

# Pflanzenabwehrstoffe XXXI [1]

## Molluskizide Eigenschaften von Chinonen

Molluscicidal Properties of Quinones

Hermann Schildknecht\* und Johannes Lubosch

\* Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Z. Naturforsch. **42c**, 31–32 (1987); received August 6/October 1, 1986

Dedicated to Professor Erich Hecker on the occasion of his 60th birthday

Quinones, Molluscicides, Schistosomiasis, *Primula obconica*

The quinone 2-methoxy-6-n-pentyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion (Primin) was found to possess molluscicidal activity against the snail *Planorbis corneus*. The synthesis of homologous and isomers and the results in the biotests are reported.

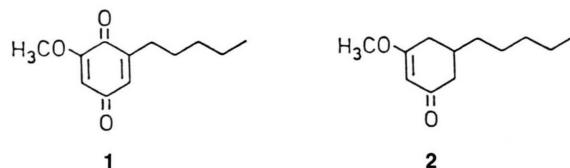
1933 beschrieb man zuerst die molluskizide Wirkung von Pflanzeninhaltsstoffen [2]. In der Folgezeit sind mehr als 1000 Spezies in einem Screening auf ihre molluskizide Aktivität hin untersucht worden [3]. Mittlerweile hat man über 50 wirksame Komponenten aus verschiedenen Pflanzenspezies isoliert und identifiziert [4]. Mit diesen Wirkstoffen verbündet sich die Hoffnung, die Bilharziose bekämpfen zu können, indem man den Erregerkreislauf bei der als Zwischenwirt fungierenden Wasserschnecke unterbricht.

In den vergangenen Jahren wurde in der chemischen Literatur erstmals [5] über die molluskizide Aktivität von Naphtochinonen berichtet. Einfache Naphtochinone zeigten im Biostest eine sehr starke Wirksamkeit. Dimere oder prenylierte Naphtochinone wie das Vitamin K<sub>1</sub> dagegen erwiesen sich als unwirksam. Die größte molluskizide Potenz besaß das Plumbagin mit einer LD<sub>100</sub> von 2 ppm. In einer ähnlich großen Konzentration wirkten auch noch das Vitamin K<sub>3</sub> und das 7-Methyl-Juglon.

Bei unseren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß auch Alkyl-Methoxy-Chinone molluskizid wirksam sind.

Als Ausgangspunkt diente uns der als Primin bezeichnete [5] und als 2-Methoxy-6-n-pentyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion (**1**) charakterisierte [6] hautreizende Giftstoff aus der Primel *Primula obconica*.

Der von uns vorgeschlagene Syntheseweg für **1** geht von Hexanal und Aceton aus. Durch eine Al-



dol-Addition mit anschließender Wasserabspaltung [7] erhält man 3-Nonen-2-on. Es wird dann mit Malonsäurediethylester in einer Michael-Addition mit anschließender intramolekularer Esterkondensation zum 2-Hydroxy-4-oxo-6-pentylcyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester umgesetzt. Das 1,3-Dihydroxy-5-n-pentylbenzol erhält man aus dem Ester mit Brom. Dabei bromiert man zuerst das  $\beta$ -Dicarbonyl-system. Bei der anschließenden Dehydrobromierung wird der Ring aromatisiert. Gleichzeitig erfolgen die Spaltung des Esters und die Decarboxylierung der dabei gebildeten Carbonsäure [8, 9]. Durch einfache Methylierung [10–12] mit Dimethylsulfat und anschließender Oxidation [13] mit Dichromat/Schweifelsäure gelangt man dann zum 2-Methoxy-6-n-pentyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion (**1**), dem Primin. Die Reinigung des Endproduktes erfolgt durch Chromatographie an Magnesiumtrisilikat (Florisil).

Dieser Syntheseweg bietet die Möglichkeit, den Alkylrest zu variieren. Die Länge der Seitenkette wird durch die Aldehydkomponente bestimmt, die im ersten Schritt bei der Aldolkondensation eingesetzt wird. Ebenso leicht kann die Methylethergruppe gegen eine andere Alkylethergruppe ausgetauscht werden.

Auf dem oben angegebenen Weg haben wir Homologe und Isomere des Primins (**1**) synthetisiert, um überprüfen zu können, welchen Einfluß eine Va-

Reprint requests to Prof. Dr. H. Schildknecht.

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen  
0341-0382/87/0100-0031 \$ 01.30/0



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

riation der Alkylseitenkette auf die molluskizide Wirksamkeit hat. Mit guten Ausbeuten ließen sich die Chinone mit Propyl-, Butyl- und Heptyl-Seitenketten erhalten. Um die Auswirkung einer Verzweigung zu testen, synthetisierten wir das 2-Methoxy-6-(2-methyl-butyl)-2,5-cyclohexadien-1,4-dion. Wir stellten auch noch das Enon 3-Methoxy-5-n-pentyl-2-cyclohexen-1-on (**2**) für den Biotest dar (vgl. Tab. I).

Tab. I. Synthetisierte Verbindungen: 2-Methoxy-6-alkyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dione und das 3-Methoxy-5-n-pentyl-2-cyclohexen-1-on\*.

Substituent	Eigenschaften	Schmp.
n-Propyl	gelbe Nadeln	78 °C
n-Butyl	gelbe Nadeln	48 °C
n-Pentyl	gelbe Nadeln	63 °C
n-Heptyl	gelbe Nadeln	55 °C
2-Methyl-butyl	gelbe Plättchen	105 °C
*	gelbe Plättchen	43 °C

Man erhält **2** leicht durch Behandeln von Methyl-6-n-pentyl-2-hydroxy-4-oxo-2-en-1-carbonsäure-methylester mit NaOH und anschließendem Ansäuern mit HCl. Das so erhaltene 3-Hydroxy-5-n-pentyl-2-cyclohexan-1-on setzt man mit Methanol in einer HBr-sauren Lösung zum 3-Methoxy-5-n-pentyl-2-cyclohexen-1-on um.

Die Eigenschaften der Verbindungen sind in Tab. I. angegeben.

Die Biotests wurden an *Planorbis corneus* durchgeführt. Wir verwendeten Schnecken mit einem Schalendurchmesser von 6 mm. Die Schnecken wurden in ein kleines Becherglas mit einer Lösung der Probe in destilliertem Wasser gesetzt. In bestimmten Zeitintervallen wurde der Herzschlag unter einem Durchlichtmikroskop überprüft.

Tab. II. Molluskizide Aktivität der synthetisierten 2-Methoxy-6-alkyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dione und des 3-Methoxy-5-n-pentyl-2-cyclohexen-1-on\*.

Substituent R	ppm LD <sub>100</sub>	Substituent R	ppm LD <sub>100</sub>
n-Propyl	> 100	n-Heptyl	25–50
n-Butyl	> 50	2-Methyl-butyl	10–25
n-Pentyl	10–25	*	< 50

Die Wirkkonzentrationen der synthetisierten Verbindungen sind in Tab. II zusammengefaßt. Daneben wurde das Primin bezüglich insektizider, akarizider und nematizider Wirkung getestet. Bei *Aedes*, *Ditylenchus* und *Tetranychus* zeigte sich eine schwache Wirkung, die aber weit unterhalb der der als Standard mitlaufenden kommerziellen Präparate lag.

Wie schon früher bei den Untersuchungen zur Allergie erzeugenden Wirkung von Alkyl-methoxy-chinonen [14, 15], so ist auch bei der Toxizität für Wasserschnecken ein Wirkungsmaximum bei einer Kettenlänge des Alkylrestes von fünf Kohlenstoffatomen festzustellen. Eine Verzweigung hat keinen Einfluß auf die Aktivität. Interessant ist, daß auch das Enon **2** noch molluskizid ist. Über eine Struktur-Wirkungsbeziehung kann, solange das eigentliche Wirkprinzip nicht bekannt ist, nur spekuliert werden. Sicherlich werden Aussagen darüber erst nach physiologischen Untersuchungen über Wirkort und Mechanismus möglich sein.

#### Dank

Dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Bundesminister für Forschung und Technologie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

- [1] XXX. Mitteilung: H. Schildknecht, Turgorine – Neue Signalstoffe des pflanzlichen Verhaltens. Spektrum der Wissenschaft **11**, 44–53 (1986).
- [2] R. G. Archibald, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **27**, 207 (1933).
- [3] H. Cloos und F. S. McCullough, Planta Med. **46**, 195 (1982).
- [4] A. Marston und K. Hostettmann, Phytochemistry **24**, 639 (1985).
- [5] B. Bloch und P. Karrer, Naturf. Ges. Zürich **72**, 1 (1927).
- [6] H. Schildknecht, I. Bayer und H. Schmidt, Z. Naturforsch. **22b**, 36 (1967).
- [7] I. G. Tishchenko und L. S. Stanishevskii, J. Gen. Chem. USSR **33**, 141 (1963).
- [8] L. Cleaver, J. A. Croft, E. Ritchie und W. C. Taylor, Aust. J. Chem. **29**, 1989 (1976).
- [9] A. Focella, S. Teitel und A. Brossi, J. Org. Chem. **42**, 3456 (1977).
- [10] Organikum, 2. Nachdruck, 15. Aufl., S. 251, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1981.
- [11] A. Asahina und Nogani, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **68B**, 1500 (1935).
- [12] Suter und Weston, J. Am. Chem. Soc. **61**, 232 (1939).
- [13] Vliet, Organ. Synth., Coll. **Vol. I**, 482.
- [14] H. Schmidt, Dissertation, Heidelberg 1967.
- [15] K. H. Schulze, I. Grabe, B. M. Hausen und M. H. Simatupang, Arch. Dermatol. Res. **264**, 275 (1979).