

Chiralitätserkennung bei Menthol und Neomenthol: bevorzugte Bildung homokonfigurierter Aggregate^{**}

Merwe Albrecht, Jan Will und Martin A. Suhm*

(–)-L-Menthol ist ein wichtiger Aromastoff mit Minzgeruch, der ein ausgeprägtes Kältegefühl auslöst. Die wichtigste Quelle ist Pfefferminzöl, das (+)-D-Neomenthol als Nebenkomponente aufweist. Die beiden Monoterpene-Alkohole ($C_{10}H_{20}O$) stellen zwei der acht Stereoisomeren 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-ole dar, die sich aus der Permutation an den drei stereogenen Zentren des Cyclohexanrings ergeben.

Ein Vergleich der acht Menthol-Isomere zeigt, dass sich (–)-Menthol in Bezug auf sein Frische- und Kältegefühl deutlich von den anderen Isomeren unterscheidet.^[1] (+)-Menthol und (+)-Neomenthol riechen modriger und weniger minzfrisch.^[2] Die Beziehung zwischen Struktur und Geruch wurde in Bezug auf die Rezeptorwechselwirkung untersucht.^[3] Strukturelle Voraussetzungen sind dabei ein Cyclohexanring in Sesselkonformation mit einer größeren axialen Alkylgruppe in 2-Position und einer kleineren Gruppe in 5-Position. Weiterhin wird ein Wasserstoffbrückenzwecktor in äquatorialer Stellung benötigt, bevorzugt in 1-Position des Rings und rechter Hand von einem virtuellen Beobachter, der mit dem Kopf neben der großen Alkylgruppe im Sessel „sitzt“.^[3] Zusätzlich zum charakteristischen Geruch und Geschmack ruft (–)-Menthol ein ausgeprägtes Kältegefühl hervor, wenn es mit Haut und Schleimhäuten in Berührung kommt.^[1,4] Dieses wird durch eine selektive Stimulation des temperaturempfindlichen TRPM8-Kationenkanals ausgelöst.^[5,6]

Isoliertes Menthol wurde bereits früher mithilfe von Elektronenbeugung,^[7] NMR-^[8] und IR-Spektroskopie^[7,9] sowie quantenchemischen Rechnungen^[7,8] untersucht. Die Ergebnisse von Elektronenbeugungsstudien weisen keinen wesentlichen Beitrag eines zweiten Konformers bei 363 K auf.^[7] NMR-Untersuchungen zeigen, dass in Lösung überwiegend ein einziges Konformer des Kohlenstoffgerüsts vorliegt.^[8] Beide Methoden liefern jedoch keine Informationen über die Konformation der OH-Gruppe. Die einzige bekannte Matrixisolationsuntersuchung^[9] diskutierte keine OH-Streckschwingungsdaten. Auch bei den quantenchemischen

Rechnungen^[7,8] wurden keine OH-Torsionsisomere berücksichtigt.

Durch molekulare Erkennung im Festkörper ergeben sich Unterschiede zwischen enantiomerenreinen und racemischen Proben. L-Menthol weist im Kristall Säulen gewundener wasserstoffbrückengebundener Ketten auf.^[10] Die geringen Unterschiede in den IR-Spektren im Vergleich zu racemischem Menthol und ein kompliziertes Phasenverhalten in Abhängigkeit von der Enantiomerenzusammensetzung deuten auf eine ähnliche Kristallstruktur des Racemats hin.^[11] Dennoch haben enantiomerenreines und racemisches Menthol deutlich unterschiedliche Dampfdrücke.^[12] Dies weist, wie die selektiven Geruchs- und Kälteempfindungen, auf eine starke Chiralitätserkennung hin und verlangt nach einer detaillierten Untersuchung der Unterschiede in der Wechselwirkung der Menthol-Isomere und -Diastereomere mit anderen chiralen Molekülen. Für eine genaue quantenchemische Modellierung dieser selektiven Wechselwirkung sind Gasphasenuntersuchungen ausgewählter Aggregate bei niedrigen Temperaturen besonders geeignet.^[13]

Hier beschreiben wir die Enantiomerenerkennung in Menthol und Neomenthol anhand von spektralen Unterschieden zwischen homo- und heterokonfigurierten (homo- und heterochiralen) Dimeren, die in Überschallexpansionen erzeugt werden. Diese chiralitätsabhängige Selbsterkennung^[14] bildet die Grundlage für eine systematische Untersuchung der Rezeptorerkennung. Das Fehlen eines geeigneten UV-Chromophors in den Monoterpene-Alkoholen erfordert den Einsatz von direkter Absorptions-IR-Spektroskopie. Aufgrund des geringen Dampfdrucks wird eine heizbare Düse benötigt, wie sie kürzlich mit einem FTIR-Spektrometer gekoppelt werden konnte.^[15]

Der experimentelle Aufbau, der eine gepulste $10 \times 0.5\text{ mm}^2$ -Doppelschlitzdüse aufweist, ist in den Hintergrundinformationen und in Lit. [15,16] beschrieben. Die Gasmischiung für die Überschallexpansion wurde erhalten, indem ein Heliumstrom durch einen geheizten Behälter mit der Substanz geleitet wurde. Die enantiomerenreine oder racemische Substanz wurde (im Fall eines Festkörpers) gemahlen und auf getrocknetes Molekularsieb aufgeschmolzen, um eine große Oberfläche zu erhalten.

Die gemessenen Freistrahl-FTIR-Spektren im Bereich der OH-Streckschwingung von enantiomerenreinem und racemischem Menthol und Neomenthol sind in Abbildung 1 gezeigt und in Tabelle 1 zusammengefasst. In den Spektren von Menthol ist nur eine starke Monomerbande bei 3654 cm^{-1} zu erkennen, deren Position nahezu der früher beobachteten thermisch verbreiterten Bande in der Gasphase bei 3656 cm^{-1} entspricht.^[7] Signale für weniger stabile Monomerkonformere treten bei kleineren Wellenzahlen auf.

[*] Dr. M. Albrecht, J. Will, Prof. Dr. M. A. Suhm
Institut für Physikalische Chemie, Universität Göttingen
Tammannstraße 6, 37077 Göttingen (Deutschland)
E-Mail: msuhm@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde durch die DFG (Graduiertenkolleg 782; www.pcgg.de) und den FCI unterstützt. Wir bedanken uns bei U. Schmitt, M. Nedić und C. A. Rice für Hilfestellungen und Diskussionen. Die deutsche Übersetzung wurde von M.A. angefertigt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201001565> zu finden.

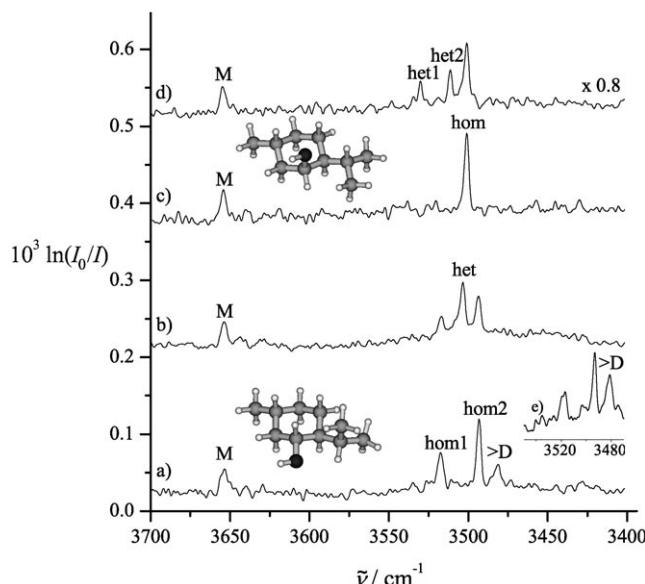


Abbildung 1. Freistrahlf-FTIR-Spektren von Menthol und Neomenthol. a) Enantiomerenreines (–)-Menthol, b) racemisches (\pm)-Menthol, c) enantiomerenreines (+)-Neomenthol, d) racemisches (\pm)-Neomenthol; Monomerbanden sind mit „M“ markiert, Banden von homo- und heterochiralen Dimeren mit „hom“ bzw. „het“ und die Bande eines größeren homochiralen Aggregats mit „>D“. In (e) ist ein Teil eines (–)-Menthol-Spektrums bei höherer Konzentration gezeigt. Die Einschübe zeigen die stabilsten Strukturen von Menthol (a) und Neomenthol (c), jeweils mit trans-OH-Konformation (C grau, H weiß, O schwarz). Die Spektren b–d) sind entlang der vertikalen Achse um 0.16, 0.35 bzw. 0.49 verschoben.

Tabelle 1: Experimentelle Bandenpositionen der OH-Streckschwingung in den Freistrahlf-FTIR-Spektren von Menthol und Neomenthol. Die Verschiebungen der Dimerbanden sind relativ zur beobachteten Monomerbande angegeben.^[a]

	$\tilde{\nu}$ (M)	$\Delta\tilde{\nu}$ (hom1-M) ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ (hom2-M) ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ (het1-M)	$\Delta\tilde{\nu}$ (het2-M)
(–)-Menthol	3654	–137	–161	–	–
(\pm)-Menthol	3654	(–137)	(–161)	–150	–
(+)-Neomenthol	3655	–154	–	–	–
(\pm)-Neomenthol	3655	(–154)	–	–125	–144

[a] Alle Werte sind in cm^{-1} angegeben. Die Verschiebung der Bande des größeren homochiralen Clusters beträgt -173 cm^{-1} . [b] Banden homochiraler Dimere, deren Intensität in den Spektren des Racemats abnimmt, sind eingeklammert.

Noch weiter rotverschoben sind im Spektrum von enantiomerenreinem Menthol (Abbildung 1a) zwei gut getrennte Dimer-Donorbanden zu erkennen. Die weiter rotverschobene Bande ist dem häufigeren Dimer zuzuordnen. Die dritte Bande im Aggregatbereich ist aufgrund einer anderen Konzentrationsabhängigkeit (Abbildung 1e) einem größeren Aggregat, vermutlich einem Trimer, zuzuordnen. Wenn die Hälfte des Menthols durch sein Enantiomer ersetzt wird (Abbildung 1b), nimmt die Intensität der Banden für das homochirale Dimer wie erwartet etwa um einen Faktor zwei ab. Die Bande des homochiralen Trimmers nimmt wie erwartet stärker ab. Zwischen den beiden Banden des homochiralen

Dimers tritt eine neue Bande des heterochiralen Dimers auf. Die zugehörigen Dimer-Akzeptorbanden in der Nähe der Monomerbande sind zu schwach, um sie beobachten zu können, da sie nicht vom wasserstoffbrückeninduzierten Verstärkungseffekt profitieren.

Auch Neomenthol zeigt eine einzelne Bande für die OH-Streckschwingung des Monomers (Abbildung 1c). Die Bande befindet sich an ähnlicher Position wie die entsprechende Bande für Menthol (3654.5 cm^{-1}), auch wenn die OH-Gruppe bei Neomenthol axial angeordnet ist.^[8] In dem Spektrum von enantiomerenreinem Neomenthol ist nur eine Dimerbande im Bereich der OH-Streckschwingung zu beobachten (Abbildung 1c); diese Bande ist im Spektrum von racemischem Neomenthol schwächer (Abbildung 1d). Zusätzlich treten zwei neue Banden blauverschoben zur Bande des homochiralen Dimers auf. Der Bereich der C-H-Streckschwingungen ist in Abbildung S1 der Hintergrundinformationen gezeigt.

Zusammenfassend werden sowohl für Menthol als auch für Neomenthol drei Banden für homochirale und heterochirale Dimere beobachtet. Bei Menthol sind zwei davon homochirale Dimeren zuzuordnen und eine einem heterochiralen Dimer. Bei Neomenthol gilt das Gegenteil, aber bei beiden Substanzen weisen die Banden der homochiralen Dimere die größten Verschiebungen auf. Die beobachteten Chiralitätserkennungseffekte in Menthol und Neomenthol sind wesentlich größer als in 2-Butanol,^[13] dem prototypischen chiralen Alkohol.^[17]

Die Monomerbanden liegen in einem typischen Bereich für sekundäre Alkohole (z. B. 2-Adamantol), aufgrund der elektronenschiebenden Wirkung der Alkylsubstituenten bei niedrigerer Wellenzahl als für primäre Alkohole und bei höherer Wellenzahl als für tertiäre Alkohole.^[16] Die Rotverschiebung der Dimerbanden beträgt $125\text{--}161 \text{ cm}^{-1}$, in beiden Richtungen den beobachteten Bereich für andere sekundäre Alkohole überschreitend. Die kleinsten Verschiebungen finden sich ansonsten eher bei primären Alkoholen und deuten auf konkurrierende Anziehung und Abstoßung von Alkylgruppen hin, die die Wasserstoffbrücke schwächen. Die größte Verschiebung (hom2) ist größer als die allermeisten bisher beobachteten Verschiebungen für Alkohol-Dimere, einschließlich der meisten tertiären Alkohole.^[16,18] Diese große Verschiebung kann durch eine besonders gute Passgenauigkeit der Monomere oder durch eine Isomerisierung der OH-Gruppe des Donors vom Monomer zum Dimer erklärt werden.^[16] Der alicyclische Substituent wirkt hier offenbar als eine zweite funktionelle Gruppe, die die Wasserstoffbrückenbildung beeinflusst.

Für eine genaue quantenchemische Vorhersage der OH-Streckschwingungsverschiebung zwischen Monomer und Dimer werden MP2- oder CCSD(T)-Rechnungen mit großen Basissätzen benötigt, die die derzeitigen technischen Möglichkeiten überschreiten. Wir haben aber Rechnungen auf den niedrigeren Niveaus HF/6-21G, B3LYP/6-311+G*, B97D/TZVP/TZVPPfit und MP2/6-311+G* unter Verwendung von Gaussian^[19,20] durchgeführt. Die Ergebnisse für Menthol-Monomere, -Dimere und -Trimere sowie für Neomenthol-Monomere sind in den Hintergrundinformationen angegeben. In HF- und B97D-Rechnungen wurde nach den stabilsten Dimerstrukturen gesucht. Bei diesen Rechenme-

thoden ist jedoch die energetische Reihenfolge der beiden stabilsten Monomerkonformere (Tabelle 2) gegenüber den B3LYP- und MP2-Rechnungen vertauscht.

Tabelle 2: Berechnete Energiedifferenz ΔE_0 (unter Berücksichtigung der Nullpunktsenergie) und Wellenzahlverschiebung der harmonischen Schwingung $\Delta\omega$ des *gauche*(–)-OH-Konformers im Vergleich zum *trans*-OH-Konformer.^[a]

	Methode	$\Delta E_0 [\text{kJ mol}^{-1}]$	$\Delta\omega [\text{cm}^{-1}]$
Menthol	HF	−0.7	−18
	B3LYP	1.3	−23
	MP2	1.9	−13
	B97D	−1.8	−22
Neomenthol	HF	3.7	+19
	B3LYP	1.2	+9
	MP2	1.5	+12
	B97D	−1.0	+2

[a] Die *trans*-Konformation ist (außer bei den HF-Menthol- und bei den B97D-Ergebnissen) in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen und der robusten Wellenzahlreihenfolge am stabilsten.

Die stabilsten Menthol-Konformere bevorzugen laut diesen Rechnungen alle Substituenten in äquatorialer Stellung am Cyclohexanring. Die Isopropylgruppe weist einen H-C_{ipr}-C2-H-Winkel von ungefähr 60° auf, der mit den Ergebnissen aus Elektronenbeugungs-^[7] und NMR-Untersuchungen übereinstimmt.^[8] Konformere mit der Isopropylgruppe in einer anderen Stellung sind um mindestens 4 kJ mol^{−1} energiereicher (B3LYP, unter Berücksichtigung der Nullpunktsenergie; die vier stabilsten Menthol-Konformere sind in Abbildung S2 in den Hintergrundinformationen gezeigt.) Im stabilsten Konformer auf B3LYP- und MP2-Niveau befindet sich die OH-Gruppe in *trans*-Stellung zur C2-C1-Bindung. Aufgrund der geringen Energiedifferenz zum zweitstabilsten *gauche*(–)-Konformer (weniger als 2 kJ mol^{−1}) und der kleinen Barriere für die Umwandlung wird das *gauche*-Konformer in den Spektren nicht beobachtet. Die größere Stabilität des *trans*-Konformers dürfte eine ähnliche Ursache haben wie bei der Gt-Form der Modellverbindung *n*-Propanol^[21]. Bei beiden Substanzen kann sich eine schwache Wasserstoffbrücke von der γ-C-H-Gruppe (bei Menthol von der Isopropylgruppe) zum freien Elektronenpaar des Sauerstoffatoms bilden.

Anders als bei Menthol steht die OH-Gruppe bei Neomenthol in axialer statt äquatorialer Stellung (Abbildung 1). Für die Stellung der Isopropylgruppe ergeben die Rechnungen einen H-C_{ipr}-C2-H-Winkel von ungefähr 180°, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer NMR-Untersuchung in Lösung.^[8] Bei dem stabilsten Konformer ist die OH-Gruppe wiederum in *trans*-Stellung zur C2-C1-Bindung; darauf folgt eine *gauche*(–)-Struktur.

Wie im Experiment stimmen die berechneten OH-Streckschwingungen der *trans*-Konformere von Menthol und Neomenthol überein (z.B. 3798 cm^{−1} auf MP2/6-311+G*-Niveau). Auf B97D-Niveau ist der Unterschied am größten (6 cm^{−1}). Rechnungen zu Strukturen ohne Isopropylgruppe zeigen, dass die OH-Streckschwingungen der *trans*-Konfor-

mere nicht empfindlich auf die Stellung der OH-Gruppe (axial/äquatorial) reagieren. Im Unterschied zu Menthol wird für die OH-Streckschwingung des zweitstabilsten *gauche*(–)-Konformers von Neomenthol eine Blauverschiebung gegenüber der Bande des *trans*-Konformers vorhergesagt. Dadurch liegt der Unterschied zwischen den *gauche*-Isomeren von Menthol und Neomenthol auf allen Rechenniveaus bei mindestens 25 cm^{−1}. Die kombinierte Untersuchung von Menthol und Neomenthol unterstreicht daher die *trans*-OH-Zuordnung für beide Monomere. Weiterhin kann so gezeigt werden, dass die energetische Reihenfolge der Menthol-Konformere auf B97D-Niveau qualitativ falsch ist. Die IR-Spektroskopie ist der NMR-Spektroskopie und Elektronenbeugung in Bezug auf die Untersuchung der Rotationsisomerie um die C-O-Bindung daher überlegen.

Anders als die Rechnungen zu Monomeren ist eine genaue quantenchemische Beschreibung der wasserstoffbrückengebundenen Dimere herausfordernd. Dimere können aufgrund der niedrigen Energiebarriere eine Isomerisierung erzwingen, was für kleinere Alkohol-Dimere gezeigt wurde.^[21] Daher müssen die beiden stabilsten OH-Konformere (*trans* und *gauche*(–)) berücksichtigt werden. Weiterhin ist zu erwarten, dass Dispersionswechselwirkungen für die Anordnung der Reste um die Wasserstoffbrücke wichtig sind. Die Bindungsenergie wird vermutlich durch die Wasserstoffbrücke dominiert. Zusammenfassend zeigen die B97D-Rechnungen (siehe die Hintergrundinformationen), dass mehr besonders stabile homochirale als heterochirale Dimere auftreten. Deren Stabilität und die Wellenzahl der Donorgruppe ist stark vom Wechselspiel zwischen Wasserstoffbrücken und London-Dispersionswechselwirkungen abhängig. Wenngleich dieses Ergebnis in Übereinstimmung mit dem Experiment ist, wären Rechnungen mit dispersionskorrigierten Hybrid-Dichtefunktionalen oder MP2/CCSD(T)-Rechnungen mit großen Basissätzen wünschenswert, da die B97D-Ergebnisse eine falsche Abfolge der Monomerkonformatio-nen und eine drastische Überschätzung der wasserstoffbrückeninduzierten Bandenverschiebung aufweisen.

Die Zuordnung der um 173 cm^{−1} rotverschobenen Bande zu einem homochiralen Trimer konnte durch die Berechnung eines C₃-symmetrischen Trimmers (Abbildung S8) gestützt werden. Die berechnete Dissoziationsenergie D₀ relativ zu drei *trans*-Monomeren liegt zwischen dem Doppelten und Dreifachen der Dimerdissoziationsenergie (94 kJ mol^{−1} (B97D) und 56 kJ mol^{−1} (B3LYP)). Die ringförmige Anordnung wird offenbar nicht durch sterische Effekte gestört, statt dessen zeigt ein Vergleich der B3LYP- und B97D-Strukturen (Abbildung S8) den anziehenden Beitrag der Dispersionswechselwirkungen. Die vorhergesagte Rotverschiebung (9% größer als die stärkste Dimer-Rotverschiebung auf B97D-Niveau) der zweifach entarteten IR-aktiven Bande relativ zum *trans*-Monomer ist in Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert (7%). Die Bande bei 3481 cm^{−1} im Spektrum von enantiomerenreinem Menthol kann daher einem homochiralen C₃-symmetrischen Trimer zugeordnet werden. Ein heterochirales Trimer wurde vermutlich wegen der vielfältigeren Strukturmöglichkeiten oder einer ungünstigeren Anordnung aufgrund der konfigurativ verschiedenen Alkylgruppen nicht beobachtet.

Ähnliche Ursachen können dem experimentell beobachteten höheren Dampfdruck des Racemats im Vergleich zur enantiomerenreinen Substanz bei niedrigen Temperaturen zugrundeliegen.^[12] Relative Dampfdrücke wurden mithilfe eines Quadrupolmassenspektrometers untersucht (siehe Lit. [22] und die Hintergrundinformationen). Für enantiomerenreines Menthol ergibt sich aus der experimentellen Dampfdruckkurve zwischen 273 und 293 K eine Sublimationsenthalpie von (95 ± 2) kJ mol⁻¹ in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer früheren Untersuchung.^[12,23] Der Dampfdruck des Racemats ist zwischen 273 und 283 K fast doppelt so hoch (1.9 ± 0.2). Eine Verdopplung des Dampfdrucks würde auf die Bildung eines Konglomerats hinweisen. Bei 293 K verringert sich das Dampfdruckverhältnis zwischen Racemat und Reinenantiomer jedoch auf 1.5 ± 0.2 und damit auf einen Wert, der mit demjenigen der gründlich untersuchten Trifluormethylmilchsäure vergleichbar ist.^[22] Die deutliche Veränderung des Dampfdruckverhältnisses weist auf einen Phasenübergang im Racemat hin, in Übereinstimmung mit der Beobachtung eines komplexen Phasendiagramms von Menthol.^[11] Nach längerer Aufbewahrung wurde für das Racemat über einen weiten Temperaturbereich ein geringerer Dampfdruck beobachtet, während der Dampfdruck des Reinenantiomers unverändert blieb. Das Erstellen eines Sublimationsphasendiagramms^[24] ist aufgrund von Polymorphie und gegenseitiger Festphasenlöslichkeit^[11] schwierig. Die Untersuchung dieses chiralitätsabhängigen Sublimationsverhaltens ist mit einer Kombination aus Dampfdruckuntersuchungen und IR-Mikroskopie geplant. Denkbar ist hier eine spontane Racemattrennung bei niedrigen Temperaturen unter Verwendung enantiomerenreiner Impfkristalle, wie in Lit. [12] vorgeschlagen.

Zusammenfassend kann Menthol in einer einzelnen OH-Monomerkonformation erzeugt werden und zeigt bei der Aggregation ausgeprägte Chiralitätserkennungseffekte. In den Freistrahl-FTIR-Spektren wurden zwei homochirale Dimere beobachtet, wobei das häufigere Dimer einen Rekordwert für die wasserstoffbrückeninduzierte Rotverschiebung bei Dimeren sekundärer Alkohole aufweist. Das homochirale cyclische Trimer zeigt eine IR-aktive Bande. Im Unterschied zu der Situation bei den homochiralen Aggregaten wurde nur ein heterochirales Dimer und kein spezifisches heterochirales Trimer beobachtet. Die mikroskopische Bevorzugung homochiraler Aggregate spiegelt sich im geringeren Dampfdruck des Reinenantiomers gegenüber dem Racemat insbesondere bei niedrigen Temperaturen wider.

Eine Inversion am OH-substituierten Kohlenstoffstereozentrum (Neomenthol) hilft bei der Zuordnung der Monomerkonformere und führt zu einem deutlich unterschiedlichen Chiralitätserkennungsmuster. In den Neomenthol-Spektren wurden nur ein heterochirales Dimer, aber zwei schwächer gebundene heterochirale Dimere beobachtet. Die ausgeprägten Chiralitätserkennungseffekte bei der Selbstaggregation erinnern an die deutliche Chiralitätserkennung und Diastereomerenselektivität des organoleptischen Rezeptors für Menthol.^[2,3] Es ist daher geplant, die Untersuchung auf Aggregate auszuweiten, die mögliche Rezeptor-Substrat-

Wechselwirkungen simulieren. Weiterhin regen die vorgestellten spektroskopischen Ergebnisse zu quantenchemischen Rechnungen auf hohem Niveau an. Ein quantenchemischer Ansatz, der die Stabilität und Frequenzverschiebung für die untersuchten wasserstoffbrückengebundenen Aggregate korrekt vorhersagen kann, ist auch für die Modellierung der Menthol-Rezeptor-Wechselwirkung aussichtsreich.^[25]

Eingegangen am 16. März 2010

Online veröffentlicht am 22. Juli 2010

Stichwörter: Dimere · FT-IR-Spektroskopie · Menthol · Molekulare Erkennung · Wasserstoffbrücken

- [1] R. Eccles, *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, *46*, 618–630.
- [2] R. Emberger, R. Hopp in *Topics in Flavour Research* (Hrsg.: R. G. Berger, S. Nitz, P. Schreier), H. Eichhorn, Frankfurt, **1985**, S. 201–218.
- [3] M. Chastrette, E. Rallet, *Flavour Fragrance J.* **1998**, *13*, 5–18.
- [4] T. Patel, Y. Ishiiji, G. Yosipovitch, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007**, *57*, 873–878.
- [5] D. D. McKemy, W. M. Neuhauser, D. Julius, *Nature* **2002**, *416*, 52–58.
- [6] S.-E. Jordt, D. D. McKemy, D. Julius, *Curr. Opin. Neurobiol.* **2003**, *13*, 487–492.
- [7] T. Egawa, M. Sakamoto, H. Takeuchi, S. Konaka, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2757–2762.
- [8] J. Härtner, U. M. Reinscheid, *J. Mol. Struct.* **2008**, *872*, 145–149.
- [9] W. M. Coleman III, B. M. Gordon, B. M. Lawrence, *Appl. Spectrosc.* **1989**, *43*, 298–304.
- [10] P. Bombicz, J. Buschmann, P. Luger, N. X. Dung, C. B. Nam, *Z. Kristallogr.* **1999**, *214*, 420–423.
- [11] M. Kuhnert-Brandstätter, R. Ulmer, *Arch. Pharma.* **1974**, *307*, 497–503; M. Kuhnert-Brandstätter, R. Ulmer, *Arch. Pharma.* **1974**, *307*, 539–549.
- [12] J. S. Chickos, D. L. Garin, M. Hitt, G. Schilling, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2255–2259.
- [13] A. Zehnacker, M. A. Suhm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7076–7100; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6970–6992.
- [14] N. Borho, T. Häber, M. A. Suhm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1945–1948.
- [15] M. Albrecht, C. A. Rice, M. A. Suhm, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7530–7542.
- [16] C. Cézard, C. A. Rice, M. A. Suhm, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9839–9848.
- [17] A. K. King, B. J. Howard, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *348*, 343–349.
- [18] T. Häber, U. Schmitt, M. A. Suhm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 5573–5582.
- [19] M. J. Frisch et al., Gaussian 03, Revision D.01., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [20] M. J. Frisch et al. Gaussian09, Revision A.02., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [21] T. N. Wassermann, P. Zielke, J. J. Lee, C. Cézard, M. A. Suhm, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 7437–7448.
- [22] M. Albrecht, V. A. Soloshonok, L. Schrader, M. Yasumoto, M. A. Suhm, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 495–504.
- [23] J. S. Chickos, W. E. Acree, Jr., *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2002**, *31*, 537–698.
- [24] M. Farina, G. Di Silvestro, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *161*, 177–198.
- [25] M. A. Suhm, *Adv. Chem. Phys.* **2009**, *142*, 1–57.