

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

63. Jahrgang · Nr. 23/24 · Seite 545-584 · 21. Dezember 1951

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Geruch und Konstitution

Von Prof. Dr. F. NERDEL und Dr. ILSE SPAETH

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

Das Geruchsprägnomen theoretisch zu erfassen, ist bisher weder von der physiologischen noch von der chemischen Seite her befriedigend gelungen. Nach einer Übersicht über die bisherigen Theorien des Riechvorganges wird versucht, das vorliegende Material einheitlich zu deuten. Es scheint, als ob eine Möglichkeit besteht, durch Kombination der Wirkung einer osmophoren Gruppe und dem Einfluß des räumlichen Aufbaus der Moleküle zu einem Verständnis des Geruchsprägnomens zu gelangen.

Einleitung

Im Zusammenhang mit der Synthese einiger Di-n-alkyl-acetaldehyde¹⁾ haben wir versucht, uns mit dem Problem „Konstitution und Geruch“ grundsätzlich auseinanderzusetzen. Dabei ist die vielleicht größte Schwierigkeit die, daß es bisher keine Maßeinheit für die Art des Geruchseindruckes gibt. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß von Parfümeuren immer wieder Vorschläge zur Geruchsklassifizierung gemacht worden sind, die aber stets mit sehr vagen Begriffen wie aromatisch, brenzlich, terpenoid usw. arbeiten. Für eine exakte Untersuchung sind sie nicht verwertbar. Die wichtigsten derartigen Geruchsklassifizierungen sind diejenigen von *Linné* und *Zwaardemaker*²⁾, *Keller*³⁾, *Crocker* und *Henderson*^{4), 5)}, *Krug*⁶⁾, *Bollmann*⁷⁾, *Robert*⁸⁾ und *Billot*⁹⁾.

Sehr viele Substanzen sind durch ihren Geruch bereits in Konzentrationen nachweisbar, bei denen jede andere analytische Reaktion versagt (Jonon z. B. ist nach *Thorbjörnson*¹⁰⁾ noch in der Konzentration von $1,0 \cdot 10^{-7}$ mg/l Luft wahrnehmbar); die noch eben einen Reiz ausübenden (*minimum perceptibile*) und erkennbaren (Erkennungsschwelle) Konzentrationen an Riechstoffen können mit mehr oder weniger komplizierten Apparaturen bestimmt werden. Solche Bestimmungen wurden u. a. von *Zwaardemaker*^{2, 11)}, *Komuso*¹²⁾, *F. B. Hofmann* und *Kohrausch*¹³⁾, *Morimura*¹⁴⁾ und *Redgrave*¹⁵⁾ beschrieben. Vor kurzem hat aber *Le Magnen*¹⁶⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß die Geruchsempfindlichkeit von Männern und Frauen speziell für Exaltolid verschieden ist. Er fand, daß die Reizschwelle für Männer zeitlich unabhängig ist; bei Frauen dagegen – bei absolut viel größerer Empfindlichkeit gegen Exaltolid – zeigt sich ein rhythmisches Schwanken der Höhe der Reizschwelle in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus und einer eventuellen Schwangerschaft.

Mechanismus und Theorien des Geruches

Zunächst sind bei der Frage nach dem Mechanismus des Riechens drei Vorgänge zu unterscheiden, 1. die Reizung des Riechnerven, des Olfactorius, an seinen Enden, 2. die Reizung etwaiger benachbarter Nerven, wodurch eine Beeinflussung des Geruchseindruckes entstehen kann, und 3. die Weiterleitung des Nervenreizes an das Gehirn. Beim letzten Vorgang handelt es sich wahrscheinlich um einen elektrochemischen Mechanismus (*Franck*¹⁷⁾). Für den Mechanismus der Reizung des Olfactorius und damit

für die Frage, welche Eigenschaften eine Verbindung besitzen muß, um einen Geruchseindruck hervorzurufen, sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden.

Vielfach ist versucht worden, analog zum Sehen und Hören eine Reizung des Riechnerven durch irgendeine Wellenbewegung anzunehmen. Verlockend an einer solchen Theorie des Riechens ist, daß sich bei Erkenntnis eines Schwingungsvorganges als Ursache für den Geruchseindruck ein qualitatives und quantitatives Maß durch die Frequenz und die Intensität der Schwingung ergeben würde und damit Gerüche messbar würden, wie es Töne und Farben sind. *Heyninx*¹⁸⁾ hat versucht, diese hypothetischen Geruchsschwingungen mit dem Ultraviolettspektrum in Beziehung zu setzen. *Teudt*^{19), 24)} lokalisierte den Geruch einer chemischen Verbindung im Inneren der Moleköl, da der Geruch nicht geändert zu werden pflegt, solange die Moleköl nicht zerstört wird. *Teudt* nimmt an, daß die Gerüche durch Schwingungen der Valenzelektronen hervorgerufen werden. Diese Schwingungen sollen die Elektronenschwingungen in den Riechnerven der Nase durch Resonanz anregen. Ein chemisches Element soll um so leichter einen Geruch in seinen Verbindungen erzeugen können, je fester seine Elektronen mit dem Atomkern verbunden sind. Die Metallatome sind infolge der leichten Verschiebbarkeit ihrer Elektronen nicht geeignet, einen Geruch hervorzurufen. Dieser Theorie wurde von *Heller*^{25), 26)} scharf widersprochen.

*Ruzicka*²⁷⁾ stellte eine rein chemische Geruchstheorie auf, die analog der pharmakologischen Wirkung gewisse Osmozeptoren in der Nasenschleimhaut annimmt, mit denen die osmophoren Gruppen, hauptsächlich $-\text{OH}$, $-\text{COH}$, $>\text{CO}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ und N_3 , reagieren. Für die Geruchsart soll das Skelett des Riechstoffes ausschlaggebend sein, während die osmophoren Gruppen in der Regel lediglich die Geruchsnuance bedingen. Ähnlich nimmt *Tschirsch*²⁸⁾ an, daß in den Riechzellen, vermittelt durch die Riechhaare, oder schon in diesen, außerordentlich lockere Verbindungen der Riechstoffe mit dem Riechzellplasma entstehen, welche allein als Geruch empfunden werden. Die osmophoren Gruppen sind nur dann osmophor, wenn sie mit dem Plasmakolloid der Riechzellen zu reagieren vermögen, während der allgem. chemischen Konstitution, besonders dem Skelett des Stoffes, nur sekundäre Bedeutung zukommt. Riechend sind demnach nicht die Riechstoffe selbst, sondern die in dem riesigen Oberflächenbildung zeigenden kolloidalen Riechzellplasma entstehenden außerordentlich labilen, meist sofort wieder zerfallenden, lockeren Verbindungen, die entweder Adsorptionsverbindungen sind, was weniger wahrscheinlich ist, oder Produkte chemischer Reaktionen zwischen dem Riechstoff und dem Plasma der Riechzellen. Der Geruch ist danach ein chemischer Sinnenreiz, was auch von *Durrans*²⁹⁾ angenommen wurde. Demgegenüber halten *Ungerer* und *Stoddard*³⁰⁾ die intramolekularen Bewegungen bzw. Vibrationen der Atome in den Riechstoffmolekülen für die Ursache des Geruchseindruckes. Auch nach *Dyson*³¹⁾ wird die Geruchsempfindung durch intramolekulare Schwingungen der riechenden Moleköl hervorgerufen. Später hat *Dyson*^{32), 33)} damit den Raman-Effekt in Verbindung gebracht und bestimmten Frequenzen bestimmte Gerüche zugeordnet, so soll zum Beispiel die „osmotic“ Frequenz von 2580 charakteristisch für den Mercaptan-Geruch sein.

¹⁾ F. Nerdel u. I. Spaeth, *Chem. Ber.* **84**, 111 [1951].
²⁾ Arch. Néerland. Physiol. l'homme, animaux **6**, 336 [1922].
³⁾ Dtsch. Parfümerie-Z. **10**, 215 [1924].
⁴⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **22**, 325 [1927]. ⁵⁾ Ebenda **22**, 356 [1927].
⁶⁾ Dtsch. Parfümerie-Z. **13**, 399 [1927]. ⁷⁾ Parfümerie, Kosmetik **30**, 5 [1949].
⁸⁾ Ind. Parfumerie **2**, 228 [1947]. ⁹⁾ Ebenda **3**, 87 [1948].
¹⁰⁾ Tekn. Tidskr. Kemi **66**, 9 [1936].
¹¹⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **13**, 5 [1922].
¹²⁾ Arch. Néerland. Physiol. l'homme, animaux **6**, 20 [1921].
¹³⁾ Biochem. Z. **156**, 287 [1925]. ¹⁴⁾ Tohoku J. exp. Med. **22**, 417 [1934].
¹⁵⁾ Soap, Perfum. Cosmet. **16**, 90, 98 [1943].
¹⁶⁾ Ind. Parfumerie **6**, 147 [1951]. ¹⁷⁾ S. diese Ztschr. **63**, 284 [1951].

¹⁸⁾ Dissert. Utrecht 1917. ¹⁹⁾ Dtsch. Essigind. **23**, 1, 8, 16 [1919].
²⁰⁾ Prometheus **30**, 201 [1919]. ²¹⁾ Dtsch. Essigind. **23**, 160 [1919].
²²⁾ Wschr. Brauerei **36**, 145 [1919]. ²³⁾ Z. anorg. allg. Chem. **108**, 137 [1919].
²⁴⁾ Prometheus **31**, 259 [1920]. ²⁵⁾ Dtsch. Parfümerie-Z. **5**, 239 [1919].
²⁶⁾ Prometheus **31**, 355 [1920]. ²⁷⁾ Chemiker-Z. **44**, 93, 129 [1920].
²⁸⁾ Schweiz. Apoth.-Z. **59**, 229, 241, 254, 265 [1921].
²⁹⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **11**, 391 [1920].
³⁰⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **13**, 44 [1922].
³¹⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **19**, 456 [1928].
³²⁾ Perfum. essent. Oil Rec. **28**, 13 [1937].
³³⁾ Chem. a. Ind. [London] **57**, 647 [1938].

Angeli und Polverini³⁴⁾ sehen einen Zusammenhang zwischen dem Geruch und der Oxydierbarkeit, da z. B. 3-Methyl-cumarin einen charakteristischen Geruch aufweist, 4-Methyl-cumarin dagegen nicht. Auch Atkins³⁵⁾ stellt eine solche Beziehung zwischen den reduzierenden Eigenschaften und dem Reizeffekt von Riechstoffen fest; durch den Schutz oxydabler Gruppen, z. B. bei Überführung von Aldehyden in Acetale oder bei der Methylierung von Isoeugenol, geht auch die Reizwirkung erheblich zurück. Erb³⁶⁾ sieht in der Elektronenverschiebung, die durch Oxydation der Riechstoffe im wäßrig-lipoiden System der Nervenenden durch Enzyme und Vitamine stattfinden soll, die eigentliche Ursache für den Geruchsharz. v. Hornbostel³⁷⁾ versuchte, Gerüche, Farben der Graureihe, Töne und Geschmack hinsichtlich der phänomenalen Helligkeit einander zuzuordnen; danach sollen sich gesetzmäßige Beziehungen zwischen Geruchshelligkeit und chemischer Konstitution ergeben, wonach die Helligkeit mit zunehmender Kohlenstoffatomzahl ansteigt, aber durch Auflöckerung der Moleköl durch Einführung und Vermehrung von Doppelbindungen oder Halogenatomen, Einführung einzelner CO-, NO₂- oder OH-Gruppen sowie durch Ringschluß abnimmt. Die Helligkeit steigt, wenn mehrere elektrisch gleichnamige Gruppen in der Moleköl nebeneinanderstehen. Bei Raumisomeren sollen die cis-heller als die trans-Formen sein. Die Geruchshelligkeit soll der Frequenz der optischen Absorptionsbanden parallel gehen und das Riechspektrum bei kürzeren Wellen als das sichtbare, hauptsächlich im ultravioletten Spektrum, liegen. Übereinstimmend mit dieser Theorie hat Börnstein³⁸⁾ die Einwirkung eines „hellen“ (Citronellol) und eines „dunklen“ (Skatol) Geruches auf die Melanophoren von Fröschen untersucht, wobei aber nur eine geringe Farbänderung eintrat. Sie lag allerdings in der Richtung der durch die entsprechenden optischen Reize zu erwartenden Veränderungen.

Arno Müller³⁹⁻⁴²⁾ sieht in der Verteilung der elektrischen Ladungen, den Dipoleigenschaften, die Ursache der Duftempfindung, indem die polaren Gruppen der Riechstoffmoleküle im peripheren Sinnesfeld des Geruchsorgans auf das molekulare Feld der Osmorezeptoren einwirken. Die Verschiedenheit der Dipolmomente der osmophoren Gruppen bedingt dabei die Verschiedenheit im geruchlichen Effekt. Mit dieser Theorie stimmt der starke Geruch von Phenol überein, im Gegensatz zu der Duftlosigkeit von p-Dioxybenzol; auch das o-Dioxybenzol wird hier genannt, doch ist es keineswegs dipolfrei. Die nicht zu erwartende Duftlosigkeit von m-Dioxybenzol wird durch Assoziation zweier Moleküle erklärt; ebenso die Erscheinung, daß konzentrierte und verdünnte Riechstoffe oft qualitativ und quantitativ verschieden riechen, durch eine gegenseitige Beeinflussung der Dipole im unverdünnten Zustand. Der darunter nicht erklärbare Geruch dipolfreier, flüchtiger Verbindungen wie CCl₄, Hexan, Benzol usw. wird auf eine nicht definierte anomale Beeinflussung der Geruchsnerven zurückgeführt.

Bungenberg de Jong und Sauber^{43, 44)} kommen auf Grund von Modellversuchen an Oleatkoazervaten zu dem Schluß, daß die Riechstoffdämpfe durch elektrostatische und hydrative und besonders durch van der Waalsche Kräfte auf die Zellphosphatide einwirken und Permeabilitätsänderungen auslösen, die einen Reiz in den Geruchssinneszellen bewirken. Sie haben die Beeinflussung von Oleatkoazervaten durch geringe Mengen organischer Nichtelektrolyte beobachtet und dabei reversible Zustandsänderungen festgestellt, die auf dem Ab- und Zunehmen des mittleren Abstandes der Oleatmoleküle im Koazervat beruhen. Interessant ist die Wirkungsumkehr, die bei Alkoholen und Ketonen in homologer Reihe beobachtet wurde, sowie die Wirkung der Kettenverzweigung: Methyl- bis Propylalkohol wirken schwelend, n-Butylalkohol bis n-Heptylalkohol schrumpfend, tert. Butylalkohol schwelend, Aceton und Methyläthylketon schwelend und Diäthylketon schrumpfend auf die Koazervate. Ähnlich nimmt Ehrensvärd⁴⁵⁾ auf Grund von Versuchen über den Einfluß der Struktur einer Reihe organischer Verbindungen auf die Potentialdifferenzen diphasischer Ketten vom Typ 1-n KCl/organische Flüssigkeit/x-n KCl an, daß die in den peripheren Bezirken der Rezeptoren von den Riechstoffen verursachten örtlichen Potentialänderungen der Zwischenflächen den adäquaten Reiz darstellen. Bornand und Martinet⁴⁶⁾ wollen die Einwirkung des riechenden Stoffes auf die Riechorgane nicht auf eine einzige physikalisch-chemische Zustandsänderung begrenzt wissen, sondern halten Veränderungen der Löslichkeit, der Viscosität, des Molekulargewichtes, der Oberflächenspannung und des osmotischen Drucks und vielleicht auch chemische Reaktionen für die Ursache des Geruchseindruckes. Verschiedene physiko-chemische Eigenschaften nehmen auch Gavaudan und Mitarbeiter⁴⁷⁾ als Ursache des Geruchseindruckes an, ähnlich wie für pharmakodynamische und toxische Wirkungen. Duranton⁴⁸⁾ hingegen vertreibt einen reinen Schwingungsmechanismus für die Nervenreizung und nur einen sekundären Einfluß der Molekularstruktur und eine Übertragung durch Induktion.

Im Gegensatz zu dieser spekulativ anmutenden Theorie stützen sich Beck und Miles⁴⁹⁾ bei ihrer Theorie der Beziehung zwischen Infrarot-

³⁴⁾ Gazz. chim. Ital. 61, 276 [1931].

³⁵⁾ Perfum. essent. Oil Rec. 26, 215 [1935].

³⁶⁾ Amer. Perfumer 57, 561 [1947].

³⁷⁾ Pflügers Arch. Physiol. 227, 517 [1931].

³⁸⁾ Arch. int. Pharmacodynam. Thér. 67, 387 [1939].

³⁹⁾ Dtsch. Parfum.-Z. 21, 371 [1935].

⁴⁰⁾ Amer. Perfumer essent. Oil Rev. 32, 83 [1936].

⁴¹⁾ Perfum. essent. Oil Rec. 27, 202 [1936]. ⁴²⁾ Parfum. mod. 30, 145 [1936].

⁴³⁾ Kon. Akad. Wissenschaft. Amsterdam, Proc. 40, 302 [1937].

⁴⁴⁾ Protoplasma 23, 329 [1937].

⁴⁵⁾ Acta physiol. Scand. 3, Suppl. 9, 1 [1942].

⁴⁶⁾ Ind. Parfumerie 1, 3 [1946].

⁴⁷⁾ C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 226, 1395 [1948].

⁴⁸⁾ Ind. Parfumerie 2, 196 [1947].

⁴⁹⁾ Science [New York] 106, 511, 512 [1947].

absorption und Geruch auf Versuche, die sie an Bienen und Schaben ausgeführt haben. Beck und Miles folgerten daraus, daß in den Riechorganen eine ständige Wärmestrahlung von den wärmeren Rezeptoren zu kälteren Zellen hin stattfindet. Wenn nun in der Atmungsluft Substanzen enthalten sind, die eine selektive Infrarotabsorption ausüben, dann werden die Rezeptoren zu erhöhter Ausstrahlung in der Wellenlänge der adsorbierten Strahlen angeregt, und diese erhöhte Ausstrahlung wird als Geruch empfunden. Die in Frage kommenden Wellenlängen liegen zwischen 8 und 14 μ . Die Versuche wurden an Schaben und Bienen ausgeführt, weil diese ihre Riechorgane als Antennen außerhalb des Körpers haben. v. Frisch⁵⁰⁾ hat überdies gezeigt, daß der Geruchssinn der Bienen von dem der Menschen nicht so verschieden ist, wie evtl. zu erwarten gewesen wäre. Böllmann⁵¹⁾ sieht in dieser Theorie eine Bestätigung der von v. Hornbostel³⁷⁾ geforderten Bezugseinheit der menschlichen Sinne auf Helligkeitswerte.

Der Theorie von Beck und Miles ebenso wie allen anderen physikalischen Theorien des Geruches widerspricht Guillot⁵¹), indem er u. a. darauf hinweist, daß zwar die Riechstoffe ein Infrarotspektrum besitzen, daß aber umgekehrt nicht alle Stoffe, die im Infrarot absorbieren, auch einen Geruchseindruck hervorrufen. Seine Überlegungen entsprechen im wesentlichen den Folgerungen R. W. Moncrieffs⁵²⁾, aus dessen Untersuchung über chemische Struktur und Geruch bei Elementen⁵³⁾, Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Phenolen, Äthern, Carbonsäuren, Estern und Aldehyden⁵⁴⁾, bei Acetalen, Ketonen, Lactonen, Halogen-Verbindungen und Aminen⁵⁵⁾, bei anderen Organostickstoff-Verbindungen als den Aminen sowie bei Schwefel-Verbindungen⁵⁶⁾, bei makrocyclischen Verbindungen und Vitaminen⁵⁷⁾ sowie bei den Organoarsen-, -phosphor- und -silicium-Verbindungen⁵⁸⁾ und den sich daraus ergebenden 62 Hauptgrundlagen⁵⁹⁾, die von Einfluß auf den Geruch sind. In gleicher Richtung bewegen sich auch Gedankengänge, die Darzens⁶⁰⁾ geäußert hat, und von Dervichian⁶¹⁾ über die Rolle der Adsorption beim Geruch, weswegen sich eine gemeinsame Behandlung dieser den wirklichen Verhältnissen vielleicht am meisten entsprechenden Anschauungen rechtfertigt. Danach müssen zunächst einmal gewisse Voraussetzungen erfüllt sein, damit ein Stoff einen Geruch ausüben kann, er muß nämlich flüchtig und lipoidlöslich sein, damit er überhaupt zu den Rezeptoren in der Nase gelangen kann. Für den Geruchseindruck selbst ist aber nur die Molekularstruktur, also der architektonische Bau der Moleköl, maßgebend, denn es findet eine Adsorption unter Energieveränderungen an denjenigen Stellen der Geruchsrezeptoren statt, die einen komplementären Bau zu demjenigen gewisser Stellen der Riechstoffmoleköl besitzen.

Alle diese Theorien können durch Beispiele wahrscheinlich gemacht werden. Eine Entscheidung zwischen ihnen ist nach dem heutigen Stand der Erfahrungen nicht möglich. Vielleicht ist der Riechvorgang an sich so komplex, daß mehrere Ursachen gleichzeitig für ihn in Frage kommen. Für die Beteiligung stofflicher Wechselwirkungen spricht die Feststellung der humoralen Beeinflussung des Riechvorganges durch Le Magnen¹⁰⁾, für das Auftreten physikalischer Vorgänge dabei sind die Versuche von Beck und Miles⁴⁹⁾ eine Stütze. Unserem Problem – Klassifizierung der Gerüche zum Zwecke der Aufstellung von Beziehungen zwischen Konstitution und Geruch – bringen diese Theorien keine Lösung.

Chemische Zusammenhänge

a) Konstitution und Geruch

Es gilt, experimentell die Abhängigkeit des Geruchs von der Konstitution und der Konstitution vom Geruch zu prüfen. Auch hier liegen sehr viele Arbeiten vor. Es sei nur auf die chemische Geruchstheorie von Ruzicka²⁷⁾ hingewiesen. Osmophore Gruppen benutzte auch Henning^{62, 63)} ganz allgemein, um die Gerüche in Klassen einzuteilen, nämlich würzig für p-substituierte Verbindungen, blumig für o-substituierte Verbindungen, fruchtig für verzweigte Verbindungen, harzig für verschiedene bicyclische Ringe, brenzlig für verschiedene heterocyclische

⁵⁰⁾ Verh. k. k. Zool. u. Botan. Ges. Wien 68, 128.

⁵¹⁾ Ind. Parfumerie 3, 380 [1948].

⁵²⁾ Perfum. essent. Oil Rec. 40, 279 [1949].

⁵³⁾ Manufact. Chem. pharmac. fine chem. Trade J. 14, 33 [1943].

⁵⁴⁾ Ebenda 14, 60 [1943]. ⁵⁵⁾ Ebenda 14, 95 [1943].

⁵⁶⁾ Ebenda 14, 130 [1943]. ⁵⁷⁾ Ebenda 14, 174 [1943].

⁵⁸⁾ Ebenda 14, 205 [1943]. ⁵⁹⁾ Ebenda 14, 239 [1943].

⁶⁰⁾ Ber. internat. Jury Ausstellung 1900; Ind. Parfumerie 1, 37 [1946].

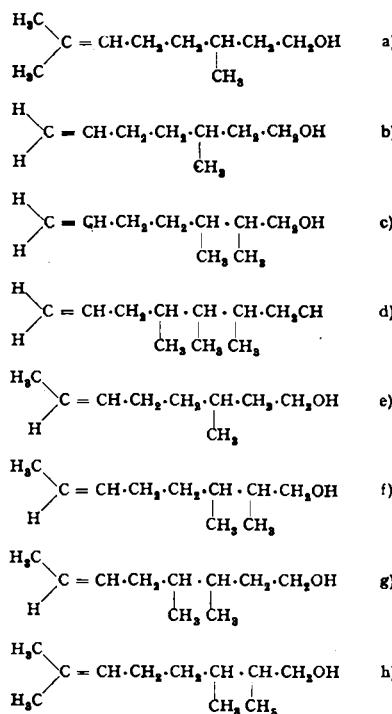
⁶¹⁾ Ind. Parfumerie 4, 137, 211, 252 [1949].

⁶²⁾ Der Geruch, Leipzig 1916. ⁶³⁾ Dtsch. Parfümerie-Z. 3, 125 [1917].

Ringe und faulig für Schwefel-, Phosphor- und Arsen-Verbindungen. *Ruzicka*⁶⁴⁾ zeigte jedoch, daß nach dieser Einteilung wirkliche Blumengerüche wie Linalool, Geraniol und Citronellol in die Gruppe der fruchtig riechenden Körper geraten. Für Jonon-Riechstoffe ist die *o*-Substitution allein durchaus unzureichend für die Herstellung des Veilchengeruches, da Dihydrojonon und Tetrahydrojonon harzig riechen. Auch *Tschirsch*²⁸⁾ lehnt die Einteilung nach *Henning* ab, stellt jedoch fest, daß gewisse Beziehungen zwischen Konstitution und Riechstärke hervortreten, insbes. erweisen sich $-\text{CHO}$, $>\text{CO}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ und Homologe, $-\text{COOR}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$ und Cl als wichtige osmophore Gruppen, welche unter gewissen Umständen (nicht immer) geruchsbildend sind.

Die Veränderungen des Geruchs als Folge chemischer Veränderungen der Moleköl sind auch Anlaß zu zahlreichen experimentellen Untersuchungen gewesen. Nach *Woker*⁶⁵⁾ riechen Verbindungen mit Doppelbindungen häufig angenehm, solche mit Dreifachbindungen dagegen unangenehm. Sind an einem Kohlenstoffatom alle Wasserstoffatome substituiert, und zwar zwei davon durch identische Gruppen, so haben die Verbindungen gewöhnlich campher-artigen Geruch, ebenso wirkt die Anwesenheit eines ungesättigten Atoms oder von Phenyl- oder Naphthyl-Gruppen. *Austerweil* und *Cochin*⁶⁶⁾ prüften den Einfluß, den Veränderungen der Citronellol-Moleköl auf den Rosengeruch hatten, sowie den Einfluß einer zweiten Doppelbindung auf Geranium-Gerüche⁶⁷⁾.

Am Citronellol untersuchten auch *v. Braun* und *Gosset*⁶⁸⁾ Zusammenhänge zwischen Geruch und Konstitution.



Die geringste Veränderung im Geruch gegenüber dem Citronellol (a) zeigt die Verbindung h; e, f, g zeigen einen gewissen Anklang an a, und zwar e am wenigsten, g am meisten; b, c und d zeigen gar keine geruchliche Verwandtschaft mehr zu a. Daraus schließen die Autoren, daß weitere Methyl-Gruppen in Nachbarstellung zu der bereits vorhandenen keinen wesentlichen Einfluß auf den Geruch ausüben, sondern daß geruchsbestimmend die Gruppierung $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-$ in einem bestimmten Abstand von der primären Hydroxyl-Gruppe ist, da bei Ersatz dieser Gruppierung durch $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-$ nur noch eine geringe und durch $\text{H}-\text{C}=\text{CH}-$ keine Geruchsähnlichkeit mit dem Ausgangsstoff festgestellt wurde. In der Gruppe der Aldehyde

⁶⁴⁾ Ebenda 5, 173 [1919]. ⁶⁵⁾ J. physical Chem. 10, 455 [1906].

⁶⁶⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 150, 1693 [1910].

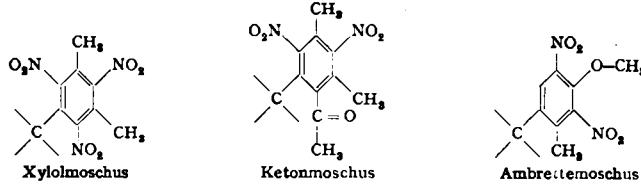
⁶⁷⁾ Ebenda 151, 440 [1910]. ⁶⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 373 [1924].

haben *v. Braun* und Mitarbeiter⁶⁹⁻⁷¹⁾ gefunden, daß das 2,6-Dimethyl-octanal zwar einen ähnlichen, aber angenehmeren Geruch hat als der isomere Pelargonaldehyd, es fehlt ersterem die allen normalen Fettaldehyden eigene stark haftende Nuance. Ein noch stärkerer Unterschied besteht zwischen dem Myristinaldehyd und dem 2,6,10-Trimethyl-undecylaldehyd. In der Reihe der Ketone $\text{C}_9\text{H}_{18}-\text{CO}-\text{CH}_3$, $\text{C}_8\text{H}_{17}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{C}_7\text{H}_{16}-\text{CO}-\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{C}_6\text{H}_{15}-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_9$ und $\text{C}_5\text{H}_{14}-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ist eine ganz kontinuierliche Änderung ihrer Geruchsnuancen zu beobachten, indem der Rautengeruch ab- und ein fruchtartiger Geruch zunimmt. Ähnliche Vergleiche führte *v. Braun*⁷²⁾ bei den Lactonen durch, bei denen ein Geruchssmaximum bei der Zahl von 11 Kohlenstoff-Atomen vorliegt, und bei denen der Einfluß der Verzweigung sehr charakteristisch ist. Bei Decalactonen und Undecalactonen untersuchten *Stoll* und *Bolle*⁷³⁾ Beeinflussungen des Geruches einerseits durch die Größe des Lacton-Ringes und andererseits durch Einführung von Doppelbindungen. Für das Zustandekommen des Veilchengeruches in der Jonon-Gruppe halten *Jitkow* und *Bogert*⁷⁴⁾ die Anwesenheit des Cyclohexen-Ringes für erforderlich, der mindestens drei Methyl-Gruppen tragen muß, davon zwei in *o*-Stellung zur Seitenkette, also entweder als gem. Dimethyl-Gruppe oder in *o,o'*-Stellung. Die Lage der Ringdoppelbindung beeinflußt den Geruchstyp dagegen nicht wesentlich. Zusammenhänge zwischen Geruch und chemischer Konstitution in der Reihe der substituierten α -Tetralone untersuchten *Cagniant* und *Buu-Hoi*^{75, 76)}. Sie fanden, daß 7-tert.-Amyltetralon-(1) und 8-tert.-Butyl-5-methyltetralon-(1) einen charakteristischen Sandelholzgeruch aufweisen, während die im hydroaromatischen Kern substituierten Verbindungen 2-Äthyl-7-tert.-butyltetralon-(1), 2-Äthyl-5-methyl-7-methoxy-8-isopropyltetralon-(1) und 7-tert.-Butyl-2-phenyltetralon-(1) diesen Geruch nicht mehr besitzen.

Derartige Arbeiten sind außerordentlich zahlreich. Ihr Ergebnis ist, daß bestimmte -osmophore - Gruppen maßgebend auf Geruchsart, Geruchsnuance und Geruchsstärke oder nur auf einen von diesen drei Faktoren wirken.

b) Geruch und Konstitution

Eine kleinere Zahl von Untersuchungen befaßt sich mit der Frage: Bestehen konstitutionelle Beziehungen zwischen ähnlich oder gleich riechenden Verbindungen? Solche Beziehungen können aufgestellt werden, wenn eine experimentell bewiesene Eigentümlichkeit des Riechvorganges berücksichtigt wird. Es riechen z. B. Nitrobenzol, Benzaldehyd, Furfurol und Cyanwasserstoff nach bitteren Mandeln; die ersten drei Substanzen kann man als ähnlich gebaut klassifizieren, HCN aber paßt dazu überhaupt nicht. Ebensowenig besteht eine Analogie zwischen den Moschus-riechstoffen (Exaltolid usw.) und Xylol-, Keton- und Ambrette-moschus, die aber wiederum untereinander gleichartigen Bau zeigen:



*Guillot*⁷⁷⁾ hat auf Grund experimenteller Feststellungen eine einleuchtende Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch gefunden. Danach fehlt bei verhältnismäßig zahlreichen Personen, die sonst normal reagieren und für Gerüche empfindlich sind, die Fähigkeit, einzelne wohl definierte Gerüche wahrzunehmen. Diese als Anosmie bezeichnete Erscheinung erstreckt sich meistens auf einen bestimmten Geruch, manchmal auch auf zwei bis drei bestimmte Gerüche. Es ist anzunehmen, daß bei diesen Personen gewisse Rezeptoren des Riechorgans fehlen oder jedenfalls nicht funktionsfähig sind. Es zeigte sich, daß eine Anosmie gegenüber

⁶⁹⁾ Ebenda 62, 235 [1929]. ⁷⁰⁾ Ebenda 62, 1489 [1929].

⁷¹⁾ Ebenda 62, 2880 [1929]. ⁷²⁾ Ebenda 70, 1250 [1937].

⁷³⁾ Helv. Chim. Acta 21, 1547 [1938].

⁷⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 63, 1979 [1941].

⁷⁵⁾ Bull. Soc. chim. France, Mém. (6) 9, 111 [1942].

⁷⁶⁾ Ebenda 9, 841 [1942].

⁷⁷⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 226, 1307 [1948].

Blausäure nicht mit einer solchen gegenüber Benzaldehyd verbunden ist. Ebenso konnten Personen, die den Moschusgeruch der Makrocyclen nicht wahrnehmen, doch sehr gut den sehr ähnlichen Geruch der oben genannten Nitro-Verbindungen erkennen, so daß daraus geschlossen werden muß, daß zwar die durch diese Verbindungen hervorgerufenen subjektiven Geruchseindrücke ähnlich sind, daß aber objektiv verschiedene Rezeptoren beteiligt sind. *Guillot*⁸³) hofft, mit Hilfe dieser partiellen Anosmien Zahl und Art der Grundgerüche festlegen zu können.

Um eine zeitlich begrenzte Anosmie handelt es sich im übrigen auch bei den bekannten Ermüdungserscheinungen und bei der Erscheinung des Geruchsumschlages, also bei der Tatsache, daß man bei längerer Einwirkung eines riechenden Stoffes diesen nicht mehr, wohl aber andere Geruchsstoffe bzw. andere Geruchskomponenten desselben Stoffes wahrnimmt. Ein solcher Geruchsumschlag wurde z. B. von *Kauffmann* und *Vorländer*⁷⁹) für das Trimethylamin und andere übelriechende Verbindungen beobachtet. Die Einwirkungszeit, die für eine solche Ermüdung erforderlich ist, ist bei den einzelnen Geruchsstoffen recht verschieden, sie beträgt zum Beispiel nach *Ohma*⁸⁰) bei Campher 2 bis 3, bei Citral dagegen 7 bis 8 Minuten. In gleicher Weise läßt sich die von *F. B. Hoffmann*^{81, 82}) beobachtete und als Parosmie bezeichnete Erscheinung, daß nach Katarrhen der Nasenhöhle der Geruchssinn nicht gleichmäßig wiederkehrt, sondern daß Gerüche gegen vorher zuerst in veränderter Form wahrgenommen werden, dadurch erklären, daß nicht alle Geruchsrezeptoren gleichzeitig wieder in Funktion treten.

Die Geruchsermüdung ist für den Parfümeur eine wichtige Methode, um zusammengesetzte Gerüche zu analysieren, indem zunächst der am meisten hervortretende Geruch des Parfüms bestimmt und dann die Nase mit dem identifizierten reinen Geruch ermüdet wird, so daß dann weitere, vorher nicht erkannte Geruchsnoten wahrgenommen werden können. Eine solche Geruchsanalyse, die die Grundlage für die Nachahmung in der Parfümerie ist, wird sehr anschaulich von *Collumbien*^{83, 84}) beschrieben, während sich *Gheesman*⁸⁵) mit dem Einfluß der Ermüdung durch einen Geruch auf die Erkennungsschwelle eines anderen Geruches beschäftigt; ein solcher Einfluß muß immer dann angenommen werden, wenn einzelne Rezeptoren durch beide Gerüche angeregt werden. Auch *Le Magen*⁸⁶) hält die Untersuchung der partiellen Anosmien für die geeignete Methode, um Aufschlüsse über den Mechanismus des Riechens zu erlangen.

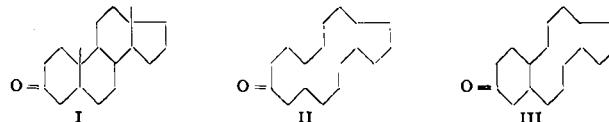
In unserem Zusammenhang sind die *Guillotschen* Untersuchungen über die Anosmierscheinungen außerordentlich wichtig. Es geht aus ihnen hervor, daß bei gleich oder ähnlich riechenden Stoffen Beziehungen im chemischen Bau bestehen können, aber nicht zu bestehen brauchen. Wo solche Beziehungen bestehen können, erscheint es wertvoll, ihnen nachzuspüren und Folgerungen, die sich daraus ergeben, zu prüfen. Die wichtigste Bedingung für ein solches ähnliches Geruchsverhalten, die bisher aufgefunden wurde, scheint die zu sein, daß ähnlich riechende Stoffe einen analogen sterischen Molekelnbau besitzen müssen. Diese Beziehung ist auch theoretisch leicht deutbar, wenn man die Geruchstheorie von *Guillot*⁵¹) heranzieht, die man geradezu als Theorie der komplementären Molekularstrukturen bezeichnen kann.

*E. Fischer*⁸⁷) hat schon für den Einfluß der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme das Bild von Schlüsselloch und Schlüssel geprägt. Entsprechend dieser Theorie müssen chemische Verbindungen, um einen Geruch hervorrufen zu können, infolge Flüchtigkeit und Lipoidlöslichkeit zu den Osmorezeptoren gelangen können, dann aber einen solchen räumlichen Bau besitzen, der die Adhäsion an bestimmte Rezeptorstellen von passendem Bau erlaubt. Wenn man nun eine bestimmte Anzahl von Grundgeruchsmöglichkeiten, gegeben durch die in den Osmorezeptoren vorhandenen Einheiten von verschiedenem Bau, annimmt, so werden diese Grundgerüche angeregt durch Verbindungen, die räumlich zu diesen Einheiten passen. Man kann sich leicht vorstellen, daß ein Riechstoff, der z. B. auf einer Seite seiner Molekeln genau zu dem Receptor A paßt, auf seiner anderen Seite auch noch eine gewisse Affinität für den Receptor B besitzt. Der tatsächliche Geruchseindruck setzt sich dann aus einer stärkeren Anregung des Receptors A und einer geringeren des Receptors B zusammen. Damit wird auch erklärt, warum verschiedene Verbindungen, z. B. Indol, stark verdünnt einen anderen Geruchsscharakter haben als konzentriert. Wenn nur wenige Moleküle

die Geruchsrezeptoren erreichen, dann werden sie ausschließlich diejenigen besetzen, zu denen sie am besten passen, und nur den entsprechenden Geruchseindruck hervorrufen. Wird aber die Konzentration der Riechstoffmoleküle größer, dann werden auch noch andere, nur beschränkt dazu passende Rezeptoren angeregt, und es ergibt sich eine daraus resultierende, von der ersten verschiedenen Geruchsnuance. Eine solche Theorie über das Zustandekommen eines Geruches knüpft nicht an das Vorhandensein gewisser funktioneller Gruppen an, vor allem nicht an das von Lückenbindungen. Daß Verbindungen mit Lückenbindungen relativ viel häufiger als gesättigte Verbindungen riechen, läßt sich aber zwangsläufig damit erklären, daß Lückenbindungen zu Resonanzerscheinungen und damit zu einer Variationsfähigkeit der Molekularstruktur Veranlassung geben. Diese erhöhen die Wahrscheinlichkeit, daß eine dieser Strukturen komplementär zu einer Rezeptorstruktur ist. Ebenso ist der Einfluß der osmophoren Gruppen mit einer besonderen Affinität zu den Osmorezeptoren erklärbar, ohne daß unbedingt solche osmophoren Gruppen in der Molekeln vorhanden sein müßten. Es ist also nicht wie bei der Dipoltheorie von *Müller*³⁹⁻⁴²) erforderlich, u. U. einen anomalen Mechanismus anzunehmen.

Auch gewisse Parallelen zwischen geruchlichen und physikalischen Eigenschaften einer Verbindung, insbes. ihrem Infrarot- und Ramanspektrum, sind nicht erstaunlich, da ja die physikalischen Eigenschaften Ausdruck des Baues der Moleküle sind.

Ähnlichkeit im Molekelnbau besteht z. B. auch zwischen dem moschusartig riechenden Androstanon-(3) (I) und Dihydrozibeton (II); die von *Prelog*, *Wirth* und *Ruzicka*⁸⁸) daraufhin geplante Darstellung der bicyclischen Verbindung III war aber bisher noch nicht



möglich. Ferner sind Benzol und Borazol analog gebaut und weisen auch ähnlichen Geruch auf. Im Zusammenhang hiermit ist auch die besondere Rolle zu nennen, die nach *Bert*⁸⁹) die stark verzweigten und daher die Molekularstruktur wesentlich bestimmenden Gruppen Isopropyl und tert.-Butyl in der Riechstoffchemie spielen, sowie die oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Geruch und der Gruppierung $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ | \\ \text{C}=\text{CH}- \\ | \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ in einem bestimmten Abstand von der primären Hydroxyl-Gruppe in der Citronellol-Molekeln nach *v. Braun* und *Gosse*⁸⁸).

c) Geruch und Konfiguration

Der stärkste Beweis für einen solchen Einfluß des räumlichen Baues eines Stoffes auf sein Geruchsverhalten wäre der Nachweis einer Verschiedenheit eines der Geruchsfaktoren bei Enantiomeren. Daneben würde eine Verschiedenheit beweisen, daß nicht allein physikalische oder chemische Eigenschaften, die beiden optischen Antipoden gemeinsam sind, den Geruch hervorrufen.

Singh und *Lat*^{90, 91}) sowie *v. Braun* und Mitarbeiter⁹²⁻⁹⁵) haben verschiedentlich über solche Verschiedenheiten der Geruchsnuancen bei Enantiomeren berichtet, doch hat schon *F. Richter*⁹⁶) dagegen eingewandt, daß ein solcher Vergleich nicht statthaft ist, wenn es sich um Substanzen handelt, die aus verschiedenen Ausgangsstoffen oder über flüssige Zwischenprodukte hergestellt wurden, deren Reinigungsmöglichkeiten auch bei größter Sorgfalt beschränkt sind. Für die Geruchseinheit einer Verbindung gibt es kein anderes Kriterium als die geruchliche Prüfung selbst, da die Nase empfindlicher als alle physikalischen Reinheitsprüfungen ist. Ein geruchlicher Vergleich ist aber nur dann zulässig, wenn es sich um einwandfrei geruchsreine Präparate handelt. Diese Voraussetzung erscheint in den genannten Arbeiten nicht in dem Maße gewährleistet, daß sie zum Beweis für die Richtigkeit der Theorie des Zusammenhangs zwischen Molekelnbau und Geruch herangezogen werden könnte. Wie

⁷⁸) Ebenda 226, 1472 [1948]. ⁷⁹) Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2735 [1910].
⁸⁰) Arch. Néerland. Physiol. l'homme, animaux 6, 567 [1922].
⁸¹) Münch. med. Wschr. 65, 1369 [1918].
⁸²) Z. Biologie 73, 29 [1921]. ⁸³) Ind. Parfumerie 2, 395 [1947].
⁸⁴) Soap, Perfum. Cosmet. 22, 860 [1949].
⁸⁵) Ebenda 22, 697 [1949].
⁸⁶) Ind. Parfumerie 3, 170 [1948].
⁸⁷) *Emil Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2992 [1894].

⁸⁸) Helv. Chim. Acta 29, 1425 [1946]. ⁸⁹) Ind. Parfumerie 1, 305 [1946].
⁹⁰) Nature [London] 144, 910 [1939].
⁹¹) Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A, 12, 230 [1940].
⁹²) Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 2268 [1923].
⁹³) Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2210 [1925].
⁹⁴) Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1999 [1926].
⁹⁵) Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2438 [1927].
⁹⁶) Diese Ztschr. 38, 1200 [1925].

schwer es ist, geruchsreine Präparate herzustellen, haben *Doll* und *Nerdel*⁹⁷⁾ am Elemol gezeigt, das einerseits aus Elemöl, andererseits aus Citronellöl gewonnen wurde: Beide Präparate zeigten sehr bald identische physikalische Konstanten, doch trotz vielfachen Umkristallisierens gut kristallisierender Derivate konnte geruchliche Übereinstimmung nicht erreicht werden.

Geruchliche Reinheit kann man mit genügender Sicherheit annehmen, wenn zwei Präparate einer chemischen Verbindung, aus verschiedenen Ausgangsstoffen hergestellt, keine geruchlichen Differenzen mehr aufweisen. *Doll* und *Bournot*⁹⁸⁾ haben solch ein geruchlich reines Antipodenpaar hergestellt, indem sie einerseits D-Menthol aus Geraniumöl, L-Menthol aus dem Pulegon des Poleiöls, andererseits beide Antipoden aus dem Racemat darstellten und so lange reinigten, bis eine Anzahl geruchlich geübter Personen einen Unterschied zwischen den beiden D-Mentholen bzw. den beiden L-Mentholen nicht mehr feststellen konnte. Der Geruchsvergleich ergab, daß das *Minimum perceptibile* bei beiden Antipoden gleichermaßen bei 1,3 γ in 1,5 l Luft liegt; ebenso wurde eine identische Erkennungsschwelle von 3,2 γ für beide gefunden. Ein Intensitätsunterschied machte sich erst oberhalb einer Konzentration von 29 γ in 1,5 l Luft bemerkbar, und zwar wird dieser Unterschied von *Doll* und *Bournot* darauf zurückgeführt, daß von dieser Konzentration ab nicht nur der Olfactorius, sondern auch benachbarte Sinneswerkzeuge, nämlich Trigeminus und Geschmacksnerven, gereizt werden, indem Menthol ein Kältegefühl hervorruft, und zwar wirkt L-Menthol hierbei etwa dreimal stärker als D-Menthol. Ebenso ist das Kältegefühl, das L-Menthol auf der Hand hervorruft, noch bis zu 25 γ, beim D-Menthol erst ab 250 γ, bemerkbar. Ein Unterschied in der Geruchsnuance zwischen den beiden Mentholen konnte nicht festgestellt werden, soweit im Hinblick auf das unterschiedliche Kältegefühl überhaupt von einem reinen Geruchsvergleich gesprochen werden kann. *v. Skramlik*⁹⁹⁾ hat gefunden, daß Geruchsempfindungen mit Empfindungen aus benachbarten Sinnengebieten leicht zu einer Einheit verschmelzen. Die Begleitempfindungen sind nur da leicht nachweisbar, wo sie stark hervortreten, wie das eben beim Menthol die starke Kälteempfindung ist. Es ist dann wahrscheinlich, daß es sich um eine reine Geruchsempfindung handelt, wenn der Reiz nicht lokalisiert werden kann, also z. B. nicht gesagt werden kann, auf welcher Seite der Nase ein Riechstoff dargeboten wird. *v. Skramlik* hat eine Reihe solcher reiner Riechstoffe ausgesucht und daran die gleichzeitige Einwirkung zweier und mehrerer Geruchsreize studiert. Um wirklich über den Geruch zweier enantiomorpher Verbindungen verbindliche Aussagen machen zu können, müßte ein geruchsreines Isomerenpaar aus dieser Reihe so sorgfältig dargestellt werden, wie es *Doll* und *Bournot* taten. Damit müßte ein Geruchsvergleich durchgeführt werden. Solche Untersuchungen, die sehr erhebliche Mengen an optisch aktivem Material erfordern, liegen bisher nicht vor. Bei einer chemischen Reaktion müßte zwischen einem optisch aktiven Riechstoff und der als optisch aktiv anzunehmenden Substanz der Nervenfaser wie auch sonst bei analogen Reaktionen eine bevorzugte Wechselwirkung mit einem Antipoden eintreten, die in diesem Fall zu verschiedenem Geruch führen würde. Da eine solche Verschiedenheit nicht festzustellen war, folgern *Doll* und *Bournot* aus ihren Versuchen, daß es sich bei dem Geruchsvorgang nicht um eine substantielle Wechselwirkung zwischen Riechstoff und Nervenfaser handelt.

Man kann aber ein anderes Ergebnis als eine starke Stütze dafür ansehen, daß dem räumlichen Bau der Riechstoffe eine ausschlaggebende Rolle zukommt: Es wurde darauf hingewiesen, welche Reinheitsanforderungen an Stereoisomere zu stellen sind, ehe man Schlüssefolgerungen aus geringen Unterschieden in der Geruchsintensität oder -nuance ziehen darf. Auf Geruchsverschiedenheit wird man aber wohl dann einwandfrei schließen dürfen, wenn von zwei Stereoisomeren das eine einen ausgeprägten, das andere überhaupt keinen Geruch aufweist. Das ist bei einigen von *Prelog*, *Ruzicka*, *Meister* und *Wieland*^{100, 101)} dargestellten Steroiden der Fall, und zwar wird bei ihnen der Geruch im gleichen Sinne von der Konfiguration beeinflußt wie die männliche Hormonwirkung. Nach den Autoren zeigen Steroide mit OH-Gruppe in 3 α-Stellung intensiveren Geruch als die 3 β-Derivate;

der Hauptunterschied ist aber mit einer Umkehr der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 verbunden. Während nämlich die beiden epimeren Δ¹⁶-Androsten-3-ole und die entsprechenden Dihydro-Derivate deutlichen Moschusgeruch aufweisen, sind die beiden epimeren Δ¹⁶-Ätiocholen-3-ole sowie deren Dihydro-Derivate, die beiden Ätiocholan-3-ole, praktisch geruchlos.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Überblickt man das Material, so ist das Ergebnis auf der physiologischen Seite ziemlich negativ. Es ist bisher nicht gelungen, eine absolute Geruchsskala zu finden und festzulegen. Der Mechanismus des Riechvorganges kann sehr verschieden beschrieben werden. Die meisten der Theorien darüber sind gleichwahrscheinlich und unwahrscheinlich. Man hat wohl das gleichzeitige Zusammentreffen verschiedener Ursachen für den Riechvorgang anzunehmen.

Weitergekommen ist man vor allem wohl durch die Arbeiten von *Guillot*^{61, 77, 78)} von der chemischen Seite her: Die Theorie der komplementären Molekularstrukturen faßt einerseits sehr viele Riechtheorien zusammen und erklärt sie, andererseits gestattet sie es, „Regeln“ über konstitutionelle Bedingtheiten des Geruches aufzustellen. Versucht man, diese Regeln in Worte zu fassen, so kann man vielleicht sagen: Zwei Eigentümlichkeiten der Konstitution haben Einfluß auf die geruchlichen Eigenschaften: 1. der allgemeine sterische Aufbau der Moleköl (die allgemeine Molekoloberflächenform), 2. gewisse osmophore Gruppen. Diese Einflüsse sind ähnlich von *Ruzicka*²⁷⁾ aufgeführt worden. Will man die Art dieser Einflüsse auf den Geruchsvorgang definieren, so muß wohl gesagt werden, daß die Molekoloberflächenform Art und Stelle der Adsorption (der physikalischen Adsorption) der Riechstoffmoleköl auf der Nervenfaser bestimmt, während die (meist polaren) osmophoren Gruppen entweder in Reaktion treten oder Reaktionsvorstufen ausbilden. Die relative Stärke beider Einflüsse bedingt sowohl Geruchsart und Geruchsnuance als auch Geruchsstärke. Das hat eine wichtige Folgerung, die durch die Erfahrung bestätigt wird: In homologen Reihen wird die osmophore Gruppe bei den niederen Gliedern den relativ stärksten Einfluß haben, bei den höheren den schwächeren; bei den höheren Gliedern wird die Molekoloberfläche ausschlaggebend. Nun ist die chemische Reaktion, an der die osmophore Gruppe teilnimmt, begleitet von einer dem Riechen an und für sich fremden Empfindung, z. B. einem Schmerz- oder Kältegefühl. Daher ist zu erwarten, daß bei vorherrschendem Einfluß der osmophoren Gruppe der Geruch stechend ist (Geruch + Schmerzempfindung), daß dagegen „reiner“ Geruch bei wachsender Bedeutung der Molekoloberfläche eintritt. Das ist auch der Fall. Man vergleiche z. B. den Geruch der homologen Reihen von n-Fettaldehyden oder Fettsäuren: Stechend bei den niedrigen Gliedern, unangenehm, aber nicht schmerhaft, bei den höheren. Die durch den niedrigen Dampfdruck der höheren Glieder bedingte niedrigere Konzentration der riechenden Moleköl im Riechraum ist nicht der Grund für diesen Unterschied. Wie eigene Versuche zeigten, änderten die höheren Fettaldehyde bei Temperaturanstieg ihren Geruch nur sehr wenig.

Die aufgestellten Hypothesen können wahrscheinlich gemacht werden durch das oben geschilderte Material. Für den Einfluß der Molekoloberflächenform besonders auf zwischenmolekulare Kräfte, also z. B. auf die Adsorption, sprechen außerdem auch die Ergebnisse von *Lüttringhaus*¹⁰²⁾, der eine charakteristisch verschiedene „Schmelzpunktkonstante“ (Schmelzwärme : Molekoloberfläche) für Moleköl mit verschiedener Oberflächenform gefunden hat. Weiter kann man anführen, daß die makrocyclischen Ringe unbeschadet der funktionellen Gruppe, die sie enthalten, ähnlich riechen. Es ist bei diesen Verbindungen zudem bekannt, daß die funktionelle Gruppe in den Ring hineinweist, also gegen Reaktionen abgeschirmt ist. Auch der campher-artige Geruch von Verbindungen mit kugel- oder halbkugelförmiger Molekoloberfläche ist hier zu erwähnen, wie z. B. das von *Grundmann*¹⁰³⁾ kürzlich beschriebene 2.4.6-Trimethyl-1.3.5-triazin.

Legt man diese Hypothesen nun zu Grunde, so lassen sich z. B. die Ergebnisse von *Doll* und *Bournot*⁹⁸⁾ zwanglos deuten. Daß bei niedrigen Konzentrationen die beiden Antipoden des

⁹⁷⁾ Bericht Schimmel & Co. 1940, 46. ⁹⁸⁾ Pharmazie 4, 224 [1949].

⁹⁹⁾ Naturwiss. 12, 813 [1924]. ¹⁰⁰⁾ Helv. Chim. Acta 28, 618 [1945].

¹⁰¹⁾ Ebenda 28, 1651 [1945].

¹⁰²⁾ Diese Ztschr. 59, 228 [1947]. ¹⁰³⁾ Vgl. diese Ztschr. 63, 220 [1951].

Menthols gleich riechen, hat nach unseren Annahmen seinen Grund darin, daß hier vorzugsweise die Molekelform Einfluß hat, da Adsorption eintritt. Der sterische Bau des D- und L-Menthols ist nun nicht so grundsätzlich verschieden, und die Adsorptionskräfte sind nicht so stark sterisch beeinflußbar, als daß die beiden Antipoden nicht an gleicher Stelle und mit gleicher Stärke am Riechnerven adsorbiert werden könnten. Bei höheren Konzentrationen dagegen tritt neben der Adsorption (bedingt durch die Molekelform) die Reaktion der osmophoren Gruppe (OH-Gruppe?) in Erscheinung. Bei dieser Reaktion ist, wie ja auch *Doll* annimmt, ein sterischer Einfluß wahrscheinlich. Die Folge davon ist die verschiedenen starke Kälteempfindung, die die beiden Antipoden verursachen.

Auch eigene Ergebnisse können in dieser Weise gedeutet werden. Von den eingangs erwähnten Di-n-alkyl-acetaldehyden besitzt der Äthyl-n-amyl-acetaldehyd einen ausgesprochenen Geruch nach Orangenschalen, während dieser Geruch bei n-Propyl-n-butylacetaldehyd und Di-n-butylacetaldehyd nicht so charakteristisch ist, sondern sich wieder mehr dem schärferen, etwas ranzigen Geruch des als Vergleichssubstanz benutzten n-Pelargonaldehyds nähert. Nimmt man den in der Parfümerie vielfach benutzten Methyl-n-heptylacetaldehyd hinzu, so scheint es, daß die geruchlichen Eigenschaften besonders günstig bei den Aldehyden sind, die die Aldehyd-Gruppe in 2- oder 3-Stellung der geraden Kohlenwasserstoffkette tragen. Die Geruchsnote nähert sich wieder derjenigen des normalen, unverzweigten Aldehyds, je symmetrischer die Aldehyd-Gruppe mit der Kohlenwasserstoff-Kette verknüpft ist.

Versucht man eine Erklärung auf Grund der obigen Hypothese, so kann man hier fast Rückschlüsse aus dem Geruch auf die Molekularstruktur ziehen, die evtl. beweisbar sind. Von dem geradkettigen Aldehyd ist anzunehmen, daß seine Aldehyd-Gruppe verhältnismäßig wenig – höchstens von einer Seite her – abgeschirmt ist, in welchem Aggregatzustand, gasförmig, gelöst oder als Tröpfchen, er auch an das Riechzentrum gelangen mag. Die osmophore Gruppe dieses Aldehyds wird sich also, wenn auch abgeschirmt, bemerkbar machen. Bei den Dialkyl-acetaldehyden dagegen wird die resultierende Molekelform entweder leicht verschiebbar sein oder durch den Energieinhalt der vielen möglichen Konfigurationen bestimmt werden. Zwei „Grenzzustände“ sind hier a priori denkbar, einmal ein kranzartiges Umschließen der CHO-Gruppe von beiden Seiten her, wobei diese Gruppe dann vollkommen abgeschirmt ist, oder ein

Abspreizen der Alkylketten nach der entgegengesetzten Seite hin. Dieses Abspreizen wird begünstigt sein durch Dispersionskräfte zwischen den Alkyl-Gruppen. Enthalten beide Alkyl-Gruppen die gleiche Zahl von Resten, so ist diese energetische Begünstigung am größten, wie von *Hildebrand*¹⁰⁴⁾ festgestellt wurde.

Nach der Geruchsart genügt bei den symmetrischen Dialkyl-acetaldehyden diese Begünstigung, um die zweite Form zur vorherrschenden Form zu machen. Hier tritt also wieder unter der Wirkung der osmophoren Gruppe, die noch stärker abgeschirmt ist als bei der geradkettigen Verbindung, der „Aldehyd-Geruch“ auf. Dagegen scheint bei den unsymmetrischen Dialkyl-acetaldehyden die ringförmige Form begünstigt zu sein. Das hat zur Folge, daß hier die Molekelform den Geruch zum fruchtartigen hin verschiebt.

Natürlich sind solche Schlußfolgerungen mit Vorsicht aufzufassen, andererseits zeigen sie aber einen Weg, wie Geruchsbeziehungen objektiver Prüfung zugänglich gemacht werden können und wie man den Geruch nicht nur als empirische erinnerungsmäßige Hilfe, sondern auch als empfindlichen Hinweis auf das Vorliegen oder Vorwiegen einer besonderen Molekelform benutzen kann. Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß die von *Guillot*¹⁷⁾ auf Grund der Untersuchung der partiellen Anosmien aufgefundene Tatsache, daß der gleiche oder ähnliche Geruch verschiedenartiger Stoffe nicht auf der Reizung identischer Geruchszentren beruht, in keinerlei Widerspruch zu den vorstehenden Hypothesen steht. Hier handelt es sich zweifellos um ein biologisches Problem. Man kann sich etwa vorstellen, daß bei genügender Anzahl von reinen Geruchszentren im Riechnerven nicht für alle solche Zentren im Gehirn entsprechend viele Reizauflaufvorrichtungen vorhanden sind und daher verschiedene Reize „irrtümlich“ als identisch empfunden werden.

Das Problem Konstitution und Geruch kann sowohl Chemiker als auch Biologen zu gründlichen und vielseitigen Untersuchungen anregen. Am meistversprechenden erscheint es, jetzt weiter in experimenteller Richtung die Einflüsse von Molekelform und Art und Stellung der osmophoren Gruppen auf den Geruch zu untersuchen bzw. Stoffe zu synthetisieren, die bei gleicher Molekelform verschiedenen Aufbau besitzen, die also der Theorie nach trotzdem Geruchsanalogien zeigen sollten.

Eingeg. am 7. August 1951

[A 391]

¹⁰⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 794 [1937].

Aminosäure-Decarboxylasen

Von Prof. Dr. Dr. E. WERLE, München

Chirurgisch-klinisches Institut der Universität München

Decarboxylierungsprodukte von Aminosäuren finden sich in Tieren, Pflanzen und Bakterien¹⁾. Ihre biologische Bedeutung ist vielseitiger, als ursprünglich angenommen wurde, weshalb das Interesse für die Aminosäure-Decarboxylasen²⁾ erheblich zugenommen hat. Am eingehendsten sind die Bakterienenzyme untersucht.

I. Aminosäure-Decarboxylasen der Bakterien

Die Vermutung, alle Aminosäuren seien durch Bakterien decarboxylierbar, hat sich bisher nicht bestätigt. Bei der Untersuchung zahlreicher Stämme der verschiedenen Bakteriengruppen wurden nur für sechs Aminosäuren rasch wirkende Decarboxylasen aufgefunden³⁾, nämlich für L-Histidin, L-Ornithin, L-Lysin, L-Arginin, L-Tyrosin und L-Glutaminsäure. L-Asparaginsäure, Phenylalanin¹⁸⁾ und Dioxyphenylserin werden durch

¹⁾ M. Guggenheim: Die biogenen Amine, S. Karger, Basel/New York 1940 u. 1951.

²⁾ Zusammenfassende Darstellungen¹⁻¹⁰⁾.

³⁾ P. Holtz, Erg. Physiol. 44, 230 [1941].

⁴⁾ E. Werle, diese Ztschr. 56, 141 [1943].

⁵⁾ E. Werle, Fermentforsch. 17, 103 [1943].

⁶⁾ H. Blaschko, Adv. Enzymology 5, 67 [1945].

⁷⁾ C. F. Gale, ebenda 6, 1 [1946].

⁸⁾ P. Karrer, Schweiz. Z. Path. u. Bakteriol. 10, 351 [1947].

⁹⁾ E. Werle, Z. Vit.-Ferm.-Horm.-Forsch. 1, 504 [1947].

¹⁰⁾ J. C. Gunsalus, Fed. Proc. 9, 556 [1950].

¹¹⁾ H. Blaschko, Biochim. et Biophys. Acta 4, 130 [1950].

¹²⁾ O. Schales in: Sumner-Myrbäck, Enzymes. Acad. Press Inc. New York 1951.

¹³⁾ R. W. McGilvery u. P. P. Cohen, J. biol. Chemistry 174, 813 [1948].

Bakterien langsam decarboxyliert. Die Amine von Tryptophan, Valin, Leucin und Serin sind als bakterielle Stoffwechselprodukte in biologischem Material gefunden worden¹⁾, doch ist unbekannt, ob sie durch fermentative Decarboxylierung entstehen.

Wirkungsspezifität?

Es werden nur L- α -Aminosäuren decarboxyliert, die außer der NH₂- und COOH-Gruppe noch eine dritte polare Gruppe besitzen. Eine Ausnahme macht das Phenylalanin¹⁸⁾. Peptidgebundene oder am Stickstoff substituierte Aminosäuren oder α -Ketosäuren werden nicht angegriffen. Wahrscheinlich vermag schon die durch eine der polaren Gruppen einer Aminosäure vermittelte lockere Bindung an Plasmakolloide die Decarboxylierung zu verhindern. So ist es z. B. erklärlich, daß neben einer hochaktiven Lysin-decarboxylase in Bakterien eine hohe Konzentration an freiem Lysin bestehen kann⁷⁾. Da L-Lysin-Decarboxylase L-Ornithin nicht anzugreifen vermag und umgekehrt Ornithin-Decarboxylase Lysin nicht angreift, ist auch die Länge der