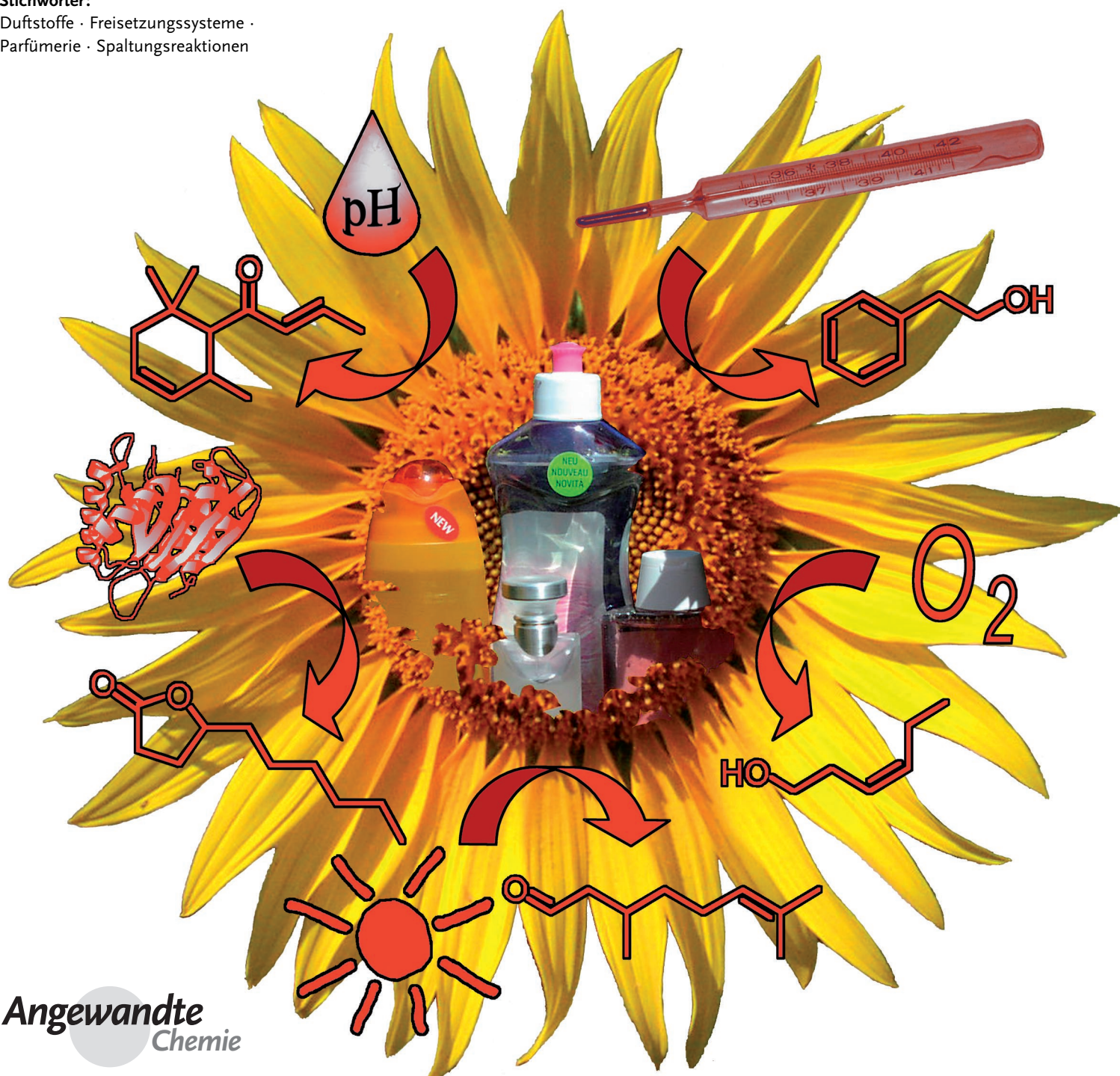


Kontrollierte Freisetzung flüchtiger Verbindungen unter milden Reaktionsbedingungen: von der Natur zu Alltagsprodukten

*Andreas Herrmann**

Stichwörter:

Duftstoffe · Freisetzungssysteme ·
Parfümerie · Spaltungsreaktionen



Flüchtige organische Verbindungen wirken in der Natur als Botenstoffe zur Kommunikation zwischen verschiedenen Spezies und finden zudem oft Anwendung als Aromen oder Duftstoffe, wobei die Dauer der Geruchswahrnehmung zumeist begrenzt ist. Dies führte zur Entwicklung von Proparfümen – idealerweise nichtflüchtigen, geruchlosen Duftstoffvorstufen, die aktive flüchtige Verbindungen unter Spaltung einer kovalenten Bindung freisetzen. Eine begrenzte Zahl von Reaktionsbedingungen, z. B. Hydrolysen, Temperaturschwankungen sowie die Wirkung von Licht, Sauerstoff, Enzymen oder Mikroorganismen, ermöglicht die Freisetzung vielzähliger Verbindungen. Dieser Aufsatz thematisiert die kontrollierte chemische Freisetzung von Duftstoffen und bespricht auch Hürden wie die Stabilität der Duftstoffvorstufen und einige Aspekte ihrer Giftigkeit und Biokompatibilität. Da dieselben Systeme gleichermaßen in verschiedenen Forschungsbereichen verwendet werden können, beleuchtet dieser Aufsatz auch die kontrollierte Freigabe leichtflüchtiger Substanzen im Allgemeinen.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	5939
2. Temperatur	5942
3. Oxidation	5943
4. Licht	5944
5. Enzyme und Mikroorganismen	5947
6. Hydrolysen und Änderungen des pH-Werts	5949
7. Diskussion	5959
8. Zusammenfassung und Ausblick	5961

1. Einführung

1.1. Generelle Aspekte

Flüchtige organische Verbindungen dienen zur Kommunikation zwischen verschiedenen Spezies wie Pflanzen, Insekten oder sogar Säugetieren und sind deshalb sowohl für Chemiker als auch für Biologen von großem Interesse.^[1–3] Im Unterschied zu vielen anderen bioaktiven Substanzen, beispielsweise den meisten Pharmazeutika, werden diese so genannten Botenstoffe, Signalstoffe oder Infochemikalien in die Luft abgegeben, um ihre biologische Aktivität zu entfalten. Sie zeichnen sich deshalb durch relativ niedrige Molekulargewichte aus, die eine effiziente Verdunstung ermöglichen, gleichzeitig aber die Verweildauer der Moleküle in der Luft einschränken, die erforderlich ist, um ihr Ziel zu erreichen. Die Natur stellt eine Vielzahl von Mechanismen zur Lagerung, zum Transport und zur Freisetzung von vielen verschiedenen Botenstoffen bereit, um die Existenz der entsprechenden Spezies zu erleichtern oder überhaupt erst zu ermöglichen. Blumen (oder Pflanzen im Allgemeinen) senden flüchtige Verbindungen aus, um Bestäuber anzulocken oder sich gegen Angriffe von Pflanzenfressern zu schützen.^[4] Die hierbei freigesetzten Substanzen umfassen hauptsächlich Terpene,^[5] Fettsäurederivate (einschließlich Aldehyde, Ester oder Alkohole), Benzoeide sowie Stickstoff- oder Schwefelverbindungen.^[4,6,7] Sie werden von der Pflanze aus Vorstufen wie Fett- oder Aminosäuren, Carotinoiden oder Glycosiden mithilfe von Enzymen gebildet oder umgesetzt. Die Substanzen werden mit einer Geschwindigkeit in die Atmosphäre abgegeben, die von der jeweiligen biochemischen Umwandlung sowie von Umweltfaktoren wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Umgebungslicht abhängt.^[6] Trotz ihrer oft niedrigen Wahrnehmungsschwelle^[8] werden viele dieser flüchtigen Verbindungen selbst in sehr kleinen Konzentrationen vom Menschen leicht wahrgenommen. Sie

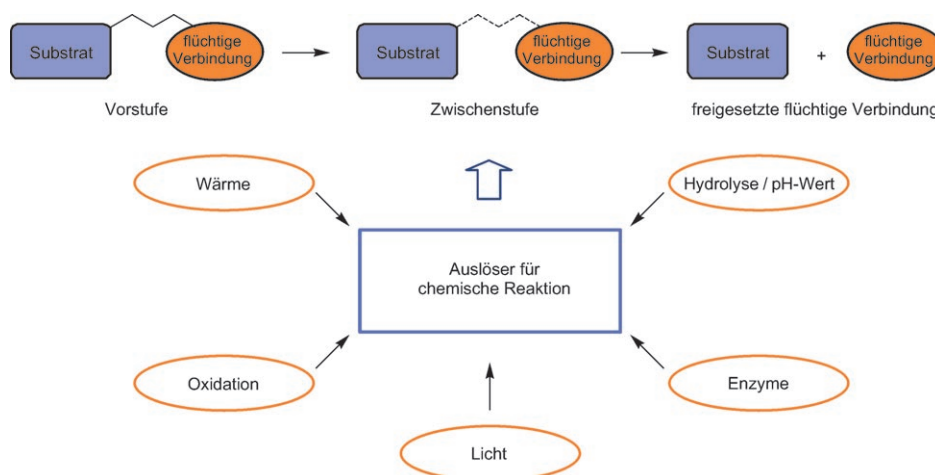
können an ihrem jeweiligen Geruch unterschieden werden und bestimmen somit als Aromen oder Duftstoffe einen wichtigen Teil unseres Alltagslebens.

Der angenehme Geruch von Blumen oder Gewürzen und anderen Naturprodukten fesselt die Menschheit seit eh und je. Bereits im alten Ägypten und Griechenland wurden Duftstoffe als wertvolle Parfümbestandteile aus natürlichen Quellen extrahiert. Über die aus Pflanzen und anderen Naturprodukten gewonnenen flüchtigen organischen Verbindungen hinaus hat die moderne organische Chemie die Produktpalette der Parfümeure beträchtlich erweitert.^[9] Parfüme sind im Allgemeinen komplizierte Mischungen aus vielen natürlichen oder synthetischen Duftstoffen,^[10] die eine Vielzahl von Funktionen wie Alkohole, Aldehyde, Ketone, Ester, Lactone, Ether oder Nitrile enthalten.^[11] Duftstoffe werden oft in drei Gruppen eingeteilt – in „Kopf-“, „Herz-“ oder „Basisnoten“. Diese stellen verschiedene Arten von Gerüchen dar und entsprechen den verschiedenen Flüchtigkeiten der betreffenden Substanzen (diese Einteilung ist allerdings weder streng wissenschaftlich noch systematisch): Die Kopfnoten sind üblicherweise die flüchtigsten Verbindungen, die schnell verdampfen und dem Parfüm eine frische, blumige, fruchtige oder grüne Note verleihen, gefolgt von den weniger flüchtigen Herznoten mit aromatischem, pflanzlichem oder würzigem Charakter und den relativ substantiven (sww. lang anhaltenden) Basisnoten mit hohem Molekulargewicht, die holzige, ambra- oder moschusartige Duftstoffe umfassen.

[*] Dr. A. Herrmann
Firmenich SA
Forschung und Entwicklung
Route des Jeunes 1, B. P. 239, 1211 Genf 8 (Schweiz)
Fax: (+41) 22-780-3334
E-Mail: andreas.herrmann@firmenich.com
Homepage: <http://www.firmenich.com>

Obwohl die funktionelle Parfümerie den größten Teil der heutigen Duftstoffindustrie ausmacht, werden Parfüme nur selten mit Alltagsprodukten wie Seifen, Duschgels, Haarwaschmitteln, Deodorants, Reinigungsmitteln, Weichspülern, Kosmetika, Cremes usw. in Verbindung gebracht. Oft sind es jedoch der angenehme Duft und die Dauer der Geruchswahrnehmung,^[12] die die Einschätzung der Qualität des entsprechenden Verbrauchsartikels bestimmen. Die Entwicklung selektiver und effizienter Systeme, mit denen sich die Freigabe leichtflüchtiger Verbindungen in Produkten für die funktionelle Parfümerie kontrollieren und die Stabilität von Duftstoffen mit labilen chemischen Gruppen, z.B. Aldehyden, verbessern lässt, ist deshalb ein wichtiger Forschungsbereich der Geruchs- und Geschmacksstoffindustrie.^[13–15]

Der Einschluss aktiver Substanzen in Matrices oder speziell entworfene Kapseln ist die gängigste Technik, um den Geruchseffekt zu verlängern und die Stabilität labiler Verbindungen in aggressiven Medien zu erhöhen.^[13] In Analogie zur Freisetzung von Pharmazeutika aus Prodrugs^[16,17] oder der Biosynthese flüchtiger Verbindungen aus pflanzlichen Vorstufen bietet allerdings die Freisetzung von Duftstoffen aus „Proparfümen“^[18] eine vielversprechende Alternative zu klassischen Verkapselungstechniken.^[13,14] Dabei werden unter selektiver Spaltung einer kovalenten Bindung aus einer nichtflüchtigen, geruchslosen Vorstufe eine oder mehrere aktive Verbindungen freigesetzt. Um unter Alltagsbedingungen zu funktionieren, wie beispielsweise bei der Verwendung eines Verbrauchsartikels, müssen die chemischen Reaktionen unter milden Umgebungsbedingungen stattfinden. Typische Auslöser für milde chemische Reaktionen sind deshalb relativ begrenzt und umfassen im Wesentlichen Temperaturschwankungen, die Einwirkung von (Tages-) Licht, leicht zugängliche oder allgegenwärtige Reagentien wie Sauerstoff oder Wasser (einschließlich Änderungen des



Schema 1. Prinzip der kontrollierten Freisetzung flüchtiger organischer Moleküle aus Proparfümen und mögliche Reaktionsbedingungen, die zur Spaltung kovalenter Bindungen genutzt werden können.

pH-Werts) sowie verschiedene Enzyme und Mikroorganismen (Schema 1). Ungeachtet dieser eingeschränkten Zahl von „Reagentien“ wurde bereits eine Reihe von Reaktionen zur Bildung flüchtiger organischer Verbindungen verwendet. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Vor- und Nachteile ergänzen sich Parfümkapseln und Proparfüme in ihren Anwendungen; Verkapselungssysteme sollen in diesem Aufsatz jedoch nicht weiter besprochen werden.

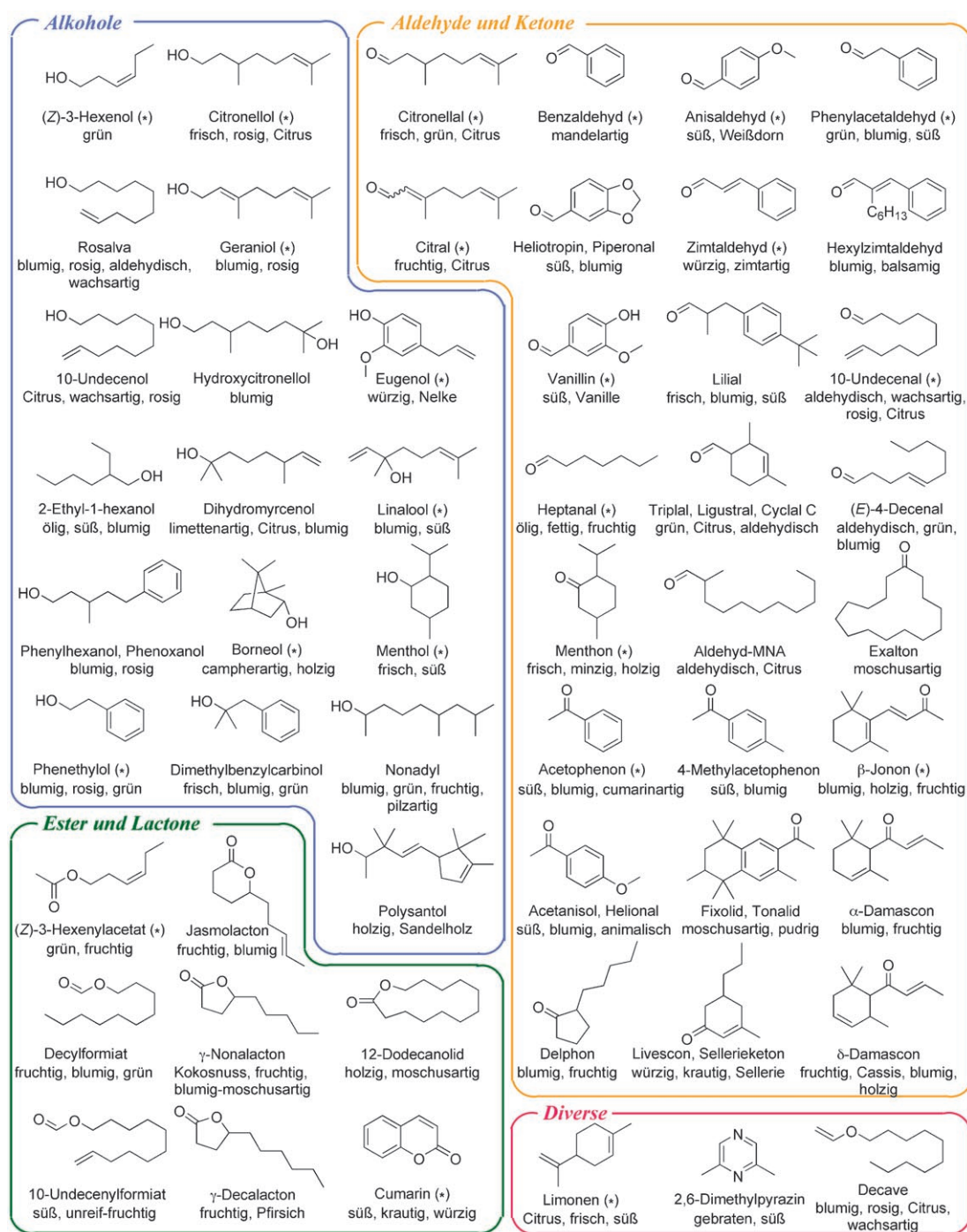
Schema 2 zeigt eine Auswahl natürlicher und synthetischer Duftstoffe mit ihren Trivialnamen und Geruchsbeschreibungen^[11] als typische Beispiele flüchtiger Verbindungen, die von Proparfümen freigesetzt wurden.^[19] Die verschiedenen Parfümrohstoffe, viele mit frischen, blumigen, fruchtigen und grünen Geruchsrichtungen, sind jeweils nach der chemischen Funktion geordnet, die bei der Spaltung der kovalenten Bindung der entsprechenden Duftstoffvorstufe gebildet wird. Um ihre Erkennung innerhalb der Vorstufenstruktur zu erleichtern, sind in der Folge die freizusetzenden Duftstoffeinheiten farblich gekennzeichnet (Alkohole in Blau, Aldehyde und Ketone in Orange, Lactone und Ester in Grün und andere Strukturen in Magenta). Typische Beispiele der in Schema 2 dargestellten Substanzklassen umfassen Terpene,^[5] Norisoprenoide (die so genannten Rosenketone^[20]) sowie aromatische Aldehyde oder Ketone. Um die Allgemeingültigkeit des Konzepts zur Freisetzung flüchtiger, bioaktiver Moleküle aus verschiedenartigen Vorstufen auch für andere Bereiche zu unterstreichen, sind Duftstoffe, die auch auf Insekten wirken, mit einem Stern (*) gekennzeichnet (Schema 2).^[21]

1.2. Analytische Methoden

Um die Effizienz der jeweiligen Methode zu prüfen, kann die Freisetzung der Verbindungen in Schema 2 aus ihrer jeweiligen Duftstoffvorstufe grundsätzlich mit verschiedenen analytischen Methoden untersucht werden. Die wohl einfachste Vorgehensweise ist hierbei die Geruchsbewertung durch eine Gruppe von Versuchspersonen, die die Effizienz



Andreas Herrmann wurde 1969 in Karlsruhe geboren und studierte Chemie an der Universität Karlsruhe und an der „Ecole Européenne des Hautes Etudes des Industries Chimiques de Strasbourg (EHICS)“. 1993 verließ er die EHICS als Chemieingenieur und ging an die „Eidgenössische Technische Hochschule“ (ETH) in Zürich, wo er 1997 seine Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. F. Diederich abschloss. Seit zehn Jahren arbeitet er bei Firmenich SA in Genf, wo er sich mit der Entwicklung neuer Duftstofffreisetzungssysteme befasst. Er ist Autor oder Coautor von etwa 30 wissenschaftlichen Veröffentlichungen und 8 internationalen Patentanmeldungen.



Schema 2. Auswahl flüchtiger organischer Verbindungen, die aus Proparfümen freigesetzt wurden.^[11,19] Zur einfachen Identifizierung in der weiteren Diskussion sind die Verbindungen nach ihren funktionellen Gruppen sortiert, die (üblicherweise) freigesetzt werden, und farblich gekennzeichnet (Alkohole in Blau, Aldehyde und Ketone in Orange, Ester und Lactone in Grün und andere in Magenta).

der Duftstoffvorstufe gegen eine Referenzprobe mit dem entsprechenden unveränderten Duftstoff vergleicht. Die Evaluierung kann direkt mit dem gewünschten Verbrauchsartikel durchgeführt werden und benötigt daher keine komplizierten analytischen Methoden. Wenn eine genügend große Zahl von Versuchspersonen zur Verfügung steht, kann auch die statistische Bedeutung des Experiments ermittelt werden. Zur Gewinnung quantitativer Daten wird häufig die

Gaschromatographie (GC) eingesetzt, entweder nach einer Lösungsmittelextraktion oder in Kombination mit Headspace-Analyse.^[22] Headspace-Methoden wurden bereits zur Bestimmung von flüchtigen Verbindungen verwendet, die von Pflanzen abgegeben werden.^[23] Sie haben den Vorteil, dass sie im Allgemeinen keine komplizierte Probenvorbereitung erfordern: Die flüchtigen Verbindungen werden direkt oberhalb der Probe durch reversible Adsorption auf

ein Polymersubstrat eingefangen und nach thermischer Desorption mit GC analysiert. Die Versuche werden üblicherweise in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt (Abbildung 1). Statische Headspace-Analyse, auch Festphasenmikroextraktion (SPME) genannt,^[24] ermöglicht es, die Zu-

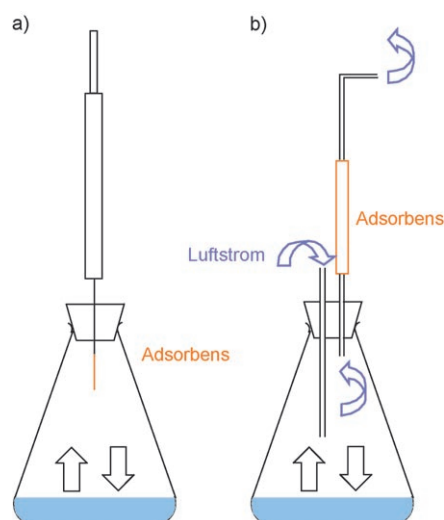


Abbildung 1. Prinzip der a) statischen und b) dynamischen Headspace-Analyse.

sammensetzung der Gasphase zu bestimmen, die im Gleichgewicht mit der festen oder flüssigen zu untersuchenden Probe ist. In einer typischen Versuchsanordnung ist das Polymersubstrat an der Spitze einer Spritzennadel befestigt und kann nach der Analyse direkt im Injektor des Gaschromatographen desorbiert werden (Abbildung 1 a). Bei der dynamischen Headspace-Analyse (Abbildung 1 b) wird die Gasphase über der Probe kontinuierlich ausgetauscht, um den natürlichen Luftaustausch zu berücksichtigen, dem eine der Raumluft ausgesetzte Probe unterliegt. Mit dieser Methode kann die Verdampfungskinetik der flüchtigen Verbindungen unter Nicht-Gleichgewichts-Bedingungen bestimmt werden. In einem typischen Experiment wird ein konstanter Luftstrom über die Probe und dann durch eine Kartusche gepumpt, die den Polymerträger enthält. Die Kartusche wird anschließend thermisch desorbiert und mit GC analysiert.

1.3. Zielsetzung

Der Schwerpunkt dieses Aufsatzes soll auf milden Reaktionsbedingungen liegen, die wir im Alltag antreffen und die zur gezielten Freigabe flüchtiger organischer Moleküle aus verschiedenen Vorstufen genutzt werden können. Die Herstellung der entsprechenden Vorstufen ist oft schwierig, was aber hier nicht im Einzelnen besprochen werden soll; interessierte Leser seien auf die jeweils zitierte Literatur verwiesen. In der Folge werden diverse Reaktionsauslöser in einem strukturorientierten Ansatz vom Standpunkt des Organikers

aus besprochen, beginnend mit wärmeempfindlichen Systemen, die historisch betrachtet die ersten Proparfüme darstellen. Die Diskussion wird mit Oxidationsreaktionen, lichtempfindlichen Systemen sowie der Verwendung von Enzymen und Mikroorganismen fortgesetzt, um mit hydrolyseempfindlichen Proparfümen abzuschließen, die den größten Teil der Forschungsarbeit auf diesem Gebiet ausmachen. Um der Klarheit willen werden Proparfüme, die Duftstoffe in verschiedenen Reaktionen gleichzeitig oder nacheinander freisetzen können, jeweils mit dem Reaktionsauslöser besprochen, der als der wichtigste angesehen wurde. Wegen des starken kommerziellen Interesses an diesen Systemen besteht der größte Teil der Literatur über chemische Duftstofffreisetzungssysteme aus Patentanmeldungen. Erst seit kurzem werden auch immer mehr Arbeiten in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht. Zwar beschäftigt sich der größte Teil der hier besprochenen Arbeiten im Wesentlichen mit der Bildung von Geruchs- oder Botenstoffen, die jeweils aufgezeigten Konzepte können jedoch auch generell zur Entwicklung ähnlicher Systeme für die Freisetzung anderer biologisch aktiver flüchtiger Verbindungen verwendet werden.

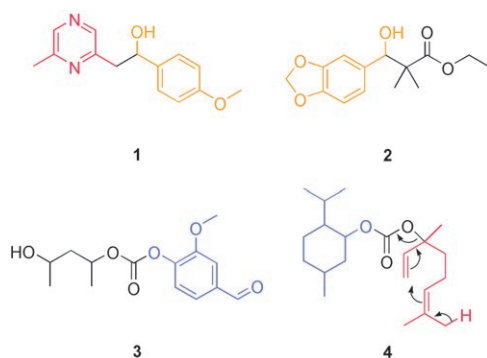
2. Temperatur

Das Zuführen von Wärme ist die üblichste Vorgehensweise, um die Aktivierungsbarriere von bindungsbildenden oder -spaltenden Reaktionen zu überwinden. Wärmeempfindliche Systeme zählten deshalb zu den ersten Proparfümetechniken, die entwickelt wurden. Thermolysen können nicht unbedingt als milde Reaktionen betrachtet werden, erhöhte Temperaturen werden jedoch in verschiedenen Alltagssituationen angetroffen, z.B. beim Haartrocknen, Bügeln oder Kochen, und können deshalb als Auslöser zur Freisetzung von flüchtigen Verbindungen aus entsprechend gestalteten Vorstufen genutzt werden. Während die Temperatur der Substratoberfläche beim Haartrocknen oder Bügeln im Allgemeinen unterhalb von 80°C bleibt, können in brennenden Kerzen, beim Rauchen oder bei der Essenzubereitung wesentlich höhere Temperaturen erreicht werden. Die Wärme einwirkung beim Kochen ist eine gängige Methode zur Bildung von Geschmacksstoffen aus verschiedenen Vorstufen.^[25] Da Prozess- oder Reaktionsaromen, wie sie z.B. in der Maillard-Reaktion entstehen, bereits ausführlich an anderer Stelle besprochen wurden,^[26] sollen sie hier nicht weiter berücksichtigt werden. Trotz der Tatsache, dass viele Geschmacks- und Duftstoffe identisch sind und vom Menschen zumeist in gleicher Weise wahrgenommen werden, ist die Zulassung neuer synthetischer und nichtnatürlicher Verbindungen für Aromen weit komplizierter als für Parfümeriesubstanzen. Deshalb ist die Entwicklung synthetischer Geschmacksstoffvorstufen für praktische Anwendungen wesentlich weniger attraktiv. Gleichwohl wurde eine Reihe von Einsatzmöglichkeiten für Aromen beschrieben, besonders in Tabakprodukten, von denen einige hier kurz angesprochen werden sollen.^[25]

Die hohe Flüchtigkeit und Sublimationsfähigkeit von Aromen oder Aromazusatzstoffen in Tabakmischungen ver-

ringert die Haltbarkeit der Produkte, was den Anstoß für Forschungsarbeiten zur Entwicklung temperaturlabiler Geruchs- und Geschmacksstoffvorstufen gegeben hat. 1956 beschrieben Ashburn und Teague die Herstellung von Polyhydroxyestern von Galactose, Sorbose oder Poly(vinylalkohol) zur kontrollierten Freigabe kleiner Carbonsäuren durch Pyrolyse in Tabakzubereitungen.^[27,28] Außer auf Carbonsäuren, die selbst noch recht substantiv sind, konzentrierte sich die Forschung zu thermolyseempfindlichen Systemen rasch auf die Freisetzung der um einiges flüchtigeren Alkohole oder Aldehyde, besonders Menthol, Vanillin oder Zimtaldehyd, sowie auf Pyrazine, die allesamt wegen ihrer Geschmacks- und Geruchseigenschaften von Interesse sind.

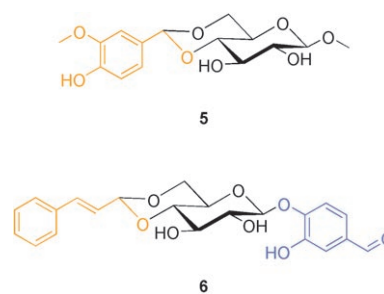
Die thermische Abspaltung von Arylaldehyden und/oder Alkylpyrazinen aus 2-(2-Hydroxy-2-arylethyl)pyrazinen wie **1**,^[29,30] β -Hydroxysäuren oder Estern wie **2**,^[31] Pinakolen^[32] oder Harnstoffverbindungen^[33] (Schema 3) benötigt relativ hohe Temperaturen (> 150 °C) und wurde deshalb hauptsächlich für Tabakprodukte, Kerzen und einige spezielle



Schema 3. Wärmeempfindliche Vorstufen zur Freisetzung von Aldehyden und Ketonen.

Nahrungsmittelzubereitungen entwickelt. Carbonate von Vanillin (**3**),^[34,35] Menthol (**4**)^[36–38] oder Phenethylol^[35] hingegen setzen die entsprechenden Alkohole oder Phenole in einer Pyrolysereaktion bei wesentlich niedrigeren Temperaturen frei. Die Thermolyse von **4** beispielsweise bildet Menthol, CO₂ und Limonen (Schema 3) als einzige Reaktionsprodukte.^[36] In einigen Fällen wurde auch die Bildung von Alkenen als Folge einer thermischen Eliminierung von Carbonaten beobachtet.^[39]

Da Zucker als Naturstoffe gelten, haben Kohlenhydrat-Konjugate und ihre Derivate eine gute Chance, als Verbindungen mit Lebensmittelqualität anerkannt zu werden, was ihre Verwendung als Additive in Geschmacksstoffzubereitungen ermöglicht. Beim Erhitzen ergeben sie Alkohole oder Phenole durch Spaltung der Glycosidbindung,^[35,38,40,41] Aldehyde aus cyclischen Acetalen (**5**)^[42] oder sogar beide aus gemischten Verbindungen wie **6**^[43] (Schema 4). Vorstufe **5** bildet Vanillin beim Erhitzen auf Temperaturen über 70 °C und unter Feuchtigkeitseinfluss. Die Verbindung ist daher nützlich als Geschmacksstoffzusatz für in der Mikrowelle erhitztes oder gekochtes Essen, für Tabakprodukte oder bei der Herstellung von Kaugummis.^[42] Carbonate,^[35] Glycoside und

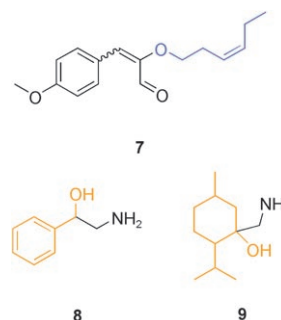


Schema 4. Beispiele thermisch labiler Kohlenhydrat-Konjugate.

Acetale von Kohlenhydraten^[42] sowie Tartrate^[44,45] können sowohl hydrolytisch als auch enzymatisch gespalten werden. Deshalb können sie zur Freisetzung von Duftstoffen durch wässriges Medium und/oder durch Enzyme oder Mikroorganismen verwendet werden, wie in den Abschnitten 5 und 6 gezeigt werden wird.

3. Oxidation

Sauerstoff ist verantwortlich für die langsame Zersetzung von labilen chemischen Gruppen, z. B. von CHO-Gruppen, während der Produktlagerung und kann deshalb im Prinzip auch als leicht zugängliches Reagens für die Spaltung von Proparfümen eingesetzt werden. Die Allgegenwärtigkeit von Sauerstoff erschwert allerdings die Kontrolle seiner Reaktivität gegenüber der Duftstoffvorstufe. Eine kontinuierliche Zersetzung sauerstoffempfindlicher Proparfüme ist deshalb eher zu erwarten als eine gesteuerte, schlagartige Freisetzung der aktiven Verbindung bei der gewünschten Anwendung. Aus diesem Grund sind bisher nur wenige Systeme zur oxidativen Duftstofffreisetzung entwickelt worden. Hashizume et al. beschreiben die Herstellung von 2-Alkoxy-3-arylpropenalen wie **7** (Schema 5) durch Kondensation eines aroma-



Schema 5. Vorstufen zur Duftstofffreisetzung durch oxidative Bindungsspaltung.

tischen Aldehyds mit dem Acetaldehyd eines Parfümeriealkohols.^[46] Die auf Papier aufgetragene Verbindung setzt den Duftstoff in Raumluft über eine langsame Oxidationsreaktion frei. Allerdings werden keine Angaben zu dem zugrunde liegenden Mechanismus gemacht.

Wie Reymond und Mitarbeiter berichten, können Aldehyde und Ketone durch Oxidation von β -Aminoalkoholen freigesetzt werden.^[47] Die Proparfüme **8** und **9** können durch Zerreiben mit Na_2SO_4 oder MgO sowie Natriumperiodat oder Natriumbismutat in einer Konzentration von 1 Gew.-% in feste anorganische Materialien eingebracht werden, wobei Natriumperiodat oder -bismutat als Auslöser für die Oxidation benötigt wird. Wenn die Proben der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind, werden aus **8** und **9** Benzaldehyd bzw. Menthon gebildet, deren ausgeprägter Geruch über mehrere Wochen wahrgenommen werden kann.^[47]

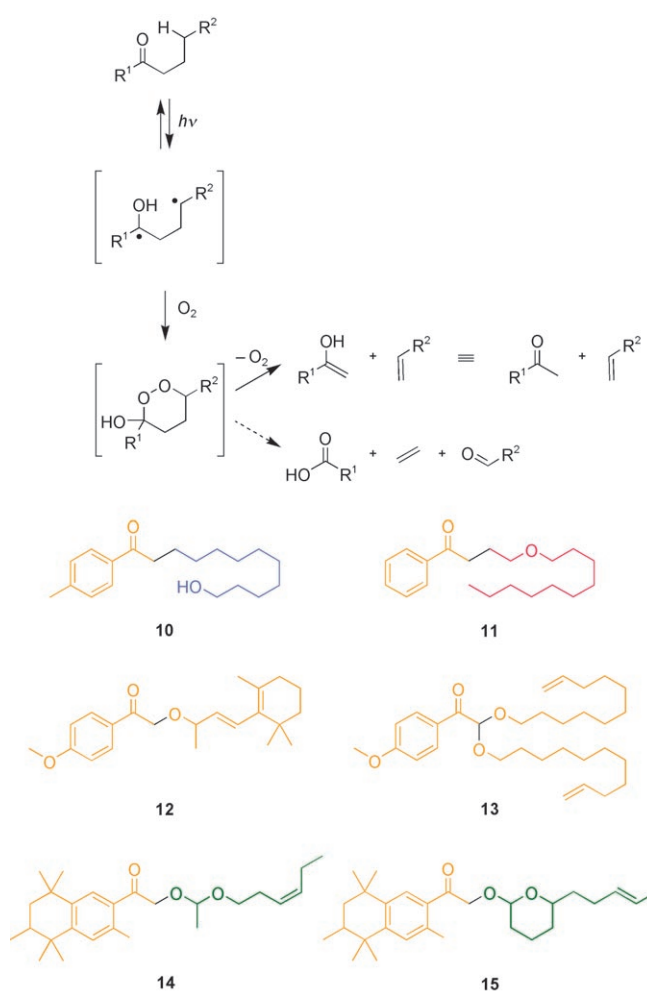
Andere Oxidationen (z. B. Photooxidationen), die ebenfalls die Freisetzung von Aldehyden ermöglichen, wenn die entsprechende Duftstoffvorstufe bei Tageslicht Luftsauerstoff ausgesetzt ist, werden im folgenden Abschnitt besprochen.

4. Licht

Sonnenlicht ist eine der wichtigsten natürlichen Energiequellen, die viele biologische Prozesse ermöglicht. Licht mit Wellenlängen in der Nähe des UV-Bereichs hat genügend Energie für die Bildung oder Spaltung kovalenter Bindungen. Photoaktivierbare Verbindungen („caged compounds“ oder „caged ligands“) fanden bereits mehrfach Anwendung in der bioorganischen Chemie^[48,49] und bei der Wirkstoffentwicklung.^[50] In fast allen praktischen Anwendungen werden Duftstoffe auf Oberflächen aufgetragen, von wo aus sie anschließend langsam verdampfen und gerochen werden können. Da diese Oberflächen im Allgemeinen natürlichem Tageslicht ausgesetzt sind, scheinen photoaktivierbare Proparfüme ideale Freisetzungssysteme für flüchtige Verbindungen zu sein.^[51,52] Für eine wirksame Freisetzung müssen sie auch eine polare Umgebung, vorzugsweise Wasser, sowie das Vorhandensein von Sauerstoff tolerieren. Photoaktivierbare Proparfüme können entweder beim Verwenden eines Reinigungs- oder Pflegeproduktes auf die gewünschte Oberfläche aufgebracht werden^[51] oder direkt in Oberflächenbeschichtungen eingearbeitet werden.^[52]

4.1. Photofragmentierungen

Die Norrish-II-Photofragmentierung von Carbonylderivaten^[53] ist ein typisches Beispiel für eine Reaktion, die die genannten Kriterien erfüllt.^[51] Der Mechanismus beruht auf einer intramolekularen γ -Wasserstoffabspaltung durch das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe in ihrem angeregten Triplettzustand, wobei zunächst eine 1,4-Diradikalzwischenstufe entsteht, bevor die Spaltung der ursprünglichen C(α)-C(β)-Bindung erfolgt (Schema 6). Die Reaktion bildet eine Carbonylverbindung sowie ein Alkenderivat,^[53–55] die beide interessante Duftstoffe darstellen können.^[51] Die universellste Gruppe von Vorstufen, die nach einer Norrish-II-Reaktion gespalten werden, sind Alkylphenylketone.^[55] Da die Photoreaktion vielfältige strukturelle Veränderungen sowohl an der Carbonylgruppe als auch in der Alkylseitenkette ermöglicht, wurde diese Reaktion eingesetzt, um jeweils ein Acetophenonderivat zusammen mit einer Reihe anderer

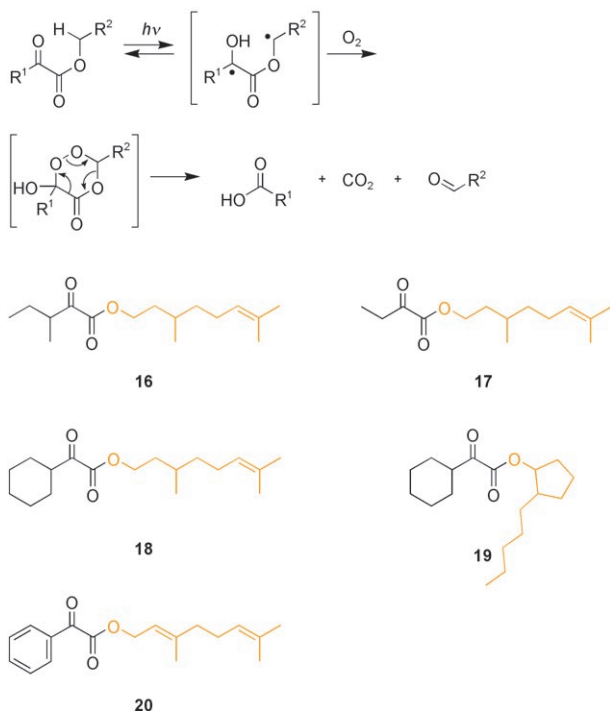


Schema 6. Norrish-II-Photofragmentierung von Alkylphenylketonen und Phenylacetalen oder -acetalen.

Duftstoffmoleküle freizusetzen,^[51] z. B. Alkene oder Vinyl-ether aus Alkylphenylketonen (**10** und **11**),^[56,57] Aldehyde und Ketone aus Phenylacetalen (**12** und **13**)^[58] sowie Ester oder Lactone aus Phenylacetalen (**14** und **15**)^[59] (Schema 6).

Zwar ist die „klassische“ Norrish-II-Photoreaktion, wie sie in Schema 6 dargestellt ist, die vorherrschende Reaktion, die bei der Bestrahlung bei 350 nm in nicht entgaster Lösung oder verschiedenen praktischen Anwendungen beobachtet wurde, es wurden aber auch mehrere Nebenprodukte identifiziert, die auf das Vorhandensein von Luftsauerstoff zurückzuführen sind.^[56] Die dreistündige Bestrahlung von **11** in Acetonitril ergab 43 % Acetophenon und 40 % Decylvinyl-ether als die erwarteten Norrish-II-Produkte, außerdem 9 % Decylformiat und 9 % Decanol, die beide selbst Parfümstoffe sind, sowie unbestimmte Mengen von Benzoesäure.^[56,60] Während die Bildung von Decanol unerklärt blieb, wurde die Freisetzung von Benzoesäure und Decylformiat der Umlagerung einer cyclischen Zwischenstufe zugeschrieben, die durch Reaktion des 1,4-Diradikals mit Sauerstoff gebildet werden kann (Schema 6).^[51,56]

Wie in Schema 7 dargestellt, bilden α -Ketoester (2-Oxoester) mit Alkyl- oder Arylresten unter Sauerstoffeinfluss gemäß einer Norrish-II-Reaktion Aldehyde (oder Ketone)



Schema 7. Norrish-II-Photooxidation von α -Ketoestern.

sowie eine Carbonsäure und CO_2 .^[51,61,62] Die Ketoester **16–20** setzen die entsprechenden Aldehyde oder Ketone in guten Ausbeuten durch Photooxidation mit einer Xenonlampe oder Sonnenlicht frei.^[63,64] Eine systematische Untersuchung der Photoreaktion in nicht entgaster Lösung zeigte, dass die Spaltung der Alkylkette mit der Esterkettenspaltung konkurriert. Während die gewünschte Esterkettenspaltung von **16** direkt Citronellal freisetzt, bildet die Alkylkettenspaltung zunächst Ketoester **17**, der dann in einer weiteren Esterkettenspaltung Citronellal freisetzen kann.^[64] (Cycloalkyl)oxoacetate (wie **18** und **19**) oder Oxo(phenyl)acetate (**20**) wurden als die interessantesten Proparfüme für die gewünschten praktischen Anwendungen ermittelt.^[64] Dynamische Headspace-Analyse bei der Verwendung von Körperpflege- oder Haushaltsprodukten ergab einen deutlich länger anhaltenden Duft bei Verwendung der Ketoester als bei Verwendung der unveränderten Vergleichssubstanzen.^[63,65] Des Weiteren zeigt die Bestrahlung von **18** in einem Allzweckreinigerfilm auf Glas die direkte Abhängigkeit der Duftstofffreisetzung von der Lichtintensität, wie in Abbildung 2 veranschaulicht.^[65] Dies wird generell für photolabile Vorstufen beobachtet.^[51,60]

In der organischen Synthese wurden photochemische Reaktionen zur Entfernung von Schutzgruppen von labilen chemischen Gruppen genutzt.^[66] Die Schutzgruppen können selektiv durch Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge entfernt werden, ohne dabei andere Teile des Moleküls zu beeinflussen. Neuere Entwicklungen ermöglichen es

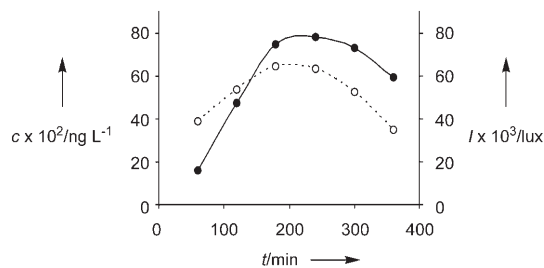


Abbildung 2. Dynamische Headspace-Analyse der lichtabhängigen Freisetzung von Citronellal aus Vorstufe **18** in einem dem Sonnenlicht ausgesetzten Allzweckreinigerfilm.^[65] —: Duftstoffkonzentration in der Gasphase; ----: Entwicklung der Tageslichtintensität mit einem Maximum gegen Mittag.

sogar, verschiedene photolabile Schutzgruppen derselben Verbindung selektiv durch Photolyse mit Licht unterschiedlicher Wellenlängen abzuspalten.^[67] In diesem Zusammenhang wurden Verbindungen mit *o*-Nitrobenzylgruppen, die ursprünglich zur Freisetzung von Carbonsäuren durch Photoisomerisierung zu *o*-Nitrosobenzaldehyden entwickelt worden waren,^[66] in ihrer Struktur verändert, um die Bildung von Aldehyden durch Bestrahlung bei 350 nm zu ermöglichen.^[68,69] Bochet und Lage Robles synthetisierten den Ether **21** (Abbildung 3) aus dem entsprechenden Ester.^[69] Eine

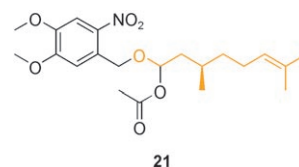
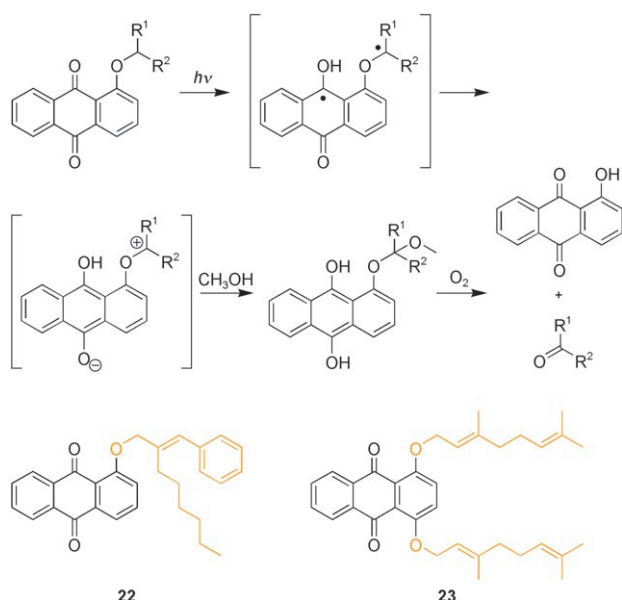


Abbildung 3. Photolabiler Ether **21** zur Bildung von Citronellal.

dreistündige Bestrahlung des Proparfüms in nicht entgastem Acetonitril setzte (*R*)-Citronellal in hervorragenden Ausbeuten frei, wie ^1H -NMR-analytisch belegt werden konnte.

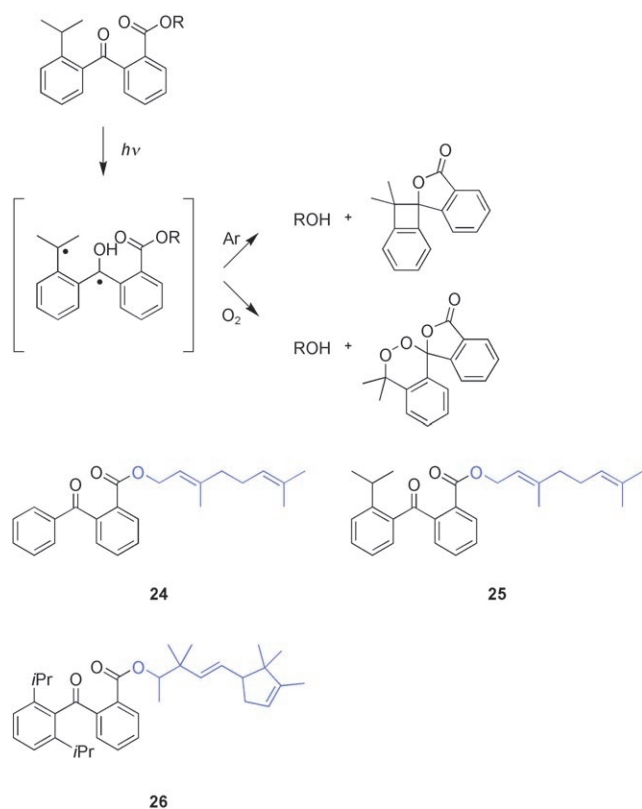
1-Alkoxy-9,10-anthrachinone setzen ebenfalls Aldehyde und Ketone unter Bestrahlung bei ca. 350 nm frei. Der Mechanismus der Photoreaktion basiert auf einer δ -Wasserstoffabspaltung des angeregten Triplettzustandes, wobei zunächst eine Diradikalzwischenstufe entsteht, die anschließend nach einem intramolekularen Elektronentransfer ein Zwitterion bildet. Die Reaktion mit einem polaren Lösungsmittel (Methanol) bei Vorhandensein von Sauerstoff ergibt schließlich ein Hydroxyanthrachinon und eine Carbonylverbindung (Schema 8).^[70] Die Proparfüme **22** und **23** wurden aus den entsprechenden Duftstoffbromiden durch Reaktion mit Hydroxyanthrachinonen hergestellt.^[71] Photolyse in polarer und apolarer Lösung sowie die Geruchsbeurteilung von Textilien, die für einige Tage normalem Innenraumlicht ausgesetzt waren, bestätigten die Freisetzung der Duftstoffaldehyde.

Im Unterschied zur Reaktion von Anthrachinonderivaten bildet die Photoreduktion von 2-Benzoylbenzoaten primäre oder sekundäre Alkohole über eine radikalische Hydroxy-



Schema 8. Lichtaktivierte Freisetzung von Aldehyden aus 1-Alkoxy-9,10-anthracinonen.

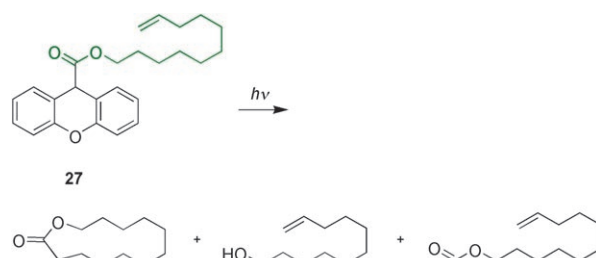
zwischenstufe, die den Alkohol in einer intramolekularen Cyclisierung eliminieren (Schema 9).^[72, 73] Die Freisetzung von Geraniol aus der Vorstufe **24** benötigt einen externen Wasserstoffdonor, z.B. 2-Propanol, oder einen Elektronendonator, z.B. ein primäres Amin.^[72] Das Anbringen einer Iso-



Schema 9. Photochemische Freisetzung von Alkoholen aus 2-Benzoylbenzoaten mit oder ohne Sauerstoff.

propylgruppe in der Nähe der Carbonylgruppe wie in **25** oder **26** (Schema 9) ermöglicht die Freisetzung des jeweiligen Duftstoffalkohols z.B. direkt aus einem dünnen Film der entsprechenden Verbindung, unabhängig vom Reaktionsmedium.^[63, 73] Jeweils unterschiedliche Reaktionsprodukte wurden bei der Cyclisierung der 2-Benzoylbenzoateinheit unter Vorliegen oder Ausschluss von Sauerstoff erhalten.^[73]

Weitere Beispiele für Photofreisetzungssysteme, die eine Cyclisierung von Radikalzwischenstufen umfassen, basieren auf substituierten Alkoxybenzoinverbindungen^[74] oder Xanthenestern.^[75] Wie Plessis und Derrer berichteten, werden Xanthenester ungesättigter Alkohole bei Bestrahlung oberhalb 300 nm homolytisch gespalten, wobei Xanthen- und Formylradikale entstehen. Letztere cyclisieren und bilden Lactone, deren Ringgröße jeweils durch die Lage der Doppelbindung beeinflusst wird. Die Photolyse von **27** (Schema 10) ergab eine Mischung aus 12-Dodecanolid, dem entsprechenden Formylester und 10-Undecenol.^[75]

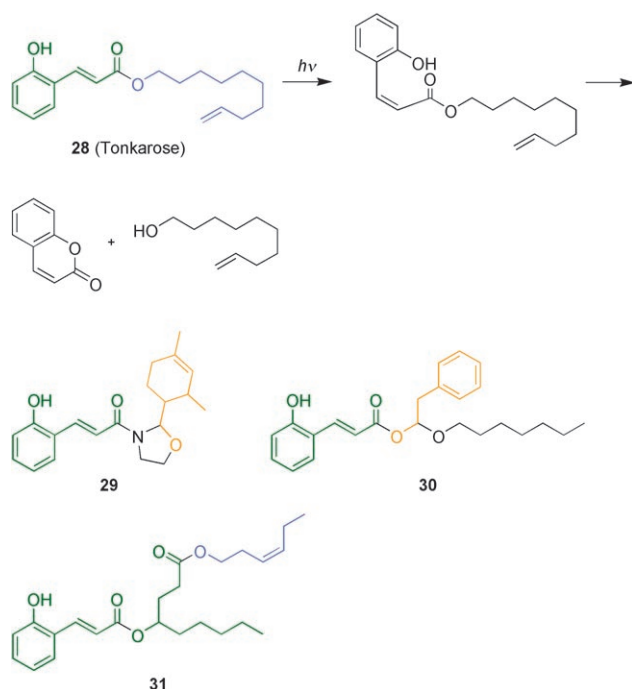


Schema 10. Photolactonisierung von Xanthenestern.

4.2. Photoisomerisierungen

Es wurden auch Systeme zur indirekten Photofreisetzung von Duftstoffen entwickelt, die auf einer photochemischen *E/Z*-Doppelbindungsisomerisierung von *o*-Hydroxyzimtsäurederivaten (*o*-Hydroxyarylacrylaten) beruhen, gefolgt von einer intramolekularen Lactonisierung des *Z*-Isomers (Schema 11). Die entsprechenden Parfums bilden Cumarin und einen Duftstoffalkohol im Verhältnis von 1:1, wie Anderson und Fräter berichteten.^[76] Die photoaktivierte Doppelbindungsisomerisierung von *o*-Hydroxyzimtsäureestern war zuvor zur Kontrolle der Aktivität von Thrombin oder Trypsin entwickelt worden. Diese Kontrolle wurde entweder durch einen photolabilen Enzyminhibitor oder durch ein photospaltbares Enzymkonjugat ermöglicht, das durch Acylierung des Enzyms mit einer photoempfindlichen *o*-Hydroxyzimtsäureeinheit erhalten werden kann.^[77]

o-Hydroxyzimtsäure-Parfums wie **28** (Schema 11),^[76] das unter dem Handelsnamen Tonkarose vermarktet wird, können in einem Schritt durch Reaktion des entsprechenden Alkoholates mit Cumarin hergestellt werden.^[78] Die verschiedenen Verbindungen wurden auf Textilien evaluiert, die mit oder ohne Einwirkung von Sonnenlicht getrocknet wurden. Die Geruchsbewertung der Textilien zeigte einen deutlichen Parfümgruch bei den im Sonnenlicht getrockneten Proben, während die im Dunkeln getrockneten Stoffe geruchsneutral waren.^[76]



Schema 11. Photochemische Duftstofffreisetzung, ausgelöst durch eine *E/Z*-Doppelbindungsisomerisierung von *o*-Hydroxyzimtsäureestern, gefolgt von intramolekularer Lactonisierung.

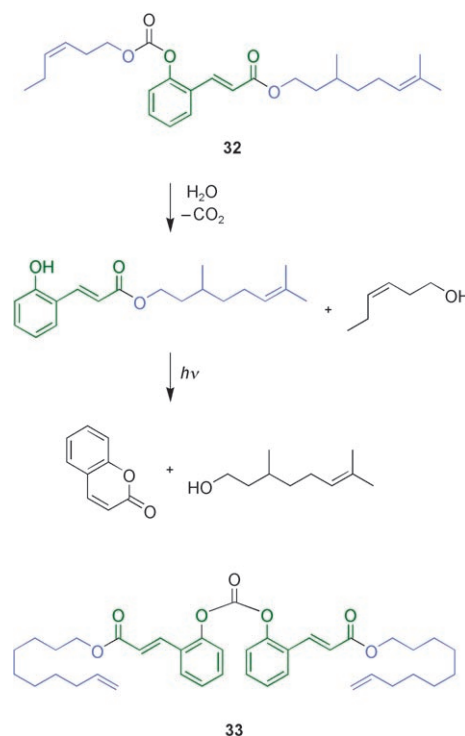
Dykstra et al. synthetisierten *o*-Hydroxyzimtsäureester zur Freisetzung tertiärer Alkohole^[79] sowie unterschiedliche Mehrstufenfreisetzungssysteme, wobei die Photoisomerisierung jeweils die erste Stufe einer Kaskadenreaktion bildet (Schema 11).^[80,81] Nach der photoinduzierten Lactonisierung setzt Parparfüm **29** Cuminol und ein Oxazolidinderivat frei, das durch weitere Hydrolyse einen Duftstoffaldehyd bildet.^[80] In einer ähnlichen, durch eine Photolactonisierung beginnenden Sequenz ergibt das *o*-Hydroxyzimtsäurederivat **30** außer Cuminol einen Aldehyd und einen Alkohol,^[81] während **31** Cuminol, ein Lacton und einen Alkohol bildet.^[82]

Zur Vermeidung unerwünschter Verfärbungseffekte in Verbrauchsprodukten oder auf Oberflächen, auf die die Produkte aufgebracht wurden, schützten Flachsmann und Bachmann die freie Phenolgruppe als Carbonat (Schema 12).^[78] Wiederum werden die Duftstoffmoleküle in einer Kaskadenreaktion freigesetzt, wobei in diesem Fall die Hydrolyse des Carbonatesters der lichtinduzierten Lactonisierung vorausgeht. Die Reaktion bildet jeweils Cuminol und zwei Duftstoffalkohole in einem molekularen Verhältnis von 1:1:1 (**32**) oder eine 1:1-Mischung von Cuminol und einem Parfümeriealkohol im Fall des Dimers **33**.^[78]

5. Enzyme und Mikroorganismen

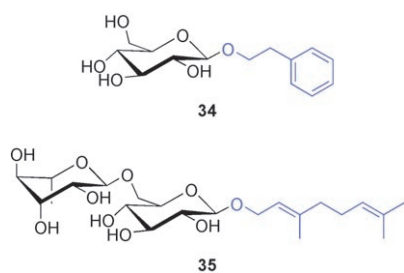
5.1. Glycosidasen

Glycosidisch gebundene flüchtige Verbindungen wie Mono- oder Sesquiterpene, aliphatische Alkohole und eine Reihe von Phenylpropanderivaten bilden eine wichtige



Schema 12. Mehrstufige Duftstofffreisetzung durch hydrolytische Carbonatesterspaltung, gefolgt von einer lichtaktivierten intramolekularen Lactonisierung.

Klasse weit verbreiteter Vorstufen, die in vielen Pflanzen vorkommen.^[83] Wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit werden Glycoside oft als Transport- oder Lagerverbindungen für die flüchtigen und zumeist hydrophoben Aglycone angesehen, die von ihrer Vorstufe durch das Einwirken von Glycosidhydrolasen oder -transferasen freigesetzt werden.^[83] Verschiedene Arten von Glycosidasen wurden in Pflanzen oder auf der Haut identifiziert, aber auch in Mikroorganismen wie Hefen, Pilzen oder Bakterien. Glycosidasen der Haut oder von Hautbakterien können somit eine Vielzahl von Duftstoffalkoholen aus Monosacchariden (z. B. aus Glucose, Galactose, Mannose oder Rhamnose) oder Disacchariden (z. B. aus Lactose, Maltose oder Sucrose) freisetzen. Sie sind deshalb nützliche natürliche Vorstufen für die enzymatische Freisetzung von insektenabwehrenden Molekülen oder Duftstoffen in Kosmetik- und Körperpflegeanwendungen.^[84–89] Zusätzlich zu einer großen Zahl natürlich vorkommender Glycoside^[83] können auch Derivate anderer flüchtiger Verbindungen leicht hergestellt werden.^[85,86] Die Untersuchung von Glycosiden wie **34** und **35** (Schema 13), die mit verschiedenen Enzympräparaten oder Bakterienkulturen durchgeführt wurde, bestätigte unter den gewünschten Anwendungsbedingungen auf der Haut oder auf Haaren den erwarteten, länger anhaltenden Duft als bei Verwendung der unveränderten Referenzsubstanz.^[84,85] Die Freigabe von Phenethylol oder Geraniol aus **34** und **35** wurde mit GC, Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), Headspace-Analyse und Geruchsbewertungen überprüft. Es zeigte sich, dass β -Glucoside leichter von Enzymen gespalten werden als die entsprechende α -Form^[85] und dass Terpendiglycoside wie



Schema 13. Glycosidische Vorstufen **34** und **35**.

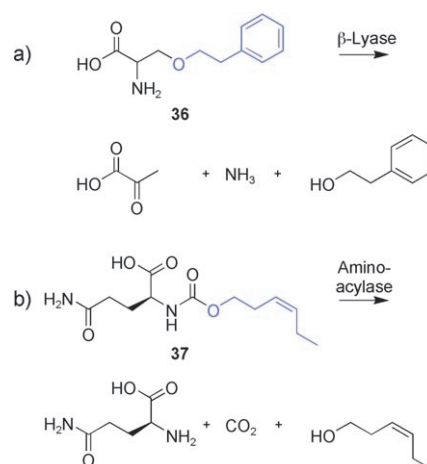
35 in einer zweistufigen Sequenz hydrolysiert werden.^[87] Die erste Stufe besteht im Allgemeinen aus der Spaltung der Disaccharidbindung und die zweite Stufe aus der Freisetzung des Terpenalkohols vom verbleibenden Monoglycosid. Abhängig von den jeweiligen Zuckerbausteinen können die beiden Schritte von derselben oder von unterschiedlichen Glycosidasen ausgeführt werden.

5.2. β -Lyasen und Aminoacylasen

Enzyme von Hautbakterien, besonders die von Axillabakterien, können geruchlose proteinhaltige Sekrete in unangenehme Gerüche verwandeln.^[90] Es wurden bereits mehrere Enzyme von *Corynebacteria* und *Staphylococci* identifiziert, insbesondere pyridoxalphosphatabhängige β -Lyasen^[91] oder Zn^{2+} -abhängige Aminoacylasen,^[92] die Thiole bzw. Hexansäurederivate bilden. Die Kenntnis der Enzymmechanismen, die der Bildung von Körpergeruch zugrunde liegen, unterstützt die Entwicklung neuer Körperpflegeprodukte und Deodorants. Eine interessante Alternative zu antibakteriellen Mitteln oder Enzyminhibitoren sind Duftstoffvorstufen, die von denjenigen Enzymen gespalten werden, die sonst schlechte Gerüche entstehen lassen, um jetzt neutrale oder angenehme Gerüche freizusetzen.^[93] Die Spaltung entsprechender Vorstufen durch pyridoxalphosphatabhängige Aminosäure- β -lyasen ergibt Pyruvate, Ammoniak und – je nach Substitution der Vorstufe – einen Alkohol, ein Thiol oder eine Carbonsäure (Schema 14a).^[94,95] Die Freisetzung von Phenethylol (aus **36**) reduzierte in einer Deodorantanwendung die Bildung unangenehmer Gerüche aus proteinhaltigen Sekreten.^[95] In einer ähnlichen Herangehensweise stellten Natsch und Mitarbeiter das Carbamat **37** her, das in Gegenwart von *N*-Acylglutaminaminoacylase aus *Corynebacteria* (*Z*)-3-Hexenol, CO_2 und Glutamin freisetzt (Schema 14b).^[96] Axillabakterien (*Staphylococcus haemolyticus*) spalten auch Serincarbonate sehr leicht, die sich somit als vielseitige Vorstufen zur Freisetzung von Duftstoffalkoholen eignen.^[97]

5.3. Hydrolasen

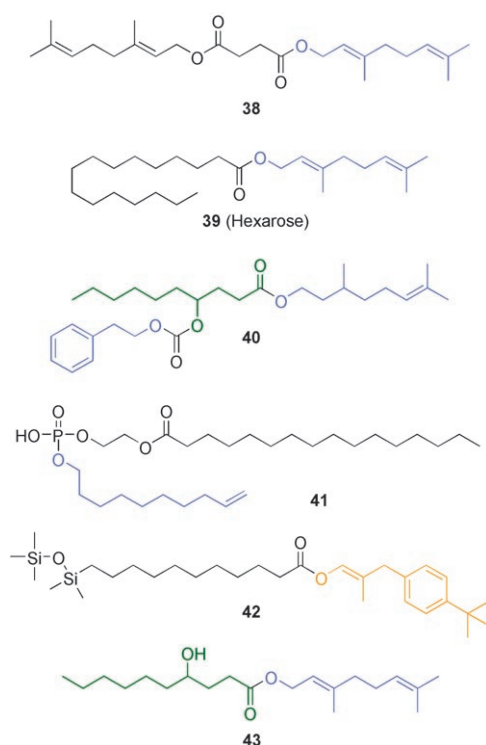
Hydrolasen (insbesondere Lipasen) bilden eine weitere wichtige Klasse von Enzymen, die im außerzellulären Stratum corneum der Haut^[98] sowie in Hautbakterien anzutreffen sind.^[99] Wegen ihrer Fähigkeit zur Spaltung von Triglyceriden



Schema 14. Enzymatische Spaltung von Substraten durch a) β -Lyasen oder b) Aminoacylasen zur kontrollierten Freisetzung flüchtiger Alkohole.

wurden zur Fleckenentfernung in Reinigungsmitteln spezifische Lipasen entwickelt, die hohe pH-Werte oder Temperaturen sowie das Vorhandensein von oberflächenaktiven Substanzen, Bleichen oder anderen Reinigungsprodukten tolerieren.^[100,101] Lipasen finden sich deshalb in zahlreichen Anwendungen der funktionellen Parfümerie und wurden dazu verwendet, flüchtige Verbindungen unter milden Reaktionsbedingungen freizusetzen, wie sie etwa auf der Hautoberfläche oder auf trockenen Textilien angetroffen werden. Zahlreiche Duftstoffe oder insektenabwehrende Moleküle wurden aus Estern (**38** und **39**),^[102–106] Carbonaten (**40**),^[82,97,103,107] Alkoxyacrylaten,^[107] Phosphaten (**41**), Sulfiten und Sulfaten^[108] gebildet (Schema 15). Desgleichen lassen sich Aldehyde oder Ketone aus Enolestern (z. B. **42**)^[102–104] und Oxime aus Oximcarbonaten^[109] freisetzen. Carbonat **40** ermöglicht die stufenweise Freisetzung von Phenethylol durch enzymatische oder hydrolytische Spaltung des Carbonatesters mit anschließender intramolekularer Cyclisierung unter Bildung von γ -Decalacton und Citronellol als weiteren Duftstoffen.^[82] 4-Hydroxycarboxylate (wie **43**) und 4- oder 5-Hydroxyamide bilden gleichzeitig ein Lacton und einen Alkohol bzw. ein Amin (Schema 15).^[82,110] Um die Ablagerung der Duftstoffvorstufen auf Oberflächen zu erhöhen, können Organosiliciumderivate wie **42** verwendet werden.^[104]

Ist das Enzym von der zu spaltenden Duftstoffvorstufe getrennt, sind die entsprechenden Proparfüme während der Lagerung des Produktes relativ stabil. Für Waschprozesse wird beispielsweise die Duftstoffvorstufe dem Weichspüler beigefügt und nicht dem enzymhaltigen Reinigungsmittel. Die beiden Komponenten werden dann gemeinsam in einem typischen Waschgang auf die Wäsche gebracht. Normale Luftfeuchtigkeit wurde für eine effiziente Freisetzung des Duftstoffs als ausreichend erkannt. Textilien, die zunächst mit einem Lipase (Lipolase 100T) enthaltenden Waschpulver und anschließend einem Weichspüler mit dem Diester **38** gewaschen wurden, zeigten bei der anschließenden Geruchsbeurteilung den gewünschten, länger anhaltenden Duft als

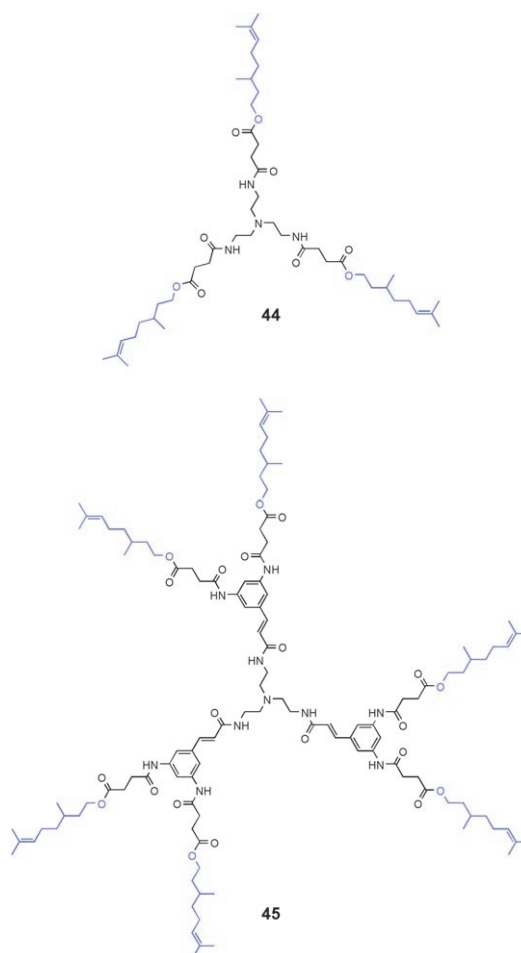


Schema 15. Vorstufen zur Hydrolase(Lipase)-aktivierten Duftstoff-freisetzung.

Proben, die nur den unveränderten Duftstoff enthielten.^[102] Die meisten Testpersonen stellten einen deutlich stärkeren Geruch bei den Proben mit den Duftstoffvorstufen fest als bei den Vergleichsproben. Basierend auf dieser Technik wurden Digeranilsuccinat (**38**) – oder das entsprechende Produkt, das aus einer Mischung aus Geraniol und Nerol erhalten wird – und später Hexarose (**39**) als Proparfüme in Weichspülerformulierungen kommerzialisiert.^[102,105]

Da Lipasen auf Polymere einwirken können, wurden polymere^[111] und dendritische Substrate^[112] als Trägermaterial für eine enzyminduzierte Freisetzung von Terpenalkoholen vorgeschlagen. Hayes und Mitarbeiter synthetisierten verzweigte Polyamide, die über eine Esterbindung mit primären oder sekundären Duftstoffalkoholen verbunden wurden.^[112] Die mit einer Lipase (aus *Candida cylindracea*) oder einer Cutinase (aus *Fusarium solani pisi*) in wässrigem Puffer bei pH 7.2 durchgeführten Hydrolyseexperimente zeigten, dass die mit steigender Dendrimergröße verbundene zunehmende Sperrigkeit und Unbeweglichkeit mit einer verminderten Alkoholabspaltung einhergeht. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen war die Cutinase effizienter als die Lipase: Mithilfe der Lipase konnte Citronellol aus Dendrimer **44** freigesetzt werden, nicht aber aus **45** (Schema 16), während die Cutinase die Esterbindungen beider Verbindungen spalten konnte. Die Tatsache, dass keine sekundären Alkohole freigesetzt werden konnten, unterstreicht die hohe Selektivität der Enzyme für die Hydrolyse von Estern primärer Alkohole.^[112]

Proteasen gehören zu einer weiteren Gruppe von Hydrolasen, die häufig in Reinigungsmitteln zur Entfernung



Schema 16. Dendritische Substrate zur enzymatischen Duftstofffreisetzung.

proteinhaltiger Flecken eingesetzt werden.^[100,101] N-acylierte Aminosäureester verschiedener Parfümeriesubstanzen wurden durch Veresterung von N-Acylaminosäuren mit Duftstoffalkoholen oder -enolaten hergestellt.^[113] Einer statischen Headspace-Analyse zufolge wurden nach einem Waschzyklus mit einem proteasehaltigen Waschpulver und einem Weichspüler, der die Duftstoffvorstufe enthält, bei Vorliegen des Enzyms deutlich höhere Mengen der Parfümeriesubstanzen freigesetzt als ohne Enzym.

6. Hydrolysen und Änderungen des pH-Werts

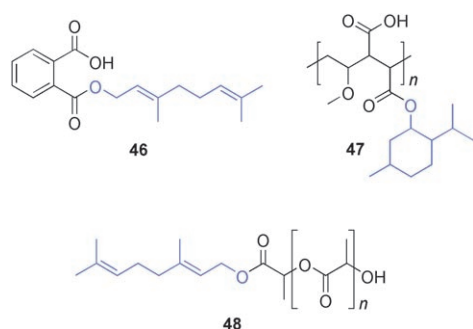
Die Freisetzung flüchtiger Verbindungen mit Enzymen oder Mikroorganismen unter neutralen Bedingungen ist für viele Substrate sehr wirksam, gelingt aber in der funktionellen Parfümerie nicht in allen Fällen. Die Enzymaktivität kann unter verschiedenen Anwendungsbedingungen zu gering sein, und auch wenn stetige Fortschritte bei der Entwicklung neuartiger Enzyme zu verzeichnen sind, so misstrauen die Verbraucher doch mehr und mehr diesen Enzymen in Verbrauchsartikeln. Nebeneffekte, z.B. allergische Reaktionen oder Hautreizungen, werden oft mit Enzymaktivität in Ver-

bindung gebracht und haben deshalb zur Entwicklung einer Reihe enzymfreier Körperpflege- und Haushaltsprodukte geführt, die wiederum alternative Techniken zur Duftstoff-freisetzung benötigen.

Wasser ist das am häufigsten verwendete Medium in den meisten Parfümerieanwendungen. Hydrolysen, eventuell bedingt durch eine Änderung des pH-Werts, können deshalb ein geeigneter Auslöser sein, um die Freisetzung flüchtiger Verbindungen zu kontrollieren und eine länger anhaltende Parfümwahrnehmung zu erreichen. Typische Beispiele hierfür sind alle Arten von Waschprozessen, insbesondere Wäschebehandlungen, bei denen das Produkt entweder unter basischen (Detergenzien und Seifen) oder unter sauren Bedingungen (Weichspüler, Körperlotionen oder Haarwaschmittel) gelagert wird und am Ende des Waschzyklus neutralisiert wird. In der Tat befasst sich der größte Teil der Literatur über chemische Systeme zur Freisetzung flüchtiger Verbindungen mit hydrolytischen Bindungsspaltungen aus einer Vielzahl unterschiedlicher Vorstufen.

6.1. Carboxylate

Ester (zur Freisetzung von Alkoholen)^[105,114] oder Enol-ester (zur Freisetzung von Aldehyden oder Ketonen)^[115] sind die offensichtlichsten Vorstufen in diesem Zusammenhang. Geeignete Proparfüme sind im Allgemeinen leicht aus günstigen Ausgangsstoffen herzustellen. Monoester von Dicarbonsäuren werden durch Reaktion von Parfümeriealkoholen mit Maleaten, Succinaten oder Phthalaten (**46**) erhalten (Schema 17).^[114] Diese Vorgehensweise ermöglichte auch die

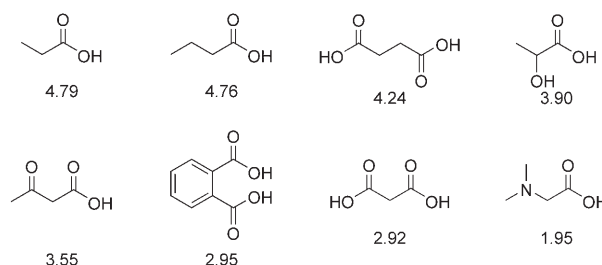


Schema 17. Monomere und Polymere zur Freisetzung flüchtiger Alkohole durch Esterspaltung.

Herstellung amphiphiler Polymere oder Copolymere wie **47**, wobei der Alkohol mit Materialien umgesetzt wird, die Maleinsäureanhydridstrukturen enthalten.^[116] Bioabbaubare Polyester wie **48** wurden durch Polykondensation der entsprechenden Carbonsäuren und anschließende Veresterung mit dem Duftstoffalkohol erhalten.^[117] Die meisten dieser Substrate können sowohl für enzymatische als auch für wässrige Hydrolysen verwendet werden. Während Hautenzyme und Bakterien unter neutralen Bedingungen wirksam sind,^[108] ist die wässrige Esterhydrolyse säure- oder basen-

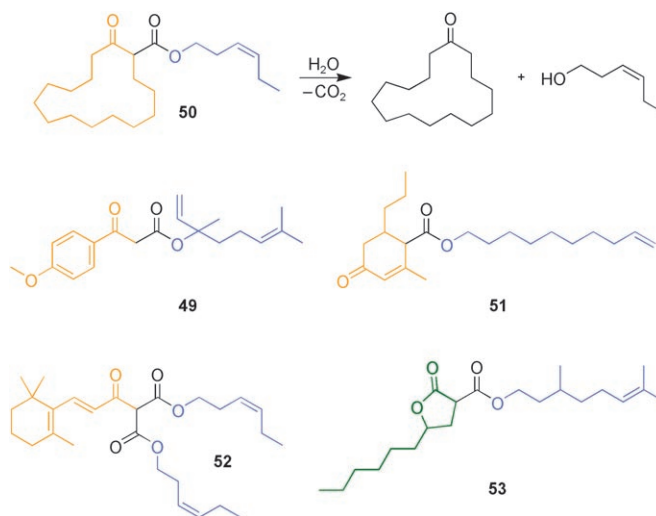
katalysiert und funktioniert deshalb nur sehr begrenzt bei neutralem pH-Wert.

Esterhydrolysen werden mit sinkenden pK_s -Werten der zugehörigen Carbonsäuren erleichtert,^[118] und die Hydrolysegeschwindigkeit kann, je nach der gewünschten Anwendung, durch die Molekülstruktur der Carbonsäure beeinflusst werden (Schema 18). β -Ketoester (**49** und **50**;^[119,120] die ent-



Schema 18. pK_s -Werte von Mono- und Dicarbonsäuren.^[118]

sprechende 3-Oxobuttersäure hat einen pK_s -Wert von 3.55), ungesättigte δ -Ketoester (**51**)^[121] sowie Malonate (**52** und **53**;^[120,121] Malonsäure: $pK_s = 2.92$) wurden als Substrate zur kontrollierten Freisetzung von Alkoholen sowohl von Sivik und Mitarbeitern als auch von Anderson und Fráter untersucht (Schema 19). Die Ester werden unter sauren oder ba-



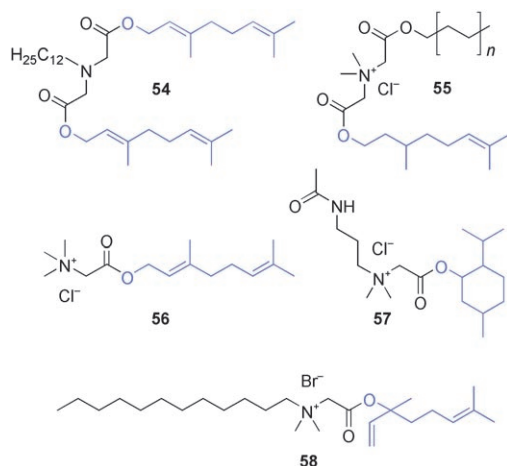
Schema 19. Hydrolyse von β -Ketoestern zur Bildung äquimolarer Mengen flüchtiger Alkohole und Ketone oder Lactone.

sischen Bedingungen sowie durch Einwirkung von Enzymen oder Wärme mit anschließender Decarboxylierung hydrolysiert^[122] und ermöglichen eine gleichzeitige oder stufenweise Freisetzung verschiedener geruchsaktiver oder antibakterieller Substanzen.

Je nach Vorstufe kann ein Alkohol zusammen mit einem Keton oder einem Lacton erhalten werden, und sogar tertiäre Alkohole wie Linalool (aus **49**) wurden freigesetzt. Eine

Headspace-Analyse auf nassen und trockenen Textilien ergab höhere Duftstoffkonzentrationen in den Proben, die eine oder mehrere der Duftstoffvorstufen **50–53** enthielten, als in den entsprechenden Vergleichsproben.^[120,121]

Glycinerster [wie *N,N*-Dialkyl- oder *N,N,N*-Trialkylglycine (Betainester)] mit pK_s -Werten der entsprechenden Carbonsäuren von etwa 2 werden sogar noch leichter hydrolysiert. Tertiäre oder quartäre α -Aminoesterderivate wie **54–58** (Schema 20) sind stabil in basischen Medien und setzen den



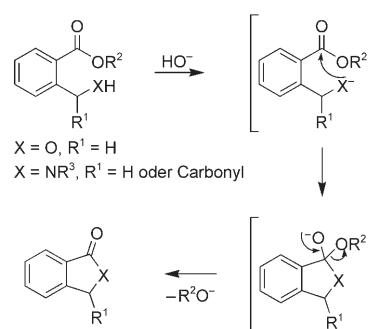
Schema 20. α -Aminoester und Betainester zur hydrolytischen Freisetzung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole.

Alkohol bei Verdünnung infolge eines abfallenden pH-Wertes frei. Während die α -Aminoester vor der Hydrolyse protoniert werden müssen,^[123] können die strukturell verwandten Betainester **55–58** (Schema 20) direkt im Kontakt mit Wasser oder Luftfeuchtigkeit gespalten werden.^[124,125] Die quartäre Ammoniumgruppe verbessert wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit kationischen Weichspülern^[126] zusätzlich die Ablagerung der Verbindung auf Oberflächen, wodurch sich die Wirksamkeit der Duftstoffvorstufen in Reinigungs- oder Waschmitteln erhöht.^[124] Wegen dieser Eigenschaften wurden Betainester auch für die Entwicklung spaltbarer Tenside untersucht.^[127,128]

Die Hydrolyse von Betainestern ist stark pH-abhängig^[124,125,129] und wird infolge der micellenbildenden Eigenschaften der Betainester durch micellenbedingte Katalyse weiter verstärkt.^[128] Der Betainester **56** wird beispielsweise unter basischen Bedingungen ($pH > 8$) innerhalb von etwa 20 Minuten vollständig hydrolysiert, bei saurem pH-Wert ($pH < 6$) hingegen nur zu etwa 20% nach einer Stunde.^[124] Betainester können in basischen Medien mit anionischen Tensiden stabilisiert werden, wie durch den Vergleich der bei pH 8.5 oder 10 und bei 40 °C gemessenen Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten belegt werden konnte. Geruchsbestimmungen in Weichspüleranwendungen durch direkten Vergleich der Betainester mit dem zugehörigen unveränderten Duftstoffalkohol offenbarten eine deutlich höhere Leistungsfähigkeit der Betainester. Dies war besonders dann der Fall, wenn die Textilien zuvor für einige Tage bis zu einer Woche getrocknet worden waren. Polymere sta-

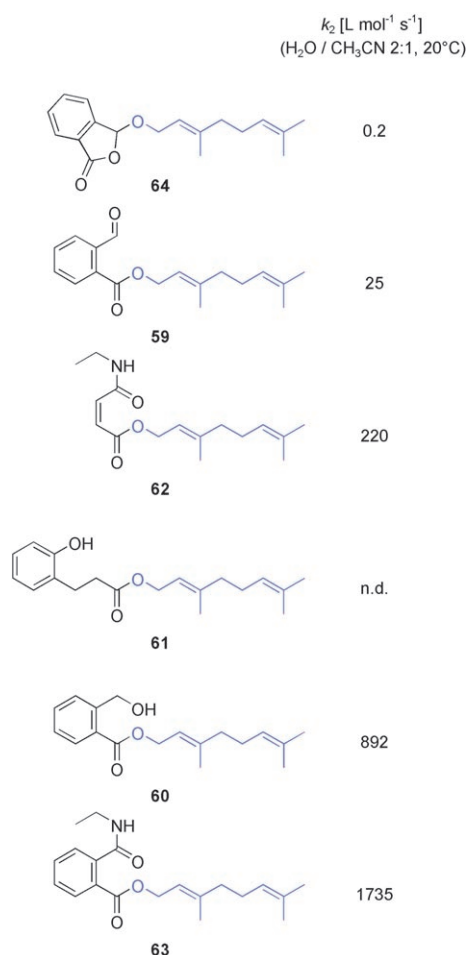
bilisieren die Esterfunktionen, was mit einer verminderten Produktfreigabe während der Lagerung einhergeht. Insbesondere Polymere mit kleinen Molekulargewichten, wie Poly(ethylenimine) (PEIs), vernetzte PEIs sowie teilweise ethoxylierte oder quaternisierte PEIs, wurden für effizient befunden.^[130]

In Analogie zu enzymatischen Systemen, bei denen die Effizienz einer Reaktion zumeist vom Vorhandensein einer bestimmten funktionellen Gruppe in direkter Nachbarschaft des zu spaltenden oder bildenden Substrats abhängt, wurden intramolekulare Reaktionswege zur Spaltung von Carboxylaten mithilfe einer nucleophilen Zwischenstufe untersucht. Dieses Prinzip ist auch bekannt als Nachbargruppeneffekt^[131] oder intramolekulare Katalyse^[132] und wurde bereits zur Entwicklung von Medikamentenvorstufen angewendet.^[133] Wie in Schema 21 veranschaulicht, können *ortho*-substitu-



Schema 21. Prinzip der kontrollierten Freisetzung von Alkoholen durch Nachbargruppenbeteiligung.

ierte Benzoate, aber auch einige Maleate oder Succinate unter basischen Hydrolysebedingungen Duftstoffalkohole in einer intramolekularen Nachbargruppen-assistierten Cyclisierung freisetzen.^[134–137] Für eine wirksame Cyclisierung sollte der Abstand zwischen dem Nucleophil und der zu spaltenden Esterbindung weniger als 2.8 Å betragen; des Weiteren sollte die Gesamtenergie, die das Molekül benötigt, um die dazu erforderliche Konformation einzunehmen, nicht mehr als 3 kcal mol⁻¹ über seinem Energieminimum liegen.^[134] Zu den Verbindungen, die diese Anforderungen erfüllen, zählen 2-Acylbenzoate (**59**),^[134,136,137] 2-(Hydroxymethyl)benzoate (**60**),^[134,137] Dihydrocumarate (**61**)^[134] oder 3-Carbamoylpropenoate (**62**) und -benzoate (**63**)^[135,137] (Schema 22). 2-Carbamoylbenzoate sind besonders geeignet für die Freisetzung tertiärer Alkohole, die im Allgemeinen schlechte Abgangsgruppen für diesen Reaktionstyp darstellen. Die Bildung des Nucleophils ist pH-abhängig und erfolgt normalerweise unter neutralen oder leicht basischen Bedingungen, wodurch die entsprechenden Verbindungen in sauren Medien relativ stabil sind. Während 2-(Hydroxymethyl)- oder 2-Carbamoylbenzoate wie auch Dihydrocumarate direkt deprotoniert werden können, um das Nucleophil zu bilden, erfordern 2-Acylbenzoate zunächst die Hydratisierung der Carbonylgruppe, um eine intramolekulare Cyclisierung zu ermöglichen.^[138] Das 2-Acylbenzoat **59** ist verwandt mit dem entsprechenden Phthalid **64**, das über eine ähnliche Reakti-



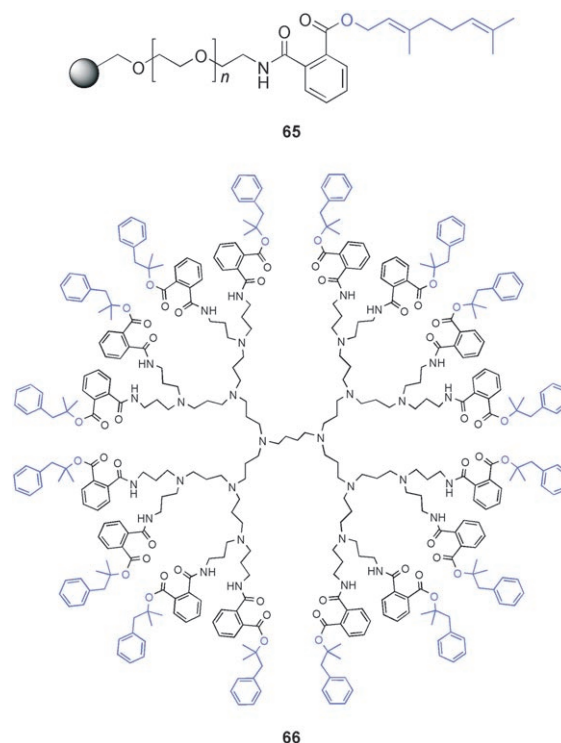
Schema 22. Vergleich von Geschwindigkeitskonstanten für die Freisetzung von Geraniol aus verschiedenen Substraten durch Nachbargruppenbeteiligung (k_2 in Wasser/Acetonitril 2:1; n.d.: nicht bestimmt).^[137]

onszwischenstufe ebenfalls Duftstoffalkohole freisetzen kann.^[136] Die zuvor besprochenen strukturverwandten Phthalate (**46**) setzen allerdings keine Parfümeriealkohole über eine Nachbargruppenbeteiligung frei.^[139]

Die Geschwindigkeitskonstanten einiger Vorstufen wurden mit UV/Vis-Spektroskopie und HPLC in Wasser/Acetonitril (2:1) bei verschiedenen pH-Werten bestimmt.^[136,137] Die Geschwindigkeitskonstanten sind abhängig von der Struktur des freiwerdenden Alkohols (Ester primärer Alkohole werden schneller hydrolysiert als solche von tertiären Alkoholen) sowie von der Art des angreifenden Nucleophils. Wie in Schema 22 für die Freisetzung von Geraniol gezeigt, kann die Bildungsgeschwindigkeit desselben Alkohols abhängig von der Vorstufenstruktur über mehrere Größenordnungen variiert werden,^[137] was wiederum die direkte Anpassung des Freisetzungssystems an die jeweils benötigte Geschwindigkeitskonstante in unterschiedlichen Anwendungen ermöglicht.

Wegen ihrer einfachen Herstellung und der effizienten Freisetzung tertiärer Alkohole^[137] wurden 2-Carbamoylbenzoate zur Funktionalisierung von Aminogruppen in Polymeren (**65**) und Dendrimeren (**66**) ausgewählt

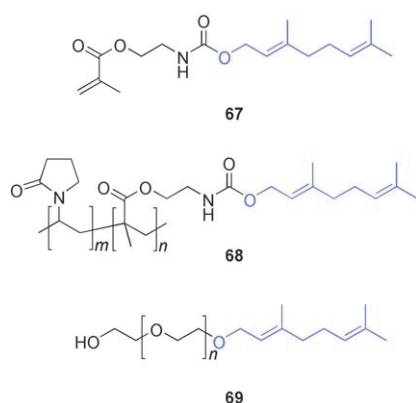
(Schema 23).^[140,141] Die hervorragende Trennung des Dendrimers **66** und seiner monocyclisierten Zwischenstufe durch HPLC ermöglichte die Bestimmung der Geschwindigkeits-



Schema 23. Ein polymeres (oben) und ein dendritisches 2-Carbamoylbenzoat (unten) als Vorstufen zur kontrollierten Freisetzung von Alkoholen durch Nachbargruppenbeteiligung.

konstanten der beiden ersten Cyclisierungsstufen.^[141] Es konnte nachgewiesen werden, dass die Freisetzungsgeschwindigkeiten nicht durch sterische Effekte beeinflusst werden und somit unabhängig von der Dendrimergröße sind. Da für die Freisetzung der aktiven Substanzen von der Dendrimeroberfläche keine Enzyme oder andere sperrige Reagentien benötigt werden, ist eine Herstellung großer Moleküle mit hoher Beladungskapazität an der Oberfläche im Verhältnis zum Gesamtgewicht des Freisetzungssystems möglich. Duftstoffmoleküle werden aus Polymeren^[140] deutlich langsamer freigesetzt als aus den entsprechenden niedermolekularen Verbindungen, was für eine stärkere Stabilisierung des Freisetzungssystems im Polymer spricht.

Die Reaktion von Alkoholen mit Isocyanaten ergibt Carbamate (Urethane), die in wässriger Lösung relativ stabil sind. Eine Reihe monomerer oder polymerer Carbamate^[142,143] wurde hergestellt und auf ihre Hydrolyse in stark sauren Medien untersucht. Beim Vergleich der freigesetzten Alkoholmenge des Methacrylats **67** und seines statistischen Copolymers **68** (Schema 24) in konzentrierter HCl/Dioxan-Lösung wurden ähnliche Ergebnisse erhalten. Die Löslichkeit des Polymers im Reaktionsmedium ist ein wichtiger Parameter, da schlecht lösliche Materialien nur geringfügig oder gar nicht hydrolysiert werden.^[143] Noch stabiler als Carbamate sind Alkoxyether von Duftstoffalkoholen, z. B. **69**,



Schema 24. Vorstufen zur Bildung von Alkoholen aus Carbamaten und Alkoxyestern durch Hydrolyse in sauren Medien.

die außer der erwünschten langsamen Alkoholfreisetzung auch verbesserte taktile Eigenschaften in Haarpflegemitteln aufweisen.^[144]

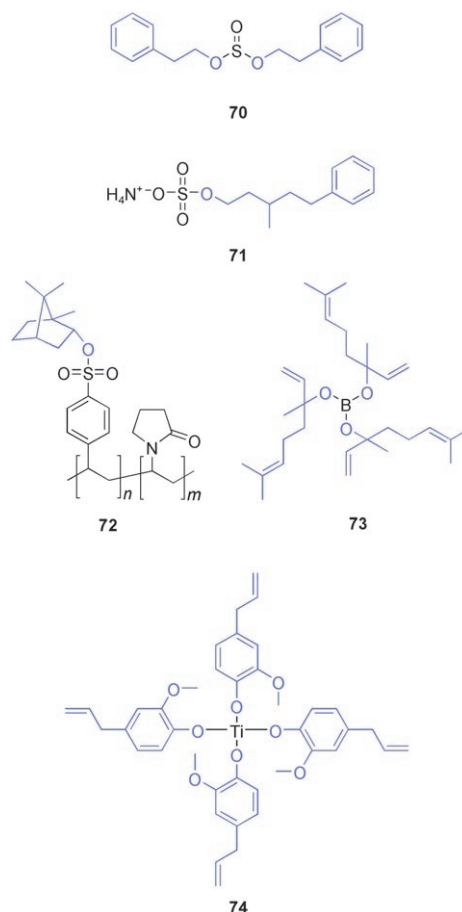
6.2. Anorganische Ester

Es wurde bereits eine Reihe anorganischer Ester von Duftstoffalkoholen beschrieben, besonders Phosphate (**41**), Sulfite (**70**), Sulfate (**71**)^[108] oder Sulfonate (**72**),^[145–147] aber auch Borate (**73**),^[86,148] Aluminate,^[149] Zirconate oder Titanate (**74**)^[150] (Schema 25). Durch Reaktion flüchtiger Alkohole mit Sulfonylchloriden in der Gegenwart einer Base sind Sulfonate leicht zugänglich. Die Verwendung von *p*-Vinylsulfonylchlorid ermöglicht die Herstellung von Polymeren und Copolymeren.^[145] Kamogawa et al. verglichen die Freisetzung von Alkoholen aus Copolymeren mit einem hohen Anteil von Poly(vinylpyrrolidon) mit der Freisetzung aus den entsprechenden Monomeren. Wegen sterischer Hinderung setzte das statistische Copolymer **72** in einer Lösung von Dioxan/Wasser (5:1) nach einer Woche nur etwa die Hälfte an Borneol frei wie das entsprechende Monomer.^[145] Während die Ester primärer und sekundärer Alkohole leicht zugänglich waren, gelang keine Veresterung tertiärer Alkohole.

Borate, Aluminate und Titanate ermöglichen die langsame Freisetzung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole, werden jedoch leicht durch Luftfeuchtigkeit hydrolysiert und deshalb bevorzugt in festen Produktformulierungen wie Seifen, Waschpulvern und Deodorants eingesetzt.^[86,148–150] Dasselbe gilt für Silane und Siloxane, die wohl die wichtigste Verbindungsklasse anorganischer Substrate sind, die zur Kontrolle der Verdunstung flüchtiger Substanzen untersucht wurden.

6.3. Silane und Siloxane

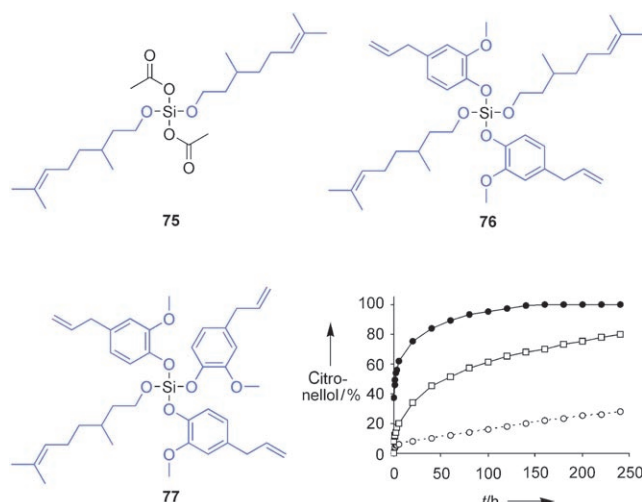
Silan-Duftstoffvorstufen werden bei der Reaktion von Silanen oder Silanderivaten mit einem oder mehreren flüchtigen Alkoholen gewonnen, wobei eine oder mehrere Halogen-, Wasserstoff-, Alkoxy-, Acyloxy- oder Aminogruppen ersetzt werden.^[151–153] Üblicherweise werden Produktmi-



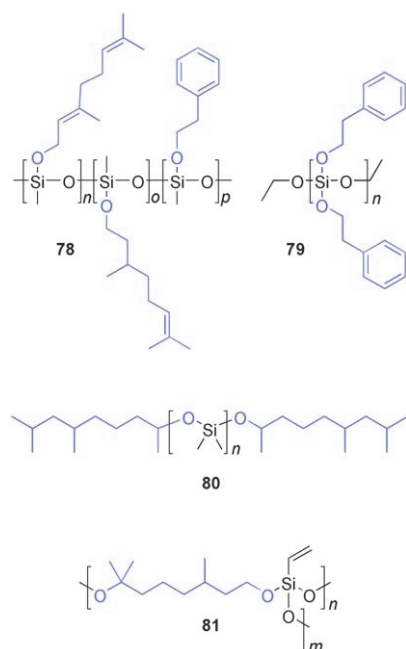
Schema 25. Anorganische Ester flüchtiger Alkohole und Phenole.

schungen mono- bis tetrasubstituierter Spezies erhalten, und oft werden eine teilweise Hydrolyse sowie die Kondensation unter Bildung von Siloxanen beobachtet. Wie im vorigen Abschnitt bereits für Borate, Aluminate und Titanate erwähnt, hydrolysieren die Vorstufen allmählich, wenn sie Luftfeuchtigkeit ausgesetzt werden, wobei die Hydrolysegeschwindigkeit durch die Feuchtigkeitsmenge sowie die Zahl und Größe der organischen Reste am Siliciumatom beeinflusst wird. Schema 26 zeigt einen Vergleich der Daten, die für die Hydrolyse der Vorstufen **75–77** in wässriger Lösung bei 20 °C über eine Dauer von 240 h erhalten wurden.^[152] Es konnte nachgewiesen werden, dass die Geschwindigkeitskonstanten mit wachsender Zahl von Acylgruppen und abnehmender Größe dieser Gruppen ansteigen. Liegen keine Acylgruppen vor, kann die Hydrolysegeschwindigkeit durch Ersetzen der Alkoxygruppen mit Phenolderivaten (Vanillin oder Eugenol) kontrolliert werden, was wiederum zu einer erhöhten Freisetzung des aliphatischen Alkohols (Citronellol) führt.

Polysiloxane, die einen oder mehrere Duftstoffalkohole freisetzen, z. B. **78** (Schema 27), werden durch Reaktion von Alkoholen mit Poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) erhalten.^[153,154] Der Duftstoffalkohol wird zurückgebildet, wenn das Polymer einer wässrigen Lösung von NaOH oder KOH ausgesetzt wird. Diese Methode wurde ursprünglich zur industriellen Reduzierung von Carbonylverbindungen entwi-



Schema 26. Strukturabhängige Hydrolyse der Siloxane **75** (●), **76** (○) und **77** (□) in wässriger Lösung bei 20°C.^[152]



Schema 27. Hydrolytisch spaltbare Polysiloxane.

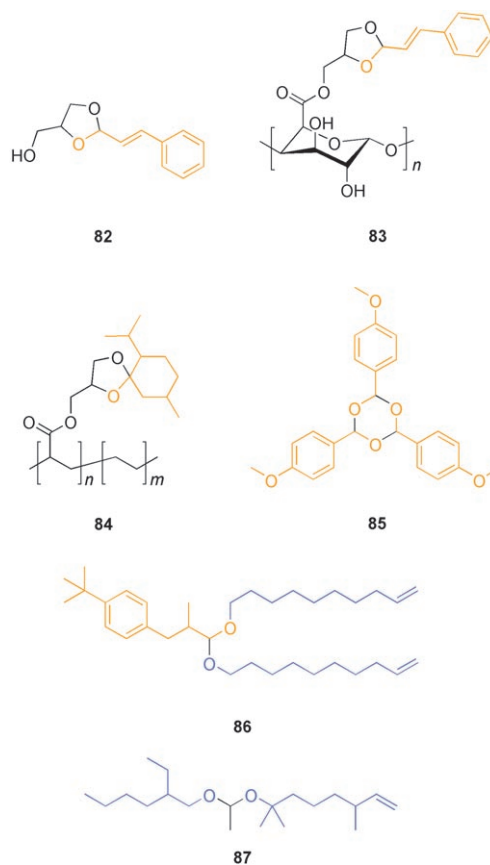
ckelt.^[155] Im Verlauf dieser Studien wurde die Möglichkeit entdeckt, die Polysiloxanzwischenstufen zur kontrollierten Freisetzung von Alkoholen einzusetzen. Die Umesterung von Oligosilicaten mit einzelnen Duftstoffalkoholen oder Alkoholmischungen ermöglicht die Herstellung von Vorstufen wie **79**, bei der die Substituenten entlang der Si-O-Si-Kette leichter ausgetauscht werden als diejenigen, die sich am Kettenende befinden.^[156] Die Reaktion von Alkylalkoxysilanen mit cyclischen Siloxanen ergibt Polymere wie **80**, in denen sich die Duftstoffalkohole an den beiden Enden der Siloxankette befinden.^[157] Werden Vinyltrichlorsilane mit einem Diol wie Hydroxycitronellol umgesetzt, entsteht eine verzweigte Polymerstruktur (**81**), wobei das Duftstoffdiol Teil des Polymergerüsts ist (Schema 27). Die Hydrolyse von **81** in

wässriger Lösung unter Freisetzung des Diols ist pH-abhängig und beschleunigt sich bei sinkendem pH-Wert.^[158]

6.4. Acetale, Ketale und verwandte Strukturen

Während Alkohole bei der Produktlagerung und Anwendung im Allgemeinen relativ stabil sind, werden Aldehyde oft durch Oxidation, Polymerisation oder Reaktionen der elektrophilen Carbonylgruppe teilweise zersetzt. Chemische Freisetzungssysteme sind deshalb gerade in diesem Fall von besonderem Interesse, da sie es ermöglichen, die labile Aldehydgruppe durch gezielte Funktionalisierung zu schützen und später während der Anwendung wieder freizusetzen. Wegen ihrer ähnlichen Struktur können oft auch flüchtige Ketone aus denselben Vorstufensubstraten gebildet werden.

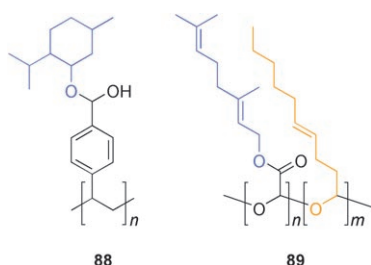
Acetaldehyd und Propionaldehyd sind sehr leichtflüchtig und tragen wesentlich zum Aroma zahlreicher Naturprodukte bei. Sie können als Acetale gegen Zersetzung geschützt werden. Für die Anwendung in Lebensmitteln wie etwa in Instantgetränken oder Kaugummis wurden geeignete Vorstufen durch Kondensation der Aldehyde mit lebensmittelgeprüften Zusatzstoffen wie Ethanol oder Glycol erhalten.^[159–162] Acetale oder Ketale, vor allem diejenigen, die durch Reaktion der Carbonylverbindungen mit Glycerin gebildet werden (**82–84**, Schema 28),^[162–164] sind auch für vielfältige Parfümerieanwendungen von Interesse. Die verblei-



Schema 28. Cyclische und acyclische Acetale zur säurekatalysierten Freisetzung von Aldehyden und/oder Alkoholen.

bende freie Hydroxygruppe der 1,3-Dioxolane kann als Anker verwendet werden, um die entsprechenden Vorstufen an Polymersubstrate zu binden, wie etwa in **83** und **84**.^[163] Wenn Aldehyde zu cyclischen Trimeren kondensiert werden (**85**)^[165] oder Parfümeriealkohole für die Herstellung der Acetale verwendet werden (**86** und **87**),^[165–168] können Duftstoffmischungen freigesetzt werden. Bei der Zersetzung werden 100% der Vorstufenstruktur in geruchsaktive Verbindungen umgewandelt.

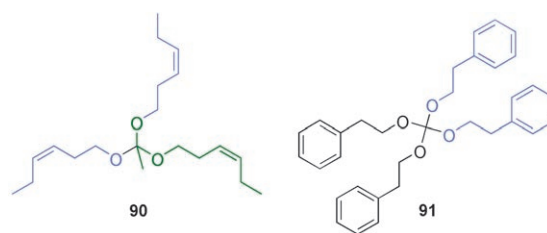
Kamogawa et al. synthetisierten polymere Acetale durch Reaktion von Duftstoffalkoholen mit Vinylbenzaldehyd und anschließende radikalische Polymerisation der Acetalmonomere.^[169] Während primäre Alkohole wie Citronellol und Geraniol Acetale in guten Ausbeuten bilden, ergeben sekundäre Alkohole wie Borneol und Menthol hauptsächlich Hemiacetale (**88**, Schema 29). Gemischte Polymere (**89**), die flüchtige Aldehyde und Alkohole freisetzen, werden durch Copolymerisation von Methylglyoxylat und einem Duftstoffaldehyd und anschließende Umesterung mit einem Parfümeriealkohol gewonnen.^[170]



Schema 29. Polymere Acetale und Hemiacetale.

Die Hydrolyse von Acetalen ist üblicherweise säurekatalysiert, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit durch polare Substituenten an der Carbonylgruppe erhöht und durch kationische (Inhibition) oder anionische Tenside (Katalyse) stark beeinflusst wird.^[171] Cyclische Acetale (1,3-Dioxolane) sind meist stabiler als die entsprechenden linearen Acetale.^[160] Da Acetale in den gewünschten Anwendungen insgesamt relativ stabil sind, wurden auch die weniger stabilen Varianten dieser Verbindungen systematisch untersucht.

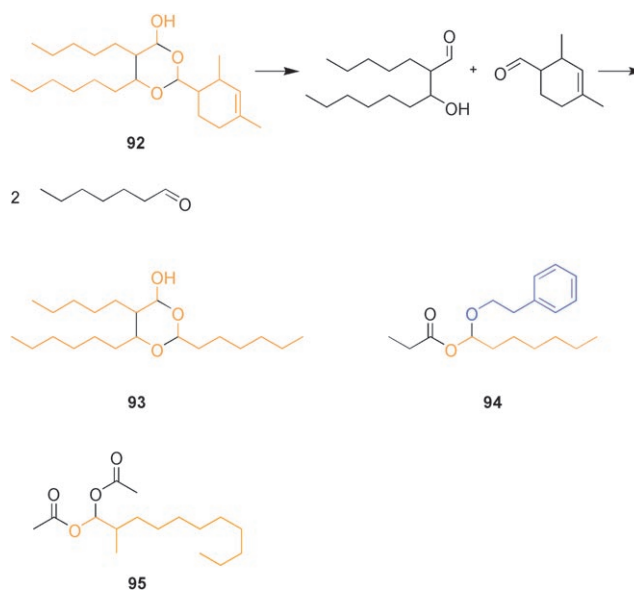
Orthoester (**90**)^[161, 168, 172, 173] oder Orthocarbonate (**91**)^[168, 172] sind strukturell mit Acetalen verwandt (Schema 30) und können durch säurekatalysierte Reaktion eines Orthoesters oder Orthocarbonats mit einem Duftstoffalkohol hergestellt werden. Orthoacetat **90** hydrolysiert unter Bildung von (*Z*)-3-Hexenol und dem entsprechenden Acetat. Orthocarbonat **91** hingegen setzt außer zwei Äquivalenten Phenethylol zunächst Di(phenylethyl)carbonat frei, das anschließend unter Bildung zweier weiterer Äquivalente Phenethylol hydrolysieren kann.^[168, 172] Diese Systeme sind wiederum sehr atomökonomisch, da alle Teile der Duftstoffvorstufe in geruchsaktive Substanzen umgesetzt werden. Die Hydrolyse von Orthoestern bei unterschiedlichen pH-Werten zeigte, dass die Verbindungen im Basischen (pH 9.5) relativ stabil sind und keine Duftstoffe freisetzen, während sie unter



Schema 30. Orthoester und Orthocarbonate zur Freisetzung von Alkoholen in sauren Medien.

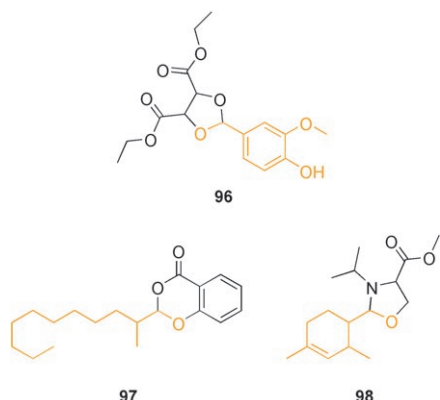
leicht sauren Bedingungen (pH 6.5) innerhalb weniger Stunden vollständig hydrolysieren.^[161]

Aldoxane (wie die 1,3-Dioxan-4-ol-Derivate **92** und **93**) werden durch Kondensation eines Aldehyds mit einem Aldol gebildet.^[174] Die Freisetzung von Aldehyden ist ein zweistufiger Prozess, der durch eine Änderung des pH-Werts oder Erwärmen ausgelöst wird. Im ersten Schritt werden zunächst ein Aldehyd und ein Aldol gebildet, wobei letzteres entweder eine stabile Verbindung sein kann oder durch Abspaltung von Wasser in ein α,β -ungesättigtes Aldehyd übergeht oder zwei weitere Aldehyde in einer Retroaldolreaktion bildet (Schema 31). Die Geschwindigkeit der Aldehydfreisetzung kann durch die Wahl der Substituenten am Aldoxanringssystem beeinflusst werden. Womack et al. wiesen nach, dass Aldoxane nicht nur in einer Hydrolyse, sondern auch durch Thermolyse bei 60–80°C effizient Aldehyde bilden können.^[174] Diese Systeme sind deshalb besonders nützlich zur Freisetzung von Aldehyden in Wäschetrocknern. Gleichmaßen haben Eh et al. Alkoxyester (**94**)^[175] und Acylale (**95**) hergestellt,^[176] die durch Hydrolyse oder Enzymeinwirkung gleichzeitig verschiedene Sorten biologisch aktiver Verbindungen freisetzen können. Neben Aldehyden bilden Acylale zwei Äquivalente einer Carbonsäure und Alkoxyester eine Carbonsäure und einen Alkohol (Schema 31).



Schema 31. Aldoxane (**92** und **93**), Alkoxyester (**94**) und Acylal (**95**) als Aldehydvorstufen.

Eine weitere Substitution der Acetal- oder Ketalstruktur ermöglicht die Stabilisierung der Vorstufen in neutralen oder leicht sauren Medien. Dicarboxydioxolane von Aldehyden, z. B. **96** (Schema 32),^[45] die durch Umacetalisierung von Di-

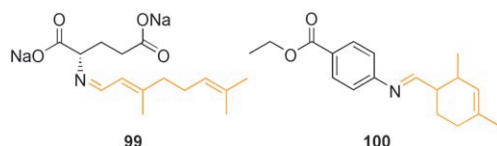


Schema 32. Dioxolane (**96**), Dioxolanone (**97**) und Oxazolidine (**98**).

methylacetalen mit Tartraten erhalten werden, sind in Verbrauchsartikeln ausreichend stabil. Sie ermöglichen eine Feineinstellung der Aldehydfreisetzung durch Variieren der Sperrigkeit der Carboxylatestergruppen^[45] oder durch Erhöhen der Temperatur.^[44,45] Weitere aldehydfreisetzende Verbindungen auf der Basis modifizierter Acetalstrukturen umfassen Dioxolanone (**97**)^[177] oder Oxazolidine (**98**).^[178]

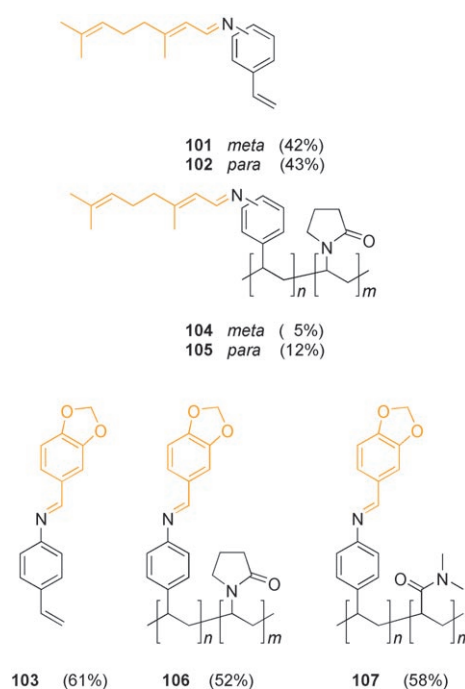
6.5. Imine

Die Hydrolyse von Carbonyl-Amin-Kondensationsprodukten (Iminen, Schiff-Basen) wurde als eine der ersten Reaktionen zur Freisetzung von Geschmacks- oder Duftstoffaldehyden und entsprechenden Ketonen in wässriger Lösung beschrieben.^[179] Kondensationsprodukte mit Harnstoff, Anthranilaten oder Glutamaten (**99**) wurden für Lebensmittelanwendungen hergestellt,^[179] Schiff-Basen von Aminopropylpolysiloxanen,^[180] Aminosäuren, aromatischen Aminen (**100**)^[181,182] oder Polyaminen^[182–184] für Waschmittel und Weichspüler (Schema 33).



Schema 33. Schiff-Basen als labile Aldehydvorstufen.

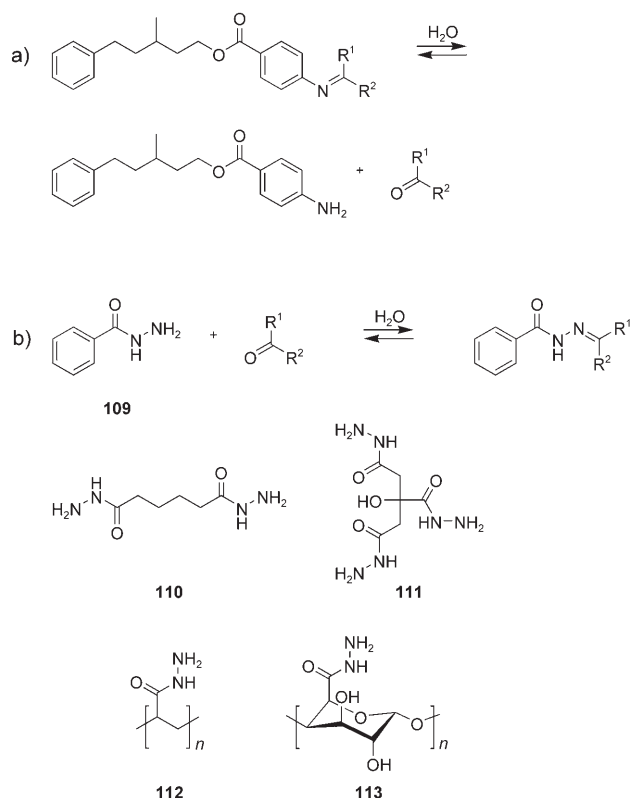
1982 synthetisierten Kamogawa et al. Schiff-Basen durch Reaktion von Parfümeriealdehyden mit *m*- oder *p*-Aminostyrolderivaten.^[185] Mit Ausnahme von Citronellal, wo eine Aldolkondensation als Nebenreaktion beobachtet wurde, wurden die entsprechenden Imine (wie etwa **101–103**, Schema 34) in Ethanol ohne Erhitzen erhalten. Für *p*-Schiff-



Schema 34. Vergleich der Freisetzung von Aldehyden aus monomeren und polymeren Schiff-Basen. Die Zahlen in Klammern geben die Menge des isolierten Aldehyds nach Hydrolyse in wässriger Essigsäure nach 48 h an.^[185]

Basen wurden im Allgemeinen höhere Ausbeuten und Schmelzpunkte erhalten als für die jeweiligen *m*-Isomere. Die Monomere wurden mit *N*-Vinyl-2-pyrrolidon oder *N,N*-Dimethylacrylamid in einer radikalischen Polymerisation copolymerisiert, wobei die wasserlöslichen Verbindungen **104–107** erhalten wurden.^[185] Bei einer Hydrolyse in wässriger Essigsäure über 48 h wurden das *m*- und das *p*-Monomer **101** bzw. **102** sowie die entsprechenden statistischen Copolymere **104** und **105** jeweils paarweise in ähnlichem Ausmaß gespalten. Bei der Freisetzung von Citral verläuft die Hydrolyse des Polymers allerdings wesentlich langsamer als die des entsprechenden Monomers, wohingegen im Fall von Heliotropin jeweils ähnliche Mengen des flüchtigen Aldehyds sowohl von Monomer **103** als auch von den statistischen Copolymeren **106** und **107** gebildet werden (Schema 34).^[185] Infolge ihrer Instabilität gegenüber Wasser müssen Schiff-Basen entweder unter trockenen Bedingungen aufbewahrt werden und dürfen nur während der Anwendung mit Wasser in Kontakt gebracht werden^[179] oder müssen bevorzugt im basischen pH-Bereich formuliert werden.^[180,181]

Eine weitere Möglichkeit, Stabilitätsprobleme in Produkten zu umgehen, ist die In-situ-Herstellung von Duftstoffvorstufen als so genannte Reaktionsprodukte (unverarbeitete Rohprodukte). Birkbeck et al. verwendeten Aminobenzoate zur reversiblen kontrollierten Freisetzung von Carbonylverbindungen aus einem Gleichgewicht, das sich in wässriger Umgebung einstellt (Schema 35 a).^[181] Hydrazone, die stabiler als klassische Schiff-Basen sind, werden in ähnlicher Weise durch Reaktion von Hydrazinderivaten mit Duftstoffaldehyden oder -ketonen in wässriger Lösung gebildet (Schema 35 b).^[186,187] Die Reaktion ist reversibel und

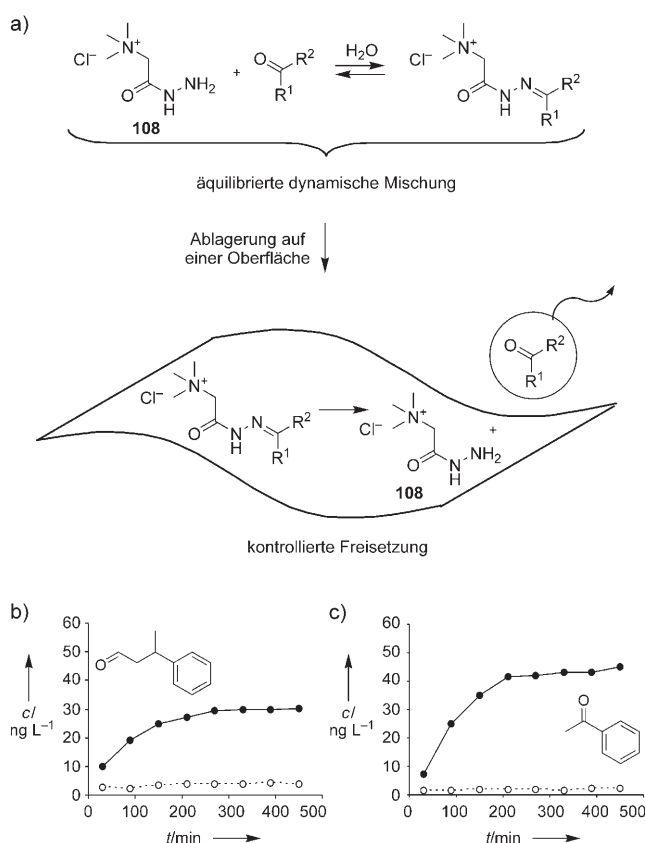


Schema 35. Reversible Bildung und Hydrolyse von Iminen aus Arylaminen (a) oder Hydraziden (b).

erreicht ein Gleichgewicht, das aus einer Mischung aus dem Hydrazinderivat und der unveränderten Carbonylverbindung sowie dem durch Kondensation der beiden Substanzen entstandenen Hydrazone besteht.^[188] Die UV/Vis-spektroskopischen Kinetikmessungen in sauren Pufferlösungen zeigten, dass (bei äquimolaren Produktkonzentrationen) sowohl bei der Bildung als auch bei der Hydrolyse des Hydrazons derselbe Gleichgewichtszustand erreicht wird.^[187] Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten ergab, dass die Bildung des Gleichgewichts weitaus stärker vom pH-Wert der wässrigen Lösung abhängt als von der Struktur der jeweiligen Hydrazine, Aldehyde oder Ketone.^[187]

Reversible chemische Reaktionen^[189] wurden in letzter Zeit häufig zum Aufbau dynamischer kombinatorischer Bibliotheken zur Medikamentenentwicklung genutzt.^[190] Dabei sind Acylhydrazone wegen der Kombination einer Peptidbindung mit einer reversibel gebildeten Imineinheit von besonderem Interesse.^[191] Anders als pharmazeutische Anwendungen, bei denen das Hydrazone selbst die gesuchte aktive Spezies ist, setzt die Verwendung dynamischer Mischungen zur kontrollierten Freisetzung flüchtiger Carbonylverbindungen die vollständige Reversibilität der Reaktion voraus, um das zwischenzeitlich als Hydrazone gebundene aktive Molekül wieder zurückzugewinnen. Einige Hydrazide sind kommerziell erhältlich, andere können leicht hergestellt werden.^[192] Eine Vielzahl von Alkyl- und Arylhydraziden (wie **108–111**), darunter auch einige Polymerverbindungen (**112** und **113**), wurde im Hinblick auf die kontrollierte Freisetzung von Duftstoffen untersucht (Schemata 35 und 36).^[186]

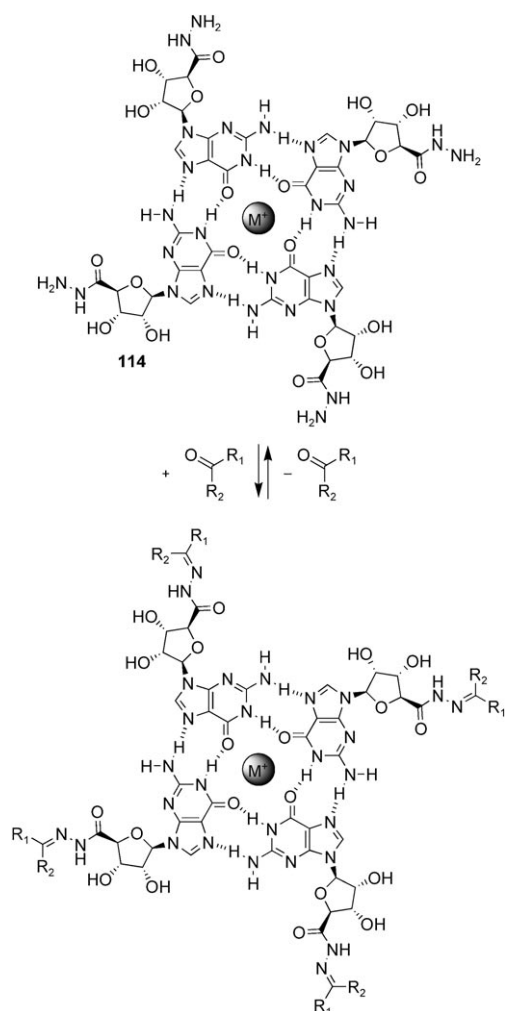
Bei Zugabe eines Hydrazids zu einer Mischung von Aldehyden und/oder Ketonen in wässriger Umgebung, z. B. in einem Weichspüler, bildet sich eine dynamische Mischung.^[186, 187] Es wird spontan eine Vielzahl von Proparfümen gebildet, die die gleichzeitige Freisetzung unterschiedlicher Carbonylverbindungen ermöglichen. Sobald die dynamische Mischung auf einer Oberfläche abgelagert wurde, verdunsteten die Duftstoffmoleküle und verschieben das Gleichgewicht zugunsten des freien Hydrazinderivats (Schema 36). Die Effizienz dynamischer Mischungen wurde nach mehrfacher Äquilibration einer Mischung verschiedener flüchtiger Aldehyde und Ketone in der Gegenwart oder Abwesenheit eines Hydrazinderivats in einer Weichspüleranwendung getestet. Dynamische Headspace-Analyse auf trockenen Textilien nach einem Waschzyklus belegte, dass das Vorhandensein des Hydrazids eine deutliche Wirkung auf die Verdampfung der Duftstoffaldehyde und -ketone aus der Mischung hatte. In Gegenwart von Hydrazid **108** war die im Headspace gemessene Konzentration einer Probe von äquimolaren Mengen der Duftstoffe bis zu 20-mal höher als in einer Vergleichsprobe ohne **108** (Schema 36).^[186, 187] Der Anstieg der Headspace-Konzentration beim Vorhandensein eines Hydrazids



Schema 36. Prinzip der kontrollierten Freisetzung von Duftstoffen aus dynamischen Mischungen. a) Das ursprüngliche Gleichgewicht wird durch die langsame Verdunstung der Duftstoffe von der Oberfläche verschoben. b), c) Die Diagramme zeigen die unterschiedlichen Headspace-Konzentrationen von Trifernal (b) und Acetophenon (c), die bei der Verdunstung der Duftstoffe von trockener Baumwolle in Gegenwart (●) oder Abwesenheit (○) von Hydrazid **108** gemessen wurden.^[186, 187]

ist besonders für sehr leichtflüchtige Moleküle stark ausgeprägt (es gibt allerdings keinen direkten linearen Zusammenhang zwischen Headspace-Konzentration und Flüchtigkeit der Carbonylverbindungen).^[187]

Kürzlich berichteten Sreenivasachary und Lehn über die Synthese von Guanosin-5'-hydrazid (**114**),^[193] das, wie Guanosin selbst, in Gegenwart von Alkalimetallionen infolge einer selektiven Selbstorganisation zu einem Guaninquantett (G-Quartett) supramolekulare Hydrogele bildet (Schema 37).^[194] Dank seiner Hydrazidgruppen kann das G-Quartett von **114** über eine reversible Acylhydrazonbildung mit Carbonylverbindungen funktionalisiert werden. Beim Hinzufügen einer Mischung aus Aldehyden während der Gelbildung wählt das dynamische System automatisch diejenige Verbindung aus, die das stabilste Hydrogel ergibt.^[193] Die aus **114** gebildeten Hydrogele sind interessante Träger für biologisch aktive Substanzen wie Aldehyde oder Ketone, da sie nicht nur über nichtkovalente Wechselwirkungen, sondern auch über kovalente Bindungen in die Gelstruktur eingeschlossen werden können.^[195] Der Vergleich von Hydrogelen,

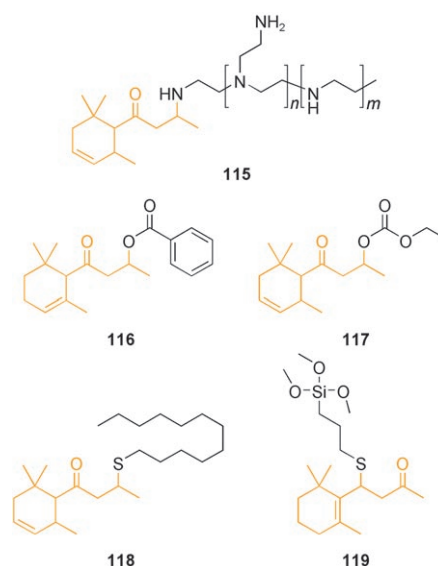


Schema 37. Reversible Acylhydrazonbildung von Carbonylverbindungen durch Reaktion mit Guanosin-5'-hydrazid (**114**) innerhalb einer selbstorganisierten supramolekularen Hydrogelstruktur. M^+ : Alkalimetallion.

die aus Guanosin aufgebaut sind und in denen nur nichtkovalente Wechselwirkungen mit Gastmolekülen möglich sind, mit Gelen auf der Basis von Hydrazid **114** zeigte, dass letztere deutlich stabiler sind. Einer dynamischen Headspace-Analyse zufolge ist die Dauer der Duftstofffreigabe aus den mit **114** gebildeten Hydrogelen zudem länger als bei Guanosingelen.^[195] Aus **114** aufgebaute Hydrogele ermöglichen somit nicht nur die kontrollierte Freisetzung flüchtiger Aldehyde oder Ketone durch reversible Hydrazonbildung, sondern gleichzeitig auch eine selektive Aggregation der Parafume zu einer geordneten dreidimensionalen supramolekularen Struktur.

6.6. 1,4-Additionsprodukte

α,β -Ungesättigte Ketone (wie Damascone und Jonone),^[20] aber auch ungesättigte Ester und Säuren oder Nitrile bilden mit Aminderivaten eher β -Aminoketone in einer 1,4-Addition als Imine durch Reaktion der Carbonylgruppe.^[182,196] 1,4-Additionsprodukte sind stabiler als die entsprechenden Schiff-Basen. Busch et al. synthetisierten ein Reaktionsprodukt von α - oder δ -Damascon mit PEI (**115**, Schema 38),^[182] das als Freisetzungssystem für die entsprechenden Rosenketone in Waschpulvern kommerzialisiert wurde. Parafume, die aus der Reaktion von Damasconen oder Jononen mit O- und S-Nucleophilen resultieren, wurden von Fehr et al. entwickelt.^[197,198] Alkohole und Thiole addieren unter basischen Bedingungen an die Doppelbindung der Damascone oder Jonone und ermöglichen die Herstellung verschiedener Additionsprodukte. Da die Addition von O-Nucleophilen weniger effizient ist als die von S-Nucleophilen, wurden die Vorstufen **116** und **117** (Schema 38) in einer zweistufigen Sequenz aus dem jeweiligen Aldol synthetisiert, während die Parafume **118** und **119** leicht in einem Reak-



Schema 38. 1,4-Additionsprodukte von Rosenketonen oder Jononen mit Stickstoff- (**115**), Sauerstoff- (**116** und **117**) oder Schwefelnucleophilen (**118** und **119**).

tionsschritt erhalten werden konnten.^[197,198] Thioether **118** setzt sehr effizient δ -Damascon in Weichspüleranwendungen frei, wie durch dynamische Headspace-Analyse auf trockenen Textilien nach drei Tagen nachgewiesen werden konnte. Abbildung 4 zeigt, dass bei der Freisetzung von δ -Damascon aus **118** deutlich höhere Headspace-Konzentrationen gemessen wurden als im Vergleichsexperiment mit einer äquimolaren Menge an unverändertem δ -Damascon.^[199]

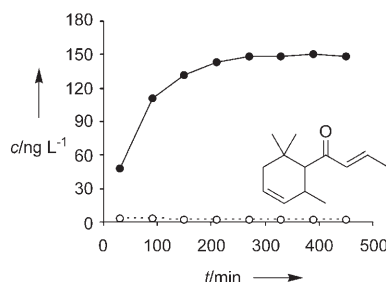
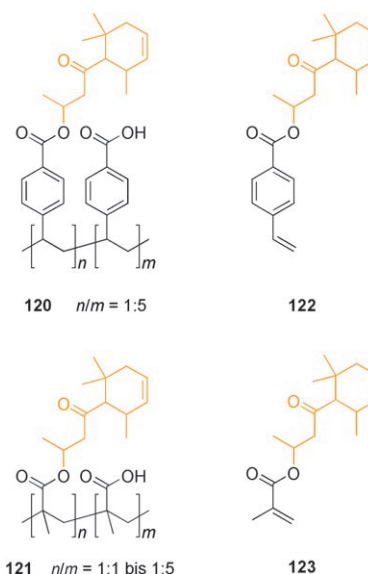


Abbildung 4. Dynamische Headspace-Analyse auf trockener Baumwolle für die kontrollierte Freisetzung von δ -Damascon von Proparfüm **118** (●) im Vergleich zu einer äquimolaren Menge von unverändertem δ -Damascon als Referenz (○).^[199]

Die 1,4-Addition von O- und S-Nucleophilen an α,β -ungesättigte Ketone ist sehr flexibel und ermöglicht die Synthese verschiedener Freisetzungssysteme mit unterschiedlichen Materialeigenschaften. Vorstufe **119** wurde beispielsweise zur Bildung anorganischer Siliciumoxid-Nanopartikel mit modifiziertem Siliciumoxidpulver verknüpft. Diese Systeme können zur Herstellung von Dispersionen in wässriger Lösung herangezogen werden, die in Verbrauchsartikeln oft stabiler sind als Systeme auf Emulsionsbasis.^[200]

Die auf Polystyrol und Polymethacrylat basierenden amphiphilen β -Acyloxyketone **120** und **121** wurden durch radikalische Copolymerisation der entsprechenden Monomere **122** und **123** erhalten (Schema 39). Um den Einfluss von Strukturänderungen auf die Retro-1,4-addition zu untersuchen, wurden Copolymere des amphiphilen Polymethacrylats **121** hergestellt, die unterschiedliche stöchiometrische Verhältnisse von Duftstoff freisetzender Einheit und carboxygruppenhaltigem Comonomer aufwiesen.^[201,202] Die Carboxygruppen des Comonomers sind hydrophil und verbessern die Dispersion des Polymers in wässriger Lösung im Vergleich zu stärker hydrophoben Polymergerüsten. Infolge zunehmender Deprotonierung der Carboxygruppen lassen sie zudem eine pH-abhängige Konformationsänderung erwarten, und zwar von Strukturen, die bei niedrigem pH-Wert stark zusammengeklappt sind, zu geöffneten Ketten bei höherem pH-Wert.^[203]

Der Vergleich der Damasconfreisetzung aus den Monomeren **122** und **123** sowie aus den Polymeren **120** und **121** in einer basisch gepufferten, wässrigen Lösung offenbarte eine deutlich verlangsamte Duftstofffreigabe aus dem Polymeresystem,^[201] wie dies bereits zuvor für die Hydrolyse polymerer Carbamoylbenzoate^[140] oder Imine^[185] gezeigt worden war.



Schema 39. Amphiphile β -Acyloxyketone auf der Basis von Polystyrol und Polymethacrylat zur kontrollierten Freisetzung von δ -Damascon in einer Retro-1,4-addition.

Fluoreszenzmessungen und Lösungsmittelextraktionen bei verschiedenen pH-Werten über mehrere Tage ergaben, dass die Polymere in saurer Lösung stabil sind und dass bei neutralen oder basischen Bedingungen eine mit der Zeit zunehmende Menge Damascon freigesetzt wird. Den Fluoreszenzmessungen zufolge wird im Fall von **121** das Polymergerüst mit zunehmender Abgabe des Duftstoffes hydrophiler, während im Fall von **120** eine nahezu konstante Hydrophilie gemessen wurde.^[201] Diese Befunde lassen darauf schließen, dass die Art des Polymergerüsts und somit die Hydrophilie oder Hydrophobie der direkten Umgebung des Freisetzungssystems einen starken Einfluss auf die Geschwindigkeit der Duftstofffreigabe hat.

7. Diskussion

Trotz der Beschränkung der Reaktionsbedingungen auf (geringe) Änderungen von pH-Wert oder Temperatur sowie auf das Vorhandensein von Sauerstoff, Tageslicht, Enzymen oder Wasser konnten vielfältige Vorstufen zur kontrollierten Freisetzung flüchtiger organischer Verbindungen durch chemische Bindungsspaltungen entwickelt werden. Milde Reaktionsbedingungen, wie sie in unserer alltäglichen Umgebung vorkommen, reichen aus, um die Spaltung kovalenter Bindungen auszulösen, und ermöglichen es somit, organische Chemie – die üblicherweise mit Reaktionskolben, Lösungsmitteln und speziellen Reagentien in Verbindung gebracht wird – in einfachen Verbrauchsartikeln anzuwenden. Die große Zahl der Patentanmeldungen auf diesem Gebiet unterstreicht das starke Interesse an Proparfümtechniken. Die Tatsache, dass bisher nur wenige der bisher beschriebenen Produkte kommerzialisiert wurden oder zumindest auf dem Weg ihrer Vermarktung sind, zeigt allerdings auch, dass ihre Vermarktung zahlreichen Einschränkungen unterliegt.

In der klassischen organischen Synthese wird der Reaktionsweg üblicherweise in Abhängigkeit von der zu synthetisierenden Struktur gewählt, während chemische Freisetzungssysteme nach dem für die Freisetzung benötigten Reaktionsauslöser und somit nach den jeweiligen Reaktionsbedingungen konzipiert werden müssen – dies bedeutet, dass letztlich die Umgebung der gewünschten Anwendung über die Struktur der zu entwickelnden Vorstufe entscheidet. Freisetzungssysteme, die in einer Vielzahl unterschiedlicher Produkte eingesetzt werden sollen, müssen somit auf verschiedene Reaktionsauslöser reagieren können und sind deshalb eher die Ausnahme als die Regel. Alkalische Waschpulver oder Flüssigreiniger benötigen völlig andere Vorstufenstrukturen als saure Weichspüler, und Körperlotionen haben andere Spezifikationen als etwa Haarwaschmittel oder kosmetische Cremes. Trotzdem gibt es einige generelle Kriterien, die für alle Proparfümtechniken gleichermaßen von Bedeutung sind und die im Folgenden detaillierter besprochen werden sollen.

7.1. Stabilität der Vorstufen

Eines der wichtigsten Kriterien für die Entwicklung von Proparfümen besteht darin, vor der gewünschten Freisetzung eine möglichst hohe Produktstabilität zu erzielen. Eine effiziente Zersetzung der Vorstufe unter milden, umgebungsabhängigen Reaktionsbedingungen einerseits und eine hohe Produktstabilität während der Lagerung andererseits sind zwei entgegengesetzte Anforderungen, die oft nicht leicht zu erfüllen sind (Abbildung 5). Besonders wenn die Vorstufe



Abbildung 5. Das Paradoxon von Proparfümstabilität und Freisetzungseffizienz.

während der Lagerung dem jeweiligen Reaktionsauslöser ausgesetzt ist – wie im Fall aller sauerstoffempfindlichen Freisetzungssysteme und hydrolytisch spaltbaren Proparfüme in flüssigen Verbrauchsprodukten – kann bestenfalls ein Kompromiss zwischen Vorstufenstabilität und effizienter Duftstofffreisetzung erreicht werden. Alle bereits erwähnten vermarkteten Proparfüme sind während der Lagerung nicht direkt dem jeweiligen Reaktionsauslöser ausgesetzt. Lichtempfindliche Vorstufen wie **28**^[76] können in lichtundurchlässigen Verpackungsmaterialien im Dunkeln aufbewahrt werden, die Ester **38** und **39** werden in Weichspülerformulierungen eingearbeitet und nur während der Anwendung als ein Zweikomponentensystem mit einem lipasehaltigen Waschmittel zusammengebracht.^[102] Das hydrolytisch spaltbare Reaktionsprodukt **115**^[182] wird als Bestandteil fester Waschpulver verwendet.

Wegen ihres makroskopischen Charakters und der Möglichkeit, ihre physikochemischen Eigenschaften zu beein-

flussen, bieten sich Polymerkonjugate zur Stabilisierung labiler kovalenter Bindungen an und könnten somit helfen, einen guten Kompromiss zwischen effizienter Freisetzung und ausreichender Vorstufenstabilität zu finden. Der Vergleich polymerer Proparfüme mit ihren niedermolekularen monomeren Gegenstücken hat ergeben, dass die Duftstofffreisetzung aus einer polymeren Umgebung häufig langsamer vonstatten geht, was auf eine ausgeprägte Stabilisierung durch die Polymerstruktur hindeutet.^[140,185,201] Außer einem stabilisierenden Effekt ist von amphiphilen Polymerkonjugaten auch eine bessere Dispersion des hydrophoben Wirkstoffs in wässrigen Medien zu erwarten; zudem ermöglichen sie ein selektives Aufbringen der flüchtigen Substanzen auf die gewünschte Oberfläche.

Dynamische Mischungen, die in wässrigen Medien reversible Gleichgewichte bilden,^[186,187] sind ein interessantes, wenngleich recht spezielles Beispiel, das zur Lösung des Problems der Vorstufenstabilität herangezogen werden kann. Solange die an der Bildung der dynamischen Mischung beteiligten Substanzen selbst stabil und nicht an Nebenreaktionen beteiligt sind, wird der Anteil des jeweiligen Proparfüms im Gleichgewicht nur durch externe Parameter (Konzentration, Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit, das Vorhandensein von Tensiden usw.) bestimmt, denen die Mischung während der Lagerung ausgesetzt ist. Dies bedeutet, dass immer dasselbe stabile und reproduzierbare Gleichgewicht erreicht wird, wenn dieselben Parameter vorliegen. Selbst eine Verschiebung des Gleichgewichts kann immer korrigiert werden, indem das Produkt wieder den ursprünglichen Bedingungen ausgesetzt wird. Die vollständige Umkehrbarkeit des Systems sorgt somit dafür, dass die Stabilität von Vorstufen für dynamische Mischungen kein Problem darstellt.

7.2. Biokompatibilität

Die Instabilität der Vorstufen erschwert zwar die Produktlagerung, ist aber ein klarer Vorteil für die erforderliche Biokompatibilität der Verbindung. Die Tatsache, dass die Freisetzungssysteme so gestaltet sind, dass sie sich unter milden Umgebungsbedingungen zersetzen, erleichtert ihre Bioabbaubarkeit, was wiederum eine notwendige Voraussetzung für die Registrierung aller neu auf den Markt gebrachten Substanzen ist. Dennoch müssen alle Teile des jeweiligen Moleküls auf ihre Bioabbaubarkeit hin untersucht werden. Während dies für die Duftstoffe an sich (die bereits registriert wurden) üblicherweise der Fall ist, muss der verbleibende Teil der Vorstufen eventuell getrennt auf seine Biokompatibilität untersucht werden. Für Parfümerieanwendungen gilt ein weniger strenges Verfahren zur Registrierung neuer Verbindungen als für Aromen, Aromazusatzstoffe oder Pharmazeutika. Die wichtigsten Testmethoden prüfen auf Giftigkeit, Mutagenität und Hautreizungen. Da sich die Giftigkeit nicht ohne weiteres anhand der Vorstufenstruktur vorhersagen lässt, muss diese Hürde für jede einzelne Verbindung individuell genommen werden und ist somit im Allgemeinen die letzte Stufe vor der Einführung neuer Substanzen.

7.3. Wirtschaftlichkeit

Wirtschaftlich erfolgreiche Systeme zur Freisetzung flüchtiger Verbindungen in Verbrauchsartikeln erfordern kostengünstige und effiziente Problemlösungen. Wegen der relativ niedrigen Marktpreise von Massenkonsumartikeln wie Haushalts- und Körperpflegeprodukten gibt es kaum Spielraum für teure Freisetzungstechniken. Dies wiederum erzeugt einen starken Druck auf den Preis der entsprechenden Vorstufe und hat damit einen großen Einfluss auf die Wahl des Freisetzungssystems, aber auch auf die freizusetzende flüchtige Verbindung selbst.

Teure Ausgangssubstanzen können nur dann eingesetzt werden, wenn die entsprechende Duftstoffvorstufe einen klaren Vorteil gegenüber dem freien Duftstoff bietet, z. B. in Form einer verbesserten Ablagerung auf der Zieloberfläche^[15] oder einer der Anwendung besser angemessenen Freisetzungsgeschwindigkeit. Da viele Duftstoffe zu einem gewissen Anteil wasserlöslich sind und deshalb leicht in einem Waschzyklus weggespült werden können, ist eine effiziente Oberflächenablagerung ein wichtiges Kriterium für die Entwicklung von Proparfümen. In erster Näherung werden aus einem wässrigen Medium hydrophobe Materialien leichter auf Oberflächen abgelagert als hydrophile Materialien. Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log P_{ow}$)^[204] ist die am häufigsten verwendete Größe zur Bestimmung der Hydrophilie oder Hydrophobie von Duftstoffen. Einer generellen Tendenz folgend werden Duftstoffe mit einem hohen $\log P_{ow}$ -Wert leichter abgelagert und sind somit substantiver und länger anhaltend^[12] als hydrophile Duftstoffe. Dies wiederum lässt darauf schließen, dass Proparfüme nicht nur die Flüchtigkeit von Duftstoffen beeinflussen, sondern auch wirkungsvoll die Hydrophilie polarer Parfümeriesubstanzen reduzieren und einen lang anhaltenden Geruchseffekt aufgrund einer verbesserten Oberflächenablagerung bewirken, was auch in der Praxis bestätigt wurde. Das Vorhandensein von Tensiden in fast allen Haushalts- oder Körperpflegeprodukten ist ein weiterer Aspekt, der die Ablagerung von Duftstoffen^[205] und ihren Vorstufen beeinflusst. Die Verbindungen können in die Micellen der Tenside eingeschlossen werden, die dann als Trägersubstanzen für eine verbesserte Ablagerung fungieren können und sich somit auch auf die Freisetzung der Verbindungen auswirken. Kationische Tenside,^[126] wie sie in Weichspülern oder Haarspülungen Verwendung finden, haben eine hohe Affinität zu verschiedenen Oberflächen. Kationische Gruppen (wie in **55–58** oder **108**) werden deshalb bevorzugt als Teil des Proparfümsubstrats verwendet, um die Ablagerung der entsprechenden Vorstufen auf Oberflächen zu erhöhen.

Proparfüme, die mehrere unterschiedliche Duftstoffe aus derselben Vorstufe freisetzen, haben den Vorteil einer hohen Atomeffizienz gegenüber Proparfümen, die nur einen Duftstoff sowie einen nichtflüchtigen, geruchsneutralen Rest bilden. Selbst wenn alle Atome eines Proparfüms in biologisch aktive Verbindungen umgewandelt werden können, wie dies bei mehreren der beschriebenen Verbindungen der Fall ist, werden die jeweiligen Moleküle stets in einem vorgegebenen stöchiometrischen Verhältnis gebildet. Dies ist vom Standpunkt des Parfümeurs aus betrachtet nicht immer

wünschenswert, da es die Flexibilität bei der Parfümkreation beeinträchtigen kann. Ziel muss ein sinnvolles Gewichtsverhältnis zwischen der aktiven flüchtigen Verbindung und dem Proparfümsubstrat sein, etwa durch Minimierung des Anteils der nichtflüchtigen Komponenten. Bei den meisten der zuvor besprochenen Proparfüme liegt das Gewicht der aktiven flüchtigen Substanz im Bezug auf die Gesamtmasse der Vorstufe bei ungefähr 50 % und sinkt in einigen Polymeren auf etwa 10 %, was die untere Grenze der wirtschaftlichen Akzeptanz darstellt.

Für eine Verwendung in Verbrauchsartikeln müssen die Vorstufen leicht in industriellem Maßstab herstellbar sein, idealerweise zu einem ähnlichen Preis wie die freizusetzende Substanz – dies schließt komplizierte mehrstufige Synthesen und teure Ausgangsverbindungen aus. Im Fall der hier besprochenen kommerziellen Proparfüme können die jeweiligen Vorstufen in einem Reaktionsschritt aus günstigen Ausgangsstoffen hergestellt werden.

Auch dynamische Mischungen als Systeme zur Freisetzung von Duftstoffen bieten einige wirtschaftliche Vorteile gegenüber „klassischen“ Proparfümen.^[187] Zum einen müssen die Vorstufen nicht einzeln synthetisiert werden, da sie durch Zugeben des entsprechenden Substrats zu einer Mischung von Parfümeriestoffen in einem reversiblen Gleichgewicht erhalten werden. Zum anderen wird direkt eine Vielzahl von Vorstufen als Mischung in einem vom Parfümeur zu bestimmenden Verhältnis gebildet, was wiederum die Verdunstung mehrerer unterschiedlicher Verbindungen zur gleichen Zeit verlängert. Wegen ihrer Einfachheit und Effizienz bei der kontrollierten Freisetzung von flüchtigen Verbindungen haben dynamische Mischungen ein großes Potenzial als Freisetzungssysteme in der Geschmacks- und Duftstoffindustrie.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Milde Umgebungsbedingungen, z. B. Temperaturveränderungen oder das Einwirken von Sauerstoff, Licht und Enzymen, sowie Hydrolysen bei unterschiedlichen pH-Werten ermöglichen es, die Verdunstung flüchtiger organischer Verbindungen über die Bindungsspaltung einer maßgeschneiderten Vorstufe zu kontrollieren. Bisher basierte die Entwicklung von Proparfümen hauptsächlich auf der Untersuchung möglicher Vorstufenstrukturen, die für die in unserem Alltagsumfeld zur Verfügung stehenden Auslöser geeignet sind. Die nur eingeschränkt variierbaren Reaktionsbedingungen sowie die besonderen Anforderungen in Bezug auf Produktstabilität, Preis und Biokompatibilität sind vermutlich Gründe, weshalb bisher nur wenige Vorstufen kommerzialisiert wurden. Die große Zahl der auf diesem Gebiet veröffentlichten Patente macht jedoch deutlich, dass das starke wirtschaftliche Interesse eine der wichtigsten Triebkräfte für die Entwicklung effizienter Freisetzungstechniken ist.

Zukünftige Untersuchungen werden sich vermutlich auf ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen von Vorstufen mit ihrer direkten Umgebung konzentrieren. Hierzu zählt vor allem eine genauere Kenntnis von Reaktionen, die in

organisierten Medien, z.B. in komplexen Tensidsystemen, ablaufen. Wünschenswert sind auch eine verstärkte und selektivere Ablagerung auf Oberflächen, die Kontrolle der Vorstufenstabilität innerhalb von Polymerkonjugaten und supramolekularen Strukturen sowie eine direkte Beeinflussung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch einfache Strukturveränderungen. Dies erfordert wiederum eine wirklich interdisziplinäre Herangehensweise, bei der wir unsere Kenntnisse der organischen Chemie zum Verständnis komplizierter biologischer und physikalischer Phänomene anwenden.

Ich danke meinen Mitarbeitern für ihre wertvollen Beiträge und ihre Motivation zur Entwicklung neuer Freisetzungssysteme für Duftstoffe. Besonders dankbar bin ich der Firmenich SA und meinen Vorgesetzten für ihr Vertrauen und ihre kontinuierliche Unterstützung sowie meinen Kollegen Dr. D. Berthier, Dr. F. Brühlmann, Dr. E. Frérot, Dr. O. Knopff und Dr. R. Snowden für zahlreiche Diskussionen und ihre konstruktiven Anmerkungen zum Manuskript. Ein großer Dank geht auch an meine Frau Anja für ihre Hilfe bei der deutschen Übersetzung.

Eingegangen am 19. Januar 2007

Online veröffentlicht am 2. Juli 2007

- [1] Aktuelle Aufsätze über Botenstoffe: *Top. Curr. Chem.* **2004**, 239, 1–239 und *Top. Curr. Chem.* **2005**, 240, 1–333 (Hrsg.: S. Schulz), zit. Lit.
- [2] Siehe z.B.: a) *Semiochemistry, Flavors and Pheromones* (Hrsg.: T. E. Acree, D. M. Soderlund), Walter de Gruyter, Berlin, **1985**; b) *Mammalian Semiochemistry. The Investigation of Signals Between Mammals* (Hrsg.: E. S. Albone, S. G. Shirley), Wiley, Chichester, **1984**; c) *Semiochemicals, their Role in Pest Control* (Hrsg.: D. A. Nordlund, R. L. Jones, W. J. Lewis), Wiley, New York, **1981**.
- [3] Siehe z.B.: „Special Section on Plant Volatiles“, *Science* **2006**, 311, 803–819.
- [4] Aktuelle Übersichtsartikel: a) I. T. Baldwin, R. Halitschke, A. Paschold, C. C. von Dahl, C. A. Preston, *Science* **2006**, 311, 812–815; b) M. D'Alessandro, T. C. J. Turlings, *Analyst* **2006**, 131, 24–32; c) T. J. A. Bruce, L. J. Wadhams, C. M. Woodcock, *Trends Plant Sci.* **2005**, 10, 269–274; d) G. Arimura, C. Kost, W. Boland, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2005**, 1734, 91–111; e) J. K. Holopainen, *Trends Plant Sci.* **2004**, 9, 529–533; f) E. Pichersky, J. Gershenzon, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2002**, 5, 237–243; g) E. E. Farmer, *Nature* **2001**, 411, 854–856; h) H. E. M. Dobson, G. Bergström, *Plant Syst. Evol.* **2000**, 222, 63–87.
- [5] E. Breitmaier, *Terpenes—Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [6] a) E. Pichersky, J. P. Noel, N. Dudareva, *Science* **2006**, 311, 808–811; b) D. R. Gang, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2005**, 56, 301–325; c) N. Dudareva, E. Pichersky, J. Gershenzon, *Plant Physiol.* **2004**, 135, 1893–1902; d) J. Kreuzwieser, J.-P. Schnitzler, R. Steinbrecher, *Plant Biol.* **1999**, 1, 149–159.
- [7] a) J. T. Knudsen, L. Tollsten, L. G. Bergström, *Phytochemistry* **1993**, 33, 253–280; b) S. A. Goff, H. J. Klee, *Science* **2006**, 311, 815–819.
- [8] *Standardized Human Olfactory Thresholds* (Hrsg.: M. Devos, F. Patte, J. Rouault, P. Laffort, L. J. Van Gemert, Oxford University Press, Oxford, **1990**).
- [9] Siehe z.B.: a) P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fräter, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3106–3138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2980–3010; b) G. Fräter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7633–7703; c) G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1341–1415; d) G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2041–2108.
- [10] Siehe z.B.: a) *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances* (Hrsg.: D. J. Rowe), Blackwell Publishing, Oxford, **2005**; b) *The Chemistry of Fragrances* (Hrsg.: D. Phybus, C. Sell), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**; c) G. Ohloff, *Scent and Fragrances. The Fascination of Odors and their Chemical Perspectives*, Springer, Berlin, **1994**; d) T. Curtis, D. G. Williams, *Introduction to Perfumery*, Ellis Horwood, Hertfordshire, **1994**; e) P. J. Teisseire, *Chemistry of Fragrant Substances*, VCH, Weinheim, **1994**; f) *Perfumes—Art, Science and Technology* (Hrsg.: P. M. Müller, D. Lamparsky), Elsevier Applied Science, New York, **1991**.
- [11] a) S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, vom Autor herausgegeben, Montclair, **1969**; b) H. Surburg, J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) *Allured's Flavor and Fragrance Materials*, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, **2006**.
- [12] a) S. D. Escher, E. Oliveros, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1994**, 71, 31–40; b) H. Gygax, H. Koch, *Chimia* **2001**, 55, 401–405; c) T. Stora, S. Escher, A. Morris, *Chimia* **2001**, 55, 406–412.
- [13] Übersichtsarbeiten zur Verkapselung von Duftstoffen: a) S.-J. Park, R. Arshady, *Microspheres Microcapsules Liposomes* **2003**, 6, 157–198; b) J. Ness, O. Simonsen, K. Symes, *Microspheres Microcapsules Liposomes* **2003**, 6, 199–234; c) C. Quellet, M. Schudel, R. Ringgenberg, *Chimia* **2001**, 55, 421–428; d) L. Brannon-Peppas in *Polymeric Delivery Systems: Properties and Applications* (Hrsg.: M. A. El-Nokaly, D. M. Piatt, B. A. Charpentier), American Chemical Society, Washington, **1993**, S. 42–52 (*Am. Chem. Soc. Symp. Ser. Vol. 520*); e) K. Rogers, *Cosmet. Toiletries* **1999**, 114, 53–60.
- [14] M. Gautschi, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Chimia* **2001**, 55, 379–387.
- [15] M. McCoy, *Chem. Eng. News* **2007**, 85(5), 21–23.
- [16] Siehe z.B.: a) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Hrsg.: B. Testa, J. M. Mayer), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) *Enzyme-Prodrug Strategies for Cancer Therapy* (Hrsg.: R. G. Melton, R. J. Knox), Kluwer Academic, New York, **1999**; c) *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery* (Hrsg.: K. B. Sloan), Marcel Dekker, New York, **1992**; d) *Targeted Drug Delivery* (Hrsg.: R. L. Juliano), Springer, Berlin, **1991**; e) *Prodrugs* (Hrsg.: H. Bundgaard), Elsevier, Amsterdam, **1985**.
- [17] Aktuelle Aufsätze über polymere Prodrugs: a) J. Khandare, T. Minko, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 359–397; b) A. J. M. D'Souza, E. M. Topp, *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93, 1962–1979; c) K. Hoste, K. De Winne, E. Schacht, *Int. J. Pharm.* **2004**, 277, 119–131; d) R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 347–360; e) C. Alexander, *Expert Opin. Emerging Drugs* **2001**, 6, 345–363.
- [18] Im Englischen steht der Begriff „fragrance“ für einzelne Parfümeriesubstanzen, wohingegen der Ausdruck „perfume“ üblicherweise zur Beschreibung einer Mischung verschiedener Verbindungen verwendet wird. Analog dazu werden die Ausdrücke „profragrance“ und „properfume“ jeweils unterschiedlich eingesetzt, um die Freisetzung einer einzelnen Parfümkomponente oder aber einer Mischung verschiedener Substanzen in einem vorgegebenen Verhältnis zu beschreiben. Im Deutschen wird durchgängig der Begriff „Parfüm“ verwendet, ohne die Freisetzung einer einzelnen Komponente oder einer Substanzmischung zu unterscheiden.
- [19] Die Wiedergabe von Gebrauchsamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht

- zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.
- [20] a) D. Kastner, *Parfuem. Kosmet.* **1994**, 75(3), 170–181; b) A. Williams, *Perfum. Flavor.* **2002**, 27(2), 18–31.
- [21] Siehe z.B.: a) R. L. Metcalf, *Crit. Rev. Plant Sci.* **1987**, 5, 251–301; b) R. L. Metcalf, E. R. Metcalf, *Plant Kairomones in Insect Ecology and Control*, Chapman and Hall, New York, **1992**; c) C. E. Rutledge, *Chemoecology* **1996**, 7, 121–131; d) A. M. El-Sayed, *The Pherobase* 2005, <http://www.pherobase.com>.
- [22] Siehe z.B.: a) A. G. Vitenberg, *J. Anal. Chem.* **2003**, 58, 2–15; b) N. H. Snow, G. C. Slack, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2002**, 21, 608–617; c) Z. E. Penton, *Compr. Anal. Chem.* **2002**, 37, 279–296; d) *Headspace Analysis of Foods and Flavors: Theory and Practice* (Hrsg.: R. L. Rouseff, K. R. Cadwallader), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**; e) A. Chaintreau in *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (Hrsg.: R. A. Meyers), Wiley, Chichester, **2000**, S. 4229–4246; f) B. Kolb, *J. Chromatogr. A* **1999**, 842, 163–205.
- [23] a) D. Tholl, W. Boland, A. Hansel, F. Loreto, U. S. R. Röse, J.-P. Schnitzler, *Plant J.* **2006**, 45, 540–560; b) F. Belliardo, C. Bicchi, C. Cordero, E. Liberto, P. Rubiolo, B. Sgorbini, *J. Chromatogr. Sci.* **2006**, 44, 416–429; c) T. McGee, K. L. Purzycki, *Food Sci. Technol.* **2002**, 115, 249–276.
- [24] a) B. Kolb, L. S. Ettre, *Static Headspace—Gas Chromatography: Theory and Practice*, Wiley-VCH, New York, **1997**; b) J. Pawliszyn, *Solid Phase Microextraction: Theory and Practice*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [25] Siehe z.B.: a) D. A. Anderson, *CHEMTECH* **1993**, 23(8), 45–49; b) D. A. Anderson, P. A. Christenson, *Dev. Food Sci.* **1993**, 32, 811–822; c) *Flavor Precursors: Thermal and Enzymatic Conversions* (Hrsg.: R. Teranishi, G. R. Takeoka, M. Güntert), American Chemical Society, Washington, **1992** (Am. Chem. Soc. Symp. Ser. Vol. 490).
- [26] Siehe z.B.: a) H. Nursten, *The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2005**; b) *The Maillard Reaction: Chemistry at the Interface of Nutrition, Aging, and Disease* (Hrsg.: J. W. Baynes, V. M. Monnier, J. M. Ames, S. R. Thorpe), New York Academy of Sciences, New York, **2005**; c) *Process and Reaction Flavors: Recent Developments*, (Hrsg.: D. K. Weerasinghe, M. K. Sukan), American Chemical Society, Washington, **2005** (Am. Chem. Soc. Symp. Ser. Vol. 905).
- [27] a) J. G. Ashburn (R. J. Reynolds Tobacco Company), US 2766146, **1956** [*Chem. Abstr.* **1957**, 51, 3942b]; b) C. E. Teague, Jr. (R. J. Reynolds Tobacco Company), US 2766150, **1956** [*Chem. Abstr.* **1957**, 51, 3943a].
- [28] Ein neueres Beispiel gleicher Art: H. J. Grubbs (Philip Morris Inc.), WO 79/00488, **1979** [*Chem. Abstr.* **1979**, 91, 171888].
- [29] Y. Houminer, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 999–1003.
- [30] Y. Houminer, H. V. Secor, J. I. Seeman (Philip Morris Products Inc.), EP 0309203, **1989** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 171328].
- [31] a) L. C. Teng (Philip Morris Inc.), US 4036237, **1977** [*Chem. Abstr.* **1977**, 87, 130736]; b) Y. Houminer, H. J. Grubbs (Philip Morris Inc.), BR 81/01011, **1981** [*Chem. Abstr.* **1982**, 96, 104096]; c) J. G. Harvey, Y. Houminer (Philip Morris Inc.), EP 0064326, **1982** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 124520]; d) W. G. Chan, Y. Houminer (Philip Morris Inc.), US 4538627, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 193315]; e) K. F. Podraza (Philip Morris Inc.), US 4690157, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, 108, 128788]; f) W. G. Chan, H. J. Grubbs, W. B. Edwards III, Y. Houminer, C. R. Howe, J. B. Paine III, J. D. Naworal, K. F. Podraza, E. B. Sanders, E. W. Southwick, J. I. Seeman (Philip Morris Products Inc.), EP 0578421, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 187437]; g) W. G. Chan, J. B. Paine III, K. F. Podraza, Y. Houminer (Philip Morris Products Inc.), EP 0461872, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 125131].
- [32] D. Anderson (Givaudan-Roure SA), JP 09003477, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 183983].
- [33] H. von Castelmur (Tamag Basel AG), GB 1401099, **1975** [*Chem. Abstr.* **1976**, 84, 14841].
- [34] Y. Houminer, K. F. Podraza (Philip Morris Inc.), US 4509537, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 130903].
- [35] A. G. Kallianos, J. F. Porter, J. D. Mold (Liggett & Myers Inc.), US 3499452, **1970** [*Chem. Abstr.* **1970**, 73, 1062r].
- [36] A. Bavley, W. C. Bailey, Jr. (Philip Morris Inc.), FR 1431961, **1967** [*Chem. Abstr.* **1967**, 66, 35498h].
- [37] a) H. J. Grubbs, T. V. van Auker, W. R. Johnson, Jr. (Philip Morris Inc.), DE 2647323, **1977** [*Chem. Abstr.* **1977**, 87, 50330]; b) E. G. S. Rundberg, Jr., W. R. Johnson, Jr., H. J. Grubbs (Philip Morris Inc.), DE 2436472, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, 83, 175860n]; c) K. F. Podraza (Philip Morris Inc.), US 4532944, **1985** [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 193313]; d) K. F. Podraza, Y. Houminer (Philip Morris Inc.), US 4540004, **1985** [*Chem. Abstr.* **1986**, 104, 3503].
- [38] J. D. Mold, A. G. Kallianos, F. A. Shelburne (Liggett & Myers Tobacco Co.), NL 6512736, **1966** [*Chem. Abstr.* **1966**, 65, 9007a].
- [39] a) T. V. van Auker, H. J. Grubbs, W. R. Johnson, Jr. (Philip Morris Inc.), DE 2749189, **1978** [*Chem. Abstr.* **1978**, 89, 39636]; b) P. A. Christenson, R. G. Eilerman, B. J. Drake (BASF K&F Corp.), US 4827012, **1989** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 75008].
- [40] J. N. Herron (P. H. Glatfelter Company), WO 88/09133, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 112377].
- [41] P. A. Christenson, R. G. Eilerman (BASF K&F Corp.), EP 0389945, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 164559].
- [42] R. G. Eilerman, P. A. Christenson, J. M. Yurecko, Jr., F. Mild, P. E. Kucharski (BASF K&F Corp.), EP 0413162, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 50207].
- [43] W. G. Chan (Philip Morris Products Inc.), US 5137578, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 251707].
- [44] Y. Houminer, J. D. Naworal (Philip Morris Products Inc.), EP 0501645, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 230352].
- [45] a) D. A. Anderson, P. A. Christenson, P. J. Riker, J. M. Yurecko, Jr. (Givaudan&Cie SA), WO 92/10107, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 211294]; b) M. Gautschi (Givaudan Roure SA), WO 00/04009, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 107176].
- [46] N. Hashizume, S. Tanaka, R. Hirayama, A. Katayama (Kao Corporation), JP 2001072637, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 242443].
- [47] Y. Yang, D. Wahler, J.-L. Reymond, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2928–2936.
- [48] *Dynamic Studies in Biology: Phototriggers, Photoswitches and Caged Biomolecules* (Hrsg.: M. Goeldner, R. Givens), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [49] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5020–5042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4900–4921.
- [50] G. Dormán, G. D. Prestwich, *Trends Biotechnol.* **2000**, 18, 64–77.
- [51] A. Herrmann, *Spectrum* **2004**, 17(2), 10–13 und 19, zit. Lit.
- [52] K. Powell, J. Benkhoff, W. Fischer, K. Fritzsche, *Eur. Coat. J.* **2006**, 9, 40–49.
- [53] C. H. Bamford, R. G. W. Norrish, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1504–1511.
- [54] Siehe z.B.: J. C. Scaiano, E. A. Lissi, M. V. Encina, *Rev. Chem. Intermed.* **1978**, 2, 139–196 sowie Standardlehrbücher organischer Photochemie.
- [55] Siehe z.B.: a) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 461–467; b) P. J. Wagner, *Top. Curr. Chem.* **1976**, 66, 1–52.
- [56] B. Levrand, A. Herrmann, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 907–919.
- [57] A. Herrmann (Firmenich SA), WO 01/96272, **2001** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 53577].

- [58] a) D. Anderson, G. Fräter (Givaudan Roure SA), EP 0983990, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 194193]; b) S. Derrer, M. Gautschi (Givaudan SA), EP 1262473, **2002** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 8276].
- [59] a) M. Gautschi, C. Plessis, S. Derrer (Givaudan SA), EP 1146033, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 308610]; b) M. Gautschi, C. Plessis, S. Derrer (Givaudan SA), EP 1167362, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 74334].
- [60] A. Herrmann, *Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.* **2003**, 30, 112.
- [61] a) S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 564–567; b) S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6820–6826.
- [62] a) S. Hu, D. C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, 118, 75–80; b) M. C. Pirrung, R. J. Tepper, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2461–2465.
- [63] J. Pika, A. Herrmann, C. Vial (Firmenich SA), WO 99/60990, **1999** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 15499].
- [64] S. Rochat, C. Minardi, J.-Y. de Saint Laumer, A. Herrmann, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1645–1671.
- [65] A. Herrmann, C. Debonneville, V. Laubscher, L. Aymard, *Flavour Fragrance J.* **2000**, 15, 415–420.
- [66] a) V. N. R. Pillai, *Synthesis* **1980**, 1–26; b) C. G. Bochet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 125–142; c) A. P. Pelliccioli, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 441–458.
- [67] a) C. G. Bochet, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2140–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2071–2073; b) A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5567–5577; c) C. G. Bochet, *Synlett* **2004**, 2268–2274; d) V. Lemieux, S. Gauthier, N. R. Branda, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6974–6978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6820–6824.
- [68] A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1138–1141.
- [69] J. Lage Robles, C. G. Bochet, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3545–3547.
- [70] a) R. L. Blankespoor, R. L. De Jong, R. Dykstra, D. A. Hamstra, D. B. Rozema, D. P. VanMeurs, P. Vink, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3507–3513; b) R. L. Blankespoor, T. DeVries, E. Hansen, J. M. Kallemeyn, A. M. Klooster, J. A. Mulder, R. P. Smart, D. A. Vander Griend, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2677–2681; c) R. G. Brinson, P. B. Jones, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3767–3770.
- [71] B. Levrand, A. Herrmann, *Flavour Fragrance J.* **2006**, 21, 400–409.
- [72] P. B. Jones, M. P. Pollastri, N. A. Porter, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9455–9461.
- [73] a) J. Pika, A. Konosonoks, R. M. Robinson, P. N. D. Singh, A. D. Gudmundsdóttir, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1964–1972; b) J. Pika, A. Konosonoks, P. Singh, A. D. Gudmundsdóttir, *Spectrum* **2003**, 16(4), 12–17; c) A. Konosonoks, P. J. Wright, M.-L. Tsao, J. Pika, K. Novak, S. M. Mandel, J. A. Krause Bauer, C. Bohne, A. D. Gudmundsdóttir, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2763–2770.
- [74] M. H. B. Stowell (Phoderma Inc.), WO 2004/084853, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 319535].
- [75] C. Plessis, S. Derrer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6519–6522.
- [76] D. Anderson, G. Fräter (Givaudan Roure SA), EP 0936211, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 170173].
- [77] a) A. D. Turner, S. V. Pizzo, G. Rozakis, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 244–250; b) P. M. Koenigs, B. C. Faust, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9371–9379; c) N. A. Porter, J. W. Thuring, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7716–7717.
- [78] F. Flachsmann, J.-P. Bachmann (Givaudan SA), WO 2005/077881, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 229556].
- [79] R. R. Dykstra, L. M. Gray (The Procter&Gamble Company), WO 03/022978, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 260128].
- [80] R. R. Dykstra, G. S. Miracle, L. M. Gray (The Procter&Gamble Company), WO 02/38120, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 390775].
- [81] R. R. Dykstra, G. S. Miracle (The Procter&Gamble Company), WO 02/083620, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 137, 315791].
- [82] D. Anderson, G. Fräter, F. Kumli (Givaudan-Roure SA), EP 0952142, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 311932].
- [83] a) E. Stahl-Biskup, F. Intert, J. Holthuijzen, M. Stengele, G. Schulz, *Flavour Fragrance J.* **1993**, 8, 61–80; b) J.-E. Sarry, Z. Günata, *Food Chem.* **2004**, 87, 509–521.
- [84] a) T. Ikemoto, B.-I. Okabe, K. Mimura, T. Kitahara, *Flavour Fragrance J.* **2002**, 17, 452–455; b) T. Ikemoto, K. Mimura, T. Kitahara, *Flavour Fragrance J.* **2003**, 18, 45–47.
- [85] T. Ikemoto, H. Nakatsugawa, B. Okabe, K. Ogino, S. Inui, T. Inui, M. Inui, M. Inui, J. Matsui, M. Iwamoto, A. Fujita (Kanebo Ltd. und T. Hasegawa Co. Ltd.), WO 96/14827, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 123304].
- [86] C. B. Warren, J. F. Butler, R. A. Wilson, B. D. Mookherjee, L. C. Smith, A. B. Marin, A. P. S. Narula, R. M. Boden (International Flavors&Fragrances Inc.), US 5633236, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 46497].
- [87] Z. Gunata, S. Bitteur, R. Baumes, J.-M. Brillouet, C. Tapiero, C. Bayonove, R. Cordonnier (Gist-Brocades N.V. und INRA), EP 0332281, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 234202].
- [88] a) A. Shimoi, N. Hattori, T. Kimura, H. Nakajima (Unitika Ltd.), JP 09132792, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 85844]; b) N. Oka, K. Sakata, T. Usui, S. Watanabe (Pola Chemical Industries, Inc.), JP 10139793, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 71973].
- [89] O. R. Jensen, F. Okkels Thyge (Poalis A/S), WO 2006/087370, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 248050].
- [90] a) J. J. Leyden, *Cosmet. Sci. Technol. Ser.* **1988**, 7, 311–320; b) C. Froebe, A. Simone, A. Charig, E. Eigen, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1990**, 41, 173–185.
- [91] a) A. Natsch, J. Schmid, F. Flachsmann, *Chem. Biodiversity* **2004**, 1, 1058–1072; b) C. Starkenmann, Y. Niclass, M. Troccaz, A. J. Clark, *Chem. Biodiversity* **2005**, 2, 705–716.
- [92] A. Natsch, H. Gfeller, P. Gygas, J. Schmid, G. Acuna, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 5718–5727.
- [93] M. Gautschi, A. Natsch, F. Schröder, *Chimia* **2007**, 61, 27–32.
- [94] a) A. J. L. Cooper, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1998**, 72, 199–238; b) A. C. Eliot, J. F. Kirsch, *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, 73, 383–415.
- [95] a) S. B. Lyon, C. O'Neal, H. van der Lee, (The Gillette Company), WO 91/11988, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 46047]; b) J. W. Laney, (The Gillette Company), WO 95/07069, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 298728].
- [96] A. Natsch, H. Gfeller, P. Gygas, J. Schmid, *Int. J. Cosmet. Sci.* **2005**, 27, 115–122.
- [97] D. Anderson, F. Kumli, J. Wittenberg, V. Streusand Goldman, (Givaudan Roure SA), EP 1008587, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 17828].
- [98] J. P. Forestier, *Int. J. Cosmet. Sci.* **1992**, 14, 47–63.
- [99] K.-E. Jaeger, S. Ransac, B. W. Dijkstra, C. Colson, M. van Heuvel, O. Misset, *FEMS Microbiol. Rev.* **1994**, 15, 29–63.
- [100] *Enzymes in Detergency* (Hrsg.: J. H. van Ee, O. Misset, E. J. Baas), Marcel Dekker, New York, **1997** (Surfactant Sci. Ser., Vol. 69).
- [101] a) H. S. Olsen, P. Falholt, *J. Surfactants Deterg.* **1998**, 1, 555–567; b) A. Crutzen, M. L. Douglass in *Handbook of Detergents* (Hrsg.: G. Brose), Marcel Dekker, New York, **1999**, S. 639–690 (Surfactant Sci. Ser., Vol. 82).
- [102] W. Paget, D. Reichlin, R. L. Snowden, E. C. Walborsky, C. Vial (Firmenich SA), WO 95/04809, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 123, 116298].
- [103] a) D. Anderson, G. Fräter (Givaudan-Roure SA), EP 0887335, **1998** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 100359]; b) M. Gautschi, P. Blondeau, S. Derrer (Givaudan-Roure SA), EP 1077251, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 180336].
- [104] D. Anderson, G. Fräter (Givaudan-Roure SA), EP 0878497, **1998** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 15157].

- [105] F. A. Hartman, M. R. Sivik, J. C. Severns, S. W. Waite, C. L. Eddy (The Procter&Gamble Company), WO 96/02625, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 320199].
- [106] F. Meyer, F. Khorshahi-Arvanaghi, B. Harichian, V. DeFlorio, Y.-W. Feng (Unilever Home&Personal Care), US 2004/0014811, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 140, 106959].
- [107] D. Anderson, G. Fráter (Givaudan-Roure SA), EP 0816322, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 140523].
- [108] D. Anderson, G. Fráter, P. Gyax (Givaudan-Roure SA), WO 97/30687, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 238932].
- [109] D. Anderson, G. Fráter (Givaudan-Roure SA), EP 0980863, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 185260].
- [110] a) D. Anderson, G. Fráter (Givaudan-Roure SA), WO 98/58899, **1998** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 100379]; b) A. Nobuhiro (Soda Aromatic Co.), JP 2003313580, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 139, 354180].
- [111] V. Athawale, N. Manjrekar, M. Athawale, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4797–4800.
- [112] F. Aulenta, M. G. B. Drew, A. Foster, W. Hayes, S. Rannard, D. W. Thornthwaite, T. G. A. Youngs, *Molecules* **2005**, 10, 81–97.
- [113] S. D. Escher (Firmenich SA), FR 2802204, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 228541].
- [114] S. W. Waite, J. C. Severns, M. R. Sivik, F. A. Hartman (The Procter&Gamble Company), WO 97/16523, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 36244].
- [115] M. Eh, J. Panten, H.-J. Bertram (Symrise GmbH & Co. KG), WO 2005/037243, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 142, 397314].
- [116] a) S. Akimoto, S. Honda, T. Yasukohchi (Nippon Oil and Fats Company), EP 0282951, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 28539]; b) K. Plochocka (ISP Investments Inc.), US 6315987, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 362395].
- [117] L. Zander, T. O. Gassenmeier, S. Saladin, W. Denuell (Henkel KGaA), WO 01/94442, **2001** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 38081].
- [118] Die pK_s-Werte der Carbonsäuren wurden mit der Advanced Chemistry Development Software V8.14 (ACD/Labs), Copyright 1994–2006, berechnet und sind in guter Übereinstimmung mit experimentellen Werten: a) A. D. Headley, S. D. Starnes, L. Y. Wilson, G. R. Famini, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8040–8046; b) C. B. Monk, M. F. Amira, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1980**, 76, 1773–1778; c) V. M. Patel, J. D. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 100–101; d) S. Espinosa, E. Bosch, M. Rosés, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 3809–3818; e) R.-S. Tsai, B. Testa, N. El Tayar, P.-A. Carrupt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1797–1802.
- [119] a) J. M. Gardlik, M. R. Sivik (The Procter&Gamble Company), WO 98/07405, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 221470]; b) J. C. Severns, M. R. Sivik, J. B. Costa, F. A. Hartman, J. P. Morelli (The Procter&Gamble Company), WO 98/07814, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 193992].
- [120] D. Anderson, G. Fráter (Givaudan Roure SA), EP 0911315, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 311387].
- [121] D. Anderson, G. Fráter (Givaudan Roure SA), EP 0953562, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 324143].
- [122] a) H. Meerwein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 398, 242–250; b) H. Thoma, G. Spittler, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1237–1248.
- [123] a) A. P. Struillou, S. W. Heinzman, N. J. Gordon (The Procter&Gamble Company), EP 0771785, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 19958]; b) I. M. Uson, H. J. Demeyere, F. A. Hartman, M. R. Sivik (The Procter&Gamble Company), WO 95/08976, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 123, 232055].
- [124] F. E. Hardy, A. P. Struillou (The Procter&Gamble Company), WO 96/38528, **1996** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 119381].
- [125] K. Murayama, S. Tanaka, A. Katayama, R. Hirayama, T. Gema (Kao Corporation), EP 1099689, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 368618].
- [126] M. I. Levinson, *J. Surfactants Deterg.* **1999**, 2, 223–235.
- [127] P.-E. Hellberg, K. Bergström, K. Holmberg, *J. Surfactants Deterg.* **2000**, 3, 81–91.
- [128] a) D. Lundberg, K. Holmberg, *J. Surfactants Deterg.* **2004**, 7, 239–246; b) R. A. Thompson, S. Allenmark, *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, 148, 241–246.
- [129] a) S. Tanaka, S. Tanaka (Kao Corporation), JP 2002275139, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 137, 247434]; b) H.-J. Köhle, T. Salomon, R. C. Smith, Jr. (Degussa AG), WO 2006/131430, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 146, 63294].
- [130] S. W. Heinzman, A. P. Struillou (The Procter&Gamble Company), WO 98/12236, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 231878].
- [131] a) B. Capon, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1964**, 18, 45–111; b) M. I. Page, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 295–323; c) B. Capon, S. P. McManus, *Neighboring Group Participation*, Plenum, New York, **1976**.
- [132] a) A. J. Kirby, A. R. Fersht, *Prog. Bioorg. Chem.* **1971**, 1, 1–82; b) A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 183–278; c) L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 1–111.
- [133] a) D. Shan, M. G. Nicolaou, R. T. Borchardt, B. Wang, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 765–767; b) B. Testa, J. M. Mayer, *Drug Metab. Rev.* **1998**, 30, 787–807, zit. Lit.
- [134] E. Frérot, A. Herrmann, J.-Y. Billard de Saint-Laumer, O. Gräther (Firmenich SA), WO 00/58260, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 266604].
- [135] E. Frérot (Firmenich SA), WO 01/28980, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 328230].
- [136] P. Enggist, S. Rochat, A. Herrmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 438–440.
- [137] J.-Y. de Saint Laumer, E. Frérot, A. Herrmann, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2871–2899.
- [138] a) K. Bowden, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1993**, 28, 171–206; b) K. Bowden, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 431–435.
- [139] E. Frérot, A. Herrmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [140] A. Herrmann, E. Frérot (Firmenich SA), WO 02/077074, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 137, 284012].
- [141] E. Frérot, K. Herbal, A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 967–971.
- [142] L. Zander, T. O. Gassenmeier, T. Gerke, S. Sauf (Henkel KGaA), WO 01/94438, **2001** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 39169].
- [143] H. Kamogawa, H. Kohno, R. Kitagawa, *J. Polym. Sci. Part A* **1989**, 27, 487–495.
- [144] T. O. Gassenmeier, L. Zander, W. von Rybinski, U. Krupp (Henkel KGaA), WO 01/70661, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 262045].
- [145] H. Kamogawa, Y. Haramoto, Y. Misaka, Y. Asada, Y. Ohno, M. Nanasawa, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1985**, 23, 1517–1526.
- [146] O. Galioğlu, A. Akar, *J. Polym. Sci. Part A* **1988**, 26, 2355–2357.
- [147] M. R. Sivik, F. A. Hartman (The Procter&Gamble Company), WO 97/22580, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 121561].
- [148] R. Pelzer, W. Sturm, J. Kochta (Haarmann&Reimer GmbH), EP 0742220, **1996** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 65225].
- [149] B. L. Wells (Bush Boake Allen Ltd.), EP 0350227, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 219287].
- [150] B. G. Jagers, K. F. Ufton, H. R. Wagner (Bush Boake Allen Ltd.), DE 2132637, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, 77, 103636f].
- [151] a) T. C. Allen, H. J. Watson (Dan River Mills Inc.), US 3215719, **1965** [*Chem. Abstr.* **1966**, 64, 868c]; b) J. Yemoto, R. Tarao, Y. Yamamoto (Chisso Corp.), JP 58022063, **1983** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 185410]; c) A. H. Ward (Dow Corning Corp.), EP 0273266, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 176371]; d) R. J. Perry (General Electric Company), EP 0982313, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 198889].

- [152] V. V. Kireev, V. A. Dyatlov, V. M. Kopylov, V. A. Vinogradov, H. Hoehne (V. V. Kireev), WO 01/79212, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 335028].
- [153] a) B. E. Cooper (Dow Corning Ltd.), DE 2844789, **1979** [*Chem. Abstr.* **1979**, 91, 6807]; b) B. E. Cooper (Dow Corning Ltd.), DE 3003494, **1980** [*Chem. Abstr.* **1980**, 93, 134172].
- [154] H. Mimoun (Firmenich SA), WO 96/28497, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 277544].
- [155] H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2582–2589.
- [156] T. Gerke, U.-A. Schaper, W. Faber, R. Jeschke, G. Meine (Henkel KGaA), WO 00/14091, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 227200].
- [157] R. J. Perry, J. A. Kilgour (General Electric Company), DE 19750706, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 41544].
- [158] K. J. Bruza, P. R. Dvornic, A. R. Fadel, M. Mattila, R. M. Nowak, US 2006/0018977, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 144, 156225].
- [159] a) F. M. Robbins (General Foods Corporation), US 3140184, **1964** [*Chem. Abstr.* **1964**, 61, 7623d]; b) R. S. DeSimone (Hercules Inc.), US 4280011, **1981** [*Chem. Abstr.* **1981**, 95, 219773]; c) R. M. Boden (International Flavors&Fragrances Inc.), US 4296137, **1981** [*Chem. Abstr.* **1982**, 96, 5176]; d) B. Byrne, (Hercules Inc.), EP 0217581, **1987** [*Chem. Abstr.* **1987**, 107, 96337]; e) J. B. Hall, M. Vock (International Flavors&Fragrances Inc.), US 3829504, **1974** [*Chem. Abstr.* **1974**, 81, 151801k].
- [160] A. Sharma, S. Nagarajan, K. N. Gurudutt, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 654–656.
- [161] R. Suffis, M. L. Barr, K. Ishida, K. Sawano, T. Sato, A. G. van Loveren (The Mennen Company und Takasago International Corp.), WO 94/06441, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 330814].
- [162] a) S. Yolles (D. E. Brook), US 3857964, **1974** [*Chem. Abstr.* **1975**, 82, 154067]; b) T. Gerke (Henkel KGaA), DE 19718537, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 347183].
- [163] S. Yolles (D. E. Brook), US 3818107, **1974** [*Chem. Abstr.* **1974**, 81, 134886].
- [164] H. Kamogawa, Y. Haramoto, T. Nakazawa, H. Sugiura, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1577–1578.
- [165] R. M. Boden, W. L. Schreiber, F. Tabak, H. G. M. Reijmer (International Flavors&Fragrances Inc.), US 6165452, **2000** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 61262].
- [166] a) H. Horino, S. Hirakawa (Nippon Zeon Co. Ltd.), WO 95/16660, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 123, 227628]; b) H. K. Mao, J. P. Morelli, H. C. Na, Y. R. Pan, M. R. Sivik (The Procter&Gamble Company), WO 97/34986, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 279874]; c) M. R. Sivik, J. C. Severns, F. A. Hartman, J. B. Costa, J. M. Gardlik, T. Trinh, S. W. Waite (The Procter&Gamble Company), WO 98/06803, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 155849].
- [167] a) M. R. Sivik (The Procter&Gamble Company), WO 99/00347, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 111867]; b) M. R. Sivik (The Procter&Gamble Company), WO 99/00377, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 111880].
- [168] J. P. Morelli, S. W. Waite, S. R. Hertenstein, K. D. Jones (The Procter&Gamble Company), WO 98/47477, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 335516].
- [169] a) H. Kamogawa, S. Okabe, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1917–1919; b) H. Kamogawa, Y. Haramoto, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 846–848.
- [170] S. W. Heinzman, S. Sawyer, R. Strife, A. P. Struillou (The Procter&Gamble Company), WO 99/16801, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 298367].
- [171] Siehe z. B.: E. H. Cordes, H. G. Bull, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 581–603.
- [172] J. P. Morelli, S. W. Waite, E. P. Gosselink (The Procter&Gamble Company), WO 98/47996, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 332489].
- [173] G. S. Miracle, K. N. Price, L. M. Gray, S. W. Waite (The Procter&Gamble Company), WO 99/43639, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 189508].
- [174] G. B. Womack, R. C. Vermeer, H. T. Kalinoski (Firmenich SA), WO 03/082850, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 139, 311993].
- [175] M. Eh, H. Surburg, H.-J. Bertram, S. Sonnenberg (Haarmann&Reimer GmbH), EP 1285906, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 189798].
- [176] M. Eh, H. Surburg, S. Sonnenberg (Haarmann&Reimer GmbH), EP 1285907, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 189799].
- [177] K. D. Perring, A. Birkbeck, K. M. Tuck (Quest International B.V.), WO 00/38616, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 79036].
- [178] G. S. Miracle, K. N. Price (The Procter&Gamble Company), WO 00/24721, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 325854].
- [179] R. E. Kremers (General Foods Corp.), US 2305620, **1942** [*Chem. Abstr.* **1943**, 37, 3198a].
- [180] M. Ono, M. Ishida (The Procter&Gamble Company), WO 99/46318, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 215875].
- [181] A. A. Birkbeck, O. Moulin, C. Nagel, K. D. Perring, C. S. Sell, K. M. Tuck (Quest International B.V.), WO 01/93823, **2001** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 24978].
- [182] a) J.-L. P. Bettiol, A. Busch, H. Denutte, C. Laudamiel, P. M. K. Perneel, M. M. Sanchez-Pena, J. Smets (The Procter&Gamble Company), WO 00/02991, **2000**; b) A. Busch, M. Homble, C. Laudamiel, J. Smets, R. Trujillo, J. Wevers (The Procter&Gamble Company), EP 0971021, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 80090].
- [183] B. Mohr, W. Bertleff, J. Smets, J. Wevers (BASF AG), WO 01/46373, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 78585].
- [184] L. Turin (Flexitral Inc.), WO 2006/012215, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 144, 176961].
- [185] H. Kamogawa, H. Mukai, Y. Nakajima, M. Nanasawa, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1982**, 20, 3121–3129.
- [186] J.-M. Lehn, A. Herrmann (Firmenich SA, Université Louis Pasteur und CNRS), WO 2006/016248, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 144, 239276].
- [187] B. Levrand, Y. Ruff, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Chem. Commun.* **2006**, 2965–2967.
- [188] W. P. Jencks, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1964**, 2, 63–128.
- [189] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddard, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898–952.
- [190] Siehe z. B.: a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463; b) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 270–279; c) O. Ramström, J.-M. Lehn, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 26–36; d) O. Ramström, T. Bunyapaboonsri, S. Lohmann, J.-M. Lehn, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2002**, 1572, 178–186; e) S. Otto, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, 6, 509–520; f) K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2565–2580; g) J. D. Cheeseman, A. D. Corbett, J. L. Gleason, R. J. Kazlauskas, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1708–1716; h) P. T. Corbett, J. Leclair, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652–3711; i) J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 151–160.
- [191] a) W. G. Skene, J.-M. P. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 8270–8275; b) J.-M. Lehn, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, 30, 814–831.
- [192] K. P. Vercruysse, D. M. Marecak, J. F. Marecek, G. D. Prestwich, *Bioconjugate Chem.* **1997**, 8, 686–694.
- [193] N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 5938–5943.
- [194] a) W. Guschlbauer, J.-F. Chantot, D. Thiele, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1990**, 8, 491–511; b) G. P. Spada, G. Gottarelli, *Synlett* **2004**, 596–602; c) J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 684–

- 716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 668–698; d) J. T. Davis, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 296–313.
- [195] J.-M. Lehn, N. Sreenivasachary, A. Herrmann (Firmenich SA, Université Louis Pasteur und CNRS), WO 2006/100647, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 383495].
- [196] a) J. Smets, R. Trujillo, C. Laudamiel (The Procter&Gamble Company), EP 1314777, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 403349]; b) G. S. Miracle, L. M. Gray (The Procter&Gamble Company), WO 00/63339, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 339986]; c) L. Turin (Flexitral Inc.), GB 2423081, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 235394].
- [197] a) C. Fehr, A. Struillou, J. Galindo (Firmenich SA), WO 03/049666, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 41490]; b) C. Fehr, J. Galindo, A. Struillou (Firmenich SA), WO 2004/105713, **2004** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 43503].
- [198] C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3128–3136.
- [199] A. Trachsel, A. Herrmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [200] W. Paget, O. Gräther, R. Nonninger, C. Goebbert, R. Wittmer (Firmenich SA und ITN Nanovation GmbH), WO 2005/041908, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 451486].
- [201] D. Berthier, A. Trachsel, C. Fehr, L. Ouali, A. Herrmann, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3089–3108.
- [202] D. Berthier, L. Ouali, A. Herrmann, D. Reichlin (Firmenich SA), WO 2007/007216, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 143521].
- [203] K. Nakashima, Y. Fujimoto, T. Anzai, J. Dong, H. Sato, Y. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1233–1238.
- [204] a) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616; b) A. J. Leo, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1281–1306.
- [205] H. Liu, S. K. Obendorf, M. J. Leonard, T. J. Young, M. J. Incorvia, *J. Surfactants Deterg.* **2005**, *8*, 311–317.