

192. Darstellung von (+)- und (-)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal aus (+)-Pulegon. Ein Beitrag zur Kenntnis olfaktorischer Eigenschaften von Enantiomeren

von **W. Skorianetz, H. Giger** und **G. Ohloff**

Firmenich & Cie., Forschungslaboratorium, Genf

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

(30. VII. 71)

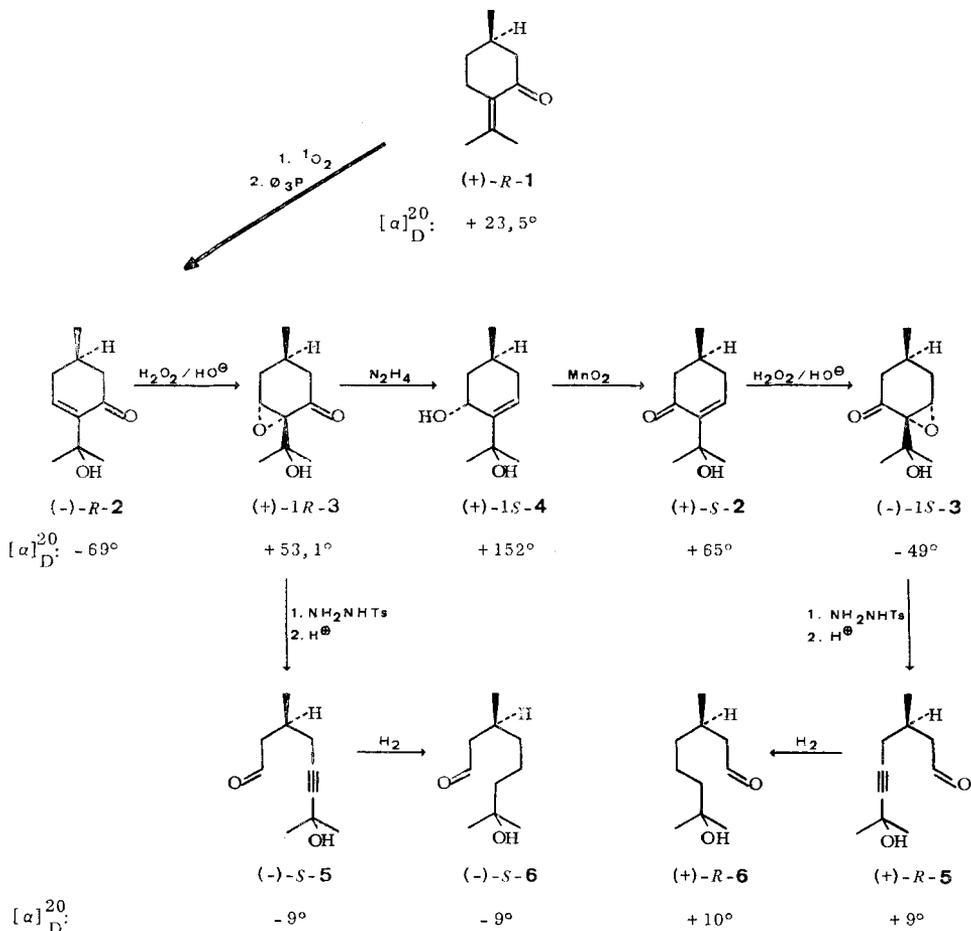
Summary. The enantiomers of 7-hydroxy-dihydrocitronellal have been prepared stereospecifically from (+)-pulegone by a sequence of analogous reactions. The olfactory properties of the final products and of the intermediates have been investigated. In most cases they exhibit remarkable qualitative and quantitative differences in odour.

Optische Antipoden von Riechstoffen nehmen bei der Erforschung der Beziehungen zwischen Molekularstruktur und Geruch eine besondere Stellung ein [1]. So könnte z.B. die genaue Kenntnis ihrer qualitativen olfaktorischen Eigenschaften zu gewissen Rückschlüssen auf den ersten Schritt der Geruchswahrnehmung führen und ganz allgemein einen Beitrag zur Entwicklung von Vorstellungen über den molekularen Aufbau des olfaktorischen Rezeptorsystems leisten.

Da jedoch die geruchlichen Unterschiede zwischen Enantiomeren erfahrungsgemäss meist ausserordentlich gering sind und andererseits die Geruchsschwellenwerte der meisten Riechstoffe oft in einer Grössenordnung weit unterhalb der mit den heutigen analytischen Mitteln erfassbaren Grenzen liegen, hat man bei der Darstellung chiraloptischer Isomere besondere Sorgfalt walten zu lassen. Um nämlich den olfaktorischen Vergleich von Enantiomeren erst sinnvoll zu gestalten, muss man ihre Darstellung unter Anwendung möglichst identischer physikalischer oder chemischer Methoden aus dem gleichen Ausgangsmaterial vornehmen. Erst dann wird man die gleiche oder eine ähnliche statistische Verteilung eventueller Verunreinigungen in beiden Enantiomeren erzielen können. Dieser Konzeption folgend gelangte man zu Ergebnissen, die es wie im Falle des β -Citronellols [2], *cis*- und *trans*-Rosenoxids [3], des Linalools [4] und schliesslich des Carvons [5] gestatteten, eine olfaktorische Differenzierung optischer Antipoden erstmals mit Sicherheit festzustellen.

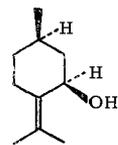
7-Hydroxy-dihydrocitronellal (**6**) gehört zu einer besonderen Art von Riechstoffen¹⁾, deren optische Antipoden gemeinsam aus (+)-Pulegon (**1**) auf dem im Formelschema skizzierten Wege hergestellt werden konnten. Das durch photosensibilisierte Sauerstoffübertragung auf (+)-Pulegon (**1**) und anschliessende Reduktion des entsprechenden Allylhydroperoxids leicht zugängliche (-)-8-Hydroxy-1^a-*p*-menthen-3-on (*R*-**2**) lieferte nach Behandlung mit alkalischem H₂O₂ (+)-8-Hydroxy-4,5 α -epoxy-isomenthon (1*R*-**3**) als zentrales Zwischenprodukt [7]. Die Konfigurationsumkehr erfolgt auf der Stufe der *Wharton*-Reaktion [8] von 1*R*-**3**. Es bildet sich dabei das

¹⁾ Beide funktionellen Gruppen bilden dabei die osmophore Gruppe [6]. Über Riechstoffe, die eine bifunktionelle Einheit besitzen, wird noch in einem andern Zusammenhang berichtet werden.

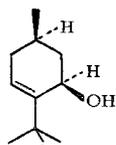


kristalline sowie praktisch geruchlose (+)-*trans*- Δ^4 -*p*-Menthen-3,8-diol (1S-4). Nachfolgende zweifache Oxydation führte schliesslich über (+)-S-2 zum (-)-1S-3.

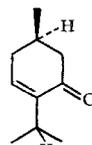
Die *trans*-Lage der sek. Hydroxylgruppe in 4 geht aus den analytischen Daten und besonders nach Vergleich mit seinem Diastereomer der 1R-Reihe hervor. Der *cis*-Alkohol 8 konnte nämlich durch Photooxygenierung von (-)-1R-*cis*-Pulegol 7 gewonnen werden [7]. Da die Wharton-Umlagerung unter Retention der Konfiguration verläuft [9], folgt aus der relativen Lage der sek. Hydroxylgruppe in 4 die α -Stellung der Epoxygruppe in 3. Dieses Ergebnis wird durch die Beobachtung gestützt, dass die basenkatalysierte Epoxydation des (-)- Δ^4 -*p*-Menthen-3-ons (9) von der dem Methylsubstituenten in 1-Stellung abgewandten Seite erfolgt und zur Bildung von (+)-4,5 α -Epoxy-isomenthon (10) führt [10].



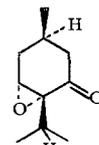
7



8



9



10

Beide 3-Antipoden unterwirft man in getrennten Operationen einer Epoxyketon-Alkinon-Spaltung ihrer Tosylhydrazone [11]. Katalysierte Hydrierung in Gegenwart von Pd/BaSO₄ führte die beiden Acetylenverbindungen (–)-S-5 bzw. (+)-R-5 unter Aufnahme von 2 Molekeln Wasserstoff in die beiden enantiomeren 7-Hydroxydihydrocitronellale 6, praktisch gleicher optischer und chemischer Reinheit, über.

Wie ein Expertenausschuss²⁾ fand, rufen beide Enantiomere 6³⁾ einen angenehm blumigen, an den Duft des Maiglöckchens (*Convallaria majalis* L.) erinnernden Sinneseindruck von eindeutig unterschiedlicher Geruchsqualität⁴⁾ hervor. (+)-7-Hydroxydihydrocitronellal [(+)-R-6] besitzt eine kraftvolle süßliche Note, die im (–)-7-Hydroxydihydrocitronellal [(–)-S-6] schwächer ausgeprägt ist. Dagegen besitzt (–)-S-6 eine frische an grüne Blätter erinnernde Nuance mit minzigem Unterton. Für parfümistische Zwecke bevorzugt man die reine Tonalität des (+)-R-6-Enantiomeren. Die racemische Verbindung besitzt einen Mischgeruch, in welchem der minzige Charakter von (–)-S-6 noch deutlich wahrnehmbar ist.

Überraschenderweise fiel das Urteil über den geruchlichen Unterschied der für 6 vorgelagerten Ausgangsverbindungen (+)-1-R-3 und (–)-1-S-3 uneinheitlich aus. Sollte danach der minzige Geruchscharakter der Enantiomeren von 3 überhaupt Unterschiede aufweisen, so sind diese ausserordentlich gering und nicht von jeder Nase differenzierbar. Demgegenüber bestehen bei den enantiomeren Hydroxyketonen 2 erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede. Der beiden Enantiomeren anhaftende minzige Geruchscharakter ist in (+)-S-2 durch eine frische Tonalität gekennzeichnet und ausserdem in verstärktem Masse wahrnehmbar.

Beschreibung der Versuche. – *Allgemeines.* Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. Gautschi) ausgeführt. Die Gas-Chromatographien wurden mit den Modellen A-700 und -1700 der Firma *Varian-Aerograph* durchgeführt. Für Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten (Kieselgel F₂₅₄) der Firma *Merck* verwendet. Die Substanzen wurden durch Säulenchromatographie (an Kieselgel G nach *Stahl*, Kolonnenlänge 1 m, Kolonnendurchmesser 2,5 cm) unter Druck (1 atm) oder durch Destillation an einer Mikrodrehbandkolonne (*Normag*) gereinigt. Die Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Spektralphotometer, Modell A 21, Kochsalz-Optik aufgenommen; feste Substanzen mittels KBr-Pressstechnik, Flüssigkeiten zwischen NaCl-Platten. Charakterisierung der IR.-Absorptionen: *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach. Zur Aufnahme der Kernresonanzspektren (NMR.-Spektren) diente ein *Varian-A-60*-Spektrometer mit einer Frequenz von 60 MHz; es bedeuten *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett. Die vor H angeführten Zahlen geben die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen an; interner Standard: Tetramethylsilan. Die Massenspektren wurden mit Hilfe eines *Atlas-CH-4*-Gerätes angefertigt. Einlassteil-Temperatur 150°, Ionenquellen-Temperatur ca. 250°, Elektronenenergie 70 eV, Ionenbeschleunigungsspannung 3000 V. Es wird jeweils nur das stärkste Signal einer Fragmentgruppe angegeben. Die hinter den Massenzahlen in Klammern angeführten Werte entsprechen den relativen Intensitäten in % des stärksten Signals. Die NMR.- und Massen-Spektren wurden im Laboratorium von Herrn Dr. B. Willhalm aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, in 10-proz. Lösung in Chloroform gemessen.

1. (–)-7-Hydroxy-3,7-dimethyl-oct-5-in-1-al ((–)-S-5). Ein auf –20° abgekühltes Gemisch von 5,52 g (0,03 Mol) ((+)-1-R-3) [7] und 5,80 g (0,034 Mol) Tosylhydrazin wurde mit 150 ml einer Mischung von Methylenchlorid und Eisessig (2:1; *v:v*) versetzt. Unter Rühren liess man auf Raum-

- 2) Wir danken den Herren *P. Leget*, *G. Malet*, *E. Roger* und *P. Sawograin* sowie dem Leiter des Ausschusses, Herrn *Max Erni*, für ihre fachliche Unterstützung.
- 3) 7-Hydroxydihydrocitronellal, in der Fachsprache als Hydroxycitronellal bezeichnet, wurde um die Jahrhundertwende von *P. Chuil* in unserem Laboratorium entdeckt und 1908 unter dem Spezialitätennamen «Cyclosia Base» auf den Markt gebracht. Der Hydroxyaldehyd gehört heute noch zu den Standardverbindungen synthetischer Riechstoffe.
- 4) *Theimer & McDaniel* [12] konstatieren dafür ebenfalls olfaktorische Unterschiede ohne Beschreibung der Geruchsqualitäten. Der Aussagewert dieser Ergebnisse sowie aller früheren Untersuchungen von anderer Seite ist durch die Verwendung von Ausgangsmaterialien verschiedenster Provenienz eingeschränkt.

temperatur aufwärmen. Nach 24 Std. waren 600 ml Stickstoff (83% d.Th.) entwickelt. Man goss auf Natriumhydrogencarbonatlösung und Eis, wusch mit Natriumchloridlösung neutral und trocknete über Natriumsulfat. Nach Eindampfen hinterblieben 6,97 g gelbes Öl, das durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 6:4; *v:v*) aufgetrennt wurde. Man erhielt 2,0 g (–)-S-5 (50%, bezogen auf umgesetztes (+)-1-R-3), neben 1,15 g (21%) zurückgewonnenem (+)-1-R-3. Sdp. 100–110°/0,1 Torr (Kugelrohr); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9^{\circ}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4669$; $d_4^{24} = 0,9629$ g/ml. – IR.-Spektrum: 3360 (s) und 1150 cm^{-1} (s, *t*-OH); 2720 (*m*) und 1720 cm^{-1} (s, –CHO); 2240 cm^{-1} (*w*, C≡C); 948 cm^{-1}

(s); 852 cm^{-1} (*m*). – NMR.-Spektrum (CCl_4): $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} = 1,05$ ppm (3 H, *D*; *J* = 6,0 Hz); $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} = 1,42$ ppm (6 H, *S*); $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H}_2 \end{array} = 2,05\text{--}2,5$ ppm (5 H, breit); OH = 4,20 ppm (1 H, *S*, breit); –CHO = 9,7 ppm (1 H, breit). – MS.: *M*⁺ fehlt; *m/e*: 43 (100), 153 (21), 109 (21), 135 (15), 69 (13), 59 (13), 97 (12), 55 (12), 125 (2).

2. (–)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal ((–)-S-6). Eine Lösung von 900 mg (5,4 mMol) (–)-S-5 in 20 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 450 mg Pd/BaSO₄ (10-proz.) hydriert. Nach Aufnahme von 255 ml Wasserstoff (98%) blieb die Reaktion stehen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert (110°/0,05 Torr, Kugelrohr): 750 mg (80%) farbloses Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9^{\circ}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4485$; $d_4^{24} = 0,9333$ g/ml. – IR.-Spektrum: 3390 (s) und 1152 cm^{-1} (s, *t*-OH); 1725 (s) und 2700 cm^{-1} (*m*, –CHO); 934 cm^{-1} (s); 909 cm^{-1} (s). – NMR.-

Spektrum (CDCl_3): $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} = 0,95$ ppm (3 H, *D*; *J* = 6,0 Hz); $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array} = 1,14$ ppm (6 H, *S*); $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H}_2 \end{array} = 1,35$ ppm (6 H, breit); $\text{O}=\text{C}-\text{H} = 2,0\text{--}2,4$ ppm (3 H, breit); OH = 4,1 ppm (1 H, *S*); –CHO = 9,67 ppm (1 H, *T*; *J* = ~2 Hz). – MS.: *M*⁺ fehlt; *m/e*: 59 (100), 43 (63), 71 (41), 55 (14), 29 (11), 31 (10), 96 (9), 81 (8), 114 (4), 121 (3), 139 (3).

3. (+)-trans-1⁴-p-Menthen-3,8-diol ((+)-1S-4). Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 1,84 g (0,01 Mol) (+)-1-R-3 [7] in 10 ml Methanol wurde langsam mit 1,5 g (0,03 Mol) Hydrazinhydrat versetzt. Anschliessend fügte man 120 μl (~0,002 Mol) Eisessig hinzu. Die sich rasch gelb färbende Lösung wurde 1 Std. bei 0° und 1,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert, der neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein viskoses Öl, das im Eisschrank z. T. durchkristallisierte. Die Kristalle wurden durch Säulenchromatographie (Essigester/Cyclohexan 4:6; *v:v*) isoliert und aus Petroläther umkristallisiert: 800 mg (46%), Smp. 61–62°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152^{\circ}$. – IR.-Spektrum (KBr): 3280 cm^{-1} (s, OH); 2930 cm^{-1} (s); 1660 cm^{-1} (*m*, C=C); 1166/1180 cm^{-1} (s); 1140 cm^{-1} (s); 1088/1072 cm^{-1} (*m*); 1018 cm^{-1} (s); 954 cm^{-1} (s); 934 cm^{-1} (s); 909 cm^{-1} (*m*); 864 cm^{-1} (*m*); 833 cm^{-1}

(s, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$). – NMR.-Spektrum ($\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$): $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} = 0,95$ ppm (3 H, *D*; *J* = 5,5 Hz); $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array} = 1,33$ und 1,39 ppm (6 H, 2*S*); –CH₂–C–C und CH₂–C–OH = 1,5–2,3 ppm (4 H, *M*, breit); OH = 3,84 ppm (2 H, *S*, breit); HOCH–C=C = 4,44 ppm (1 H, *M*); C=C–H = 5,73 ppm (1 H, *M*). – MS.: *M*⁺ fehlt; *m/e*: 43 (100), 137 (34), 59 (23), 95 (21), 109 (19), 82 (16), 67 (15), 152 (14), 119 (8), 27 (6).

4. (+)-8-Hydroxy-1⁴-p-menthen-3-on ((+)-S-2). 15 g (0,883 Mol) (+)-1S-4 wurden in 90 ml Methylenchlorid gelöst und mit 150 g Braunstein oxydiert. Nach Rühren über Nacht wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert (80°/10^{–2} Torr): 13,5 g (80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64,7^{\circ}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4863$; $d_4^{24} = 1,009$ g/ml. – IR.- und NMR.-Spektren sowie das MS. waren identisch mit denjenigen von (–)-R-2.

5. (+)-7-Hydroxy-3,7-dimethyl-oct-5-in-1-al ((+)-R-5) und (+)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal ((+)-R-6) wurden genau nach den unter 1 bzw. 2 beschriebenen Methoden aus (–)-1S-3 hergestellt. Es werden daher nur die analytischen Daten angegeben.

(+)-7-Hydroxy-3,7-dimethyl-oct-5-in-1-al ((+)-R-5): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9^{\circ}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4681$; IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von (–)-S-5.

(+)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal ((+)-*R-6*): $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$; $n_D^{20} = 1,4491$; IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von (-)-*S-6*.

Die Darstellung von (+)-8-Hydroxy-4,5 α -epoxy-isomenthon ((+)-*1R-3*) wurde von *Schulte-Elte et al.* beschrieben [7]; das analog dargestellte (-)-1-S-**3** hatte folgende Konstanten: $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$; $n_D^{20} = 1,4700$; $d_4^{25} = 1,077$ g/ml. Sein IR.-Spektrum war mit demjenigen seines Enantiomeren identisch.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. Ohloff*, *Chemie in unserer Zeit* 5, 114 (1971); *La Recherche 1971*, im Druck.
- [2] *R. Rienücker & G. Ohloff*, *Angew. Chem.* 73, 240 (1961).
- [3] *G. Ohloff, E. Klein & G. O. Schenck*, *Angew. Chem.* 73, 578 (1961).
- [4] *G. Ohloff & E. Klein*, *Tetrahedron* 18, 37 (1962).
- [5] *L. Friedman & J. G. Miller*, *Science* 172, 1044 (1971).
- [6] *H. Rupe & K. V. Majewski*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 3401 (1900).
- [7] *K. H. Schulte-Elte, M. Gadola & B. L. Müller*, *Helv.* 54, 1870 (1971).
- [8] *P. S. Wharton & D. H. Bohlen*, *J. org. Chemistry* 26, 3615 (1961).
- [9] *E. Klein & G. Ohloff*, *Tetrahedron* 19, 1091 (1963).
- [10] *J. Katsuhara, H. Yamasaki & N. Yamamoto*, *Bull. chem. Soc. Japan* 43, 1584 (1970).
- [11] *A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff*, *Helv.* 50, 708 (1967).
- [12] *E. T. Theimer & M. R. McDaniel*, *J. Soc. Cosmet.* 22, 15 (1971).

193. Das organoleptische Prinzip von Cassis-Flavor im Buccublätteröl

von **E. Sundt, B. Willhalm, R. Chappaz** und **G. Ohloff**

Firmenich & Cie, Forschungslaboratorium, Genf

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

(24. VIII. 71)

Summary. The diastereoisomeres of *p*-menthone-8-thiol, derived from (+)-menthol, are the first ketothiols of the terpene series to have been found in nature. Stereochemistry, methods of preparation and olfactory properties of the new compounds are described.

Das ätherische Öl [1] der aus dem südlichen Teil Afrikas stammenden Buccublätter (*Barosma betulina* *Barth.*, *Rutaceae*) gilt seit langer Zeit als ein bedeutendes Ingredienz zur Herstellung von künstlichem Aroma der schwarzen Johannisbeere. Der erhöhte Konsum des in steigendem Masse beliebten Cassis-Flavors, sowie die immer schwieriger werdende Zugänglichkeit von Buccublätteröl lassen die Kenntnis der Chemie des riechenden und schmeckenden Prinzips dieser besonderen und bisher von keiner chemischen Verbindung oder einem Verbindungskomplex imitierbaren Aromate als wünschenswert erscheinen. Die sieben in dem ätherischen Öl bisher nachgewiesenen Monoterpenketone [2]¹⁾, die über 82% ihrer Inhaltstoffe ausmachen, tragen ebensowenig zu dieser charakteristischen Flavnote bei, wie die acht Monoterpenkohlenwasserstoffe ($\approx 12\%$). Im Gegenteil, sie gelten nach unseren organoleptischen Untersuchungen als störender und somit unerwünschter Faktor. Damit war klargelegt, dass die Cassis-Note von den Spurenstoffen des Buccublätteröls hervorgerufen wird, und dass die gesuchten Verbindungen wahrscheinlich einer bisher unbekanntem Riechstoffklasse angehören.

¹⁾ (-)-Isomenthon (35%), (+)-Menthon (9%), (-)-Pulegon (11%), (+)-Isopulegon (3%), (-)-iso-Isopulegon (3%), (\pm)-Piperitonepoxid (9,5%) und Diosphenol [*Buccucampher*]²⁾ (12%) [2].