

Synthese der β -D-Glucuronide der *O*-Desmethyl-Metaboliten des Tramadols

Synthesis of β -D-Glucuronides of *O*-Demethyl-Metabolites of Tramadol

Sabino Goenechea^{a)*}, Gerhard Rücker^{b)}, Marlene Franke^{a)} und Ilse Schleiden-Schmid^{b)}

^{a)} Institut für Rechtsmedizin der Universität, Stiftsplatz 12, 5300 Bonn

^{b)} Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn

Eingegangen am 9. Juli 1991

Tramadol, ($\pm$)-2(e)-(Dimethylaminomethyl)-1(e)-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1-ol (1) Handelspräparat: Tramal[®]), wird bis zu 58% der eingenommenen Dosis in ($\pm$)-2(e)-(Dimethylaminomethyl)-1(e)-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1-ol (2), die entspr. *N*-Mono- und *N*-Didesmethylverbindungen 3, 4, sowie deren β -D-Glucuronide 5, 6, 7 metabolisiert.

Um das Verhalten der Verbindungen 5 - 7 unter den Bedingungen der toxikologischen Analytik, insbesondere ihr Hydrolyseverhalten, zu untersuchen²⁾, wurden sie nach der von Yoshimura et al.³⁾ veröffentlichten Methode zur Syn-

these von Morphin-3-glucuronid, unter Verwendung des von Vlahov und Snatzke⁴⁾ beschriebenen 1- α -Brom-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl-glucopyranuronsäuremethylesters (8), dargestellt.

Da 2, 3 und 4 als Racemate eingesetzt wurden, liegen die Produkte als Diastereomerengemische vor. Diese konnten im analytischen Maßstab mittels HPLC getrennt werden.

Wir danken der Firma Grünenthal GmbH, Stolberg/Rhld. für die zur Verfügung gestellten Verbindungen 1 - 4 und weitere Chemikalien.

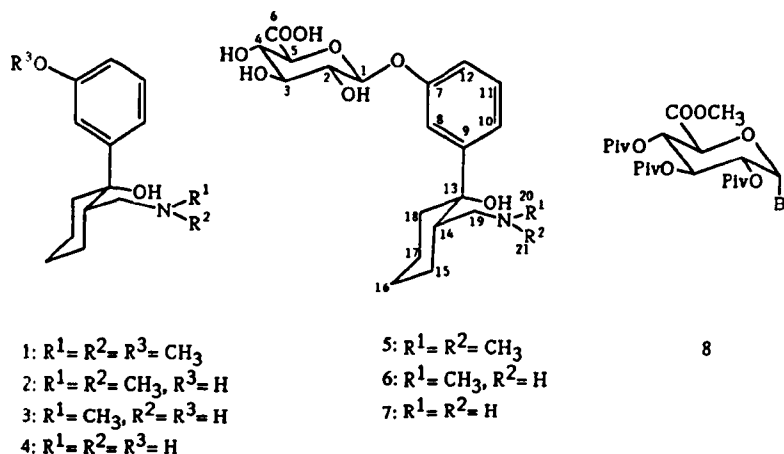
Tab. 1: ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 5 - 7¹⁾

	5 (MeOD)	6 (D ₂ O)	7 (MeOD/D ₂ O)
H	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	5.01/4.94, m	5.15-5.18, m	5.00/4.97, m
2-4	3.56-3.50, m, 3H	3.60-3.66, m, 3H	3.55, m, 3H
5	3.78/3.71, m	3.87-3.92, m	3.76, m
8	7.34/7.24, m	7.28, m	7.32/7.24, m
10	7.18/7.15, m	7.25, m	7.15/7.11, m
11	7.30/7.29, dd	7.44, dd	7.31, dd
12	7.00/6.97, ddd	7.09/7.08 ddd	6.99/6.98, ddd
14	2.09-2.22, m	2.19, dddd	2.00, m
15-18	1.50-1.98, m, 8H	1.50-1.98, m, 8H	1.40-1.95, m, 8H
19a	2.88/2.91, dd	2.76/2.73, dd	2.62/2.60, d
19b	2.67/2.56, dd	2.68/2.66, dd	2.62/2.60, d
20,21	2.59/2.57, s, 6H	2.59/2.57, s, 3H	--

Kopplungskonstanten (Hz):

$J_{11,12} = J_{11,10}$	8	8	8
$J_{12,10}$	1	1	1
$J_{12,8}$	3	2.5	2
$J_{14,19a}$	13.5	8	9.5
$J_{14,19b}$	2.5	3.5	9.5
$J_{19a,19b}$	13.5	13	--

¹⁾ wie bereits erwähnt, liegen die Verbindungen 5 - 7 als Diastereomerengemische vor, aus diesem Grund ergeben sich doppelte Signalsätze im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum



Experimenteller Teil

Chromatographie: Duramat-Pumpe, UV-Festwellendetektor LKB 2138 Uvicord S, 278 nm.- UV: Perkin-Elmer Lambda 2 UV-Vis Spectrophotometer.- NMR: Varian XL 300, Bruker WM 400.- Schmelzpunkte: Gallenkamp Schmelzpunktapparat.- FAB-MS: VG ZAB-1HF.

Allgemeine Vorschrift

500 mg 2, 3 bzw. 4 werden in 1.5 ml 2N NaOH gelöst und mit 1.2 g 8 in 4 ml Aceton im verschlossenen Kolben 24 h bei 20°C unter Lichtausschluß stehen gelassen. Danach werden unter Umschwenken 0.5 ml 30proz.

NaOH und weitere 0.6 g 8 in Aceton zugegeben. Diese Prozedur wird noch fünfmal wiederholt, so daß insgesamt 4.8 g 8 eingesetzt werden. Das Gemisch wird mit Essigsäure auf pH 8-9 eingestellt und mehrfach mit Essigester extrahiert. Nach weiterer Essigsäurezugabe bis pH 3 wird erneut extrahiert. Nach Entfernen der Essigesterreste *i. vac.* wird die wäßrige Phase über 10 g Kieselgel RP18 (Merck) gereinigt, indem erst mit Wasser bis zur Farblosigkeit gewaschen, dann die Glucuronidfraktion mit 15proz. MeOH eluiert wird. Die weitere Reinigung erfolgt über eine Lobar RP-18-Säule mit 10proz. MeOH. Die glucuronidhaltigen Fraktionen werden *i. Vak.* zur Trockne eingedampft, die Rückstände aus MeOH/Essigester umgefällt.

Tab. 2: ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen 5 - 7^{*)}

C	5 (MeOD) δ (ppm)	6 (D ₂ O) δ (ppm)	7 (MeOD/D ₂ O) δ (ppm)
1	102.41/101.58	102.71/102.75	101.93/101.74
2-5	77.89/77.85 76.73/76.60 74.70 73.60/73.57	79.07/78.99 78.15 75.53 74.46/74.43	77.39/77.37 76.54/76.45 74.51/74.49 73.32
6	176.32/176.29	177.84/177.81	176.37/176.32
7	159.15/159.03	159.41/159.38	158.7/158.60
8	116.65/116.60	116.05/115.73	116.75/116.71
9	150.62/150.50	151.67/151.63	150.57/150.51
10	120.28/119.92	122.28/122.18	120.12/120.10
11	130.60/130.51	132.76/132.78	130.75/130.72
12	117.10	118.05	114.51
13	75.97/75.92	78.49/78.45	77.28/77.02
14	43.38/43.09	45.20/45.16	44.92/44.69
15-17	27.64/27.57 26.30/26.16 22.47	27.88 27.31 23.60	26.44/26.35 26.00 22.43
18	41.50/41.20	42.67/42.55	41.47/41.09
19	61.90/61.60	53.70	42.36/42.30
20(21)	44.70/44.60	36.14	--

^{*)} wie bereits erwähnt, liegen die Verbindungen 5 - 7 als Diastereomergemische vor, aus diesem Grund ergeben sich doppelte Signalsätze im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum

3-[2-(e)-Dimethylaminomethyl-1(a)-hydroxycyclohexyl]-phenyl-β-D-glucopyranuronsäure (5)

Weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 194-205°C (Zers.).- Ausb. 211 mg (22%).- UV (MeOH): λ (ε) 213 (7700), 269 (1070), 276 (950) nm.- ¹H-NMR: Tab. 1.- ¹³C-NMR: Tab. 2.- FAB-MS: m/z 424 (M-1).- C₂₁H₃₁NO₈·2.5 H₂O (470.5) Ber. C 53.6 H 7.40 N 3.0 Gef. C 53.6 H 7.40 N 3.0.

3-[1(a)-Hydroxy-2(e)-methylaminomethyl-cyclohexyl]-phenyl-β-D-glucopyranuronsäure (6)

Weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 195-205°C (Zers.).- Ausb. 199 mg (21%).- UV (MeOH): λ (ε) 214 (7600), 269 (1040), 276 (940) nm.- ¹H-NMR: Tab. 1.- ¹³C-NMR: Tab. 2.- FAB-MS: m/z 410 (M-1).- C₂₀H₂₉NO₈·2.5 H₂O (456.5) Ber. C 52.6 H 7.50 N 3.1 Gef. C 52.1 H 7.33 N 3.5.

3-[2(e)-Aminomethyl-1(a)-hydroxycyclohexyl]-phenyl-β-D-glucopyranuronsäure (7)

Weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 200-208°C (Zers.).- Ausb. 85.2 mg (10%).- UV (MeOH): λ (ε) 214 (7300), 269 (1050), 275 (940) nm.- ¹H-NMR: Tab. 1.- ¹³C-NMR: Tab. 2.- FAB-MS: m/z 396 (M-1).- C₁₉H₂₇NO₈·2.5 H₂O (442.5) Ber. C 51.6 H 7.29 N 3.2 Gef. C 51.2 H 7.13 N 3.5.

Literatur

- 1 W. Lintz, S. Erlacin, E. Frankus und U. Uragg, *Arzneim. Forsch.* 31, 1932 (1981).
- 2 I. Schleiden-Schmid, geplante Dissertation, Univ. Bonn.
- 3 H. Yoshimura, K. Oguri, and H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 211 (1968).
- 4 J. Vlahov und G. Snatzke, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 570. [KPh565]