



ANGEWANDTE
CHEMIE © WILEY-VCH

Allerlei Trends: die neuesten Entwicklungen in der Riechstoffchemie**

Philip Kraft,* Jerzy A. Bajgrowicz, Caroline Denis und Georg Fráter

Neben der nahe verwandten Chemie der Aromen ist die Riechstoffchemie eine der wenigen Bereiche, wenn nicht gar der einzige, in denen der Chemiker unmittelbar Struktur-Wirkungs-Beziehungen erfahren kann. Dieser Aufsatz stellt Struktur-Geruchs-Beziehungen und Olfaktophor-Modelle für alle wichtigen Geruchsrichtungen der Parfümerie vor: „fruchtig“, „grün“, „marin“, „blumig“, „würzig“, „holzig“, „Ambra“ und „Moschus“. Neue Trendsetter und so genannte captive Riechstoffe dieser Geruchsnoten werden vorgestellt und die jüngsten Aktivitäten und Highlights im Bereich der Riechstoffchemie zusammengefasst. Das Maßschneidern von Riechstoffen, ihre chemischen Synthesen und ihre Verwendung in der modernen Parfü-

merie werden ebenfalls behandelt. Unsere Auswahl wurde bestimmt von und illustriert mit kreativen Parfümkompositionen, und die neuen Riechstoffe, die die aktuellen Trends setzen, werden hervorgehoben. Neue Riechstoffe für Grapefruit- und Johannisbeerakkorde, für Galbanum- und Blätterkopfnoten werden behandelt. Und Substanzen mit modischen marinen, ozonigen und aquatischen Facetten kommen ebenso zur Sprache wie neue Riechstoffe für die klassischen Mai-glöckchen-, Rosen- und Jasminakkorde. Verbindungen süßer und würziger Duftrichtungen fehlen genausowenig wie die neuesten Entwicklungen im Bereich der Holznoten, wie etwa Sandelholz und Vetiver. Wir schließen unseren Überblick ab mit Moschus-

und Ambra-Riechstoffen, die ungewöhnliche Strukturmerkmale aufweisen. Einige Dufttrends und parfümistische Effekte werden anhand von mikroverkapselten Duftproben illustriert, und außerdem wird hervorgehoben, in welchen Bereichen der größte Bedarf für neue Parfümrohstoffe oder Synthesestrategien besteht. Unser Ziel ist es, Chemiker für Themen aus der Riechstoffchemie zu begeistern und sie teilhaben zu lassen am Entwurf und der Synthese neuer Riechstoffe. Dieser Aufsatz gibt einen aktuellen Überblick über das Gesamtgebiet.

Stichwörter: Duftstoffe • Makrocyclen • Molecular Modeling • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Terpenoide

1. Einleitung

Albert Eschenmoser sagte einmal:^[1] „Wir alle stimmen darin überein [...], dass sich das Schwergewicht der Syntheseforschung zur *Synthese von Eigenschaften* verlagert, weg von der bloßen Herstellung von Verbindungen.“ In diesem Sinne ist die Riechstoffchemie ein besonders prädestiniertes

Forschungsgebiet; tatsächlich eines der wenigen, in denen synthetisch arbeitende Chemiker unmittelbar Struktur-Wirkungs-Beziehungen erforschen und erfahren können: einfach durch Riechen.

Allerdings ist die *Synthese von Eigenschaften* nicht jetzt erst en vogue, sie stand bereits am Anfang der modernen Organischen Chemie – die Isolierung und Identifikation der so genannten riechenden Prinzipien kostbarer, als Parfümrohstoffe eingesetzter Naturprodukte war ein bedeutendes Kapitel. So waren etwa die Geruchseigenschaften von Cumarin **1**, das zuvor nur durch Isolierung aus Tonkabohnen zugänglich war, für Perkin der Auslöser, an dessen Strukturaufklärung und industriellen Synthese zu arbeiten.^[2] Im Jahr 1876 wurde Cumarin **1** kommerziell auf dem Markt erhältlich und inspirierte Jean-François Houbigant mit der traditionellen Parfümerie der Eaux de Cologne zu brechen. Durch Kombination von Cumarin mit Eichenmoos, Geranium und Bergamotte kreierte er einen Akkord, der kein Versuch mehr war, einen Naturduft nachzuahmen, sondern einen völlig neuen Phantasiegeruch darstellte. Das Resultat hieß „Fougère Royale“ (1882), ein Parfüm, das einen wichtigen Trend

[*] Dr. P. Kraft, Dr. J. A. Bajgrowicz, C. Denis, Dr. G. Fráter
Givaudan Dübendorf AG, Riechstoff-Forschung
8600 Dübendorf (Schweiz)
Fax: (+41) 1-8242926
E-mail: philip.kraft@givaudan.com

[**] *Anmerkung zu Warenzeichen:* Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenzeichen berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann verwendet werden dürfen. Es handelt sich vielmehr häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen ®, auch wenn sie nicht besonders als solche gekennzeichnet sein sollten. – *Anmerkung zur Parfümanalyse:* Die in diesem Beitrag angegebenen Prozentzahlen von Parfümrohstoffen in Markprodukten sind gerundete Werte. Sie beziehen sich außerdem häufig auf GC-Flächenprozente (FID) und sind daher nicht frei von analytischen Fehlern.

setzte und schließlich einer ganzen Familie von verwandten Parfüms ihren Namen verlieh, den Fougèreparfüms. Somit begann die Geburtsstunde der modernen Parfümerie mit Cumarin 1. In aller Kürze werden im Schema 1 weitere Riechstoffe vorgestellt, die eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der Parfümerie spielten, jede Verbindung zusammen mit einem anschaulichen Beispiel für einen wichtigen Einsatz in einem bedeutenden Parfüm.

Neue Trends in der Parfümerie wurden fast immer von neuen synthetischen Riechstoffen ausgelöst, oder wie Ernest Beaux, der Schöpfer von „Chanel N°5“, 1952 sagte: „Wir müssen auf die Chemiker zählen, neue Substanzen zu finden, wenn wir wirklich neue und originelle Noten kreieren wollen. Ja, die Zukunft der Parfümerie liegt tatsächlich in den Händen der Chemie.“^[3] In diesem Aufsatz möchten wir die Chemie hinter den aktuellen Trends in der Parfümerie vorstellen, das Design neuer Verbindungen zeigen und die jüngsten Entwicklungen in der Riechstoffchemie zusammenfassen. Verfahren und Verbindungen von mehr technischem und industriellem Interesse wurden in ergänzenden Übersichtsartikeln behandelt.^[4]

2. Fruchtige Riechstoffe

2.1. Ein Olfaktophor-Modell für fruchtige Riechstoffe

Selbst ohne jedes Parfümeriewissen wird sich jeder Chemiker an den fruchtigen Geruch aliphatischer Ester aus der Anfangszeit seines Studiums erinnern. Daher werden wir in unserer Diskussion der Geruchsnoten auch bei den fruchtig riechenden Verbindungen beginnen; und den Geruchsübergängen bekannter Parfümrohstoffe folgend fahren wir fort mit grünen, blätterartigen Noten, marin riechenden Molekülen sowie blumigen und dann würzigen Riechstoffen. Wir schließen mit holzigen, ambra- und schließlich moschusartigen Parfümerie-Bausteinen, welche die Basisnote einer Komposition bilden.^[4] Einige makrocyclische Moschusverbindungen weisen wiederum fruchtige Aspekte auf, sodass sich unser olfaktorisches Spektrum am Ende des Überblicks zu einem Kreis schließt (Abbildung 1).

Fruchtnoten sind in der Parfümerie sehr populär. Sie sind mittlerweile in fast jedem Damenduft zu finden und werden mehr und mehr auch in maskulinen Parfüms eingesetzt. In



P. Kraft



J. A. Bajgrowicz



C. Denis



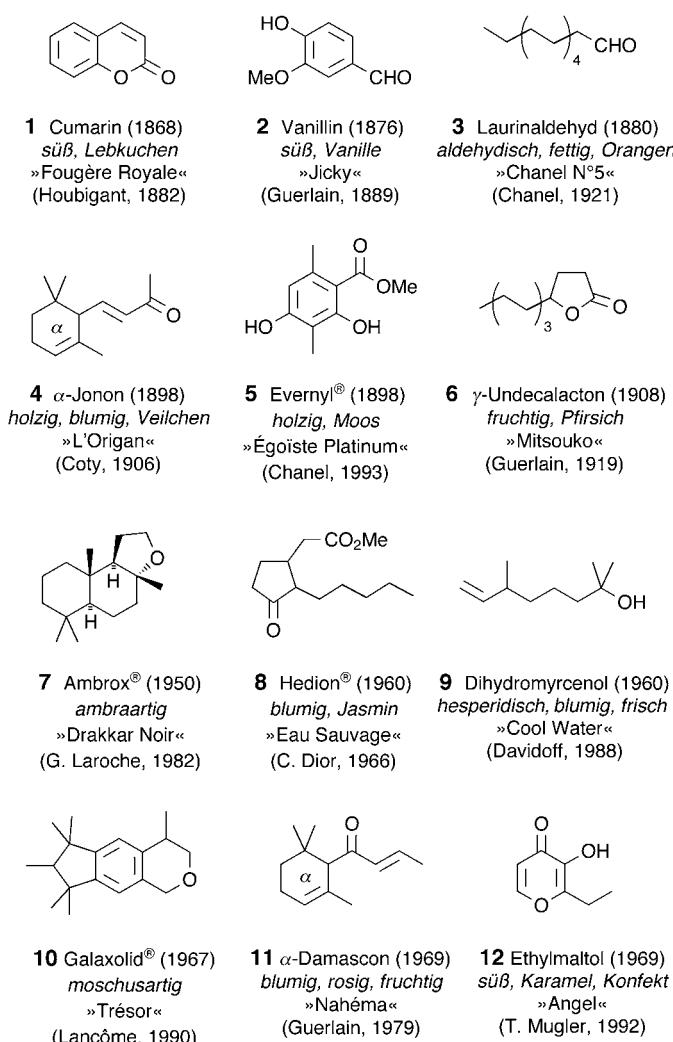
G. Fráter

Philip Kraft, geboren 1969, erhielt seinen Diplom- und seinen Doktorstitel von der Universität Kiel, wo er unter der Leitung von Prof. W. Tochtermann an Synthesen mittlerer und großer Ringe arbeitete. Von 1990 bis 1994 war er Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes, von 1994 bis 1996 Stipendiat des Verbandes der Chemischen Industrie. Seit 1996 arbeitet er bei der Givaudan Roure Forschung AG, gegenwärtig als Laborleiter im Bereich Organische Synthese.

Jerzy A. Bajgrowicz, geboren 1950, studierte an der Technischen Universität Krakau und erhielt seinen Doktorstitel 1977 von der Technischen Universität Breslau. Nach mehrjähriger Forschung auf dem Gebiet der Azaarene und Aminosäuren an seiner Alma mater, der Ecole Normale Supérieure in Rabat und der Universität Montpellier trat er 1985 in die Laboratoires Fournier ein. Nach vier Jahren in der pharmazeutischen Industrie wechselte er zu Givaudan Roure, wo er zurzeit die Parfümrohstoffgruppe leitet.

Caroline Denis, geboren 1973, studierte Chemie an der Universität Nizza. 1996 absolvierte sie die Givaudan-Roure-Parfümerie-Schule in Grasse, setzte ihre Parfümeursausbildung in der Angewandten Forschung in Argenteuil fort und wurde Anfang 1999 Junior-Parfümeurin. Zurzeit arbeitet sie in Dübendorf als Parfümeurin an so genannten „Briefs“ sowie an der olfaktorischen Charakterisierung neuer Forschungsschemikalien und an der Komposition von Demonstrationsformeln für neue Riechstoffe.

Georg Fráter, geboren 1941, machte seine Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Professor H. Schmid an der Universität Zürich und verbrachte Postdoc-Aufenthalte in Leiden und Edmonton. Nach mehr als zehn Jahren in der Agrochemieforschung bei Hoffmann-La Roche trat er in die Givaudan Roure AG ein und ist zurzeit Leiter ihres Forschungszentrums in Dübendorf. Daneben ist er als Privatdozent an der Universität Zürich tätig.



Schema 1. Riechstoffe, die in der Vergangenheit neue Trends setzten.

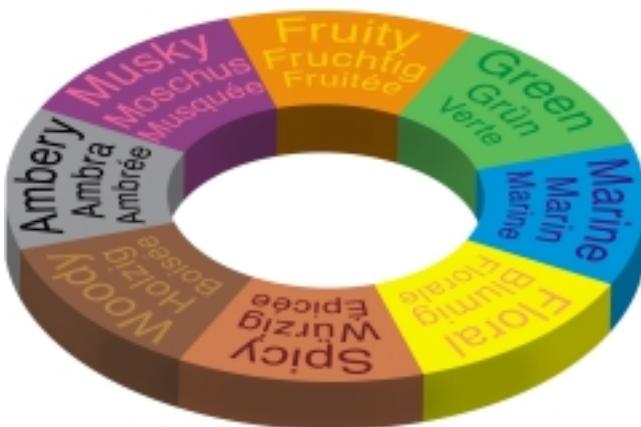


Abbildung 1. Das olfaktorische Spektrum.

den letzten Jahren wurden jedoch kaum neue fruchtige Riechstoffe eingeführt, stattdessen fanden bereits bekannte Materialien wie das Lacton **6** vermehrt Einsatz.

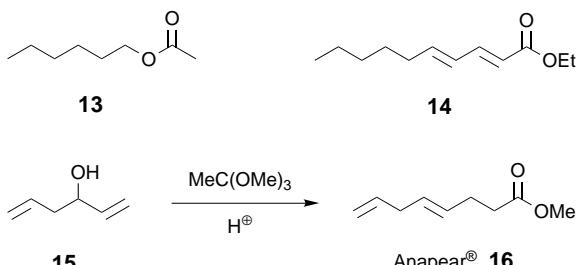
Ester können zweifellos als Prototyp für fruchtige Riechstoffe angesehen werden. Aber trotz ihrer einfachen chemischen Struktur, ist ihr Geruch schwer vorherzusagen.

Boelens et al.^[5] stellten folgende Struktur-Geruchs-Beziehungen auf:

- 1) Aliphatische Ester bis C₈ sind stark fruchtig.
 - 2) Für den Acylrest ergibt sich eine Abnahme der Fruchtigkeit in der Reihe C₃–C₅ > C₁, C₂ > C₆–C₈.
 - 3) Für die Alkoxygruppe nimmt die Fruchtigkeit in der Reihe C₁–C₅ > C₆–C₁₀ ab.

Aber Äpfel sind nicht Birnen und dies gilt auch für ihre Gerüche, die für Struktur-Geruchs-Untersuchungen nicht zusammengefasst werden dürfen.^[6]

Nach Pfirsich, Kokosnuss und Apfel sind jetzt Birne, Grapefruit und Johannisbeere in Mode. Der Birrentrend begann in Haarpflegeprodukten wie etwa den Shampoos „Elsève alpha jojoba“ (L'Oréal, 1995), das 3.5% Hexylacetat **13** enthält, und „P'tit DOP Douche + Bain Super Relaxing“ (Lascad/L'Oréal, 1997) mit um die 25% **13** (Schema 2). Dieser Trend dehnte sich dann auf Eau de Toilettes aus, wie

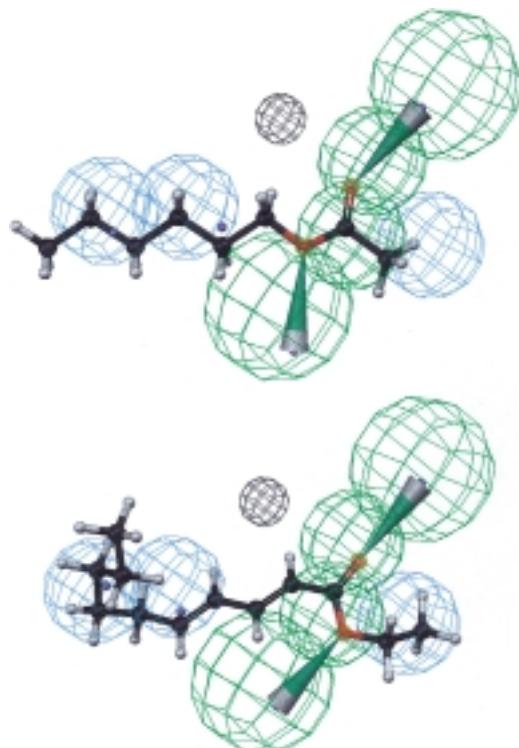


Schema 2 Birnen-Riechstoffe

etwa in „Tempore Donna“ (Laura Biagiotti, 1999) zu sehen ist, wo **13** in einem Schokoladen-Birnen-Akkord mit Vanille harmonisch verbunden wurde. Wir finden **13** auch in „D&G feminine“ (Dolce&Gabanna, 1999) mit seinem sinnlichen Wechselspiel von Birne und Moschus. In „2020 Courrèges“ (Courrèges, 1997) gesellt sich eine Johannisbeernote zum Grundthema Birne-Moschus. Die Birnennote ist hier zum größten Teil auf ungefähr 5 % ($2E,4E$)-Deca-2,4-diensäure-ethylester **14**, wie **13** ein natürlicher Bestandteil von Birnen, zurückzuführen (Schema 2).^[7]

Anapear **16** ist ein neuer, intensiver Riechstoff mit einer fruchtig-grünen Birnennote. Es wird, wie in Schema 2 dargestellt, durch Orthoester-Claisen-Umlagerung von Hexa-1,5-dien-3-ol **15** hergestellt,^[8] und man beginnt gerade erst, es einzusetzen, z.B. in „Emporio Armani Elle“ (G. Armani, 1998).

Für Birnenester wurde von Sell^[6] ein Datensatz quantitativ eingestufter Riechstoffe veröffentlicht. Dieser wurde für die Entwicklung einer Reihe von Modellen benutzt, die die Molekülstruktur in Relation zum Birnengeruch der Verbindungen setzen.^[6, 9, 10] Als wichtige Voraussetzungen für das Auftreten eines birnenartigen Geruchs wurden ein Abstand von ungefähr fünf Kohlenstoffatomen, dies entspricht ca. 6.3 Å, zwischen einem hydrophoben Molekülteil und einem wasserstoffbrückenbindungsbildenden Sauerstoffatom sowie das Fehlen sterischer Hinderung in Nachbarschaft des Alkoxysauerstoffatoms genannt. Unter Verwendung der Daten von Sell^[6] sowie derjenigen der kommerziell bedeutenden Birnen-Riechstoffe **13**, **14** und **16**, haben wir das in Schema 3 gezeigte CATALYST-Olfaktophor-Modell erhalten.^[11]



Schema 3. Ein Olfaktophor-Modell für Birnen-Riechstoffe. Oben: mit **13**; unten: mit **14**.

Ein Olfaktophor-Modell (ein Spezialfall eines Pharmakophor-Modells) ist eine Darstellung von verallgemeinerten molekularen Merkmalen (hydrophobe Gruppen, Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren und -Acceptoren), die einen gewissen Geruchseindruck hervorrufen sollen. Es gibt die Bindungseigenschaften und die Bindungsgeometrie des Rezeptors wieder. In dem Birnen-Olfaktophor-Modell in Schema 3 sind beide Sauerstoffatome der Estergruppe an Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptoren (grün) gebunden, die das Molekül in der Bindungsstelle des Rezeptors ausrichten. Zwei hydrophobe Bindungstaschen (cyan) befinden sich 7.2/7.9 und 5.3/5.9 Å entfernt auf der einen Seite, eine dritte im Abstand von 2.5/3.1 Å auf der gegenüberliegenden Seite (Werte jeweils bezogen auf die Positionen der beiden Sauerstoffatome). Ein Ausschlussvolumen (schwarz dargestellt), das für das Riechstoffmolekül unzugänglich ist, wurde 2.9/4.0 Å entfernt platziert, um die sterischen Anforderungen des Rezeptors zu berücksichtigen. Das Modell deckt einen Konformationsenergiebereich von 3 kcal mol⁻¹ ab. Innerhalb dieser Energiebarrieren wird dasjenige Konformer ausgewählt, das am besten in das Modell passt, und die Aktivität wird dann durch den Grad der Übereinstimmung mit den Merkmalen abgeschätzt. Dies wird in Schema 3 anhand der Überlagerung von **13** bzw. **14** mit dem Birnen-Olfaktophor-Modell illustriert.

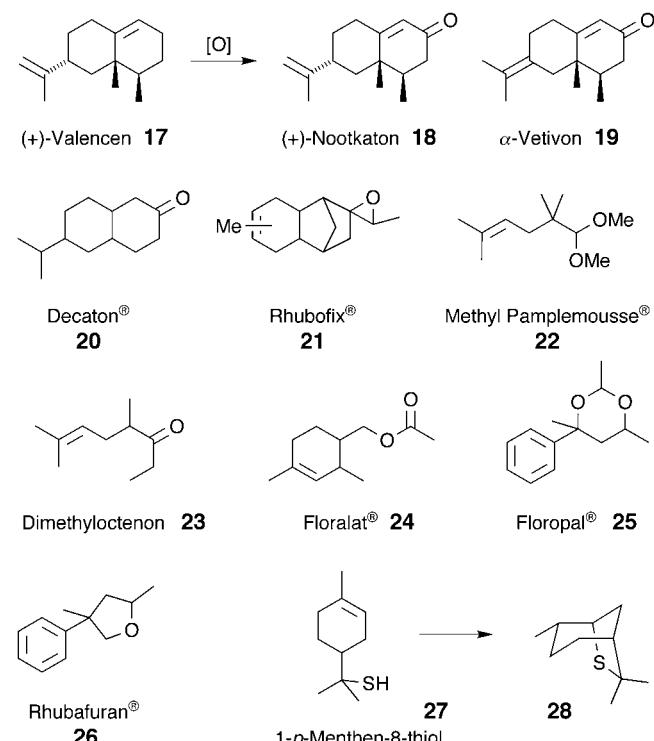
Diese Olfaktophor-Modelle (Hypothesen basierend auf der *molekularen Ähnlichkeit* bekannter Riechstoffe) können einen gewissen Einblick in die molekularen Parameter geben, die für einen bestimmten Geruchseindruck verantwortlich sind, und sie sind hilfreich beim computerunterstützten Entwurf neuer Riechstoffe. Trotz aller Ungenauigkeiten

dieser Modelle ist ein solch pragmatisches Vorgehen unvermeidlich, weil unser spärliches Wissen um den Riechvorgang^[12–14] und die Geruchsrezeptoren noch kein De-novo-Design von Riechstoffen, das auf der *molekularen Komplementarität* zur Rezeptoroberfläche basieren würde, erlaubt.^[14]

2.2. Grapefruit und Johannisbeere

„Pleasures for Men“ (E. Lauder, 1997), „Aqua Allegoria Pamplelune“ (Guerlain, 1999) und „L'eau de Kenzo masc“ (Kenzo, 1999), das um die 3.5% Methyl Pamplemousse **22** (siehe Schema 4) enthält, sind die jüngsten Beispiele für den Grapefruittrend. Bergamotte-, Zitronen- und Orangenöl (so genannte Hesperidennoten) wurden seit jeher verwendet, um einer Komposition Frische und Entfaltungskraft zu verleihen. Grapefruitakkorde eröffnen einen neuen Weg dies zu erreichen, ohne dabei Erinnerungen an die traditionellen Eaux de Cologne wachzurufen.

Der Prototyp dieser Duftrichtung, das natürlich vorkommende Nootkaton **18**, kann durch Oxidation von Valencen **17** hergestellt werden (Schema 4). Trotz seiner hohen Haftdauer



Schema 4. Grapefruit-Riechstoffe.

ist **18** jedoch für viele Anwendungen zu teuer. Es unterscheidet sich von α -Vetivon ((*+*)-Isonootkaton) **19**, einer der Hauptkomponenten des Vetiveröls (siehe Abschnitt 7.3), nur in der Position der nichtkonjugierten Doppelbindung. Die olfaktorischen Eigenschaften dieser beiden Octalinone sind in mancher Hinsicht ähnlich und so sind Grapefruitaspekte auch im Vetiveröl zu finden. Der Geruch von Nootkaton **18** wird von den Parfümrohstoffen Decaton **20** und Rhubofix **21**

„Khas Khas“

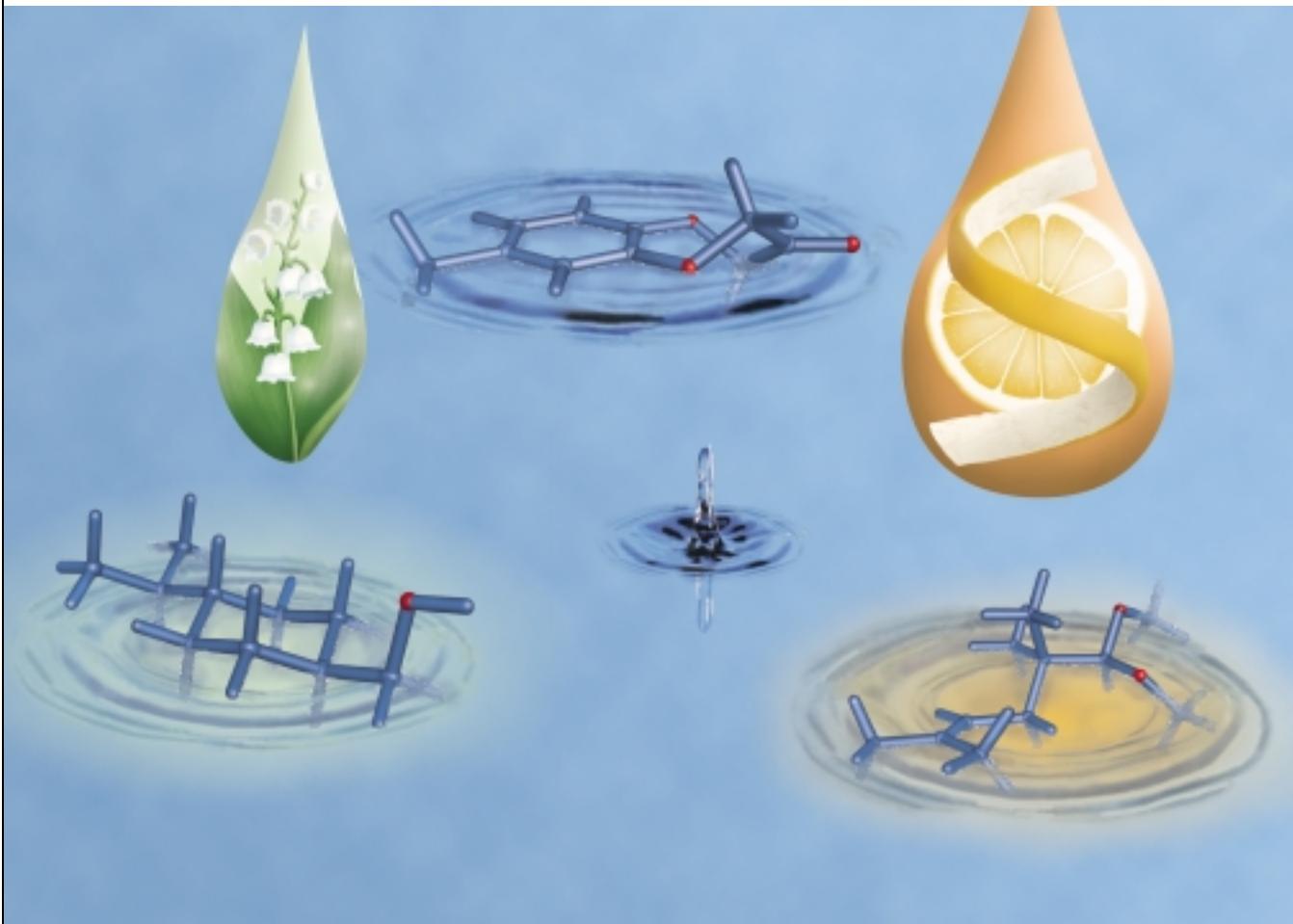


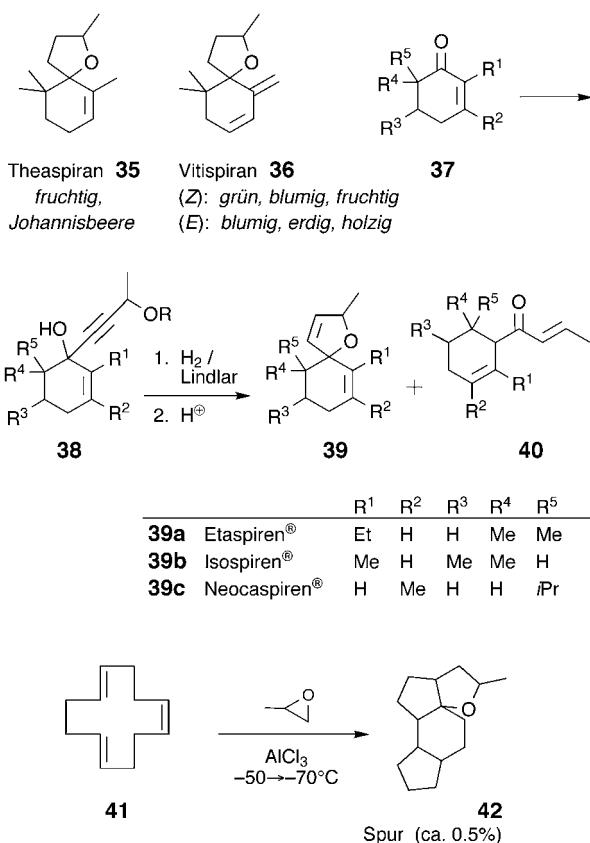
Abbildung 2. „Khas Khas“ – ein modernes feminines Parfüm mit Methyl Pamplemousse **22**, Calon 1951 **84**, Melonal **90**, Tropional **85**, Mayol **96**, Florol **97** und Vetiveröl.

••• *Mikroverkapselte Riechprobe: Rubbeln und riechen!*

nachgeahmt; Letzteres ist ein komplexes Gemisch unterschiedlicher Regio- und Stereoisomere.

Grapefruit-Riechstoffe haben viele Facetten, hesperidisch-citrische, fruchtige sowie rhabarber- und johannisbeerartige, ebenso wie grüne und holzige Tonalitäten. Viele dieser Facetten sind in „Good life“ (Davidoff, 1998) zu entdecken und sie alle entwickeln sich um eine Überdosis von 8.5% Methyl Pamplemousse **22** herum: Fruchtige Aspekte werden durch Johannisbeernoten ausgebaut, grüne durch eine Feigenblatttonalität und holzige durch einen klassischen Moosakkord. Andere Grapefruit-Riechstoffe mit vorwiegend hesperidischen, citrischen und frischen Facetten sind Dimethyl-octenon **23** und Floralat **24** (Schema 4). Floropal **25** und Rhubarfan **26** sind zwei Beispiele für Grapefruit-Riechstoffe mit fruchtigen Rhabarberuntertönen.

Grapefruitakkorde sind häufig auch aus schwefelhaltigen Verbindungen aufgebaut, die chemisch wie olfaktorisch komplexe Mischungen sind. Beispiele dafür sind Thiolominen, Thiocineol oder Thiogeraniol. Sie werden durch Reaktion der entsprechenden Terpene mit Schwefel, Schwefelwasserstoff oder Thioharnstoff erhalten. Ihre riechenden Prinzipien sind die Enantiomere von 1-*p*-Menthens-8-thiol **27**,^[13] intensive charakterverleihende Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts,^[14] die leicht zu 2,8-*epi*-Thio-*p*-menthan **28** cyclisieren (Schema 4). 8-Mercapto-*p*-menthon **29** (Schema 5), das im Buchulätteröl vorkommt,^[15, 16] ist eine weitere olfaktorisch bedeutende Verbindung dieser Thioterpengemische. Es weist allerdings mehr eine Johannisbeernote auf.



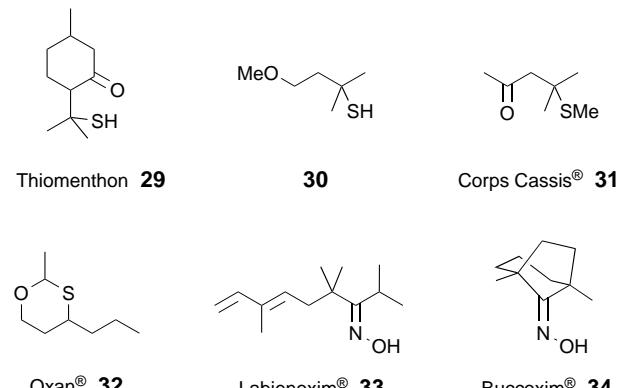
Schema 6. Spiroether mit fruchtigem Johannisbeergeruch.

Vanille, Brombeeren usw.) und Theaspiranen **35** (gefunden in Himbeeren, Tee, Rosen, Quitten usw.), aber scheinen aus der Damason(11)/Damascenon-Chemie zu stammen, wie in Schema 6 gezeigt.^[23, 24] Eine interessante Studie zur Struktur-Geruchs-Beziehung von 19 spirocyclischen Ethern wurde von van der Weerd publiziert.^[25] Kürzlich wurde der polycyclische Ether **42**, der ebenfalls eine 1-Oxaspiron[4.5]decan-Substruktur aufweist, patentiert.^[26] Er soll einen sehr intensiven und substantiven Johannisbeergeruch aufweisen.

Ganz allgemein sind Johannisbeer-Riechstoffe extrem intensiv und werden daher gewöhnlich in Form von Parfümbasen eingesetzt: Oxan **32** in der grün-fruchtig-blumigen „Cassis base 345B“ und Neocaspire **39c** im exotisch-fruchtigen „Dewfruit“. Mit diesen Basen lässt sich sehr einfach arbeiten, auch in höheren Dosierungen. So finden sich rund 18% Cassisbasen in dem blumig-fruchtigen Damen-duft „Le monde est beau“ (Kenzo, 1997).

Zu guter Letzt gibt es auch Beispiele für den direkten Einsatz von Johannisbeer-Riechstoffen. Etaspire **39a** verleiht „Pleasures“ (E. Lauder, 1995) Volumen und Diffusivität, und Buccoxime **34** verbindet die Johannisbeer- und Grapefruitakkorde in „Good life“ (Davidoff, 1998). Außerdem haben diese Riechstoffe den Weg für neue Phantasienoten geebnet, wie etwa den Tomatenblätterakkord von „Les Belles“ (N. Ricci, 1996).

In Abbildung 2 illustriert das mikroverkapselte feminine Parfüm „Khas Khas“ wie ein Grapefruitakkord, aufgebaut auf Methyl Pamplemousse **22**, die hesperidischen Aspekte des Vetiveröls hervorhebt. Die Vetivernote wurde durch einen



Schema 5. Johannisbeerartig riechende Verbindungen, die Schwefel und Stickstoff enthalten.

Andere Johannisbeer-Riechstoffe sind 4-Methoxy-2-methylbutan-2-thiol **30**, ein Hauptbestandteil des Cassisblütenaromas,^[17, 18] Corps Cassis **31** und Oxan **32** (Schema 5), von welchem das (4*S*)-*cis*- und das (4*S*)-*trans*-Stereoisomer in der gelben Passionsfrucht gefunden wurden.^[19–21] Labienoxim **33**^[22] und das bicyclische Buccoxim **34** gehören einer anderen wichtigen Gruppe von Verbindungen mit Geruch nach schwarzer Johannisbeere an, den Ketoiminen, die im Allgemeinen eher grün und metallisch riechen.

Synthetisch anspruchsvoll ist die Familie der nach schwarzer Johannisbeere riechenden spirocyclischen Ether **39** (Schema 6). Sie ähneln strukturell den natürlich vorkommenden Vitispiranen **36** (gefunden in Traubensaft, Wein, Spirituosen,

„ChocoMinty“

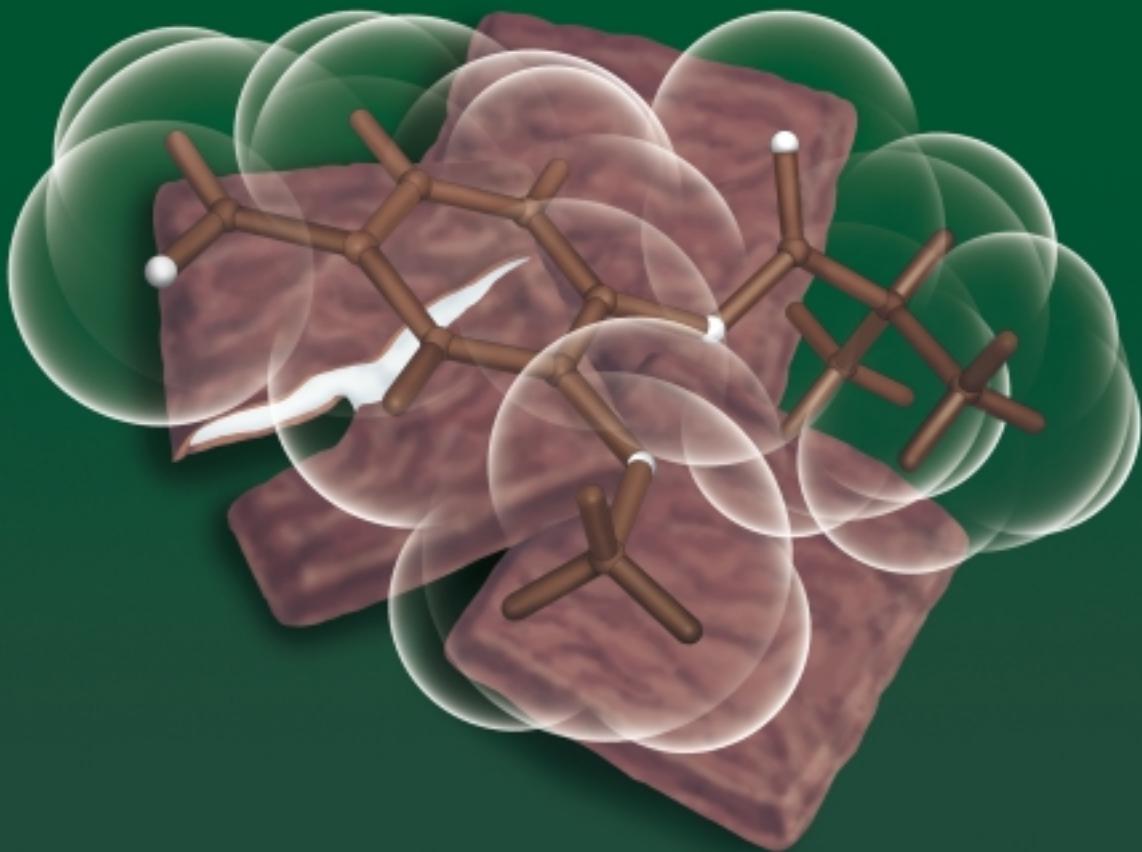


Abbildung 3. „ChocoMinty“ – eine frische Gourmandnote mit Isobutavan **134**.

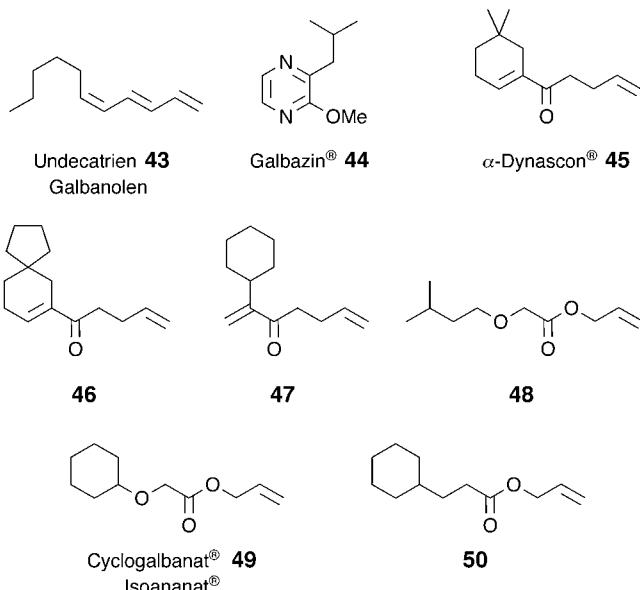
••• Mikroverkapselte Riechprobe: Rubbeln und riechen!

marinen Akkord (siehe Abschnitt 4.2) modernisiert und harmonisch mit modischen blumigen Riechstoffen wie Mayol **96** und Florol **97** (siehe Schema 17) verbunden. Der Duft demonstriert, wie moderne Parfümrohstoffe die Verwendung eher traditionell maskuliner Materialien, wie Vetiveröl, in einem blumig-holzig-aquatischen femininen Parfüm ermöglichen.

3. Grünnoten

3.1. Ein Olfaktophor-Modell für Galbanumnoten

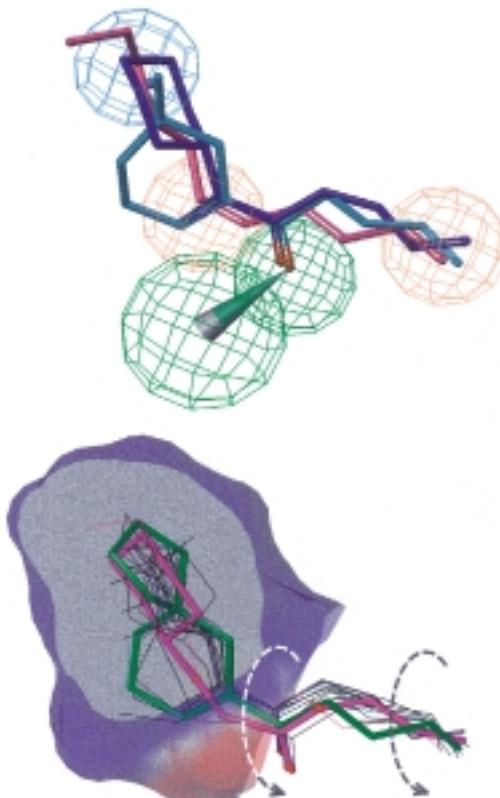
Der charakteristische, streng grüne Geruch von Galbanumöl (*Ferula galbaniflua* Boiss. et Buhse sowie *Ferula rubricaulis* Boiss.) ist größtenteils auf Spurenbestandteile zurückzuführen, von denen (3E,5Z)-Undeca-1,3,5-trien **43**^[27] und 2-Methoxy-3-isobutylpyrazin (Galbazin) **44** die wichtigsten sind (Schema 7). Beide Verbindungen sind für den Parfümeur in synthetischer Form zugänglich. Der galbanumartige Geruch eines weiteren wichtigen Parfümrohstoffs, Dynascon **45** (Hauptgeruchsstoff), wird von einer fruchtigen, ananasartigen Note begleitet. **45** wurde durch Zufall unter den Verunreinigungen einer synthetischen Charge von α -Damascon **11** entdeckt.^[28, 29]



Schema 7. Galbanum-Ananas-Riechstoffe.

Die Analyse der strukturellen Voraussetzungen für einen grünen, galbanumartigen Geruchseindruck^[30] führte zu einer Familie hypothetischer Olfaktophore, die aus einer nicht-aromatischen hydrophoben Funktion (blaue Sphären), einem gerichteten Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor (grüne Sphären) und zwei Spezialfunktionen für elektronenreiche Fragmente mit Etherfunktion oder aliphatischer Doppelbindung (orange Sphären) bestehen.^[11] Die erhaltenen Olfaktophor-Modelle bestehen aus einem voluminösen hydrophoben Bereich und einem elektronenreichen Bindeglied zur Pent-4-en-1-on- oder Allyloxycarbonyl-Seitenkette. Wegen ihrer

Beweglichkeit sind verschiedene Positionen für diese Seitenkette möglich. Ein Vorschlag für die dreidimensionale Gestalt der hydrophoben Bindungstasche, der die Connolly-Oberfläche der überlagerten aktiven Strukturen entspricht, ist ebenfalls in Schema 8 abgebildet.^[31] Der Farbverlauf entspricht



Schema 8. Das Galbanum-Olfaktophor-Modell. Oben: Undecatrien **43** (magenta), α -Dynascon **45** (cyan) und **47** (blau) überlagert mit einer der besten Hypothesen. Unten: Alle aktiven Strukturen des verwendeten Satzes, ausgerichtet an der gezeigten Hypothese. Das galbanumartige **46** (grün) und das eher ananasartig riechende **49** (pink) sind hervorgehoben. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

dem elektrostatischen Potential. Die hydrophobe Bindungstasche ist von entscheidender Bedeutung; kleine Änderungen, wie z.B. die Ringerweiterung um ein Kohlenstoffatom oder die Verschiebung der Methylgruppe um eine Position im Ring, können zum völligen Verschwinden der grün-galbanumartigen Geruchskomponente führen. Sogar noch bedeutender ist das Vorhandensein von zwei Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptoren. Zwei kürzlich in Offenlegungsschriften beschriebene neue Galbanum-Riechstoffe, **46** und **47** (Schema 7),^[30, 32, 33] mit sehr niedrigem Geruchsschwellenwert und ausgezeichneter Substantivität passen sehr gut in dieses *kombinatorische*^[34, 35] Olfaktophor-Modell. Dass das sogar noch flexiblere Undecatrien **43** mit seinem grün-galbanumartigen Geruch ohne fruchtige Aspekte bis auf die Wasserstoffbrückenbindungsfunction auch in das Modell passt, verwundert nicht. Man könnte vermuten, dass die C-3-Doppelbindung die Rolle eines schwachen Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptors übernimmt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass an dieser Position eine Sauerstofffunktion entsteht (z.B. über einen metabolischen Prozess), bevor es zur Wechselwirkung mit dem Rezeptor kommt.

„W-A-S“



Abbildung 4. „W-A-S“ – ein würzig-ambraartig-sinnliches maskulines Parfüm mit Georgywood **170**, Spirambren **200**, Okoumal **196** sowie schwarzem und rosanem Pfefferöl.

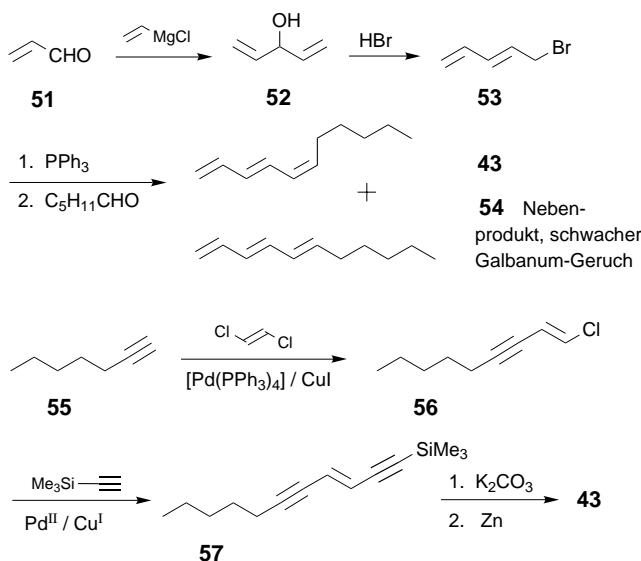
••• *Mikroverkapselte Riechprobe: Rubbeln und riechen!*

3.2. Galbanumnoten

Der komplexe Galbanumgeruch verbindet sich harmonisch mit einer Vielzahl unterschiedlicher Akkorde. Schon 1945 wurde Galbanumöl in „Vent Vert“ (Balmain) in einem grün-blumigen Akkord überdosiert. In „Chanel 19“ (Chanel, 1970) stellt Galbanum seine Nützlichkeit bei der Komposition blumiger und holziger Noten unter Beweis. Seit kurzem, einhergehend mit der Entwicklung synthetischer Galbanum-Riechstoffe, wird Galbanum auch eingesetzt, um Parfüms fruchtig-grüne, insbesondere ananasartige Noten zu verleihen.

Die Hauptvertreter dieser Geruchsfamilie sind die 1-substituierten Pent-4-en-1-one **45–47** und die Allylglycolate **48** und **49** (Schema 7), die als ihre 2-Oxa-Analoga aufgefasst werden können. Die Ester riechen eher fruchtig, stark an Ananas erinnernd. Ihre wenig ausgeprägte Galbanumnote verschwindet vollends beim Fehlen einer Etherfunktion in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe, die die α,β -konjugierte Doppelbindung der entsprechenden Ketone imitiert. Dies trifft unter anderem auf Allylcyclohexylpropionat **50** zu, das fast ausschließlich ananasartig riecht.

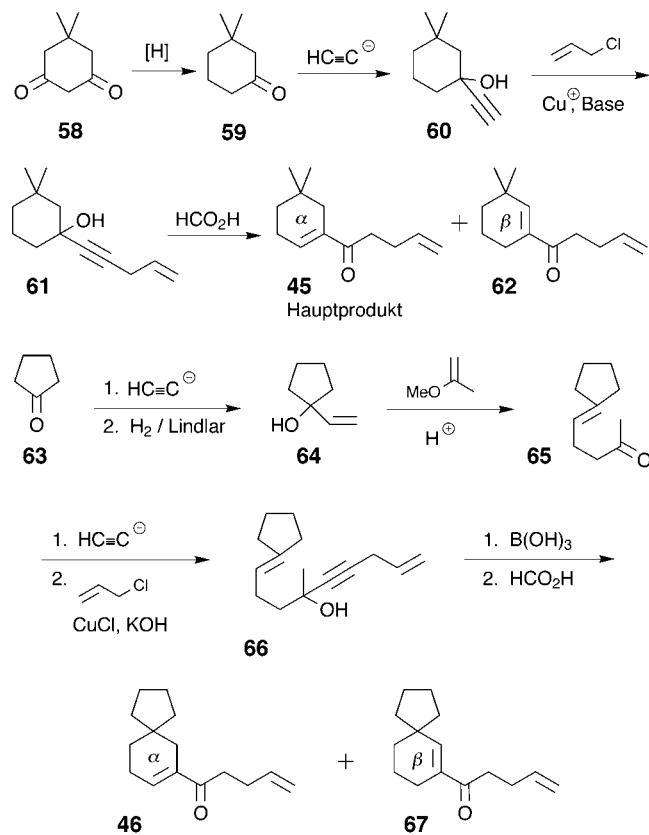
Seit der ersten Isolierung von Undecatrien **43** aus dem Galbanumöl im Jahre 1964^[27] wurde eine Reihe von unterschiedlichen Synthesestrategien zur Herstellung dieses potenteren Riechstoffs entwickelt. Einer der industriell relevantesten Prozesse, der von Vinylchlorid, Acrolein und Hexanal ausgeht, sowie eine aktuellere Synthese sind in Schema 9 zu sehen.^[36] Wichtigster Syntheseschritt in diesem Verfahren ist



Schema 9. Synthese von (3E,5Z)-Undeca-1,3,5-trien **43**.

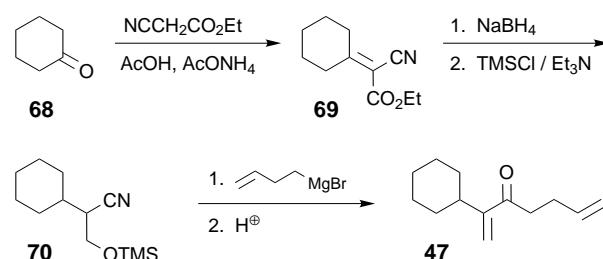
die Pd/Cu-katalysierte Kupplung von Trimethylsilylacetylen mit dem Chlorenin **56**. Interessanterweise wurde **43** (=Galbanolen) auch in Algen gefunden, wo es dieselbe Rolle als Pheromon (zur Spermiananziehung) spielt wie ein anderer strukturell verwandter Arachidonsäure-Metabolit,^[37] das Dictyopteren A **77** (siehe Schema 13; Abschnitt 4.1).

α -Dynascon **45**, im Gemisch mit seinem schwächeren β -Isomer **62**, wurde lange als captiver (d.h. nur intern eingesetzter, nicht frei käuflicher) Riechstoff verwendet, bevor es vor kurzem auch auf dem Markt angeboten wurde. Ein möglicher Syntheseweg zu diesem wertvollen Parfümrohstoff geht von der partiellen Reduktion von Dimedon **58** aus (Schema 10). Der entscheidende Schritt ist die Rupe-Umlagerung des Propargylalkohols **61**.



Schema 10. Synthesen von **45** und **46**.

Der noch länger anhaltende Galbanum-Riechstoff **46** kann ausgehend von Cyclopentanon erhalten werden. Die Synthese endet mit einer Sequenz aus Dehydratisierung und einer Tandemreaktion aus Ringschluss und Rupe-Umlagerung (Schema 10).^[32] Erheblich einfacher und kostengünstiger ist die Synthese von **47** (Schema 11). Sie enthält eine elegante Eintopfreaktion aus Grignard-Addition, Iminhydrolyse, Entschützung der Hydroxyfunktion und Dehydratisierung.^[30]



Schema 11. Herstellung von **47**. TMS = Me3Si.

„Muskberrys“

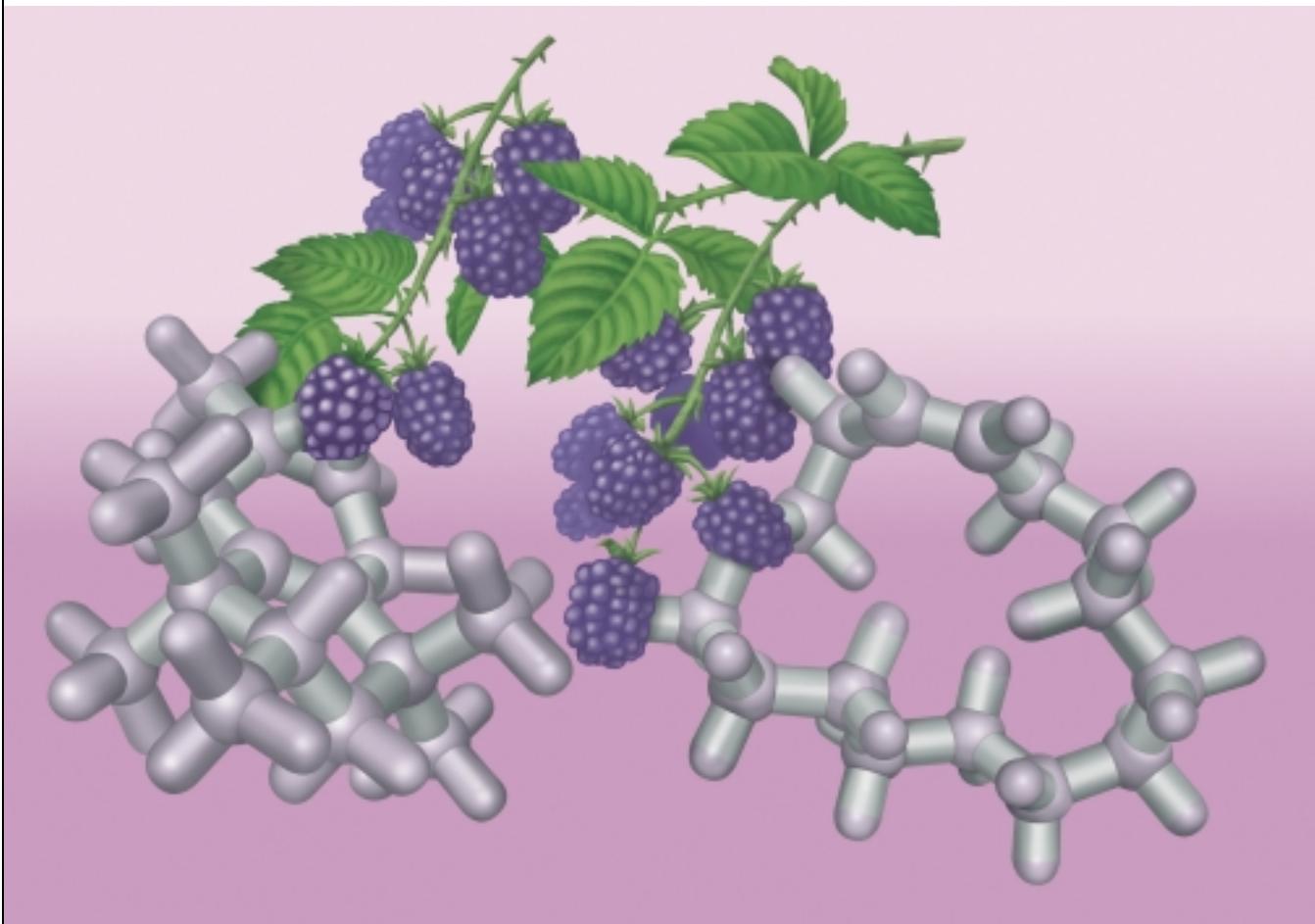


Abbildung 5. „Muskberry“ – ein fruchtig-moschusartiger Akkord mit Habanolid **254** und Moxalon **212**.

••• *Mikroverkapselte Riechprobe: Rubbeln und riechen!*

Dynascon **45/62**, Allylamylglycolat **48** und Cyclogalbanat **49** werden sehr häufig in der Parfümerie eingesetzt, sei es alleine oder in Verbindung mit natürlichem Galbanumöl. So finden sich Galbanumöl, Allylamylglycolat **48** und Cyclogalbanat **49** z. B. in „Elements Aqua“ (H. Boss, 1997). Dynascon **45/62** und Allylamylglycolat **48** haben auch erheblich zur Entwicklung der modernen Fougéreparfüms beigetragen, besonders durch den einflussreichen Akkord aus **48**, **45/62**, Dihydromyrcenol **9** und Ambrox **7**. „Cool Water“ (Davidoff, 1988) und „Egoïste Platinum“ (Chanel, 1993) sind die vermutlich bekanntesten Beispiele für moderne Fougéredüfte.

3.3. Das Grün der Blätter

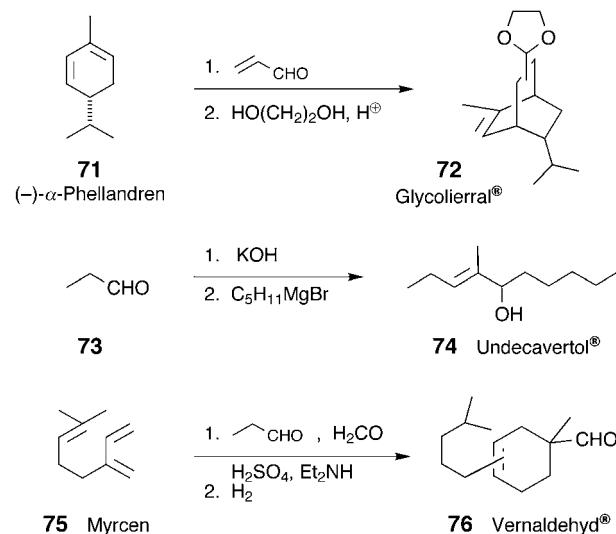
Grünnoten sind in der Parfümerie ungeheuer vielfältig. Sehr häufig ist „grün“ gleichbedeutend mit dem Geruch von frisch geschnittenem Gras, es kann aber auch für den Geruch von Blättern und Laub stehen. In „Premier Figuier“ (L’Artisan Parfumeur, 1995) wird Galbanumöl mit einer Reihe anderer Grünnoten um Glycolierral **72** herum kombiniert, um einen Feigenakkord aufzubauen. Glycolierral **72** selbst weist einen Efeublättergeruch auf und wurde wegen dieser Geruchsnote in „J’adore“ (C. Dior, 1999) verwendet. Eine andere frisch-grüne Blätternote mit blumigen Untertönen verbreitet Undecavertol **74**, sie weist eher veilchenblätterartige Facetten auf. Wegen ihrer Geruchsstärke muss diese Verbindung allerdings vorsichtig dosiert werden. In „Extravagance d’Amarige“ (Givenchy, 1998) wurden um die 0.1 % eingesetzt und harmonisch mit Allylamylglycolat **48** und weiteren Veilchenblätter-Riechstoffen wie Methylnon-2-enoat (Neofolion) und Methylnon-2-inoat (Methyloctincarbonat) verbunden. In „Sunwater“ (Lancaster, 1997) finden wir sogar um die 0.4 % Undecavertol **74** zusammen mit 0.3 % Cyclogalbanat **49**. Der Duft von Birkenblättern liegt auch im Trend und so wurde beispielsweise „Birch Leaf Givco“, eine Parfümbase mit sehr natürlichem Geruch, in „Escape for Men“ (C. Klein, 1993) verwendet. Sie enthält Undecavertol **74** zusammen mit Vernaldehyd **76**, einer natürlich, frisch, grün, blättrig und aldehydartig riechenden Verbindung.

Glycolierral **72** und Vernaldehyd **76** werden ausgehend von den gebräuchlichen Terpenen Phellandren (aus Eucalyptusöl) und Myrcen hergestellt (Schema 12). Diels-Alder-Reaktionen mit Acrolein und Methacrolein (das *in situ* durch Mannich-Kondensation von Propional mit Formaldehyd gebildet wird) führen zu den entsprechenden Aldehyden, die schließlich durch einfache Ketalisierung oder partielle Hydrierung in die Regioisomerengemische **72** und **76** überführt werden. Undecavertol **74**^[38] wird auch in einem einfachen Zweistufenprozess, bestehend aus Aldolkondensation von Propanal und Grignard-Addition von Pentylmagnesiumbromid, hergestellt.

4. Marin riechende Verbindungen

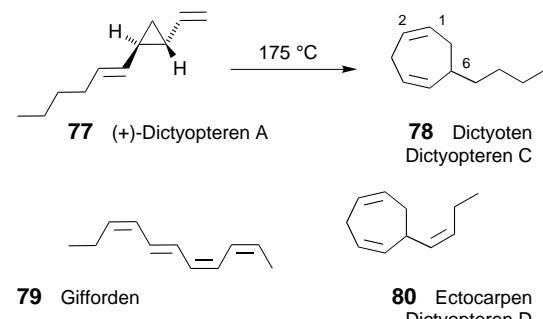
4.1. Der Geruchseindruck der Meeresküste

Welche Moleküle treffen auf unsere Geruchsrezeptoren, wenn wir entlang einer nassen Meeresküste spazieren gehen?



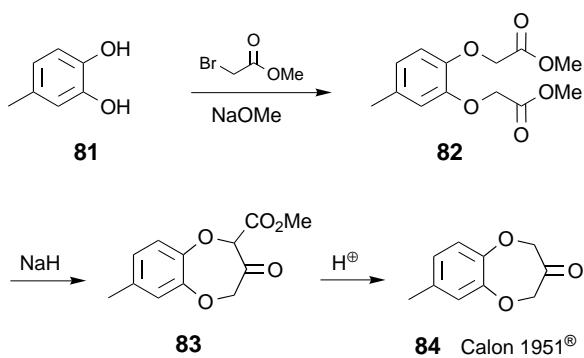
Schema 12. Synthese einiger grün-laubartig riechender Verbindungen.

Zumindest einige von ihnen sind lineare oder alicyclische $C_{11}H_{14}$ - bis $C_{11}H_{18}$ -Kohlenwasserstoffe, die unterschiedlichen Braunalgenarten als Paarungspheromone dienen.^[39] (+)-Dictyopteren A **77**, das einen charakteristischen Seewassergeruch aufweist, war der erste riechende Kohlenwasserstoff, der aus Algen isoliert wurde.^[40] Die Cope-Umlagerung von **77** führt zu Dictyoten **78** (Schema 13),^[41] dessen (*-*)-Isomer auch in marin Braunalgen vorkommt. Der Geruch von **78** wird mit fischig, irgendwie ähnlich dem Geruch von Lachsrogen, umschrieben. Gifforden **79** mit seiner typischen Seealgennote ist das riechende Prinzip von *Giffordia mitchellae* (Harvey) Hamel,^[42] und das grün, tomatenblätterartig riechende Ectocarpfen **80** wird von der Braunalge *Ectocarpus siliculosus* abgesondert.^[43]



Schema 13. Einige Algen-Riechstoffe.

Wenn man in der Parfümerie den Geruchseindruck der Meeresküste wiedergeben möchte, ist allerdings Calon 1951 **84** das Rohmaterial der Wahl. Dieses Benzodioxepan **84**,^[44] eine sehr ungewöhnliche Struktur für einen Riechstoff, weist die charakteristische marine Note einer Meeresbrise mit blumigen Nuancen auf und wird ausgehend von Homobrenzcatechin **81**, wie in Schema 14 gezeigt, hergestellt. Williamson-Reaktion mit Bromessigsäuremethylester, klassische Dieckmann-Kondensation, Hydrolyse und Decarboxylierung des resultierenden Zwischenproduktes **83** im letzten Schritt liefern das kommerzielle Produkt **84**.^[44]



Schema 14. Industrielle Synthese von Calon 1951 84.

4.2. Marine, wassermelonen- und ozonartige Noten

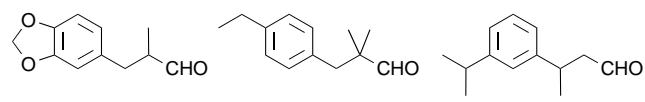
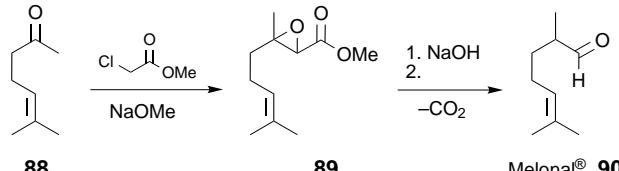
Mit der Lancierung von „New west for her“ (Aramis, 1990) und „Escape for her“ (C. Klein, 1991) wurde ein mariner Trend in der femininen Parfümerie ausgelöst, der im Grunde auf einer ganz einfachen Kombination zweier Parfümrohstoffe basiert: Calon 1951 84 und Tropional 85. In „L’Eau d’Issey“ (I. Miyake, 1992) wurde mit Melonal 90 eine Wassermelonennote zu diesem Grundakkord hinzugefügt. Schließlich gesellten sich mit Floralozon 86 ozonartige Aspekte zu den marinern und wässrigen Facetten hinzu, die zusammen einen aquatischen Akkord bilden, der unter anderem in den Damendüften „Cool Water fem“ (Davidoff, 1996), „L’Eau d’Eden“ (Cacharel, 1996) und „Polo Sport Woman“ (R. Lauren, 1996) zu finden ist. Die Entwicklung des aquatischen Akkords ist in Tabelle 1 dokumentiert.

Tabelle 1. Evolution des aquatischen Akkords.

	„New West for her“ (1990)	„Escape for her“ (1991)	„L’Eau d’Issey“ (1993)	„L’Eau d’Eden“ (1996)	„Cool water fem“ (1996)	„Polo Sport W“ (1996)
Calon 1951 84 [%]	1.2	0.8	0.6	0.17	0.4	0.45
Tropional 85 [%]	7.5	3.7	2	1.5	4.3	4.8
Melonal 90 [%]	–	–	–	0.02	0.03	0.12
Floralozon 86 [%]	–	–	–	–	0.1	0.07
Verhältnis 84/85	0.21	0.16	0.3	0.11	0.09	0.09

Diese Akkorde wurden natürlich auch in maskulinen Parfüms verwendet. „L’Eau d’Issey maskulin“ (I. Miyake, 1994) mit um die 13% Tropional 85, 0.4% Calon 1951 84 und 0.4% Melonal 90 ist ein bekanntes Beispiel dafür. Die Verbindungen können jedoch auch einzeln eingesetzt werden, um ozonartige oder marine Effekte zu erzielen. In „Allure“ (Chanel, 1996) finden wir etwa 2% Tropional 85 und rund 0.05% Floralozon 86, und in „Good life woman“ (Davidoff, 1999) eine Spur Calon 1951 84 und etwas Florhydral 87, das einen frisch, marin und ozonartigen Geruch verbreitet.

Die chemischen Strukturen dieser Aldehyde sind in Schema 15 abgebildet. Ebenfalls dargestellt ist die industrielle Synthese von Melonal 90 durch Darzens-Glycidestersynthese mit 6-Methylhept-5-en-2-on 88, anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung.

Tropional[®] 85 Floralozon[®] 86 Florhydral[®] 87Melonal[®] 90

Schema 15. Aldehyde mit marinem Geruchsnoten.

5. Blumige Riechstoffe

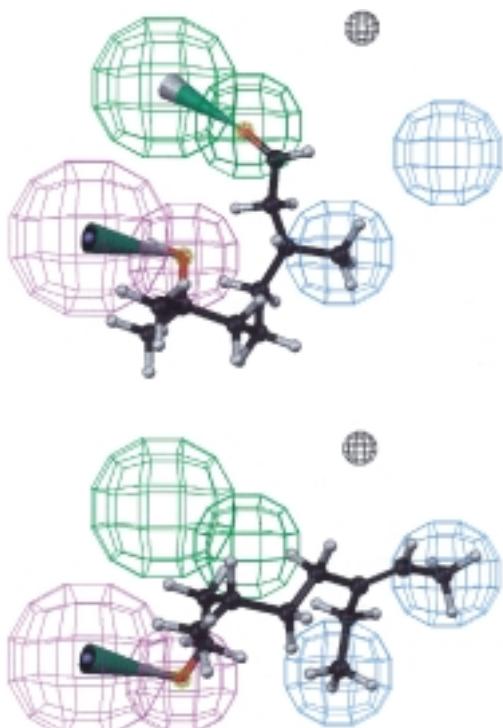
5.1. Ein Maiglöckchen-Olfaktophor

Der komplexe Geruch von Maiglöckchenblüten (*Convalaria majalis* L.), in der Parfümerie häufig auch Muguet genannt, ist fein und blumig, mit einem deutlichen grünen Anstrich und frischen, rosig-citrischen Nuancen umgeben. Er hat aber auch etwas gemeinsam mit dem Duft von Rosen, Jasmin und Fliederblüten, und so kann er nicht durch eine einzige Verbindung nachgeahmt werden. Riechstoffe mit Muguetcharakter weisen allerdings auch oft verschiedene andere Aspekte auf, was wiederum die Struktur-Geruchs-Zusammenhänge verschleiert.^[10] Obwohl kein Riechstoff allein den Naturduft wiedergibt, so kommt Hydroxycitronellal 91^[45] doch recht nah an den Duft von Maiglöckchen heran und wird daher ganz allgemein als Prototyp für Muguet-Riechstoffe angesehen. Es wurde in dem typischen Maiglöckchenduft „Diorissimo“ (C. Dior, 1956) verwendet.

Boelens et al.^[46, 47] halten eine Aldehydgruppe, eine γ,δ -Doppelbindung oder ein Sauerstoffatom in dieser Position und eine maximale Länge von 12–14 Å mit einer voluminösen Gruppe an einem Ende für die notwendigen strukturellen Voraussetzungen von Maiglöckchen-Riechstoffen. 2,3-Dihydrofarnesol 92, einem ausgezeichneten Muguet-Riechstoff, der durch Headspace-GC-Analyse sogar als authentische Geruchskomponente lebender Maiglöckchenblumen identifiziert wurde,^[48] fehlt jedoch sowohl die Aldehydgruppe wie auch die Doppelbindung in γ,δ -Position oder eine entsprechende Etherfunktion. Basierend auf der Beobachtung, dass bifunktionelle Verbindungen nur dann einen Muguetgeruch aufweisen, wenn sie eine Konformation einnehmen können, in der beide funktionellen Gruppen weniger als 3 Å von einander entfernt sind, haben Ohloff und Giersch^[49] eine Proton-Donor-Proton-Acceptor-Einheit an der Bindungsstelle des Muguet-Rezeptors postuliert. Pelzer et al.^[48] wiesen jedoch darauf hin, dass diese Konformere sterisch relativ gespannt sind, und ihre Arbeit mit energieminierten Muguet-Riechstoffen ergab zwei unterschiedliche Strukturfragmente, eines für jede der beiden funktionellen Gruppen. Das Hydroxyfragment ist 2,5-disubstituiert und trägt zwei hydrophobe Reste in 4.7 und 6.0 Å Entfernung vom Carbinol-Kohlenstoffatom, während das Carbonylfragment 2,4-disubstituiert ist, an C-4 eine Doppelbindung aufweist und zwei

hydrophobe Substituenten, 3.9 und 5.0 Å vom Carbonyl-Kohlenstoffatom entfernt, trägt.^[10, 48]

Unter der Voraussetzung einer relativ hohen konformativen Freiheit von 15 kcal mol⁻¹ für diese Muguetverbindungen, konnten wir jedoch ein CATALYST-Olfaktophor-Modell^[11] erstellen (Schema 16), das eine bifunktionelle Einheit aus Wasserstoffbrückenbindungs-Donor (magenta) und -Acceptor (grün) enthält, aber dennoch gut mit beiden Fragmenten des Pelzer-Modells übereinstimmt. Donor, Acceptor und

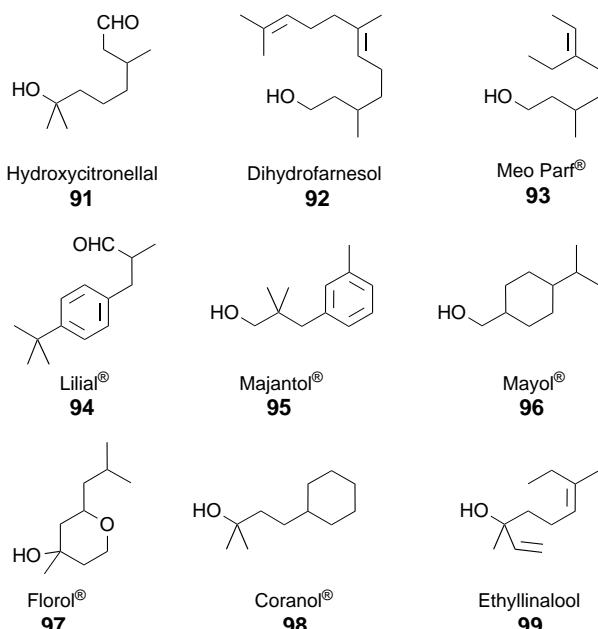


Schema 16. Das Maiglöckchen-Olfaktophor-Modell. Oben: mit **91**; unten: mit **93**.

eine der beiden hydrophoben Funktionen bilden ein quasi-gleichschenkliges Dreieck von 4.5 Å Seitenlänge. Die andere hydrophobe Bindungstasche liegt 4.2 Å von der ersten, 5.7 Å vom Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor und 8.1 Å vom Donor entfernt. Ein kleines Ausschlussvolumen (schwarz) trägt den sterischen Anforderungen Rechnung. Das Modell schließt Struktur-Schwellenwertdaten einer Serie von Muguetalkoholen ein. In Schema 16 wird die Überlagerung von (+)-(3R)-Hydroxycitronellal^[45] (*3R*)-**91** (oberer Teil) und Meo Parf **93** (unterer Teil), einem intensiven Muguetalkohol mit rosigen Untertönen, mit diesem Muguet-Olfaktophor-Modell veranschaulicht.

5.2. Muguetalkohole

Aldehyde, wie Lilial **94** (Schema 17) als bekanntes Beispiel, waren die traditionellen Muguet-Riechstoffe, und ganz allgemein sind die Muguetaldehyde auch intensiver als die Muguetalkohole. Die Aldehyde sind jedoch viel instabiler, insbesondere in oxidierenden oder alkalischen Medien. Die



Schema 17. Blumig-maiglöckchenartige Riechstoffe.

zunehmende Verwendung und der wachsende Einsatzbereich von Maiglöckchen-Riechstoffen löste daher eine große Nachfrage nach neuen Alkoholen dieser Geruchsrichtung aus. Neben Meo Parf **93** sind Majantol **95**, Mayol **96** und Florol **97**, ein Rosenoxid-Derivat mit Muguetgeruch und rosenblätterartigen Aspekten, die wesentlichen Muguetalkohole. Bezuglich den Geruchseigenschaften ist Mayol **96** dem Hydroxycitronellal **91** am ähnlichsten, gefolgt von Florol **97**, Majantol **95** und Meo Parf **93**, das bereits einen stark rosigen Einschlag aufweist.

Muguetakkorde, die Lilial **94** und Majantol **95** im selben Verhältnis von etwa 3:2 enthalten, sind in „Good Life“ (Davidoff, 1998) und „Good Life woman“ (Davidoff, 1999) zu finden. In „Dolce vita“ (C. Dior, 1995) wurden Überdosen von ungefähr 15 % Majantol **95** und 6 % Mayol **96** kombiniert, um die verschiedenen Blumennoten zu harmonisieren und dem Parfüm Lieblichkeit zu verleihen. Florol **97** wurde in Muguetakkorden häufig in Kombination mit Hydroxycitronellal **91** und Lilial **94** eingesetzt. Einige Beispiele sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

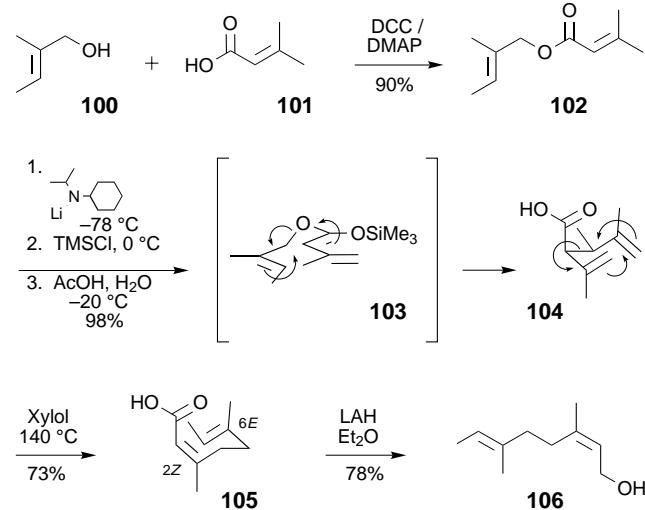
Coranol **98**, ein captiver Riechstoff von Firmenich^[50] mit intensiv blumigem Geruch, nicht unähnlich dem Ethyllinalool **99**, erinnert nur schwach an Maiglöckchen. Einer seiner ersten Einsätze war in „Jean-Paul Gaultier“ (J.-P. Gaultier, 1993) in einer Dosierung von 0.3 %. Coranol **98** weist auch eine sehr frische, saubere Dihydromyrcenolfacetate auf und wurde deswegen in hoher Dosierung in Herrendüften verwendet, in modernen Fougèreparfüms ebenso wie in der orientalischen

Tabelle 2. Moderne Parfüms mit klassischem Muguetakkord.

	„XS for her“ (1994)	„O oui“ (1998)	„Dazzling Gold“ (1998)	„J’adore“ (1999)	„Fragile“ (1999)
Florol 97 [%]	0.5	5.5	7	5.6	2.7
Lilial 94 [%]	3.5	5.5	8.5	7.5	3.2
Hydroxycitronellal 91 [%]	2	2.5	5	1.7	3.3

Familie, z.B. in „L'Eau d'Issey maskulin“ (I. Miyake, 1994) mit um die 8%, „Bvlgari“ (Bvlgari, 1995) mit 4.5%, „Dune maskulin“ (C. Dior, 1997) mit 8% und „Jungle homme“ (Kenzo, 1998) mit 3.7% **98**. Florol **97** und Coranol **98** wurden im femininen „L'Eau d'Eden“ (Cacharel, 1996) kombiniert, und gerade eben erst auch in „Romance“ (R. Lauren, 1998) sowie im Herrenduft „L'Eau de Kenzo maskulin“ (Kenzo, 1999) mit 0.16, 3 bzw. 1% Florol **97** und 3, 3.5 bzw. 7% Coranol **98**.

Ein interessantes Analogon zu Meo Parf **93** wurde kürzlich in dem Nerol-Konstitutionsisomer **106** gefunden.^[51] Wie in Schema 18 gezeigt, wurde es durch Steglich-Veresterung von Tiglinalkohol **100** mit Seneciosäure **101**, selektive Ireland-



Schema 18. Synthese des Nerol-Konstitutionsisomers **106**. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; LAH = Lithium-aluminiumhydrid.

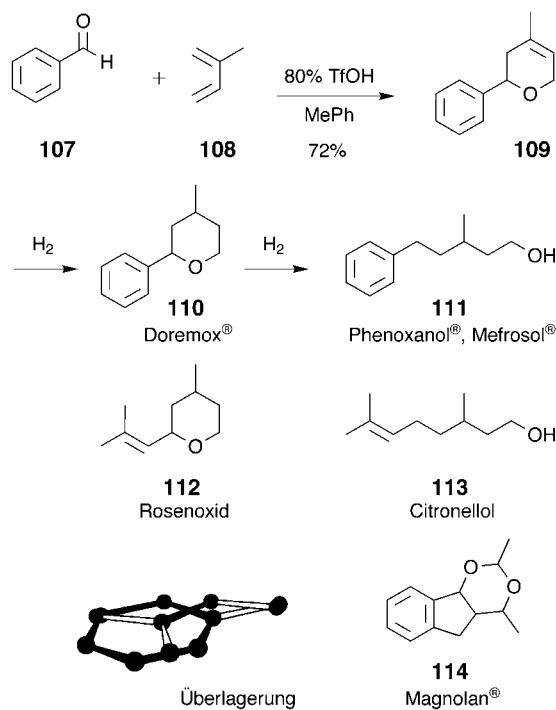
Claisen-Umlagerung des entstandenen Esters **102**, anschließende Cope-Umlagerung und LAH-Reduktion des Zwischenproduktes **105** synthetisiert. Die Geruchsverschiebung des typischen Rosenduftes von Nerol zum eher maiglöckchenartigen Geruchsprofil von **106** durch Verlagerung lediglich einer Methylgruppe im hydrophoben Prenylschwanz ist eindrucksvoll.^[51]

5.3. Substantive Rosendüfte

Substantivität^[52] bezieht sich auf die Verweildauer von Parfümrohstoffen oder Parfüms auf dem Riechstreifen, auf der Haut oder in der gewünschten Anwendungsform. Ein entscheidender Parameter für die Substantivität von Riechstoffen ist ihr Dampfdruck, der seinerseits wiederum vom Molekulargewicht abhängt. Folglich besteht eine Möglichkeit, die Substantivität einer bestimmten Verbindung zu erhöhen, darin, ihre Molekülmasse zu vergrößern, ohne dabei große Änderungen an ihrer Molekülgestalt vorzunehmen. Hinsichtlich der Molekülgestalt ist der Isobutenylrest, ein sehr häufig vorkommendes Strukturelement von Terpenen, ungefähr gleichwertig einem Phenylring (siehe Überlagerung in

Schema 19). Somit können beide Strukturelemente ohne große Änderungen in den Hauptgeruchseigenschaften gegenüber ausgetauscht werden. Diese Isosterie wurde für eine ganze Reihe von Beispielen demonstriert,^[53, 54] wo durch Austausch eines Isobutenylrestes gegen eine Phenylgruppe substantivere, d.h. längeranhaltende, Riechstoffe entworfen wurden.

Der wohl bekannteste Fall für solch ein Riechstoffdesign ist Phenoxyanol **111**, das durch Ersatz des Isobutenylrestes von Citronellol **113** durch einen Phenylring konstruiert wurde (Schema 19). Dies führte zu einer Abnahme des Dampfdrucks um den Faktor 10, von 130 000 ng L⁻¹ für **113** auf rund



Schema 19. Gut haftende Rosen-Riechstoffe. Tf = F₃CSO₂.

12 000 ng L⁻¹ für **111**, während der Geruchsschwellenwert von **111** mit 0.8 ng L⁻¹ ebenfalls zehnmal niedriger lag als der von **113**. Doremax **110**,^[55] das entsprechende Analogon zum Rosenoxid **112**, ist ein weiterer Präzedenzfall für die Erhöhung der Substantivität eines Riechstoffs durch den Ersatz einer Isobutenyleinheit durch eine Phenylgruppe. Aus olfaktorischer Sicht ist Phenoxyanol **111** reicher und lieblicher als Citronellol **113** und ein klein wenig fruchtig. Doremax **110** und Rosenoxid **112** sind beide blumig, rosig, grün, aber Ersteres ist weniger metallisch und weist birnenartige Untertonen auf.

Wie in Schema 19 gezeigt, weisen die beiden Parfümrohstoffe Phenoxyanol **111** und Doremax **110** eine gemeinsame Chemie auf, die von der Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Benzaldehyd **107** mit Isopren **108** ausgeht.^[56] Kürzlich wurde eine ganze Reihe unterschiedlicher Katalysatorsysteme für diese Reaktion entwickelt, insbesondere kationische Palladium(II)-Komplexe^[57] und Trifluormethansulfonsäure,^[58, 59] wie in Schema 19 am Beispiel der Synthese von **109** gezeigt. Das Hetero-Diels-Alder-Addukt **109** wird entweder zu **110** hydriert oder hydrogenolytisch zu **111** gespalten.

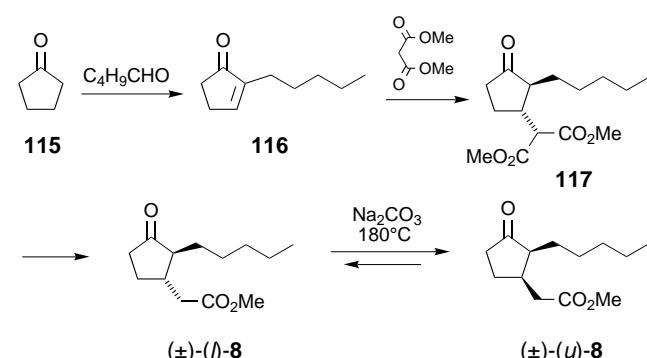
In „Birmane“ (Van Cleef&Arpels, 1999) wurden 0.6% Phenoxanol **111** zusammen mit anderen blumigen Riechstoffen wie Lilial **94** und weiteren rosigen Parfümrohstoffen wie Citronellol **113** verwendet, um dem Parfüm Fülle, Volumen und den angenehmen natürlichen Touch von Rosen-Absolue zu verleihen. Im blumig-fruchtigen „Bvlgari E.D.P.“ (Bulgari, 1994), wurden um die 2.5% **111** verwendet. Hier wurde sein Effekt durch natürliches Rosen-Absolue verstärkt.

Rosen sind sehr artenreich und alle riechen sie unterschiedlich. Dies gilt auch für Rosen-Riechstoffe. Ein weiterer substantiver blumig-rosiger Riechstoff ist Magnolan **114**,^[60] das Produkt der Prins-Reaktion von Inden mit Acetaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure. In Parfümkompositionen kann **114** die Frische von Rosentau vermitteln. Magnolan **114** wird häufig zusammen mit Muguet-Riechstoffen eingesetzt. In „Comme des garçons 2“ (Comme des garçons, 1999) wurden 9% mit rund 2.8% Mayol **96** kombiniert, und in „Sunwater“ (Lancaster, 1997) wurden 1.4% **114** und 0.5% Florol **97** eingesetzt. In „In Love Again“ (Yves Saint Laurent, 1998) wurden 2.7% Magnolan **114** in Kombination mit Jasminnoten verwendet.

5.4. Jasminartig und transparent

Methyldihydrojasmonat (Hedion) **8** hatte sein Debüt mit rund 2% in „Eau Sauvage“ (Dior, 1966).^[61] Es verleiht Parfüms eine blumig-jasminartige, transparente und dennoch warme Note mit der frisch-blumigen Milde von Zitronen und wurde bereits 1972 in der hohen Dosierung von 8% in „Diorella“ (Dior, 1972) eingesetzt. Nur vier Jahre später finden wir es zu über 20% in „First“ (Van Cleef&Arpels, 1976). Methyldihydrojasmonat **8** wurde in der Tat zu einem wahren Phänomen in der Extraitparfümerie und es ist heutzutage fast unmöglich, eine Formulierung ohne es zu finden. Der bis jetzt höchste Prozentsatz von **8** liegt mit über 63% in „Odeur 53“ (Comme des garçons, 1998) vor.

Die industrielle Synthese von **8** durch Aldolkondensation von Cyclopentanon mit Pentanal, anschließende Michael-Addition von Malonsäuredimethylester und Decarboxylie rung ist in Schema 20 gezeigt. Dieser Prozess liefert Methyldihydrojasmonat **8** im thermodynamischen Gleichgewicht von ca. 90% (*l*)-**8** zu 10% (*u*)-**8**. Die (*u*)-Isomere von **8** sind



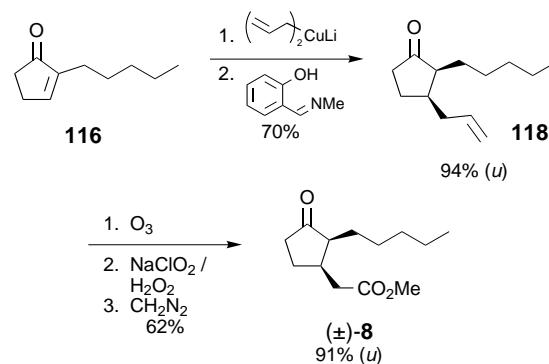
Schema 20. Industrielle Synthese von Hedion **8**.

jedoch sehr viel intensiver als die (*l*)-Isomere (ungefähr 70-mal) und der Geruch von (*u*)-**8** ist wiederum fast ausschließlich auf das (1*R*,2*S*)-(+)-Enantiomer zurückzuführen, während (1*S*,2*R*)-**8** sehr schwach ist und sogar eher erdig als blumig riecht. Daher wurden unterschiedliche Prozesse ausgearbeitet, um den Gehalt an den (*u*)-Isomeren durch fraktionierte Destillation aus dem thermodynamischen Gleichgewicht, das durch Erhitzen von **8** mit Basen wie Natriumcarbonat eingestellt wird, zu erhöhen. Cepionat mit rund 30% (*u*)-**8** war die erste Qualität Methyldihydrojasmonat, in der die (*u*)-Isomere angereichert waren.^[62] Kharismal, Super Cepionat, und Hedion HC mit bis zu 75% (*u*)-**8** (Tabelle 3) folgten.^[63] Diese neuen Methyldihydrojasmonat-Qualitäten **8** umgehen den Verdünnungseffekt durch die schwächeren (*l*)-Isomere; außerhalb des schmalen Bereichs zwischen pH 5 und 7 isomerisiert (*u*)-**8** jedoch unter Bildung der thermodynamischen Gleichgewichtsmischung. Hedion HC wurde z. B. in dem blumig, grünen, moschusartigen Verkaufserfolg „Pleasures“ (E. Lauder, 1995) eingesetzt.

Tabelle 3. Methyldihydrojasmonat-Qualitäten **8**.

Produkt	<i>l</i> : <i>u</i>	Geruchsschwellenwert [ng L ⁻¹]
Hedion	ca. 90:10	0.3
Cepionat	ca. 70:30	0.1
Kharismal	ca. 40:60	0.05
Super Cepionat	ca. 30:70	0.04
Hedion HC	ca. 25:75	0.03

Ein interessanter Ansatz zur Synthese von (*u*)-**8** wurde von Ebert und Krause entwickelt.^[64, 65] Wie in Schema 21 skizziert, wurde 2-Pentylcyclopent-2-en-1-on **116** mit Lithiumdiallylcuprat alkaliert. Die Protonierung der chiralen Enolat-Zwischenstufe mit *N*-Methylsalicylaldimin verlief mit hoher Diastereoselektivität und **118** wurde in 70% Ausbeute mit einem *u*:*l*-Verhältnis von 94:6 isoliert. Ozonolyse, Oxidation und Diazomethan-Veresterung führte dann zu einer Methyldihydrojasmonat-Qualität **8**, die 91% an (*u*)-Isomeren enthielt.

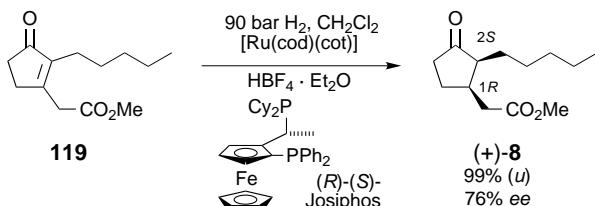


Schema 21. Synthese von (*u*)-Methyldihydrojasmonat (±)-**8** durch diastereoselektive Protonierung.

cuprat alkaliert. Die Protonierung der chiralen Enolat-Zwischenstufe mit *N*-Methylsalicylaldimin verlief mit hoher Diastereoselektivität und **118** wurde in 70% Ausbeute mit einem *u*:*l*-Verhältnis von 94:6 isoliert. Ozonolyse, Oxidation und Diazomethan-Veresterung führte dann zu einer Methyldihydrojasmonat-Qualität **8**, die 91% an (*u*)-Isomeren enthielt.

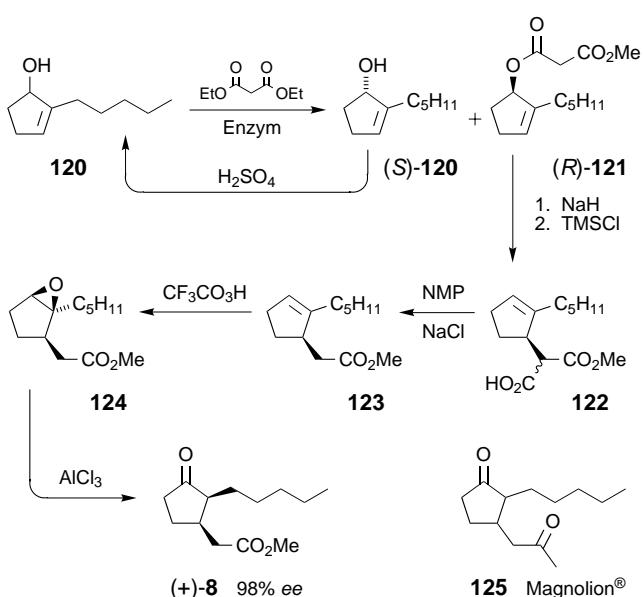
Der nächste Schritt zur Verbesserung der Geruchsintensität von Methyldihydrojasmonat **8** war die katalytische asymmetrische Hydrierung des Cyclopentenons **119** mit chiralen

Rutheniumkatalysatoren.^[66, 67] Die Anwendung eines kürzlich patentierten Katalysatorsystems aus einem Ru^{II}-Josiphos-Komplex in Gegenwart von Tetrafluoroborat in dieser Reaktion ist in Schema 22 beschrieben. (+)-(1*R*,2*S*)-Methyldihydrojasmonat (1*R*,2*S*)-**8** wurde so in einem *u:l*-Verhältnis von 99:1 mit 76 % ee erhalten.^[67]



Schema 22. (1*R*,2*S*)-(+)-Methyldihydrojasmonat (+)-**8** durch enantioselektive Hydrierung. cod = 1,5-Cyclooctadien; cot = Cyclooctatetraen; Cy = Cyclohexyl.

Eine alternative, industriell durchführbare Route zu (1*R*,2*S*)-**8** wurde von Fehr ausgearbeitet.^[68, 69] Wie in Schema 23 dargestellt, ist der Schlüsselschritt dieses Zugangs die *syn*-selektive Epoxidierung des Methyl(cyclopent-2-enyl)acetats **123** durch hochelektrophile Persäuren, wie etwa Trifluoperessigsäure.^[70] Die chirale Ausgangsverbindung (*R*)-**121**



Schema 23. Ein alternativer Weg zu (+)-8. NMP = *N*-Methylpyrrolidon.

wurde durch kinetische enzymatische Racematspaltung von 2-Pentylcyclopent-2-en-1-ol **120** oder durch asymmetrische Hydrierung des entsprechenden Ketons hergestellt. Der Chiralitätstransfer durch Claisen-Umlagerung des vom Malonester abgeleiteten allylischen Silylketonacetals führte nach Decarboxylierung zum zentralen Zwischenprodukt **123**. Die bereits erwähnte diastereoselektive Epoxidierung und eine anschließende Umlagerung, vermittelt durch Aluminiumchlorid, schließen diese Synthese von (1*R*,2*S*)-**8** ab. Die Vorteile des Verfahrens sind die einfache Zugänglichkeit

von **120** und die hohe Enantiomerenreinheit des Endproduktes.

Strukturell wie geruchlich dem Methyldihydrojasmonat **8** verwandt ist das Magnolian **125** (Schema 23), das eine Acetylgruppe anstelle der Methyloxycarbonyleinheit trägt. Diese Modifikation führt zu einer verstärkten Geruchsintensität, einer besseren Stabilität und einer eher blumigen, ausgeprägteren Jasminnote. In Analogie zur Synthese von **8** in Schema 20 ist es durch Reaktion von 2-Pentylcyclopent-2-en-1-on **116** mit Acetessigester und Decarbethoxylierung des gebildeten Adduktes zugänglich.^[71] 13 % Magnolian **125** finden sich in dem Chypreduft „Coriandre“ (Couturier, 1973), aber selbst die 0.7% dieses Rohstoffs in „Eden“ (Cacharel, 1994) unterstreichen den blumigen Charakter dieses Parfüms.

6. Würzige Tonalitäten

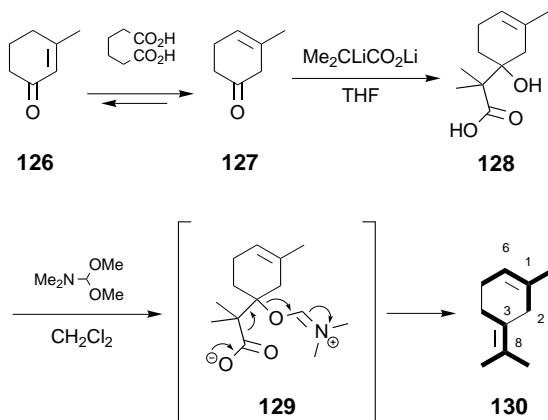
6.1. Pfeffer

Gewürze wurden seit jeher mit Wärme und Sinnlichkeit assoziiert und so erstaunt es nicht, dass die verschiedensten Gewürze nicht nur in der Küche, sondern auch in der Parfümerie Verwendung fanden. Ein auffälliges Beispiel ist „Parfum Sacré“ (Caron, 1990) mit einer Kombination aus Koriander (6%), Muskatnuss (2%), Kardamom (0.5%), Gewürznelke (0.7%), Zimtrinde (0.5%) und schwarzem Pfeffer (1%). Kardamom, Zimt, Gewürznelke und Pfeffer wurden kürzlich auch in „Les Belles: Délices d’Epices“ (N. Ricci, 1999) kombiniert.

Pfeffer ist nicht nur das wichtigste Gewürz des Welthandels, sein etherisches Öl kommt auch mehr und mehr in der Parfümerie in Mode. In dem aromatisch-würzig-moschusartigen Herrenduft „Extreme Polo Sport“ (R. Lauren, 1998) finden wir sogar eine Überdosis von rund 6%, die den pfeffrigen Gesamtgeruchseindruck dieses Parfüms bestimmt. In „Contradiction“ (C. Klein, 1997) ist die Verwendung von schwarzem Pfefferöl viel subtiler, nur 0.2% davon verleihen dem Duft eher einen prickelnden und pikanten Effekt als eine pfeffrige Note.

Schwarzes Pfefferöl weist einen intensiven würzigen und pfeffrigen Geruch auf, der an Kubeben (getrocknete unreife Früchte eines indonesischen Pfeffergewächses) erinnert, aber nur einen milden Geschmack, dem die Schärfe des Gewürzes fehlt. Kohlenwasserstoffe machen rund 90% des etherischen Öls aus, und um die 77% dieser Kohlenwasserstofffraktion bestehen aus Monoterpenen,^[72] von denen α - und β -Pinen (ca. 10 bzw. 16%), 3-Caren (ca. 36%) und Limonen (ca. 24%) die Hauptbestandteile sind.^[73] Man nimmt an, dass polare sesquiterpenoide Spurenbestandteile von noch unbekannter Struktur eine entscheidende Rolle für die charakteristische Pfeffernote dieses etherischen Öls spielen;^[74] der prickelnde und pikante Effekt des Pfefferöls, den wir gerade erwähnten, hat aber auch eine große Bedeutung in der Parfümerie und ist im Wesentlichen auf die Monoterpenfraktion zurückzuführen. 1992 berichteten Kollmannsberger et al.^[73] über zwei nicht näher identifizierte Mentadiene in der Monoterpenfraktion von schwarzem Pfefferöl, die zu diesem interessanten

Effekt beitragen konnten. Das Massenspektrum einer dieser unbekannten Spurenbestandteile war dem des Terpinolens recht ähnlich und durch eine kurze Synthese konnte gezeigt werden, dass es sich um das entsprechende *meta*-Monoterpen, das *meta*-Menta-3(8),6-dien (Isosylveterpinolen) **130**, handelt, das erste eindeutige Beispiel für das natürliche Vorkommen eines *meta*-Menthadiens.^[75] Wie in Schema 24 skizziert,



Schema 24. Synthese von Isosylveterpinolen **130**.

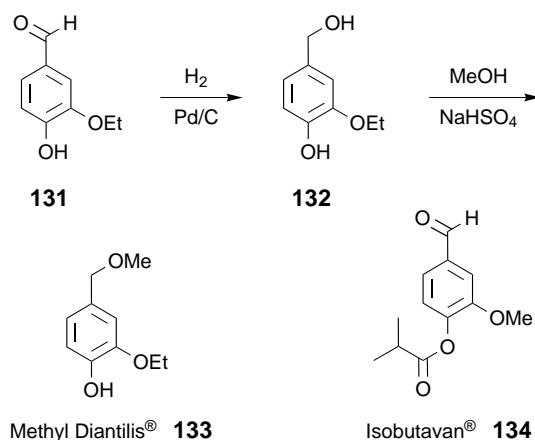
wurde das synthetische Referenzmaterial durch Dekonjugation von 3-Methylcyclohex-2-en-1-on **126**, anschließende Alkylierung mit Lithium-2-lithio-2-methylpropionat und decarboxylierende Dehydratisierung^[76] der gebildeten Hydroxycarbonsäure **128** unter Verwendung von Dimethylformamiddimethylacetal hergestellt. *meta*-Menta-3(8),6-dien **130** weist einen angenehmen grün-krautigen, terpenartigen Geruch auf, der an Petersilie und Karottenblätter erinnert, sowie eine leicht metallische Nuance. Es ist jedoch viel schwächer als Limonen und trägt daher nicht wesentlich zum Geruch des schwarzen Pfefferöls bei.^[75]

Eine weitere Qualität Pfefferöl wird aus rosa Pfefferbeeren (*Shinus molle*) gewonnen und ist in „Pleasures“ (E. Lauder, 1995) verwendet worden. Sie bringt Diffusivität, weist einen cremigen Aspekt auf und verbindet sich harmonisch mit Moschuskörpern.

6.2. Süße Gewürze

Einige Gewürze ebenso wie einige würzige Riechstoffe weisen auch süße Aspekte auf, mit einem Anklang von Vanille. Methyl Diantilis **133** mit seiner pudrigen Nelken- und Gewürznelkennote ist ein Beispiel. Es wird, wie in Schema 25 gezeigt, durch Hydrierung von Ethylvanillin **131** und Methylierung der entstandenen benzyischen Hydroxygruppe des Zwischenproduktes **132** hergestellt.^[77]

Methyl Diantilis **133** ist ein Ergebnis der Suche nach Vanillin-Derivaten, die zwar den süßen Geruchscharakter von **2** aufweisen, nicht aber Verfärbungen in Parfüms verursachen sollten. Isobutavan **134**, der Isobuttersäureester von Vanillin **2**, ist ein weiteres Produkt dieser Forschung und es neigt tatsächlich weniger zu Verfärbungen als Vanillin **2**. Sein süßer und cremiger Vanillegeruch erinnert an weiße Schokolade, und mit rund 2 % spielt es eine wichtige Rolle in der Basisnote



Schema 25. Zwei Derivate von Vanillin **2**.

des orientalisch-ambraartigen Gourmandduftes „A*Men“ (T. Mugler, 1996).

Das Wechselspiel von würzigen und süßen Parfümrohstoffen ist sehr wichtig für das orientalisch-würzige Gourmandparfüm „Angel“ (T. Mugler, 1992), in welchem sich Muskatnuss-, Kardamom- und Pfefferöl harmonisch mit einem Karamellakkord verbinden, der zum größten Teil aus Ethylmaltol **12**, Vanillin **2** und Cumarin **1** aufgebaut ist. Viele andere Damendüfte folgten diesem Gourmandtrendsetter, etwa „Sonia Rykiel“ (S. Rykiel, 1997) und „Just me“ (Montana, 1997), um nur zwei Beispiele zu nennen.

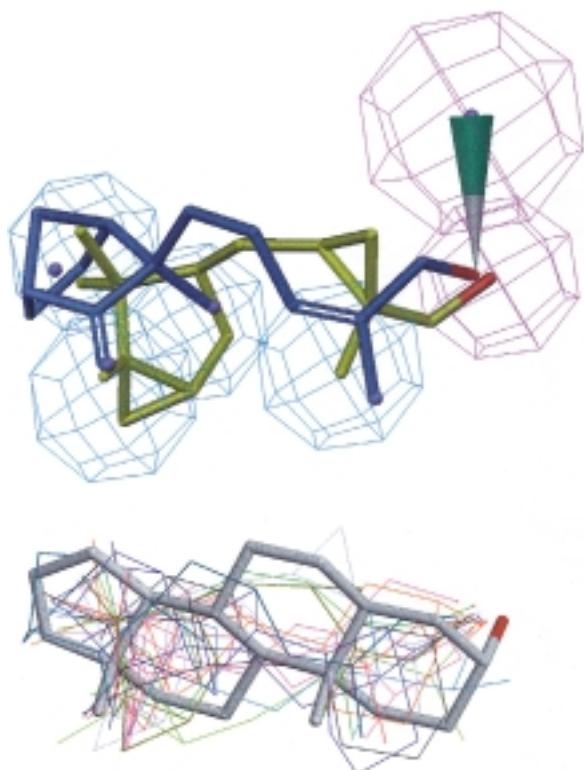
Die mikroverkapselte Parfümbase „ChocoMinty“ in Abbildung 3 zeigt eine schmackhafte Duftnote, in der ein frischer Minzakkord mit einem süßen Schokoladenakkord, formuliert mit 4% Isobutavan **134**, vereinigt wurde. Leicht kann man den Geruch einer köstlichen Süßigkeit erkennen!

7. Holz-Riechstoffe

7.1. Sandelholz-Olfaktophore

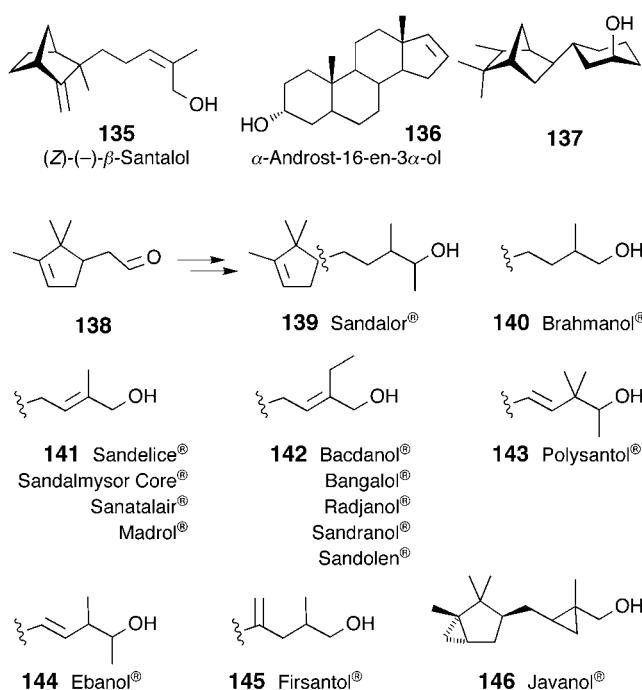
Ostindisches Sandelholzöl (*Santalum album L.*) ist einer der kostbarsten Parfümrohstoffe. Es spielt eine bedeutende religiöse wie kulturelle Rolle in Indien und war seit jeher ein unentbehrlicher Bestandteil von Luxusparfüms, weltweit. Die Seltenheit und der deswegen hohe Preis des Sandelholzöles machten die Suche nach synthetischen Ersatzstoffen unumgänglich, die uns seither eine Reihe von Daten zur Struktur-Geruchs-Beziehung dieser Geruchsrichtung geliefert haben. Wegen der komplexen Zusammensetzung aus stereoisomeren sandelholzartig riechenden Produkten, die fast immer von Terpenen abstammen, waren die meisten Daten unglücklicherweise nur von sehr geringem Nutzen bei der Erstellung präziser Olfaktophor-Modelle. Trotzdem wurden zahlreiche solche Modelle aufgestellt und diskutiert.^[4, 10] Als Hauptcharakteristikum verwenden alle die Entfernung zwischen der osmophoren (für die Orientierung des Riechstoffes am Rezeptor verantwortlichen) Hydroxyfunktion und einer voluminösen lipophilen Einheit, die zu einigen Kontroversen Anlass gab. Die Situation hat sich während der letzten zehn Jahre deutlich verbessert, dadurch dass mehr und mehr

Informationen über optisch aktive Sandelholz-Riechstoffe und ihre inaktiven Isomere bekannt wurden. Jüngere Modelle, die auf diesen neuen Daten basieren und mit Hilfe fortgeschrittener Molecular-Modeling-Programme erstellt wurden, berücksichtigen die konformative Flexibilität der Strukturen innerhalb definierter Energiebarrieren: Diese betragen 10 sowie 15 kcal mol⁻¹ in den Studien von Buchbauer et al.^[78] bzw. Bajgrowicz et al.,^[35] wobei letztere das Konzept eines kombinatorischen Olfaktophor-Modells verwenden, das auf der Entdeckung kombinatorischer Rezeptorkodierungsschemata bei Säugetieren beruht.^[79] Die beste Hypothese dieses Modells ist im Schema 26 abgebildet, zusammen mit der Überlagerung aller aktiven Stereoisomere, die bei der Erstellung des Modells verwendet wurden.^[11]



Schema 26. Das Sandelholz-Olfaktophor-Modell. Oben: (*Z*)-(-)- β -Santalol **135** (cyan) und Javanol **146** (gelb) überlagert mit der besten Hypothese. Unten: Ausrichtung aller aktiven Strukturen, die bei der Erstellung des Modells verwendet wurden, an der besten Hypothese; α -Androst-16-en-3 α -ol **136** wurde hervorgehoben. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

In diesem Olfaktophor-Modell wurde die voluminöse lipophile Einheit in drei einzelne hydrophobe Bindungsfunktionen aufgeteilt. Die vierte, die gewöhnlich das flexible Bindeglied zwischen funktioneller Gruppe und hydrophobem Rest aufnimmt, liegt relativ nahe beim osmophoren Wasserstoffbrückenbindungs-Donor. Sie bindet z.B. die 18-Methylgruppe von α -Androst-16-en-3 α -ol **136** (Schema 27), das erstaunlicherweise auch einen feinen Sandelholzgeruch aufweist, im Unterschied zu dem unangenehm, steroidartig, animalisch und urinartig riechenden analogen Keton, das als Sexualpheromon des Ebers bekannt ist.



Schema 27. Stark sandelholzartig riechende Verbindungen.

7.2. α -Campholenaldehyd-Derivate

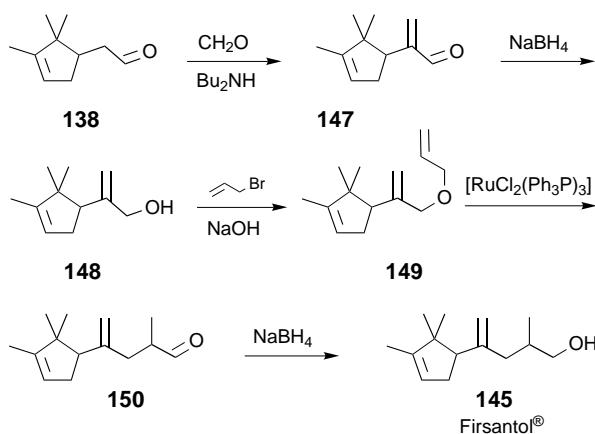
Trotz vieler Versuche konnte noch kein industriell gangbarer Weg zu β -Santalol, dem olfaktorisch bedeutendsten Bestandteil des Sandelholzöls (ca. 25 Gew.-% des Öls), ausgearbeitet werden. Die mit einer solchen Synthese verbundenen Schwierigkeiten können anhand der Tatsache abgeschätzt werden, dass die Totalsynthese von natürlichem (*Z*)-(-)- β -Santalol **135** (Schema 27) erst 1990 in elf Stufen ausgehend vom Diels-Alder-Addukt von Cyclopentadien mit dem *trans*-Crotonat des (*R*)-Pantolactons gelang.^[80] Man muss dies im Verhältnis zum Preis des natürlichen Sandelholzöls sehen, der, wie eindrucksvoll auch immer für den Riechstoffmarkt, dennoch eine Totalsynthese von **135** nicht konkurrenzfähig erscheinen lässt.

Der Rückgriff auf synthetische Analoga war daher naheliegend. Komplexe Gemische aus Terpenylcyclohexanolen, hergestellt durch Hydrierung der durch säurekatalysierte Cyclisierung von Phenolen (z.B. Guajacol) mit kostengünstigen Terpenen (z.B. Camphen) erhaltenen Produkte, bildeten die erste Generation solcher Parfümrohstoffe (z.B. Sandela). Das riechende Prinzip dieser Gemische wurde erst vor kurzem zum Patent angemeldet. **137** weist den niedrigsten Geruchsschwellenwert auf.^[81] Die bis heute besten und meistverwendeten Sandelholzöl-Substitute **139–146** (Schema 27) leiten sich vom α -Campholenaldehyd **138** ab, der aus dem preisgünstigen α -Pinen **151**, größtenteils ein Nebenprodukt der Papierindustrie, hergestellt wird.

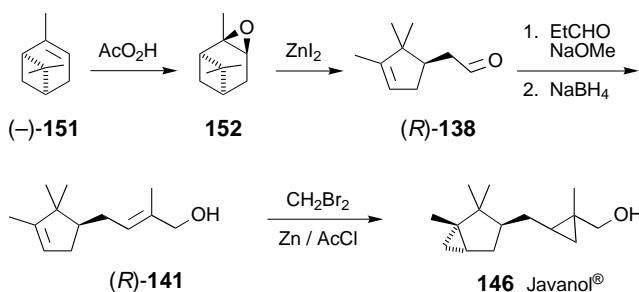
Anfänglich wurden die Produkte aus Gemischen variabler Enantiomerenzusammensetzung von **138** gewonnen. Neuere Studien ergaben jedoch drastische Geruchsunterschiede der Diastereomere und Enantiomere dieser Verbindungsklasse, wobei die Derivate von (*R*)-(+) α -Campholenal (*R*)-**138**

meistens, aber nicht immer, die besseren Riechstoffeigenschaften aufweisen.^[35, 82, 83] Das Resultat dieser Erkenntnisse war eine Reihe so genannter „Chiral-switch“-Patente, eine aus dem Pharmabereich bekannte Praxis.

Unter den für gewöhnlich einfachen und direkten Synthesen der Campholenaldehyd-Derivate verdienen die von Firsantol **145** (Schema 28) und Javanol **146** (Schema 29) besondere Erwähnung. Erstere wegen einer eleganten und effizienten Synthesesequenz aus α -Methylenierung, Reduktion, Veretherung und Isomerisierung/Claisen-Umlagerung;^[84] letztere als erstes Beispiel einer erfolgreichen industriellen Anwendung einer doppelten Simmons-Smith-Cyclopropanierung.^[83]



Schema 28. Synthese von Firsantol **145**.



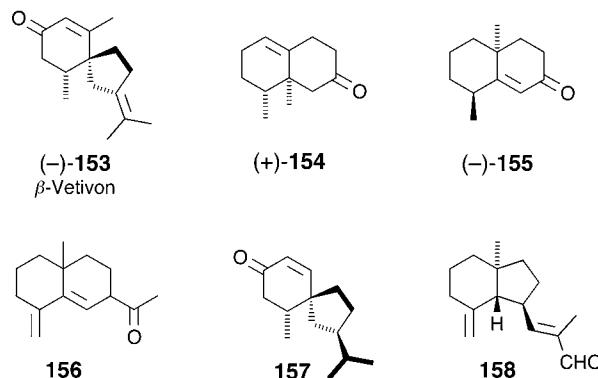
Schema 29. Herstellung von Javanol **146**.

Sandelholznoten werden häufig als Gemische untereinander oder zusammen mit natürlichem Sandelholzöl eingesetzt. In dem blumig-orientalisch-holzigen „Samsara“ (Guerlain, 1989) wurde Sandelholzöl harmonisch mit Polysantol **143** verbunden, während die Sandelholznote des orientalisch-würzigen „Jako“ (K. Lagerfeld, 1997) mit Sandalor **139**, Radjanol **142** und Ebanol **144** komponiert wurde. Die Art und Weise, wie Sandelholz-Riechstoffe verwendet werden, ebenso wie die Dosierung können über weite Bereiche variieren. Zwei Beispiele für den Einsatz von Sandalore **139** veranschaulichen dies: „Boudoir“ (V. Westwood, 1998) mit 0.7% am einen Ende der Skala und „Chaos“ (D. Karan, 1996) mit 5% Sandalore **139** am anderen. Kurioserweise verleihen rund 1% des Zwischenproduktes Firsantol **150** der Mittelnote des kürzlich lancierten „Ultra Violet“ (P. Rabanne, 1999) einen holzig-sandelholzartig-blumigen Touch, während rund

3% des Endproduktes Firsantol **145** in dem holzig-aromatisch-moschusartigen Herrenduft „212 for men“ (C. Herrera, 1999) eingestzt wurden.

7.3. Vetiveröl

Der Geruch des Vetiveröls (*Vetiveria zizanoides* Stapf) ist noch immer ein ungelüftetes Geheimnis der Natur. Eine ganze Reihe unterschiedlicher Qualitäten dieses etherischen Öls ist auf dem Markt, und entsprechend viele unterschiedliche Geruchstonalitäten gibt es. Allen gemeinsam ist aber ein lieblicher und süßer Holzgeruch mit erdigen, grünen und pilzartigen Aspekten und Untertönen von Grapefruit und Rhabarber. Es herrscht jedoch Unklarheit darüber, welche Verbindungen zu diesem hochgeschätzten Duft beitragen, der in erster Linie auf die Carbonylfraction, die etwa 12% der unterschiedlichen Vetiveröle ausmacht, zurückzuführen ist.^[85] Rund 60% dieser Fraktion besteht aus α - und β -Vetivon **19** bzw. **153** (Schema 30), aber ihr Geruch gilt als schwach und parfümistisch uninteressant.^[85] Gemäß Maurer^[85] sind Khusimon **159** und die beiden Dimethyloctalone **154** und **155**,^[86] die zu rund 0.15% im etherischen Öl vorkommen, für den charakteristischen Geruch verantwortlich. Für Khusimon **159** wurde sogar eine technisch gangbare Partialsynthese ausgehend von Vetivensäure ausgearbeitet,^[85] aber **159** wurde (noch) nicht in die Parfümerie eingeführt.

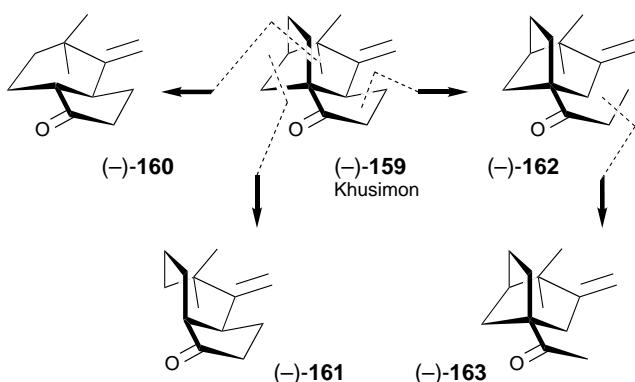


Schema 30. Verbündungen, von denen man annimmt, dass sie zum typischen Vetivergeruch beitragen.

Im Unterschied zu diesen Arbeiten bei Firmenich, sehen Mookherjee et al. von International Flavours & Fragrances (IFF) in β -Vetivon **153** das riechende Prinzip des Vetiveröls,^[87] neben 2-Acetyl-4a-methyl-8-methylenoctalin **156**, das einen intensiven holzig-ambraartigen Geruch aufweisen soll, und dem Nordihydro- β -vetivon **157** mit seinem intensiven, reichen, holzig-pfeffrigen Geruchsprofil.^[87] Mookherjee et al. beschrieben die Verbindungen **154** und **155** von Maurer als schwach, grün, wurzelartig und holzig. Neuere Arbeiten von Spreitzer et al. zu (–) und (+)- β -Vetivon **153**^[88] sowie deren chiralen Partialstrukturen^[89, 90] ergaben hingegen, dass weder β -Vetivon **153** noch die Partialstrukturen einen angenehmen Vetivergeruch aufweisen. Von den Dragoco-Parfümeuren, die die Geruchsbeschreibungen erstellten, wurde der Geruchseindruck des natürlich vorkommenden (–)**153** als chinolin-

artig, an schwarze Johannisbeeren und Grapefruit erinnernd beschrieben, während (+)-**153** eine unangenehm kresolartige, medizinische Note verbreitete.^[88]

Damit scheint Khusimon (*-*)-**159** die einzige Verbindung des Vetiveröls zu sein, für die die Parfümeure übereinstimmend der Meinung sind, dass sie einen typischen Vetivergeruch aufweist. Dies war der Grund für Spreitzer et al.,^[91–93] die Struktur-Geruchs-Beziehungen des Vetivergeruchs durch Synthese der *secō*-Strukturen von (*-*)-**159** zu untersuchen. Im Schema 31 sind die drei *secō*-Khusimone gezeigt. (*-*)-**160** roch schwach campherartig mit einer holzigen Nebennote,^[91] während (*-*)-**162** campherartig mit einer süß-kräuterartigen



Schema 31. Die *secō*-Khusimone **160**–**163** zum Studium der Struktur-Geruchs-Beziehung des Vetivergeruchs.

Nebennote war und (*-*)-**163** zedernholzartig.^[92] Das *secō*-Khusimon (*-*)-**161** konnte geruchlich nicht ausgewertet werden, da eine Epimerisierung das entsprechende *trans*-verknüpfte (3aS,8a*R*)-Isomer begünstigte. Der Geruch dieses Isomers war intensiv holzig-campherartig, aber auch ihm fehlten die typischen Vetiverattribute.^[93] Die typischen Geruchscharakteristika des Vetiveröls scheinen folglich nicht von diesen Partialstrukturen herzurühren und wir sind noch immer weit entfernt von einem synthetischen Vetiver-Riechstoff.

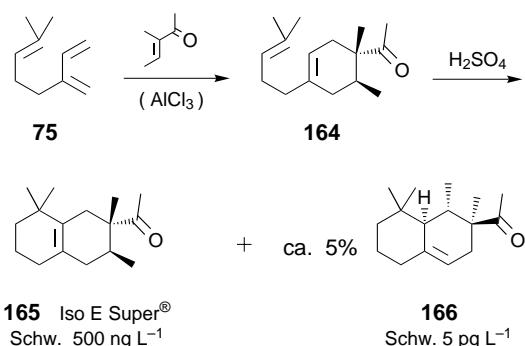
Erst vor sehr kurzem haben Weyerstahl et al.^[94] eine neue olfaktorisch bedeutende Verbindung im haitianischen Vetiveröl entdeckt, das (*E*)-Opposita-4(15),7(11)-dien-12-al **158** (siehe Schema 30), das einen starken grünen Geruch mit Untertönen von Mimosen und Iriswurzeln wie auch eine holzige Tonalität aufweist. Die Geheimnisse des Vetivergeruchs sind jedoch noch weit davon entfernt, gelüftet zu werden, und es wird noch sehr viel Arbeit nötig sein, um synthetische Substitute zu finden.

Vetiveröl wurde in der Vergangenheit viel verwendet, „Vetiver“ (Carven, 1957) und „Vetiver“ (J. P. Guerlain, 1959) sind die besten Beispiele dafür. Aber außerdem war Vetiveröl auch unentbehrlich in der Chyprefamilie, z.B. in „Mitsouko“ (J. P. Guerlain, 1919). Heutzutage wird Vetiveröl noch immer verwendet, aber in viel geringerer Dosierung: „Hugo Dark Blue“ (H. Boss, 1999), „Christian Lacroix“ (C. Lacroix, 1999) und „Azzura“ (Azzaro, 1999), um nur einige aktuelle Beispiele zu nennen.

7.4. Holzig!

Was Hedione **8** für Blumennoten, das ist Iso E Super für Holznoten. Iso E Super **165** (siehe Schema 32) ist ein sehr reicher Parfümrohstoff mit zahlreichen Facetten. Einige Leute riechen eine Zedernholznote, während es wiederum für andere transparent oder moschus- und janonartig erscheint. Die moschus- und veilchenartigen Facetten wurden in „Fahrenheit“ (C. Dior, 1988) mit 25% und in „Trésor“ (Lancôme, 1991) mit 18% **165** ausgewertet und die zedernholzartige Seite in „Féminité du Bois“ (Shiseido, 1992) mit 43% und in „Déclaration“ (Cartier, 1998) mit 35% **165** ausgebaut.

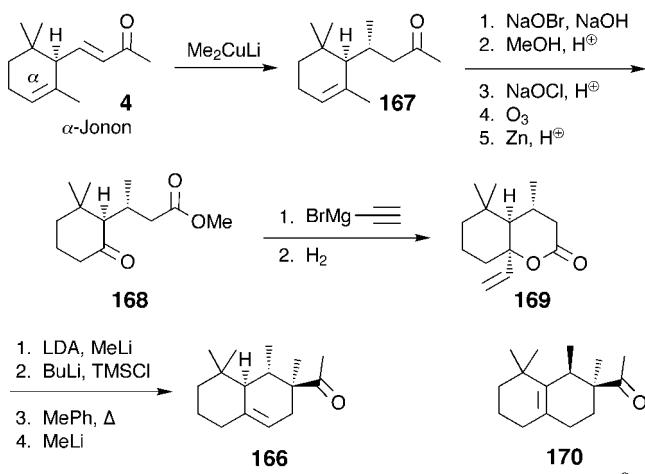
Die industrielle Synthese von **165** ist in Schema 32 gezeigt. Die Aluminiumchlorid-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Myrcen **75** mit (3*E*)-3-Methylpent-3-en-2-on liefert über-



Schema 32. Industrielle Synthese von Iso E Super **165**. Schw. = Geruchsschwellenwert.

wiegend das Regioisomer **164**, das in Gegenwart von Schwebfelsäure zu **165** als Hauptprodukt cyclisiert. Es ist jedoch nicht diese Verbindung, die für den holzigen Geruch des kommerziellen Produktes verantwortlich ist, sondern eine 5-proz. Verunreinigung, die während der Cyclisierung entsteht.^[95] Der Geruchsschwellenwert dieser sehr intensiven Verbindung **166** ist ungefähr 1000-mal niedriger als der der Hauptkomponente **165**.

Die intensive Verunreinigung **166** wurde durch Epoxidierung eines kommerziellen Iso-E-Super-Gemisches isoliert, und aufgrund von 2D-NMR-Experimenten wurde eine Struktur vorgeschlagen,^[95] die jedoch einer Bestätigung durch eine gezielte Synthese bedurfte. Die stereoselektive Synthese von **166** ist in Schema 33 zusammengefasst.^[95] Die diastereoselektive konjugierte Addition von Lithiumdimethylcuprat an α -Jonon **4** lieferte **167**, das durch Haloformreaktion, Verestierung und Ozonolyse der Doppelbindung nach Isomerisierung mit Natriumhypochlorit weiter umgesetzt wurde. Der entstandene Oxomethylester **168** reagierte diastereoselektiv mit Ethinylmagnesiumbromid und das Grignard-Zwischenprodukt wurde mit dem Lindlar-Katalysator zum Vinyllacton **169** hydriert. Die Ireland-Claisen-Umlagerung von **169**, gefolgt von einer Methylierung mit Methylolithium, lieferte die Zielverbindung **166**, die in jeder Hinsicht mit dem aus kommerziellem Iso E Super isolierten Material identisch war.^[95]



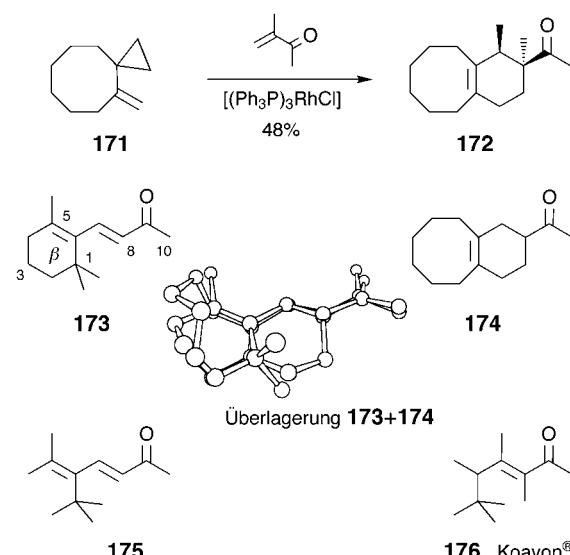
Schema 33. Synthese von **166**, der geruchsintensiven Verunreinigung von Iso E Super, sowie die Struktur des verwandten Holz-Riechstoffes **170**.
LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Diese Synthese von **166** ist ganz offensichtlich überhaupt nicht für den industriellen Maßstab geeignet und die Struktur erwies sich auch für einen alternativen synthetischen Zugang als zu komplex. Aus einer ganzen Reihe von synthetisierten Analoga stellte sich **170** als annähernd gleichwertig hinsichtlich des Geruchsschwellenwertes heraus, und bezüglich seines Geruchscharakters wurde es sogar **166** vorgezogen. Die industrielle Synthese von **170** durch Diels-Alder-Reaktion von Homomycren mit Methylisopropenylketon ist unkompliziert,^[4] und **170** wurde von Givaudan unter der Bezeichnung Georgywood in die Parfümerie eingeführt. Aus einer ganzen Reihe von Beispielen ist „Golden Moments“ (P. Presley, 1999) mit 5% Georgywood **170** vielleicht das eindrucksvollste.

Was ist „W-A-S“? In Abbildung 4 kann man das mikroverkapselte Parfüm riechen: Ein origineller würzig-ambraartig-sinnlicher Herrenduft mit anisartigen, blumigen und holzigen Facetten. Der sinnlich, holzige Part wurde größtenteils mit Georgywood **170** kreiert, harmonisch verbunden mit Moschusnoten. Der ambraartige Part besteht aus Okoumal **196** und Spirambre **200** (siehe Schema 37), die dem Parfüm Wärme und Charakter verleihen und sich harmonisch mit dem würzigen Akkord verbinden, der in der Hauptsache auf schwarzem und rosanem Pfefferöl basiert.

Verwandt mit Georgywood **170** in Bezug auf Geruch, Struktur und hervorragenden Schwellenwert ist die Verbindung **172**, die durch eine ungeöhnliche Diels-Alder-Reaktion von 4-Methylenspiro[2.7]decan **171** mit Methylisopropenylketon in Gegenwart des Williamson-Katalysator zugänglich ist (Schema 34).^[96] Hinsichtlich der Molekülgestalt ist ein Dimethylcyclohexenring einer Cycloocteneinheit fast gleichwertig und dies spiegelt sich auch in der erstaunlichen geruchlichen Ähnlichkeit von 1-Bicyclo[6.4.0]dodecan-1(8)-en-10-ylethan-1-on **174** mit β -Jonon **173** wider. Die Überlagerung in Schema 34 zeigt die ausgezeichnete strukturelle Übereinstimmung beider Moleküle.

Bereits 1962 fand Sestanj,^[97] dass das Herausschneiden des Kohlenstoffatoms C-3 von β -Jonon **173** die Geruchseigen-



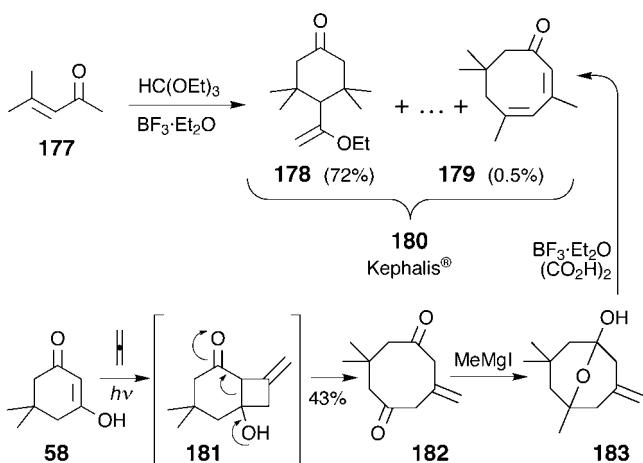
Schema 34. Die Riechstoffe **172** und **174** mit Bicyclo[6.4.0]dodecenskelett sowie die *sec*o-Jonone **175** und **176**.

schaften nur unwesentlich ändert, und 5-*tert*-Butyl-6-methylhepta-3,5-dien-2-on **175** weist tatsächlich einen holzig-blumigen Geruch auf, der dem von **173** sehr nahe kommt. Dies veranlasste die Forscher von IFF zur Synthese verwandter *sec*o-Jonone, und eine dieser Verbindungen, das Koavon **176**, wurde tatsächlich ein kommerzielles Produkt. Eine Superpositionsanalyse von **176** und 10-Methyljonon,^[98] eine der ersten Anwendungen des Molecular Modelings in der Riechstoffchemie, machte die Ähnlichkeiten in den Geruchsprofilen verständlich. Koavon **176** riecht holzig, blumig, ambraartig und wurde vor allem in Konsumgütern unterschiedlichster Art eingesetzt. In Shampoos wie „Elseve multivitaminé 2 in 1“ (L'Oréal, 1995), Weichspülern wie „Vernel cool fresh“ (Henkel, 1996), Seifen wie „Fa aqua“ (Henkel, 1997) sowie Deodorants wie „Dove sans alcool“ (Lever, 1998). Nichtsdestotrotz demonstrierte „Jazz“ (Yves Saint Laurent, 1988) mit einer Dosierung von rund 2% **176** auch das Interesse der Feinparfümerie an dieser Verbindung.

8. Ambranoten

8.1. Ambraketone und -ketale

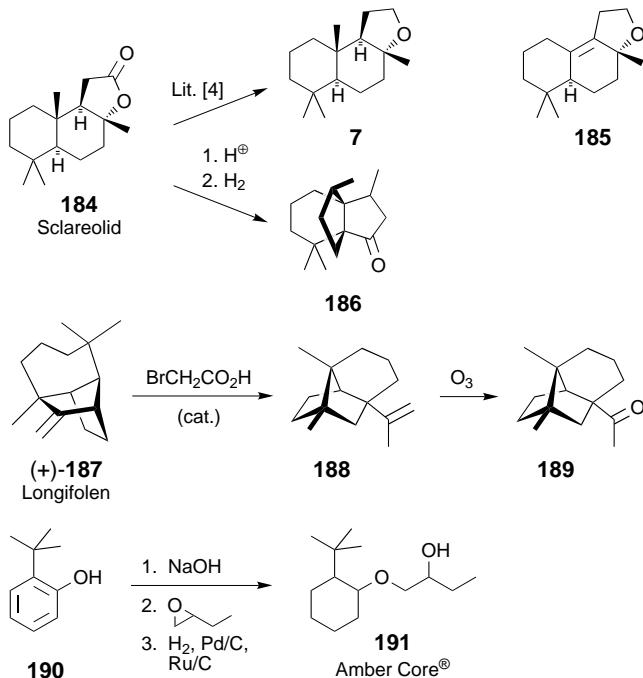
Viele Riechstoffe weisen sowohl holzige als auch ambraartige Geruchseigenschaften auf. Kephalis **180** ist ein typisches Beispiel mit holzig-kienigen sowie ambraartig-tabakhaften Facetten. In „Yohji Homme“ (Y. Yamamoto, 1999) wurden diese vielseitigen Facetten mit rund 4% **180** eingebaut. Der wertvolle Parfümrohstoff **180**^[99] ist ein komplexes Gemisch aus Ketonen, Alkoholen und Ethern, die aus der säurekatalysierten Reaktion von Mesityloxid mit Orthoameisensäure-ethylester stammen.^[100] Mit dem Ziel, den Herstellungsprozess zu verbessern, wurde eine detaillierte analytische und synthetische Studie durchgeführt und die Synthese eines Spurenbestandteils **179**, der zu dem reichen Ambrageruch beiträgt, wurde auch veröffentlicht (Schema 35).^[101]



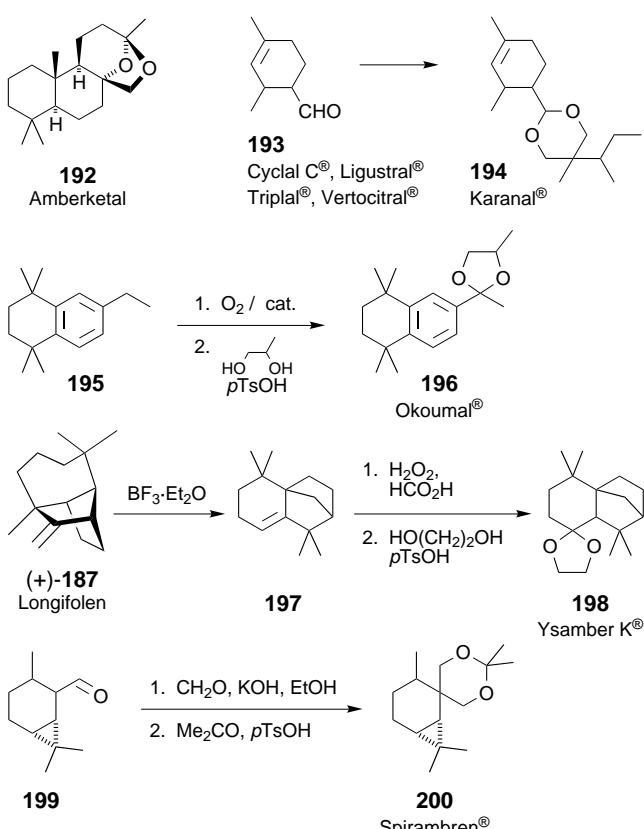
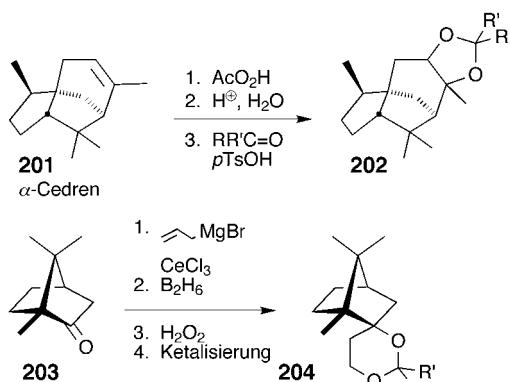
Schema 35. Synthese des Parfümrohstoffs Kephalis 180.

Alle drei Schritte der Synthese von 179 waren Tandemreaktionen: de-Mayo-Photocycloaddition/Retroaldol-Ring-erweiterung, Grignard-Addition/transanulare Acetalisierung und Ketal-Ringöffnung/Dehydratisierung/Doppelbindungs-Wanderung. Tatsächlich sind Ambra- und Tabakfacetten im Geruchsprofil von 179 vorhanden, aber sie werden erstaunlicherweise von einer fruchtigen α -Damasconnote begleitet.^[100]

Ambraartig riechende Verbindungen sind in der Hauptsache Ether, Ketone (Schema 36) und cyclische Ketale (Schema 37, 38), die fast immer von gewöhnlichen natürlich vorkommenden Terpenen abstammen. Der cyclische Ether Ambrox 7 bleibt der Prototyp für das, was der Parfümeur normalerweise unter ambraartig versteht, ein eigentlich sehr schwammiger Begriff, der sich vom facettenreichen Geruch



Schema 36. Einige der besten Ambra-Riechstoffe, cyclische Ketale ausgenommen.

Schema 37. Cyclische Ambraketale, die bereits in der Parfümerie Verwendung finden. $p\text{TsOH} = p\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$.Schema 38. Neue cyclische Ambraketale. R, R' = H, C_1 - bis C_6 -Alkyl.

der natürlichen grauen Ambra ableitet.^[102] Interessanterweise weist sein Nordidehydro-Analogon 185^[103] noch immer einen intensiven ambraartigen Geruch auf, was das Ambra-Olfaktophor-Modell, das in Abschnitt 8.2 diskutiert wird, bestätigt. Aus Sicht des Molecular Modelings ist es interessant, die Formen der Moleküloberflächen des Propellans 186, das durch eine interessante säurekatalysierte Umlagerung aus Sclareolid 184 erhalten wurde,^[104, 105] und des vor kurzem veröffentlichten^[106] 12-Norralloisolongifolan-11-ons 189 (erhalten aus Longifolen 187) mit denen der Holz-Riechstoffe Iso E Super 166, Georgywood 170 und deren Analoga (siehe Abschnitt 7.4) zu vergleichen. Ein Grenzfall zwischen Ambra- und Holz-Riechstoffen ist Amber Core 191,^[107, 108] das als Noroxa-Analogon der aktiven Stereoisomere von Timberol

und Norlimbanol^[4] angesehen werden sollte, die normalerweise als holzig klassifiziert werden.

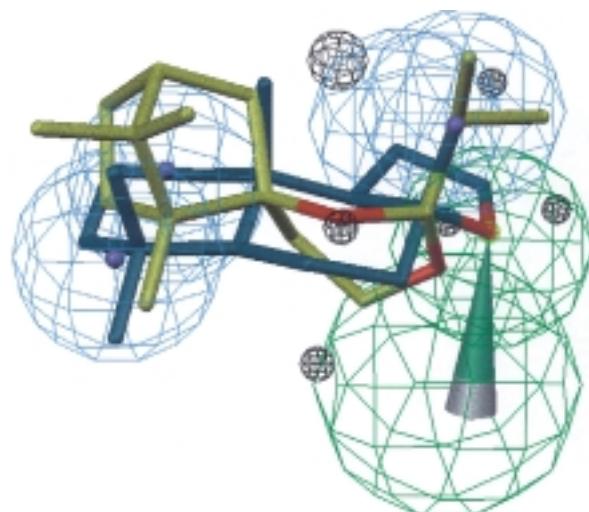
Cyclische Ketale gewinnen unter den Ambra-Riechstoffen ständig an Boden (Schema 37 und 38). Amberketal **192**^[109], Karanal **194**,^[110, 111] abgeleitet von der bekannten grün riechenden Verbindung Ligustral **193**, Okoumal **196**^[112], Ysamber K **198**^[113] und Spirambren **200**,^[114] das in zwei Stufen aus 2-Formylcaran **199** hergestellt wird, sind die bekanntesten der bereits kommerziell erhältlichen Parfümrohstoffe. In der näheren Zukunft könnten die Dioxolane **202**^[115] und die 1,3-Dioxane **204**,^[116] die aus α -Cedren **201** bzw. Campher **203** synthetisch einfach zugänglich sind, Eingang in die Parfümerie finden.

Spirambren **200** ist sehr vielseitig verwendbar. Wir finden es in dem blumig-orientalischen Damenduft „Eden“ (Cacharel, 1994), ebenso wie in dem marinen maskulinen Parfüm „Kenzo pour Homme“ (Kenzo, 1991). Okoumal **196** ist ein sehr intensiver Ambra-Riechstoff, der sich gut mit Holz-, besonders Sandelholznoten, verbinden lässt. Die Kombination Okoumal/Ebanol **196/144** findet sich z. B. in „Escape for men“ (C. Klein, 1993) und in „Hugo“ (H. Boss, 1995). Karanal **194** und Amberketal **192** sind ebenfalls sehr intensive und langhaftende Riechstoffe. Sie wurden unter anderem in „Diesel++masc“ (Diesel, 1997) bzw. in „Boss“ (H. Boss, 1998) verwendet.

8.2. Das Ambra-Olfaktophor

Die Versuche, die Struktur-Geruchs-Beziehungen von Ambra-Riechstoffen zu erklären, haben eine lange Geschichte.^[4] Von Ohloffs „Triaxialer Regel“ über Vlads „Ambra Dreieck“^[119] und die Sauerstoff-Zugänglichkeits-Kriterien zu den modernen CATALYST-Studien,^[11, 117] die auf der Ausrichtung der „chemischen Funktionen“ in den flexiblen Strukturen basieren, sowie wiederholten elektronentopologischen Untersuchungen^[118] wurden die unterschiedlichsten Konzepte bemüht, um die An- oder Abwesenheit dieses angenehmen Geruchs, der kritisch von kleinsten Strukturänderungen abhängt, zu erklären. Ein wichtiges Argument, die Struktur-Wirkungs-Zusammenhänge dieser Geruchsnote zu studieren, ist die relative Starrheit einer großen Anzahl ambraartig riechender Verbindungen. In der jüngsten Studie, die elektronentopologische Nachbarschaftsmatrizen verwendet, stellen Gorbachov und Rossiter^[118] ihr „aktives Ambra-fragment“ vor, das aus einem Sauerstoff- und drei Kohlenstoffatomen besteht, die bestimmte Atompartialladungen in charakteristischen Abständen zueinander aufweisen.

Unser 3D-Modell des Ambra-Olfaktophors^[117] (Schema 39) enthält vier hydrophobe Funktionen (blaue Sphären) und einen gerichteten Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor (grün). Sechs Ausschlussvolumina (schwarz), die provisorisch die Dimensionen der Bindungstasche des vermeintlichen Rezeptors für Ambra-Riechstoffe abgrenzen und die die Vorhersagbarkeit des Ambra-Geruchs bei den untersuchten Verbindungen signifikant erhöhen, wurden durch Probieren ergänzt. Wie unvollkommen dieses Modell auch immer sein



Schema 39. Das Ambra-Olfaktophor-Modell mit Ambrox **7** (dunkelgrün) und einem Epimer des besten Derivates von **204** ($R, R' = H, iPr$; gelb). Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

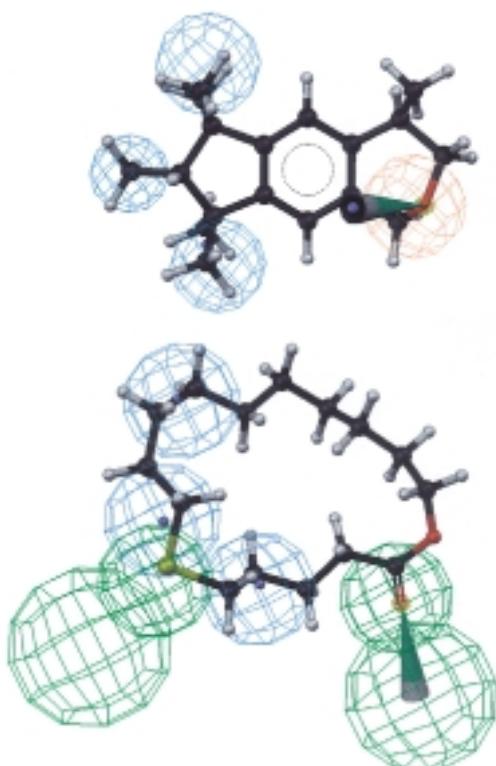
mag, es wurde erfolgreich beim Entwurf und der Optimierung der Campher-Derivate **204** verwendet (Schema 39). Abgebildet ist die beste Verbindung **204** ($R, R' = H, iPr$).

9. Moschus-Riechstoffe

9.1. Olfaktophor-Modelle für Moschuskörper

Obwohl eine ansehnliche Menge von Daten über Verbindungen mit Moschusgeruch in der Literatur frei zugänglich ist,^[119] ist unser Wissen über die molekularen Parameter des Moschusgeruchs doch sehr beschränkt. Dies liegt zu einem großen Teil daran, dass Moschus-Riechstoffe in strukturell sehr unterschiedliche Verbindungsklassen (z. B. makrocyclische aliphatische Verbindungen, polycyclische Benzol-Derivate und Nitroarene) mit unterschiedlichen möglichen Bindungseigenschaften aufgeteilt werden können.

Bersuker et al.^[119] gaben zwei von einander unabhängige Strukturmerkmale an, die für den Moschusgeruch verantwortlich sein sollen. Das erste ist ein Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor, der symmetrisch im Abstand von 6.7 ± 0.5 Å von zwei hydrophoben Bindungstaschen flankiert wird, die 2.5 ± 0.5 Å von einander entfernt sind. Das zweite Merkmal besteht aus zwei hydrophoben Funktionen im Abstand von 5.5 ± 0.5 Å zueinander. Kansy et al.^[120] konnten jedoch die Vorhersagequote von Bersukers Hypothese nicht bestätigen. Unter Verwendung desselben Datensatzes^[119] erhielten sie ein Olfaktophor-Modell aus drei hydrophoben Bindungsfunktionen im Abstand von 6.7, 8.0 bzw. 5.6 Å zum Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor.^[120] Wie im oberen Teil von Schema 40 zu sehen ist, passen sich die Methylgruppen der Pentamethylindaneinheit von (4S,7R)-Galaxolid (4S,7R)-**10** gut in diese hydrophoben Funktionen ein; dieses Olfaktophor-Modell kann jedoch die Bedeutung der (S)-Konfiguration der 4-Methylgruppe nicht erklären, die entscheidend für den Moschusgeruch von **10** ist.^[121] Das konformativ eingeschränkte (4S,7R)-**10** scheint daher besser als Templat zum



Schema 40. Olfaktorphor-Modelle für Moschus-Riechstoffe. Oben: mit **10**; unten: mit 6-Thiahexadecanolid.

Maßschneidern von Moschus-Riechstoffen geeignet zu sein als dieses Olfaktorphor-Modell.

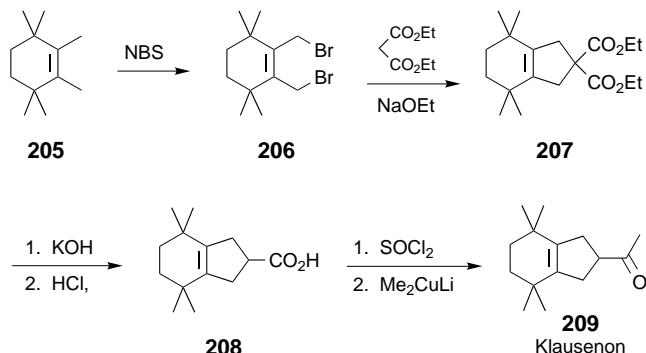
Einige andere Fragen, die noch einer Antwort harren sind: Warum ist der Geruchsschwellenwert der Nitromoschuskörper bis zu 30-mal niedriger als der der natürlichen alicyclischen Leitsubstanz (*R*)-(-)-Muscon **223** (siehe Schema 44)?^[122] Weist der Moschus-Rezeptor etwa mehr als eine Bindungsstelle für polare Gruppen auf? Können intensivere Makrocyclen durch Einführen zusätzlicher polarer Gruppen maßgeschneidert werden? Und, ist die Funktion von Doppelbindungen im Ring auf konformativale Effekte beschränkt oder ist sie auch von elektronischer Bedeutung?

Um Antworten auf diese Fragen zu finden, wurde eine Serie von Thiamakroliden synthetisiert.^[123] Schwefelatome können Doppelbindungen imitieren, ohne die konformative Freiheit der Makrocyclen einzuschränken. In geradzahligen Ringen erniedrigte ein 1,7-Abstand, in ungeradzahligen Ringen ein 1,6-Abstand zwischen Schwefelatom und Carbonylgruppe den Geruchsschwellenwert der Verbindungen signifikant. Unter Verwendung der Schwellenwertdaten von 13 moschusartig riechenden Thiamakroliden wurde ein CATALYST-Olfaktorphor^[11] modelliert, das eine Berechnung der Geruchsschwellenwerte mit guter Genauigkeit erlaubte. Im unteren Teil von Schema 40 ist die Überlagerung von 6-Thiahexadecan-16-olid mit diesem Olfaktorphor-Modell gezeigt. Das Modell besteht aus zwei Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptoren im Abstand von 6.9 Å zueinander und drei hydrophoben Funktionen, die 4.1/2.8, 7.1/1.7 bzw. 8.3/5.0 Å von diesen beiden Acceptor entfernt sind. Der zweite Wasserstoffbrückenbindungs-Acceptor könnte erklären, warum einige Dicarbonylverbindungen, wie beispielsweise

5-Oxomuscon,^[124] eine intensive Moschusnote aufweisen, während die meisten anderen nahezu geruchslos sind.

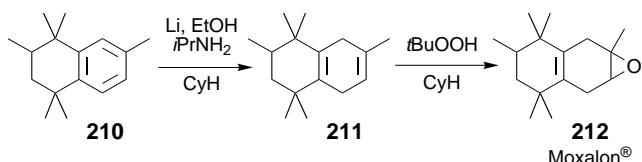
9.2. Die Klausenon-Geschichte

Bei der Arbeit an der Synthese von aromatischen Retinoiden entdeckte M. Klaus 1979 bei F. Hoffmann-La Roche zufällig eine Verbindung mit intensivem Moschusgeruch und interessanten damasconartigen und holzigen Nuancen. Die allylische Bromierung von 1,2,3,3,6,6-Hexamethylcyclohex-1-en **205** mit NBS, gefolgt von einer Malonestersynthese, hatte zum Diethylester **207** geführt, der hydrolysiert, zu **208** decarboxyliert und schließlich in den unerwarteten Moschus-Riechstoff **209** überführt wurde (Schema 41). Im Vergleich mit anderen polycyclischen Moschus-Riechstoffen wie Galaxolid **10**, war der intensive Moschusgeruch des nicht-aromatischen 2-Acetyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-indens **209** wirklich erstaunlich, vor allem in struktureller Hinsicht, und so wurde diese außergewöhnliche Substanz schnell als Klausenon bekannt – auch bei Givaudan Roure, der früheren Aroma- und Riechstoff-Division von Roche.



Schema 41. Die ursprüngliche Klausenon-Synthese **209**. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

Erste synthetische Anstrengungen zielten auf einen industriell gangbaren Weg zu Klausenon **209** ab.^[125] Bald zeigte sich jedoch, dass sich dies eher schwierig gestalten würde, und so begann man parallel dazu mit der Synthese von Derivaten. Überraschenderweise wies auch der dem Klausenon **209** entsprechende Alkohol, der durch LAH-Reduktion von **209** erhalten wurde, einen intensiven Moschusgeruch auf, was demonstrierte, dass eine Carbonylfunktion kein notwendiges Strukturmerkmal ist. Schließlich stellte sich die Epoxid-Zwischenstufe **212**, die auf dem Weg zu einem methylierten Klausenon durch säurekatalysierte Umlagerung angefallen war (Schema 42), als der beste Moschus-Riechstoff der synthetisierten Verbindungsserien heraus. Sie wurde von



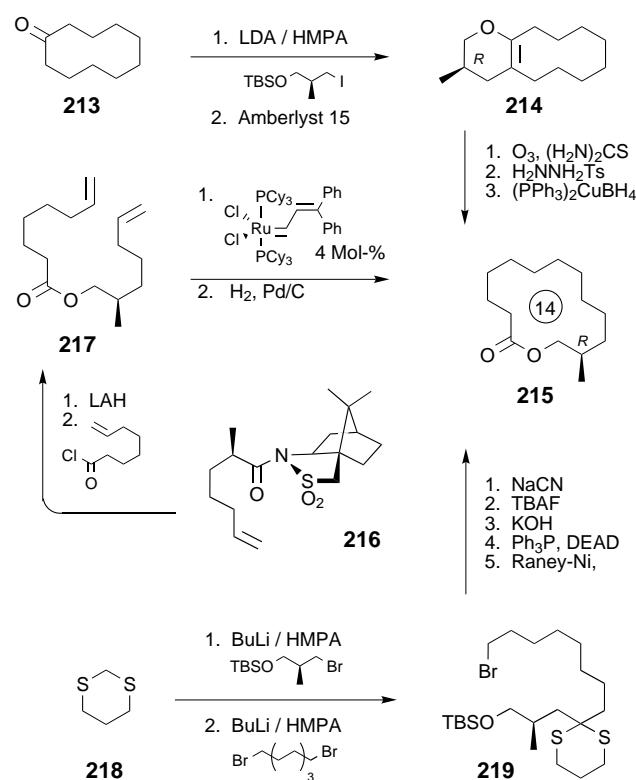
Schema 42. Die industrielle Synthese von Moxalon **212**.

Givaudan als Moxalon **212** in die Parfümerie eingeführt. Die industrielle Synthese^[126] geht von 1,1,2,4,4,7-Hexamethyltetralin **210** aus. Wie in Schema 42 dargestellt, schließen industrielle Birch-Reduktion und Epoxidierung mit *tert*-Butylhydroperoxid den Prozess zur Synthese von Moxalon ab.

Moxalon **212** war der erste Moschuskörper mit einer Oxiraneinheit. Es weist einen reichen Moschusgeruch mit holzigen und fruchtigen Untertönen auf, die es von anderen Moschus-Riechstoffen unterscheiden. Es wurde kürzlich in „Paris Baby Doll“ (Yves Saint Laurent, 1999) in rund 1.2% eingesetzt und stellt seine Effizienz auch im Unisexduft „CK be“ (C. Klein, 1996) unter Beweis.

9.3. Makrocyclische Moschuskörper

12-Methyl-13-tridecanolid **215** (Schema 43) war die erste Verbindung, die die Bedeutung von Methylsubstituenten für den Geruch makrocyclischer Moschuskörper aufzeigte. Während 13-Tridecanolid keinen Moschusgeruch aufweist, unter-

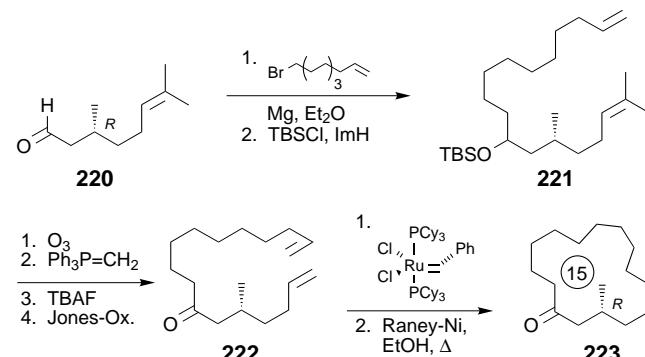


Schema 43. Synthesewege zu (12R)-(+)-Methyl-13-tridecanolid **215**. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid; TBS = *t*BuMe₂Si; Ts = H₃CC₆H₄SO₂; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; DEAD = Diethylazodicarboxylat.

scheiden sich die Enantiomere von **215** deutlich in ihren Moschusnoten: Das (12*R*)-(+)-Stereoisomer weist einen sandelholzartigen Moschusgeruch auf, während sein (12*S*)-(–)-Enantiomer animalisch moschusartig riecht und campherartige Aspekte zeigt.^[127, 128] Beide Enantiomere kommen im Angelikawurzelöl (*Archangelica officinalis* Hoffm.) im Verhältnis 72:28 [(*R*)-**215**:(*S*)-**215**] vor.^[129]

Bis jetzt wurden drei enantioselektive Zugänge zu diesem interessanten Naturstoff veröffentlicht (Schema 43). Der erste macht Gebrauch von einer Ringerweiterungssequenz mit einem chiralen Synthesebaustein:^[127] Cyclodecanon **213** wurde mit einem vom (2*S*)-(+)3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester abgeleiteten chiralen Baustein alkaliert. Die Amberlyst-15-katalysierte Cyclisierung zum bicyclischen Enolether **214**, gefolgt von Ozonolyse und selektiver Reduktion der entstandenen Ketogruppe, lieferte die Zielverbindung (12*R*)-(+)-**215** mit 98.8% ee. Fürstner et al.^[130, 131] verwendeten in ihrer Synthese von (12*R*)-(+)-**215** eine Ringschluss-Metathese. Die enantiomerenreine Ausgangsverbindung **216** wurde durch Alkylierung von *N*-Propionylbornan-10,2-sultam mit 5-Iodpent-1-en hergestellt. Die Reduktion des Amids **216**, gefolgt von einer Veresterung des resultierenden Alkohols, ergab das Dienoat **217**, das unter Verwendung des Grubbs-Katalysators cyclisiert wurde. Wie in Schema 43 skizziert, lieferte die Reduktion des Metatheseproduktes dann die Zielverbindung (12*R*)-(+)-**215**. Der jüngste Zugang stammt von Noda et al.^[132] und nutzt 1,3-Dithian **218** als Auxiliar.^[133] Durch Alkylierung von **218**, zuerst mit einem chiralen Synthesebaustein und darauf mit 1,8-Dibromooctan, wurde die Kohlenstoffkette von **215** aufgebaut. Umwandlungen der funktionellen Gruppen von **219**, anschließende Makrolactonisierung und reduktive Entschwefelung vervollständigten diese Synthese von enantiomerenreinem (12*R*)-(+)-**215** (Schema 43).

Dank der unlängst entwickelten Ruthenium- und Molybdän-Alkylen-Katalysatoren^[131, 134] hat sich die Ringschluss-Olefin-Metathese zu einer vielseitig anwendbaren Synthesemethode zur Herstellung von Makrocyclen entwickelt. Eine interessante Anwendung ist die Synthese von enantiomerenreinem (*R*)-(–)-Muscon **223** (Schema 44), dem riechenden

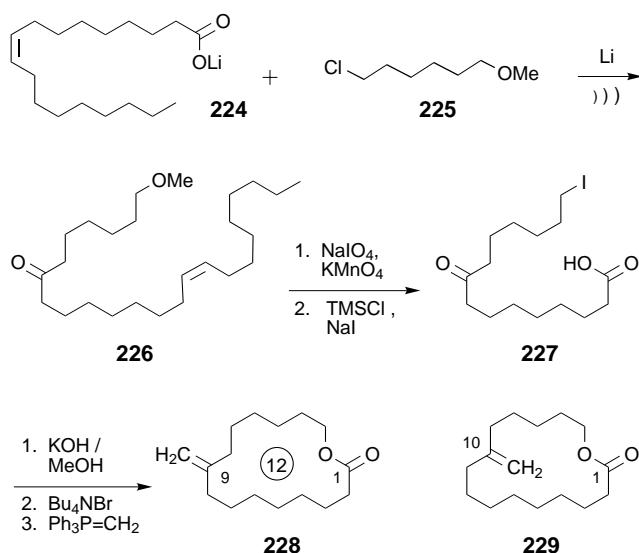


Schema 44. Synthese des (*R*)-(–)-Muscons **223** durch Ringschluss-Metathese. ImH = Imidazol.

Prinzip des männlichen Moschushirsches.^[135] Die Grignard-Reaktion von 1-Bromdec-9-en mit kommerziell erhältlichem (12*R*)-(+)-Citronellal **220** lieferte nach Oxidation oder Schutz der Hydroxygruppe bereits ein geeignetes Substrat für eine Ringschluss-Metathese zu (*R*)-(–)-Muscon **223**. Die *gem*-Dimethylsubstitution einer der Doppelbindungen von **221** machte jedoch einen Ringschluss durch Metathese unmöglich. Und so musste **221** erst in das Dien **222** mit zwei terminalen Doppelbindungen überführt werden. Wie in

Schema 44 skizziert, verlief die Ringschluss-Methathese an diesem Substrat in Gegenwart von 5 Mol-% Bis(tricyclohexylphosphan)benzyliden-Ruthenium(IV)-dichlorid glatt und lieferte nach Hydrierung die gewünschte Zielverbindung **223**.

Die Synthese der ersten Methylenmakrolide ist in Schema 45 gezeigt.^[136, 137] Barbier-Reaktion des Chloralkylmethylethers **225** mit Lithiumoleat führte nach Lemieux-Oxidation

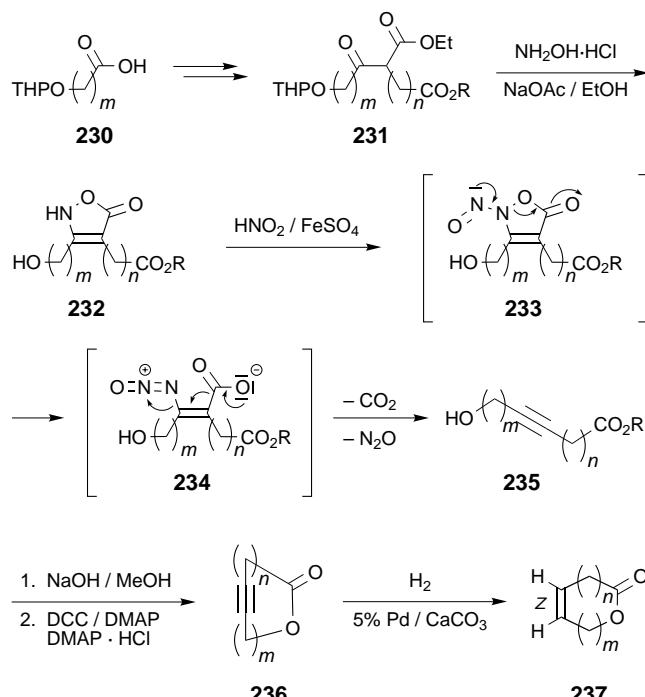


Schema 45. Die ersten Methylenmakrolide.

und Entschützung mit Olahs Reagens zur ω -Iodoxocarbonäure **227**. Diese wurde cyclisiert und durch eine Standard-Wittig-Reaktion zum 9-Methylen-15-pentadecanolid **228** methyleniert, das eine intensive süße Moschusnote von animalischer Tonalität verbreitet. Das 10-Methylen-Analogon **229**, das aus Undecylensäure zugänglich ist, riecht sogar noch süßer und animalischer, weist jedoch auch einen wachsartigen Unterton auf.^[136, 137]

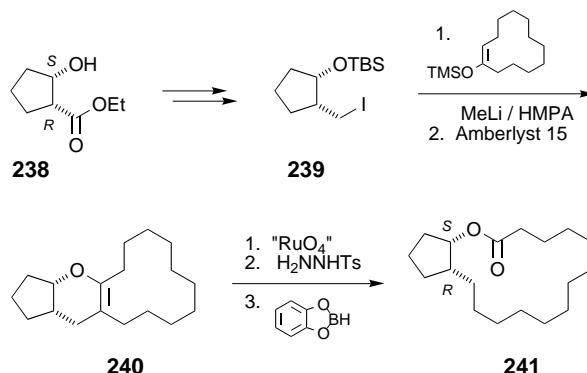
Eine allgemeine Sequenz zur Synthese von (*Z*)-konfigurierten Alkenoliden wird in Schema 46 vorgestellt. Ausgehend von THP-geschützten ω -Hydroxycarbonsäuren **230** synthetisierten Lehmann und Tochtermann^[138] α -verzweigte β -Oxoester **231**, die durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in die Isoxazolone **232** überführt wurden. Unter Verwendung der Methode von Zard et al.^[139, 140] wurden diese Verbindungen durch Nitrosierung zu ω -Hydroxyalkinsäuren **235** fragmentiert. Cyclisierung und Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator ergaben die 16-gliedrigen (*Z*)-Alkenolide **237**, von denen sich das (7*Z*)-Pentadec-7-en-15-olid **237** (*n* = 5, *m* = 7) als das olfaktorisch interessanteste herausstellte.^[138]

Da das (9*E*)-Hexadec-9-en-16-olid (Isoambrettolid), das synthetisch aus einem Hauptbestandteil von Schellack (der Aleuritinsäure) zugänglich ist, zu einem wichtigen Parfümrohstoff wurde,^[4] schien es auch interessant, Fettsäuren anderer Naturprodukten zur Synthese von makrocyclischen Moschuskörpern einzusetzen. Baba et al.^[141] hatten Chaulmoograsäure (Cyclopent-2-en-1-tridecansäure), einen Hauptbestandteil des Chaulmoograöls, zur Synthese eines Gemisches makrocyclischer Lactone verwendet, das einen Moschusgeruch aufweisen sollte. Dies gab Anlass zur Synthese



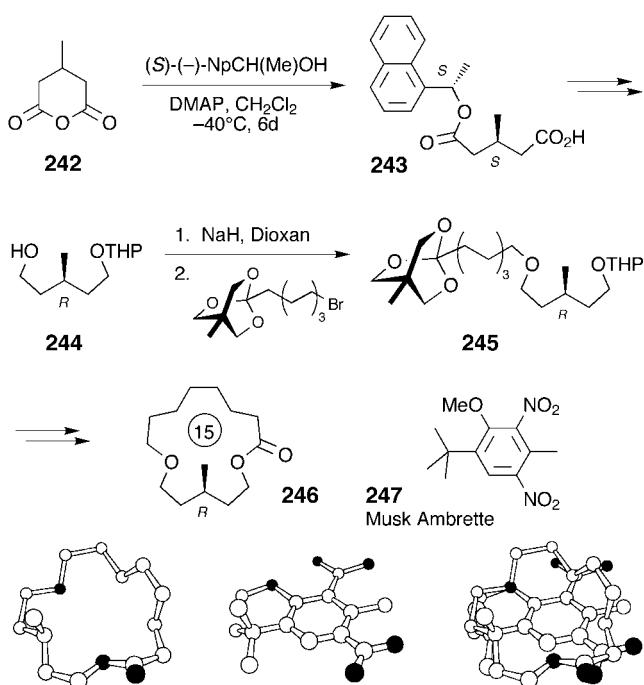
Schema 46. Eine Synthesesequenz zu (*Z*)-Alkenoliden. THP = Tetrahydropyranol.

verwandter makrobicyclischer Lactone mit definierter Regio- und Stereochemie.^[142] Die Herstellung von (1*S*,16*R*)-(+)2-Oxabicyclo[14.3.0]nonadecan-3-on **241** durch Ringerweiterung mit einem chiralen Synthesebaustein, der durch Hefe-Reduktion aus 3-Oxocyclopentancarboxylat gewonnen wurde, ist in Schema 47 skizziert. Dieses makrobicyclische Lacton erinnert an den Geruchseindruck von sauberer Haut und zeigt aldehydartig-fettige und holzige Aspekte, aber nur einen sehr schwachen Moschuseinschlag.^[142]



Schema 47. Die stereoselektive Synthese des makrobicyclischen Lactons **241** durch Ringerweiterung.

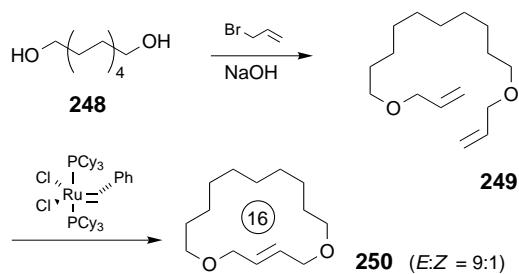
Die Synthese eines makrocyclischen Moschuskörpers, der dem Nitromoschus Musk Ambrette **247** erstaunlich ähnelt, wird in Schema 48 präsentiert.^[143, 144] Unerwartet war auch, dass nur das (*R*)-Isomere **246** für diese interessanten Geruchseigenschaften verantwortlich ist, während sich sein Enantiomer bei der GC-Olfaktometrie als geruchslos herausstellte.^[143] Schlüsselschritt der stereoselektiven Synthese von



Schema 48. Eine makrocyclische Moschusverbindung, die der Nitromoschusverbindung Musk Ambrette **247** erstaunlich nahe kommt. (*S*)-(-)-Np = (*S*)-(-)-Naphthyl.

246 war die enantioselektive Monoveresterung von 3-Methylglutarsäureanhydrid **242** mit (1*S*)-(-)-1-(1-Naphthyl)-ethanol.^[145] Boran-Reduktion, THP-Schutz, LAH-Reduktion und Williamson-Reaktion mit ω -Bromheptyl-OBO (OBO = 4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan) führte über die Zwischenstufe **245** zu dem extrem intensiven Moschus-Riechstoff **246**. Die Überlagerung des energieärmsten Konformers von **246** mit Musk Ambrette **247** ist ebenfalls in Schema 48 abgebildet und könnte die Geruchsähnlichkeiten beider Substanzen erklären. Es wurde vermutet, dass ein (ω -2)-Methylsubstituent ebenso wie ein 1,7-Dioxa-Abstand, beides Strukturelemente, die in **246** vorhanden sind, den Moschusgeruch von Makrocyclen verstärken.^[143]

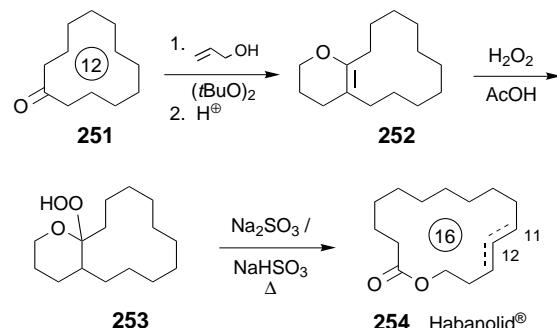
Ein kürzlich offengelegtes Patent von Takasago^[146] stellt 1,6-Dioxamakrocyclen und ihre Verwendung als Moschus-Riechstoffe unter Schutz. 1,6-Dioxacyclohexadec-3-en **250** soll eine pudrige Moschusnote aufweisen und wurde, wie in Schema 49 gezeigt, durch Williamson-Reaktion von Decan-1,10-diol **248** mit Allylbromid und anschließende Ringschluss-Metathese synthetisiert. Dieser einfache Zweistufenprozess



Schema 49. Synthese von 1,6-Dioxacyclohexadec-3-en **250**.

veranschaulicht die Suche des Industriechemikers nach neuen kostengünstigen Zugängen zu makrocyclischen Strukturen.

Habanolid **254**^[44] ist zurzeit einer der preiswertesten makrocyclischen Moschuskörper, die dem Parfümeur zur Verfügung stehen; und so erstaunt es nicht, dass es seit kurzem sehr an Bedeutung gewonnen hat. Die von Cyclododecanon **251** ausgehende industrielle Synthese ist in Schema 50 zu sehen. Sie ist das Ergebnis von über 20 Jahren Prozessoptimierung der Pentadecan-15-olid-Synthese.^[448-151] Habanolid **254** vereinigt sich harmonisch mit vielen anderen



Schema 50. Industrielle Synthese von Habanolid 254.

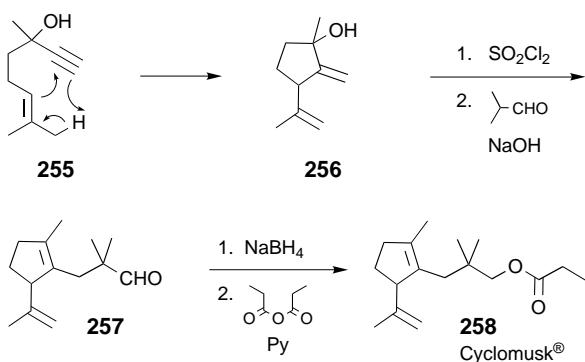
makrocyclischen Moschuskörpern und den traditionellen Ambranoten. „Bvlgari for men“ (Bulgari, 1995) ist eines der ersten Beispiele, wo wir es in hohen Anteilen von um die 10% finden. In der orientalisch, ambra- und moschusartigen Duftfamilie sind Überdosen von Habanolid **254** in „Salvatore Ferragamo pour Homme“ (S. Ferragamo, 1999) und „Hypnotic Poison“ (C. Dior, 1998) mit rund 16 bzw. 17% vorhanden.

Habanolid **254** lässt sich auch gut mit Helvetolid **262** zusammen verwenden und diese Kombination von Parfümrohstoffen ist beispielsweise in „2020“ (Courrèges, 1997) im Verhältnis 2.3:1 oder in „Hervé Leger“ (H. Leger, 1998) im Verhältnis 0.6:1 zu finden.

Die mikroverkapselte Parfümbase „Muskberry“ in Abbildung 5 wurde um einen Brombeerakkord herum aufgebaut. Sie illustriert, wie die Moschus-Riechstoffe Habanolid **254** und Moxalon **212** einer Komposition Sinnlichkeit verleihen und die parfümistische Seite dieses aromatischen Duftes ausgestalten.

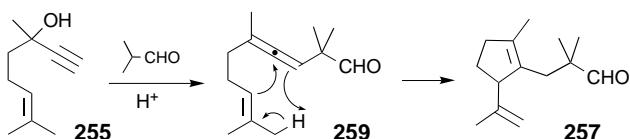
9.4. Weder makrocyclisch noch benzoid

Wenn die Rede von Moschuskörpern ist, denkt man gewöhnlich an Makrocyclen, polycyclische Benzol-Derivate oder Nitroarene.^[4, 124] Jedoch schon 1975 wurde bei der BASF AG ein Cyclopentenylester mit einem moschusartigen, warm pudrigen Geruch und fruchtigen Nuancen nach Erdbeeren entdeckt.^[152, 153] Diese Verbindung wurde als Cyclo-musk **258** in die Parfümerie eingeführt und, wie in Schema 51 zusammengestellt, durch thermische Cyclisierung von Dehydrolinalool **255**, anschließende Halogenierung unter Wanderung der Doppelbindung, Reaktion des entstandenen Halogenids mit Isobutyraldehyd, Reduktion und Veresterung des



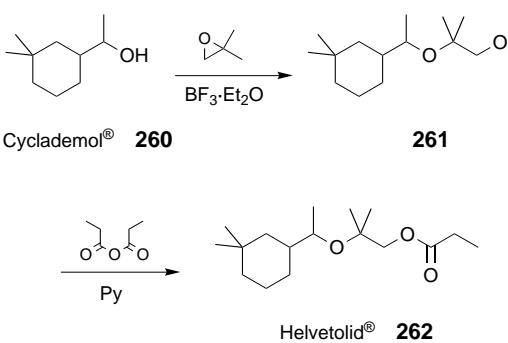
Schema 51. Synthese von Cyclomusk 258. Py = Pyridin.

resultierenden Produktes mit Propionsäureanhydrid hergestellt. Wie in Schema 52 gezeigt, ist die zentrale Zwischenstufe 257 dieses Prozesses auch durch direkte thermische Cyclisierung des Allens 259 zugänglich, das seinerseits durch Erhitzen von Dehydrolinalool 255 mit Isobutyraldehyd in Gegenwart von Säuren herstellbar ist.^[154]



Schema 52. Alternative Route zum Zwischenprodukt der Cyclomusk-Synthese 258.

1990, fünfzehn Jahre später, wurde eine weitere Verbindung dieser ungewöhnlichen Klasse von Moschus-Riechstoffen entdeckt:^[155] Helvetolid 262, das einen moschusartig-blumigen, fruchtig, birnenartigen Geruch aufweist. Ihre Synthese, wie in dem entsprechenden Patent offengelegt,^[155] ist in Schema 53 skizziert. Die säurekatalysierte Ringöffnung von



Schema 53. Synthese von Helvetolid 262.

Isobutyleneoxid mit Cyclademol 260 liefert regioselektiv den 2,2-Dimethyl-3-oxaalkohol 261, der zum entsprechenden Propionat 262 verestert wird. Im blumig-holzig-moschusartigen Damenduft „Ultra Violet“ (P. Rabanne, 1999) wurden rund 3% Helvetolid 262 in Kombination mit anderen Moschuskörpern verwendet.

10. Duft-Vorhersage

Mit den birnenartigen Nuancen des neuen Moschuskörpers Helvetolid 262 kommen wir an den Ausgangspunkt unserer Reise in die moderne Welt der Düfte zurück. Dabei haben wir gesehen, wie neue Riechstoffe die Parfümeure inspirieren und wie aus neuen Akkorden schließlich neue Trends werden.

Der traditionelle pyramidale Aufbau von Parfüms hat sich verändert, die Düfte werden in ihrem Ablauf mehr und mehr blockförmig. Dies ermöglicht es, direkt die Mittel- und Basisnoten herauszuriechen, die dem Parfüm ihren Charakter verleihen. Dessen ungeachtet bleiben die Kopfnoten dennoch von entscheidender Bedeutung, und einige Parfüms können am einfachsten über diese unterschieden werden. Das ist auch der Grund, warum besonders intensive Riechstoffe, die in geringen Dosierungen den Charakter einer Komposition prägen (Impactverbindungen), immer wichtiger werden.

Wir möchten diesen Überblick über die neuesten Entwicklungen im Bereich der Riechstoffchemie nicht schließen, ohne die wesentlichen Trends Revue passieren zu lassen und einen Blick in die Zukunft zu wagen. Wiederum folgen wir dem Duftkreis in Abbildung 1. Fruchtige Riechstoffe werden zurzeit sehr viel verwendet und daher scheint in Zukunft ein echter Bedarf an neuen, innovativen Fruchtnoten wie der von Anapear 16 zu bestehen. „Salvatore Ferragamo pour homme“ (S. Ferragamo, 1999) ist ein neueres Beispiel für die hohe Dosierung fruchtig-lactoniger Noten, die zuvor in solch hohen Konzentrationen nur in Damendüften denkbar waren. Grapefruit liegt noch immer voll im Trend, in femininen wie in maskulinen Parfüms, und auch hier ist noch kein Ende in Sicht. Grüne Parfümrohstoffe haben die unterschiedlichsten Nuancen, aber die Galbanum-Richtung wird auch weiterhin nicht an Bedeutung verlieren. Neuartige Materialien wie 46 und 47 mit verbesserten Eigenschaften eröffnen hier neue Einsatzmöglichkeiten in der Kreation. Der Geruch von Blättern ist in der Natur allgegenwärtig und beginnt jetzt auch mehr und mehr in die Parfümerie Einzug zu halten, mit neuen Akkorden wie dem von tropischen Blättern in „Cerruti Image“ (Cerruti, 1998). In Zukunft könnte sich die Familie der Grünerüche sogar weiter in Richtung von Gemüsenoten ausdehnen. Marine und ozonige Noten werden weiterhin verwendet, jedoch nicht mehr in Überdosen. Riechstoffe wie Calon 1951 84, Tropional 85, Floralozon 86 und Florhydral 87 haben aber ihren Weg in die Palette des Parfümeurs gefunden und werden nun standardmäßig eingesetzt. Mit der Rückkehr der Sinnlichkeit in die Parfümerie werden Blumennoten in den nächsten Jahren vermutlich neuen Aufschwung gewinnen; selbst Herrendüfte werden immer blümiger. Jeder wartet zurzeit auf ein neues Hedion 8, nicht nur eine neue Qualität, angereichert an den intensiven Isomeren, sondern auf einen wirklich neuen floralen Duftbaustein mit andersartigen Tonalitäten, vielleicht in Richtung Rose oder Magnolie. Coranol 98 könnte auch ähnlich wie Hedion 8 eingesetzt werden, obwohl es einen vollkommen anderen Geruch aufweist. Sinnlichkeit lässt sich jedoch nicht nur mit blumigen, sondern auch mit würzigen Parfümrohstoffen hervorrufen, was in der Parfümerie seit Jahrzehnten unter Beweis gestellt wurde. „L’Air du Temps“ (N. Ricci) aus dem Jahr 1948 war bereits auf würzigen Duftkeckpfeilern aufgebaut und „Opium pour

Homme“ (Yves Saint Laurent, 1995) ebenso wie „Jungle for men“ (Kenzo, 1998) sind moderne Beispiele, stellvertretend für eine ganze Reihe anderer orientalisch-würziger Herrendüfte. „Oscar for men“ (O. de la Renta, 1999), ein würzig-holziger Duft, demonstriert, dass der würzige Trend noch lange nicht vorbei ist; neue würzige Riechstoffe würden diesem Trend zusätzlichen Auftrieb verleihen. Analog könnten neue süße und liebliche Verbindungen wie Methyl Diantilis **133** den süß-würzigen Noten mehr Geltung verschaffen. Holznoten sind und bleiben in der Parfümerie unentbehrlich, sind aber durch synthetische Riechstoffe gut abgedeckt. Es sind dennoch nicht alle Aspekte von Holzgerüchen gleichermaßen gut vertreten. Vetiver und Patchouli sind weit seltener Attribute für Parfümrohstoffe als Zedern- und Sandelholz. Die Parfümeure warten also noch immer auf einen transparenten Vetiver-Riechstoff, ebenso wie auf einen preisgünstigen patchouliartig riechenden Rohstoff. Ambra-verbindungen sind in der Palette des Parfümeurs wohl etabliert. Daher ist eine wirkliche Revolution in dieser Geruchsfamilie nicht zu erwarten, es sei denn, man könnte tatsächlich an den natürlichen Geruch der grauen Ambra-tinktur heranreichen. Nach den Nitromoschuskörpern, den polycyclischen und den makrocyclischen Verbindungen werden jetzt lineare Moschus-Riechstoffe entwickelt. Völlig neue Strukturen für Moschuskörper können auch völlig neue Nebennoten aufweisen, wie z.B. die anisartige Tonalität von **246**, und dies kann völlig neue Signaturakkorde inspirieren.

Wie dem auch sei, der Ehrgeiz des Parfümeurs etwas Außergewöhnliches zu kreieren wird auch in Zukunft von der Faszination des Chemikers abhängen, etwas noch nie Gerochenes zu (er)finden.

Die 3D-Graphiken wurden von Maikel Das, Hamburg, entworfen, dem wir herzlich für sein großes Einfühlungsvermögen und seine hervorragenden Computerkenntnisse danken. Für Einblicke in die Geheimnisse ihrer Parfümkompositionen möchten wir uns bei Ursula Wandel, Ralph Schwieger, Daniela Roche und Antoine Lee bedanken. Für erschöpfende Informationen zu Parfümrohstoffen und Produktionszahlen danken wir Jonathan Leighton, Antoine Gaillard, Edouard Giraudi, Kent Lombard und Hanspeter Schenk. Für interessante Diskussionen, nützliche Kommentare und konstruktive Kritik sind wir Bernard Escano verbunden. Für die analytischen Daten zu den Konkurrenzparfüms und für Parfüumschemata danken wir Christine Ledard, Catherine Jarno, Celine Lebel, Irwin Nessanbaum und Joachim Schmid. Schließlich möchten wir Markus Gautschi und Bernhard Hostettler für das Korrekturlesen des Manuskriptes und Elisabeth Deli für das Ausmischen zahlreicher Parfümkompositionen herzlich danken.

Eingegangen am 10. Februar 2000 [A376]

rung von Parfüms ist zu finden in: *Fragrance Guide/Duftatlas/Atlas Olfactif* (Hrsg.: H&R), Glöss, Hamburg, **1997**.

- [4] G. Fráter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7633–7703, zit. Lit., insbesondere Zitat [2–6, 8]. Für eine Zusammenstellung klassischer Düfte, siehe: M. Edwards, *Perfume Legends, French Feminine Fragrances*, Crescent House Publishing, La Quinta, CA, **1996**.
- [5] J. Boelens, H. G. Haring, H. J. Takken, *Chem. Ind.* **1983**, January 3, 26–30.
- [6] C. S. Sell in *Flavors and Fragrances: A World Perspective, Proceedings of the 10th International Congress of Essential Oils, Fragrances and Flavors, Washington, 1986* (Hrsg.: B. M. Lawrence, B. D. Mookherjee, B. J. Willis), Elsevier Science, Amsterdam, **1988**, S. 777–795.
- [7] H. Shiota, *J. Sci. Food Agric.* **1990**, *52*, 421–429.
- [8] R. Kaiser (Givaudan Roure), EP 773209, Prior. 10. November **1995** [*Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 343307; AN **1997**:374784].
- [9] K. J. Rossiter, *Perfum. Flavor.* **1996**, *21* (March/April), 33–46.
- [10] K. J. Rossiter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3201–3240.
- [11] msi CATALYST Software, Version 4.0 (221) vom 8. August **1998**; <http://www.msi.com/solutions/products/catalyst/>.
- [12] P. Mombaerts, *Science* **1999**, *286*, 707–711.
- [13] E. P. Demole, P. Enggist (Firmenich), EP 54847, Prior. 23. Dezember **1980** [*Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 150593; AN **1982**:550593].
- [14] E. Demole, P. Enggist, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1785–1794.
- [15] D. Lamparsky, P. Schudel (Givaudan Roure), DE 2043341, Prior. 10. September **1969** [*Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 36389; AN **1971**:436389].
- [16] D. Lamparsky, P. Schudel, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3323–3326.
- [17] J. Rigaud, P. Etievant, R. Henry, A. Latrasse (INRA), EP 217719, Prior. 8. April **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 56012; AN **1987**:456012].
- [18] J. Rigaud, P. Etievant, R. Henry, A. Latrasse, *Sci. Aliments* **1986**, *6*, 213–220.
- [19] M. Winter (Firmenich), DE 2534162, Prior. 2. August **1974** [*Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 37096; AN **1976**:437096].
- [20] M. Winter, A. Furrer, B. Willhalm, W. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1613–1620.
- [21] B. Weber, B. Maas, A. Mosandl, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 2438–2441.
- [22] P. A. Ochsner (Givaudan Roure), EP 45861, Prior. 8. August **1980** [*Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 53177; AN **1983**: 53177].
- [23] V. Rautenstrauch, F. Näf (Firmenich), CH 544733, Prior. 31. August **1971** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 5053; AN **1973**:405053].
- [24] G. Ohloff, V. Rautenstrauch, K.-H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1503–1513.
- [25] A. J. A. van der Weerd in *Flavors and Fragrances: A World Perspective, Proceedings of the 10th International Congress of Essential Oils, Fragrances and Flavors, Washington, 1986* (Hrsg.: B. M. Lawrence, B. D. Mookherjee, B. J. Willis), Elsevier Science, Amsterdam, **1988**, S. 405–414.
- [26] D. Munro, C. S. Sell (Quest), WO 9921847, Prior. 28. Oktober **1997** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 338013; AN **1999**:299481].
- [27] Y. R. Naves, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3152–3154.
- [28] A. F. Morris, F. Naf, R. L. Snowden, *Perfum. Flavor.* **1991**, *16*(4), 33–35.
- [29] K.-H. Schulte-Elte, B. Willhalm, F. Gautschi (Firmenich), DE 2502767, Prior. 29. Januar **1974** [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 197701; AN **1975**:597701].
- [30] K. Berg, J. A. Bajgrowicz, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [31] Zur Verwendung der MOLOC-Molecular-Modeling-Software: P. Gerber, *Biopolymers* **1992**, *32*, 1003–1017.
- [32] B. Bourdin, G. Fráter, J. A. Bajgrowicz (Givaudan Roure), EP 913383, Prior. 29. Oktober **1997** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 338271; AN **1999**:299478].
- [33] K. Berg, J. A. Bajgrowicz (Givaudan Roure), EP Patent Application 99810461.6, hinterlegt am 27. Mai **1999**.
- [34] Kombinatorische Olfactophore scheinen uns eine logische Konsequenz der kombinatorischen Rezeptorkodierungsschemata, die kürzlich von Malnic et al. (B. Malnic, J. Hiroto, T. Sato, L. B. Buck, *Cell* **1999**, *96*, 713–723) vorgeschlagen worden sind.
- [35] J. A. Bajgrowicz, G. Fráter, *Enantiomer*, im Druck; „Chiral Recognition of Sandalwood Odorants“: J. A. Bajgrowicz, G. Fráter, vorge-

- tragen auf dem 11th Int. Symposium on Chiral Discrimination, ISCD'99, Chicago, **1999**.
- [36] M. Alami, S. Gueugnot, E. Domingues, G. Linstrumelle, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1209–1220.
- [37] M. Hombeck, G. Pohnert, W. Boland, *Chem. Commun.* **1999**, 243–244.
- [38] R. Kaiser, D. Lamparsky (Givaudan Roure), EP 45453, Prior. 31. Juli **1980** [*Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 199080; AN **1982**:199080].
- [39] R. E. Moore, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 40–47.
- [40] R. E. Moore, J. A. Pettus, M. S. Doty, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4787–4790.
- [41] G. Ohloff, W. Pickenhagen, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 880–886.
- [42] W. Boland, L. Jaenicke, D. G. Müller, G. Gassmann, *Experientia* **1987**, *43*, 466–467.
- [43] D. G. Müller, L. Jaenicke, M. Donike, T. Akintobi, *Science* **1971**, *171*, 815–817.
- [44] J. J. Beereboom, D. P. Cameron, C. R. Stephens (Pfizer), US 3647479, Prior. 28. Oktober **1969** [*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 152326; AN **1972**:152326].
- [45] W. Skorianetz, H. Giger, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1797–1801.
- [46] H. Boelens, J. Heydel, *Chem. Ztg.* **1973**, *97*, 8–15.
- [47] M. Boelens, H. J. Wobben, J. Heydel, *Perfum. Flavor.* **1980**, *5*(6), 1–8.
- [48] R. Pelzer, U. Harder, A. Krempel, H. Sommer, H. Surburg, P. Hoever in *Recent Developments in Flavor and Fragrance Chemistry* (Hrsg.: R. Hopp, K. Mori), VCH, Weinheim, **1993**, S. 29–67.
- [49] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 76–94.
- [50] C. Fehr (Firmenich), EP 180885, Prior. 6. November **1984** [*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 102358; AN **1986**:502358].
- [51] P. Kraft, W. Eichenberger, G. Fräter, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2781–2785.
- [52] P. M. Müller, N. Neuner-Jehle, F. Etzweiler, *Perfum. Flavor.* **1993**, *18*(4), 45–49.
- [53] W. Sturm, *Parfuem. Kosmet.* **1974**, *55*, 351–355.
- [54] W. Sturm, *H&R Contact* **1978**, *21*, 20–27.
- [55] H. Watkins, O. C. Liu, J. A. Krivda (Firmenich), EP 581052, Prior. 27. Juli **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 124865; AN **1993**:524865].
- [56] N. L. J. M. Broekhof, J. J. Hofma, H. Renes, C. S. Sell, *Perfum. Flavor.* **1992**, *17*(6), 11–15.
- [57] S. Oi, K. Kashiwagi, E. Terada, K. Ohuchi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6351–6354.
- [58] C. P. Newman, V. K. Aggarval, G. P. Vennall (Quest), EP 854143, Prior. 21. Januar **1997** [*Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 148908; AN **1998**:501145].
- [59] V. K. Aggarval, G. P. Vennall, P. N. Davey, C. Newman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2569–2572.
- [60] (May and Baker), FR 1577817, Prior. 30. August **1967** [*Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 132749; AN **1970**:132749].
- [61] D. Kastner, *Parfuem. Kosmet.* **1985**, *66*, 5–16.
- [62] T. Yamada, H. Fujisawa, H. Tanaka (Nippon Zeon), EP 399788, Prior. 23. Mai, 23, 25. August **1989**, 29. März **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 163600; AN **1991**:163600].
- [63] V. Rautenstrauch, J.-J. Riedhauser (Firmenich), WO 9600206, Prior. 23. Juni **1994** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 232126; AN **1996**:177865].
- [64] N. Krause, S. Ebert, A. Haubrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 2409–2418.
- [65] S. Ebert, *Darstellung von Naturstoffen durch diastereoselektive Protonierung chiraler Enolate*, Dissertation, Universität Bonn, **1998**, S. 50–64.
- [66] V. Rautenstrauch, K. P. M. Vanhessche, J.-P. Genet, J.-Y. Lenoir (Firmenich), WO 9718894, Prior. 22. November **1995** [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 83071; AN **1997**:453937].
- [67] D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, V. Rautenstrauch (Firmenich), WO 9852687, Prior. 20. Mai **1997** [*Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 40076; AN **1998**:794978].
- [68] C. Fehr (Firmenich), EP 841331, Prior. 7. November **1997** [*Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 4568; AN **1998**:314486].
- [69] C. Fehr, J. Galindo, O. Etter, E. Ohleyer, *Chimia* **1999**, *53*, 376.
- [70] C. Fehr, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2509–2512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2407–2409.
- [71] C. Celli (Givaudan Roure), DE 2242463, Prior. 1. September **1971** [*Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 147433; AN **1973**:147433].
- [72] J. Debrauwere, M. Verzele, *J. Chromatogr. Sci.* **1976**, *14*, 296–298.
- [73] H. Kollmannsberger, S. Nitz, F. Drawert, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **1992**, *194*, 545–551.
- [74] B. M. Lawrence, *Perfum. Flavor.* **1995**, *20*(2), 49–52.
- [75] C. Nussbaumer, R. Cadalbert, P. Kraft, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 53–58.
- [76] A. Rüttimann, A. Wick, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1450–1455.
- [77] P. A. Ochsner (Givaudan Roure), EP 137419, Prior. 7. Oktober **1983** [*Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 11244; AN **1985**:411244].
- [78] G. Buchbauer, A. Hillisch, K. Mraz, P. Wolschann, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2286–2296.
- [79] B. Malnic, J. Hirono, T. Sato, L. B. Buck, *Cell* **1999**, *96*, 713–723.
- [80] A. Krotz, G. Helmchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 601–609.
- [81] M. Emura, T. Toyota, I. Nishino (Takasago), JP 11-35968, Prior. 15. Juli **1997** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 213501; AN **1999**:107142].
- [82] T. Aida, M. Harada, H. Iwai, A. Amano, T. Yamasaki, T. Yamamoto (Takasago), EP 829463, Prior. 17. September **1996** [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 244210; AN **1998**:183907].
- [83] J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Fräter, M. Hennig, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1349–1358.
- [84] C. Chapuis, P.-A. Blanc (Firmenich), EP 694520, Prior. 28. Juli, **1994** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 261418; AN **1996**:200150].
- [85] B. Maurer, *Seifen Öle Fette Wachse* **1980**, *106*(13), 347–349.
- [86] B. Maurer, M. Fracheboud, A. Grieder, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2371–2382.
- [87] B. D. Mookherjee, R. W. Trenkle, R. A. Wilson, *Indian Perfum.* **1992**, *36*(4), 313–328.
- [88] H. Spreitzer, A. Pichler, W. Holzer, C. Schlager, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2292–2299.
- [89] H. Spreitzer, I. Piringer, A. Pichler, W. Holzer, J. Ruzicka, M. Widhalm, *Chirality* **1999**, *11*, 133–138.
- [90] H. Spreitzer, I. Piringer, A. Pichler, W. Holzer, P. Schreder, M. Widhalm, *Chirality* **1999**, *11*, 14–20.
- [91] H. Spreitzer, A. Pichler, W. Holzer, I. Toth, B. Zuchart, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 139–145.
- [92] H. Spreitzer, A. Pichler, W. Holzer, M. Shahabi, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1857–1864.
- [93] H. Spreitzer, A. Pichler, W. Holzer, C. Schlager, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 40–45.
- [94] P. Weyerstahl, H. Marschall, P. Degenkolb, P. Lebada, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 675–678.
- [95] C. Nussbaumer, G. Fräter, P. Kraft, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1016–1024.
- [96] P. Kraft, *Synthesis* **1999**, 695–703.
- [97] K. Sestanj, *Croat. Chem. Acta* **1962**, *43*, 211–217.
- [98] C. B. Warren, W. E. Brugger, G. S. Zander, *Chem. Ind. London* **1983**, *1*, 36–38.
- [99] B. Corbier, P. Teisseire, *Recherches* **1971**, *18*, 81–103.
- [100] J. A. Bajgrowicz, E. Giraudi, M. Petrzilka in *Proc. of the 12th International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils* (Hrsg.: H. Woidich, G. Buchbauer), Austrian Association of Flavour and Fragrance Industry, Wien, **1992**, S. 8–18.
- [101] J. A. Bajgrowicz, M. Petrzilka, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7461–7472.
- [102] D. P. Anonis, *Perfum. Flavor.* **1996**, *21*(1), 3–7.
- [103] P. Naegeli (Givaudan Roure), EP 635502, Prior. 23. Juli **1993** [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 213919; AN **1995**:435830].
- [104] D. Helmlinger, G. Fräter, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6119–6122.
- [105] D. Helmlinger, G. Fräter (Givaudan Roure), EP 472123, Prior. 24. August **1990** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 214748; AN **1992**:214748].
- [106] J. Kula, A. Masarveh, *Flavour Fragrance J.* **1998**, *13*, 277–278.
- [107] J. Etsuno, S. Miyabe, T. Sekiguchi, Y. Fujikura (Kao), EP 467290, Prior. 18. Juli **1990** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 151219; AN **1992**:151219].
- [108] J. Koshino, Y. Fujikura, N. Toi, R. Yuki, H. Miyabe (Kao), JP 4327553, Prior. 30. April **1991** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 168742; AN **1993**:168742].
- [109] H. R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 817–824.
- [110] C. P. Newman, K. J. Rossiter, C. S. Sell (Unilever), EP 276998, Prior. 29. Januar **1987** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 13401; AN **1989**:13401].
- [111] C. Sell, *Chem. Ind. London* **1990**, 516–520.

- [112] A. P. Bonenfant, J. Baudin, H. U. Gonzenbach (Givaudan Roure), EP 379981, Prior. 27. Januar **1989** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 121772; AN **1989**:121772].
- [113] E.-J. Brunke, D. Schatkowski (Dragoco), EP 543470, Prior. 19. November **1991** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 54744; AN **1994**:54744].
- [114] E. Giraudi (Givaudan Roure), EP 266648, Prior. 3. November **1986** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 135532; AN **1989**:135532].
- [115] W. Pickenhagen, D. Schatkowski (Dragoco), EP 857723, Prior. 6. Februar **1997** [*Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 175811; AN **1998**:561304].
- [116] J. A. Bajgrowicz (Givaudan Roure), EP 761664, Prior. 11. September **1995** [*Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 225430; AN **1997**:238393].
- [117] J. A. Bajgrowicz, C. Broger in *Proc. of the 13th International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils, Vol. 3* (Hrsg.: K. H. C. Baser), AREP Publications, Istanbul, **1995**, S. 1–15.
- [118] M. Y. Gorbachov, K. J. Rossiter, *Chem. Senses* **1999**, *24*, 171–178.
- [119] I. B. Bersuker, A. S. Dimoglo, M. Y. Gorbachov, P. F. Vlad, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 307–320.
- [120] M. Kansy, M. Ulmschneider, H. van de Waterbeemd, *QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tool and Biological Applications* (Hrsg.: F. Sanz, J. Giraldo, F. Manaut), Prous Science Publ., **1995**, S. 633–638.
- [121] G. Fräter, U. Müller, P. Kraft, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1656–1665.
- [122] P. Kraft, *Chem. Senses* **1999**, *24*, 84–85.
- [123] P. Kraft, R. Cadalbert, *Synlett* **1997**, 600–602.
- [124] G. Ohloff, J. Becker, K.-H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 705–708.
- [125] M. Klaus, D. Helmlinger, M. Pesaro (Givaudan Roure), EP 116277, Prior. 13. Januar **1983** [*Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 61860; AN **1985**:61860].
- [126] D. Helmlinger, M. Pesaro (Givaudan Roure), EP 115274, prior. 13. Januar **1983** [*Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 62066; AN **1985**:62066].
- [127] P. Kraft, W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1161–1164.
- [128] P. Kraft, W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1409–1414.
- [129] K. Schultz, P. Kraft, *J. Essent. Oil Res.* **1997**, *9*, 509–514.
- [130] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- [131] A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803.
- [132] Y. Noda, H. Kashin, *Book of Abstracts, 12th International Conference on Organic Synthesis*, Venedig, **1998**, Poster PB58, S. 469.
- [133] Y. Noda, H. Kashin, *Heterocycles* **1998**, *48*, 5–10.
- [134] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037–2056.
- [135] V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2253–2254.
- [136] L. Rodefeld, I. Heinemann, W. Tochtermann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5265–5286.
- [137] H. Surburg, S. Sonnenberg, B. Warnecke, W. Tochtermann, L. Rodefeld, I. Heinemann (Haarmann&Reimer), DE 19801056, Prior. 14. Januar **1998** [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 87835; AN **1999**:451493].
- [138] J. Lehmann, W. Tochtermann, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2639–2658.
- [139] J. Boivin, L. Elkaim, P. G. Ferro, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5321–5324.
- [140] J. Boivin, S. Huppé, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5737–5740.
- [141] S. M. Baba, V. K. Balakrishnan, H. H. Mathur, S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **1966**, *4*, 229–234.
- [142] B. Bollbuck, W. Tochtermann, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7191–7208.
- [143] P. Kraft, R. Cadalbert, *Synthesis* **1998**, 1662–1669.
- [144] P. Kraft (Givaudan Roure), EP 884315, Prior. 9. Juni **1997** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 52441; AN **1999**:12362].
- [145] P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 142–146.
- [146] K. Yamamoto, H. Matsuda, T. Yamazaki (Takasago), JP 11124378, Prior. 22. Oktober **1997** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 325158; AN **1999**:298370].
- [147] P. Frankhauser, P. Fantini (Firmenich), EP 424787, Prior. 27. Dezember **1989** [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 239362; AN **1991**:639362].
- [148] J. Becker, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2889–2895.
- [149] J. J. Becker (Firmenich), DE 2026056, Prior. 29. Mai **1969** [*Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 5739; AN **1971**:405739].
- [150] R. Hopp, K. Bauer (Haarmann&Reimer), DE 2136496, Prior. 21. Juli **1971** [*Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 111162; AN **1973**:111162].
- [151] R. Hopp, H. Finkelmeier, O. Koch, A. Körber (Haarmann&Reimer), EP 512348, Prior. 9. Mai **1991** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 117145; AN **1993**:517145].
- [152] W. Hoffmann, K. von Fraunberg (BASF), DE 2513996, Prior. 29. März **1975** [*Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 16353; AN **1977**:16353].
- [153] K. von Fraunberg, W. Hoffmann (BASF), DE 2559433, Prior. 29. März **1975** [*Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 55066; AN **1977**:55066].
- [154] M. B. Érman, I. M. Pribytkova, G. V. Cherkaev, I. S. Aul'chenko, S. A. Voitkevich, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 1869–1874 [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 48879; AN **1991**:448879].
- [155] W. K. Giersch, K.-H. Schulte-Elte (Firmenich), EP 472966, Prior. 28. August **1990** [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 7513; AN **1992**:407513].