

제 목	생리활성 oligopeptide 합성에 관한 연구 - 분자내 Ullmann coupling 반응 연구
연구자	정 영 훈, 류 경 인, 송 정 남
소 속	성균관대학교 약학대학
내 용	<p>1. 연구목적</p> <p>. 기존의 captopril로 부터 유도되어진 ACE 저해제와는 매우 상이한 구조를 지니고 있는 oligopeptide제 화합물 K-13 유도체를 합성함으로써 부작용이 감소된 새로운 강력한 항고혈압제 개발을 목적으로 하였다.</p> <p>2. 연구방법</p> <p>K-13 유도체의 중요 부위인 phenol성 biaryl ether환의 형성을 위한 Ullmann coupling 반응을 행하고자 출발물질로 사용되어질 tyrosine 유도체, 즉 N-BOC-3-iodotyrosine과 N-BOC-3-iodo-5-nitrotyrosine을 합성하여 이들을 tyrosine과 결합시켜 dipeptide를 합성한 후 Ullmann coupling 반응을 행하고 또한 전년도에 이어 N-BOC-3-hydroxytyrosine을 합성하여 이에 iodo 화합물과 Ullmann coupling 반응을 우선 행한 후 이로부터 peptide 결합을 행하고자 하였다.</p> <p>또한 K-13의 구성요소인 tyrosine 대신에 말단 hydroxy기를 지닌 아미노산을 도입하고자 β-hydroxyhomoserine 합성하고자 하였다.</p> <p>3. 연구결과</p> <p>출발물질로 L-tyrosine을 사용하여 요오드화, 에스테르화, N-BOC 및 O-Bn 보호기화 및 N 탈보호기화를 행하여 5단계에 걸쳐 41%의 수율로 methyl O-Bn-3-iodotyrosinate를 합성하였다. 또한 Ullmann coupling의 반응성 향상을 위해 5 위치에 nitro기가 도입된 methyl O-Bn-3-iodo-5-nitrotyrosinate를 좋은 수율로 합성하였다. 이들에 N-BOC-tyrosine을 결합시켜 대응하는 dipeptide를 44% 및 39%의 수율로 각각 얻었다. 일단 dipeptide에 대해 Ullmann coupling을 행하였으나 원하는 cyclic product는 얻을 수 없었다. 전년도에 이어 methyl N-BOC-O-Bn-3-hydroxytyrosinate를 합성하였다. 이로부터 4-iodobenzaldehyde에 Ullmann coupling을 행하여 원하는 페놀성 biaryl ether를 합성하고자 하였다.</p> <p>또한 β-hydroxyhomoserine의 합성을 위해 출발물질로 cis-1,4-butendiol을 사용하여 12단계의 합성반응을 행하여 좋은 수율로 원하는 화합물을 합성하였다.</p> <p>4. 결론</p> <p>다양한 tyrosine 유도체를 수율 높게 합성하고 이들을 적절히 결합시켜 K-13 유도체의 중간체가 합성되었다.</p>