

Synthese neuer Rutinderivate

Von J. KLOSA

Inhaltsübersicht

Durch Kondensation von Rutin, Formaldehyd oder anderen Aldehyden mit primären oder sekundären Basen bilden sich wasserlösliche Rutinderivate, denen die Konstitution von [8-Bis-(6-dialkylaminoalkyl-rutin)]-methanen zugeschrieben wird.

Rutin, ein sehr bekannt gewordener Wirkstoff aus Buchweizen, ist in Wasser sehr schwer löslich. Deshalb ist dessen therapeutische Wirkung in Zweifel gezogen worden, und man bemühte sich, Rutin durch Salzbildung mit Alkalien¹⁾ in wasserlösliche Salze überzuführen. Der Erfolg war sehr bescheiden, da solche Salze sich nicht als haltbar erwiesen haben. Andererseits fällt Rutin bei oraler Einnahme im sauren Magensaft wieder aus. Auch die Synthese von Rutin-Schwefelsäureestern befriedigte nicht²⁾, das gleiche gilt von den Methylolrutinen³⁾, von acetyliertem Rutin⁴⁾ oder von den Oxyalkylrutinen⁵⁾, von denen die letzteren therapeutisch noch die günstigste Beurteilung erfahren haben.

Der Nachteil aller dieser geschaffenen Rutine liegt in deren leichter Zersetzlichkeit und damit in der Zweifelhafteit eines therapeutischen Effektes.

Vor einigen Jahren gelang es uns⁶⁾, Rutin durch Umsatz mit Formaldehyd oder anderen Aldehyden und mit primären oder sekundären Aminen in gelbe kristalline Körper überzubringen, die leicht wasserlöslich sind, weder von Säuren noch Alkalien zerstört werden, auch durch Kochen in Wasser nicht zerstört werden und im Tierversuche ausgezeichnete Rutinwirkung zeigen, welche im Vergleich zu anderen Rutinderivaten mehrfach überlegen

1) DBP 856150, 859515, 831345.

2) H. J. A. HÖLLER u. H. JANISCH, *Scientia Pharmaceutica* **30**, 183 (1965).

3) DBP 832892.

4) DBP 1086240.

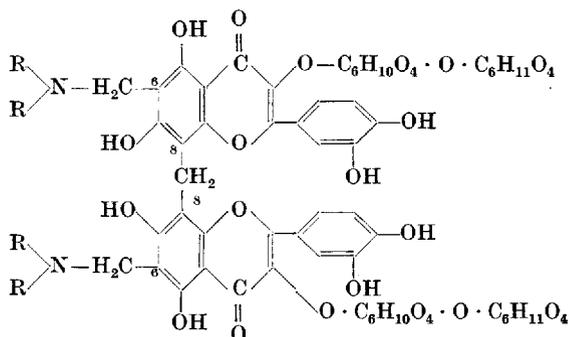
5) Schweiz. Pat. 342963.

6) DP (DDR) 72633/1961.

sind. Die Umsetzungen zwischen Rutin, Formaldehyd (bzw. anderen Aldehyden) und primären oder sekundären Aminen erfolgten im Verhältnis 1:2—4:1—3. Auf ein Mol Rutin wurde das Aldehyd stets zu 2 Mol und die Amine zu 1 Mol verwendet, wobei sinngemäß sowohl von den Aldehyden wie Aminen die Mol-Verhältnisse bei 1:4 bzw. 1:3 gesteigert werden konnten. Die Aldehyde wurden immer (schon wegen der Flüchtigkeit des Formaldehyds) in einem gewissen Überschuß verwendet.

Bei einem Molverhältnis von Rutin:Amin:Formaldehyd 1:1:2 ergab sich gemäß der Elementaranalysen, daß die erhaltenen neuen Substanzen stets eine Dialkylaminomethylgruppe neben einer Methylenbrücke enthalten mußten. Für die nähere Konstitutionsaufklärung der neuen Körper beschränkten wir uns auf Umsetzungen im Mol-Verhältnis 1:1:2 (Rutin:Amin:Formaldehyd).

Da allerdings Rutin insgesamt vier phenolische Hydroxylgruppen besitzt, und da es von den Phenolbasen nach MANNICH bekannt ist, daß diese umso weniger wasserlöslich sind, je größer die Anzahl der phenolischen Hydroxylgruppe ist, stellten wir zur Konstitution der neuen Körper einige Überlegungen an, denn durch Eintritt einer einzigsten Dialkylaminomethylgruppe war auf keinen Fall eine Wasserlöslichkeit der neu zu erwartenden Rutin-MANNICH-Verbindungen gegeben. Mehrfache Umkristallisationen und Reinigungen der neuen Produkte haben Analysen ergeben, die auf eine Doppelstruktur der Dialkylaminomethylrutine schließen lassen, also an Bis-(dialkylaminomethylrutin)-methane denken ließen. Für den Eintritt der Dialkylaminoalkylgruppe in Rutin verdienen die 6- und 8-Stellung den Vorzug, wobei die 8-Stellung am reaktionsfähigsten ist. Danach würde es sich in den neuen synthetisierten Körpern um [8-Bis-(6-dialkylaminomethylrutin)]-methane der nachstehenden Konstitution handeln:



Die Bildung einer Methylenbrücke in der 8-Stellung zwischen zwei Rutinmolekülen ist präparativ durchaus vorherzusehen und bei den Polyoxyphenolen sowie Polyoxyflavonen von Hölzern, die oft die eigenartige Farbe der

Hölzer (z. B. Teak-Holz) ergeben, die Regel. Bekanntlich gehen die Polyoxyflavone und Polyoxyphenole erst durch die Bildung einer Methylenbrücke in wasserlösliche Formen über⁷⁾. Darüber hinaus aber scheinen das in den Pflanzen vorkommende Rutin oder andere Polyoxyflavone sicherlich auch in den Pflanzen durch Umsatz mit Formalin, welches ubiquitär vorkommt, und primären oder sekundären Aminen, die ja ebenso in Pflanzen vorkommen, in gleicher Weise in Lösung in den Pflanzenzellen zu wandern und offenbar für zahlreiche andere in Wasser unlösliche Körper als Lösungsvermittler eine Funktion auszufüllen, denn die von uns erhaltenen neuen Bis(dialkylaminoalkyl-rutin)-methane vermögen mit einer großen Anzahl von in Wasser unlöslichen Körpern verschiedener Konstitution Komplexe zu bilden, die in Wasser sehr leicht löslich sind⁸⁾. Aus diesen Komplexen lassen sich nun durch besondere Maßnahmen, wie Kochen bzw. Erwärmen bei pH 1—3, die gegensätzlich zur leichten Zerlegung von organischen Salzen sind, wonach die sauren Bestandteile schon durch Ansäuern gefällt werden, die einzelnen Komponenten gesondert erhalten. Dieses Verhalten läßt sicherlich auf ähnliche Funktionen von Polyoxyflavonen in den Pflanzen schließen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der Umsetzung zwischen Formaldehyd (bzw. Aldehyden), primären und sekundären Aminen und Rutin nach Art der MANNICH-Reaktion, wobei der Aldehyd ja im Überschuß verwendet wird, sich stets Bis-(dialkylaminoalkylrutine) bilden, der weitere Eintritt (und die Zahl der Dialkylaminoalkylgruppen) in die gebildeten Bis-(dialkylaminoalkylrutine) richtet sich nach der Anzahl der verwendeten Mole primärer oder sekundärer Amine sowie Aldehyde. Die Löslichkeit aller dieser Verbindungen in Wasser ist durch das Bisrutinmolekül gegeben. Es genügt dann der Eintritt einer einzigen Dialkylaminomethylgruppe in das Molekül (XXI), um eine Wasserlöslichkeit zu bedingen wie die Verbindungen IX—XI zeigen, wonach Rutin zuerst mit Formaldehyd umgesetzt wird (XXI) und dann erst ein anderer Aldehyd und Amine beigefügt werden. Voraussetzung für die Wasserlöslichkeit sind möglichst niedere Dialkylaminogruppen, sobald höhere homologe Dialkylaminogruppen eintreten, ist die Wasserlöslichkeit wieder aufgehoben, sie wird aber gegeben, wenn die Auflösung in sauren Medien bei pH 5—7 erfolgt.

Die neu erhaltenen [8-Bis-(6-dialkylaminoalkylrutin)]-methane wurden pharmakologisch geprüft. Sie zeigen ein sehr vielgestaltiges pharmakologisches Bild, sie wirken hemmend und herabsetzend auf die Kapillarfragilität und -permeabilität, wirken antiphlogistisch, diuretisch und sedativ und

⁷⁾ Vgl. W. SANDERSMANN, *Naturwissenschaften* **53**, 513 (1966), Übersicht.

⁸⁾ DP (DDR) 104546/1964 sowie DAS 1226590.

antiallergisch. Sie sind inzwischen dominierende Inhaltsstoffe einiger Spezialitäten, wie Vasoforte, Varico-Sanol geworden und werden therapeutisch genutzt.

Beschreibung der Versuche

[8-Bis-(6-diäthylaminomethyl)-rutin]-methan (I)

66,4 g wasserhaltiges, kristallines und analysenreines Rutin werden in 150 ml Methanol suspendiert. In diese Suspension werden 12 g Diäthylamin (geringer Überschuß) eingetragen und hierauf 20 ml 38proz. wäßriges Formalin. Man rührt das Ganze 10–15 Minuten. Bereits in der ersten Minute wird die Masse orange gefärbt und unter Erwärmung löst sich Rutin vollständig auf, bzw. es tritt in Reaktion. Die Temperatur steigt auf 50–60°C. Nachdem so vollständige Lösung eingetreten ist, wird noch 30–45 Minuten auf dem Wasserbade auf 60–80°C erhitzt, wobei sich eine gelb-orange Emulsion abzuscheiden beginnt. Nach Beendigung der Erwärmung wird noch warm mit etwa 100 ml Isopropanol versetzt, es fällt ein gelb-oranges Öl aus, welches nach Reiben erstarrt. Die überstehende Flüssigkeit ist farblos. Man dekantiert von der erstarrten Masse ab. Ausbeute 68 g, Fp.: ab 270°C fortschreitende Zersetzung.

Das Produkt wird mehrfach in Methanol gelöst und wiederholt mit Isopropanol oder Aceton gefällt. Es werden gelb-orange gefärbte Kristalle erhalten. Fp.: von 280°C Beginn einer Dunkelfärbung und fortschreitende Zersetzung; es wird im Vakuum bei 60–80°C sorgfältig getrocknet, da I hartnäckig Alkohole und Lösungsmittel eingeschlossen enthält.

$C_{65}H_{52}N_2O_{32}$ (1404,4) ber.: C 55,55; H 5,98; N 1,98;
gef.: C 55,72; H 5,97; N 2,03.

Die Umsetzung von Rutin mit Diäthylamin und Formaldehyd ist nicht möglich in höheren Alkoholen, von Propanol aufwärts, sie verläuft schon schlechter in Äthanol. Die gebildeten neuen Rutine lassen sich durch höhere Alkohole aus ihren Lösungen in Wasser oder Methanol fällen, wobei Alkohole als Kristallalkohole eingeschlossen werden; diese werden durch längeres Trocknen des Produktes im Vakuum entfernt.

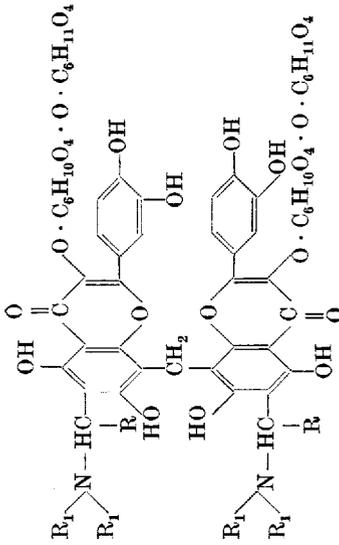
Die neuen erhaltenen [8-Bis-[(6-dialkylaminoalkyl)-rutin]-methane mit niederen Alkylen (I–XIV) sind in Wasser sehr leicht löslich. 100 ml Wasser von 18°C lösen Substanzmengen bis zu 80 g. XV–XX, also diejenigen mit höheren Alkylen, sind in Methanol gut löslich, nicht in Wasser, dagegen tritt bei Gegenwart von Säuren glatte Lösung ein. Diese Lösungen sind bei neutralen pH gegen Kochen beständig.

Wird für die Umsetzung ein größerer Überschuß von Alkyl- oder Dialkylaminen verwendet und dementsprechend auch größere Mengen von Aldehyden, so werden ebenso in Wasser lösliche Rutinderivate erhalten, deren Analysenwerte schwanken jedoch, so daß auf die Wiedergabe dieser Verbindungen verzichtet wird.

Die Tab. 1 gibt die Eigenschaften der hergestellten neuen [8-Bis-(6-dialkylamino-alkyl-rutin)]-methane (II–XX) an. Die Schmelzpunkte der neuen Verbindungen sind, was auch durch die Höhe des Molekulargewichtes vorherzusehen ist, nicht scharf. Es tritt zuerst ein Farbwechsel der gelben bis orangegefärbten Stoffe in Braun ein und dann fortschreitende Zersetzung zu einer schwarzen teerartigen Masse.

IX, X und XI wurden in der Weise gewonnen, daß zuerst Rutin mit Formaldehyd im Mol-Verhältnis 1:1 umgesetzt wurde, bis Lösung eintrat, daraufhin wurden je ein Mol von Acetaldehyd, Propionaldehyd bzw. Benzaldehyd sowie Dimethylamin oder Diäthylamin zugefügt und wie unter I beschrieben gearbeitet.

Tabelle 1
[8-Bis-(6-dialkylaminoalkylrutin)]-methane:



Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol-Gew.	Analyse in %						Fp. °C
					ber.			gef.			
					C	H	N	C	H	N	
II	H	-CH ₃	C ₆₁ H ₇₄ N ₂ O ₃₂	1346,4	54,30	5,63	2,04	54,42	5,73	2,11	260—265
III	H	-C ₃ H ₇ (n)	C ₆₉ H ₉₂ N ₂ O ₃₂	1460,2	56,77	6,56	1,95	56,30	6,64	2,03	265—270
IV	H	-C ₃ H ₇ (iso)	C ₆₉ H ₉₂ N ₂ O ₃₂	1460,2	56,77	6,56	1,95	56,26	6,58	2,00	268—275
V	H	-C ₄ H ₉ (n)	C ₇₃ H ₉₈ N ₂ O ₃₂	1504,3	56,83	6,04	1,81	56,83	6,35	1,94	270—275
VI	H	-C ₄ H ₉ (iso)	C ₇₃ H ₉₈ N ₂ O ₃₂	1504,3	56,83	6,04	1,81	56,70	6,28	1,98	274—278
VII	H	-Piperidin	C ₆₇ H ₈₂ N ₂ O ₃₂	1426,5	56,30	5,88	1,95	56,18	6,00	2,02	280—285
VIII	H	Morpholin	C ₆₅ H ₇₈ N ₂ O ₃₄	1430,4	54,39	5,60	1,95	54,47	5,82	2,04	260—270
IX	-CH ₃	-CH ₃	C ₆₃ H ₇₈ N ₂ O ₃₂	1375,3	54,94	5,89	2,01	55,19	6,01	2,05	240—245
X	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₆₉ H ₉₀ N ₂ O ₃₂	1459,2	56,73	6,53	1,95	56,68	6,49	2,21	220—225
XI	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₈₃ H ₉₀ N ₂ O ₃₂	1626,2	61,17	5,65	1,72	61,46	5,58	1,83	220—225
XII	H	CH ₃ -N-CH ₂ -CH ₂ ·OH	C ₆₃ H ₇₆ N ₂ O ₃₄	1405,1	53,65	5,67	1,98	53,48	5,72	2,03	260—265
XIII	H	C ₂ H ₅ -N-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆₅ H ₈₂ N ₂ O ₃₄	1437,2	54,31	5,84	1,93	54,27	5,91	1,90	245—250

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %						Fp. °C
					ber.			gef.			
				C	H	N	C	H	N		
XIV	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{65}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{36}$	1470,0	53,06	5,71	1,90	53,00	5,83	1,92	225—230
XV	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{77}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{34}$	1589,2	58,07	5,79	1,76	58,21	6,00	1,81	230—235 gesintert 260 Zersetzg.
XVI	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{75}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{34}$	1561,2	57,57	5,70	1,79	57,63	5,72	1,75	218—232 gesintert 250 Zersetzg.
XVII	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH}- \\ \\ \text{NH}- \end{array}$	$\text{C}_{77}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{32}$	1557,1	59,26	6,02	1,79	59,40	6,18	1,75	240—245
XVIII	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH}- \\ \\ \text{NH}- \end{array}$	$\text{C}_{75}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{32}$	1531,3	58,78	5,87	1,82	58,90	6,00	1,90	215—220
XIX	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{87}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{32}$	1682,1	61,98	5,73	1,66	62,14	5,90	1,62	260—265
XX	H	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{106}\text{H}_{114}\text{N}_2\text{O}_{32}$	1999,2	63,22	5,82	1,40	63,18	5,61	1,48	248—252

[Bis-(8-rutin)]-methan (XXI)

66 g wasserhaltiges Rutin (kristallin) werden in 200 ml 98proz. Methanol suspendiert. In diese Suspension werden 18 ml 37proz. wäßriges Formalin eingetragen, dann 5 Tropfen Diäthylamin (oder auch Piperidin). Nun wird die Suspension auf dem Wasserbade 30 bis 45 Minuten bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung wird warm filtriert, das Filtrat im Vakuum auf die Hälfte eingedampft und mit 150 ml Isopropanol versetzt. Es fällt ein leuchtend gelber Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Isopropanol getrocknet und durch Lösen in wenig Methanol und erneutes Fällen mit Isopropanol gereinigt wird. Fp. sintert bei 225—230°C mit blutroter Farbe und schmilzt bei 250°C zu einer roten plastischen Masse unter Blasenentwicklung. Ausbeute 45 g. Durch Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum und Fällen mit Isopropanol lassen sich noch 10 g gewinnen.

 $C_{55}H_{60}O_{32}$ (1232,4)

ber.: C 53,59; H 4,54;

gef.: C 53,65; H 4,61.

10 g XXI lösen sich in 100 ml Wasser bei gewöhnlicher Temperatur glatt auf. Durch Eindampfen der Lösung auf die Hälfte kristallisiert XXI in gelben Nadeln aus. Durch Umsatz von XXI mit Aminen analog I lassen sich die Verbindungen I—XX ebenso erhalten.

Berlin-Zehlendorf, Privatforschungslabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Dezember 1966.