

# Zur Unmöglichkeit der Geruchsvorhersage

C. S. Sell\*

**Stichwörter:**

Düfte · Geruchswahrnehmung · Rezeptoren ·

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

**S**ein mehr als einem Jahrhundert sind Chemiker bestrebt, mehr über die faszinierende und rätselhafte Beziehung zwischen der Molekülstruktur und dem Geruch herauszufinden. Trotz intensiver Forschung zu Struktur-Geruchs-Beziehungen bleibt die Vorhersage des Geruchs einer neuen Verbindung aber eine statistische Übung, und Modelle können bestenfalls Aussagen über die Wahrscheinlichkeit von Art, Schwellenwert und Intensität eines Geruchs treffen. Überraschungen sind auf diesem Gebiet alltäglich, und der Zufall bleibt ein wichtiger Faktor bei der Entdeckung neuer Duftstoffe. Neuere Erkenntnisse zum Mechanismus der Geruchswahrnehmung bieten eine Erklärung hierfür und lassen darauf schließen, dass sich unsere Fähigkeit zur Vorhersage der Geruchseigenschaften von Verbindungen in naher Zukunft nicht wesentlich verbessern wird.

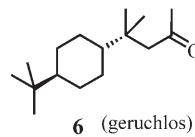
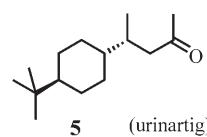
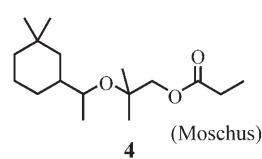
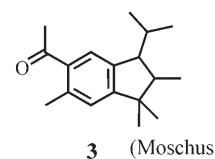
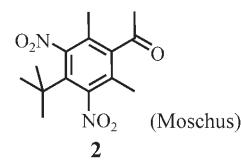
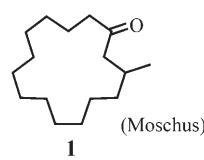
## 1. Einleitung

Die Suche nach einem Zusammenhang zwischen der Molekülstruktur und der Art des Geruchs einer Verbindung hat eine lange Geschichte. Im alten Griechenland nahmen die Verfechter der Atomtheorie von Demokrit an, dass die Atome von wohlriechenden Substanzen glatte Oberflächen haben, während die Atome von säurehaltigen Stoffen scharfe Spitzen aufweisen, die in der Nase prickeln und sie reizen. Seit der Entwicklung der organischen Synthesechemie im 19. Jahrhundert haben Chemiker nach einem besseren Verständnis der Beziehung zwischen Molekülstruktur und Geruch einer Verbindung gestrebt – hauptsächlich in der Absicht, neue Verbindungen mit erwünschten Geruchseigenschaften zu entwickeln.

Diese Suche erwies sich jedoch als äußerst schwierig. Es gibt zahlreiche verwirrende Beobachtungen, die oft nicht einfach oder einleuchtend zu erklären sind. Beispielsweise können einerseits ganz verschiedene Verbindungen ähnliche Gerüche haben, während andererseits ähnliche Verbindungen völlig unterschiedlich riechen können. So haben Muscon

(**1**),<sup>[1]</sup> Moschusketon (**2**),<sup>[2]</sup> Traseolid (**3**)<sup>[3]</sup> und Helvetolid (**4**)<sup>[4]</sup> trotz signifikanter Strukturunterschiede alle ähnlichen Moschusgeruch (Abbildung 1), während die beiden sehr ähnlichen Verbindungen **5** und **6** ganz verschiedene organoleptische Eigenschaften aufweisen: **5** riecht intensiv urinartig, **6** ist dagegen geruchlos.<sup>[5]</sup>

Manchmal ist die in einem Geruchsstoff vorliegende funktionelle Gruppe entscheidend. Die Estergruppe geht z. B. oft mit einem fruchtigen Geruch einher.<sup>[6]</sup> So haben Fruitate (**7**)<sup>[7]</sup> und Manzanate (**8**)<sup>[8]</sup> trotz der Unterschiede in Größe und struktureller Komplexität deutlich fruchtige Gerüche (Abbildung 2). In anderen Fällen scheint die funktionelle Gruppe dagegen für den Geruch nicht von Bedeutung zu sein: Die Verbindungen **9–12** riechen z. B. alle campherartig.<sup>[9]</sup>



**Abbildung 1.** Verschiedene Moleküle, ähnliche Gerüche – und umgekehrt.

[\*] Dr. C. S. Sell  
Quest International  
Willesborough Road  
Ashford, Kent, TN24 0LT (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1233-644-738  
E-Mail: charles.sell@questintl.com

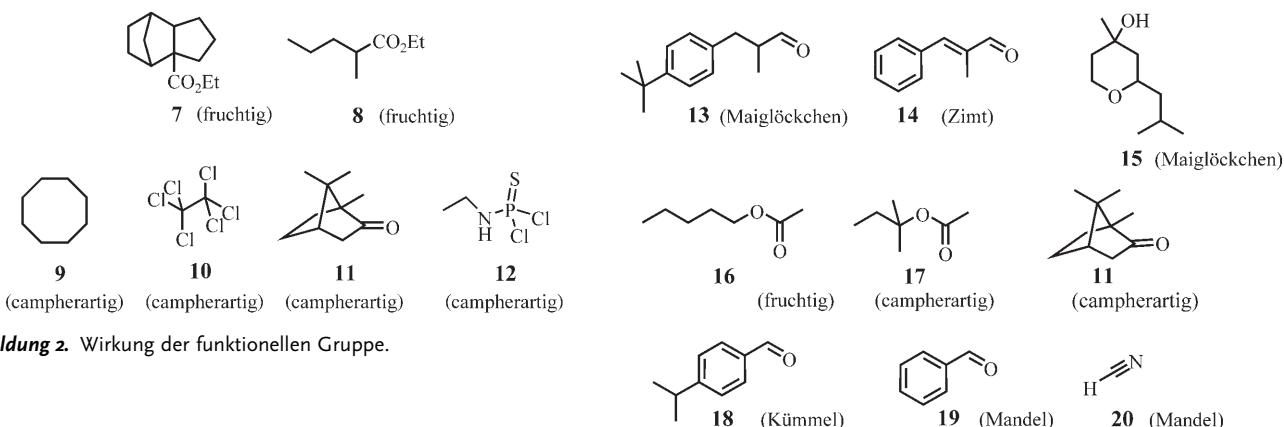


Abbildung 2. Wirkung der funktionellen Gruppe.

In vielen Fällen lassen sich Faktoren wie diese in Dreiergruppen zusammenfassen, wobei die strukturell abweichende Verbindung *nicht* die gleiche ist wie die vom Geruch her andere Verbindung. Bei den Verbindungen **13–15** weicht beispielsweise die letzte, **15**, in chemischer Hinsicht ab, da sie ein alicyclischer Alkohol ist, während die beiden anderen, **13** und **14**, Zimtaldehydderivate sind (Abbildung 3). In Bezug auf den Geruch fällt hingegen  $\alpha$ -Methylzimtaldehyd (**14**) aus dem Rahmen, denn er riecht nach Zimt,<sup>[10]</sup> während Lilial (**13**, auch als Lilienaldehyd und Lilestralis bekannt)<sup>[11]</sup> und Florosa oder Florol (**15**)<sup>[8]</sup> beide Maiböckchenduft haben. Wie bereits erwähnt, ist die Estergruppe gewöhnlich mit fruchtigen Düften verbunden, doch der Geruch von *tert*-Amylacetat (**17**) gleicht viel mehr dem von Campher (**11**) als dem fruchtigen Bananen-Birnen-Duft seines Isomers *n*-Amylacetat (**16**; Abbildung 3).<sup>[6]</sup>

Die vielleicht merkwürdigste und am besten bekannte Dreiergruppe besteht aus den Verbindungen **18–20**. Cuminaldehyd (**18**)<sup>[12]</sup> riecht, wie schon der Name vermuten lässt, nach Kümmel, während Benzaldehyd (**19**)<sup>[13]</sup> und Cyianwasserstoff (**20**)<sup>[14]</sup> beide Bittermandelgeruch haben. Zur Erklärung des ähnlichen Geruchs von **19** und **20** gibt es mehrere Theorien, unter anderem die Oligomerisierung von HCN an der Rezeptorbindungsstelle.<sup>[15]</sup> Sehr wahrscheinlich liegt die Erklärung aber eher in der Verarbeitung der neuronalen Information im Großhirn.<sup>[16]</sup>

Abbildung 3. Dreiergruppen von Verbindungen, bei denen das strukturell abweichende Molekül nicht zwangsläufig das gleiche ist wie das mit dem anderen Geruch.

## 2. Struktur-Geruchs-Modelle

Während des letzten Jahrhunderts wurden zahlreiche Theorien in Bezug auf die Primärereignisse bei der Geruchswahrnehmung und den Zusammenhang zwischen Molekülstruktur und Geruch aufgestellt. Eine ausgezeichnete Zusammenfassung dieser Theorien findet sich in der Übersicht von Rossiter.<sup>[17]</sup> Die Vorhersage eines Geruchs bleibt jedoch eine statistische Übung. Beispielsweise haben Chastrette und De Sainte Laumer auf der Basis eines neuronalen Netzes ein Modell zur Vorhersage des Moschusgeruchs von Nitrobenzolderivaten entwickelt.<sup>[18]</sup> Dieses Modell lieferte für 77% der Testverbindungen richtige Ergebnisse. Ausgehend von einem elektronentopologischen Ansatz entwickelten Bersuker et al. ebenfalls ein Modell für die Moschuswirkung<sup>[19]</sup> und erhielten so eindrucksvolle Ergebnisse mit immerhin 15 Falschvorhersagen bei insgesamt 362 Substanzen.

Die meisten Struktur-Geruchs-Modelle beziehen sich auf die Art des Geruchs. Dagegen fanden kommerziell wichtige Größen wie Nachweis- und Erkennungsschwelle und Überschwellenintensität von Geruchsstoffen wesentlich geringere Beachtung, was sich zum Teil auf die schwierige<sup>[20]</sup> und teure Messung dieser Parameter und/oder auf die noch schwierigere Entwicklung derartiger Modelle zurückführen lässt. Dennoch gibt es inzwischen Modelle für Nachweisschwellen, wie die Arbeiten von Kraft über Substanzen mit Meeres-<sup>[21]</sup> und Moschusgerüchen belegen.<sup>[22]</sup>

In seiner Übersicht zu diesem Thema kam Weyerstahl zu folgendem Schluss: „*Despite numerous excellent studies during the last 30 years the area of structure–odour relationships remains rather confusing.*“<sup>[23]</sup>

## 3. Die Wirkung von Strukturänderungen

Versuche, den Geruch mit der Molekülstruktur zu korrelieren, werden nicht zuletzt dadurch erheblich erschwert, dass eine bestimmte Strukturänderung in einem Fall eine drastische Änderung der Geruchseigenschaften hervorrufen kann, in einem anderen Fall dagegen nur geringe oder keine



Charles S. Sell erhielt seinen BSc und MSc (bei James Grimshaw) an der Queen's University (Belfast) und nahm anschließend eine Forschungstätigkeit an der Australian National University auf, wo er 1974 bei Arthur Birch promovierte. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Albert Eschenmoser (ETH Zürich) und Bernard Golding (University of Warwick) ging er zu Quest International. Zu seinen Forschungsinteressen zählen seither die Entdeckung und die Verfahrensforschung in der Duftstoff- und Aroma-industrie. Seine Hauptforschungsgebiete sind die Terpenoidchemie und der Mechanismus der Geruchs-wahrnehmung.

Wirkung hat. Die folgenden Beispiele sollen deutlich machen, dass es sich hierbei um ein allgemeines Phänomen handelt, das für ein breites Spektrum struktureller Modifikationen gilt und nicht nur für wenige Einzelfälle.

Bei der Mehrzahl der Geruchsstoffe enthält die Molekülstruktur nur eine einzige stark polare funktionelle Gruppe. Es wird allgemein angenommen, dass diese polare Gruppe eine Wasserstoffbrücke oder eine andere dipolare Verknüpfung mit einer polaren Position an einem Geruchsrezeptor bildet, wobei der übrige Teil des Moleküls einen hydrophoben Raum im Rezeptor einnimmt. Diese polaren Gruppen wurden daher als osmophore Gruppen oder Osmophore bekannt<sup>[22]</sup> und werden bei Struktur-Aktivitäts-Beziehungen als molekularer Bezugspunkt verwendet.<sup>[21,22]</sup> (Gelegentlich ist auch ein zweiter, gewöhnlich schwächerer Elektronendonator oder -acceptor beteiligt.) Die Verbindungen **21–24** enthalten alle einen Cyclohexanring mit einer osmophoren Gruppe am einen und einer Isopropyl- oder *tert*-Butylgruppe am anderen Ende (Abbildung 4). In Dihydrocryptylacetat (**21**) und *p*-*tert*-

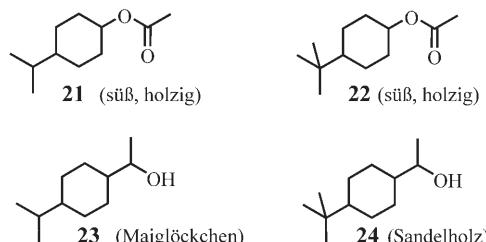


Abbildung 4. Wirkung des Osmophors.

Butylcyclohexylacetat (**22**) ist der Osmophor ein Acetat, und der Austausch der Isopropylgruppe gegen einen *tert*-Butylsubstituenten wirkt sich kaum auf den Geruch aus; Arctander beschreibt beide Verbindungen als überwiegend angenehm und holzig im Geruch.<sup>[24,25]</sup> Ist der Osmophor dagegen die sekundäre Alkoholgruppe wie bei **23** und **24**, so wirkt sich eine ähnlich kleine Strukturänderung erheblich auf den Geruch aus, der von Maiglöckchenduft zu Sandelholzgeruch wechselt.<sup>[26]</sup>

In vergleichbarer Weise ändert die Substitution der *tert*-Butylgruppe in **22** durch eine Isobutylgruppe zu **25** den Geruch von angenehm holzig zu streng himbeerartig,<sup>[27]</sup> während sich die gleiche Änderung kaum auf den Maiglöckchenduft von Lilial (**13**) auswirkt, dessen Isobutylanalogon Silvial (**26**) ähnlich riecht (Abbildung 5).<sup>[28]</sup>

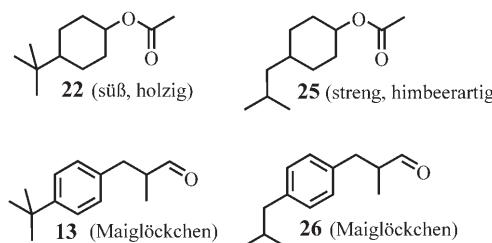


Abbildung 5. Wirkung des hydrophoben Rests.

Ähnliche Beispiele gibt es auch für Stereoisomere. So erinnert der Duft von Rossitol an Maiglöckchen/Zitrusfrucht, unabhängig davon, ob die Alkoholgruppe *trans*- (**27**) oder *cis*-ständig (**28**) zur Isobutylgruppe ist. Bei den analogen Verbindungen mit einem Cyclohexylsubstituenten anstelle der Isobutylgruppe hat das *trans*-Isomer **29** einen starken, spezifischen Maiglöckchenduft, während der Geruch des *cis*-Isomers **30** wesentlich schwächer, holzartig und nur allgemein blumig ausfällt (Abbildung 6).<sup>[29]</sup>

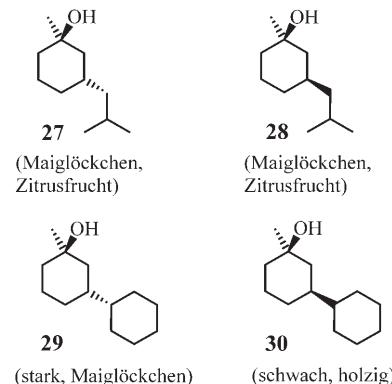


Abbildung 6. Düfte der Stereoisomere von Ringen.

Das gleiche Muster findet sich auch bei Doppelbindungsisomeren. (*Z*)-4-Heptenal (**31**) hat einen sahnigen, butterähnlichen Geruch,<sup>[30]</sup> das *E*-Isomer **32** riecht dagegen betont grün und kittähnlich.<sup>[31]</sup> Im Fall von 2-Tetradecenal haben hingegen beide Isomere **33** und **34** einen frischen Orangenduft (auch wenn der von **33** eher an Mandarinen erinnert; Abbildung 7).<sup>[23]</sup>

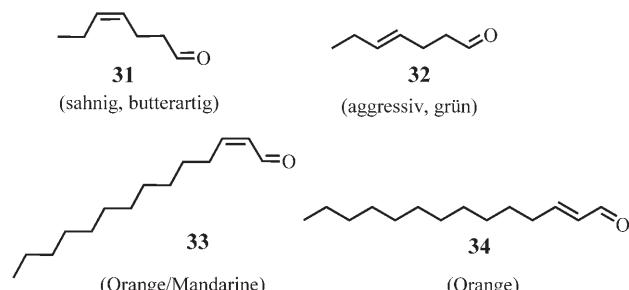


Abbildung 7. Düfte der Stereoisomere von Olefinen.

Auch bei Regioisomeren von Ringen tritt dieses Phänomen auf. Der Duft des *meta*-Isomers **35** von Lilial (**13**) wird als stärker beschrieben als der des *para*-Isomers,<sup>[26]</sup> während sich *m*- und *p*-Cyclamenaldehyd (**36** bzw. **37**) hinsichtlich Art und Intensität des Geruchs gleichen (Abbildung 8).<sup>[32]</sup> Bei den Dihydrozimtaldehyden **13** und **35–37** variiert die Intensität des Geruchs, seine Art ist aber bei allen vier ähnlich. Dagegen ändert sich bei den Acylcyclohexenen **38** und **39** beim Wechsel von einer *meta*- zu einer *para*-substituierten *tert*-Butylgruppe die Art des Dufts von den grünen und fettartigen Noten bei **38** zum fruchtigen Geruch von **39** (Abbildung 8).<sup>[33]</sup>

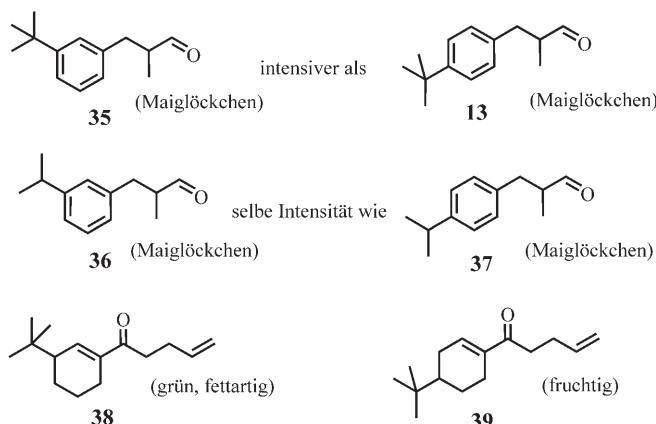


Abbildung 8. Wirkung von Regioisomerie auf den Geruch.

Das Vorhandensein oder Fehlen einer Doppelbindung kann ebenfalls unterschiedliche Auswirkungen haben. Linalool (**40**)<sup>[34]</sup> und Dihydrolinalool (**41**)<sup>[35]</sup> duften ähnlich erfrischend blumig, holzig und zitrusartig. Dagegen ändert sich bei ähnlicher Sättigung einer Doppelbindung, wobei ein Allylalkohol in einen gesättigten Alkohol überführt wird, der Geruch von intensiv erdig und pilzartig bei **42**<sup>[11]</sup> zu süß, warm, kraut- und nussartig bei **43** (Abbildung 9).<sup>[36]</sup>

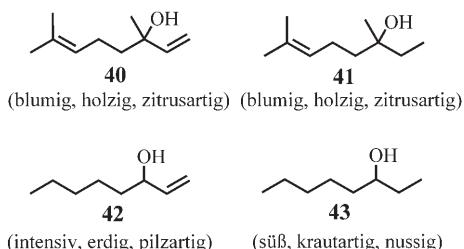


Abbildung 9. Wirkung der Sättigung einer Doppelbindung.

Auch die Umwandlung eines primären Alkohols in einen sekundären durch Hinzufügen einer Methylgruppe liefert nicht vorhersehbare Ergebnisse. Geraniol (**44**) ist wegen seines Rosendufts bekannt,<sup>[37]</sup> das höhere Homologe **45** weist hingegen einen intensiven Pilzgeruch auf.<sup>[38]</sup> Die analoge Umwandlung von Sandal Mysore Core (Santacore; **46**) zu **47**, dem Dehydroderivat von Sandalore, hat dagegen nur verhältnismäßig geringe Auswirkungen auf den Hauptgeruch nach Sandelholz (Abbildung 10).<sup>[11,39,40]</sup>

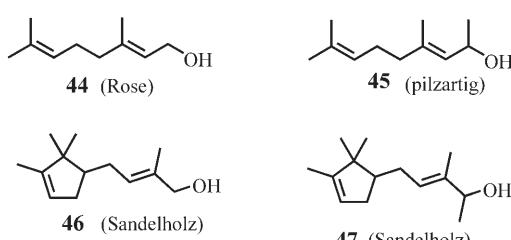


Abbildung 10. Wirkung der Umwandlung von primären in sekundäre Alkohole.

Wie bereits erwähnt, sind funktionelle Gruppen gewöhnlich von Bedeutung für die Festlegung der Geruchsart, aber manchmal hat der Austausch einer funktionellen Gruppe gegen eine andere nur eine geringe oder gar keine Auswirkung. In den nächsten drei Beispielen wurde eine Ketogruppe gegen das Acetat des zugehörigen Alkohols ausgetauscht, mit drei unterschiedlichen Resultaten: Beim Übergang von Acetophenon (**48**) zu 1-Phenylethylacetat (**49**) wechselt der Geruch von süß und weißdornähnlich<sup>[41]</sup> zu herb, fruchtig und grün.<sup>[11]</sup> Beim Wechsel von 4-*tert*-Butylcyclohexanon (Patchone; **50**) zu 4-*tert*-Butylcyclohexylacetat (**51**) ändert sich der Geruch nicht so stark: Beide Substanzen riechen holzartig, wobei das Keton überwiegend einen campher- und minzartigen Charakter hat,<sup>[42]</sup> während der Geruch von **51** süß, beinahe fruchtig ist (Abbildung 11).<sup>[25]</sup> Das andere Ende dieser Reihe bilden Polywoodketon (**52**) und Polywood (**53**) mit ähnlichem, holzartigem Ambergeruch.<sup>[23]</sup>

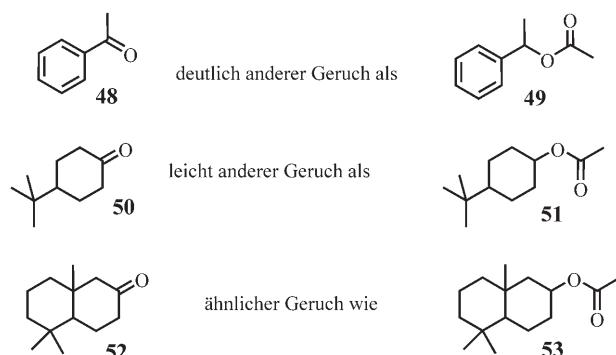


Abbildung 11. Wirkung beim Wechsel vom Keton zum Acetat.

Die Substitution durch Fragmente mit ähnlichen stereoelektronischen Eigenschaften ist genau wie bei der Wirkstoff-Entwicklung ein verbreitetes Mittel zur Entdeckung von Duftstoffen. Ausgehend von einer natürlichen Leitstruktur wird z.B. die Isobutenylgruppe von Terpenoiden oft durch einen Benzolring ersetzt.<sup>[43]</sup> So diente Citronellol (**54**) als Vorbild für Mefrosol (auch bekannt als Phenoxanol, **55**); beide Verbindungen haben Rosenduft.<sup>[11]</sup> Dagegen wiederholt sich der grüne, stechende Kräutergeruch von 2-Methylhept-2-en-6-on (**56**)<sup>[44]</sup> bei Benzylaceton (**57**; Abbildung 12) nicht, das vielmehr einen süßen, blumigen Duft aufweist.<sup>[11]</sup>

Eine weitere, häufig ausgeführte Substitution ist der Austausch eines Cyclopropanrings gegen eine Doppelbin-

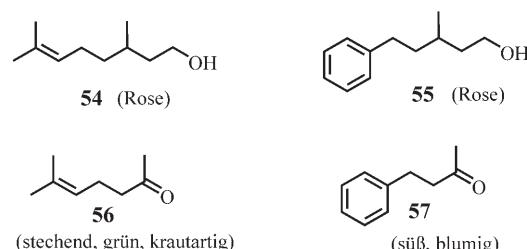


Abbildung 12. Wirkung der Substitution eines Fragments mit ähnlichen stereoelektronischen Eigenschaften.

dung. Der Alkohol **46** und das Keton **58** haben beide Sandelholzgeruch. Durch Cyclopropanierung der beiden Doppelbindungen in **46** entsteht Javanol (**59**), die Verbindung mit dem bisher stärksten Sandelholzgeruch (Abbildung 13), und auch die beiden „Zwischenstufen“ mit nur einem Cyclopropanring duften überwiegend nach Sandelholz.<sup>[45]</sup> Dagegen geht der Sandelholzgeruch bei **60**, das durch Cyclopropanierung einer Doppelbindung in **58** entsteht, vollständig verloren.<sup>[33]</sup>

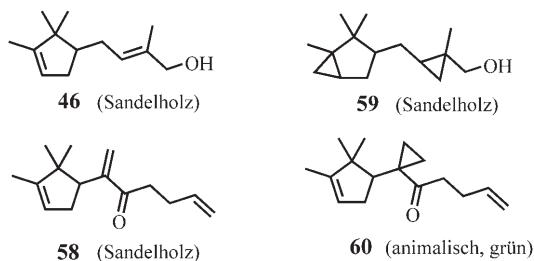
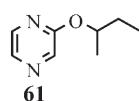


Abbildung 13. Wirkung eines Cyclopropylsubstituenten.

Auch die Chiralität bietet viele Beispiele dafür, dass sich die Auswirkungen von Strukturänderungen auf den Geruch der Verbindung nicht vorhersagen lassen.<sup>[46]</sup> Während bei Lilial (**13**) eines der Enantiomere geruchlos ist,<sup>[47]</sup> sind Art und Schwellenwert des Geruchs für die beiden Enantiomere des Pyrazins **61** gleich.<sup>[48]</sup> Die Gerüche des Etherpaars **62** und **63** haben identische Nachweisgrenzen, unterscheiden sich aber in ihrer Art (Tabelle 1).<sup>[49]</sup> Die Muscone (–)-**1** und (+)-**1** haben dagegen den gleichen Geruch, aber dessen Schwellenwert beträgt  $0.43 \text{ ng L}^{-1}$  bei (–)-**1**, während er für das Enantiomer (+)-**1** mehr als 20-mal höher liegt ( $9.5 \text{ ng L}^{-1}$ ).<sup>[50]</sup> Die Enantiomere von Dihydro- $\alpha$ -ionon, **64** und **65**, unterscheiden sich sowohl in der Art des Geruchs als auch in seinem Schwellenwert.<sup>[51]</sup>



Verbindung **61**

#### 4. Neue Erkenntnisse zur Geruchswahrnehmung

In den 15 Jahren nach Erscheinen des Aufsatzes von Weyerstahl<sup>[23]</sup> hat sich unsere Fähigkeit, den Geruch einer Verbindung anhand ihrer Molekülstruktur vorherzusagen, nicht wesentlich verbessert. Verbessert hat sich dagegen das Verständnis, warum derartige Vorhersagen so schwierig sind.

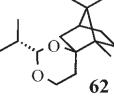
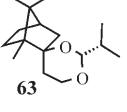
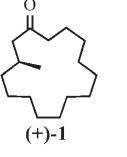
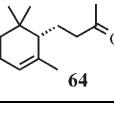
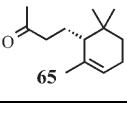
Ein Durchbruch war die Identifizierung der Genfamilie, die die Geruchsrezeptorproteine codiert, durch Buck und Axel im Jahr 1991.<sup>[52]</sup> Diese Proteine gehören zu einer Familie von sieben G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptoren (GPCRs) und bilden die größte Familie im Genom. Acht Jahre später wiesen Buck et al. nach,<sup>[53]</sup> dass jeder dieser Rezeptoren auf eine Reihe von Duftstoffmolekülen anspricht und dass umgekehrt jedes Duftstoffmolekül eine Reihe von Rezeptortypen auslöst. Dies bestätigte die von Polak aufgestellte Hypothese, dass der Geruchssinn auf kombinatorischer Basis arbeitet.<sup>[54]</sup> Buck und Axel erhielten für ihre Arbeiten 2004 den Nobel-Preis in Physiologie oder Medizin,<sup>[55]</sup> und ihre Vorträge wurden vor kurzem veröffentlicht.<sup>[56,57]</sup> Man könnte erwarten, dass derart große Fortschritte in unserem Wissen über die ersten Stufen der Geruchswahrnehmung dazu beitragen würden, den Geruch von Verbindungen vorherzusagen – das ist aber nicht der Fall. Im Gegenteil, die breite Einstellbarkeit und große Zahl der beteiligten Rezeptoren machen klar, warum dies so schwierig ist und auch noch lange Zeit so bleiben wird.

Auf der Basis der Entdeckungen von Buck und Axel gelang es Molekularbiologen, die beteiligten Gene zu extrahieren, sie in Zellkulturen einzubauen und dadurch die Empfindlichkeit einzelner Rezeptortypen zu bestimmen. Ein interessantes Resultat ist, dass Geruchsrezeptoren auch an anderen Orten als der Nase exprimiert werden und dort ganz andere Aufgaben haben. So konnten Spehr et al. nachweisen,<sup>[58]</sup> dass der menschliche Rezeptor hOR17-4 (der sowohl im Sperma als auch in der Nase vorkommt) für **13**, **37** und **66–73** empfindlich ist, für **19** und **74–82** dagegen nicht (Abbildung 14). Die stärkste Wechselwirkung tritt mit Bourgeonal (**70**) auf, obwohl diese Verbindung weder in der Nase noch im Sperma ein natürliches Substrat des Rezeptors ist. Dieser

Befund lässt auf eine Bindungsstelle schließen, die einen Aldehyd als Acceptor für eine Wasserstoffbrücke verlangt, dessen Form in etwa der eines Alkyl-substituierten Dihydrozimtaldehyds gleicht. Mit dieser Information lässt sich nun ein Modell zur Entwicklung neuer Verbindungen erstellen, die als potenzielle Liganden für hOR17-4 fungieren können. Ein wichtiges Ergebnis hierbei ist, dass es keine einfache Korrelation zwischen der Rezeptoraktivität und dem Geruch gibt. Beispielsweise wirkt Phenylacetaldhyd (**66**) auf den Rezeptor, aber sein intensiv grüner Geruch<sup>[59]</sup> ist weit entfernt von dem Maiglöckchenduft von Lilial,<sup>[11]</sup> einem anderen Agonisten.

Araneda et al.<sup>[60]</sup> untersuchten den rezeptiven Umfang des Geruchsrezeptors OR17 von Ratten. Anders als Spehr et al.,

Tabelle 1: Wirkung der Chiralität auf den Geruch einer Verbindung.

Verbindung	Geruch	Schwellenwert [ $\text{ng L}^{-1}$ ]	Verbindung	Geruch	Schwellenwert [ $\text{ng L}^{-1}$ ]
	holzig, Ananas	40		holzig, Rose	40
	Moschus	0.43		Moschus	9.5
	Lilie	100		Veilchen	31

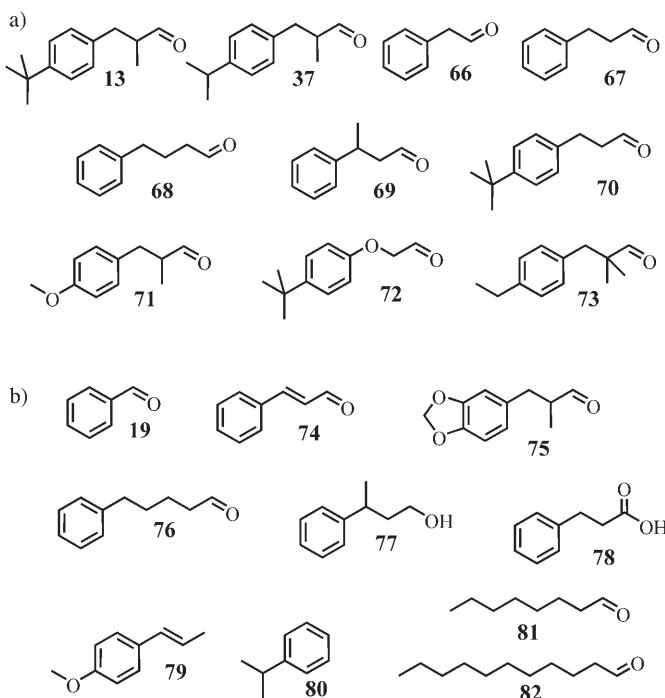


Abbildung 14. Agonisten (a) und Nichtagonisten (b) von hOR17.

die direkte Messungen an Rezeptorzellen durchführten, bestimmten Araneda et al. die Aktivität indirekt durch Messungen im Riechkolben an dem Glomerulus, der mit OR17-haltigen Rezeptorneuronen in Verbindung steht. Dabei stellten sie fest, dass dieser Rezeptor auf bestimmte aliphatische Aldehyde anspricht. Anhand der Stärke der Bindung von 90 verschiedenen Testverbindungen konnten sie zeigen, dass die Bindungsstelle offenbar nur Aldehyde erkennt. Die nähere Umgebung der Aldehydbindungsstelle scheint sterisch stark gehindert zu sein, weiter entfernt sind die sterischen Anforderungen aber wesentlich geringer, bis bei einer Kettenlänge von elf Kohlenstoffatomen eine Grenze erreicht ist. Wie bei hOR17-4 kann man nun ein für das Moleküldesign nützliches Modell konstruieren, das in diesem Fall einen Andockbereich für den Aldehyd und eine hydrophobe Tasche mit einer bestimmten Gesamtlänge vorsieht, die am entgegengesetzten Ende des Aldehyds etwas breiter ist.

Die Befunde für OR17 und hOR17-4 lassen auf recht selektive Bindungsstellen schließen, die für andere Rezeptoren fallen dagegen weit weniger eindeutig aus. So erhielten Sanz et al. relativ unterschiedliche Ergebnisse,<sup>[61]</sup> als sie die Spezifität der beiden menschlichen Geruchsrezeptoren Klasse-I-OR52D1 und Klasse-II-OR1G1 untersuchten (Tabelle 2). OR1G1 reagiert stark auf 2-Ethylhexan-1-ol (83) und 1-Nonanol (84), aber nur schwach auf 1-Heptanol (85) und ver-

Tabelle 2: Reaktion des Rezeptors OR1G1 auf verschiedene Duftstoffsubstrate.

stark	mittel	Reaktion	schwach	keine

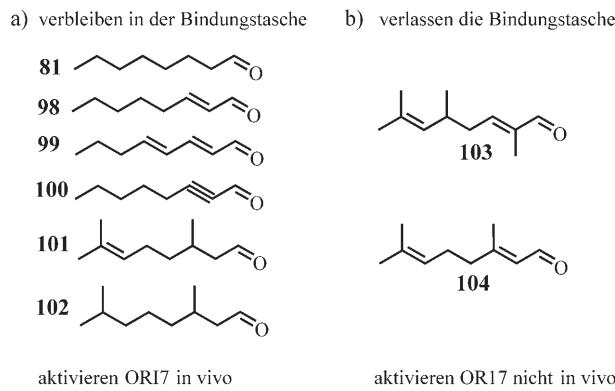
schiedene isomere Octanole. Die Wechselwirkung des Rezeptors mit Decansäure (86) ist moderat, auf Octansäure (87) spricht er hingegen nicht und auf Nonansäure (88) nur schwach an. Bei den Aldehyden ist die Reaktion mit Nonanal (89) am stärksten. Mit Octanal (81) und Decanal (90) sind die Wechselwirkungen hingegen nur schwach, während Benzaldehyd (19) und Lyral (91) zu moderaten Reaktionen führen. Von 16 untersuchten Estern verursachte nur Ethylisobutyryat (92) eine starke Reaktion von OR1G1; auf das isomere Ethylbutyryat (93) reagiert der Rezeptor dagegen kaum, und die Empfindlichkeit für Butylbutyryat (94) ist nahezu null. Starke Wechselwirkungen traten auch mit so unterschiedlichen Verbindungen wie Methylthiobutanoat (95), Benzothiazol (96) und  $\gamma$ -Undecalacton (97) auf. Demzufolge scheint OR1G1 *innerhalb* einer Substratklasse (z.B. Alkohole oder Säuren) recht selektiv zu sein, unterscheidet aber nicht *zwischen* den Klassen, da er für Alkohole, Aldehyde, Säuren, Ester, Lactone und zahlreiche heterocyclische Systeme empfindlich ist. Der Rezeptor OR52D1 reagierte auf die gleichen 100 Testsubstanzen allgemein schwächer, allerdings mit einem anderen, genau so verwirrenden Muster. Es ist schwer erkennbar, wie sich daraus ein Modell für ein typisches Substrat für einen der beiden Rezeptoren entwickeln ließe.

Forschungen auf der Basis der Arbeiten von Buck und Axel haben die Primärsequenzen aller Proteine der menschlichen Geruchsrezeptoren enthüllt, sodass nun bestimmt werden kann, welche in jedem einzelnen exprimiert werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass diese Proteine experimentell schwer zu handhaben sind, denn bisher wurden sie nicht in reiner Form isoliert. Modellstudien beruhen auf der Extrapolation der Struktur von Rinderrhodopsin, dem einzigen GPCR, für den eine Kristallstruktur analysiert werden konnte. Bei dieser Extrapolation gibt es eine Reihe von Annahmen, die zu berücksichtigen sind. Rhodopsin ist in mehrfacher Hinsicht ein ungewöhnlicher GPCR; am wichtigsten hierbei ist die Notwendigkeit eines Cofaktors, 11-(Z)-Retinal. Eine weitere Annahme betrifft den Erhalt der Tertiärstruktur beim Übergang von der kristallinen Umgebung zum Membranmilieu, in dem er aktiv ist. Die vermuteten Bindungsstellen in Geruchsrezeptoren basieren auf der Bindungsstelle von 11-(Z)-Retinal in Rhodopsin und nicht auf In-vivo-Experimenten. Spehr et al.<sup>[58]</sup> konnten zeigen, dass die Aktivierung von hOR-17 durch Bourgeonal (70) von Undecanal (82), einem Nichtagonist, inhibiert wird; dieses Ergebnis könnte auf allosterische Wechselwirkungen und damit Mehrfachbindungsstellen schließen lassen. Die Aufgabe von geruchsbindenden Proteinen (OBPs, odor-binding proteins) in der Riechschleimhaut ist noch unklar; es ist nicht genau bekannt, ob sie bei der Geruchswahrnehmung eine aktive Rolle spielen oder nicht oder nur dazu dienen, einen Überschuss des Geruchsstoffs zu entfernen. Arbeiten wie die von Spehr et al.<sup>[58]</sup> belegen aber, dass im Fall von Sperma und menschlichen embryonalen Nierenzellen (HEK-Zellen) der Rezeptor auch bei fehlendem OBP aktiviert werden kann.

Dennoch gibt es hervorragende Forschungen zu Modellen für mutmaßliche Rezeptorbindungsstellen und ihrer Korrelation mit der In-vivo-Aktivität. Als Beispiel seien die Arbeiten von Goddard et al. genannt.<sup>[62-64]</sup> Derartige Arbeiten

sind eine ausgezeichnete Ergänzung zum Substratmodellierungsansatz der üblichen SAR-Modelle (SAR = Struktur-Aktivitäts-Beziehung).

Die herkömmlichen Modelle für SAR und Bindungsstellen haben im Wesentlichen statischen Charakter. Dies ist möglicherweise aber nicht der beste Ansatz, wie aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von Lai et al.<sup>[65]</sup> hervorgeht. Ebenso wie Araneda et al.<sup>[60]</sup> beschäftigten sie sich mit dem OR17-Rezeptor von Ratten. Lai et al. erstellten ein Computermodell des Rezeptors und passten Modelle potenzieller Liganden in die mutmaßliche Bindungsstelle ein. Danach versetzten sie die gesamte Anordnung in normale Bewegung und beobachteten, ob der Ligand in der Bindungstasche blieb oder nicht. Die Verbindungen 81 und 98-102 blieben an der Bindungsstelle, 103 und 104 verließen hingegen die Tasche, sobald die Vibration einsetzte (Abbildung 15). Dieses Modell



**Abbildung 15.** Ergebnisse der dynamischen Modellierung von OR17.

ist in Einklang mit dem Experiment, denn in vivo sind 81 und 98-102 Aktivatoren, 103 und 104 hingegen nicht. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass außer der üblichen statischen Methode der stereoelektronischen Raumanspannung auch dynamische Prozesse berücksichtigt werden sollten. Mit einem dynamischen Modell wäre die Vorhersage neuer Strukturen schwieriger, am wahrscheinlichsten dürfte seine Verwendung als In-silico-Filter vor einer In-vivo-Untersuchung sein.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Aus allen zuvor beschriebenen Beispielen wird deutlich, dass sich selbst bei bekannter Struktur eines Geruchsrezeptors kaum vorhersagen lässt, wie gut ein potenzieller Ligand an ihn bindet. Bei einer Reihe von 350-400 Rezeptoren wird die Aufgabe sogar noch schwieriger, da eine geringfügige Strukturänderung die Bindung jedes Rezeptors beeinflussen kann, den auch ein nahe verwandtes Analogon aktiviert. Anders ausgedrückt sind die Chancen für die korrekte Vorhersage des Gesamtmusters der Rezeptorsignalgebung für ein Duftstoffmolekül mehrere hundert Mal kleiner als für ein pharmazeutisches Target. Darüber hinaus gibt es viele Ebenen der Erregungsübertragung zwischen den Rezeptoren und der Hirnrinde, wo die Signale der Rezeptoranordnung

schließlich als das Phänomen interpretiert werden, das wir Geruch nennen. Auf jeder Ebene gibt es Pforten, die Wechselwirkungen zwischen den Signalen von verschiedenen Rezeptoren ermöglichen, sodass einzelne Signalkomponenten abgeschwächt oder verstärkt werden können. All diese Vorgänge muss man erst verstehen, will man wissen, wie das ursprüngliche Signalmuster im Großhirn verarbeitet wird. Eine geringfügige Änderung der Signalintensität eines Rezeptortyps kann einen unverhältnismäßig großen Effekt auf die Gesamtinterpretation hinsichtlich Art, Wahrnehmungsschwelle und/oder empfundener Intensität des Geruchs haben.

Eine einheitlich genaue Geruchsvorhersage scheint daher in absehbarer Zeit unmöglich zu sein; dazu sind weitere, äußerst umfangreiche Forschungen erforderlich, deren Kosten von der Aroma- und Duftstoffindustrie nicht aufgebracht werden können.

In seinem Aufsatz beschrieb Weyerstahl<sup>[23]</sup> den Zweck von Struktur-Geruchs-Korrelationen als 1) Vorhersage von Gerüchen, 2) rationales Design von Duftstoffen und 3) Verstehen des Mechanismus der Geruchswahrnehmung. Seither haben Fortschritte in den Biowissenschaften unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Geruchswahrnehmung wesentlich erweitert, allerdings in einer Weise, die für Weyerstahls andere beiden Ziele nichts Gutes bedeuten. Zwar werden unsere Werkzeuge für SARs weiterhin verfeinert und verbessert, doch die Vorhersage eines Geruchs bleibt in absehbarer Zeit keine Frage der Gewissheit, sondern bestenfalls einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, und es wird sicher noch jede Menge Überraschungen und zufällige Entdeckungen geben.

*Meinen Mitarbeitern Richard Butcher, Dr. Karen Jenner, Dr. Keith Perring und Dr. Anton van der Weerdt danke ich für ihre Unterstützung bei der Ausarbeitung des Manuskripts.*

Eingegangen am 28. Februar 2006  
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2276.
- [2] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2279.
- [3] P. C. Traas, H. Renes, H. Boelens (Naarden International), US 4,352,748, **1982**.
- [4] A. Boix Camps, *Perfum. Flavor* **2004**, 29, 42–65.
- [5] G. Ohloff, W. Giersch, W. Thommen, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1343–1354.
- [6] C. S. Sell, *Seifen Öle Fette Wachse* **1986**, 112 (8), 267–270.
- [7] T. Asada, Y. Ataka, J. Etsuno, H. Takase (Kao Corporation), JP 09151164, **1997**.
- [8] A. Boix Camps, *Perfum. Flavor* **1999**, 24, 17–47.
- [9] J. E. Amoore in *Molecular Basis of Odour*, Charles C. Thomas, Illinois, **1970**, Library of Congress Card No. 70-97521.
- [10] P. Z. Bedoukian, *Perfumery Synthetics and Isolates*, D. van Nostrand, New York, **1951**, S. 43.
- [11] H. Surburg, J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [12] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 753.
- [13] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 268.
- [14] S. Arctander, *Perfume and Flavor Materials of Natural Origin*, S. Arctander, Elizabeth, New Jersey, **1960**.
- [15] M. H. Klouwen, *Perfum. Essent. Oil Rec.* **1959**, 27–33.
- [16] C. S. Sell, *Chem. Br.* **1997**, 3, 39–42.
- [17] K. J. Rossiter, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3201–3240.
- [18] M. Chastrette, J. Y. De Saint Laumer, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 829–833.
- [19] I. B. Bersuker, A. S. Dimoglo, M. Yu. Gorbachov, P. F. Vlad, M. Pesaro, *New J. Chem.* **1991**, 15, 307–320.
- [20] „The Measuring of Odour“: N. Neuner-Jehle, F. Etzweiler in *Perfumes: Art, Science and Technology* (Hrsg.: P. M. Müller, D. Lamparsky), Elsevier, London, **1991**, S. 153–212.
- [21] P. Kraft, W. Eichenberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3735–3743.
- [22] P. Kraft in *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances* (Hrsg.: D. J. Rowe), CRC, Boca Raton, **2005**, S. 143–168.
- [23] P. Weyerstahl, *J. Prakt. Chem.* **1994**, 336, 95–109.
- [24] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2693.
- [25] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 440.
- [26] „Synthesis of New Floral Fragrances Supported by Molecular Modelling“: R. Pelzer, U. Harder, H. Krempel, H. Sommer, H. Surburg, P. Höver in *Recent Developments in Flavour and Fragrance Chemistry, Proceedings 3rd International H&R Symposium* (Hrsg.: R. Hopp, K. Mori), VCH, Weinheim, **1993**, S. 29–67.
- [27] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 437.
- [28] A. Boix Camps, *Perfum. Flavor* **2004**, 29, 54–80.
- [29] K. J. Rossiter (Quest International), US 6313087, **2001**.
- [30] P. Haverkamp-Begemann, J. C. Koster, *Nature* **1964**, 202, 552–553.
- [31] S. K. Mukerji, H. L. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 2479–2481.
- [32] W. Berends, L. M. van der Linde, *Perfum. Essent. Oil Rec.* **1967**, (Juni), 372–378.
- [33] J. A. Bajgrowicz, K. Berg-Schultz, G. Brunner, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2931–2946.
- [34] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 1803.
- [35] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 160.
- [36] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2402.
- [37] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 1426.
- [38] W. Czeslaw, A. Zabro, *Perfum. Flavor* **1983**, 8, 39–47.
- [39] R. E. Naipawer, W. M. Easter (Givaudan), US 4,052,341, **1977**.
- [40] R. E. Naipawer (Givaudan), EP 203,528, **1986**.
- [41] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 24.
- [42] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 436.
- [43] W. Sturm, *Parfum. Kosmet.* **1974**, 55, 351–355.
- [44] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2043.
- [45] J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Fráter, M. Hennig, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1349–1358.
- [46] C. S. Sell, *Chem. Biodiversity* **2004**, 1, 1899–1920.
- [47] D. Bartschat, S. Börner, A. Mosandl, J. W. Bats, *Z. Lebensm.-Unters.-Forsch. A* **1997**, 205, 76–79.
- [48] M. Masuda, S. Mihara, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 3367–3368.
- [49] J. A. Bajgrowicz, I. Frank, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2049–2057.

- [50] C. Fehr, J. Galindo, O. Etter, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1953–1957.
- [51] E. Brenna, C. Fuganti, S. Serra, P. Kraft, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 967–978.
- [52] L. Buck, R. Axel, *Cell* **1991**, *65*, 175–187.
- [53] B. Malnic, J. Hirono, T. Sato, L. B. Buck, *Cell* **1999**, *96*, 713–723.
- [54] E. H. Polak, *J. Theor. Biol.* **1973**, *40*, 469–484.
- [55] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/).
- [56] R. Axel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6264–6282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6111–6127.
- [57] L. B. Buck, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6283–6296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6128–6140.
- [58] M. Spehr, G. Gisselmann, A. Poplawski, J. A. Riffell, C. H. Wetzel, R. K. Zimmer, H. Hatt, *Science* **2003**, *299*, 2054–2058.
- [59] S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, S. Arctander, Montclair, New Jersey, **1969**, Monograph 2470.
- [60] R. C. Araneda, A. D. Kini, S. Firestein, *Nat. Neurosci.* **2000**, *3*, 1248–1255.
- [61] G. Sanz, C. Schlegel, J.-C. Pernollet, L. Briand, *Chem. Senses* **2005**, *30*, 69–80.
- [62] P. Hummel, N. Vaidehi, W. B. Floriano, S. E. Hall, W. A. Goddard III, *Protein Sci.* **2005**, *14*, 703–710.
- [63] S. E. Hall, W. B. Floriano, N. Vaidehi, W. A. Goddard III, *Chem. Senses* **2004**, *29*, 595–616.
- [64] W. B. Floriano, N. Vaidehi, W. A. Goddard III, *Chem. Senses* **2004**, *29*, 269–290.
- [65] P. C. Lai, M. S. Singer, C. J. Crasto, *Chem. Senses* **2005**, *30*, 781–792.