

DIE BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION EINIGER TERTIÄRER AMINE UND QUATERNÄRER AMMONIUMSALZE¹⁾

Von G. FODOR, unter Mitarbeit von J. LESTYÁN, K. KOCZKA, J. TÓTH,
Ö. KOVÁCS, M. HALMOS und IRENE W. VINCZE

Institut für Organische Chemie der Universität Szeged

(Eingegangen am 11. Juli 1956)

Es wird eine Reihe von Untersuchungen über die Bestimmung der Konfiguration des Stickstoffatoms von tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen zusammenfassend erörtert und die Ursache deren konfigurativen Stabilität eingehend auf Grund der nicht-klassischen sterischen Spannung interpretiert. Als Modelle dienten Tropan, Granatan, Pyrrolizidin und Chinolizin-Derivate.

Die Voraussage über die Existenz optisch aktiver Verbindungen mit einem asymmetrischen Stickstoffatom stammt bereits von den Begründern der Tetraedertheorie, d. h. sie folgt aus strukturchemischen Überlegungen VAN'T HOFF's und aus der geometrischen Anschauung von LE BEL.

Die Suche nach einem Vertreter dieser Körperklasse war zu allererst in Händen von LE BEL [1] (1891) erfolgreich, indem er eine Lösung von Methyl-äthyl-isopropyl-isobutyl-ammoniumchlorid mit *P. glaucum* animpfte, wodurch die linksdrehende Form angereichert wurde.

POPE [2] und Mitarb. konnten später (1899) Methyl-allyl-benzyl-phenyl-ammonium-jodid in die spiegelbildisomere Formen zerlegen und beide in kristalliner Form fassen. Es fehlten später nicht an erfolgreichen Versuchen von JONES [3], WEDEKIND [4], MILLS [5], MEISENHEIMER [6], sowohl einfach gebaute wie auch spiranartige quartäre Ammoniumsalze, fernerhin optisch aktive Aminoxyde zu gewinnen und hiedurch zugleich den exakten präparativen Beweis für die tetraedrische Valenzorientierung des Ammonium-Stickstoffes zu erbringen. Es sei dazu bemerkt, dass die absolute Konfiguration quarternärer Ammoniumsalze in keinem dieser Fälle bestimmt werden konnte.

Wesentlich später als bei den Ammoniumsalzen gelang es PRELOG^{*} und WIELAND [7] (1944) ein optisch aktives tertiäres Amin, die sogenannte »TROEGER'sche Base«, durch Adsorption an Milchzucker aufzuteilen, was zugleich als ein erster handfester Beweis der pyramidalen Valenzorientierung des trikovalenten Stickstoffatoms gilt (Fig. 1).

Die optische Stabilität desselben ist durch das starre System bedingt, welches ein Durchschwingen der drei Stickstoff-Valenzen durch eine Ebene völlig verhindert.

1) Vorgetragen anlässlich eines Colloquiums an der Universität Münster (3. November 1955) und an den Technischen Hochschulen Darmstadt u. Stuttgart, (4. u. 7. November 1955). Kurzreferat: Angew. Chem., **68**, 188 (1955).

Diese hochwichtige Entdeckung besagt jedoch gar nichts über das ungebundene Elektronenpaar, das prinzipiell sowohl kugelsymmetrisch verteilt, als auch tetraedrisch orientiert sein kann. Die neuesten quantenmechanischen Berechnungen von LENNARD-JONES [8] u. a., ergaben jedoch, dass man für

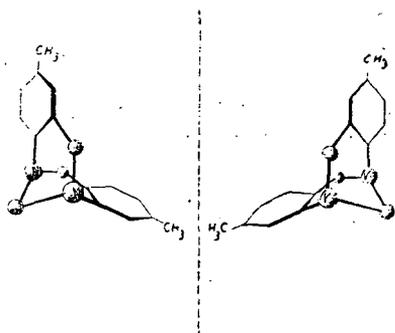


Fig. 1

verschiedene Materialkonstanten, wie z. B. unter Annahme vier unabhängiger, gleichberechtigter, d. h. tetraedrisch orientierter Stickstoff-Valenzen im Ammoniak und seinen Abkömmlingen, wie auch für hybridisierte Sauerstoff-Valenzen im Wassermolekül vielmehr übereinstimmende Werte erhält, als im Falle unorientierter »vierter« Stickstoff-Valenz bzw. von zwei »unorientierten« Sauerstoff-Elektronenpaaren.

Das Studium der Valenzorientierung des dreiwertigen Stickstoffes und zugleich die Bestimmung der absoluten Konfiguration von asymmetrischen oder pseudoasymmetrischen, Ammoniumstickstoff enthaltenden Verbindungen schien uns demnach angebracht.

Die Bestimmung der relativen [9] und absoluten [10], [11] Konfiguration der natürlichen Tropa-Alkaloide gab uns äusserst entsprechende Modellverbindungen für dieses Studium in die Hände, da Tropan einen, mit zwei Valenzen (nicht mit drei, wie bei der TROEGER'schen Base) starr verankerten Ringstickstoff enthält, dessen dritte und vierte Valenzrichtungen noch »frei« sind. Andererseits enthalten die meisten der natürlichen Vertreter dieser Verbindungsklasse *syn* (β)-ständige Sauerstoff-Funktion (en) [9] im Piperidinring, wie Pseudotropin, Ecgonin, ψ -Ecgonin, andere wieder zum Pyrrolidinring geknüpft, wie Valerin, Teloidin, Scopolamin und Oscin, wodurch die Möglichkeit zur Bestimmung der räumlichen Lage des »dritten« und »vierten« Substituenten am Stickstoff durch Ringschlussreaktionen prinzipiell gegeben ist.

Es lag bereits ein Versuch von MILLS, PARKIN und WARD [12] vor, wozu N-Methyl-piperidin-4-ol mit Bromessigester quaternisiert wurde, um eine der zwei gebildeten N-Epimeren dann zwecks Konfigurationsbestimmung in ein Lactonring enthaltendes Salz zu überführen, dieser scheiterte aber unseres heutigen Wissens [13] an der bevorzugten Sesselform des Sechsrings. Da nun Tropan, in Gegensatz zum Piperidin, wohl auch als *Endo*-methylimino-cykloheptan angesehen werden darf, könnte man mit Recht ein dynamisches Gleichgewicht der beiden Konstellationen des Sechsrings annehmen [9], das zugleich den Ringschluss der C_3 -OH-Gruppe mit der am Stickstoff haftenden Carboxymethylgruppe gestatten würde.

1952 fanden KOCZKA und LESTYÁN [13a], [14], dass Pseudotropin bei der Umsetzung mit Jodessigsäureäthylester (im folgenden J. E.) ein *einziges* N-Carboxymethyl-3 β -hydroxy-tropanium-jodid lieferte, das weder einer Umesterung, noch einer sauren Lactonisierung unterworfen werden konnte. Es fiel uns auf, dass auch beim Tropin, laut Schrifttumsangaben [15], unter ähnlichen Umständen ein einziges quartäres Ammoniumsalz sich bildete.

Die Darstellung der N-epimeren Verbindung wurde dann schon deshalb angestrebt, um ein lactonisierbares Ester-Ammoniumsalz zu erhalten. Es gelang

zu wenigen, keine Äthoxylgruppe enthaltenden, die richtigen C-, H- und J-Werte vorweisenden Kristallen führte, deren I. R.-Spektrum nach Dr. PLIVA [17] die für Lactone charakteristischen Bande enthält.

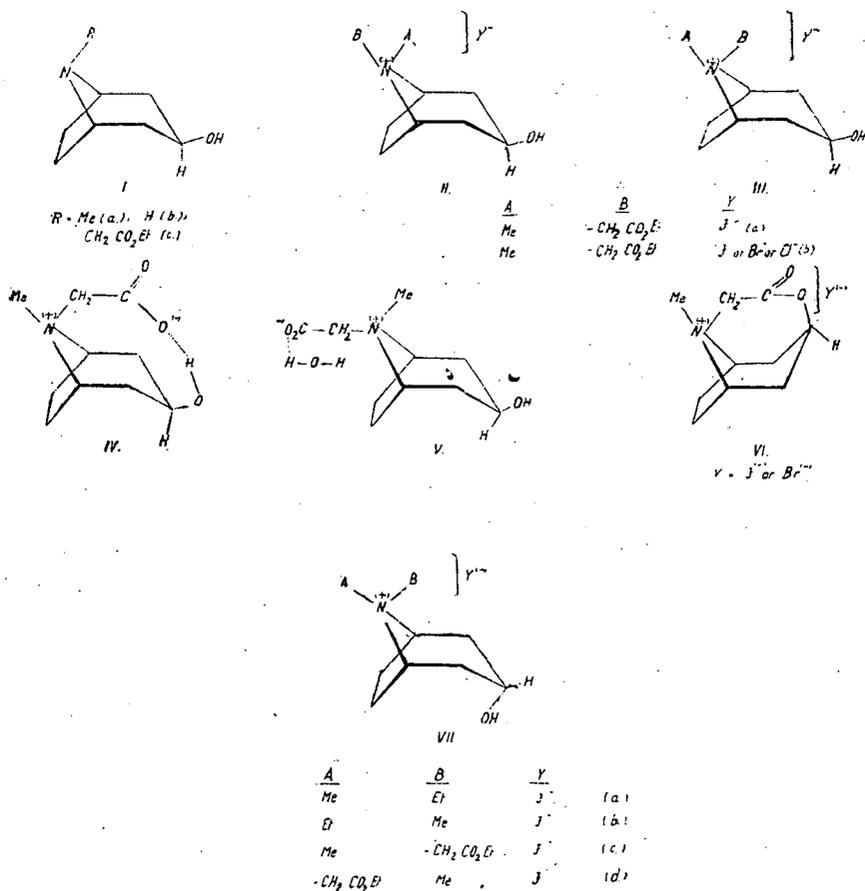


Fig. 3

In diesem Falle eines pseudoasymmetrischen quartären Stickstoffatoms liess sich demnach die absolute Konfiguration genau erkennen, woraus man zugleich auch auf die bevorzugte Na-Lage der Methyl- bzw. Carbäthoxymethylgruppe der Vorläufer, d. h. der tertiären Tropan-Amine, folgern kann (Fig. 3).

In einer zweiten Versuchsreihe setzten wir uns das Ziel, die Gültigkeitsgrenze der selektiven Quaternisierung in ihrer Abhängigkeit von der räumlichen Lage der C_3 -OH-Gruppe zu bestimmen. Tropin und *nor*-Tropin wurden demgemäss mit Äthyljodid umgesetzt, andererseits N-Äthyl-*nor*-tropin mit Methyljodid quarternisiert. Die so gebildeten Salze erwiesen sich auf Grund der Kristallstruktur [18], [20] (Tropin-äthojodid ist optisch isotrop, N-Äthyl-*nor*-tropin-methojodid hingegen anisotrop) und der DEBYE-SCHERRER-

schen Diagramme [19] als völlig verschieden. Dieselbe Reaktionsfolge soll in den Händen von FINDLAY [21] zu demselben Produkt («irregularly shaped crystals») geführt haben, während N-Äthyl-*nor*-tropin-propojodid und N-propyl-*nor*-tropin-äthojodid verschieden sind. Die genaue Zuordnung dieser N-Epimere in die *a*- oder *b*-Reihe [16] der Konfigurationen wird durch eine Zusammenarbeit mit Prof. C. Mc GILLAVRY (Amsterdam) auf röntgenanalytischer Basis demnächst erfolgen.

Unsere Befunde, die allerdings auf bei 25° durchgeführten Quaternisierungsreaktionen beruhen, (FINDLAY arbeitete bei 78°) liessen dagegen auch die Bildung der Äthylmethyl-*nor*-tropine als stereospezifisch — abhängig von der Reihenfolge des Eintritts der Gruppen »A« und »B« — erblicken. Diesen scheinbaren Widerspruch behoben ZEILE und Mitarbeiter [22], die die Quaternisierung verschiedenster Tropine in Acetonitril, d. h. bei 90° in verschiedener Substitutionsreihenfolge durchführten und schliesslich auf Grund von I. R.-Spektren unsere Annahme bezüglich der begünstigten Na-Konfiguration der zuerst an den Stickstoff gebundenen Gruppe als völlig berechtigt aussagten. Die Quaternisierung mittels J. E. (»B₊—J«) bzw. Methyljodid (»A—J«) führte ebenfalls zu epimeren Ammoniumverbindungen.

Die dritte Untersuchungsreihe erstreckte sich auf Tropanderivate die am Fünfring Sauerstoff-Funktion(en) besitzen [16], [18]. (\pm) 3 α ·6 β -Dihydroxy-tropan lieferte z. B. mit J. E. ein Estersalz nebst dem Lactonsalz. Ersteres konnte man nachträglich in das Letztere umwandeln. 3 α ·6 β -Dihydroxy-*nor*-tropan ergab hingegen unter Einwirkung von J. E. ein Carbäthoxymethylderivat, das durch Salzsäure wohl ein Hydrochlorid einer Carbonsäure, aber kein Lacton lieferte. Die Konfiguration dieser Hydrochloridsäure liegt danach fest: sie stellt das Na-Carboxymethyl-*nor*-3 α ·6 β -tropanium-chlorid dar. Bei der Quaternisierung mit Methyljodid fiel ein Estersalz an, welches nicht zum Lacton cyclisiert werden konnte und demgemäss als das Nb-Carboxymethyl-3 α ·6 β -dihydroxy-tropanium-salz angesehen werden muss (s. Fig. 4).

In diesen Fällen liegen also tertiäre und quaternäre Amine vor, deren *relative* Konfiguration eindeutig bestimmt werden konnte. Im Falle ψ -asymmetrischer Tropane bedeuten diese aber zugleich *absolute* Raumstrukturen. Bei Derivaten von 3 α ·6 β -Dihydroxy-tropan werden sie sobald zu absoluten Konfigurationen, wenn die bereits angedeuteten Versuche [11] zur Korrelation von (—) 3 α ·6 β -Dihydroxy-tropan mit einem der Hydroxy-proline einen Erfolg haben werden.

Anlässlich eines Colloquiums des einen von uns im Rahmen der G.D.Ch. an der Universität Münster äusserte Prof. F. MICHEEL in der Diskussion die Meinung, dass N-Carboxymethyl-3 α ·6 β -dihydroxy-*nor*-tropan und seine Ester die ersten Verbindungen seien, die einen einzigen asymmetrischen tertiären Stickstoff (— TROEGER-Base enthält zwei N-Atome —) stabiler und bekannter Konfiguration besitzen. Der Mangel an Lactonisierungstendenz durch Umesterung dieser Esterbase scheint die Auffassung kräftig zu unterstützen insbesondere, wenn man an die Leichtigkeit denkt, mit welcher das J. E.-Addukt des 3 α ·6 β -Dihydroxy-tropan spontan in das Lactonsalz umestert wird [18c]). Der entsprechenden N-Essigsäure kommt hingegen eine Zwitterion-Struktur zu. Diese lieferte kein Lacton, demgemäss muss hier die Carboxymethyl-Gruppe die Na Stellung (d. h. *trans* zur Hydroxylgruppe), folglich das Proton, die

hingegen auch keine Lactonisierung, obwohl dann der Stickstoff kaum mehr protoniert ist. In stark alkalischem Medium ist die Lactonisierung zwischen einem Carboxylat-Ion und einer alkoholischen OH-Gruppe an sich wenig wahrscheinlich.

Der vierte Abschnitt bezieht sich auf die Darstellung und Konfigurationsbestimmung *optisch aktiver* Tropan-ammoniumsalze.

Man ging zu diesem Zweck vom (—) Ecgoninol [24], [25] bekannter absoluten Konfiguration [10] aus; das man teils als Diacetat direkt quaternisierte, teils zum *nor*-Derivat abbaute, welches dann mit J. E. und darauffolgend mit Methyljodid umgesetzt wurde [30]. Fig. 5 erläutert die Ergebnisse dieser Versuche aufs Deutlichste. Das Produkt der umgekehrten Quaternisierung lieferte ein Lactonsalz, während bei der unmittelbaren Umsetzung ein Estersalz anfiel, welches nach Hydrolyse über das Betain sich nicht zum Ring schliessen liess. Den Lactonring konnte man öffnen, die hierbei entstandene Säure erwies sich sowohl hinsichtlich des Schmelzpunktes, wie auch dem Drehungsvermögen nach als verschieden von der epimeren Hydroxysäure. In der Reihe der direkten Quaternisierung lässt sich allgemein hin eine Abnahme der $[\alpha]_D$ -Werte erblicken, wogegen die, eine Na-ständige Carboxymethylgruppe enthaltenden Verbindungen jeweils die ausgeprägte Linksdrehung beibehalten [30] (Fig. 5).

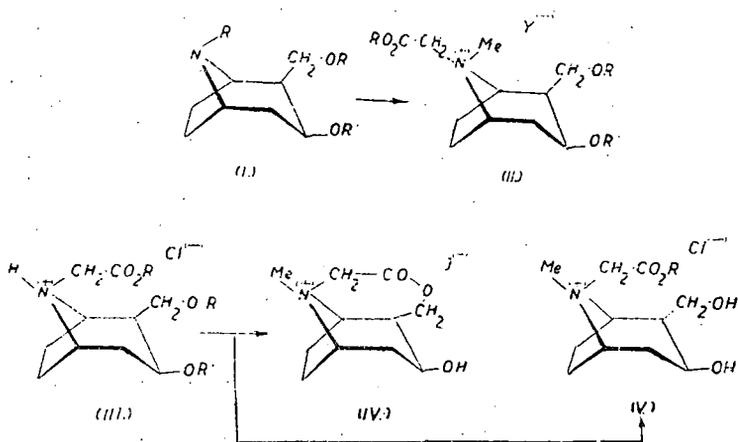


Fig. 5

Auf Grund dieser experimentellen Befunde unterliegt es keinem Zweifel, dass sämtliche bisher untersuchten tertiären Tropan-Amine, deren Konfigurationen auf diese einfache Weise ermittelt wurden, den zuerst eintretenden Substituenten in Na-Stellung zu tragen bevorzugen, weshalb die zunächst anstossende Gruppe die entgegengesetzte, Nb-Stellung einzunehmen hat. Hieraus folgt aber zugleich eine bestimmte Nb-Orientierung des ungebundenen Elektronenpaares, eine Konklusion, wozu man auch auf quantenmechanischem Wege [8] gelangen konnte.

Es taucht aber die Frage zugleich nach den Ursachen dieser auffallenden konfigurativen Stabilität auf. Es sei in dieser Beziehung darauf hingewiesen, dass eine, den Tropanderivaten eigene Selektivität bei der Quaternisierung von

Lupin, d. h. Chinolizinderivaten nicht mehr vorhanden ist, da z. B. 1^{1,1}-Diphenyl-Lupinin mittels Methyljodid's zwei, N-epimere quartäre Salze liefert [31], mit Jodessigester [32] entstehen aus Lupinin u. U. ebenfalls zwei stereoisomere Estersalze. Interessanterweise lagert sich einer dieser Lupinin-J. E. Addukte beim Kochen in Wasser in ein drittes Ester-Ammoniumjodid um. Diese Umwandlung möchten wir — bis auf weitere Konfigurationsbestimmungsversuche — einer am C₁₀-eher als am C₁-erfolgten Epimerisierung zuschreiben. Es ist nämlich allgemein bekannt [33], dass die elektronenanziehende Wirkung des Ammoniumstickstoffes (hier am C₁₀) eine Racemisierung am benachbarten C-Atom bevorzugt. Zur Entscheidung der Frage sind Versuche zur Darstellung von zwei N-Epimeren J. E. Addukte der (C₁)-*epi*-Lupininreihe bereits im Gange. Erfolgte nämlich das Durchschwingen am C₁₀, so müsste man zu einem Spiegelbildisomeren eines N-epimeren Alkyl-*epi*-Lupinins gelangen, wogegen die Epimerisierung am C₁ ein *epi*-Lupininderivat derselben sterischen Reihe liefern würde. Die zwei ortho-anellierten Piperidinringe unterliegen demnach eines »Umklappens« am tertiären Ringstickstoff während der Reaktion leichter, als es bei der Methylgruppe in Tropanolen erfolgt. Hingegen kann man bei Pyrrolizidinderivaten, die zwei ortho-anellierte Fünfringe enthalten, jeweils die Bildung nur eines einzigen quartären Salzes erwarten, was auch der Erfahrung [34] entspricht, da in diesem Falle die von den starr gebundenen Fünfringen herrührende sterische Spannung (siehe Fig. 7) das Durchschwingen der Substituenten durch die Ebene der N—C₅-Bindung energetisch nicht bevorzugt.

Unserer Auffassung nach können zwei Faktoren für die Bevorzugung der Na-Orientierung des »dritten«, d. h. acyclischen Substituenten im Tropan-Stickstoffatom verantwortlich gemacht werden.

Der eine besteht in der sterischen, von PITZER und Mitarbeitern entdeckten Spannung [26], die in dem, durch *meta*-Annelierung deformierten Fünfring besonders ausgeprägt sein muss und demzufolge die Methyl- (oder eine andere R-) Gruppe am Stickstoff in die Na-Lage durchschwingt. Diese Wirkung lässt

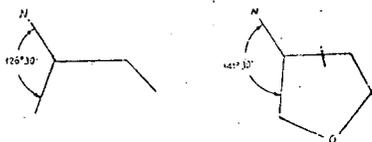


Fig. 6

sich auch durch die Formsprache der Konstellationsanalyse nach BARTON [27] ausdrücken, indem 1,3-di-*axial*-substituierte Cyclohexane die Gruppe grössten Raumanpruchs am C₂ ebenfalls *axial*-gebunden (d. h. alle drei vizinale Substituenten in *trans*-Stellung dem benachbarten) enthalten. Der Na-ständige Substituent im Sechsring des

Tropans ist nun, ebenso wie die starr gebundene Äthylengruppe, *axial* gebunden.

Ein zweiter Faktor, der die Häufigkeit der einen oder der anderen Extremelage der Gruppe R am Stickstoff zu beeinflussen vermag, liefert im Falle von β -ständigen OH-Gruppen die Möglichkeit zur Bildung einer H-Brücke, die bei *Pseudotropinen* und *Ecgoninolen* in Richtung des Piperidinringes liegt, bei *3 α* ·*6 β* -Dihydroxy-tropan umgekehrt den Fünfring zu überbrücken vermag.

Auf Grund der bereits mitgeteilten Befunde kann man das Zusammen- oder Gegeneinanderwirken dieser beiden Faktoren erwägen.

Im $3\alpha \cdot 6\beta$ Dihydroxy-tropan müssen die beiden Effekte parallel wirken; die ausgeprägte Selektivität der Reaktionen an der trivalenten Stufe steht hiermit im Einklang [16].

Bei Ecgoninol [30], und Pseudotropin-Derivaten [14b], da hier die selbe Na-Konfiguration zu überwiegen scheint, wie bei den Tropan- 6β -olen, ist hingegen die Wirkung sowohl der C_2 CH_2OH , wie auch die der C_3 β -OH Gruppe — im Vergleich zur Stärke der Pitzer-Spannung — belanglos.

Die Rolle der PITZER-Spannung, d. h. des sterischen Faktors, ist demnach der der H-Brücke weit überlegen. Jedenfalls muss der Einfluss der intramolekularen H-Brücke im Falle der 3β -Hydroxy-Derivate schon deshalb weit schwächer sein, als bei den 6β -substituierten Tropanolen, da die Sesselform des Sechsrings sowohl laut röntgenspektroskopischen Untersuchungen [28], wie auch nach theoretischen Überlegungen [29] viel häufiger vorkommt als die Wannenförmigkeit.

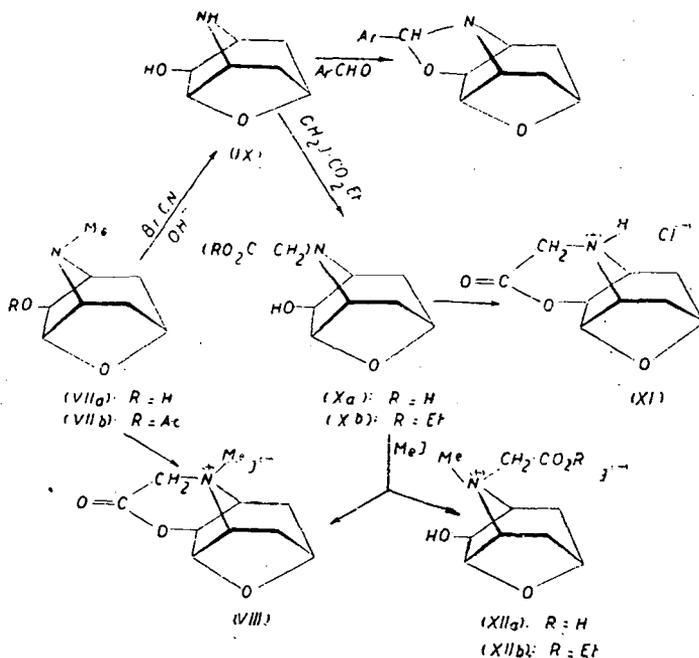


Fig. 7

Um ein genaues Ausmass der PITZER'schen Spannung als einer stabilitätsbeeinflussenden Bedingung zu erbringen, dehnten wir unsere Untersuchungen auf die Reihe des Oscins aus [16], [35], wo der Brückenschlag von C_3 zum C_6 eine Annäherung des Pyrrolidinringes zur Koplanarität und hiedurch eine Abnahme der konfigurativen Stabilität am Stickstoff zu erwarten war. Den Regeln der darstellenden Geometrie entsprechend wurde nun das Modell des $3\alpha \cdot 6\beta$ -Dihydroxy-tropan und dessen Anhydro-Derivatives, des Oscins konstruiert, wodurch sich ein um 15° grösserer α -Wert für das letztere ergab. Dies

bedeutet zugleich einen viel geringeren Pitzer-Effekt, d. h. geringere konfigurative Stabilität der Substituenten am Stickstoff (Fig. 6).

Die Versuche mit Oscin und J. E. führten zum Lactonsalz, eine Reaktion, die sich aber ganz besonders glatt unter Anwendung von Acetyl-Oscin vollzieht. Dies gilt zugleich als indirekter Beweis für das Vorliegen einer innermolekularen H-Brücke im ersten Falle.

Die (umgekehrte) Alkylierung von *nor*-Oscin mittels J. E. ergab eine Carbäthoxymethyl-Verbindung, die aber nach dem Verseifen in ein Lactonsalz überführt wurde. Hieraus folgt die Leichtigkeit des Durchschwingens der Methylgruppe am Stickstoff und zugleich die Nb-Konfiguration der Carboxymethylgruppe in diesem Lacton.

Die Quaternisierung der Esterbase lieferte zwei Stoffe nebeneinander: ein nicht lactonisierbares Estersalz und das bekannte Lactonsalz (Fig. 7).

Die Selektivität der Quaternisierungsreaktion wird demnach in den $3\alpha \cdot 6\beta$ -überbrückten Tropanen infolge der Näherung des Pyrrolidin-Fünfringes zur Koplanarität stark vermindert.

Ein anderer, auf verschiedenem Wege erbrachte, allerdings negative Beweis dafür, dass der im Tropan verzerrte Fünfring die Ursache für die konfigurative Stabilität des Stickstoffes ist, konnte durch Überprüfen von Granatan- 3β -olen, d. h. an einem aus zwei *meta*-annelierten Sechsringen bestehenden System, erzielt werden [36]. In diesem Falle lieferte die tertiäre Base mit J. E. zwei N-epimere Salze, wogegen die *nor*-Base bei der umgekehrten Reihenfolge der Einführung der Gruppen »A« und »B« bloss eine einzige, offenbar die thermodynamisch stabilste Ammoniumverbindung lieferte.

Da im letzteren Falle das Vorliegen des PITZER-Effektes nicht mehr zu erwarten war, gelten diese Befunde als Unterstützung obiger Feststellungen.

* * *

Die präparativ-chemische Bearbeitung der Frage der Valenzorientierung und der Konfigurationsbestimmung von Ammoniumsalzen an Hand der Tropane als geeigneten Modellverbindungen erlaubte demnach zum ersten male die Bestimmung der absoluten und relativen Konfigurationen in einer Reihe von tertiären Aminen und quaternären Ammonsalzen.

Zugleich erhielt man eine chemische Unterstützung für die quantenmechanische Deutung über die Hybridisation sämtlicher Stickstoffelektronen schon an der tertiären Stufe des Atoms, wodurch unsere diesbezüglichen Kenntnisse doch einigermaßen erweitert werden konnten. Eine Erweiterung dieser Untersuchungen erfolgt in mehrere Richtungen. Einerseits bemüht sich K. KOCZKA Prolinol und Hydroxy-prolinol in diesen Kreis durch Prüfung der Selektivität der Quaternisierung einzubeziehen. Ähnliche Versuche an Hand des Prolinols sind bereits auch von HARFENIST [37] (The Wellcome Research Labs., Tuckahoe U. S. A.) in Gang gesetzt worden. Andererseits beabsichtigen V. HORÁK und K. VERES (Karls-Universität, Praha) S-substituierte Thia-des-aza-tropanole herzustellen, um die Konfiguration des trikovalenten Sulfonium-schwefelatoms in diesem Skelett bestimmen zu können. Diese Versuche werden teils in dem hiesigen Laboratorium, teils in dem zu Praha durchgeführt werden²⁾.

²⁾ Die Tschechoslowakische Regierung unterstützte diese Forschungspläne durch Bewilligung je eines Reisestipendiums für V. Horák u. K. Veres nach Ungarn.

Zum Schluss sei der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und für das rege Interesse gedankt.

* * *

Frau FODOR- Dr. É. VARGA, wie auch Frl. K. LÁNG und R. MINÁRO-VICS führten die riesige Anzahl von Mikroanalysen mit grosser Genauigkeit durch, wofür wir zu Dank verpflichtet sind.

Literatur

- [1] *Le Bel, J. A.*: Compt. Rend., **112**, 724 (1891).
- [2a] *Pope, W. J., S. J. Peachey*: J. Chem. Soc., **75**, 1127 (1899).
- [2b] *Pope, W. J., A. W. Harvey*: *ibid.*, **79**, 834 (1901).
- [3] *Jones, H. O.*: J. Chem. Soc., **85**, 223 (1904).
- [4] *Wedeking, E., O. Wedeking*: Ber., **43**, 2707 (1910).
- [5] *Mills, W. H., E. H. Warren*: J. Chem. Soc., **127**, 2507 (1925).
- [6] *Meisenheimer, J.*: Ann., **397**, 273 (1913).
- [7] *Prelog, V., P. Wieland*: Helv. Chim. Acta, **27**, 1127 (1944).
- [8a] *Hall, G. G., J. Lennard-Jones*: J. Proc. Roy. Soc. B, **205**, 357 (1951).
- [8b] *Pople, J. A.*: Proc. Roy. Soc. B, **202**, 323 (1950).
- [9] *Fodor, G.*: Experientia, **11**, 129 (1955).
- [10] *Hardegger, E., E. Ott*: Helv. Chim. Acta, **38**, 312 (1955).
- [11] Die Korrelation von (—) 3 α -6 β -Dihydroxy-tropan mit D oder L Oxoprolin ist in Händen von Ö. Kovács, D. Bánfi und J. Lestyán (dasselbe Institut) bereits in die Wege geleitet worden. Auf Grund der Hudson'schen Laktonegel konnte der C₆-OH Gruppe neuerdings im natürlichen (—) 3 α -6 β -Dihydroxy-tropan D-Konfiguration zugeschrieben werden (*G. Fodor, I. Vincze u. J. Tóth*, Experientia, im Druck befindlich).
- [12] *Mills, W. H., J. D. Parkin, W. J. V. Ward*: J. Chem. Soc., 2625 (1927).
- [13a] *Fodor, G., J. Lestyán*: Vortrag am Kongress f. Organ. Chemie d. Vereins Ungarischer Chemiker, Szeged, 20. September 1952.
- [13b] *Fodor, G., J. Lestyán*: Magy. Kém. Foly., **59**, 240 (1953).
- [14a] *Fodor, G., K. Koczka, J. Lestyán*: Magy. Kém. Foly., **59**, 242 (1953).
- [14b] *Fodor, G., K. Koczka, J. Lestyán*: J. Chem. Soc., 1411 (1956).
- [15] *Van Son, A.*: Arch. Pharm., **235**, 685 (1898).
- [16] Bezüglich Nomenklatur der N-epimeren Tropane s. *Fodor, G., J. Tóth, I. Vincze*: J. Chem. Soc., 3504 (1955).
- [17] Inst. f. Organ. Chem. Forschung d. Tschechoslowakischen Akademie d. Wissenschaften.
- [18a] Vortrag von *Tóth, J.*, am Kongress f. Organische Chemie in Debrecen, 27. 9. 1953.
- [18b] *Fodor, G., J. Tóth, J. Lestyán, I. Vincze*: Vegyip. Kut. Int. Közl., **4**, 293 (1954).
- [18c] *Fodor, G., J. Tóth, I. Vincze*: Helv. Chim. Acta, **37**, 907 (1954).
- [19] Röntgen-Diagramme wurden im Forschungsinstitut f. Schwerindustrie (Veszprém) von Herrn *Almássy, A.*, aufgenommen.
- [20] Herrn Prof. Dr. *Sándor Koch* und Herrn Dr. *Gyula Grasselly* (Mineralogisches Inst. dieser Universität) sei für die freundliche Bereitung und Auswertung der Mikrophotogramme herzlichst gedankt.
- [21] *Findlay, St. P.*: J. Amer. Chem. Soc., **75**, 3204 (1953).
- [22] *Zeile, K., W. Schulz*: Chem. Ber., **88**, 1078 (1955).
- [23] *Fodor, G., J. Tóth, I. Koczka, I. Vincze*: Angew. Chem., **68**, 153 (1956).
- [24] *Rosenmund, K.W., F. Zymalkowski*: Chem. Ber., **85**, 152 (1952).

- [25] *Fodor, G., Ö. Kovács*: J. Chem. Soc., 724 (1953).
- [26] *Beckett, Ch. W., K. S. Pitzer, R. Spitzer*: J. Amer. Chem. Soc., 69, 2488 (1947).
- [27] *Barton, D.H.R.*: Chem. and Ind., 664 (1953) und persönliche Diskussion (Zürich, 25. Juli 1955).
- [28] *Visser, J. W., J. Manassen, J. L. de Vries*: Acta Cryst., 7, 288 (1954).
- [29] *Jones, N.*: J. Amer. Chem. Soc., 75, 4839 (1953); *Archer, S., R. T. Lewis*: Chem. and Ind., 853 (1954); *Nickon, A.*: J. Amer. Chem. Soc., 77, 4094 (1955).
- [30] *Kovács, Ö., G. Fodor, M. Halmos*: J. Chem. Soc., 873 (1956).
- [31] *Schöpf, Cl., E. Schmidt, W. Braun*: Ber., 64, 683 (1931).
- [32] *Fodor, G. und Mitarb.*: Referatenband, XIV. Internationaler Kongress f. reine u. angew. Chemie S. 40. Referat no. 64.
- [33] *Hamett, L. P.*: »Physical Organic Chemistry«, Mc Graw-Hill Book Co., New-York, 1940, S. 243; vgl. *Hughes, E. D., C. K. Ingold*: J. Chem. Soc., 523 (1933).
- [34] *Leonard, Nelson, J.*: »Senecio Alkaloids« in der Monographie: *Manske-Holmes*: The Alkaloids, Acad. Press, N. Y., 1950, S. 119.
- [35] *Fodor, G.*; Vortrag, Hauptjahrestagung der Chem. Ges. D.D.R. 23. Nov. 1954; vgl. *Fodor, G., Ö. Kovács, J. Tóth, I. Weisz, I. Weisz-Vincze*: Tagungsber., 137 (1955).
- [36] *Ö. Kovács, B. Matkovics*: Acta. Chim. Acad. Sci. Hung. (im Druck).
- [37] Privatmitteilung in einem Briefe zu dem einen von uns (*G. Fodor*).