

## 해양천연물의 구조결정 방법

신 종 현

한국해양연구소

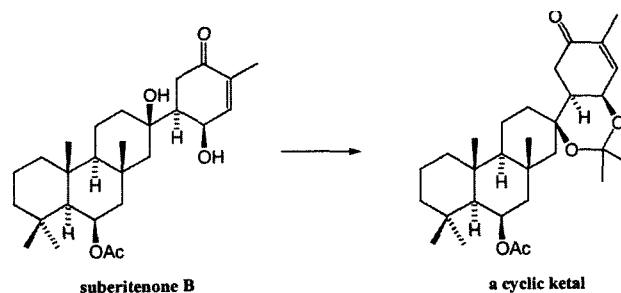
해양천연물 즉 해양생물의 대사물질에 대한 연구는 불과 40여 년의 역사를 갖고 있다. 이러한 연구역사는 육상의 식물이나 미생물의 천연물에 비하여는 비할 바가 못되는 일천한 것이나 이미 10,000을 상회하는 신물질이 해양 동·식물과 해양 환경에 서식하는 미생물 균주로부터 발견되었다. 이들은 구조적으로 매우 다양하여 알려진 모든 생합성적 기원을 가진 물질들이 망라되어 있다. 다수의 생리활성물질이 의약품 등 산업적인 목적을 위하여 개발 중에 있다[1]. 국내에서는 오랜 기간 해양천연물은 별다른 주목을 받지 못하였으나 최근 대학과 전문연구기관을 중심으로 점차로 활성화되는 경향을 보이고 있다.

물질의 분리 및 구조 결정 등 유기화학적 측면에 있어서 해양천연물에 대한 일반적인 접근방법은 육상천연물과 대체적으로 유사하나 몇 가지의 난점이 있다. 즉 해양천연물은 생체 내에서의 농도가 상당히 낮은 경우가 많다. 현재 clinical phase II에 진입해 있는 항암물질인 bryostatins의 경우는 이끼벌레 *Bugula neritina* 1톤에서 수mg 내지 1mg 이하로 존재한다. 이러한 극단적인 경우를 제외하고라도 해양천연물의 생체내의 농도는 일반적으로 육상생물유래의 천연물에 비하여 현저히 낮다. 이를 해소하기 위한 방안으로 시료의 대량확보가 생각될 수 있으나 해양이라는 특수한 환경의 제약으로 시료의 채집방법이 제한되어 있어서 이 방법에 의한 물질의 대량확보도 현실적으로 불가능하다. 더욱이 현재 연구가 집중되고 있는 저서 군체동물(해면, 산호 등)의 경우에는 분류의 어려움과 함께 물리적 환경의 변화에 따르는 생체내 효소체계의 변화가 심하여 화학적으로 동일한 시료의 채집도 매우 어려운 실정이다. 물질의 대량확보의 난점에 더하여 해양천연물의 상당수는 일반적인 실험조건에서 화학적으로 불안정하여 분리나 구조결정 과정에서 분해되거나 구조적으로 변환되는 경우가 매우 많다.

이러한 여러 가지 문제점에도 불구하고 신물질의 전합성(total synthesis)이나 산업적 개발을 위하여 천연물의 완벽한 구조 특히 입체구조의 규명에 대한 필요성은 날로 증가하고 있다. 따라서 흔히 화학적으로 불안정하고 양적인 면에서도 제한된(일반적으로 수 십 mg 이하) 해양천연물의 구조결정을 위해서는 시행착오에 의한 물질의 손실을 최소화하고 제한된 조건에서 최대한의 정보를 얻어내기 위하여 효과적인 전략의 수립과 함께 유기화학과 분광학 특히 NMR 분석기술의 혼합이

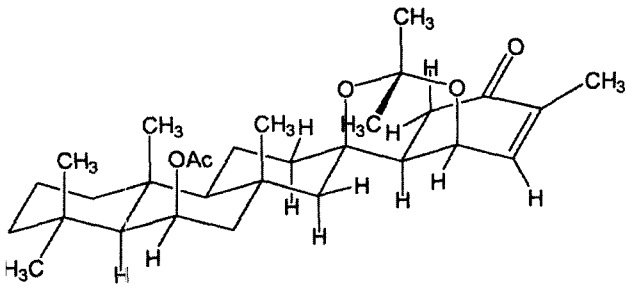
필수적으로 요구된다. 가장 널리 이용되는 구조결정 수단인 NMR 분광에 있어서는 <sup>1</sup>H COSY, TOCSY, NOESY, HMQC(HSQC), HMBC, HMQC-TOCSY 등 일반적인 기법과 함께 개개의 천연물의 구조적 특징에 부합하는 화학실험이 필요하다.

미흡하나마 지난 수 년 간 본 연구진에 의하여 구조가 결정된 천연물 중에서 몇 가지 예를 들면 먼저 남극연안의 해면 *Suberites* sp.로부터 분리한 새로운 탄소골격의 sesterterpenoid suberitenone B의 평면구조는 일반적인 분광자료 해석으로 완료되었다. 이 물질에 존재하는 여러 비대칭탄소의 입체배열을 결정을 위해서 NOESY 실험을 하였다. 그러나 이 실험에 의하여 고리 A~C와 고리 D 사이의 연결이 하나의 결합으로만 이루어져 있어서 고리 D가 용액에서 자유로 회전하게 되고 그 결과 양자간의 상대적 입체배열(relative configuration)을 규명할 수가 없게 되었다. 이 문제의 해결을 위하여 acetone를 이용한 cyclic ketal을 합성하여 물질의 conformational variation을 최소화시킨 후에 이 유도체에 대하여 2D NMR 기법과 Mosher's method(Kusumi & Kakisawa modification)를 적용하였다[2,3].



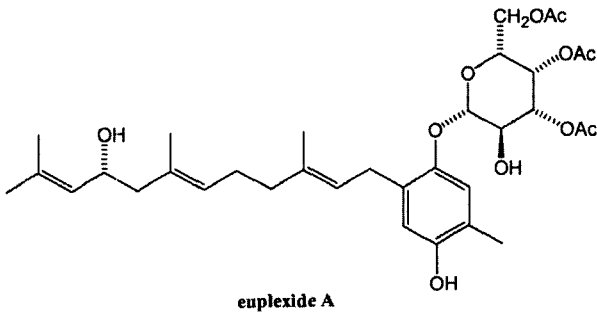
특히 acetone를 이용한 ketal을 합성함으로써 이 물질에 새로 존재하는 두 개의 methyl기가 여러 수소원자와의 NOE를 나타내어 결과적으로 A~C와 D 간의 공간적 상관관계-서로 멀리 떨어져 있어서 직접적인 NOE가 나타날 수 없는-가 명확히 드러났다. 또한 이 과정에서 발견된 Mosher's method의 문제점은 3차원 modelling과 유도체 합성에 의한 CD 분석으로 해결되었다.

최근 남해안의 산호에서 분리한 생리활성 신물질 euplexides의 경우에도 Mosher's method의 문제점이 발견되어 동일한

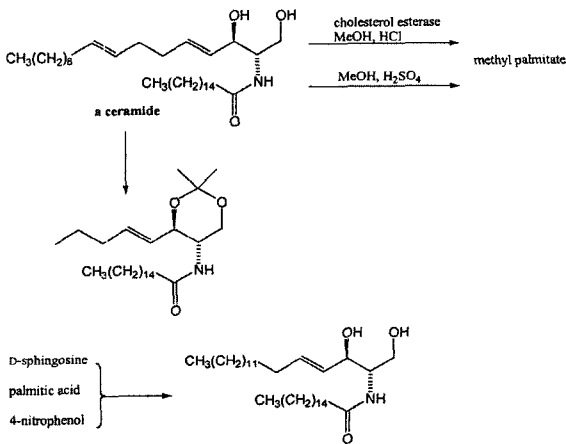


접근방법으로 해소되었다[4].

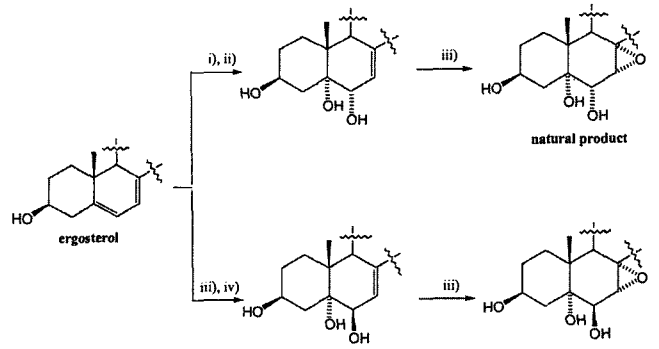
남해안의 연산호 *Acabaria undulata*로부터 분리된 생리활성 ceramides의 구조 결정에서도 동일한 cyclic ketal 형성반응과



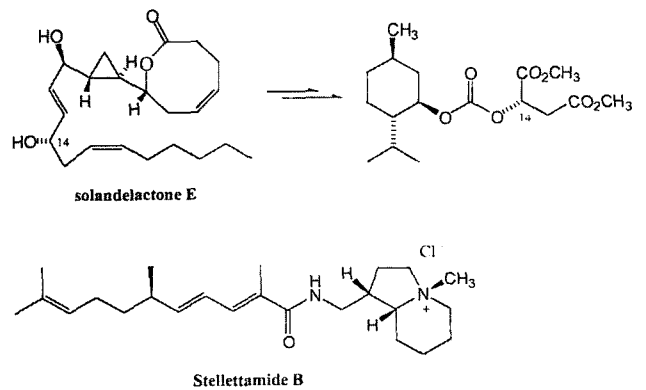
화학적 분해 및 전합성이 이용되었다[5]. 즉 이 물질에 존재하는 두 개의 비대칭 탄소중심의 상대적 입체구조는 acetonide를 이용한 cyclic ketal을 합성한 후에 이 유도체에 대한 NMR분석으로 이루어 졌다. Sphingosine과 fatty acid amide 등 두 섹션부분의 길이의 결정은 산 촉매하에서 methanol로 분해한 후에 얻어진 fatty acid methyl ester의 GC 분석으로 이루어 졌다. 이와는 달리 효소 cholesterol esterase를 사용하여 가수분해한 후에 methanolic HCl로 처리한 경우에도 동일한 palmitoyl acid methyl ester가 얻어 졌다. 이 물질의 절대 입체배열 (absolute configuration)은 함께 분리된 유도체의 전합성의 결과와 편광회절도를 비교하여 2S,3R로 결정되었다. 또한 이 과정에서 기존의 정설과는 달리 드물기는 하나 L-erythro-의 입체 배열을 가진 sphingosine이 존재하는 것이 입증되었다.



동일한 산호 *A. undulata*로부터 분리된 생리활성 polyhydroxysteroids의 경우에는 NMR 상에 있어서 6번 수소와 7번 수소간의 결합상수(coupling constant)가 매우 작았으며 NOESY 실험의 경과도 명확하지 않아 고리 B에 존재하는 hydroxy-epoxide의 입체구조가 쉽게 결정되지 못하였다. 이 문제의 해결을 위해서는 예측되는 상대배열의 유도체를 합성하여 NMR 자료를 비교하는 방법을 이용하였다[6]. 즉 ergosterol로부터 출발하여 서로 다른 반응조건을 이용하여 7번 탄소의 입체배열이 서로 반대되는 두 유도체를 합성한 후에 이들의 수소 NMR자료를 천연물과 비교하였다.

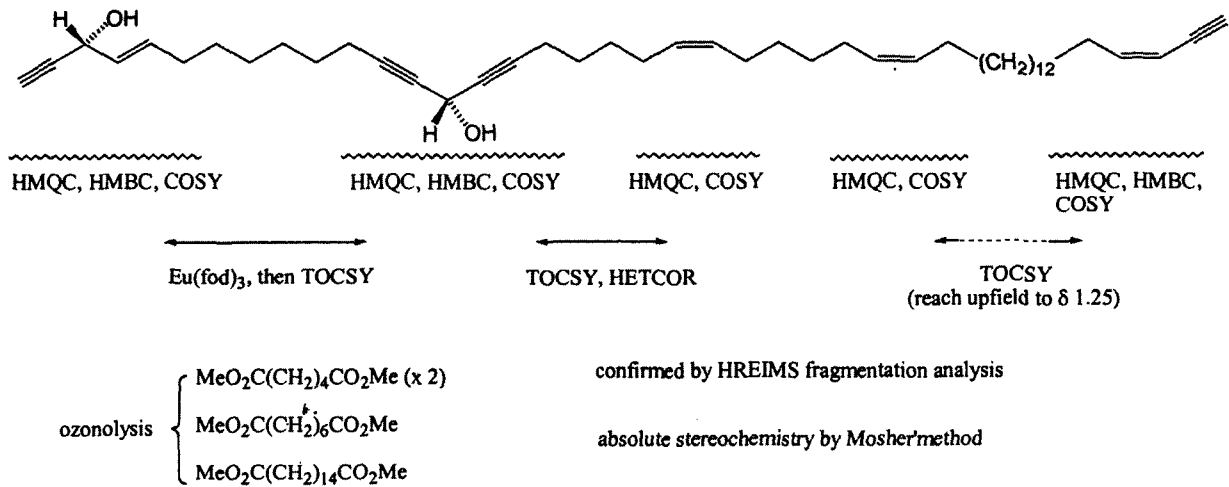


한편 남해안에 서식하는 강장동물 *Solanderia secunda*의 천연물 solandelactones의 입체구조 결정을 위해서는 다양한 ester 유도체의 합성에 의하여 분자의 운동성을 최소화시킨 후에 비로소 NMR 등 분광학적 분석이 가능하였다. 또한 고립된 비대칭 중심(14번 탄소)의 입체구조 결정은 단단계 반응에 의한 화학적 분해(chemical degradation)와 기하 이성질체의 합성 및 GC분석에 의하여 가능하였다[7]. 유사한 접근방법은 해면 *Stelletta* sp.에서 분리된 stelletamide B의 6번 탄소의 입체구조결정에도 이용되었다[8].



남해안의 해면 *Petrosia* sp.로부터 분리된 선형 polyacetylene계 신물질 petrocortyne A의 구조 결정을 위해서는 ozonolysis, Mosher's method 등의 화학적 방법과 함께 HETCOR 실험, shifting agent의 이용 등 고전적인 NMR 분석방법이 함께 활용되었다[9].

### A strategy for structure determination of petrocortyne A



상기한 바와 같이 물질의 양이 적고 불안정한 천연물의 구조 결정을 위해서는 물질의 분광자료에 대한 이해를 바탕으로 하여 최대한의 정보를 획득할 수 있도록 유기화학과 분광학적 지식의 결합이 중요하며 이는 해양천연물 뿐만 아니라 육상생물 유래의 천연물질에도 동일한 것으로 생각된다.

### 참고문헌

1. Faulkner, D. J. 1998. *Nat. Prod. Rep.* **15**: 113-158, and references cited therein.
2. Shin, J., Y. Seo, J.-R. Rho, E. Baek, B.-M. Kwon, S.-H. Bok, and T.-S. Jung. 1995. *J. Org. Chem.* **60**: 7582-7588.
3. Ohtani, I., T. Kusumi, Y. Kashman, and H. Kakisawa. 1991. *J. Am. Chem. Soc.* **113**: 4092-4096.
4. Shin, J., Y. Seo, K.W. Cho, S.-S. Moon, and Y.J. Cho. 1999. *J. J. Org. Chem.* **64**: 1853-1858.
5. Shin, J., and Y. Seo. 1995. *J. Nat. Prod.* **58**: 948-953.
6. Shin, J., Y. Seo, J.-R. Rho, and K.W. Cho. 1996. *J. Nat. Prod.* **59**: 679-682.
7. Seo, Y., K.W. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, B.-M. Kwon, S.-H. Bok, and J.-I. Song. 1996. *Tetrahedron* **52**: 10583-10596.
8. Shin, J., Y. Seo, K.W. Cho, J.-R. Rho, and C.J. Sim. 1997. *J. Nat. Prod.* **60**: 611-613.
9. Seo, Y., K.W. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, and C.J. Sim. 1998. *Tetrahedron* **54**: 447-462.