



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

# 멜리콥텔린 C-E 의 전합성

Total synthesis of Melicopteline C-E

2021년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학전공

장 준 석

# 멜리콥텔린C-E의 전합성

Total synthesis of Melicopteline C-E

지도 교수 홍 석 창

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함

2021년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학전공

장 준 석

장준석의 약학석사 학위논문을 인준함

2021년 2월

위 원 장

朴 亨 根

(인)

부위원장

李 智 衍

(인)

위 원

洪 錫 彰

(인)

## 초 록

고리형 펩타이드는 일반적으로 선형 펩타이드에 비해 생체 내에서 안정하고 구조의 유동성을 줄일 수 있는 이점이 있어 의약학적으로 유망한 선도 물질로 알려져 있다. 이러한 고리형 펩타이드 물질 중 하나인 Melicopteline은 *Melicope pteleifolia*의 나뭇잎에서 추출되었으며, Madin-Darby Canine Kidney Cell에서 인플루엔자 A 바이러스 H1N1 및 H9N2에 대한 강한 항인플루엔자 활성을 보였다. 분리된 Melicopteline 군 중에서도 hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole (HPI)의 특이한 헤테로 사이클 구조를 가진 Melicopteline C, D, E는 더 강력한 활성을 나타내었다. 본 연구에서는 이러한 HPI의 골격을 가진 Melicopteline의 천연물 전합성을 진행하였으며, 이는 항인플루엔자 치료제를 위한 의약화학적 연구에 적용하고자 한다.

Melicopteline C의 합성은 Tryptophan이 산화된 구조인 3a-hydroxy-HPI와 선형 펜타펩타이드 두 부분으로 나누어 진행된다. L-tryptophan의 산화적 고리화 반응을 통해 입체 특이성을 지닌 syn-cis와 anti-cis HPI, 두 가지 부분입체이성질체의 구조를 동시에 합성하였고 이의 입체 구조를 규명하는 과정이 진행되었다. 이렇게 얻어진 3a-hydroxy-HPI와 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합을 통해 고리형 펩타이드 화합물을 형성하였고, 이러한 합성전략을 통해 17단계의 합성 과정과 L-tryptophan을 기준으로 전체 수율 4.7%로 Melicopteline C의 합성을 완료하였다. 추가적으로, Melicopteline C의 부분입체이성질체 관계인

Melicopteline D와 변형된 합성전략을 통해 다른 아미노산 사슬의 구조를 가진 Melicopteline E와 부분 입체 이성질체를 합성하였다.

**주요어** : Melicopteline, 고리형 펩타이드, hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole, 산화적 고리화반응, 아마이드 결합반응, 항인플루엔자 활성

**학 번** : 2019-29467

# 목 차

국문초록.....	i
목 차.....	iii
Figure 목록.....	v
Scheme 목록.....	vi
Table 목록.....	vii
<b>I. 서 론</b> .....	<b>1</b>
1. 자연에 존재하는 고리 형태 펩타이드 천연물.....	1
2. Melicopteline의 항인플루엔자 활성.....	4
3. HPI 골격을 가진 천연물의 전합성.....	6
<b>II. 본 론</b> .....	<b>10</b>
1. 역합성 전략.....	10
2. 핵심 중간체 합성과정.....	12
2.1 선택적인 HPI의 합성과정.....	12
2.2 HPI의 입체선택성 예측.....	15
2.3 HPI의 입체 구조 분석.....	18
2.4 핵심중간체 HPI의 마무리 합성과정.....	20
3. Melicopteline C, D의 전합성.....	23
3.1 선형 펜타펩타이드 화합물의 합성.....	23
3.2 Melicopteline C, D의 전합성 완료.....	26
4. Melicopteline E의 전합성.....	30
4.1 Melicopteline E의 선형 펜타펩타이드 화합물의 합성....	30
4.2 Melicopteline E와 부분 입체 이성질체의 전합성 완료..	32
5. 추출된 Melicopteline과 합성된 Melicopteline의 구조비교	36

<b>III. 결 론</b> .....	43
<b>IV. 실 험</b> .....	44
1. 핵심중간체 HPI의 합성 .....	45
1.1 입체 선택적인 HPI의 합성과정.....	45
1.2 3차 alcohol의 TBS protection 반응 조건 .....	50
1.3 Tosyl deprotection 반응 조건 .....	53
1.4 3a-hydroxyl HPI의 입체구조 확인 반응.....	56
2. 핵심중간체 HPI의 합성 .....	60
2.1 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건 .....	62
2.2 가수분해 반응 조건.....	68
3. 멜리콥텔린의 마지막 전합성 과정.....	71
3.1 선형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건 .....	71
3.2 고리형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응조건.....	78
3.3 Bn deprotection 반응 조건.....	85
3.4 TBS deprotection 반응 조건.....	88
<b>V. 참고문헌</b> .....	93
<b>VI. 부 록</b> .....	95
<b>VII. Abstract</b> .....	130

# Figure 목록

Figure 1. 자연에서 발견된 대표적인 고리형 펩타이드 천연물 .....	1
Figure 2. <i>Melicope ptelefolia</i> 에서 추출된 천연물 .....	3
Figure 3. 3a-hydroxyl HPI 구조를 가진 천연물 .....	6
Figure 4. Tryptophan 유도체가 산화된 epoxide 중간체 .....	16
Figure 5. 고리화 반응이 진행된 6의 입체구조.....	17



# Scheme 목록

Scheme 1. 천연물 NW-G01의 Syn-cis HPI 합성과정.....	7
Scheme 2. 천연물 Protubonine의 3a-hydroxyl HPI 합성과정.....	8
Scheme 3. 천연물 Himastatin의 HPI 합성과정.....	9
Scheme 4. Melicopteline의 역합성 전략 .....	11
Scheme 5. syn-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 합성과정 .....	12
Scheme 6. anti-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 합성과정.....	14
Scheme 7. syn-cis HPI 구조의 입체 구조 확인 합성 과정 .....	18
Scheme 8. anti-cis HPI 구조의 입체구조 확인 합성 과정 .....	19
Scheme 9. 펩타이드 반응을 위한 2차 amine 합성과정.....	20
Scheme 10. Melicopteline C, D의 선형 펜타펩타이드 합성과정	25
Scheme 11. Melicopteline C의 전합성 완료 .....	26
Scheme 12. Melicopteline D의 전합성 완료 .....	29
Scheme 13. Melicopteline E의 선형 펜타펩타이드 합성과정 .....	31
Scheme 14. Melicopteline E의 전합성 완료 .....	33
Scheme 15. Melicopteline E의 부분 입체 이성질체 합성 완료 ..	35

# Table 목록

Table 1. 인플루엔자 A 바이러스 H1N1과 H9N2에 대한 Melcopteline의 항바이러스성 활성 결과 .....	4
Table 2. 3차 alcohol의 TBS protection 최적화 과정.....	21
Table 3. TFA를 이용한 deprotection의 최적화 과정 .....	27
Table 4. 추출된 Melicopteline C와 합성된 Melicopteline C (1)의 비교.....	37
Table 5. 추출된 Melicopteline D와 합성된 Melicopteline D (2)의 비교.....	39
Table 6. 추출된 Melicopteline E와 합성된 Melicopteline E (3)의 비교.....	41

# I. 서 론

## 1. 자연에 존재하는 고리형 펩타이드 천연물

여러 개의 아미노산들이 고리 형태를 가진 펩타이드 화합물은 다양한 천연물에서 발견되고 있으며, 많은 생리활성이 보고되었다. (Figure1) 대표적으로 phakellistatin은 phakellistatin 13과 L-tryptophan이 산화된 구조인 phakellistatin 3을 포함하여 서로 다른 구조를 가진 19개의 고리 형태의 펩타이드 화합물이 있으며 주로 항암, 항종양 등에 효과가 있음이 보고되었다.<sup>[1]</sup>

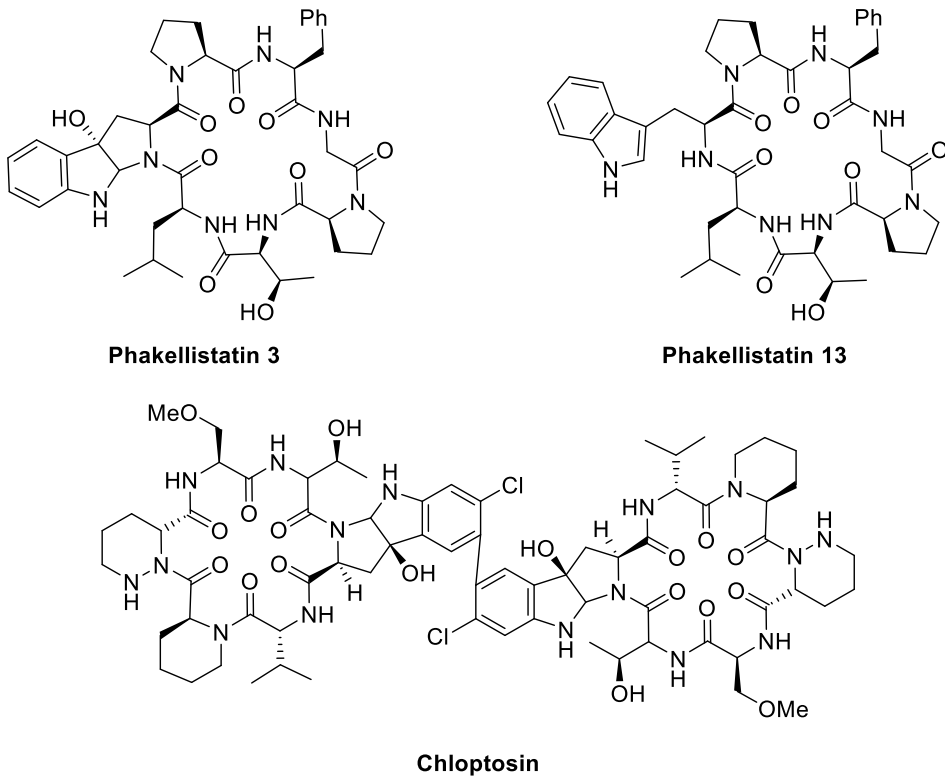


Figure 1. 자연에서 발견된 대표적인 고리형 펩타이드 천연물.

이렇게 단일 고리 화합물 구조의 천연물뿐만 아니라 hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole (HPI) 구조로 변형된 tryptophan의 이합체를 중심으로 12개의 아미노산들이 고리 형태를 이루는 천연물 chloptosin에서도 항염증, 항생제로서의 효과가 있음이 밝혀졌다.<sup>[2]</sup>

이와 같이 고리형 펩타이드는 일반적으로 선형 펩타이드에 비해 생체 내에서 안정하고 구조의 유동성을 줄일 수 있는 이점이 있어 의약학적으로 유망한 선도 물질로 알려져 있다. 최근 한국의 오원근 교수 연구팀에서도 중국 전통 약재로 쓰이는 식물 *Melicope ptelefolia*의 나뭇잎에서 Melicopteline A, B, C (1), D (2), E (3) 총 5개의 고리 형태의 펩타이드 구조를 갖는 천연물이 추출되었다. Melicopteline A의 경우 cyclo(L-Pro-L-Thr-L-Val<sup>1</sup>-L-Leu-Gly-L-Val<sup>2</sup>) 서열을 가지는 아미노산의 고리 형태 펩타이드 구조를 가지고 있으며 다른 천연물에서도 유사한 형태를 가지고 있음을 확인할 수 있다. (Figure 2)<sup>[3]</sup>

본 연구에서는 5가지의 Melicopteline 천연물 중 특이한 헤테로 사이클 구조인 HPI 구조를 가진 Melicopteline C (1), D (2), E (3)의 전합성 연구를 진행하고자 하였다. 이 세 천연물은 공통적으로 L-tryptophan이 광산화되어 3a 자리의 탄소가 hydroxy로 치환된 3a-hydroxyl HPI의 구조를 지니는 것이 특징이며, 이 구조는 syn-cis와 anti-cis 두가지 이성질체 구조가 생길 수 있다. Melicopteline C (1)와 Melicopteline D (2)는 동일한 아미노산 서열이며 각각 syn-cis와 anti-cis형태의 3a-hydroxyl HPI 구조를 가지고 있어 부분 입체 이성질체 관계에 있다.

Melicopteline E (**3**)는 syn-cis 형태의 3 $\alpha$ -hydroxyl HPI 구조를 포함하고 있지만 다른 아미노산 서열을 가진다는 차이점을 갖는다.

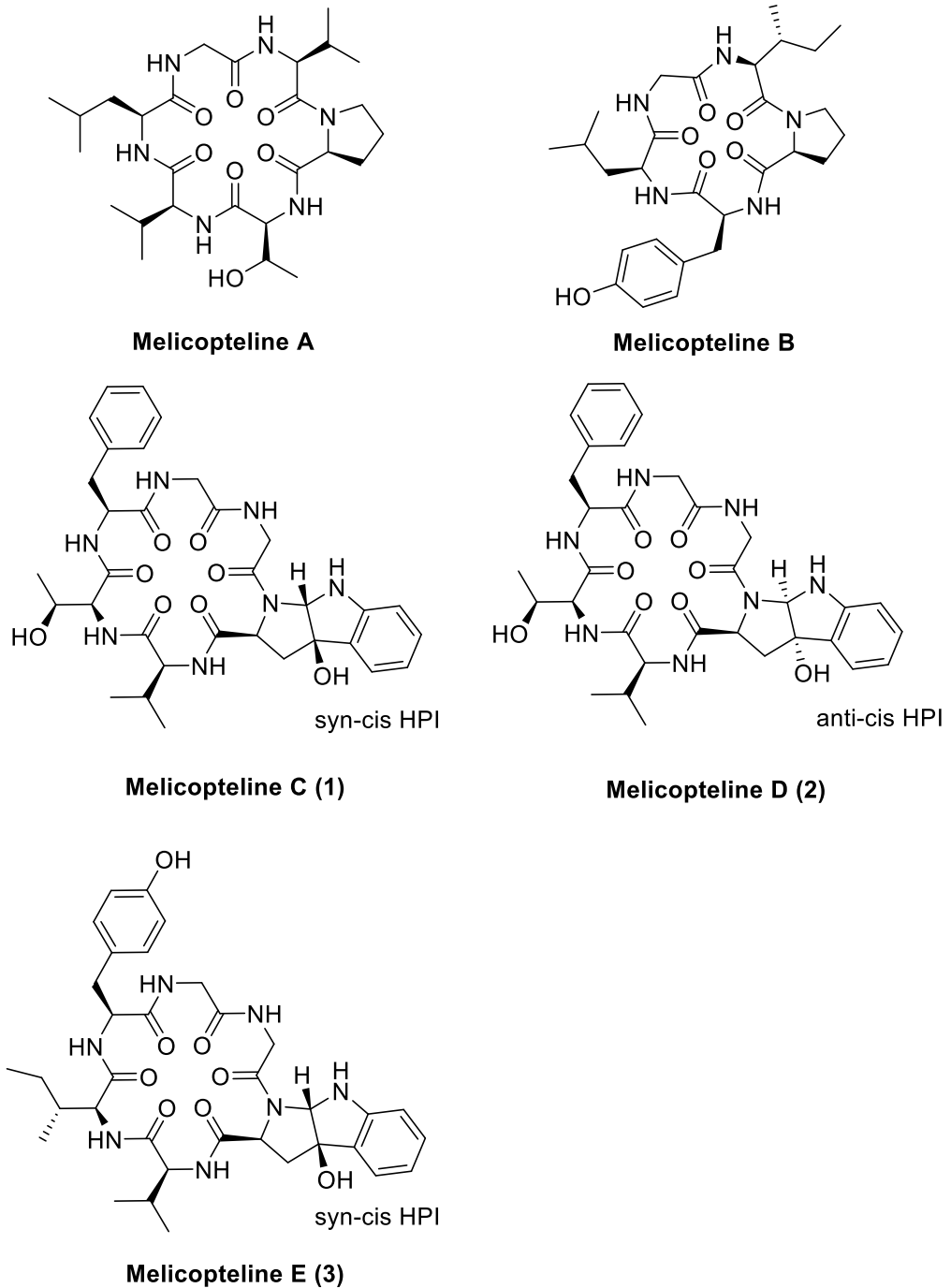


Figure 2. *Melicope ptelefolia*에서 추출된 천연물

## 2. Melicopteline의 항인플루엔자 활성

인플루엔자 A 바이러스는 스페인 독감과 홍콩 독감과 같은 강력한 유행성 전염병에 의해 역사를 통틀어 인간의 삶에 지속적으로 위협을 가해왔다. 이에 따라 아만타딘같은 M2 이온 채널 차단제, 타미플루와 같은 Neuraminidase 억제제를 비롯한 여러 항바이러스제가 처방되어왔다.<sup>[4]</sup> Melicopteline 군은 인플루엔자 A 바이러스 H1N1과 H9N2에 대한 항인플루엔자 활성이 보고되었다. 모든 Melicopteline 천연물들의 EC<sub>50</sub> (μM)는 2.57 ± 0.45 ~ 11.20 ± 2.46으로 준수하거나 강력한 활성도를 보였다. (Table 1)

**Table 1. 인플루엔자 A 바이러스 H1N1과 H9N2에 대한 Melicopteline의 항바이러스성 활성 결과**

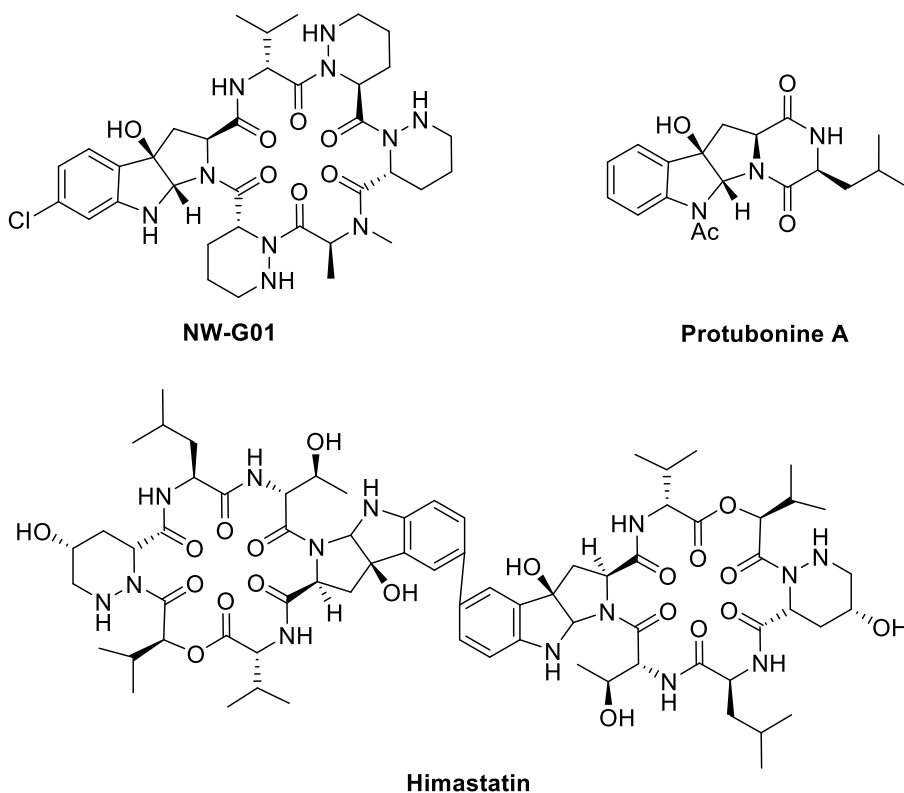
Melicopteline	CC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)		SI (=CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	
		H1N1	H9N2	H1N1	H9N2
<b>A</b>	> 100	5.43 ± 2.32	11.20 ± 2.46	22.53 ± 5.51	9.38 ± 1.61
<b>B</b>	> 100	4.75 ± 1.39	9.93 ± 2.94	23.02 ± 4.77	11.04 ± 2.30
<b>C</b>	> 100	2.57 ± 0.45	5.47 ± 0.40	40.14 ± 5.60	18.38 ± 1.25
<b>D</b>	> 100	3.70 ± 0.25	5.85 ± 1.12	27.15 ± 1.71	17.74 ± 2.75
<b>E</b>	> 100	4.28 ± 2.41	6.96 ± 2.28	34.21 ± 8.42	16.10 ± 3.55
Ribavirin <sup>a</sup>	> 100	3.92 ± 0.79	2.47 ± 0.98	26.59 ± 4.28	48.05 ± 11.50

<sup>a</sup>Positive control.

특이하게도, HPI 구조를 포함하는 Melicopteline C (1), D (2), E (3)는 일반 고리 형태 펩타이드 화합물인 Melicopteline A, B보다 더 강력한 활성을 나타내었으며, 이 결과는 HPI 구조가 항인플루엔자 활동을 증가시킬 수 있는 중요한 약물 특이 분자단이 될 수 있다고 생각한다. 특히 Melicopteline C (1)의 경우 기준 물질인 Rivavirin보다 더 좋은 활성을 나타내었다. 많은 세계적인 제약회사들에서도 약물 내성 바이러스의 빈번한 출현으로 인해 항인플루엔자 바이러스 약품을 개발하기 위한 여러 노력을 하고 있다. 좋은 활성값을 갖는 HPI 구조를 포함한 고리 형태 펩타이드 화합물 Melicopteline의 전합성은 항인플루엔자 치료제를 위한 의약화학적 연구에 적용될 수 있다고 생각한다.

### 3. HPI 골격을 가진 천연물의 전합성

L-Tryptophan이 광산화된 3a-hydroxyl HPI 구조를 포함하고 있는 고리 형태의 펩타이드 화합물 천연물의 전합성은 이전에도 진행되어 왔으며 NW-G01, protubonine A, himastatin이 대표적이다. (Figure 3) 세 개의 천연물 모두 다른 방법으로 3a-hydroxyl HPI 구조를 합성하였다.

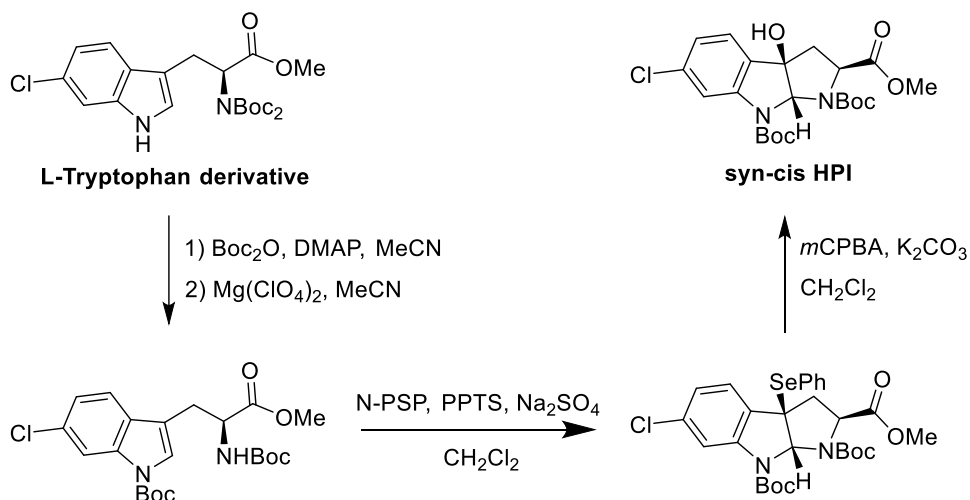


**Figure 3. 3a-hydroxyl HPI 구조를 가진 천연물**

NW-G01의 경우 oxidative deselenation을 동반한 selenocyclization을 이용하였다. Amine과 carboxylic acid가 protection된 L-tryptophan을 기준으로 4단계에 걸쳐 syn-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 유도체만을 주된 화합물로 합성하였다. (Scheme 1) 이 합성법은 syn-cis와 anti-cis 구조인

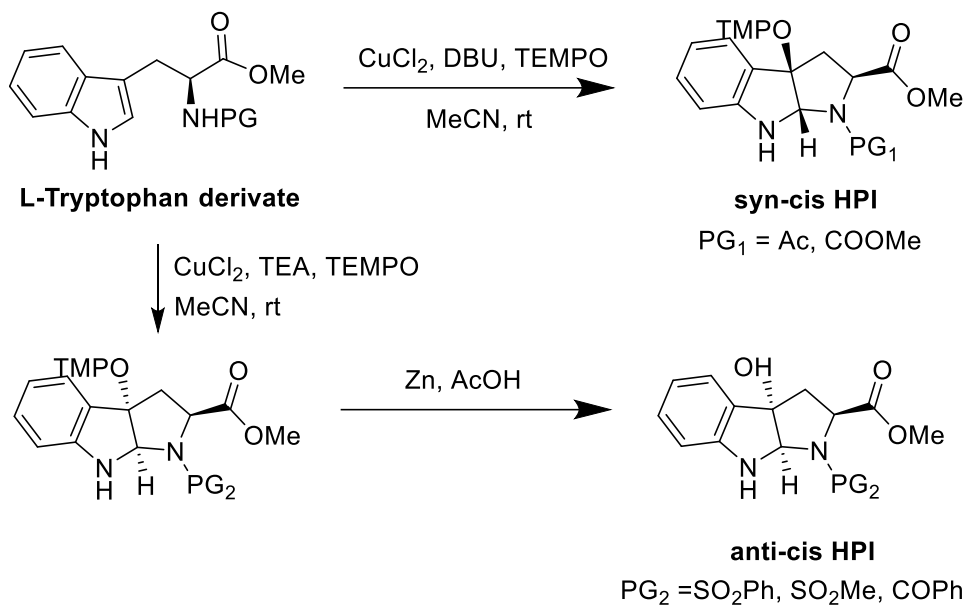


3a-hydroxyl HPI의 부분 입체 이성질체의 비율이 23 : 1 로 매우 높은 수준의 입체 선택성을 갖으나 anti-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 화합물을 합성한 방법은 보고되지 않았다.<sup>[5]</sup>



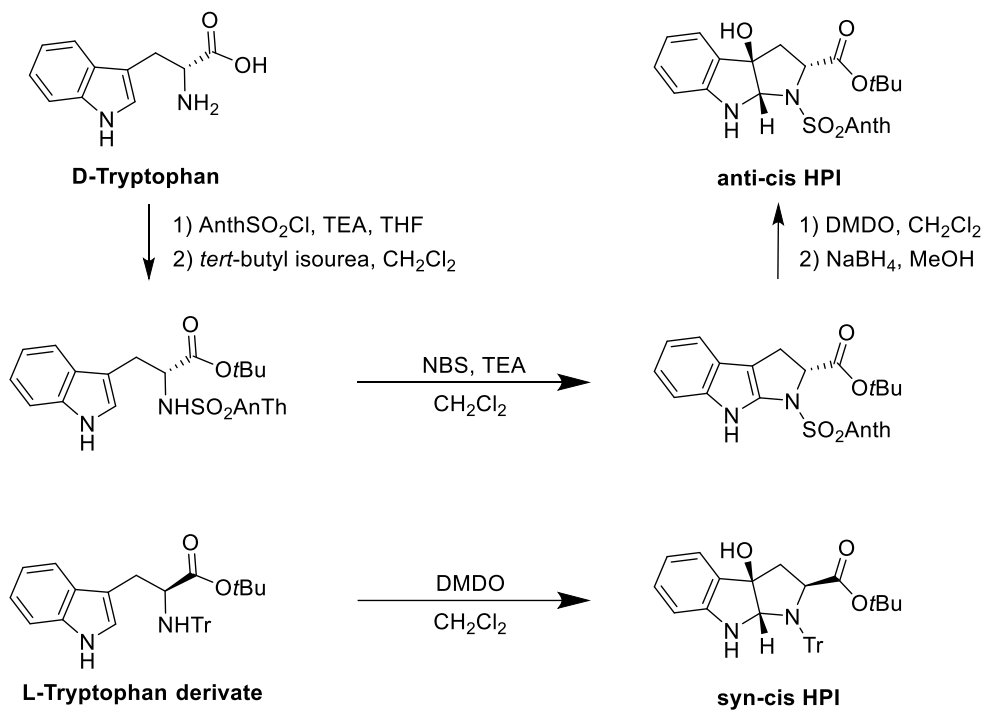
### Scheme 1. 천연물 NW-G01의 syn-cis HPI 합성과정

천연물 protubonine A의 전합성에서는  $\text{CuCl}_2$ 를 촉매로 하여 라디칼 고리화 반응을 통해 syn-cis와 anti-cis 구조인 3a-hydroxyl HPI를 각각 주된 화합물로 합성하였다. (Scheme 2) 2014년 Feng 연구팀은 amine의 protecting group이 methyl carbamate나 acetyl인 L-tryptophan 유도체로부터 syn-cis 구조인 3a-hydroxyl HPI를 주된 화합물로 합성하는 방법을 보고하였다. 이 때 amine의 protecting group이 sulfonyl이나 benzoyl인 경우 아마이드의 낮은 pKa와 높은 친핵성에 의해 anti-cis 구조인 3a-hydroxyl HPI가 주된 화합물로 합성된다.<sup>[6]</sup>



### Scheme 2. 천연물 Protubonine의 3a-hydroxyl HPI 합성과정

2001년 Danishefsky 연구팀은 천연물 himastatin의 전합성 과정에서 dimethyldioxirane (DMDO)를 사용하여 tryptophan 유도체에서 3a-hydroxyl HPI의 합성법을 보고하였다. (Scheme 3)<sup>[7]</sup> *t*-Butyl ester로 치환된 D-tryptophan 유도체의 HPI 합성법은 syn-cis와 anti-cis HPI의 부분 입체 이성질체 비율이 1 : 15로 매우 좋은 입체 선택성을 보였다. Amine에 sulfonyl group이 protection된 경우에만 고리화 반응이 진행되었으며, 산화제로 DMDO를 사용한 반응에서 pyrroloindole의 사중 치환된 이중 결합이 산화가 진행되었다. 더불어 L-tryptophan의 유도체를 먼저 산화시킨 후 고리화 반응을 진행하는 경우 syn-cis 구조의 HPI가 주된 화합물로 합성이 진행된다.<sup>[7]</sup>



**Scheme 3. 천연물 Himastatin의 HPI 합성과정**

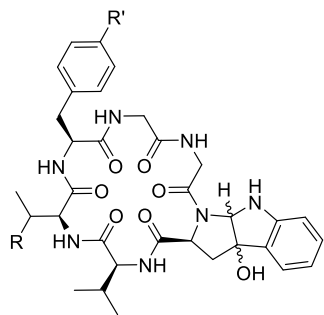
이러한 점들을 고려하여 본 연구팀은 *t*-butyl ester 구조를 포함하고 amine에 sulfonyl group이 protection된 L-tryptophan 유도체로부터 산화제 DMDO를 이용해 3a-hydroxyl HPI의 두가지 부분 입체 이성질체를 모두 합성해낼 수 있는 Melicopteline 핵심 중간체의 합성 전략을 세웠다.

## II. 본 론

본 연구에서는 항인플루엔자 활성을 지니면서, 특이한 헤테로 사이클 구조를 가진 Melicopteline C (1), D (2), E (3)의 전합성을 진행하고자 하였다. 계획한 천연물들의 구조가 모두 아미노산들이 고리형태를 이루고 있다는 점과 3 $\alpha$ -hydroxyl HPI 구조인 L-tryptophan의 산화형태를 포함한다는 점을 고려하여 합성 전략을 세웠다.

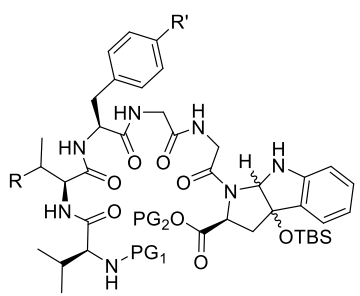
### 1. 역합성 전략

본 연구에서의 천연물 Melicopteline에 대한 역합성 전략은 Scheme 4와 같다. 우선 Melicopteline의 핵심 구조인 고리형 헥사펩타이드 구조는 선형 헥사펩타이드 (20, 26)의 아마이드 결합 반응을 통해 합성하고자 계획하였다. 선형 헥사펩타이드 (20, 26)는 3 $\alpha$ -hydroxyl HPI 구조를 가진 2차 amine (9)과 선형 펜타펩타이드 구조의 carboxylic acid (19, 25)의 아마이드 결합 반응으로 합성하고자 하였다. 핵심 중간체 (9)는 L-tryptophan을 시작 물질로 하여 선택적인 protection, 산화반응, 고리화반응을 통해 합성할 수 있을 것이라 예상하였다. 선형 펜타펩타이드 (19, 25)는 protection된 아미노산들의 연차적인 아마이드 결합 반응을 통해 합성할 수 있을 것이라 예상하였다.



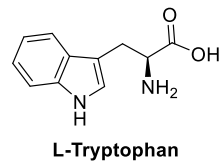
R = OH, R' = H : Melicopteline C (1) ,D (2)  
 R = Me, R' = OH : Melicopteline E (3)

PG deprotection  
 & Amide coupling

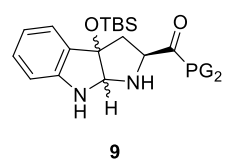


R = OH, R' = H : 20  
 R = Me, R' = OH : 26

Deprotection &  
 Amide coupling

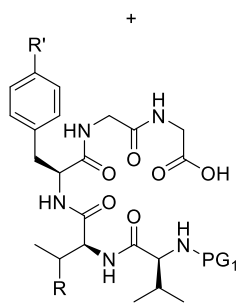


Oxidation & Cyclization  
 Alcohol protection



Gly-Gly  
 L-Phe, L-Thr  
 L-Tyr, L-Ile  
 L-Val

Amide coupling



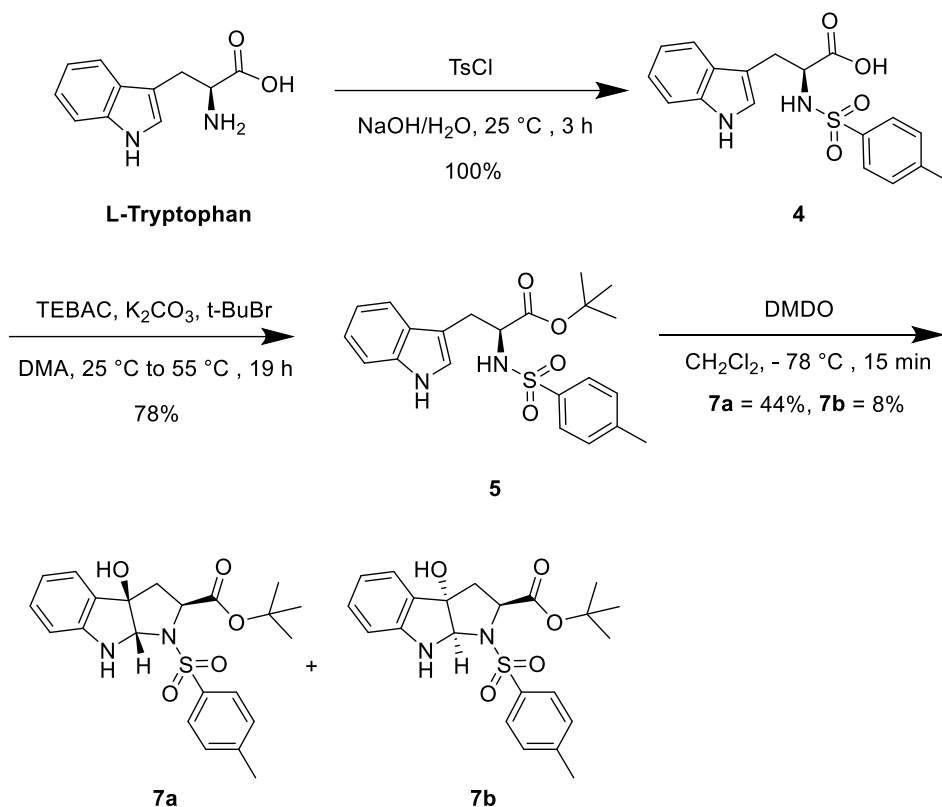
R = OH, R' = H : 19  
 R = Me, R' = OH : 25

**Scheme 4. Melicopteline의 역합성 전략**

## 2. 핵심중간체 HPI의 합성

### 2.1 입체 선택적인 HPI의 합성과정

Melicopteline을 합성하기 위한 3a-hydroxyl HPI 구조의 핵심중간체 (7)은 Scheme 5를 통해 합성할 수 있었다.



**Scheme 5. syn-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 합성과정**

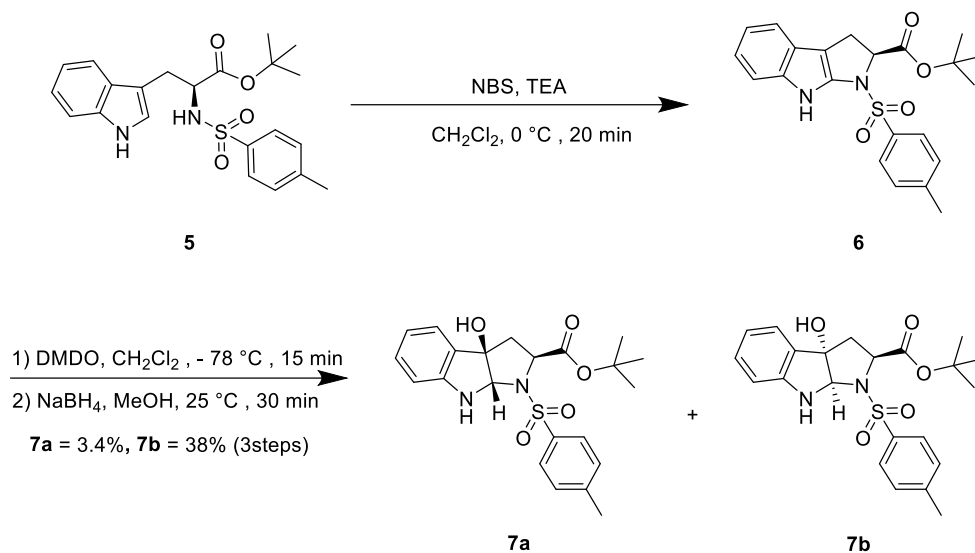
첫 단계로 1차 amine에 tosyl을 protection한 **4**를 합성하였다. 상업적으로 구할 수 있는 L-tryptophan에 tosyl chloride (TsCl)를 염기 수용액상에서 반응시켜 sulfonyl group을 도입하였다.<sup>[8]</sup> **5**는 고체-액체간의 상 전이 촉매 반응을 이용하여 *t*-butyl ester를 도입하였다. 고체 염기는 potassium carbonate ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )를, 상 전이 촉매는 4차

ammonium 형태의 triethyl benzyl ammonium chloride (TEBAC)을 사용하였다.  $K_2CO_3$ 는 유기 용매에 용해되지 않기 때문에 유기 반응을 촉진 시키고자 상전이 촉매를 이용하였다. 먼저 **4**는  $K_2CO_3$ 와 반응하여 potassium carboxylate를 형성한다. 이어서 상 전이 촉매인 TEBAC과 반응하여 ammonium carboxylate salt가 생성되고, *tert*-butyl bromide (*t*-BuBr)와 반응하여 **5**가 합성된다.<sup>[9]</sup>

반응 조건의 최적화를 통하여 **5**에 산화제 DMDO를 사용한 결과 부분입체 이성질체 비율이 5.4 : 1로 syn-cis 구조 HPI인 **7a**가 더 주된 화합물로 생성되는 결과를 얻었다. **5**에 산화제를 가하면 indole의 2, 3번 탄소 이중결합에 산화반응이 먼저 일어나 epoxide 형태의 중간체가 생성된다. 연이은 고리화반응을 통해 epoxide 개열 반응이 진행되고 3a-hydroxyl HPI 구조가 합성된다.

앞서 himastatin의 연구과정에서 보고된 결과에 따르면 tryptophan 유도체에 고리화, 산화 반응을 순차적으로 진행하면 anti-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI가 더 주된 화합물로 합성되었다.<sup>[7]</sup> 이 결과를 토대로 **5**의 고리화 반응을 먼저 진행한 뒤 산화반응을 진행하면 anti-cis 구조의 HPI인 **7b**가 더 주된 화합물로 생성이 될 것이라 예상하였다. **7b**를 주된 화합물로 얻어내는 과정은 Scheme 6과 같다. 먼저 **5**에 N-bromosuccinimide (NBS)를 사용하여 indole의 2, 3번 카본에 bromonium ion 구조를 형성하고 분자 내 amine의 공격을 받는다. 이후 산화제 DMDO를 통해 pyrroloindole의 사중 치환된 이중결합을 산화시켜 epoxide 형태의 중간체를 합성한다. epoxide 개열 반응을 위한 hydride

공급원으로서 Sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>)를 사용한다. 반응 결과 부분 입체 이성질체 비율 1 : 11로 anti-cis 구조의 HPI가 더 주된 화합물로 생성되었다.



Scheme 6. anti-cis 구조의 3a-hydroxyl HPI 합성과정



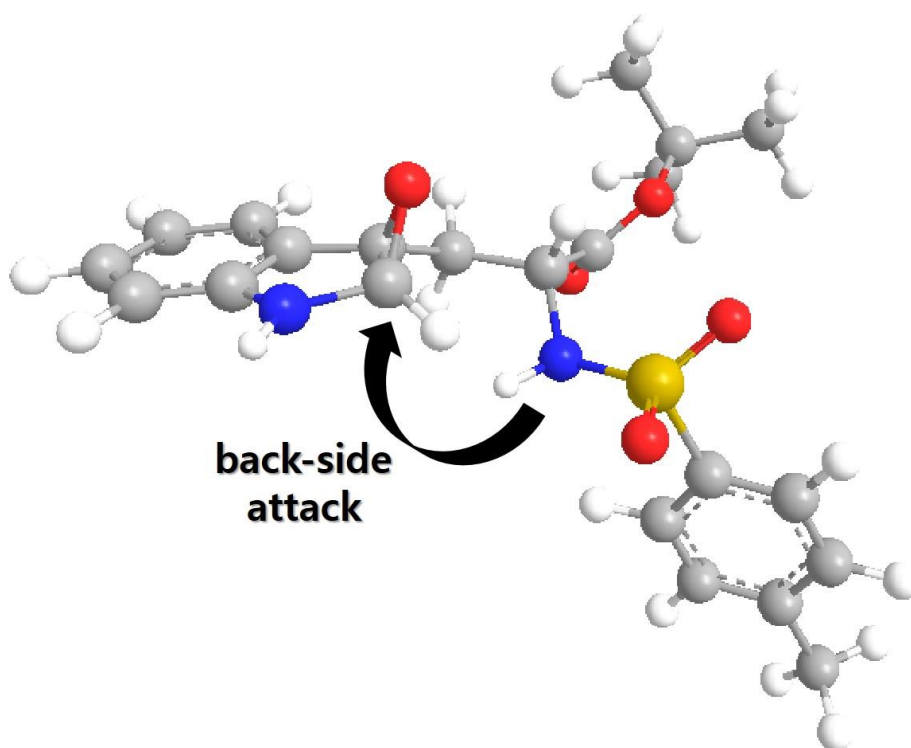
## 2.2 HPI의 입체 선택성 예측

본 연구에서 L-tryptophan 유도체 **5**로부터 **7a**와 **7b**가 각각 주된 화합물로 생성되는 합성법을 제시하였다. 각 합성법에서 주된 화합물로 합성되는 이유는 입체 모형을 통해 예측할 수 있다.

**7a**가 주된 화합물로 합성되는 합성법은 amine의 위치가 중요한 요인으로 작용한다. DMDO를 사용하여 산화 반응이 먼저 진행되는 경우 두가지 epoxide 중간체가 생성된다. Figure 4의 a)는 **7a**가 합성되는 epoxide 중간체를 입체 구조로 표현한 것이다. 위쪽으로 epoxide가 생성될 때, amine의 공격은 반대 위치에서 진행되어야 한다. Tosyl protection된 amine은 아래쪽에 위치하며 고리화 반응이 진행되기 어려움이 없다. Figure 4의 b)는 같은 합성법에서 **7b**가 합성되는 epoxide 중간체를 입체구조로 표현한 것이다. 아래쪽으로 epoxide가 생성될 때, tosyl protection된 amine이 아래쪽에 위치하여 고리화 반응이 진행되기 어려움 보인다.

고리화 반응을 먼저 진행하여 **7b**가 주된 화합물로 나오는 경우, **6**의 입체 구조를 통해 입체 선택성을 예측할 수 있다. (Figure 5) Pyrroloindole의 사중 치환된 이중결합이 산화되는 반응에서 DMDO는 Re face와 Si face 두 방향에서 공격이 가능하다. DMDO의 접근은 *t*-butyl ester가 위쪽에 위치한다는 구조적인 입체 장애로 인해 Re face로 진행되기 어렵다. 반면 Si face는 입체 장애가 없기 때문에 산화제가 접근하여 epoxide가 생성되는 반응이 선호될 것이라 예상된다.

a) 7a가 합성되는 epoxide 중간체



b) 7b가 합성되는 epoxide 중간체

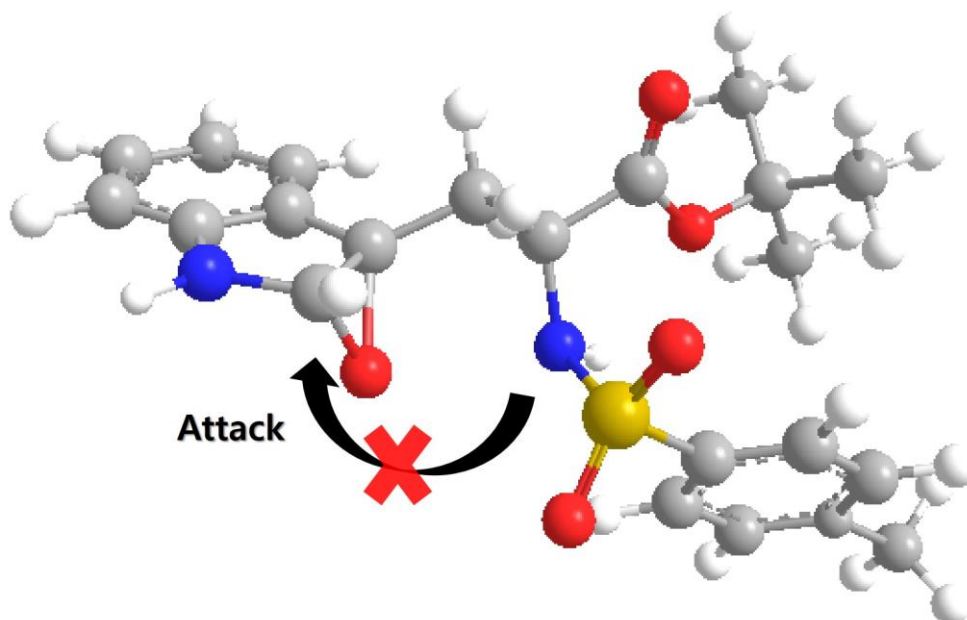


Figure 4. Tryptophan 유도체가 산화된 epoxide 중간체

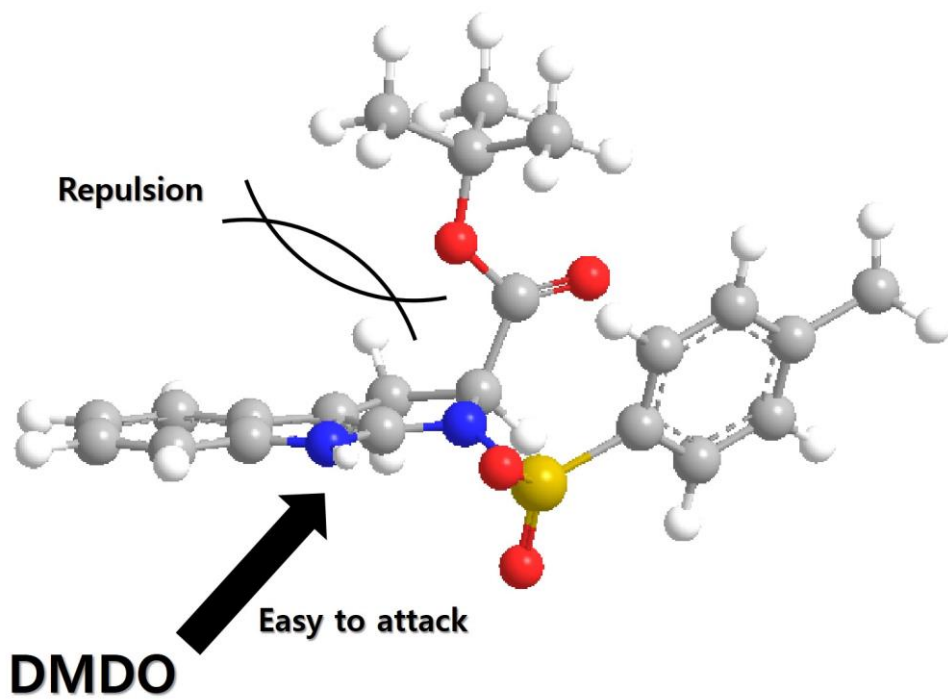
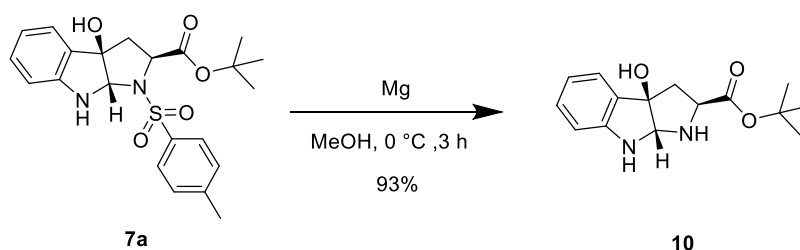


Figure 5. 고리화 반응이 진행된 6의 입체구조

## 2.3 HPI의 입체 구조 분석

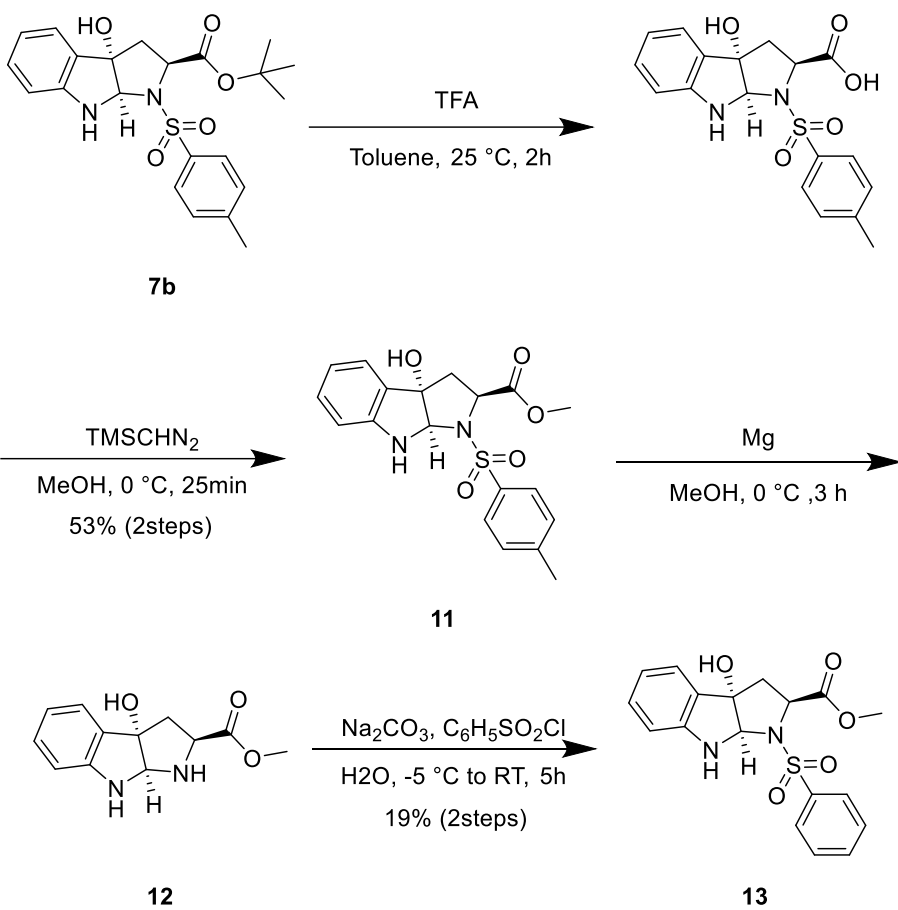
합성된 **7a**와 **7b**는 기존에 보고되어진 3a-hydroxyl HPI 합성물의 spectrum data를 토대로 입체 구조를 분석하고자 하였다.

syn-cis 구조의 HPI인 **7a**는 tosyl이 치환되어 있지않은 2차 amine 구조 (**10**)가 보고되어 있다.<sup>[7]</sup> **7a**와 magnesium (Mg) powder를 methanol에서 반응시켜 **10**을 합성하였다. (Scheme 7) 합성한 **10**은 기존에 보고된 구조의 spectrum data와 일치하는 것을 확인하였다.



### Scheme 7. syn-cis HPI 구조의 입체 구조 확인 합성 과정

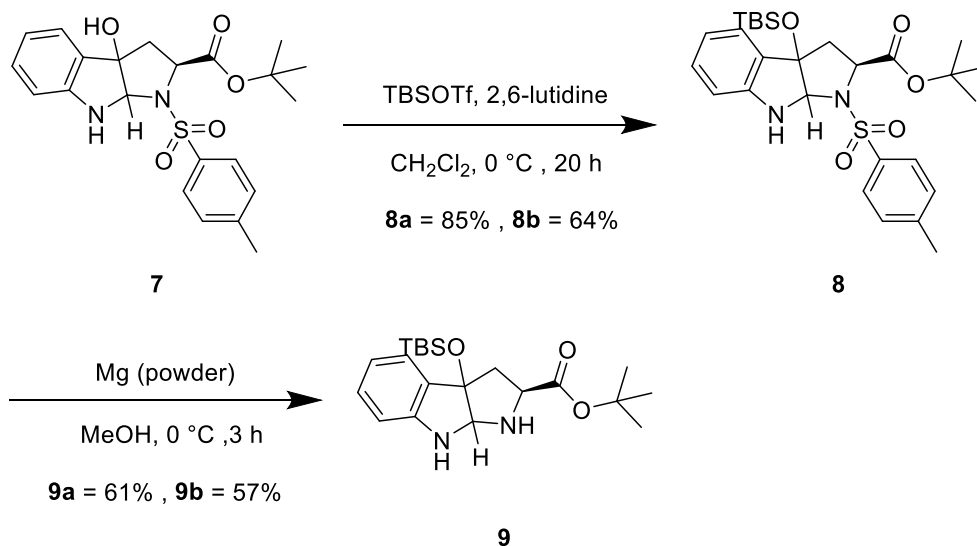
anti-cis 구조의 HPI인 **7b**는 *t*-butyl ester 대신 methyl ester 구조를 가지며 amine에는 benzenesulfonyl이 protection된 **13**이 보고되어 있다.<sup>[6]</sup> 먼저 trifluoroacetic acid (TFA)를 사용하여 *t*-butyl ester를 carboxylic acid으로 바꾸어 주었다. 선택적으로 carboxylic acid를 methylation 할 수 있는 trimethylsilyldiazomethane (TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>)를 사용하여 methyl ester을 도입한다.<sup>[12]</sup> 생성된 **11**은 tosyl deprotection 후, benzenesulfonyl chloride (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>Cl)를 사용하여 2차 amine에 benzenesulfonyl이 protection된 **13**을 합성하였다. (Scheme 8)<sup>[13]</sup> 합성한 **13**은 보고된 구조의 spectrum data와 일치하는 것을 확인하였다.



**Scheme 8. anti-cis HPI 구조의 입체구조 확인 합성 과정**

## 2.4 핵심중간체 HPI의 마무리 합성과정

3a-hydroxyl HPI인 **7**의 3차 alcohol은 silyl group으로 protection하였고, 펩타이드 반응을 진행하고자 tosyl을 deprotection하여 2차 amine을 합성하였다. (Scheme 9)

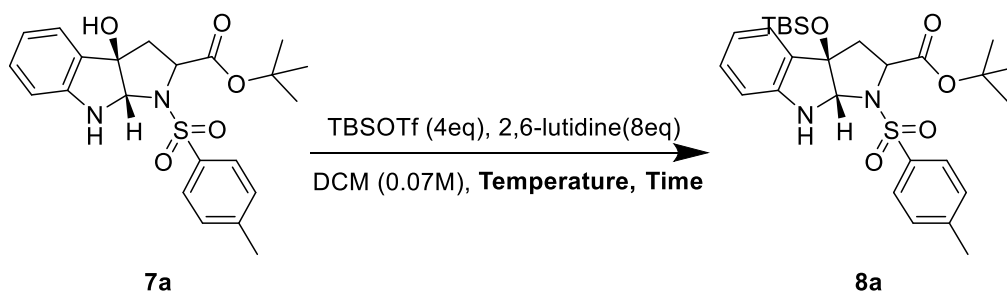


**Scheme 9.** 펩타이드 반응을 위한 2차 amine 합성과정

3차 alcohol에 *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) group을 protection하여 **8**을 합성하는 반응을 진행하였다. 먼저 *tert*-butyldimethylsilyl chloride (TBSCl)와 imidazol를 사용하였으나 반응이 진행되지 않았다. 염기물질을 바꾸어 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU)로 반응을 진행한 결과 17%의 수율로 **8a**을 얻어낼 수 있었다. TBSCl을 사용하는 경우 반응성에 한계가 있다고 판단하여 *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf)를 이용하여 반응 조건 최적화를 진행하였다. (Table 2) TBSOTf와 2,6-lutidine을 사용한 초기 반응에서는

생성물이 소량 합성되었고, (entry 1) 반응 시간을 늘려 19%의 수율로 **8a**를 얻어낼 수 있었다. (entry 2) TBSOTf를 dropwise하여 **8a**를 48%까지 향상된 수율로 합성할 수 있었다. (entry 3) 이후, 0 °C로 낮추어 반응을 진행했을 때 85%의 높은 수율을 얻을 수 있었다. (entry 4)<sup>[10]</sup>

**Table 2. 3차 alcohol의 TBS protection 최적화 과정**



entry	Temperature (°C)	Time (h)	<b>8a</b> (%)
1	25	3	trace
2	25	16	19
3 <sup>a</sup>	25	16	48
4 <sup>a</sup>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>85</b>

<sup>a</sup>TBSOTf was added dropwise to the reaction mixture

Tosyl deprotection 반응은 powder 형태의 Mg 를 methanol 용매와 함께 0 °C에서 진행하였다. Sulfonyl group 의 deprotection 과정은 radical 에 의해 진행된다고 알려져 있다. Magnesium 은 methanol 에서 전자 이동

반응이 일어나 tosyl deprotection 이 진행된다.<sup>[11]</sup> 반응이 진행되며 발열  
반응이 일어나 실온에서 반응을 시켰을 때 20% 이하의 수율로 **9**가  
합성되었다. 온도를 낮추어 0 °C에서 반응을 진행하여 2 차 amine 인  
**9**를 향상된 수율로 합성할 수 있었다.



### 3. Melicopteline C, D의 전합성

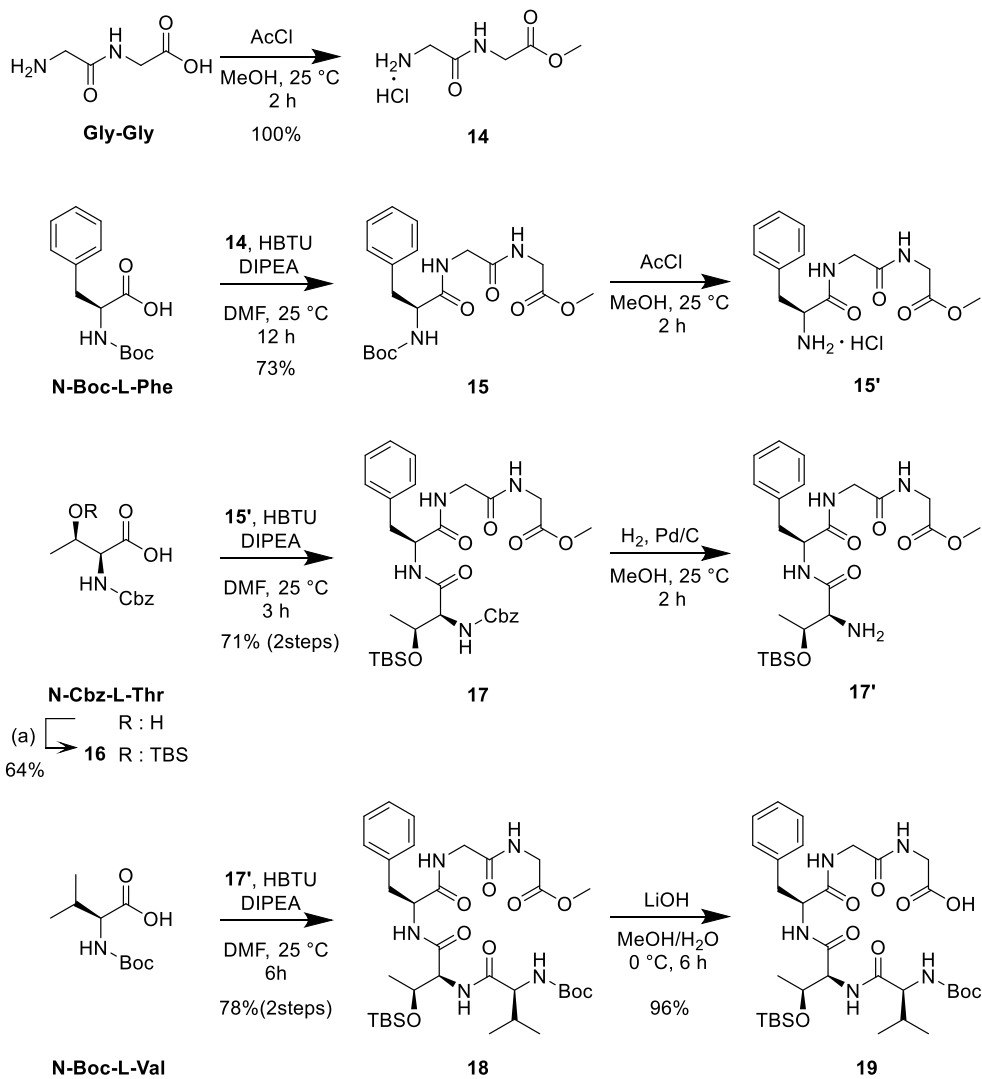
#### 3.1 선형 펜타펩타이드 화합물의 합성

지금까지 Melicopteline의 핵심 중간체 3a-hydroxyl HPI를 합성하였다. 본 연구의 다음 목표는 5개의 아미노산이 선형 구조를 이루고 있는 선형 펜타펩타이드 화합물 (**19**)를 합성하는 것이다.

아마이드 화합물을 합성하는 방법에는 반응성이 좋은 acyl chloride와 amine의 반응, carboxylic acid과 amine의 축합 반응 등 여러가지가 있다. 본 연구에서는 아마이드 결합 반응을 도와줄 수 있는 coupling reagents를 이용하여 **19**를 합성하고자 하였다. 흔히 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC), N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC)와 같은 carbodiimide 류의 reagents나 hexafluorophosphate benzotriazole tetramethyl uronium (HBTU), hexafluorophosphate azobenzotriazole tetramethyl uronium (HATU)와 같은 uronium 류의 reagents가 아마이드 결합 반응을 진행할 때 사용된다. 본 연구에서는 선형 펜타펩타이드를 합성하는 과정에서 HBTU를 coupling reagent로 이용하여 반응을 진행하였다.

먼저 상업적으로 구할 수 있는 Gly-Gly에 acetyl chloride (AcCl)를 가하여 **14**를 합성하였다. AcCl과 methanol이 반응하면 HCl이 생성되고, carboxylic acid을 활성화되어 methylation이 진행된다.<sup>[14]</sup> N-Boc-L-Phe의 carboxylic acid은 HBTU에 의해 좋은 이탈기로 바뀌게 되고 **14**와 아마이드 결합 반응이 진행하여 하여 화합물 **15**를 합성하였다. **15**의

boc만을 선택적으로 deprotection 하여 염 상태의 amine **15'**을 합성하였다. 다음 아마이드 반응을 진행하기 전 N-Cbz-L-Thr은 2차 alcohol을 TBS로 protection한 **16**을 합성하였다.<sup>[15]</sup> **16**과 free amine 상태의 **15'**의 아마이드 결합 반응을 진행하여 하여 화합물 **17**을 합성하였다. 합성된 **17**은 palladium on carbon (Pd/C)을 이용한 수소화 반응을 통해 Cbz를 선택적으로 deprotection하여 **17'**을 얻어내었다. 이어서 free amine **17'**과 N-Boc-L-val과의 아마이드 결합을 진행하여 **18**을 합성한다. 끝으로 methyl ester를 carboxylic acid로 가수분해하는 반응을 진행하였다. 이때 약염기 물질인 lithium hydroxide (LiOH)를 반응에 사용하여 펩타이드의 입체구조 손실없이 methyl ester만을 가수분해 하였다. 총 8 단계에 걸쳐 5개의 아미노산이 선형구조를 이루고 펜타펩타이드 **19**를 합성하였다. (Scheme 10)

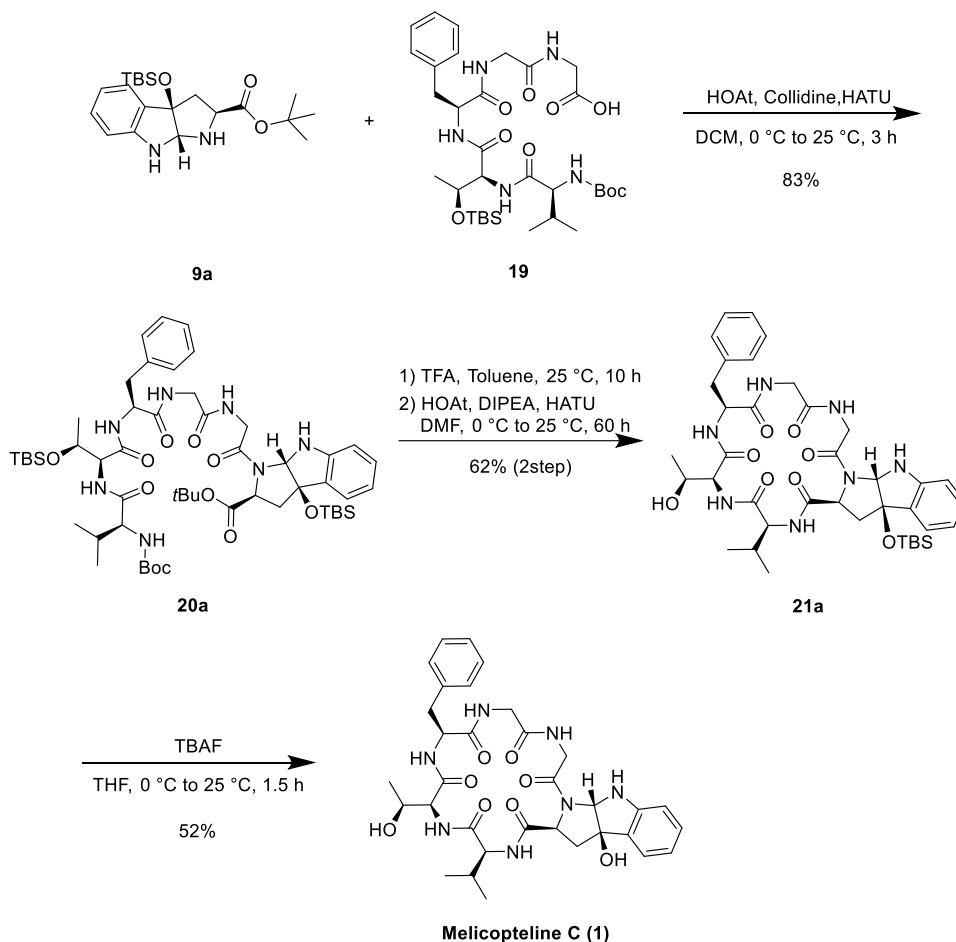


### Scheme 10. Melicopteline C, D의 선형 펜타펩타이드 합성과정

Reagents and conditions: (a) TBSCl, Imidazole, DMAP, DMF, 25 °C, 36h

## 3.2 Melicopteline C, D의 전합성 완료

본 연구팀은 Melicopteline C (**1**)의 전합성을 Scheme 11와 같이 완료할 수 있었다.

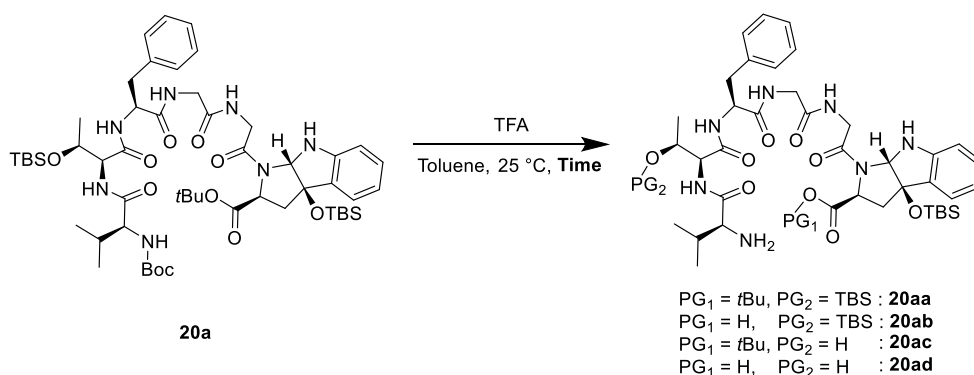


### Scheme 11. Melicopteline C의 전합성 완료

syn-cis 구조의 HPI이면서 2차 amine인 **9a**와 carboxylic acid **19**의 아마이드 결합 반응을 통해 선형 헥사펩타이드 (**20a**)를 합성하고자 하였다. 앞서 선형 펜타펩타이드를 만드는 과정에서 사용한 coupling reagent인 HBTU를 이용하여 **20a**를 합성하는 아마이드 결합 반응은 진행이 되지 않았다. 따라서 HATU로 바꾸어 반응을 진행해 보았을 때,

순수한 수율로 **20a**를 합성할 수 있었다.<sup>[5]</sup> 합성된 **20a**의 Boc과 *t*-Bu protection을 동시에 deprotection 하고자 TFA를 사용하였다. TFA를 이용한 deprotection 과정에서 반응 시간에 따른 생성물이 다르게 나타나는 것을 확인하였다. (Table 3)

**Table 3. TFA를 이용한 deprotection의 최적화 과정**



Entry	Time (h)	Major product	Minor product
1 <sup>a</sup>	5	20ad	20ac
2	2	20aa	20ac
3	10	<b>20ad</b>	
4	16	Decomposed	

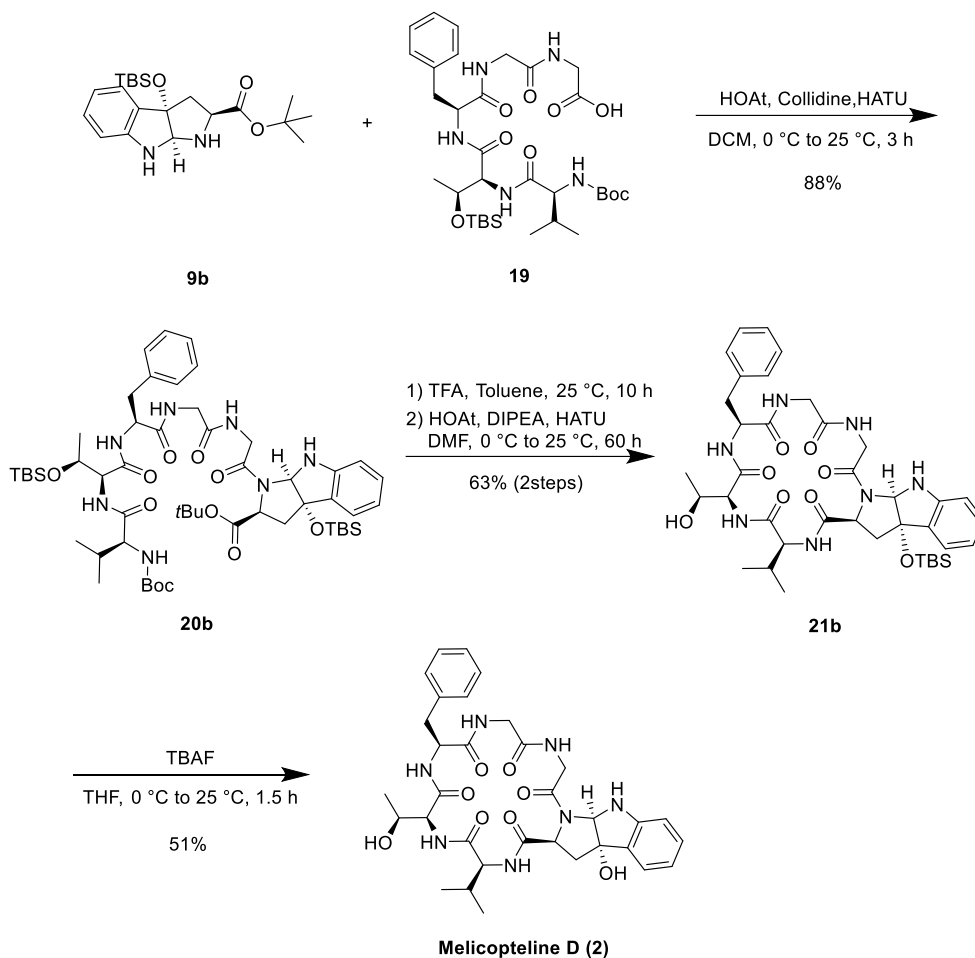
<sup>a</sup>Reaction mixture is in the DCM solvent condition

처음에는 Boc deprotection에서 가장 흔하게 사용되는 반응조건인 DCM 용매에서 반응을 진행하였다. (entry 1) 질량분석기 결과를 통해 2차 alcohol의 TBS deprotection도 동시에 진행되어 **20ad**, **20ac**, **20ab**, **20aa** 네가지 화합물이 모두 나타나는 것을 확인하였다. 이에 본 연구팀은

아마이드 결합을 진행할 수 있는 free amine과 carboxylic acid 구조의 **20ab**나 **20ad**만이 주된 화합물로 진행되는 반응 조건을 찾고자 하였다. 용매 조건을 바꾸어 toluene 용매 조건하에서 반응을 진행하여 시간에 따른 반응 결과를 확인해보았다. **20a**에서 amine의 Boc deprotection이 가장 먼저 진행됨을 확인하였으며, 이후 *t*-Bu ester가 아닌 L-threonine의 2차 alcohol에 protection한 TBS가 먼저 deprotection 되는 것을 확인하였다. (entry 2) 모든 protection group을 deprotection 하고자 반응 시간을 늘려보았으나, 이미 생성된 화합물까지 분해되는 결과가 관찰되었다. (entry 4) 이에 우리 연구팀은 entry 3 조건을 기반으로 하여 Boc과 *t*-Bu deprotection을 진행하였다. 생성된 화합물은 추가 정제과정 없이 육각 고리 펩타이드 구조를 갖는 **21a**의 아마이드 결합 반응을 진행하여, 2단계에 걸쳐 순수한 수율로 **21a**를 합성하였다.<sup>[16]</sup> 마지막으로 **21a**에 존재하는 3차 alcohol의 TBS를 deprotection하고자 fluoride 이온을 포함한 tetrabutylammonium fluoride (TBAF)을 이용하여 Melicopteline C (**1**)를 합성하였다. **1**은 순상 silica 컬럼크로마토그래피가 아닌 역상 C18 컬럼크로마토그래피를 통해 분리한 뒤 재결정을 거쳐 순수하게 분리해내었다. 상기 합성 과정을 통해 총 17단계, L-tryptophan 기준 4.7%의 수율로 천연물 Melicopteline C (**1**)를 합성할 수 있었다.

Melicopteline C (**1**)의 합성 과정과 유사한 합성 과정을 통해 Melicopteline D (**2**)의 합성에 성공하였다. Melicopteline D (**2**)는 anti-cis 구조의 HPI를 포함한 입체중심구조를 가지고 있기 때문에 **9b**와 **19**의 아마이드 결합을 진행하여 선형 헥사펩타이드 구조의 **20b**를 합성하였다.

**20b**는 앞서 Melicopteline C (**1**)의 합성 과정과 같은 산 조건 deprotection, 고리화 아마이드 결합, TBS deprotection 및 재결정을 차례로 진행하였다. 총 19단계, L-Tryptophan 기준 3.0%의 수율로 천연물 Melicopteline D (**2**)를 합성할 수 있었다. (Scheme 12)



**Scheme 12. Melicopteline D의 전합성 완료**

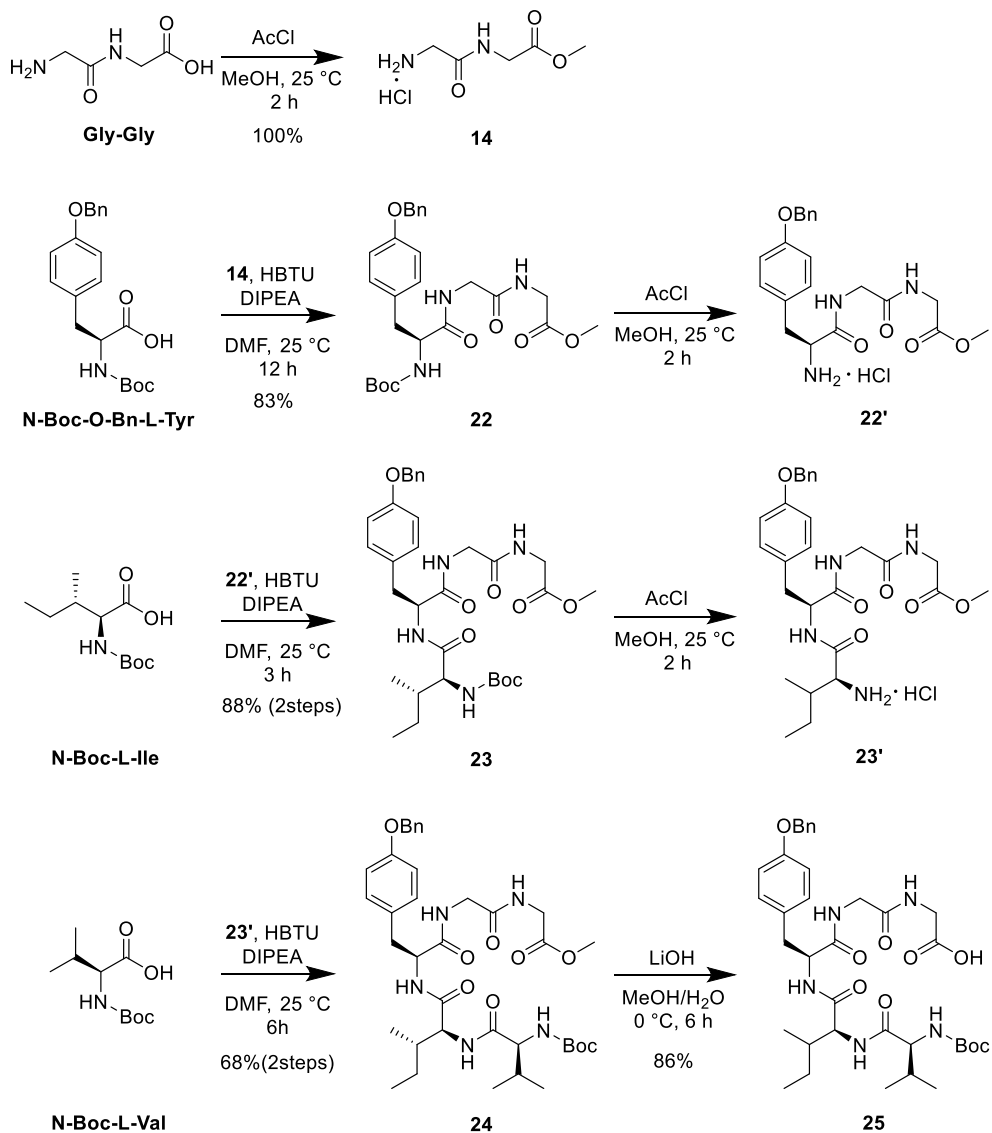
## 4. Melicopteline E의 전합성

### 4.1 Melicopteline E의 선형 펜타펩타이드 화합물의 합성

Melicopteline E (3)의 경우 Melicopteline C (1)과 가장 큰 차이점은 아미노산 L-phenylalanine이 L-tyrosine, L-threonine이 L-isoleucine인 서열구조를 갖는다는 것이다. 이에 따라 변형된 합성 전략을 이용하여 Melicopteline E (3)의 합성을 진행하고자 하였다. Phenol에 protection된 silyl group은 불안정할 것으로 예상하여 benzyl (Bn)로 L-tyrosine의 phenol을 protection하는 합성전략을 세웠다. (Scheme 13)

먼저 14와 N-Boc-O-Bn-L-Tyr간의 아마이드 결합을 진행한다. 22는 다음 아마이드 결합을 위하여 AcCl을 이용하여 Boc만을 선택적으로 deprotection한다. 이 과정을 반복하여 N-Boc-L-Ile, N-Boc-L-Val와 연차적으로 아마이드 결합을 진행하여 23, 24를 합성한다. 끝으로 가수분해 반응을 통해 methyl ester를 carboxylic acid로 바꾸어 Melicopteline E (3)의 전합성에 필요한 선형 펜타펩타이드 25를 합성하였다.



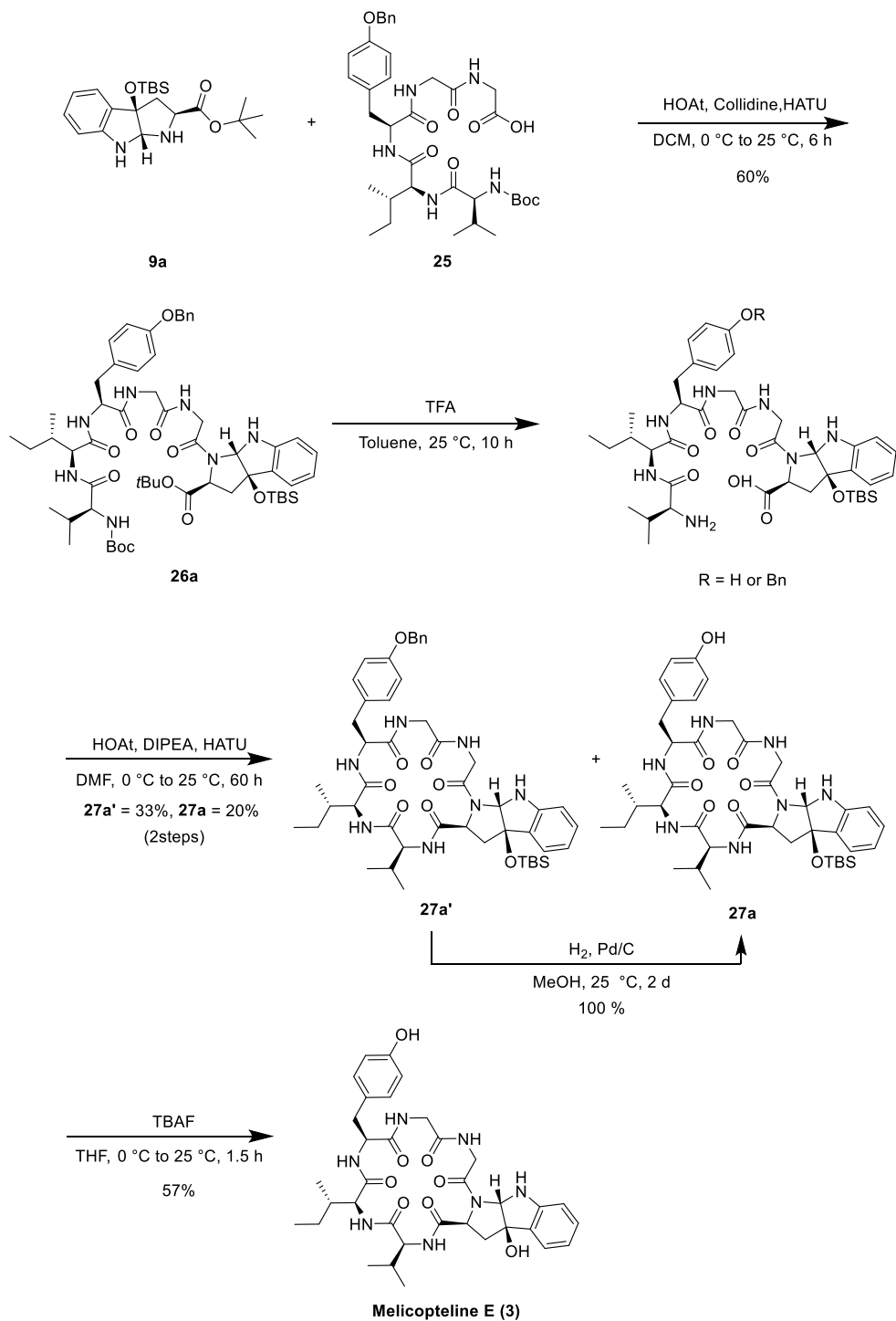


**Scheme 13. Melicopteline E의 선형 펜타펩타이드 합성과정**

## 4.2 Melicopteline E와 부분 입체 이성질체의 전합성

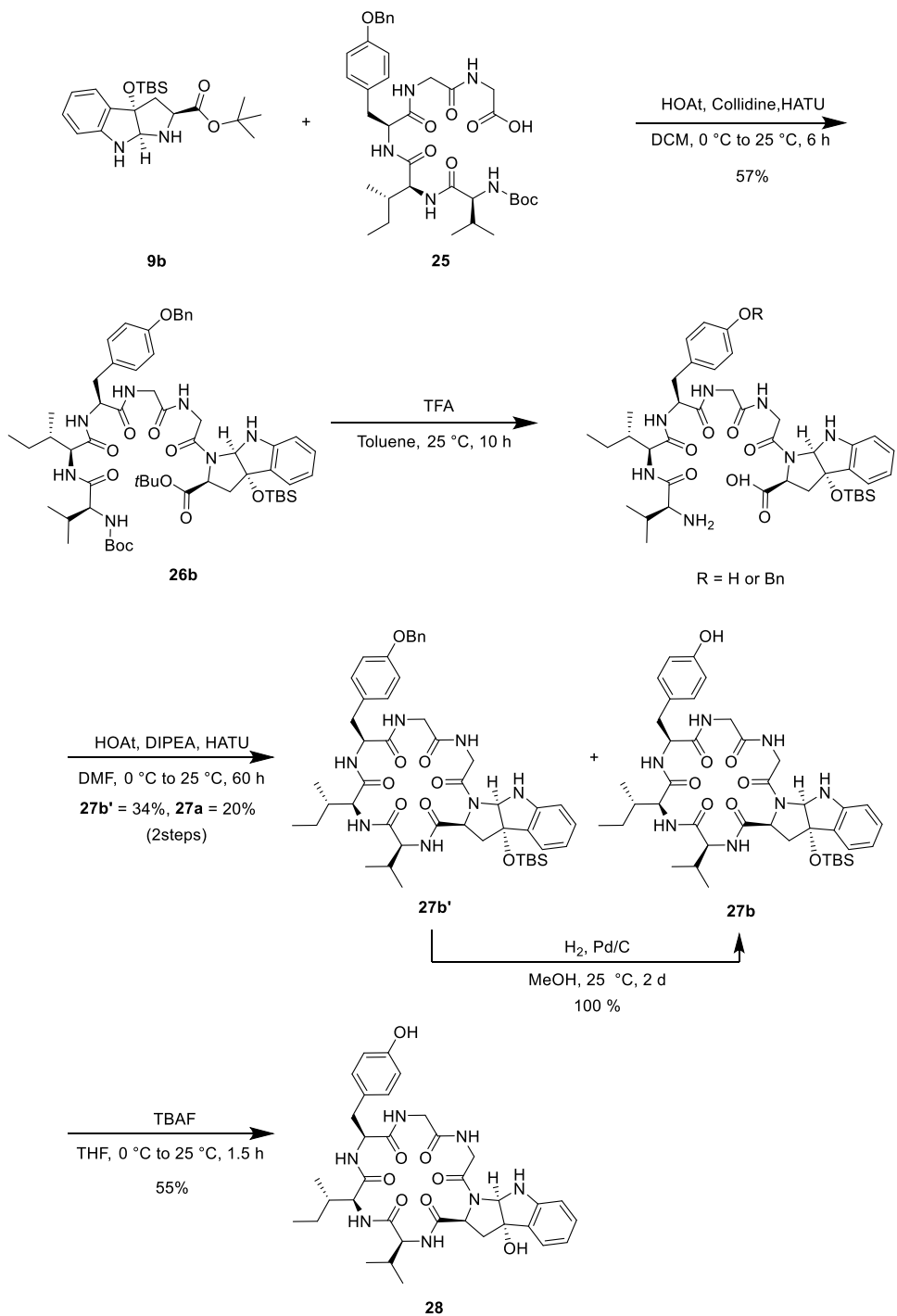
### 완료

본 연구팀은 *syn-cis* 구조의 HPI **9a**와 carboxylic acid **25**를 사용하여 Melicopteline E (**3**)의 전합성을 완료하였다. (Scheme 14) Coupling reagent로 HATU를 사용하여 선형 헥사펩타이드 구조의 **26a**를 합성하였다. TFA를 이용한 Boc과 *t*-Bu group의 deprotection을 진행하였으며, 이번에는 L-tyrosine의 phenol에 protection한 Bn이 일부 deprotection 되는 중간체가 관찰되었다.<sup>[17]</sup> Bn이 deprotection 되지 않거나 모두 deprotection되는 반응 시간을 찾기 위해 질량분석기를 통한 최적화 과정을 시도하였다. 반응 시간이 짧은 경우 *t*-Bu ester가 deprotection되지 않았으며 반응시간을 증가시킨 경우 생성된 화합물이 모두 분해되었다. 따라서 생성된 혼합물을 사용하여 아마이드 결합 반응을 진행한 결과, L-tyrosine의 phenol에 Bn이 protection된 **27a'**과 deprotection된 **27a** 화합물이 같이 합성되었다. **27a'**은 모두 Pd/C을 이용한 수소화 반응을 통해 Bn을 deprotection하여 **27a**로 바꾸어 주었고, 끝으로 3차 alcohol의 TBS를 TBAF을 이용한 이전 합성법과 동일하게 deprotection하였다. 상기 실험 결과 Melicopteline E (**3**)는 총 17단계, L-tryptophan 기준 1.9%의 수율로 전합성을 완료하였다.



**Scheme 14. Melicopteline E의 전합성 완료**

천연에 존재하는 Melicopteline 군은 아니지만 HPI 구조를 포함한 Melicopteline E (**3**)의 부분 입체 이성질체 **28**의 전합성을 시도하였다. (Scheme 15) anti-cis 구조의 HPI **9b**와 carboxylic acid **25**의 아마이드 결합반응을 시작으로 하여 선형 헥사펩타이드 **26b**를 합성하였다. 연이어 산 조건 deprotection, 고리화 아마이드 결합, 수소화반응, TBS deprotection 반응을 차례로 진행하였고 총 19단계, L-tryptophan 기준 1.2%의 수율로 **28**의 전합성에 성공하였다.



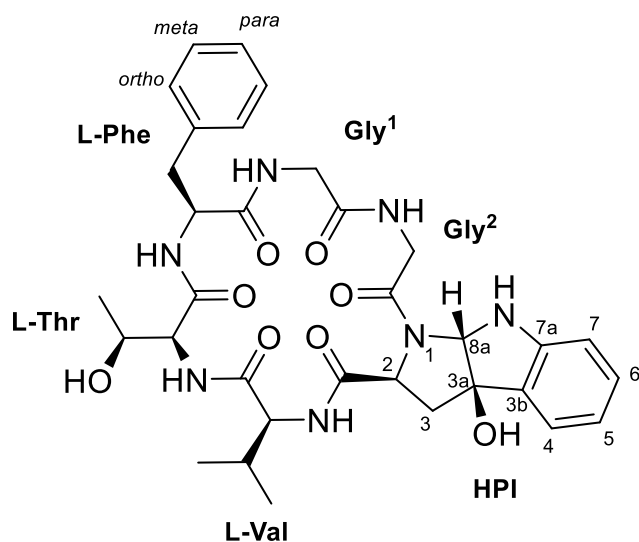
**Scheme 15. Melicopteline E의 부분 입체 이성질체 합성 완료**

## 5. 추출된 Melicopteline과 합성된 Melicopteline의 구조비교

본 연구팀은 천연물 Melicopteline C (1), D (2), E (3)을 최초로 전합성하였다. 합성된 Melicopteline의 구조는  $^{13}\text{C}$ 와  $^1\text{H}$  NMR을 통해 확인할 수 있었고, 이를 *Melicope ptelefolia*에서 추출한 Melicopteline 군과 비교해 보았다. 그 결과 Melicopteline C (1), D (2)의 데이터가 정확히 일치함을 알 수 있었다. (Table 4, 5)

Melicopteline E (3)은  $^1\text{H}$  NMR에서 HPI의 8a proton이 일치하지 않는 결과를 얻었으나  $^{13}\text{C}$  NMR은 정확하게 일치하였다. (Table 6) 천연물에서 추출된 Melicopteline E (3)와 본 연구에서 합성한 화합물은 같은 고리형 펩타이드 화합물이지만 합성된 조건에서의 고리 형태 안정성에 의한 형태 이성질체 (conformational isomer)로 예상되어진다. 이를 규명하고자 합성된 Melicopteline E (3)의 아미노산 염기서열의 질량 분석, High-performance liquid chromatography (HPLC)에 천연물과 합성물의 co-injection을 통한 동일 물질 확인, 고온에서의  $^1\text{H}$  NMR 측정 등 추가적인 실험을 통해 Melicopteline E (3)의 구조적인 정확성을 확인해보고자 한다.

**Table 4. 추출된 Melicopteline C와 합성된 Melicopteline C (1)의 비교**



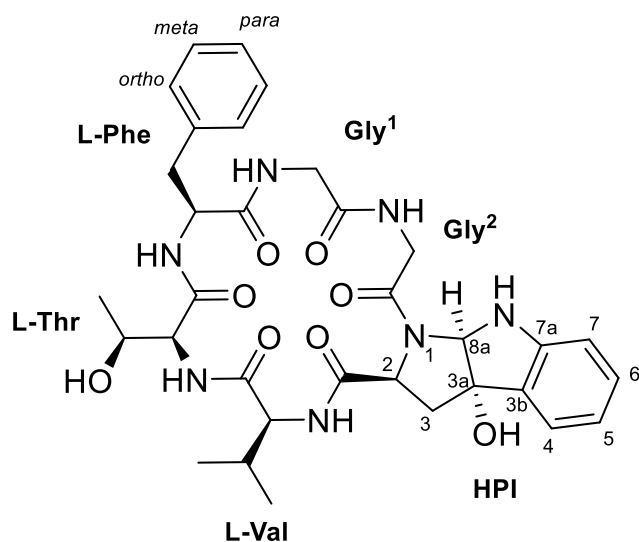
Position	Natural Melicopteline C <sup>a</sup>		Synthetic Melicopteline C <sup>b</sup>	
	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)
HPI				
CO	171.1		171.1	
2	62.3	4.16, overlap	62.3	4.16, overlap
3	41.8	2.40, dd (12.8, 9.6) 2.29, dd (13.6, 4.8)	41.9	2.40, dd (13.6, 9.2) 2.29, dd (13.6, 5.4)
3a	88.0		88.0	
3b	132.1		132.1	
4	123.0	7.25, d (7.5)	123.0	7.25, d (7.6)
5	118.8	6.75, t (7.4)	118.8	6.75, t (7.2)
6	129.3	7.11, t (7.6)	129.3	7.11, t (8.0)
7	110.7	6.66, d (7.9)	110.7	6.66, d (7.6)
7a	148.8		148.8	
8a	83.6	5.63, d (3.9)	83.6	5.63, d (4.0)
NH		6.90, d (4.5)		6.90, d (4.4)
OH		6.17, br s		6.17, br s
Val				
CO	170.6		170.6	
$\alpha$	59.1	4.14, overlap	59.1	4.14, overlap

$\beta$	30.8	2.11, m	30.8	2.11, m
$\gamma$	18.3	0.86, d (6.8)	18.3	0.86, d (6.8)
	19.7	0.87, d (6.8)	19.6	0.87, d (6.8)
NH		7.92, d (12.0)		7.92, d (15.2)
Thr				
CO	170.4		170.4	
$\alpha$	56.7	4.30, dd (6.7, 2.9)	56.7	4.30, dd (6.8, 3.2)
$\beta$	66.7	4.02, br s	66.7	4.02, br s
$\gamma$	18.4	0.95, d (6.2)	18.4	0.95, d (6.4)
NH		7.55, d (6.9)		7.56, d (6.8)
OH		5.19, br s		5.19, br s
Phe				
CO	171.0		171.0	
$\alpha$	56.1	4.15, overlap	56.0	4.15, overlap
$\beta$	35.7	3.18, dd (14.2, 5.5) 2.89, dd (14.2, 9.3)	35.7	3.18, dd(14.0, 5.6) 2.89, dd(14.0, 8.4)
$\gamma$	138.0		138.0	
<i>ortho</i>	129.0	7.27, m	129.0	7.27, m
<i>meta</i>	128.3	7.29, m	128.3	7.29, m
<i>para</i>	126.4	7.21, t (6.9)	126.3	7.21, m
NH		8.22, d (4.4)		8.23, d (4.8)
Gly <sup>1</sup>				
CO	169.1		169.1	
$\alpha$	42.6	3.94, dd (16.8, 7.3) 3.41, dd (16.9, 4.8)	42.6	3.94, dd (14.8, 6.8) 3.40, dd (17.0, 5.2)
NH		8.66, t (5.5)		8.66, t (6.0)
Gly <sup>2</sup>				
CO	168.5		168.5	
$\alpha$	42.0	4.50, dd (17.0, 8.2) 3.89, d (16.8)	42.0	4.50, dd (17.2, 8.8) 3.89, d (15.6)
NH		7.90, overlap		7.91, overlap

<sup>a</sup>Data obtained from ref 3 recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 800 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 200 MHz <sup>13</sup>C-NMR. <sup>b</sup>Data recorded in in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR.



Table 5. 추출된 Melicopteline D와 합성된 Melicopteline D (2)의 비교

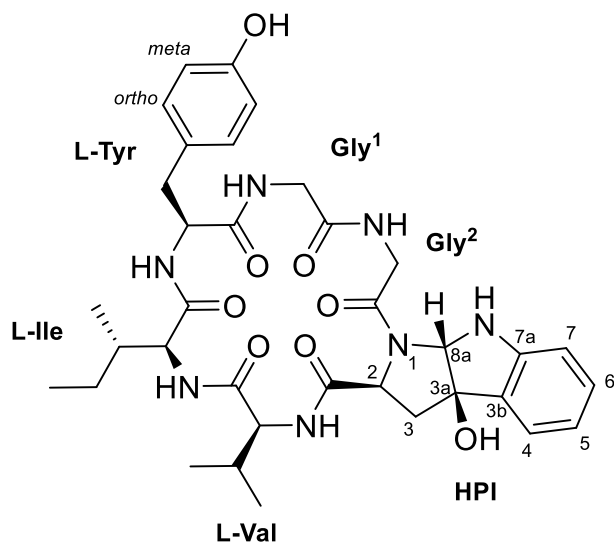


Position	Natural Melicopteline D <sup>a</sup>		Synthetic Melicopteline D <sup>b</sup>	
	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)
HPI				
CO	172.1		172.2	
2	62.2	4.76, dd (10.4, 6.0)	62.2	4.76, dd (10.0, 6.0)
3	43.5	2.76, dd (14.2, 10.4) 2.05, dd (14.2, 5.9)	43.5	2.76, dd (14.0, 10.0) 2.04, dd (14.4, 5.9)
3a	88.4		88.4	
3b	133.0		133.0	
4	122.8	7.21, d (7.5)	122.8	7.21, d (7.2)
5	119.9	6.79, t (7.4)	119.8	6.78, t (7.6)
6	129.1	7.11, t (7.9)	129.1	7.10, t (8.4)
7	111.4	6.60, d (7.9)	111.4	6.60, d (8.0)
7a	147.2		147.1	
8a	85.1	5.58, d (4.7)	85.0	5.58, d (4.8)
NH		7.20, overlap		7.20, overlap
OH				
Val				
CO	170.0		170.0	
$\alpha$	57.0	4.11, dd (10.5, 4.4)	57.0	4.11, dd (9.2, 3.6)
$\beta$	30.1	2.10, m	30.1	2.10, m

$\gamma$	15.9 <sub>3</sub>	0.50, d (6.9)	15.9 <sub>3</sub>	0.50, d (6.8)
	18.5	0.35, d (6.9)	18.5	0.35, d (6.8)
NH		7.53, d (10.0)		7.54, d (9.6)
Thr				
CO	169.8		169.7	
$\alpha$	56.5	4.13, dd (5.3, 3.8)	56.5	4.13, dd (5.2, 3.8)
$\beta$	65.6	4.05, m	65.6	4.05, m
$\gamma$	17.1	1.00, d (6.5)	17.1	1.00, d (6.4)
NH		7.11, d (7.0)		7.11, d (7.0)
OH				
Phe				
CO	171.6		171.6	
$\alpha$	56.0	4.27, m	56.0	4.27, m
$\beta$	38.2	2.99, dd (13.9, 6.4) 2.89, dd (13.9, 8.8)	overlap	2.99, dd (14.0, 6.4) 2.89, dd (14.0, 8.8)
$\gamma$	136.8	7.24, m	136.8	7.24, m
<i>ortho</i>	128.9	7.31, t (7.6)	128.9	7.31, t (8.4)
<i>meta</i>	128.4	7.24, t (6.7)	128.4	7.24, t (6.7)
<i>para</i>	126.6	7.95, d (4.3)	126.7	7.98, d (4.0)
NH				
Gly <sup>1</sup>				
CO	168.8		168.8	
$\alpha$	42.6	3.87, dd (17.0, 7.1) 3.43, dd (17.0, 5.0)	42.6	3.85, dd (16.8, 7.2) 3.44, dd (17.2, 4.8)
NH		8.86, t (5.9)		8.85, t (6.0)
Gly <sup>2</sup>				
CO	167.5		167.4	
$\alpha$	41.7	4.51, dd (17.8, 8.1) 3.98, d (17.4)	41.7	4.50, dd (18.0, 8.0) 3.99, d (17.2)
NH		8.04, d (8.0)		8.04, d (8.0)

<sup>a</sup>Data obtained from ref 3 recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 800 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 200 MHz <sup>13</sup>C-NMR. <sup>b</sup>Data recorded in in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR.

Table 6. 추출된 Melicopteline E와 합성된 Melicopteline E (3)의 비교



Position	Natural Melicopteline E <sup>a</sup>		Synthetic Melicopteline E <sup>b</sup>	
	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)	$\delta_C$	$\delta_H$ (J in Hz)
HPI				
CO	171.0		171.0	
2	62.4	4.18, overlap	62.5	4.18, overlap
3	41.7	2.41, m 2.32, dd (16.7, 4.4)	41.7	2.41, m 2.31, dd (16.0, 4.0)
3a	88.1		87.9	
3b	132.0		132.2	
4	123.0	7.26, d (7.2)	122.9	7.25, d (7.2)
5	118.8	6.75, t (8.0)	118.7	6.75, t (7.2)
6	129.3	7.12, ddd (8.0, 8.0, 1.6)	129.1	7.11, ddd (8.0, 8.0, 1.6)
7	110.7	6.66, d (8.0)	110.7	6.66, d (8.4)
7a	148.7		148.7	
<b>8a</b>	83.6	<b>5.65, d (4.8)</b>	83.4	<b>5.69, d (4.4)</b>
NH		6.90, d (4.5)		6.90, d (4.4)
OH		6.29, br s		
Val				
CO	170.8		170.8	
$\alpha$	58.9	4.16, overlap	59.0	4.16, overlap
$\beta$	31.2	2.11, m	31.2	2.08, m

$\gamma$	18.1	0.86, d (6.4)	18.2	0.86, d (6.4)
	19.6	0.88, d (7.2)	19.6	0.88, d (7.2)
NH		7.79, d (9.9)		7.79, d (10.4)
Ile				
CO	170.9		170.9	
$\alpha$	56.4	4.28, m	56.5	4.28, m
$\beta$	38.0	1.68, m	37.9	1.68, m
$\gamma$	19.7	0.77, d (7.2)	19.7	0.77, d (7.2)
$\delta$	11.5	0.89, m	11.5	0.89, m
$\epsilon$	15.3	0.74, t (7.2)	15.3	0.76, t (7.2)
NH		7.45, d (1.6)		7.56, d (6.8)
OH				
Tyr				
CO	170.8		170.7	
$\alpha$	55.9	4.05, m	56.0	4.05, m
$\beta$	34.7	3.05, dd (14.3, 5.8) 2.79, dd (14.4, 9.1)	34.7	3.04, dd (14.0, 5.6) 2.79, dd (14.4, 8.8)
$\gamma$	127.6	6.99, d (8.0)	127.6	6.99, d (8.0)
<i>ortho</i>	129.7	6.66, d (8.0)	129.7	6.65, d (8.0)
<i>meta</i>	115.0		115.0	
<i>para</i>	155.8		155.9	
NH		8.23, s		8.27, s
Gly <sup>1</sup>				
CO	169.4		169.3	
$\alpha$	42.5	3.95, dd (16.7, 7.5) 3.36, dd (16.8, 4.4)	42.5	3.95, dd (16.8, 7.8) overlap
NH		8.46, br s		8.47, br s
Gly <sup>2</sup>				
CO	168.7		168.6	
$\alpha$	41.7	4.47, m 3.81, d (15.6)	41.7	4.48, m 3.80, d (15.6)
NH		8.14, br d (7.2)		8.15, br d (8.0)

<sup>a</sup>Data obtained from ref 3 recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 800 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 200 MHz <sup>13</sup>C-NMR. <sup>b</sup>Data recorded in in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR and 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR.

### Ⅲ. 결론

본 연구에서는 식물 *Melicope ptelefolia*의 나뭇잎에서 추출된 천연물 Melicopteline C(1)를 포함하여 총 3종의 고리 형태의 펩타이드 화합물을 최초로 전합성하였다. 전합성 과정 중 핵심중간체인 3a-hydroxyl HPI 구조는 L-tryptophan에 protection된 유도체 (5)로부터 3a-hydroxyl HPI 합성물인 7a와 7b를 입체 선택적으로 합성하였다. 또한 상업적으로 구할 수 있는 아미노산들의 연차적인 아마이드 결합 반응을 통해 효율적으로 고리 형태의 헥사펩타이드 화합물을 합성하였다. 본 연구팀은 천연물 Melicopteline C (1)를 총 17 단계에 걸쳐 L-Tryptophan 기준 4.7%의 수율로 합성하였다. 유사한 합성 전략을 통해 부분 입체 이성질체 관계에 있는 Melicopteline D (2)를 합성하였으며, 변형된 합성 전략을 통해 Melicopteline E (3)와 부분 입체 이성질체 (28)의 전합성을 완료하였다. 이번 연구의 결과로 HPI 골격을 지닌 고리형 펩타이드 물질의 의약화학적 연구가 수월하게 진행되어 항인플루엔자 치료제를 위한 선도 물질 개발에 적용될 수 있을 것이라 예상된다.

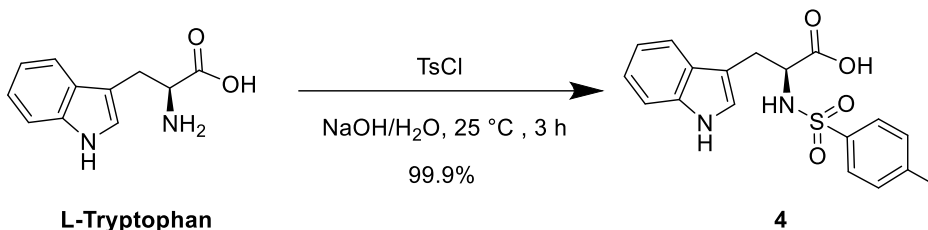
## IV. 실험

상업적으로 구입 가능한 시약과 용매들은 추가적인 정제과정 없이 사용하였으며 모든 반응은 round bottom flask (RBF)에서 진행되었다. 반응의 경과를 254nm, 365nm 파장의 UV하에서 TLC를 관찰하였다. 정제과정을 위한 column chromatography는 silica gel 230~400 mesh의 silica gel을 사용하여 진행하였으며, 녹는점은 Büchi B-540 melting point 장비를 사용하였다. Nuclear magnetic resonance spectra는 JEOL JNM-ECZ 400s [400 MHz ( $^1\text{H}$ ), 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ )] spectrometer를 사용하였다.  $^1\text{H}$ -NMR &  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra는  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7.26 in  $^1\text{H}$  and  $\delta$  77.16 in  $^{13}\text{C}$ ),  $\text{DMSO}-d_6$  ( $\delta$  2.50 in  $^1\text{H}$  and  $\delta$  39.52 in  $^{13}\text{C}$ ),  $\text{MeOD}-d_4$  ( $\delta$  3.31 in  $^1\text{H}$  and  $\delta$  49.00 in  $^{13}\text{C}$ )를 내부 기준으로 하여 측정하였다. Chemical shift는 part per million (ppm) 단위로, coupling constant ( $J$ )는 Hz로 표기하였다. Infrared (IR) spectra는 JASCO FT/IR-300E and Perkin-Elmer 1710 FT spectrometer를 사용하였다. Optical rotations은 a JASCO polarimeter P-2000 series를 사용하여 측정하였다. High-resolution mass spectra (HRMS)는 JEOL JMS 700 과 Agilent 6530 Q-TOF spectrometer로 측정하였다.

# 1. 핵심중간체 HPI의 합성

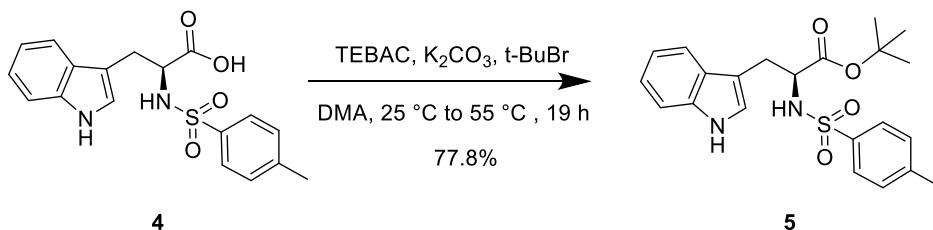
## 1.1 입체 선택적인 HPI의 합성과정

### Tosyl L-tryptophan (4)



RFB에 L-tryptophan (4 g, 19.59 mmol)을 넣고 H<sub>2</sub>O (98 mL)과 3N NaOH (24 mL)에 녹였다. TsCl (6.609 g, 34.67 mmol)을 Et<sub>2</sub>O (20 mL)에 녹여 RFB로 옮겼다. 두 층이 섞이도록 25 °C에서 3시간동안 강하게 교반하면서 pH를 확인하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 소량의 Et<sub>2</sub>O로 수층을 1번 씻어 주었다. 수층에 2N HCl을 가하여 pH가 2가 되도록 하였다. 수층을 DCM으로 3회 추출했고, 모든 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압증류하여 하얀 고체 형태 **4** (7.0g 100% yield)을 얻었다. m.p. : 160-162 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1n), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.23 (qd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.69, 136.04, 135.97, 129.52, 127.10, 126.93, 123.57, 122.20, 119.75, 118.54, 111.23, 108.70, 55.73, 29.69, 28.79, 21.52; IR (neat) ν 3409, 3288, 3057, 2923, 2359, 1725, 1597, 1423, 1327, 1158, 1090, 743; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 359.1066, found: 359.1061; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -37.9 (c=1.0 in MeOH)

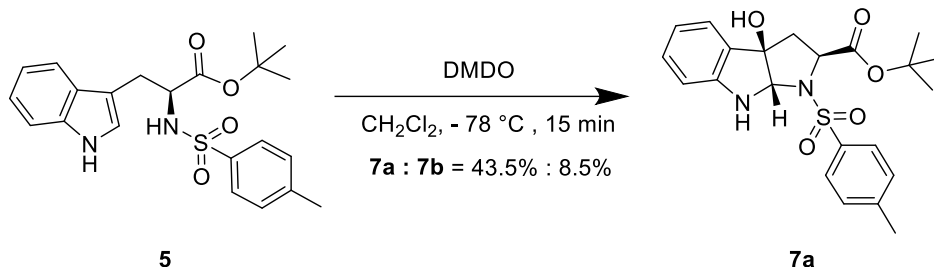
### *tert*-butyl tosyl-L-tryptophanate (5)



환류장치가 설치된 RBF에 **5** (7.0 g, 19.58 mmol), TEBAC (4.5 g, 19.58 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.5g, 97.92 mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. DMA (65 mL), t-BuBr (22 mL, 195.84 mmol) 을 첨가하고 실온에서 5시간동안 교반하였다. 이후 55 °C로 온도를 올려 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 얼음물을 천천히 첨가하여 quenching 하였다. EtOAc와 물을 사용하여 희석한 후 수층을 EtOAc로 3번 추출하였다. 이후 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1)를 진행하였다. 얻어진 혼합물은 DCM과 hexane을 첨가하여 석출시킨 후 필터를 통해 연한 갈색의 **5** (6.3 g, 78% yield) 생성물을 얻었다. m.p. : 122-124 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1n), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 2H), 5.22-5.11 (1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.45, 143.49, 136.80, 136.10, 129.61, 127.51, 127.28, 123.35, 122.15, 119.59, 118.98, 111.24, 109.60, 82.51, 56.65, 29.47, 27.70, 21.56; IR (neat) ν 3734, 2979, 2317, 1716, 1508, 1339, 1156, 1091, 815, 748, 670 ; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 414.1613, found: 414.1618; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -14.2 (c=1.0 in MeOH)

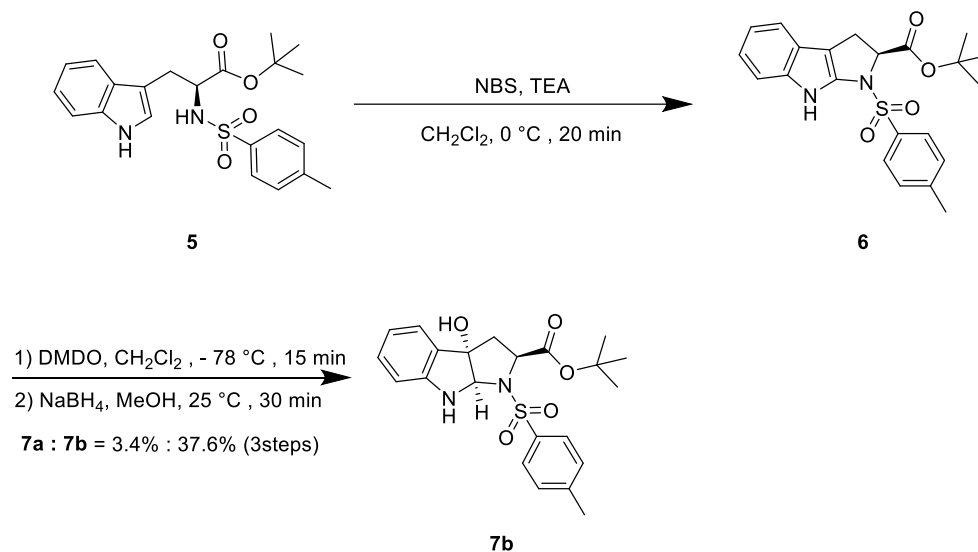


***tert*-butyl (2*S*,3*R*,8*aS*)-3*a*-hydroxy-1-tosyl-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (7*a*)**



RBF에 **5** (3.2 g, 7.68mmol)을 넣은 후 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DCM (77 mL)를 첨가하고 -78 °C에서 DMDO (0.07 M in acetone, 118 mL)를 첨가하였다. 같은 온도에서 15분간 교반한 다음 TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압 증류 하였다. 얻어진 혼합물은 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 9 : 1 to 1 : 2)를 진행하여 하얀 고체 형태 **7a** (1.4 g, 44% yield) 생성물을 얻었다. m.p. : 72-74 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.32-2.46 (m, 5H), 1.46 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.73, 147.29, 143.96, 137.02, 130.11, 130.00, 129.75, 127.75, 122.94, 119.80, 110.50, 88.70, 88.19, 83.67, 61.98, 43.20, 27.88, 21.69; IR (neat) ν 3383, 2977, 2929, 2348, 1745, 1614, 1471, 1338, 1156, 981, 814, 748, 671; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 430.1562, found: 430.1558; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -144 (c=1.0 in MeOH)

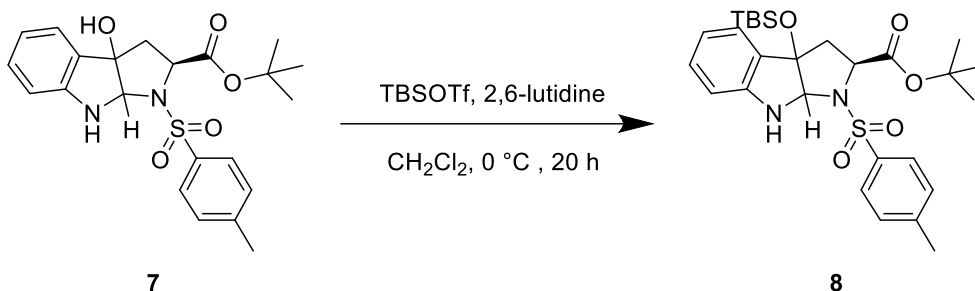
***tert*-butyl (2*S*,3*aS*,8*aR*)-3*a*-hydroxy-1-tosyl-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (**7b**)**



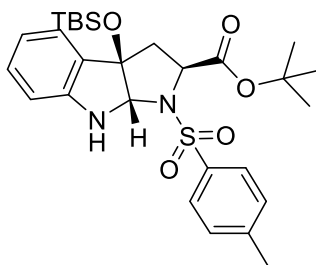
RBF에 **5** (200 mg, 0.48 mmol)을 넣은 후 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DCM (30 mL)를 첨가하고 0 °C에서 NBS (85 mg, 0.48 mmol)와 TEA (0.2 mL, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 20분간 교반한 다음 TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압 증류하였다. 이후 silica gel을 이용한 필터를 진행하여 혼합물 **6**을 얻었다. RBF에 **6**을 넣은 후 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DCM (2 mL)를 첨가하고 -78 °C에서 DMDO (0.07 M in acetone, 7 mL)를 첨가하였다. 같은 온도에서 15분간 교반한 다음 TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압 증류하였다. 얻어진 혼합물에 MeOH (3 mL)를 첨가하였다. 0 °C에서 NaBH<sub>4</sub> (54 mg, 1.45 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 30분간 교반하였다. EtOAc을 사용하여 희석한 후 1M HCl (3 mL)로 quenching 하였다. 수층은 EtOAc로 3번 추출 하였다. 이후 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 9 : 1 to 1 : 1)를 진행하여 갈색 고체 형태 **7b** (78 mg, 38% yield) 생성물을 얻었다. m.p. : 153-155 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz,

1H), 5.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H) 2.70 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.44-2.53 (m, 2H), 1.11 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.56, 150.25, 144.22, 135.93, 131.43, 130.19, 128.48, 127.27, 124.02, 119.94, 110.96, 87.88, 83.65, 82.06, 61.77, 40.66, 27.49, 21.74; IR (neat)  $\nu$  3734, 3402, 2887, 2348, 1715, 1613, 1469, 1338, 1163, 1038, 1026, 749, 670 HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430.1562, found: 430.1563;  $[\alpha]_D^{25} = 96.7$  ( $c=1.0$  in MeOH)

## 1.2 3차 alcohol의 TBS protection 반응 조건



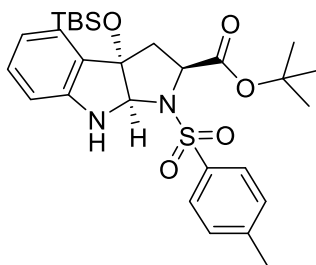
RBF에 **7** (1 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DCM (0.1 M), 2,6-lutidine (8 equiv)을 첨가하고 0 °C에서 15분간 교반하였다. 이후 TBSOTf (4 equiv)를 천천히 dropwise하여 첨가하고 같은 온도에서 20시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 첨가해 quenching 하였다. 그 다음 수층을 DCM으로 3번 추출 하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 15 : 1 to 4 : 1)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.



8a

***tert*-butyl (2S,3aR,8aS)-3a-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-tosyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (8a).**

: 상기 3차 alcohol의 TBS protection 반응 조건에 **7a** (685 mg, 1.59 mmol)을 사용하여 노란 오일 형태 **8a**를 얻었다. (735 mg, 85% yield).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 12.9, 7.8$  Hz, 1H), 2.52 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.53-1.41 (9H), 0.79 (s, 9H), -0.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), -0.32 (t,  $J = 9.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.22, 148.47, 143.39, 137.90, 130.30, 130.10, 129.42, 127.47, 124.16, 119.26, 110.08, 89.23, 84.14, 81.95, 61.65, 44.69, 28.06, 25.70, 21.66, 18.01, -3.61, -3.69; IR (neat)  $\nu$  3598, 3403, 2929, 2887, 2309, 1748, 1612, 1472, 1339, 1158, 1038, 1026, 836, 670; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 545.2505, found: 545.2513;  $[\alpha]_D^{25} = -189$  ( $c=1.0$  in MeOH)



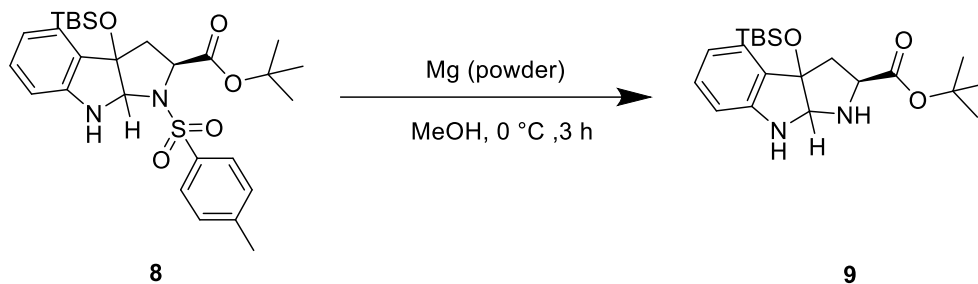
**8b**

***tert*-butyl (2*S*,3*aS*,8*aR*)-3*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-tosyl-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (**8b**).**

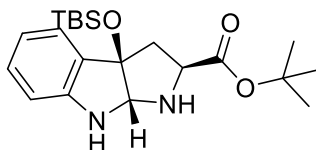
: 상기 3차 alcohol의 TBS protection 반응 조건에 **7b** (774 mg, 1.80 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **8b**를 얻었다. (626 mg, 64% yield). :

m.p. : 201-203 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1n), 4.95 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.9, 0.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), -0.24 (s, 3H), -0.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.56, 150.42, 144.09, 136.15, 130.88, 130.07, 128.37, 127.25, 124.89, 119.30, 110.61, 89.64, 83.83, 81.97, 61.77, 43.80, 27.52, 25.60, 21.69, 17.88, -3.66, -4.16; IR (neat) ν 3308, 2929, 1705, 1613, 1351, 1312, 1168, 1107, 891, 776, 672; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi [M]: 544.2427, found: 545.2435; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 93.3 (c=1.0 in MeOH)

### 1.3 Tosyl deprotection 반응 조건



RBF에 **8** (1 equiv), Mg (20 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. MeOH (0.1 M)을 첨가한뒤 0 °C에서 3시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 고체가 용해될 때까지 2N HCl을 가하여 quenching 하였다. 이후 수층의 pH가 8이 될때까지 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 첨가하였다. 수층은 DCM으로 3번 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 2 : 1 to 1 : 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

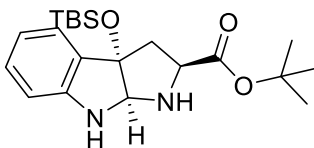


9a

***tert*-butyl (2S,3aR,8aR)-3a-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (9a)**

: 상기 tosyl deprotection 반응 조건에 **8a** (721 mg, 1.32 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **9a**를 얻었다. (315 mg, 61% yield) m.p. : 188-190 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.24 (m, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.84, 149.06, 131.17, 128.02, 124.58, 119.77, 110.48, 89.30, 84.82, 82.90, 58.13, 43.97, 28.16, 25.78, 18.02, -3.56, -3.81; IR (neat) ν 3734, 3260, 2929, 2854, 2359, 1743, 1613, 1474, 1253, 1151, 1039, 837, 677; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 391.2417, found: 391.2415; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -87.9 (c=1.0 in MeOH)



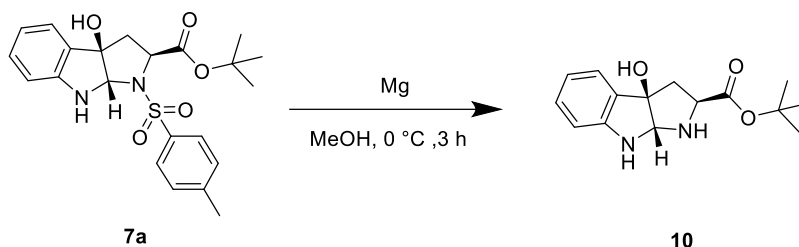


**9b**

***tert*-butyl (2*S*,3*aS*,8*aS*)-3*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (**9b**)**

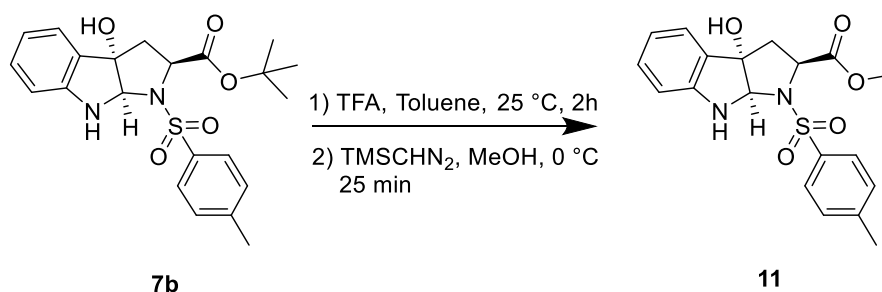
: 상기 tosyl deprotection 반응 조건에 **8b** (192 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **9b**를 얻었다. (78 mg, 57% yield) m.p. : 89-91 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.86 (q, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), -0.20 (d, *J* = 12.9 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.86, 149.72, 131.17, 129.90, 125.19, 119.18, 110.61, 90.69, 84.56, 81.11, 60.55, 44.89, 27.78, 25.83, 18.08, -3.22, -3.67; IR (neat) ν 3369, 2929, 2853, 2358, 1729, 1612, 1472, 1250, 1106, 1038, 836, 742; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 391.2417, found: 391.2427; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 123 (c=0.5 in MeOH)

## 1.4 3a-hydroxyl HPI의 입체구조 확인 반응



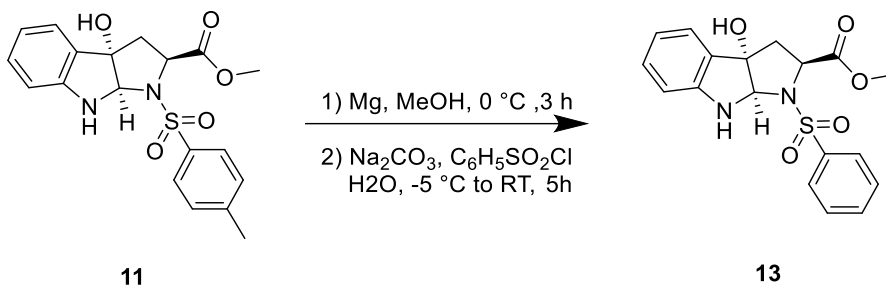
### ***tert*-butyl (2S,3aR,8aR)-3a-hydroxy-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (10)**

RBf에 **7a** (156 mg, 0.36 mmol), Mg (176 mg, 7.26 mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. MeOH (3 mL)을 첨가한뒤 0 °C에서 3시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 고체가 용해될 때까지 2N HCl을 가하여 quenching 하였다. 이후 수층의 pH가 8이 될때까지 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 첨가하였다. 수층은 DCM으로 3번 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 2 : 1 to 1 : 2)로 정제하여 하얀 고체 형태 **10** (93 mg, 93% yield)을 얻었다. 얻어진 **10**의 spectrum data는 문헌과 일치하게 관찰됐다.<sup>[7]</sup> m.p. : 172-174 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 2.43 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 173.59, 151.72, 132.37, 130.69, 124.90, 119.81, 110.77, 90.04, 86.07, 82.69, 61.00, 46.17, 28.22; IR (neat) ν 3840, 3566, 3335, 2929, 2348, 2309, 1729, 1611, 1487, 1368, 1159, 1038, 845, 744; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 277.1552, found: 277.1543; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -72.1 (c=1 in MeOH)



**Methyl (2S,3aS,8aR)-3a-hydroxy-1-tosyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indole-2-carboxylate (11)**

RBF에 **7b** (54 mg, 0.13mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. Toluene (7 mL)을 첨가한 후 0 °C에서 TFA (7 mL, 91.78 mmol)을 첨가하였다. 실온으로 온도를 올려 2시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압증류 하였다. RBF를 Ar 가스 치환을 하고 methanol (2 mL)을 첨가하였다. 0 °C에서 TMSCHN<sub>2</sub> (0.2 mL, 0.13 mmol)을 dropwise 해준 후 25분간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압증류 하였다. 얻어진 혼합물은 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 4 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 하얀 고체 형태 **11** (27mg, 53% yield)을 얻었다. m.p.: °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 12.9, 1.8 Hz, 1H), 2.43-2.52 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.00, 150.10, 144.22, 135.49, 131.28, 130.05, 127.81, 127.11, 123.80, 119.65, 110.68, 87.29, 83.69, 60.92, 52.39, 40.45, 21.56; IR (neat) ν 3902, 3735, 3566, 2348, 2310, 1748, 1689, 1508, 1339, 1163, 1038, 670; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 388.1093, found: 388.1097; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 51.2 (c=0.33 in MeOH)



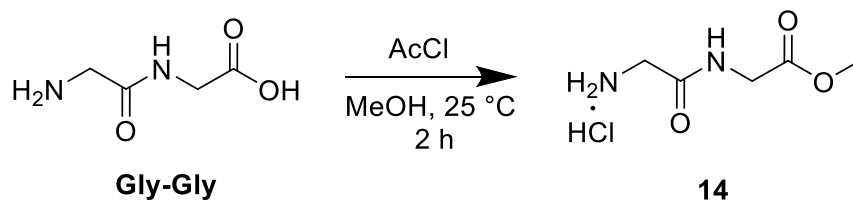
**Methyl (2S,3aS,8aR)-3a-hydroxy-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indole-2-carboxylate (13)**

RBF에 **11** (17 mg, 0.05mmol), Mg (21 mg, 0.90 mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. MeOH (1 mL)을 첨가한뒤 0 °C에서 3시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 고체가 용해될 때까지 2N HCl을 가하여 quenching 하였다. 이후 수층의 pH가 8이 될때까지 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 첨가하였다. 수층은 DCM으로 3번 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류하였다. RBF에 얻어진 혼합물과 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mg, 0.01 mmol) 을 넣고 H<sub>2</sub>O (0.1 mL)을 첨가하였다. -5 °C에서 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>Cl (0.002 mL, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 같은 온도에서 1시간 교반한 다음 실온으로 온도를 올려 4시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 pH 2가 될 때까지 1M HCl을 첨가하였다. 수층을 DCM을 사용해 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 4 : 1 to 1 : 1)로 정제하여 하얀 고체 형태 **13** (4 mg, 19% yield)을 얻었다. 얻어진 **13**의 spectrum data는 문헌과 일치하게 관찰됐다.<sup>[6]</sup> m.p. : 192-194 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.93 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.79 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.72 (dd, J = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.65, 150.50, 138.03, 133.36, 131.64, 129.47, 127.74, 127.07, 123.60, 120.09, 111.14, 88.11, 83.96, 62.11, 52.06, 41.23; IR (neat) ν 3743, 3451, 2924, 2853, 2372, 2320, 1734, 1448,

1366, 1250, 1168, 1024, 753; LRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  
[M+H]<sup>+</sup>: 374, found: 375;  $[\alpha]_D^{25} = 12.1$  (c=0.33 in MeOH)

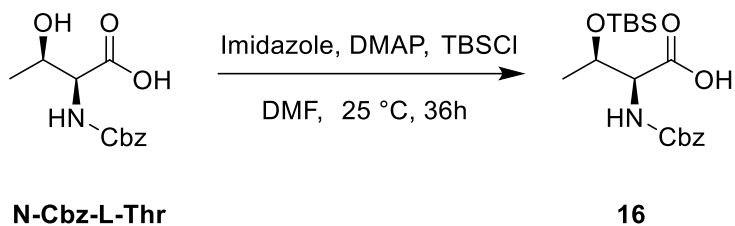
## 2. 선형 펩타이드 합성과정

### Methyl glycyglycinate (14)



RBF에 **Gly-Gly** (435 mg, 3.29 mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. MeOH (3 mL)을 첨가한 후 0 °C에서 AcCl (1 mL)을 dropwise 하였다. 실온으로 온도를 올려 2시간 교반한 후 TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인하였다. 감압증류 한 후 하얀 고체 형태 **14** (601 mg, 99% yield)을 얻었다. m.p. : 145-147 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.74 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 171.56, 167.86, 52.75, 41.77, 41.41; IR (neat) ν 3734, 2956, 2348, 1746, 1688, 1564, 1218, 1032, 749, 649; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 147.0770, found: 147.0767; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.60 (c=1 in MeOH)

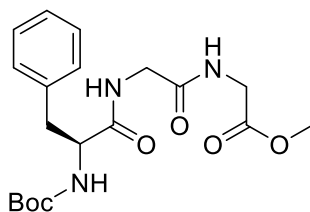
**N-((benzyloxy)carbonyl)-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-L-threonine (16)**



RBF에 **N-Cbz-L-Thr** (725 mg, 2.86 mmol)과 Imidazole (390 mg, 5.73 mmol), DMAP (245 mg, 2.01 mmol), TBSCl (604 mg, 4.01 mmol)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. DMF (3 mL)을 첨가한 후 실온에서 36시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 물을 가하여 quenching 하였다. 수층을 EtOAc로 3번 추출한 후 모든 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류하였다. column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 1 : 1 to 1 : 4)로 정제하여 하얀 고체 형태 **16** (674 mg, 64%)을 얻었다. m.p. : 165-167 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.95, 156.49, 136.93, 128.38, 127.81, 127.67, 68.32, 65.66, 59.85, 20.57, 17.69, -4.48, -5.18; IR (neat) ν 3406, 3095, 2929, 2309, 1736, 1525, 1250, 1203, 1038, 964, 835, 776 ; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 368.1893, found: 368.1898; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 5.15 (c=1 in MeOH)

## 2.1 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건

RBF에 **N-protected amino acid** (1 equiv)와 HBTU (1.2 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. DMF (0.2 M)을 첨가한 후 실온에서 30분간 교반하였다. 다른 RBF에 **amine** (1.1 equiv)과 DIPEA (2.1 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. DMF (0.2 M)을 첨가한 후 이전 RBF로 이동하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인할 때까지 실온에서 교반하였다. 물을 가하여 quenching 한 후 수층을 EtOAc로 3번 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류하였다. column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 1 : 1 to 1 : 8)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

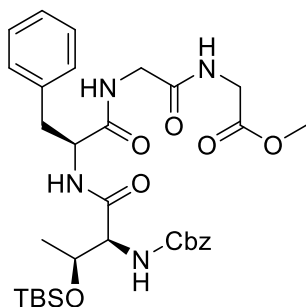


15

### **methy (tert-butoxycarbonyl)-L-phenylalanylglycylglycinate (15)**

: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **N-Boc-L-Phe** (2.5 g, 9.46 mmol)와 **amine 14**를 사용하여 하얀 고체 형태 **15**를 얻었다. (2.7 g, 73% yield) m.p. : 118-120 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (dt, *J* = 19.0, 5.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 7.18 (td, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 172.06, 170.16, 169.34, 155.41, 138.24, 129.22, 128.02, 126.17, 78.14, 55.77, 51.74, 41.83, 40.55, 37.33, 28.14; IR (neat) ν 3309, 3080, 2851, 2309, 1748, 1662, 1526, 1367, 1169, 1038, 700 ;HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 394.1978, found: 394.1982; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 10.6 (c=1 in MeOH)

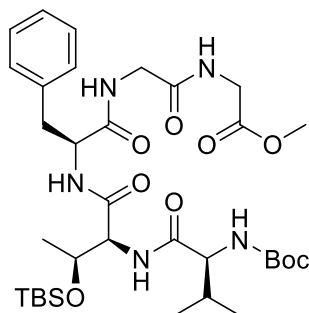




17

**methyl N-((benzyloxy)carbonyl)-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-L-allothreonyl-L-phenylalanylglycylglycinate (17)**

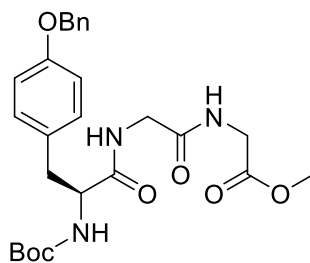
: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **16** (557 mg, 1.52 mmol)와 **amine 15'**를 사용하여 하얀 고체 형태 **17**를 얻었다. (693 mg, 71% yield) m.p. : 161-163 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.43 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.22 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.16-7.22 (m, 5H), 6.90 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 4.59 (dd,  $J = 13.7, 8.2$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 9.5, 6.1$  Hz, 1H), 3.84 (q,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 13.7, 5.0$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 13.5, 8.9$  Hz, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), -0.05-0.00 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  171.16, 170.21, 169.41, 169.18, 155.75, 137.42, 136.86, 129.26, 128.37, 128.04, 127.88, 127.85, 126.35, 69.14, 65.67, 60.88, 53.76, 51.75, 41.67, 40.54, 37.92, 25.66, 20.19, 17.61, -4.66, -5.10; IR (neat)  $\nu$  3296, 3065, 2929, 2310, 1748, 1639, 1525, 1216, 1102, 971, 836, 778, 699; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 643.3163, found: 643.3160;  $[\alpha]_D^{25} = 0.49$  ( $c=1$  in MeOH)



18

**methyl N-((*tert*-butoxycarbonyl)-L-valyl)-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-L-allothroonyl-L-phenylalanylglycylglycinate (18)**

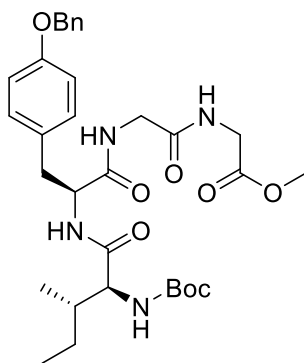
: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **N-Boc-L-Val** (150 mg, 0.69 mmol)와 **amine 17'**를 사용하여 하얀 고체 형태 **18**를 얻었다. (381 mg, 78% yield) m.p. : 241-243 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.77-0.81 (m, 15H), -0.00 (d, *J* = 16.1 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.17, 170.90, 170.19, 169.13, 169.01, 155.53, 137.24, 129.08, 128.06, 126.31, 78.05, 68.67, 59.70, 57.54, 53.42, 51.74, 41.63, 40.54, 37.88, 30.10, 28.18, 25.73, 19.66, 19.21, 17.98, 17.66, -4.81, -5.10; IR (neat) ν 3295, 2960, 2930, 2309, 1748, 1638, 1525, 1366, 1176, 835, 699; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 708.4004, found: 708.4010; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -5.94 (c=1 in MeOH)



22

**methyl (S)-(S)-(3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoyl)glycylglycinate (22)**

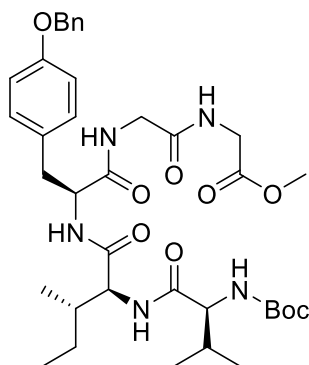
: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **N-Boc-O-Bn-L-Tyr** (60 mg, 0.16 mmol)와 **amine 14**를 사용하여 하얀 고체 형태 **22**를 얻었다. (67 mg, 83% yield) m.p. : 86-88 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (td, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 2H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 11.7, 8.6 Hz, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.12 (td, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.75-3.88 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 39.3 Hz, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172.15, 170.18, 169.37, 156.90, 155.45, 137.26, 130.34, 130.25, 128.44, 127.80, 127.66, 114.36, 78.15, 69.13, 56.02, 51.77, 41.81, 40.55, 36.47, 28.17; IR (neat) ν 3309, 3066, 2309, 1749, 1662, 1510, 1367, 1242, 1176, 1024, 697 ; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 500.2397, found: 500.2404; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 13.9 (c=1 in MeOH)



23

**methyl ((S)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2S,3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylpentanamido)propanoyl)glycylglycinate (23)**

: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **N-Boc-L-Ile** (118 mg, 0.51 mmol)와 **amine 22'**를 사용하여 하얀 고체 형태 **23**를 얻었다. (275 mg, 83% yield) ) m.p. : 101-103 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (dd, *J* = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.21-1.40 (m, 10H), 0.93-1.00 (m, 1H), 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.48, 171.37, 170.19, 169.22, 156.95, 155.31, 137.25, 130.27, 129.75, 128.44, 127.79, 127.60, 114.31, 78.13, 69.11, 58.96, 54.00, 51.74, 41.75, 40.55, 36.76, 36.63, 28.20, 24.22, 15.14, 10.89; IR (neat) ν 3296, 2310, 1748, 1689, 1646, 1509, 1242, 1176, 1025, 649; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 613.3237, found: 613.3245; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -15.7 (c=1 in MeOH)

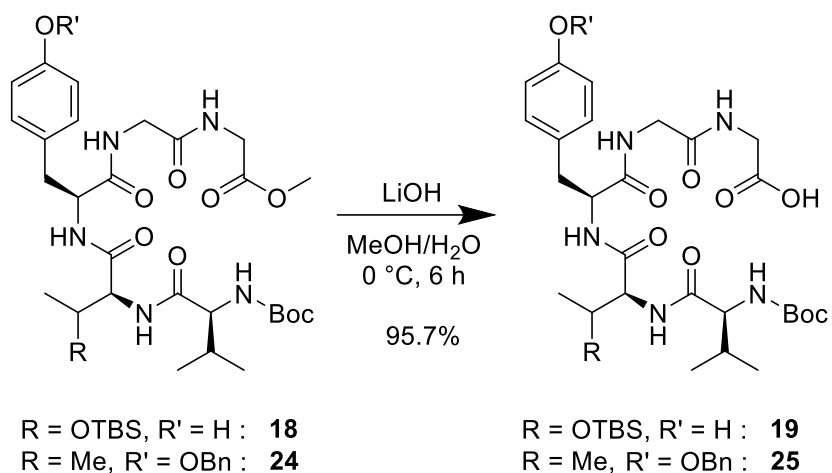


24

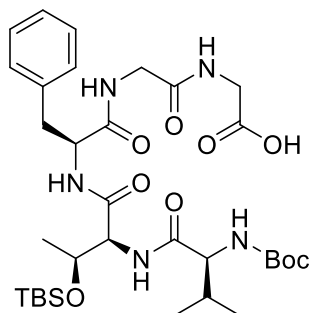
**methyl ((S)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2S,3S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-methylpentanamido)propanoyl)glycylglycinate (24)**

: 상기 선형 펜타펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **N-Boc-L-Val** (145 mg, 0.67 mmol)와 **amine 23'**를 사용하여 하얀 고체 형태 **24**를 얻었다. (67 mg, 68% yield) m.p. : 208-210 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1n), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.70-3.85 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 1.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 10H), 0.98-1.09 (m, 1H), 0.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.30, 171.15, 171.09, 170.16, 169.24, 156.94, 155.43, 137.24, 130.11, 128.44, 127.81, 127.65, 114.34, 78.02, 69.11, 59.77, 56.26, 54.10, 51.76, 41.71, 40.55, 36.77, 36.41, 29.90, 28.18, 24.01, 19.23, 18.33, 15.14, 10.84; IR (neat) ν 3284, 2962, 2309, 1748, 1689, 1641, 1513, 1242, 1177, 1025, 649; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 712.3922, found: 712.3920; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -29.6 (c=1 in MeOH)

## 2.2 가수분해 반응 조건



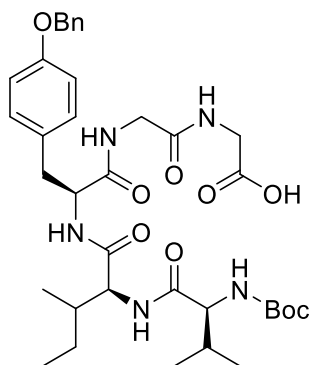
RBF에 methyl ester **18**, **24** (1 equiv)와 LiOH (6 equiv)을 넣고 MeOH (0.1 M)과 물 (0.5 M)을 첨가해준 후 0 °C에서 6시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인 후 1N HCl을 사용하여 pH 1-2 로 맞추었다. 수층을 DCM으로 3번 추출한 후 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하였다. 감압 증류하여 원하는 생성물을 얻었다.



19

**N-((*tert*-butoxycarbonyl)-L-valyl)-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-L-allothroonyl-L-phenylalanylglycylglycine (19)**

: 상기 가수분해 반응 조건에 **18** (224 mg, 0.32 mmol)를 사용하여 하얀 고체 형태 **19**를 얻었다. (210 mg, 96% yield) m.p. : 106-108 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 3.66-3.85 (m, 5H), 3.39 (s, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.34 (d, J = 23.8 Hz, 9H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.76-0.84 (m, 15H), -0.00 (d, J = 16.5 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.11, 170.88, 168.98, 168.89, 155.53, 137.24, 129.08, 128.06, 126.31, 78.06, 68.78, 62.16, 59.88, 57.50, 53.40, 41.69, 40.62, 37.91, 30.10, 28.19, 25.73, 19.65, 19.21, 17.99, 17.66, -4.79, -5.10; IR (neat) ν 3296, 3080, 2929, 2855, 2309, 1639, 1525, 1250, 1124, 1026, 835, 649; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 694.3847, found: 694.3842; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.61 (c=1 in MeOH)



25

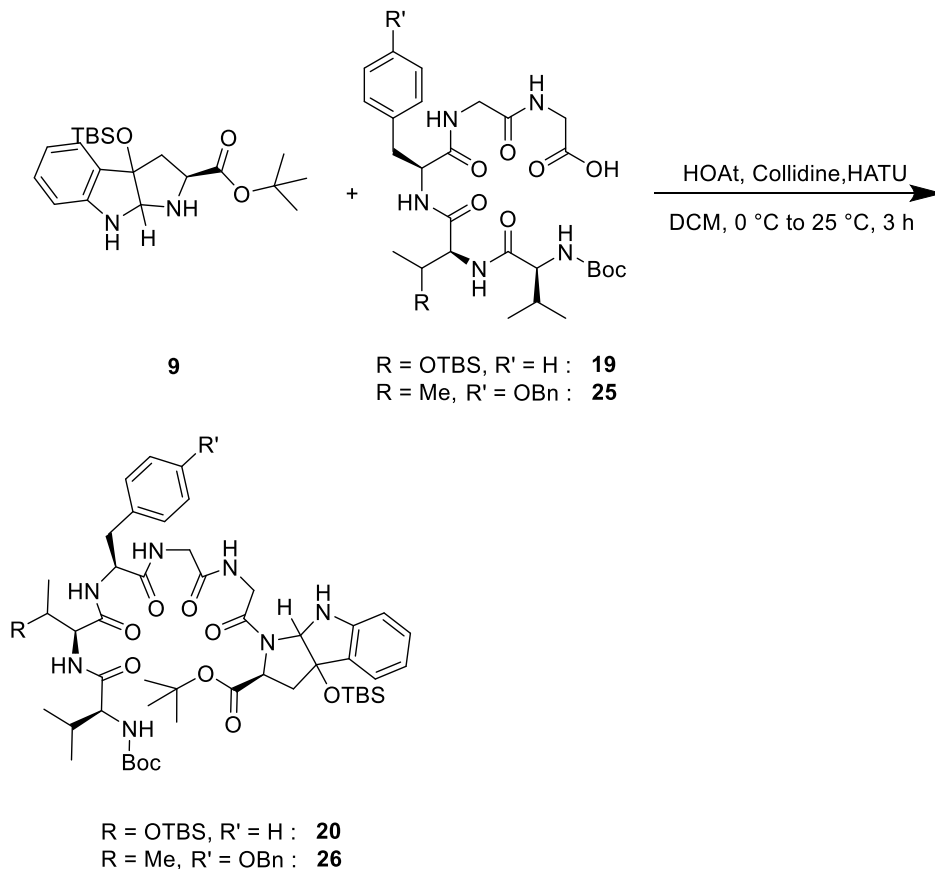
**((2S)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-methylpentanamido)propanoyl)glycyglycine (25)**

: 상기 가수분해 반응 조건에 **24** (323 mg, 0.45 mmol)를 사용하여 하얀 고체 형태 **25**를 얻었다. (273 mg, 86% yield) ) m.p. : 219-221 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (dd, *J* = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.62-3.77 (m, 5H), 2.93 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.99-1.06 (m, 1H), 0.72-0.77 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 171.27, 171.12, 171.07, 171.03, 168.94, 156.92, 155.46, 137.24, 130.10, 129.73, 128.43, 127.80, 127.66, 114.31, 78.00, 69.09, 59.88, 56.43, 54.92, 54.10, 41.82, 40.69, 36.76, 30.06, 28.17, 24.00, 19.22, 18.33, 15.15, 10.83; IR (neat) ν 3284, 2962, 2348, 1689, 1641, 1514, 1396, 1243, 1176, 1025, 649; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 698.3765, found: 698.3754; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -28.5 (c=1 in MeOH)

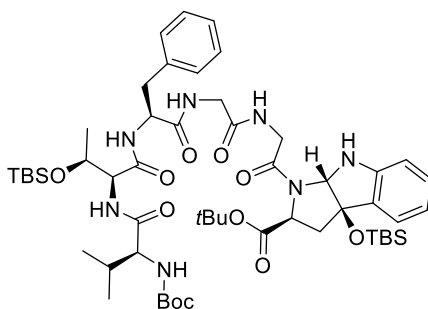


### 3. 멜리콥텔린의 마지막 전합성 과정

#### 3.1 선형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건



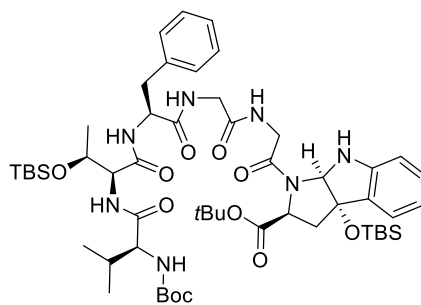
RBF에 2차 amine **9** (1 equiv), carboxylic acid **19 / 25** (1.1 equiv), HOAt (4.2 equiv), HATU (2.8 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DCM (0.04 M)를 첨가하였다. 0 °C에서 collidine (6.2 equiv)을 첨가하고 실온으로 온도를 올려 3시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 물을 첨가해 quenching 하였다. EtOAc와 물을 사용하여 희석한 후 수층을 EtOAc를 사용해 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc = 1 : 1 to 1 : 4)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.



20a

***tert*-butyl (2S,3aR,8aS)-1-(N-((*tert*-butoxycarbonyl)-L-valyl)-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-L-allothreonyl-L-phenylalanylglycylglycyl)-3a-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (20a)**

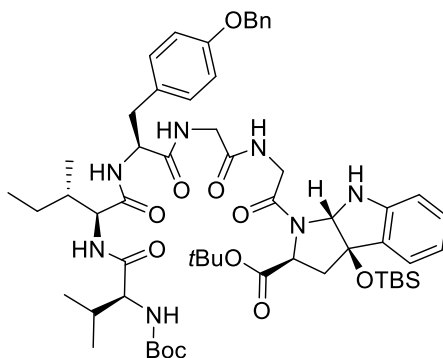
: 상기 선형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **9a** (40 mg, 0.10 mmol)와 **19** (78 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **20a**를 얻었다. (90 mg, 83% yield) m.p. : 187-189 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33-8.39 (m, 1H), 8.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 30.9, 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.24 (m, 7H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.74-6.85 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 4.62-4.75 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 3.97-4.13 (m, 3H), 3.62-3.84 (m, 3H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 0.96-1.03 (m, 3H), 0.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 21H), -0.01 (d, *J* = 16.5 Hz, 6H), -0.17 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), -0.29 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.20, 170.96, 170.67, 168.97, 168.87, 155.55, 148.61, 137.28, 130.51, 129.10, 128.09, 126.32, 123.10, 118.86, 110.86, 88.09, 84.64, 82.63, 80.52, 78.09, 68.69, 59.78, 58.75, 57.51, 53.36, 42.43, 41.83, 40.82, 38.04, 30.11, 28.20, 27.73, 25.75, 19.69, 19.23, 18.00, 17.68, -3.53, -3.69, -4.80, -5.08; IR (neat) ν 3565, 3296, 2928, 2854, 2359, 1746, 1704, 1637, 1516, 1431, 1367, 1255, 1157, 1104, 836, 778, 677; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>54</sub>H<sub>88</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1066.6080, found: 1066.6048; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -31.6 (c=0.5 in MeOH)



20b

***tert*-butyl (2*S*,3*aS*,8*aR*)-1-(*N*-((*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-valyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-allothreonyl-*L*-phenylalanylglycylglycyl)-3*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (20b)**

: 상기 선형 핵사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **9b** (47 mg, 0.12 mmol)와 **19** (92 mg, 0.13 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **20b**를 얻었다. (113 mg, 88% yield) m.p. : 166-168 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 6H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.52-6.67 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.69-3.84 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.57-2.88 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 24.8 Hz, 9H), 1.01 (d, *J* = 10.6 Hz, 12H), 0.77-0.81 (m, 21H), -0.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 6H), -0.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), -0.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.46, 171.13, 170.82, 168.95, 168.89, 155.49, 151.17, 137.03, 130.27, 129.04, 127.95, 127.59, 126.25, 117.50, 109.16, 86.69, 84.55, 81.19, 80.72, 78.03, 68.60, 59.47, 58.74, 57.49, 53.33, 42.31, 41.77, 40.90, 38.21, 31.26, 28.14, 26.89, 25.68, 19.89, 19.56, 17.97, 17.61, -3.84, -4.16, -4.86, -5.14; IR (neat) ν 3566, 3298, 2928, 2853, 2348, 2309, 1704, 1631, 1509, 1250, 1038, 836, 647; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>54</sub>H<sub>88</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1066.6080, found: 1066.6087; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 71.1 (c=0.5 in MeOH)

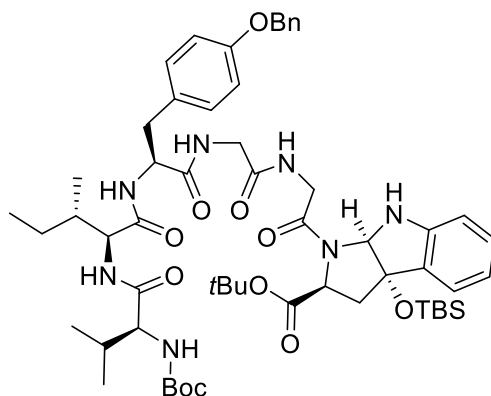


26a

***tert*-butyl (2*S*,3*aR*,8*aS*)-1-(((*S*)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2*S*,3*S*)-2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-methylpentanamido)propanoyl)glycylglycyl)-3*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (26a)**

: 상기 선형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **9a** (125 mg, 0.32 mmol)와 **25** (245 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **26a**를 얻었다. (206 mg, 60% yield) m.p. : 231-233 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.20 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H), 7.03-7.24 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.27 (dd, *J* = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 3.66-3.85 (m, 4H), 3.39 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.8, 9.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 13H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 8H), 0.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), -0.17 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), -0.25 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ Carbon13-NMR (101 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ 171.31, 171.12, 170.86, 169.57,

168.93, 156.91, 155.44, 149.10, 137.24, 130.50, 130.10, 129.79, 128.40, 127.77, 127.62, 127.60, 118.83, 114.30, 110.82, 90.52, 88.06, 81.84, 80.51, 77.99, 69.09, 59.91, 59.75, 58.54, 56.51, 53.67, 42.33, 41.84, 41.29, 36.74, 30.05, 28.16, 27.70, 25.56, 19.21, 18.44, 17.63, 15.20, 10.82, -3.55, -3.72; IR (neat)  $\nu$  3717, 3576, 3429, 2889, 2372, 2320, 1682, 1513, 1394, 1251, 1038, 835, 773; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{57}H_{84}N_7O_{11}Si$   $[M+H]^+$ : 1070.5949, found: 1070.5993;  $[\alpha]_D^{25} = -21.8$  (c=1 in MeOH)



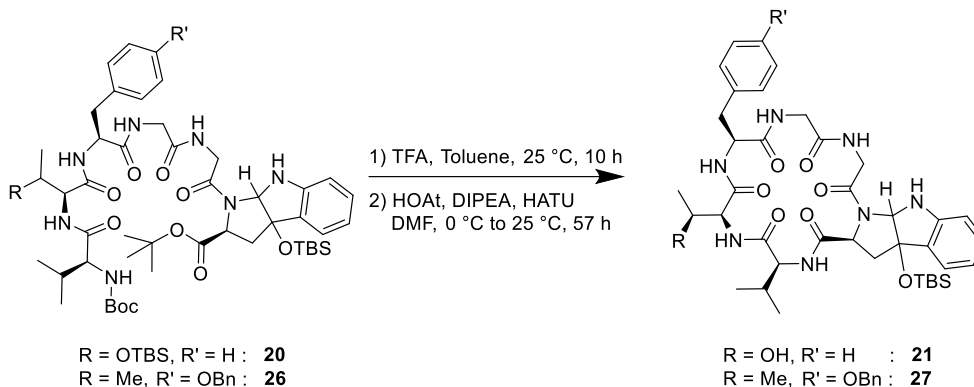
26b

***tert*-butyl (2S,3aS,8aR)-1-(((S)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2S,3S)-2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-methylpentanamido)propanoyl)glycylglycyl)-3a-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-2-carboxylate (26b)**

: 상기 선형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **9b** (10 mg, 0.03 mmol)와 **25** (20 mg, 0.03 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **26b**를 얻었다. (16 mg, 57% yield) ) m.p. : 181-183 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30-7.43 (m, 10H), 7.02-7.19 (m, 8H), 6.79-6.87 (m, 6H), 6.52-6.67 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 5.03 (s, 4H), 4.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.47-4.50 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (td, J = 17.6, 4.9 Hz, 2H), 3.70-3.82 (m, 6H), 2.91-2.98 (m, 2H), 2.86 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.57-2.78 (m, 4H), 1.87 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 21.4 Hz, 18H), 1.02 (d, J = 10.4 Hz, 18H), 0.74-0.79 (m, 42H), -0.19 (d, J = 7.3 Hz, 6H), -0.29 (d, J = 14.1 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 171.22, 170.88, 168.95, 168.72, 168.34, 156.91, 155.51, 151.24, 137.24, 130.34, 130.11, 129.75, 128.41, 127.78, 127.62, 127.26, 117.14, 114.30, 109.16, 89.88, 86.71, 81.25, 80.05, 77.99, 69.09, 59.86, 59.73, 58.82, 56.50, 53.93, 41.89, 41.38, 40.92, 36.57, 30.05, 28.16, 27.02, 25.59, 19.21, 18.35, 17.59, 15.19, 10.86, -3.80, -4.12; IR

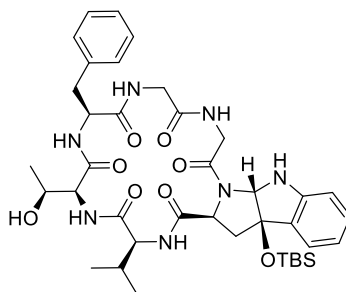
(neat)  $\nu$  3647, 3296, 2348, 2309, 1748, 1637, 1509, 1338, 1248, 1174, 1026, 837; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{57}H_{84}N_7O_{11}Si$   $[M+H]^+$ : 1070.5998, found: 1070.5995;  $[\alpha]_D^{25} = 99.9$  ( $c=0.5$  in MeOH)

### 3.2 고리형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응조건



RBF에 **20**, **26** (1 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. Toluene (0.02 M)을 첨가한 후 0 °C에서 TFA (725 equiv)을 첨가하였다. 실온으로 온도를 올려 10시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 감압증류 하였다. RBF에 얻어진 혼합물과 HOAt (8 equiv), HATU (4 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. 이후 DMF (0.0015 M)을 첨가하였다. 0 °C에서 DIPEA (12 equiv)을 첨가하고 실온으로 온도를 올려 60시간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 물을 첨가해 quenching 하였다. EtOAc와 물을 사용하여 희석한 후 수층을 EtOAc를 사용해 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (silica gel, EtOAc : MeOH = 30 : 1 to 10 : 1)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

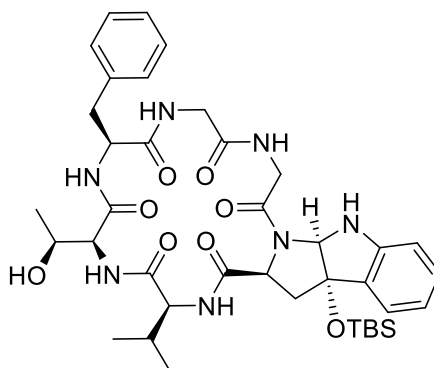




21a

**(3S,6S,9S,17aS,22bR,23aS)-9-benzyl-22b-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*S*)-1-hydroxyethyl)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (21a)**

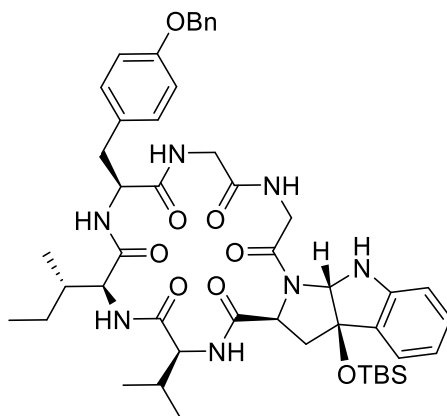
: 상기 고리형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **20a** (230 mg, 0.21 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **21a**를 얻었다. (104mg, 62% yield)  
 m.p. : 231-233 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 3H), 6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.02 (dd, *J* = 12.4, 7.4 Hz, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.10 (td, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 0.83-0.91 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), -0.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170.85, 170.80, 170.74, 170.56, 169.25, 168.93, 149.97, 138.53, 130.70, 129.43, 129.09, 128.28, 126.27, 124.73, 119.08, 111.52, 89.04, 80.92, 66.82, 61.93, 56.87, 56.04, 42.63, 40.55, 35.52, 30.93, 25.56, 19.85, 18.74, 17.66, -3.68, -3.77; IR (neat) ν 3326, 2957, 2857, 2372, 2320, 1653, 1524, 1260, 1113, 886, 837, 747, 700; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 778.3960, found: 778.3964; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -162 (c=1 in MeOH)



**21b**

**(3S,6S,9S,17aR,22bS,23aS)-9-benzyl-22b-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((S)-1-hydroxyethyl)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (21b)**

: 상기 고리형 핵사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **20b** (77 mg, 0.07 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **21b**를 얻었다. (35 mg, 63% yield)  
 m.p. : 231-233 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 9H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62-6.69 (m, 2H), 5.52-5.55 (m, 2H), 4.75 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 3.89 (dd, J = 17.1, 7.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 16.8, 4.6 Hz, 1H), 3.39-3.36 (1H), 3.02 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 1.97 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.81-0.85 (m, 12H), 0.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), -0.15--0.11 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.52, 171.11, 170.32, 169.70, 168.99, 167.86, 147.96, 137.05, 130.94, 129.96, 128.95, 126.69, 123.53, 119.70, 111.44, 91.08, 83.93, 65.74, 61.48, 57.43, 55.84, 42.61, 41.21, 36.18, 31.31, 25.54, 18.70, 17.63, 16.51, -3.25, -3.68; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 778.3960, found: 778.3959; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -34.1 (c=0.33 in MeOH)

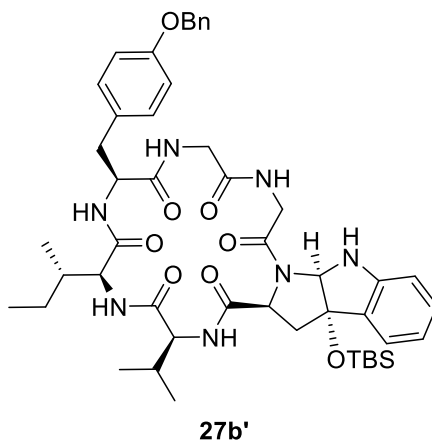


27a'

**(3S,6S,9S,17aS,22bR,23aS)-9-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-((S)-sec-butyl)-22b-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (27a')**

: 상기 고리형 핵사헵타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **26a** (161 mg, 0.15 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **27a'**를 얻었다. (44 mg, 33% yield)  
 m.p. : 245-247 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 26.9, 8.6 Hz, 2H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J* = 16.8, 9.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 16.2, 9.5 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 3.03 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.6, 10.9 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.66-0.76 (m, 5H), -0.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.05, 170.74, 170.68, 170.60, 169.56, 169.13, 155.95, 149.91, 137.26, 131.71, 131.57, 129.69, 129.38, 128.69, 128.43, 127.59, 124.70, 119.00, 115.06, 111.46, 88.99, 84.86, 65.68, 61.89, 59.86, 56.77, 55.69, 42.60, 41.51, 38.19, 33.73, 31.29, 25.56, 19.76,

19.44, 18.77, 15.10, 11.56, -3.72, -4.97; IR (neat)  $\nu$  3295, 2924, 2853, 2320, 1733, 1573, 1434, 1252, 1124, 1025, 740; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $C_{48}H_{66}N_7O_8Si$   $[M+H]^+$ : 896.4742, found: 896.4746;  $[\alpha]_D^{25} = 49.0$  (c=0.5 in MeOH)

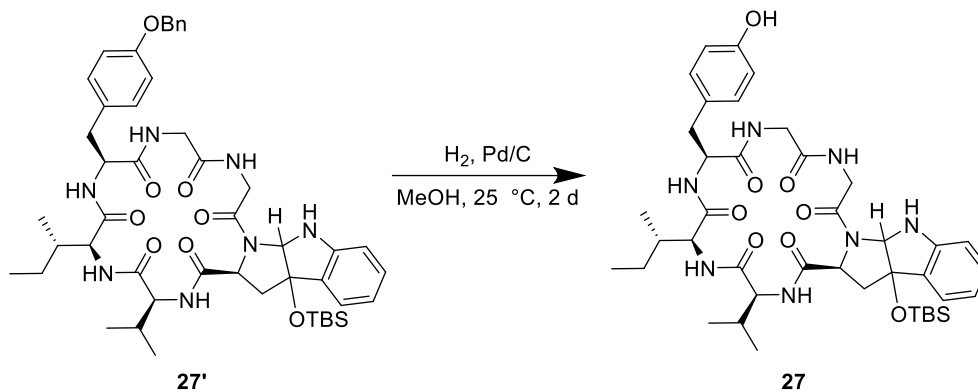


**(3S,6S,9S,17aR,22bS,23aS)-9-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-((S)-sec-butyl)-22b-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (27b')**

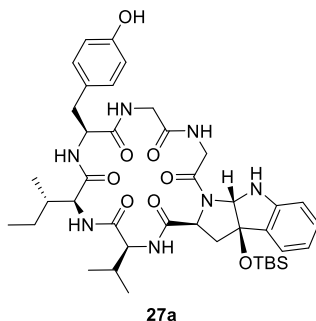
: 상기 고리형 헥사펩타이드의 아마이드 결합 반응 조건에 **26b** (36 mg, 0.03 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **27b'**를 얻었다. (10 mg, 34% yield) m.p. : 163-165 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (dd, J = 24.6, 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.47 (1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.07-7.26 (m, 9H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 21.4, 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.07 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44-4.29 (1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.67 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.58 (s, 1H), 0.80-0.86 (m, 12H), 0.71 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.44 (dd, J = 10.3, 6.2 Hz, 3H), 0.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.06 (d, J = 7.8 Hz, 3H), -0.15 (d, J = 13.8 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.20, 170.85, 170.74, 170.66, 169.60, 169.25, 156.83, 150.94, 138.52, 131.64, 131.43, 130.10, 128.56, 128.37, 128.10, 127.58, 124.80, 119.26, 114.69, 112.03, 89.42, 85.21, 65.33, 61.20, 59.96, 57.15, 55.97, 42.97, 41.64, 38.27, 33.73, 31.19, 25.40, 19.37, 19.01, 18.69,

15.07, 11.76, -3.86, -5.20; IR (neat)  $\nu$  3647, 3565, 3284, 2926, 2852, 2377, 2318, 1646, 1508, 1447, 1025, 834, 670; HRMS (FAB) m/z calcd for  $C_{48}H_{66}N_7O_8Si$   $[M+H]^+$ : 896.4742, found: 896.4760;  $[\alpha]_D^{25} = 57.4$  (c=0.33 in MeOH)

### 3.3 Bn deprotection 반응 조건



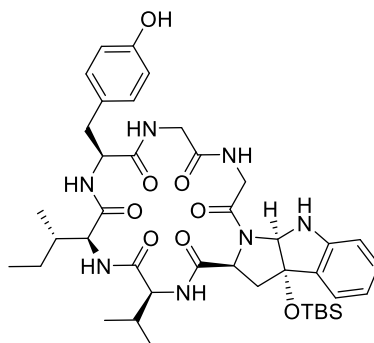
RFB에 **27'** (1 equiv)와 Pd/C (0.1 equiv), MeOH (0.06M)을 넣고  $\text{H}_2$  가스 치환을 하였다. 실온에서 2일간 교반하였다. TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인한 후 celite 필터하여 Pd/C를 걸러주었다. 얻어진 유기층은 감압 증류하여 원하는 생성물을 얻었다.



**(3S,6S,9S,17aS,22bR,23aS)-6-((S)-*sec*-butyl)-22b-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-(4-hydroxybenzyl)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (27a)**

: 상기 Bn deprotection 반응 조건에 **27a'** (85 mg, 0.1 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **27a**를 얻었다. (76 mg, 100% yield) m.p. : 208-210 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57-6.66 (m, 3H), 5.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 3.93-4.03 (m, 3H), 3.75 (dt, J = 17.9, 7.8 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 12.2, 7.3 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.60 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 0.69-0.88 (m, 27H), -0.24 (d, J = 10.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.09, 170.70, 170.63, 170.55, 169.59, 169.08, 155.77, 149.84, 132.22, 130.72, 129.71, 129.30, 124.60, 119.05, 115.00, 111.53, 88.99, 84.96, 61.80, 59.76, 57.49, 55.49, 42.58, 41.68, 38.35, 34.22, 31.28, 25.54, 19.76, 19.72, 18.71, 15.25, 11.55, -3.72, -4.33; IR (neat) ν 3317, 2928, 2855, 2320, 1730, 1651, 1574, 1434, 1272, 1121, 1025, 837, 745; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 806.4273, found: 806.4276; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 38.1 (c=1 in MeOH)



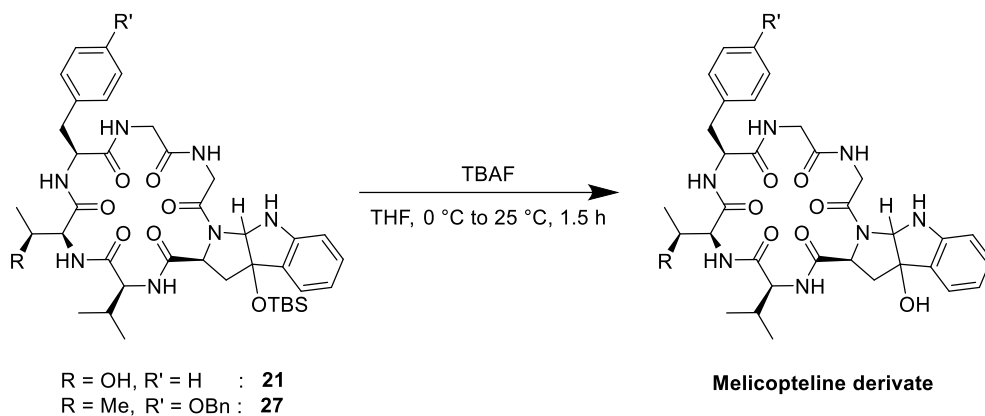


27b

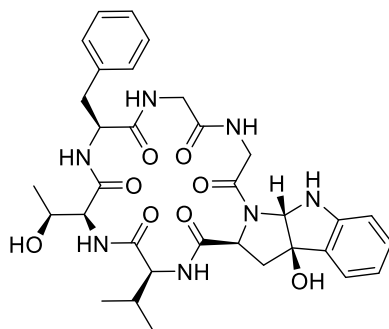
**(3S,6S,9S,17aR,22bS,23aS)-6-((S)-*sec*-butyl)-22b-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-(4-hydroxybenzyl)-3-isopropyl-5,6,8,9,11,12,14,15,18,22b,23,23a-dodecahydro-2H-[1,4,7,10,13,16]hexaazacyclooctadecino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-1,4,7,10,13,16(3H,17aH)-hexaone (27b)**

: 상기 Bn deprotection 반응 조건에 **27b'** (30 mg, 0.03 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **27b**를 얻었다. (27 mg, 100% yield) m.p. : 191-193 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64-8.66 (m, 1H), 8.-19-8.22 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.02-7.23 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 5.50 (s, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 3.99 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.98 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 2.64-2.78 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 0.72-0.86 (m, 25H), 0.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), -0.14 (d, *J* = 14.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 171.25, 170.86, 170.67, 170.48, 170.26, 168.35, 156.28, 148.61, 132.11, 130.45, 130.13, 129.69, 124.42, 119.44, 115.21, 111.32, 90.19, 83.52, 61.09, 59.94, 57.03, 55.91, 42.36, 41.57, 38.12, 35.33, 31.00, 25.54, 18.98, 18.69, 17.67, 15.27, 11.62, -3.39, -3.81; IR (neat) ν 3626, 3297, 2376, 2318, 1732, 1652, 1513, 1260, 1014, 836, 778, 688; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 806.4273, found: 806.4288; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 59.1 (c=0.33 in MeOH)

### 3.4 TBS deprotection 반응 조건



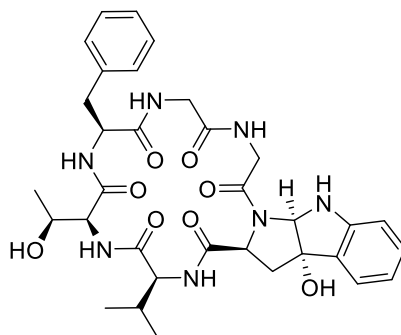
RBF에 **21**, **27** (1 equiv)을 넣고 Ar 가스 치환을 하였다. THF (0.12 M)을 첨가한 후 0 °C에서 TBAF (2eq)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 교반한 후 TLC로 시작물질이 모두 소모되었음을 확인하였다. EtOAc와 물을 첨가해 quenching 하였다. 유기층을 감압 증류한 후 수층을 EtOAc를 사용해 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 감압 증류한 후 column chromatography (C18, H<sub>2</sub>O : ACN = 99 : 1 to 1 : 99)로 정제하였다. 얻어진 물질은 MeOH과 EtOAc, hexane을 첨가하여 석출시킨 후 필터를 통해 원하는 생성물을 얻었다.



1

### Melicopteline C (1)

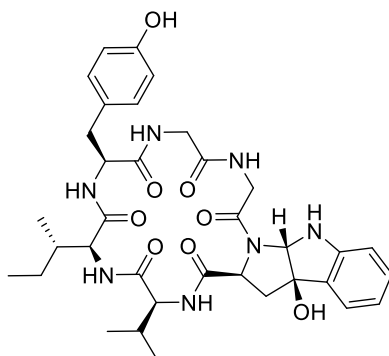
: 상기 TBS deprotection 반응 조건에 **21a** (27 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **1**을 얻었다. (12 mg, 52% yield) m.p. : 248-250 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 8H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 4H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 13.3, 9.3 Hz, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.11 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.94-0.98 (m, 4H), 0.85-0.90 (m, 7H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170.88, 170.82, 170.44, 170.18, 168.93, 168.34, 148.58, 137.78, 131.95, 128.79, 128.07, 126.16, 122.79, 118.73, 110.49, 87.79, 83.37, 72.06, 66.48, 62.08, 60.04, 58.93, 56.68, 55.86, 42.31, 41.68, 38.89, 38.68, 35.52, 30.64, 19.45, 18.23, 18.15; IR (neat) ν 3647, 3565, 3309, 2851, 2348, 2309, 1748, 1658, 1542, 1397, 1038 670; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>:664.3095, found: 664.3090; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -15.9 (c=0.5 in MeOH)



2

### Melicopteline D (2)

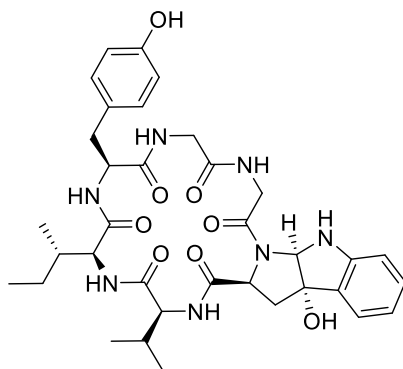
: 상기 TBS deprotection 반응 조건에 **21b** (27 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **2**을 얻었다. (12 mg, 52% yield) m.p. : 220-222 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 10H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.76 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 19.6, 6.1 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 14.1, 10.4 Hz, 1H), 1.86-2.15 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 25.7 Hz, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80-0.86 (m, 2H), 0.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172.24, 171.59, 169.98, 169.69, 168.75, 167.43, 147.12, 136.78, 132.99, 129.08, 128.91, 128.41, 126.69, 122.75, 119.80, 111.38, 88.41, 85.00, 65.58, 62.16, 57.03, 56.48, 56.02, 43.50, 42.60, 41.66, 30.68, 18.50, 17.08, 15.89; IR (neat) ν 3585, 2960, 2926, 2853, 2320, 1671, 1540, 1457, 1246, 1101, 1038, 841, 746, 682; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>:664.3095, found: 664.3110; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 18.5 (c=0.33 in MeOH)



3

### Melicopteline E (3)

: 상기 TBS deprotection 반응 조건에 **27a** (17 mg, 0.02 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **3**을 얻었다. (8 mg, 57% yield) m.p. : 152-154 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48-8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.89 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 4H), 5.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 15.1, 9.3 Hz, 2H), 4.02 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 1H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.23 (s, 4H), 0.86 (t, *J* = 5.8 Hz, 8H), 0.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.01, 170.91, 170.86, 170.77, 169.28, 168.57, 155.88, 148.66, 132.26, 129.73, 129.11, 127.58, 122.90, 118.74, 114.97, 110.66, 87.94, 83.38, 62.47, 59.04, 56.53, 56.00, 42.48, 41.67, 37.88, 34.75, 31.20, 19.71, 19.63, 18.22, 15.30, 11.47; IR (neat) ν 3647, 3566, 3308, 2961, 2348, 2309, 1748, 1658, 1542, 1397, 1038, 671; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>:692.3408, found: 692.3400; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25.6 (c=0.5 in MeOH)



28

### Diastereomer of Melicopteline E (28)

: 상기 TBS deprotection 반응 조건에 **27b** (10 mg, 0.01 mmol)을 사용하여 하얀 고체 형태 **28**을 얻었다. (5 mg, 55% yield) m.p. : 164-166 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 16.8, 7.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.87 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 0.72-0.83 (m, 9H), 0.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H); IR (neat) ν 3627, 3585, 3313, 2923, 2349, 2320, 1732, 1644, 1549, 1397, 968, 671; HRMS (FAB) m/z calcd for C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>:692.3408, found: 692.3401; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 35.6 (c=0.33 in MeOH)

## V. 참고문헌

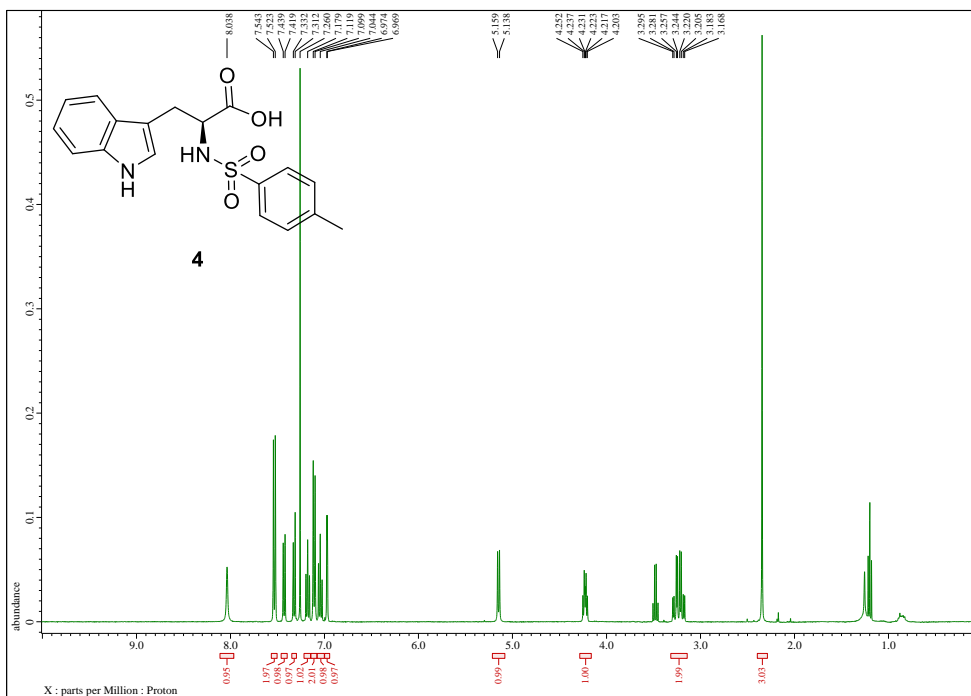
1. Meli, A.; Tedesco, C.; Della Sala, G.; Schettini, R.; Albericio, F.; De Riccardis, F.; Izzo, I. *Mar. Drugs*, **2017**, *15*, 78.
2. Umezawa, K.; Ikeda, Y.; Uchihata, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 459–463.
3. Ba Wool Lee, Thi Kim Quy Ha, Eun Jin Park, Hyo Moon Cho, Byeol Ryu, Thi Phuong Doan, Hee Ju Lee, and Won Keun Oh *The Journal of Organic Chemistry* **Article ASAP** DOI: 10.1021/acs.joc.0c02137
4. Hurt, A. C. *Trop. Med. Infect. Dis.*, **2019**, *4*, 67.
5. Setsuya Shibahara, Takaaki Matsubara, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara, and Susumi Hatakeyama *Organic Letters*, **2011**, *13* (17), 4700-4703
6. Xu Deng, Kangjiang Liang, Xiaogang Tong, Ming Ding, Dashan Li, and Chengfeng Xia *Organic Letters*, **2014**, *16* (12), 3276-3279
7. Kamenecka TM, Danishefsky SJ. *Chemistry.*, **2001**, *7* (1), 41-63
8. M. Frederick Bartlett, Albert Jöhl, Roger Roeske, R. J. Stedman, F. H. C. Stewart, Darrell N. Ward, and Vincent du Vigneaud. *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, *78* (12), 2905-2906
9. Domenico Albanese, Dario Landini, Angelamaria Maia, Michele Penso *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1999**, *150*, 113-131

10. Richard P. Loach, Owen S. Fenton, and Mohammad Movassaghi *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, *138* (3), 1057-1064
11. (a) Stephen J. Roe and Robert A. Stockman *Chem. Commun.*, **2008**, 3432-3434 (b) G. H. Lee, I. K. Youn, E. B. Choi, H. K. Lee, G. H. Yon, H. C. Yang and C. S. Pak *Current Organic Chemistry* **2004**, *8*, 1263
12. Dahong Li, Tong Han, Kangtao Tian, Shuang Tang, Shengtao Xu, Xu Hu, Lei Wang, Zhanlin Li, Huiming Hua, Jinyi Xu *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2016**, *26* (17), 4191-4196,
13. Ugwu DI, Okoro UC, Mishra NK *PLoS ONE*, **2018**, *13* (1), e0191234
14. Dalton, Neal; Gordon, Christopher P; Boyle, Timothy P; Vandegraaf, Nicholas; Deadman, John; Rhodes, David I; Coates, Jonathan A; Pyne, Stephen G; Keller, Paul A; Bremner, John B *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 6010-6023
15. Maja W. Chojnacka and Robert A. Batey *Organic Letters* **2018** *20* (18), 5671-5675
16. Oelke, A.J., Antonietti, F., Bertone, L., Cranwell, P.B., France, D.J., Goss, R.J.M., Hofmann, T., Knauer, S., Moss, S.J., Skelton, P.C., Turner, R.M., Wuitschik, G. and Ley, S.V. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4183-4194.
17. Steven Fletcher, Patrick T. Gunning *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49* (33), 4817-4819

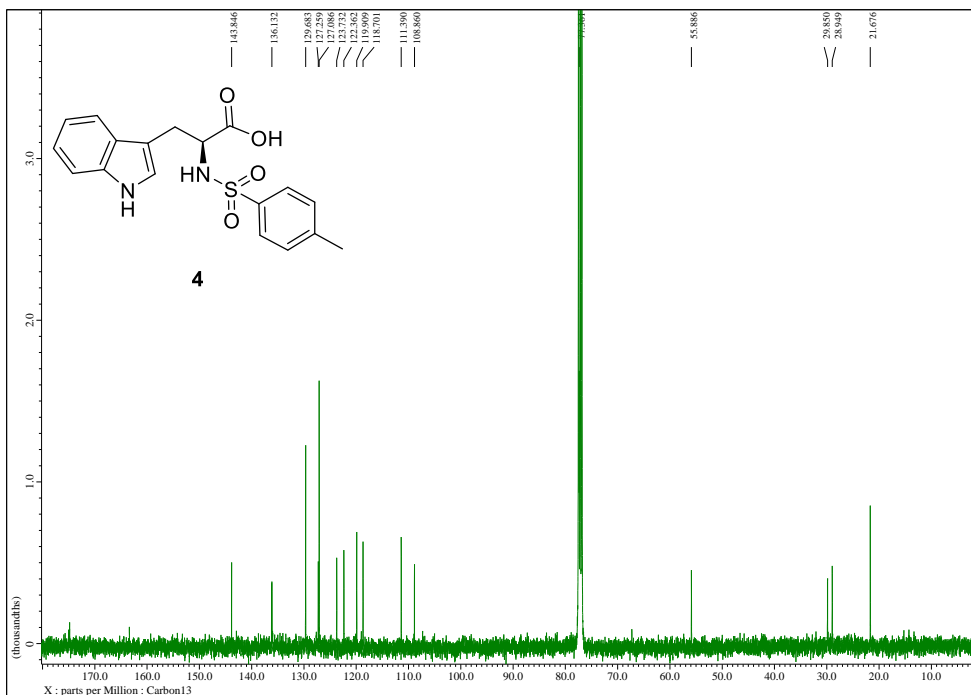


# VI. 부록

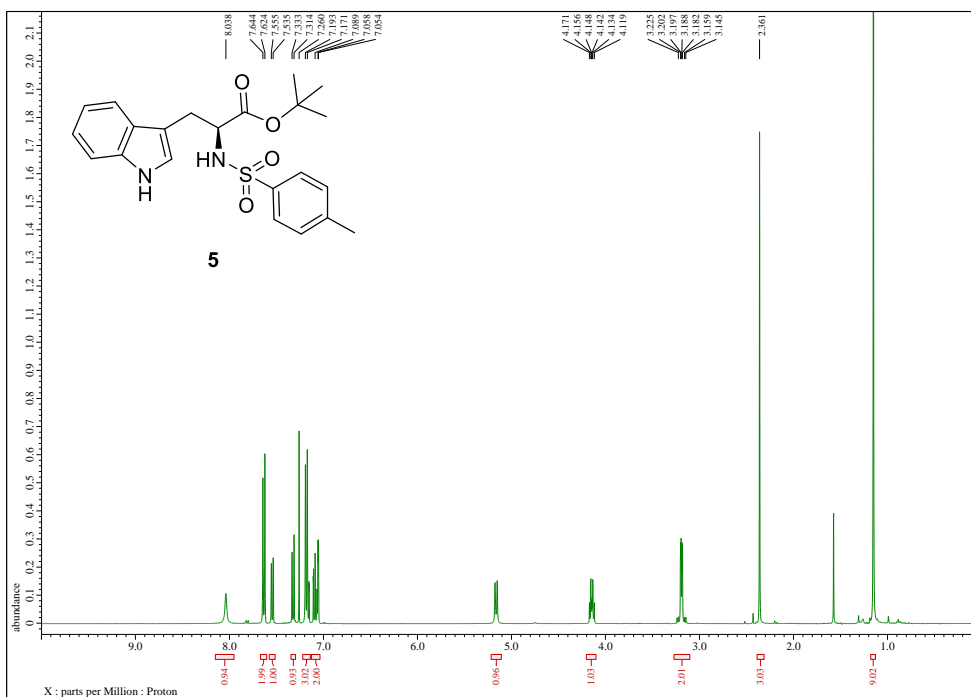
<sup>1</sup>H-NMR of compound **4** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



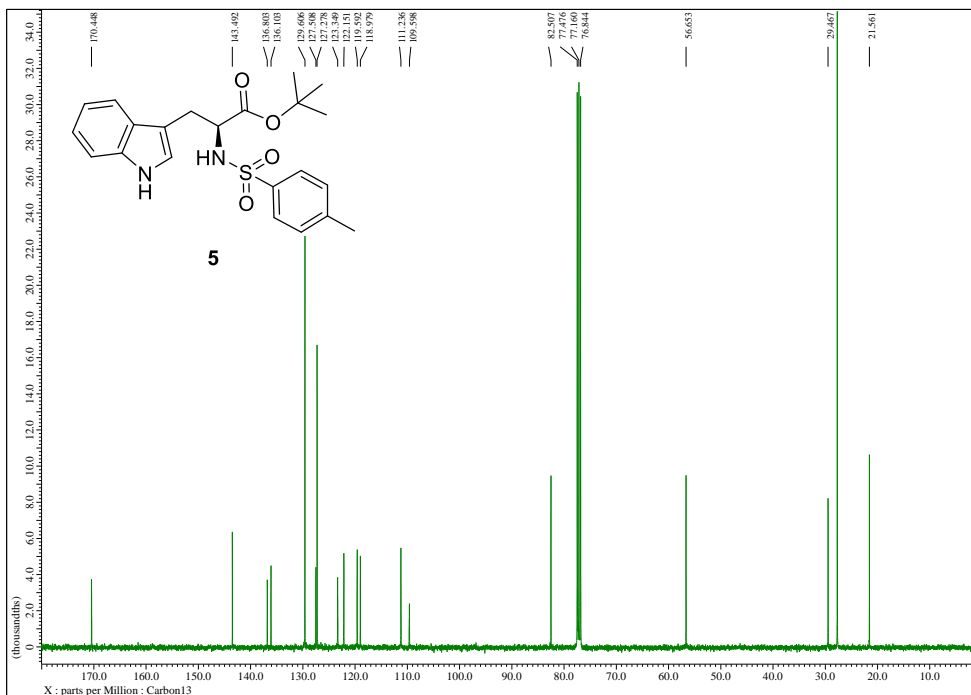
<sup>13</sup>C-NMR of compound **4** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



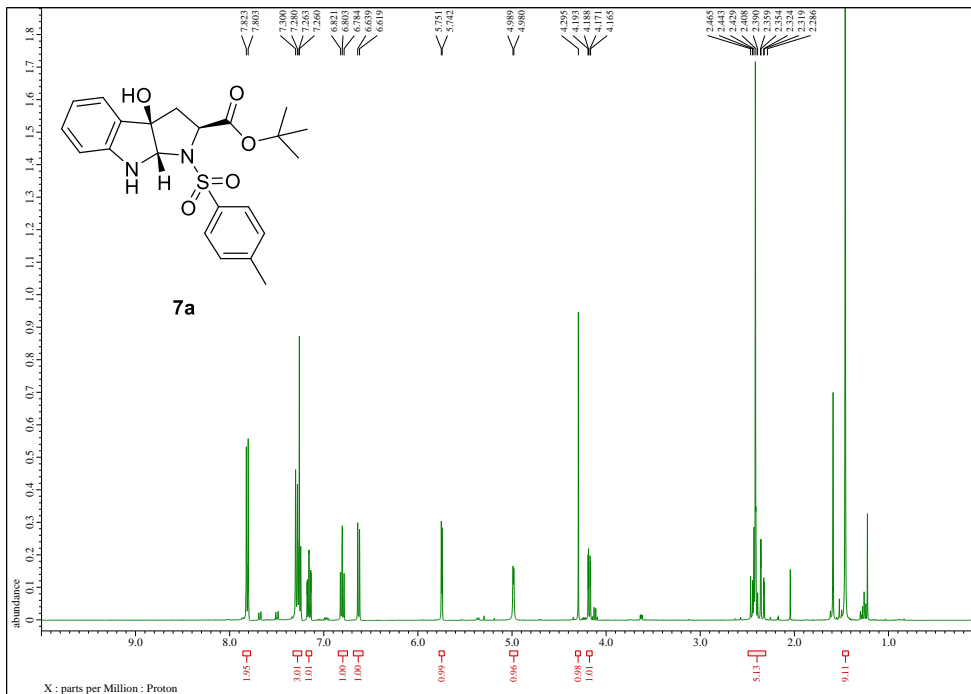
<sup>1</sup>H-NMR of compound **5** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



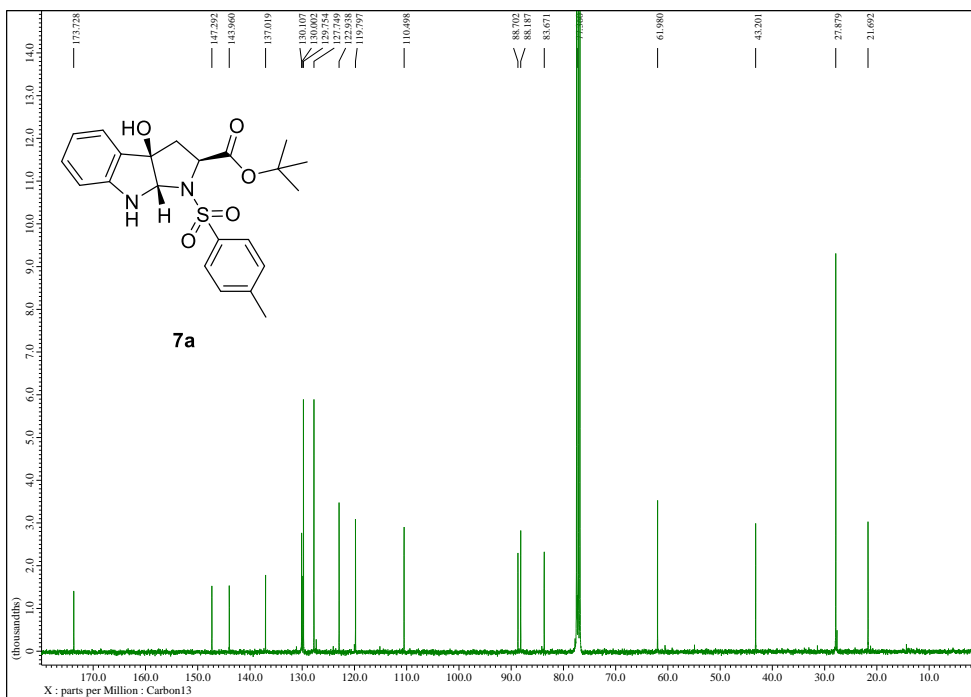
<sup>13</sup>C-NMR of compound **5** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



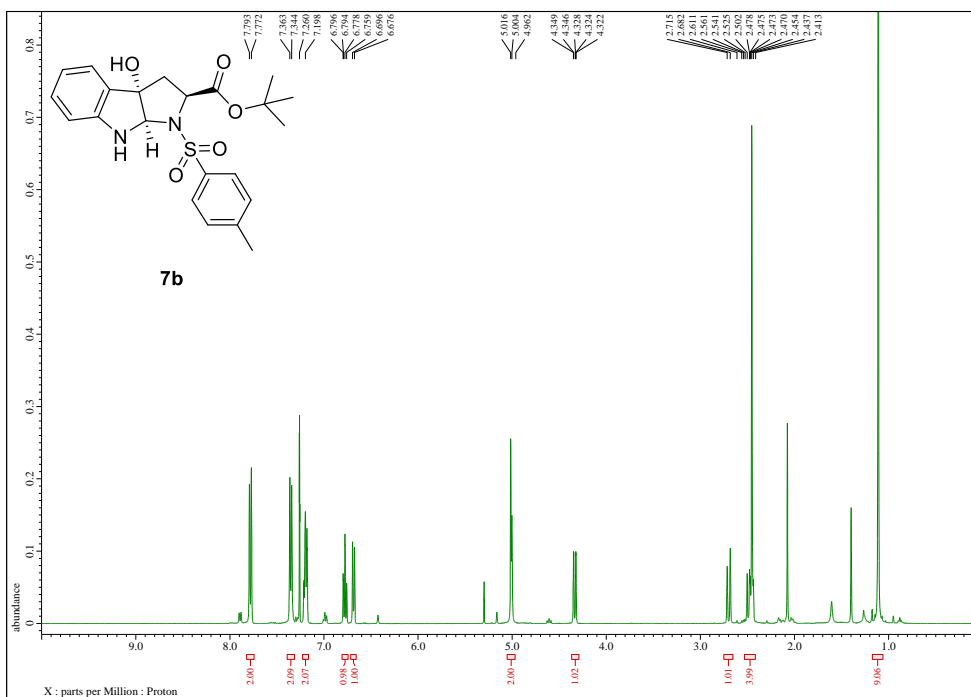
<sup>1</sup>H-NMR of compound **7a** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



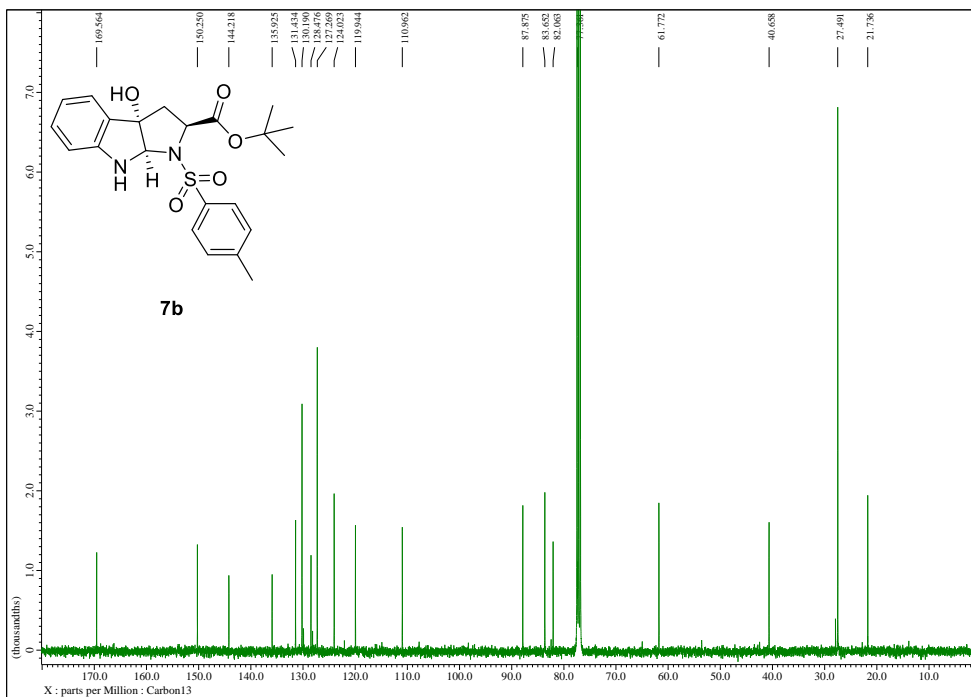
<sup>13</sup>C-NMR of compound **7a** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



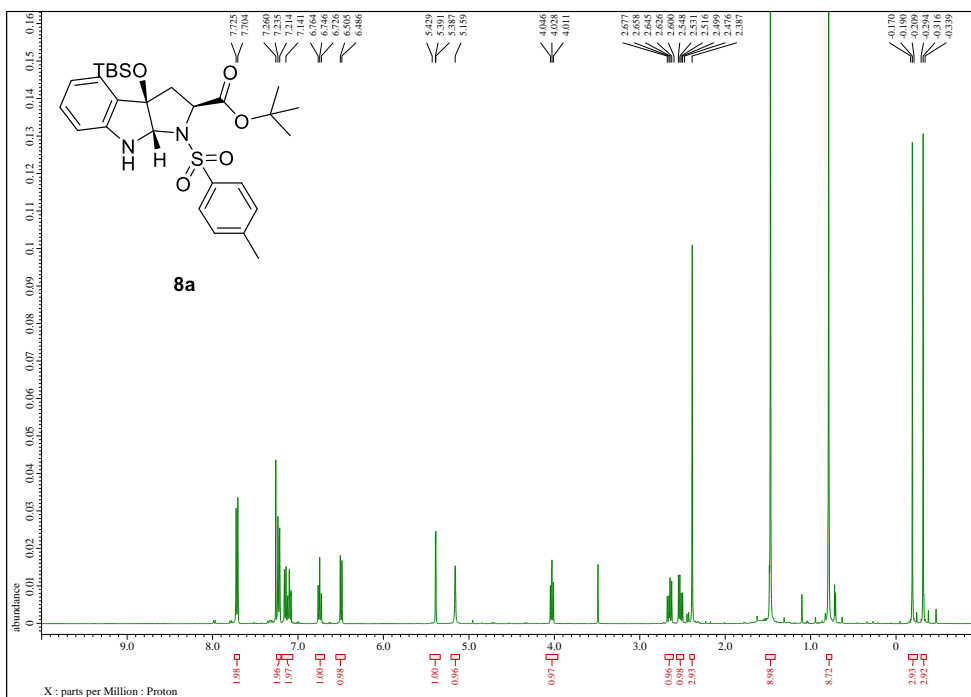
<sup>1</sup>H-NMR of compound **7b** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



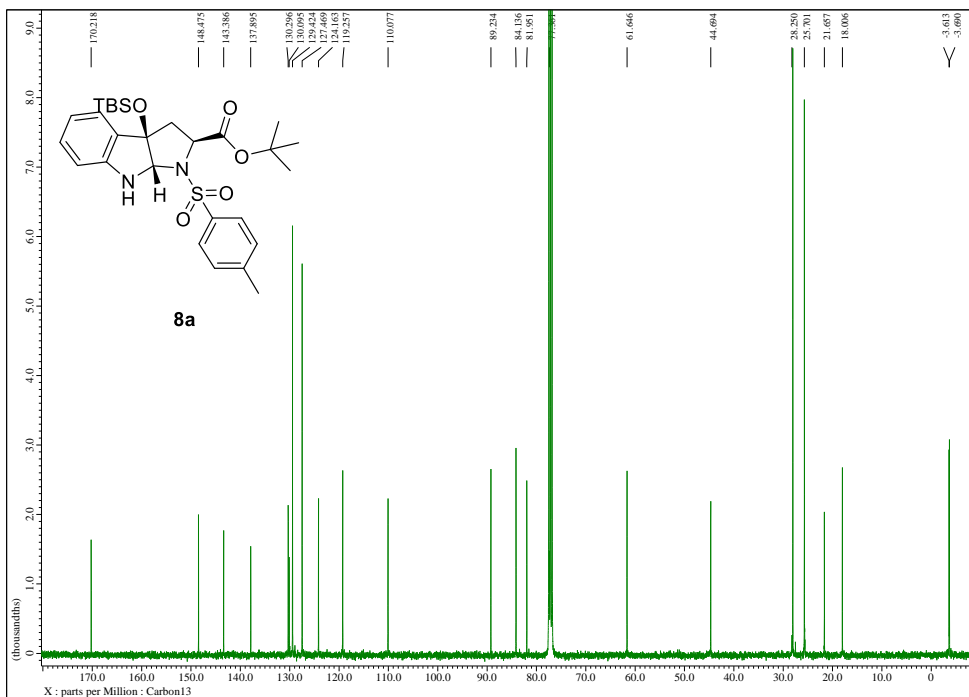
<sup>13</sup>C-NMR of compound **7b** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



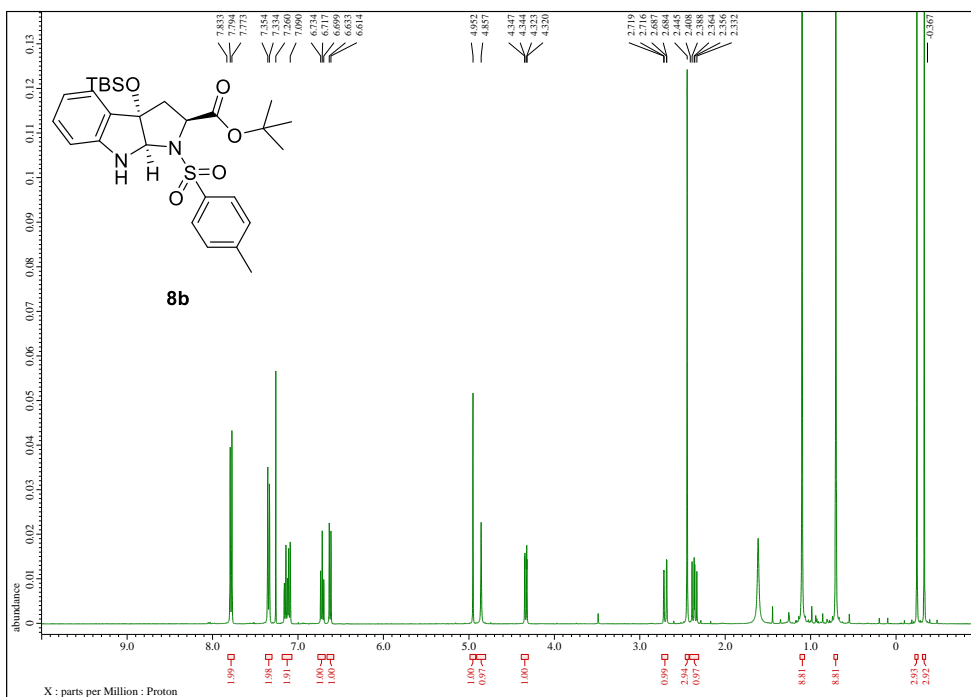
<sup>1</sup>H-NMR of compound **8a** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



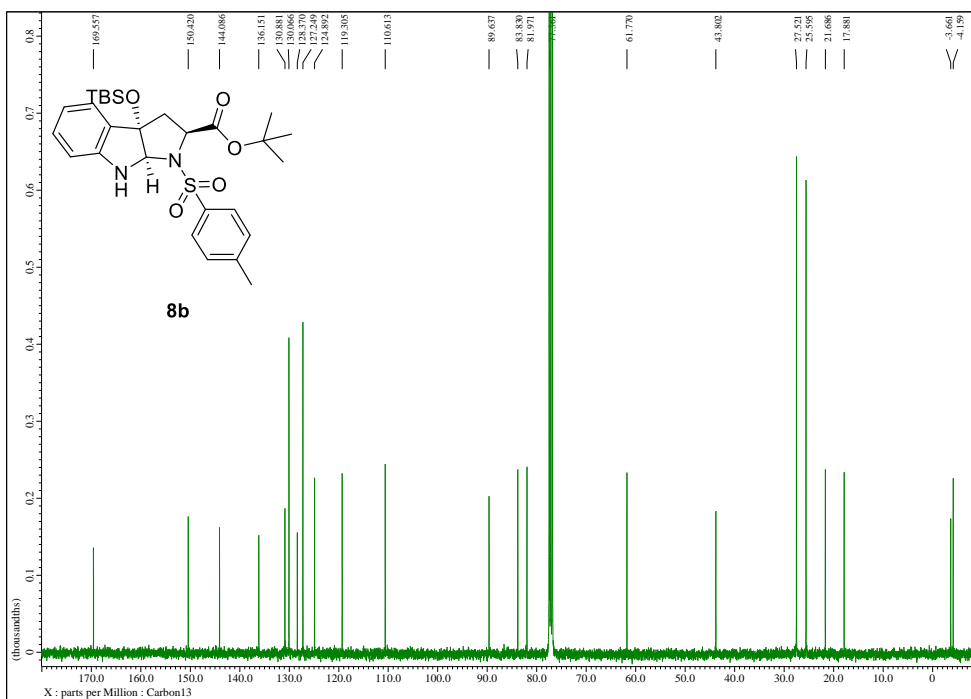
<sup>13</sup>C-NMR of compound **8a** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



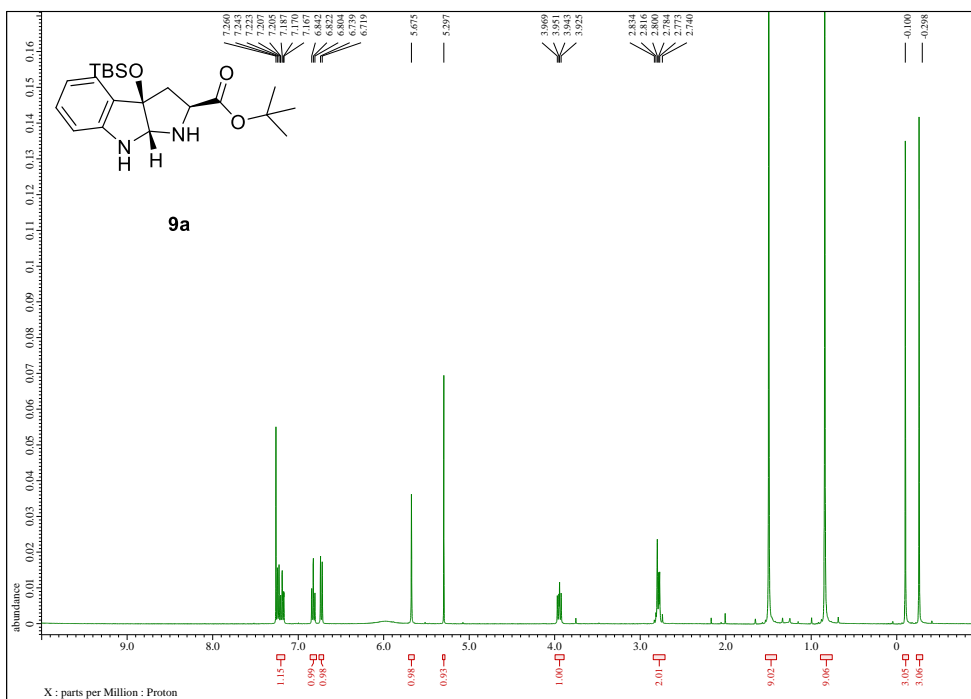
<sup>1</sup>H-NMR of compound **8b** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



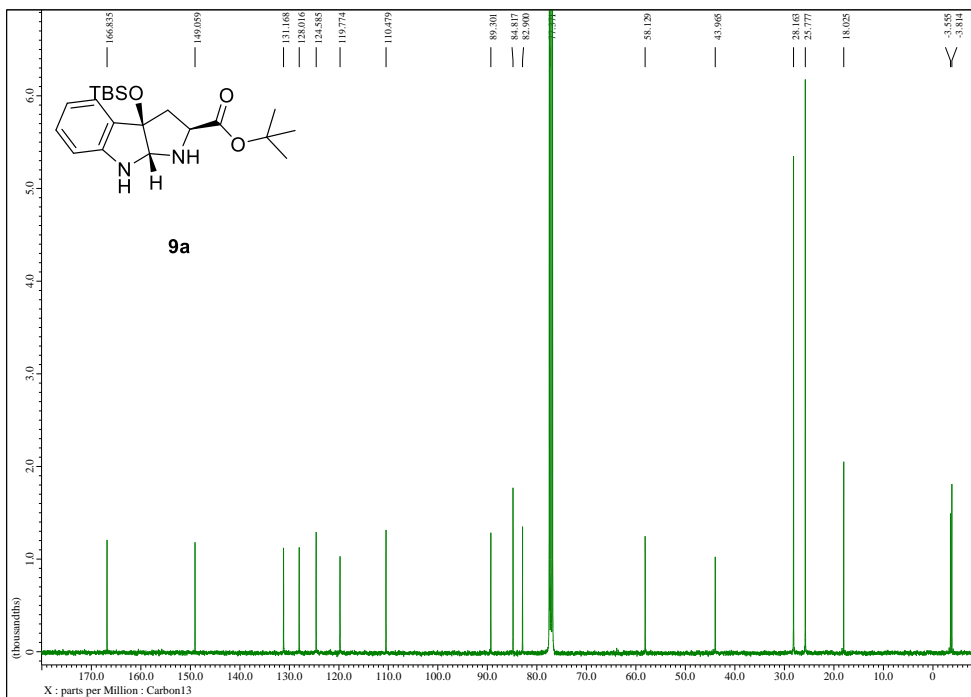
<sup>13</sup>C-NMR of compound **8b** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



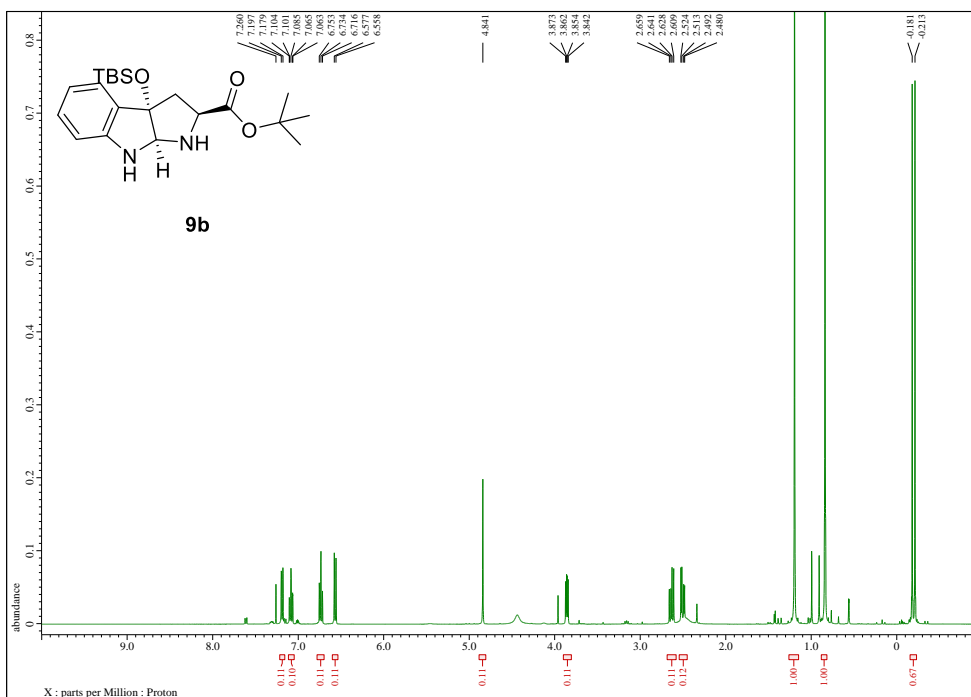
<sup>1</sup>H-NMR of compound **9a** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



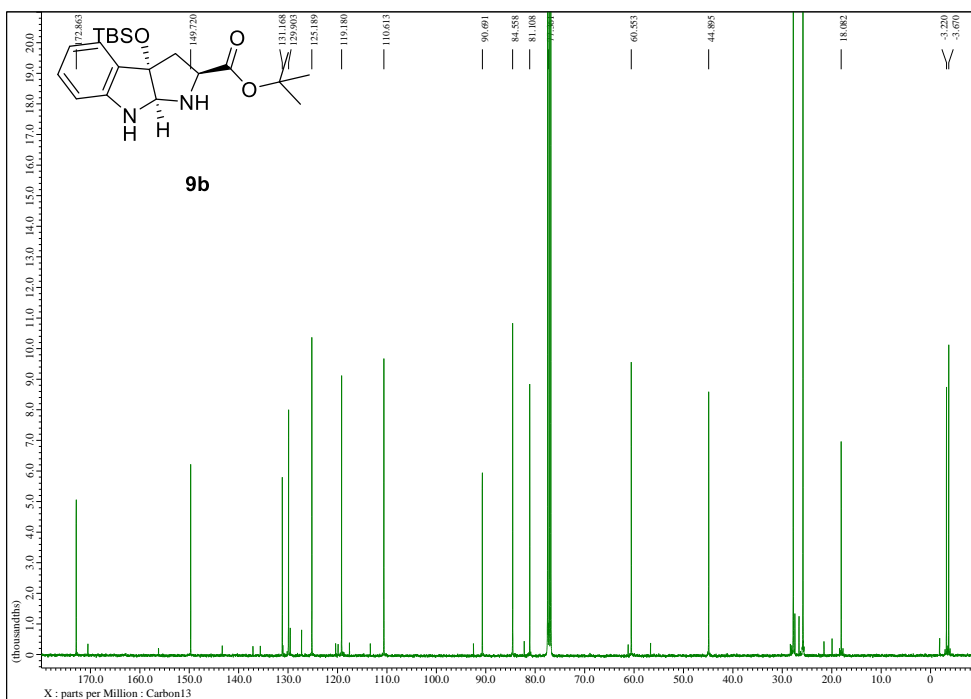
<sup>13</sup>C-NMR of compound **9a** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **9b** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

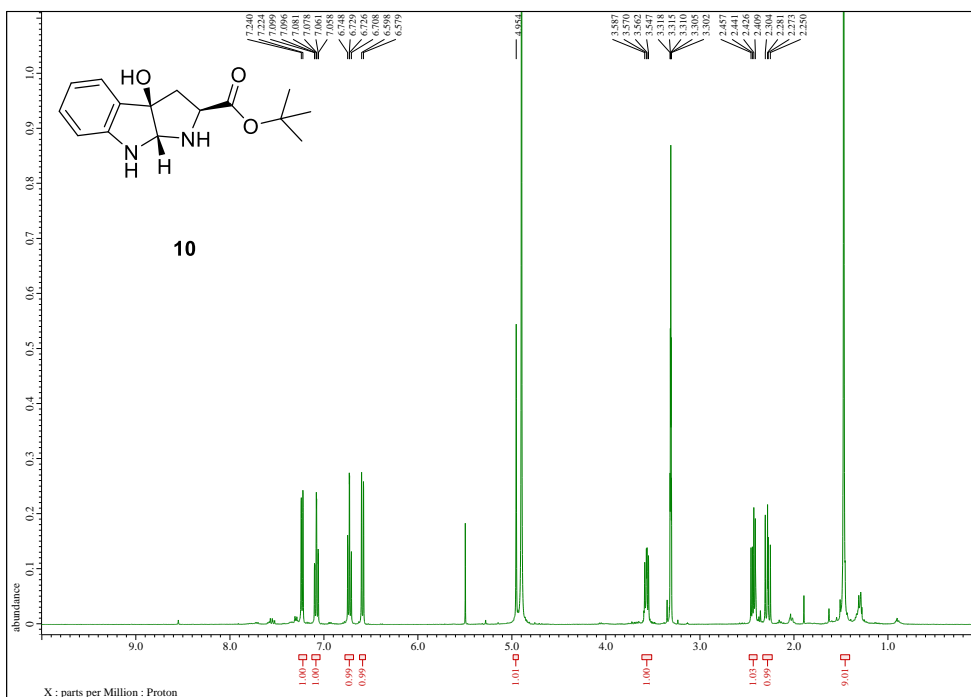


<sup>13</sup>C-NMR of compound **9b** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)

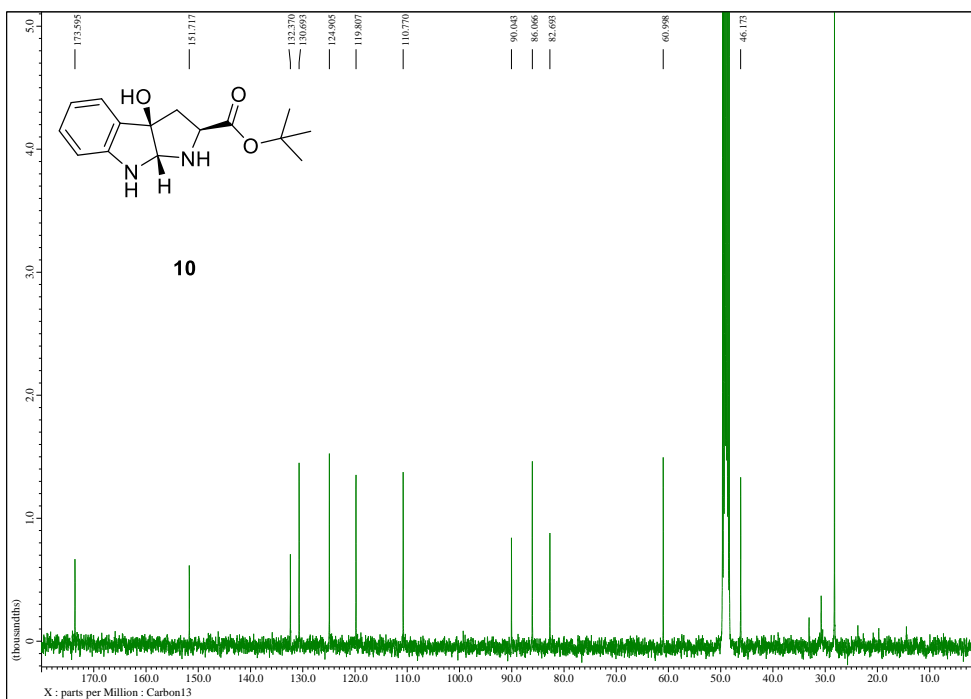




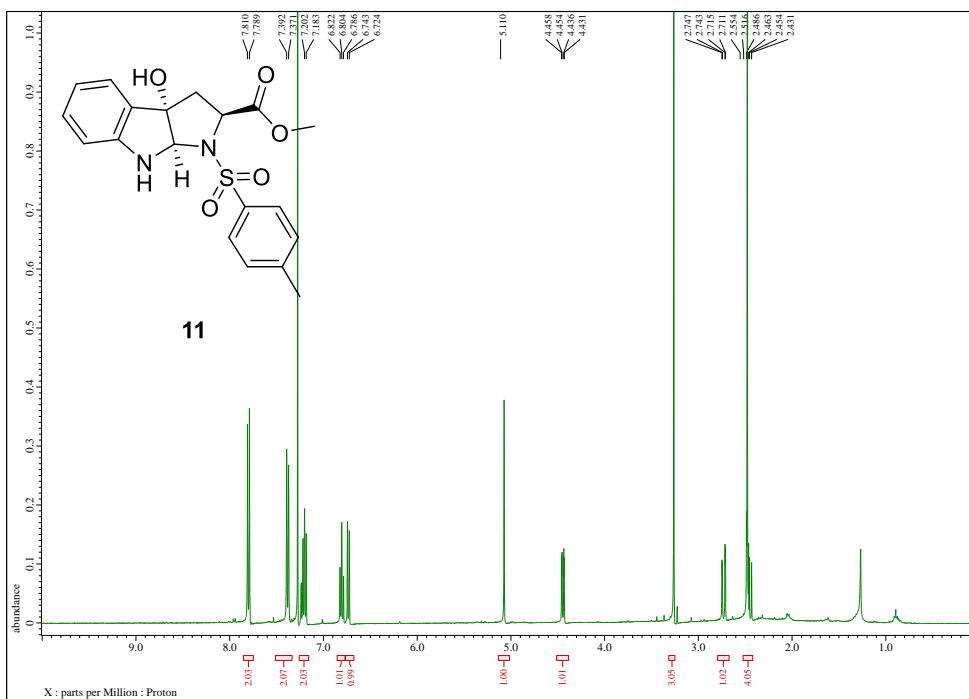
<sup>1</sup>H-NMR of compound **10** (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400MHz)



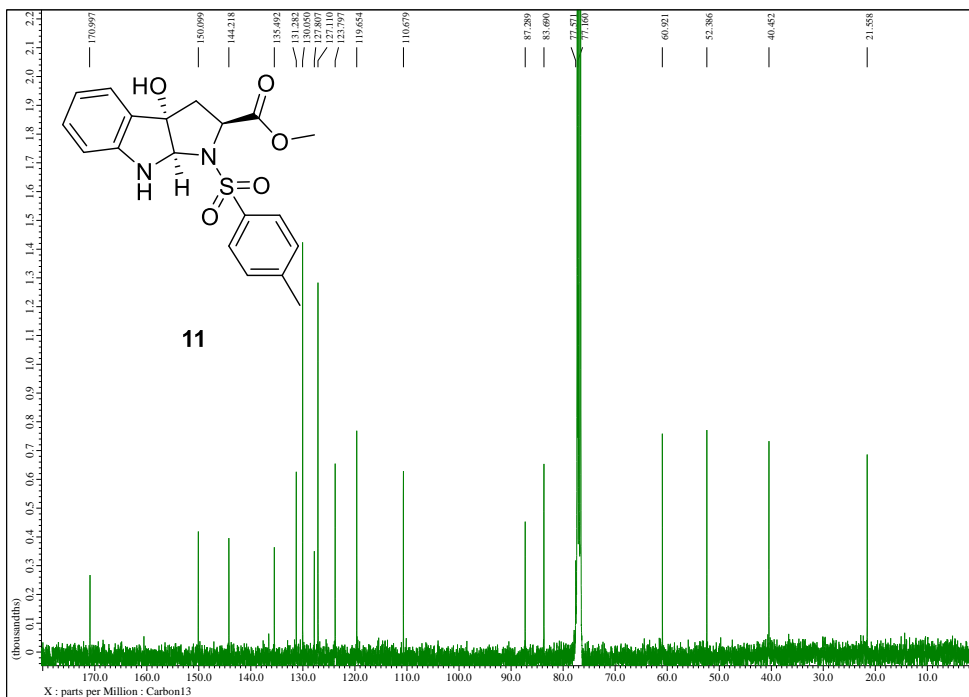
<sup>13</sup>C-NMR of compound **10** (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 100MHz)



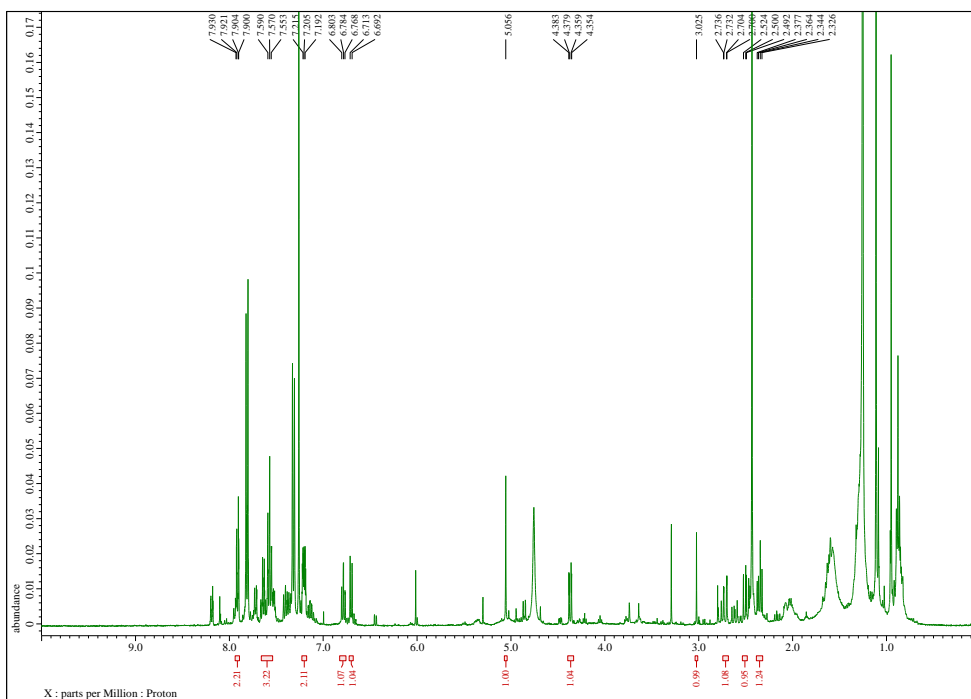
<sup>1</sup>H-NMR of compound **11** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



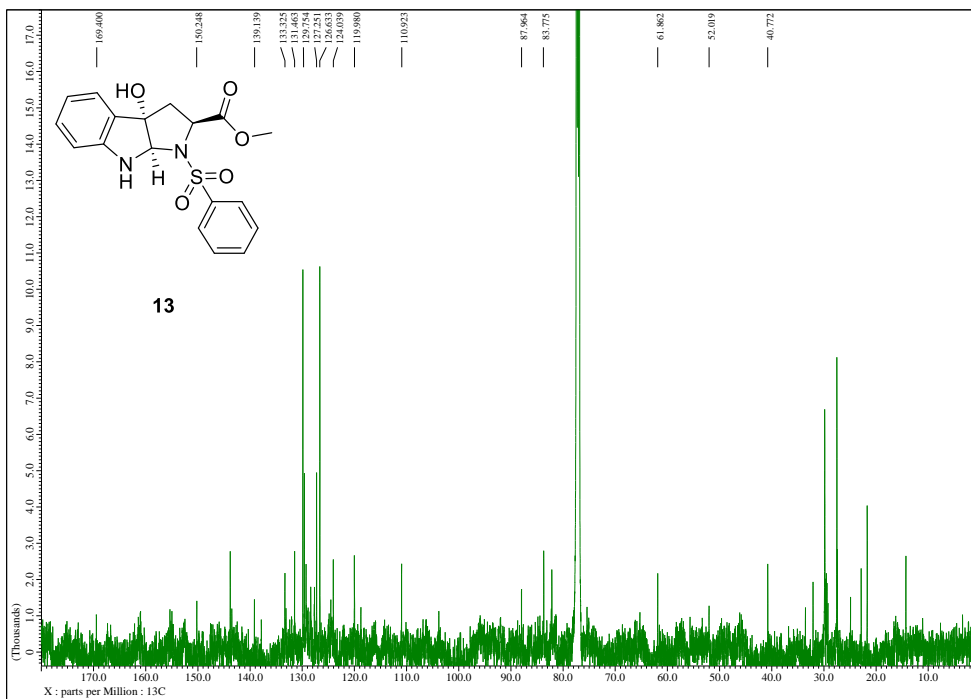
<sup>13</sup>C-NMR of compound **11** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



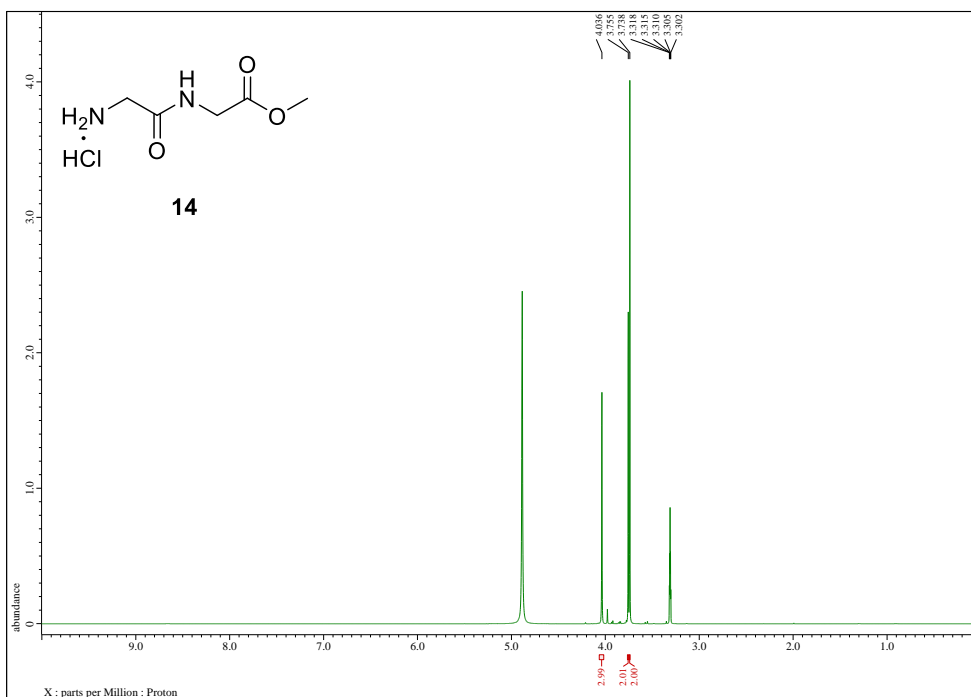
<sup>1</sup>H-NMR of compound **13** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)



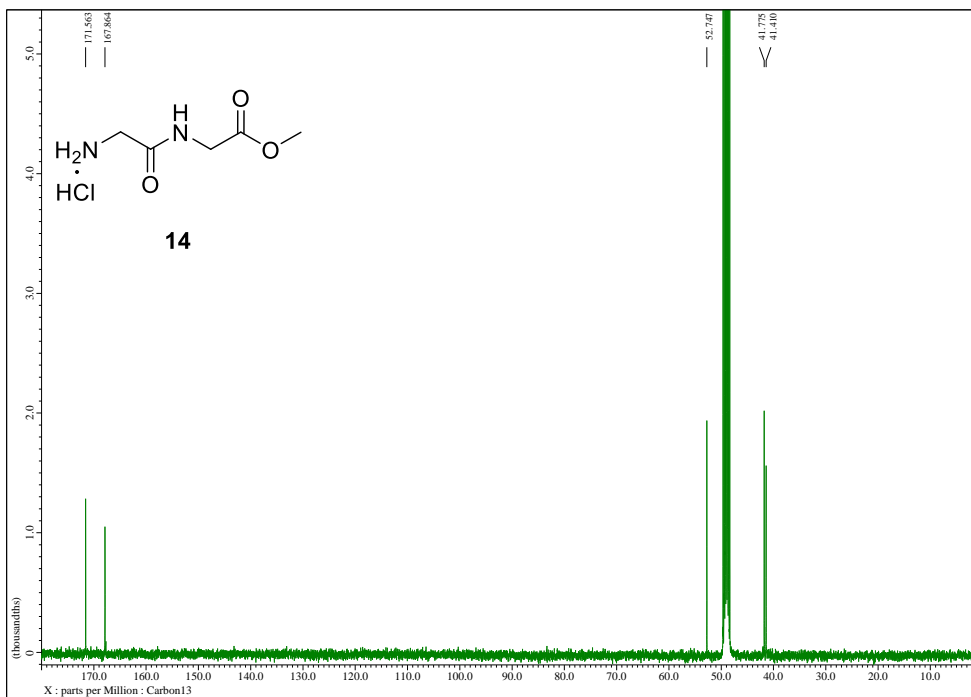
<sup>13</sup>C-NMR of compound **13** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)



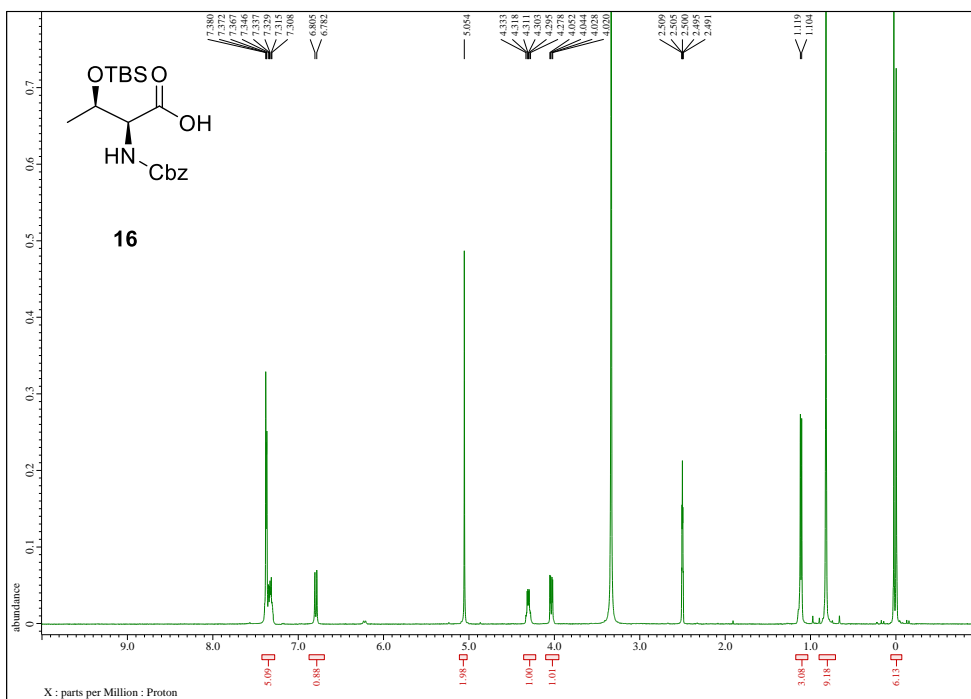
$^1\text{H-NMR}$  of compound **14** ( $\text{MeOD-}d_4$ , 400MHz)



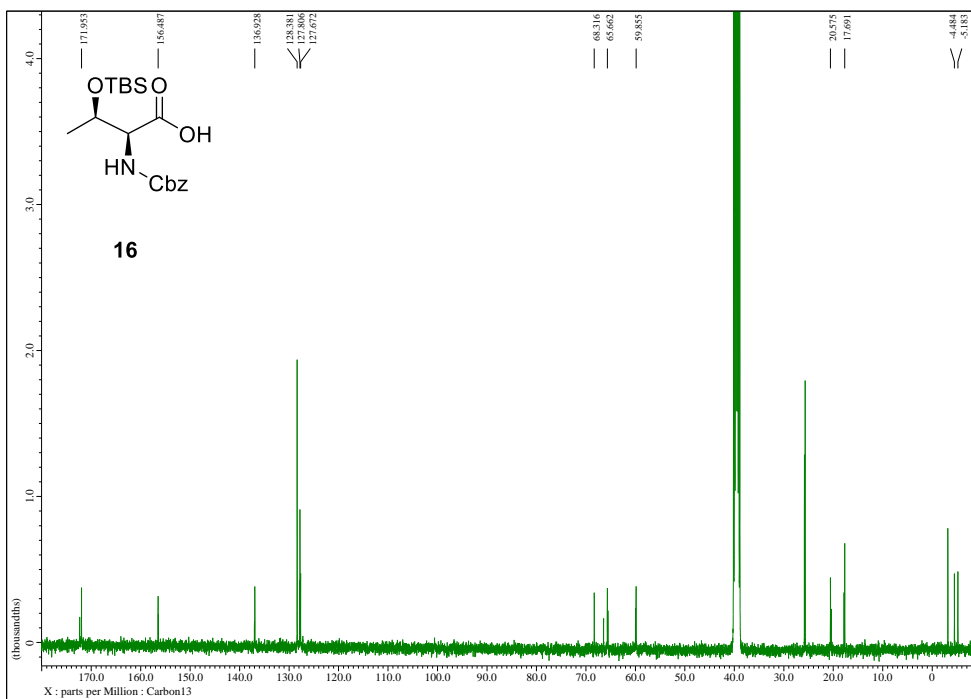
$^{13}\text{C-NMR}$  of compound **14** ( $\text{MeOD-}d_4$ , 100MHz)



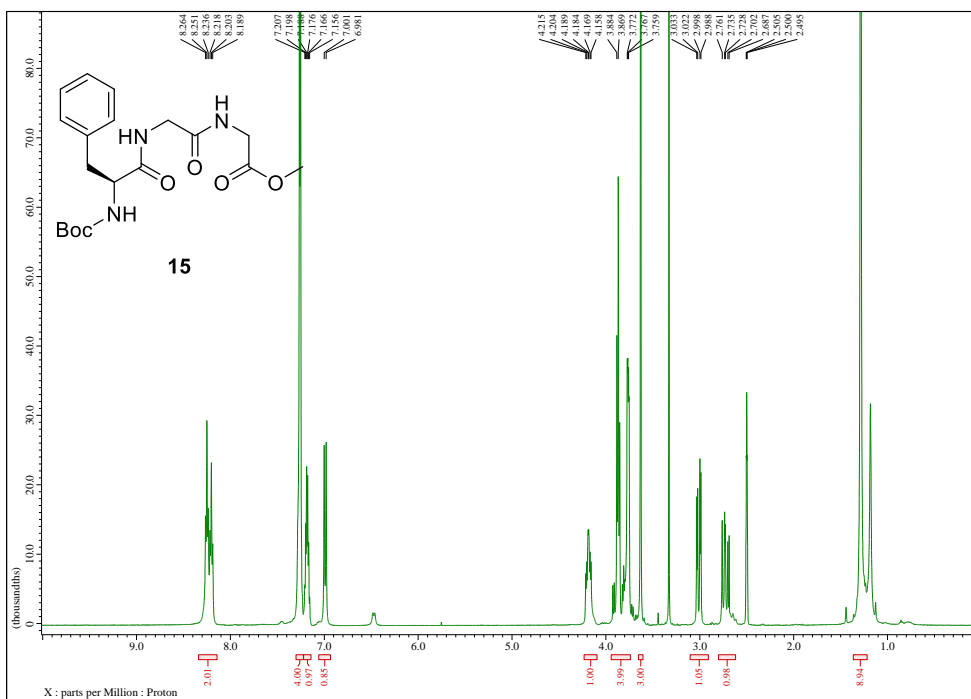
<sup>1</sup>H-NMR of compound **16** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



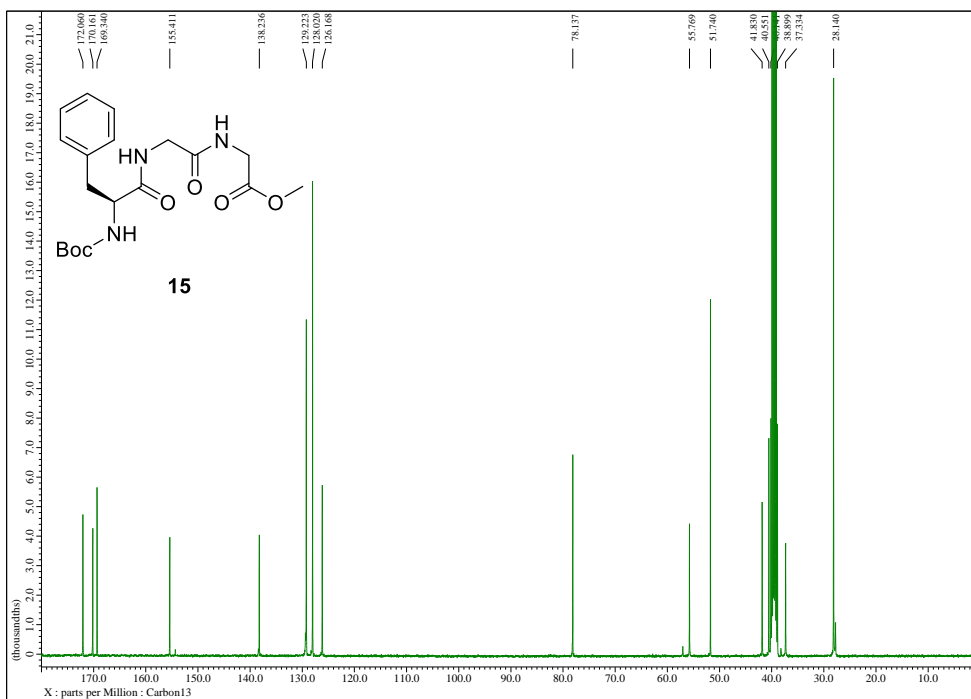
<sup>13</sup>C-NMR of compound **16** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



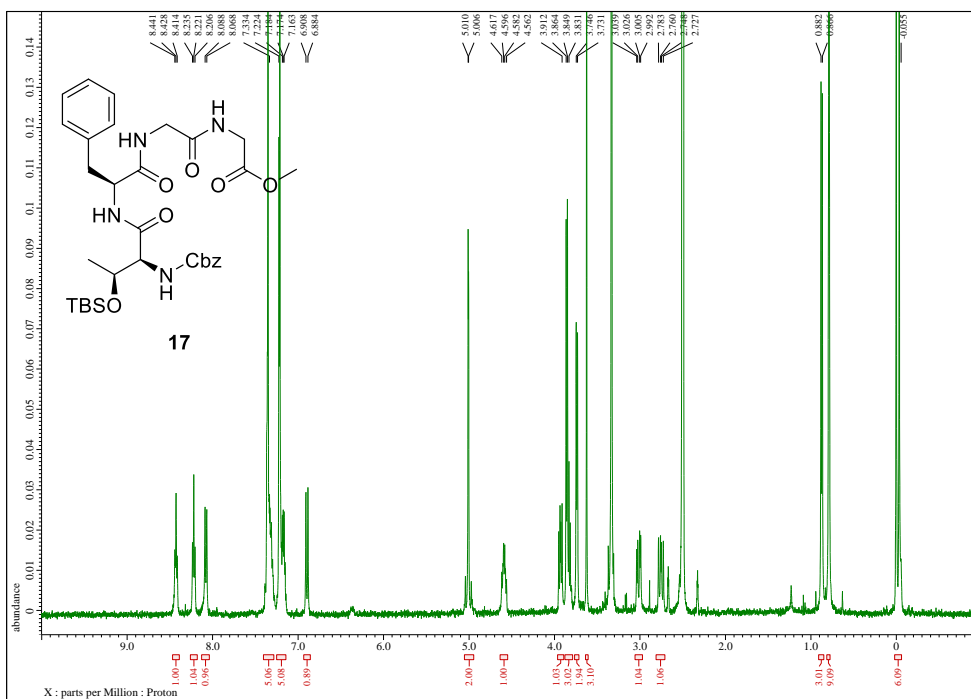
<sup>1</sup>H-NMR of compound **15** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



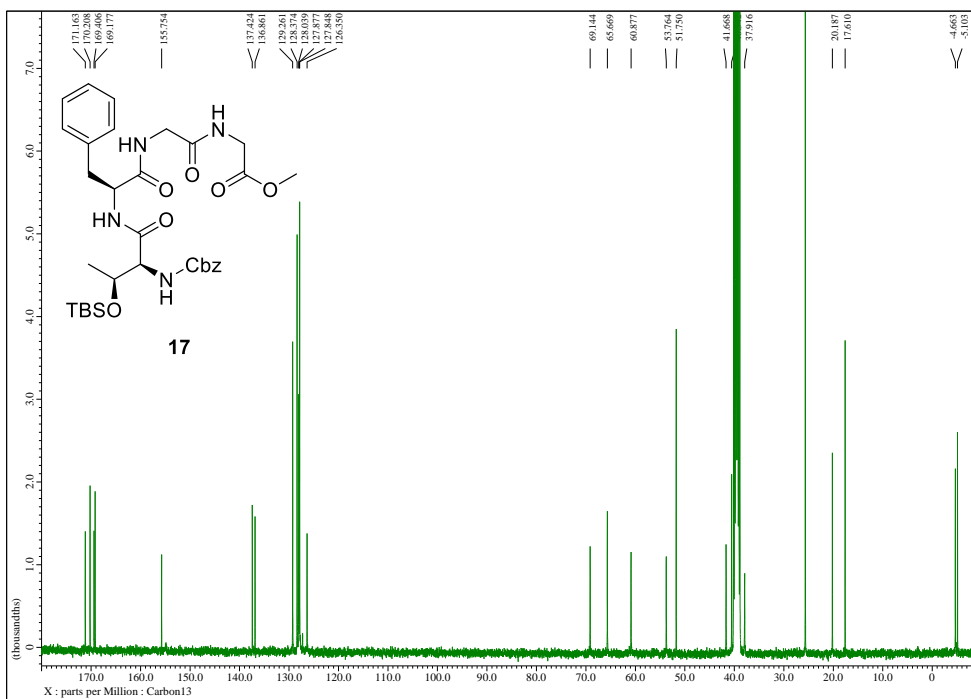
<sup>13</sup>C-NMR of compound **15** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



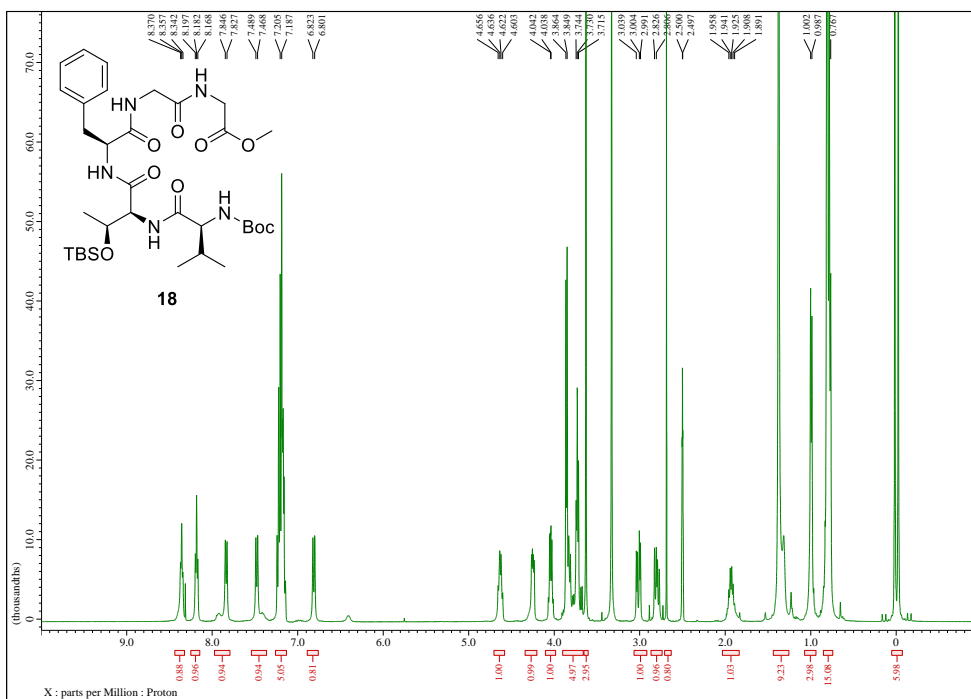
<sup>1</sup>H-NMR of compound **17** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



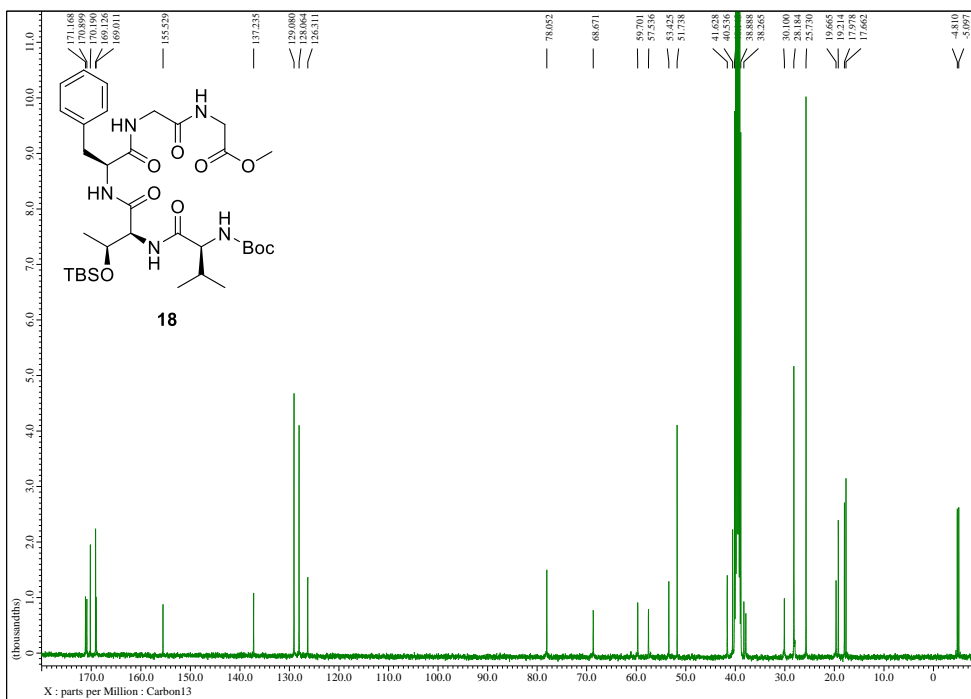
<sup>13</sup>C-NMR of compound **17** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **18** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)

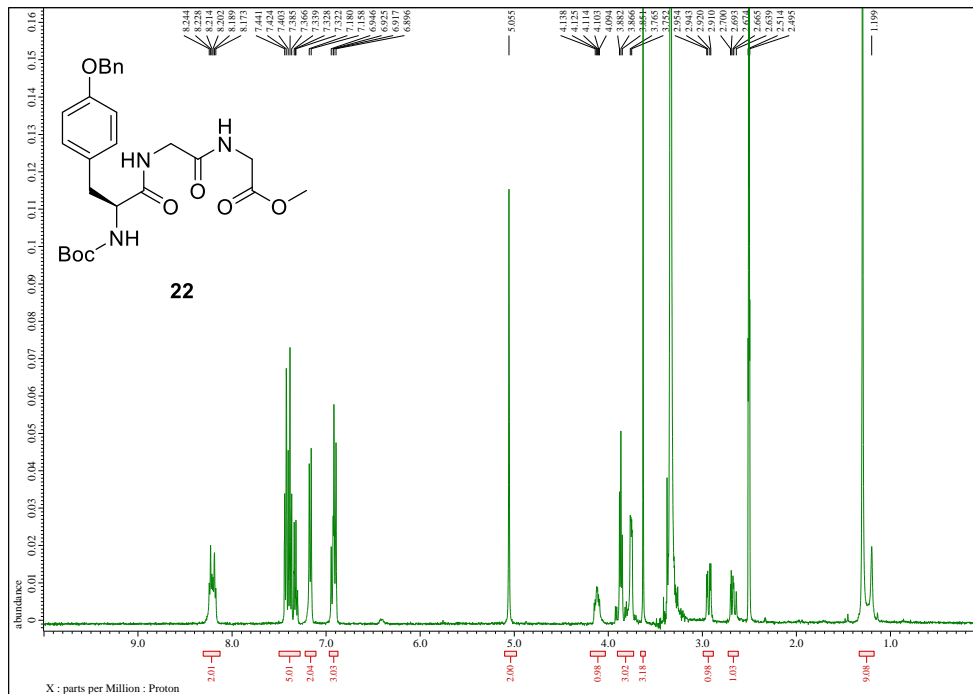


<sup>13</sup>C-NMR of compound **18** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)

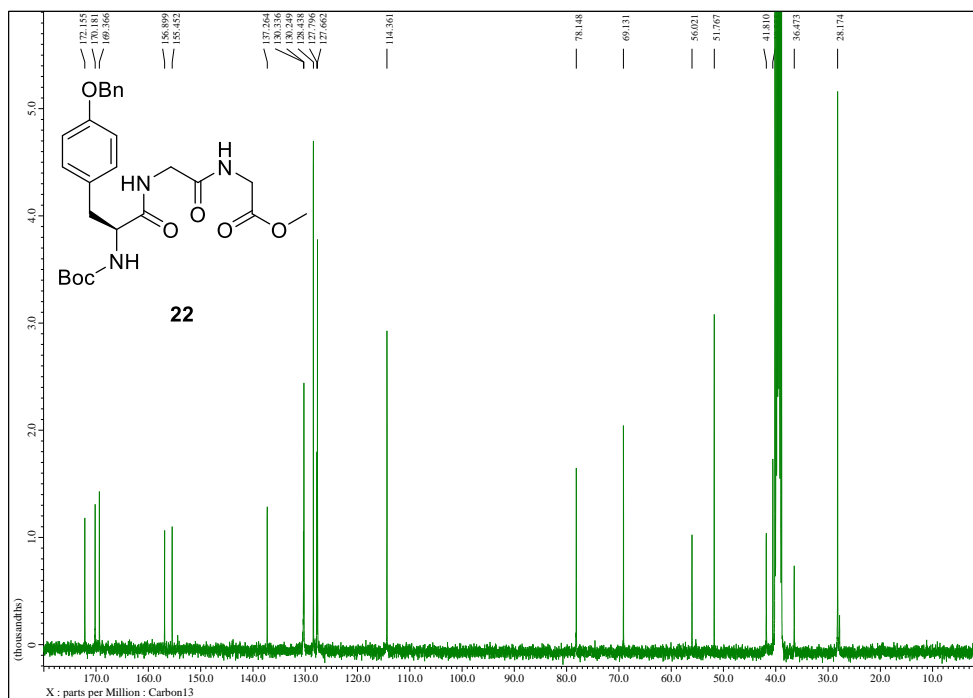




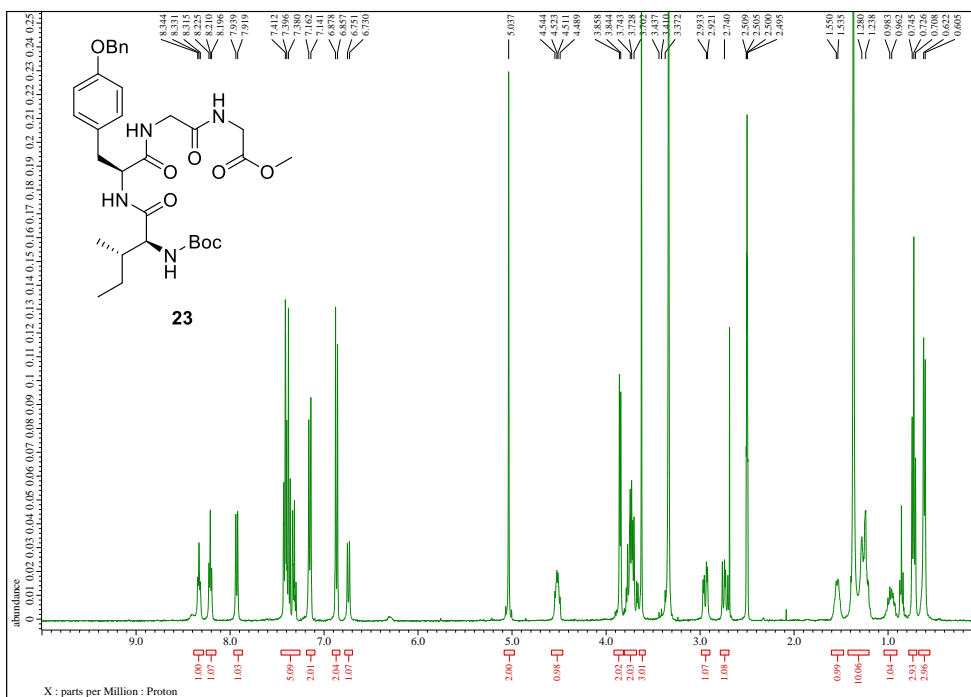
<sup>1</sup>H-NMR of compound **22** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



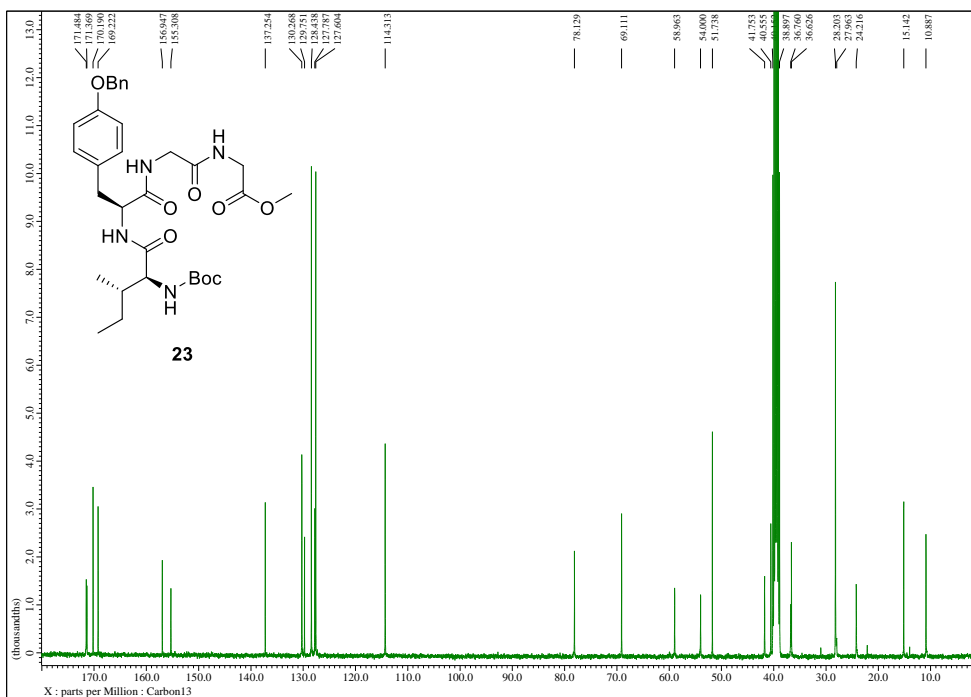
<sup>13</sup>C-NMR of compound **22** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



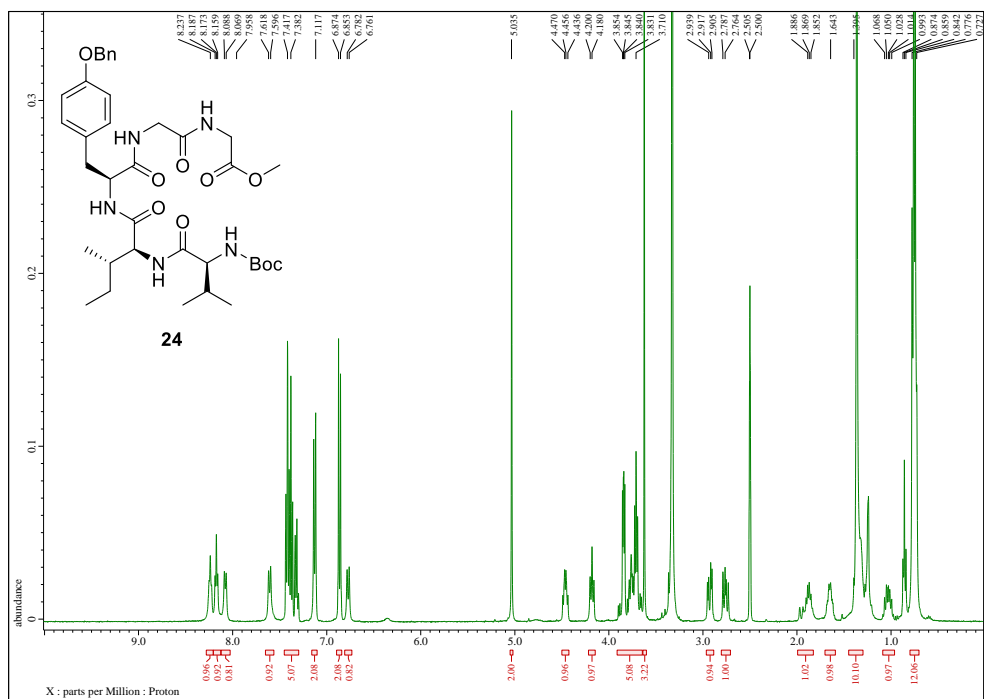
<sup>1</sup>H-NMR of compound **23** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



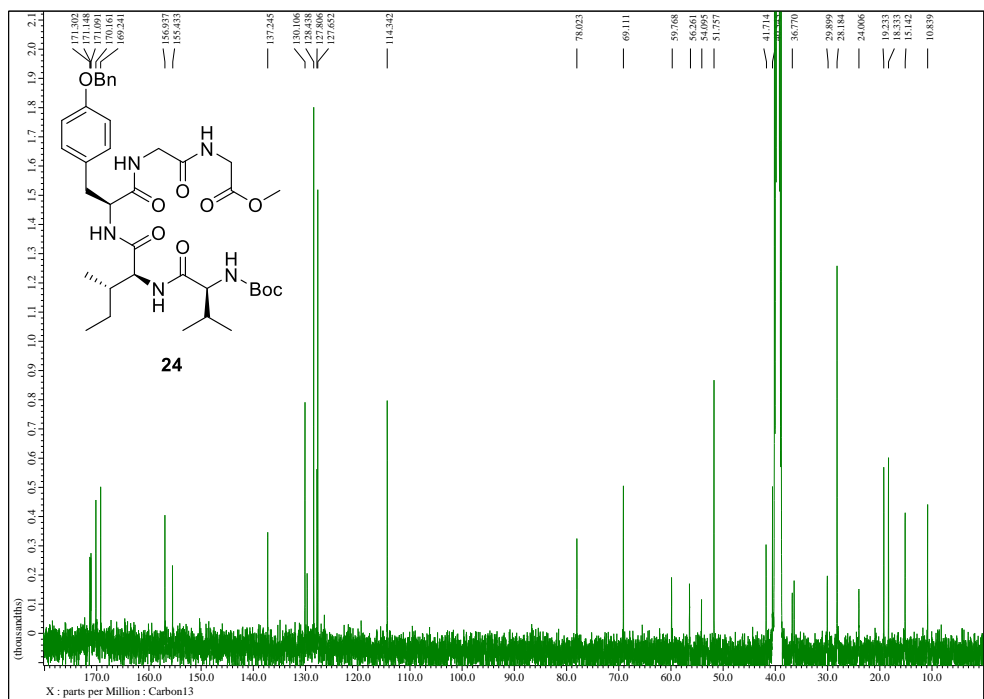
<sup>13</sup>C-NMR of compound **23** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **24** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)

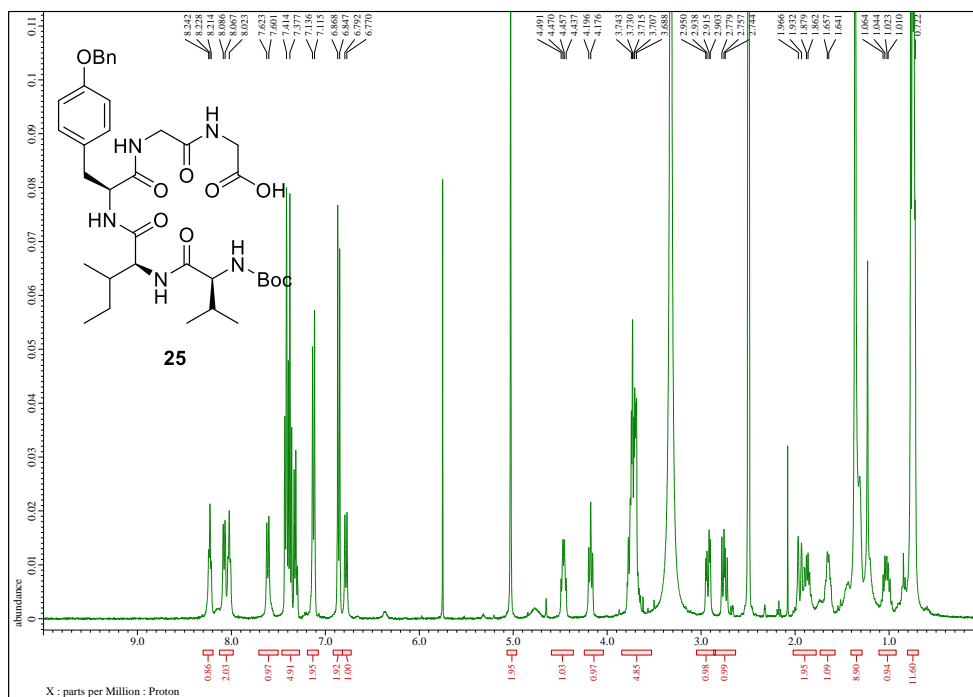


<sup>13</sup>C-NMR of compound **24** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)

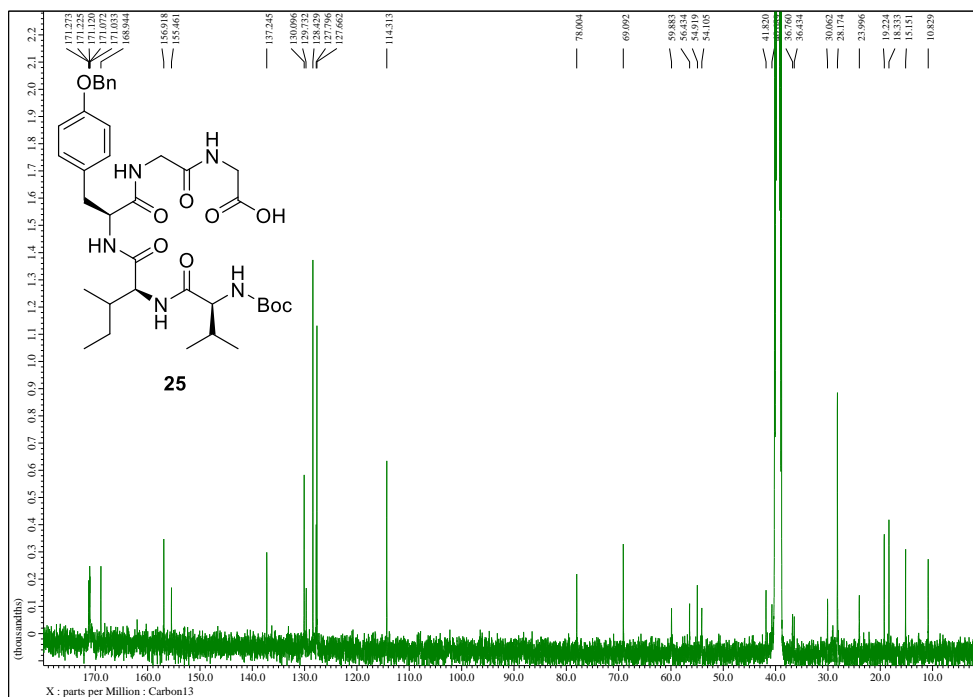




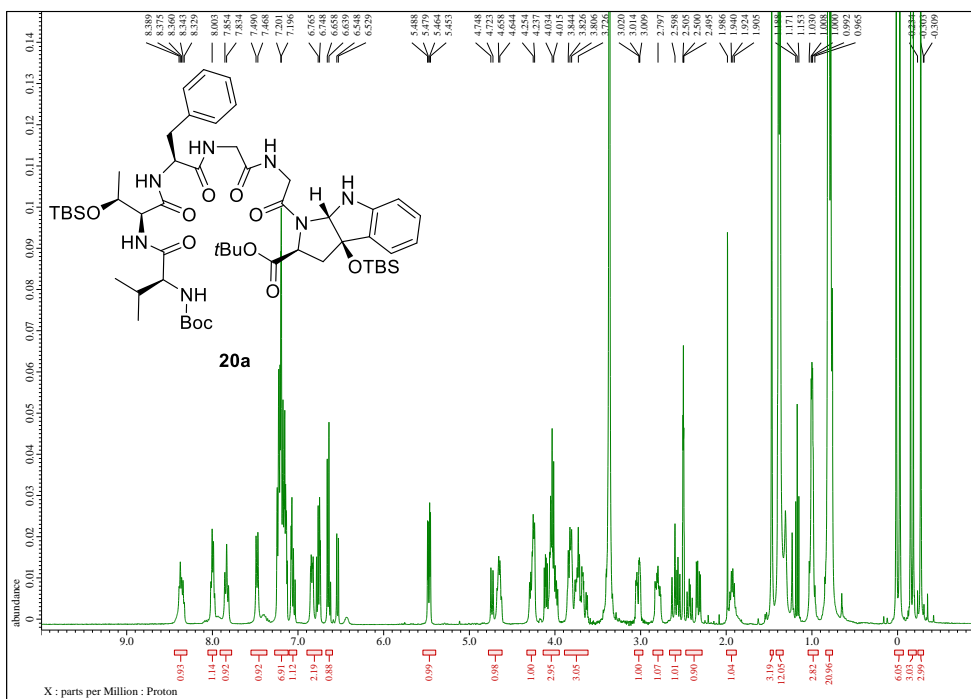
<sup>1</sup>H-NMR of compound **25** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



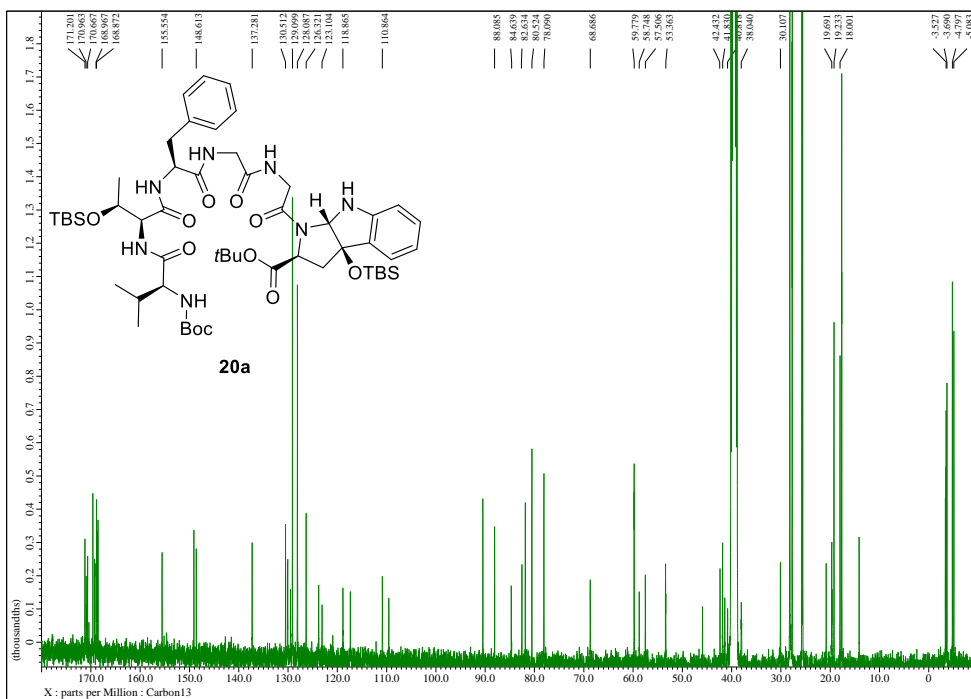
<sup>13</sup>C-NMR of compound **25** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



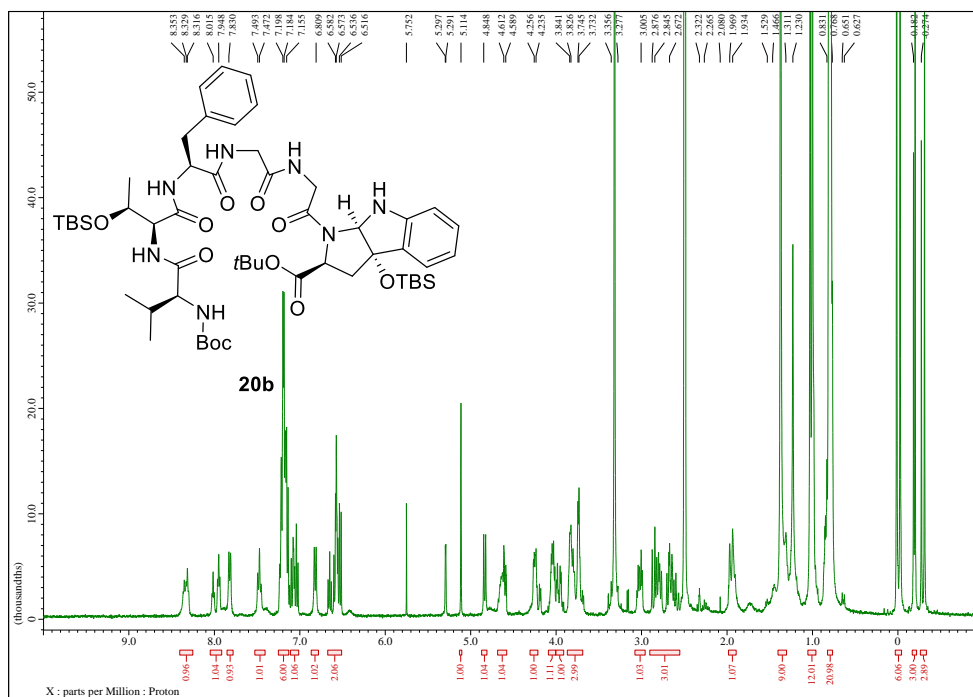
<sup>1</sup>H-NMR of compound **20a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



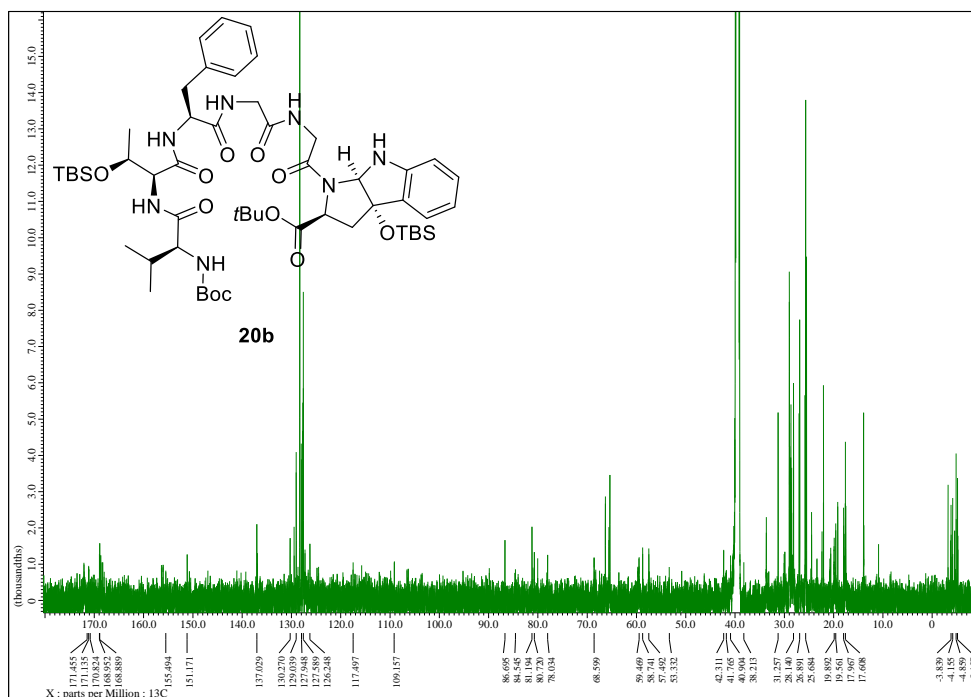
<sup>13</sup>C-NMR of compound **20a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



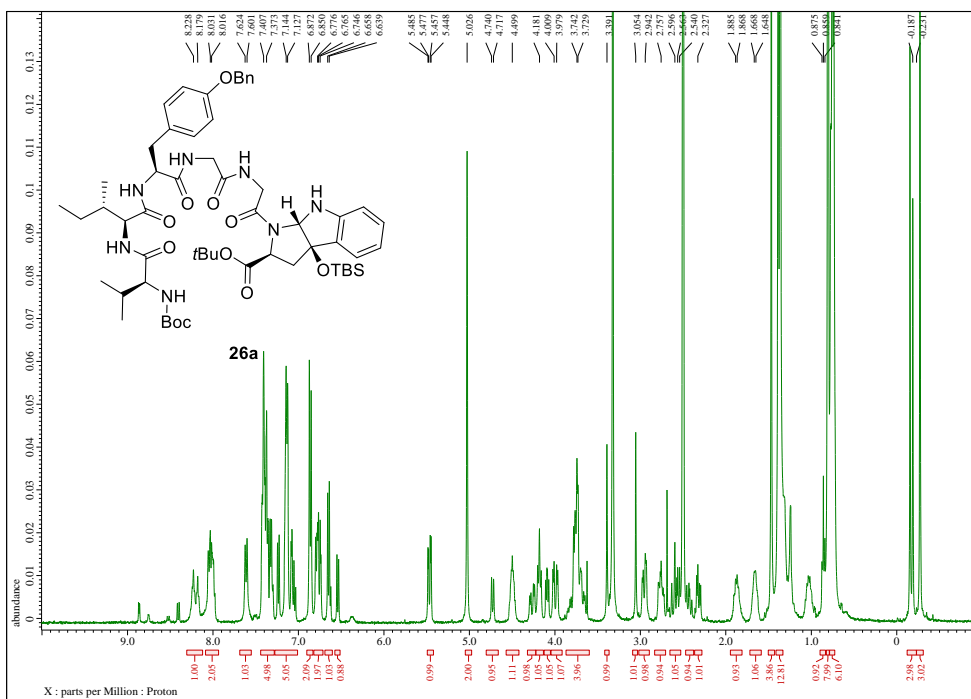
<sup>1</sup>H-NMR of compound **20b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



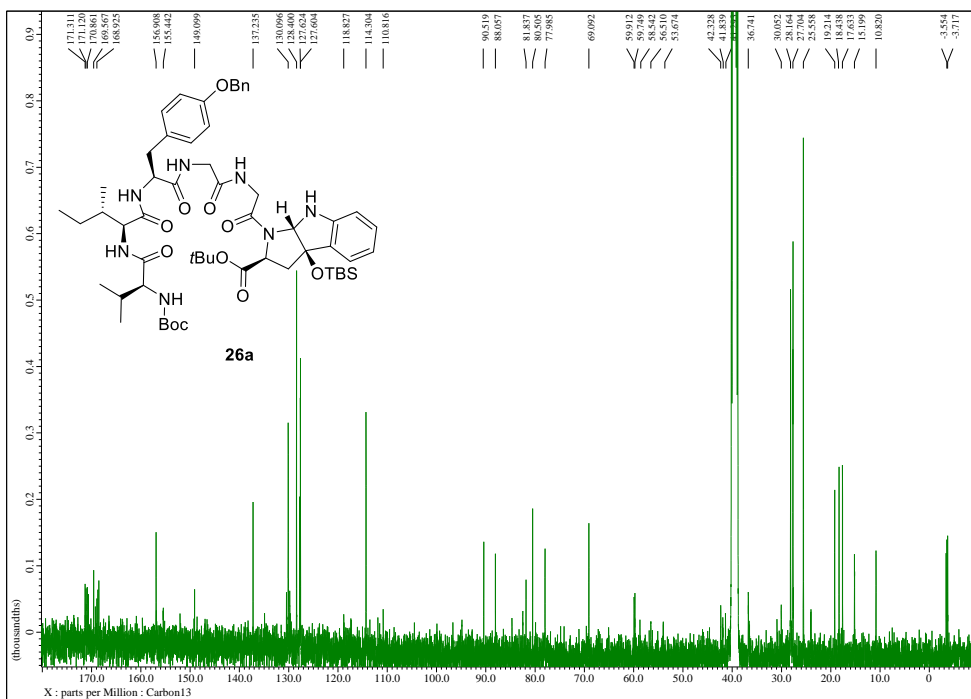
<sup>13</sup>C-NMR of compound **20b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **26a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)

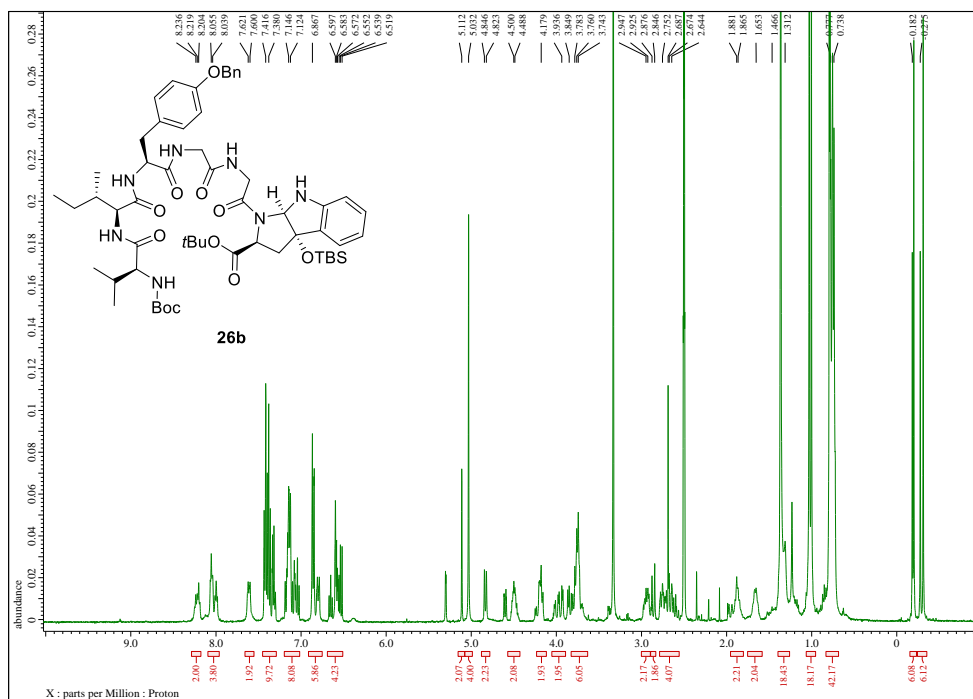


<sup>13</sup>C-NMR of compound **26a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)

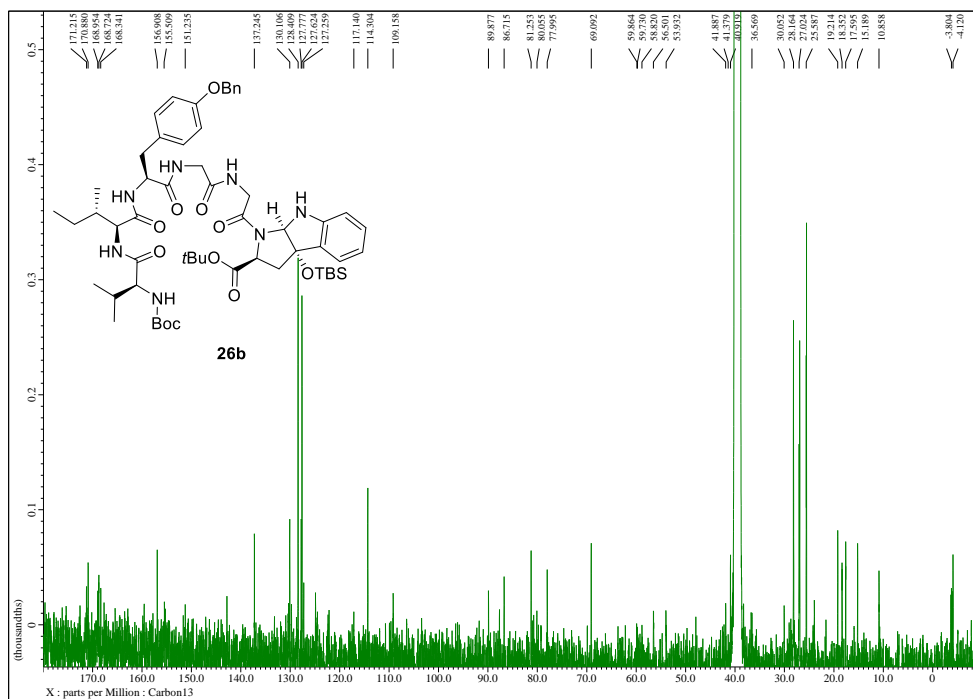




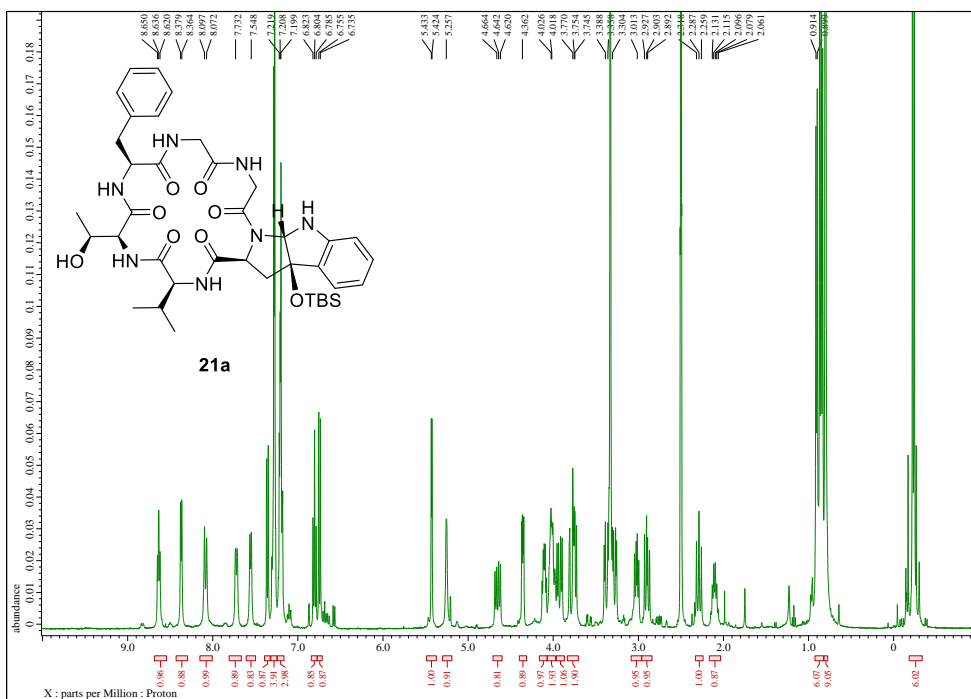
<sup>1</sup>H-NMR of compound **26b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



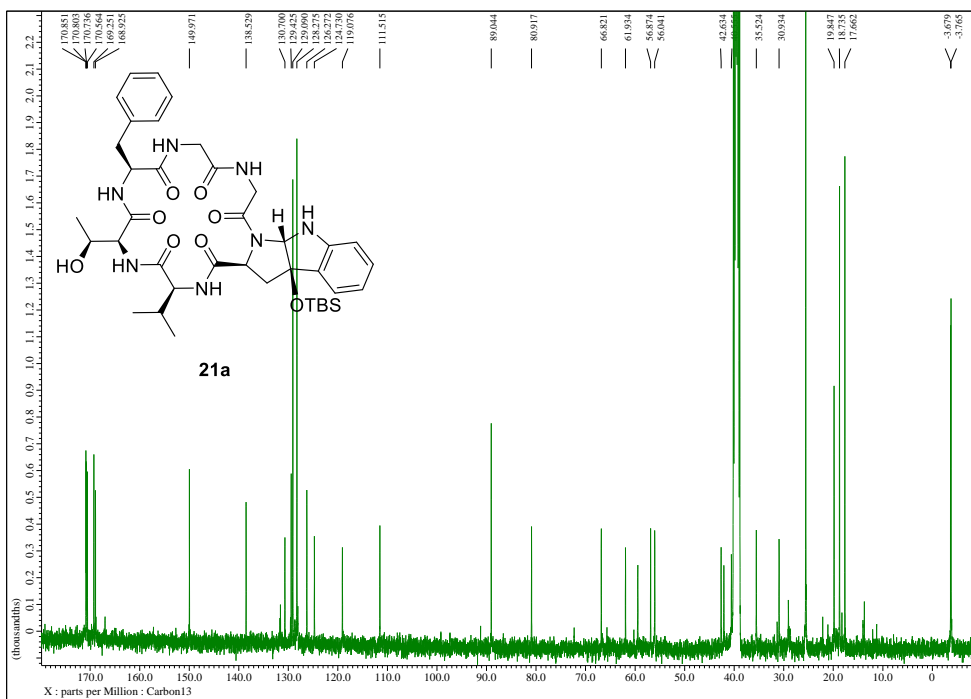
<sup>13</sup>C-NMR of compound **26b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150MHz)



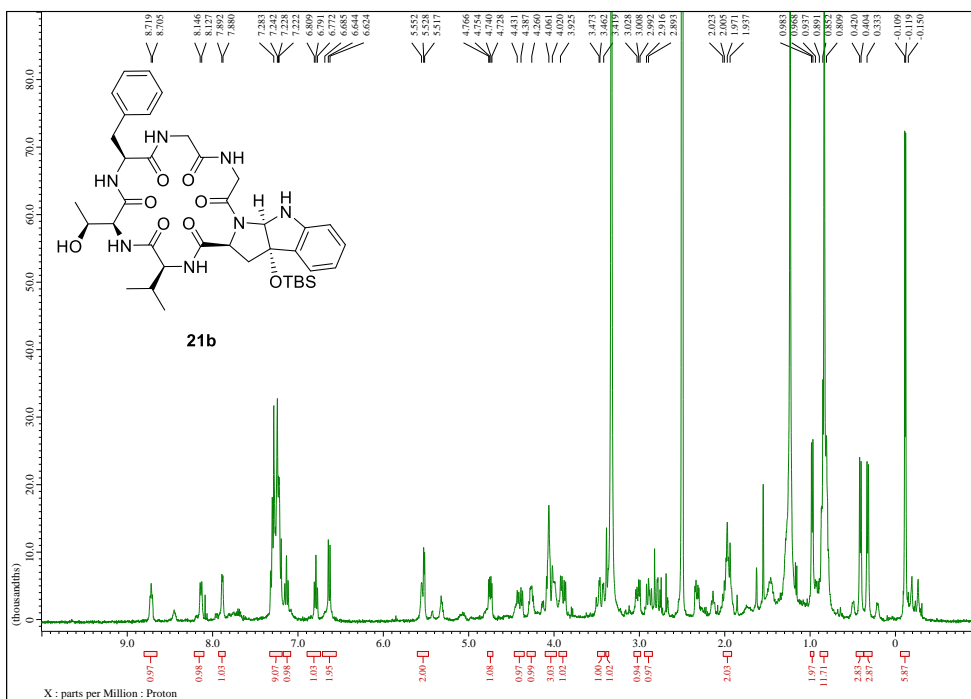
<sup>1</sup>H-NMR of compound **21a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



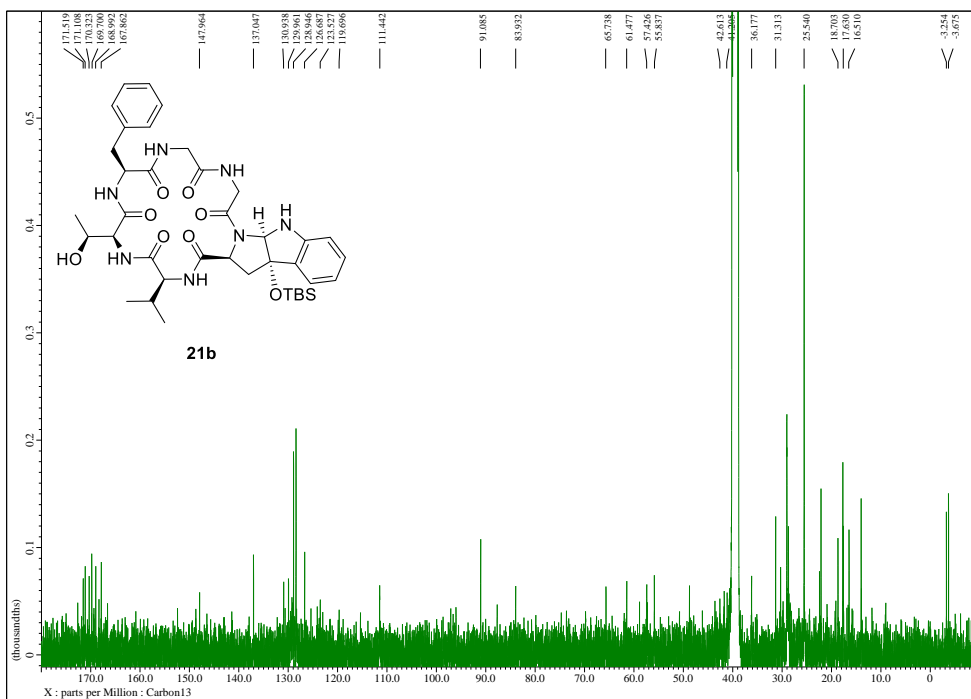
<sup>13</sup>C-NMR of compound **21a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



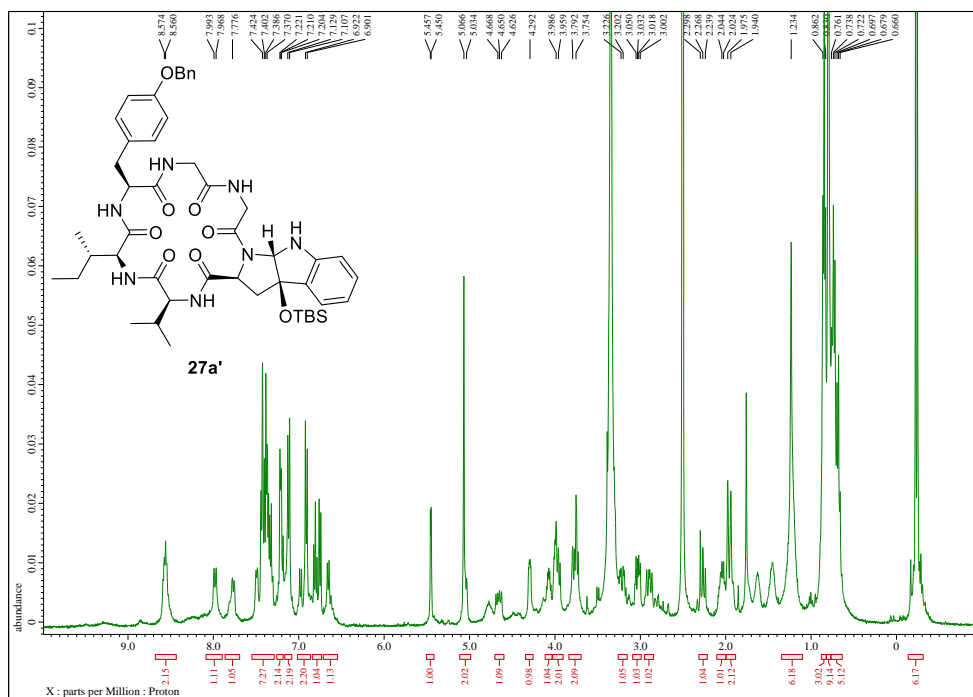
<sup>1</sup>H-NMR of compound **21b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



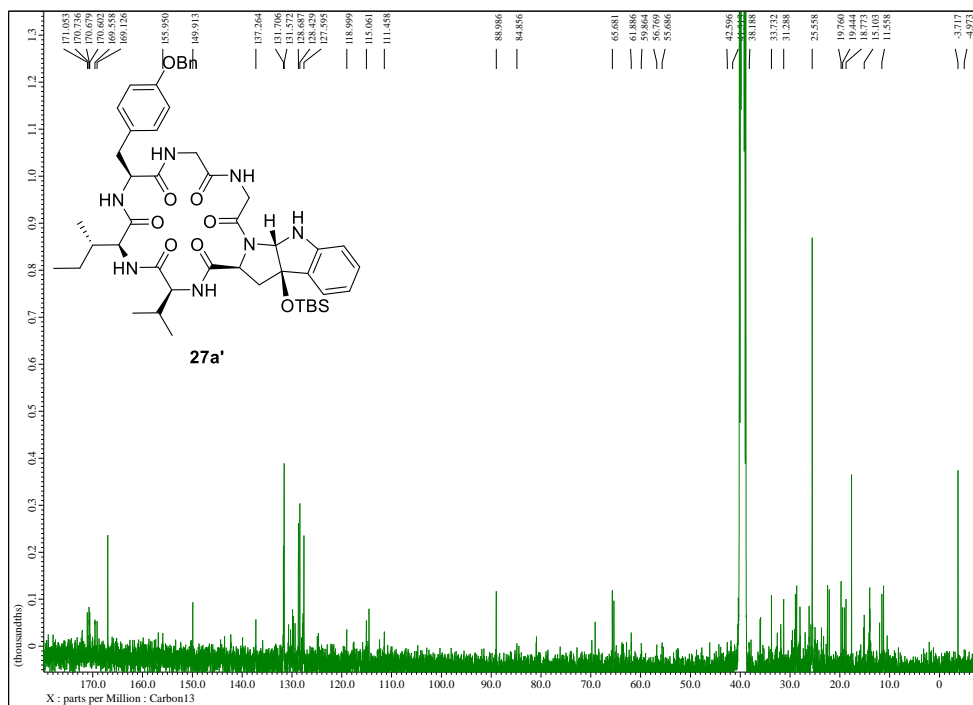
<sup>13</sup>C-NMR of compound **21b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



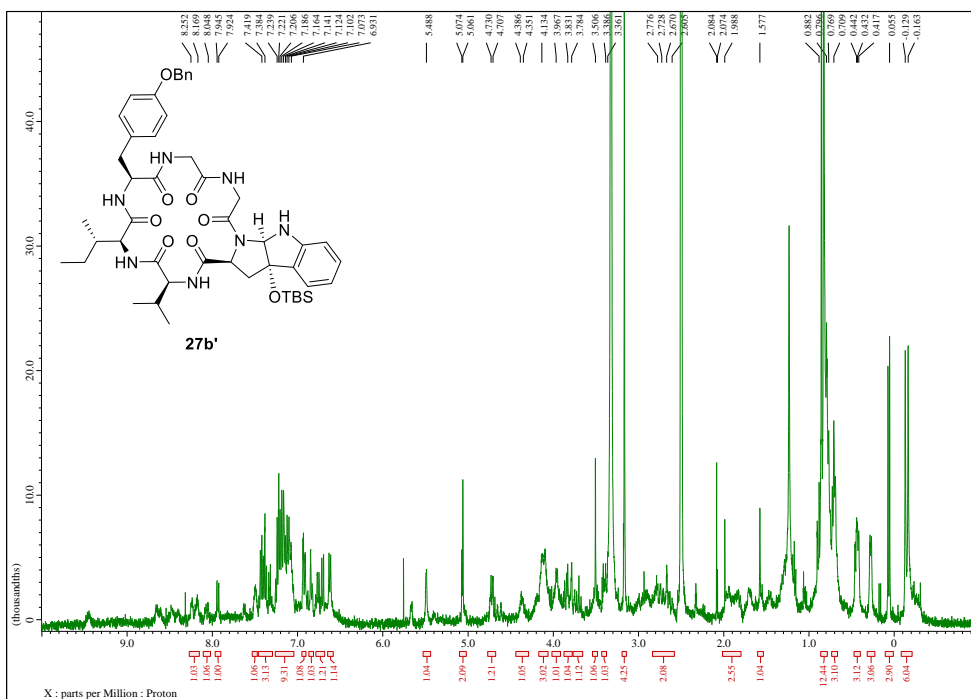
<sup>1</sup>H-NMR of compound **27a'** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



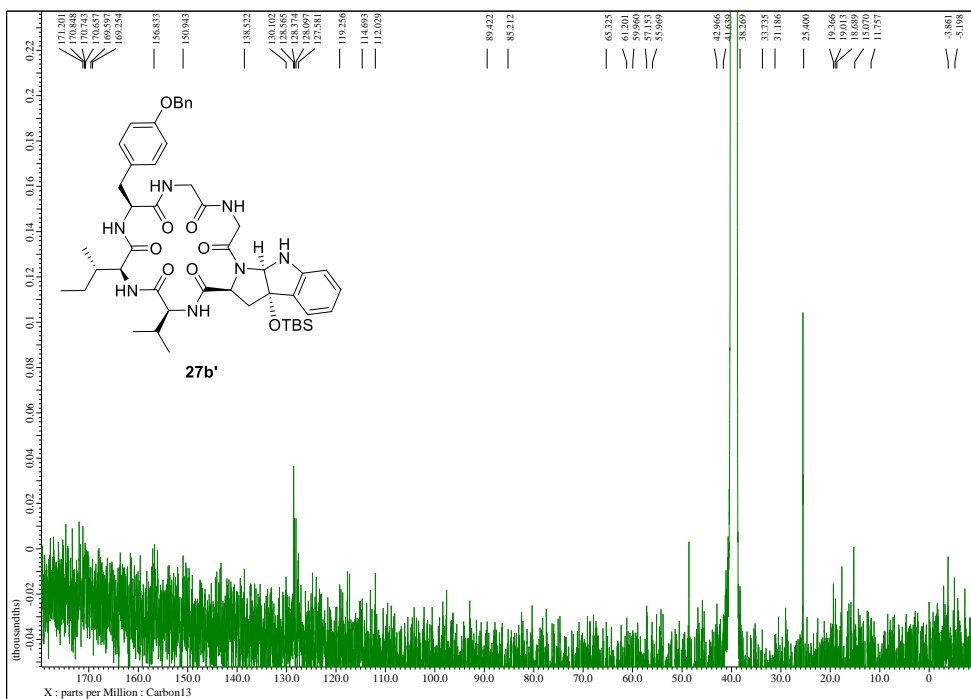
<sup>13</sup>C-NMR of compound **27a'** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



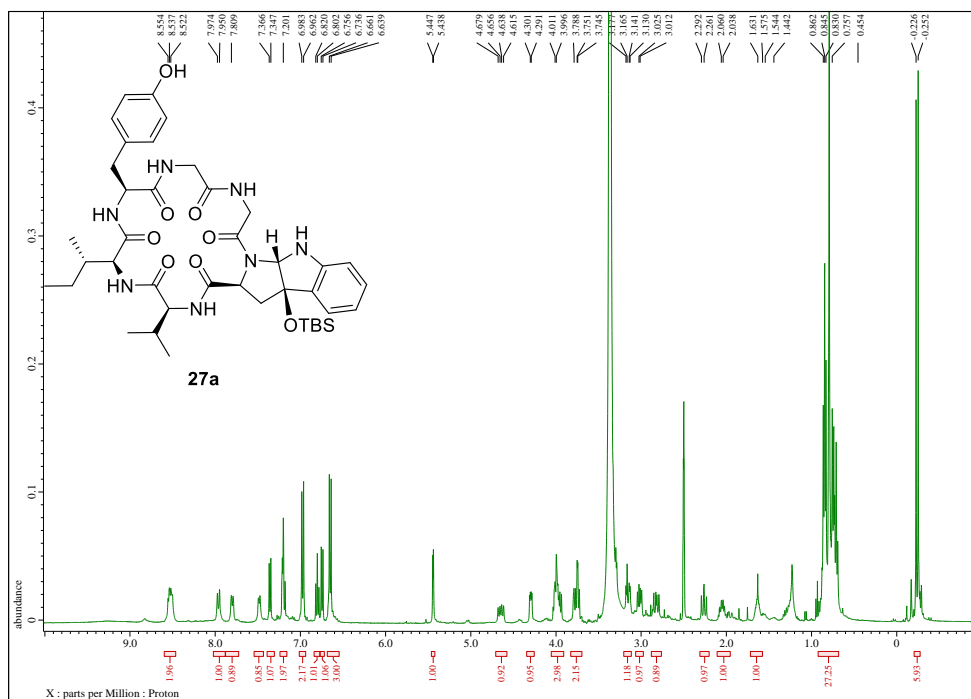
<sup>1</sup>H-NMR of compound **27b'** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



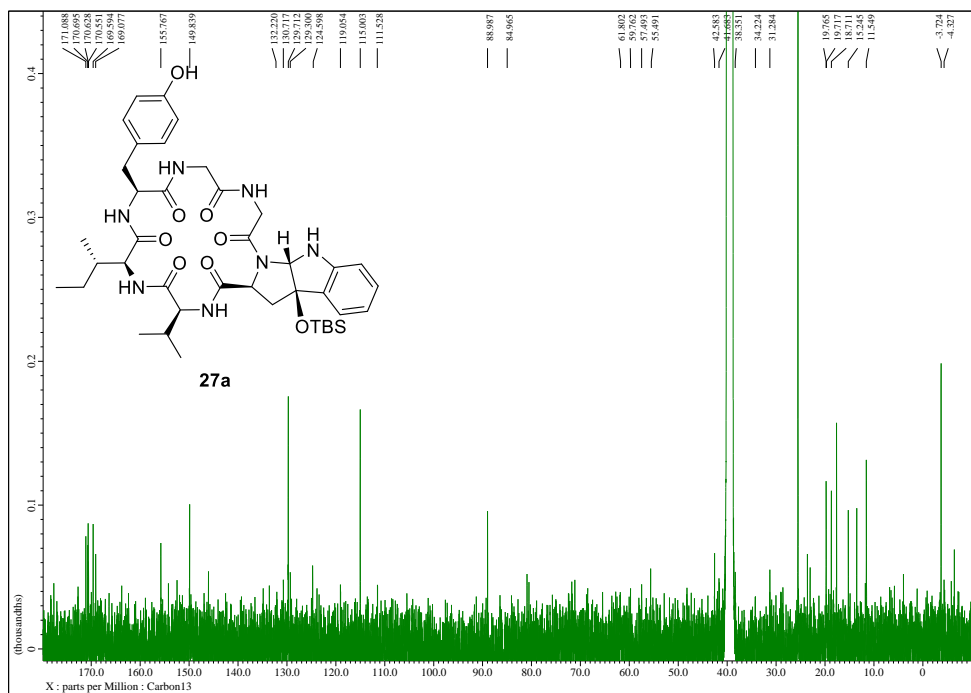
<sup>13</sup>C-NMR of compound **27b'** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



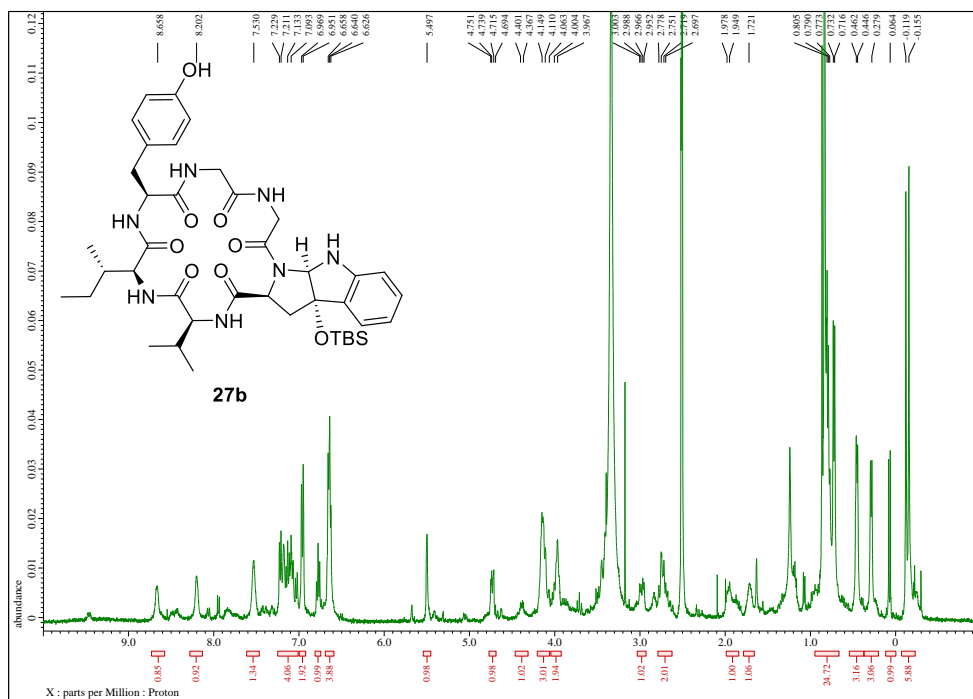
<sup>1</sup>H-NMR of compound **27a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



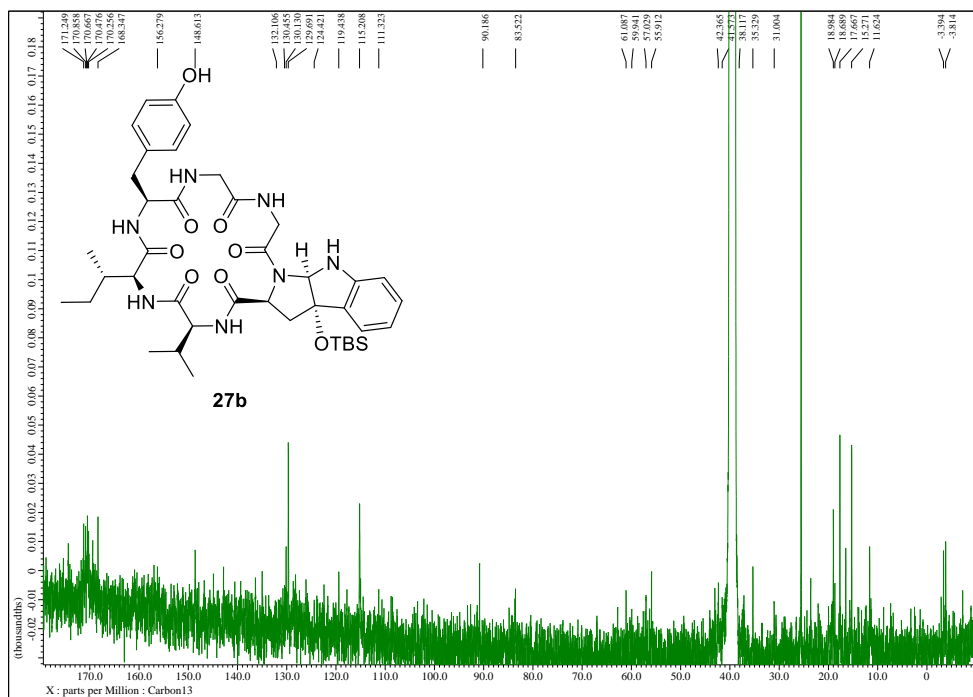
<sup>13</sup>C-NMR of compound **27a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



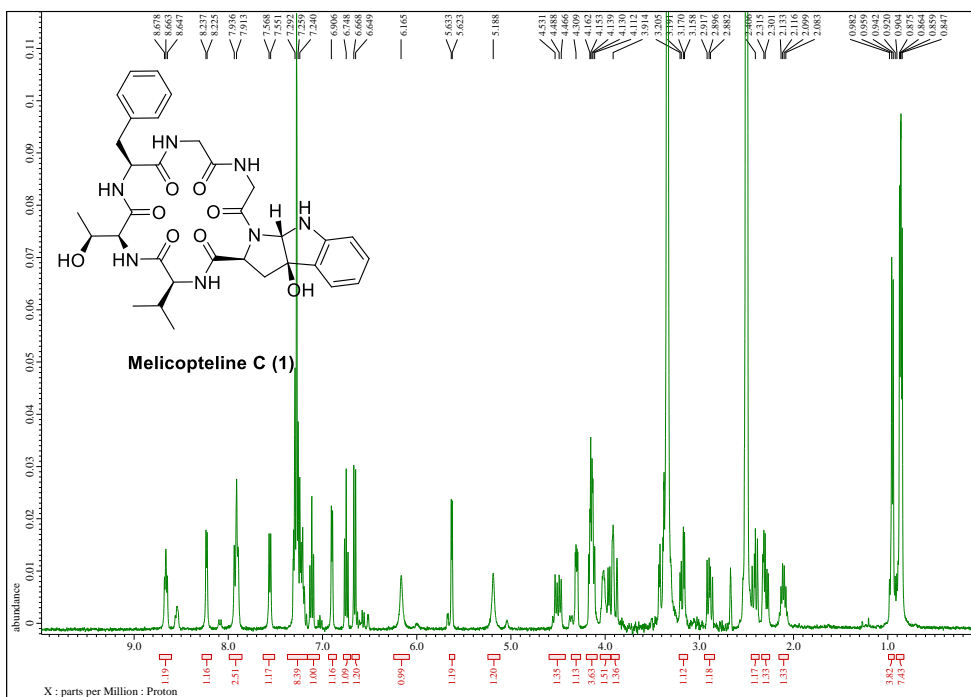
<sup>1</sup>H-NMR of compound **27b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



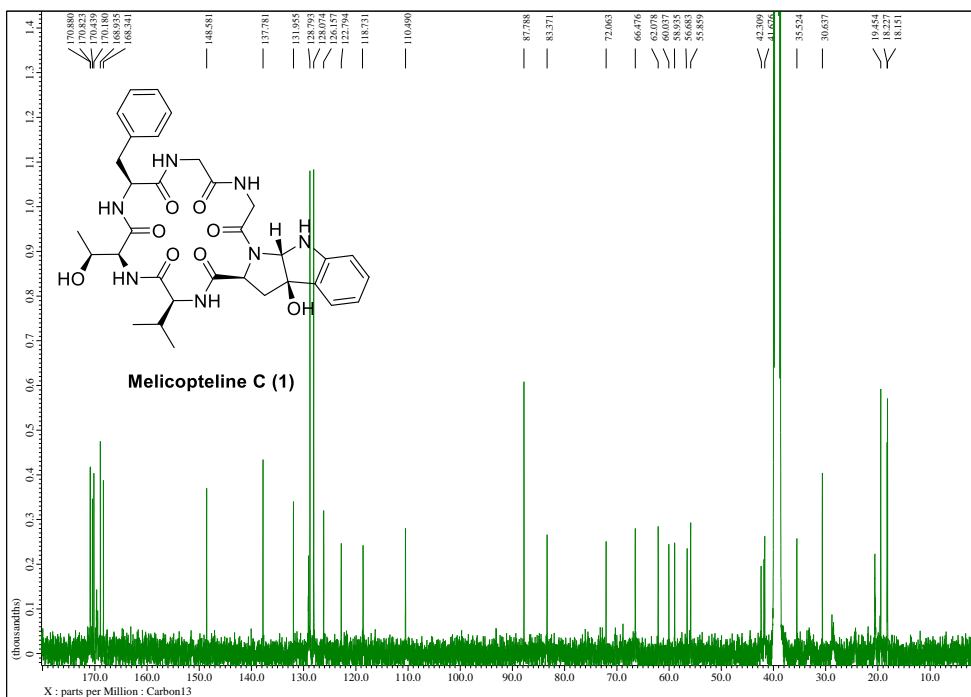
<sup>13</sup>C-NMR of compound **27b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **Melicopteline C (1)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)

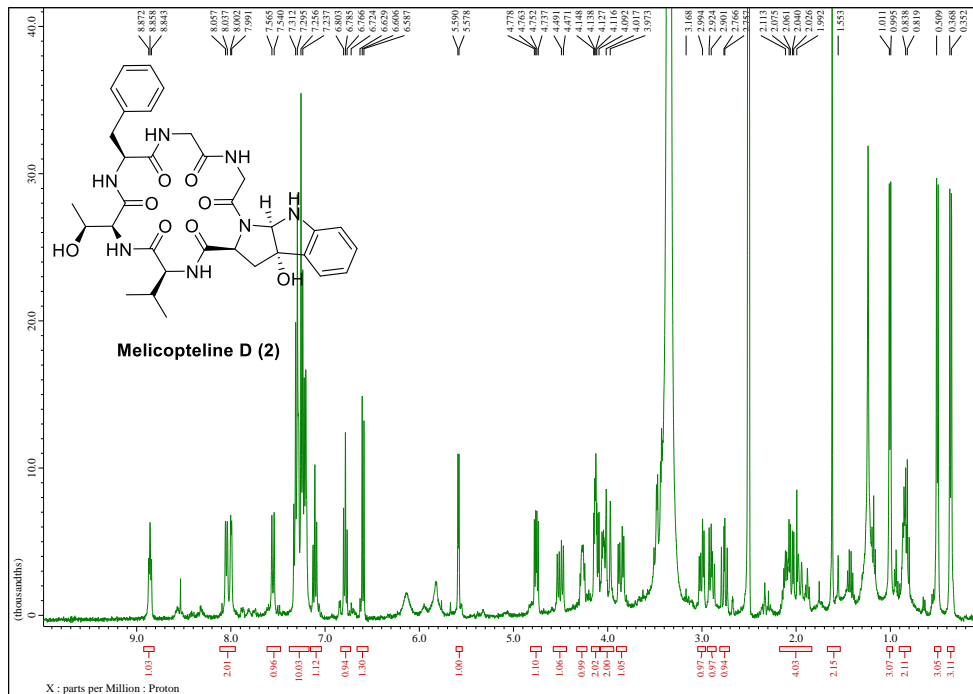


<sup>13</sup>C-NMR of compound **Melicopteline C (1)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)

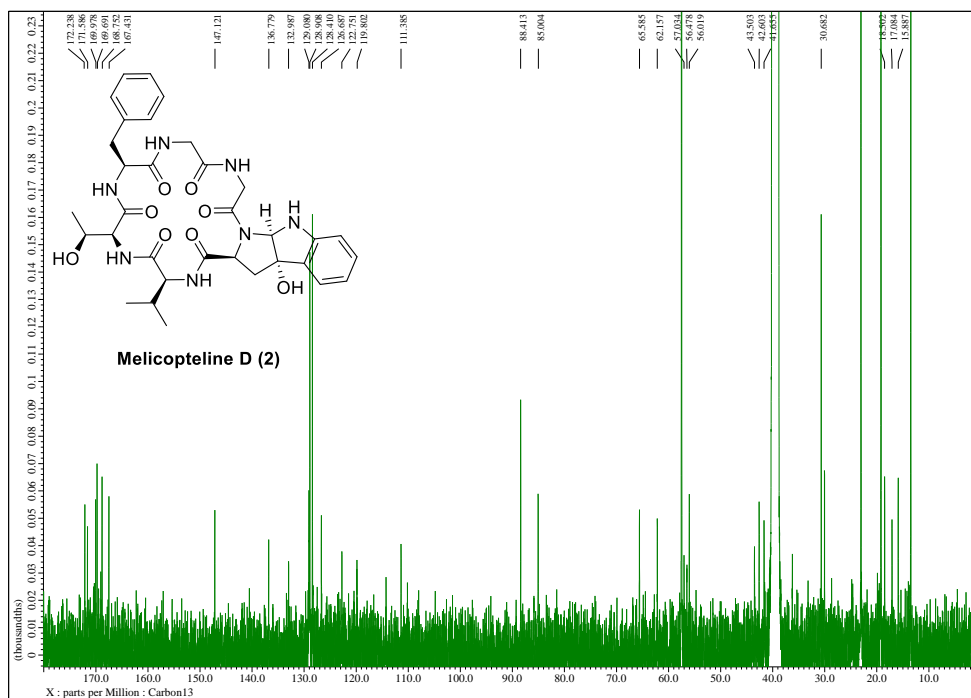




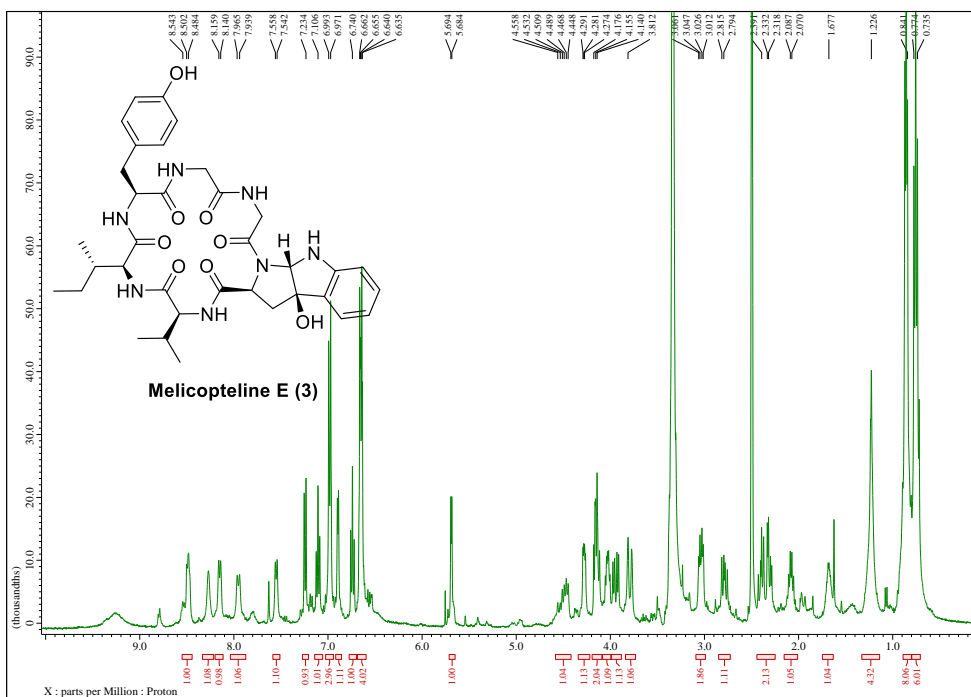
<sup>1</sup>H-NMR of compound **Melicopteline D (2)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



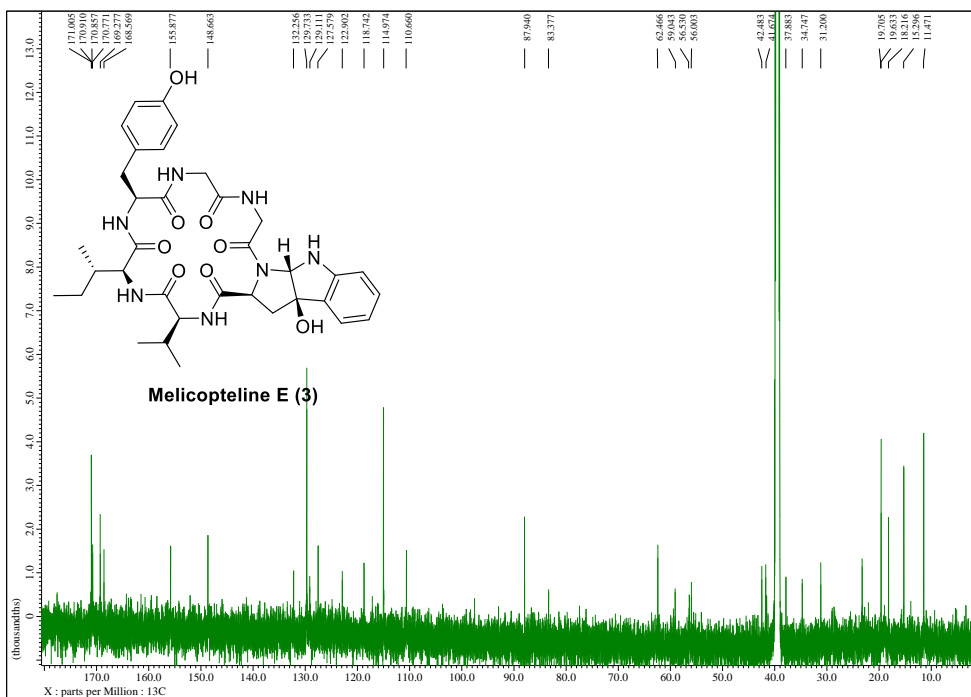
<sup>13</sup>C-NMR of compound **Melicopteline D (2)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



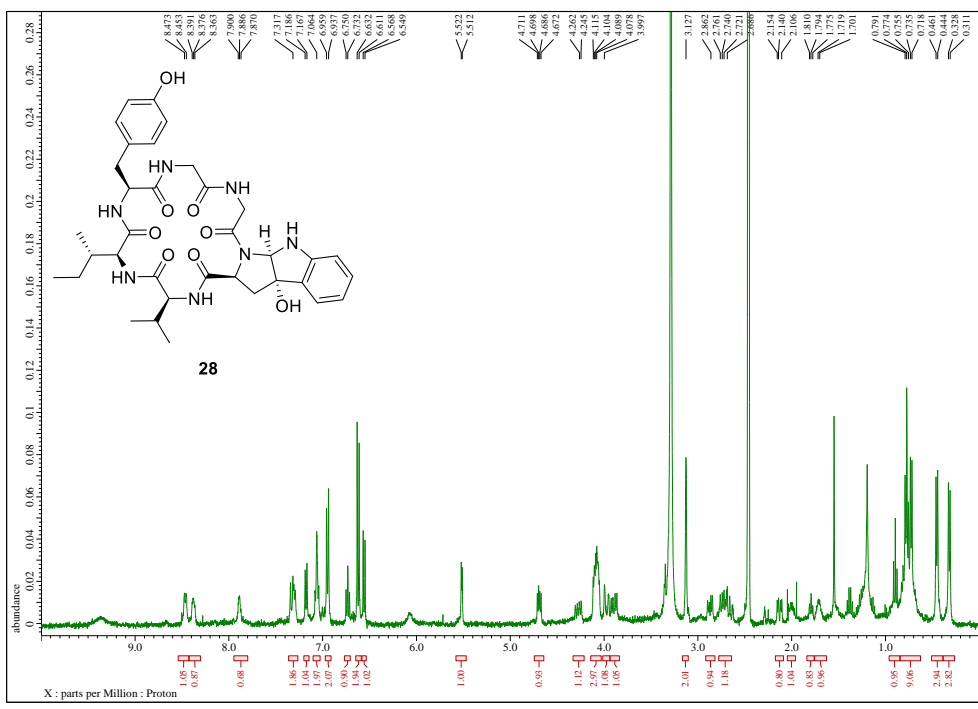
<sup>1</sup>H-NMR of compound **Melicopteline E (3)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



<sup>13</sup>C-NMR of compound **Melicopteline E (3)** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz)



<sup>1</sup>H-NMR of compound **28** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz)



## VI. Abstract

Cyclic peptides are generally known as pharmaceutically promising candidates because they are more stable in vivo than linear peptides and can reduce structural fluidity. Melicopteline, one of such cyclic peptide substances, is extracted from leaves of *Melicope ptelefolia* and exhibits strong anti-influenza activity against influenza A viruses H1N1 and H9N2 in Madin-Darby Canine Kidney Cell. Among the separated Melicopteline groups, Melicopteline C, D, E, which has a unique heterocycle structure of Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole (HPI), showed more robust activity.

In this study, we have synthesized all of the natural products of Melicopteline with HPI skeletons and will apply them to the medicinal chemistry research for anti-influenza drugs. Melicopteline C is synthesized in two parts, 3a-hydroxy-HPI in which L-Tryptophan is oxidized and linear pentapeptide. An oxidative cyclization reaction of L-tryptophan simultaneously synthesized the structures of two diastereomers, syn-cis and anti-cis HPI, each having stereospecificity, to determine the stereospecific structure.

A cyclic peptide compound is attempted by the amide formation between the obtained 3a-hydroxy-HPI and linear pentapeptide. The synthesis of Melicopteline C is completed with a total yield of 4.7% based on L-tryptophan. Additionally, we synthesized with Melicopterine D, a

diastereomer of Melicopterine C, by using a similar synthesis strategy. Melicopterine E and diastereomer having other amino acids chain structure are also synthesized by the modified synthesis strategy.

**Key words** : Melicopteline, A cyclic peptide, Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole, Oxidative cyclic reaction, Amide coupling reaction, Anti-influenza activity

**Student No.** : 2019-29467