

# 使君子氨酸结构的研究

潘百川 方圣鼎 蔡俊超

(上海药物研究所)

## 摘 要

常用中药使君子的驱蛔虫有效成份为使君子氨酸(quisqualic acid),其结构证明为L- $\beta$ -(3,5-二氧-1,2,4-噁二唑烷基-2)-丙氨酸(I)。I的红外光谱(图1)证实为一氨基酸,  $\nu_{\text{NH}(\text{NH}_3^+)}$  3000, 2860, 2740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$  1614  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$  1500  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{COO}^-}$  1630  $\text{cm}^{-1}$ , 1755 和 1785  $\text{cm}^{-1}$  二吸收峰可能由于  $\nu_{\text{C=O}}$  和  $\nu_{\text{C=O}(\text{N-O-C=O})}$  所引起。核磁共振谱为:  $\delta$ 4.60 (二重峰, 2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ );  $\delta$ 4.76 (三连峰, 1H,  $\alpha$ CH)。

使君子氨酸(I),  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$ , 以盐酸水解生成二氧化碳, 氯化铵和 dl- $\alpha, \beta$ -二氨基-丙酸盐(II), I 以 Pd-C 为催化剂在甲醛存在下进行氢化, 产物经水解后通过阴离子交换树脂, 再以过氯酸处理, 即得 dl- $\alpha$ -二甲氨基- $\beta$ -氨基-丙酸过氯酸盐(IV)。I 与苯甲酰氯作用生成 N<sup>o</sup>-苯甲酰-使君子氨酸(VIII),  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$ 。后者以重氮甲烷处理即得 N<sup>o</sup>-苯甲酰-N<sup>l</sup>-甲基-使君子氨酸甲酯(IX),  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ 。IX 在甲醇中以硼氢化钠还原生成 N<sup>o</sup>-苯甲酰-N<sup>l</sup>-甲基-使君子氨酸醇(X),  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ , 此化合物水解后可获苯甲酸和 N<sup>l</sup>-甲基-使君子氨酸醇氢溴酸盐(XI),  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HBr}$ , 后者继续水解即生成 2,3-二氨基-丙醇双氢溴酸盐(XII)。实验结果推定使君子氨酸的结构式为 I。

作者合成了 dl- $\beta$ -(4-甲基-3,5-二氧-1,2,4-噁二唑烷基-2)- $\alpha$ -苯甲酰氨基-丙酸(XVI), 它与化合物(IX)的红外光谱基本一致, 质谱和核磁共振也完全相同, 从而证实了使君子氨酸的结构。按 Clough-Lutz-Jirgensons 规则推断 I 的构型为 L 型。

使君子为使君子科植物使君子 (*Quisqualis indica* L.) 的种子, 我国民间早就广泛用作驱蛔虫药物。本草纲目中也有此记载。陈思义等<sup>[1]</sup> 从中分得使君子氨酸钾盐 (Potassium quisqualate) 经药理和临床试验证实为使君子中驱蛔虫的有效成份<sup>[2]</sup>。在参考资料 [3] 中确定了使君子氨酸的分子式为  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$ , 使君子氨酸为一新型氨基酸, 其结构已证明为 L- $\beta$ -(3,5-二氧-1,2,4-噁二唑烷基-2)-丙氨酸(I)<sup>[4]</sup>。本文将作详细报道。

使君子氨酸的纸层析具有氨基酸的显色特征, 遇茚三酮和吡啶试剂分别呈污黄色至紫红色和咖啡色。官能团测定证明有一个伯氨基和一个羧基, 不含甲氧基、碳甲基及氮甲基。使君子氨酸的红外光谱(图1):  $\nu_{\text{NH}(\text{NH}_3^+)}$  3000, 2860, 2740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$  1614  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$  1500  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{COO}^-}$  1630  $\text{cm}^{-1}$ ; 在 1755, 1785  $\text{cm}^{-1}$  有二个吸收峰可能由  $\nu_{\text{C=O}}$  及  $\nu_{\text{C=O}(\text{N-O-C=O})}$  所引起。使君子氨酸钾盐的红外光谱:  $\nu_{\text{NH}(\text{NH}_3^+)}$  3120  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{COO}^-}$  1580。以上红外光谱

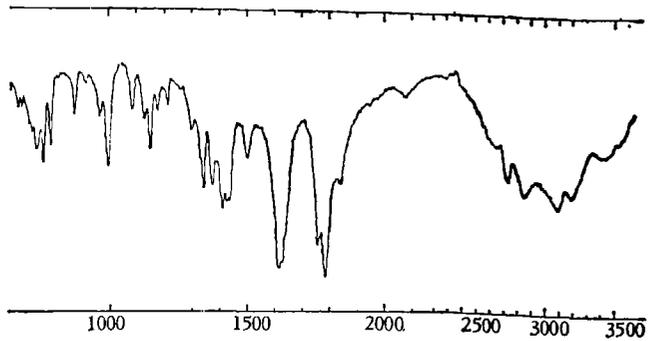
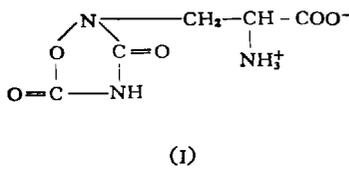
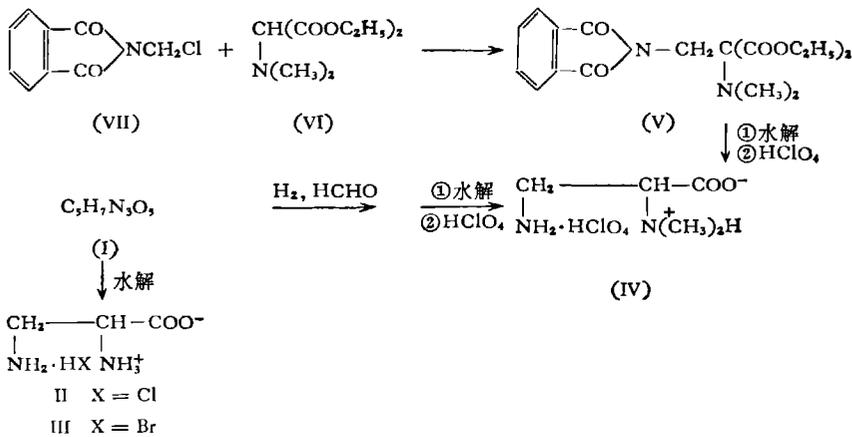


图 1 使君子氨酸 (I) 的红外光谱 (KBr)

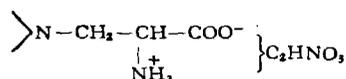
证实 I 为一氨基酸。

使君子氨酸的纸上电泳向正极方向移动，因而推断 I 为一酸性氨基酸。用电位滴定法测定使君子氨酸的解离常数为  $\text{PK}_a 2.26$ ,  $\text{PK}_b 4.17$ ,  $\text{PK}_c 8.8$ 。说明除羧基、氨基外尚有一酸性基团。核磁共振谱为  $\delta 4.60$  (二重峰,  $2\text{H}$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ),  $\delta 4.76$  (三连峰,  $1\text{H}$ ,  $\alpha\text{-CH}$ )。

使君子氨酸在封管中以盐酸水解,生成二氧化碳、氯化铵和化合物 II,  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ , 熔点  $225\text{--}226^\circ$  (分解)。后者证实为 dl- $\alpha$ ,  $\beta$ -二氨基-丙酸盐,其熔点和纸层析比移值与合成样品<sup>[5]</sup>相同,混合熔点不下降;其氢溴酸盐(III)也与合成的 dl- $\alpha$ ,  $\beta$ -二氨基-丙酸氢溴酸盐<sup>[5]</sup>相同。I 在甲醛存在下以 Pd-C 为催化剂进行氢化,再以浓盐酸水解,水解产物通过阴离子树脂,再与过氯酸作用,生成过氯酸盐(IV),  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HClO}_4$ , 熔点  $205\text{--}206^\circ\text{C}$ ;与合成的 dl- $\alpha$ -二甲氨基- $\beta$ -氨基-丙酸过氯酸盐熔点相同,混合熔点不变,二者的纸层析比移值和红外光谱亦完全相同,证实是同一化合物。dl- $\alpha$ -二甲氨基- $\beta$ -氨基-丙酸过氯酸盐(IV)系由(邻苯二甲酰亚胺基-甲基)-二甲氨基-丙二酸二乙酯(V)经盐酸水解,再通过阴离子树脂而与过氯酸作用而得。二甲氨基-丙二酸二乙酯(VI)<sup>[6]</sup>在乙醇钠存在下与 N-氯甲基-邻苯二甲酰亚胺(VII)作用即生成 V。

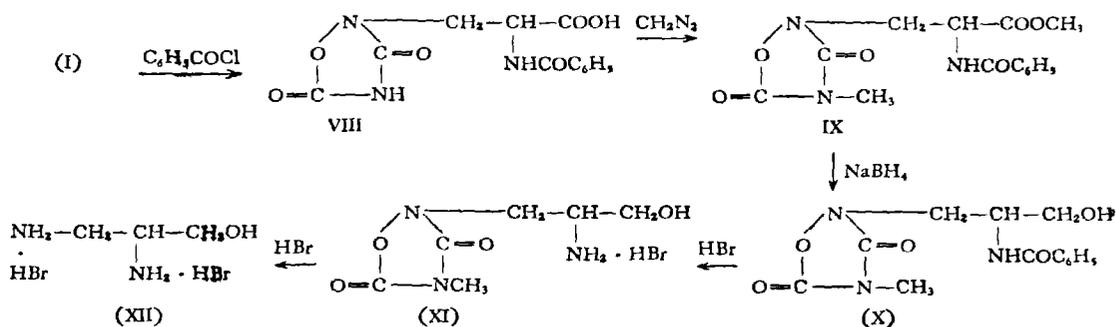


由以上实验证明使君子氨酸为一  $\alpha$ -氨基酸,  $\beta$  碳原子上联接一氮原子。I 与次氯酸钠和洋红醛亚硫酸试剂作用呈红色反应也表明 I 为  $\alpha$ -氨基酸。I 的核磁共振谱表明  $\alpha$  碳原子上有一个氢,  $\beta$ -碳原子上有二个氢。因此使君子氨酸的部分结构为:



I 以苯甲酰氯酰化, 生成 N<sup>α</sup>-苯甲酰-使君子氨酸 (VIII), C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 再与重氮甲烷作用, 即得 N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨酸甲酯 (IX), C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 由此可见 VIII 与重氮甲烷作用时除羧基变成甲酯外, 尚有一酸性基团被甲基化。化合物 IX 经官能团分析表明有一氮甲基生成。证明使君子氨酸中有一酸性的  $\text{>NH}$  存在。

N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基使君子氨酸甲酯 (IX) 在甲醇中以硼氢化钠还原, 得 N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨酸醇 (X), C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>。后者以氢溴酸水解, 生成苯甲酸和 N<sup>4</sup>-甲基使君子氨酸醇氢溴酸盐 (XI), C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HBr; 再继续水解即生成 2, 3-二氨基-丙醇双氢溴酸盐 (XII), C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O·2HBr。以上实验更进一步证实了在使君子氨酸的 α 和 β 碳原子上不联接有其他的碳原子, 此结论符合于 I 的核磁共振谱。



由以上的实验可推测使君子氨酸的结构为 I。

为了进一步确证使君子氨酸的结构, 我们合成了 dl-β-(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁唑烷基-2)-α-苯甲酰氨基-丙酸甲酯 (XVI)。甲氨甲酰羟脲酸 (XIII)<sup>[8]</sup> 在氢氧化钠溶液中与氯甲酸乙酯作用, 即生成 4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷钠盐 (XIV)。后者酸化即得化合

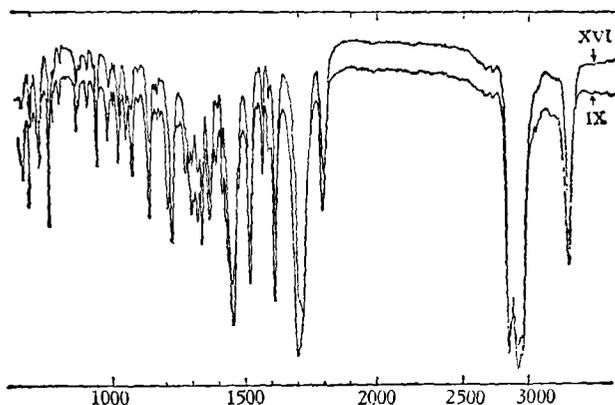


图 2 L-N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨酸甲酯 (IX) 和 dl-β-(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)-α-苯甲酰氨基-丙酸 (XVI) 的红外光谱 (石蜡糊)

物 XIVa.  $\alpha$ -苯甲酰氨基- $\beta$ -氯-丙酸 (XV)<sup>[9]</sup> 与化合物 XIV 缩合即生成 dl- $\beta$ -(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)- $\alpha$ -苯甲酰氨基-丙酸 (XVI), 其分子式为  $C_{14}H_{15}N_3O_6$ 。后者与由天然使君子氨酸制得的 N <sup>$\alpha$</sup> -苯甲酰-N <sup>$\beta$</sup> -甲基-使君子氨酸甲酯 (IX) 的红外光谱基本相符。两者在多种溶剂中的薄层层析和纸层析的比移值完全相同。化合物 XVI 与 IX 在  $CDCl_3$  中的核磁共振谱完全相同(图 3); 两者的质谱的分子离子峰为 321, 碎片的质量数和相对强度亦完全相同。以盐酸水解两者均生成苯甲酸和 dl- $\alpha, \beta$ -二氨基-丙酸盐。因此化合物 XVI 即为 dl-N <sup>$\alpha$</sup> -苯甲酰-N <sup>$\beta$</sup> -甲基使君子氨酸甲酯, 从而进一步确证使君子氨酸的结构为  $\beta$ -(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)-丙氨酸 (I)。

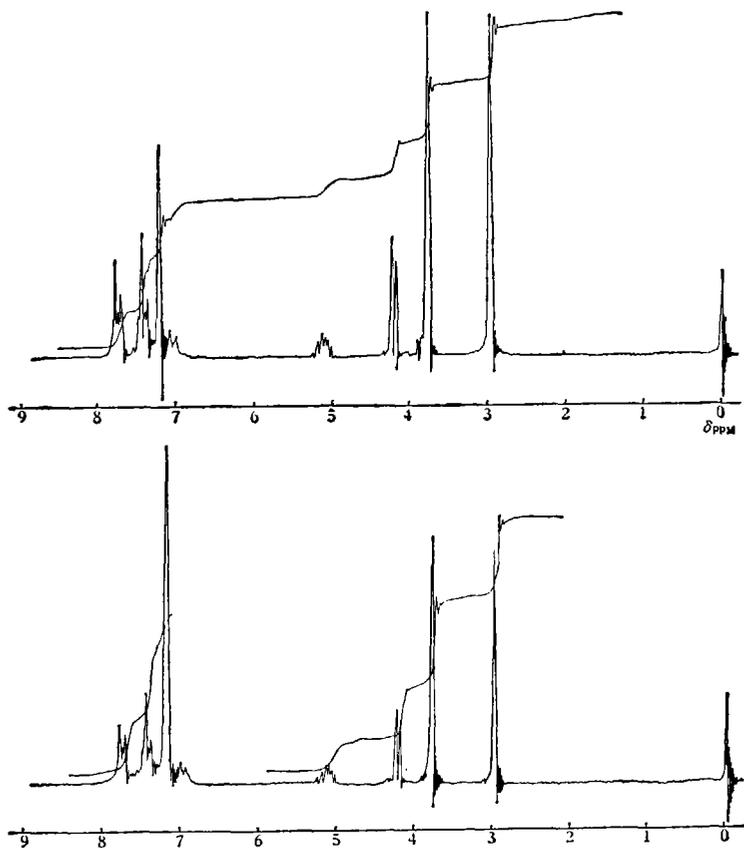
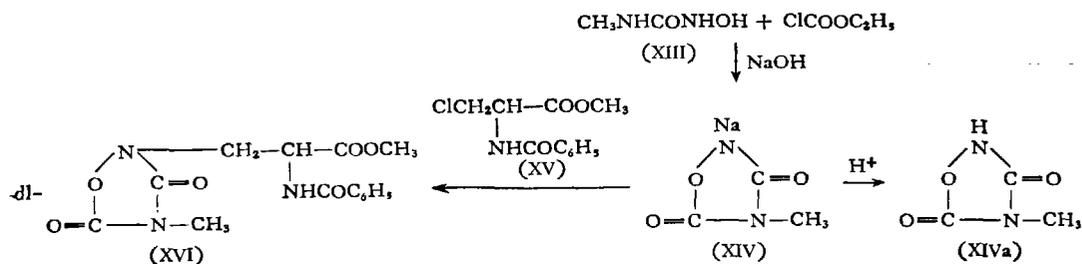


图 3 L-N <sup>$\alpha$</sup> -苯甲酰-N <sup>$\beta$</sup> -甲基-使君子氨酸甲酯 (IX) 和 dl- $\beta$ -(4-甲基-3,5-二氧-1,2,4-噁二唑烷基-2)- $\alpha$ -苯甲酰氨基-丙酸 (XVI) (下图) 的核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , 100 兆周, TMS 为标准)

在不同的酸性溶液中测定使君子氨酸的比旋度,按 Clough-Lutz-Jirgensons 规则推定使君子氨酸的构型为 L-型。

## 实 验

### 使君子氨酸 (I) 的分离

4 公斤脱脂的使君子种子粗粉以 10 升 1% 稀醋酸温浸 ( $<50^{\circ}$ ) 6 小时,共三次。合并提取液,通过阳离子交换树脂 (zerolit 225, H 型),用水洗涤后用 0.15N 氢氧化铵洗脱,收集近中性的洗脱液。减压浓缩,加少许乙醇,放置,即析出结晶,在稀乙醇中重结晶,熔点  $190-191^{\circ}$ ,重 25.14 克。此结晶与使君子氨酸的样品<sup>[5]</sup>熔点相同,混合熔点不下降。 $[\alpha]_D^{20} (C, 1.25, H_2O), +10.4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} (C, 9.05, 1N HCl), +10.4^{\circ}$ 。

分析:  $C_3H_7N_2O_2$

计算值%: C, 31.75; H, 3.73; N, 22.22;  $NH_2$ , 8.46。

实验值%: C, 31.69, 31.99; H, 3.56, 3.69; N, 21.84;  $NH_2$ , 8.26, 8.51。

### 使君子氨酸 (I) 的水解

1.65 克使君子氨酸 (I) 加 18 毫升 5.7N 盐酸于封管中在  $105^{\circ}$  加热 8 小时。剖开封管,管中气体通过氢氧化钡溶液,生成碳酸钡沉淀,鉴定为二氧化碳。水溶液减压蒸干,残余物溶于水中,以活性碳脱色后减压浓缩,即有固体析出,在稀乙醇中重结晶,得结晶 II,熔点  $225-226^{\circ}$  (分解),  $[\alpha]_D^{20} (C, 2.84, 水), +10.4^{\circ}$ 。结晶 II 的熔点与  $\alpha, \beta$ -二氨基丙酸盐<sup>[5]</sup>相同,混合熔点不下降。二者的红外光谱和纸层析的比移值亦完全相同。从母液中尚可分得氯化铵 (经分析证实)。

分析:  $C_3H_8N_2O_2 \cdot HCl$

计算值%: C, 25.62; H, 6.45; N, 19.92

实验值%: C, 26.18; H, 6.80; N, 19.86

### dl- $\alpha, \beta$ -二氨基-丙酸氢溴酸盐 (III)

化合物 II 的水溶液通过 zerolit FF 树脂 (OH 型),洗脱液在减压下蒸干。残余物以氢溴酸处理,即得 dl- $\alpha, \beta$ -二氨基丙酸氢溴酸盐 (III),熔点  $231^{\circ}$ ,与合成样品<sup>[5]</sup>的混合熔点不下降。

分析:  $C_3H_8N_2O_2 \cdot HBr$

计算值%: N, 15.14

实验值%: N, 15.07

### $N^{\alpha}$ -二甲基使君子氨酸的水解

1 克使君子氨酸 (I) 溶于 18 毫升水中,加入 3.2 毫升 35% 甲醛溶液和 1.6 克 Pd-C 进行常压氢化。共吸收 278 毫升氢气。滤去催化剂,以少量水洗涤。合并滤液及洗液,减压蒸干,得 1.47 克白色粉末,系  $N^{\alpha}$ -二甲基使君子氨酸的粗制品。0.5 克  $N^{\alpha}$ -二甲基-使君子氨酸粗制品溶于 10 毫升浓盐酸中,回流 3 小时。反应物减压蒸干,残余物溶于 10 毫升水中,通过 zerolit FF 树脂 (OH 型)。洗脱液以活性碳脱色后减压蒸干。0.2 克残余物溶于少量甲醇中以过氯酸处理得过氯酸盐 IV,在稀甲醇中重结晶,熔点  $205-206^{\circ}$ 。熔点与合成的 dl- $\alpha$ -二甲基- $\beta$ -氨基-丙酸过氯酸盐相同,混合熔点不下降。二者的红外光谱和纸层析的比移值均完全相同。

分析:  $C_5H_{12}N_2O_4 \cdot HClO_4$

计算值%: C, 25.81; H, 5.63; N, 12.05;  $N-CH_3$ , 12.92

实验值%: C, 26.28; H, 5.56; N, 12.30; N-CH<sub>3</sub>, 12.31

### (邻苯二甲酰亚胺基-甲基)-二甲氨基-丙二酸二乙酯(V)

1.3 克金属钠溶于 20 毫升无水乙醇中, 加入 10 克二甲氨基-丙二酸二乙酯(VI)<sup>[6]</sup>, 在水浴中加热 5 分钟, 冷却至室温再加入 9.5 克 N-氯甲基-邻苯二甲酰亚胺(VII), 再回流 2 小时, 减压蒸干, 残余物中加入 40 毫升水和 5 毫升盐酸, 滤去不溶物, 滤液以碳酸钠碱化, 析出油状物。放置后变为结晶, 在甲醇中重结晶, 得 9.1 克, 熔点 91—92°。

分析: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

计算值%: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73

实验值%: C, 59.89; H, 6.16; N, 7.62

### $\alpha$ -二甲氨基- $\beta$ -氨基-丙酸过氧酸盐(IV)

1 克(邻苯二甲酰亚胺基-甲基)-二甲氨基-丙二酸二乙酯(V)中加入 20 毫升盐酸, 回流 4 小时。冷后滤去邻苯二甲酸, 滤液减压蒸干。残余物溶于水中, 通过 zerolit G 树脂(OH 型)。以适量水冲洗, 流出液和冲洗液合并后减压蒸干。加适量甲醇和水, 滤去少量不溶物。再以过氯化, 即有结晶析出。在稀甲醇中重结晶, 熔点 202—203°, 得 0.3 克。

分析: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HClO<sub>4</sub>

计算值%: C, 25.81; H, 5.63; N, 12.05

实验值%: C, 26.03; H, 5.81; N, 12.16

### N<sup>o</sup>-苯甲酰-使君子氨酸(VIII)

0.7 克使君子氨酸(I)溶于 4 毫升水中, 加入 6 毫升 6N 氢氧化钠。在搅拌下徐徐滴加 2.4 毫升苯甲酰氯, 反应时适量滴加氢氧化钠使溶液呈弱碱性。加完后在 50—60° 水浴中加热 5 分钟, 然后以盐酸酸化。反应物以乙醚振摇后即有结晶析出, 过滤, 以乙醚洗涤后得 0.97 克。在水中重结晶, 熔点 167—168°,  $[\alpha]_D^{25} = 27.6^\circ$  (C, 1.522, 乙醇)。

分析: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

计算值%: C, 49.15; H, 3.78; N, 14.33

实验值%: C, 49.11, 49.19; H, 3.70, 3.58; N, 14.10, 14.11

### N<sup>o</sup>-苯甲酰-N<sup>1</sup>-甲基-使君子氨酸甲酯(IX)

1.3 克 N<sup>o</sup>-苯甲酰-使君子氨酸(VIII)溶于 8 毫升甲醇中, 加入 15 毫升乙醚, 外用冰盐浴冷却, 徐徐滴加重氮甲烷的乙醚溶液, 至黄色不褪。放置 2 分钟, 减压抽干。结晶以少量乙醚洗涤, 得结晶 1.02 克。从母液中尚可分得 0.2 克。两部分结晶合并, 在甲醇中重结晶, 熔点 122—123°, 得 1.05 克,  $[\alpha]_D^{25} = 9.2^\circ$  (C, 1.311, 醋酸乙酯)。核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>, 100 兆周, TMS 为标准图 3):  $\delta$ 2.96 (单峰, 3H, N-CH<sub>3</sub>),  $\delta$ 3.78 (单峰, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $\delta$ 4.20 (二重峰, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>),  $\delta$ 5.12 (多峰, 1H,  $\alpha$ -CH),  $\delta \sim 7.60$  (多峰, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO)。化合物 IX 的质谱的分子离子峰为 3.21。

分析: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

计算值%: C, 52.33; H, 4.71; N, 13.08; O-CH<sub>3</sub>, 9.65; N-CH<sub>3</sub>, 4.67

· 实验值%: C, 52.51, 52.32; H, 4.78, 4.77; N, 13.03, 13.16; O-CH<sub>3</sub>, 9.46; N-CH<sub>3</sub>, 4.53, 4.38.

### N<sup>o</sup>-苯甲酰-N<sup>1</sup>-甲基-使君子氨酸醇(X)

100 毫克 N<sup>o</sup>-苯甲酰-N<sup>1</sup>-甲基-使君子氨酸甲酯(IX)悬浮于 1.5 毫升甲醇中, 在搅拌下徐徐加入 20 毫克硼氢化钠。结晶完全溶解, 将此甲醇溶液倾于表面皿上使之挥发。残余物中加入水一小滴, 即有油状物析出, 放置后逐渐变为结晶, 滤出结晶, 在稀甲醇中重结晶, 熔点 117°。

得 25 毫克。与 IX 的混合熔点为 92—96°。

分析:  $C_{13}H_{13}N_3O_4$

计算值%: C, 53.24; H, 5.16

实验值%: C, 53.41; H, 5.35

#### N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨醇氢溴酸盐 (XI)

90 毫克 N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨醇 (X) 与 5 毫升 40% 氢溴酸和 2 毫升水混合, 在水浴加热 2 小时。冷却后滤去苯甲酸, 滤液减压蒸干。残余物中加入适量水及乙醇, 即有溴化铵析出, 过滤。滤液置于干燥器中, 溶剂逐渐挥发即有固体析出, 在稀甲醇中重结晶二次, 熔点 186—187° (分解)。

分析:  $C_6H_{11}N_3O_4 \cdot HBr$

计算值%: C, 26.68; H, 4.47

实验值%: C, 26.75; H, 4.40

#### N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨醇 (X) 的水解

110 毫克 N<sup>α</sup>-苯甲酰-N<sup>4</sup>-甲基-使君子氨醇 (X) 加至 5 毫升 48% 氢溴酸, 迴流 8 小时。冷却后滤去苯甲酸, 滤液减压蒸干。残余物中加入少量甲醇, 分去溴化铵, 浓缩后有结晶析出。滤出结晶, 在稀甲醇中重结晶, 熔点 198°。元素分析结果及熔点均符合 α, β-二氨基-丙醇双氢溴酸盐<sup>[7]</sup> (XII)。

分析:  $C_3H_{10}N_2O \cdot 2HBr$

计算值%: C, 14.29; H, 4.80

实验值%: C, 14.15; H, 4.79

#### 4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷钠盐 (XIV)

1.2 克氢氧化钠溶于 10 毫升水中, 冷却至 0°。再将 960 毫克甲氧甲酰羟肟酸 (XIII)<sup>[6]</sup> 加至上述氢氧化钠溶液中, 使之溶解。然后在搅拌下徐徐滴加 1.6 毫升氯甲酸乙酯。加完后在 0° 继续搅拌 20 分钟。以乙醚振摇抽去杂质。水溶液以盐酸调节至 pH8, 在低于 50° 的温度, 进行减压浓缩。冷后析出针状结晶, 熔点 320°, 得 920 毫克。

分析:  $C_3H_3N_2O_3Na$

计算值%: N, 20.14

实验值%: N, 19.75

#### 4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷 (XIVa)

150 毫克 XIV 溶于几滴水中, 加入一小滴盐酸, 置于干燥器中放置过夜。残余物以醋酸乙酯提取。蒸去醋酸乙酯, 得 80 毫克结晶, 在醋酸乙酯-石油醚中重结晶, 熔点 100—101°C。

分析:  $C_3H_4N_2O_3$

计算值%: N, 24.14

实验值%: N, 24.22; 24.20

#### dl-β-(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)-α-苯甲酰氨基-丙酸 (XVI)

482 毫克 dl-α-苯甲酰氨基-β-氯-丙酸甲酯 (XV)、414 毫克 4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷钠盐 (XIV) 和 1 毫升 N-二甲基-甲酰胺混合后在 100—103° 加热 1 小时, 有氯化钠析出。减压蒸干, 加 5 毫升水, 以醋酸乙酯提取。提取液经无水硫酸钠干燥后减压蒸干。残余物溶于 10 毫升甲醇, 滤去少量杂质。滤液减压蒸干, 得油状物。放置数小时后变成结晶, 在甲醇中重结晶二次, 得 120 毫克, 熔点 115—116°。此化合物 (XVI) 和化合物 (IX) 的红外光谱基本相符 (图 2), 二者在氧化铝薄层层析在下列不同溶剂中 (1. AcOEt:C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> = 7:3, v/v; 2. AcOEt:

$C_6H_6 = 1:3, v/v$ ; 3.  $CHCl_3$ ; 4.  $C_6H_6:CH_3OH = 9:1, v/v$  的比移值完全相同。化合物 (XVI) 的核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , 100 兆周, TMS 为标准) 与化合物 (IX) 完全相同 (图 3)。质谱的分子离子峰为 321, 与 IX 的分子离子峰相同。碎片的质量数和相对强度也与化合物 (IX) 相同。

分析:  $C_{14}H_{15}N_3O_6$

计算值%: C, 52.33; H, 4.71; N, 13.08

实验值%: C, 52.13; H, 4.73; N, 13.23

#### dl- $\beta$ -(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)- $\alpha$ -苯甲酰氨基-丙酸 (XVI) 的水解

50 毫克 dl- $\beta$ -(4-甲基-3, 5-二氧-1, 2, 4-噁二唑烷基-2)- $\alpha$ -苯甲酰氨基-丙酸 (XVI) 加 1 毫升 6N 盐酸于封管中在  $105^\circ$  加热 8 小时。剖开封管, 以乙醚提取。乙醚溶液经无水硫酸钠干燥后蒸干, 残余物在水中重结晶, 熔点  $120^\circ$ , 与苯甲酸样品熔点相同, 混合熔点不下降。水溶液进行纸上层析, 以 L- $N^\alpha$ -苯甲酰- $N^4$ -甲基-使君子氨酸甲酯 (IX) 的水解液和 dl- $\alpha, \beta$ -二氨基-丙酸盐作比较。三者遇茚三酮均显呈紫色, 在不同的溶剂中 (1.  $n\text{-BuOH}:\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} = 4:1:1:1$ ; 2.  $n\text{-BuOH}:\text{CH}_3\text{COCH}_3:\text{浓 NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O} = 5:3:1:1$ ) 的比移值 (1.  $R_f = 0.13$ , 2.  $R_f = 0.25$ ) 相同。

### 参 考 资 料

- [1] 陈思义、李正化, 科学, **30** (1948), 329.  
陈思义、李正化, 中华医学杂志, **38** (1952), 319.
- [2] Dwan, Y. C., Li, C. H. & Chen, S. Y., *Acta Pharmaceutica Sinica*, **5** (1957), 87.
- [3] Fang, S. D. & Chu, J. H., *Acta Chimica Sinica*, **30** (1964), 226.
- [4] 上海药物研究所, 中草药有效成分的分离和提取, 上海人民出版社, 1972, 295 页.
- [5] Beilstein, *Handbuch der organischen Chemie*, **4** (1922), 406.
- [6] Jones, E. R. H. & Wilson, W., *J. Chem. Soc.*, 1949, 547.
- [7] Abderhalden, E. & Eichwald, E., *Ber.*, **49** (1916), 2095.
- [8] Francesconi, L. & Parrozani, A., *Gazz. Chim. Ital.*, **31** (1901), 342.
- [9] Painter, E. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, **69** (1947), 229.
- [10] Greenstein, J. P. & Milton, W., *Chemistry of the Amino Acids*. Vol. I, John Wiley & Sons Inc., 1961, p. 83.