

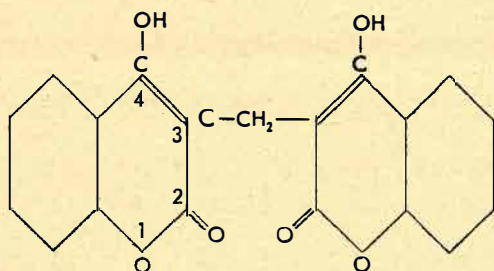
Cumarin-Derivate mit antikoagulierenden Eigenschaften und ihre mögliche Anwendung in der Nagerbekämpfung

Von G. LAUE, Delitzsch*)

Nachdem der Weg zur Auffindung und Entwicklung der neuen Cumarinmittel, und zwar des Dicumarols als eines 3,3-Methylen-Bis-4-Hydroxycumarins, auch Dicumarin genannt, des Warfarins, eines 3-Alpha-Phenyl-Beta-Acetyl-Äthyl-4-Hydroxycumarins, auch Compound 42 genannt, und des Cumachlors, eines 3-Alpha-Parachlorphenyl-Beta-Acetyl-Äthyl-4-Hydroxycumarins, auch Tomorin genannt, allgemein bekannt ist, wird man begreiflicherweise die Frage stellen: Besteht die Möglichkeit, daß noch andere oder ähnliche Substanzen dieser Art mit entsprechender Wirkung auf Nager und damit als Schädlingsbekämpfungsmittel geeignet, gefunden werden können? Es kann nicht Aufgabe eines kurzen Referates sein, hier eine ins einzelne gehende Darstellung über Herstellungsmöglichkeiten solcher Verbindungen zu geben, die außerdem nichts Positives für eine mögliche spezielle Anwendung zur Nagerbekämpfung zeigen würde. Es soll aber versucht werden, einen kurzen Überblick zu geben über solche Substanzen, die mit ähnlichen antikoagulierenden Eigenschaften unter Umständen auch für die Schädlingsbekämpfung Bedeutung erlangen können.

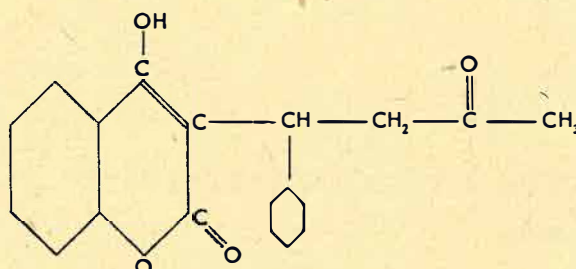
Diese Substanzen sind, ähnlich wie das Dicumarol, zuerst vielfach humanmedizinisch zur Anwendung gekommen. Ihre Blutungen fördernde Wirkung beruht auf verschiedenen Vorgängen, bei denen das für die Blutgerinnung notwendige Prothrombin bzw. das für dessen Bildung unentbehrliche Vitamin K in ihrer Wirkung aufgehoben werden. Außerdem tritt noch eine Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit hinzu. Der gesamte Wirkungsmechanismus ist nach den neueren Anschauungen von COPLEY, ASTRUP und LOELIGER (1) speziell in bezug auf die einzelnen Faktoren des Prothrombins äußerst kompliziert und verwickelt und im vorliegenden Thema nicht Zweck der Darstellung.

Das schon erwähnte Dicumarol ist als 3,3-Methylen-Bis-4-Hydroxycumarin durch nachfolgendes Formelbild veranschaulicht:

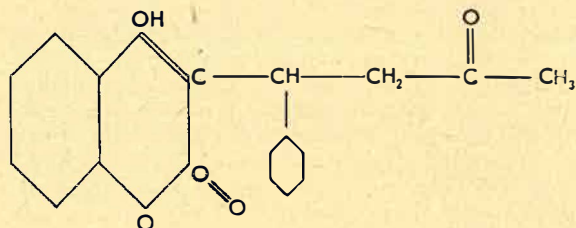


*) Nach einem Vortrag anlässlich einer Schädlingsbekämpfer-Tagung des Gesundheitsministeriums, Berlin am 23. 6. 53.

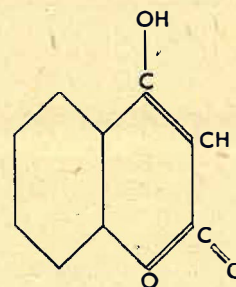
Seine Synthese ist u. a. durch SULLIVAN, HÜBNER, STAHMANN, LINK und BEKE (2) durch Kondensation von 4-Oxycumarin mit Formaldehyd durchgeführt worden. Das Warfarin hat das Formelbild:



Seine Synthese erfolgt nach STAHMANN, IKAWA und LINK (3) durch Kondensation von 4-Oxycumarin mit Alpha-Beta-ungesättigten Ketonen durch Michaelreaktion, hier speziell mit Benzalacetone. Das Tomorin unterscheidet sich vom Warfarin durch ein zusätzliches Chlor und ist aus 4-Oxycumarin mit Parachlorbenzalacetone synthetisiert worden (4).



In allen diesen Verbindungen mit der für ihre Wirkung als Nagetiermittel ausschlaggebenden Blutungen erzeugenden Eigenschaft tritt eine bestimmte Gruppe, die 4-Oxycumarin- oder Hydroxycumarin-Gruppe auf, die sich vom 4-Oxycumarin ableitet und durch folgendes Formelbild gekennzeichnet ist:

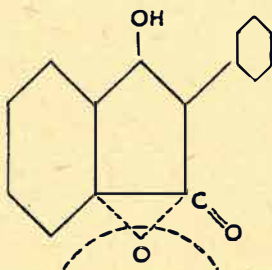


Sie wird chemisch auch als Benzotetronsäure bezeichnet und ist bereits von ANSCHÜTZ (5) zu Kondensationen obiger Art verwendet worden. Ihre Synthese ist u. a. von PAULY und LOCKEMANN (6) durchgeführt und von STAHMANN,

WOLFF und LINK (7) verbessert worden. Sie ist die eigentliche Grundsubstanz der modernen Nagergifte und hat an sich nichts mit dem Cumarin, dem Geruchsstoff des Waldmeisters, zu tun, weshalb die neuen Nagermittel auch besser als 4-Oxycumarinderivate und nicht als Cumarinderivate bezeichnet werden.

Betrachten wir nun eine Reihe weiterer, meist nur humanmedizinisch zur Anwendung gekommener Substanzen dieser Art und ihre entsprechende Konstitution sowie die Möglichkeiten ihrer Anwendung zur Schädlingsbekämpfung.

Da ist zunächst eine Verbindung, das Phenylindandion, von folgender Formel zu erwähnen:



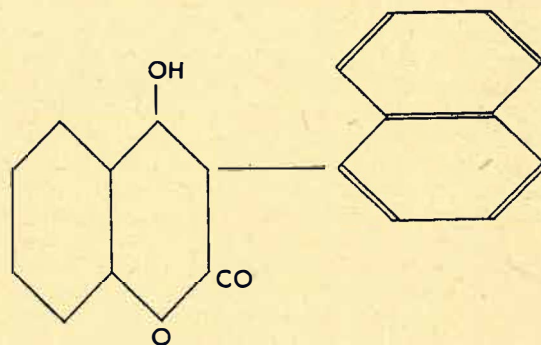
bei der aus dem 4-Oxycumarin ein Sauerstoff entfernt ist. Nach MEUNIER, MELZER und MOHO (8) zeichnet sich auch diese Substanz durch eine Anti-Vitamin-K-Wirkung aus. Speziell medizinisch ist nach FIELD, GOLDFARB, WARE und GRIFFITH (9) ein Derivat des Indandions, ein Diphenylacetyl-1,3-Indandion verwendet worden. Zur Schädlingsbekämpfung sind nach HÜTER bzw. CRABTREE (10) Mischungen von Compound 42 und einem 2-Pivalyl-1,3-Indandion vorgeschlagen worden, desgl. nach KLOSA (11) Mischungen von Dicumarol und 2-Phenyl-1,3-Indandion.

Bei der Entwicklung des Compound 42 durch STAHMANN, IKAWA und LINK (12) und in Anlehnung an dieses Herstellungsverfahren sind durch GRÜSSNER (13) eine große Anzahl von Verbindungen aus 4-Oxycumarin durch Kondensation mit Aldehyden, Substitutionsprodukten von Aldehyden, Ketonen, Estern usw. hergestellt worden, die alle in ihren antikoagulierenden Eigenschaften mit dem bekannten Dicumarol verglichen wurden, wobei für dieses ein Index von 100 angesetzt wurde. Das Compound 42, als 3,1-Phenyl-2-Acetyl-2-Äthyl-4-Hydroxycumarin ergab einen Index von 21, ein 3,1-Anisyl-2-Acetyl-Äthyl-4-Hydroxycumarin einen solchen von 50, ein 3,1-Para-Hydroxy-Meta-Methoxy-Phenyl-2-Acetyl-Äthyl-4-Hydroxycumarin einen Index von 12, gegenüber Dicumarol. Auch ein 3-Cinnamyl-4-Oxycumarin und ein 3-Phenyl-Propyl-4-Oxycumarin waren wirksam, letzteres fast gleich dem Dicumarol, ebenso ein 3-wSalicyloyl-Äthyl-4-Oxycumarin.

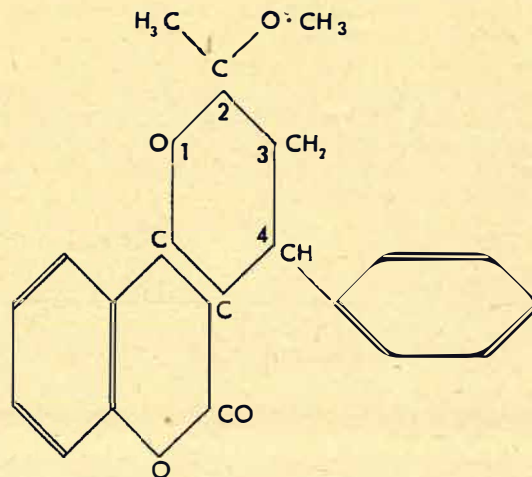
Ein Kondensationsprodukt aus 4-Oxycumarin und 4-Isonitrosoaceton ergab nach SPOFA, FUCIK und LABLER (14) ein 3,3-Bis-Oxycumarinylaceton. Als eine der neuesten Oxycumarinverbindungen ist nach MENTZER (15) ein 3-Alpha-Phenyl-4-Oxycumarin anzusehen. Die Blutgerinnung wird durch diese Verbindung verzögert, indem die

Wirkung auf Faktoren erfolgt, die vom Prothrombin verschieden sind.

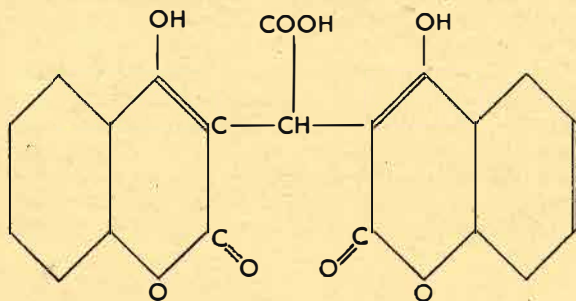
Alle diese Substanzen ergeben oral antikoagulierende Wirkung und sind zum Teil medizinisch verwendet worden. Zweifellos können manche von ihnen auch für die Schädlingsbekämpfung verwendet werden, wie die Indandione gezeigt haben. Ausschlaggebend ist bei diesen Substanzen immer neben der Wirtschaftlichkeit eine nicht zu hohe akuttoxische Wirkung.



Eine weitere Gruppe von Antikoagulantien, die ebenfalls von STAHMANN, LINK und IKAWA (16) aus 4-Hydroxycumarin synthetisiert worden sind und bei oraler Verabreichung entsprechend wirksam waren, sind die 3,4-Dihydropyranocumarin. Ihre Bildung erfolgt nach HUNOLD und SCHÜHLEIN (17) u. a. beim Erhitzen von Warfarin-Wirkstoff in methylalkoholischer Lösung durch Ringschluß der Seitenkette. Auch aus diesen Substanzen können für die Schädlingsbekämpfung geeignete Vertreter in Frage kommen.



Zur medizinischen Verwendung ist auch eine weitere Gruppe von Verbindungen, und zwar von Estern verwendet worden, wie z. B. der Bis-4-Oxycumarinyllessigester. Seine Synthese erfolgt nach FUCIK, PROCHAZKA und CECHOVA (18) aus 4-Oxycumarin und Glyoxylsäure bzw. Glyoxylsäureester. Sie ergibt für die 4-Hydroxycumarinyllessigsäure folgendes Formelbild:

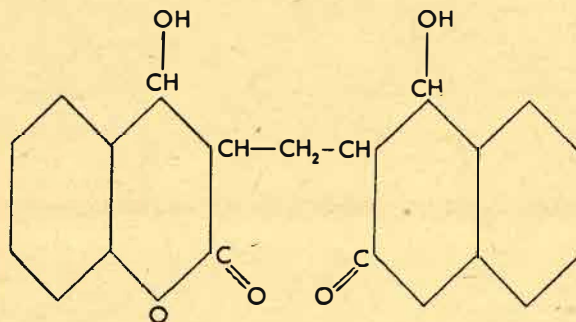


wobei die Säuregruppe entsprechend verestert wird.

Die Darstellung von 4-Oxycumarin-3-Essigsäure ist auch das Methylsalicylat und Bernsteinsäure-Monomethylesterchlorid nach MÜLLER und SCHNEYDER (19) durchgeführt worden. Ebenso sind Beta-4-Oxycumarinyl-3-Propionsäure und Gamma-4-Oxycumarinyl-3,3,-Buttersäure von MÜLLER, SYROVATKA und WLASAK (20) hergestellt worden. Die antikoagulierende Wirkung dieser Esterverbindungen ist unterschiedlich und vielfach schwächer als Dicumarol. Das schließt aber nicht aus, daß durch Einführung bestimmter Gruppen oder durch Kombination mit anderen Antikoagulantien ein synergistischer, d. h. wirkungssteigernder Effekt erzielt werden kann, der auch ihre evtl. Anwendung in der Schädlingsbekämpfung möglich erscheinen läßt.

Daß dieser Weg für Zwecke der Schädlingsbekämpfung beschritten werden kann, beweist nicht nur die eingangs erwähnte Kombination von zwei verschiedenen Antikoagulantien bei den Indandionen, sondern auch der in neuester Zeit von WAESER (21) begangene Darstellungsweg solcher Verbindungen aus Malonestern durch Umsetzung mit höheren Aldehyden bzw. deren Substitutionsprodukten und Kondensation mit 4-Oxycumarin zu Salicyloyl-Malonestern. Auch nach MENTZER, MOLHO und VERCIER (22) lassen sich durch Einwirkung von Phenolen auf Malonester 4-Oxycumarinderivate synthetisieren, die auch speziell für die Schädlingsbekämpfung von Interesse sein können.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die zuerst in ihren blutungsfördernden Eigenschaften erkannte Verbindung Dicumarol durch Hydrierung, d. h. durch Einführung von Wasserstoff in ein 3,3-Methylen-Bis-3,4-Dihydro-4-Oxycumarin (23) mit folgendem Formelbild:



übergeführt werden kann. Das hydrierte Produkt zeigt eine besonders starke Wirkung in den ersten Stunden. Eine Eigenschaft, die für spezielle Zwecke besonders erwünscht sein kann.

Mit den hier angeführten Verbindungen sollte in kurzen Zügen nur ein kleiner Einblick in das Gebiet der Antikoagulantien auf 4-Oxycumarinbasis gegeben werden, die bis heute im

allgemeinen noch nicht für die Praxis der Schädlingsbekämpfung zur Anwendung gekommen sind, bei denen aber damit zu rechnen ist, daß manche von ihnen auch hierfür noch eine gewisse Bedeutung erlangen werden.

Es gibt neben diesen Antikoagulantien auf 4-Oxycumarinbasis noch eine Reihe anderer Verbindungen mit antikoagulierenden Eigenschaften, die chemisch eine völlig anders geartete Konstitution aufweisen und die auch natürlich im Tier- und Pflanzenreich vorkommen. Es sei hier an die REPEL (24) aufgeführten Substanzen, sowie an die Heparinoide, Mucopolysaccharide, Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure u. a. erinnert, wie sie u. a. von PULVER (25) hergestellt worden sind. Alle diese bisher nur medizinisch verwendeten Substanzen zeichnen sich zu meist durch einen viel schwächeren antikoagulierenden Effekt als die Cumarinderivate aus, wie er für bestimmte medizinische Zwecke erwünscht ist. Für die Anwendung in der Schädlingsbekämpfung dürften sie aber weniger in Frage kommen.

Das ganze Gebiet ist heute noch im Fluß und es konnte im Rahmen eines kurzen Referates nur eine beschränkte Übersicht über das umfangreiche Gebiet der Antikoagulantien auf Oxycumarinbasis gegeben werden, für das insbesondere in bezug auf chemische Herstellung und Anwendung selbstverständlich noch vielfach variierte Verfahrensmöglichkeiten bestehen.

Wie bereits erwähnt, spielt für die Schädlingsbekämpfung die Frage möglichst geringer akuter Toxizität der betreffenden Antikoagulantien eine Rolle. Andererseits muß ein bestimmter Wirkungseffekt garantiert sein, um eine nicht zu häufige Köderaufnahme bzw. eine zu hohe Gebrauchsdosis notwendig zu machen. Daneben spielen noch Fragen der Geschmacksbeeinträchtigung, der Löslichmachung durch Salzbildung und anderes eine Rolle, so daß die Auswahl der entsprechenden Substanzen unter Berücksichtigung aller dieser Gesichtspunkte erfolgen muß.

Wir besitzen heute in der DDR fünf behördlich geprüfte und anerkannte Cumarinpräparate, und zwar einmal das „Horatin“, das „Horatin 80“ und das „Horatin-Ködermittel“ der VEB Fahlberg-List, Magdeburg, zum anderen das „Delicia-Ratron-Streumittel“ und die „Delicia-Ratron-Körner“ der Chemischen Fabrik Delitia in Delitzsch. In Westdeutschland und im Ausland kommen bereits seit mehreren Jahren solche Präparate zur Anwendung. Es sei hier nur neben dem bekannten Warfarin und Tomorin das Actosin, Dethmor, Dicussat, Cumarax u. a. genannt, die teils als Streumittel, teils als Köder- und Tränkmittel auf Basis Dicumarin, Compound 42 oder Cumachlor im Handel sind. Präparate anderer Cumarinderivate sind dort ebenfalls entwickelt worden, wie z. B. das Fumarin.

Auch in der DDR sind Forschung und Praxis damit beschäftigt, den Schädlingsbekämpfern weitere und bessere Präparate mit diesem neuartigen, in der Rattenbekämpfung bisher nie erreichten Effekt an die Hand zu geben, die einen wesentlichen Fortschritt darstellen und damit nicht allein eine wirklich erfolgreiche Nagerbekämpfung, sondern eine tatsächliche Tilgung dieser sowohl wirtschaftlich wie hygienisch außerordentlich bedeutsamen Schädlinge möglich machen.

Literatur

1. COPLEY, ASTRUP (1952), Angew. Chem., 653. Fed. Proc. 1952, 1127 u. Biochemic. J. 1951, 50/5.
2. LOELIGER (1952), Wiener Zeitschr. inn. Med. 169/80. Chem. Zbl. 54, 1521/22.
3. SULLIVAN, HÜBNER, STAHMANN, LINK UND BEKE (1945), J. of Am. Chem. Soc. 2288—91. Chem. Zbl. 1945, I. 777/78 und 1947 Schw. P. 262 437. Chem. Zbl. 1950, I, 316.
4. STAHMANN, IKAWA, LINK (1945), USA-Pat. 2 427 578, J. Am. Chem. Soc. 1944, 902/906.
5. SCHW. P. 283 657, Chem. Zbl. 53, 8706.
6. ANSCHÜTZ (1909), Ber. Dtsch. Chem. Ges. 468.
7. PAULY, LOCKEMANN (1915), Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 28/32, Chem. Zbl. 1915, I, 311/12.
8. STAHMANN, WOLFF, LINK (1943), J. Am. Chem. Soc. 2285—87, Chem. Zbl. 45, I, 776/77.
9. MEUNIER, MENTZER, MOHO (1947), C. R. Hebd. Sc. Acad. Sci. 224, 1666/67, Chem. Zbl. Erg. 1947, 1592.
10. FIELD, GOLDFARB, WARE, GRIFFITH (1952), Proc. Soc. exp. Biol. Med. 678/81, Chem. Zbl. 53, 8910.
11. HÜTER, CRABTREE (1951), Anz. Schädlkd. 26.
12. KLOSA, DDR-Pat. 2053.
13. STAHMANN, IKAWA, LINK (194), USA-Pat. 2 427 578.
14. GRÜSSNER (1946), Festschr. Emil Barel, Hofmann la Roche, 228/52.
15. SPOFA, FUCIK, LABLER (1952), Schw. Pat. 134 199, Chem. Zbl. 53, 2806.
16. MENTZER (1953), Angew. Chem. 213.
17. STAHMANN, LINK, IKAWA (1945), USA-Pat. 2 437 579, J. Am. Chem. Soc. 1944, 902/906.
18. HUNOLD, SCHÜHLEIN (1952), Hyg. Zool. 217/18.
19. FUCIK, PROCHAZKA, CECHOWA (1949), Bull. Soc. Chim. France. Mem. (5), 16, 99/103, Chem. Zbl. 50, I, 542.
20. MÜLLER, SCHNEYDER (1949), Mh. Chem. 232/34, Chem. Zbl. 50, I, 405.
21. MÜLLER, SYROVATKA, WLASAK (1950), Mh. Chem. 174/78, Chem. Zbl. 50, I, 405; 50. II, 2431.
22. WAESER (1953), Pathl. München, Heft 8, Pa. W 5740, 45, I, 3/01.
23. MENTZER, MOLHO UND VERCIER (1949), Bull. Soc. Chim. France. Mem. (5) 16, 749/54, Chem. Zbl. 50, II, 408/09.
24. SCHW. P. (1946), 258 712, Chem. Zbl. 50, I, 316.
25. REPEL (1954), Pharmazie, 278/80.
26. PULVER (1951), DRP 870 094. Schw. P. 277 483, 1952.

Quadraspidotus schneideri Bachmann (= mařani Zahradník), eine der San José-Schildlaus ähnliche Deckelschildlaus

Von F. P. MÜLLER, Biologische Zentralanstalt der Deutschen Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin, Phytopathologisches Institut Naumburg (Saale) und H. EISENSCHMIDT (Jena)

BACHMANN (1952) und ZAHRADNÍK (1952) haben beim Studium der der San José-Schildlaus-ähnlichen Deckelschildläuse erkannt, daß in der Schweiz, der Tschechoslowakei und südlich davon gelegenen Ländern noch eine weitere Art, *Quadraspidotus schneideri* Bachmann (= *mařani* Zahradník)¹⁾, existiert. Diese überwintert als befruchtetes Weibchen, die morphologisch nur wenig verschiedene Art *Qu. piri* dagegen als Zweitlarve. Der auffallende Unterschied in der Überwinterungsweise hat BACHMANN (1953) bei der Prüfung der Literatur den Nachweis ermöglicht, daß *Qu. schneideri* auch in West- und Südwestdeutschland vorkommt, nachdem frühere Autoren ihre spezifische Selbständigkeit nicht erkannt und sie mit zu *Qu. piri* gestellt hatten. SCHMUTTERER (1952) hat unter seinen fränkischen Cocciden ebenfalls die nunmehr abgetrennte Art gehabt, denn er gibt bei *Qu. piri* Überwinterung als erwachsenes Weibchen an. Ihr Vorkommen im Stadtgebiet von Erlangen hat er in einer späteren Publikation (1953) besonders bestätigt. *Qu. schneideri* wird in der Tschechoslowakei häufig gefunden, wie aus einer brieflichen Mitteilung von Herrn Dr. ZAHRADNÍK, Prag, und aus einer mündlichen Bekanntgabe von Herrn Dr. ZAKOPAL, Prag-Ruzyne, zu entnehmen ist. Sie ist durch den unten beschriebenen Fund nunmehr auch in der Deutschen

¹⁾ Über die Priorität soll hier keine Entscheidung getroffen werden; es wurde lediglich die Auffassung von BACHMANN (1953, S. 359, Fußnote) wiedergegeben.

Demokratischen Republik nachgewiesen worden und verdient deshalb Beachtung bei den Arbeiten des Pflanzenschutz- und Quarantänedienstes im Zusammenhang mit der Abwehr der ähnlich aussehenden San José-Schildlaus.

Mitte November 1953 erhielten wir über Herrn Prof. Dr. STAAR, Jena, etwa 25 auf Apfelzweigen sitzende Deckelschildläuse, die von einem Apfelbaum in Camburg a. d. Saale entnommen worden waren. Unsere Bestimmung ergab, daß es sich bei sämtlichen Tieren um *Qu. schneideri* handelte. Für die Bestimmung stand sowohl von der genannten Art wie von *Qu. piri* Vergleichsmaterial zur Verfügung, das Herr Dr. BACHMANN, Wädenswil, freundlicherweise gesandt hatte.

Die Fundstelle wurde am 15. März 1954 besichtigt. Der befallene Apfelbaum steht zusammen mit einem Birnbaum im Hof eines bebauten Grundstückes inmitten des Ortes Camburg. Dieser Hof ist an zwei Seiten von Gebäuden begrenzt, während sich an den übrigen beiden Seiten Gärten anschließen, die je einen Apfelbaum, in einem Falle außerdem mehrere Pflaumenbäume enthalten. Deckelschildläuse wurden jedoch nur an dem schon zuerst als befallen erkannten Baum, an dem außer *Qu. schneideri* auch *Lepidosaphes ulmi* (L.), festgestellt wurde, gefunden. Der besiedelte Baum ist nach Angabe des Besitzers vor 15 Jahren angepflanzt worden; trotz der langen Zeitspanne hatte offenbar noch kein Übergreifen auf die benachbarten Obstgehölze statt-