

### 115. Woldemar Schneider: Aconitum-Alkaloide, VI. Mitteil.<sup>1)</sup>: Zur Konstitution der Alkamine des Aconitins und Delphinins<sup>\*)</sup>

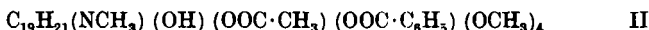
[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.,  
Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. Merz]

(Eingegangen am 3. November 1955)

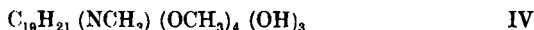
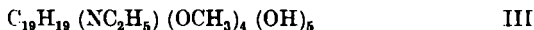
Aus den Reduktionsprodukten von Aconitin und Delphinin bzw. deren Jodmethylaten mit  $\text{LiAlH}_4$  sowie aus den entsprechenden IR-Spektren wird geschlossen, daß die genannten Alkaloide einen 1-Alkyl-2-hydroxy- $\Delta^3$ -tetrahydropyridin-Ring besitzen.

Während für die einfacher gebauten und weniger toxischen Aconitum-Alkaloide vom Typus des Atisins und Staphisins ein 5-gliedriges Grundgerüst mit einer kernständigen Doppelbindung als gesichert anzusehen ist, kann im Falle der beiden Hauptalkaloide Aconitin und Delphinin auf Grund der bisherigen Ergebnisse der Strukturermittlung noch nicht entschieden werden, ob die polycyclischen Gerüste perhydriert sind, oder ob kernständige Doppelbindungen vorhanden sind.

Die diesbezüglichen Untersuchungen, über welche im folgenden berichtet wird, wurden an den Alkaminen des Aconitins (I) und Delphinins (II) durch-



geführt, deren Formeln gesichert sind. Aconin (III) und Delphonin (IV) unterscheiden sich lediglich im Gehalt an Hydroxygruppen sowie im Substituenten am tertiären Stickstoff:



Die katalytische Hydrierung von II unter Druck<sup>2)</sup> hat ergeben, daß lediglich der Phenylrest der *O*-Benzoylgruppe hydriert wird, da das erhaltene Hexahydrodelphinin bei der Hydrolyse neben Essigsäure Hexahydrobenzoesäure liefert, eine Beobachtung, die auch am Oxodelphinin gemacht wurde. IV nimmt demzufolge bei der katalytischen Hydrierung keinen Wasserstoff auf. Wie W. Freudenberg<sup>3)</sup> und W. A. Jacobs und Mitarbb.<sup>4)</sup> gefunden haben, trifft dies in gleicher Weise für I und das Oxonitin zu. Beide Alkamine III und IV verhalten sich also bei der Hydrierung indifferent.

Da jedoch das Fehlschlagen aller Hydrierungsversuche keineswegs die Anwesenheit eines auf diese Art nicht erfaßbaren ungesättigten Systems ausschließt, haben L. C.

<sup>\*)</sup> Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde anlässlich des XIV. Internationalen Kongresses für reine und angewandte Chemie in Zürich 1955 vorgetragen.

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: W. Schneider, Chem. Ber. 89, 762 [1956]; voranstehend.

<sup>2)</sup> W. A. Jacobs u. L. C. Craig, J. biol. Chemistry 127, 361 [1939].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1962 [1936].

<sup>4)</sup> W. A. Jacobs, R. C. Elderfield u. L. C. Craig, J. biol. Chemistry 128, 439 [1939].

<sup>5)</sup> L. C. Craig, L. Michaelis, S. Granick u. W. A. Jacobs, J. biol. Chemistry 154, 293 [1944].

Craig und Mitarbb.<sup>5)</sup> umfangreiche UV-spektroskopische Untersuchungen an verschiedenen Aconitum-Alkaloiden und ihren Derivaten durchgeführt. Die Verbindungen III und IV weisen zwischen 2200 Å und 2600 Å eine starke Endabsorption auf, die für konjugierte Doppelbindungen charakteristisch ist. Jedoch zeigen alle Spektren keine ausgeprägten Maxima.

Da auf Grund dieser UV-spektroskopischen Untersuchungen allein keine sichere Aussage über das tatsächliche Vorhandensein eines ungesättigten Systems gemacht werden konnte, wurden zur weiteren Klärung dieser wichtigen Frage die IR-Spektren herangezogen\*), da einige dieser Spektren, welche im Zusammenhang mit anderen Fragestellungen aufgenommen wurden<sup>1)</sup>, einen Beitrag zu diesem Problem zu liefern schienen.

Demnach weisen I und II in ihren IR-Spektren<sup>1,6)</sup> bei 6.06 bzw. bei 6.08  $\mu$  schwache Banden auf. In diesem Bereich absorbieren C=C- und C=N-Bindungen. Dagegen zeigt das Spektrum des Oxonitins<sup>1)</sup> eine sehr scharfe und recht kräftige Bande bei 6.08  $\mu$ .

Eine weitere und zugleich bessere Aussage über die Existenz von Doppelbindungen im Grundgerüst der Alkaloide war jedoch von den Spektren der Alkamine zu erhoffen, da durch das Fehlen der Estercarbonylgruppen und der Benzoylgruppen die diesen Gruppierungen entsprechenden Absorptionsbanden wegfallen und dadurch die Auswertung des 6- $\mu$ -Bereiches vereinfacht wird.

In einer früheren Mitteilung<sup>6)</sup> wurde berichtet, daß bei der Untersuchung des oxydierten Alkamins von II, des Oxodelphonins, wider Erwarten im IR-Spektrum neben der Bande des Lactamcarbonyls eine weitere Bande bei 5.78  $\mu$  auftritt, die, obwohl die Verbindung nach ihrer übersichtlichen Bildungsweise carbonylfrei sein müßte, einer weiteren Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Die gleiche Beobachtung wurde beim Nor-Aconin (Teilformel S. 773<sup>1)</sup>) gemacht, denn auch diese Base müßte auf Grund ihrer Darstellungsweise frei von Carbonylfunktionen sein.

Dieser überraschende Befund machte eine eingehende Überprüfung der Alkamine III und IV notwendig, denn beide Alkamine werden als Aminocarbinole formuliert, da alle Versuche, die Basen mit Carbonylreagenzien in Reaktion zu bringen, ohne Erfolg geblieben sind, zumal auch die Sauerstofffunktionen durch Darstellung der entsprechenden Acetylderivate eindeutig als Hydroxygruppen festgelegt werden konnten<sup>7,8)</sup>.

IV wurde einerseits durch Verseifung aus II mit methanolischer Natronlauge gewonnen<sup>5,8)</sup>. Dabei wurde tunlichst vermieden, die freie, mehrmals umgefällte Base mit carbonylhaltigen Lösungsmitteln in Berührung zu bringen, um jede Fehlermöglichkeit bei der Aufnahme des IR-Spektrums auszuschließen. Andererseits wurden III und IV durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> aus den Stammalkaloiden mit weit besseren Ausbeuten (rd. 60 % d. Th.) als durch alkalische Verseifung gewonnen. Benzoyl- und Acetylgruppen wurden dabei

<sup>6)</sup> W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **590**, 155 [1954].

<sup>\*)</sup> Hrn. Prof. Dr. R. Mecke, Direktor des Physikalisch-Chemischen Instituts der Universität Freiburg i. Br., und seinen Mitarbeitern bin ich für die Registrierung der IR-Spektren und wertvolle Hinweise bei der Auswertung derselben zu großem Dank verpflichtet.

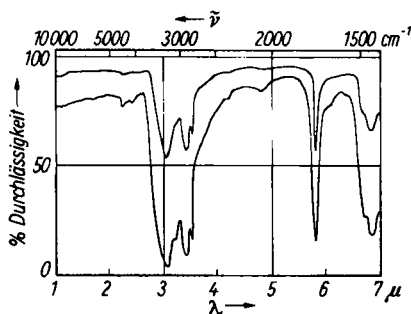
<sup>7)</sup> K. Tamura, Liebigs Ann. Chem. **533**, 183 [1938].

<sup>8)</sup> W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **233**, 86 [1950].

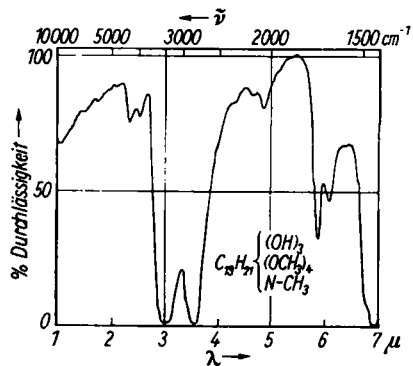
zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, die als Phenylbenzylurethan bzw. Dinitrobenzoesäureester charakterisiert wurden.

Um ein Vergleichspräparat für das mittels  $\text{LiAlH}_4$  gewonnene III zu haben, wurde III außerdem aus I durch Hydrolyse mit Wasser im Rohr bei  $170^\circ$  gewonnen<sup>9,10</sup>). Da das freie III nicht kristallisiert, wurde es in beiden Fällen in das gut kristallisierende Hydrochlorid übergeführt. IV und Nor-Delphonin (Teilformel, S. 773)<sup>6</sup>) liefern hingegen wie Nor-Aconin<sup>1</sup>) keine beständigen Salze. Delphonin-hydrochlorid ist einige Zeit unter Luftabschluß haltbar, zersetzt sich aber bald unter Bräunung, wobei es zu einem Öl zusammenfließt.

Die auf hydrolytischem oder reduktivem Wege gewonnenen Alkamine III und IV bzw. ihre Salze zeigen keinerlei Unterschiede im Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt sowie optischer Drehung. Insbesondere stimmen sie in ihren IR-Spektren völlig überein.



Abbild. 1. IR-Spektrum von Aconin-hydrochlorid, fest, geschmolzen. a) Obere Kurve: Durch Hydrolyse aus I mit Wasser gewonnen, b) Untere Kurve: Durch Reduktion aus I mit  $\text{LiAlH}_4$  gewonnen



Abbild. 2. IR-Spektrum von Delphonin (IV), fest, geschmolzen

Völlig unerwartet tritt in den Spektren der Alkamine bzw. ihrer Salze (Abbild. 1 und 2) eine scharfe Carbonylbande bei  $5.87\ \mu$  auf. IV zeigt weiterhin in seinem Spektrum eine Bande bei  $6.08\ \mu$ , die sich in den Spektren von I, II und des Hydrochlorids von III schwach, im Oxonitin und Oxodelphinin hingegen stark findet, und die einer  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung zuzuordnen ist. Im Nor-Aconin ist diese Bande nach  $6.18\ \mu$ , im Hydrobromid von I nach  $6.17\ \mu$  verschoben.

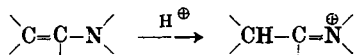
Bei der Salzbildung erfahren die Banden der  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung keine Verschiebung nach höheren sondern in einigen Fällen eine solche nach niedrigeren Frequenzen, so daß die  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung in Konjugation mit der Carbonylgruppe stehen muß.

Das Ausbleiben einer Verschiebung nach höheren Frequenzen bei der Salzbildung ist zugleich ein Indiz für die Lage der Doppelbindung zum Stickstoff.

<sup>9</sup>) H. Schulze, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **244**, 165 [1906].

<sup>10</sup>) R. Majima u. H. Sugimoto, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1466 [1924].

Durch die Untersuchungen von R. M. Hixon und I. B. Johns<sup>11)</sup> ist bekannt, daß die Einführung einer  $\alpha,\beta$ -ständigen Doppelbindung in primäre und sekundäre Ringbasen die Basizität abschwächt. Ergänzend hierzu prüften R. Adams und J. E. Mahan<sup>12)</sup> die Basizität tertiärer Vinylamine in der Erwartung, daß bei diesen Basen der gleiche, die Basizität vermindernde Effekt durch die Doppelbindung auftritt. Die untersuchten 1,2-Dialkyl- $\Delta^2$ -tetrahydropyridine erwiesen sich jedoch stärker basisch als die entsprechenden Piperidine. Der Anstieg der Basizität wird mit der Bildung quartärer Salze gedeutet:



Dieser Übergang ist die Ursache für die von N. J. Leonard und V. W. Gash<sup>13)</sup> gefundene Verschiebung der C=C-Bande im IR nach höheren Frequenzen um ca. 20–50  $\text{cm}^{-1}$  bei der Salzbildung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Amine, wobei gleichzeitig Intensitätssteigerung der Absorption beobachtet wird. Bei  $\beta,\gamma$ -ungesättigten tertiären Aminen ist eine derartige Verschiebung der C=C-Bande nicht möglich. Das Ausbleiben dieser charakteristischen Frequenzverschiebung bei den Salzen von III und IV bzw. des Nor-Aconins und des Nor-Delphonins spricht also eindeutig gegen das Vorliegen eines Enamins, obwohl beide Alkamine nach den Messungen von L. C. Craig und Mitarbb.<sup>5)</sup> starke Basen sind und nach den bereits erwähnten UV-spektroskopischen Untersuchungen<sup>5)</sup> bei der Messung in saurer Lösung veränderte Lage und Intensität der Absorption zeigen.  $\text{LiAlH}_4$  reduziert die Alkamine III und IV nicht weiter zu den in solchen Fällen zu erwartenden Dihydroderivaten, was gleichfalls gegen das Vorliegen eines Enamins spricht.

In Übereinstimmung hiermit steht das Verhalten der Jodmethylate von II und IV gegenüber  $\text{LiAlH}_4$ . Beide quartären Verbindungen werden bei der Reduktion zu IV entalkyliert, da das Jodmethylat von II noch gleichzeitig Reduktion an beiden Estergruppen erfährt.

Die reduzierenden Eigenschaften des Nor-Aconins<sup>1)</sup> gaben Veranlassung, auch die Alkamine III und IV, ihre Oxoderivate und das bereits beschriebene Nor-Delphonin<sup>6)</sup> daraufhin zu prüfen. In der Tat reduzieren alle genannten Verbindungen ammoniakalische Silberlösung, Permanganatlösung in schwefelsaurer Lösung und Fehlingsche Lösung. Diesen Verbindungen ist gemeinsam, daß die in den Alkaloiden I und II mit Essigsäure und Benzoesäure veresterten beiden OH-Gruppen frei vorliegen, so daß eine dieser OH-Gruppen im ursächlichen Zusammenhang mit dem Reduktionsvermögen der O-acyl-freien Derivate stehen muß.

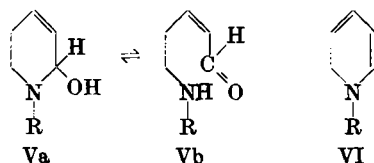
Die reduzierenden Eigenschaften sowie das Auftreten der Carbonylbanden in den IR-Spektren der Alkamine und ihrer Derivate finden eine Erklärung, wenn für den N-haltigen Ring die Struktur eines Carbinolamins vom Typus

<sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. **49**, 1786 [1927].

<sup>12)</sup> J. Amer. chem. Soc. **64**, 2588 [1942].

<sup>13)</sup> J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 [1954].

des 1-Alkyl-2-hydroxy- $\Delta^3$ -tetrahydropyridins (V) zugrunde gelegt wird, dessen OH-Gruppe in I und II den Acetylrest trägt:



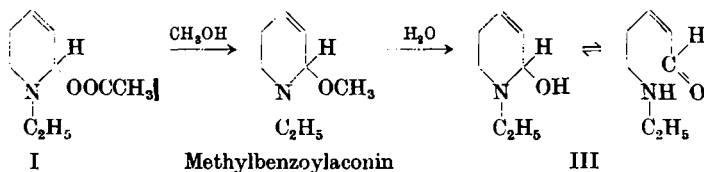
Derartige Carbinolamine sind tautomer mit den entsprechenden  $\omega$ -N-Alkylamino-aldehyden (Vb), welche bekanntlich sehr unbeständige Substanzen von starkem Reduktionsvermögen sind. Auch die Salze dieser Verbindungsklasse sind leicht zersetzlich, so daß das Fehlschlagen der Versuche, beständige Salze zu erhalten, erklärlich ist. Eine Ausnahme macht lediglich das Hydrochlorid von III. Die latente Aldehydgruppe in den fraglichen Verbindungen ist also für das Auftreten der Carbonylbanden in den IR-Spektren verantwortlich.

Die Formulierung V für den N-haltigen Ring der Alkamine vermag eine Reihe der bisherigen Befunde zu erklären:

1. I und II sowie ihre Oxoderivate Oxonitin und Oxodelphinin spalten bei der Pyrolyse unter Bildung einer neuen Doppelbindung Essigsäure aus dem O-Acetylrest ab. Diese Doppelbindung steht in Konjugation zu der bereits vorhandenen Doppelbindung<sup>5)</sup> (Teilformel VI).

2. Die im IR beobachtete Verschiebung der C=C-Bande nach niedrigeren Frequenzen erklärt sich aus der Konjugation zur Carbonylgruppe der offenkettigen  $\omega$ -Aminoaldehydform.

3. Die bekannte Reaktion zwischen I bzw. II und Methanol, welche unter Austausch der Acetoxygruppe gegen Methoxyl verläuft, also Methylbenzoylaconin bzw. Methylbenzoyldelphonin liefert, beweist das besondere Reaktionsvermögen dieses die Acetylgruppe tragenden Hydroxyls, zumal diese OH-Gruppe auch ihren Acetylrest bei der Hydrolyse viel leichter abgibt als die mit Benzoesäure veresterte. Im Falle des Methylbenzoylaconins gelang H. Schulze<sup>9)</sup> die Spaltung in III, Benzoesäure und Methanol, so daß folgender Reaktionsablauf anzunehmen ist (Teilformeln):



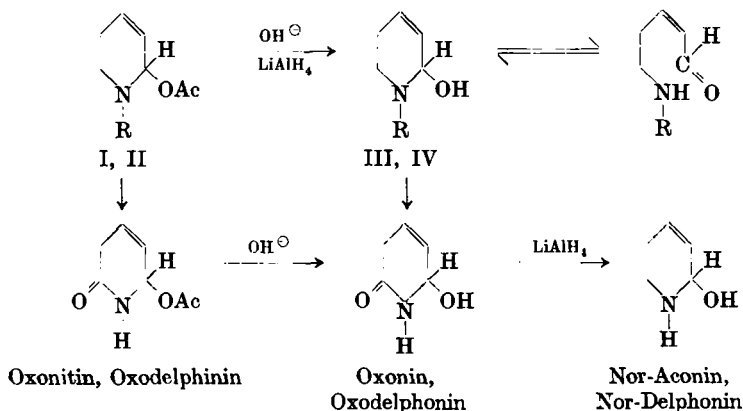
4. Oxonitin und Oxodelphinin tauschen ihre Acetoxygruppe ebenfalls gegen Methoxyl aus<sup>4, 14)</sup>, jedoch erst bei Verwendung von salzsäurehaltigem Methanol. Dieses Verhalten der Oxoderivate steht in bemerkenswertem Gegensatz zu dem der Basen I und II. Da W. A. Jacobs und Mitarbb.<sup>14)</sup>

<sup>14)</sup> W. A. Jacobs u. L. C. Craig, J. biol. Chemistry **186**, 303 [1940].

bei dieser Reaktion aus Oxodelphinin neben Methylbenzoyloxodelphinon noch eine Nitrosoverbindung der wahrscheinlichen Zusammensetzung  $C_{33}H_{42}O_{10}N_2$  isolieren konnten, welche das Derivat eines sekundären, vermutlich mit Methylbenzoyloxodelphinon isomerenamins ist, ist anzunehmen, daß in diesen Oxoderivaten erst nach ihrer Isomerisierung zum sekundären Amin der Austausch der Acetoxygruppe gegen Methoxyl erfolgt, da dann die gleichen Vorbedingungen für diesen Austausch geschaffen sind wie im Falle von I und II, lediglich mit dem Unterschied, daß letztere tertiäre Basen, die isomerisierten Oxoverbindungen aber sekundäre Basen sind.

5. Die CO-Gruppe der Lactamgruppe der Oxoderivate steht nach Ausweis der UV-Spektren<sup>6)</sup> nicht in Konjugation zur Doppelbindung im N-haltigen Ring.

6. Die Gruppierung  $>N-CH-OH$  verleiht den Verbindungen neben den reduzierenden stark basischen Eigenschaften<sup>15)</sup>, was im Einklang mit der starken Basizität von III und IV steht. Die untenstehenden Teilformeln veranschaulichen die beschriebenen Zusammenhänge und Bildungsweisen der einzelnen Verbindungen.



Versuche zur Synthese derartiger einfacher Modellspezies zur Stützung dieser Abbaureaktionen sind im Gange.

#### Beschreibung der Versuche

Delphinon (IV): In einem mit Tropftrichter, Gaseinleitungsrohr, Kühler und KPG-Rührer versehenen Kolben wird eine Lösung von 1.5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 200 ccm absol. Äther unter Durchleiten von trockenem,  $\text{CO}_2$ -freiem Stickstoff turbinert. Zwischen Kühler und Kolben befindet sich ein kleiner Soxhlet-Extraktor, in dessen Hülse 1 g II vorgelegt wird. Nach dem Anheizen auf dem Wasserbad wird 5 Stdn. extrahiert. Nach dieser Zeit ist alles II aus der Hülse herausgelöst und noch  $\text{LiAlH}_4$  im Überschuß vorhanden. Nach dem Kühlen mit Eis/Kochsalzmischung wird vorsichtig mit kleinen Eisstückchen hydrolysiert. Die ausgefallenen Hydroxyde werden mit verd. Schwefelsäure in Lösung gebracht und die schwach saure Lösung von der Ätherphase getrennt. Die saure Lösung wird zweimal mit Äther ausgeschüttelt und mit der Ätherphase des Reduktionsgemisches vereinigt. Die eingedampfte Ätherlösung wird nach der Überführung in eine Mikrodestil-

<sup>15)</sup> F. A. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson u. E. Schlittler, J. chem. Soc. [London] 1954, 1242.

lationsapparatur völlig vom Äther befreit und die zurückbleibende farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit unter Normaldruck fraktioniert destilliert. Die beiden ersten Fraktionen (Sdp. 75–82°) werden mit 3.5-Dinitrobenzoylchlorid in äther. Lösung unter Zusatz einiger Tropfen Pyridin verestert. Nadeln aus Petroläther, Schmp. 92–93°. Mit 3.5-Dinitrobenzoesäure-äthylester keine Depression. Die bei der Destillation über 200° übergehenden Anteile geben mit Phenylisocyanat Kristalle vom Schmp. 78°, die, mit Phenylbenzylurethan gemischt, bei 78.5° schmelzen.

Der sauren wäßrigen Phase wird nach dem Alkalisieren und Abtrennen der Hydroxyde die reduzierte Base mit Äther entzogen und der Hydroxydniederschlag mit Äther ausgekocht. Nach dem Umfällen über das Sulfat bleibt ein feinkristallines, weißes Pulver vom Schmp. 78°. Ausb. 450 mg (59.2% d. Th.). Mit IV, durch alkalische Verseifung von II gewonnen<sup>5,3</sup>), vermischt, schmilzt die Base ohne Depression. Desgleichen zeigt sie die gleiche Absorption im IR-Spektrum (Abbild. 2), fest, geschmolzen. Banden bei 5.87 (C=O) und 6.08  $\mu$  (C=C).

$[\alpha]_D^{25}$ : +36.7° ( $c = 2.63$ ; Äthanol).

Die Reduktion von II mit  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran liefert ebenfalls IV. IV reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte, schneller beim Erwärmen.  $\text{KMnO}_4$  wird sofort in der Kälte bei Zugabe von verd. Schwefelsäure entfärbt. Fehlingsche Lösung wird langsam in der Hitze reduziert.

Delphinin-hydrochlorid: 500 mg IV werden in 2 cm salzsäurehaltigem Methanol gelöst. Nach Zugabe von absol. Äther bis zur Trübung scheidet sich das Hydrochlorid als weißer amorpher Niederschlag ab, der rasch abgesaugt und unter Stickstoff über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet wird. Weißes, sehr hygroskopisches Pulver ohne scharfen Schmp., das an der Luft rasch unter Bräunung verharzt.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{N}\cdot\text{HCl}$  (490.0) Ber. Cl 7.24 Gef. Cl 6.99, 7.08

Zur Aufnahme des IR-Spektrums vorsichtig zwischen vorgewärmten Steinsalzplatten geschmolzen. Banden bei 5.82 (C=O) und 6.12  $\mu$  (C=C).

Reduzierende Eigenschaften wie bei IV.

Aconin-hydrochlorid: a) Nach H. Schulze<sup>9</sup>) bzw. R. Majima und H. Sugimoto<sup>10</sup>) durch Hydrolyse von 2.5 g I mit Wasser im Einschmelzrohr bei 170°. Ausb. 1.87 g Hydrochlorid vom Schmp. 175–176° (85% d. Th.).  $[\alpha]_D^{25}$ : -3.5° ( $c = 1.32$ , Wasser). b) Durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in Äther oder Tetrahydrofuran aus I, wie bei IV beschrieben. Die dabei erhaltene freie Base III wird wie unter a) in das Hydrochlorid übergeführt. Die Ausbeute liegt wegen der leichten Wasserlöslichkeit von III niedriger als bei a). 1 g I lieferte 450 mg Hydrochlorid vom Schmp. 176° (55% d. Th.). IR-Spektren (Abbild. 1), fest, geschmolzen. Banden bei 5.85 (C=O) und 6.10  $\mu$  (C=C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{N}\cdot\text{HCl}$  (536.0) Ber. Cl 6.6 Gef. Cl 6.59, 6.66

Reduzierende Eigenschaften wie bei IV.

Aconin (III): Nach H. Schulze<sup>9</sup>) aus dem Hydrochlorid. Zur Aufnahme des IR-Spektrums vorsichtig zwischen vorgewärmten Steinsalzplatten geschmolzen. Banden bei 5.85 (C=O) und 6.08  $\mu$  (C=C).

Reduzierende Eigenschaften wie bei IV.

Reduktion von Delphinin-jodmethylat mit  $\text{LiAlH}_4$  zu IV: 70 mg Jodmethylat<sup>16</sup>) werden in absol. ätherischer Suspension in kleinen Anteilen zu einer turbinierten Lösung von 500 mg  $\text{LiAlH}_4$  in absol. Äther zugegeben. Nach dem Eintragen wird  $\frac{1}{2}$  Stde. zum Sieden erhitzt und, wie bei der Darstellung von IV beschrieben, aufgearbeitet. Die anfallenden 35 mg (69% d. Th.) der basischen Verbindung sind frei von Jodid und schmelzen, mit IV gemischt, bei 77.5°.

Reduktion von Delphinin-jodmethylat mit  $\text{LiAlH}_4$  zu IV: 150 mg Jodmethylat<sup>8</sup>) werden, wie oben beschrieben, in absol. Äther mit 600 mg  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Nach dem Aufarbeiten bleiben 103 mg (90% d. Th.) feinkristallines Pulver vom Schmp. 78°, das mit IV vermischt, bei 77.5° schmilzt.

<sup>16</sup>) Th. Walz, Aroh. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 260, 9 [1922].