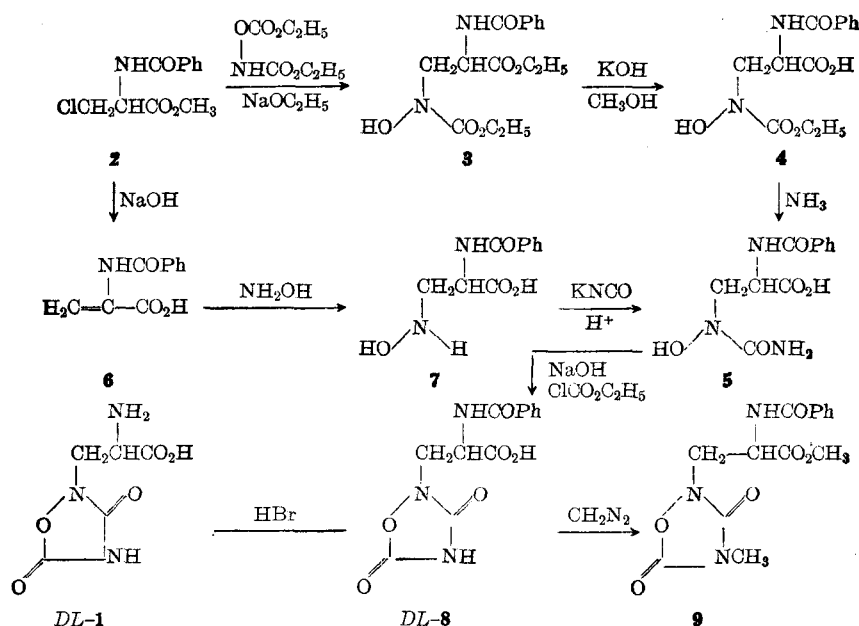


(中国科学院上海药物研究所, 上海)



5与氯甲酸乙酯环合生成 *DL*- β -(3, 5-二氧代-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)- α -苯甲酰氨基丙酸(*DL*-**8**)。

DL-**8**用重氮甲烷处理得 *DL*- β -(4-甲基-3, 5-二氧代-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)- α -苯甲酰氨基丙酸甲酯(*DL*-**9**)。 *DL*-**9**与已知合成样品^[5]的熔点相同, 混合熔点不变, 硅胶薄层层析比移值相同, 两者的核磁共振谱完全一致。

DL-**8**在丙酮水溶液中用马钱子碱(brucine)拆分为一对对映体 *L*-和 *D*-**8**。它们的比旋度分别为 $[\alpha]_D^{24.5} - 26.3^\circ$ 和 $[\alpha]_D^{29} + 25.6^\circ$, 由天然使君子氨酸衍生来的 α -*N*-苯甲酰使君子氨酸为 $[\alpha]_D^{26} - 27.6^{[5]}$ 。 *L*-**8**, *D*-**8**与 α -*N*-苯甲酰使君子氨酸的熔点相同, *L*-**8**与 α -*N*-苯甲酰使君子氨酸的混合熔点不变, 三者的红外光谱完全一致。

DL-, *L*-及 *D*-**8**经氢溴酸水解分别得到 *DL*-, *L*-及 *D*- β -(3, 5-二氧代-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)-丙氨酸(*DL*-, *L*-及 *D*-**1**)。其中 *L*-**1**, *D*-**1**的熔点, 对茚三酮、吲哚醌的显色反应和在多种溶剂系统中的纸层析比移值与天然使君子氨酸一致, 它们的比旋度分别为 $+13.4^\circ$ 和 -13.4° , 天然使君子氨酸和 *L*-**1**, *D*-**1**的红外光谱完全一致。因此, 可确证 *L*-**1**, *D*-**1**与天然使君子氨酸化学结构完全一致。

对蚯蚓的初步试验结果表明, 天然使君子氨酸、合成的 *DL*-, *L*-使君子氨酸在 0.2~0.5% 浓度时, 均能使蚯蚓(赤子爱胜蚓, 学名 *Eisenia foetide* Savigny)活动麻痹, *D*-使君子氨酸无明显作用。提示使君子氨酸的作用与其分子的立体构型有关。

实 验

熔点未作校正, IR 用 Perkin-Elmer-599 B 型仪测定, ^1H NMR 用 JNM-PS-100 型仪测定, HMDS 为标准。比旋度用 OPTON 仪测定。

***DL*- β -(*N*-乙氧羰基羟氨基)- α -苯甲酰氨基丙酸乙酯(3)** 0.60 g (0.026 mol) 金属钠溶于 20 mL 无水乙醇, 放置冷却, 加入 3.60 g (0.020 mol) *N*, *O*-二乙氧羰基羟胺^[10], 搅拌 0.5 h 后加入 4.80 g (0.020 mol) *DL*- β -氯- α -苯甲酰氨基丙酸甲酯^[9], 搅拌 0.5 h 后反应物加热回流 1 h, 冷却, 减压浓缩, 加 20 mL 水和 60 mL 乙醚, 振摇溶解, 分取醚层, 水层以乙醚提取, 合并醚层、水洗、干燥, 减压浓缩得油状物。硅胶柱层析分离, 乙醚为展开剂, 洗脱液浓缩后放置得 2.90 g 无色细针状结晶, 在无水乙醚中重结晶得 2.50 g **3**, 产率 38.5%, m. p. 76°C 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (计算值: C, 55.55; H, 6.22; N, 8.64。实测值: C, 55.65; H, 6.38; N, 8.71)。 $\delta_{\text{H}}(\text{CCl}_4)$: 1.04(3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 1.25(3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 3.90(2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2), 4.16(2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2), 4.92(1H, m, α -CH), 7.50(5H, m, C_6H_5), 8.16(1H, s, OH) ppm, 重水交换, 羟基氢消失。

***DL*- β -(*N*-乙氧羰基羟氨基)- α -苯甲酰氨基丙酸(4)** 560 mg (10 mmol) 氢氧化钾溶于 10 mL 甲醇, 取 **3** mL 溶液, 溶入 480 mg (1.5 mmol) **3**。室温放置 3 h 后减压蒸干, 加 3 mL 水溶解, 冰浴冷却下用 6 M 盐酸酸化, 乙酸乙酯提取, 干燥, 减压蒸去溶剂, 置于冰箱, 析出的结晶在乙酸乙酯中重结晶得 320 mg 无色针状结晶, 产率 72.0%, m. p. $130\sim 132^\circ\text{C}$ 。 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (计算值: C, 52.70; H, 5.44; N, 9.46。实测值: C, 52.91; H, 5.58; N, 9.89)。**4**对三氯化铁溶液显紫色, 遇碳酸钠溶液产生二氧化碳气体。

***DL*- β -(*N*-羟基氨基)- α -苯甲酰氨基丙酸(7)** 3.80 g (0.020 mol) 干燥研细的 α -苯甲酰氨基丙烯酸^[11]与新制备的游离羟胺(湿重约 10 g)迅速混和, 在 35°C 放置 4 h, 不时摇匀。反

应物减压蒸去低沸物,冰浴冷却下,用6M盐酸酸化至pH5~6,析出白色固体,静置,过滤,少量冰水洗涤,干燥,50%乙醇重结晶得2.30g白色粉末状固体,产率51.6%,m.p.160°C(发黑),195~196°C(分解). $C_{10}H_{12}N_2O_4$ (计算值:C,53.67;H,5.39;N,12.50.实测值:C,53.12;H,5.61;N,12.36). $\delta_H(CF_3COOH)$:3.82(2H,d, $J=7$ Hz, CH_2),4.96(1H,m,CH);7.50(m,5H, C_6H_5).

***DL*- β -(α' -*N*-羟基脲基)- α -苯甲酰氨基丙酸(**5**)**

1. 500mg**4**溶于10mL浓氨水,密封后室温(28°C)放置4天.反应液减压蒸干,加3mL水溶解,6M盐酸酸化,减压蒸干,加入3mL无水乙醇搅拌,滤去无机盐,滤液浓缩、结晶、过滤、干燥,60%乙醇中重结晶得160mg**5**,产率35.9%,m.p.160~161°C(分解). $C_{11}H_{13}N_3O_5$ (计算值:C,49.43;H,4.90;N,15.73.实测值:C,49.35;H,5.02;N,16.10).

2. 2.24g(0.010mol)**7**在冰浴冷却下溶于16.8mL2M盐酸,在0°C搅拌下滴加28mL含2.80g氰酸钾的水溶液,约1h加完,继续搅拌2h.反应液减压浓缩至干,加入适量甲醇,滤去无机盐,滤液减压浓缩析出结晶,在60%乙醇中重结晶得1.87g无色细针状结晶**5**,产率70.0%,m.p.158~160°C(分解). $C_{11}H_{13}N_3O_5$ (计算值:C,49.43;H,4.90;N,15.73.实测值:c,49.18;H,5.04;N,15.41).

***DL*- β -(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基-2)- α -苯甲酰氨基丙酸(*DL*-**8**)** 1.10g氢氧化钠溶于10mL水,冰浴冷却,加入1.34g(5mmol)**5**,搅拌溶解.在0°C滴加0.8mL氯甲酸乙酯,约0.5h加完,继续搅拌1.5h.盐酸酸化至强酸性,冰浴冷却放置,析出无色结晶,过滤,少量冰水洗涤,干燥,水重结晶得0.78g无色细针状结晶,产率53.2%,m.p.168~169°C(分解). $C_{12}H_{11}N_3O_6$ (计算值:C,49.15;H,3.78;N,14.33.实测值:C,49.21;H,3.94;N,14.41). $\nu_{max}(KBr)$:3270(br,OH),1830(w,N—O—C=O);1745(s,N—CO—N);1720(s,O=C—OH) cm^{-1} .

DL*- β -(4-甲基-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基-2)- α -苯甲酰氨基丙酸甲酯(*DL*-**9**)** 100mg的DL*-8**溶于2mL甲醇,加入5mL无水乙醚混匀.冰浴冷却下,滴加重氮甲烷乙醚溶液至黄色不褪.0.5h后减压浓缩,析出无色结晶,在甲醇中重结晶得70mg无色结晶,m.p.113~114°C.***DL*-9**同已知合成样品^[5]熔点相同,混合熔点不变.两者的硅胶薄层层析比移值相同:乙醚, R_f 0.45;1:3(v/v)乙酸乙酯-苯, R_f 0.40;氯仿, R_f 0.21. $C_{14}H_{15}N_3O_6$ (计算值:C,52.33;H,4.71;N,13.08.实测值:C,52.63;H,4.85;N,13.01). $\delta_H(CDCl_3)$:2.94(3H,s,N—CH₃),3.74(3H,s,O—CH₃),4.16(2H,d, $J=5$ Hz, CH_2),5.04(1H,m,CH),7.50(5H,m, C_6H_5)ppm.

DL*- β -(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基-2)- α -苯甲酰氨基丙酸的拆分** 2.94g(0.010mol)DL*-8**溶于150mL90%丙酮水溶液,加热至微回流,将4.30g(0.011mol)无水马钱子碱(brucine)在150mL90%丙酮中的溶液渐渐加入,振荡均匀,静置结晶,倾出清液,结晶用少量丙酮溶液洗涤,干燥得4.60g,经70%丙酮溶液多次重结晶得2.07g透明柱状结晶I,产率55.8%,m.p.161~162°C(分解). $C_{12}H_{11}N_3O_6 \cdot C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot 3H_2O$ (计算值:C,56.67;H,5.84;N,9.44.实测值:C,56.89;H,6.00;N,9.16).

2.07g结晶I溶于适量稀盐酸,水稀释,通过732(H⁺)型树脂,200mL蒸馏水冲洗,收集流出液及洗液,减压浓缩,析出结晶,水重结晶得750mg***D*-8**,系无色针状结晶,产率91.5%,m.p.167~168°C(分解), $[\alpha]_D^{25}+25.4^\circ(c$ 3.032, $C_2H_5OH)$. $C_{12}H_{11}N_3O_6$ (计算值:C,49.15;H,3.78;N,14.33.实测值:C,48.89;H,4.02;N,14.30).

分去结晶 I 后的清液减压蒸干, 得 3.10g 固体, m. p. 141~142°C(分解)。另将上述重结晶母液减压蒸干, 将熔点低于 145°C 者与之合并。用适量 90% 丙酮热溶, 放置。析出少量结晶, 倾取清液复减压蒸干, 又以 90% 丙酮热溶放置, 倾取清液, 分去少量晶体, 如此 2~3 次, 至无结晶析出为止。将溶液减压蒸干, 固体以水重结晶得 1.21g 结晶 II, 产率 32.6%, m. p. 144~145°C(分解)。水结晶母液留待处理。C₁₅H₁₁N₃O₆·C₂₃H₂₆N₂O₄·3H₂O(计算值: C, 56.67; H, 5.84; N, 9.44. 实测值: C, 56.92; H, 5.99; N, 9.48)。

1.21g 结晶 II 按结晶 I 同法处理得 415mg 无色针状结晶, 为 *L*-8, 产率 86.5%, m. p. 167~168°C(分解), $[\alpha]_D^{24.5} - 26.3^\circ$ (c 3.124, C₂H₅OH)。结晶 II 的水重结晶母液同法处理得 170mg *L*-8。C₁₅H₁₁N₃O₆(计算值: C, 49.15; H, 3.78; N, 14.33. 实测值: C, 49.09; H, 3.61; N, 14.34)。以上 *D*-8, *L*-8 的 IR 谱图完全一致。ν_{max}(KBr): 3270 (br, OH), 1820 (w, N—O—C=O); 1745 (s, N—CO—N), 1710 (s, O—C—OH) cm⁻¹。

DL-, *D*-及 *L*-β-(3, 5-二氧代-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)-丙氨酸 (*DL*-, *D*-及 *L*-1) 1.47g (5mmol) *DL*-8 与 30mL 氢溴酸 (b. p. 128°C) 混合, 在 95°C 加热 2h。冷却, 滤去苯甲酸, 滤渣以少量水洗, 滤液合并, 在 50°C 下减压浓缩至小体积, 加少量水, 再蒸干, 尽可能除去氢溴酸, 残余物溶于 50mL 水, 通过 732(H⁺) 型树脂, 水洗至中性, 流出液及洗液减压蒸干, 回收 280mg 原料, 树脂用 0.1M 氢氧化铵洗脱, 分别收集对茚三酮反应阳性的酸性、中性及微碱性洗脱液。将酸性洗脱液减压浓缩, 析出的晶体以水重结晶得 265mg 透明柱状结晶, m. p. 181~182°C(分解)。将中性、微碱性洗脱液及上述结晶母液合并, 通过 717(OH⁻) 型树脂, 水洗至中性后, 用 0.1M 氢溴酸洗脱, 收集 pH 4 前的微酸性洗脱液, 减压浓缩, 水重结晶又得 255mg *DL*-1, m. p. 181~182°C(分解)。产率 70.9%。C₅H₇N₃O₅(计算值: C, 31.75; H, 3.73; N, 22.22. 实测值: C, 32.03; H, 3.88; N, 22.06)。ν_{max}(KBr): 3000, 2860, 2720(NH₃⁺), 1595, 1510(NH₃⁺), 1830 (w, N—O—C=O), 1740 (s, N—CO—N), 1625 (s, COO⁻) cm⁻¹。

750mg (2.56mmol) *D*-8 与 20mL 氢溴酸同法处理得 245mg 无色透明棱柱状结晶 *D*-1, 回收 90mg 原料, 产率 57.6%, m. p. 191~192°C(分解), $[\alpha]_D^{13} - 13.4^\circ$ (c 0.9140, 1M HCl)。C₅H₇N₃O₅(计算值: C, 31.75; H, 3.73; N, 22.22. 实测值: C, 31.70; H, 3.72; N, 22.48)。

420mg (1.44mmol) *L*-8 与 15mL 氢溴酸同法处理得 145mg 无色透明棱柱状结晶 *L*-1, 产率 53.2%, m. p. 191~192°C(分解), $[\alpha]_D^{13} + 13.4^\circ$ (c 0.9550, 1M HCl)。元素分析与计算值相符。*D*-1 及 *L*-1 的红外光谱与天然使君子氨酸的谱图完全一致。ν_{max}(KBr): 3080, 2830, 2720, 1615, 1485(NH₃⁺), 1830 (w, N—O—C=O), 1740 (s, N—CO—N), 1620 (s, COO⁻) cm⁻¹。

参 考 文 献

- [1] 陈思义, 李正化, 科学, 1948, 30, 329.
- [2] 陈思义, 李正化, 中华医学杂志, 1951, 38, 319.
- [3] 方圣鼎, 朱任宏, 化学学报, 1964, 30, 226.
- [4] 段玉清, 李正化, 陈思义, 药学报, 1957, 5, 87.
- [5] (a) 潘百川, 方圣鼎, 蔡俊超, 中国科学, 1976, 602; (b) 中国科学院上海药物研究所, 中草药有效成分的提取和分离, 上海人民出版社, 上海, 1972, 第 295 页.
- [6] (a) 竹本常松, 高木信也, 中岛 正, 小池一弘, 药学杂志, (日) 1975, 95, 176; (b) 竹本常松, 中岛 正, 在原重信, 小池一弘, 药学杂志 (日) 1975, 95, 326; (c) 竹本常松, 小池一弘, 中岛 正, 在原重信, 药学杂志 (日), 1975, 95, 448.
- [7] Tsunematsu, T.; Kazuhiro, K.; Tadashi, N.; Shigenobu, A., Japan Kokai 76 127 080, 1976 [Chem. Abstr., 1977, 87, 23288 k].
- [8] (a) Shinozaki, H.; Shibuya, I., Neuropharmacology, 1974, 13, 665; (b) Shinozaki, H.; Ishida, M., J. Pharmacobiodyn., 1981, 4(1), 42.

- [9] Painter, E. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 229.
 [10] Boyland, E.; Nery, R., *Analyst*, **1964**, 89, 520.
 [11] Fry, E., *J. Org. Chem.*, **1949**, 887.

THE SYNTHESIS OF QUISQUALIC ACID

GU XUE-QIN* PAN BAI-CHUAN GAO YI-SHENG

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

Quisqualic acid, the anthelmintic principle of a Chinese traditional drug "Shih-chuntze", was isolated from the seeds and leaves of *Quisqualis indica* L. The structure was elucidated as *L*- β -(3, 5-dioxo-1, 2, 4-oxadiazolidin-2-yl)-alanine *L*-(**1**). The present paper described the synthesis of *DL*-, *L*- and *D*-quisqualic acid.

Methyl β -chloro- α -benzamidopropionate (**2**) was converted to β -(α' -*N*-hydroxyureido)- α -benzamidopropionic acid (**5**) by two methods: namely **2** was condensed with *N*, *O*-dicarbethoxy-hydroxylamine in the presence of sodium ethoxide to give ethyl β -(*N*-ethoxycarbohydroxylamino)- α -benzamidopropionate (**3**), hydrolysis of **3** yielded the acid **4**, which was then treated with ammonia to give **5**; Alternatively, **2** was hydrolyzed with alkaline to give α -benzamidoacrylic acid (**6**), which was reacted with hydroxylamine to produce β -hydroxylamino- α -benzamido-propionic acid (**7**), the latter was treated with potassium cyanate to afford **5**.

The hydroxyureido compound **5** was reacted with ethyl chloroformate to produce the cyclic compound, *DL*- β -(3, 5-dioxo-1, 2, 4-oxadiazolidin-2-yl)- α -benzamidopropionic acid (**8**), which was resolved with brucine to obtain *D*- and *L*-**8**. *DL*-, *D*- and *L*-**8** were then debenzoylated with HBr to give *DL*-, *D*- and *L*-**1** respectively.

All the physical constants and spectral data of the synthetic *L*-**1** correspond to those of the natural *L*-**1** and the synthetic *D*-**1** shows the opposite sign of specific rotation to that of the natural compound.

The preliminary biological test showed that the synthetic *DL*- and *L*-**1** and the natural *L*-**1** were able to paralyse the activity of earthworm but *D*-**1** had no obvious effect.