

## 159. 75 Jahre Riechstoff- und Aroma-Chemie im Spiegel der *Helvetica Chimica Acta*

Teil II<sup>1)</sup>

von Günther Ohloff

Firmenich SA, CH-1211 Genève 8

Im *Teil I* dieser Übersicht<sup>1)</sup> wurde die Terpen-Chemie sowie Entdeckungen wichtiger Riechstoffe aus dieser Verbindungsklasse in einer Auswahl repräsentativer Beiträge gewürdigt. Mit der Entwicklung moderner Analyse-Methoden und besonders der präparativen Gas-Chromatographie gelang es aus komplexen Naturstoff-Gemischen reine Komponenten zu isolieren, die dann auf ihren organoleptischen Gehalt untersucht werden konnten.

*Teil II* dieser Monographie ist vier Themenkreisen gewidmet. Drei davon kreisen um Riechstoff-Modelle von eminenter Wichtigkeit, deren Chemie sowie Sensorik im wesentlichen in der *HCA* eine literarische Heimat gefunden haben. Berichtet wird von Moschus-, Ambra- und Veilchen-Riechstoffen. Schliesslich wird der Beitrag mit einem Kapitel über die Beziehungen zwischen Struktur und Geruch abgerundet. Er soll den Beginn einer wichtigen Entwicklung auf dem Riechstoff-Gebiet skizzieren, in der Hoffnung, dass sich die *HCA* damit auch noch über ihren hundersten Geburtstag hinaus beschäftigen werden.

**4. Moschus-Riechstoffe.** – Mit der Strukturaufklärung des von *E. Sack* 1915 entdeckten Zibetons als riechendes Prinzip des Anal-Sekrets der Zibetkatze eröffnete **Leopold Ruzicka** im Jahre 1926 (*Fig. 55 und 56*) das Kapitel der grossen Ringe [245]. Bereits im Mai 1923 meldete er seinem Genfer Sponsor (*Fig. 57*): ‘... dass das Zibeton einen so grossen C-Ring enthält, wie man bisher bei Naturverbindungen noch nicht beobachtet hat’. Gleichzeitigklärte *Ruzicka* den natürlichen Moschus-Riechstoff Muscon auf [246], den *H. Walbaum* 1906 aus den Duftdrüsen des rehartigen Moschustieres (*Moschus moschiferus*) isoliert hatte.

Mit dieser ‘Jahrhundert’-Entdeckung bereicherte *Ruzicka* nicht nur die Palette besonders wertvoller Riechstoffe, sondern sie bedeutete auch gleichermassen einen Durchbruch in der theoretischen organischen Chemie, wie *V. Prelog* and *O. Jeger* in ihrer *Ruzicka*-Biographie betonten [247]:

*Dadurch hat er nicht nur ihre künstliche Herstellung ermöglicht, sondern auch das auf der Baeyerschen Anschauung beruhende Vorurteil abgeschafft, dass Ringverbindungen mit mehr als acht Ringgliedern instabil oder sogar nicht existenzfähig seien. Mit dieser Leistung eröffnete Ruzicka ein neues Kapitel der alicyclischen Chemie.*

<sup>1)</sup> *Teil I: Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1341. Um *Teil II* dieser Übersicht folgerichtig anschliessen zu lassen, wurden darin die Numerierung der Kapitel als auch der Literaturzitate weitergeführt.

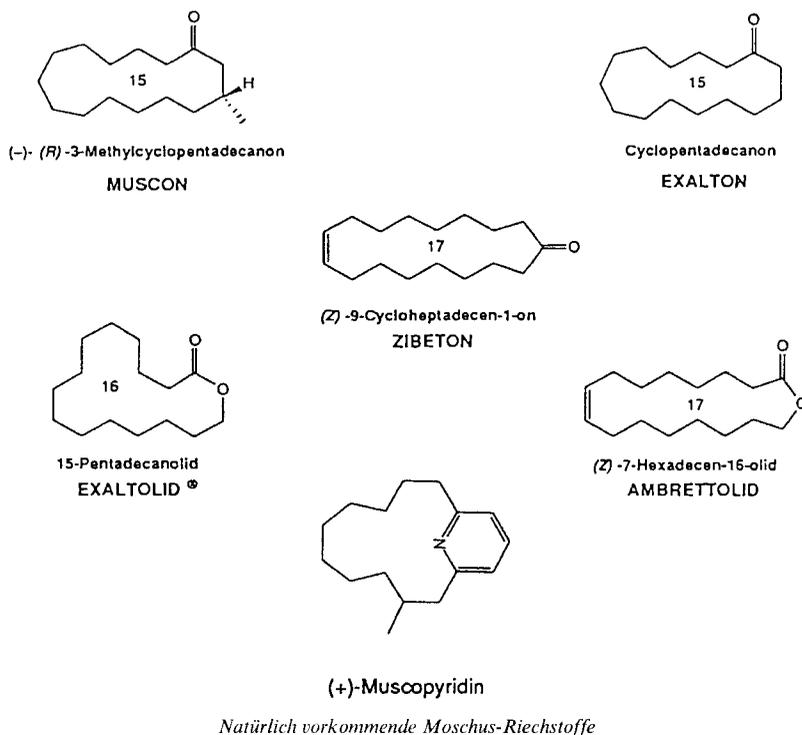


Fig. 55

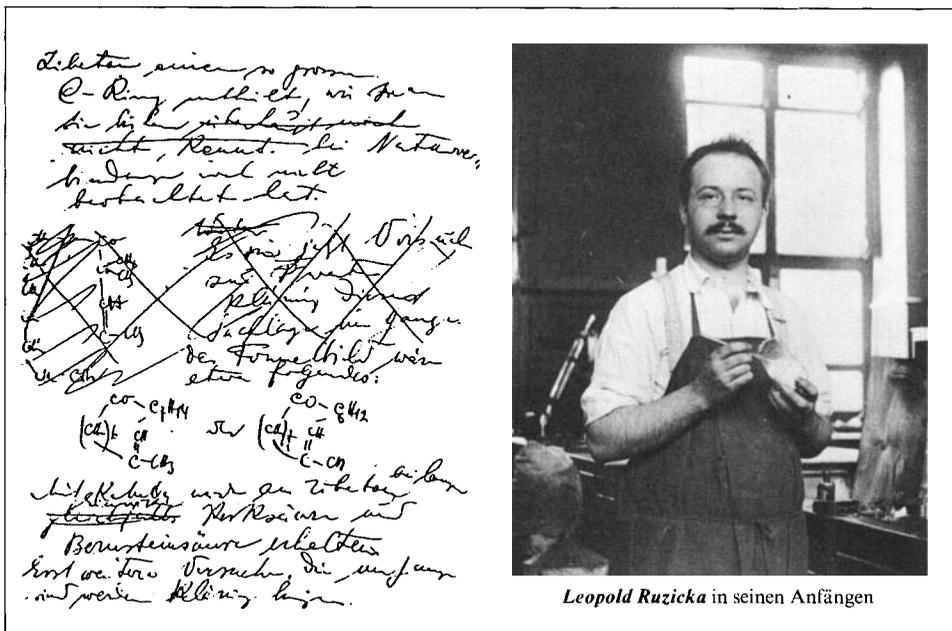
**Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes I.  
Über die Konstitution des Zibetons**  
von L. Ruzicka.  
(25. VII. 24.) <sup>1)</sup>

Fig. 56

**Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes VII.<sup>1)</sup>  
Über die Konstitution des Muscons**  
von L. Ruzicka.  
(16. XI. 25 <sup>2)</sup>).

Darauf angesprochen, erzählte er freimütig, aber mit einem genügenden Schmunzeln, über ähnliche Vermutungen eminenter Forscher der damaligen Zeit, für die dieses Thema unter dem Hinweis tabu war: 'Man kann doch dem Herrn Geheimrat nicht wehtun.' Gemeint war *Adolf von Baeyer*. Ein Tabu jedoch gab es für *Ruzicka* in der Wissenschaft nicht. Eher bedeutete es für ihn ein Reizwort, das ihn erst recht anstachelte, in das Problem hineinzustechen.

Fig. 57

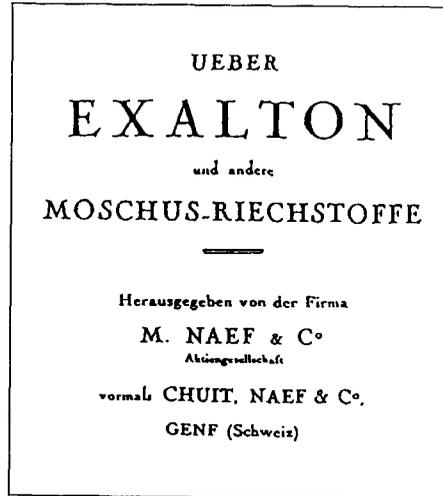
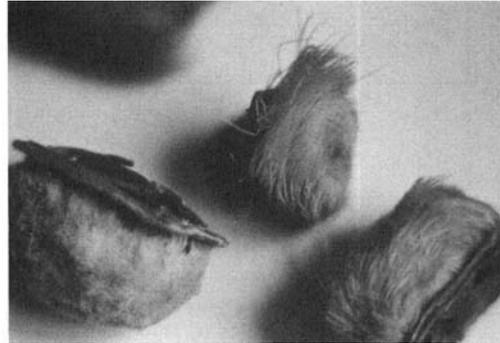
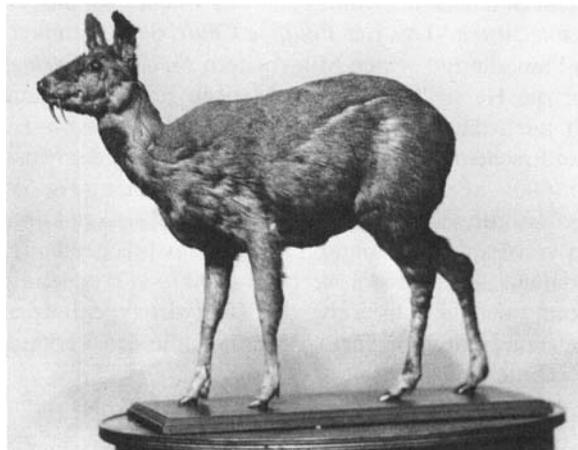


Leopold Ruzicka in seinen Anfängen

Cyclopentadecanon (*Exalton*<sup>®2</sup>) als ein Nor-muscon mit sehr ähnlichen Geruchseigenschaften wie das Naturprodukt war das erste Synthese-Ziel in der macrocyclischen Reihe. Das Thorium-Salz der Tetradecan-1,14-dicarbonsäure wurde einer zersetzenden Pyrolyse im Vakuum unterzogen und das in 5% Ausbeute anfallende Cyclopentadecanon über sein Semicarbazon gereinigt [248]. Das kommerzielle Interesse an diesem Produkt wurde in einem Brief von Ruzicka and den Unternehmer Martin Naef (Genf) geschürt, denn: 'Zum erstenmal haben wir eine reele Chance vor uns, etwas ganz Neues in der Riechstoff-Chemie zu tun.' Das rief **Philippe Chuit**, den Chemiker und Kompagnon von Naef, auf den Plan, der mit seinen Mitarbeitern *Frédéric Boelsing*, *Jean Hauser* und *Georges Malet* für die Herstellung grosser Mengen reinen Ausgangsmaterials sorgte [249]. Dieses stellt auch die Basis für die erste Produktion von *Exalton*<sup>®</sup> dar, denn gleichzeitig mit dem Erscheinen der ersten Publikation wurde der Moschus-Riechstoff zu einem Preis von 50 000.– sFr./kg auf dem Markt angeboten (*Fig. 58*), den man durch technologische Verbesserungen ab 1933 auf einen Viertel senken konnte. Durch *Baeyer-Villiger-Oxidation* von *Exalton* gelangte man zum entsprechenden Lacton, dem *Exaltolid*<sup>®2</sup> [250], das damals einen Handelswert von 20 000.– sFr. erzielte. Doch bald danach gelang die säurekatalysierte Cyclisierung der 15-Hydroxypentadecansäure nach dem *Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzip* [251] [252], die den Verkaufspreis des Exaltolids auf fast einen Zehntel fallen liess.

<sup>2)</sup> Registrierter Markenname der Firma *Firmenich S. A.*, Genève, Nachfolgerin der *Naef & Cie., S. A.*, vormals *Chuit, Naef & Cie.*

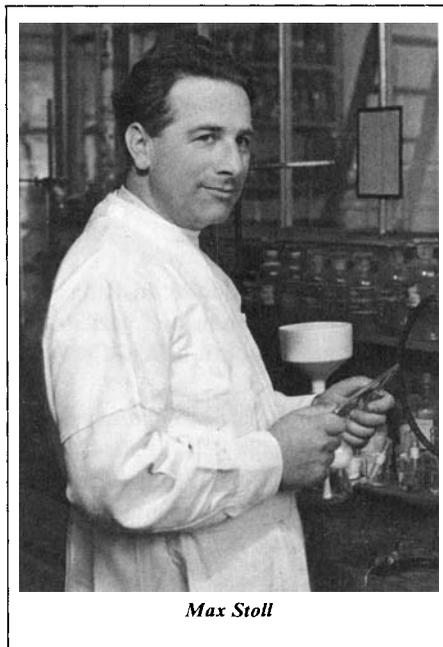
Fig. 58

*Zibet-Katze**Moschus-Drüsen**Moschus-Tier*

Die *Ruzickaschen* Arbeiten über grosse Ringe inspirierte *M. Kerschbaum* 1927 zur Strukturaufklärung macrocyclischer Lactone im Pflanzenreich. Cyclopentadecanolid (*Exaltolid*) findet sich danach im Angelika-Öl (*Archangelica officinalis*), und Ambrettolid ist der Träger des Moschus-Duftes im Moschuskörner-Öl (*Hibiscus abelmoschus*). Neben (*Z*)-Hexadec-7-en-16-olid (Ambrettolid) kam dann später noch das (*5Z*)-Isomere dazu [253]. Eine Serie homologer Macrolide, darunter Cyclopentadecanolid oder die am Heteroatom methylverzweigten Homologen, markieren olfaktorisch das ätherische Öl des Galbanums (s. *Fig. 36*, Formeln 1–7 in *Teil I*) [254]. Ausserdem wurde Cyclopentadecanolid neben (*Z*)-Octadec-9-en-18-olid im Tabak-Aroma identifiziert [255].

Alkaloide kommen ausserordentlich selten im Tierreich vor, so dass man die Entdeckung von Muscopyridin [256] in natürlichem Moschus als eine Ausnahme ansehen muss. Seine Verwandtschaft mit dem Muscon erwies sich 1957 nach *K. Biemann*, *G. Büchi*, und *B. Walker* durch Synthese.

Auf eine wesentliche Verbesserung der Exalton-Synthese musste man bis 1947 warten, als *Vladimir Prelog* [257] und *Max Stoll* [258] unabhängig voneinander die Acyloin-Kondensation von langkettigen  $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäure-estern zur Herstellung macrocyclischer Ketone nutzbar machen (*Fig. 59* und *60*), die in der Folge als *Stoll-Hansley-Prelog*-Verfahren in die Literatur eingehen sollte.



*Max Stoll*

Der grosstechnische Zugang zu Cyclododecanon über Cyclododeca-1,5,9-trien nach dem *Wilke*-Verfahren eröffnete erstmals die Möglichkeit, macrocyclische Riechstoffe in unbeschränkter Menge und zu moderaten Preisen zu produzieren. Nach der allgemeinen

Fig. 59

**209. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.**  
(43. Mitteilung<sup>1</sup>).  
**Ein Herstellungsverfahren für vielgliedrige Cyclanone<sup>2</sup>**  
von **V. Prelog, L. Frenkiel, Magrit Kobelt und P. Barman.**  
(11. VII. 47.)

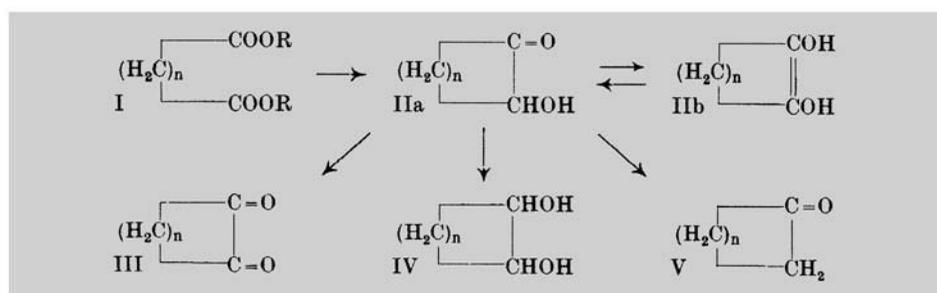


Fig. 60

**226. Synthèse de produits macrocycliques à odeur musquée.**  
(3ème communication<sup>1</sup>)  
**Sur les acyloïnes cycliques<sup>2</sup>**  
par **M. Stoll et A. Rouvé.**  
(27 V 47)<sup>3</sup>)

Synthese-Strategie (Fig. 61) wird der Cyclododecan-Ring um drei C-Atome erweitert. Einfache Pentannelierung an Cyclododecanon und gezielte Öffnung der Brückenkopf-Doppelbindung sollte zu einem monofunktionellen Cyclopentadecan-Derivat führen [259].

Unter den vielen Möglichkeiten bot die *Eschenmoser*-Fragmentierung den chemisch elegantesten Weg [260], indem das nach dem *Weitz-Scheffer*-Verfahren hergestellte Epoxid des Bicyclo[10.3.0]pentadec-1(12)-en-13-ons (**IIIa**; Fig. 62) bei der Behandlung mit 1 equiv. *p*-Toluolsulfonylhydrazin in Cyclopentadec-4-in-1-on (**Va**), TsOH und N<sub>2</sub> zerfällt. Hydrierung der (C≡C)-Bindung liefert wahlweise Exalton oder Muscon. Die

Fig. 61

**70. Synthèse von Exalton und racemischem Muscon**  
**aus Cyclododecanon**  
Vorläufige Mitteilung  
von **G. Ohloff, J. Becker und K. H. Schulte-Elte**  
(9. II. 67)

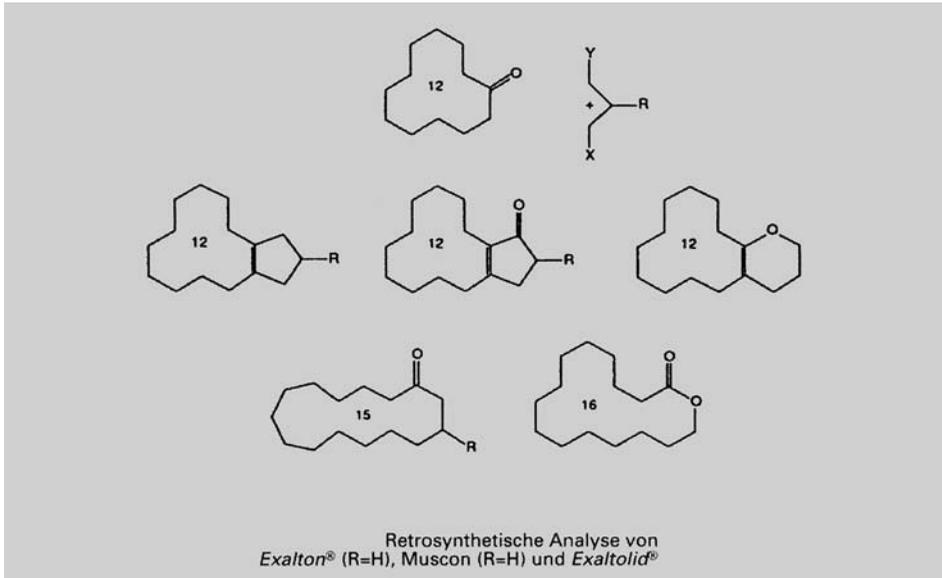


Fig. 61  
(Forts.)

**71. Eine neuartige Fragmentierung cyclischer  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Carbonylsysteme; Synthese von Exalton und *rac*-Muscon aus Cyclododecanon**

Fig. 62

Vorläufige Mitteilung

von A. Eschenmoser<sup>1)</sup>, Dorothee Felix<sup>1)</sup> und G. Ohloff<sup>2)</sup>

(8. II. 67)

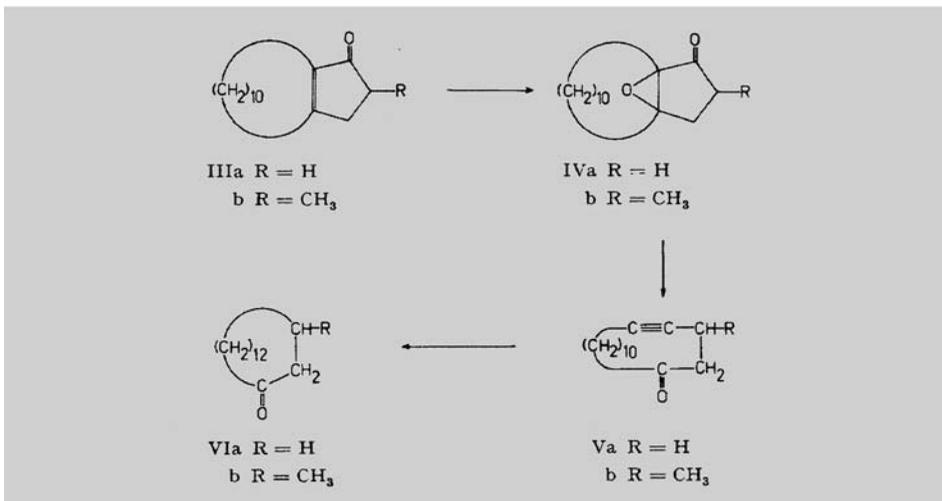
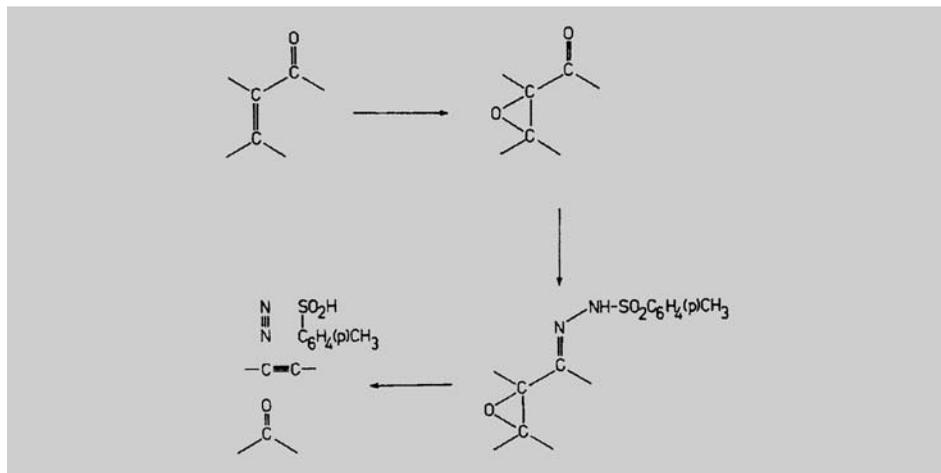


Fig. 62  
(Forts.)

Schwierigkeiten bei der Epoxidation konnten später umgangen werden, indem man das Tosylhydrazone des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons direkt einer *N*-Bromierung unterwirft [261]. Letztere Variante führt zu 80% Exaltinon (**Va**). Die Anwesenheit der Me-Gruppe neben dem Carbonyl lässt die Ausbeute an **Vb** über alle Stufen drastisch sinken. Ähnliche Ergebnisse lieferte die aniodische Oxidation der entsprechenden Tosylhydrazone [262].

Für eine effiziente Muscon-Synthese kam man daher auf den Ursprung des Konzepts (Fig. 61) zurück und wählte einen Weg, der vom bicyclischen Olefin ausgeht und in der Patentliteratur in mehreren Varianten beschrieben wurde. Begünstigt wurde diese Strategie nach dem Auffinden einer einfachen Synthese für Bicyclo[10.3.0]pentadecen (Fig. 63, Formel 4) durch eine neuartige Pentannellierungs-Sequenz an Cyclododecanon [263] [264], die vom 2-Metallylcyclododecanon ausgeht und dessen Sulfonyl-keton einer basenkatalysierten intramolekularen Cyclisierung unterworfen wird (Fig. 63). Das gleiche Ausgangsmaterial führt über eine durch Lewis-Säuren vermittelte Cyclisierung zu einem bicyclischen vicinalen Alkohol, der durch  $\beta$ -Spaltung seines K-Alkoxids in ein  $\beta,\gamma$ -ungesättigtes monocyclisches Keton übergeht und schliesslich Muscon liefert (Fig. 64) [265].

Fig. 63

### 251. A Novel Pentannulation Sequence

#### Facile Access to Key Intermediates for the Synthesis of Exaltone® and Muscone

by Charles Fehr

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(23. VIII. 83)

#### Summary

Treatment of the sulfonyl ketones **1a** and **1b** with potassium *t*-butoxide in toluene or with potassium hydroxide in toluene/dimethyl sulfoxide affords in high yield the bicyclic dienes **3a** and **3b**, important precursors for Exaltone® and ( $\pm$ )-muscone.

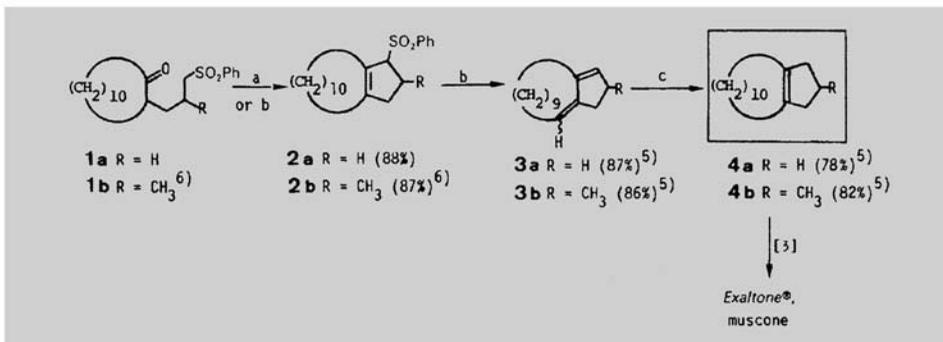


Fig. 63  
(Forts.)

### 92. A Short Synthesis of (±)-Muscone

by Valentin Rautenstrauch\*, Roger L. Snowden\*, and Simon M. Linder

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

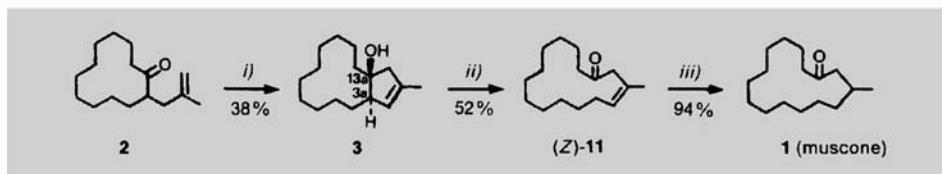
(26. III. 90)

---

(±)-Muscone ((±)-**1**) has been synthesised in three steps from 2-(2'-methylprop-2'-enyl)cyclododecan-1-one (**2**). The synthesis involves two key transformations: a Lewis-acid-mediated intramolecular ene reaction (**2**→**3**) and the β-cleavage of the bicyclic potassium alkoxide **3a'** to the macrocyclic enone (**Z**)-**11**.

---

Fig. 64



Zuvor hatten **Albert Fischli** und Mitarbeiter [266] eine neuartige Ringerweiterungsmethode des Cyclododecanons zum Muscon gefunden (Fig. 65). Dieser Syntheseweg eignet sich auch zur Herstellung ihrer Enantiomeren [267].

Aliphatische Vorläufer konnten erneut in die Synthese-Strategie unter Vermeidung der Verdünnungstechnik einbezogen werden, nachdem die OH-assistierte intramoleku-

### 263. Die Epoxysulfoncylofragmentierung, eine neue Ringerweiterungsmethode. Synthese von rac.-Muscon

von **Albert Fischli**, **Quirico Branca** und **John Daly**

Pharmazeutische Forschungsabteilung und zentrale Forschungseinheiten  
der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel

(23. VIII. 76)

Fig. 65

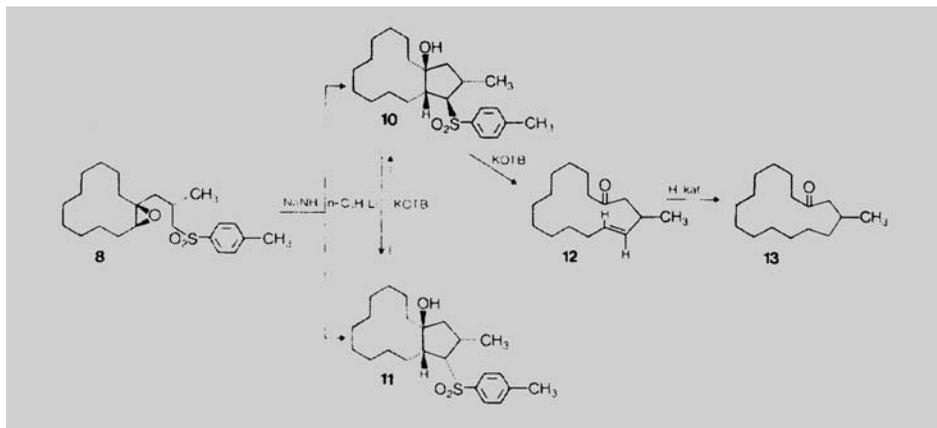
Fig. 65  
(Forts.)

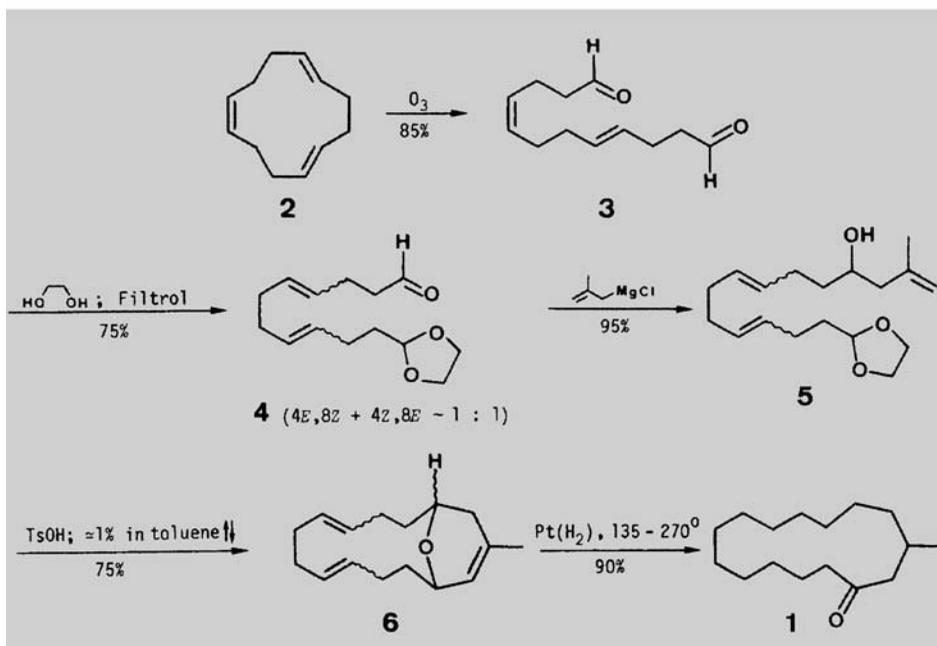
Fig. 66

## 270. Macrocyclic Ring Closure of OH-assisted *Prins* Reaction. A New and Efficient Synthesis of (*R,S*)-Muscone

by Karl H. Schulte-Elte, Arnold Hauser and Günther Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(27.IX.79)



lare *Prins*-Reaktion entdeckt worden war [268], wobei der starre Dialdehyd **3** durch die Anwesenheit der beiden (C=C)-Bindungen die Cyclisierung zusätzlich fördert (Fig. 66). Nach reduktiver Aufarbeitung des Monoozonids aus Cyclododeca-1,5,9-trien **2** wird der Dialdehyd **3** nach Monoacetalisierung **4** mit Methallyl-Magnesium-chlorid zu **5** umgesetzt. Die Bildung des bicyclischen Dihydropyran-Derivats **6** erfolgt in 75% Ausbeute, während die anschließende Pt-katalysierte Muscon-Bildung fast quantitativ verläuft.

Unterwirft man den Dialdehyd **3** einer Cycloolefinierung mit dem Keto-diphosphonat nach *Horner-Emmons*, dann erhält man in 55% Ausbeute das (2*E*,6*Z*,14*E*)-Cyclopentadeca-2,6,10,14-tetraen-1-on, das bei der Hydrierung Exalton [269] (Fig. 67) liefert.

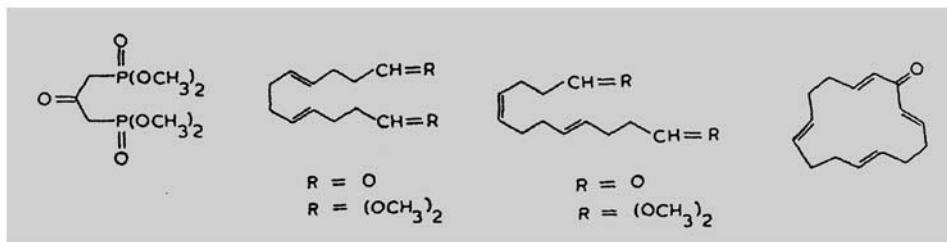
**269. Macrocycles by Olefination of Dialdehydes with 1,3-Bis(dimethylphosphono)-2-propanone**

by George Büchi and Hans Wüest

*Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139 USA*

(27.IX.79)

Fig. 67



Ausgehend vom Cyclododecanon haben **Manfred Hesse** und seine Mitarbeiter Exalton und Muscon über ein pentanneliertes Zwischenprodukt mittels einer neuartigen Ringerweiterungsmethode hergestellt [270] (Fig. 68). Von akademischem Interesse sind die auf der gleichen Basis entwickelte Exaltolid-Synthese [271] sowie die chirale Darstellung des Galbanum-Makrolids (–)-15-Hexadecanolids [272].

Schliesslich konnte die Strategie der Ringerweiterung von Cyclododecanon [259] auch erfolgreich auf die technische Synthese von Exaltolid übertragen werden (Fig. 69) [273]. Das in unbeschränkter Menge zugängliche 13-Oxabicyclo[14.4.0]hexadec-1(12)-en liefert beim Behandeln mit konzentriertem  $\text{H}_2\text{O}_2$  ein Hydroperoxy-pyran-Derivat, das bei der

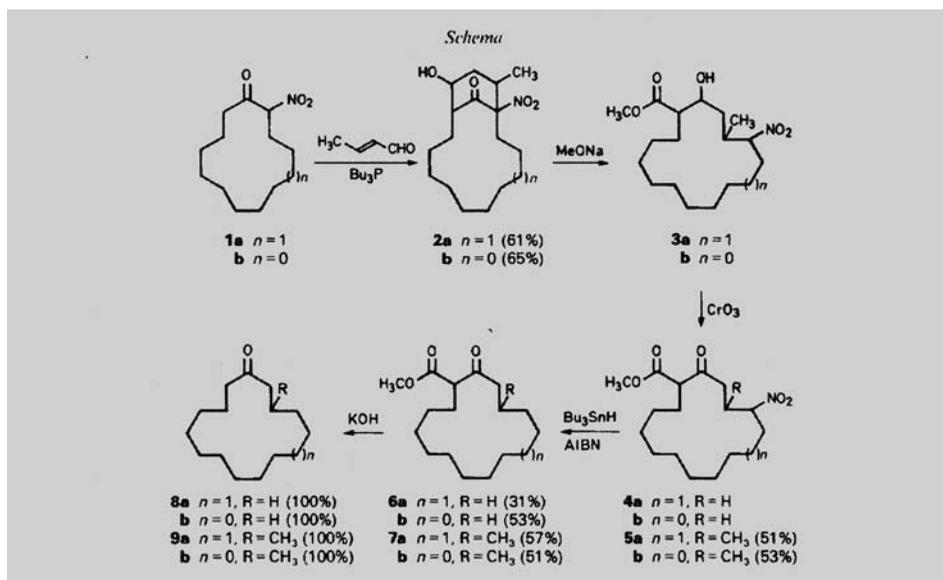
**202. Synthese makrocyclischer Ketone durch Ringerweiterung; ein neuer Weg zu (±)-Muscon**

von Stefan Bienz<sup>1)</sup> und Manfred Hesse\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(29.IX.87)

Fig. 68

Fig. 68  
(Forts.)

Heterolyse im wesentlichen ein Gemisch der ungesättigten monocyclischen Lactone liefert. Eine technologische Vereinfachung stellt die Pyrolyse des unter sauren Bedingungen erhältlichen Diperoxids dar, wobei Xylol als H-Donor dient. Nach diesem Verfahren wird heute unter vollautomatischen Bedingungen *Exaltolid*<sup>®</sup> produziert, wodurch der Verkaufspreis seit seinem ersten Erscheinen auf dem Markt im Jahre 1927 um den Faktor tausend gefallen ist. Exaltolid ist daher nicht mehr ein Ingredienz kostbarer Extrahits-Parfüms, sondern seine durch technologischen Fortschritt erzielte 'Demokratisierung' gestattet seinen breiten Einsatz selbst in der funktionellen Parfümerie, einschliesslich der Seifen- und Waschmittel-Parfümierung oder in kosmetischen Produkten.

Von den jüngsten Marken-Parfüms ist *Samsara* (*Guerlain*, 1989) ein herausragendes Beispiel, da seine Basisnote durch 2% Muscon erzeugt wird. Das auf Riechstoffe vom

Fig. 69

### 309. Eine neuartige Fragmentierung bicyclischer Enoläther Verfahren zur Darstellung macrocyclischer Lactone

von J. Becker und G. Ohloff

*Firmenich & Cie*, Forschungslaboratorium, Genf

Herrn Dr. Roger Firmenich zum 65. Geburtstag gewidmet

(14. X. 71)

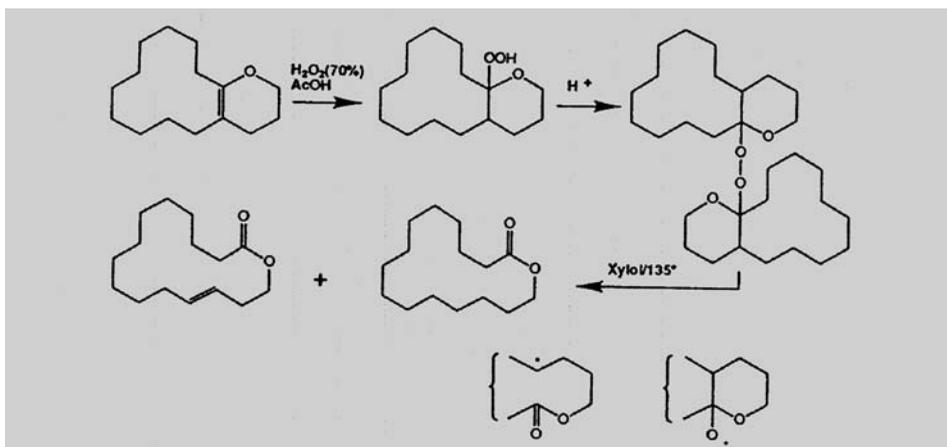
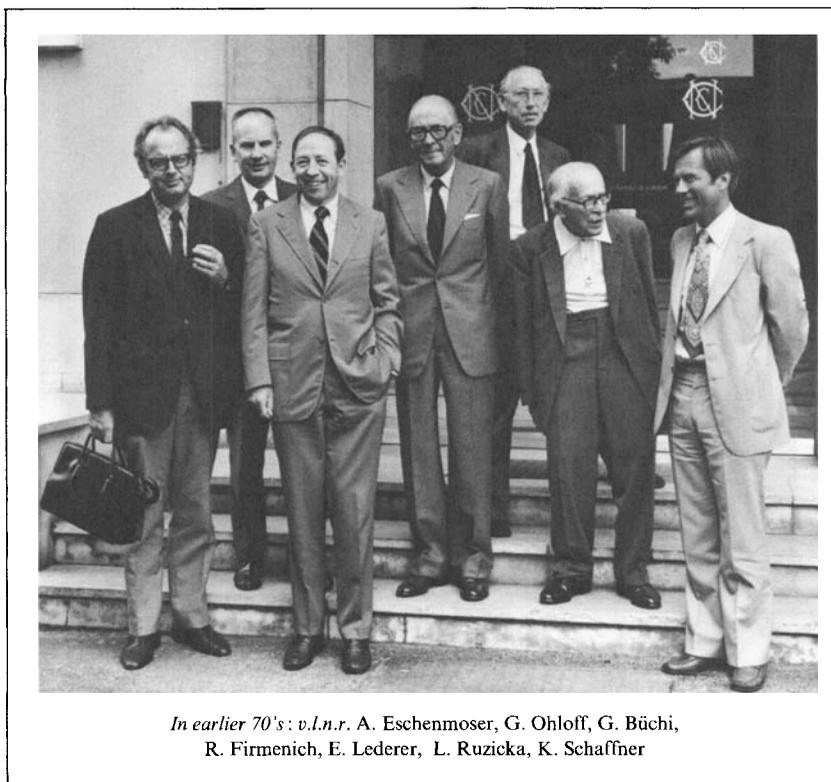
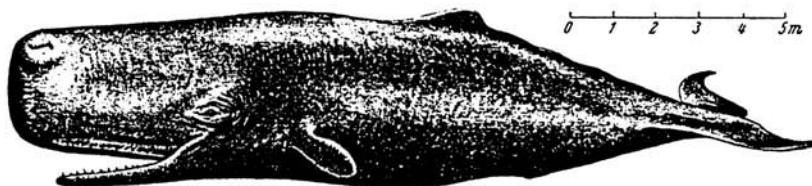


Fig. 69  
(Forts.)



Sandelholz-Typ (20%) aufgebaute Herren-Parfüm *Egoïste* (Chanel, 1990) enthält 0,6% Ambrettolid. Exaltolid ist in *Amarige* (Givenchy, 1991) zu 1% und im *Escape* (Calvin Klein, 1991) zu 1,5% vorhanden, während im *Escada* (1991) die enorme Dosis von ca. 6% des Lactons ausgemacht werden kann.

**5. Die Riechstoffe der grauen Ambra.** – Diese tierische Droge besass in der Antike eine ähnliche Bedeutung für den Menschen wie Moschus, nämlich als Arzneimittel, zum Würzen ostasiatischer Speisen, in Wein gelöst als Aphrodisiakum oder später als ein wichtiges Ingredienz in der Parfümerie. Der Besitz von Ambra verhies Reichtum, Macht und Glück.



*Pottwal*

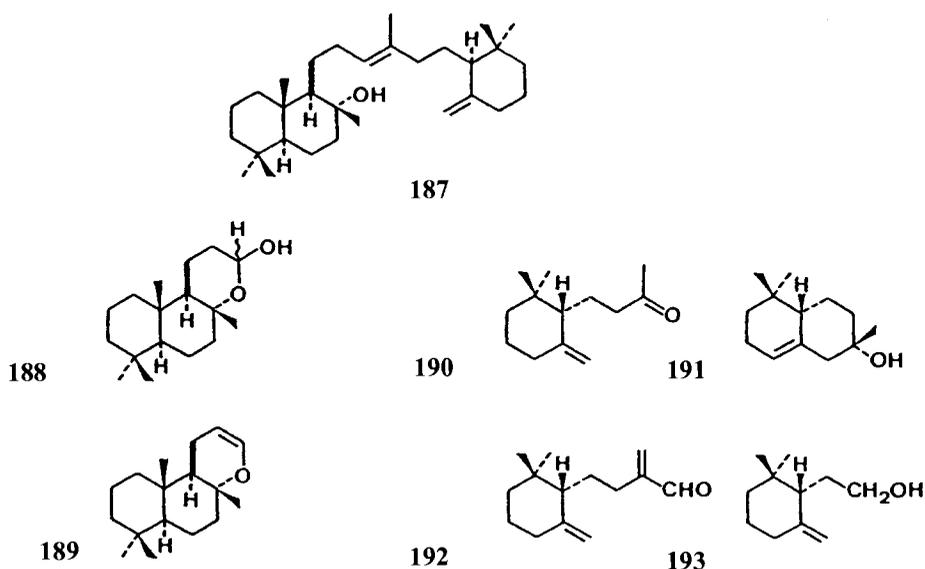


*Ambraklumpen*

Die graue Ambra ist ein pathologisches Stoffwechselprodukt des Pottwals (*Physeter macrocephalus* L.), der als das grösste noch lebende Säugetier gilt. Sie bildet sich als wachsartige Masse im Magen-Darm-Kanal der Tiere als antibiotisch wirksamer Wundverschluss nach mechanischer Verletzung ihrer Schleimhäute durch die Hornkiefen von riesigen Tintenfischen, die zu ihrer Lieblingsnahrung gehören. Durch Erbrechen, als Kotstein oder nach dem natürlichen Tod der Tiere gelangt das Konkrement an die Meeresoberfläche und wird in kleinen Stücken bis zu 10 kg entweder von Fischern geborgen oder von Eingeborenen an Stränden gesammelt.

Nur selten werden in wissenschaftlichen Zeitschriften wichtige organisch-chemische Arbeitsgebiete so vollständig behandelt wie die Inhaltsstoffe der grauen Ambra in der *HCA*. Für einmal mehr war es *Ruzicka*, der im Rahmen seiner Untersuchungen über höhere Terpene den Anstoss zu diesem faszinierenden Thema der Riechstoff-Chemie gab. Seit 1934 standen dem Forscher 10 kg Ambra bester Qualität zur Verfügung. Dafür hatte die an den Ergebnissen eminent interessierte *Firmenich* in Genf 100 000.– sFr. ausgegeben, was wir von dem damaligen Forschungsleiter der Firma, *Max Stoll*, aus einem Artikel in einer Fachzeitschrift erfahren.

Als Hauptprodukt der Droge stellte sich der geruchlose Triterpen-alkohol (+)-Ambrein (**187**) heraus, der nirgendwo anders in der Natur anzutreffen ist und dessen Struktur die Arbeitsgruppen von *Leopold Ruzicka* in Zürich und *Edgar Lederer* in Paris in freundschaftlicher Parallelarbeit herausgefunden haben [274–276]. Eine gemeinsame Publikation über die endgültige Struktur des Triterpen-alkohols weist auf ihre guten Beziehungen hin (*Fig. 70*) [277], die durch den 1948 erfolgten Eintritt von *Lederer* als Konsulent der Firma *Firmenich* noch zusätzlich gefördert wurden.



(+)-Ambrein (**187**) und die natürlich vorkommenden Ambra-Riechstoffe **189–193**

**231. Zur Kenntnis der Triterpene.**

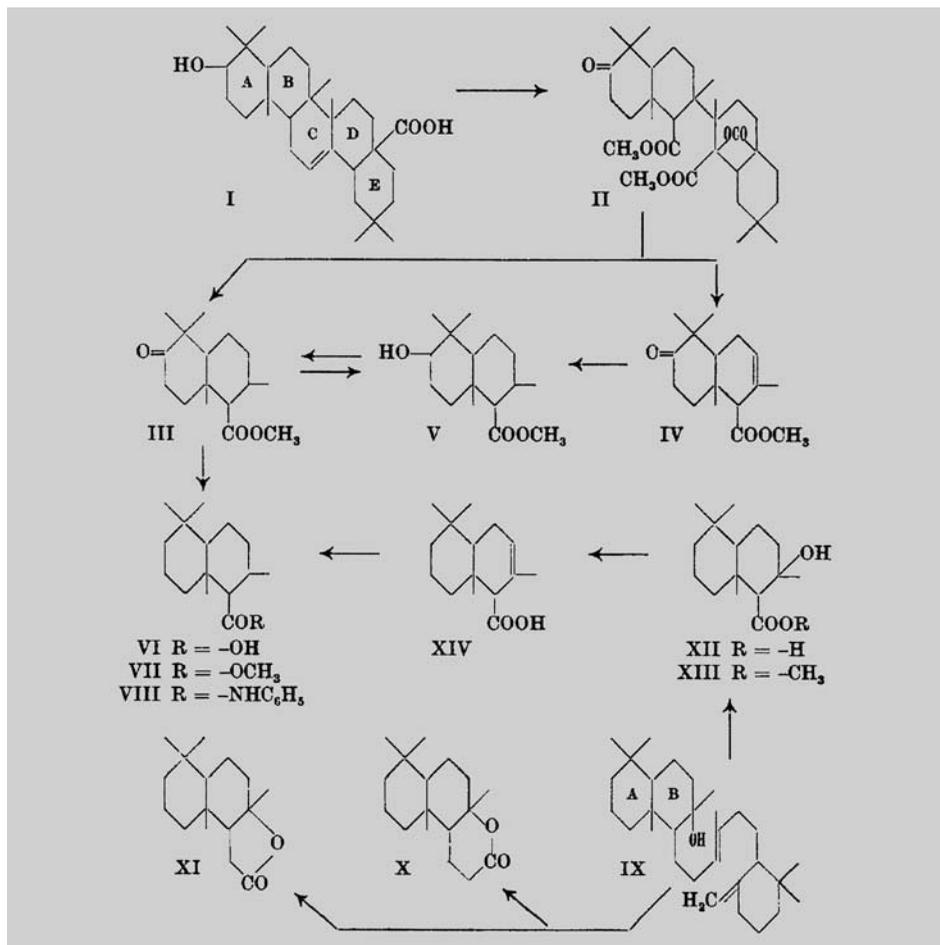
132. Mitteilung<sup>1)</sup>.

**Über die Zusammenhänge der Oleanolsäure mit dem Triterpen  
Ambrein und den Diterpenen Abletinsäure und Manool<sup>2)</sup>**

von **L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger und E. Lederer.**

(2. IX. 48.)

*Fig. 70*

Fig. 70  
(Forts.)

‘Das Ambrein ist die erste cyclische Triterpenverbindung, deren Strukturformel vollständig gesichert ist’ [278] und als Beitrag aus dem Laboratorium von **Oskar Jeger** stammt.

Der oxidative Abbau von Ambrein (**187**) lieferte leicht das geruchlose tricyclische Lacton (+)-Ambreinolid (Fig. 70, Formel **X**) [277], dessen Struktur durch Partialsynthese gesichert werden konnte [279–281]. Ausserdem wurde der tricyclische Enol-ether **189** entdeckt, der aus dem entsprechenden geruchlosen Hydroxy-aldehyd **188** entstanden war [282]. Verbindung **189** besitzt einen feinen ambraartigen Geruch, der sich in seinem Dihydro-Derivat, dem sogenannten Ambroxid (**213**), noch verstärkt. Sein niederes Homologes *Ambrox*<sup>®</sup> (s. Fig. 72, Formel **III**) [283], dessen Markenbezeichnung sich als Trivialname in die wissenschaftliche Literatur eingebürgert hat, haben *B. D. Mookherjee* und *R. R. Patel* 1977 unter den natürlichen Ambra-Riechstoffen entdeckt. Das tricyclische Tetrahydrofuran-Derivat prägt ebenfalls den Ambra-Geruch im Labanum-Harz (*Cistus ladaniferus* L.), das seit der Antike als Ambra-Ersatz gilt. Ausserdem ist Ambrox ein Bestandteil des Muskateller-Salbei-Öls.

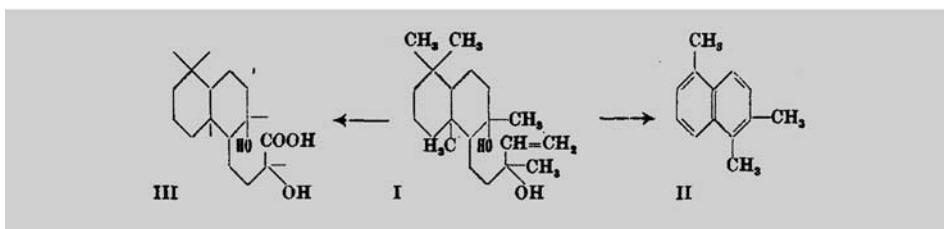
Das zweite Spaltstück konnte als (+)-Dihydro- $\gamma$ -jonon (**190**) mit veilchenartigen Geruchseigenschaften identifiziert werden [274] [275] [284]. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des bicyclischen Molekül-Teils von **187** gelang *W. Klyne* 1953, während diejenige von **190** erst endgültig 1977 erfolgte [285].

(-)- $\alpha$ -Ambrinol (**191**), das durch eine intramolekulare *Prins*-Reaktion ausserordentlich leicht aus **190** entsteht [286–288], zeichnet ebenso für den Geruch der Ambra verantwortlich wie der sog. (+)-Ambra-aldehyd (**192**) [289] [290] und das von *C. F. Seidel* und *A. Storni* 1959 aufgefundene  $\gamma$ -Cyclohomogeraniol (**193**) [291]. Alkohol **193** wurde bereits vorher in der Ambra vermutet [292].

Die Bildung der Riechstoffe **189–192** in der grauen Ambra konnte durch einen biomimetischen Prozess aus den Allyl-hydroperoxiden des Ambreins (**187**) simuliert werden [290]. Auch liess sich **190** durch eine neuartige Isomerisierungsreaktion aus Dihydro- $\alpha$ -jonon herstellen [293]. Von 3,3-Dimethyl-2-methoxycyclohexan-1-on ausgehend wurde eine isomerenfreie Synthese für Dihydro- $\gamma$ -jonon (**190**) ausgearbeitet [294].

**Höhere Terpenverbindungen L<sup>2</sup>). Zur Kenntnis des Sclareols**  
 von **L. Ruzicka** und **M. M. Janot**.  
 (1. IV. 31.)

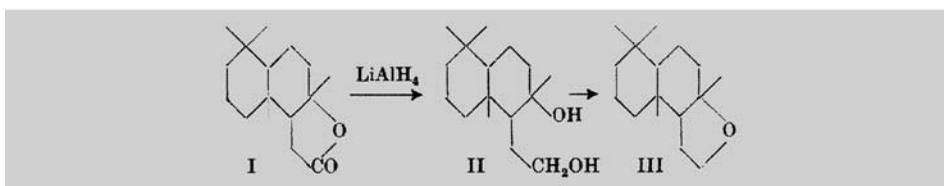
Fig. 71



**170. Odeur et constitution IV<sup>1</sup>).**  
**Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée**  
 par **M. Hinder** et **M. Stoll**.  
 (17 VI 50)

Fig. 72

Nous avons montré dernièrement<sup>1)</sup> que le glycol II de la série bicyclohomofarnésique se transformait assez facilement en époxyde saturé III, si on le soumettait à une déshydratation. Cet époxyde possède, ainsi que d'autres produits bicyclohomofarnésiques, une odeur<sup>2)</sup> d'ambre gris; nous avons donc continué l'étude de sa préparation.

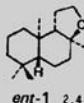


Der bicyclische Teil des Ambreins (**187**) erwies sich in allen stereochemischen Details als mit dem Sclareol (**194**) (Fig. 71, Formel I) identisch [279], dessen Struktur wiederum in genialer Weise Ruzicka und M. M. Janot bereits 1931 als erstes natürlich vorkommendes Diterpen aufklären konnten [295]. Daher erwies sich das tricyclische  $\gamma$ -Lacton (Fig. 72, Formel I) [296] aus dem Diterpen-diol **194** als ideales Ausgangsmaterial zur Herstellung von Ambrox (**III**) in unbeschränkter Menge. Sclareol kann nämlich durch Extraktion der Blätter von Muskateller-Salbei (*Salvia sclarea* L.) leicht gewonnen werden.

Da bei der säurekatalysierten Tetrahydrofuran-Bildung Konfigurationsumkehr eintritt, wird (–)-Ambrox stets von (+)-Isoambrox begleitet [297], das zusätzlich eine leichte Kellernote besitzt und daher in technischen Produkten nicht den Hauptteil stellen darf. Ausserdem ist (+)-Isoambrox entsprechend seinem Geruchsschwellenwert 100mal schwächer als (–)-Ambrox [298]. Das geruchlich stärkste der epimeren tricyclischen Ether ist das (–)-9-Epiambrox, das einen Schwellenwert von 0,15 ppb aufweist, was bedeutet, dass 1,5 g der Verbindung in 10000 t H<sub>2</sub>O verdünnt von dem menschlichen Geruchsorgan gerade noch wahrgenommen werden kann. Für das enantiomere Ambrox entnehmen wir folgende Geruchsbeschreibung (Fig. 73) [298]:

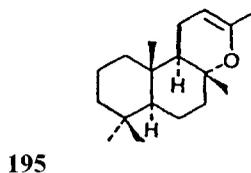
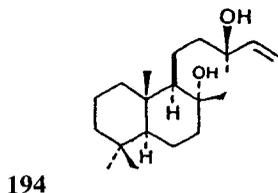
Fig. 73

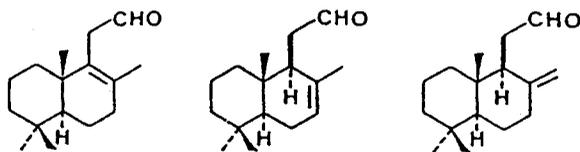
... we only found rather small differences in the odors of (–)-ambrox (**1**) and (+)-ambrox (*ent*-**1**). (+)-Ambrox (*ent*-**1**) with its higher threshold value (2.4 ppb) and accentuated woody note lacks the strong and warm animal note of its enantiomer **1**. (+)-Am-



brox has, therefore, been called 'poor man's ambrox' by our perfumers. The exotic, spicy undertone in (+)-ambrox (*ent*-**1**) disappears in its racemate, for which a threshold concentration of 0.5 ppb was measured<sup>4</sup>).

Im Racemat überwiegt die Geruchsqualität des (–)-Enantiomeren, was den Einsatz vollsynthetischer Racemate erlaubt. Hierfür wurde eine elegante Lösung gefunden, indem man monocyclische Vorläufer direkt in ein Gemisch der drei racemischen tricyclischen Tetrahydrofuran-Derivate mit einer olfaktorisch günstigen Isomerenverteilung überführte [299] [300]. Das mit dem (+)-Isoambrox homologe Oxid **212** war überraschenderweise geruchlos [301].





196

197

198

(-)-Sclareol (194) und die Doppelbindungsisomeren des Bicyclohomofarnesals 196–198

(-)- $\gamma$ -Bicyclohomofarnesal (198), ein Ambra-Riechstoff feinsten Tonalität, ist neben Ambrox als Inhaltstoff von Muskateller-Salbei-Öl und Orient-Tabak bekannt geworden [302]. Es entsteht durch Ester-Pyrolyse des Acetats, das durch Ozonolyse des geruchlosen Sclareol-Oxids (195) gewonnen werden kann [303]. Bemerkenswerterweise sind die  $\alpha$ - und  $\beta$ -isomeren Aldehyde 196 bzw. 197 nahezu geruchlos.

#### 48. Zur Kenntnis der Diterpene

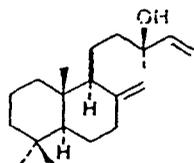
65. Mitteilung<sup>1)</sup>

#### Über die Struktur und Umwandlungen von zwei stereoisomeren Riechstoffen $C_{18}H_{30}O_2$ aus Manool<sup>2)</sup>

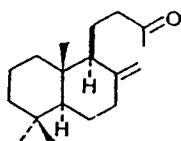
von U. Scheidegger<sup>3)</sup>, K. Schaffner und O. Jeger

(7. XII. 61)

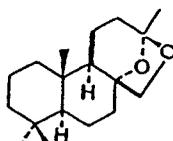
Fig. 74



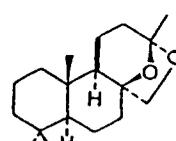
199



200



201



202

(+)-Manool (199) und die Diastereoisomeren des intramolekularen  $C_{18}$ -Acetals 201 und 202

Im Verlaufe der Permanganat-Oxidation von (+)-Manool (**199**) tritt starker Ambra-Geruch auf, der den diastereomeren Acetalen **201** und **202** zugeschrieben wurde (Fig. 74) [304] [305]. Als Zwischenprodukt wurde das labdanoide geruchlose Methylketon **200** gefasst, das sich auf verschiedene Weise in die intramolekularen C<sub>18</sub>-Acetale **201** und **202** überführen lässt [305] [306]. Im Verlaufe einer organoleptischen Evaluierung stellte sich heraus, dass ausschliesslich das Acetal **201** als stark wahrgenommen wurde, und zwar von 82% der Frauen und 74% der befragten Männer. Bei seinem Diastereoisomeren **202** jedoch beobachtete man eine partielle Anosmie, denn 73% Männer und 58% Frauen empfanden die Verbindung als geruchlos [307]. Die engen Beziehungen zwischen Struktur und organoleptischer Aktivität bei Ambra-Riechstoffen werden in Kap. 7 eingehend behandelt.

Da Acetal **201** eine gewisse parfümistische Bedeutung erlangt hat, (+)-Manool (**199**) jedoch aus dem neuseeländischen Holz von *Dacrydium biforma* PILG. schwer zugänglich war, entwickelte man einen einfachen Zugang von **199** aus (–)-Sclareol (**194**) [308].

Die spezifischen Geruchseigenschaften, hohe Haftfestigkeit und niedrige Geruchsschwellenwerte prädestinieren Ambrox<sup>®</sup>,  $\gamma$ -Bicyclohomofarnesal (**198**) und C<sub>18</sub>-Acetal **201** überall dort in der Parfümerie, wo eine Duft-Kreation nach einem ambrierten Fond verlangt. Einzeln oder im Gemisch angewendet, sorgen sie für eine harmonische Integration der übrigen Riechstoffe bei hoher Diffusion. *Grisambrol*<sup>®</sup>, das wie *Fixateur 404*<sup>®</sup> im Jahre 1955 als gebrauchsfertige Spezialität herausgebracht wurde, erfreut sich auch heute noch steigender Beliebtheit. Die erstere baut sich auf einem Gemisch aus  $\alpha$ -Ambrinol (**191**) und seinem 1,2-Epoxid [288] auf, während in der zweiten Ambrox und Isoambrox dominieren. *Ambropur*<sup>®</sup> enthält Ambrox und  $\gamma$ -Bicyclohomofarnesal (**198**). Aldehyd **198** verwendet man in Russland unter dem Namen *Ambrol* als Ambra-Riechstoff. Die Weltjahresproduktion von Ambrox allein wird auf 30 t geschätzt. Da man mit einem durchschnittlichen Gehalt von 0,2 g Ambrox pro Parfümeinheit<sup>3)</sup> rechnet, sind 150 Millionen Parfüm-Flakons oder ihre Äquivalente mit dem tricyclischen Ether-Gemisch versehen.

Während in Damen-Parfüms, wie etwa in den jüngsten Kreationen *Dune* (Dior, 1991) und *Amarige* (Givenchy, 1991), Ambrox noch dezent (0,2%) verarbeitet wird, setzt man in der Herren-Parfümerie bereits seit längerer Zeit Überdosen ein. So findet man in *Azzaro for Man* (1978) und *Cool Water* (Davidoff, 1988) 1%, in *Green Irish Tweed* (Creed, 1985), jedoch bereits 7% Ambrox.

**6. Die Veilchen-Riechstoffe.** – Die Entdeckung der doppelbindungsisomeren Jonone durch *Tiemann* und *Krüger* beruht auf einem Irrtum mit genialen Folgen, der sich im Verlauf der Suche nach der molekularen Basis des Veilchen-Duftes im ätherischen Öl der Iris-Wurzel ereignete [309]. Dem als Keton erkannten Geruchsstoff des Iris-Öls schrieben die Forscher aufgrund einer falschen Elementaranalyse die Bruttoformel C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O zu, was *Ferdinand Tiemann* zunächst glauben liess, dass es sich um das basenkatalysierte Kondensationsprodukt von Aceton mit Citral handelt. Beim Reinigen der Gefässe nach dieser Reaktion mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durch den Labordiener bemerkte jedoch die untrügliche Nase von *Tiemann* einen Geruch, der demjenigen des Irons wesentlich näher kam als das

<sup>3)</sup> Parfüm-Einheiten in Volumina und Gewichten: Parfüm-Flakon = 50 ml, Aftershave = 100 ml, Eau de Cologne = 200 ml, Waschpulver = 1000 g.

Geheimrat Prof. Dr. *Ferdinand Tiemann*

aliphatische Keton. So konstatierte er nach dieser Anekdote für sein Iron die monocyclische Strukturformel I (Fig. 75). Wenn sich auch seine Konstitution als falsch erweisen sollte, so war doch mit dieser olfaktorischen Beobachtung ein Reaktivitätsprinzip isoprenoider Verbindungen entdeckt, das der Biogenese cyclischer Terpene und Polyterpene entscheidende Impulse verleihen sollte. Doch der Weg bis zur biogenetischen Isopren-Regel [244] war dornenreich und noch lange nicht in Sicht.

*Ruzicka* war der erste, der an der Richtigkeit der *Tiemann*schen Iron-Formel zweifelte, denn [310]: ‘*Die Geruchsnuance des Irons ist deutlich verschieden von der der Jonone.*’ Ausserdem erwies sich die Tetrahydro-Verbindung des Irons mit demjenigen des Jonons als nicht identisch [311]. Schliesslich kam man zu dem Ergebnis, dass die Ironne nicht aus 13 C-Atomen wie die Jonone bestehen, sondern die Bruttoformel  $C_{14}H_{22}O$  besitzen [312].

Auch im Laboratorium von *Paul Karrer* sollte der Veilchen-Duft bei der Strukturaufklärung carotinoider Verbindungen von besonderer analytischer Bedeutung werden (Fig. 76) [313]. Mit dieser durch den olfaktorischen Sinneseindruck gestützten Hypo-

Fig. 75

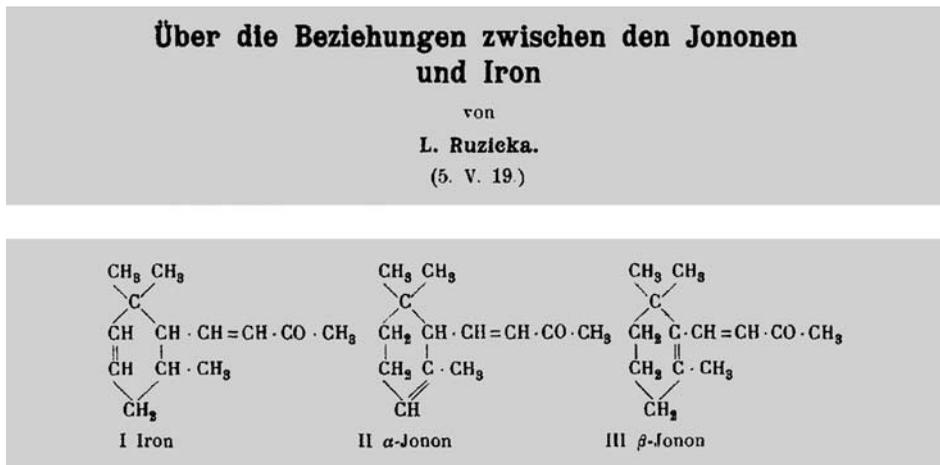


Fig. 76

**Pflanzenfarbstoffe XVI<sup>1)</sup>. Über Carotin I**

von **P. Karrer** und **A. Helfenstein.**  
(30. X. 29.)

Nach unseren Beobachtungen bildet sich beim Schütteln einer Carotinlösung in Benzol mit wässriger Permanganatflüssigkeit bei Zimmertemperatur, weniger reichlich in der Hitze, ein Stoff, der in konzentriertem Zustand intensiv nach Zedernholz, in verdünntem nach Veilchen riecht, und in seinem Geruch völlig mit Jonon übereinstimmt<sup>5)</sup>, so dass wir überzeugt sind, dass in ihm Jonon vorliegt.

<sup>5)</sup> Die ganzen Arbeitsräume waren von dem intensiven Jonongeruch erfüllt.

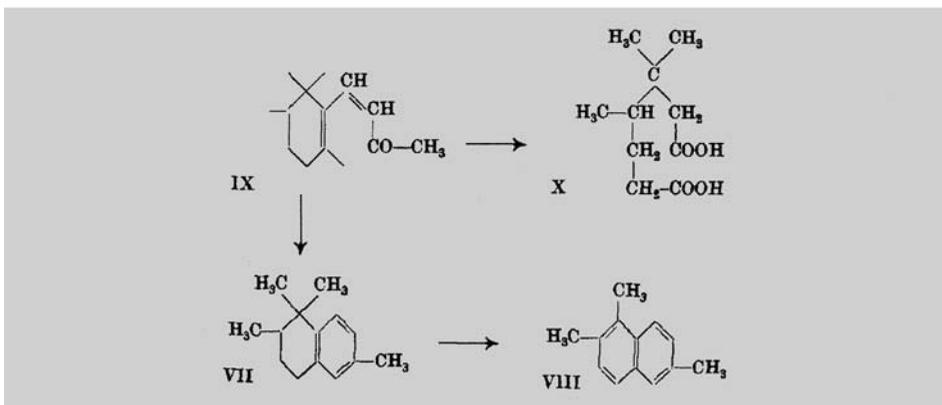
these<sup>4)</sup> unternahmen *Karrer* und Mitarbeiter den oxidativen Abbau von Carotin, wobei neben Geronsäure die gleichen Dicarbonsäuren gefasst wurden, wie sie auch aus  $\beta$ -Jonon (127) entstehen [314]. Aus der quantitativen Geronsäure-Analyse ging hervor, dass  $\beta$ -Carotin aus zwei Molekülen  $\beta$ -Jonon aufgebaut ist [315].  $\beta$ -Jonon sollte dann auch später zum bevorzugten Ausgangsmaterial werden, das *Otto Isler* und seine Mitarbeiter zur Synthese von Vitamin A [316] und  $\beta$ -Carotin [317] verwendeten.

Die Iron-Arbeiten nahmen in der *HCA* 1933 mit der überraschenden Feststellung ihren Fortgang, dass das Cyclisationsprodukt Iron (*Fig. 77*, Formel VII) bei der Dehydrierung 1,2,6-Trimethylnaphthalin (VIII) ergab und somit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Iron IX als doppelbindungsisomere 6-Methyljonone aufgefasst werden müssen [312].

<sup>4)</sup> Bereits 1910 beobachteten *Richard Wilstätter* und *H. H. Escher* die Bildung von Jononen durch Autoxidation des Tomaten-Farbstoffs.

**Veilchenriechstoffe III<sup>1)</sup>.**  
**Über die Bruttoformel und einige Umsetzungen des Irons**  
 von **L. Ruzicka, C. F. Seidel und H. Schinz.**  
 (1. IX. 33.)

Fig. 77



Leider folgte nun, wie es *Prelog* und *Jeger* in der bekannten *Ruzicka*-Biographie [247] [318] nannten, eine ‘*comedy of errors*’. Aufgrund erneuter oxidativer Abbau-Resultate wurde beim Iron anstelle des korrekten Cyclohexen-Ringes ein Cyclohepten-Ring postuliert [319–321]. Beim nächsten Irrtum spielte *Ruzicka* die Nase einen Streich, denn das aus einer eindeutigen Synthese hervorgegangene  $\beta$ -Iron hatte ‘*sich geruchlich als den Jononen, nicht aber dem Iron nahestehend erwiesen*’ [322]. Die Konfusion wurde noch grösser, als seine ehemaligen Schüler *Max Stoll* und *Werner Scherrer* Synthese-Produkte der von *Ruzicka* vorgeschlagenen heptanoiden Ironen geruchlich beurteilten [323] (*Fig. 78*).

L’odeur de ce corps ne ressemble en aucune façon à celle de l’irone. Elle rappelle un peu l’odeur de la méthyl-ionone, tout en étant plus fleurie.  
 Ce résultat montre donc que la présence d’un cycle heptanique ne suffit nullement à elle seule à produire l’odeur typique de l’irone.

Fig. 78

Die Kette von Irrtümern konnte schliesslich *Ruzicka* selbst durchbrechen, indem er gemeinsam mit seinen profilierten Mitarbeitern *Casimir F. Seidel* und *Hans Schinz* sowie anderen  $\gamma$ -Iron als das Hauptprodukt (75%) des Iris-Öls erkannten [324–326].

*Seidel*, der ein besonderes Flair für das Aufspüren von wichtigen Riechstoffen entwickelt hatte, wurde von *Ruzicka* hochverehrt, was aus der Überschrift eines handschriftlichen Dokuments hervorgeht (*Fig. 79*).



*Hans Schinz*



*Casimir F. Seidel*

Fig. 79

Über Lebenslauf und Arbeit  
meines langjährigen  
sehr geschätzten Mitarbeiters, Freundes  
und Kollegen  
Dr. Casimir Frederik Seidel  
aus Hengelo (Holland)

In einem 'Krieg' mit versiegelten Arbeiten (*dépôt du pli cacheté*), die oft Jahre vor ihrer Veröffentlichung als Manuskripte bei der Redaktion der *HCA* hinterlegt wurden, machten sich die Arbeitsgruppen von *Ruzicka* und *Yves-René Naves* die Priorität über die richtige Iron-Formel streitig [327]. Nach *Naves* und *Bachmann* besteht natürliches Iron aus der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Verbindung [328]. Missinterpretation von (+)- $\beta\beta,\gamma$ -Trimethylpimelinsäure (*Fig. 77*, Formel **X**) als Ozonisationsprodukt mit nachfolgender Chromsäure-Oxidation [324] war der Grund dieses Übels.

Die enormen synthetischen Aktivitäten, die sich nun zwischen Zürich und Genf entwickelten, konzentrierten sich auf das  $\alpha$ -Iron, das nach *Naves* [329] [330] olfaktorisch als interessantere Doppelbindungsisomere darstellt. Die Herstellung dieser Verbindung in technischem Maßstab verlief auf konventionelle Weise [322] [325] [326] [330] unter Verwendung von 6-Methylgeraniol oder 6-Methylcitral. Gemeinsames Ausgangsmaterial stellte das 5,6-Dimethylhept-5-en-2-on dar, das aus 2,3-Dimethylbutadien [322] zugänglich war, oder aus dem *Wallach*schen 6-Methyl-5-methylenheptanon [331] [332] gewonnen werden konnte.

Die Chemie der Veilchen-Riechstoffe bis zum Erkenntnisstand des Jahres 1951 wurde in einem ausführlichen Übersichtsartikel von *Schinz* gewürdigt [333].

Eine vielstufige  $\gamma$ -Iron-Synthese, die frei von Doppelbindungsisomeren ist, geht von 2,2,3-Trimethyl-6-oxohexan-1-carbonsäure-ester aus und verläuft über das 6-Methyl- $\gamma$ -cyclogeraniol [334] nach dem gleichen Muster wie die  $\gamma$ -Jonon-Synthese aus  $\gamma$ -Cyclogeraniol [335].

Mit Hilfe einer für *F. Hoffmann-La Roche* 1953 von *W. Kimmel* und *N. W. Sachs* patentierten *Carroll*-Reaktion, die durch Umsetzung von Dehydrolinalool bzw. 6-Methyldehydrolinalool mit Acetessigester oder Diketen die entsprechenden Pseudo-Verbindungen liefert, wurde die Voraussetzung für die Herstellung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Jonon (s. **126** und **127** in *Teil I*) sowie der entsprechenden Irone in grosstechnischem Maßstab geschaffen. Eine Bereicherung dieses Synthese-Weges stellt die Vinyl-ether-Variante dar, die als *Saucy-Marbet*-Reaktion in die Literatur eingegangen ist [336].

Noch einmal sollte die 'comedy of errors' zuschlagen, als *Naves* die Neoirone mit den (Z)-(C=C)-Bindungen kreierte [337] [338], die sich beim  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Iron in Tat und Wahrheit als Diastereoisomere entpuppten [339]. Der gleiche Irrtum musste auch bei den

## 190. Die Stereochemie der Irone

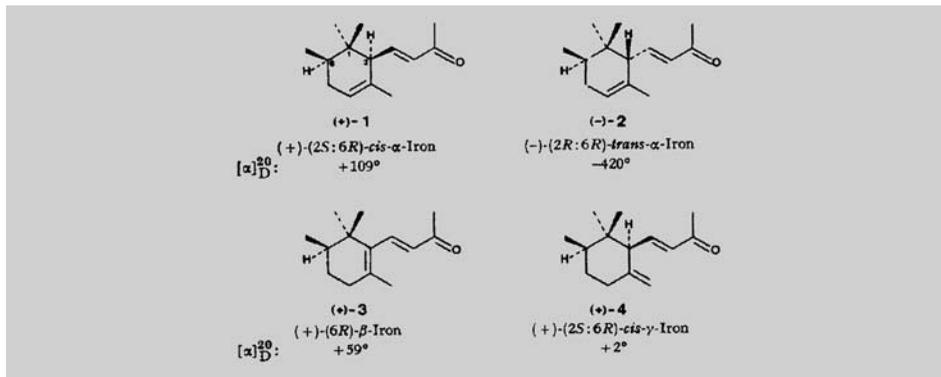
von **V. Rautenstrauch** und **G. Ohloff**

Firmenich & Cie, Forschungslaboratorium, Genf

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

(29. VI. 71)

*Summary.* The 6*R* configuration of (+)-*cis*- $\gamma$ -irone [(+)-**4**] was established by chemical correlation with (-)-camphor. (+)-*cis*- $\gamma$ -irone [(+)-**4**] was converted into (+)-*cis*- $\alpha$ -irone [(+)-**1**], (-)-*trans*- $\alpha$ -irone [(-)-**2**], and (+)- $\beta$ -irone [(+)-**3**], which therefore also have the 6*R* configuration. The 2*S* configurations of (+)-*cis*- $\alpha$ -irone [(+)-**1**] and (+)-*trans*- $\alpha$ -irone [(+)-**2**] were determined by comparison of their circular dichroism with that of *R*- $\alpha$ -ionone [(+)-**5**]. The 2*S* configuration of (+)-*cis*- $\gamma$ -irone [(+)-**4**] was established by chemical correlation with (+)-*cis*- $\alpha$ -irone [(+)-**1**].

Fig. 80  
(Forts.)

Jononen korrigiert werden, denn nicht die vorgeschlagene (*Z*)-Konfiguration [340] war der Verbindungsklasse zu eigen, sondern die (*E*)-Konfiguration [341]. (*Z*)- $\alpha$ -Jonon entsteht erst durch photochemische Isomerisierung von (*E*)- $\alpha$ -Jonon [342].

Es bedurfte noch einiger Zeit, bis schliesslich die absolute Konfiguration der vier natürlichen Irone durch chemische Korrelation ihrer Abbau-Produkte [339] und direkt auf chiroptischem Wege [343] festgelegt werden konnte (Fig. 80). Es bleibt noch nachzutragen, dass *trans*- $\gamma$ -Iron ebenfalls in natürlichem Iris-Öl zu finden ist [344].

Damit war das Iron-Kapitel noch nicht abgeschlossen, denn die biochemische Bildung der 6-Methyljonone blieb nach wie vor im dunkeln. Aus Erfahrung wusste man, dass der Gehalt an Ketonen aus den geschälten Iris-Wurzelstöcken mit der Dauer ihrer Lagerung bei erhöhter Temperatur und grosser Luftfeuchtigkeit drastisch zunimmt. Das Geheimnis dieses biochemischen Phänomens konnte im Laboratorium von **Lothar Jaenicke** gelüftet werden. Sie fanden in den Rhizomen von *Iris pallida* und *Iris florentina* methylierte Triterpenoide, die Cycloiridale genannt wurden und beim oxidativen Abbau  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Iron lieferten (Fig. 81) [345] [346]. Überraschenderweise gehören die natürlichen Irone je nach Subspezies unterschiedlichen Enantiomeren-Reihen an. Es wurde gefunden, dass die Konfigurationsumkehr ausschliesslich am ironoiden Molekül-Teil stattfindet, was mit spiegelbildlichen Reaktionszentren des das Epoxysqualen cyclisierenden Enzyms erklärt wird [347].

Fig. 81

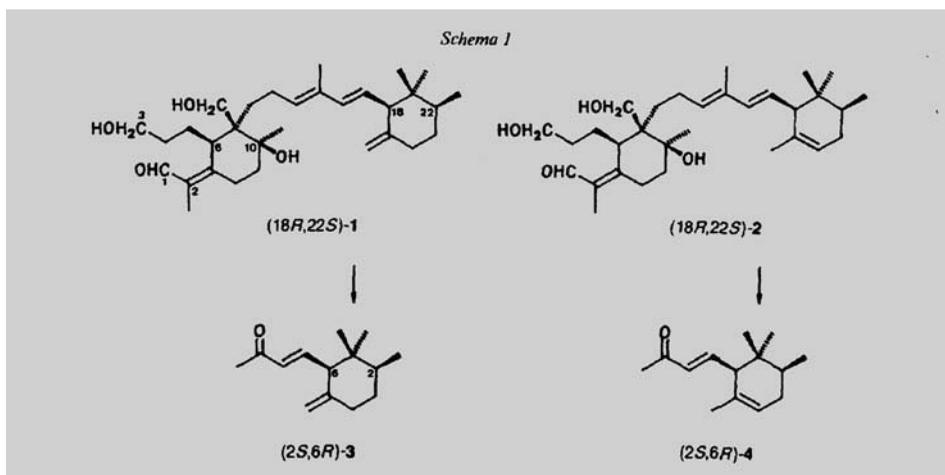
### 35. Die absolute Konfiguration der Iridale und Cycloiridale unterschiedlicher Herkunft

von Franz-Josef Marner und Lothar Jaenicke\*

Institut für Biochemie der Universität zu Köln, An der Bottmühle 2, D-5000 Köln 1

Dr. G. Ohloff zum 65. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet

(18. XI. 88)

Fig. 81  
(Forts.)

Da der Geruch des Iris-Öls von demjenigen der Irone abweicht, eine chemische Rekonstitution des exorbitant teuren Naturproduktes in der Höhe von etwa 100 000.–sFr. jedoch wünschenswert erschien, wurde seine eingehende Analyse mit modernen Untersuchungsmethoden wiederaufgenommen. Das Ergebnis aus dem Laboratorium von **Bruno Maurer** war verblüffend, denn unter den Spurenstoffen befanden sich 20 neuartige Komponenten von teilweise erheblichem organoleptischem Wert (Fig. 82).

Während das natürliche Vorkommen der Irone praktisch auf die Schwertlilien-Knollen beschränkt ist und *cis*- $\gamma$ -Irone von *R. ter Heide* und Mitarbeitern mit Sicherheit nur noch im Eichenmoos-Extrakt nachgewiesen wurde, sind die Jonone häufige Begleiter ätherischer Öle, die wegen ihrer äusserst niedrigen Geruchsschwellenwerte noch als Spurenstoffe zum riechenden Prinzip einer Reihe von ätherischen Öls gehören. Erstmals in der Natur im Cassiablüten-Öl (*Acacia cavenia*) von *Heinrich Wilhelm Walbaum* 1903 entdeckt, folgte der Nachweis von (+)- $\alpha$ -Jonon (**126**) und  $\beta$ -Jonon (**127**) im Boroniablü-

### 156. New Irone-Related Constituents from the Essential Oil of *Iris germanica* L.

by Bruno Maurer\*, Arnold Hauser<sup>1)</sup>, and Jean-Claude Froidevaux  
Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

Dedicated to Dr. G. Ohloff on the occasion of his 65th birthday

(22.VI.89)

Twenty irone-related compounds 1–20 containing from 10 to 16 C-atoms have been identified for the first time in commercial *Iris* oil of Moroccan origin (*Iris germanica* L.). Most of the structures and the absolute configurations of natural **6**, **16**, and **17** are corroborated by partial synthesis. The organoleptic properties of some of the new constituents are discussed.

Fig. 82

Fig. 82  
(Forts.)

C <sub>10</sub>	<p>1                      2                      3</p>
C <sub>11</sub>	<p>4                      5</p>
C <sub>12</sub>	<p>6                      7</p>
C <sub>13</sub>	<p>8</p>
C <sub>14</sub>	<p>9                      10                      11                      12                      13</p>
C <sub>15</sub>	<p>14                      15                      16</p> <p>17                      18                      19</p>
C <sub>16</sub>	<p>20 (2 epimers)</p>

**4. Olfactive Properties of (±)-8, (±)-14, and (±)-16.** – It is interesting to compare the odors of the title compounds with that of the highly appreciated, structurally closely related (±)-*cis*- $\alpha$ -irone.

The aldehyde (±)-**8** has the powerful, very pleasant Orris-Violet-like odor of  $\alpha$ -irone, but the rooty earthy note, reminiscent of vetiver and typical for *Iris* rhizomes, is more pronounced in (±)-**8**. A very elegant slightly woody note is also discernible. The odor strength of both compounds is about the same.

The odor of the higher irone-homologue (±)-**14** resembles that of (±)-*cis*- $\alpha$ -irone but exhibits fruity undertones and lacks the radiating power of the latter.

Of the three title compounds, the aldehyde (±)-**16** is the least typical. The *Iris* notes are almost absent, and the odor is in the direction of methylionone and much weaker than that of (±)-*cis*- $\alpha$ -irone.

ten-Öl (*Boronia megastigma* NEES) [348] und im Costuswurzel-Öl (*Saussurea lappa* CLARKE) [349].

Erleichtert wurde die Isolierung von Ketonen durch die erstmals in der *HCA* beschriebenen *Girard*-Reagentien P und T [350], die bis zur Entwicklung neuer physikalischer Isolierungstechniken die wichtigste Methode für diese Verbindungsklasse aus Naturstoffen wurden. Wie schwierig es dennoch mit der Identifizierung der Jonone war, zeigt eine polemisch gefärbte Bemerkung über die Isolierung von 'Parmon' aus dem Veilchenblüten-Öl, dessen Abstammung von Jononen oder Ironen in Erwägung gezogen wurde [351], denn *Naves* bemerkt dazu [352]: '*Il est en tout cas exclu que la parnone, contenue dans cette essence, soit identique à la forme dextrogyre de l' $\alpha$ -ionone de Tiemann...*'. In Tat und Wahrheit bestand 'Parmon' aus einem olfaktorisch ausgewogenen Gemisch von (+)- $\alpha$ -Jonon, (+)-Dihydro- $\alpha$ -jonon,  $\beta$ -Jonon und Dihydro- $\beta$ -jonon [353].

Durch chemische Korrelation mit dem Diterpen-alkohol *Manool* (199) wurde die absolute Konfiguration von  $\alpha$ -Jonon bestimmt, die es danach erlaubte, die chiralen Zentren einer bedeutenden Anzahl carotinoider Verbindungen festzulegen [354]. Die Herstellung von enantiomerenreinem  $\alpha$ -Jonon gelang in jüngster Zeit [355].

In enormer struktureller Vielfalt treten Derivate und Analoge der Jonone als Metaboliten carotinoider Verbindungen auf. Diese liefern typische Riechstoffe, die einigen ätherischen Ölen ihren organoleptischen Stempel aufdrücken und deren wichtigste Vertreter in der Folge behandelt werden sollen. Im Himbeer-Aroma wurde neben  $\beta$ -Jonon (127), seinem Dihydro-Derivat [356], dem  $\alpha$ -Jonon [357] und *Karrers* Epoxy-Derivat [358] erstmals Theaspiran (Fig. 83, Formeln 1 und 2) im Laboratorium von *Max Winter* als Naturstoff entdeckt [359]. Die diastereoisomeren spirocyclischen Ether und ihre sauerstoffhaltigen Derivate, erstmals im Teearoma [192] aufgefunden, haben sich als wichtige Riechstoffe erwiesen [360]. Das von *P. J. Williams* und Mitarbeitern 1977 aus Weinbrand isolierte Vitispiran 9 und 10 konnte als ein bedeutender Inhaltsstoff des Vanille-Aromas identifiziert werden [361]. Dabei erwiesen sich ihre Diastereoisomeren als organoleptisch unterschiedlich (Fig. 83).



Besonders in den durch Fermentation entstandenen Flavors sind auch Jonone höherer Oxidationsstufe oder ihre Bruchstücke zu finden. Tabak-Aroma ist dafür ein typisches Beispiel, in welchem neben  $\alpha$ -,  $\beta$ -, Dehydrojonon und dem aromatischen Analogon noch etwa 20 verschiedene Derivate identifiziert werden konnten [362]. Unter ihnen erwies sich das C<sub>9</sub>-Fragment neben einer Reihe von Derivaten niedriger Oxidationsstufe als besonders wichtig. Im Tee-Aroma spielen das Diketon **166** sowie  $\beta$ -Cyclocitral (**168**) und Safranal (= 4,5-Dehydrocyclocitral) eine Rolle [192]. Letzterer Aldehyd ist als Charakter-prägendes Element des Safrans bekannt und wurde bereits 1934 von *Richard Kuhn* und *A. Winterstein* aus dem Glycosid Pikrocrocin (Safranbitter) gewonnen.

Fig. 83

### 106. Vitispiranes, Important Constituents of Vanilla Aroma

by *Karl H. Schulte-Elte, Fritz Gautschi, Walter Renold, Arnold Hauser, Peter Fankhauser, Josef Limacher and Günther Ohloff*

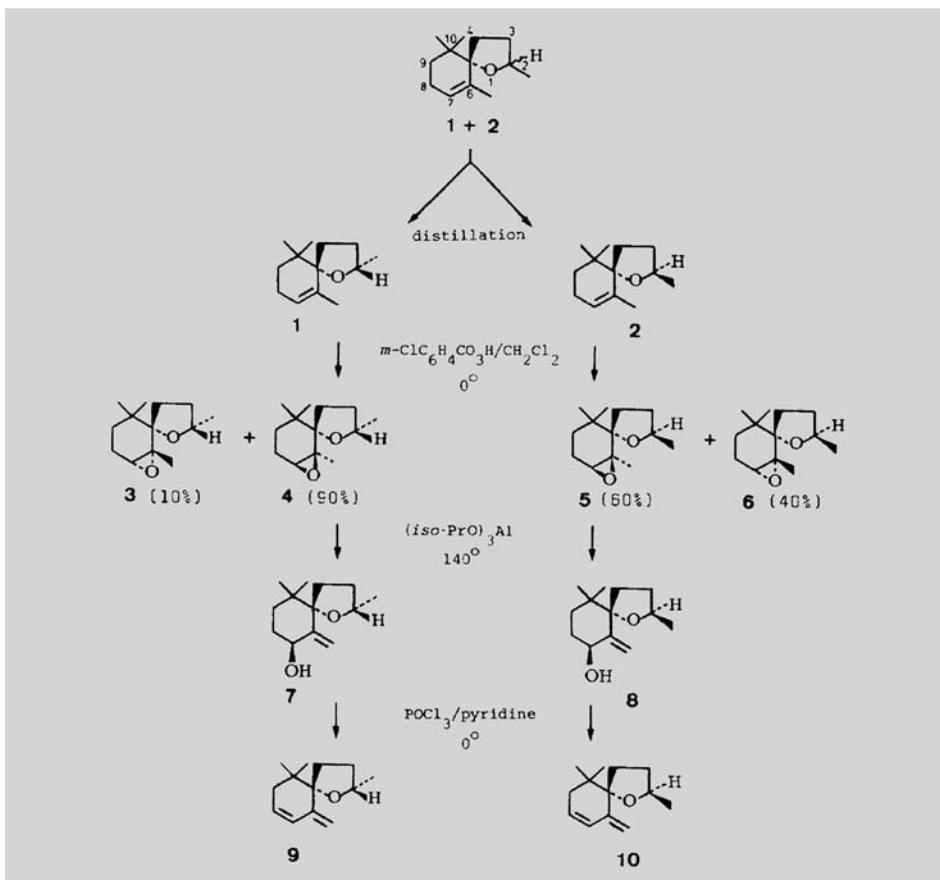
*Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8*

(27.1.78)

---

#### Summary

The preparation of the vitispiranes **9** and **10**, identified among the volatiles of vanilla, from the theaspiranes **1** and **2** via the intermediates **4** and **5** and the allyl alcohols **7** and **8**, respectively, is described.

Fig. 83  
(Forts.)

The odour of the diastereoisomeric vitispiranes **9** and **10** is unmistakably different. The *cis*-compound **9** is fresher and more intense than the *trans*-compound **10**. **9** is reminiscent of the green odour of chrysanthemum, and, in addition, has a flowery-fruity wine note. **10** is characterized by a heavy scent of exotic flowers with an earthy-woody undertone, and has a note of dry wines as in marc. The odour intensity and quality of **9** and **10** are definitely different from those of the theaspiranes **1** and **2**.

4-Oxo- $\beta$ -jonon bildet sich bei der Verfütterung von  $\beta$ -Jonon (**127**) an Kaninchen [363] ebenso wie durch seine chemische Umsetzung mittels *Treibs*-Reagenz [364], während  $\alpha$ -Jonon (**126**) bei der biochemischen Oxidation in gesättigte Derivate des 5-Oxo- $\alpha$ -jonons übergeführt wird [365] [366], die teilweise auch aus Harn trächtiger Stuten isoliert worden sind [367]. Im gleichen biologischen System befand sich auch (–)-1-(2,3,6-Trimethylphenyl)butan-3-ol [368]. Die Synthese des Alkohols führt über das aromatische Jonon-Analoga.

Im ätherischen Blütenöl von *Osmanthus fragrans* LOURD., das zum Aromatisieren von chinesischem Tee verwendet wird, machen  $\alpha$ -Jonon,  $\beta$ -Jonon und ihre Dihydro-Derivate mehr als 50% aus. Daneben konnten **Roman Kaiser** und **Dietmar Lamparsky** die olfaktorische Bedeutung einer Reihe unbekannter Jonon-Abkömmlinge aufklären [369], so die vier Diastereoisomeren des 4-Oxodihydrotheaspirans als neue Naturstoffe (Fig. 84) [370]. Ausserdem wurden dort erstmals die stereoisomeren 2,5-Epoxymegastigma-6,8-diene **1a** und **1b** (Fig. 85) entdeckt, die einen frischen, würzigen und sehr natürlichen Duft ausstrahlen und an Cassis-Knospen, Tomatenblätter und exotische Früchte erinnern [369]. Die bicyclischen Ether besitzen die Struktur-Elemente des Farsineferols C [371]. Eine gewisse Bedeutung kommt wegen seiner besonders angenehmen Geruchseigenschaften dem neuartig verbrückten Jonon-Derivat **15** (Fig. 85) zu [372]. Als bisher unbekannt gilt auch das (8*E*)-4,7-Epoxymegastigma-5(11),8-dien (**1**) aus dem gleichen Öl (Fig. 86) [373].

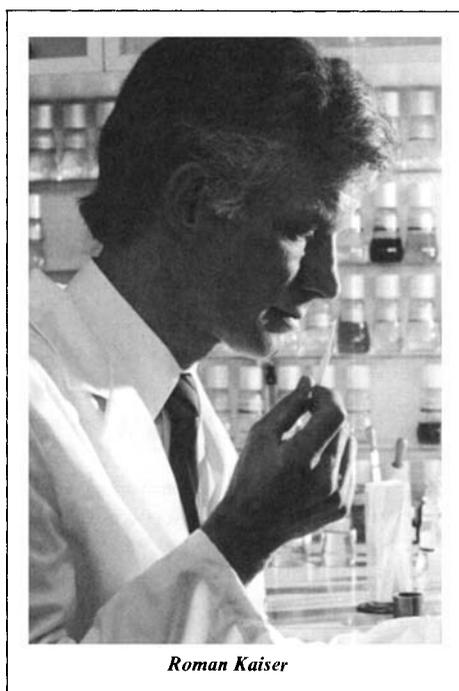
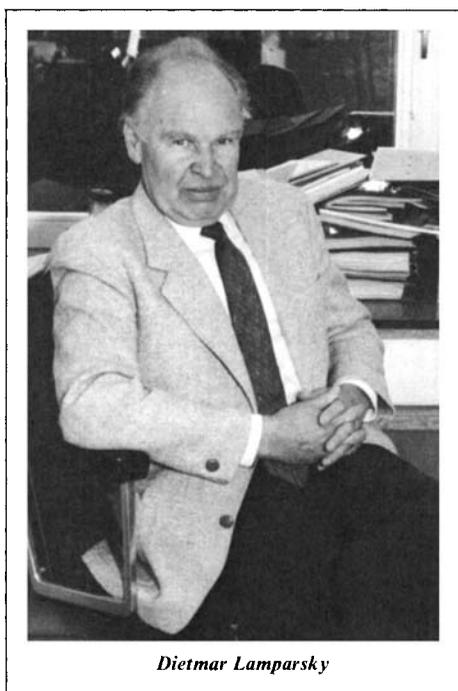


Fig. 84

### 33. Inhaltsstoffe des *Osmanthus*-Absolues

3. Mitteilung: Derivate der Theaspirane

von **Roman Kaiser, Annemarie Kappeler** und **Dietmar Lamparsky**  
Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(7.XI.77)

Die vier isomeren 7-Oxo-dihydrotheaspirane A<sub>1</sub>(1), A<sub>2</sub>(2), B<sub>1</sub>(3) und B<sub>2</sub>(4) liegen mit zusammen etwa 0,2-0,3% im Verhältnis 2:1:2:1 in dem untersuchten Absolve vor. Sie besitzen holzig-cedrige Gerüche, teilweise auch an Trockenfrüchte und Patchouliblätter erinnernde Nuancierungen.

Fig. 84  
(Forts.)

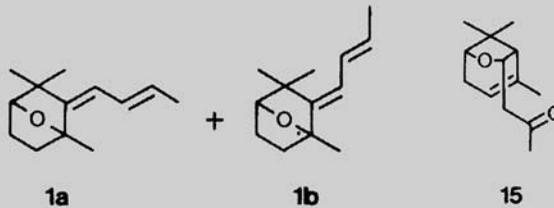
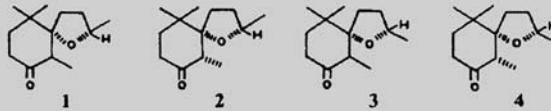


Fig. 85

**192. Inhaltsstoffe des *Osmanthus*-Absolues**

5. Mitteilung

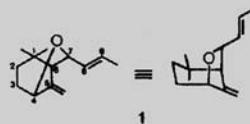
**(8*E*)-4,7-Epoxymegastigma-5(11),8-dien**

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

Givaudan Forschungsgesellschaft AG, CH-8600 Dübendorf-Zürich

(12. VI. 79)

Fig. 86



Bemerkenswerte olfaktorische Eigenschaften weisen die stereoisomeren Megastigma-5,8-diene **3** und **4** (Fig. 87) auf, die erstmals in der Natur im Fruchtsaft der gelben Passionsfrucht und das (*E*)-Isomere **3** auch im Virginia-Tabak entdeckt wurden [374]. Die stereoisomeren Megastigmatrienone **4a–d** (Fig. 88) mit ihren tabakartigen, holzigen und balsamischen Geruchseigenschaften [375] gehören zum riechenden Prinzip des Burley-Tabaks [376]. Stereoisomerengemisch **4** ist gemeinsam mit (*7E*)-Megastigma-4,7,9-trien-5-on, dem (*E*)-Keton **3** (Fig. 87) und dem (*7E*)-Megastigma-5,7,9-trien-4-on (**173**) als Spurenstoff im Osmanthus-Öl gefunden worden [375]. Letzteres Keton wird als teearartig, würzig und an den Geruch von Trockenfrüchten erinnernd beschrieben.

Fig. 87

### 10. Megastigma-5,8-dien-4-on, ein Aromastoff der gelben Passionsfrucht und des Virginia-Tabaks

von Edouard Demole, Paul Enggist, Max Winter†, Anton Furrer, Karl H. Schulte-Elte, Bernard Egger und Günther Ohloff

Firmenich SA, Forschungslaboratorien, CH-1211 Genf 8

(15. XI. 78)

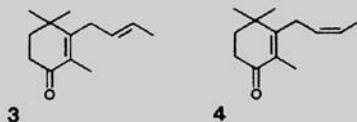


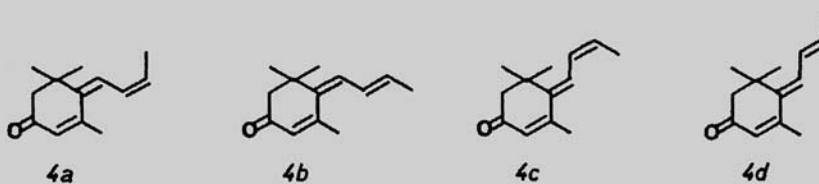
Fig. 88

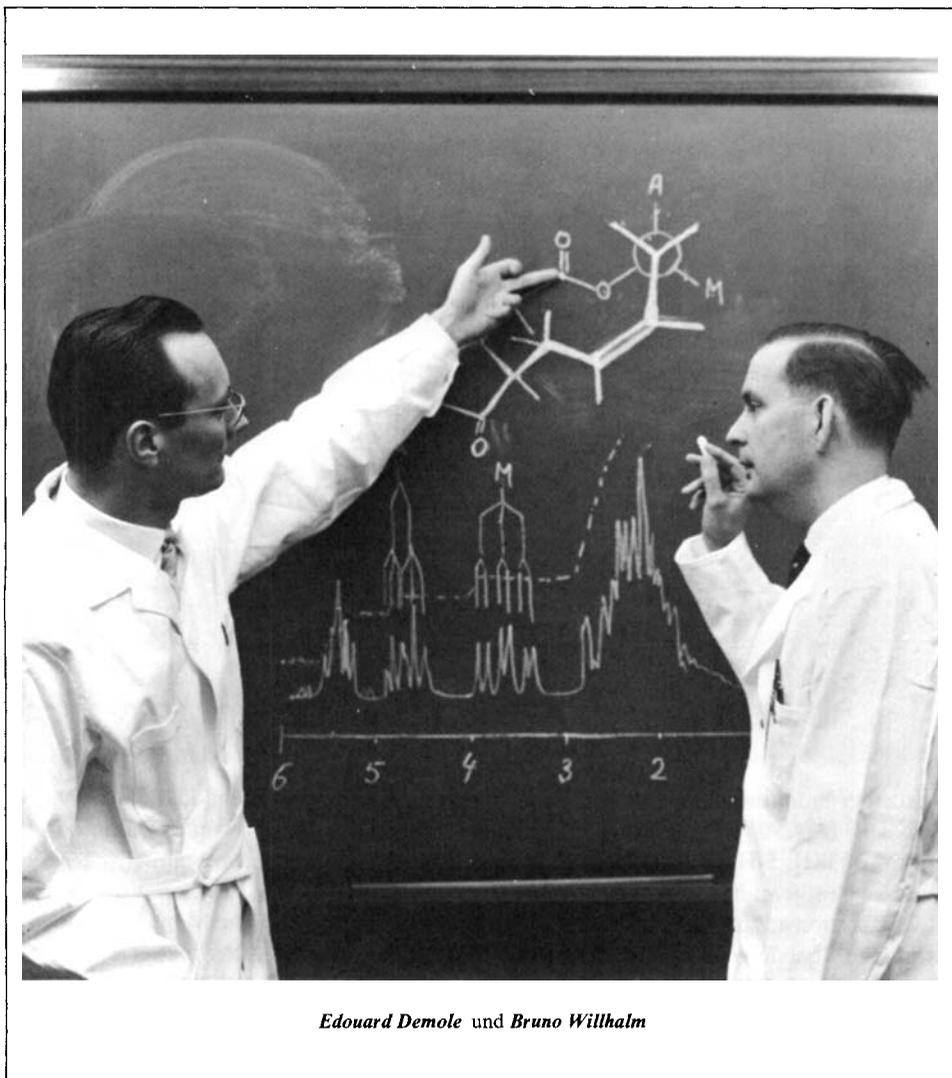
### 226. Novel Synthesis of 3,5,5-Trimethyl-4-(2-butenylidene)-cyclohex-2-en-1-one, a Major Constituent of Burley Tobacco Flavour

by Edouard Demole and Paul Enggist

Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(2. IX. 74)





*Edouard Demole und Bruno Willhalm*

Mit der Entdeckung des Damascenons [131] und später auch  $\beta$ -Damascons (*Fig. 89*, Formeln **2** bzw. **1**) im bulgarischen Rosenöl hatte die Jonon-Chemie eine neue Dimension erreicht. Beide Rosen-ketone findet man auch unter den olfaktorisch charakteristischen Aroma-Stoffen des Burley-Tabaks [377].  $\alpha$ -Damascon (*Fig. 89*, Formel **4**) [378] kommt im Tee-Aroma vor [192]. Aus Tabak-Aroma isolierte man auch die bicyclischen Isomeren **6** und **8** [379], während Keton **5** ein Bestandteil des Tee-Öls ist [192]. Alle Derivate **5**, **6** und **8** entstehen durch säurekatalysierte Cyclisierung der Rosen-ketone, nämlich **5** aus  $\beta$ -Damascon (**1**) und **6** sowie **8** aus  $\beta$ -Damascenon (**2**) [380].

Fig. 89

### 311. Zur säurekatalysierten Cyclisation von Verbindungen der Damascenon-Reihe

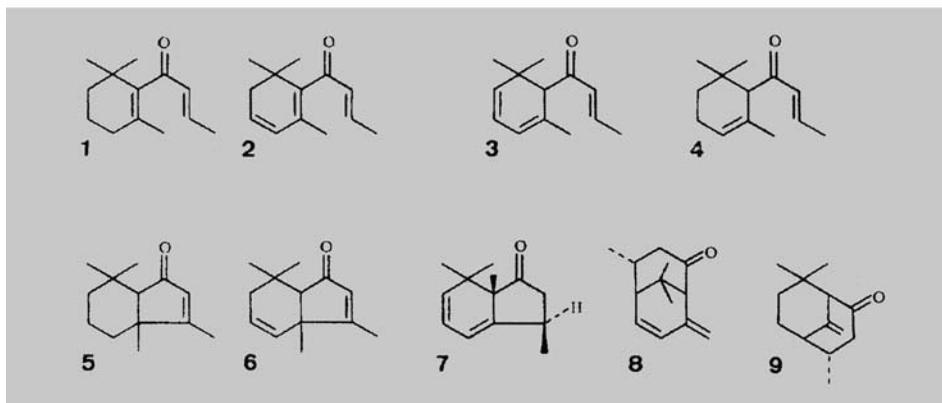
von **G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte** und **E. Demole**

*Firmenich & Cie*, Forschungslaboratorium, Genf

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

(1. XI. 71)

*Summary.* The acid catalyzed cyclisation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -damascone (**4** and **1**) as well as  $\beta$ -damascenone (**2**) has been examined under different conditions. The reaction mechanism is discussed.



In einer biomimetischen Modell-Reaktion konnte gezeigt werden, dass 7,8-Dehydro- $\beta$ -ionol **10** (Fig. 90) ein potentieller Vorläufer bei der Entstehung von  $\beta$ -Damascon (**3**) sein kann [381]. 5-Hydroxy- $\beta$ -damascon (**4**), für den ebenfalls ein biomimetischer Synthese-Weg aufgezeigt werden konnte (Fig. 90), ist prinzipiell als natürlicher Vorläufer für  $\beta$ -Damascenon anzusehen, zumal das Hydroxy-keton im Rosenöl die Menge an **4** um das Zehnfache übersteigt. Vermutlich ist dieser Vorläufer in den Blütenblättern der Rose glycosidisch gebunden, denn im ätherischen Blätteröl von *Lycium halimifolium* MIL.

Fig. 90

### 147. Modellreaktionen zur Biosynthese von Verbindungen der Damascen-Reihe und ihre präparative Anwendung

von **Günther Ohloff, Valentin Rautenstrauch** und **Karl H. Schulte-Elte**

*Firmenich SA*, Forschungslaboratorium, 1211 Genf 8

Herrn Prof. *E. Lederer* zum 65. Geburtstag gewidmet

(14. III. 73)

*Summary.* We report a new general synthesis of damascones. In the presence of acids, 7,8-dehydro- $\beta$ -ionole (**10**) or the related diols **11** are converted into a mixture of  $\beta$ -damascone (**2**) and the 7,8-dehydrotheaspiranes (**19**). In the same way the 6-hydroxy-7,8-dehydro- $\alpha$ -ionoles **12** are transformed into a mixture of  $\beta$ -damascenone (**3**) and the 8-oxatheaspiranes (**20**). The reaction provides access to damascone derivatives **4–7** which have been found in nature.

These synthetic experiments lend support to our hypotheses concerning the biogenesis of damascones from suitable carotenoids or their metabolites.

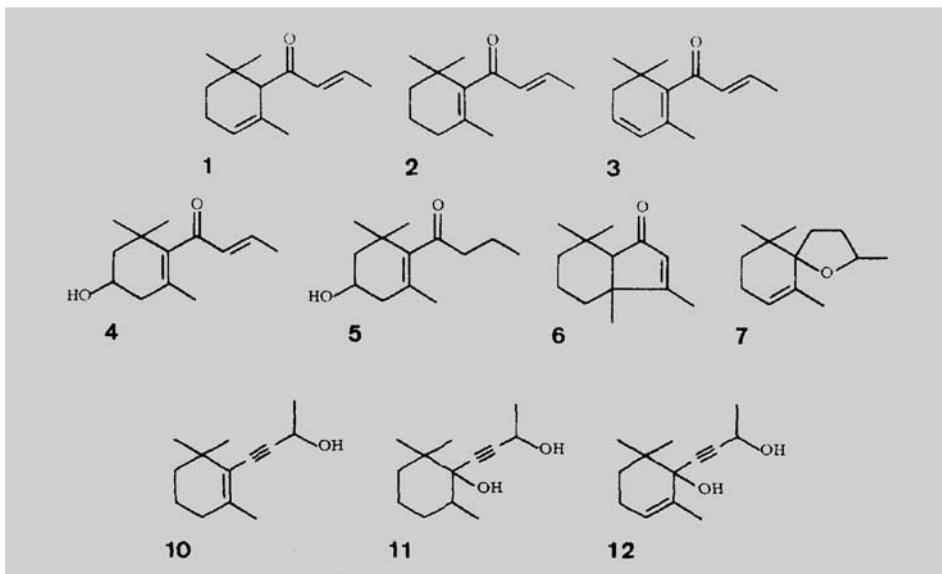
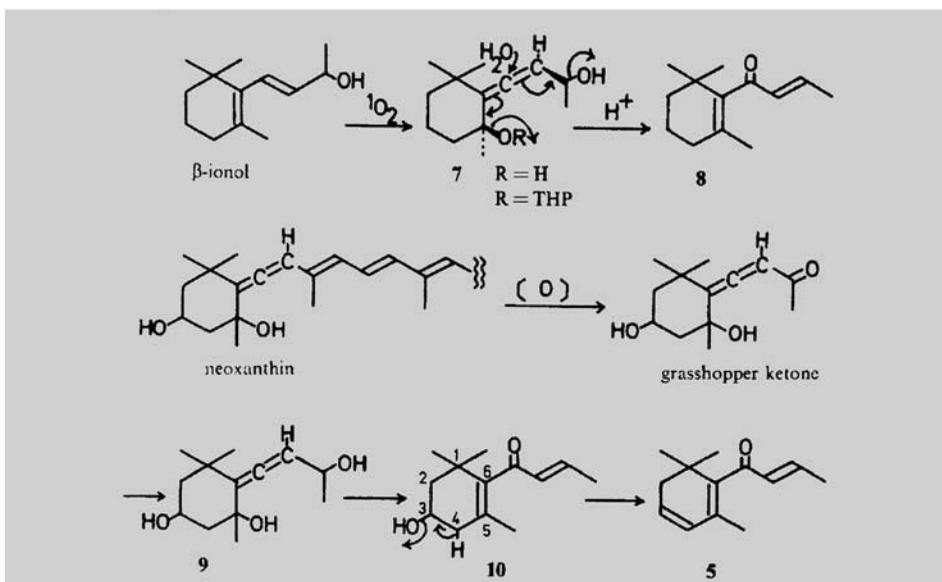


Fig. 90  
(Forts.)

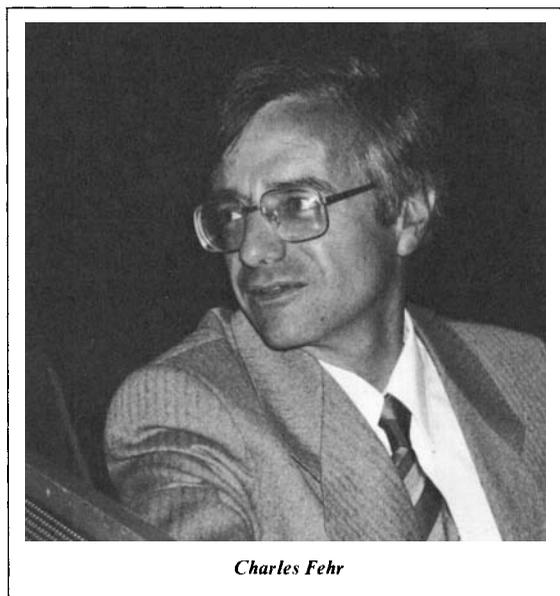
**148. The Synthesis of Damascenone and  $\beta$ -Damascenone and The Possible Mechanism of Their Formation from Carotenoids<sup>1)</sup>**  
 by Sachihiko Isoe, Shigeo Katsumura and Takeo Sakan  
 Department of Chemistry, Faculty of Science, Osaka City University  
 Sumiyoshi-ku, Osaka 558, Japan  
 (15. III. 73)

Fig. 91



wurde das 5-Hydroxy- $\beta$ -damascon (**4**) erstmals als  $\beta$ -D-Glycopyranosid isoliert [382]. Schliesslich konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass das Grashopper-Keton als Metabolit von Neoxanthin oder adäquate Derivate für die Bildung von Damascenon in der Natur verantwortlich sind [383] (*Fig. 91*). Auch der direkte Übergang der Jonon- in die Damascon-Reihe ist an einer Reihe von Beispielen belegt worden [355] [378] [384–386].

Über eine längere Periode sind Anstrengungen gemacht worden, um die Rosenketone in technischem Maßstab zugänglich zu machen [355] [387–392]. Herausragendes wurde dazu im Laboratorium von **Charles Fehr** geleistet, dem die selektive Überführung von Ester-Gruppen der Cyclogeraniumsäure mittels allylischer *Grignard*-Reagenzien in die Rosenketone gelang (*Fig. 92*) [391].



*Charles Fehr*

Die Protonierung des dabei intermediär gebildeten Enolates konnte wechselweise durch ausgewählte chirale Protonenquellen erfolgen, wodurch die Herstellung der optisch aktiven Formen von  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Damascon enantioselektiv und mit sehr hoher ee in beliebiger Menge gelang [393] [394]. Für diese und andere Leistungen wurde *Fehr* mit dem *Ruzicka*-Preis von 1990 geehrt; ‘... in Anerkennung seiner originellen und bedeutenden Arbeiten auf dem Gebiete der Riechstoffsynthese, insbesondere seiner wegweisenden Untersuchungen über die enantioselektive C-Protonierung von achiralen Enolaten’.

Aufgrund ihres differenzierten Geruchsprofils sowie der ausserordentlich hohen Geruchsstärke erlangten die Rosenketone schon frühzeitig eine immense wirtschaftliche Bedeutung. Erstmals befindet sich seit 1979  $\beta$ -Damascon (**92**) in geringer Dosis in *Nahema* von *Guerlain*. Das 1985 von *Dior* lancierte Parfüm *Poison*, in dem ein Gemisch aus  $\beta$ -Damascon (**91**) und  $\beta$ -Damascon (**92**) in relativ hohen Konzentrationen arti-

## 25. Synthesis of (*E*)-1-Propenyl Ketones from Carboxylic Esters and Carboxamides by Use of Mixed Organolithium-Magnesium Reagents

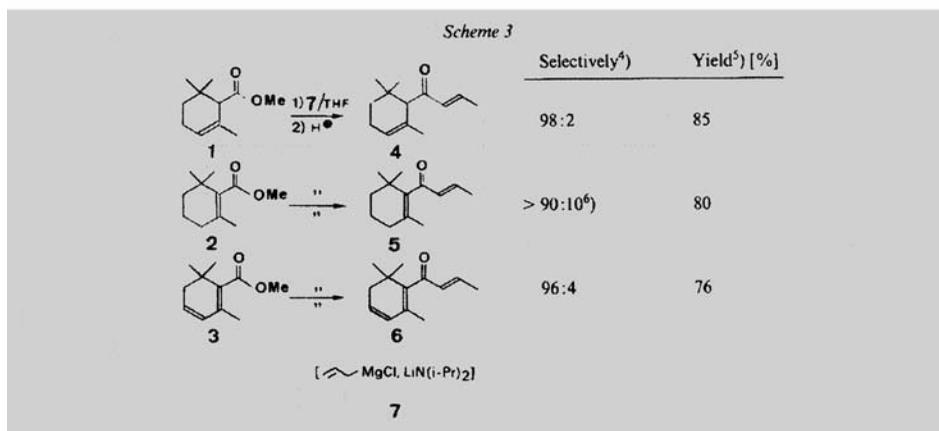
### Synthesis of $\alpha$ -Damascone, $\beta$ -Damascone, and $\beta$ -Damascenone<sup>1)</sup>

by Charles Fehr\* and José Galindo

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(22.XI.85)

The novel reagents formed by combination of allylmagnesium chloride and a strong non-nucleophilic lithium base (LiNR<sub>2</sub>) convert non- or slowly enolizable carboxylic esters or carboxamides into 2-propenyl ketones which are protected from further reaction by their *in situ* conversion into enolates. This modified *Grignard* reaction is applied to efficient syntheses of  $\alpha$ -damascone,  $\beta$ -damascone,  $\beta$ -damascenone, and various other (*E*)-1-propenyl ketones.



stisch verarbeitet ist, wurde zum Trendsetter für eine neue Generation von Duftkreationen. Darauf folgten *Quelques Fleurs L'Original* (Guerlain, 1986) und *Panthère* (Cartiers, 1987), um nur einige zu nennen. Auch Herrendüfte haben davon profitiert, denn ohne den Einsatz der Rosen-ketone wäre der enorme Erfolg der Marken *Explosive* (Etienne Aigner, 1986), in welchem  $\alpha$ -Damascon (**129**) eingesetzt ist, sowie *Drakkar Noir* (1982), *Acteur* (Azzaro, 1989) oder *Régine* (1989) nicht erklärbar.

*Martin Gras*, ein in Frankreich ansässiger Parfümeur, äusserte sich zu den Rosen-ketonen wie folgt: 'Eine Welt ohne die Damascone kann man sich nicht mehr vorstellen.' Ihre weltweite Produktion wird 1992 schätzungsweise 20 t überschreiten.

Der Wohlgeruch der stark duftenden *Osmanthus*-Blüte wird in Parfümerie wie im Aromen-Sektor gleichermassen geschätzt. So gibt es Tee-Sorten, die mit ihren getrockneten Blüten aromatisiert sind. Das durch Butan-Extraktion gewonnene *Osmanthus Absolu* mit seinen differenzierten fruchtigen und blumigen Tönen bereichert die gehobene

Parfümerie. Einen bedeutenden Einfluss übt das *Osmanthus*-Öl auf den Geruch von *Mille = 1000 de Patou* (1973) aus.

Das *Tiemann*'sche Jonon, von *Haarman & Reimer* erstmals fabriziert, feierte sein Debut bereits ein Jahr vor seiner wissenschaftlichen Publikation in dem berühmten *Vera Violetta* (*Roger & Gallet*, 1892). Im *Rose Jacqueminot* (*Coty*, 1902) wurden die Jonone erstmals in eine Rosen-Komposition eingebaut. Besondere Wertschätzung haben in der Parfümerie die homologen Jonone, meist Gemische aus 8-Methyl- und 10-Methyljonon, wegen ihres vollen Veilchenblüten-Tons mit fruchtig-holzigen und tabakartigen Nuancen von orientalischem Genre erlangt. Einmal mehr wies auch hier *Tiemann* den chemischen und parfümistischen Weg. Unter dem Markennamen *Iralia*<sup>®</sup> (*Chuit & Naef*, Genf) wurde dieses Produkt erstmals 1905 in dem von *François Coty* kreierten Klassiker *L'Origan* inkorporiert, gefolgt von *Guerlains L'Heure Bleue* (1912) und *Quelques Fleurs* (*Houbigant*, 1912). Heute gehören die Jonone mit einer Weltproduktion von mehreren tausend Jahrestonnen zu den mengenmässig bedeutendsten Parfüm-Ingredienzen, wobei die Methyljonone den Hauptanteil ausmachen.

Die Irone dagegen werden wegen ihres aussergewöhnlich hohen Preises nur zögernd angewendet.

**7. Struktur/Aktivität-Beziehungen in der Olfaction.** – Seit der Existenz der Struktur-Chemie haben Forscher systematisch die Abhängigkeit der sensorischen Eigenschaften organischer Verbindungen von ihrem Molekülbau untersucht. Synthetische Modifizierungen von natürlichen Riechstoffen standen am Anfang der Untersuchung. Die *Tiemann*'schen Methyljonone [309], die bis heute nicht in der Natur aufgefunden worden sind und dennoch bevorzugte Geruchseigenschaften gegenüber ihren natürlichen Grundverbindungen, den Jononen, besitzen, seien hier stellvertretend für viele Beispiele aufgeführt. Ebenso lieferten Zufallsentdeckungen wie der *Baur*-Moschus [395–397] hervorragende Modelle, die den Riechstoff-Chemiker seit über hundert Jahren zum Studium von Geruch und Konstitution angeregt haben. Ein kontrolliertes 'random screening' ist auch heute noch eine der wichtigsten Methoden zum Aufspüren neuer Parfümerie-Ingredienzen.

Den Stand des Wissens über die Zusammenhänge zwischen Struktur und organoleptischen Eigenschaften bei Beginn der Existenz von *HCA* stammt von keinem Geringerem als *Ruzicka* [398]. Erstaunt ist man auch über die von hervorragender Sachkenntnis und klarer Diktion gekennzeichneten kritischen Bemerkungen zur Chemie der Olfaction von *Otto Wallach* [399].

Für die spezifische Auslösung eines Geruchseindrucks macht man im wesentlichen die funktionelle Gruppe eines Moleküls verantwortlich. *Hans Rupe*, der sich in Basel schon frühzeitig mit den Beziehungen zwischen Struktur und Geruch beschäftigt hatte, kreierte dafür in Anlehnung an die pharmakophoren Gruppen bei medizinischen Wirkstoffen den 'terminus technicus' *Osmophore* [400]. Wie wir heute wissen, sind funktionelle Gruppen in traditionellem Sinne keine *conditio sine qua non* für eine Rezeptor-Interaktion, die zu einer Geruchsauslösung führen muss. Selbst nahe verwandte gesättigte Kohlenwasserstoffe können unterschiedliche Geruchseigenschaften besitzen.

Eine wesentlich stärkere Geruchsdifferenzierung tritt allerdings mit der Einführung einer oder mehrerer (C=C)-Bindungen in das Olefin-System ein, wie es von den Stereoiso-

meren des Galbanolens (Fig. 37, s. Teil I) und verwandten Verbindungen (Fig. 38, s. Teil I) bekannt ist. Als eine den Geruchscharakter bestimmende Komponente des ätherischen Öls der Bisabol-Myrrhe (*Commiphora erythraea*), in der Fachsprache auch Opoponax-Öl genannt, gilt das (+)-(S,Z)- $\alpha$ -Bisabolen [401] (Fig. 93, Formel 2).

### 38. Syntheses and Absolute Configuration of (*E*)- and (*Z*)- $\alpha$ -Bisabolenes

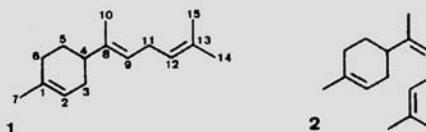
by François Delay und Günther Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

Dedicated to Professor E. Giovannini on the occasion of his 70th birthday

(20. XII. 78)

Fig. 93



The stereoisomeric bisabolenes **1** and **2** possess distinctly different odour qualities. The (*E*)-derivative **1** exhibits a woody-herbal odour with a green subnote, whereas the (*Z*)-compound **2** is more green and flowery. Furthermore, **1** has neither the rather fatty note, dominant in **2**, nor the resinous-varnish subnote vaguely reminiscent of *Asa foetida*. Whilst (*Z*)-bisabolene **2** remotely recalls the typical odour of *Opoponax*, there is no trace of it in (*E*)-bisabolene **1**. The scent of **2** is stronger than that of **1**, but the reverse is found for the intermediate alcohols **7** and **8**. However, the lily-of-the-valley note which they have in common, is more pleasant, purer and sweeter in the (*Z*)-alcohol **8**. (*E*)-Alcohol **7** has a heavy tonality and a subnote of dry crushed leaves.

Beim *p*-Menth-8-ene, das ebenfalls kraft seiner (C=C)-Bindung spezifische Geruchseigenschaften besitzt, kommt noch die Konfiguration am Cyclohexan-Ring als olfaktorischer Parameter ins Spiel [402] (Fig. 94).

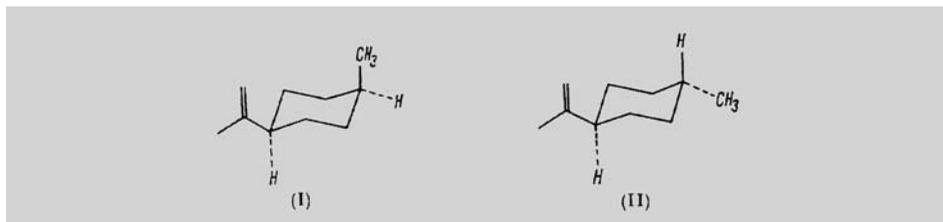
### 52. Odeur et constitution XXII [1]<sup>1)</sup>

Les *cis*- et *trans*-*p*-menthènes-8

par Alan F. Thomas et M. Stoll

(19 XII 63)

Fig. 94

Fig. 94  
(Forts.)

L'odeur du *cis*-menthène-8 (I) est typiquement «hydrocarbure» et sans grand intérêt, mais le *trans*-menthène-8 (II) possède une odeur qui le rapproche du limonène, orangée et douce, probablement par suite des dimensions moléculaires très proches de ces deux substances.

Olefinische Verbindungen zeigen eine hohe Differenzierung ihres Geruchs durch die Einführung sauerstoffhaltiger funktioneller Gruppen an irgendeiner Position ihres C-Gerüsts. Ganz allgemein werden nach *Winter* die (*Z*)- den (*E*)-Isomeren olfaktorisch bevorzugt [403] (Fig. 95).

Fig. 95

**201. Odeur et constitution XXI**  
**Synthèses d'aldéhydes  $\beta$ -éthyléniques *cis*. II<sup>1)</sup>**

par **M. Winter**

(29 VI 63)

The following new aldehydes are described: *cis*- $\beta$ -pentenal, *cis*- $\beta$ -nonenal, *cis*- $\beta$ -decalenal and *cis*- $\beta$ -dodecalenal. All these aldehydes give off strong pleasant odours.

Tous ces aldéhydes  $\beta$ -éthyléniques *cis* se distinguent par leurs odeurs puissantes et agréables, dépourvues du caractère gras que possèdent généralement les aldéhydes  $\alpha$ -éthyléniques. Les notes «vertes» des homologues inférieurs évoluent, chez les termes supérieurs, vers un caractère fruité et fleuri.

Die sensorischen Eigenschaften des in der Natur als Spurenstoff häufig anzutreffenden (*Z*)- und (*E*)-Hex-3-enal ist einer genauen Untersuchung unterzogen worden [404] (Fig. 96).

Fig. 96

**289. Odeur et constitution. XX<sup>1)</sup>**  
**Synthèses des *cis*- et *trans*-hexène-3-al**

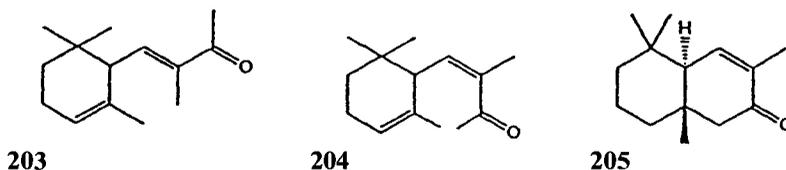
par **M. Winter** et **F. Gautschi**

(5 X 62)

Le *cis*-hexène-3-al pur possède une puissante odeur verte, fraîche, d'un caractère très naturel. L'isomère *trans* ne dégage pas cette note fraîche et naturelle. Les deux isomères ont une odeur très différente de celle de l'hexène-2-al. Ce dernier révèle, par rapport aux hexène-3-als, une note plutôt douceâtre et moins puissante.

Fig. 96  
(Forts.)

Ebenso hat man eine genaue Geruchsevaluierung der Stereoisomeren von 3-Methyl-dec-3-ensäure und ihrer Alkohole sowie der entsprechenden regioisomeren  $\Delta^4$ -Verbindungen **152–159** (s. *Teil I*) vorgenommen [212]. Mit dem Beispiel des 8-Methyl- $\alpha$ -jonons wollen wir die lange Liste über die Abhängigkeit der Geometrie einer (C=C)-Bindung von der Geruchsqualität beenden. Sein (*E*)-Isomeres **203**, das sich durch Photolyse vollständig in das (*Z*)-8-Methyl- $\alpha$ -jonon (**204**) überführen lässt [405], wechselt vom ausgeprägten Veilchen-Ton zu einem angenehmen ambraartig-holzigen Tabak-Geruch [406]. Dabei nimmt **204** eine täuschend ähnliche Geruchsqualität wie sein cyclisches Analoges **205** an. Offensichtlich findet die Geruchsauslösung des bicyclischen Ketons **205** und seiner seco-Form **204** am gleichen Rezeptor-Typ statt [407].



Die besondere Aufmerksamkeit der Forscher haben olefinische Carbonyl-Verbindungen auf sich gezogen, sobald ein Isomeres einen starken Geruchsstoff darstellt, das andere jedoch geruchlos ist. Der erste Typ wurde unter den Doppelbindungsisomeren Ambra-Riechstoffen des Bicyclohomofarnesals **196–198** gefunden, der zweite unter Verbindungen, deren Rezeptor-Aktivität durch eine bifunktionelle Einheit ausgelöst werden [408] (Fig. 97).

Fig. 97

### 8. Stereochemistry-Activity Relationships in Olfaction. Odorants Containing a Proton Donor/Proton Acceptor Unit

by Günther Ohloff and Wolfgang Giersch

*Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8*

(11.VII.79)

#### *Summary*

A novel class of odorants is described where the odor is associated with the interaction of two functional groups, one being an H-donor (AH function), and the other an H-acceptor (B function). Generally, odor occurs only if the distance between the two structural elements (AH/B system) is less than 3 Å. Bifunctional derivatives of the *p*-menthane and iridane series served as models for deriving this rule. The stereospecificity of odor perception was an important prerequisite for its establishment.



Die in Rot gekennzeichneten Formeln stellen starke Riechstoffe dar, während ihre in Schwarz gehaltenen Derivate geruchlos sind. Geruchsauslösung findet dann statt, wenn sich (C=O)- und OH-Gruppe (H-Acceptor bzw. H-Donor) gemeinsam in einer definierten Distanz zu einer konzentrierten Aktion auf Rezeptor-Ebene treffen, was durch die Stereoformeln **1** und **2** (Fig. 97) symbolisiert werden soll. Im *Lyrat*<sup>®5)</sup> (**8**), einem handelsüblichen Riechstoff mit Maiglöckchen-Charakter, sowie seinen niederen Homologen **5–7** verwandter Tonalität, kann ebenfalls eine bifunktionelle Einheit formuliert werden, während bei den geruchlosen Regioisomeren **9** und **10** eine räumliche Annäherung durch die Lage der (C=C)-Bindung verhindert ist. H-Acceptoren sind nicht auf (C=O)-Gruppen beschränkt. Ketal **14** besitzt die gleiche Geruchsqualität wie *Lyrat* **8**. Substitution des H-Donors wie in **11** oder das Vorhandensein von zwei H-Acceptoren wie in **12** und **13** führen zum vollständigen Verlust der Geruchsaktivität. Ein interessantes Modell wurde in den Cyclopentan-Derivaten **47–50** (Fig. 97) gefunden. Nach Äquilibrierungsversuchen erwiesen sich **48** und **49** als die thermodynamisch stabileren Diastereoisomeren, so dass der blumige Geruch beim Übergang vom Hydroxy-keton **47** zum Epimeren **49** gelöscht wird. Die geruchlose Verbindung **50** hingegen lässt sich in das stark riechende Epimere **48** überführen.

Riechstoffe mit einer bifunktionellen osmophoren Einheit sind nicht nur auf monoterpenoide Moleküle beschränkt, sondern man findet sie auch in anderen Klassen organischer Verbindungen [408]. Ihr hydrophober Molekül-Teil entscheidet über die jeweilige Geruchsqualität. Umfang und Begrenzung dieses Rezeptor-Typs sind in einer Übersicht dargestellt worden [409].

In einer breit angelegten semi-quantitativen SAR-Studie wurden die molekularen Parameter der Geruchsauslösung von nicht-macrocyclischen Moschus-Riechstoffen festgelegt. Steigerung der Lipophilie durch Akkumulierung von Me-Gruppen am nichtaromatischen Molekül-Teil bei relativ hoher Beweglichkeit der osmophoren Gruppe gehört zu den Hauptmerkmalen des Moschus-Geruchs [411] (Fig. 98).

In breitem Rahmen ist in den *HCA* die Diastereoselektivität der Geruchswahrnehmung untersucht worden. Zu den ersten Beispielen zählen die 1944 von *Prelog* und *Ruzicka* entdeckten Riechstoffe der Steroid-Reihe, die formal mit dem Zibeton korreliert wurden [412] (Fig. 99).

Beim (+)-5 $\alpha$ -Androst-16-en-3 $\alpha$ -ol **I** wurde ein Moschus-Geruch festgestellt, während sein 3 $\beta$ -Epimeres **II** praktisch geruchlos ist. Als gemeinsames Keton besitzt das (+)-5 $\alpha$ -Androst-16-en-3-on (Fig. 100, Formel 1) einen durchdringenden Harngeruch [413] [414]. Diese Entdeckung hat später eine Reihe anderer Arbeitsgebiete befruchtet und Biochemi-

### 173. New Aromatic Musk Odorants: Design and Synthesis

by Charles Fehr\*, José Galindo, Rolf Haubrichs, and Roland Perret

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

Dedicated to Dr. G. Ohloff on the occasion of his 65th birthday

(17.VII.89)

Fig. 98

<sup>5)</sup> Registrierter Markenname der Firma *International Flavors and Fragrances*, New York.

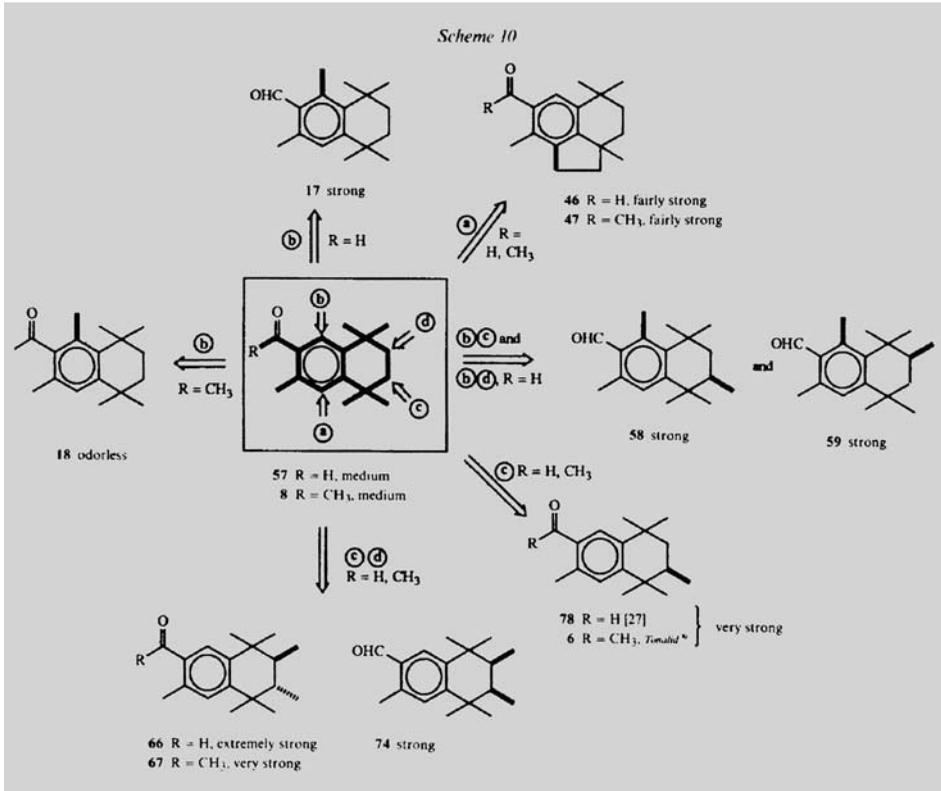
Fig. 98  
(Forts.)

Fig. 99

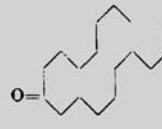
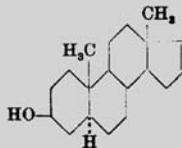
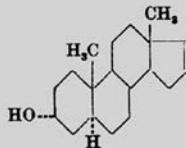
### 7. Untersuchungen über Organextrakte.

(5. Mitteilung<sup>1</sup>).

#### Über zwei moschusartig riechende Steroide aus Schweinetestes-Extrakten

von V. Prelog und L. Ruzicka.

(16. XII. 43.)



Die partialsynthetisch hergestellten Präparate zeigen den gleichen moschusartigen Geruch, wie die natürlichen Verbindungen F und G. Es ist überraschend, dass diese tetracyclischen Verbindungen, die mit den Sexualhormonen eng verwandt sind, ähnliche Geruchseigenschaften aufweisen, wie gewisse monocyclische Verbindungen mit 15–17 Ringgliedern, unter denen Muscon und Zibeton (III) als die typischen Träger des Moschusgeruches im Tierreich bekannt sind. Immerhin besteht eine formale Analogie im Bau des Zibetons und der Verbindungen F und G, da sich das Ringsystem des Androstans von einem Siebzehnering durch Zufügen der 3 Brückenbindungen zwischen den Ringen A/B, B/C und C/D ableiten lässt<sup>1</sup>). Die Verbindungen F und G könnte man darnach als Dimethyl-tetracyclo-zibetole (oder Dimethyl-tetracyclo-heptadecenole) bezeichnen.

Fig. 99  
(Forts.)

ker, Neurophysiologen, Endokrinologen, Verhaltensforscher und sogar Genetiker auf den Plan gerufen, was Hunderte von wissenschaftlichen Publikationen zur Folge hatte. Keton **1** hatte sich als das Sexualpheromon des Ebers erwiesen. Ausserdem wurden die drei Steroide für den penetranten Geruch des menschlichen Achselschweisses verantwortlich gemacht. Ihre Entstehung in den Sekreten apokriner Drüsen verdanken sie einer

## 20. Structural and Configurational Dependence of the Sensory Process in Steroids

by Günther Ohloff, Bruno Maurer, Beat Winter and Wolfgang Giersch

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

Dedicated to Professor *Holger Erdtman* on the occasion of his 80th birthday

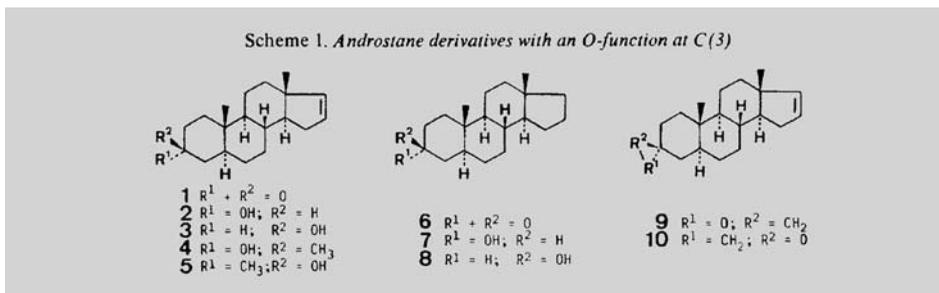
(17.XI.82)

Fig. 100

### Summary

Structural modifications of testosterone and 19-nortestosterone have led to the synthesis of over 60 androstane and estrane derivatives whose sensory evaluation has allowed molecular parameters to be established for release of a 'steroid-type' scent. Odor perception with O-containing compounds in both classes has been found to be *regioselective*<sup>1</sup>). Osmophoric groups at C(3) were found to be the most active and specific. Functionality at C(2) is accompanied to a large extent by anosmic defects, and O-containing substituents at C(1) and C(4) appear to affect the receptor membrane in exceptional cases.

A further characteristic of the 'steroid-type' scent is *diastereoselectivity*<sup>1</sup>). The odor intensity of axial 2- and 3-hydroxysteroids is far greater than that of the equatorial epimers, and epimeric hydroxy-groups in the 1-, 4-, and 5-positions lead to almost complete absence of odor. In addition, only steroids with 'normal' ring junctions and configuration were found to be odorants, whereas compounds with *cis*-junctions between rings A and B, or C and D, were found to be practically inactive. Steroids therefore follow the 'triaxial rule of odor sensation'.

Fig. 100  
(Forts.)

mikrobiologischen Transformation von Testosteron. Mehrfach wurde die Frage aufgeworfen, ob riechende Steroide auch als interspezifische Signalstoffe beim Menschen fungieren, ohne dass man bis heute eine Antwort finden konnte. Selbst die Parfümerie hat sich mit diesem Problem beschäftigt und  $5\alpha$ -Androst-16-en-3-on (Fig. 100, Formel 1) als kompositorisches Element mit einbezogen. Als Aphrodisiakum verkauft, blieb ihm allerdings der kommerzielle Erfolg versagt. Neu ist dieser parfümistische Aspekt ganz und gar nicht, denn bereits in der Antike wurde der Schweiß von Ringern und Gladiatoren zum legendären Parfüm *ryphos* verarbeitet, in den sich exzessive Römerinnen verliebten [415].

Eine bedeutende Anzahl sauerstoffhaltiger Androstan-Derivate wurden in einen qualitativen sensorischen Test einbezogen, an dem bis zu 90 Personen beteiligt waren. Die diesem zugrundeliegenden Experimente und olfaktorischen Daten erschienen in den *HCA* [416] (Fig. 100).

Ebenso wie geringfügige Unterschiede in der Molekularstruktur eines Stimulus zu drastischen Veränderungen ihrer qualitativen und quantitativen Geruchseigenschaften führen, können strukturell nicht verwandte Verbindungen die gleiche Geruchsqualität aufweisen. Als ein besonders markantes Beispiel gilt das sogenannte *Theimer-Keton 2*, das wie alle in Rot gezeichneten Verbindungen (Fig. 101) einen ausserordentlich starken

Fig. 101

## 127. Conformationally Controlled Odor Perception in 'Steroid-type' Scent Molecules

by Günther Ohloff, Wolfgang Giersch, Walter Thommen and Bruno Willhalm

*Firmenich SA*, Research Laboratories, CH-1211, Geneva 8

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

(9. III. 83)

### Summary

A series of compounds possessing a 'steroid-type' scent and related to 4-(4'-*t*-butylcyclohexyl)-4-methyl-2-pentanones (**1** and **2**) has been synthesized. The odor of these compounds has been found to be dependent on their conformation; only when the molecule can assume a steroid-like shape there is an interaction with the odor chemoreceptor.

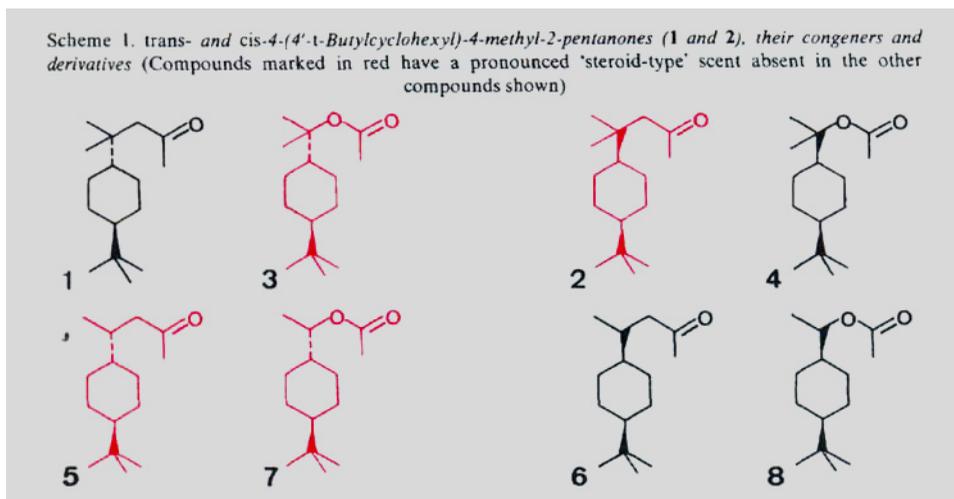
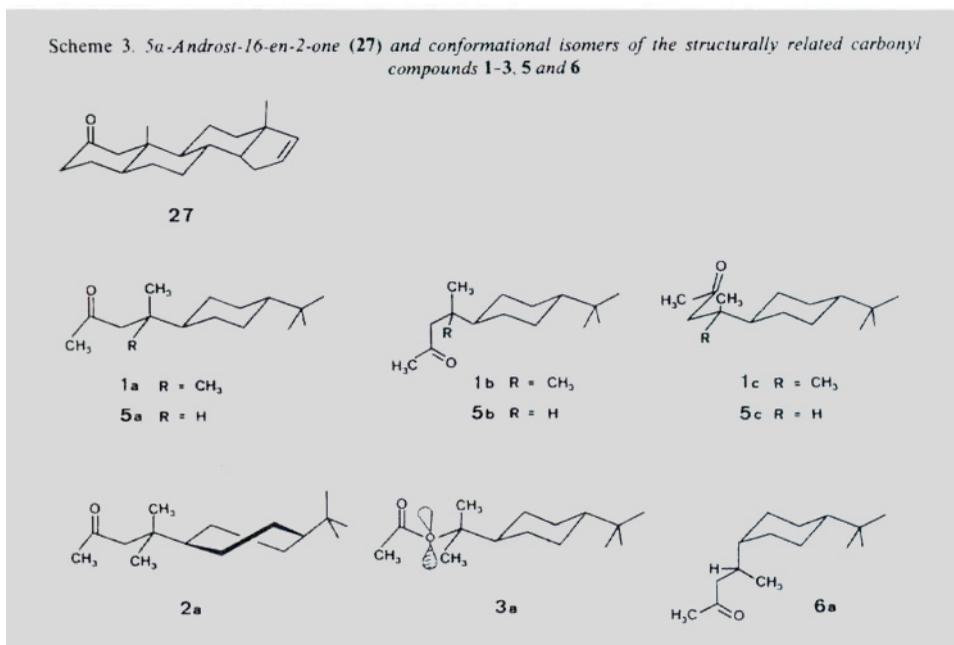


Fig. 101  
(Forts.)

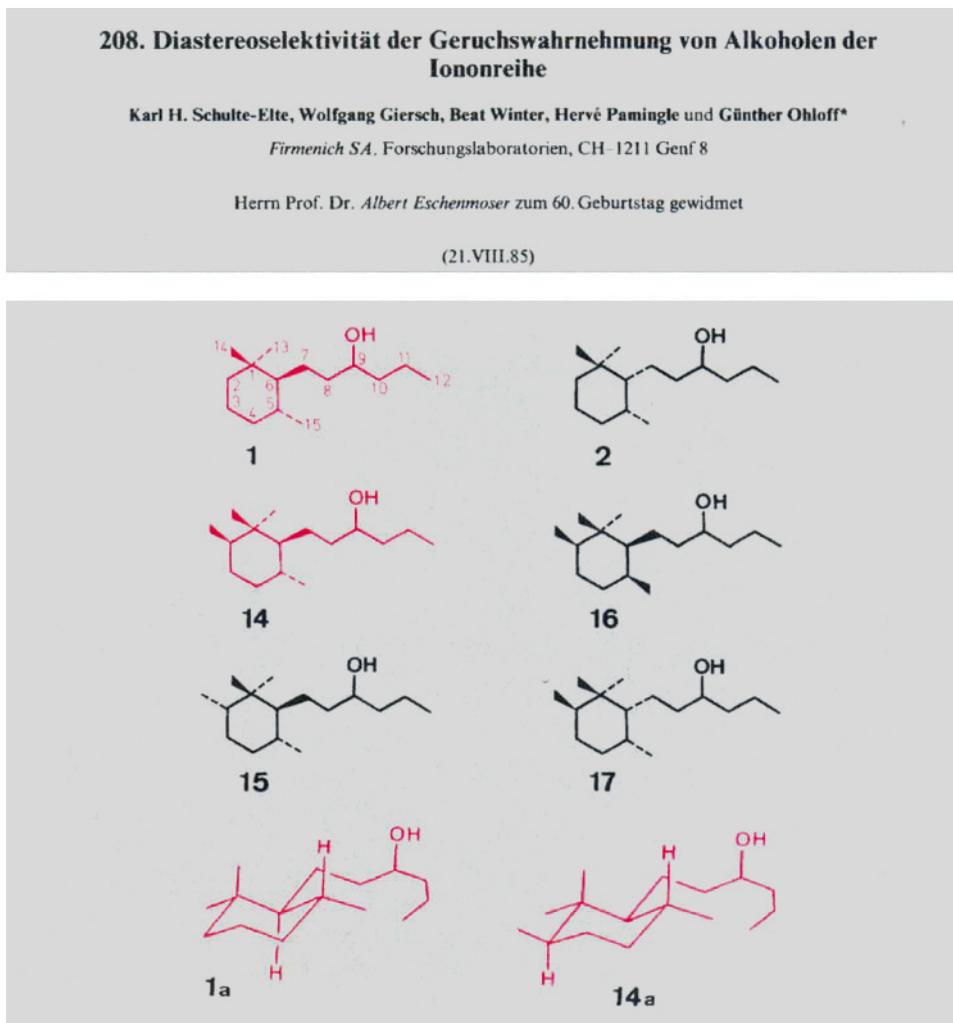


urinartigen Schweiß-Geruch ausströmt, der demjenigen des *5 $\alpha$* -Androst-16-en-3-on

verwechselbar ähnlich ist. Eine eingehende Konformationsanalyse hatte gezeigt, dass das monocyclische Keton **2** im Energie-Minimum eine steroidähnliche Konfiguration einnehmen kann, und daher eine dem tetracyclischen Analogen entsprechende Rezeptor-Aktivität auslöst. Derivate, welche an der Bildung der Steroid-Konformation gehindert sind (schwarz gezeichnet), bleiben geruchlos [417] (Fig. 101).

Ähnliche Korrelationen liessen sich mit Alkoholen der Jonon- und Iron-Reihe anstellen. Die in Rot gezeichneten Formeln (*Fig. 102*) besitzen einen holzig-animalischen Ambra-Ton mit urinartigen Nuancen, während ihre schwarzen Diastereoisomeren geruchlos sind. Zum Versuch einer Erklärung ihrer hohen Diastereoselektivität wurde für die Riechstoffe **1** und **14** eine steroidähnliche Faltung **1a** und **14a** angenommen [418] (*Fig. 102*).

Fig. 102



Diese Riechstoff-Gruppe besitzt ein erhebliches kommerzielles Interesse. Als *Timberol*<sup>®6)</sup> kommt ein Gemisch auf den Markt, in dem **1** zu 12% vertreten ist. Reiner Alkohol **1** kommt als *Norlimbanol*<sup>®2)</sup> und sein Homologes **14** als *Limbanol*<sup>®2)</sup> in den Handel.

<sup>6)</sup> Registrierter Markenname der Firma *Dragoco*, Holzminden.

Das *Semmlersche* (–)- $\beta$ -Santalol **21** und in begrenztem Masse auch das *Ruzickasche* (+)- $\alpha$ -Santalol **22** gelten als Prototypen für Sandelholz-Geruch, der ausserordentlich stark von ihrer Konfiguration abhängt [419]. Da Möglichkeiten zur Herstellung der Alkohole **21** und **22** in technischem Maßstab seit jeher als aussichtslos galten, hat man sich schon frühzeitig um Ersatzprodukte mit sandelholzartiger Tonalität bemüht. So entdeckte *A. Weissenborn* bei der *Agfa-Wolfen* bereits 1942 die aus Camphen und Phenol entwickelten Terpenylcyclohexanole, die als grosse Isomerenmische in den Handel kamen und von denen *Sandela*<sup>®7)</sup> als das wohl bekannteste Fabrikat in Tausenden von Tonnen produziert wurde. *Edouard Demole* hat sich in einer Reihe von Untersuchungen mit der Chemie und den olfaktorischen Eigenschaften der Terpenylcyclohexanole auseinandergesetzt [420–422]. Die Auslösung des Sandelholz-Duftes entpuppte sich dabei als stark stereospezifisch [422] (*Fig. 103*).

Fig. 103

### 207. Synthèses stéréospécifiques et étude organoleptique comparée de onze triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*-cyclohexanols racémiques

par **Edouard Demole**

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherches, Genève

(4 IX 69)

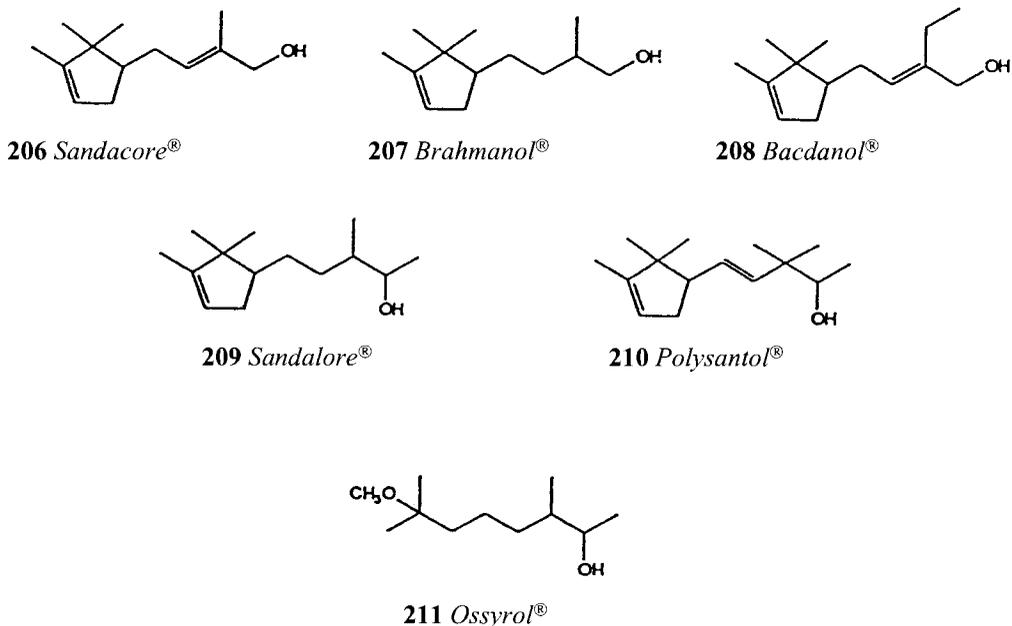
*Summary.* The stereospecific syntheses of the eleven racemic 2,2, *exo*-3-trimethyl-*exo*-5-norbornyl-cyclohexanols related to the formula VI have been achieved. Moreover, the fragrant properties of these isomeric and stereomeric cyclohexanols have been carefully estimated by a team of four well-experienced perfumers. In good agreement with our earlier observations [1a,b], it was concluded that the *axial* 3-(2,2, *exo*-3-trimethyl-*exo*-5-norbornyl)-cyclohexanols, *threo* (XXIV) and *erythro* (XXIX), are the only isomers which display a very powerful and genuine sandalwood odour. The other cyclohexanols were found to be about 20–100 times less fragrant (4 compounds), or practically odourless (5 compounds).



Sur le plan *organoleptique*, les onze isocamphyl-cyclohexanols du tableau 4 ont été étudiés comparativement par un collège de quatre parfumeurs expérimentés<sup>7)</sup>. De l'avis unanime de ces spécialistes dont nous résumons les conclusions dans le tableau 5, les isocamphyl-3-cyclohexanols axiaux *threo* (XXIV) et *érythro* (XXIX) présentent bien les propriétés odorantes exceptionnelles et spécifiques observées antérieurement [1a,b]. Cinq des neuf autres isomères se révèlent pratiquement inodores et quatre possèdent une odeur relativement faible, qualitativement plus ou moins différente de celle des isocamphyl-3-cyclohexanols axiaux.

<sup>7)</sup> Registrierter Markenname der Firma *Givaudan-Roure S. A.*, vormals *L. Givaudan S. A.*, Genève.

Mit der Entdeckung des Campholenyl-alkohols (**207**) als Verbindung mit sandelholzartigen Geruchseigenschaften im Laboratorium von *M. Mühlstädt* in Leipzig am Ende der 60er Jahre [423] wurde ein neues Kapitel auf diesem wichtigen Riechstoff-Sektor aufgeschlagen. Seine Ergebnisse findet man fast ausschliesslich in der Patentliteratur, in Übersichtsartikeln [424–426] und in Form von kommerziellen Produkten, wie sie durch die Verbindungen **206–210** gekennzeichnet sind.



Die strukturellen Möglichkeiten dieses Modells sind in der schematischen Formel A (*Fig. 104*) wiedergegeben.  $\alpha$ -Pinen stellt ein ausserordentlich leicht zugängliches Ausgangsmaterial aus erneuerbaren Quellen dar, das über sein 1,2-Epoxid in Camphenelal als vielseitigem 'building block' übergeführt werden kann [427] (*Fig. 104*).

*Fig. 104*

#### 114. Preparation of Campholenal Analogues: Chirons for the Lipophilic Moiety of Sandalwood-Like Odorant Alcohols

by Christian Chapuis\* and Robert Brauchli

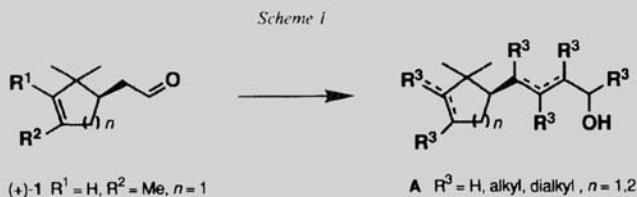
Firmenich SA, Research Laboratories, P. O. B. 239, CH-1211 Geneva 8

Dedicated to the memory of Dr. A. F. Thomas

(4.VI.92)

To test diverse statistical approaches based on connectivity [14a,b], analogy and intelligence in model-building techniques [14c], expert systems [15], or neural networks [16], we selected a series of sandalwood-like odorant alcohols of structure type **A** (Scheme 1) derived from campholenal (= 2,2,3-trimethylcyclopent-3-ene-1-acetaldehyde; (+)-

Fig. 104  
(Forts.)



**4b**), which would comprise a large data base [17] for a well-defined characteristic odour.

Sandelholz-Riechstoffe stellen ein ideales Modell zum Studium von Struktur/Aktivität-Beziehungen dar. So konnte eine Reihe molekulare Parameter für die Auslösung dieses spezifischen Duftes festgelegt werden. Nach einer 'Shape'-Analyse besitzen die drei hier behandelten Verbindungstypen eine molekulare Ähnlichkeit [428] (Fig. 105).

#### 14. Investigations of the Molecular Surface of a Few Sandalwood-Odor Molecules and Related Structures: Conformational Calculations on Sandalwood Odorants. VI<sup>1)</sup>

by Gerhard Buchbauer<sup>a)</sup>\*, Karin Leonhardsberger<sup>b)</sup>, Susanne Winiwarter<sup>b)</sup>, and Peter Wolschann<sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie,

<sup>b)</sup> Institut für Theoretische Chemie und Strahlenchemie der Universität Wien,  
Währingerstrasse 10 and 38, A-1090 Wien

Dedicated to Prof. Dr. C. H. Eugster on the occasion of his 70th birthday

(21. VIII. 91)

Fig. 105

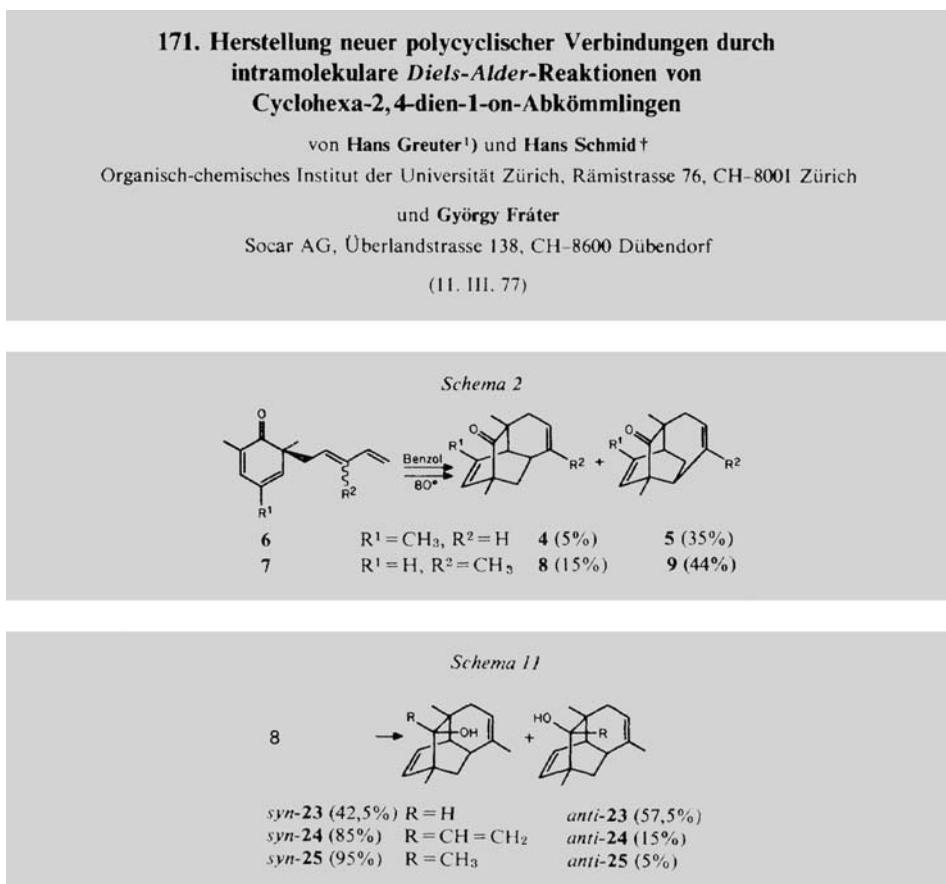
The calculated molecular surfaces for some Sandalwood-odor molecules and structurally similar inactive compounds were compared with the calculated mean surface obtained from five Sandalwood odorants included in the set, and their individual agreement and deviations were estimated. Especially the investigation of selected parts of the surfaces seems very promising in finding structure subunits which might be important for an association to a possible receptor site

Selbst die Methoxyisopropyl-Gruppe in Verbindung **211** erwies sich als osmophores Element, indem es gleichzeitig den Ersatz für den alkylsubstituierten Cyclopenten-Ring darstellt. *Ossyrol*<sup>®</sup> ist nämlich als ein sandelholzartiger Riechstoff im Handel.

Auch 'Computer'-gestützte 'Modelling'-Techniken sind zum Vergleich in dieser Riechstoff-Gruppe eingesetzt worden, um gemeinsame strukturelle Elemente zu identifizieren. Die Differenzen aus den molekularen Oberflächen-Berechnungen von olfaktorisch aktiven und inaktiven Sandelholz-Strukturen lieferten Informationen über die für den Geruch verantwortlichen Struktur-Elemente [428].

Der Geruch des Patchouli-Öls wird durch eine Reihe tricyclischer Sesquiterpen-Derivate ausgelöst, von denen Patchouli-alkohol nicht nur die Hauptkomponente ausmacht, sondern gleichzeitig das riechende Prinzip seines exotischen Duftes darstellt. Das hochorganisierte Molekül hat Synthetiker mehrfach zum Studium über Struktur und organoleptische Aktivität veranlasst, bei denen es um die Festlegung der molekularen Parameter für die Auslösung des Patchouli-Duftes und verwandter Geruchsqualitäten [429] gegangen war.

Fig. 106



**György Fráter** hat im Laboratorium von **Hans Schmid** eine effiziente Eintopf-Synthese zur Herstellung kompakter tricyclischer Ring-Verbindungen entwickelt [430] (Fig. 106), die eine Claisen-Umlagerung mit anschliessender intramolekularer Diels-Alder-Reaktion beinhaltet und gleichzeitig zu einer vielseitigen Funktionalität führen kann. Die tricyclischen Ketone **8** und **9** (Fig. 106) besitzen Campher-ähnliche, holzige, erdige und fettige Geruchsnuancen mit fixativen Eigenschaften. 5% 1,3,6-Trimethyltricyclo[5.3.1.0<sup>3,8</sup>]undeca-5,9-dien-2-on (**8**) wird vorteilhafterweise in ein *Fougère*-Parfüm inkorporiert [431]. 1,2,3,6-Tetramethyltricyclo[5.3.1.0<sup>3,8</sup>]undeca-5,9-dien-2-ol (**25**) riecht

Cumarin- und Heu-artig mit Liebstöckel-ähnlichen Noten, das an Feigenblätter und leichten Tabak erinnert [432].

**Ferdinand Näf** berichtete ebenfalls über Analoge des Patchouli-alkohols **10–12** (Fig. 107), die in einer originellen Reaktion aus den 1,2-Epoxyfulvenen **8** und **9** über die tricyclischen Ketone **1** und **2** leicht zugänglich sind [433].

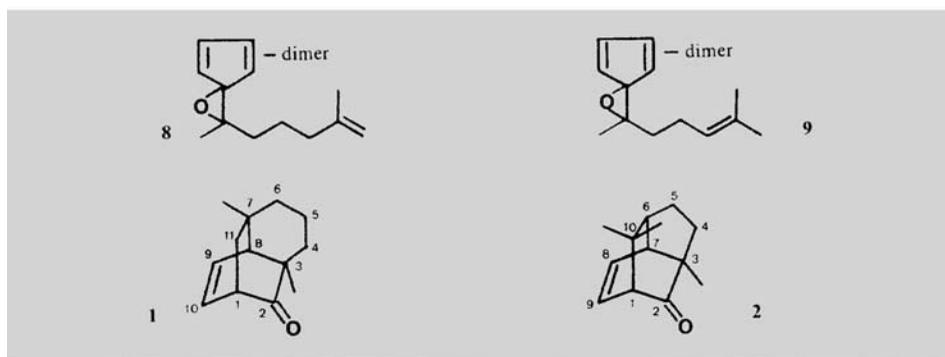
### 115. An Efficient Approach to Patchouli Alcohol Analogues

by Ferdinand Näf, René Decorzant and Walter Thommen

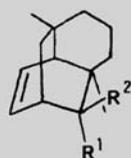
Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(23.III.1977)

Fig. 107



Of the compounds prepared in this work both alcohols **10** and **12** exhibit a woody, leathery note, **12** being stronger and also having a patchouli-type odour. Alcohol **11** displays a much weaker odour of the less desirable borneol-camphor type.



$R^1 = H, R^2 = OH$ : **10**  
 $R^1 = OH, R^2 = H$ : **11**  
 $R^1 = CH_3, R^2 = OH$ : **12**

Hohe Diastereoselektivität bei ausserordentlich geringer konformativer Flexibilität prädestinieren Ambra-Riechstoffe als ideale Modelle zum Studium von Geruch und Konstitution. Dabei stellt *Ambrox*<sup>®</sup> (**1**; Fig. 108) sowohl olfaktorisch als auch strukturell den Prototyp dieser Riechstoff-Klasse dar. Eine vollständige Beschreibung dieses Modells wurde möglich durch die Herstellung aller möglichen diastereoisomeren tricyclischen Ether **1–8** (ausser **3**) und die Festlegung ihrer Konformationen durch Röntgen-Strukturanalyse [434] (Fig. 108).

Das Geruchsprofil erreicht seinen ausgeprägtesten Ausdruck, sobald die Me-Gruppen C(17) und C(20) der tricyclischen Ether eine 1,3-synperiplanar-diaxiale Konforma-

Fig. 108

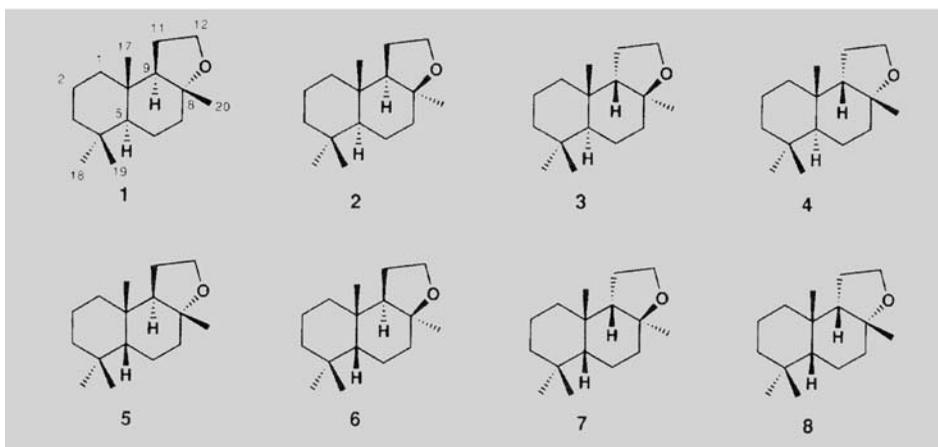
### 178. Configuration-Odor Relationships in 5 $\beta$ -Ambrox

by Sina Escher<sup>a)</sup>, Wolfgang Giersch<sup>a)</sup>, Yvan Niclass<sup>a)</sup>, Gérald Bernardinelli<sup>b)</sup>, and Günther Ohloff<sup>a)</sup>)

<sup>a)</sup> Firmenich S.A., Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

<sup>b)</sup> Laboratory of Crystallography, University of Geneva, CH-1211 Geneva 4

(10. VIII. 90)



tion im Hinblick auf den Ring B einnehmen, was bei den Diastereoisomeren **1**, **4** und **5** (Fig. 108) gewährleistet ist. Stärke und Tonalität des Ambra-Geruchs werden ausserdem von der Me-Gruppe C(19) mitbestimmt [435] [436].

Die molekularen Erkenntnisse von diesem Riechstoff-Typ führten zum Postulat der 'Triaxialen Regel' [407] [437] [438], dem sich eine grosse Anzahl strukturverwandter Derivate unterordnen lässt [439] (Fig. 109).

Fig. 109

### 118. Zur Stereochemie der Geruchswahrnehmung von 1-Dekalon-Derivaten und ihren oxaanalogen Verbindungen

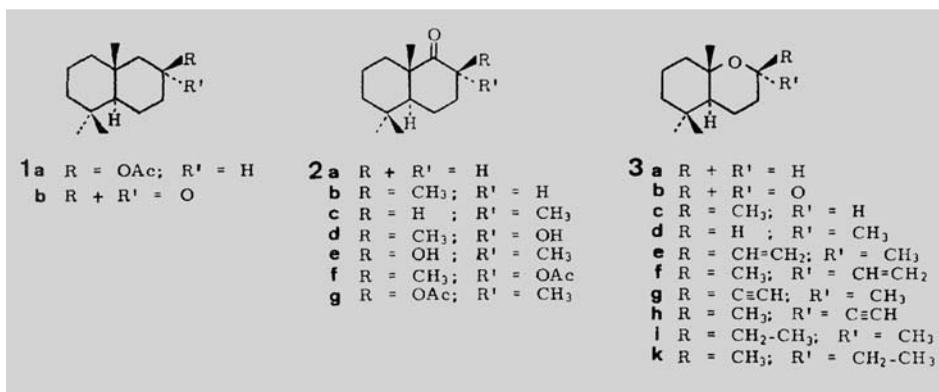
von Günther Ohloff, Wolfgang Giersch, Karl H. Schulte-Elte und Christian Vial

Firmenich SA, Forschungsabteilung, 1211 Genf 8

(22. III. 76)

#### Stereochemistry-odor relationships in the 1-decalone series and their oxa-analogs. –

**Summary.** The olfactory relationships of (–)-(9S,10S)-5,5,9-trimethyl-*trans*-1-decalone (**2a**), 6 diastereoisomers in the 11-nordriman-9-one series (**2b-g**), and 20 racemic 2-oxabicyclo[4.4.0]decanes are reported and correlated with the 'Triaxial Rule of Odor Sensation'. This rule also is applied to the two internal C(13) acetals derived from (±)-dihydro- $\gamma$ -ionone as well as to two epimeric C(18) ethers in the labdane series. Syntheses are described for most of the compounds examined.

Fig. 109  
(Forts.)

*Polywood*<sup>®2</sup> (**1a**) besitzt die warm-holzige Ambra-Tonalität, während das äquatoriale C(8)-Diastereoisomere nahezu geruchlos ist. In Modell **2** wird die Ambra-Aktivität wie in **2b** und **2d** durch die hydrophobe Gruppe an C(8) ausgelöst. Die Verbindungen **2a**, **2c** und **2e** sind geruchlos. Bei den Acetaten kippt das Phänomen um, denn der Geruch konzentriert sich allein in **2g** und nicht in **2f**. Eine ähnliche Geruchsabhängigkeit liess sich an den bicyclischen Ethern **3** feststellen. Tetrahydroedulan **3c** und 8-Epi-caparrapioxid **3e** zeigen ambraartige Tonalitäten, nicht aber die Verbindungen **3a**, **b**, **d**, **f**, **h** und **k** (Fig. 109).

Ein differenzierteres Geruchsbild erhielt *Beat Winter* von den C(8)-Ethern des *trans*-Decalins, welche formal als Derivate von Secoambrox (Fig. 110, Formeln **12–18**) aufgefasst werden können [440]. Ihr Ambra-Geruch wurde mit der *van-der-Waals*-Oberfläche des Ether-O-Atoms und der quantitativen Bewertung seines Zugangs zum polaren Oberflächenabschnitt eines angenommenen Protein-Moleküls korreliert, die mit Hilfe von Methoden des 'Molecular-Modelling' berechnet werden können.

Nach den vorangegangenen Beispielen stellt die Geruchsauslösung einen hochspezifischen Prozess dar, der durch die molekulare Wechselwirkung mit einem komplementären Rezeptor-System erfolgen muss. Die ausserordentlich hohe Diastereoselektivität und

#### 141. Ring-opened Analogues of *Ambrox*<sup>®</sup>: Synthesis and Structure-Odour Relationships

by *Beat Winter*

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

Dedicated to Dr. *G. Ohloff* on the occasion of his 65th birthday

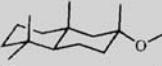
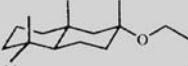
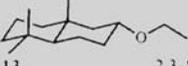
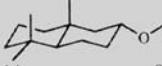
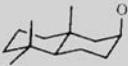
(12.VII.89)

Eight bicyclic ether derivatives **11–18**, related to the tricyclic odorant *Ambrox*<sup>®</sup> (**1**) and its analogues **2–6** by formal heteroring-opening, have been prepared; their odoriferous activity/inactivity is correlated with the steric accessibility of the ether O-atom, calculated by computer-aided molecular modeling.

Fig. 110

Fig. 110  
(Forts.)

Table 1. Calculated Oxygen Accessibility Ranges, Using a Probe Radius of 1.4 Å, and Activity Data for Compounds 11–18

Active Reference compounds	Active	Inactive
 1	 12 woody, ambergris	 11 odourless
 3	 13 woody, ambergris	 15 weak anis. medicinal
 5	 14 woody, ambergris	 16 weak woody, eucalyptus
 2	 17 vague	 18 weak, woody
 4		
 6		

Accessibility Ranges (Å<sup>2</sup>):  
 1: 12.8 Å<sup>2</sup>  
 3: 11.6 Å<sup>2</sup>  
 5: 9.1 Å<sup>2</sup>  
 2: 16.6 Å<sup>2</sup>  
 4: 17.7 Å<sup>2</sup>  
 6: 11.5 Å<sup>2</sup>  
 12: 6.7–9.3 Å<sup>2</sup>  
 13: 2.3–8.6 Å<sup>2</sup>  
 14: 9.1–16.0 Å<sup>2</sup>  
 11: 1.1–2.4 Å<sup>2</sup>  
 15: 0.1–0.8 Å<sup>2</sup>  
 16: 2.0–4.4 Å<sup>2</sup>  
 17: 0.2–0.3 Å<sup>2</sup>  
 18: 1.7–4.9 Å<sup>2</sup>

konformationelle Kontrolle der Olfaction machen es wahrscheinlich, dass der Erkennungsprozess an Rezeptor-Proteinen stattfindet. Ermutigende Anzeichen für ihre Existenz gehen aus neuesten molekularbiologischen Untersuchungen hervor, besonders nachdem die Klonierung einer Gruppe mutmasslicher Geruchsrezeptoren aus der grossen Multi-Gen-Familie von Ratten gefunden ist [441]. Diese Klone kodieren integrale Membran-Proteine. Man vermutet, dass Unterfamilien der olfaktorischen Klone für die spezifische Geruchsauslösung bestimmter Klassen von Riechstoffen verantwortlich sind.

Für Riechstoff-Chemiker muss man daraus den Schluss ziehen, dass die Geruchsauslösung durch eine hohe Enantioselektivität gekennzeichnet ist. An diesem Punkt jedoch entzündete sich die gegensätzliche Auffassung der Experten über den Mechanismus der Olfaction, unterstützt durch die Tatsache, dass die Diskriminierung chiraler Riechstoffe, wenn überhaupt, dann nur in Nuancen erfolgt.

Den Grund für die Schwierigkeiten bei der Evaluierung von Riechstoffen hat *Otto Wallach* bereits 1924 [399] klar erkannt:

*‘Wenn wissenschaftlich der Eigengeruch einer chemischen Verbindung in Abhängigkeit von der Molekularstruktur festgestellt werden soll, so ist also in erster Linie auf eine absolute Reinheit der Substanz Bedacht zu nehmen. Eine solche zu erreichen ist allerdings für manche Gruppen von Verbindungen... sehr schwer’.*

**192. Darstellung von (+)- und (-)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal aus (+)-Pulegon. Ein Beitrag zur Kenntnis olfaktorischer Eigenschaften von Enantiomeren**  
 von **W. Skorianetz, H. Giger und G. Ohloff**  
*Firmenich & Cie., Forschungslaboratorium, Genf*  
 Herrn Dr. *Rogey Firmenich* zum 65. Geburtstag gewidmet  
 (30. VII. 71)

Fig. 111

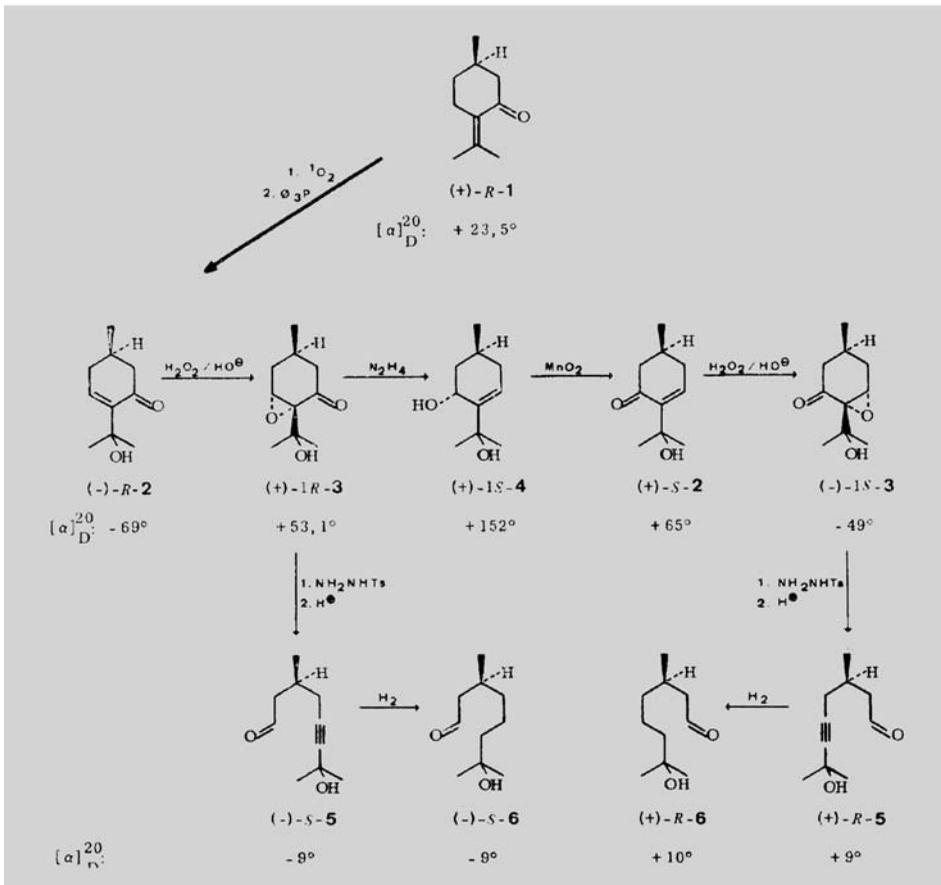


Fig. 111  
(Forts.)

Wie ein Expertenausschuss<sup>3)</sup> fand, rufen beide Enantiomere **6**<sup>3)</sup> einen angenehm blumigen, an den Duft des Maiglöckchens (*Convallaria majalis* L.) erinnernden Sinneseindruck von eindeutig unterschiedlicher Geruchsqualität<sup>4)</sup> hervor. (+)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal [(+)-**R-6**] besitzt eine kraftvolle süßliche Note, die im (-)-7-Hydroxy-dihydrocitronellal [(-)-**S-6**] schwächer ausgeprägt ist. Dagegen besitzt (-)-**S-6** eine frische an grüne Blätter erinnernde Nuance mit minzigem Unterton. Für parfümistische Zwecke bevorzugt man die reine Tonalität des (+)-**R-6**-Enantiomeren. Die racemische Verbindung besitzt einen Mischgeruch, in welchem der minzige Charakter von (-)-**S-6** noch deutlich wahrnehmbar ist.

Diese Erkenntnis gilt in hohem Masse für chirale Riechstoffe, da enantioselektive Synthesen lange Zeit nicht existierten, und die Messung der Enantiomeren-Ausbeute (*ee*) nur relativ möglich und daher problematisch war.

Citronellol [442] und Linalool [443] waren die ersten Beispiele, deren Enantiomere aus ein und derselben chiralen Quelle, nämlich dem  $\alpha$ -Pinen höchster optischer Reinheit hergestellt und olfaktorisch mit Sicherheit diskriminiert werden konnten. Carvon wurde wechselweise in seine Antipoden übergeführt und ihre unterschiedlichen Geruchsnuancen wurden festgelegt [444]. (+)-Pulegon liefert den einheitlichen Vorläufer für die Enantiomeren des 7-Hydroxy-6,7-dihydrocitronellals (**6**) [445] (Fig. 111).

Die Enantiomeren der Monoterpen-alkohole **1** und **12** (Fig. 112), aus (*R*)-Limonen präpariert, erwiesen sich qualitativ und quantitativ olfaktorisch unterschiedlich [446].

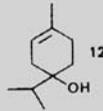
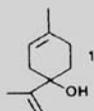
Fig. 112

## 222. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-*p*-Mentha-1,8-dien-4-ols from (*R*)-Limonene

by François Delay and Günther Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

(15.VIII.79)



Being interested in structure/activity relationships in olfaction we investigated the odor of the two enantiomeric pairs of alcohols **1** and **12**. Each of the four components proved to have a specific character and could easily be distinguished from the others. (*R*)-*p*-Mentha-1,8-dien-4-ol ((*R*)-**1**) if highly diluted has a flowery smell reminiscent of freshly sliced cucumbers, but in high concentrations this is accompanied by an unpleasant metallic subnote. The odor of its enantiomer (*S*)-**1** is considerably stronger, and is dominated by a heavy, earthy, urinous-animal tonality reminiscent of decaying straw in a stable, the phenolic character being comparable to that of methyl 3,6-dimethyl-resorcyrate obtained from the essential oil of oak moss. The commercially available (+)-menthen-4-ol ((*S*)-**12**) is known to have a 'warm-peppery, mildly earthy, musty-woody odor of moderate tenacity. The earthy-musty notes are pleasantly green' [22]. Its flowery character resembles that of  $\alpha$ -terpineol [23]. In the stronger smelling (-)-menthen-4-ol ((*R*)-**12**) an intense herbal-green odor and a pronounced earthy note dominate the flowery tonality. However, the difference of odor between the enantiomers of **12** is not quite as pronounced as between the enantiomers of **1**. These observations are in agreement with previous investigations made on the olfactory differentiation of monoterpenoid enantiomers [24].

Weiterhin wurden die genauen organoleptischen Daten der Enantiomeren von Neroloxid (*Fig. 11*, in *Teil I*) [447], Rosen-oxid (*Fig. 10*, in *Teil I*) [448] und Sesquirosen-oxid [449] in die *HCA* aufgenommen.

Das zum riechenden Prinzip der Passionsfrucht gehörende *cis*-2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathian [450] konnte enantioselectiv synthetisiert und die beiden Antipoden **8** und **9** sensorisch evaluiert werden [451] (*Fig. 113*). Diese Ergebnisse wurden an den enantiomerenreinen Verbindungen **8** und **9** bestätigt und auf das entsprechende *trans*-1,3-Oxathian-Derivat erweitert [452].

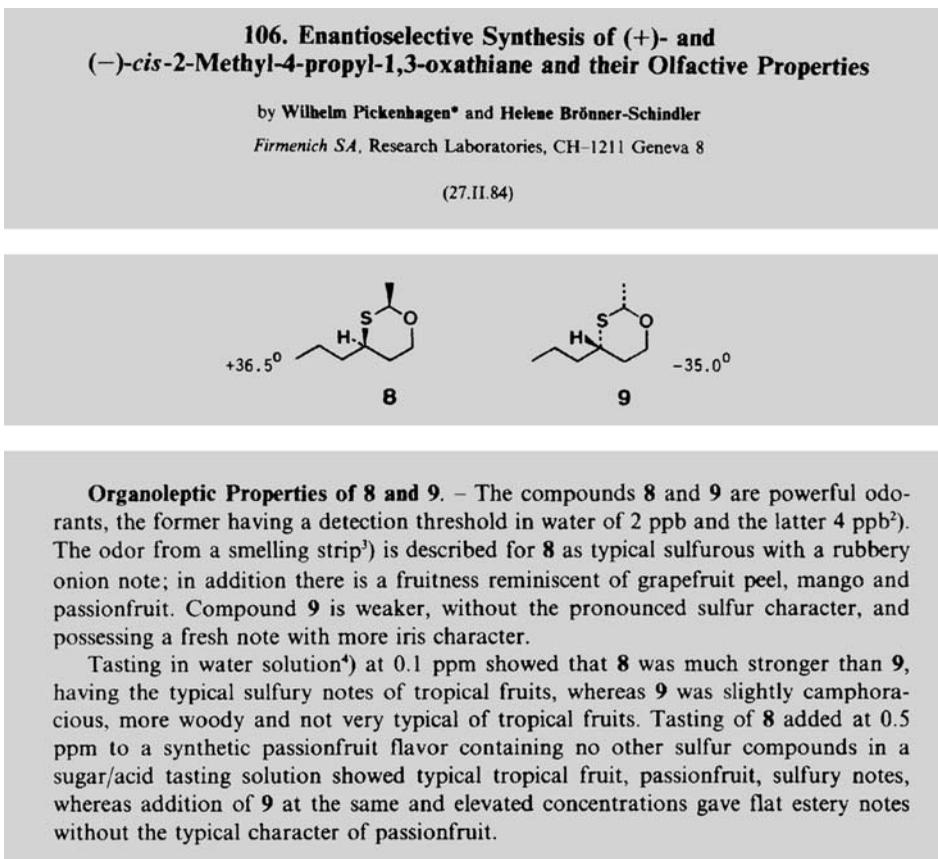


Fig. 113

Einen Meilenstein auf dem Gebiet der enantioselectiven Geruchswahrnehmung bedeuteten die Ergebnisse beim Nootkaton (*Fig. 32*, in *Teil I*). Nicht nur, dass das natürliche (+)-Enantiomere ein vom 'unnatürlichen' Antipoden verschiedenes Geruchs- und Geschmacksprofil aufwies, im Dampfraum wird es auch als 2000mal intensiver wahrgenommen [453].

Der jahrzehntelange Streit um die Geruchseigenschaften des Patchoulols (*Fig. 114*, Formel **1**) konnte mit Hilfe einer enantioselectiven Synthese des tricyclischen Sesquiterpen-alkohols entschieden werden [454].

Fig. 114

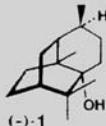
### 127. A Stereocontrolled Access to ( $\pm$ ), ( $-$ ), and ( $+$ )-Patchouli Alcohol

by Ferdinand Näf, René Decorzant, Wolfgang Giersch and Günther Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratories, CH-1211 Geneva 8

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

(23.IV.81)



The synthetic, nature-identical ( $-$ )-**1** exhibits a strong, typical patchouli scent with an earthy, slightly camphoraceous, powdery cellar note which is practically indistinguishable from natural patchouli alcohol. In contrast to the odour profile of ( $-$ )-**1**, the 'unnatural' ( $+$ )-**1** is much weaker, less characteristic, nearly indefinable and by no means reminiscent of patchouli. It might however have a  $\beta$ -santalol odour with a green undertone. The odour of the synthetic, racemic patchouli alcohol ( $\pm$ )-**1** is simply a blend of both enantiomers, the contribution of the nature-identical one, ( $-$ )-**1**, being greater.

Die chirale Protonierung von Enolaten (Fig. 92) machte die Herstellung der Enantiomeren des  $\alpha$ -Damascons in unbeschränktem Maßstab möglich. Nach der organoleptischen Analyse wird ( $+$ )-( $R$ )- $\alpha$ -Damascon als heuartig, camphrig, ölig, fermentiert, nussartig, schmutzig und ohne Ausstrahlung beschrieben [455]. Das wertvollere und wesentlich stärkere ( $-$ )-( $S$ )- $\alpha$ -Damascon hingegen hat einen holzartigen, krautigen und an Beerenfrüchten, Tabak, Tee, Heu bzw. trockene Blätter erinnernden Geruch. Diese Daten stimmen im wesentlichen mit späteren Beobachtungen überein, die aus der gas-chromatographischen Racematspaltung an chiralen Säulen stammen [456].

Wie schwierig die chemische Racemat-Trennung durchführbar ist, was früher praktisch als einzige Methode zur Verfügung stand, wird am  $\alpha$ -Jonon demonstriert. Völlig falsche organoleptische Daten waren das Ergebnis [457]. Erst eine Überführung von enantiomerenreinem  $\alpha$ -Damascon in  $\alpha$ -Jonon [458] (Fig. 115) oder seine Trennung an chiralen Säulen [456] konnte das Problem lösen.

Fig. 115

### 78. Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure $\alpha$ -Ionone from ( $R$ )- and ( $S$ )- $\alpha$ -Damascone

by Charles Fehr\* and Olivier Guntern

Firmenich SA, Research Laboratories, P.O.B. 239, CH-1211 Geneva 8

(2.IV.92)

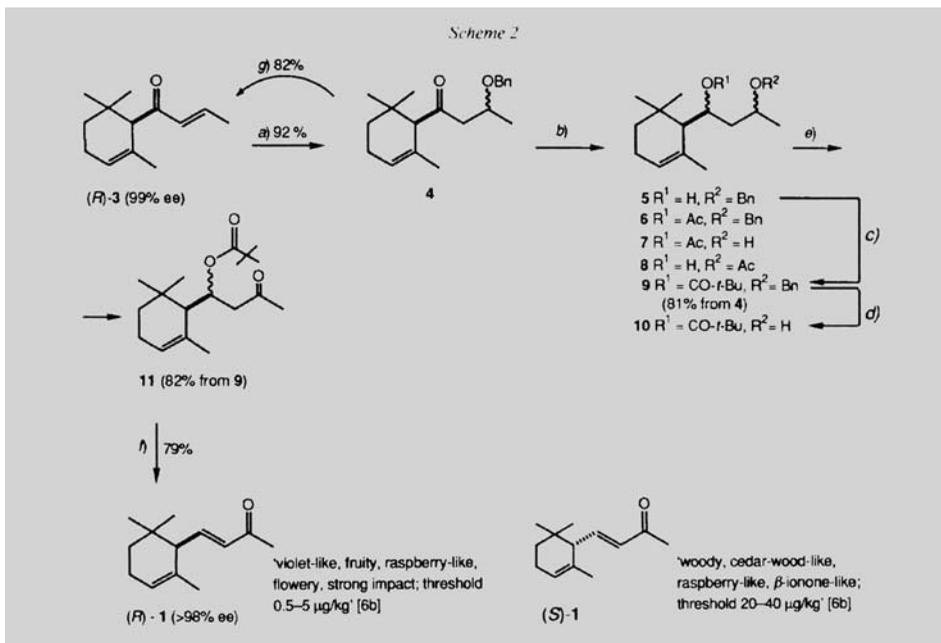
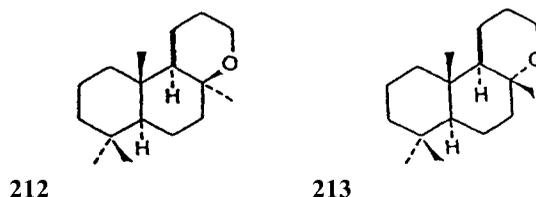


Fig. 115  
(Forts.)

Für den Mechanismus der Chemorezeption an spezifischen Zentren eines Protein-Rezeptors wäre es von ausserordentlicher Bedeutung, wenn eine totale Enantioselektivität beobachtet werden könnte. Dass dieses Ereignis lange Zeit auf sich warten liess, benutzten die Gegner der Molekular-Theorie als ihr stichhaltigstes Argument.

Erste Anzeichen für eine totale Enantioselektivität bahnten sich in der Ambra-Reihe an. Die Enantiomeren der beiden geruchlosen Derivate **202** und *ent*-**212** besaßen nämlich schwache Geruchseigenschaften, ohne dass allerdings Ambra-Tonalitäten wahrgenommen werden konnten [307].

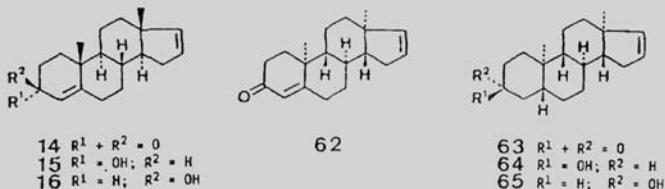


Eindeutig verliefen Untersuchungen in der Steroid-Reihe. Der starke urinartige Geruch des (+)-Androsta-4,16-dien-3-on (**14**, Fig. 116) mit seinem ausserordentlich niedrigen Geruchsschwellenwert von 1 ppb verschwindet in seinem Enantiomeren. Verbindung *ent*-**14** (Formel **62**) erwies sich als eine geruchlose Verbindung [416].

Auch die 'unnatürlichen' Enantiomeren von Methyl-jasmonat *ent*-**72** und *ent*-**73** wurden als geruchlos empfunden [459]. Unter den Diastereoisomeren des *Norlimba-*

Fig. 116

The most remarkable feature of our findings with steroid odorants is *enantioselectivity*<sup>1)</sup>. Whereas with C<sub>19</sub>-steroids of the 'natural' enantiomeric series the perception threshold is extremely low (<6 ppb), the corresponding 'unnatural' enantiomers have been found essentially odorless by a panel of 30 persons. This appears to be the first reported instance of a total enantioselective response to an odorant.



Ketone 14 was found to have a strong urine odor with an extraordinarily low (1 ppb) threshold value [33], but in the same panel nobody was able to detect any odor from *ent*-androsta-4,16-dien-3-one (62) [36]. Similar results were obtained with ring-A-saturated steroids of the 'unnatural' series 63–65. The equatorial alcohol 65 and the ketone 63 were odorless and only the axial alcohol 64 has an exceedingly weak musk odor<sup>14)</sup> whose lower threshold value was at least six orders of magnitude higher<sup>15)</sup> than that of its enantiomer 2.

*nols*<sup>®2)</sup> [418] (Fig. 102, Formel 1) hatte man für das (+)-(5*S*,6*S*,9*S*)-Epimere die höchste Geruchsintensität ermittelt, während sich sein Enantiomeres als geruchlos herausstellte [410].

## LITERATURVERZEICHNIS

- [245] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 230.  
 [246] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 715.  
 [247] V. Prelog, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1307.  
 [248] L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 249.  
 [249] P. Chuit, F. Boelsing, J. Hauser, G. Malet, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 167; P. Chuit, *ibid.* **1926**, *9*, 264.  
 [250] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 1159.  
 [251] M. Stoll, A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *16*, 1283.  
 [252] M. Stoll, A. Rouvé, G. Stoll-Comte, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *16*, 1289.  
 [253] B. Maurer, A. Grieder, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1155.  
 [254] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2671.  
 [255] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2318.  
 [256] H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1524.  
 [257] V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt, P. Barman, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1741.  
 [258] M. Stoll, A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1822.  
 [259] G. Ohloff, H. Becker, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 705.  
 [260] A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 708; D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *ibid.* **1971**, *54*, 2889.

- [261] C. Fehr, G. Ohloff, G. Büchi, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2655.
- [262] L. L. Limacher, F. D. Delay, M. Bédert, P. Tissot, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1383.
- [263] C. Fehr, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2519.
- [264] C. Fehr, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2512.
- [265] V. Rautenstrauch, R. L. Snowden, S. M. Linder, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 896.
- [266] A. Fischli, Q. Branca, J. Daly, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2343.
- [267] Q. Branca, A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 925.
- [268] K. H. Schulte-Elte, A. Hauser, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2673.
- [269] G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2661.
- [270] S. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2146.
- [271] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 760.
- [272] S. Staucher, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1052.
- [273] J. Becker, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2889.
- [274] L. Ruzicka, L. Lardon, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 912.
- [275] E. Lederer, F. Marx, D. Mercier, G. Pérot, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1354.
- [276] L. Ruzicka, O. Dürst, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 353.
- [277] L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger, L. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1746.
- [278] O. Jeger, O. Dürst, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1859.
- [279] E. Lederer, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1345.
- [280] H. R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 817.
- [281] P. Dietrich, E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1148.
- [282] L. Ruzicka, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1285.
- [283] M. Hinder, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1308.
- [284] L. Ruzicka, C. F. Seidel, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 827.
- [285] G. Ohloff, C. Vial, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2767.
- [286] M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1593.
- [287] M. Stoll, C. F. Seidel, B. W. Willhalm, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 183.
- [288] A. C. Amour, G. Büchi, A. Eschenmoser, A. Storni, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2233.
- [289] E. Jégou, J. Polonsky, E. Lederer, K. H. Schulte-Elte, B. Egger, G. Ohloff, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 529.
- [290] G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, B. L. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2763.
- [291] C. F. Seidel, A. Storni, *Chimia* **1959**, *13*, 63.
- [292] C. F. Seidel, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1990.
- [293] L. Ruzicka, G. Büchi, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 293.
- [294] D. Stauffacher, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1227.
- [295] L. Ruzicka, M. M. Janot, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 645.
- [296] L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 621.
- [297] M. Hinder, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1995.
- [298] G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2022.
- [299] G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 996.
- [300] R. L. Snowden, J.-C. Eichenberger, S. M. Linder, P. Sonnay, C. Vial, K. H. Schulte-Elte, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 955.
- [301] G. Ohloff, C. Vial, E. Demole, P. Enggist, W. Giersch, E. Jégou, A. J. Caruso, J. Polonsky, E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 163.
- [302] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2318.
- [303] M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1251.
- [304] H. R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 543.
- [305] U. Scheidegger, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 400.
- [306] E. Demole, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1314.
- [307] G. Ohloff, C. Vial, H. R. Wolf, K. Job, E. Jégou, J. Polonsky, E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1932.
- [308] G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 845.
- [309] F. Tiemann, P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2675.
- [310] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 352.
- [311] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 144.
- [312] L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1143.
- [313] P. Karrer, A. Helfenstein, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 1142.
- [314] P. Karrer, A. Helfenstein, A. Wehrli, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 1084.

- [315] P. Karrer, R. Morf, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1033.
- [316] O. Isler, W. Huber, A. Ronco, M. Kofler, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911.
- [317] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 249.
- [318] V. Prelog, O. Jeger, 'Leopold Ruzicka', *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* **1980**, *26*, 411.
- [319] L. Ruzicka, H. Schinz, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 935.
- [320] L. Ruzicka, C. F. Seidel, G. Firmenich, *Helv. Chim. Acta* **1941**, *24*, 1434.
- [321] L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 188.
- [322] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 959.
- [323] M. Stoll, W. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 941.
- [324] L. Ruzicka, C. F. Seidel, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1807.
- [325] H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel, Ch. Tavel, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1810.
- [326] L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, Ch. Tavel, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 257.
- [327] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 2221.
- [328] Y. R. Naves, P. Bachmann, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 2222.
- [329] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 893.
- [330] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1103.
- [331] H. Grütter, R. Helg, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 771.
- [332] H. Favre, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1627.
- [333] H. Schinz, 'Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe', Ed. L. Zechmeister, Springer Verlag, Wien, 1951, Band 8, S. 146.
- [334] H. Favre, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1368.
- [335] B. Willhalm, H. Steiner, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1359.
- [336] G. Saucy, R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1158.
- [337] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 11280.
- [338] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 611, 2186.
- [339] V. Rautenstrauch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1776.
- [340] Y. R. Naves, P. Bachmann, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 2151.
- [341] P. de Tribolet, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2184.
- [342] G. Büchi, N. C. Yang, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1338.
- [343] G. Ohloff, E. Otto, V. Rautenstrauch, G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1874.
- [344] V. Rautenstrauch, B. Willhalm, W. Thommen, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 325.
- [345] W. Krick, F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 318.
- [346] A. Littek, F. J. Marner, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2035.
- [347] F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 287.
- [348] Y. R. Naves, G. R. Parry, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 419.
- [349] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1065.
- [350] A. Girard, G. Sandulesco, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1095.
- [351] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 760.
- [352] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *32*, 1064.
- [353] G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2621.
- [354] R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tschärner, C. H. Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548.
- [355] C. Fehr, O. Guntern, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *75*, 1023.
- [356] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 956.
- [357] M. Winter, E. Sundt, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2195.
- [358] P. Karrer, H. Stürzinger, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1829.
- [359] M. Winter, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1891.
- [360] W. Skorianetz, W. Renold, K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff s. die einschlägige Patentliteratur.
- [361] K. H. Schulte-Elte, F. Gautschi, W. Renold, H. Hauser, P. Fankhauser, J. Limacher, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1125.
- [362] E. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1866.
- [363] V. Prelog, H. L. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1276.
- [364] P. Karrer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1400.
- [365] V. Prelog, J. Würsch, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 859.
- [366] V. Prelog, M. Osgan, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 981.
- [367] V. Prelog, B. Vaterlaus, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1725.

- [368] V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 113.
- [369] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 373.
- [370] R. Kaiser, A. Kappeler, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 387.
- [371] L. Cagliotti, H. Naef, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2557.
- [372] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 383.
- [373] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1878.
- [374] E. Demole, P. Enggist, M. Winter, A. Furer, B. Egger, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 67.
- [375] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2328.
- [376] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *67*, 2087.
- [377] E. Demole, D. Berthet, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 681.
- [378] G. Ohloff, G. Uhde, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 531.
- [379] E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1938.
- [380] G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2913.
- [381] G. Ohloff, V. Rautenstrauch, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1503.
- [382] R. Näf, A. Velluz, W. Thommen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6521.
- [383] S. Isoe, S. Katsumura, S. Sakan, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1514.
- [384] K. H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1805.
- [385] G. Büchi, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9128.
- [386] K. H. Schulte-Elte, B. L. Müller, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 310.
- [387] G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1767.
- [388] K. H. Schulte-Elte, B. L. Müller, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1899.
- [389] F. Näf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1317.
- [390] R. L. Snoden, S. M. Limacher, B. L. Müller, K. H. Schulte-Elte, **1987**, *70*, 1858.
- [391] C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 228.
- [392] C. Fehr, J. Galindo, R. Perret, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1745.
- [393] C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909.
- [394] C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253.
- [395] A. Baur, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *24*, 2840.
- [396] A. Baur, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *31*, 1344.
- [397] A. Baur, A. Bischler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *32*, 3512.
- [398] L. Ruzicka, *Chem. Ztg.* **1920**, *44*, 93, 126.
- [399] O. Wallach, *Schimmel Ber.* **1922**, 167.
- [400] H. Rupe, K. von Majewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3401, 3410.
- [401] F. Delay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 369.
- [402] A. F. Thomas, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 413.
- [403] M. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1792.
- [404] M. Winter, F. Gautschi, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2567.
- [405] J. Becker, J. Ehrenfreund, O. Jeger, G. Ohloff, H. R. Wolf, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2679.
- [406] J. Becker, G. Ohloff, Brit. Pat. 1046989 v. 31.8.1966.
- [407] G. Ohloff, *Experientia* **1986**, *42*, 271.
- [408] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 76.
- [409] G. Ohloff, 'Flavour 81', Ed. P. Schreier, Walter de Gruyter, Berlin, 1981, S. 757.
- [410] G. Ohloff, 'Riechstoffe und Geruchssinn, Die molekulare Welt der Düfte', Springer Verlag, Berlin, 1990.
- [411] C. Fehr, J. Galindo, R. Haubrichs, R. Perret, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *732*, 1537.
- [412] V. Prelog, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 61.
- [413] V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 618.
- [414] L. Ruzicka, V. Prelog, P. Meister, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1651.
- [415] G. Ohloff, 'Irdische Düfte – Himmlische Lust. Eine Kulturgeschichte der Duftstoffe', Birkhäuser Verlag, Basel–Boston, 1992.
- [416] G. Ohloff, B. Maurer, B. Winter, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 192.
- [417] G. Ohloff, W. Giersch, W. Thommen, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1343.
- [418] K. H. Schulte-Elte, W. Giersch, B. Winter, H. Pamingle, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1961.
- [419] R. L. Snoden, P. Sonnay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 25.
- [420] E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 319.
- [421] E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1766.
- [422] E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 2066.

- [423] M. Mühlstädt, W. Dollase, M. Hermann, G. Feustel, Dt. Offenleg. 1922391.
- [424] E.-J. Brunke, E. Klein, 'Fragrance Chemistry', Ed. E. T. Theimer, Academic Press, New York–London, 1982, S. 397.
- [425] R. E. Naipawer, 'Flavors and Fragrances', World Perspective, Eds. B. M. Lawrence, B. D. Mookherjee and B. Willis, Elsevier, Amsterdam, 1988, S. 805.
- [426] G. Ohloff, B. Winter, C. Fehr, 'Perfumes: Art, Science and Technology', Eds. P. M. Müller und D. Lamparsky, Elsevier, Amsterdam, 1991, S. 287.
- [427] C. Chapuis, R. Brauchli, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1527.
- [428] G. Buchbauer, L. Leonhardsberger, S. Winiwarter, P. Wolschann, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 174.
- [429] B. D. Mookherjee, K. K. Light, I. D. Hill, 'Essential Oils', Eds. B. D. Mookherjee und C. J. Mussinam, Allured Publ. Corp., Wheaton, USA, 1981, S. 247.
- [420] H. Greuter, H. Schmid, G. Frater, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1701.
- [431] G. Frater, H. Greuter, H. Schmid, US-Pat. 3923899 v. 9.12.1975.
- [432] H. Greuter, G. Frater, H. Schmid, US-Pat. 3925486 v. 9.12.1975.
- [433] F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1196.
- [434] S. Escher, W. Giersch, Y. Niclass, G. Bernardinelli, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1935.
- [435] G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2022.
- [436] C. Viel, W. Thommen, F. Näf, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *72*, 1390.
- [437] G. Ohloff, 'Olfaction and Taste', Eds. G. Ohloff und A. F. Thomas, Academic Press, London–New York, 1971, S. 149.
- [438] G. Ohloff, 'Fragrance Chemistry', Ed. E. T. Theimer, London–New York, 1982, S. 535.
- [439] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, C. Vial, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1140.
- [440] B. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1279.
- [441] L. Buck, R. Axel, *Cell* **1991**, *65*, 175.
- [442] R. Rienäcker, G. Ohloff, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 240.
- [443] G. Ohloff, E. Klein, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 37.
- [444] L. Friedman, J. G. Miller, *Science* **1971**, *172*, 1044.
- [445] W. Skorianetz, H. Giger, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1797.
- [446] F. Delay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2168.
- [447] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte, P. Enggist, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1582.
- [448] G. Ohloff, 'Olfaction and Taste IV', Ed. D. Schneider, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1972, S. 156.
- [449] G. Ohloff, W. Giersch, R. Decorzant, G. Büchi, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1589.
- [450] M. Winter, R. Furrer, B. Willhalm, W. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1613.
- [451] W. Pickenhagen, H. Brönner-Schindler, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 947.
- [452] A. Mosandl, G. Heusinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1185.
- [453] H. G. Haring, F. Rijkens, H. Boelens, A. van der Gen, *J. Agric. Food Chem.* **1972**, *20*, 1018.
- [454] F. Näf, R. Decorzant, W. Giersch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1387.
- [455] C. Fehr, J. Galindo, US-Pat. 4990496 v. 5.2.1991.
- [456] P. Werkhoff, W. Bretschneider, M. Güntert, R. Hopp, H. Surburg, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.* **1991**, *192*, 111.
- [457] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 769.
- [458] C. Fehr, O. Guntern, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1023.
- [459] T. E. Acree, R. Nishida, H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 425.