

109. 75 Jahre Riechstoff- und Aroma-Chemie im Spiegel der *Helvetica Chimica Acta*

Teil I¹⁾

von Günther Ohloff

Firmenich SA, CH-1211 Genève 8

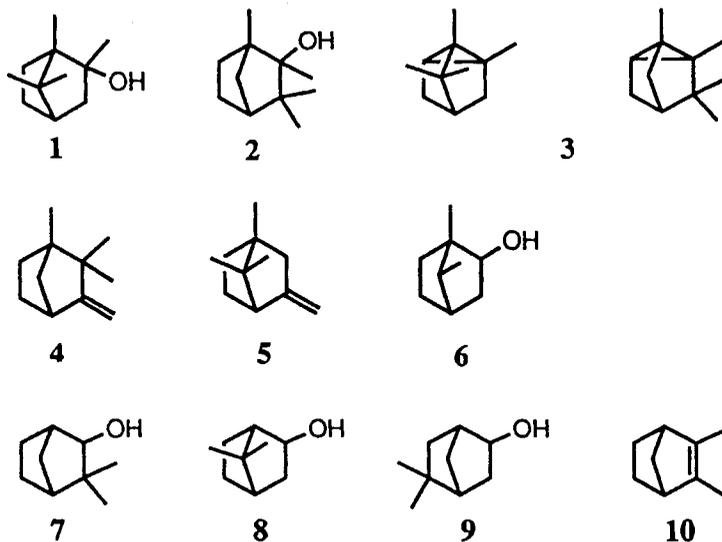
1. Einführung. – Seit der ersten Ausgabe der *Helvetica Chimica Acta* zieht sich eine Duftspur durch alle ihre Jahrgänge, die bis zur Gegenwart reicht und auch in Zukunft nicht zu versiegen droht. In der Tat sind in dieser Zeitschrift bedeutende Entdeckungen der modernen Riechstoff-Chemie dokumentiert, die in einem gewissen Zusammenhang mit der Entwicklung der Terpen-Chemie stehen.

Die wissenschaftlichen Pioniere dieses damals bereits hochentwickelten und systematisch betriebenen Zweiges der organischen Chemie waren 1918 verstummt und das hohe Forschungsniveau der Riechstoff-Industrie, besonders in Deutschland und in Frankreich, hatte unter den unglückseligen Ereignissen des 1. Weltkrieges gelitten. Ganz unauffällig sprangen zwei zufällig beide in Genf domizilierte und kurz vor der Jahrhundertwende (1895) mit äusserst bescheidenen Mitteln gegründete Firmen in die Lücke. Gegen die etablierte schwergewichtige Konkurrenz im übrigen Europa und in den USA, denen sie wirtschaftlich als 'quantité négligeable' gegenüberstanden, setzten sie bewusst als strategisches Mittel zum erfolgreichen Eintritt in diese Domäne auf gezielte intensive Forschung. Nach 75jährigem wissenschaftlichem und technischem Bemühen verfügt die einheimische Riechstoff-Industrie heute zusammen über etwa 15% an Marktanteilen des Welthandels, was die Schweiz zum wichtigsten Produzenten für Riechstoffe und Aromen in der Welt macht, gemessen an der Anzahl ihrer Bevölkerung. Diese Zahl gewinnt noch mehr an Glanz, wenn man bedenkt, dass 98% der produzierten Güter in alle Erdteile exportiert werden. Möglich wurde diese Leistung durch eine intensive Grundlagenforschung an unseren Universitäten und die exemplarische Zusammenarbeit mit der einschlägigen Industrie.

In einem fragmentarischen Rückblick soll daher versucht werden, die 'Highlights' der Forschung in ausgewählten Kapiteln zu dokumentieren. Darüber hinaus hat sich der Referent zum Ziel gesetzt, das *Curriculum vitae* einiger in dieser Zeitschrift aus der Taufe gehobenen Riechstoffe und Aromen bis zum heutigen Stand zu verfolgen und ihre wirtschaftliche Bedeutung als Parfümerie-Rohstoff hervorzuheben.

2. Mono- und Sesquiterpene. – *Leopold Ruzicka* eröffnete die Terpen-Chemie bereits im ersten Heft dieser Zeitschrift mit einer Untersuchung über die Camphen-Umlagerung, wofür er zum ersten Mal den Namen *Wagner-Umlagerung* vorgeschlagen hat. Als Zwischenprodukt während der Dehydratisierungsreaktion von Methylborneol (**1**) und Methylfenchol (**2**), die zu einem Gemisch von Methylcamphen (**4**) und Methylfenchon (**5**) führt, postulierte er als Zwischenstufe ein Tricyclen der Formel **3** [1]. Die Bestätigung

¹⁾ Teil II: in Vorbereitung.



seiner Hypothese glaubte *Ruzicka* durch die entsprechende Überführung der vier *nor*-Monoterpen-alkohole Santenol (6), Camphenilol (7), α - bzw. β -Fenchocamphenol (8 bzw. 9) in ihr gemeinsames Endprodukt, das natürlich vorkommende Santen (10), gefunden zu haben. In diesem besonderen Fall sollten nach seiner Meinung Dreiring-Bildung und Öffnung synchron verlaufen [2]. Tricyclen erwies sich jedoch nach *P. Lipp* und *H. Meerwein* als eine stabile Verbindung. Darüber hinaus schlug *Meerwein* eine unsymmetrische Carbo-Kation-Zwischenstufe bei diesem Prozess vor. Seither hat man es mit der *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zu tun.

Hans Rupe mit seinen Basler Mitarbeitern erschien ebenfalls in der ersten Ausgabe der *HCA* mit zwei Beiträgen über Derivate des Camphers [3] [4]. Während der nächsten 15 Jahre beschäftigte sich dieser Arbeitskreis besonders mit dem Phänomen des Circular-

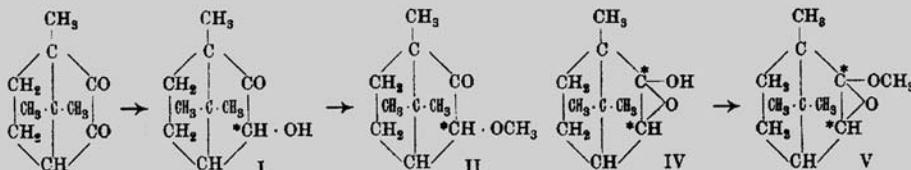
Fig. 1

Zur Konstitution und Molekülgrösse der Oxycampher

von *P. Karrer* und *Noritaka Takashima*.

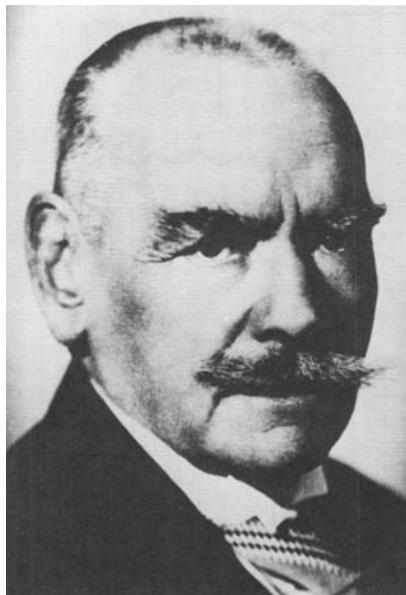
(28. III. 25.)

Der Methyläther des α -Oxycamphers zeigt, entgegen dem Campher selbst, keinen ausgesprochenen Geruch. Dies ist auffallend und bewegte uns dazu, die Verbindung auf ihre Molekülgrösse zu prüfen.

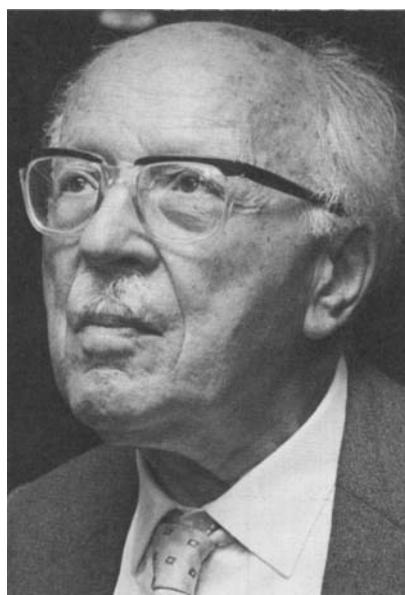


dichroismus terpenoider Verbindungen. Auf dem Riechstoff-Gebiet hatte der Name *Rupe* bereits einen guten Klang, denn schon im Jahre 1900 prägte er gemeinsam mit *Karl v. Majewski* den bis heute gültigen Begriff der *osmophoren Gruppe* als des geruchstragenden funktionellen Elements eines Duftstoffes.

Campher beschäftigte auch den jungen *Paul Karrer*, der sich mit Problemen von Struktur und Aktivität beim Geruch auseinanderzusetzen begann (*Fig. 1*) [5].



Hans Rupe



Leopold Ruzicka

Irrtümlicherweise nahm er für α -Oxycampher und seinen Methyl-ether die Formeln **IV** bzw. **V** (*Fig. 1*) an. 55 Jahre später fand die olfaktorische Beobachtung *Karrers* ihre molekulare Erklärung durch die 'bifunctional unit rule' [6]. Danach muss dem α -Oxycampher **I** ein Geruch zugeordnet werden, während der Keto-ether **II** auf Grund von zwei Proton-Akzeptor-Einheiten geruchslos sein sollte (s. *Kap. 7* in *Teil II*).

Im Rahmen einer sehr fruchtbaren Zusammenarbeit zwischen *Ruzicka* und der Genfer Riechstoff-Firma *Naef & Cie*, die im Jahre 1921 begann und erst 55 Jahre später mit seinem Tode endete, löste er sehr rasch seine erste Aufgabe, indem er die Struktur des Nerolidols (**11**) aufklärte. Gemäss *Schema 1* gelang dies in einfacher Weise durch Überführung des tertiären Sesquiterpen-alkohols **11** in das seit 1913 durch *M. Kerschbaum* bekannte Farnesol (**12**) und Farnesal (**13**) [7]. Die Elementaranalyse des Semicarbazons entschied über die Bruttoformel des Sesquiterpen-aldehyds **13**, was ein Ausschnitt aus *Ruzickas* Laborjournal dokumentiert (*Fig. 2*). Die Totalsynthese von (\pm)-Nerolidol (**11**)

Schema 1

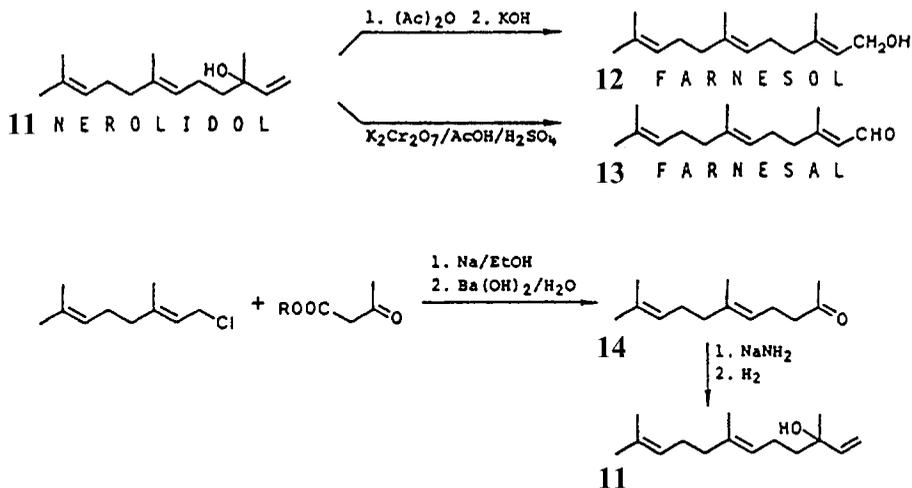
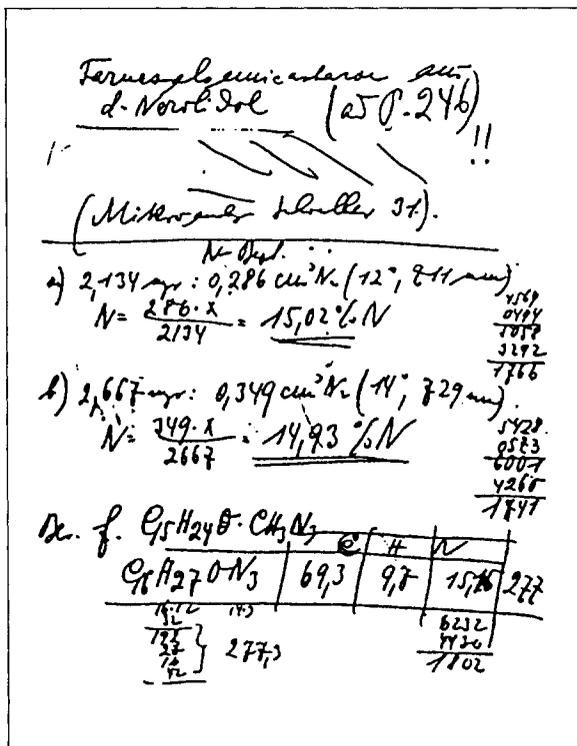


Fig. 2



[8] wurde nach dem gleichen Prinzip wie diejenige des Linalools [9] durchgeführt. Man brauchte nur β -Methylheptenon durch Geranylaceton (**14**) auszutauschen. Während optisch aktives Linalool damals aus japanischem und chinesischem Campher-Öl, mexikanischem Linaloeholz-Öl und besonders brasilianischem Rosenholz-Öl zugänglich war, bedeutete *Ruzickas* Nerolidol-Synthese den einzigen technischen Zugang zu den drei Sesquiterpen-Verbindungen **11–13** bis *Y.-R. Naves* die etherischen Öle von *Myrocarpus frondosus* und *M. fastigiatus* als reiche Quelle für (+)-Nerolidol entdeckte [10]. Nerolidol (**11**), Farnesol (**12**) und Farnesal (**13**) gehören zum riechenden Prinzip vieler Blütenöle und werden bis heute als bedeutende Ingredienzien der gehobenen Parfümerie angesehen. Erstmals in der Geschichte der Parfümerie wurden mit den beiden Alkoholen **11** und **12** synthetische Sesquiterpen-Derivate eingesetzt. Sie lieferten nämlich die Basis für die klassischen Kreationen *Je reviens* (*Worth* 1932) und *Fleurs de Rocaille* (*Caron* 1933).

Ruzicka hatte sich auf seinen Einstieg in die Riechstoff-Chemie sehr sorgfältig vorbereitet. Als Zeugnis dafür hinterlässt er die im Jahre 1920 in der *Chemiker-Zeitung* erschienene Arbeit über: 'Die Grundlagen der Geruchschemie', in der er neben Problemen von Struktur-Aktivität-Beziehungen auch bereits ein biochemisches Konzept für den Mechanismus der Olfaktion entwickelt. Sein klares Bekenntnis zu den Geruchsstoffen legte *Ruzicka* in seinem Rückblick 'Rolle der Riechstoffe in meinem Lebenswerk' [44] als 84jähriger ab. Über seine Zusammenarbeit mit der Genfer Riechstoff-Firma schreibt er dort: 'Es begann nun die beste und angenehmste Periode meines chemischen Lebens...'

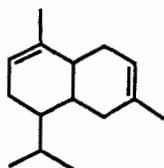
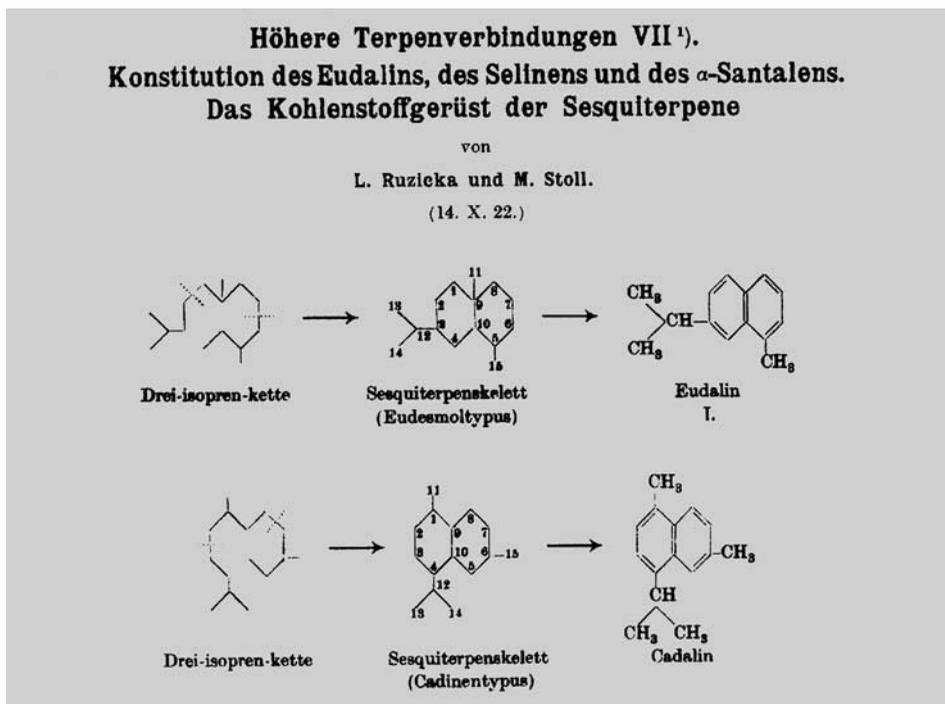
Ruzicka hatte sich bereits seit 1920 den bicyclischen Sesquiterpenen verschrieben. Er erkannte Dehydrierungsmethoden als geeignete Mittel zur Strukturaufklärung cyclischer Sesquiterpene, die in der Folge zur Aufklärung verschiedener Grundgerüste führen sollten. So liessen sich die damals strukturell unbekanntenen Cadinene durch Überführung in das substituierte Naphthalin-Derivat Cadalin erkennen [11–14], während Eudesmol und Selinen Eudalin lieferten (*Fig. 3*) [15]. Die Struktur der aromatischen Derivate konnten durch Synthese belegt werden [15] [16].

Das Erkennen des C-Skeletts wurde durch *Otto Wallachs* monoterpenoide Isopren-Regel aus dem Jahre 1887 gefördert, die *Ruzicka* konsequent auf die Sesquiterpene und Polyterpene übertrug [12] [15].

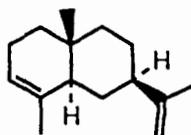
So wurde das aus dem Copaivabalsam stammende Cadinen (**15**) [11] bis auf die Lage der (C=C)-Bindungen geklärt [14]. Das Erkennen dieses Details jedoch blieb *W. P. Campbell* und *D. M. Soffer* 1942 vorbehalten.

Die Isopren-Regel weist *Ruzicka* den Weg für die Position der angulären Me-Gruppe, die bei der Dehydrierung von α - und β -Selinen (**16** bzw. **17**) zum Eudalin verlorengelassen [16]. Ein chemischer Abbau der beiden Kohlenwasserstoffe, die dem riechenden Prinzip des Selleriesamen-Öls angehören, sicherte diese Vermutung [17]. Die Bildung eines C₁₃-Diketons durch Ozonolyse legte nämlich die beiden (C=C)-Bindungen in **17** fest. Mit der Überführung von β -Eudesmol (**20**) aus Eucalyptus-Öl in das Gemisch der drei doppelbindungsisomeren Selinene **16–18**, sowie nach weiteren Abbau-Versuchen galt die Struktur des so häufig in der Natur anzutreffenden tertiären Sesquiterpen-alkohols **20** als gesichert [18]. Dennoch traten im Zusammenhang mit der Isopren-Regel Zweifel an der Struktur der Abbau-Säuren des α -Eudesmols auf, die erst 16 Jahre später eindeutig im Sinne der Formel **19** geklärt werden konnten [19]. Mit der Bestimmung der absoluten Konfiguration von **20** durch *B. Riniker*, *J. Kalvoda*, *D. Arigoni*, *A. Fürst*, *O. Jeger*, *A. M.*

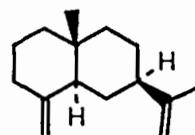
Fig. 3



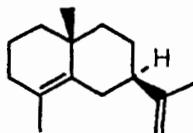
15



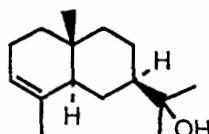
16



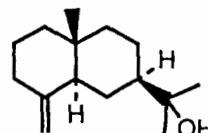
17



18



19



20

Gold und R. B. Woodward im Jahre 1954 war schliesslich ein wichtiges Kapitel der Sesquiterpen-Chemie abgeschlossen.

Bereits 1916 hatte Ruzicka im Rahmen seiner Forschungstätigkeit unter der Leitung von H. Staudinger über die insektiziden Eigenschaften der Inhaltsstoffe von *Pyrethrum*-

Extrakten in den beiden Pyrethrinen einen neuen Naturstoff-Typ entdeckt, der einen Ester der von ihm benannten (+)-Chrysanthemumsäure bzw. dem Methylester der (+)-Chrysanthemumdisäure mit dem Pyrethrolon darstellt. *Staudinger* entschloss sich allerdings erst acht Jahre später, die grundlegenden Arbeiten hierüber zu publizieren (*Fig. 4*) [41].

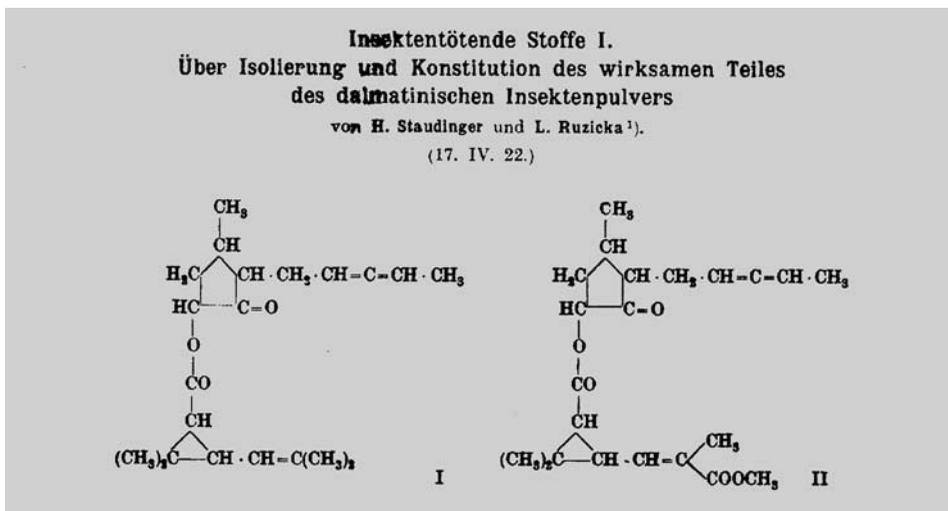
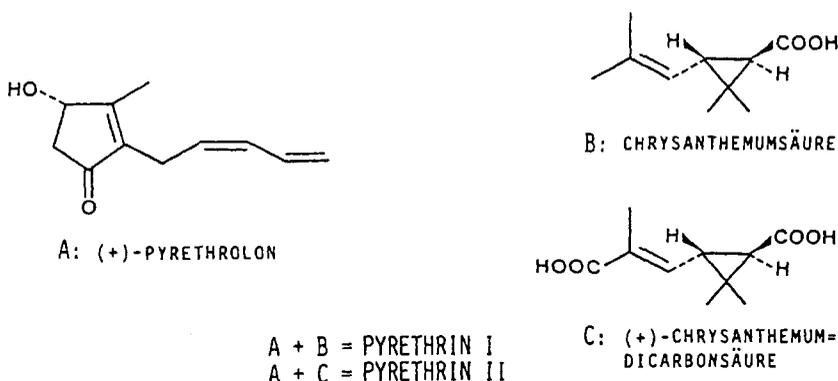


Fig. 4

Über die terpenoide Natur der Säuren waren sich die Forscher damals noch nicht im klaren. Ausserdem musste *L. Crombie* die Struktur des Pyrethrolons einer Korrektur unterziehen und gleichzeitig seine Konfiguration bestimmen (*Schema 2*).

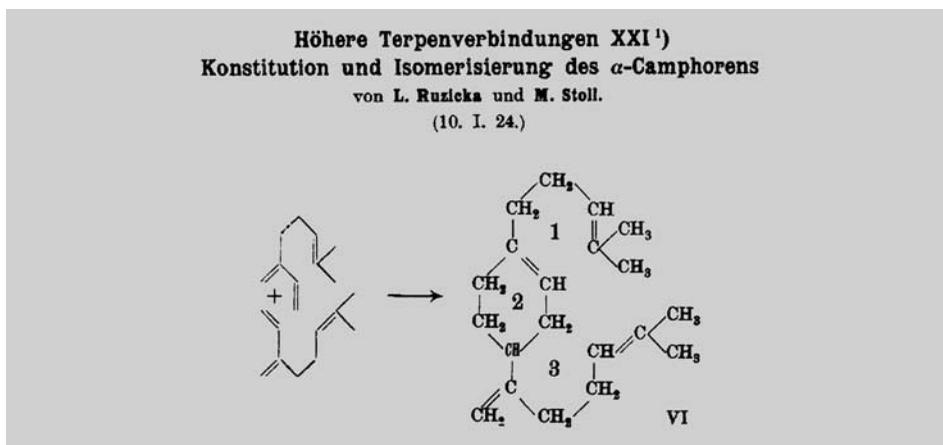


Schema 2

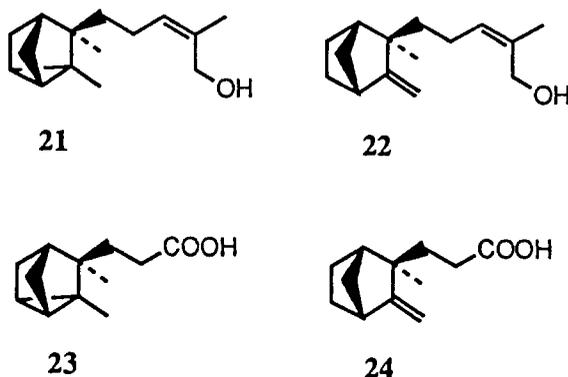
Als dalmatinisches Insektenspulver bezeichnet man die pulverisierten Blütenköpfe mehrerer Chrysanthemum-Arten, insbesondere von *Chrysanthemum cinerariifolium*, die heute meist in Kenia kultiviert werden und deren Weltjahresproduktion noch über 20 000 Tonnen liegt.

F. W. Semmler und *K. G. Jonas* erkannten 1914 im Diterpen α -Camphoren ein 'dimeres' Myrcen. Seine thermische Bildung formulierten *Ruzicka* und *Stoll* [33] im Sinne einer Dien-Synthese (Fig. 5), deren allgemeines Prinzip *O. Diels* und *K. Alder* vier Jahre später entdecken sollten. Diesen Zusammenhang scheint allerdings *Ruzicka* auch noch nicht 1931 bei der Synthese eines 'unnatürlichen' monocyclischen Sesquiterpens durch Erhitzen von Myrcen und Isopren auf 225° in geschlossenem Rohr gesehen zu haben, da dort *Diels* und *Alder* unerwähnt blieben [34].

Fig. 5



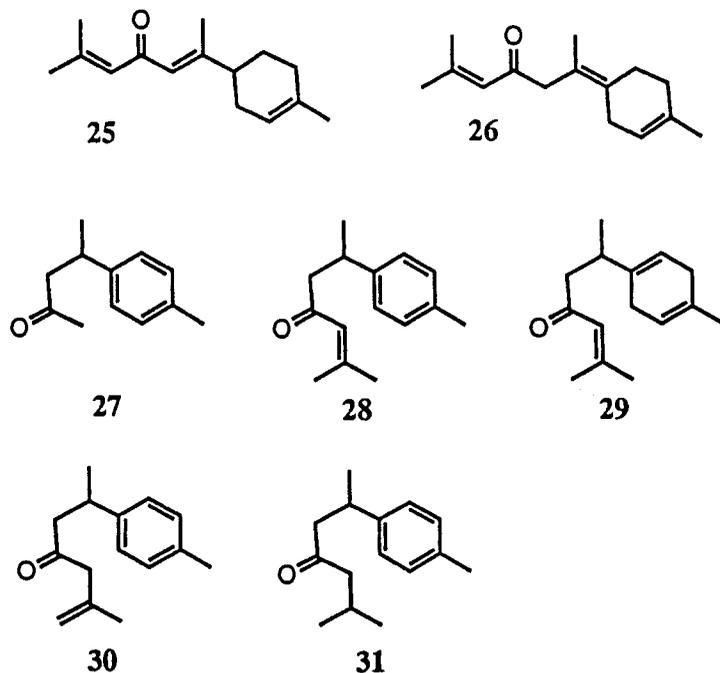
Die Verknüpfung des *Semmlerschen* (+)- α -Santalols (**21**) mit dem noch unaufgeklärten (–)- β -Santalol (**22**) gelang *Ruzicka* über die Tricyclo-*eka*-santalsäure **23**, die durch säurekatalysierte Isomerisierung in *eka*-Santalsäure **24** übergeführt wurde und sich als Abbau-Produkt des Sandel-Riechstoffs **22** erwies [20].



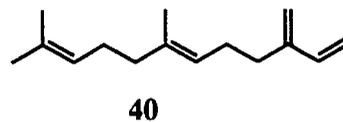
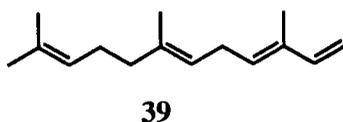
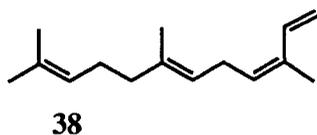
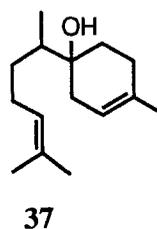
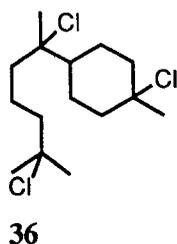
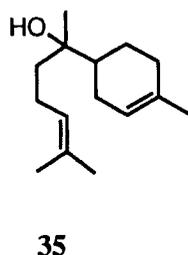
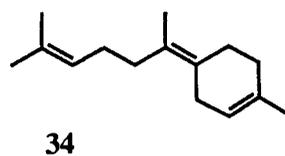
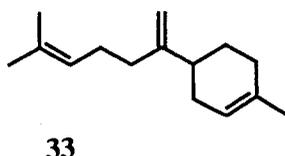
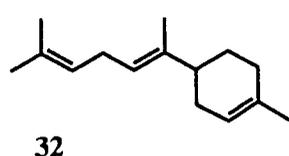
Weniger Glück hatte *Ruzicka* bei Versuchen zur Strukturaufklärung einer Reihe anderer Sesquiterpene, wie dem weitverbreiteten Elemol [21] oder dem Caryophyllen [22–24] des Nelkenöls. Ebenso unvollendet blieben auch die Bemühungen um die Struk-

turaufklärung des α -Santonins [25] und des Alantolactons [26] [27]. Aus Dehydrierungsversuchen ging zwar das gemeinsame Grundgerüst von Santonin und Alantolacton hervor, doch erwies sich später die postulierte Übereinstimmung der Position des γ -Lacton-Ringes [27] als falsch. Immerhin konnte beim oxidativen Abbau der aktiven Spezies des Wurmsamen-Öls auf Grund einer isolierten Tricarbonsäure [25] erstmals die Position der angulären Me-Gruppe in einem Sesquiterpen der Eudesman-Reihe überhaupt experimentell nachgewiesen werden. Mit der Ermittlung der absoluten Konfiguration gab es dennoch einen verspäteten Triumph in der Santonin-Schlacht [28].

Die als α - und γ -Atlanton (**25** bzw. **26**) bekannten Riechstoffe aus dem Holz der biblischen Atlas-Ceder erwiesen sich als Carbonyl-Derivate des α - und γ -Bisabolens (**32** bzw. **34**) [29]. Eine nahe Verwandtschaft dazu weist das Turmeron **29** auf, das gemeinsam mit dem *ar*-Turmeron (**28**) und seinem *retro*-Aldol-Produkt **27** den Hauptanteil des Curcuma-Wurzel-Öls ausmacht [30]. *Rupe* und *Wiederkehr* [69] identifizierten und synthetisierten 10 Jahre vorher das unter dem Trivialnamen Curcumin **27** bekannte C_{13} -Fragment, das als Aromaprinzip des ätherischen Öls der Curcuma-Wurzel gilt und einen wichtigen Bestandteil des Curry-Gewürzes darstellt. Die strukturelle Verbindung zwischen dem benzenoiden Keton **28** und seinem Dihydro-Derivat **29** wurde durch Oxidation von **34** mit Chromsäure hergestellt [31]. Das dem *ar*-Turmeron **28** isomere 2-Methyl-6-(4-methylphenyl)hept-1-en-3-on (**30**) und das entsprechende Dihydro-keton **31** wurden im chinesischen Cassia-Öl (*Cinnamomum cassia*) aufgefunden, das im wesentlichen aus Zimtaldehyd und 2-Methoxyzimtaldehyd besteht [32].



Bei der Einwirkung von Säuren auf Nerolidol (**11**) beobachteten *Ruzicka* und *Capato* [35] die Bildung monocyclischer Verbindungen. Die drei doppelbindungsisomeren Sesquiterpene **32–34**, sowie das gleichzeitig entstandene α -Bisabolol (**35**) erwiesen sich als identisch mit dem Trichlorid **36** des aus dem Opoponax-Öl gewonnenen Bisabolens. Damit war eine neue Grundstruktur der Sesquiterpen-Reihe entdeckt, der eine bedeutende Anzahl natürlich vorkommender Riechstoffe angeschlossen sind. Als mögliche Zwischenprodukte der Cyclisierungsreaktion wurden die ebenfalls beobachteten doppelbindungsisomeren Farnesene **38–40** angesehen. Seit der Entdeckung der Farnesene im Hopfenöl durch *Sorm* und Mitarbeiter 1949 hat man ihr natürliches Vorkommen häufig beobachtet, so auch im Palmarosa-Öl [68].

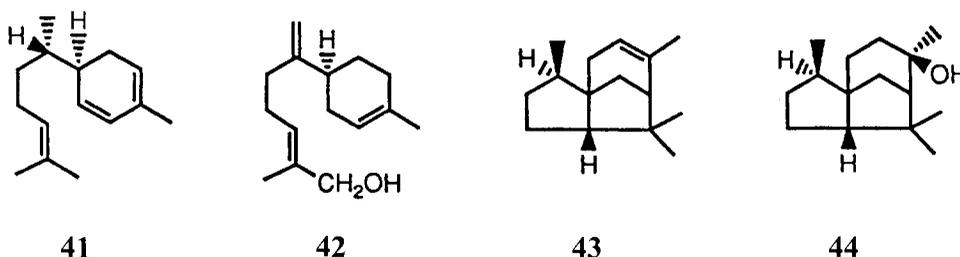


Unter forcierten Bedingungen führte die Säure-Behandlung des monocyclischen Alkohols **35** zu einer Bicyclisierung unter Bildung von Sesquiterpenen der Cadinan-Reihe (*Fig. 2*). Der letzte Beweis für die Struktur der Bisabolene wurde durch ihre Totalsynthese erbracht [36].

Vom α -Bisabolen (**32**) kennen wir zwei geometrische Formen, die unterschiedliche Geruchsqualitäten aufweisen [37] und in *Kap. 7 (Teil II)* behandelt werden. Die den Geruchscharakter des ätherischen Öls von *Opoponax* bestimmende Verbindung erwies sich als (+)-(*S,Z*)- α -Bisabolen [37]. Für die racemische Form der Stereoisomeren des α -Bisabolens ist eine rationelle Synthese bekanntgeworden [38]. (–)- α -Bisabolol **35**, u. a. als Hauptprodukt des deutschen Kamillen-Öls (45%) bekannt, trägt dort zur antiphlogistischen und spasmolytischen Aktivität des ätherischen Öls bei und fällt durch seinen angenehmen blumigen Geruch auf. Seine absolute Konfiguration wurde 1981 von *Julia*

und Mitarbeitern aufgeklärt. β -Bisabolol (**37**), 1968 von *Hedin* und Mitarbeitern erstmals im ätherischen Öl der Baumwoll-Knospen entdeckt, wurde später stereochemisch mit dem Monoterpen Limonen verknüpft [39] und über eine enantioselektive Synthese dargestellt [40]. (–)-4-*epi*- β -Bisabolol ist als Spurenstoff im Bergamotte-Öl entdeckt worden [39].

Zu den wichtigsten Sesquiterpenen mit Bisabolan-Skelett zählt Zingiberen (**41**) [12], dessen Strukturaufklärung 1950 von *Albert Eschenmoser* im Laboratorium von *Hans Schinz* vollendet wurde [42]. Die Bestimmung seiner absoluten Konfiguration durch Verknüpfung mit Citronellal blieb dem befreundeten Laboratorium überlassen [43]. (–)-Zingiberen **41** ist das Hauptprodukt des Ingwer-Öls und trägt dort zu seinem holzig-würzigen und balsamischen Geruch bei. Warme Tonalität, tiefe Süsse und hohe Haftfestigkeit machen den besonderen Wert dieses Sesquiterpens für die moderne Parfümerie aus.



Nicht nur die untrügliche 'Nase' und das ungewöhnlich ausgeprägte Geruchsgedächtnis standen dem grossen Forscher *Ruzicka* hilfreich zur Seite, sondern ebenso ein fast kriminalistischer Spürsinn für wichtige Probleme der Riechstoff-Chemie zu seiner Zeit. So wundert es nicht, dass *Ruzicka* und seine Schule die Forschung über die wichtigsten Inhaltsstoffe des Nelken-Öls und der Ceder schon frühzeitig in Angriff nahmen. Während der Jahre 1931–1943 führte die intensive Untersuchung des (–)-Caryophyllens [22–24] [46–48] nur zu Teilerfolgen, die dann 1950 *D. H. R. Barton* und *F. Sorm* in die Strukturformel **1** (*Fig. 6*) zusammenfassen konnten. Dennoch wurde das Caryophyllen-Thema Ende der 60er Jahre in dieser Zeitschrift wieder aufgenommen. Ziel der Untersuchung an den Sesquiterpenen **1** und **2** (*Fig. 6*) war ihre thermische [49] und photochemische [50] Umlagerung in der Hoffnung auf eine gezielte Öffnung des Cyclobutan-Ringes zum Farnesen **40**.

Als Hauptreaktion spielt sich eine intramolekulare *Cope*-Umlagerung unter Ringverengung und Bildung der beiden neuen Sesquiterpene **6** und **7** ab. Das gewünschte (*E*)- β -Farnesen (**40**) jedoch entsteht nur als Nebenprodukt. Verbindungen **6** und **7** werden ebenfalls auf photochemischem Wege gebildet, allerdings im Gemisch mit einer Reihe weiterer mono- und bicyclischer Isomerisierungsprodukte (*Fig. 6*) [50]. Ausserdem wurde eine präparative Methode entwickelt, um (–)-Caryophyllen (**1**) mittels Thiyl-Radikale in (+)-Isocaryophyllen (**2**) umzulagern [70].

Wir kennen heute eine grosse Anzahl von in Allyl-Stellung zur trisubstituierten (C=C)-Bindung oxidierten Derivaten von **1** und **2**, die in Pflanzen durch einen der Photooxygenierung verwandten Prozess entstanden sein könnten (*Fig. 7*) [52].

Fig. 6

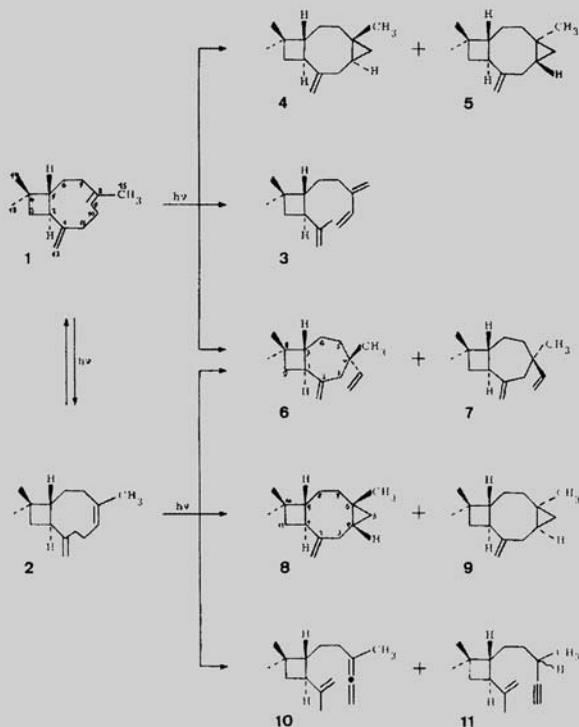
41. Zur Photochemie des Caryophyllens und des *iso*-Caryophyllens Umlagerungen ihrer 1,5-Diensysteme nach direkter π, π^* -Anregung in flüssiger Phase

von K. H. Schulte-Elte und G. Ohloff

Firmenich & Cie, Laboratoire de Recherches, Genève

(30. XI. 70)

Summary. When caryophyllene (**1**) and isocaryophyllene (**2**) are irradiated at their π, π^* -transitions ($\lambda \leq 253.7$ nm) they rearrange relatively rapidly and in high yield to mixtures of isomeric sesquiterpene hydrocarbons. Compounds **3–11**, the structural determinations of which are described, represent 90% of the photoisomers. All the rearrangements involve the 1,5-diene system, and, with the exception of *cis-trans* isomerizations, fragmentation of the doubly allylic σ -bond and disappearance of the trisubstituted double bond always occur. The cyclopropane, acetylene, allene, and 1,5-diene compounds resulting are the first examples of this type of photoisomerization products obtained from unconjugated monomeric 1,5-dienes by direct excitation with light. Their formation appears to be stereospecific, and is dependent on the stereochemistry of the double bond system in **1** and **2**. In addition to the *cis*-isomer **2** caryophyllene yields only compounds **3, 4**, and **5**, while from isocaryophyllene, compounds **8, 9, 10** and **11** are formed in addition to **1**. The only isomerization products common to both caryophyllenes (**1** and **2**) are **6** and **7**. This behaviour and the lack of positive identification of a biradical (triplet) intermediate lead to the probable conclusion that the greater part of the photoisomerization occurs directly from the excited singlet states. Possible mechanisms for the formation of the photoisomerization products are discussed.



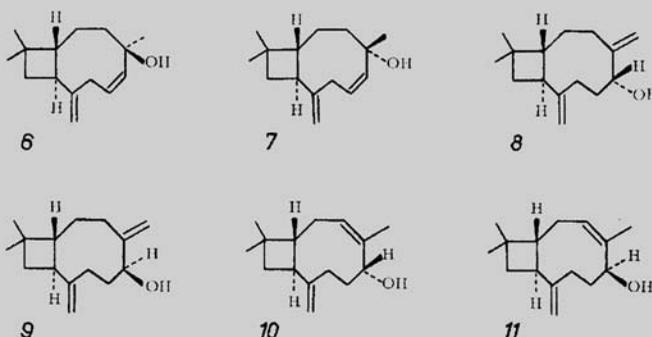
56. Über En-Synthesen mit Singulett-Sauerstoff
Die Farbstoff-sensibilisierte Photooxygenierung von (–)-Caryophyllen
und (–)-iso-Caryophyllen und die Stereochemie der dargestellten
Caryophylladienole

von K. H. Schulte-Elte und G. Ohloff

FIRMENICH & Cie, Laboratoires d'Études des Procédés, La Plaine-Genève

(23. II. 68)

Summary. The dye-sensitized photooxygenation leads in the case of (–)-caryophyllene (**1**) to 4 allylhydroperoxides, and with (–)-iso-caryophyllene (**2**) additionally to 2 tertiary compounds of this kind. The stereochemistry of the isolated 6 caryophylladienols derivatives **6–11** is elucidated. By that way an interpretation of the reaction mechanism is possible.



Das bereits von *Ruzicka* angepackte Cedren-Problem [53] [54] konnte zunächst nicht gelöst werden. Zwar erkannte man bereits frühzeitig [53] den Zusammenhang zwischen dem oxidativen Abbau-Produkt *nor*-Cedrendicarbonsäure und Cedren, doch erst spektroskopische Methoden gaben seine genaue Struktur zu erkennen und damit auch die wahre Natur des tricyclischen Sesquiterpens **43** [43]. Unabhängig davon gelangten *G. Stock* und *R. Breslow* zu dem selben Ergebnis, das dann 1961 in der absoluten Konfiguration von (+)-Cedrol **44** gipfelte.

(–)-Lanceol **42**, das *Penfold*, *Simonsen* und Mitarbeiter als den Duftstoff im Holz-Öl von *Santalum lanceolatum* und *Naves et al.* als denjenigen des ostafrikanischen Sandelholzes von *Osyris tenuifolia* (42%) erkannten, stellt ein an der Isopropyliden-(C=C)-Bindung oxidiertes β -Bisabolen-Derivat dar, dessen Struktur von *Eschenmoser* und Mitarbeitern sichergestellt werden konnte [56]. Ein Jahr später verknüpfte *J. A. Mills* (–)-Lanceol **42** mit dem Limonen.

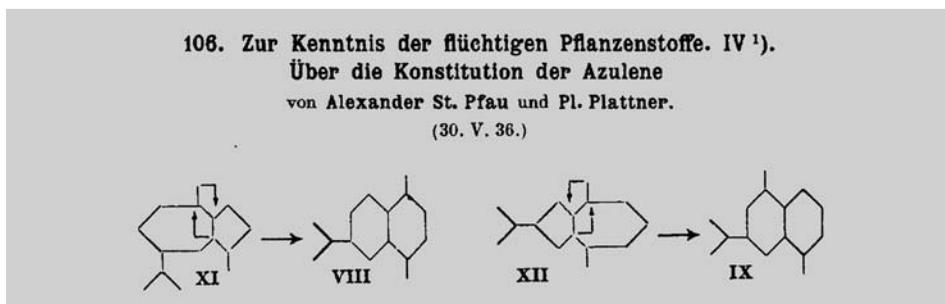
Die tief-dunkle Färbung ätherischer Öle war bereits lange vor dem Beginn der organischen Chemie eine grosse Attraktion. So wurde die schöne blaue Farbe des Kamillenöls bereits im 15. Jahrhundert erwähnt. Der in England schaffende französische Chemiker und Parfümeur *D. Piesse*, dem wir sehr originelle Beiträge zur Olfaktion verdanken, nannte 1864 die für die blaue Farbe des Wermut-Öls verantwortliche Verbindung 'Azulen'. *A. E. Sherdal* vermutete 1915 eine Verwandtschaft der Azulene zu den Sesquiterpe-

nen, da er durch Dehydrierung von Gurjunen das sog. Gurjunazulen erhielt. Auch *Ruzicka*, als Meister der Dehydrierkunst bekannt, war von dem Auftreten gefärbter Verbindungen fasziniert, ohne dass es ihm gelang, die molekulare Grundlage dieser neuen Verbindungsklasse zu erfassen [57] [58]. Immerhin zog *Ruzicka* bereits 1925 aus den Untersuchungen am Azulen aus Guajol und anderen Sesquiterpenen den Schluss [57], dass in Analogie zu den bekannten rotgefärbten Fulvenen:

‘... es nicht unwahrscheinlich erschien, dass eine Konjugation zweier Ringe mit gekreuzten Doppelbindungen Blau- oder Violett-färbung zur Folge haben könnte’.

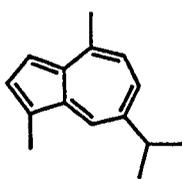
Es dauerte dann noch 11 Jahre, bis es *Pfau* und *Plattner* gelang, das Guajazulen und Vetivazulen im Sinne der Formeln **45** und **46** aufzuklären [59] und durch eindeutige Synthesen zu bestätigen [60–62]. Die Sicht vor der richtigen Struktur wurde durch die Tatsache versperrt, dass azulenbildende Sesquiterpene bei der Dehydrierung ebenfalls in Naphthalin-Kohlenwasserstoffe übergeführt wurden. So lieferte Guajol **47** neben Guajazulen **XI** auch 6-Isopropyl-1,4-dimethylnaphthalin **VIII** und Vetivon neben **XII** das 3-Isopropyl-1,5-dimethylnaphthalin **IX** (Fig. 8). Die gleichen aromatischen Kohlenwasserstoffe treten aber auch bei der Dehydrierung von Eudesman-Derivaten auf, was zur falschen Interpretation des vorliegenden Grundskelettes Anlass gab. *Pfau* und *Plattner* erkannten jedoch, dass das Bicyclo[5.3.0]decan-Gerüst teilweise eine *retro*-Pinakolin-Umlagerung durchmacht.

Fig. 8

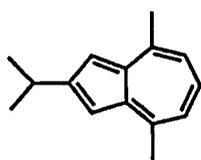


Mit der Entdeckung der Azulene hat *Placidus Andreas Plattner* das Gebiet der nicht-benzoiden Aromaten eröffnet, dessen stürmische Entwicklung bis heute anhält. Nicht unerwähnt bleiben darf die an Azulenen gemachte Beobachtung ihrer Protonierung [64] und als Folge die Entdeckung des substituierten Tropylium-Kations, an der *Edgar Heilbronner* einen entscheidenden Anteil hatte [63–65].

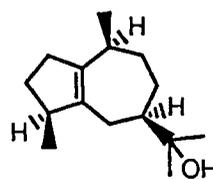
Die Strukturaufklärung der Azulene wirkte sich auch auf die Sesquiterpen-Chemie aus, indem es anschliessend gelang, die als natürliche Riechstoffe so bedeutende Gruppe der Guajane als Bicyclo[5.3.0]decane zu charakterisieren. Guajol war der erste Sesquiterpen-alkohol dieser Reihe, dessen Struktur *Plattner* und Mitarbeiter eindeutig als Formel **47** identifizieren konnten. Allerdings musste man noch 20 Jahre lang warten, bis es *Djerassi* und Mitarbeitern gelang, auch seine absolute Konfiguration zu bestimmen. Das in der Parfümerie geschätzte Guajol **47** mit seinem balsamisch-holzigen Geruch von hoher Haftfestigkeit, der von blumigen Untertönen begleitet ist, erscheint als Haupt-



45



46



47

komponente im Guajakholz-Öl oder in verschiedenen Spezies von *Callitris*, die zu der weitverbreiteten Familie der Taxodiaceae gehören [66] [67].

Die konsequente Anwendung von Dehydrierungsmethoden zur Erkennung der terpenoiden Grundgerüste, gepaart mit der aussergewöhnlich fruchtbaren Hypothese über den linearen Aufbau terpenoider Naturstoffe aus regelmässig aneinandergereihten Isopren-Einheiten, gab *Ruzicka* und seiner Schule Instrumente in die Hand, mit denen man erstmals systematisch die Sesquiterpen-Chemie angehen konnte. Obwohl dieses Aufbauprinzip bereits 1887 *Otto Wallach* für Monoterpene in Erwägung gezogen hatte, erkannte *Ruzicka* die empirische Isopren-Regel als Hilfsmittel zur Ermittlung von Grundstrukturen höherer Terpene. Deutlich erkennbar war diese Arbeitshypothese erstmals bei der formalen Bildung der Sesquiterpene vom Cadinan- und Eudesman-Typ (*Fig. 3*) durch unterschiedliche Faltung einer Farnesyl-Einheit.

1935 erkannte *Ruzicka*, dass Terpene nicht nur durch Kopf-Schwanz-Einheiten ihrer Isopren-Ketten aufgebaut sind, sondern auch durch eine unregelmässige Verteilung der Isopentan-Reste. Gemeinsam mit *T. Reichstein* wurde festgestellt [71]:

‘Fenchon und Artemisiaketone sind die einzigen zwei Verbindungen der Monoterpenreihe, für die der Aufbau des Gerüsts durch unregelmässige Aneinanderlagerung von Isoprenresten mit Sicherheit festgestellt ist.’

Kurze Zeit später kam das Lavandulol (**115**; s. später) hinzu [72]. In seinem *Nobel-Vortrag* von 1945 schliesst dann *Ruzicka* auch noch die Chrysanthemumsäure (*Schema 2*) an die Isopren-Regel an. Letztere scheint eine zentrale Rolle bei der Biogenese des Artemisyl-, Santolinyl- und Lavandulyl-Skeletts (s. *Fig. 25*) einzunehmen [73].

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der biochemischen Synthese und Reaktionsmechanistik bei der Terpen-Bildung führen von der formalen zur biogenetischen Isopren-Regel [244], die zwangsläufig den stereochemischen Verlauf der Cyclisierung von den Mono- bis zu den Triterpenen in der Pflanze erklären hilft (*Fig. 9*). Damit war auch die reaktionsmechanistische Ableitbarkeit der Konstitutionsformeln von komplexen Sesquiterpenen aus Farnesyl-Vorstufen gesichert, die vorher auf so grosse Schwierigkeiten stiess.

Dem von *Folkers* und Mitarbeitern 1956 entdeckten Mevalonat kommt eine zentrale Bedeutung bei der Biogenese von Naturstoffen aus Isopentan-Einheiten zu. *Duilio Arigoni* gelang die Verknüpfung des natürlichen Precursors mit dem (+)-Glycerinaldehyd [74]. Unter den enantioselektiven Synthesen der Mevalonsäure sei ihre einfache Herstellung aus Linalool (**104**; s. später) erwähnt [75]. Isoprenol selbst ist als Gemisch ihrer Doppelbindungsisomeren ebenfalls in der Natur gefunden worden [76].

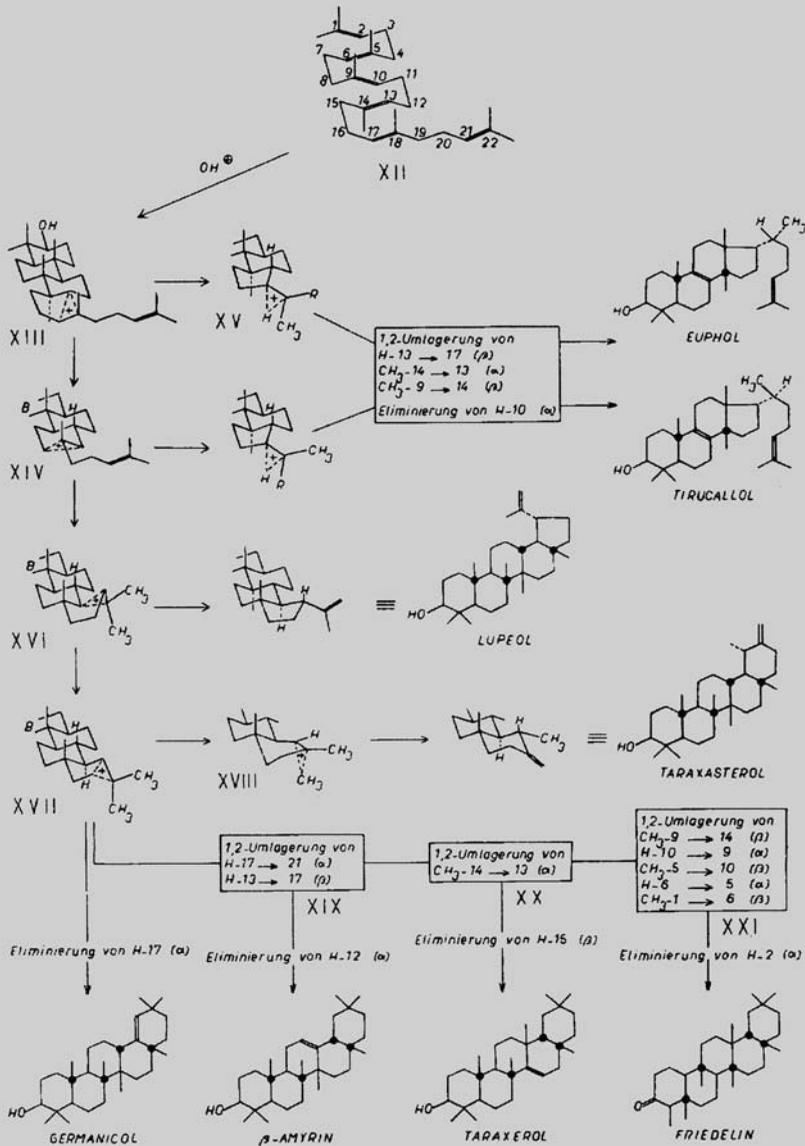
Fig. 9

226. Zur Kenntnis der Triterpene.

190. Mitteilung¹⁾.Eine stereochemische Interpretation
der biogenetischen Isoprenregel bei den Triterpenen

von A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger und D. Arigoni.

(13. X. 55.)



Zu den bedeutendsten Entdeckungen auf dem Riechstoff-Gebiet der 50er Jahre, die in dieser Zeitschrift dokumentiert wurde, gehört das (–)-Rosenoxid als tiefsiedender Bestandteil des bulgarischen Rosen-Öls [77]. Die dafür zunächst angenommene Tetrahydrofuran-Struktur **I** (Fig. 10) erwies sich auf Grund seiner spektroskopischen Daten als ein vom (–)-Citronellol abgeleitetes *cis*-disubstituiertes Tetrahydropyran-Derivat der Struktur **II** (Fig. 10) [78].

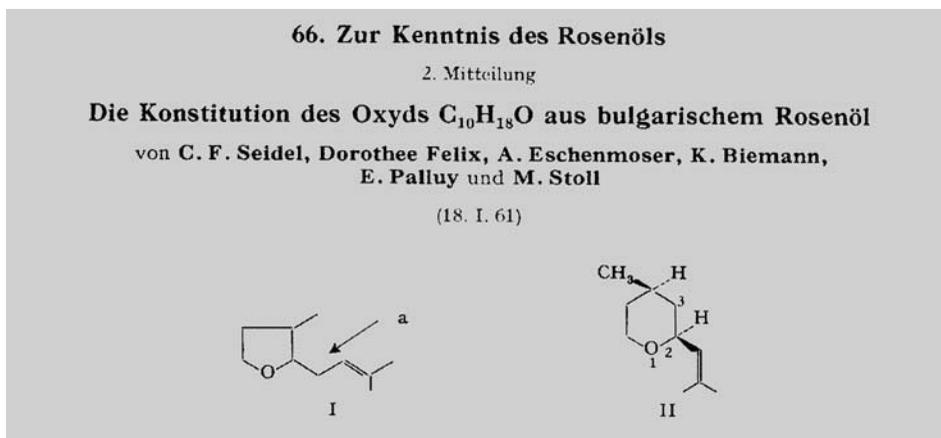


Fig. 10

Bedeutendere Mengen des Oxids wurden daraufhin im Geranium-Öl [78] [79] und seitdem in vielen anderen ätherischen Ölen und Flavours meist als wichtige Spurenstoffe nachgewiesen. Zur gleichen Zeit wurde von G. Ohloff, E. Klein und G. O. Schenk ein biomimetischer Weg zur Synthese von *cis*- und *trans*-Rosenoxid entdeckt, der auf der Einwirkung von Singulett-Sauerstoff auf Citronellol beruht und über sein tertiäres Allylhydroperoxid führt. Nach dem gleichen Prinzip (Fig. 11) wurde Neroloxid IV aus dem Nerol **Ia** hergestellt [80] und als Riechstoff verwendet, lange bevor der Dihydropyranylerther im Rosen-Öl und anderen Naturprodukten als Racemat nachgewiesen werden konnte.

Bis heute ist die Photooxygenierung der einzige technische Weg zur Produktion der enantiomeren Rosenoxide und des (\pm)-Nerol-oxids. Die enantiomeren Nerol-oxide konnten aus (–)-(*R*)-Linalool (**104**, s. später) als gemeinsamer Vorstufe über die Diastereomeren des 4-Hydroxyrosenoxids hergestellt und ihre organoleptischen Eigenschaften (Kap. 7) festgelegt werden [75].

Bereits Mitte der 60er Jahre wurden die Rosenoxide als kompositorisches Element in die Parfümerie eingeführt. 1970 erscheint Rosenoxid in *Norell* von Revlon, 1971 in *Rive Gauche* von Yves St-Laurent und 1979 in *Metal* von Pacco Rabanne bereits in beträchtlicher Konzentration. Im *Drakkar Noir* (1982) unterstützt der Ether die frische grüne Note des Herrenparfüms. Das Dihydro-Derivat des 4-Hydroxyrosenoxids besitzt einen angenehmen Duft nach Maiglöckchen und wird seit einigen Jahren als Racemat in der Parfümerie verwendet. Die Produktionsziffern von cyclischen Ethern der Rosenoxid-Familie übersteigen in der Zwischenzeit die 50-Tonnen-Grenze. Ihre Riechstoffe werden

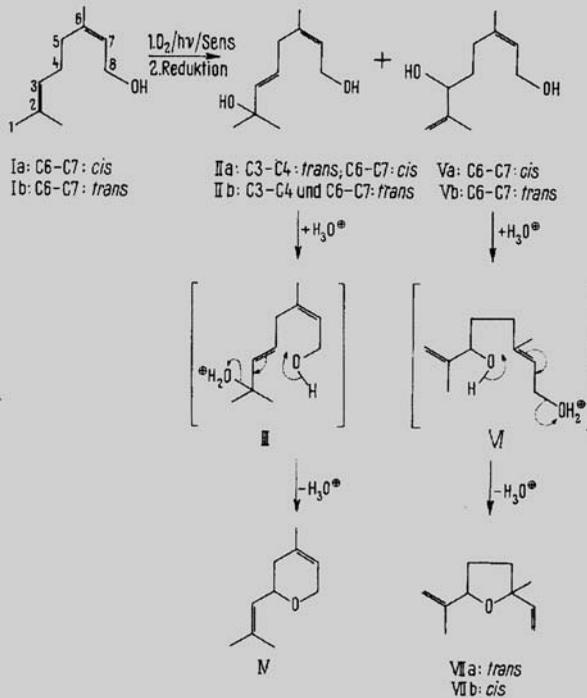
Fig. 11

68. Zur Darstellung von Tetrahydropyran- und Tetrahydrofuran-derivaten aus 1,7- bzw. 1,6-Allyldiolen durch Dehydratation in der Allylstellung

von G. Ohloff, K.-H. Schulte-Elte und B. Willhalm

(14. I. 64)

Die photosensibilisierte Sauerstoffübertragung auf die in 2-Stellung angeordnete trisubstituierte Doppelbindung acyclischer Monoterpenalkohole [1]¹⁾ nach dem bekannten Prinzip der Photohydroperoxidsynthese [2] hatte einen neuen Weg zur Darstellung schwer zugänglicher oder bisher unbekannter isoprenoide Tetrahydropyran- und Tetrahydrofuran-derivate [3] eröffnet. Die Synthese [4] der diastereomeren Rosenoxide (IXa und IXb) [5] [6] aus den Antipoden des Citronellols bildet dafür das bisher allgemein bekannte Beispiel. Weiterhin²⁾ konnte auf analogem Wege aus Nerol (Ia) das als Neroloxid bezeichnete Dihydropyran-derivat IV [3] als Racemat erhalten werden.



wegen des bekannten Lifting-Effektes und ihrer blumig-grünen Tonalität zur Erzeugung von Kopfnoten verwendet.

Die zweite Gruppe cyclischer Ether, die 'Linalool-oxide', gehen auf die Beobachtung von Chemikern der seinerzeit bedeutendsten Riechstoff-Firma *Schimmel & Co.* vom

Anfang dieses Jahrhunderts zurück, die im mexikanischen Linalool-Öl ebenso wie im Cayenne-Rosenholz-Öl ein 1,2-Epoxy-Derivat des Linalools vermuteten, das später zu Gunsten der 6,7-Epoxy-Verbindung **II** (Fig. 12) revidiert wurde [81]. Kováts und Mitarbeiter [82] stellten jedoch fest, dass Epoxylinalool **II** unter den Bildungsbedingungen nicht stabil ist, sondern hauptsächlich (90%) in die Diastereoisomeren des Hydroxytetrahydrofuran-Derivates **IV** übergeht. Das pyranoidale Linalool-oxid **III** fällt als Nebenprodukt (10%) an.

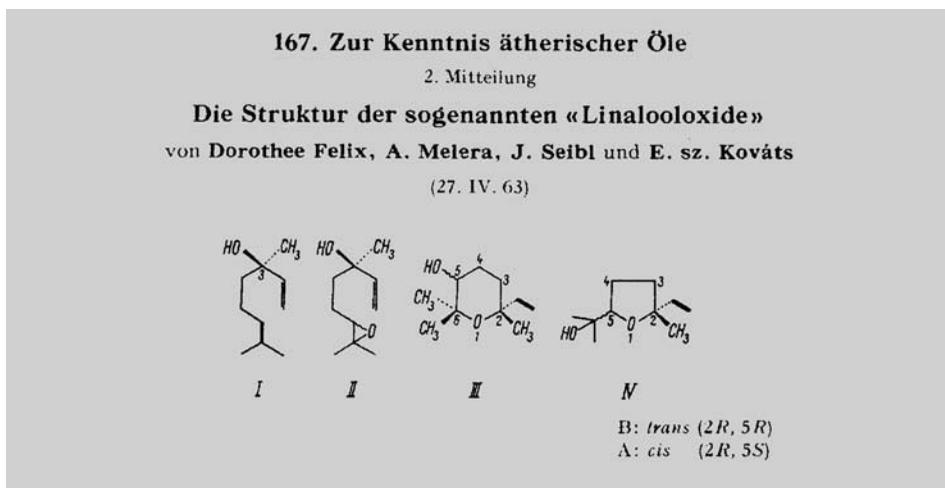
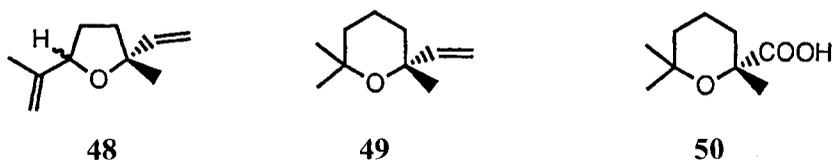


Fig. 12

Ebenso häufig treten die Diastereoisomeren des 5-Isoprenyl-2-methyl-2-vinyltetrahydrofurans (**48**) in der Natur auf, die durch Ester-Pyrolyse der Acetate aus **IV** (Fig. 12) [82] oder aus den Photooxygenierungsprodukten des Linalools (Fig. 11) [80] erstmals hergestellt worden sind.



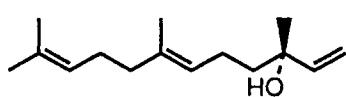
Das nahezu racemische 2,6,6-Trimethyl-2-vinyltetrahydropyran (**49**), das bereits von Rupe und Lang synthetisiert worden war [83], wurde als Bestandteil des Limetten-Öls aufgefunden [84]. (±)-Cinensäure bildete das gemeinsame Abbauprodukt. Der rechtsdrehende Ether **49** ist über die Diastereoisomeren des pyranoiden Linalool-oxid **II** mit dem (–)-Linalool (**I**; Fig. 12) und der (–)- α -Cinensäure (**50**) verknüpft [85].

Seit der Strukturaufklärung der Linalool-oxide **III** und **IV** sind ihre Diastereoisomeren in einer Vielzahl von ätherischen Ölen und natürlichen Flavours meist als Begleiter

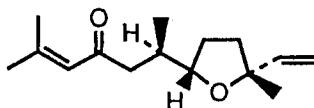
von Linalool (**I**) aufgefunden worden. Das racemische Gemisch der Oxide wird in technischem Maßstab hergestellt und wegen seines frischen camphrig-krautigen Geruchs besonders in der Herren-Kosmetik zur Bereitung von klassischen Duftwässern vom Typ *Eaux de Cologne* sehr begehrt.

Nicht nur monoterpenoide cyclische Ether kommen in grosser struktureller Vielfalt in ätherischen Ölen vor, sondern wir begegnen ihnen auch als Carotinoid-Metaboliten (*Kap. 6 in Teil II*) oder ambrartigen diterpenoiden Abbauprodukten (*Kap. 5 in Teil II*), worüber in den entsprechenden Kapiteln des zweiten Teils dieser Monographie noch berichtet werden soll. An dieser Stelle wollen wir uns den sesquiterpenoiden Oxiden zuwenden, über die in dieser Zeitschrift in den letzten 20 Jahren wesentliche Beiträge zu ihrer Entdeckung und Strukturaufklärung erschienen sind.

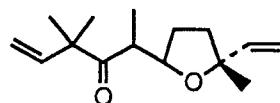
In Analogie zur Einwirkung von Persäuren auf Linalool (*Fig. 12*) werden im Falle von (+)-(*S,E*)-Nerolidol (**51**) beide trisubstituierte (C=C)-Bindungen angegriffen und unter den Bedingungen der Aufarbeitung in 90% Ausbeute in vier diastereoisomere cyclische Ether mit zwei Tetrahydrofuran-Ringen **54** übergeführt [80]. Vier Jahre später entdeckten *Sipma* und *van der Waal* im indischen Davana-Öl ein Davanon genanntes Monotetrahydrofuran-Derivat **52**, dessen Struktur *P. Naegeli* und *G. Weber* auf synthetischem Wege an ihren Racematen bestätigen konnten. Natürliches (+)-Danavon (**52**) konnte mit dem (+)-(*2R,5S*)-Linalool-oxid [86] [87] verknüpft werden. Die diastereoisomeren sesquiterpenoiden Monotetrahydrofuran-Derivate des Nerolidols **55** und **56** konnten im *Osmanthus*-Öl entdeckt [88] und später auch im *Cabreuva*-Öl als Naturstoff nachgewiesen werden [89].



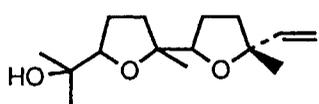
51



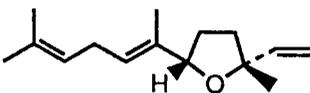
52



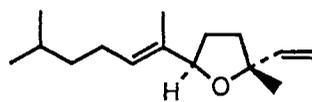
53



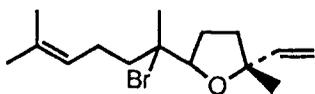
54



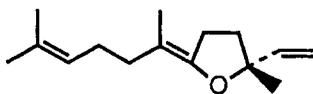
55



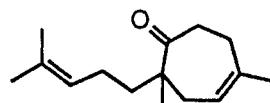
56



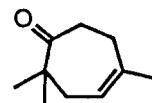
57



58



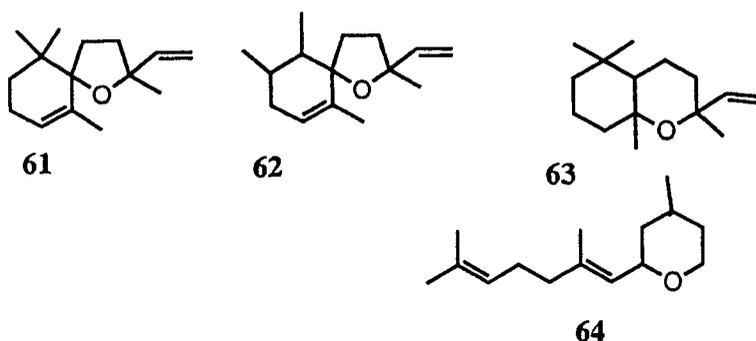
59



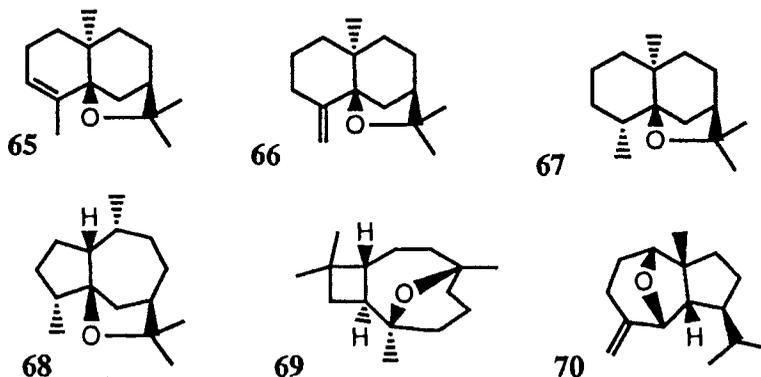
60

N-Bromosuccinimid-Behandlung von Nerolidol (**51**) führt glatt zum α -Bromotetrahydrofuran-Derivat **57**, das beim Kochen in Collidin nicht in die diastereoisomeren Tetrahydrofuran-ether **55** und **56** übergeht, sondern dessen Dehydrobromierung über **58** das monocyclische Sesquiterpen-keton **59** mit bis dahin unbekanntem Kohlenstoff-Skelett liefert [90]. Die gleiche Reaktion auf Linalool-oxid (**II**, Fig. 12) angewendet, führt zum Karahanaenon (**60**), einem Inhaltsstoff des Hopfen-Öls [91].

Vom Monocyclonerolidol leiten sich das spirocyclische Cabreuva-oxid (**61**) [89], das verwandte Dactyloxen (**62**) [92] ebenso wie das pyranoide Caparrapi-oxid (**63**) ab [93]. Ihr Vorkommen in den entsprechenden ätherischen Ölen wird im nächsten *Kap.* ausführlich behandelt. Als potentieller Naturstoff, der allerdings noch nicht in einem ätherischen Öl beobachtet worden ist, muss das Sesquirosenoxid **64** [94] angesehen werden, dessen Diastereoisomere einen interessanten Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Rosenoxid-Familie gegeben hat (s. *Kap.7* in *Teil II*).



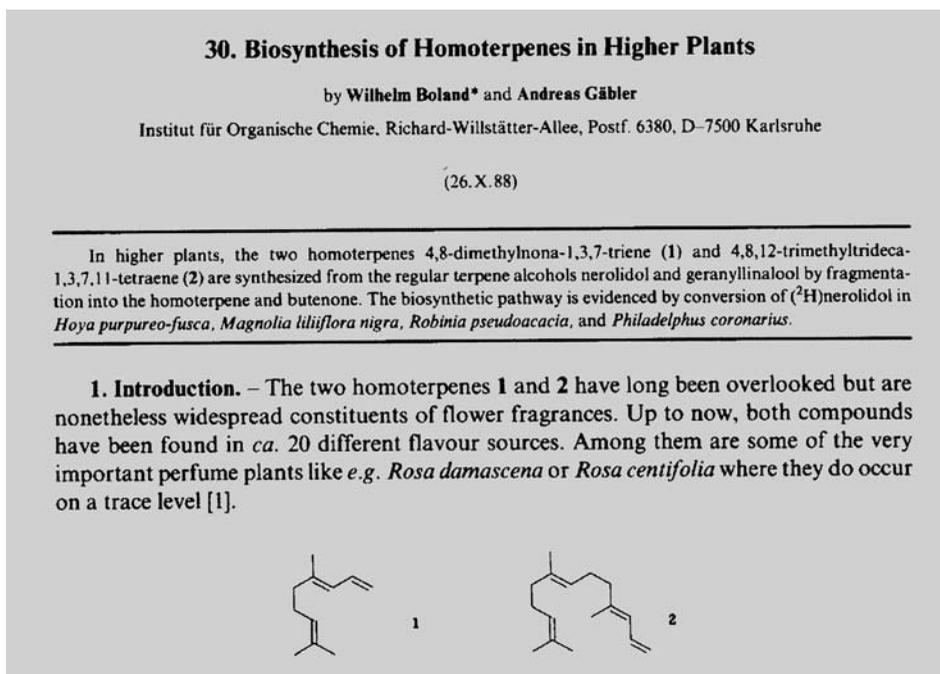
Cyclische Ether, die sich von den verschiedensten Grundgerüsten der Sesquiterpene ableiten, haben sich als wichtige Geruchsstoffe erwiesen. So gehören die von *S. C. Bhattacharyya*, *R. B. Bates* und Mitarbeitern 1963 entdeckten eudesmanoiden Agarofurane, deren absolute Konfiguration 1967 im Sinne der Formeln **65** und **66** von *H. C. Barrett* und *G. Büchi* bestimmt wurde, zum riechenden Prinzip des ätherischen Öls des durch Pilze infizierten Agarwood (*Aquillaria agallocha* Roxb.). Ihre ambräartig riechende Di-



hydro-Verbindung **67** ist ebenso wie das sich vom Guajan abgeleitete *epi*-Ligulyl-oxid **68** als Bestandteil des Galbanum-Harzes aufgefunden worden [95]. 1,5-Epoxy-Derivat des (–)-Caryophyllens (**69**) besteht durch seinen balsamisch-holzigen Geruchscharakter und trägt zur angenehmen 'body note' des Verbena-Öls bei [96]. (1*R*,5*R*)-1,5-Epoxysalvial-4(14)-en (**70**) ist zum ersten Mal im Muskateller Salbei-Öl identifiziert worden, 'the odour of which has been described as relatively weak spicy-floral note with a camphoraceous undertone' [97].

Homologe Mono- und Sesquiterpene genuiner Natur sind sehr selten und auch erst in jüngster Zeit entdeckt worden. So fanden das Genfer Team von **Bruno Maurer** 1986 im Cardamom-Öl als ersten Vertreter das (*E*)-4,8-Dimethylnona-1,3,7-trien (**1**; 0,09%) und (*E,E*)-4,8,12-Trimethyltrideca-1,3,7,11-tetraen (**2**; 0,17%), die formal als Homologe des Ocimens bzw. Farnesens angesehen werden können (Fig. 13). Ein Jahr später konnte **Roman Kaiser** in Dübendorf zeigen, dass beide Homoterpene sogar Hauptprodukte der flüchtigen Inhaltsstoffe von *Magnolia liliiflora* (Magnoliaceae), *Hoya carnosa* (Asclepiadaceae), *Robinia pseudoacacia* (Leguminosae), und Cactaceen wie 'Queen of the Night' oder Orchidaceen wie *Aerangis friesiorum* sind. Über entsprechend gekennzeichnete

Fig. 13



Vorläufer der Homoterpene **1** und **2** (Fig. 13) wurde ebenso berichtet, wie über die erfolgreiche Verabreichung und Metabolisierung von (²H)Geranylinalool in verschiedenen Pflanzen [98].

Im Verlaufe einer eingehenden Analyse reifer Quitten, ebenso wie ihres Branntweins isolierten *Regula Näf* und Mitarbeiter C₁₂-Terpenoide, nämlich das sogenannte Quitten-

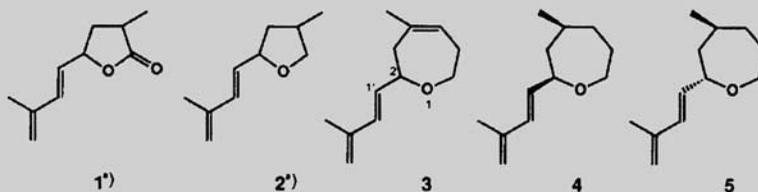
17. Structure and Synthesis of Novel C₁₂ Terpenoids from Quince Fruit (*Cydonia oblonga* MILL.)

by Sina Escher* and Yvan Niclass

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(19.XI.90)

The structure and synthesis of novel irregular C₁₂ terpenoids isolated from quince fruit (*Cydonia oblonga* MILL.) are described: quince oxepine (= (*E*)-2,3,6,7-tetrahydro-4-methyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)oxepine; **3**) and the quince oxepanes as a 1:1 mixture of *cis*- and *trans*-isomers (= *cis*- and *trans*-(*E*)-4-methyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)oxepane; **4** and **5**, resp.). The absolute configurations of the natural compounds have not been determined due to the minute amounts available, but both relative and absolute configurations of synthetic **4** and **5** were established by chemical correlation with (*R*)-pulegone.



* Two diastereoisomers.

Fig. 14

oxepin **3** und die diastereoisomeren Oxepane **4** und **5** (Fig. 14). Die Struktur von **3–5** wurde mit Hilfe spektroskopischer Methoden ermittelt und durch Synthese ihrer Racemate bestätigt [99].

Gemeinsam mit den Diastereoisomeren des Marmelolactons **1** und Marmelo-oxids **2** zeigen die Oxepan-Derivative **3–5** eine irreguläre Isoprenoid-Struktur. Ihre biosynthetische Entstehung ist noch unbekannt.

3. Ätherische Öle, Aromen sowie nicht-terpenoide Duft- und Aroma-Stoffe. – Ätherische Öle, Balsame, Harze und Extrakte aus pflanzlichem und tierischem Material sind lange vor Einführung moderner Analyse-Methoden Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen, deren Ergebnisse in *HCA* ihren Niederschlag fanden. Spontan kristallisierende Inhaltsstoffe, flüssige Hauptprodukte, durch fraktionierte Destillation oder über feste Derivate gewonnen, standen am bescheidenen Anfang. Das Hauptinteresse richtete sich dabei auf die Erforschung der physikalischen und chemischen Eigenschaften organoleptisch wichtiger Stoffe mit dem Ziel ihrer Strukturaufklärung und Synthese. Markante Beispiele von geruchsaktiven Verbindungen finden sich bereits im vorangegangenen *Kap.* dieser Monographie. Wir wollen in diesem Kapitel damit fortfahren und die Untersuchung auf komplexe Gemische von terpenoiden als auch nicht-terpenoiden Naturstoffen und Flavours erweitern, einschliesslich der 'break-down' Flavours, die durch Fermentation oder auf empyreumatischem Wege aus hochmolekularen Vorläufern gewonnen werden.

Die erste Notiz über die Untersuchung ätherischer Öle findet sich erst 1923, und zwar wurde dort über die Isolierung von α - und β -Selinen sowie einer Alkohol-Fraktion (1%) aus Sellerie-Samen berichtet, die einen wichtigen Geruchsbeitrag zu ihren flüchtigen Bestandteilen leisten [17]. Auch aus dem Ysop-Öl, dem ätherischen Öl von *Eucalyptus globulus* und dem Gurjunbalsam-Öl wurden die Sesquiterpen-alkohole unbekannter Struktur gewonnen [101]. Zur breit angelegten Untersuchung des dalmatinischen Insektenpulvers gehörte die Beobachtung der organoleptisch wichtigen Bestandteile von *Chrysanthemum cinerariifolium* BOCC. Der starke Geruch dieses ätherischen Öls wurde auf den Chrysanthemumsäure-methylester zurückgeführt [100]. Am Kamillen- und Schafgarben-Öl interessierten lediglich die azulenbildenden Sesquiterpene [102].

Der erste substantielle Beitrag zur Untersuchung ätherischer Öle beginnt mit der 'Jasmin-Chemie' (Fig. 15).

Fig. 15

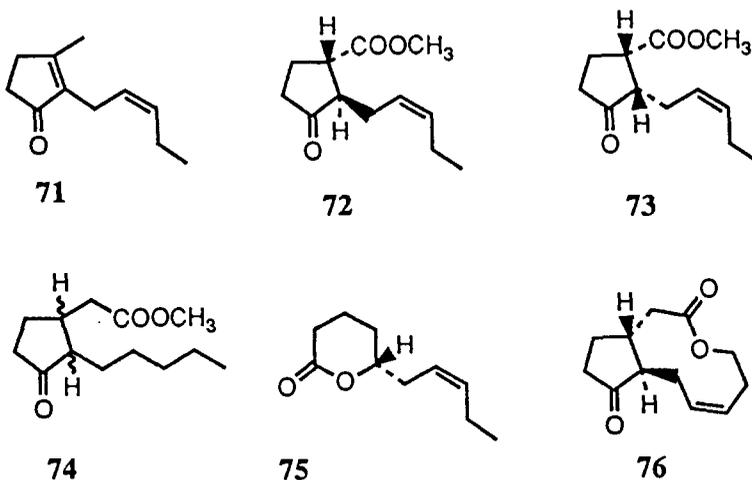
Über Jasminriechstoffe I. Die Konstitution des Jasmons

von L. Ruzicka und M. Pfeiffer.

(12. V. 27. *)

A. Hesse⁴⁾ isolierte aus dem ätherischen Jasminblütenöl in einer Menge von etwa 3% ein bis dahin unbekanntes charakteristisch riechendes Keton $C_{11}H_{18}O$, das Jasmon benannt wurde. Dieser für das Zustandekommen des Jasmingeruches unentbehrliche Bestandteil des Öles ist bisher in seiner Konstitution nicht näher aufgeklärt worden.

Das von A. Hesse 1899 im Jasmin-Öl entdeckte Jasmon (71) entpuppte sich als ein Verwandter des Pyrethrolons aus dem dalmatinischen Insektenpulver [103], dessen (Z)-Konfiguration 1952 von L. Crombie und S. H. Harper ermittelt wurde. (Z)-Jasmon (71)



kommt auch in anderen ätherischen Ölen vor, so z. B. gemeinsam mit seinem (*E*)-Isomeren und dem Dihydrojasmon im Bergamotte-Öl [104].

Mit der Entdeckung des (–)-(1*R*,2*R*)-(Z)-Methyl-jasmonats (**72**) wurde der wichtigste Beitrag zu den Jasmin-Riechstoffen geleistet [105], was die Autoren bereits voraussahen:

‘Du point de vue olfactif, le jasmonate de methyl rempli une fonction essentielle dans le parfum des jasmin. Ses qualités odorantes permettent de l’utiliser pour la composition d’essences de jasmin et d’autres extraits floraux artificiels.’

Die Festlegung der absoluten Konfiguration von **72** gelang *R. K. Hill* und *A. G. Edwards* 1965. Jasmonsäure und ihre Ester **72/73** besitzen vielseitige biologische Aktivitäten. So sind die Verbindungen in jüngerer Zeit als Pflanzenwachstumsregulatoren bekannt geworden, indem sie den Alterungsprozess steuern. Ausserdem verhindert Methyljasmonat (**72/73**) in *Artemisia tridentata* Insektenfrass. Dabei wirken die diastereoisomeren Ester **72/73** als flüchtige zwischenpflanzliche Signalstoffe, die bei einem Insektenangriff freigesetzt werden. In den Nachbarpflanzen wird nämlich bei mechanischer Verwundung die durch Verteidigungsgene aktivierte Synthese von Proteinase-Inhibitoren induziert. Diese chemische Kommunikation wird bereits bei einer Signal-Konzentration von 0,08 µl pro Liter Luft ausgelöst.

Mit der Isolierung von (–)-(R)-Jasmin-lacton **75** komplettierte sich das riechende Prinzip des Jasmin-Öls [106]. Im Gegensatz zu dem butterartig riechenden δ-Decalacton besitzt **75** einen besonders süssen und sehr blumigen Geruch, so dass sich sein Einsatz in allen feinen Blütenkompositionen empfiehlt. Dagegen ist das ebenfalls im Jasmin-Öl aufgefundene bicyclische Keto-lacton **76** geruchlos [107] [108]. Über die spezifische Synthese von **76** wurde berichtet [45].

Aus dem durch *enfleurage* gewonnene Jasmin Concrète wird das Jasmin Absolute hergestellt, dessen Weltproduktion 1980 auf 6 t geschätzt wurde. Da ein Kilo bester Qualität einen Handelswert von etwa 20000 sFr. besitzt, ist es verständlich, dass echtes Jasmin-Öl nur zur Bereitung von Parfüms der Luxusklasse verwendet werden kann. Duft-Kreationen wie *Arpège* von *Lanvin* (1927), *Joy* von *Patou* (1938) oder *Miss Dior* wären ohne Jasmin Absolute nicht denkbar.

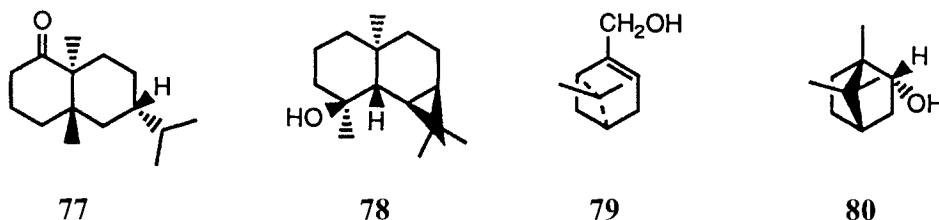
Mit dem aktuellen Ergebnis der Jasmin-Analyse kann man das wertvolle ätherische Öl zwar nicht vollständig ersetzen, dennoch lassen sich heute synthetische Kopien herstellen, die für $\frac{1}{20}$ des Preises sehr nahe an das Naturprodukt herankommen.

Verständlicherweise ist die Synthese-Aktivität auf diesem Gebiet besonders hoch. Während das racemische Lacton **75** relativ einfach herstellbar ist [109] [110], muss ein beträchtlicher Aufwand für die Darstellung der Antipoden von **75** [47] ebenso wie für das optisch aktive [69] und racemische Methyl-jasmonat (**72/73**) [111] betrieben werden. Ohne Schwierigkeiten ist allerdings das Diastereoisomerengemisch des racemischen Dihydro-Derivats **74** zugänglich [112], dessen Geruchscharakteristika als weniger fein und etwas schwächer beschrieben worden sind. (±)-Methyl-dihydrojasmonat (**74**) befindet sich als Diastereoisomerengemisch seit 1975 unter dem Handelsnamen *Hedion*[®] auf dem Markt und soll nach Schätzungen die Produktion von 1000 t pro Jahr überschritten haben.

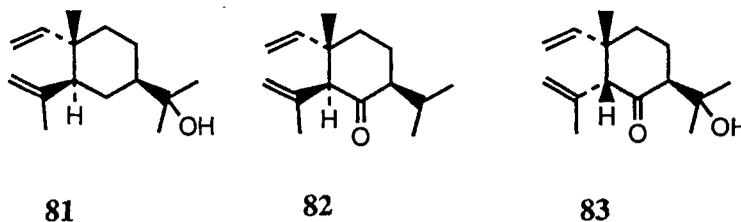
Sein Debut mit 3% gab *Hedion* als Baustein in dem ursprünglich für Männer konzipierten *Eau Sauvage* (*Dior*, 1966). Das Duftwasser wurde zum Trendsetter in der Parfüm-

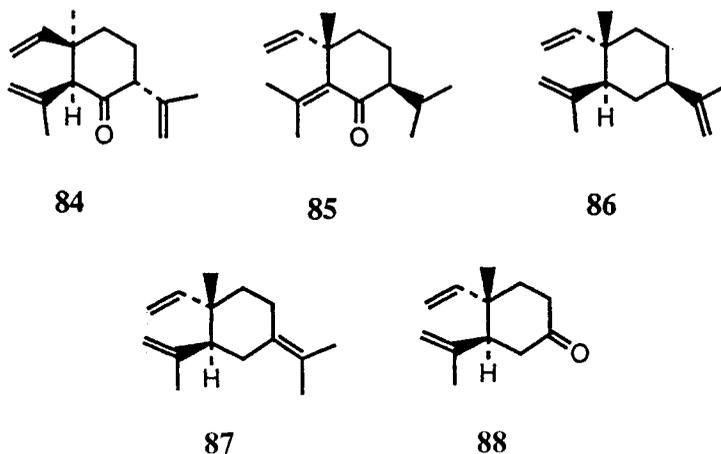
Branche. Von Frauen ebenso begehrt, gilt sein *Eau de Toilette* heute als ein *Unisex*-Produkt. Der Gehalt an *Hedion* steigerte sich vom *Calandre* (*Paco Rabanne*, 1969) über *Yves St-Laurents Rive Gauche* (1971) und erreichte in *Chanel No. 19* (1971) bereits 13%, in *First* (*Van Cleef & Arpels*, 1976) sogar 22%. Den gegenwärtigen Rekord hält *Cristalle* (*Chanel*, 1974) mit 30% *Hedion*-Anteil.

Auf der Suche nach pharmakologisch wichtigen Stoffen im Baldrian-Öl entdeckten *Stoll* und Mitarbeiter eine Reihe interessanter Riechstoffe [113]. Zu den Hauptprodukten zählte das geruchlose (–)-Valeranon (**77**), das sich später mit dem Jatamanson aus dem ätherischen Öl der Spikenarde (*Nardostachys jatamansi* DC.) [114] als identisch erwies. Seine von *Sorm* und Mitarbeitern 1959 aufgeklärte Struktur weist ein nicht-isoprenoides Grundgerüst auf, das vermutlich durch eine 1,2-Me-Wanderung eines Eudesman-Vorläufers zustande gekommen ist. Die absolute Konfiguration von **77** wurde von *Djerassi* und Mitarbeitern 1961 aufgeklärt. Von dem sesquiterpenoiden Valerenon mit seinem angenehm fruchtigen Geruchscharakter fehlt bis heute jede Strukturangabe. Unter den vielen Sesquiterpenen des Baldrian-Öls sticht das von *Büchi* und Mitarbeitern 1957 aufgeklärte (–)-Maaliol (**78**) hervor. Je höher der Gehalt an **78**, um so feiner wird der Geruchscharakter eines ätherischen Öls. Als eigentlicher Geruchsträger des Baldrian-Öls erwies sich der Isovaleriansäure-ester des (–)-Myrtenols (**79**). Ausserdem spielen dort die Acetate von **79** und (–)-Borneol (**80**) eine olfaktorische Rolle.



(–)-Elemol **81**, ein häufiger Begleiter ätherischer Öle, ist zwar geruchlos, wird jedoch in der Parfümerie als wirkungsvoller Fixateur geschätzt. Hingegen wurde eine Reihe von Eleman-Abkömmlingen als natürliche Geruchsstoffe aufgefunden. So verkörpern die drei Ketone **82**, **83** und **85** nach *Iguchi* und Mitarbeitern (1968) den balsamischen Wohlgeruch des Kalmus-Öls (*Acorus calamus* L.). Eine effiziente Synthese des (±)-Shyobunon genannten Ketons **82** und seines Epimeren **83** gelang *G. Frater* [115]. (+)-Shyobunon (**82**) und (–)-Epishyobunon (**84**) sowie die davon abgeleiteten β -Alkohole und Acetate finden sich unter den Bestandteilen des Galbanum Absolute [116].





Als C_{12} -Fragment des (–)-Elemols (**81**) ist das Geijeron genannte (–)-3-Isopropenyl-4-methyl-4-vinylcyclohexanon (**88**) bekannt geworden, das erstmals aus dem ätherischen Öl von *Juniperus communis* L. isoliert wurde [117]. Seine einfache Herstellung aus γ -Elemen (**87**) ist ebenso dokumentiert wie eine Reihe von *nor*-Ketonen mit Eleman-Struktur [118]. (–)- β -Elemen (**86**) ist identisch mit dem α -Valen aus dem Baldrian-Öl [113].

Die von *A. T. James* und *J. P. Martin* 1952 entwickelte Gaschromatographie bedeutete einen entscheidenden Durchbruch bei der Trennung flüchtiger Gemische. Um ihre Anwendung zur Analyse ätherischer Öle haben sich besonders *E. Heilbronner*, *E. sz. Kováts* und *W. Simon* verdient gemacht und ihre Ergebnisse fast lückenlos in *HCA* publiziert. Zur präparativen Trennung organischer Verbindungen wurde ein programmgesteuerter Gas-Chromatograph (*Fig. 16*) entwickelt, der erstmals in der Lage war, komplexe Gemische in grossem Stil in ihre reinen Komponenten zu trennen [119] [120].

Um die präzise Bestimmung von GC-Daten zu ermöglichen, entwickelte *Erwin sz. Kováts* die nach ihm benannten Retentionsindices [121] [122], die bis heute ein unentbehrliches Hilfsmittel zur Identifizierung von Komponenten aus flüchtigen Gemischen darstellen. Ausserdem wurden die apparativen Voraussetzungen für die genaue Messung der *Kováts*-Indices geschaffen [123].

Eine der ersten erfolgreichen Anwendungen der präparativen GC wurde bei ätherischen Ölen von Citrus-Früchten vorgenommen. So konnten auf Anrieb 99,2% aller flüchtigen Inhaltsstoffe des Mandarinschalen-Öls (*Fig. 17*) identifiziert werden. Diese machen 48 Komponenten aus, wodurch eine totale Rekonstitution des ätherischen Öls möglich wurde [124].

Ein ähnliches Bild zeichnete sich bei der Untersuchung des Limetten-Öls ab (*Fig. 18*) [125]. Bis auf zwei neue cyclische Ether [126] bestanden die übrigen 42 Komponenten des ätherischen Öls, die 97,6% aller flüchtigen Anteile ausmachen, aus bekannten monoterpenoiden Verbindungen. Allerdings verbleiben in den 2,4% unaufgeklärter Verbindungen noch über 100 Substanzen. Dennoch war das Ergebnis bemerkenswert (s. *Fig. 18* [125]).

In den hochsiedenden Anteilen des Campher-Öls wurde 1937 von *Ikeda* und Mitarbeitern ein Plinol genannter monoterpenoider Alkohol mit Cyclopentan-Struktur aufge-

Fig. 16

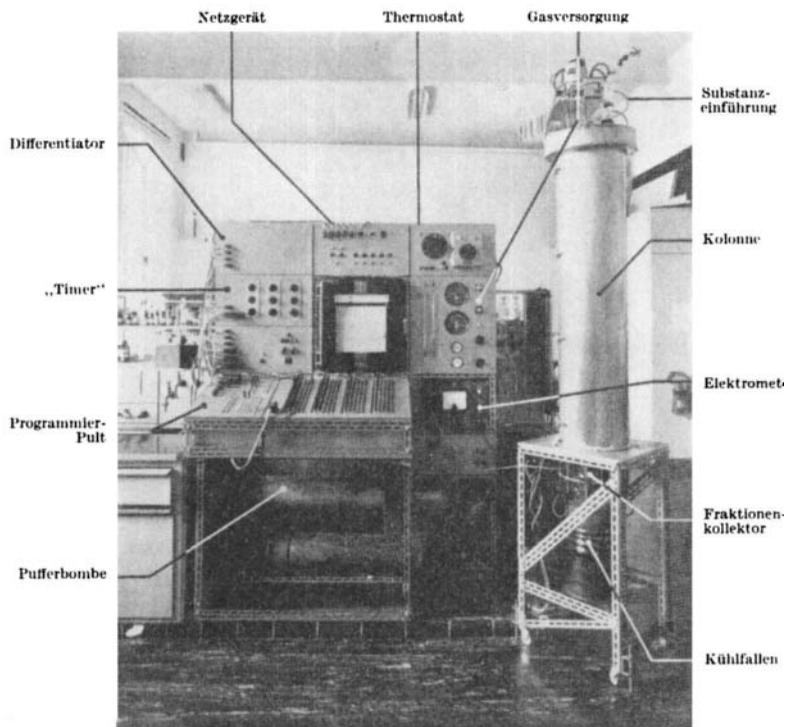


Fig. 1.

Foto Rothmund

Gesamtansicht des programmgesteuerten Gas-Chromatographen.

Fig. 17

166. Zur Kenntnis ätherischer Öle

1. Mitteilung

Zur Kenntnis des Mandarinschalen-Öls (*Citrus reticulata* BLANCO, bzw. *Citrus nobilis* var. *deliciosa* SWINGLE „Mandarin“)

von E. Kugler¹⁾ und E. sz. Kováts

(27. IV. 63)

Der typische Geruch der Mandarinen wird durch ein Gemisch der angeführten: a) Paraffin-Abkömmlinge, b) sauerstoffhaltigen Terpene (und Terpenoide) und c) Diverse nahezu naturgetreu wiedergegeben. Keine dieser Verbindungen ist der alleinige Träger des Geruchs, doch werden bereits durch Mischen von N-Methyl-anthranilsäure-methylester mit Thymol im geeigneten Verhältnis Nuancen erzielt, die an den Geruch der Mandarine erinnern*).

Beachtenswert ist, dass unbekannte Verbindungen im Öl nicht in nennenswerter Menge vorkommen. Verhältnismässig selten wurden die beiden Sabinenhydrate^{16) 17)} und der α, α, β -Trimethyl-benzylalkohol¹⁸⁾ aus natürlichen Quellen isoliert. Diese Tatsache könnte zum Teil auf die Unbeständigkeit dieser Alkohole gegen Säuren zurückzuführen sein. Im Gegensatz zu anderen *Citrus*-Ölen scheint für das Mandarinschalen-Öl die Präsenz von α -Thujen typisch zu sein.

Fig. 18

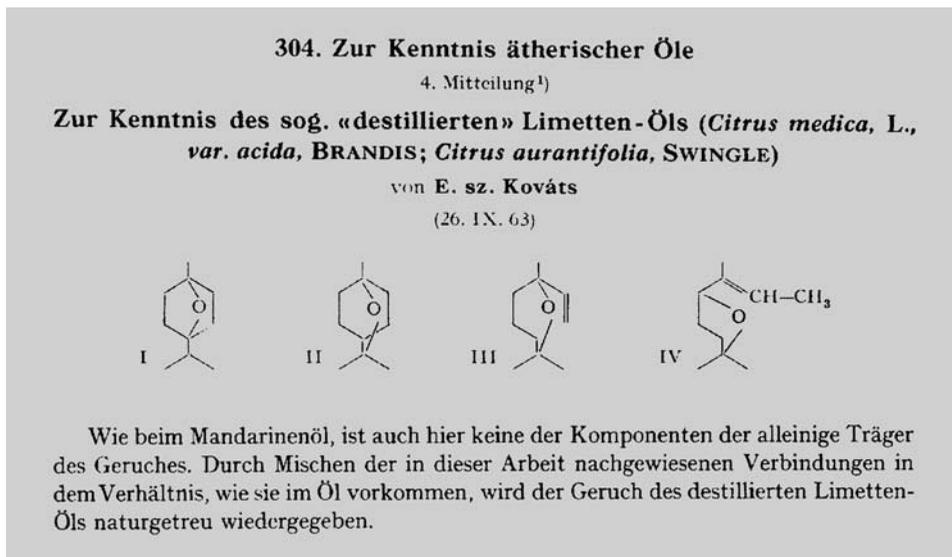
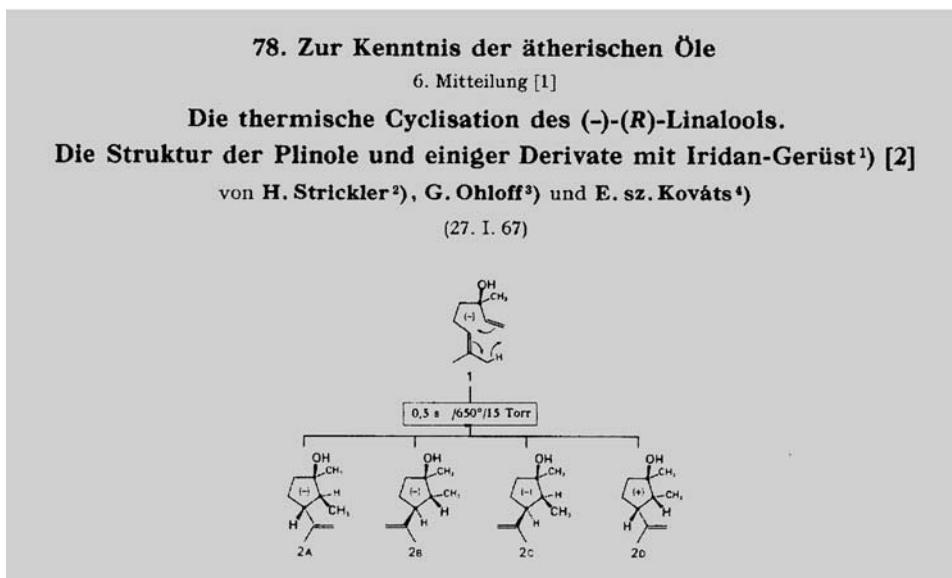


Fig. 19



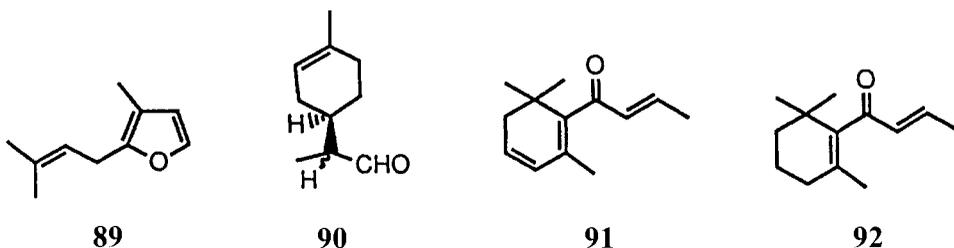
funden. Ihre vier Diastereoisomeren (Fig. 19; Formeln 2A–D) entstehen in unterschiedlichem Mengenverhältnis durch thermische Cyclisierung von Linalool (1) [127].

Aus einer kinetischen Studie geht hervor, dass es sich bei der thermischen Umlagerung von Linalool um eine intramolekulare En-Reaktion handelt [128].

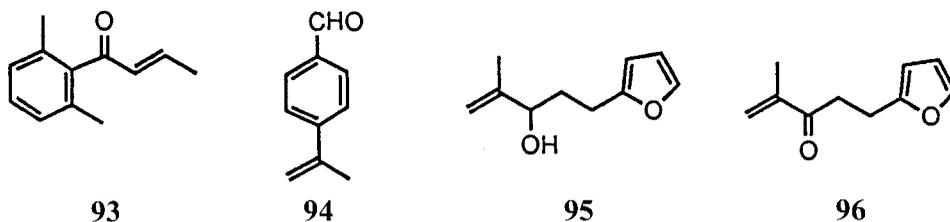
Bulgarisches Rosen-Öl von *Rosa damascena* MILLER gehört zu den bedeutendsten Ingredienzien der gehobenen Parfümerie und wird wegen seiner aussergewöhnlichen

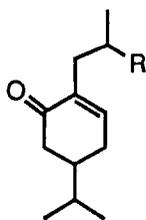
Geruchseigenschaften als Königin der ätherischen Öle apostrophiert. Der hohe Preis von bis zu 15000 sFr/kg rechtfertigt sich durch den grossen Arbeitsaufwand bei seiner Herstellung. 3–4 t handgepflückter Blütenköpfe liefern lediglich 1 kg durch Wasserdampf-Destillation gewonnenes ätherisches Öl.

Bis heute konnte man 275 Komponenten des Rosen-Öls ausmachen, von denen allein Kováts in den Jahren 1962 bis 1967 127 identifizieren konnte. Zum riechenden Prinzip gehören (–)-*cis*-Rosenoxid (**II**, Fig. 10) [78], Nerol-oxid (**IV**, Fig. 11) [75], Rosenfuran (**89**) [129] und (+)-*p*-Menth-1-en-9-al als Diastereoisomerengemisch **90** (1:1) [130]. Die Monoterpen-Derivate **89** und **90** fallen durch einen ausgesprochen citrusartigen Geruchscharakter auf und tragen gemeinsam mit Rosenoxid und Nerol-oxid zur Kopfnote des ätherischen Öls bei. Einen entscheidenden Beitrag zur Basis-Note des Rosen-Öls leisten β -Damascenon (**91**) und β -Damascon (**92**) [131] mit ihren narkotisch-würzigen Geruchseigenschaften nach exotischen Blüten, die von an schwarze Johannisbeeren und Backpflaumen erinnernden fruchtigen Untertönen begleitet wird.



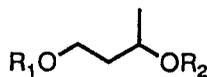
Einen wichtigen Geruchsbeitrag leistet **91**, ebenso wie die Verbindungen **93–101** zum Öl der römischen Kamille (*Artemis nobilis*). 1-(2,6-Dimethylphenyl)but-2-en-1-on (**93**) hat eine Safran-Note, während Lepalol (**95**) und das entsprechende Keton **96** einen nach Pilzen erinnernden Geruch besitzt. 4-Isopropenylbenzaldehyd (**94**) ist eine stark riechende Substanz, ähnlich wie Cuminaldehyd, allerdings mit einem verstärkten Mandelton. Die sich vom Carvotanacetone ableitbaren homologen *p*-Menthen-Derivate **97** und **98** sind erstmals in der Natur aufgefunden und die Frage ihrer Biogenese aufgeworfen worden. Butan-1,3-diol (**99**; $R^1 = H$, $R^2 = H$), 2-Methylpropan-1,3-diol (**100**; $R^1 = H$, $R^2 = H$) und 2-Methylidenpropan-1,3-diol (**101**; $R^1 = H$, $R^2 = H$), die an einer OH-Gruppe mit Isobuttersäure, an der anderen mit Angelikasäure verestert sind, beeinflussen weitgehend die Geruchsqualität des römischen Kamillen-Öls [132–134].



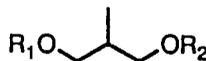


97 R = H

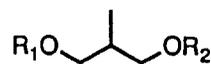
98 R = CH₃



99



100

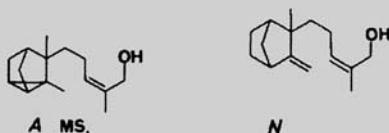


101

Spurenstoffe spielen ganz offensichtlich eine bedeutende Rolle beim Zustandekommen des Sandel-Geruchs [135] (Fig. 20).

Although most of the characteristic fragrance of the valued East Indian sandalwood oil (*Santalum album* L.) is traditionally attributed to its high α -santalol (**A**)¹ and β -santalol (**N**) contents (about 90%) [1], the odoriferous contribution due to the other minor constituents present in the oil should not be neglected.

Fig. 20



So wurden aus ihren leichtflüchtigen Vorläufern 32 Bestandteile isoliert (Fig. 21; 1–32), die bisher nicht im Sandelholz-Öl beschrieben worden sind. Ausser (*E*)- α - und besonders (*E*)- β -Santalol (**21** bzw. **22**) und den Monoterpenen Geraniol (**12**), Citronellol

76. A Chemical Investigation of the Volatile Constituents of East Indian Sandalwood Oil (*Santalum album* L.)

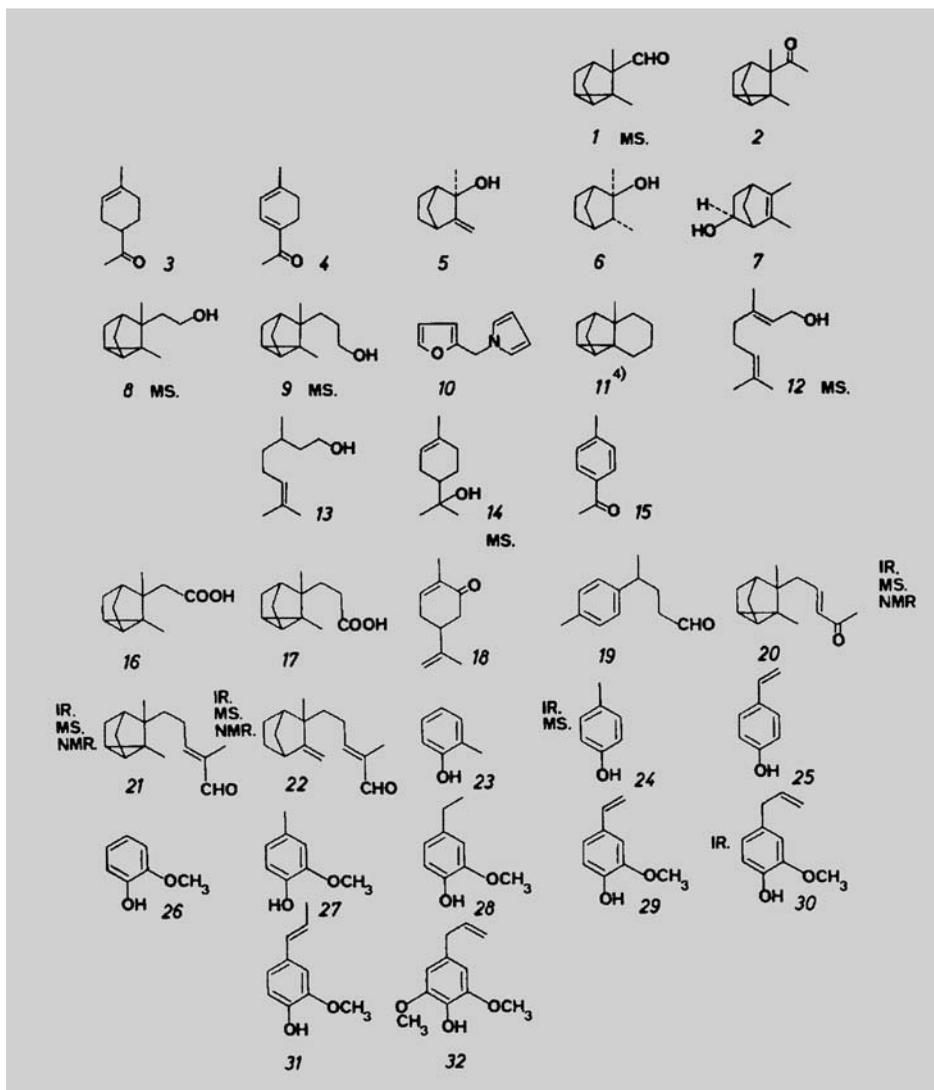
by Edouard Demole, Cécile Demole, and Paul Enggist

Firmenich SA, Research Department, 1211 Geneva 8

(5. II. 76)

Fig. 21

Summary. Distillation foreruns from East Indian sandalwood oil (*Santalum album* L.), representing 5–8% of the oil, have been investigated using fractional distillation, preparative column chromatography, gas liquid chromatography (GLC.), and chemical treatments. This allowed the isolation and characterization by their spectral data of 46 compounds. 32 of them were newly identified sandalwood oil constituents including 4 novel substances: santalone (**2**), 4-methylcyclohexa-1,3-dien-1-yl methyl ketone (**4**), 5,6-dimethyl-5-norbornen-*exo*-2-ol (**7**), and (*E*)-5-(2,3-dimethyl-3-nortricyclyl)-pent-3-en-2-one (**20**). The other constituents identified were 1-furfurylpyrrole (**10**) and 10 phenols accompanied by 17 terpene and sesquiterpene derivatives. *Endo*-2, *endo*-3-dimethyl-norbornan-*exo*-2-ol (**6**), an α -santenol (**z**) precursor, was present in the last group of constituents. The compounds **2**, **4**, **6**, **7**, **20** have been synthesized as well as another novel constituent, *endo*-2-methyl-3-methylidene-norbornan-*exo*-2-ol (**5**).

Fig. 21
(Forts.)

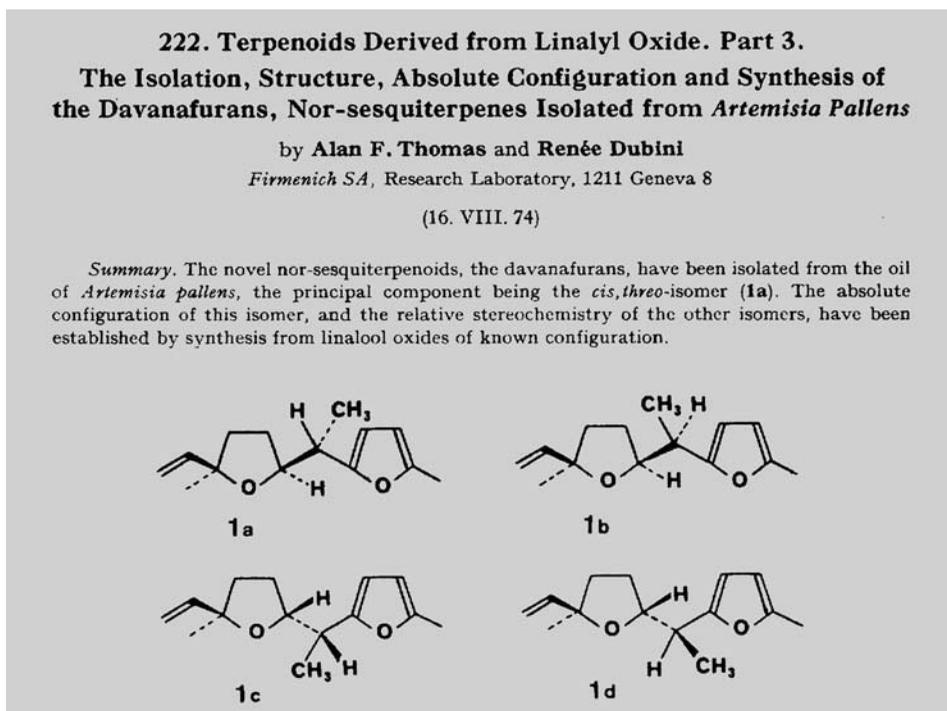
(13), α -Terpineol (14) und Carvon (18) handelt es sich bei allen anderen terpenoiden Verbindungen um oxidative Biodegradationsprodukte oder aromatische Verbindungen. Nur 21, 22 sowie einige wenige niedere Homologe besitzen starke Sandel-Töne.

Die übrigen Verbindungen haben teils recht eigenwillige Geruchsqualitäten. 1-Furfurylpyrrol 10, erstmals von *T. Reichstein* [136] als wichtiger Aromastoff des Kaffees aufgefunden, konnte in verschiedenen Röstaromen nachgewiesen werden [137]. '10 seems to play an important role in the whole fragrance of the sandalwood oil foreruns'. *p*-Methylacetophenon (15) hat einen warmen, süsslich-blumigen (Mimosen-ähnlichen) Geruch mit fruchtigen Untertönen. Die mehr oder weniger stark substituierten Phenole 23–32 'ap-

pear to be mostly responsible for the smoky note noticeable in the odour of the sandalwood oil foreruns', dessen Prototyp von dem kräftig riechenden Guajakol (**26**) verkörpert wird. Sein Methyl-Derivat **27** hat einen phenolisch-lederartigen Geruch von balsamisch-warmer Süsse mit typisch Vanille-artigen Untertönen. *p*-Cresol (**24**), das viel stärker als *o*-Cresol (**23**) ist, besitzt einen teerig-rauchigen Geruch, der in starker Verdünnung süss und blumig wird. Ähnlich wie Eugenol (**30**) und Isoeugenol (**31**) hat auch *p*-Vinylguaiaicol (**29**) und sein Dihydro-Derivat **24** einen an Gewürznelken erinnernden Geruch. Schliesslich weist das schwach hallozinogene 6-Methoxyeugenol (**32**) holzig-blumige Noten mit würzigen Untertönen auf.

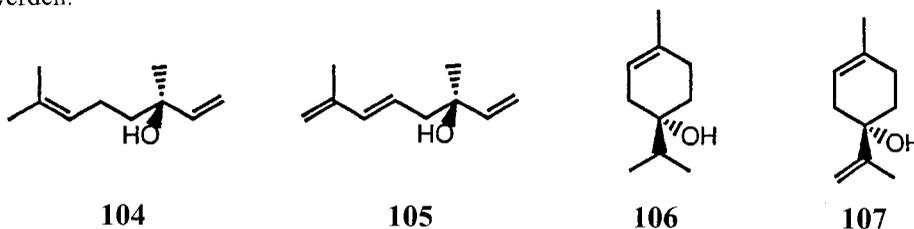
Der Davana-Strauch (*Artemisia pallens* WALL.) ist von alters her in Indien wegen seines Wohlgeruchs geschätzt. Sein exotisch balsamartiger Duft mit stark tabakartigen Tönen hat unsere Breitengrade jedoch erst Mitte dieses Jahrhunderts angezogen. Die beiden Hauptprodukte seines ätherischen Öls Davanon (**52**) und Artemon (**53**) erwiesen sich nach rigoroser Reinigung als geruchlos [138]. Es ist das Gemisch der vier Diastereo-

Fig. 22



isomeren des Davanafurans (Fig. 22, **1a–d**), ebenso wie der Davana-ether (**102**) [139] und das C₁₁-Fragment **103** [140], die einen wichtigen Beitrag zum charakteristischen Geruch des Davana-Öls leisten [141].

Davanon (**52**) und ihre verwandten Verbindungen sind konfiguratив mit dem (–)-Linalool (**104**) verknüpft. Der blumig-holzige riechende Lavendel-Alkohol befindet sich neben seinem Dehydro-Derivat **105** und dem (+)-Menth-1-en-4-ol (**106**) ebenfalls im Davana-Öl [140]. Arbeiten zur absoluten Konfiguration des häufiger in ätherischen Ölen anzutreffenden Alkohols **106** [142] sowie seines 8,9-Dehydro-Derivates **107** [143] erschienen in *HCA*. Die Geruchseigenschaften von **106** und **107** werden noch im Zusammenhang mit Problemen von Struktur und Aktivität (Kap. 7, in Teil II) näher kommentiert werden.



Die von *Cookson* und Mitarbeitern 1963 durch Photocyclisierung des Citrals (**1**) gewonnenen Aldehyde **2a**, **2b** **3** und **6** zusammen mit ihren entsprechenden Alkoholen (Fig. 23) entpuppten sich als wichtige Inhaltsstoffe des Verbena-Öls [144]. Monoterpenaldehyd **1** stellt das Hauptprodukt (27%) dar. Die Photocitrале kommen dort wie im Geranium-Öl als Racemate vor [145].

Unter den Spurenstoffen des Verbena-Öls fanden sich u. a. auch die diastereoisomeren Rosenoxide (**8**), Nerol-oxid (**12**), Rosenfuran (**9**) und Perillen (**10**) (Fig. 23).

Carquejol, dessen Acetat das Hauptprodukt des ätherischen Öls von *Baccharis genistelloides* PERS. darstellt, besitzt nach *Naves* als erstes Naturprodukt die *o*-Menthan-Struktur und damit ein weiteres irreguläres Isopren-Skelett. Der Alkohol hat nicht, wie ursprünglich angenommen, ein 1,3-Dien-System mit *cis*-ständigen Substituenten im Sinne der Formel **3** (Fig. 24) [146], sondern eine zweifach dekonjugierte Anordnung der drei (C=C)-Bindungen entsprechend Formel **1** [147]. Die Konfiguration der Isopropenyl-Gruppe wurde durch Verknüpfung von (+)-Carquejol (**1**) mit dem (+)-Verbenen (**9**) sichergestellt. Durch Pyrolyse geht **9** in (+)-*o*-Mentha-1(7),5,8-trien (**5**) über [148]. Die Hydrierungsprodukte der aus **1** erhaltenen Kohlenwasserstoffe **6** und **7** sowie **5** lieferten (–)-*cis-o*-Menthan.

Die grösste Vielfalt an Monoterpenen mit irregulärem C-Skelett liefert das ätherische Öl des gemeinen Beifuss, ein immergrüner, wildwachsender und häufig vorkommender Busch. ‘The steam distillate of the herb called ‘Armoise’ is highly appreciated in fine perfumery for its herbal, aromatic green odour, where the burning freshness of thujone is combined with a rich hay-like undertone’ [149] (Fig. 25).

Das aus den Wurzeln des subtropischen Vetiver-Grases (*Vetiveria zizanioides* STAPF.) durch Wasserdampf-Destillation gewonnene ätherische Öl ist wegen seines holzig, erdigen Duftes ein hochgeschätzter Baustein der Parfümerie, dessen Jahresweltproduktion ca. 80 t ausmacht. Die Hauptinhaltsstoffe (+)- α -Vetivon (**108**; Isonootkaton) und (–)- β -Vetivon (**109**) erwiesen sich nicht als die wichtigsten Geruchsträger des Öls. Dagegen

184. Inhaltsstoffe des Verbenaöls

1. Mitteilung

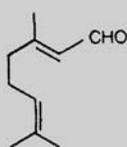
Natürliches Vorkommen der Photocitrale und einiger ihrer Derivate

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

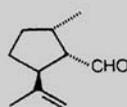
Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(6. V. 76)

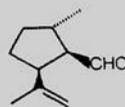
Natural Occurrence of Photocitrals and some of their Derivatives (Constituents of Verbena Oil, 1st communication). – *Summary.* The analysis of natural verbena oil of authentic origin has revealed the presence of the synthetically known photocitral isomers **2a**, **2b**, **3** and **6**. They are accompanied by 2,5-dimethyl-2-vinyl-4-hexenal (**7**), several oxides **8–12** and some other constituents well known to occur in nature. A new sesquiterpene ether will be discussed in the following publication.



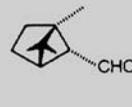
1



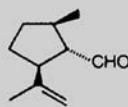
2a



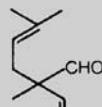
2b



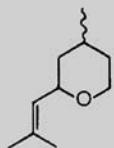
3



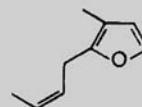
6



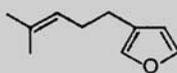
7



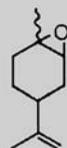
8



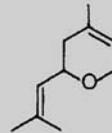
9



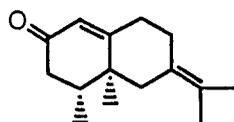
10



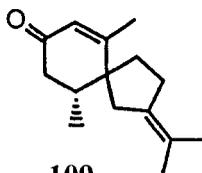
11



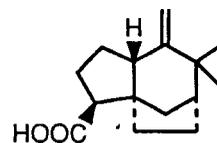
12



108



109



110

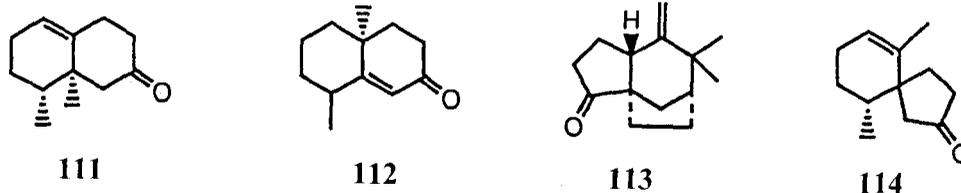


Fig. 24

135. Die absolute Konfiguration von Carquejol und verwandten *o*-Menthan-Derivaten

von **G. Snatzke**

Organisch-Chemisches Institut der Universität, Bonn

A. F. Thomas und **G. Ohloff**

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherches, Genève

(14. V. 69)

Summary. The structure of carquejol is amended to that of *cis*-3-hydroxy-*o*-mentha-1(7),4,8-triene; the chirality has been confirmed as *2R,3S* by correlation with the (-)-*cis*-*o*-menthane obtained from carquejol and that from (+)-verbenene of known absolute configuration.

The two double bonds of the dihydrocarquejol system (**15** and **16**) constitute a helical system, that especially in the case of the acetate (**16**) fixes the isopropenyl group in such a way that a very high $\Delta\epsilon$ value in the CD. curve is observed. The conformational significance of this phenomenon is discussed.

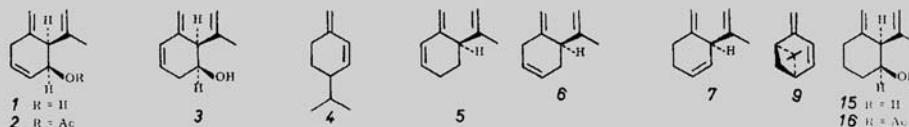


Fig. 25

131. New Irregular Monoterpenes in *Artemisia vulgaris*

by **Regula Näf-Müller**, **Wilhelm Pickenhagen** and **Bruno Willhalm**

Firmenich SA, Research Laboratories. CH-1211 Geneva 8

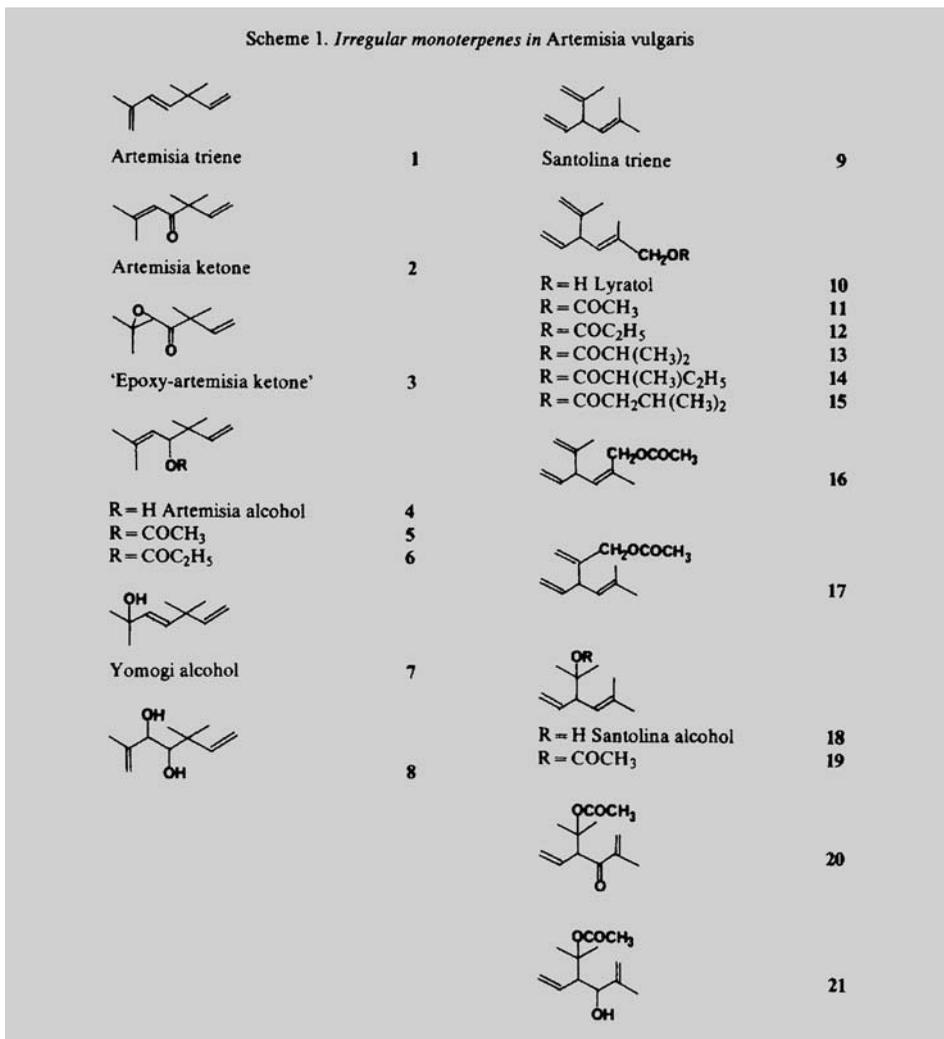
Dedicated to Professor *George Büchi* on the occasion of his 60th birthday

(13. V. 81)

Summary

A gas chromatographic investigation of the steam distilled oil of the herb of *Artemisia vulgaris* led to the identification of 21 irregular monoterpenes of non-head-to-tail isoprenoid skeleton. The spectral data of some of these compounds are discussed. The structures of eight new irregular monoterpenes are given.

Fig. 25
(Forts.)

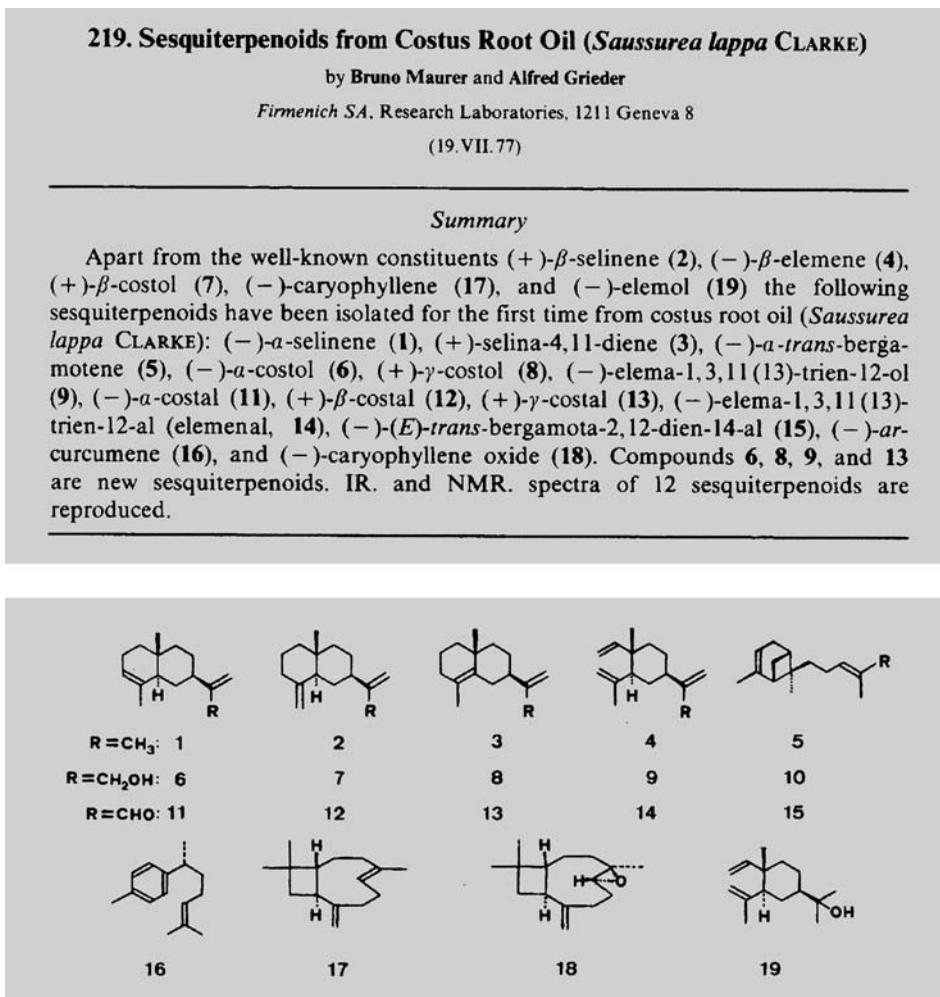


konnten die drei sesquiterpenoiden *nor*-Derivate **111**–**113** als die den Geruchscharakter bestimmenden Verbindungen identifiziert werden [150]. Ein biomimetischer Weg zu ihrer Entstehung aus den entsprechenden Sesquiterpenen wurde experimentell wahrscheinlich gemacht.

In die Reihe der typischen Vetiver-Riechstoffe gehört auch das vom β -Vetivon abgeleitete *nor*-Keton **114**. (+)-Vetivensäure (**110**), der sesquiterpenoide Hauptinhaltsstoff der Vetiver-Wurzel, befindet sich nicht im Wasserdampf-Destillat, sondern muss durch Lösungsmittelextraktion gewonnen werden. (–)-Khusimon (**113**) entsteht aus **110** durch oxidativen Abbau der COOH-Gruppe von **110**, sein Racemat durch Totalsynthese [151] nach einem ähnlichen Prinzip wie die Bildung von (\pm)-Methyl-jasmonat.

Zu den bedeutendsten Ingredienzien der Parfümerie gehörte das Wurzel-Öl der Co-stus-Pflanze *Saussurea lappa* CLARKE. Da das ätherische Öl eine Anzahl allergisch reagierender Sesquiterpene vom Typ der α -Methylen-lactone enthält, führte dies zu ihrem begrenzten Einsatz in der Parfümerie. Aus diesem Grunde hatte sich die Forschung auf eine synthetische Rekonstitution des Öls ohne die potentiell schädlichen Lactone konzentriert. Zunächst jedoch war eine detaillierte Analyse des ätherischen Wurzel-Öls angezeigt (Fig. 26) [152].

Fig. 26



Angelika-Öl wird in der Parfümerie wegen seiner warmen, krautig-erdigen und moschus-artigen Noten sehr geschätzt. Es hat auch Eingang in Arzneimittel-Formulierungen und zur Likör-Bereitung gefunden. 'Gebranntes' Angelikawasser war bereits im Mittelalter bekannt. Das ätherische Öl besteht aus Mono- und Sesquiterpenen, wobei das

α -Phellandren die Hauptkomponente darstellt. Der Moschus-Ton wird durch das von *M. Kerschbaum* entdeckte 15-Pentadecanolid ausgelöst (Kap. 4, in Teil II).

Wie *Sina Escher* und Mitarbeiter zeigen konnten, wurden erstmals monoterpene Nitro-Derivate in einem ätherischen Öl nachgewiesen (Fig. 27) [153].

Fig. 27

212. Neue Phellandren-Derivate aus dem Wurzelöl von *Angelica archangelica* L.

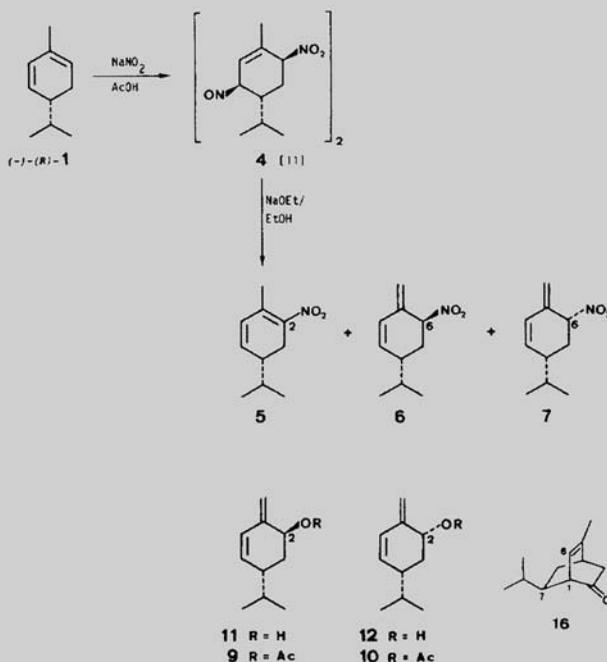
von *Sina Escher*, *Urs Keller* und *Bruno Willhalm*
Firmenich SA, Forschungslaboratorien, 1211 Genf 8

(11. VII. 79)

New Phellandrene Derivatives from the Root Oil of *Angelica archangelica* L.

Summary

2-Nitro-1,5-*p*-menthadiene (**5**), *trans*- and *cis*-6-nitro-1(7),2-*p*-menthadiene (**6** and **7**), *trans*-1(7),5-*p*-menthadien-2-yl acetate (**9**) and a formal phellandrene derivative, 7-isopropyl-5-methyl-5-bicyclo[2.2.2]octen-2-one (**16**), have been identified in the root oil of *Angelica archangelica* L. Starting from (–)-(*R*)- α -phellandrene (**1**) (*R*)-**5**, (*4R*,6*S*)-**6**/(*4R*,6*R*)-**7**, (*2S*,4*R*)-**9** and (*1R*,4*R*,7*R*)-**16** as well as (*2S*,4*R*)-**11**, (*2R*,4*R*)-**12** and (*2R*,4*R*)-**10** have been prepared.



Die Nitro-phellandrene **5–7** sind ein tief-gelbes, stechend und chinon-artig riechendes Öl. Das bicyclische Keton **16**, das formal als *Diels-Alder*-Addukt von α -Phellandren angesehen werden kann, 'verbreitet einen angenehmen, leicht holzigen Geschmack'.

Tatsächlich darf **16** nicht als eine exotische Verbindung angesehen werden, denn bereits wenig später isolierte man aus dem Lavendel-Öl eine grosse Anzahl ähnlicher Addukte (*Fig. 28*) [154].

Fig. 28

133. New Carbonyl Compounds in the High-Boiling Fraction of Lavender Oil

3rd Communication¹⁾

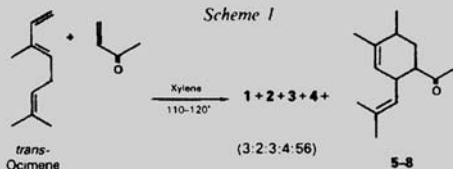
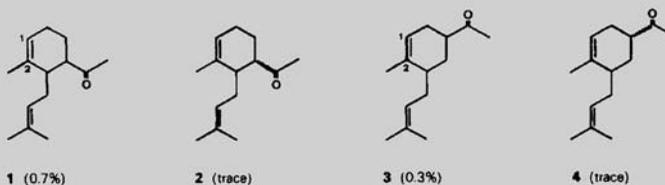
by Roman Kaiser* and Dietmar Lamparsky

Givaudan Research Company Ltd., CH-8600 Dübendorf-Zürich

(26.IV.84)

Summary

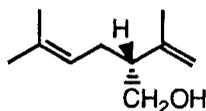
The occurrence of a series of new constituents which can be considered as *Diels-Alder* adducts of methyl vinyl ketone and ocimene (\rightarrow **1–4**), myrcene (\rightarrow **9,10**) or β -farnesene (\rightarrow **11,12**), respectively, was reported. Furthermore, the structures of four isomeric cyclohexene derivatives could be established as adducts **21–24** of (*E,Z*)- and (*E,E*)-1,3,5-undecatriene and methyl vinyl ketone. Another series of constituents having the norbornane skeleton represents adducts **25–32** and **33–40** of methyl cyclopentadiene and 1-octen-3-one or methyl vinyl ketone, respectively. In accordance with *Alder's endo-rule* the *endo*-isomers are preponderant in the natural as well as in the synthetic mixtures. Most of these constituents could also be identified in a lavender absolute as well as in a freshly prepared hexane extract of lavender flowers (*Lavandula officinalis* CHAIX).



Final Remarks. – Finally, the question has to be considered whether all these *Diels-Alder* adducts found in lavender oil are directly formed in the plant cell or afterwards during oil production. Cross-comparison with production lots of earlier years (1973 and 1977) have shown that these constituents are regularly present in lavender oil in which they certainly contribute olfactory facets to the total odor impression.

Fig. 28
(Forts.)

Unter den 300 bisher identifizierten Inhaltsstoffen des Lavendel-Öls [155] machen (-)-(*R*)-Linalool (**104**) und sein Acetat den Hauptanteil von etwa 70% aus. Alle übrigen Komponenten ausser Caryophyllen (4%) kommen darin meist unter 1% oder sogar als Spurenstoffe vor. Unter ihnen muss die Entdeckung des (-)-Lavandulols als herausragendes Ereignis gewertet werden (Fig. 29) [156].



115

162. Zur Kenntnis des Lavendelöls.

(1. Mitteilung).

Über Lavandulol, einen neuen Monoterpenalkohol aus Lavendelöl

von H. Schinz und C. F. Seidel.

(1. XI. 42.)

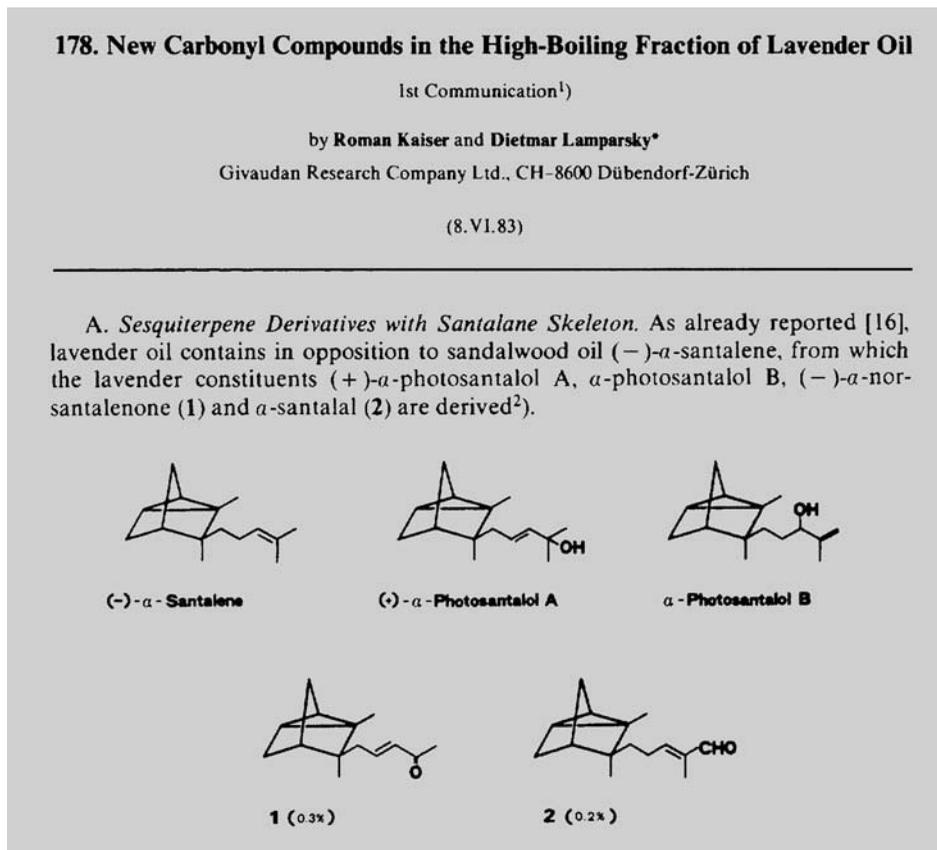
Fig. 29

Das Lavandulol sieht in mancher Hinsicht dem Geraniol sehr ähnlich. Geruchlich sind die beiden Alkohole nahe verwandt, das Lavandulol besitzt jedoch eine etwas krautigere Nuance. Stark verschieden sind dagegen ihre Essigsäure-ester; das Lavandulyl-acetat gleicht im Geruch viel mehr dem Acetat des Linalools als demjenigen des Geraniols, es ist aber bedeutend feiner als jenes.

Die Struktur **115** des primären Alkohols zeigt eine unregelmässige Verknüpfung der beiden Isopren-Einheiten [157], was durch eindeutige Synthese bestätigt werden konnte [158] [159]. *S. Llaaen-Jensen* führte 1979 den Alkohol auf die (*R*)-Isopropylbernsteinsäure zurück und mit der Synthese beider Enantiomeren [160] ist die Chemie des Lavandulols hinreichend beschrieben.

Für die organoleptische Qualität des Lavendel-Öls zeichnen ihre hochsiedenden Bestandteile verantwortlich. Unter ihnen wurde erstmals die α -Photosantalole nebst ihren Carbonyl-Derivaten entdeckt (Fig. 30) [155]. Sie stammen vom Enantiomeren des im Sandelholz-Öl enthaltenen (+)- α -Santalols ab.

Fig. 30



Auch O-haltige Derivate von Sesquiterpenen verschiedenster Grundgerüste hat man dort gefunden. So Verbindungen, die sich vom γ -Cadinen [155], vom Calamen, α -Calacoren, *ar*-Curcumen, Caryophyllen, α -Cedren (43) und Bourbonan ableiten. Selbst Farnesal (13), β -Jonon (127) und Methyl-jasmonat (72/73) wurden unter den Spurenstoffen entdeckt [161].

Einen hohen Gehalt an (–)-Linalyl-acetat (67%) und (–)-Linalool (104) (16%) zeichnet auch das Muskateller Salbei-Öl (Fig. 31) aus, das ebenso wie Lavendel von einer Compositae abstammt. Der Unterschied zwischen den beiden Ölen besteht in den übrigen 250 Komponenten und besonders in ihren Spurenstoffen. Die Ergebnisse ihrer Analyse sind in Fig. 31 zusammengefasst [162].

Nebst Derivaten vom Caryophyllan- 1–3 und Aromadendran-Typ 4 verkörpern 5 und 6 ein neues Sesquiterpen-Gerüst, für das der semisystematische Name Salvialan vorgeschlagen wurde. Die Caryophyllen-Derivate 1–3 besitzen Sandelholz-ähnliche Tonalitäten. (+)-Isospathulenol (4) weist dagegen einen erdig-aromatischen Geruch auf. ‘The ketone 6 shows a full, pleasant woody note reminiscent of ambergris and vetiver with a spicy-floral undertone. It is typical of the odour of clary sage oil.’

220. New Sesquiterpenoids from Clary Sage Oil (*Salvia sclarea* L.)¹⁾

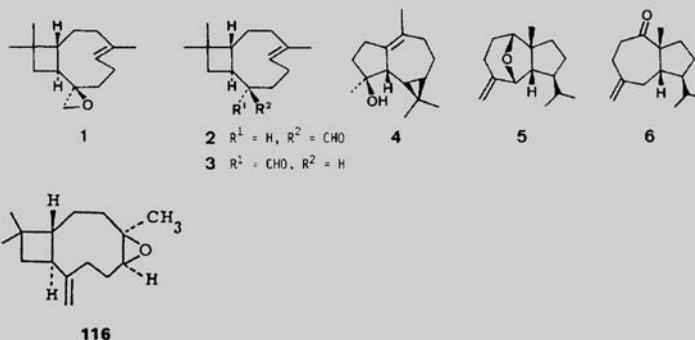
by Bruno Maurer* and Arnold Hauser

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(17.VIII.83)

Summary

Six sesquiterpenoids, (2*R*, 5*E*)-2,12-epoxycaryophyll-5-ene (**1**), (2*R*, 5*E*)-caryophyll-5-en-12-al (**2**), (2*S*, 5*E*)-caryophyll-5-en-12-al (**3**), isospathulenol (**4**), (1*R*, 5*R*)-1,5-epoxysalvia-4(14)-ene (**5**), and salvia-4(14)-en-1-one (**6**) have been identified for the first time in clary sage oil (*Salvia sclarea* L.). The structures and absolute configurations of **1–6** are corroborated by partial syntheses and their organoleptic properties are discussed.



Caryophyllen-Derivate und besonders die 1,2-Epoxide sind gemeinsame Inhaltsstoffe von Muskateller Salbei- und Lavendel-Öl [161] [162]. Mono-epoxid **116** (Fig. 31) weist eine auffällige holzige Note mit Zelluloid-artigen Untertönen auf. Es spielt in verschiedenen ätherischen Ölen eine bedeutende Rolle. (–)-Caryophyllen-oxid (**116**), das erstmals von *W. Treibs* 1947 durch Persäure-Oxidation von (–)-Caryophyllen diastereoisomerenrein hergestellt wurde, ist mit dem 1,2-Epoxid des Nelkenknospen-Öls ebenso wie mit der entsprechenden *Schinz*schen Verbindung [163] identisch, obwohl seine natürliche Entstehung angezweifelt wurde [164].

Die ätherischen Öle von Schale und Saft der Grapefruit sind wichtige Aroma-Ingredienzen in der Nahrungsmittel- und Getränke-Industrie. Seit etwa 1950 wurden kaltgepresste Öle von *Citrus paradisi* MACFAYDEN untersucht und insgesamt 126 flüchtige Bestandteile charakterisiert (Fig. 32 und 33) [165] [166]. Unter ihnen wird Nootkaton A (Fig. 33) als das riechende Prinzip in Grapefruit angesehen, obwohl das Sesquiterpen-ke-

Fig. 32

176. 1-*p*-Menthene-8-thiol¹⁾: A Powerful Flavor Impact Constituent of Grapefruit Juice (*Citrus paradisi* MACFAYDEN)

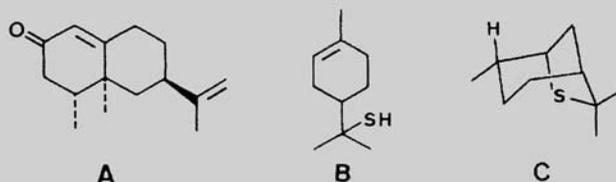
by Edouard Demole, Paul Enggist and Günther Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(9. VI. 82)

Summary

1-*p*-Menthene-8-thiol (**B**) is shown to be a potent character-donating constituent of grapefruit juice, in which it occurs at the ppb-level or below. A convenient synthesis is described for this terpene-thiol, apparently the most powerful flavor compound ever found in nature.



4. Organoleptic properties of 1-*p*-menthene-8-thiol (**B**) and its bicyclic isomer **C**. -

The conspicuous organoleptic properties of **B** had been noticed early in our separation work, well before this compound could be actually isolated from grapefruit flavor and identified. Subsequently, these observations were fully confirmed by sensory evaluations¹¹⁾ which showed the taste detection threshold¹²⁾ of synthetic, racemic **B** to be slightly lower than $1 \cdot 10^{-4}$ ppb in water (this corresponding to a concentration of $1 \cdot 10^{-4}$ mg of **B** in one metric ton of water). For (+)-(*R*)- and (-)-(*S*)-**B**, the respective values found were $2 \cdot 10^{-5}$ and $8 \cdot 10^{-5}$ ppb. To the best of our knowledge, these detection thresholds are the lowest ever recorded for a naturally occurring flavor compound [24]. Qualitatively, there is no significant difference between the organoleptic properties of racemic and optically active **B**: while the (-)-(*S*)-enantiomer appears to have a somewhat more fruity and natural aroma than its antipode, (\pm)-**B** behaves just like a mixture of both forms. Regarding the taste detection threshold of 2,8-epithio-*cis-p*-menthane (**C**), it was found to be as high as 9 ppb in water. This value, about 10^5 times greater than that of **B**, indicates that the contribution of **C** to the overall profile of grapefruit flavor should be negligible.

ton in praktisch allen Citrus-Spezies vorkommt. Daher wurde von den Spezialisten häufig die besondere Wichtigkeit von **A** angezweifelt.

Ein weiteres olfaktorisch wichtiges Mercaptan der Monoterpen-Reihe stellt das (-)-Isomenthon-8-thiol (**2**) dar, das ebenso wie (+)-Menthon-8-thiol (**1**) der (1*R*)-Men-

**131. Further Investigation of Grapefruit Juice Flavor Components
(*Citrus paradisi* MACFAYDEN). Valencane- and Eudesmane-type Sesquiterpene
Ketones**

by **Edouard Demole** and **Paul Enggist**

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

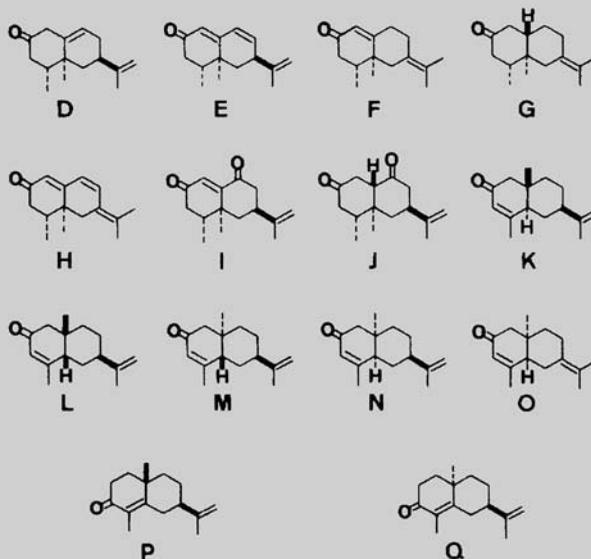
Dedicated to Prof. *Edgar Lederer* on the occasion of his 75th birthday

(4. V. 83)

Summary

Fourteen sesquiterpene ketones **D-Q** pertaining to the valencane (**D-J**) and eudesmane (**K-Q**) groups have been identified for the first time in grapefruit juice flavor. These novel grapefruit constituents, which include the six new compounds **I, J, L, M, N** and **O**, were identified by direct comparison with synthetic samples. Organoleptically, their total contribution to grapefruit flavor is not negligible. In particular, (+)-8,9-didehydronootkatone (**E**) has a powerful flavor with good grapefruit juice character.

Scheme 1. *Newly identified valencane- (D-J) and eudesmane-type (K-Q) ketones in grapefruit juice flavor (The natural enantiomers are shown, with the possible exception of O (see Section 4))*



thol-Reihe angehört und durch H₂S-Addition an (–)-Pulegon in beliebiger Menge herstellbar ist (Fig. 34) [167].

Fig. 34

193. Das organoleptische Prinzip von Cassis-Flavor im Buccublätteröl

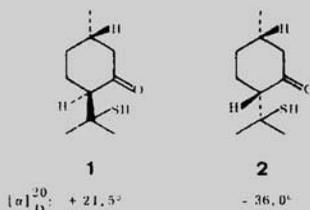
von E. Sundt, B. Willhalm, R. Chappaz und G. Ohloff

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 Gemisch der diastereomeren Menthon-8-thiole beider sterischer Reihen ruft einen fruchtigen Sinneseindruck von enormer Stärke hervor, der von einem minzigen und brenzigen Unterton begleitet ist und in dem die charakteristische Schwefelnote unverkennbar wahrgenommen werden kann. Ein Experten Ausschuss³⁾ bevorzugte die *trans*-Verbindung **1** als Duftkomponente, da diese wesentlich eindeutiger als **2** den typischen Charakter des riechenden und schmeckenden Prinzips der schwarzen Johannisbeere wiedergibt.

Mercaptan **1** wird nicht nur zur Imitation von Flavours, besonders Cassis-Aroma, verwendet, sondern auch zur Erzeugung exotisch fruchtiger Töne in modernen Parfüms. *Chamade* von *Guerlain* (1970) war die erste Inkorporation von **1** im ppb-Maßstab und damit ein Trendsetter in der Parfümerie-Industrie.

Geranium-Öl gehört wegen seiner betont Rosen-ähnlichen Geruchseigenschaften zweifellos zu den wichtigsten ätherischen Ölen. Mehrere hundert Tonnen des geschätzten Wasserdampf-Destillats werden jährlich hergestellt. Die Chinesische Volksrepublik alleine, die als der grösste Produzent der Welt gilt, gab für 1989 einen Ausstoss von 150 t bekannt. Unter den bisher 270 identifizierten Bestandteilen spielen die Spurenkomponenten am Zustandekommen des Gesamtgeruchs vom Geranium-Öl eine besondere Rolle. Erstmals in der Natur wurden dort die Diastereoisomeren 1,6-Dioxaspiro-nonane **1a/1b** und **2a/2b** (Fig. 35) isoliert, die 0,006% des Geranium-Öls ausmachen. Die neuen Monoterpene, die der Isopren-Regel folgen, besitzen 'a minty, fresh, herbaceous odour' [168].

Da Rosenfuran (**89**) zusammen mit seinem Epoxy-Derivat im Geranium-Öl aufgefunden wurde, kann man sich die Entstehung von 1,6-Dioxaspiro-nonane *via* **89** vorstellen. Des weiteren konnte eine ganze Anzahl cyclischer Ether in dem ätherischen Öl aufgefunden werden wie etwa die (C=C)-Bindungsisomeren Nerol-oxide **8** und **9** (0,02%), Perillen (**10**), 2,2,6-Trimethyl-6-vinyltetrahydropyran (**11**; 0,15%), die Diastereoisomeren Desoxylinalool-oxide (**12a/b**; 0,1%), 2,2-Dimethyl-5-(1-methylprop-1-enyl)tetrahydro-

134. (5*R**,9*S**)- and (5*R**,9*R**)-2,2,9-Trimethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-ene and their Dihydro Derivatives as New Constituents of Geranium Oil

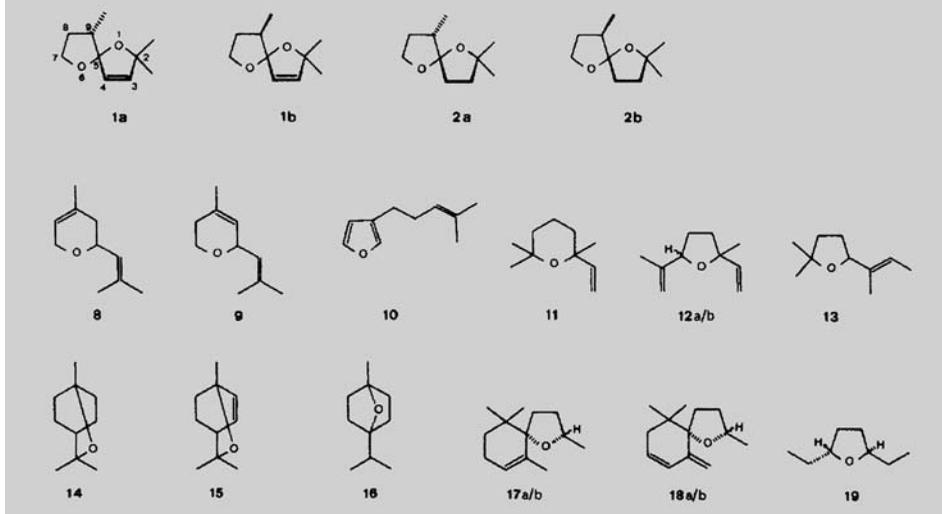
by Roman Kaiser

Givaudan Research Company Ltd., CH-8600 Dübendorf-Zürich

(26.IV.84)

Summary

(5*R**,9*S**)- and (5*R**,9*R**)-2,2,9-Trimethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-ene (**1a** and **1b** resp.) and their dihydro derivatives **2a** and **2b** are described as new constituents of geranium oil. The structures and configurations of **1a**, **1b**, **2a**, and **2b** are based on spectra interpretation and syntheses. Also some other monoterpenoid constituents identified in the same boiling range are discussed.



furan (**13**), 1,8-Cineol (**14**; 0,03%), sein Desoxy-Derivat **15**, die diastereoisomeren Theaspirane (**17a/b**) und die Vitispirane (**18a/b**), sowie (–)-*trans*-2,5-Diethyltetrahydrofuran (**19**; 0,1%).

Nur selten bestehen ätherische Öle aus Gemischen von isoprenoiden Verbindungen und isoprenoid-fremden Stoffwechsel-Produkten. Einer solchen Ausnahme begegnen wir im Harzöl des Galbanums, dessen Wohlgeruch die Menschheit bereits zu biblischen Zeiten angezogen hat. Neben den bekannten Verbindungen A–F (Fig. 36) konnten die vier Me-substituierten macrocyclischen Lactone 1–4 (Kap. 4, in Teil II) entdeckt werden [169].

Pyrazin-Derivat C (Fig. 36) ist als charakteristische Komponente grüner Bohnen bekannt, während D den Geruch von Pepperonis wiedergibt. Mit seinem Geruchsschwel-

Fig. 36

252. Neue Macrolide und einige Sesquiterpen-Derivate aus dem *Galbanum*-Harz

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

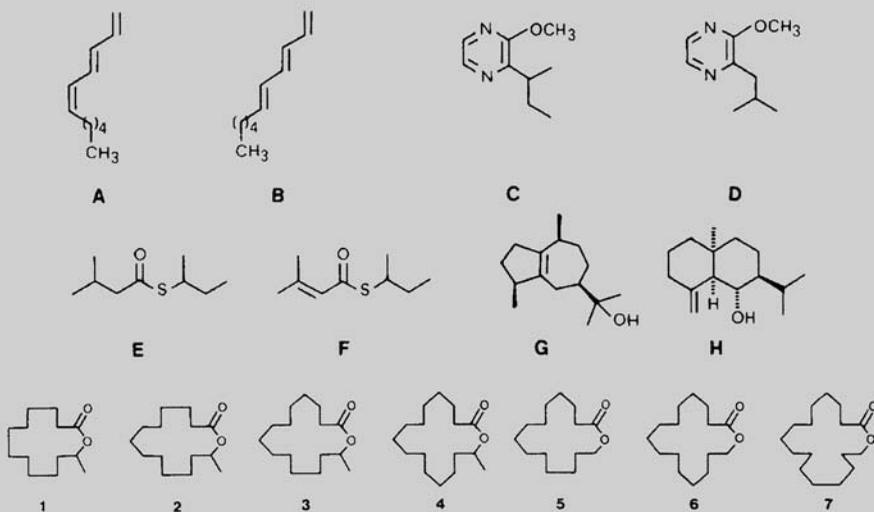
Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(16.VI.78)

New Macrolides and Some Sesquiterpenoid Derivatives Occurring in Galbanum Absolute

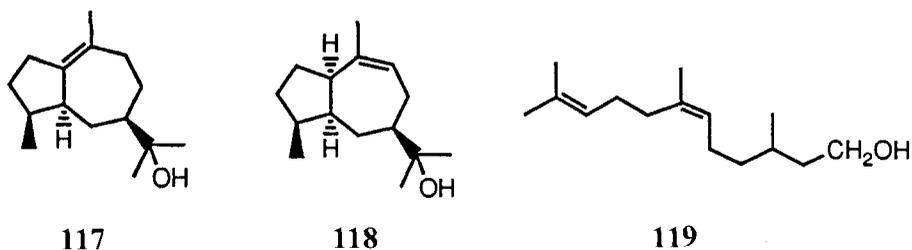
Summary

Analytical investigations of a *Galbanum* absolute have revealed for the first time the presence of four macrolides **1-4** derived from the corresponding hydroxylated C₁₃-C₁₆ fatty acids by lactonization of a *secondary* alcoholic group with the carboxylic group. The musky odor strengthens with increasing number of members in the macrocycle, whereas the woody note is predominant in the smaller rings. Isolation, identification and synthesis of the new naturally occurring substances are described.



lenwert von 0,002 ppb gehört **D** zu den stärksten Aroma-Stoffen, die jemals bekannt wurden. Erwähnenswert sind auch die Thioester **E** und **F**, die selbst noch als Spurenkomponenten den Geruchscharakter des Galbanum-Öls mitprägen.

Unter den riechenden Sesquiterpen-alkoholen des Gummiharz-Öls befindet sich neben Guaiol (**47**) und Bulnesol (**117**) als Hauptprodukt das Guai-9-en-11-ol (**118**). Ausserdem wurden Nerolidol (**11**) und Farnesol (**12**) gefunden und erstmals in der Natur (–)-(Z)-Dihydrofarnesol (**119**) unbekannter Konfiguration. Eine olfaktorische Bedeutung kommt im Galbanum-Öl auch den beiden tricyclischen Ethern **67** und **68** mit Eudesman- und Guaian-Skelett zu [171].



Lange Zeit galten mit Ausnahme weniger Mono- und Sesquiterpene die Kohlenwasserstoffe als anti-parfümistische Komponenten, die man aus den ätherischen Ölen mit Hilfe physikalischer Methoden von ihren polaren Derivaten abtrennen musste. Diese Situation änderte sich schlagartig, als im Jahre 1967 drei Arbeitskreise gleichzeitig, nämlich derjenige von *Yvonne Chrétien-Bessière*, *Paul Teisseire* und *Y. R. Naves* die stereoisomeren Undeca-1,3,5-triene entdeckten, die unter dem Namen Galbanolen A und B (Fig. 36) dem Galbanum-Öl seinen geruchlichen Grundcharakter verleihen. Stereospezifische Synthesen erlaubten die konfigurative Zuordnung der vier möglichen Undeca-1,3,5-triene (Fig. 37) [170].

Fig. 37

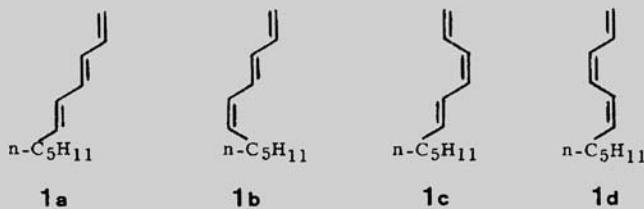
110. The Four Isomeric 1,3,5-Undecatrienes. Synthesis and Configurational Assignment

by **Ferdinand Näf, René Decorzant, Walter Thommen, Bruno Willhalm**
and **Günther Ohloff**

Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(17. III. 75)

Summary. The four geometrical isomers of 1,3,5-undecatriene, **1a-d** have been prepared (stereospecifically and non-stereospecifically), using either (1) the *Wittig* reaction, (2) thermal sigmatropic hydrogen shifts, (3) partial reduction of triple bonds by zinc, or (4) organocopper reagents. The thermal behaviour of the four 1,3,5-undecatrienes has been investigated and the products formed have been characterized. The spectra of **1a-d**, and of related compounds, have been discussed in order to corroborate their configurational assignment.



Die Parfümerie bedient sich der Galbanole zur Erzeugung 'grüner' Kopfnoten von hoher Diffusion. Spuren davon finden sich in einer Reihe bekannter Parfüms wie etwa *Paloma Picasso* (1984). Hohe Dosen von Galbanolen vertragen die Herren-Wässer. *Cool Water* (Davidoff, 1980) steht mit 3% an der Spitze.

Einige Jahre später wurden die gleichen Kohlenwasserstoffe von *Moore* und Mitarbeitern im Hawaiianischen Seegrass *Dictyopteris* nachgewiesen und für den sog. Ocean-Geruch verantwortlich gemacht. *Jaenicke* und Mitarbeiter erkannten diese Kohlenwasserstoffe als hochspezifische Signalstoffe, die als Sexualpheromone in mehreren Meeres-Braunalgen vorkommen. Im Verlaufe ihrer aufsehenerregenden Untersuchungen entdeckten sie eine bedeutende Anzahl verwandter Kohlenwasserstoffe mit starken Geruchseigenschaften, deren Ergebnisse teilweise in *HCA* mitgeteilt wurden [173–182].

So auch die stereoisomeren des Undeca-2,4,6,8-tetraens. Das Gifforden genannte (2*Z*,4*Z*,6*E*,8*Z*)-Undecatetraen wurde als riechendes Prinzip von *Giffordia nutchellae* erkannt.

‘The odor quality of giffordene (7, Fig. 38) may be characterized as sea algae, whereas the all-trans-isomer exhibits an almost oily, fatty linseed-like character. In general, the odor intensity of the undeca-2,4,6,8-tetraenes is much lower than that of their corresponding 1,3,5,8-isomers (6, Fig. 38)’ [182].

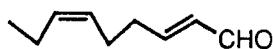
Im Bouquet des Ocean-Geruchs befinden sich auch eine Reihe monocyclischer Analogier des Galbanolens (*Fig. 39*) oder Giffordens, die teilweise durch sigmatrope und electrocyclische Reaktionen ineinander übergehen [183].

Als Vorläufer der Biosynthese von Kohlenwasserstoffen kommen hochungesättigte Fettsäuren in Frage [182]. Die decarboxylierende Cyclisierung der Säuren könnte nach Schema in *Fig. 40* ablaufen [180].

‘Since the thresholds of pheromon concentrations required for biological response are very low (9×10^{-11} M for gamete release; $2,8 \times 10^{-11}$ M for chemotaxis), it is understandable that the compounds are produced and excreted in very small amounts. Thus, only microgram fractions containing 1, 2, and 3 (Fig. 41) as major components’.

Aliphatische Alkohole, Ester, Aldehyde und Säuren sind häufige Begleiter ätherischer Öle. In den meisten Fällen gehören sie als Spurenstoffe zu ihrem riechenden Prinzip, manchmal sogar hat man sie auch als die Charakter prägenden Komponenten des Naturstoffs identifizieren können.

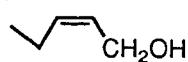
Ein Drittel des ätherischen Öls der Veilchenblätter besteht aus dem (2*E*,6*Z*)-Nonadienal (**120**) [100] [172], dessen Konfiguration mit Hilfe der *Raman*-Spektroskopie bestimmt wurde [184]. *‘Dieser Aldehyd besitzt den durchdringenden Geruch des Veilchenblätteröls in hohem Masse’* [172]. Ebenso kommt der dem Aldehyd **120** entsprechende Alkohol im Veilchenblätter-Öl vor [185]. Als stereochemische Referenz-Verbindung diente das (3*Z*)-Hexenol (**121**) [186], das als Blätter-Alkohol in die Literatur eingegangen ist. *‘Die synthe-*



120



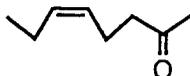
121



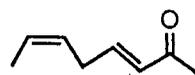
122



123



124



125

**192. Novel C₉ and C₁₁ Hydrocarbons from the Brown Alga *Cutleria multifida*;
Sigmatropic and Electrocyclic Reactions in Nature**

Part VI¹⁾

by Jürgen Keitel, Iris Fischer-Lui, and Wilhelm Boland*

Institut für Organische Chemie der Universität, Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

and Dieter G. Müller

Fakultät für Biologie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz

(4. IX. 90)

In addition to the known C₁₁H₁₆ hydrocarbons multifidene (4), aucantene (2), and ectocarpene (5), the marine brown alga *Cutleria multifida* produces trace amounts of the C₉H₁₂ hydrocarbon 7-methylcycloocta-1,3,5-triene (8) and its valence tautomer 7-methylbicyclo[4.2.0]octa-2,4-diene. A second novel C₉H₁₂ hydrocarbon is 6-vinylcyclohepta-1,4-diene (9), a lower homologue of ectocarpene (5). Among the C₁₁H₁₆ hydrocarbons, 7-((1*E*/*Z*)-prop-1-enyl)cycloocta-1,4-diene (10/11) is found for the first time. The structure of all new products is confirmed by synthesis and spectroscopic data. The biosynthesis of the new hydrocarbons 8–11 is obviously linked to the pathways which lead to the major products giffordene (7), (6*S*)-ectocarpene ((6*S*)-5), and (4*R*,5*R*)-aucantene ((4*R*,5*R*)-2). Consecutive reactions of certain thermolabile primary products proceed *via* electrocyclic ring closure, 3,3-sigmatropic rearrangement, or a 1,7-sigmatropic H-shift.

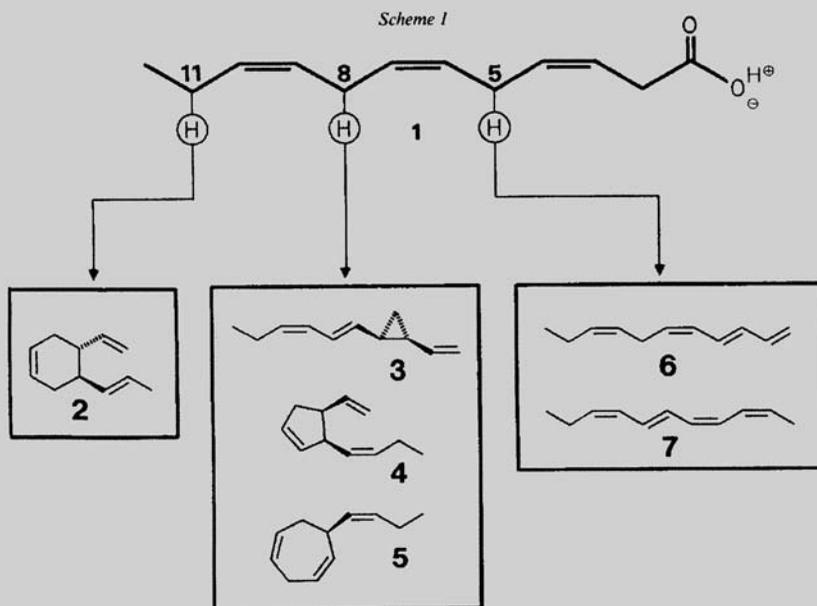
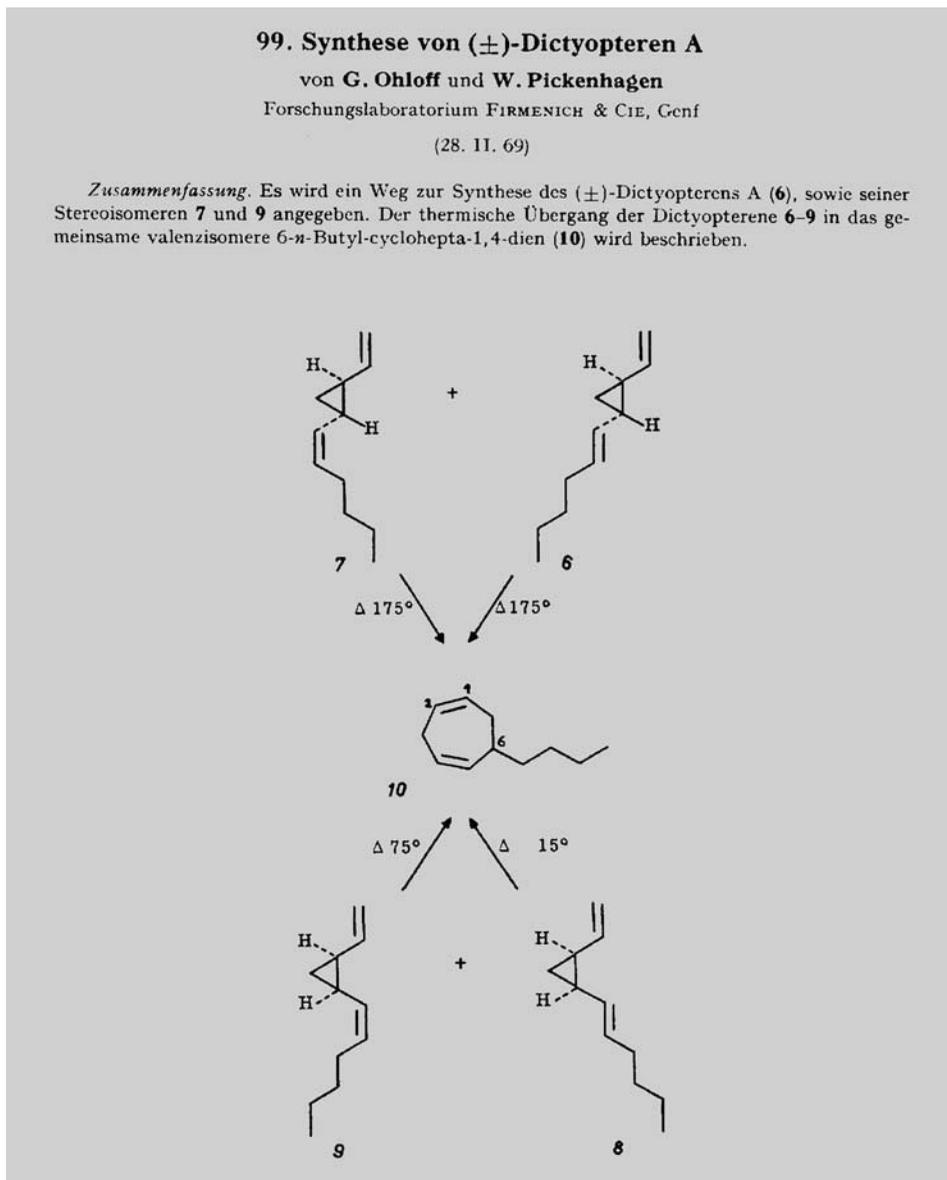


Fig. 39



tische Verbindung ((3*E*)-Isomere) riecht schärfer und zeigt nicht den eigentlichen Duft grüner Blätter, der für das natürliche Hexenol **121** charakteristisch ist' [184]. Auch (8*Z*)-Octenon (**124**) wurde neben dem (*E*)-Isomeren erstmals in der Natur entdeckt [104].

Naturidentischer Veilchenblätter-Alkohol nach den Synthese-Vorschlägen von *Ruzicka* und *Schinz* [100] [172] fabriziert, wurde in *Vent Vert* (*Balmain*, 1945) erstmals in ein Parfüm eingearbeitet, was den Beginn einer neuen Duft-Ära, nämlich vom Typ der

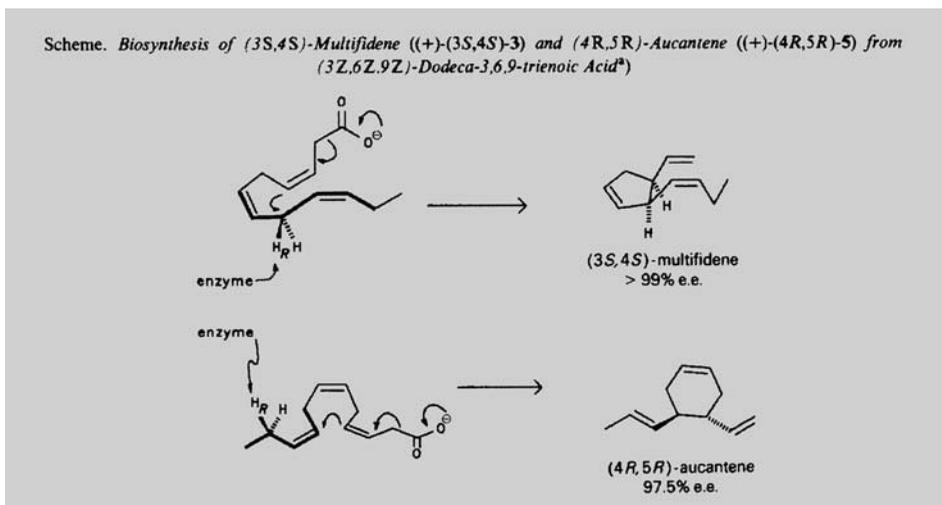


Fig. 40

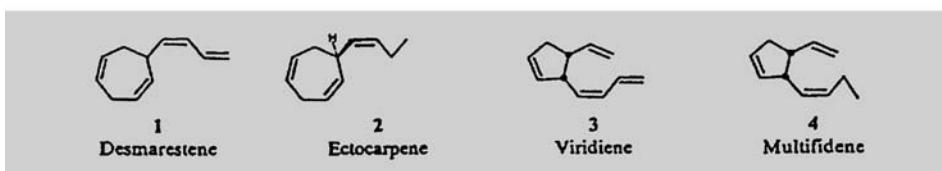


Fig. 41

‘grünen’ Chypre-Kreationen eingeleitet hat. Noch häufiger wurde in der modernen Parfümerie der Blätter-Alkohol **121** als Grün-Note verwendet. Der massive Einsatz von 1,3% begann in *Diorissimo* (*Dior*, 1956), gefolgt von *Capricci* (*Nina Ricci*, 1960), *Fidji* (*Guy Laroche*, 1960), *Alliage* (*Estée Lauder*, 1972) oder *Eaux de Givenchy* (1982), um nur einige zu nennen.

Einen wesentlichen Einfluss auf den Geruch des Cypressen-Öls besitzt das Isovalerialinat des (2*E*,4*Z*)-Decadienols (Fig. 42) [187]. Der stereospezifische Zugang zu dieser Verbindung war bereits früher möglich [188].

Unter den flüchtigen Bestandteilen des schwarzen Tees konnte man bisher mehr als 40 aliphatische Verbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen und unterschiedlicher Oxidationsstufe nachweisen, die einen wesentlichen Beitrag zum Tee-Aroma leisten [189–192]. Unter ihnen befinden sich der Veilchenblätter-Aldehyd (**120**) [192], (2*Z*)-Pentanol (**122**) [189], (3*Z*)-Pentanol (**123**) [192], die (3*Z*)-Hexenyl-ester der Ameisensäure, Propionsäure und Methylbuttersäure [192] und die homologen (3*E*,5*Z*)-Aldehyde mit zwischen 6 und 10 C-Atomen [192] sowie (3*E*,6*Z*)-Octadien-2-on (**125**). Blätter-Alkohol **121** gehört qualitativ und quantitativ zu den für das Tee-Aroma bedeutendsten aliphatischen Verbindungen, indem es einen wesentlichen Beitrag zu seiner Grün-Note leistet. ‘*The intrinsic character, rather fruity and flowery, gives certain freshness and an agreeable note to the aroma*’, was auf die Anwesenheit von Methyl-anthranilat, *cis*-Jasmon (**71**),

Fig. 42

125. Sur la présence d'un ester du décadiénol-2(E), 4(Z) et de diterpènes dans l'huile essentielle de cyprès (*Cupressus sempervirens* L.)¹⁾

par **Raffaele Tabacchi**

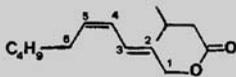
Institut de Chimie de l'Université, Avenue de Bellevaux 51, 2002 Neuchâtel

et **Jean Garnerio et Pierre Buil**

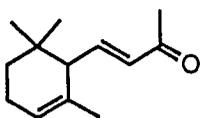
Laboratoires de Recherches des Etablissements Robertet & Cie, Grasse/France

(23. IV. 75)

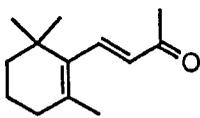
Summary. Decadien-2(E),4(Z)-yl isovalerate, sandaracopimara-8(14),15-diene, dehydroabietane and manoyl oxide have been isolated from the cypress essential oil. The determination of the structure and the spectral parameters of this compounds is described.



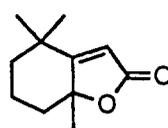
Jasmin-lacton (75) sowie dem γ - und δ -Decalacton zurückgeführt wird [193]. Ausserdem gehören dem Blumenkomplex α -Jonon (126), β -Jonon (127), Dihydroactinidiolid (128) [194], sowie β -Damasconen (91), β -Damascon (92) neben dem erstmals in der Natur aufgefundenen α -Damascon (129) und dem Homosesquiterpen-aldehyd 130 [192] an.



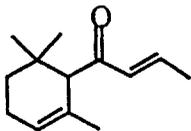
126



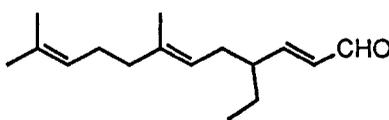
127



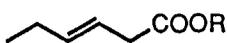
128



129



130



131 R = Me

132 R = Eth



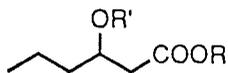
133 R = Me

134 R = Eth

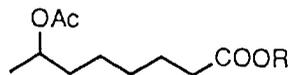


135 R = Me

136 R = Eth



- 137 R = Me, R' = H
 138 R = Me, R' = Ac
 139 R = Eth, R' = H
 140 Eth, R' = Ac



- 141 R = Me
 142 R = Eth

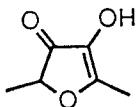
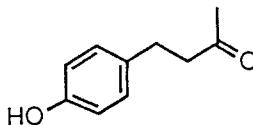
Aus über 50 alicyclischen Derivaten einschliesslich der entsprechenden Lactone bestehen die flüchtigen Anteile der Ananas [195]. Von herausragendem olfaktorischem Wert sind die Ester **131–136**. Für den (4Z)-Decensäure-ethylester, der in die Literatur als Birnenester eingegangen ist und den Geruch der *Williams*-Birne wiedergibt, sind mehrere Synthesen ausgearbeitet worden [196] [197]. Neben seiner vielseitigen Verwendung auf dem Aroma-Gebiet wird Birnenester in einzelnen Fällen auch als Parfüm-Ingredienz gebraucht. Im *Eaux de Fleurs* (*Nina Ricci*, 1982) ist er zu einem wesentlichen Bestandteil geworden.

In β - und δ -Stellung oxidierte Capronsäure-ester **137–142** sowie den entsprechenden Derivaten der Octansäure bereichern das Aroma. Erstmals in einem Aroma wurde Methylthioessigsäure-methylester identifiziert [196].

Das von *Silverstein* und Mitarbeitern 1965 isolierte 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanon (**143**) gehört zum aktiven Prinzip des Ananas-Aromas und verkörpert gleichzeitig nach *Thomas* und Mitarbeitern den charakteristischen Geruch der Erdbeere. Die Schlüsselstufe zur Synthese von **143** besteht aus der Ozonisierung der (C \equiv C)-Bindung von Hexin-2,5-diol, die in technischem Maßstab ausgeführt wird [198]. Gemäss dieser Technologie werden heute 60 t der Verbindung **143** hergestellt und unter der Markenbezeichnung *Furaneol*[®] auf den Markt gebracht. Über die erste sorgfältige Untersuchung der Geruchseigenschaften von **143** sowie seiner Homologen wird folgendes berichtet [198]:

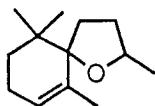
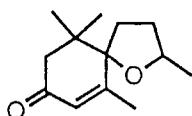
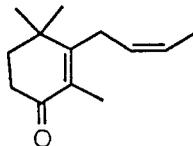
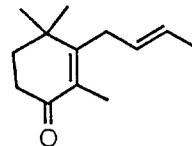
‘Furaneol besitzt in hohen Konzentrationen eine karamelartige Geruchsqualität, die derjenigen des Maltols (165) sehr ähnlich ist. Mit zunehmender Verdünnung von 143 erscheint ein zweiter, bei Maltol nicht beobachteter Sinneseindruck, den man als angenehm fruchtig beschreiben kann, und welcher an das Aroma der Erdbeere und Ananas erinnert. Kurz vor Erreichen des Geruchsschwellenwertes von 143 ist der karamelartige Charakter zugunsten des fruchtigen praktisch vollständig verschwunden. Während dieser Wert für Maltol (165) bei 35 ppm liegt, nimmt das menschliche olfaktorische Rezeptorsystem noch 0,1 ppm Furaneol (143) wahr. Darüberhinaus besitzt Furaneol (143) einen synergistischen Effekt bei Zuckern, der etwa in der Grössenordnung des Effektes von Maltol (165) und Ethylmaltol liegt. Norfuraneol besitzt etwas schwächere, jedoch ähnliche organoleptische Eigenschaften wie 143. Die Karamelnote tritt dort etwas stärker als in 143 hervor und ein an Ahorn-Sirup erinnernder Unterton ist bei ihm unverkennbar. Homofuraneol besitzt eine ausgeprägte Geschmacksnote nach gekochten Früchten. Bemerkenswerterweise schwächt sich der karamelartige Sinneseindruck im Homofuraneol ab, obwohl die allgemeine Geruchsintensität gegenüber dem Furaneol (143) eher zunimmt.’

Neben der Schlüsselkomponente **143** spielen im Erdbeer-Aroma auch alicyclische Ester, Alkohole und Phenole eine wichtige Rolle, denn: 'Ohne sie wäre der Gesamtgeruch aufdringlich und spitzig' [199]. β -Phenylethyl-alkohol, *p*-Hydroxyphenylethyl-alkohol und Zimtsäure [199] sind ebenso erwähnenswert wie das Vorkommen von (3*Z*)-Hexenol (**121**) [200] als das 'grüne' Element des Erdbeer-Aromas.

**143****144**

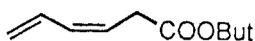
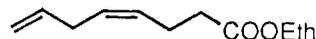
Eine über etwa 20 Jahre angelegte Untersuchung des Himbeer-Aromas lieferte Ergebnisse, die wie beim Ananas- und Erdbeer-Aroma, eine naturidentische Kopie zugelassen haben. Bereits im ersten Anlauf der noch mit klassischen Mitteln durchgeführten Analyse gelang es *Schinz* und *Seidel*, das aromatische Prinzip dieses 'roten' Frucht-Aromas in Form des (*p*-Hydroxyphenyl)butanon **144** zu identifizieren [201]. Neben dem 'Himbeer-ke-ton' **144** scheint Geraniol [202], β -Jonon (**127**), Diacetyl, Benzaldehyd, Furfurol, 5-Methylfurfurol [203] ebenso wie der Blätter-Alkohol **121** [76] von Bedeutung zu sein. Die rigurose Anwendung der GC-Methoden vervollständigte die Palette der Himbeer-Aromastoffe [203] [204]. Unter ihnen sind (3*Z*)-Hexenal, (2*Z*)-Hexenal, (2*Z*)-Octenol, (+)- α -Jonon (**126**), Damascenon (**91**) und Theaspiran (**145**) erwähnenswert [204]. Die Isolierung des Erdbeer- und Himbeer-Aromas aus ihren Früchten gestaltete sich ausserordentlich schwierig und technisch aufwendig, da ihre flüchtigen Anteile lediglich 10 bis 10 ppm ausmachen [205]. Aus dem gleichen Arbeitskreis stammen technisch gangbare Synthesen zur spezifischen Herstellung sowohl von (3*E*)- als auch (3*Z*)-Hexenal [206].

Himbeer-ke-ton (**144**) wurde bereits Ende der 40er Jahre als Aroma-Komponente in naturidentischen Flavours eingesetzt. Besonders in Verbindung mit β -Jonon (**127**), Blätter-Alkohol **121** und seinem Acetat bildete das Keton für das dem Naturprodukt täuschend ähnlichen Himbeer-Aroma. Dort wo komplexe Blumendüfte eine fixierende fruchtige Note in einem Parfüm verlangen, kann Himbeer-ke-ton vorteilhaft eingesetzt werden. Unter vielen anderen trat **144** in *Estée Super* (*Lauder*, 1969), *Ciara* (*Revlon*, 1973) und *Miss Worth* (*Worth*, 1977) in Erscheinung.

**145****146****147****148**

80% des Aromas der gelben Passionsfrucht besteht aus 13 Verbindungen, deren Anteil über 1% ausmachen. Davon wurden Hexan-1-ol (22,5%), Benzaldehyd (19%), Buttersäure-ethylester (6%), Capronsäure-ethylester (16%) und Blätter-Alkohol **121** (1,7%) als die Hauptprodukte identifiziert. *‘Die daneben in grosser Anzahl (160) vorgefundenen Spurenkomponenten lassen eindeutig Beziehungen zu anderen Fruchtaromen, wie z. B. Ananas [195] und Himbeere [204] erkennen [207].* Unter den Spurenstoffen sind erwähnenswert die Diastereoisomeren des Rosenoxids, Linalool-oxid, sowie Theaspiran (**145**) und Theaspiron (**146**) und andere vom Jonon abgeleitete Derivate, darunter die erstmals in der Natur aufgefundenen stereoisomeren des Megastigma-5,8-dien-4-ons (**147** und **148**) [208]. Der Grundcharakter des Aromas der gelben Passionsfrucht, der durch die hier genannten Verbindungen weitgehend geprägt wird, erhält seine spezifische Note durch den (*Z*)-Buttersäure-hexa-3,5-dienylester (**149**), den (*Z*)-4,7-Octadienylsäure-ethylester (**151**) [209] sowie die drei *S*-Verbindungen **2**, **6a**, und **6b** (Fig. 43) [210]. Diese das riechende Prinzip verkörpernden fünf Komponenten treten erstmals in der Natur auf. *‘Das Octadienoat **151** (Geruchsschwellenwert 125 ppb) zeigt eine frische, saftige Kopfnote, typisch für Ananas, während der Buttersäure-hexadienylester **149** (Geruchsschwellenwert 75 ppb) eine schwere, fruchtige Grundtonalität tropischer Provenienz besitzt, entfernt an reife Birnen erinnernd’* [209]. Die strukturell mit dem Blätter-Alkohol **121** verwandte 5,6-Dehydro-Verbindung **150**, die bisher nicht in der Natur getroffen wurde, ist in die Geruchsevaluation miteinbezogen worden:

*‘(Z)-3-Hexen-1-ol (**121**) riecht bekanntlich nach frischen Laubblättern; in hoher Konzentration ist ein schwacher Apfelcharakter wahrnehmbar. (Z)-3,5-Hexadien-1-ol (**150**) vermittelt in vergleichbarer Konzentration (10 ppm in Wasser) einen wesentlich intensiveren Geruchseindruck, dessen grüne Note durch eine blumig-holzige Tonalität mit ausgeprägtem Tomatengeruch modifiziert wird’* [209].

**149****150****151**

Auch die organoleptischen Eigenschaften der Thio-Verbindungen sind genau beschrieben worden.

*‘3-(Methylthio)hexanol **3** has a green, fatty and sulfury note, typical of certain exotic fruits, and imparts the character of the fresh fruit to the juice of passion fruits. 2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathiane (Fig. 43, **6a** and **6b**) both have a strong and natural fruity odor with a green and slightly burnt note, in particular the cis-diastereoisomer, by which the two isomers are easily distinguishable’* [210].

Aus terpenoiden, jononartigen, benzoiden und alicyclischen Riechstoffen besteht das absolute Öl von *Acacia farnesiana* WILLD. des Mittelmeerraums, das wegen seines veilchenartigen Wohlgeruchs ein hochgeschätztes Ingredienz der gehobenen Parfümerie darstellt [211] [212]. (*Z*)-3-Methyldec-3-ensäure (**152a**; 0,8%), (*E*)-Methyldec-4-ensäure (**158a**; 0,2%) und (*Z*)-3-Methyldec-3-en-1-ol (**153b**):

Fig. 43

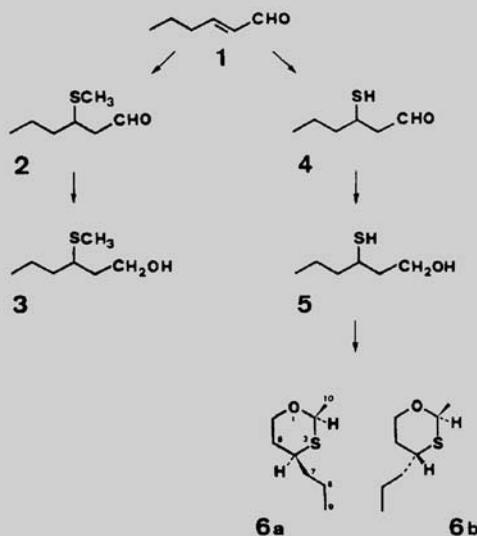
168. Identification and Synthesis of two New Organic Sulfur Compounds from the Yellow Passion Fruit (*Passiflora edulis f. flavicarpa*)

by Max Winter, Anton Furrer, Bruno Willhalm, and Walter Thommen

Firmenich S.A., Research Department, 1211 Geneva 8

(27. IV. 76)

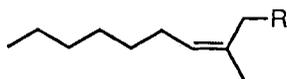
Summary. 3-Methylthio-hexanol (**3**) and a mixture of *cis*- and *trans*-2-methyl-4-propyl-1,3-oxathiane (**6a** and **6b**) have been identified in a flavor concentrate of the yellow passion fruit of Hawaiian origin. Syntheses of these new flavor constituents are described.

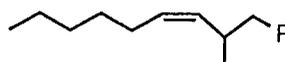


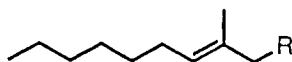
'... sont relevés particulièrement intéressants car ils appartiennent à un type structural peu répandu dans la nature. De plus, il jouent un rôle olfactivement central dans le parfum caractéristique de la cassie, que l'on ne saurait reconstituer d'une manière satisfaisante en leur absence' [212].

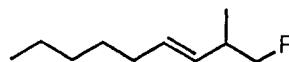
Die acht Stereoisomeren **152**–**159** wurden zum Vergleich ihrer olfaktorischen Eigenschaften durch stereospezifische Synthesen hergestellt und die biogenetische Bildungsweise der natürlichen Verbindungen diskutiert [212].

Der erste erfolgreiche Vorstoss auf die molekulare Zusammensetzung des Kaffee-Aromas wurde in den Jahren zwischen 1921 und 1930 am chemischen Laboratorium der ETH-Zürich unternommen. *T. Reichstein*, initiiert durch seinen Lehrer *H. Staudinger*, unterzog sich dieser damals experimentell äusserst schwierigen Aufgabe mit Bravour, indem er aufsehenerregende Ergebnisse erzielte, die in der Isolierung und Charakterisie-


152a R = COOH

153b R = CH₂OH

154a R = COOH

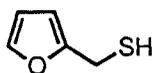
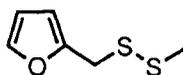
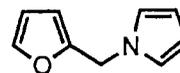
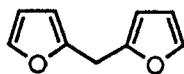
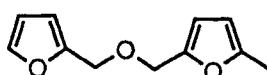
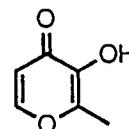
155b R = CH₂OH

156a R = COOH

157b R = CH₂OH

158a R = COOH

159b R = CH₂OH

rung von 70 Komponenten gipfelten [213] [214]. Eine Auswahl davon führte schliesslich zu einem synthetischen Kaffee-Aroma, was die deutsche Firma *Haarmann & Reimer* (Holzminden) unter dem Namen *Coffarom* jahrzehntelang erfolgreich in den Handel brachte.

Als wichtige Bestandteile des Kaffee-Aromas erkannte *Reichstein* Furfurylmercaptan (**160**), ergänzt durch Spuren von Methylmercaptan, die als Acetale an Aldehyde und α -Diketone, wie etwa Pentan-2,3-dion, gebunden sind. Bevorzugt erwähnt werden auch Furfuryl-disulfid (**161**), 1-Furfurylpyrrol (**162**), Difurfurylmethan (**163**), 2-Methyldifurfuryl-ether (**164**), Isovaleriansäure und Maltol (**165**) [65]. Auch substituierte Phenole, die später als bedeutende Inhaltsstoffe im Vorlauf des Sandelholz-Öls gefunden wurden, wie etwa Guajakol (**26**), 4-Methylguajakol (**27**), 4-Ethylguajakol (**28**) und 4-Vinylguajakol (**29**) (*Fig. 21*) beeinflussen das Kaffee-Aroma. Schliesslich lassen sich *Reichstein* und *Staudinger* eine Reihe von Alkylpyrazinen als Aroma-Stoffe schützen, die 40 Jahre später tatsächlich im Kaffee-Aroma nachgewiesen wurden [215].

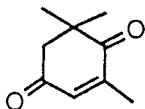
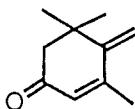
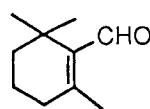
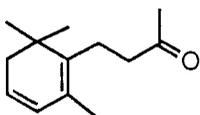
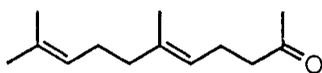
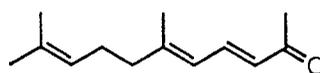
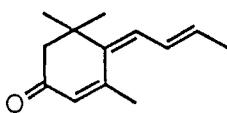
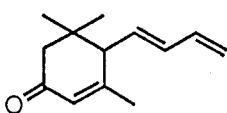
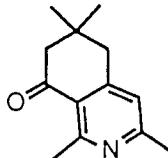
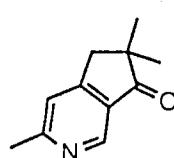

160

161

162

163

164

165

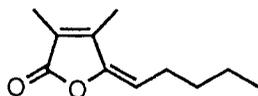
Mit Hilfe moderner analytischer Methoden konnten *Stoll* und Mitarbeiter in sechs-jähriger intensiver Untersuchung über 200 Bestandteile des Kaffee-Aromas nachweisen, die den unterschiedlichsten Stoffklassen angehören [215] [216]. Als Fazit dieser auf 117 Seiten niedergelegten Ergebnisse bemerken die Autoren:

‘Malgré la quantité considérable d’information acquises, nous ne prétendons nullement avoir dévoilé complètement la nature d’un mélange aussi complexe. Son secret semble être constitué par un équilibre délicat entre un grand nombre de constituants dont quelques-uns présents en quantités extrêmement faibles’ [216].

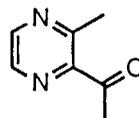
Ein ähnlich komplexes Gemisch wie das Kaffee-Aroma stellen die Flavor-Stoffe des Tabaks dar. In beiden Fällen handelt es sich um sog. Breakdown-Flavors, wobei ersteres durch Pyrolyse, das Tabak-Aroma auf fermentativem Wege aus unterschiedlichen Vorläufern gebildet wird. Das ätherische Öl des Tabaks entsteht im wesentlichen aus Cellulose, Lignin, hochmolekularen, ungesättigten Fettsäuren, Chlorophyll, Carotinoiden und Diterpenen.

Im wissenschaftlichen Wettstreit mit eminenten Forschergruppen haben *Demole* und Mitarbeiter in der Tabak-Forschung bahnbrechende Ergebnisse erzielt, die in mehreren Arbeiten in *HCA* niedergelegt wurden [217–226] und hier nur auszugsweise wiedergegeben werden können. Zu den olfaktorisch bedeutendsten Aroma-Bestandteilen des *Burley*-Tabaks zählen die Metaboliten von Polyisoprenoiden. Carotinoide können bis zu C_9 -Bruchstücken fermentativ abgebaut werden. Diketon **166** [218] besitzt einen stark heu- und teeartigen Geruch. 3,5,5-Trimethyl-4-methylidencyclohex-2-en-1-on (**167**) und β -Cyclocitral (**168**) haben monoterpenoiden Charakter. Die grösste Gruppe dieser Art stammt von den Veilchen-Riechstoffen ab. β -Damascenon (**91**), β -Damascon (**92**), β -Jnon (**127**) und 4,5-Dehydro- β -jnon (**169**) sowie die beiden Pseudo-Verbindungen **170**

**166****167****168****169****170****171****172****173****174****175**



176



177

und **171** [217]. Eine grosse Bedeutung haben die Stereoisomeren des Megastigmatrienons **172** [222] bzw. **173** [218] sowie die beiden Megastigmadienone **147** und **148** [208] erlangt. Keton **172** ist mit 10% das Hauptprodukt der flüchtigen Anteile des *Burley*-Tabaks [222]. Die beiden neuen Alkaloide **174** und **175**, die in einer Ausbeute von 0,1% im *Burley*-Tabak-Flavor vorkommen, lassen sich formal von Jonon-Derivaten ableiten (Fig. 44) [223].

62. A Chemical Study of *Burley* Tobacco Flavour (*Nicotiana tabacum* L.) V. Identification and Synthesis of the Novel Terpenoid Alkaloids 1,3,6,6-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-one and 3,6,6-Trimethyl-5,6-dihydro-7H-2-pyridin-7-one¹⁾²⁾

by **Edouard Demole** and **Cécile Demole**

Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

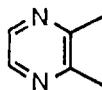
(20. XII. 74)

Fig. 44

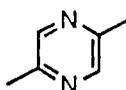
Unter den Lactonen sind das Dihydroactinidiolid (**128**) [217], das Bovolid (**176**) [218] und das Spirobovid [220] interessante Flavor-Stoffe. Eine grosse Bedeutung kommt im Tabak-Aroma den Alkylpyrazinen zu. 2-Acetyl-3-methylpyrazin (**177**) [218] ragt dabei als schokoladenartig riechende Verbindung hervor.

Einen bedeutenden Umfang nimmt die Tabak-Forschung über die Aroma-Stoffe an, die sich als Metaboliten von diterpenoiden Cembren-Derivaten erwiesen [223] (Fig. 45) [224].

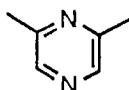
Die flüchtigen Aroma-Stoffe des Kakaos [227] bestehen aus einem Gemisch von mehr als 300 [232] Bestandteilen, die den verschiedensten Verbindungsklassen angehören und in der Mehrzahl als Spurenstoffe vorkommen. Als wichtigste Gruppe haben sich die alkyl-substituierten Pyrazine **178–183** erwiesen, die 57% des Aromas ausmachen [228]. 8% davon sind die Dimethylpyrazine **178–180**, 41% Trimethyl- und Tetramethylpyrazin **181** bzw. **183**, während das 3-Ethyl-2,5-dimethylpyrazin (**182**) zu 6,5% darin vorkommt.



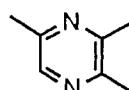
178



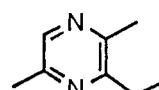
179



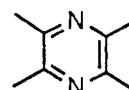
180



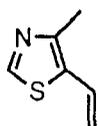
181



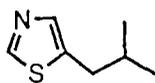
182



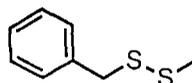
183



184



185



186

Fig. 45

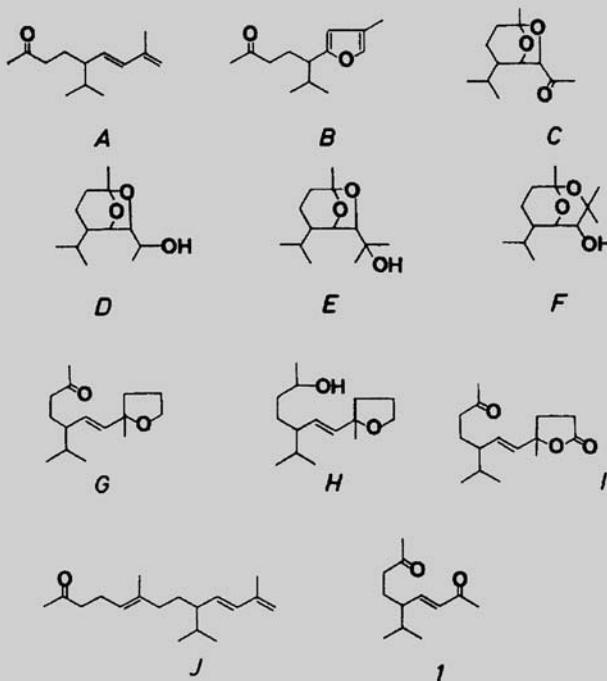
178. A Chemical Study of *Burley* Tobacco Flavour (*Nicotiana tabacum* L.) VI. Identification and Synthesis of Four Irregular Terpenoids Related to Solanone, Including a 'Prenylsolanone'¹⁾

by **Edouard Demole** and **Paul Enggist**

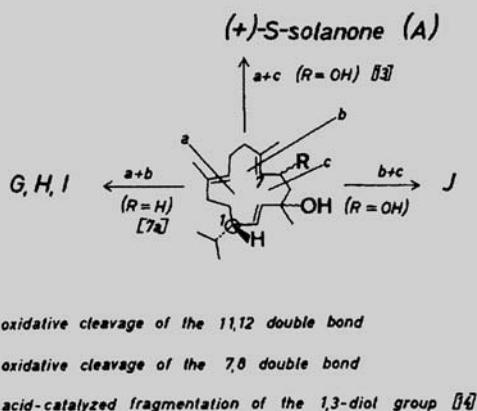
Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(26. V. 75)

Summary. Four novel constituents of *Burley* tobacco condensate have been identified as (*E*)-5-isopropyl-7-(2-methyl-tetrahydrofurfur-2-yl)-hept-6-en-2-one (**G**), (*E*)-5-isopropyl-7-(2-methyl-tetrahydrofurfur-2-yl)-hept-6-en-2-ol (**H**), (*E*)-4-methyl-7-isopropyl-10-oxo-undec-5-en-4-olide (**I**), and (*E,E*)-6,12-dimethyl-9-isopropyltrideca-5,10,12-trien-2-one (**J**) or 'prenylsolanone'. Compounds **G**, **H**, and **I** were synthesized from norsolanadiene (**1**), compound **J** from solanone (**A**). These substances belong to a growing family of tobacco metabolites structurally related to solanone (**A**). Their possible formation from cembrene-type precursors is briefly outlined.



Scheme 2. Possible formation of compounds G-J and (+)-S-solanone (A) in tobacco via cleavage of cembrene-type precursors

Fig. 45
(Forts.)

Begleitet wird diese Stoffklasse von einer Reihe aromatischer Aldehyde, Ketone, Alkohole und Ester [229]. Als die den Geruchscharakter prägende Komponente wurde jedoch das 4-Methyl-5-vinylthiazol (**184**) erkannt, das einen ausserordentlich starken Geruch nach gerösteten Nüssen ausströmt [230]. Von ähnlicher Wichtigkeit ist das Benzyl-methyl-disulfid **186**, für das eine wirksame Synthese ausgearbeitet wurde [231].

Schliesslich konnte eine Reihe von Diketopyperazinen für den bitteren Geschmack des gerösteten Kakaos verantwortlich gemacht werden (Fig. 46) [232].

Vollständig andere Geruchseigenschaften als **184** besitzt das 5-Isobutylthiazol (**185**), das als die 'character impact constituent' des Tomaten-Aromas erkannt wurde (Fig. 47) [237].

Compound **185** '... est doué d'une odeur verte puissante rappelant celle de la feuille de tomate' (Fig. 47) [237].

Bicyclische Pyrazine sind in einer Reihe pflanzlicher und tierischer Breakdown-Flavour gefunden worden (Fig. 48) [233].

Entsprechend der Wichtigkeit dieser neuen Flavor-Klasse wurden spezifische Synthesen für bicyclische Pyrazine ausgearbeitet [234] [235]. Ausserdem konnte man sieben Pyrrolo-pyrazine erstmals in einem Röstaroma entdecken (Fig. 49) [236].

Die Gruppe der Pyrazine im Fleischaroma wird durch die Anwesenheit von 17 verschiedenen Alkylpyrazinen abgerundet [238].

Alkaloide sind typische Vertreter des Pflanzenreichs und finden sich äusserst selten in tierischen Produkten. Eine solche Ausnahme bildet das Castoreum, das wegen seiner lederartig-tierischen Geruchsnote sowie der fixierenden Eigenschaften eine wertvolle Droge in der Parfümerie darstellt. Obwohl die basischen Anteile der luftgetrockneten Drüsen nur 0,2% ausmachen, sind diese wegen ihrer an Nikotin erinnernden Geruchsnote für den charakteristischen Geruch der Droge mitverantwortlich (Fig. 50) [239].

246. Sur l'arôme de viande de bœuf grillée
II. Dihydro-6,7-5H-cyclopenta[b]pyrazines,
identification et mode de formation¹⁾

par **Ivon Flament, Margrit Kohler et Roland Aschiero**

Firmenich SA, Division de recherches, CH-1211 Genève 8

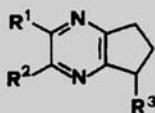
(22. VII. 76)

Identification of alkyl-5H-6,7-dihydrocyclopenta[b]pyrazines in roasted meat flavor. Model reaction used as basis for natural product formation and new synthesis. –

Summary. Seven alkyl-5H-6,7-dihydrocyclopenta[b]pyrazines have been identified in a roasted meat aroma obtained by thermolysis of the hydrosoluble flavor precursors of raw meat. Formation of these heterocyclics by condensation of hydroxycyclopentenones with aliphatic α -dicarbonyl compounds in the presence of ammonia has been confirmed by a model reaction.

Alkyl-5H-cyclopenta[b]pyrazines and dicyclopenta [b,e]pyrazines are also obtained from this reaction, but have not yet been identified in roasted flavors. Preparation of the intermediates of the model reaction enabled development of an economical synthesis of 2,3,5-trimethyl-5H-6,7-dihydrocyclopenta[b]pyrazine.

Tableau. *Identification des dihydro-6,7-5H-cyclopenta[b]pyrazines dans des produits naturels*
 (+ = prouvée, \pm = non prouvée)



R ¹	R ²	R ³	1	2	3	4	5	6	7	8	9
H	H	H	+	+	+	\pm	+	+	+	+	+
CH ₃	H	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
H	H	CH ₃	+	+	+	+	+		+	\pm	+
CH ₃	CH ₃	H		+			+	+	+		
{ CH ₃ H	H	CH ₃	+	+		\pm	+	+	+	\pm	+
	CH ₃	CH ₃									
C ₂ H ₅	CH ₃	H					+	+	+		
CH ₃	CH ₃	CH ₃							+		

1: Cacahuètes [3] [4]

2: Noix américaines [5]

3: Thé vert grillé [6]

4: Graines de sésame [8]

5: Amandes grillées [7]

6: Cacao [9]

7: Café [10]

8: Bœuf bouilli [11]

9: Foie de porc cuit [12]

183. Sur l'arôme de viande de bœuf grillée
III. Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, identification et synthèse¹⁾

par Ivon Flament, Philippe Sonnay et Günther Ohloff

Firmenich SA, Laboratoires de Recherche, CH-1211 Genève 8

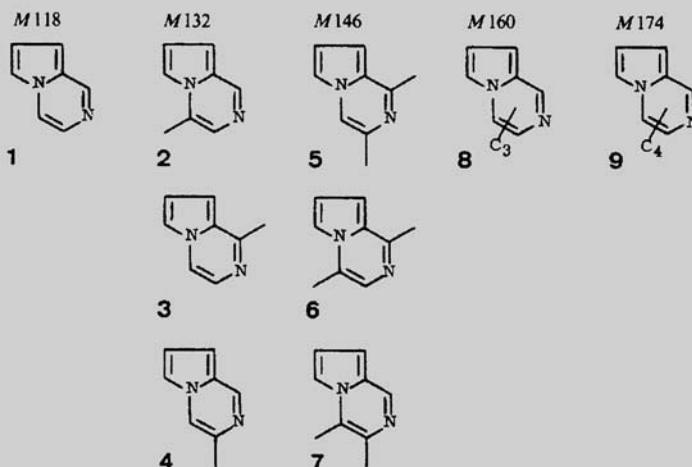
(13. VI. 77)

**Synthesis of alkylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazines,
 roasted meat flavor constituents**

Summary

Seven alkylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazines have been identified for the first time in a roasted meat aroma obtained by thermolysis of the hydrosoluble flavor precursors of raw meat.

Schéma 1. Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines identifiées dans l'arôme de viande de bœuf grillée



Zu einer der wertvollsten Ingredienzien der feinen Parfümerie gehört das ätherische Öl der Tuberose. Sein aussergewöhnlicher Duft hängt weitgehend von dem komplexen Gemisch ungesättigter γ - und δ -Lactone ab (Fig. 51) [157].

'Flower scents of certain ... representatives of the Cactaceae family growing under extreme dry and hot conditions are olfactorily dominated by a compound of extreme musty-earthly character which – for the human nose – is always associated with moist/damp places' (Fig. 52) [240].

120. Zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Inhaltsstoffe von Castoreum

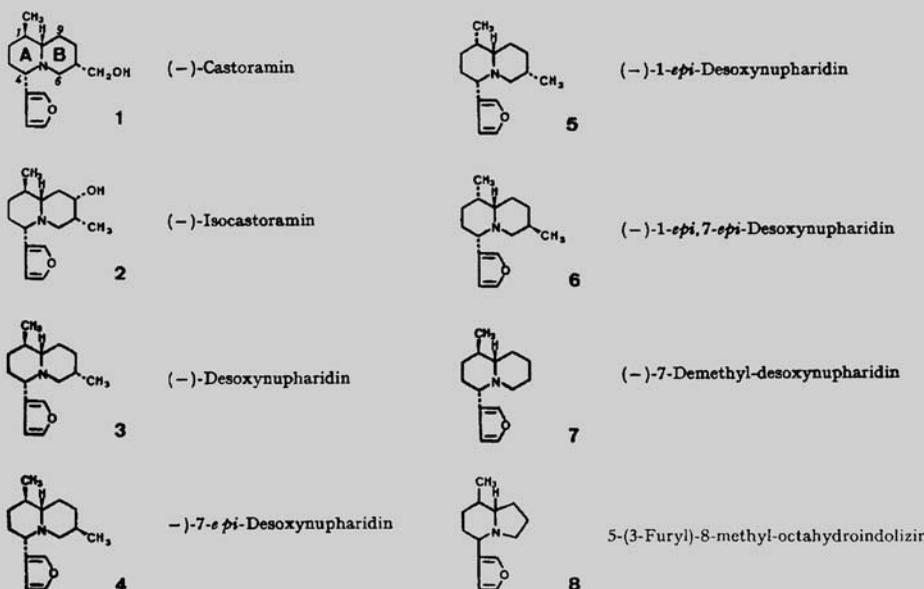
von **B. Maurer** und **G. Ohloff**

Firmenich SA, Forschungsabteilung, 1211 Genf 8

Herrn Prof. V. Prelog zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

(22. III. 76)

Investigation of the Nitrogen-containing Compounds of Castoreum. – *Summary.* Fourteen nitrogen-containing compounds, **2–15**, have been identified for the first time from the scent gland of the Canadian beaver. Seven of them, **2–8**, are closely related to the alkaloid (–)-castoramine (**1**), the only base isolated so far from this source.



Extrakte von Eichenmoos bilden die geruchliche Basis der Parfüm-Gattung *Chypre* und *Fougère*, die diesem Jahrhundert die schönsten Duft-Kreationen beschert haben. Eichenmoos-Concrète besitzt einen durchdringenden Geruchscharakter, dessen süsslich-schwere Grundtonalität von phenolischem Einschlag ist und von einer rauchig-animalischen Note begleitet wird. Über 80 chemische Komponenten wurden bisher in dem ätherischen Öl entdeckt [241], wobei die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen seinen Geruchscharakter prägen (Fig. 53 und 54) [242] [243].

Das Hauptprodukt des Geruchskomplexes bildete der Orcinmonomethyl-ether **2** (Fig. 54), der als trocken, holzig und tearartig beschrieben wird. Die Ester **7** bzw. der Ethylester von **7** bereichern das ätherische Öl durch einen erdig-staubigen Moosgeruch.

Fig. 51

45. Identification and Synthesis of New γ -Lactones from Tuberose Absolute (*Polianthes tuberosa*)

by Bruno Maurer and Arnold Hauser

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

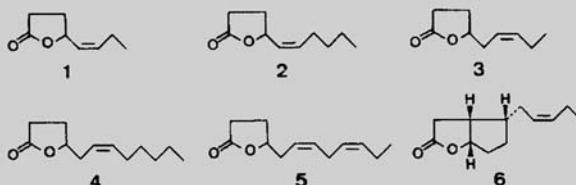
Dedicated to Professor *George Büchi* on the occasion of his 60th birthday

(11.XII.81)

Summary

Six unsaturated γ -lactones, (*Z*)-5-octen-4-olide (**1**), (*Z*)-5-decen-4-olide (**2**), (*Z*)-6-nonen-4-olide (**3**), (*Z*)-6-dodecen-4-olide (**4**), (*Z,Z*)-6,9-dodecadien-4-olide (**5**), and tuberolide (**6**)¹ have been identified for the first time in tuberose absolute (from *Polianthes tuberosa* L.). All structures were corroborated by synthesis and all, except **3** and **4**, are new.

An improved method for the stereoselective synthesis of (\pm)-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-3-en-7-one (**23**) by an AlCl_3 -catalyzed *Diels-Alder* reaction is reported.



Den bedeutendsten Geruchsbeitrag leisten ihre Methyl-Homologen, nämlich der β -Orcinmonomethyl-ether (**9**) und der β -Orcincarbonsäure-methylester (**6**). Die ausserordentlich stark an Eichenmoos erinnernden Kristalle von **6** kamen in den 70er Jahren in den Handel und werden in der Parfümerie überall dort eingesetzt, wo die durch Chlorophyll beeinträchtigte grüne Farbe des Eichenmoos-Extraktes stört.

Die Entstehung der Eichenmoos-Riechstoffe erfolgt aus geruchslosen Depsiden als Vorläufer. Evernin z. B. liefert nach basischer Hydrolyse Orcinol (**1**) und 2,6-Dihydroxy-1,4-dimethylbenzol (**3**) [243].

**13. 1,2,3,4,4a,5,8,8a-Octahydro-4 β ,8 α -dimethylnaphthalen-4 α -ol
(= Dehydrogeosmin), a Novel Compound Occurring in the Flower Scent of
Various Species of *Cactaceae***

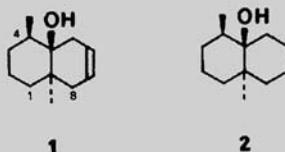
by Roman Kaiser and Cornelius Nussbaumer*

Givaudan Forschungsgesellschaft AG, CH-8600 Dübendorf

(15. XI. 89)

The 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4 β ,8 α -dimethylnaphthalen-4 α -ol (= dehydrogeosmin; **1**) has been identified as the olfactorily dominant compound in the flower scents of *Rebutia marsoneri* WERD., *Dolichothele longimamma* (DC.) BR. et R., and *Sulcorebutia kruegeri* (CARD.) RITT. The structure of **1**, which might be of importance to the pollination biology of such *Cactaceae*, is based on spectral data and synthesis.

1. Introduction. – Among the natural products of extremely low threshold values figures perhydro-4 β ,8 α -dimethylnaphthalen-4 α -ol (**2**) – the so-called geosmin – which emits a very strong earthy-musty odor typical for freshly ploughed soil. Geosmin (**2**) is a metabolite of many *Actinomycetes* and of several blue-green algae and is known as an off-flavor contaminant of water supplies as well as a trace constituent of several foodstuffs (compare review given in [1] [2]).



**24. Isolement et identification de composés phénoliques et
monoterpéniques de la mousse de chêne (*Evernia prunastri* (L.) Ach.)**

1ère Communication

par José Gavin et Raffaele Tabacchi

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, Avenue Bellevaux 51, CH-2000 Neuchâtel

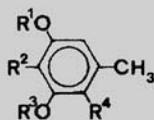
(19. XII. 74)

Summary. The composition of different oakmoss extracts was investigated by combined gas chromatography/mass spectrometry. A series of 38 compounds – especially phenol derivatives and monoterpenes – was identified, 22 of which have not yet been reported as constituents of oakmoss.

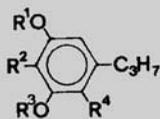
Fig. 54

Tableau 1. Composés phénoliques et éther-phénoliques

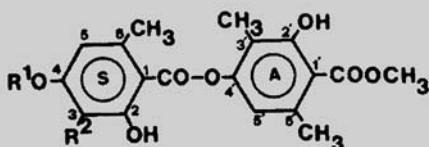
Formule



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	H	H	H
2 (sy)^b	H	H	CH ₃	H
3	H	CH ₃	H	H
4 (sy)^b	CH ₃	H	CH ₃	H
5 (sy)^b	H	CHO	H	H
6 (sy)^b	H	CH ₃	H	COOCH ₃
7 (sy)^b	CH ₃	H	H	COOC ₂ H ₅
8 (sy)^b	H	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅
9	CH ₃	CH ₃	H	H
10	H	CHO	H	Cl



11	H	H	H	H
12	CH ₃	H	H	H



1 évernine R' = CH₃, R² = H
2 atranorine R' = H, R² = CHO

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1918**, *1*, 110.
- [2] L. Ruzicka, F. Liebl, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 267.
- [3] H. Rupe, M. Werder, K. Takagi, *Helv. Chim. Acta* **1918**, *1*, 309.
- [4] H. Rupe, A. Ackermann, K. Takagi, *Helv. Chim. Acta* **1918**, *1*, 452.
- [5] P. Karrer, N. Takashima, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 242.
- [6] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 76.
- [7] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 483.
- [8] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 492.
- [9] L. Ruzicka, V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 182.
- [10] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 275; *ibid.* **1948**, *31*, 44, 408; *ibid.* **1945**, *32*, 2181.
- [11] L. Ruzicka, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 505.
- [12] L. Ruzicka, J. Meyer, M. Mingazzini, *Helv. Chim. Acta* **1922**, *5*, 345.
- [13] L. Ruzicka, M. Mingazzini, *Helv. Chim. Acta* **1922**, *5*, 710.

- [14] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 84.
[15] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1922**, 5, 923.
[16] L. Ruzicka, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1922**, 5, 369.
[17] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1923**, 6, 846.
[18] L. Ruzicka, D. R. Koolhaas, A. Wind, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 1171.
[19] Pl. Plattner, A. Fürst, J. Hellerbach, *Helv. Chim. Acta* **1947**, 30, 2158.
[20] L. Ruzicka, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* **1935**, 18, 355.
[21] L. Ruzicka, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 841.
[22] L. Ruzicka, J. C. Bardhan, A. Wind, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 423.
[23] L. Ruzicka, W. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1935**, 18, 219.
[24] L. Ruzicka, K. Huber, Pl. A. Plattner, S. S. Deshapande, S. Studer, *Helv. Chim. Acta* **1939**, 22, 716.
[25] L. Ruzicka, A. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **1934**, 17, 614.
[26] L. Ruzicka, J. A. van Melsen, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 397.
[27] L. Ruzicka, P. Pieth, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 1090.
[28] H. Bruderer, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 858.
[29] A. St. Pfau, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1934**, 17, 129.
[30] H. Rupe, Fr. Wiederkehr, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 654.
[31] H. Rupe, A. Gassmann, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 569.
[32] A. F. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1615.
[33] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 271.
[34] L. Ruzicka, W. Bosch, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 1336.
[35] L. Ruzicka, E. Capato, *Helv. Chim. Acta* **1925**, 8, 259.
[36] L. Ruzicka, M. Liguori, *Helv. Chim. Acta* **1932**, 15, 3.
[37] F. Delay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 369.
[38] M. Becker, P. Weyerstahl, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2724.
[39] G. Ohloff, W. Giersch, R. Näf, F. Delay, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 698.
[40] G. Frater, U. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 653.
[41] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 177, 201, 212, 236, 245, 377, 406, 442, 448.
[42] A. Eschenmoser, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 171.
[43] D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 881.
[44] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1753.
[45] H. Gerlach, P. Künzler, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2503.
[46] L. Ruzicka, W. Zimmermann, K. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 343.
[47] F. Blaser, P.-F. Deschenaux, T. Kalimopoulos, A. Jacot-Guillarmont, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 787.
[48] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, L. Werner, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 28, 966.
[49] G. Ohloff, G. Uhde, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 561.
[50] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 370.
[51] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 548.
[52] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 494.
[53] L. Ruzicka, E. Jutassy, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 322.
[54] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. W. Kusserow, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 85.
[55] Pl. A. Plattner, A. Fürst, A. Eschenmoser, W. Keller, H. Kläui, St. Meyer, M. Rosner, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 1845.
[56] A. Eschenmoser, J. Schreiber, W. Keller, *Helv. Chim. Acta* **1951**, 34, 1667.
[57] L. Ruzicka, E. R. Rudolph, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 118.
[58] L. Ruzicka, A. J. Haagen-Smit, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 1104, 1122.
[59] A. St. Pfau, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 858.
[60] A. St. Pfau, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 202.
[61] Pl. A. Plattner, A. Fürst, L. Marti, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2137.
[62] Pl. A. Plattner, A. Fürst, L. Marti, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2452.
[63] W. H. Schaeppi, R. W. Schmid, E. Heilbronner, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1874.
[64] Pl. A. Plattner, E. Heilbronner, S. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1036.
[65] E. Heilbronner, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 1101.
[66] Pl. A. Plattner, L. Lemay, *Helv. Chim. Acta* **1940**, 23, 897.
[67] Pl. A. Plattner, G. Magyar, *Helv. Chim. Acta* **1941**, 24, 191, 1163.
[68] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 1029.

- [69] F.-P. Montforts, I. Gesing-Zibulak, W. Grammenos, M. Schneider, K. Laumen, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1852.
- [70] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 548.
- [71] L. Ruzicka, T. Reichstein, R. Pulver, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *19*, 646.
- [72] H. Schinz, J.-P. Bourquin, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1591.
- [73] A. F. Thomas, W. Pawlak, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1822.
- [74] M. Eberle, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1508.
- [75] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, P. Enggist, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1582.
- [76] E. Sundt, M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2212.
- [77] C. F. Seidel, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1830.
- [78] C. F. Seidel, D. Felix, A. Eschenmoser, K. Biemann, E. Palluy, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 598.
- [79] Y. R. Naves, D. Lamparsky, P. Ochsner, cited in Y. R. Naves, P. Tulen, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1867.
- [80] G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 602.
- [81] Y. R. Naves, P. Bachmann, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1227.
- [82] D. Felix, A. Melera, J. Seibl, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1513; **1964**, *47*, 918.
- [83] H. Rupe, G. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 1133.
- [84] H. Strickler, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 2055.
- [85] H. Strickler, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *44*, 2157.
- [86] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 841.
- [87] A. Thomas, W. Thommen, B. Willhalm, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2055.
- [88] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1887.
- [89] B. Maurer, A. Hauser, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2026.
- [90] E. Demole, P. Enggist, C. Borer, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1845.
- [91] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1845.
- [92] B. Maurer, A. Hauser, W. Thommen, K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 293.
- [93] P. Lombardi, R. C. Cookson, H. P. Weber, W. Renold, A. Hauser, K. H. Schulte-Elte, B. Willhalm, W. Thommen, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1158.
- [94] G. Ohloff, W. Giersch, R. Decorzant, G. Büchi, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1589.
- [95] A. Thomas, M. Ozaine, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2874.
- [96] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1803.
- [97] B. Maurer, A. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2223.
- [98] W. Boland, A. Gäbler, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 247.
- [99] S. Escher, Y. Niclass, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 179.
- [100] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1592.
- [101] L. Ruzicka, S. Pontalti, F. Balas, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 855.
- [102] L. Ruzicka, E. A. Rudolph, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 253.
- [103] L. Ruzicka, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1208.
- [104] E. Sundt, B. Willhalm, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 408.
- [105] E. Demole, E. Lederer, D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 675.
- [106] M. Winter, G. Malet, M. Pfeiffer, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1250.
- [107] E. Demole, B. Willhalm, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1152.
- [108] Y. R. Naves, A. V. Grampoloff, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *46*, 1006.
- [109] E. Demole, M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1256.
- [110] C. Fehr, J. Galindo, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1247.
- [111] F. Näf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2524.
- [112] E. Demole, E. Lederer, D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 685.
- [113] A. Stoll, F. Seebeck, D. Stauffacher, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1205.
- [114] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2139.
- [115] G. Frater, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2709.
- [116] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2671.
- [117] A. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2429.
- [118] A. Thomas, C. Vial, M. Ozaine, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2270.
- [119] E. Heilbronner, E. sz. Kovats, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2410.
- [120] E. sz. Kovats, W. Simon, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 275.
- [121] E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1915.
- [122] A. Wehrli, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2709.

- [123] P. Toth, E. Kugler, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2519.
[124] E. Kugler, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1480.
[125] E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2705.
[126] H. Strickler, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 2055.
[127] H. Strickler, G. Ohloff, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 759.
[128] W. Pickenhagen, G. Ohloff, R. K. Russel, W. D. Roth, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2249.
[129] G. Büchi, E. sz. Kovats, P. Enggist, G. Uhde, *Helv. Chim. Acta* **1968**.
[130] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1531.
[131] E. Demole, P. Enggist, U. Säuberli, M. Stoll, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 541.
[132] A. Thomas, J.-C. Egger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2393.
[133] A. Thomas, M. Schouweg, J.-C. Egger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1488.
[134] A. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2397.
[135] E. Demole, C. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 737.
[136] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 349.
[137] M. Stoll, M. Winter, F. Gautschi, I. Flament, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 628.
[138] A. Thomas, G. Pitton, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1890.
[139] A. Thomas, R. Dubini, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2076.
[140] A. Thomas, M. Ozainne, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2062.
[141] A. Thomas, R. Dubini, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2066.
[142] G. Ohloff, G. Uhde, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 10.
[143] F. Delay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2168.
[144] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1797.
[145] R. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1198.
[146] A. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 963.
[147] G. Snatzke, A. Thomas, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1253.
[148] A. Thomas, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1249.
[149] R. Näf-Müller, W. Pickenhagen, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1424.
[150] B. Maurer, M. Fracheboud, A. Grieder, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 237.
[151] G. Oppolzer, M. Guo, K. Baettig, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2140.
[152] B. Maurer, A. Grieder, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2177.
[153] S. Escher, U. Keller, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2061.
[154] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1184.
[155] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1835.
[156] H. Schinz, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1572.
[157] B. Maurer, A. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 462.
[158] H. Schinz, G. Schäppi, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1483.
[159] H. Grütter, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1636.
[160] A. Kramer, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 283.
[161] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1843.
[162] B. Maurer, A. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2223.
[163] C. F. Seidel, P. H. Müller, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 738.
[164] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 378.
[165] E. Demole, P. Enggist, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1785.
[166] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1381.
[167] E. Sundt, B. Willhalm, R. Chappaz, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1801.
[168] R. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1198.
[169] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2671.
[170] F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1016.
[171] A. Thomas, M. Ozainne, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2874.
[172] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1602.
[173] W. Boland, K. Jakoby, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2355.
[174] W. Boland, K. Mertens, L. Jaenicke, D. G. Müller, E. Fölster, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1905.
[175] W. Boland, K. Mertens, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 616.
[176] T. Schotten, W. Boland, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1186.
[177] W. Boland, U. Niedermeyer, L. Jaenicke, H. Görisch, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2026.

- [178] W. Boland, N. Schroer, C. Sieder, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025; see also W. Boland, L. Jaenicke, D. G. Müller, G. Gassmann, *Experientia* **1987**, *43*, 466.
- [179] C. Neumann, W. Boland, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 754.
- [180] W. Boland, W. A. König, R. Krebber, D. G. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1288.
- [181] D. Wirth, W. Boland, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 916.
- [182] J. Keitel, I. Fischer-Lui, W. Boland, D. G. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 2101.
- [183] G. Ohloff, W. Pickenhagen, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 880.
- [184] L. Ruzicka, H. Schinz, B.-P. Susz, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1561.
- [185] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 384.
- [186] M. Stoll, A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1542.
- [187] R. Tabacchi, J. Garnero, P. Buil, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1184.
- [188] F. Näf, P. Degen, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1939.
- [189] F. Müggler-Chavan, R. Viani, J. Bricout, D. Reymond, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1763.
- [190] J. Bricout, R. Viani, F. Müggler-Chavan, J. R. Marion, H. Mechtler, D. Reymond, R. E. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 549.
- [191] P. Cazenave, I. Horman, F. Müggler-Chavan, R. Viani, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 206.
- [192] W. Renold, R. Näf-Müller, U. Keller, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1301.
- [193] P. Cazenave, I. Horman, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 209.
- [194] J. Bricout, R. Viani, F. Müggler-Chavan, J. P. Marion, D. Reymond, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1517.
- [195] R. Näf-Müller, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1880.
- [196] F. Näf, P. Degen, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1939.
- [197] G. Ohloff, M. Pawlak, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1176.
- [198] L. Re, B. Maurer, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1882.
- [199] C. F. Seidel, H. Schinz, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 372.
- [200] M. Winter, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1215.
- [201] H. Schinz, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *40*, 1839; *ibid.* **1961**, *44*, 278.
- [202] E. Sundt, M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1120.
- [203] E. Palluy, E. Sundt, M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2297.
- [204] M. Winter, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1891.
- [205] M. Winter, E. Palluy, M. Hinder, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2186.
- [206] M. Winter, F. Gautschi, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2567.
- [207] M. Winter, R. Klöti, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1916.
- [208] E. Demole, P. Enggist, M. Winter, A. Furrer, K. H. Schulte-Elte, B. Egger, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 67.
- [209] M. Winter, F. Näf, A. Furrer, W. Pickenhagen, W. Giersch, A. Meister, B. Willhalm, W. Thommen, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 135.
- [210] M. Winter, R. Furrer, B. Willhalm, W. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1613.
- [211] E. Demole, P. Enggist, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 24.
- [212] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 933.
- [213] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 349. Ein Teil der Ergebnisse erschienen gemeinsam mit H. Staudinger in der Patentliteratur der 20er Jahre. Wichtige Hinweise finden sich auch in der Ciba-Zeitschrift No. 125, ebenso wie in einer Notiz der *Angew. Chem.* von 1950.
- [214] T. Reichstein, A. Grüssner, H. Zschokke, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1066.
- [215] J. M. Goldman, J. Seibl, I. Flament, F. Gautschi, M. Winter, B. Willhalm, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 694.
- [216] M. Stoll, M. Winter, F. Gautschi, I. Flament, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 628.
- [217] E. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 681.
- [218] E. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1866.
- [219] E. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1898.
- [220] E. Demole, C. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 265.
- [221] E. Demole, C. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 192.
- [222] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2087.
- [223] E. Demole, C. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 523.
- [224] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1602.
- [225] E. Demole, C. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1867.

- [226] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1938.
- [227] P. Dietrich, E. Lederer, M. Winter, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1581.
- [228] I. Flament, B. Willhalm, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2233.
- [229] J. P. Marion, F. Müggler-Chavan, R. Viani, J. Bricout, D. Reymond, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1509.
- [230] M. Stoll, P. Dietrich, E. Sundt, M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2065.
- [231] P. Dubs, R. Stüssi, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1307.
- [232] W. Pickenhagen, P. Dietrich, B. Keil, J. Polonsky, F. Nouaille, E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1078.
- [233] I. Flament, M. Kohler, R. Aschiero, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2308.
- [234] I. Flament, P. Sonnay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 610.
- [235] I. Flament, P. Sonnay, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2314.
- [236] I. Flament, P. Sonnay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1872.
- [237] R. Viani, J. Bricout, J. P. Marion, F. Müggler-Chavan, D. Reymond, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 887.
- [238] I. Flament, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1911.
- [239] B. Maurer, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1169.
- [240] R. Kaiser, C. Nussbaumer, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 133.
- [241] J. Gavin, G. Nicollier, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 352.
- [242] J. Gavin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 190.
- [243] G. Nicollier, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2979.
- [244] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890.