

187. Rolle der Riechstoffe in meinem chemischen Lebenswerk

von **L. Ruzicka**

Herrn Dr. *Roger Firmenich* zum 65. Geburtstag gewidmet

(2. X. 71)

Die folgenden rund 20 Abhandlungen sind Beispiele aus der heutigen wissenschaftlichen Forschungstätigkeit einer Riechstoff-Firma, die 1895 vom Genfer Chemiker *Philipp Chuit* gegründet worden war. Ihm hat sich bald der Kaufmann *Martin Naef* angeschlossen. Daher trug die Firma zu Beginn die Bezeichnung «*Chuit-Naef & Cie*», die später in «*M. Naef & Cie*» vereinfacht wurde, da *Chuit* sich ausschliesslich den chemischen Aufgaben widmen wollte. In dieser Periode der Firma-Nomenklatur erhielt ich 1919 eine Einladung zur Zusammenarbeit, der ich wegen anderweitiger Bindung allerdings erst ein Jahr später folgen konnte.

Meine Vorgeschichte wird vielleicht zeigen, wieso die Firma diese Einladung an mich richtete. Meine Einführung in die organisch-chemische Forschung datiert vom Sommer 1908, als ich im vierten Semester des Chemiestudiums (1906–1910) an der Technischen Hochschule Karlsruhe Diplom- und Doktorarbeit begann. Es war dies genau am Anfang des zweiten Halbjahrhunderts der Strukturchemie und unter der Leitung meines 6 $\frac{1}{2}$ Jahre älteren Lehrers *Hermann Staudinger* während seiner Kettenperiode. Nach meiner Promotion nahm ich *Staudinger's* Angebot gerne an, ihm behilflich zu sein bei einer Untersuchung der unbekanntesten Bestandteile der Blüten von *Chrysanthemum cinerariifolium* *Bocc.* Das Vorkommen sehr giftiger Stoffe für kaltblütige Tiere war der Grund, warum die getrockneten, fein gemahlenden Blüten als Insektenpulver verwendet wurden. Meine Beteiligung an diesen Forschungen erstreckte sich von 1911 bis 1916, und zwar bis September 1912 noch in Karlsruhe und dann in Zürich, wo *Staudinger* die Nachfolge *Willstätter's* übernahm. Die von uns **Pyrethrine** genannten Träger der Wirksamkeit sind ebensowenig Riechstoffe wie die Ketene, gehören aber wie die meisten Riechstoffe zu den alicyclischen Verbindungen. Die nach der Verseifung des wirksamsten Pyrethrins erhältliche, von uns **Chrysanthemumsäure** genannte Verbindung ist ein neuartiges Monoterpen und spielte eine Rolle bei der später aufgestellten Isoprenregel.

Gegen Ende der 5 $\frac{1}{2}$ jährigen Tätigkeit auf dem Pyrethringebiet, speziell bei synthetischen Versuchen, kam ich zur festen Überzeugung, dass wir auf einem Holzwege herumirrten. Daher beschloss ich, eine Habilitationsarbeit zu beginnen. Als Thema wählte ich eine Synthese des von *Tiemann & Krüger* aus einer Irisart isolierten, veilchenartig riechenden **Irons**, das die beiden Forscher zur Herstellung der berühmten α - und β -Jonone anregte. Diese Stoffe wurden von der wohl ältesten Riechstoff-Fabrik, *Haarmann & Reimer*, fabriziert. Da ich kein Geld hatte und meine Assistentenstelle nicht behalten konnte, war ich froh, nach verschiedenen vergeblichen Versuchen die Unterstützung der genannten Firma gewinnen zu können, die mir dann aber mitteilte, dass die Iron-Formel nicht richtig sei. Bei der katalytischen Hydrierung sei nur ein

Dihydroderivat zu erhalten gewesen, und Iron müsse daher bicyclisch sein. Ich änderte sofort meine Pläne und wollte, ausgehend vom bicyclischen Terpenketon Fenchon, eine Verbindung von einem bicyclischen Jonontypus bereiten. Das Fenchon trägt nämlich, nach der von *Semmler* aufgestellten Formel, drei Methylgruppen in der gleichen Anordnung wie die Jonone und das Iron. *Wallach* hatte aber in seiner 1910 gehaltenen *Nobel*-Vorlesung alle Monoterpene als Derivate des *p*-Cymols definiert und daher die *Semmlersche* Formel verworfen, da sie seiner Definition nicht entspricht. Da ich aber die *Semmlersche* Formel für wahrscheinlich richtig hielt, beschloss ich, durch eine Totalsynthese eine Entscheidung zu treffen. Nun, diese Arbeit wurde 1917 als **Totalsynthese des Fenchons** publiziert. Auch Fenchon setzt sich also, wie Chrysanthemumsäure, aus zwei Isoprenresten zusammen, ohne ein *p*-Cymolderivat zu sein, und war daher bei der Aufstellung der Isoprenregel beteiligt. Später kamen noch vereinzelt Terpene hinzu, die keine *p*-Cymolderivate waren.

Auf dem Wege der geplanten Überführung des Fenchons in ein Jonon-Analogon wurde aus dem Umsetzungsprodukt von Fenchon mit Methylmagnesiumjodid Wasser abgespalten und der erhaltene semicyclische Kohlenwasserstoff zur Kontrolle ozonisiert, wobei ein Gemisch von Campher und Fenchon entstand. Ich wiederholte diese Reaktionen, ausgehend von Campher, und erhielt beim Ozonisieren des so gewonnenen semicyclischen Kohlenwasserstoffs wieder ein Gemisch von Campher und Fenchon. Diese Beobachtungen bedeuteten eine durch Umlagerung verursachte **gegenseitige Umwandlung von Campher und Fenchon**, weshalb die geplante Synthese aufgegeben werden musste. Das Resultat war eine Abhandlung «Zur Kenntnis der *Wagnerschen* Umlagerung»; ich führte diese Bezeichnung ein für den Typus der Borneol/Camphen-Umlagerung. Zum Schluss kontrollierte ich doch noch die Hydrierung des Irons und erhielt ein Tetrahydroderivat. Eine Ironsynthese kam also nicht zustande. Die Fenchonsynthese und die Systematisierung der *Wagnerschen* Umlagerung waren dagegen eine gut brauchbare Arbeit für meine Habilitation. Mein Angebot zum Abbruch der Zusammenarbeit wurde angenommen.

Es folgten dann noch einige Arbeiten, unter Beteiligung von Mitarbeitern, auf dem Gebiet der Monoterpene, von denen ich nur die wichtigsten erwähne: Totalsynthese des **Linalools**, Partialsynthesen des **Pinens** und des **Thujons**.

Während der anschliessenden 2 $\frac{1}{2}$ Jahre meiner ersten Zusammenarbeit mit der Ciba wurden interessante **chininähnliche Verbindungen** hergestellt, durch Vereinfachung der hetero-alicyclischen Hälfte der Chininmolekel. Am Ende dieser Periode kam noch hinzu die wenige Monate dauernde Bekanntschaft mit einer kleinen chemischen Fabrik, welche die Absicht hatte, ins Riechstoffgeschäft einzusteigen. Die Rolle, die diese Episode in meinem Leben spielte, war sehr negativ, und so teilte ich der Firma *Naef & Cie.* mit, dass ich jetzt bereit sei, das Angebot von 1919 anzunehmen.

Es begann nun die beste und angenehmste Periode meines chemischen Lebenswerkes, die 1930 nach meiner Rückkehr aus Holland durch die zweite Periode einer Zusammenarbeit mit der Ciba ergänzt wurde. Diese Zusammenarbeit führte zu verschiedenen wichtigen Resultaten. Die wichtigsten sind unten als Punkt 3 zusammengestellt. Die Freundschaft mit den zwei Firmen währte über meine Emeritierung hinaus bis zum heutigen Tag.

Zurück zu 1921. Es ergab sich, dass sowohl *Chuit* sowie ich selbst, unabhängig voneinander, jeder eine Liste von natürlichen Riechstoffen aufstellte, deren Bearbei-

tung erwünscht schien. Meine Liste enthielt Nerolidol, Farnesol, Zibeton, Muscon, Iron, Jasmon. Die *Chuitsche* Liste enthielt statt Nerolidol den aliphatischen Monoterpenalkohol Nerol und die gleichen 5 übrigen Namen. Damit hatte ein gutes gegenseitiges Einvernehmen begonnen.

Zuerst wurde die Totalsynthese der beiden Riechstoffe der Sesquiterpenreihe Farnesol und Nerolidol durchgeführt. Die Formel des Farnesols wurde 1913 von *Kerschbaum* (in der Firma *Haarmann & Reimer*) aufgestellt, die des Nerolidols war noch unbekannt. Aus den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Nerolidols liess sich folgern, dass zwischen Farnesol und Nerolidol die gleichen Beziehungen bestehen wie zwischen Geraniol und Linaool bei den Monoterpenen. Die Reaktionsfolge der obenerwähnten Totalsynthese des Linaools konnte daher auf das Nerolidol übertragen werden. Da das synthetische Nerolidol beim Erhitzen mit Acetanhydrid Farnesylacetat liefert, war somit auch die Totalsynthese des Farnesols bewerkstelligt.

Es kam dann gelegentlich die letzte Änderung der Firma-Nomenklatur in «*Firmenich & Cie.*».

Die drei wichtigsten Arbeitsgebiete meines chemischen Lebenswerkes, die meine stets wachsende Anzahl von Mitarbeitern voll beschäftigte, möchte ich der Einfachheit halber zusammenfassend kurz skizzieren. An erster Stelle folgt das Gebiet der vielgliedrigen Ringe, das für die systematische organische Chemie vielleicht das wichtigste ist. Der grosse Rest stellt das zusammenhängende Riesengebiet der Isoprenoiden vor, die nicht nur für die organische Chemie der Naturverbindungen, sondern auch für die Biochemie von Interesse sind. Wenn man bedenkt, dass der Geruch zu den stärksten physiologischen Wirkungen gehört, so war die Mannigfaltigkeit der Gerüche bei der erweiterten Reihe cyclischer Ketone von einigem Interesse. Die bekannten 5- bis 8gliedrigen Ketone zeigen Mischgerüche zwischen Bittermandel-, Kümmel- und Pfefferminz-Geruch. Von den neu bekanntgewordenen Ketonen (vgl. Punkt 1) geht ein Camphergeruch vom 9- bis zum 11/12-Ring, dann Moschusgeruch etwa vom 14- bis 18-Ring. Weiter kommt praktisch Geruchlosigkeit.

1. Die Begründung der Chemie der unbekanntenen vielgliedrigen Ringe erfolgte durch Aufklärung der Struktur der natürlichen moschusartig riechenden Ketone **Zibeton und Muscon**, für die **Vorliegen eines 17gliedrigen bzw. 15gliedrigen Ringes** bewiesen werden konnte. Diese Tatsache war die Anregung zur Auffindung einer ersten synthetischen Methode, welche die Gewinnung der **homologen Reihe der vielgliedrigen alicyclischen Ketone** erlaubte, angefangen vom 9gliedrigen bis zum 34gliedrigen Ring. Unter dem Einfluss der unkorrekten *Baeyerschen* Spannungstheorie wurden solche Verbindungen früher für nicht existenzfähig gehalten. Arbeitsbeginn 1922; erste Publikation 1926. Also lange Geheimhaltung!

2. Die **Strukturaufklärung** der natürlichen **Sesqui-, Di- und Triterpene**, enthaltend 15, 20 und 30 Kohlenstoffatome, begann durch **Dehydrierung** zu aromatischen Verbindungen. Die **Isoprenregel** diente damals als Wegweiser bei der Ableitung von weiteren Einzelheiten des Kohlenstoffgerüsts. Die vollständige Aufklärung der Struktur konnte so wesentlich leichter und sicherer erreicht werden. Arbeitsbeginn und erste Publikation 1921.

3. Erste vollständige **Aufklärung der Struktur eines Sexualhormons**, des im Männerharn vorkommenden **Androsterons**, durch seine künstliche Herstellung aus einem geeigneten Cholesterolderivat. Nach der gleichen Methodik wurde nachher

das in den Testikeln vorkommende aktivere Hormon **Testosteron** hergestellt und damit aufgeklärt. Es wurde so ein Weg eröffnet zur künstlichen Herstellung anderer Sexualhormone und Steroidhormone. Arbeitsbeginn 1932, erste Publikation 1934.

Alle diese Arbeitsgebiete wurden nicht nur im Zürcher Laboratorium verfolgt, sondern auch von zahlreichen Fachgenossen in aller Welt, denn die Gebiete sind viel zu umfangreich, als dass sie in einem oder einigen wenigen Forschungszentren hätten abgerundet werden können.

4. Carotinoide (= Tetraterpene). An der Aufklärung der Carotinoide war ich experimentell nicht beteiligt. Nach dem Bau des Kohlenstoffgerüsts, der genau der Isoprenregel entspricht, **sind die Carotinoide Tetraterpene**, die sich von den Triterpenen dadurch unterscheiden, dass der grössere Teil des Kohlenstoffgerüsts aliphatisch ist und nur an einem oder an beiden Enden der aliphatischen Kette alicyclische Ringe, meistens von Jononstruktur, angehängt sind. Auch die Biogenese der Carotinoide ist gleichartig wie die der anderen Terpene. Ich zitiere hier einen Passus aus dem Vorwort des dieser Tage erschienenen Buches¹⁾ «Carotenoids» (Herausgeber *Otto Isler*):

‘Investigations of structure by the schools of *Karrer*, *Kuhn*, *Zechmeister* and *Heilbron* began to appear in 1928. The polyene concept was first advanced by *Zechmeister*, and the occurrence of conjugation in the chain of double bonds was shown spectroscopically (*Kuhn*). The isoprene rule (*Ruzicka*) had considerable influence on the process of postulating structures. In 1930–31 *Karrer* recognized the symmetrical nature of the structures of β -carotene, lycopene and zeaxanthine and the constitution of vitamin A was shown to be closely related to half the β -carotene molecule.’

Wir müssen noch auf die **Rolle der Dehydrierung** bei der Aufklärung von Kohlenstoffgerüsten eingehen. Die Dehydrierung, die bei den Sesqui-, Di- und Triterpenen eine so grosse Rolle gespielt hat, war für die Aufklärung der Carotinoide unnötig, da sie keine kondensierten Ringsysteme wie die anderen höheren Terpene enthalten, und zwar bis zu fünf Sechsringen bei den pentacyclischen Triterpenen. Für die Bedeutung der Dehydrierung bei der Aufklärung solcher Verbindungen spricht ausserordentlich deutlich das Beispiel der Steroide, bei denen drei Sechsringe und ein Fünfring untereinander kondensiert sind. Die in den *Nobel*-Vorlesungen von *Windaus* und *Wieland* 1927 und 1928 enthaltenen Formeln von Cholesterol und den Gallensäuren, die ohne Dehydrierung und nur auf Grund korrekter Abbauresultate aufgestellt wurden, waren weitgehend unkorrekt. Die Korrektur der Steroidformeln erfolgte 1932 unter voller Berücksichtigung der früher prinzipiell abgelehnten Zuverlässigkeit der Dehydrierung als Methode.

Zum Schluss müssen wir noch die im Titel dieser Ausführungen versteckte **Frage nach der Rolle von Riechstoffen in der Chemie der unter 1–4 besprochenen Verbindungen** beantworten. Für die Synthese der **vielgliedrigen Ringe** ist die Antwort sehr einfach, denn diese Ringverbindungen konnten erst hergestellt werden, nachdem uns die Zibetkatze und das Moschustier assistierten.

Der Jononring in α - und in β -Form spielt eine wichtige Rolle bei den **Carotinoiden**, da er bei vielen Vertretern dieser Körperklasse als der erwähnte endständige Sechsring fungiert und so bei biologisch besonders wichtigen Carotinoiden (wie Vit-

¹⁾ Birkhäuser Verlag, 1971, Basel und Stuttgart, p. 13.

amin A) als β -Jononring eine Voraussetzung ist für das Zustandekommen der physiologischen Wirkung.

Die Konstitution und sogar die Bruttoformel des **Irons** nach *Tiemann & Krüger* waren tatsächlich falsch. Dieses Keton enthält einen Jononring mit einer zusätzlichen Methylgruppe neben dem zwei Methylgruppen tragenden Ringglied; dieselbe Gruppierung ist am Ende der langen Seitenkette des Ergosterols enthalten, mithin auch des Vitamins D₁. Das Iron ist ein Gemisch dreier Isomeren, neben der α - und der β -Form kommt noch die γ -Form vor mit einer semicyclischen Doppelbindung.

Von der mit *Chuit* gemeinsamen Riechstoffliste wäre noch das **Jasmon** zu erwähnen, dem das gleiche 11 C-Atome aufweisende Kohlenstoffgerüst zukommt wie dem Ketonalkohol Pyrethron, der mit Chrysanthemumsäure verestert das wirksamste Pyrethrin vorstellt. Diesem Kohlenstoffgerüst kommt bis heute keine weitere Bedeutung zu.

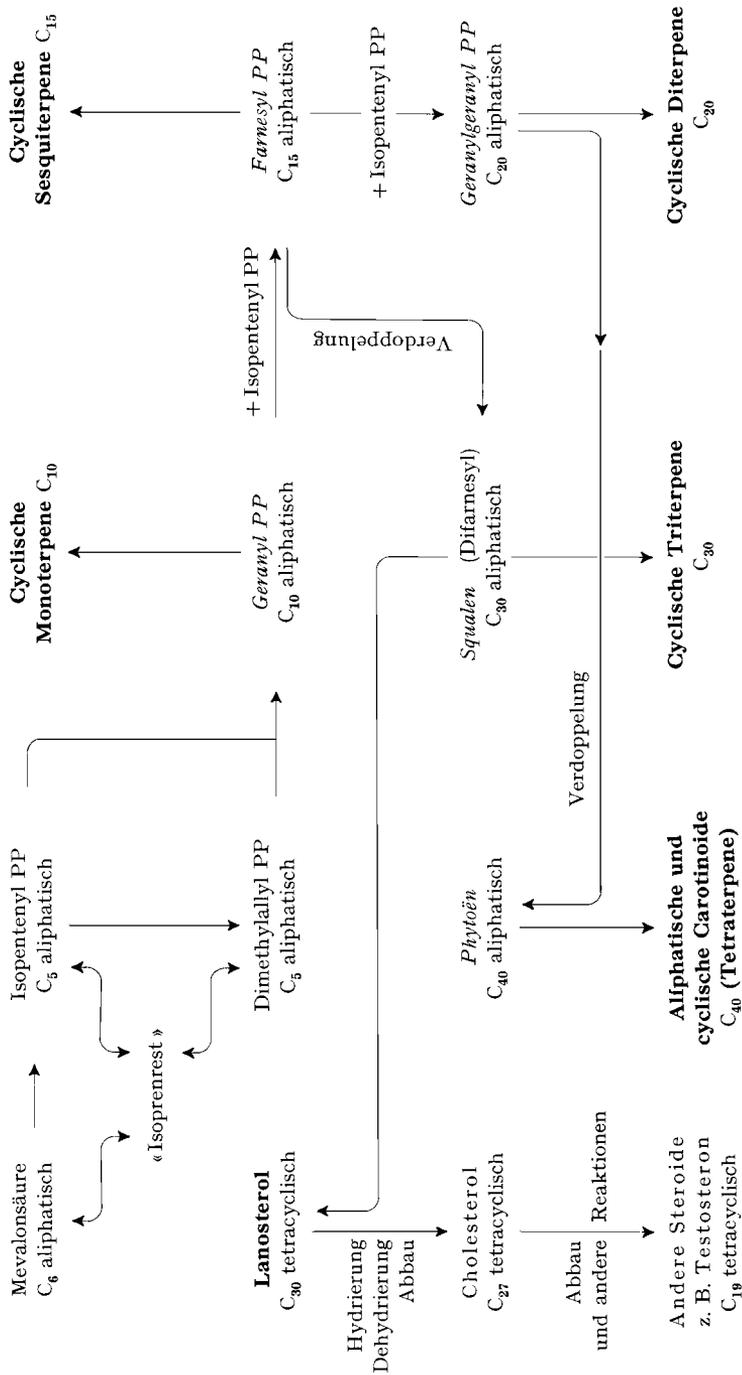
Für die **polycyclischen höheren Terpene** ist die Antwort erst möglich geworden nach der exakten experimentellen Aufklärung der Biogenese. Im Anfang spielte die **Isoprenregel** die Rolle einer hypothetischen Biogenese, d. h. Entstehung der Molekel durch Aneinanderlagern der Isoprenreste. Nachdem bei einem zweiten Beispiel, diesmal im Zürcher Laboratorium, und zwar beim Triterpen Lanosterol ein Kohlenstoffgerüst nachgewiesen wurde, das nicht restlos in Isoprenreste zerlegbar ist, wurde die alte Isoprenregel 1953 durch eine neue, die sogenannte «**biogenetische Isoprenregel**» (s. weiter unten die Tabelle) ersetzt. Die neue Regel sagt aus, dass die cyclischen Terpene biogenetisch nicht direkt aus Isoprenresten entstehen, sondern dass zuerst aus den Isoprenresten die aliphatischen Terpenalkohole gebildet werden, also Geraniol (C₁₀), Farnesol (C₁₅), Geranylgeraniol (C₂₀), ferner der nach *Karrer* aus 2 Farnesylresten symmetrisch zusammengesetzte Kohlenwasserstoff Squalen (C₃₀) und der aus 2 Geranylgeranyl-Resten ebenfalls symmetrisch zusammengesetzte Kohlenwasserstoff Lycopersen (C₄₀), der sofort unter Verlust von 2 H-Atomen in Phytoen (C₄₀) übergeht. Aus den Alkoholen C₁₀, C₁₅, C₂₀ werden durch Ringschluss cyclische Monoterpene, Sesquiterpene und Diterpene gebildet. Aus dem Kohlenwasserstoff Squalen C₃₀ entstehen die verschiedenen cyclischen Triterpene, darunter auch das schon erwähnte tetracyclische Triterpen Lanosterol, woraus nach *Bloch* und *Woodward* unter Entfernung von 3 CH₃-Gruppen Cholesterol gebildet wird. Aus dem Kohlenwasserstoff Lycopersen bzw. Phytoen entstehen die anderen aliphatischen und die cyclischen Carotinoide.

Die **biogenetische Isoprenregel sagt weiter aus**, dass an so primär entstandenen Molekeln der cyclischen Terpene, welche in vielen Fällen das endgültige Produkt sind, gewisse sekundäre Abänderungen stattfinden können, für die es keine feste Regel gibt, ausser dass sie (wenigstens nach den bisherigen Feststellungen) den Prinzipien der organischen Chemie folgen müssen.

Als ein Beispiel sei auf die Biogenese des Testosterons hingewiesen. Das Triterpen Lanosterol baut 3 Methylgruppen ab, die zwei Doppelbindungen werden abgesättigt und die Doppelbindung des Cholesterols eingeführt, dann wird die ganze lange Seitenkette des Cholesterols aboxydiert und schliesslich durch Oxydation und Reduktion das Testosteron fertiggestellt.

Diese zunächst hypothetischen Forderungen der **biogenetischen Isoprenregel** konnten allmählich **exakt bewiesen** werden, nachdem 1956 in den USA die Arbeits-

Biogenese der Terpene nach der biogenetischen Isoprenregel (PP = Pyrophosphat)



gruppen *Folkers* und *Wright* die Mevalonsäure (= Hydroxymethyl-glutarsäure) eigentlich zufällig entdeckt hatten. Sehr wichtig war die Beobachtung, dass aus der Mevalonsäure (6 C-Atome), unter Abspaltung des einen Carboxyls und Reduktion des anderen zur CH_2OH -Gruppe, endlich der **hypothetische Isoprenrest in Form des Isopentenols** erhalten wurde. Aus Isopentenol, das die Doppelbindung in β, γ -Stellung zur CH_2OH -Gruppe enthält, wird biogenetisch durch Wanderung der Doppelbindung in α, β -Stellung der **Dimethyl-allylalkohol** gewonnen. Die beiden Alkohole zusammen sind nötig, um biogenetisch Geraniol zu erhalten. Für die Verlängerung des Geraniols zu Farnesol und weiter zu Geranylgeraniol genügt das Isopentenol. Für die biogenetischen Reaktionen werden die Pyrophosphate der Alkohole verwendet. Bemerkenswert ist, dass sich die beiden Varianten des Isoprenrestes schematisch (nicht biogenetisch) durch Anlagerung von Pyrophosphorsäure an Isopren ableiten lassen.

An der Durchführung dieser und anderer dazugehöriger biogenetischer Reaktionen waren zahlreiche Autoren beteiligt. Erwähnt seien besonders die beiden *Nobel*-Preisträger auf diesen Gebieten, *Bloch* und *Lynen*, ebenso auch die Arbeitsgruppe *Popjak-Cornforth*.

Die **Rolle der Riechstoffe Geraniol und Farnesol** bei der Biogenese so vieler verschiedenartiger und z.T. ungemein wichtiger Verbindungen – alle Terpene, Carotinoide und Steroide – steht in sehr scharfer Konkurrenz mit ihrer Rolle in der Parfümerie.

188. Mass Spectrometry and Organic Analysis, part 14¹⁾ The Photolysis and Mass Spectra of Medium and Large Ring Ketones from C_9 to C_{16}

by **K. H. Schulte-Elte, B. Willhalm, A. F. Thomas,**
the late **M. Stoll** and **G. Ohloff**

Firmenich & Cie, Laboratoire de Recherches, Genève

Dedicated to Dr. Roger Firmenich on the occasion of his 65th birthday

(14. VII. 71)

Summary. The photolysis of cyclic ketones from C_9 to C_{16} has been carried out, and formation of cyclobutanols observed in only C_{11} to C_{16} . Although in the mass spectrometer cyclobutanols are not formed, an initial transfer of a γ -hydrogen atom to the carbonyl group is shown to occur in the mass spectra of all cyclic ketones higher than C_{10} .

The photolysis of cyclic ketones by direct excitation in solution has already been described for cyclododecanone [2], cycloundecanone [3], cyclodecanone [4], and cyclopentadecanone [5]. We have now examined the photolysis of the C_9 , C_{13} , C_{14} , and C_{16} cyclic ketones, and in this note we discuss the analogy which may exist between photochemistry and mass spectrometry in the series of cyclic ketones. That such analogies between photochemistry and mass spectra are possible is well-known; *e.g.*, the site-specific γ -hydrogen transfer to the carbonyl group in ketone mass spectra (often

¹⁾ For part 13, see [1].