

## Kurze Mitteilungen

Bis am 15. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht. Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen

# Coccinellin, the Defensive Alkaloid of the Beetle *Coccinella septempunctata*\*

### Summary

Coccinellin, the defensive alkaloid of the beetle *Coccinella septempunctata* L., is shown by spectroscopic methods to be the new tricyclic derivative I (or III).

Efficient chemical defense is provided to the common ladybug *Coccinella septempunctata* L. by the N-oxide alkaloid coccinellin (I)  $C_{13}H_{23}NO^1$  whose empirical formula was established by high-resolution mass spectrometry (calculated for  $C_{13}H_{23}NO$ :  $m/e$  209.1779; found: 209.1777). Both reduction with ferrous sulphate and catalytic hydrogenation over  $PtO_2$  in methanol converted I into the parent alkaloid precoccinellin (II)  $C_{13}H_{23}N$  which is also present in the haemolymph of the insect. Oxidation of II with monoperphthalic acid yielded I, thus confirming the relationship between the two compounds. Besides the presence of a  $M^{+1}$  peak, the mass spectrum of II is devoid of characteristic fragmentation pattern and consists mainly in the loss of 15 followed by several losses of 14 mass units.

The NMR spectra of I and II in  $CDCl_3$  show the presence of one methyl group appearing as an ill-resolved doublet at 1.00 and 0.96 ppm respectively. No olefinic

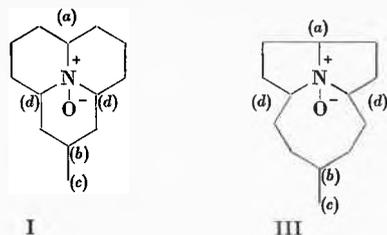
or N-H protons are present. In the absence of any indication of unsaturation, coccinellin has then to be tricyclic. Precoccinellin (II) readily forms an iodomethylate whose NMR spectrum shows a complex absorption of three protons at 4.17 ppm, thus indicating the presence of only three protons vicinal to the tertiary nitrogen atom.

Coccinellin is devoid of optical activity even at short wavelengths. This might be interpreted in terms of either a racemic mixture or a compound possessing a plane of symmetry (the presence of a center of symmetry is excluded since the compound contains only one methyl group). In this case, the nitrogen atom, one of its neighbouring carbons and the  $-CH-CH_3$  group must all necessarily lie in the plane of symmetry.

The existence of such an element of symmetry was established by  $^{13}C$  nuclear magnetic resonance of I, which afforded a strikingly simple spectrum. At 22.63 MHz, the proton decoupled spectrum consists in three singlets of relative intensity 1 at 18.7 (a), 47.1 (b), and 56.4 (c) ppm and five singlets of relative intensity 2 at 3.7 (d), 41.8 (e), 50.2 (f), 52.0 (g) and 59.4 (h) ppm, upfield from the peak of chloroform. In the off-resonance spectrum (ORCWD), (c) appears as a quadruplet, (e), (f), (g) and (h) as triplets and (a), (b) and (d) as

\* Received July 26, 1971.

<sup>1</sup> B. TURSCH, D. DALOZE, M. DUPONT, J. M. PASTEELS and M. C. TRICOT, *Experientia*, in press.



doublets. Their chemical shift, their multiplicity and their relative intensity show that (d) corresponds to two  $-CH$  and (a) to one  $-CH$  adjacent to the nitrogen atom, with (a) being in the plane of symmetry together

with the methyl group (c) and its neighbouring  $-CH$  (b). Peaks (e), (f), (g) and (h) each correspond to pairs of symmetrical methylene groups.

The above arguments strongly suggest structure I for coccinellin, yet alternate structures like III cannot be excluded by our present data. This problem together with the isolation and structure elucidation of other coccinellid alkaloids is under progress in our laboratories.

B. TURSCH, D. DALOZE, M. DUPONT, C. HOOTELE,  
M. KAISIN, J. M. PASTEELS and D. ZIMMERMANN  
Université Libre de Bruxelles, Brussels (Belgium)

## Darstellung und Charakterisierung der vier isomeren [2.2](2,5)Pyridinophane\*

### Summary

The Hofmann-1,6-elimination reaction of 2-methyl-picolinyl(5)-trimethylammonium hydroxide led to a mixture of isomeric [2.2](2,5)pyridinophanes in good yield. All four possible isomeres are separated by gas chromatography in pure state. The  $^1H-NMR$  spectra of [2.2](2,5)pyridinophanes show pseudo-geminal and pseudo-ortho downfield shifts.

Wir haben kürzlich<sup>1</sup> über den Verlauf der Hofmann-1,6-Eliminierung mit 5-Methyl-picolinyl(2)-trimethylammoniumhydroxid berichtet. Dabei zeigte sich, daß – neben geringen Mengen der zyklischen Dimeren des Eliminierungsproduktes – überraschenderweise hauptsächlich (67 bis 93%) der  $\beta$ -Äther I entsteht. Aus diesem Resultat wurde auf eine vorwiegend polare Struktur des Eliminierungsproduktes geschlossen.

Der  $\beta$ -Äther I wurde nun nach der in Formelschema 1 angegebenen Reaktionsfolge in das Hydroxid IV übergeführt. Die gaschromatographische Auftrennung der bei der Eliminierungsreaktion aus IV entstehenden Reaktionsprodukte ergibt, daß in diesem Falle (vgl. unsere Versuche mit dem isomeren Hydroxid, 1. Mitteilung dieser Reihe<sup>1</sup>) die zyklischen Dimere V in wesentlich größerer Ausbeute entstehen. Besonders hingewiesen sei auch auf die Beobachtung, daß die Eliminierungsreaktion mit den zwei isomeren Ammonium-hydroxiden zu dem gleichen  $\beta$ -Äther (I) und dem gleichen  $\beta$ -Alkohol (VI) führt.

Tabelle 1 zeigt die Auswertung einer gekoppelten Gaschromatographie/Massenspektrometrie eines repräsentativen Versuches. Die neue Versuchsanordnung erlaubt nun die Abtrennung aller vier möglichen [2.2](2,5)-Pyridinophane in reiner Form. Es war anzunehmen, daß

Tabelle 1. Gekoppelte Gaschromatographie/Massenspektrometrie

Kolonnen: 2 m/ $\varnothing$  0,2 cm, XE 60 3% auf Gaschrom Q80/100 KT 180°,  $N_2$ -Strom, 14 ml/min

Retentionszeit min	Masse m/e	Flächenprozent	Struktur
1,5	123	10,0	VI
4,0	169	0,5	?
10,0	210	17,0	$V_a$
11,2	210	24,8	$V_b$
13,3	210	14,2	$V_c$
16,2	228	28,0	I
24,5	210	5,5	$V_d$

Eliminierung: in Toluol

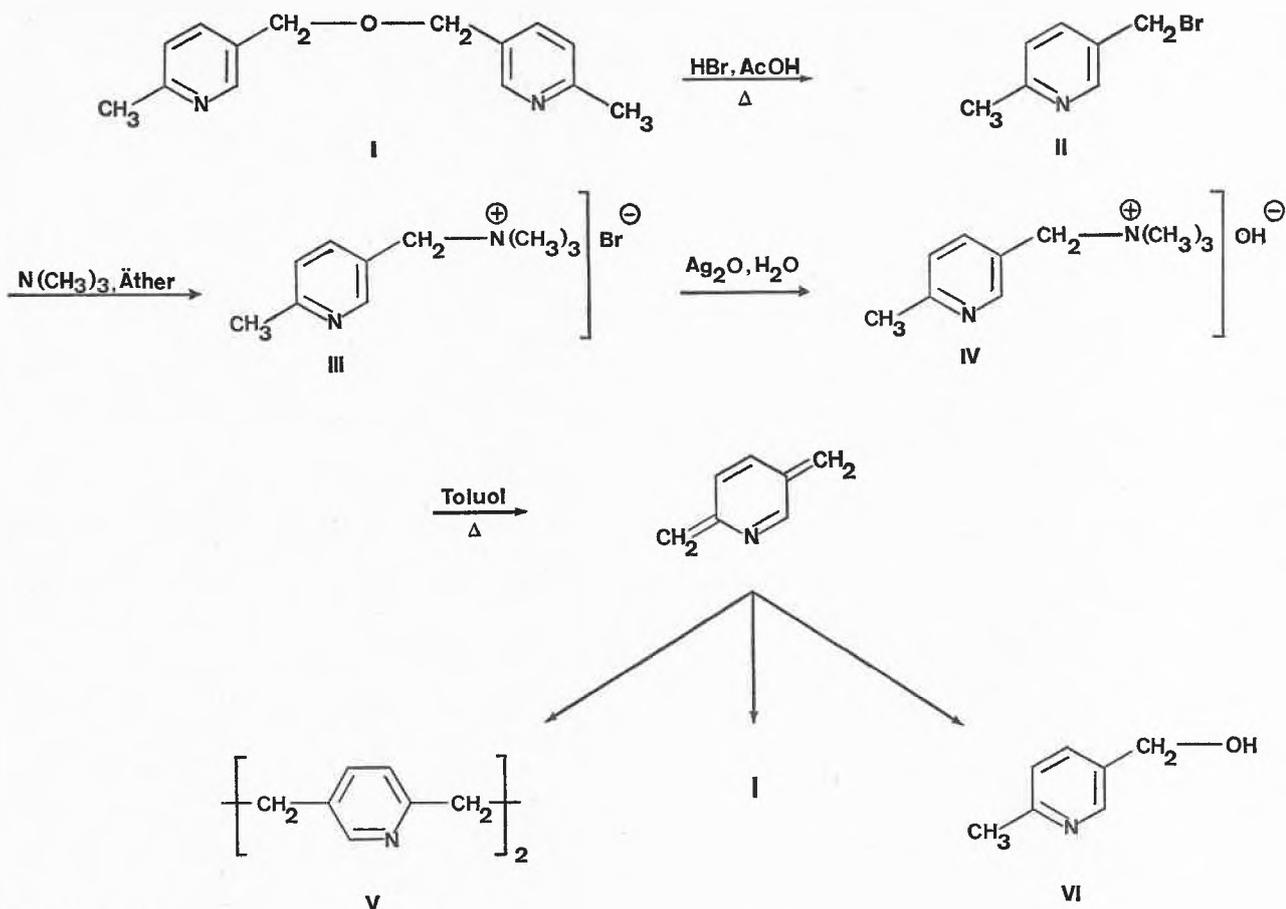
Peaks mit Retentionszeiten unterhalb 1,5 wurden bei der Berechnung der Flächenprozentage nicht berücksichtigt.

die Retentionszeiten der vier Ringsysteme  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$  und  $V_d$  mit steigender Polarität größer werden, so daß sich aus diesen Werten ein erster Hinweis auf die in Formelschema 2 vorgeschlagene Strukturzuordnung ergab.

Aus den  $^1H-NMR$ -Spektren der [2.2](2,5)Pyridinophane kann eine zwanglose Strukturzuordnung abgeleitet werden. Das für 2,5-Lutidin charakteristische Aufspaltungsmuster im aromatischen Bereich bleibt bei den zyklischen Dimeren erhalten. In Tabelle 2 sind diese NMR-Daten neben denjenigen von 2,5-Lutidin aufgeführt. Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen für die Protonen a, b und c in den vier isomeren Ringsystemen mit den entsprechenden Signalen für 2,5-Lutidin zeigt die erwartete diamagnetische Verschiebung. Als Verschiebungsdifferenzen ( $\delta_{Lut} - \delta_{Dimeres}$ ) erhält man charakteristische Werte um 0,2, 0,4 und 0,6 ppm, welche, wie die in Formelschema 2 eingetragenen Zahlenwerte zeigen, unabhängig von der o-, m- und p-Stellung im

\* Azaanaloga der Paracyclophane, 2. Mitteilung. Eingegangen am 14. August 1971.

<sup>1</sup> J. BRUHIN und W. JENNY, *Chimia* 25 (1971) 238.



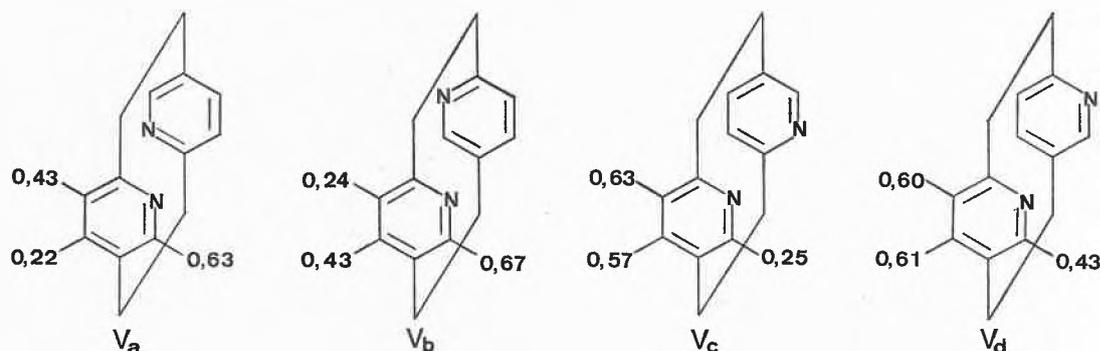
Formelschema 1

entsprechenden Pyridinring sind. Es drängt sich die Annahme auf, daß das N-Atom des gegenüberliegenden Pyridinringes im Sinne einer Verminderung der Abschirmung wirksam ist. Dieser Effekt ist abhängig vom Abstand des Protons zum N-Atom im Nachbarkern. Er ist bei pseudo-geminaler Stellung am größten, in der pseudo-ortho-Stellung aber auch noch deutlich erkennbar (vgl. Tabelle 3). Aufgrund dieser Überlegungen ergibt sich also für die neuen Ringsysteme die in Formelschema 2 gezeigte Strukturzuordnung. Eine genauere Analyse

der durch die aliphatisch gebundenen Brückenprotonen erzeugten Multiplette ist noch im Gange.

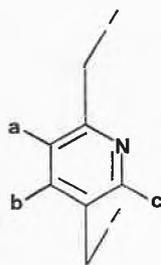
Alle vier [2.2](2,5)Pyridinophane ergeben Massenspektren mit intensiven Molekel-Ionen-Peaks ( $m/e$  210) und sehr ähnlicher Fragmentierung. Der Peak bei der halben Masse ( $m/e$  105) hat ungefähr die gleiche Intensität wie der Molekel-Ionen-Peak.

Die nahe Verwandtschaft der vier Isomere geht auch eindeutig aus den UV-Spektren hervor. Ein Vergleich mit dem UV-Spektrum von 2,5-Lutidin in Cyclohexan



Formelschema 2. Struktur der [2.2](2,5)Pyridinophane und diamagnetische Verschiebung der aromatisch gebundenen Protonen (bezogen auf 2,5-Lutidin)

Tabelle 2. Chemische Verschiebung der Protonen in den [2.2]-(2,5)Pyridinophanen. Spektren aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  mit TMS als internem Standard (100 MHz,  $\delta$  in ppm)



	$H_a^e$	$H_b^f$	$H_c^g$
2,5-Lutidin	7,00	7,35	8,30
$V_a$	6,57	7,13	7,67
$V_b$	6,76	6,92	7,63
$V_c$	6,37	6,78	8,05
$V_d$	6,40	6,74	7,87

<sup>e</sup> Doublett ( $J_{ab}$  7,8 Hz).

<sup>f</sup> Quartett ( $J_{bc}$  2,0 Hz).

<sup>g</sup> Doublett.

zeigt die erwartete bathochrome Verschiebung der langwelligen Banden.

Die aufgefundene Gesetzmäßigkeit über die Beeinflussung der chemischen Verschiebung von Protonen in pseudo-geminaler Stellung zu Pyridin-N-Atomen erlaubt

Tabelle 3. Diamagnetische Verschiebung der aromatisch gebundenen Protonen in den vier [2.2]-(2,5)Pyridinophanen, bezogen auf die chemischen Verschiebungen in 2,5-Lutidin ( $\delta$  in ppm)

	pseudo-geminal	pseudo-ortho	pseudo-meta	pseudo-para
$V_a$	0,22	0,43	0,63	—
$V_b$	0,24	0,43	—	0,67
$V_c$	0,25	—	0,57	0,63
$V_d$	—	0,43	0,60	0,61

Voraussagen zu den NMR-Spektren sterisch ähnlich aufgebauter Heterophane. Wir beschäftigen uns darum momentan mit der Synthese von [2]Paracyclo[2]-(2,5)-pyridinophan, Pyrimidinophanen, Pyrazinophanen und Pyridazinophanen.

Wir danken den Herren Dr. H. ABEGG, F. RASCHDORF und G. GRASS (CIBA-GEIGY AG, Basel) für gaschromatographische Untersuchungen. Den Herren Dr. H. FUHRER, Dr. G. RIST und PD Dr. R. F. ZUERCHER (CIBA-GEIGY AG, Basel) sind wir für die Beratung bei der Interpretation der NMR-Spektren zu großem Dank verpflichtet.

J. BRUHIN und W. JENNY\*

Institut für organische Chemie der Universität Bern  
und CIBA-GEIGY AG, Basel,  
Forschungslaboratorien der Division Farbstoffe

\* Anfragen sind zu richten an W. J., CIBA-GEIGY AG, Basel.