reaction is said to cause a decline in the nutritional value of food. In the process, carbohydrates and amino acids could be lost. Also, there are times when the byproduct is carcinogenic

**BUT**

**the facts are :**

# The true discoverer : Lucien Dusart

Lucien Pierre Joseph Dusart,

born in Saint-Amand-les-eaux, in the north of France, the 28th July 1831,

passed the competitive examination for hospitals internship in 1853,

was accepted as a pharmacist in 1859

worked first in Paris, from 1868 to 1885,

and one of his interns was Léon Midy (1847-1928), who created later the famous Midy Laboratories.



# And here is the proof

CHIMIE ORGANIQUE. — *Sur la question relative au mode de formation de certaines matières azotées. Remarques de M. DUSART à l'occasion d'une réclamation de priorité de M. P. Thenard.*

« Les *Comptes rendus* du 8 avril dernier contiennent une réclamation de priorité de M. P. Thenard relative à la production de matières azotées par les substances neutres hydrocarbonées et l'ammoniaque. Sans vouloir amoindrir en rien les résultats très-intéressants des recherches suivies de ce chimiste, je crois devoir rappeler que j'ai mentionné bien antérieurement à la publication de ses travaux le fait de la fixation de l'azote sur les composés de cet ordre.

» Dans un article sur les matières albuminoïdes inséré aux *Archives de Médecine*, n° de juin 1856, après avoir rappelé la théorie de M. Hunt sur la constitution probable de cette classe de corps, j'ajoute : « Ces rapprochements acquièrent de l'intérêt, si l'on songe qu'en chauffant en vase » clos à une température de 150° environ, soit du glucose, du sucre de » lait ou de l'amidon avec de l'ammoniaque liquide, on obtient une » matière azotée, précipitable par l'alcool en filaments élastiques et don- » nant par le tannin une matière imputrescible. »

» Dans ces expériences, qui avaient pour but la génération artificielle de matières albuminoïdes, j'ai fixé jusqu'à 14 pour 100 d'azote, en maintenant les substances réagissantes pendant douze et quinze jours dans un four dont la température variait de 150 à 200°. J'ajouterai que le produit obtenu dans ces conditions présentait avec le gluten une grande analogie de propriétés physiques, mais ne possédait aucune des réactions chimiques qui caractérisent les matières albuminoïdes naturelles, si ce n'est l'odeur de corne brûlée commune à d'autres substances azotées. »

**After him :**  
**Hugo Schiff (1834-1915)**

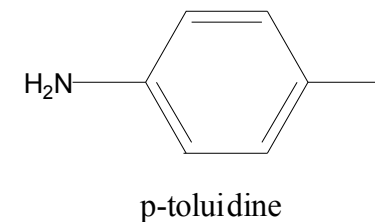
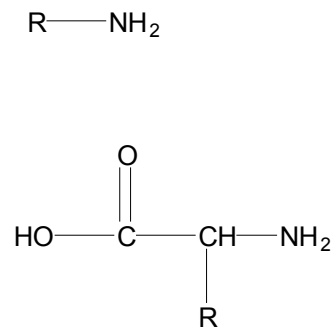
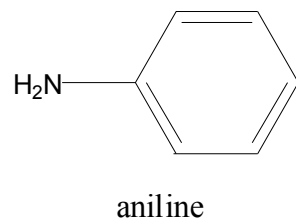
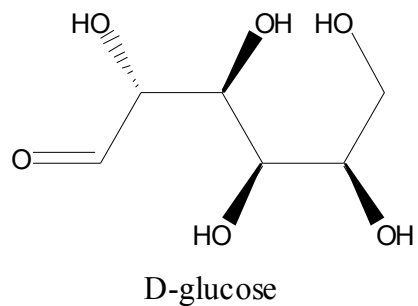
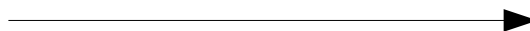




# 1866

## Hugo Schiff

Aldehydes + Amines  
(Aldehydes + Amino Acids)  
(Sucres + Amines)



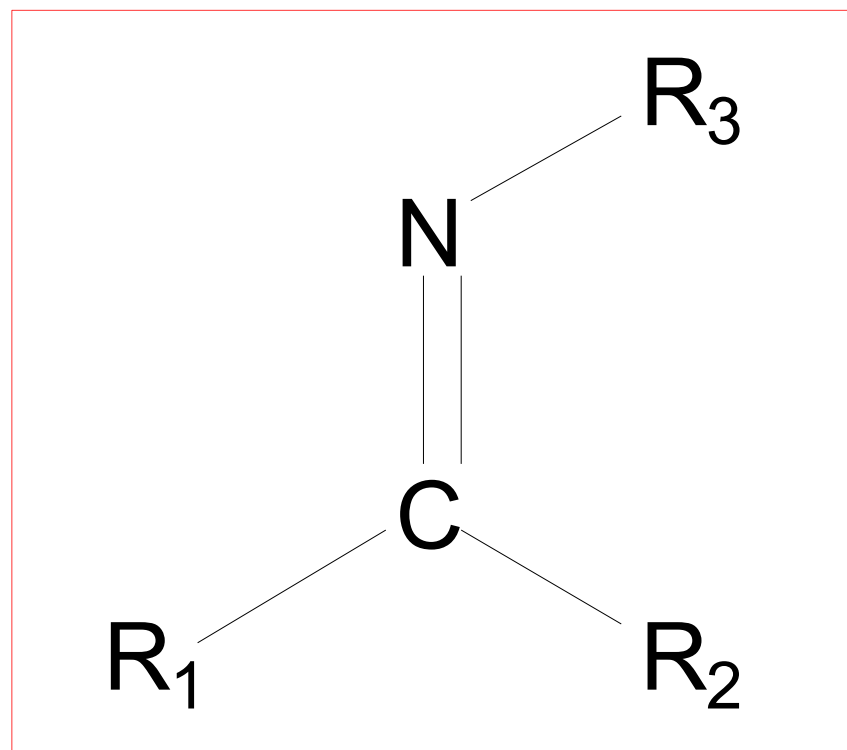
Schiff H. (1866) Eine neue Reihe organischer Diamine (in German). Justus Liebigs Ann. Chem. 1866, 140, 92–137.

Qin W., Long S., Panunzio M., Biondi S. (2013) Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool, Molecules, 18, 12264-12289.

# Schiff in 1905

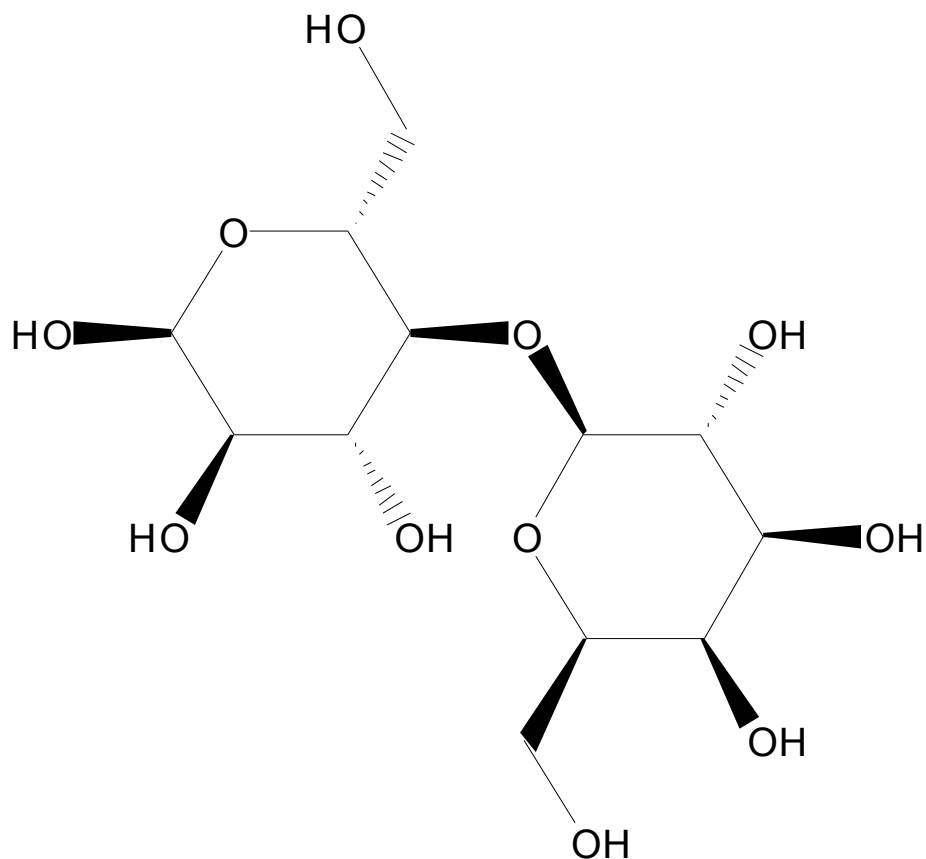


**He proposed the formation of ‘  
Schiff bases’  
(secondary imines) from aldehydes  
and aromatic amines**

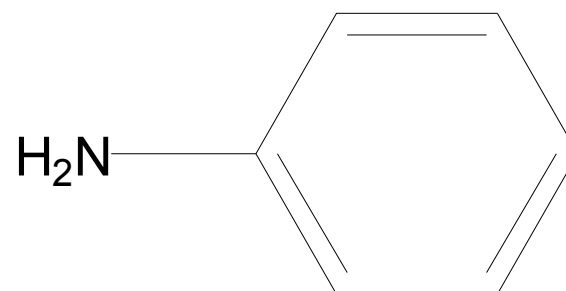


# 1871

## R. Sachsse observed the reaction between lactose and aniline



lactose



aniline

Sachsse R (1871) "Ber einige stickstoffhaltige Verbindungen des Milchzuckers. von Anilin, 834.

# At that time, outside France, the existence of atoms and molecules was admitted

## A SUGGESTION LOOKING TO THE EXTENSION INTO SPACE OF THE STRUCTURAL FORMULAS AT PRESENT USED IN CHEMISTRY. AND A NOTE UPON THE RELATION BETWEEN THE OPTICAL ACTIVITY AND THE CHEMICAL CONSTITUTION OF ORGANIC COMPOUNDS.

Jacobus Henricus van 't Hoff

*Archives neerlandaises des sciences exactes et naturelles*

volume 9, p. 445-454 (September 1874)

[Reader's Note; All figures are in one 44K file at the end of the text.]

---

I desire to introduce some remarks which may lead to discussion and hope to avail myself of the discussion to give my ideas more definiteness and breadth. Since the starting point for the following

If we suppose that the atoms lie in a plane, as for example with isobutyl alcohol (Figure I) where the four affinities are represented by four lines in this plane occupying two directions perpendicular to one another, then methane ( $\text{CH}_4$ ) (to start with the simplest case) will give the following isomeric modifications (the different hydrogen atoms being replaced one after the other by univalent groups  $\text{R}'$   $\text{R}''$  etc.):

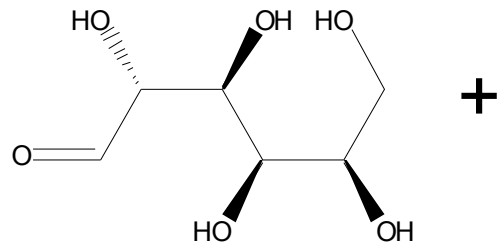
One for  $\text{CH}_3(\text{R}')$  and for  $\text{CH}(\text{R}')_3$

Two for  $\text{CH}_2\text{R}'$  (Figures II and III) for

**1884, 1886,  
Emil Fischer explores the reaction  
of sugars and amino compounds**

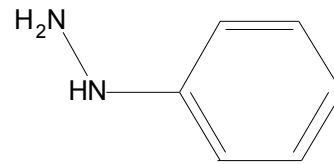


# 1884, 1886, Emil Fischer explores the reaction of sugars and amino compounds



D-glucose

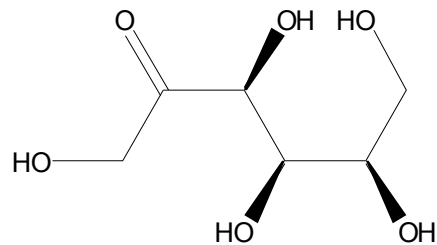
+



phenylhydrazine

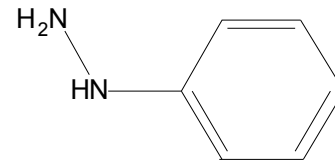


Produit P

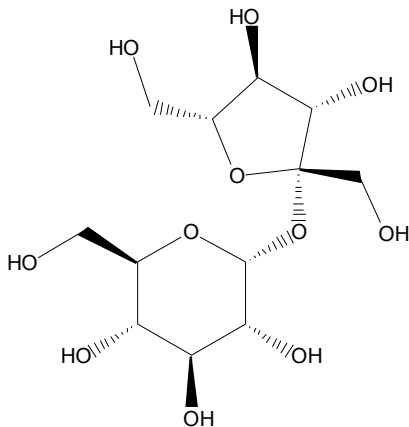


D-fructose

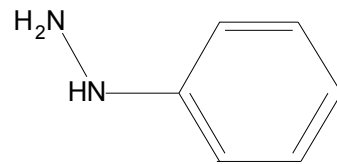
+



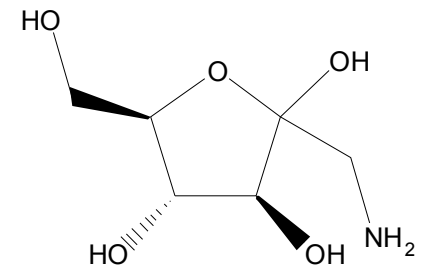
phenylhydrazine



+



phenylhydrazine

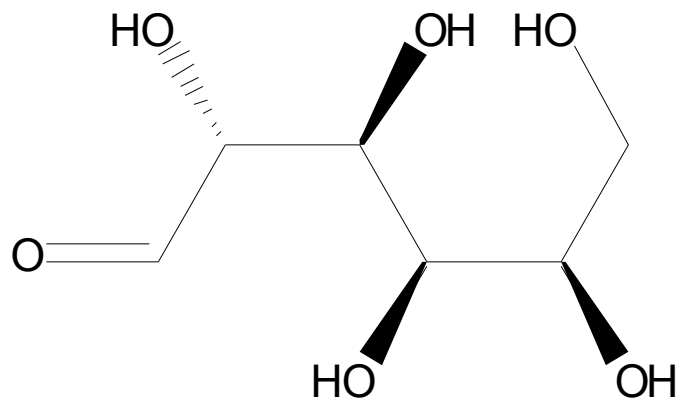


1-amino-1-désoxyfructose

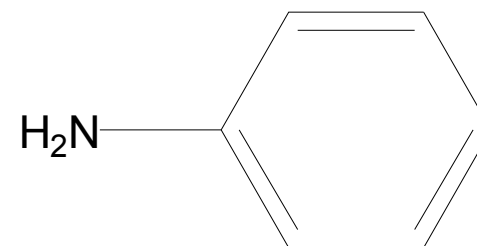
Fischer E. (1884) Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 17, 579-584



**1888**  
**B. Sorokin**  
**studied the reaction of**  
**D-glucose and aniline**



D-glucose



aniline

# Otto Schmiedeberg (1897)



# Otto Schmiedeberg (1897)

## I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie  
zu Strassburg.

### 127. Ueber die Elementarformeln einiger Eiweisskörper und über die Zusammensetzung und die Natur der Melanine.

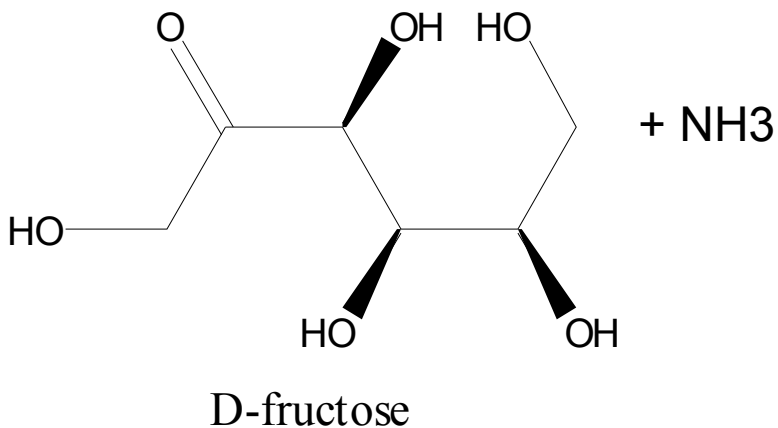
Von

O. Schmiedeberg.

Wenn man über das Wesen der chemischen Vorgänge ins Klare kommen will, die den Umwandlungen und Umsetzungen der Eiweisskörper im thierischen Organismus zu Grunde liegen, so scheint dieses Ziel unter anderem in der Weise erreichbar zu sein, dass man die Zusammensetzung und die Natur solcher unter normalen oder pathologischen Verhältnissen vorkommender Körperbestandtheile näher kennen zu lernen sucht, die nicht blos Endproducte oder kleinere Trümmer des zersetzten Eiweissmolecöls bilden, sondern zu diesem in näherer, deutlich erkennbarer Beziehung stehen. Bisher ist von solchen Körperbestandtheilen wenig oder gar nichts bekannt. Deshalb bietet die Frage, ob die schwarzen oder dunkelbraunen, physiologischen und pathologischen Pigmente, für welche man die Collectivbezeichnung Melanin beibehalten kann, ganz eigenartige, selbständig aufgebaute Verbindungen, wie der Blutfarbstoff, sind, oder ob sie sich als nähere Abkömmlinge der Eiweissstoffe kennzeichnen, ein hervorragendes biologisches Interesse. Berdez und Nencki<sup>1)</sup> gelangten bei ihren Untersuchungen über die Farbstoffe der melanotischen Sarkome zu dem Resultat, dass das Pigment nicht durch Umbildung des Blutfarbstoffes entsteht, sondern wahrscheinlich durch eine eigenthümliche Condensation aus dem Eiweiss hervorgeht.

1898

# Lobry de Bruyn obtains D-glucosamine (crystallized by Breuer)



+ NH<sub>3</sub>



Title:D glucosa  
Creator:CS Ch  
CreationDate:  
CreationDate:

# Maillard reaction, as seen by English people



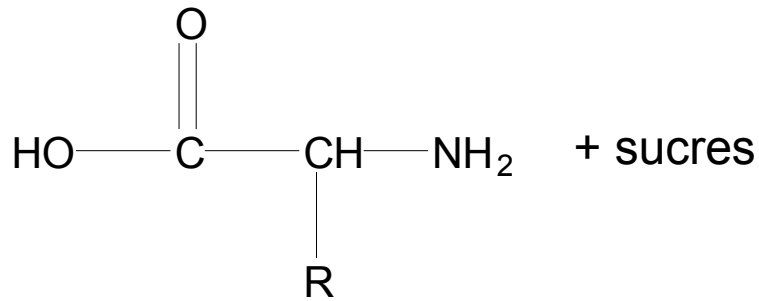
1908, A. R. Ling (not Ling and Malting !)

During beer making, when the temperature is between 120 and 150 °C, odour and colour appear. Amino acids probably react with sugars.

Ling, A.R. (1908) Malting, J. Inst. Brew., 14:494-521.

# 1909

## only Ling, and no “Malting” ( but a study on malting)



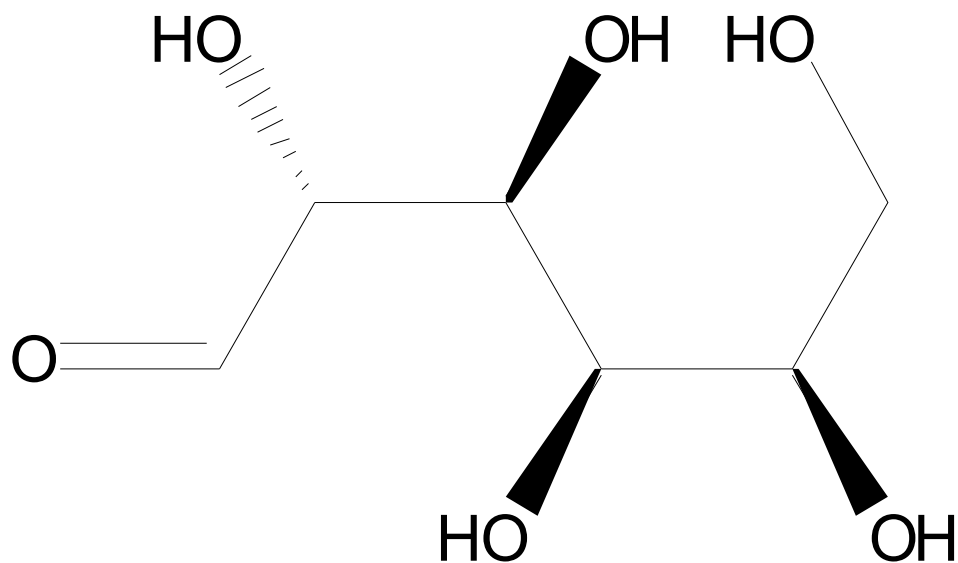
For sure, we need a GOOD history of chemistry, not a bad one

1909

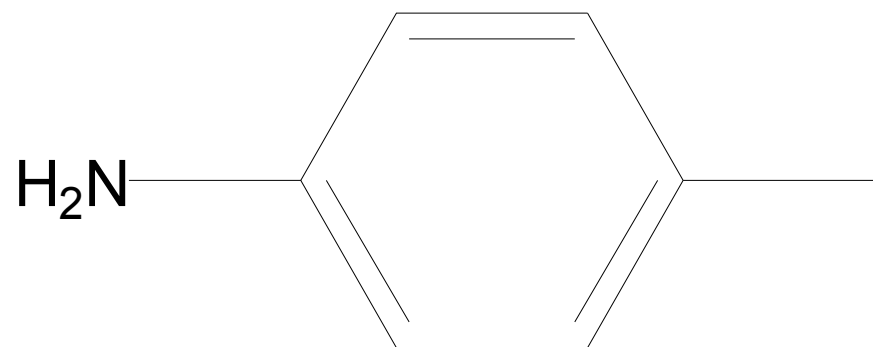
J. C. Irvine and R. Gilmour

explore the reaction

between D-glucose and p-toluidine



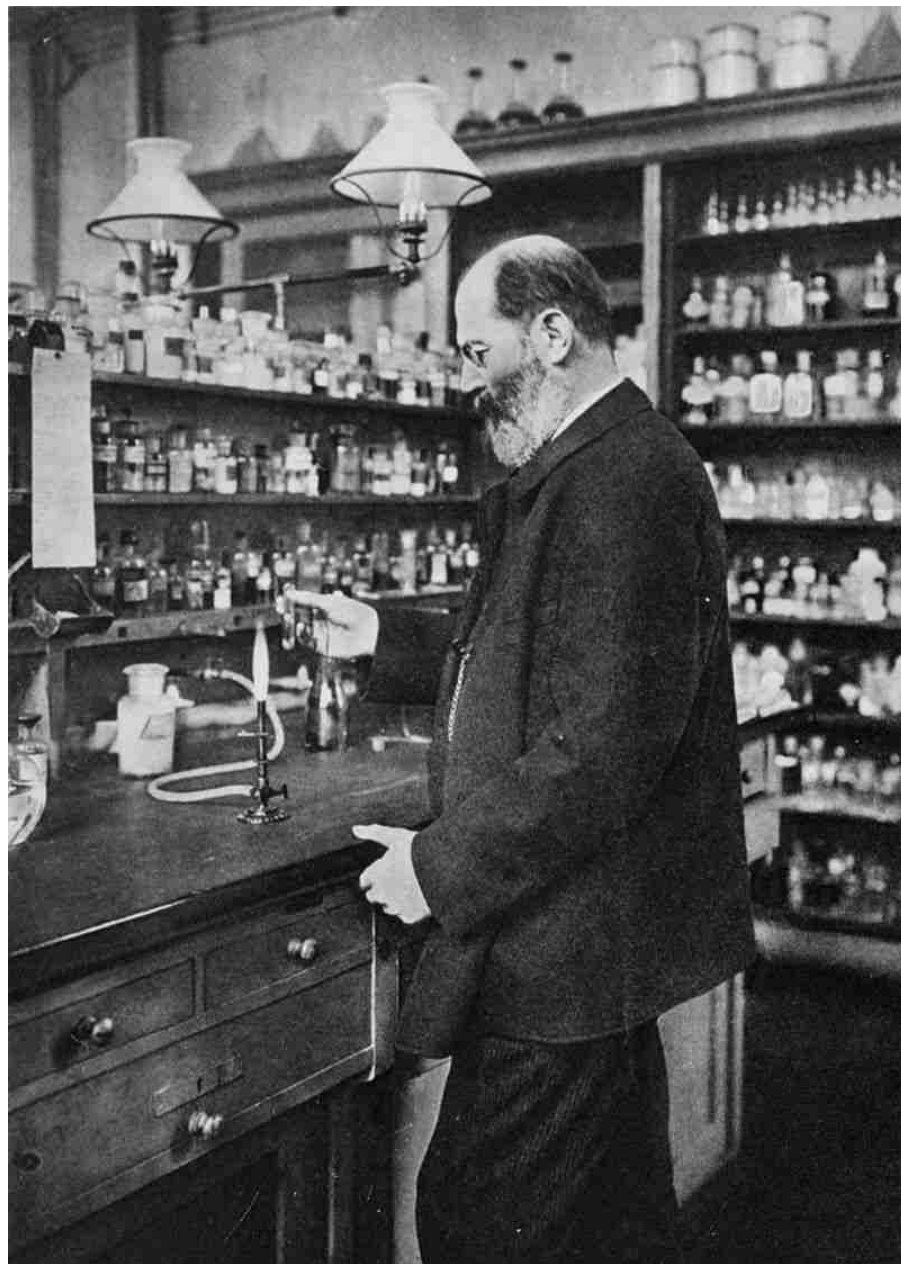
D-glucose



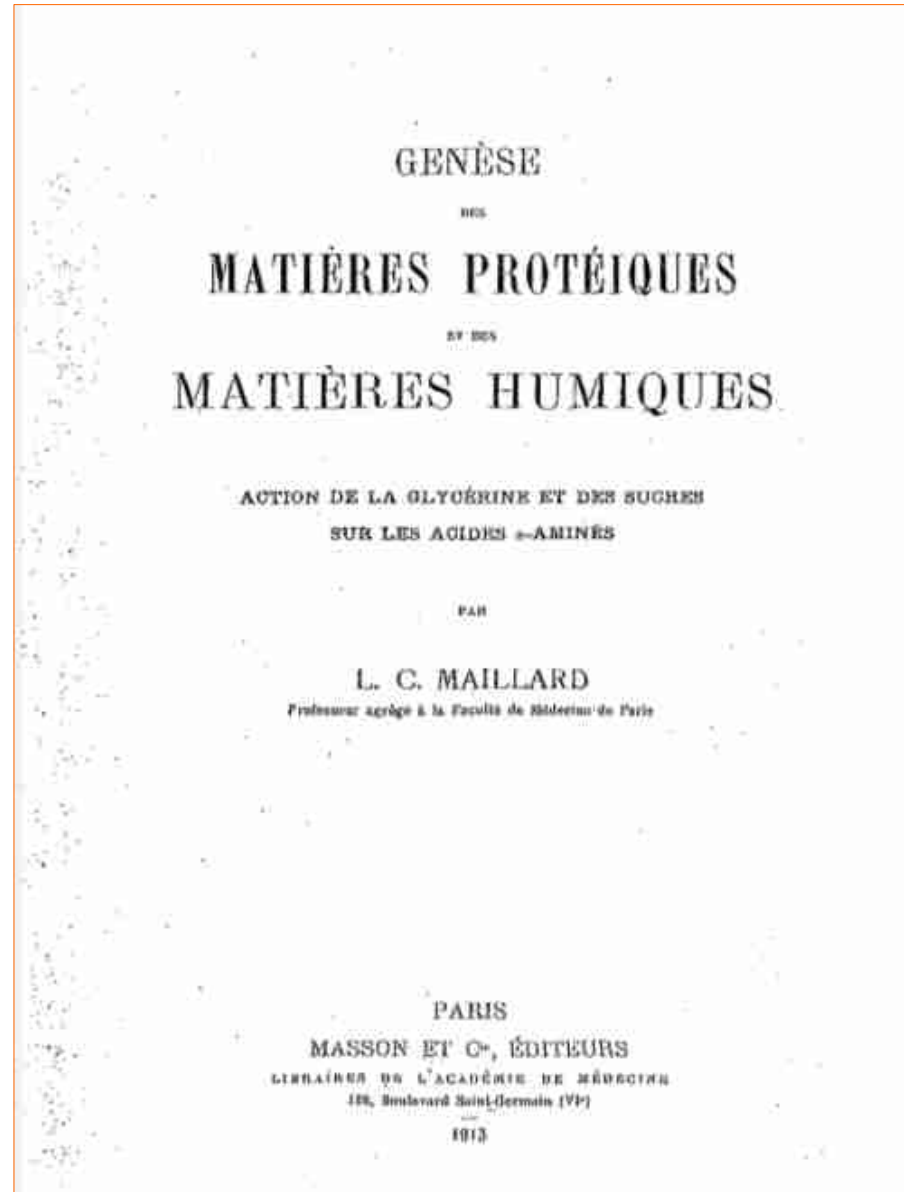
p-toluidine



# Emil Fischer in 1912



# And only then, in 1912-1913 Maillard



# Louis-Camille Maillard

1878-1936



# Reactions of amino acids and sugars had been studied for one century !

Les recherches qui font l'objet du présent mémoire, et dans lesquelles j'ai étudié les phénomènes de condensation de divers ordres que subissent les acides  $\alpha$ -aminés en présence de la glycérine et des sucres, ne sont qu'un très petit fragment de la somme énorme de travail qu'ont dû fournir les chimistes, depuis près d'un siècle bientôt, dans l'espoir d'élucider, par la double voie analytique et synthétique, le problème des albuminoïdes.

# The goal: protein synthesis

L'étude constitutionnelle des matières albuminoïdes, préface obligatoire de leur reproduction synthétique, remonte assez haut dans l'histoire de la Chimie. Il y aura dans quelques années un siècle déjà que notre compatriote H. Braconnot (1), en traitant la gélatine par l'acide sulfurique fort, sut obtenir en abondance le « sucre de gélatine », le *glycocolle*, qui devait être reconnu plus tard comme un acide aminé, le type même de la série, dont il est le premier terme. En attaquant de la même façon la matière musculaire, H. Braconnot découvrait la *leucine*, moins pure sans doute que celle dont nous pouvons disposer aujourd'hui, mais dont l'intérêt n'était pas moins considérable pour la constitution des albuminoïdes. H. Braconnot tenait en 1820 les premiers représentants de la série dont ses successeurs allaient accroître l'importance numérique et fonctionnelle.

Au cours du XIX<sup>e</sup> siècle se succèdent un grand nombre de recherches où toujours nous voyons la décomposition des matières protéiques fournir plusieurs de ces corps que nous rangeons aujourd'hui dans le groupe des acides aminés. Dès 1849, F. Bovey (2), en décomposant par

# The carbonyl and amino groups

On considère aujourd'hui les matières albuminoïdes comme formées essentiellement, pour une partie prépondérante de leur molécule tout au moins, d'un semblable entassement d'acides aminés, enchaînés les uns aux autres par déshydratation entre les groupes carboxyle  $-\text{COOH}$  et aminogène  $-\text{NH}^2$ , c'est-à-dire par le chaînon  $-\text{CO}-\text{NH}-$  répété un nombre plus ou moins grand de fois dans l'intérieur de la molécule. C'est la rupture successive de ces chaînons  $-\text{CO}-\text{NH}-$  par l'hydratation, qui produit la dégradation progressive de la matière albuminoïde sous l'action des réactifs ou des ferments, en l'amenant, à travers des stades variés d'albumoses et de peptones, jusqu'à l'état définitif de simples aminoacides. Les peptones elles-mêmes doivent donc être considérées encore comme des chaînes complexes d'acides aminés, et c'est cette conception qui a suggéré à E. Fischer le nom de peptides ou *polypeptides* pour les chaînes artificielles d'acides aminés que T. Curtius ou E. Fischer lui-même ont réussi à créer par les procédés synthétiques dont nous dirons plus loin quelques mots.

# Soft chemistry

## VI. — RECHERCHE DU MÉCANISME NATUREL DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE CHEZ LES ÊTRES VIVANTS

La synthèse des polypeptides par E. FISCHER a eu un grand et légitime retentissement : elle a donné aux chimistes la certitude définitive sur l'un des traits les plus essentiels de la structure des albuminoïdes.

Mais si les desiderata de la pure chimie constitutionnelle s'estiment ainsi comblés, en est-il de même pour les sciences biologiques, et celles-ci peuvent-elles trouver dans les remarquables travaux de E. FISCHER le secret de la formation naturelle des albuminoïdes chez les êtres vivants? Évidemment non.

La méthode de E. FISCHER a pour double caractère d'être indirecte et artificielle. Elle est indirecte car elle ne soude pas ensemble une série d'acides aminés préexistants ; mais, pour construire le  $n^{\text{ème}}$  aminoacide à l'extrémité d'une chaîne de rang  $(n-1)$ , elle est obligée d'apporter successivement des fragments qui ne constitueront la molécule de l'acide qu'après un ensemble de réactions. Elle est artificielle, car elle met en jeu l'alcool absolu, le gaz chlorhydrique, le brome, le chlorure de thionyle, l'ammoniaque concentrée, bref tout un arsenal de réactifs violents dont ne disposent pas le corps humain ni les autres organismes vivants.

La nature procède tout autrement. Notre organisme reçoit une série d'acides aminés séparés les uns des autres par le jeu de la digestion ; et ce sont ces aminoacides entiers que doit réassocier notre muqueuse intestinale pour en constituer nos propres matériaux albuminoïdes. Pour éclairer le mécanisme de ce processus direct et naturel, il est donc indispensable de trouver une nouvelle synthèse des polypeptides qui réponde aux deux conditions suivantes :

1<sup>o</sup> Partir, non point d'un chlorure d'acide halogéné ou de quelque autre fragment non biologique, mais bien des acides aminés eux-mêmes.

2<sup>o</sup> Obtenir l'enchaînement peptidique de ces acides aminés sans recourir à l'intervention d'autres substances que celles dont dispose l'organisme.

Tel est le problème auquel je me suis efforcé d'apporter une contribution. J'ai eu la bonne fortune de rencontrer dans une substance très répandue chez les êtres vivants, la glycérine, un agent de condensation qui m'a permis de réaliser déjà la synthèse d'un certain nombre de



# Soft chemistry II



## VI. — RECHERCHE DU MÉCANISME NATUREL DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE CHEZ LES ÊTRES VIVANTS

La synthèse des polypeptides par E. Fischer a eu un grand et légitime retentissement : elle a donné aux chimistes la certitude définitive sur l'un des traits les plus essentiels de la structure des albuminoïdes.

Mais si les desiderata de la pure chimie constitutionnelle s'estiment ainsi comblés, en est-il de même pour les sciences biologiques, et celles-ci peuvent-elles trouver dans les remarquables travaux de E. Fischer le secret de la formation naturelle des albuminoïdes chez les êtres vivants? Évidemment non.

La méthode de E. Fischer a pour double caractère d'être indirecte et artificielle. Elle est indirecte car elle ne soude pas ensemble une série d'acides aminés préexistants ; mais, pour construire le  $n^{\text{ème}}$  aminoacide à l'extrémité d'une chaîne de rang  $(n-1)$ , elle est obligée d'apporter successivement des fragments qui ne constitueront la molécule de l'acide qu'après un ensemble de réactions. Elle est artificielle, car elle met en jeu l'alcool absolu, le gaz chlorhydrique, le brome, le chlorure de thionyle, l'ammoniaque concentrée, bref tout un arsenal de réactifs violents dont ne disposent pas le corps humain ni les autres organismes vivants.

La nature procède tout autrement. Notre organisme reçoit une série d'acides aminés séparés les uns des autres par le jeu de la digestion ; et ce sont ces aminoacides entiers que doit réassocier notre muqueuse intestinale pour en constituer nos propres matériaux albuminoïdes. Pour éclairer le mécanisme de ce processus direct et naturel, il est donc indispensable de trouver une nouvelle synthèse des polypeptides qui réponde aux deux conditions suivantes :

1<sup>o</sup> Partir, non point d'un chlorure d'acide halogéné ou de quelque autre fragment non biologique, mais bien des acides aminés eux-mêmes.

2<sup>o</sup> Obtenir l'enchaînement peptidique de ces acides aminés sans recourir à l'intervention d'autres substances que celles dont dispose l'organisme.

Tel est le problème auquel je me suis efforcé d'apporter une contribution. J'ai eu la bonne fortune de rencontrer dans une substance très répandue chez les êtres vivants, la glycérine, un agent de condensation qui m'a permis de réaliser déjà la synthèse d'un certain nombre de

# Where we are interested

## QUATRIÈME PARTIE

### Action des sucres sur les acides $\alpha$ -aminés (Formation des matières humiques et mélanoidiques)

Malgré leurs fonctions alcooliques, les sucres ne se comportent pas, vis-à-vis des acides  $\alpha$ -aminés, comme des agents de condensation peptidogène, comparables à la glycérine. La présence de la fonction aldéhydrique (ou cétonique) donne lieu à des phénomènes d'un ordre tout différent.

---

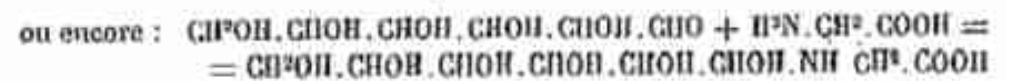
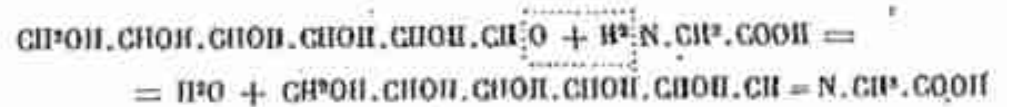
Un mélange de *glycocolle* avec un excès apparent de *D. glucose*, mis en solution aqueuse concentrée et porté à 100°, brunit au bout de quelques minutes, puis mousse par suite d'un abondant dégagement gazeux, et laisse comme résidu une masse amorphe, d'un brun noir, en grande partie insoluble dans l'eau.

# A weak interpretation (lasso!)

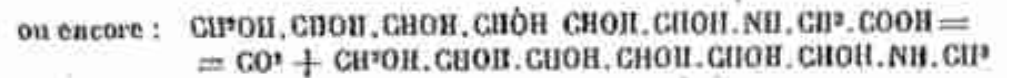


La réaction primitive peut se concevoir comme une série de trois phénomènes :

a. — Condensation de la fonction aminée du glycocolle avec la fonction aldéhydique du sucre :



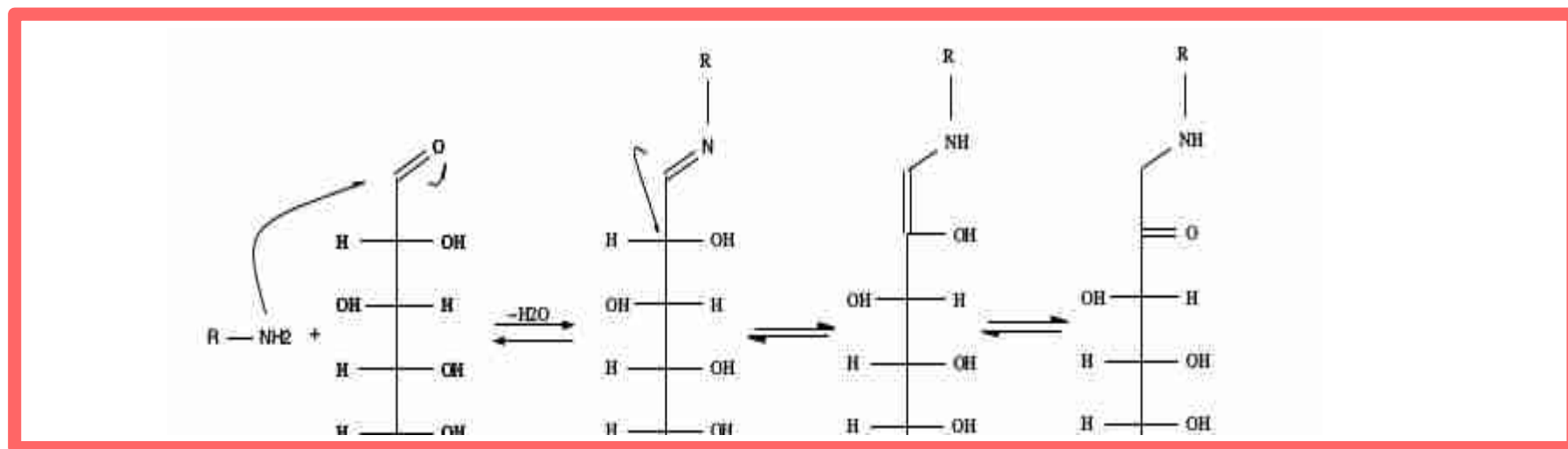
b. — Rupture du carboxyle :



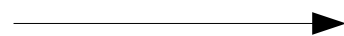
c. — Déshydratation enlevant des oxhydriles et des atomes d'hydrogène du glucose, créant des doubles liaisons et probablement des cycles moléculaires.

# 1925-1931

## Mario Amadori (1886-1941) identifies the mechanism



$\alpha$ -hydroxyaldehydes + amines

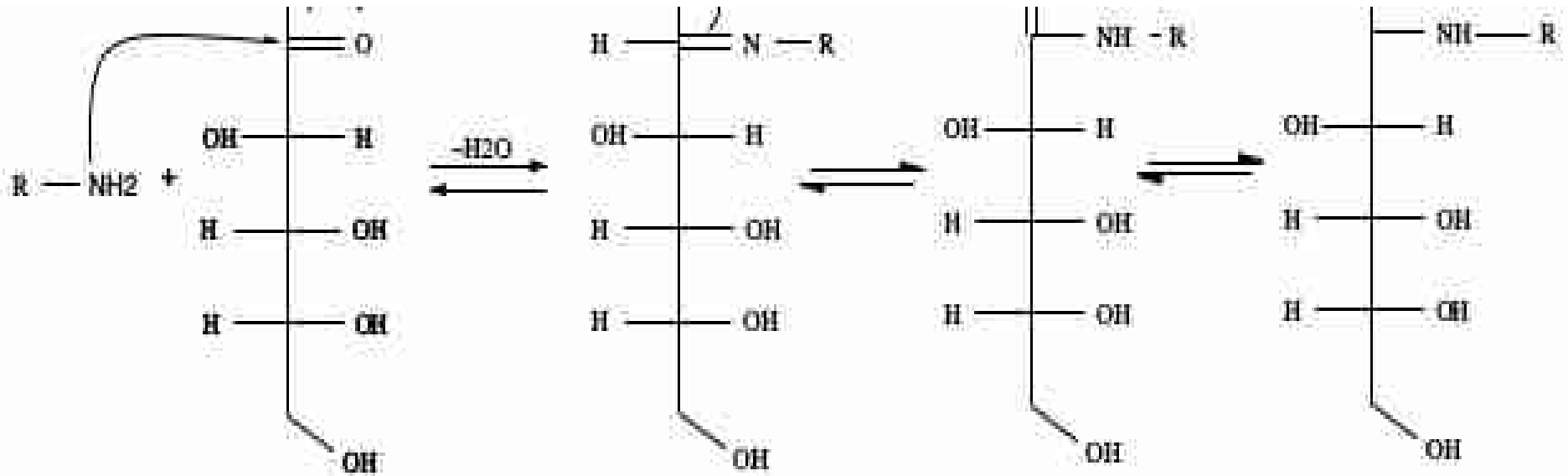


$\alpha$ -aminoketones

Wrodnigg T.M., Eder B. The Amadori and Heyns Rearrangements : Landmarks in the History of Carbohydrate Chemistry or Unrecognized Synthetic Opportunities ?, Topics in Current Chemistry, vol 215, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2001, pp. 115-152.

# Kurt Heyns ET ALL.

explores  $\alpha$ -hydroxyketones and the formation of 2-amino-2-désoxyaldoses



Kawamura S. (1983) Seventy Years of the Maillard Reaction, in *The Maillard Reaction in Foods and Nutrition* (Waller G. et al. Eds), ACS Symposium Series ; American Chemical Society, Washington DC.

# A common and general idea : Hodge, 1953

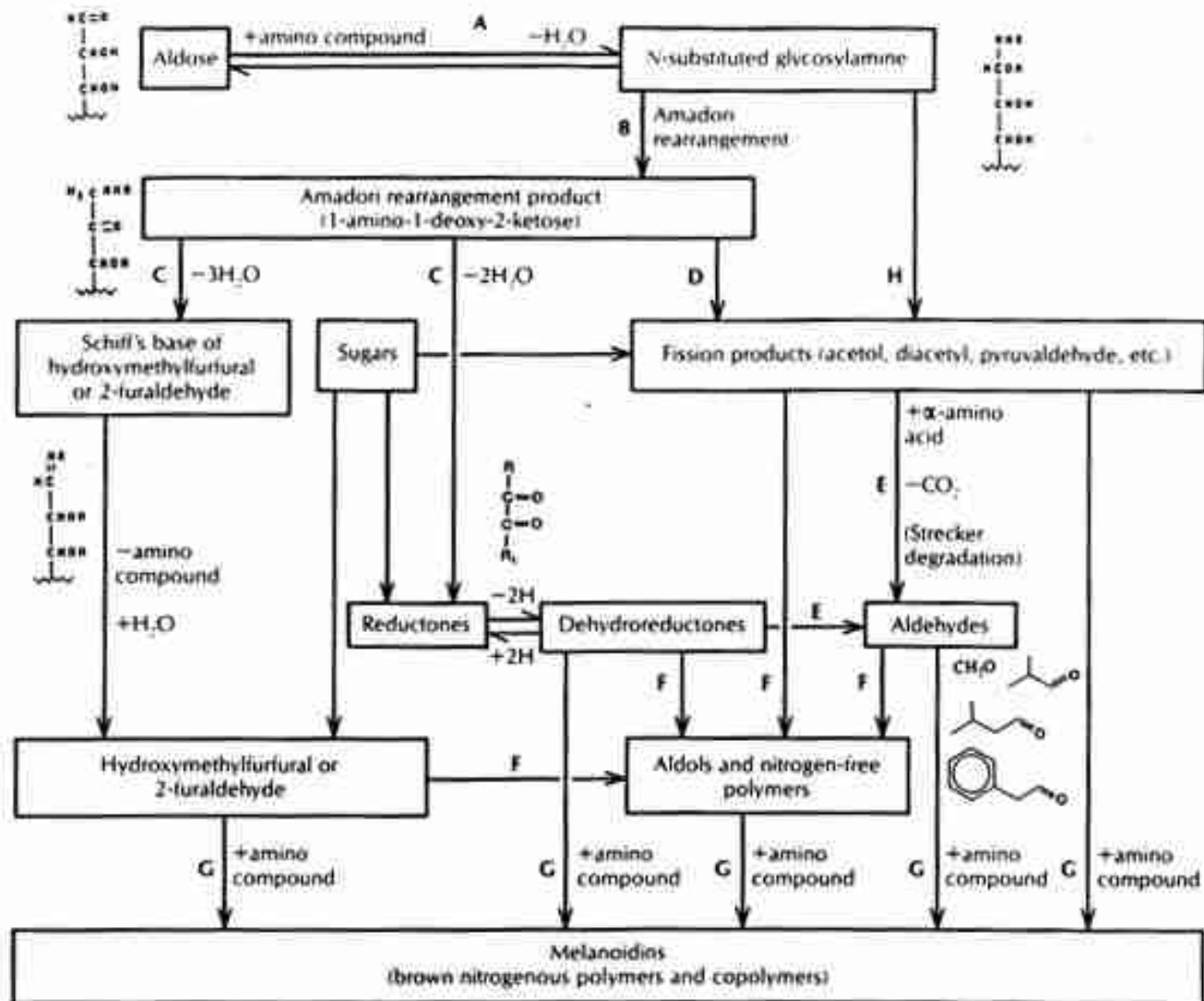
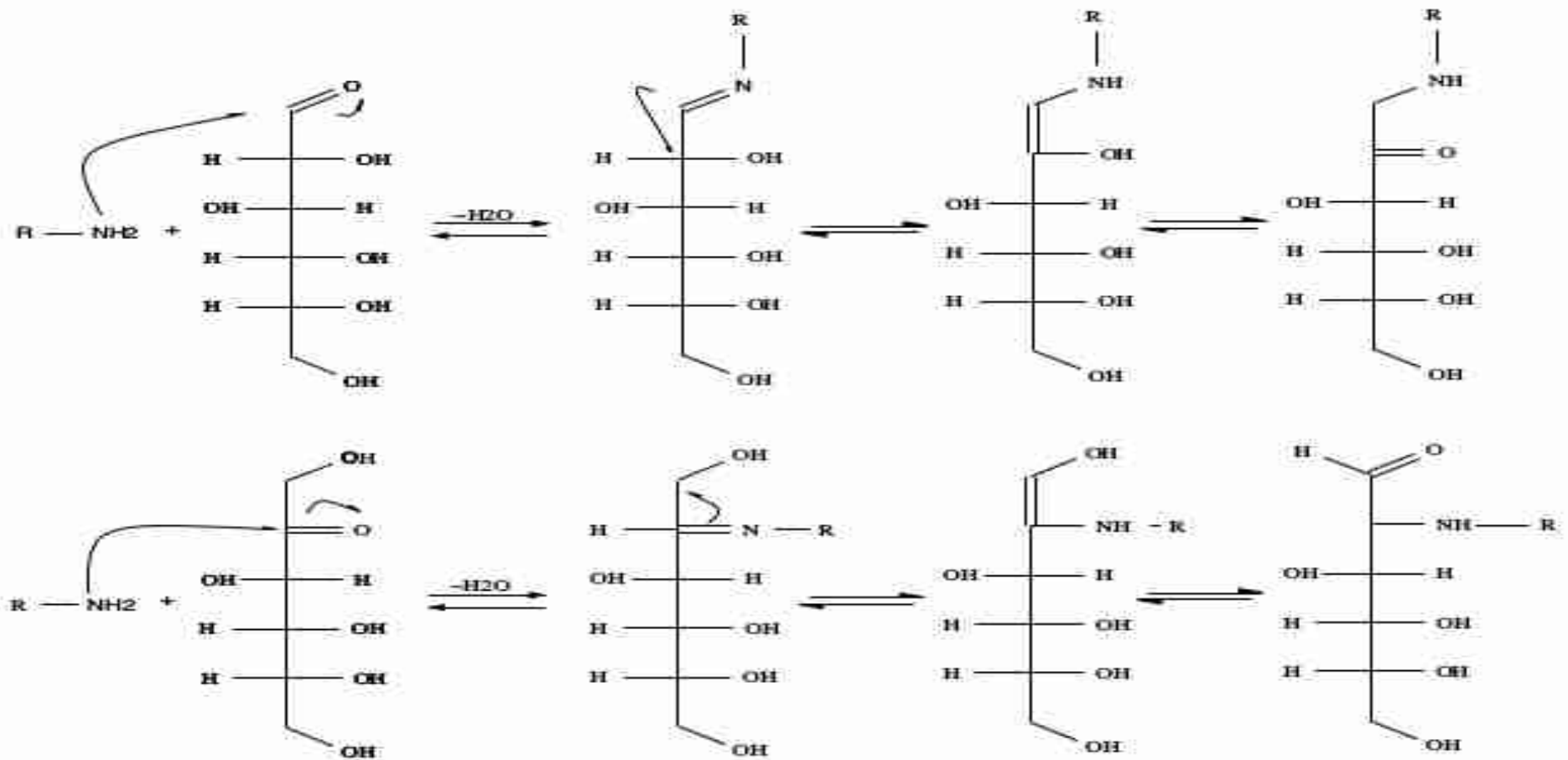


Figure 1: An outline of the Maillard reaction





# A proposal: glycation reactions are... GLYCATION REACTIONS





**Today, a large community... but we have  
to CHANGE THE NAME**



**Can we speak of Maillard product  
each time there is a non enzymatic  
browning?**

**No !**

# **Conclusion :**

**Let's forget about Maillard reactions,  
Let's speak instead of**

**GLYCATION REACTIONS**

**or**

**AMINO-CARBONYL REACTIONS**

**(and use IUPAC Recommendations)**

# Celebrate Molecular Gastronomy



[herve.this@agroparistech.fr](mailto:herve.this@agroparistech.fr)