

天然 Halogen 有機化合物에 對하여

韓 龜 東

덕성여자대학

Natural Halogenated Organic Compounds

Koo Dong HAN

Duk Sung Women's College, Seoul, Korea.

The present review records the known structures of more than 80 organic compounds containing halogens, which may be considered naturally occurring. The format of the review is based on the viewpoint of biochemists. Compounds containing one type of halogen atom have been placed in one of four major division, i.e., structures possessing fluorine, chlorine, bromine or iodine covalently bonded to carbon. Within each major division molecular structures are given along with the species from which the compounds have been isolated, The biological significance, if any, is also mentioned.

서 론

Halogen을 함유하고 있는 천연有機化合物로서 가장 오래前부터 알려진 것은¹⁾ 古代 Egypt時代에 紅紫色染料로서 使用되었던 6,6'-dibromindigotin이며 “달팽이”의 一種인 *Murex brandaris*가 分泌하는 一種의 色素成分으로서 그의 構造가 밝혀진 것은 不過 70年前인 1906年이니 이 一例를 보더라도 halogen 有機化合物에 對하여는 長久한 時日에 걸쳐 關心을 돌리지 않고 있었다는 것을 알 수 있다.

天然 halogen 有機化合物이 學界의 注目を 끌게 된 것은 甲狀腺 hormone인 thyroxin의 發見과 antibiotics에 屬하는 物質中에 halogen을 함유하고 있는 것, 例를 들면 chloramphenicol, chlortetracyclin 등이 抗生治療劑로서의 卓効가 認定됨에 따라서 始作된 것이라 보인다.

1968년에는 FOWDEN²⁾이 30餘種의 natural chlorinated organic compounds를 紹介했고 또 1971년에는 TURNER³⁾가 그의 著書 “Fungal Metabolites”에서 約 60餘種의 halogen metabolite를 紹介하고 있다.

1973년에 SIUDA 등은⁴⁾ 1972年 12月까지 發表된 natural halogenated compounds를 거의 全部 總網羅해서 200餘種을 詳細히 報告하였다.

이것이 天然 halogen 有機化合物에 對한 가장 새로운 綜合報告인데, 이 報告에 依하면 約 75% 以上인 150餘種이 chlor 化合物이고 다음 約 50餘種이 brom 化合物이며 fluorine과 iodine 化合物은 極히 稀少함을 指摘하였고 또 陸產生物(主로 fungi)에서는 主로 chlor 化合物이 發見되었고 海產生物에서는 大部分 brom 化合物이라는 것도 아울러 指摘하고 있다.

이것은 自然環境속에서 chlorine의 濃도가 다른 halogen에 比하여 훨씬 크기 때문이라 생각되며 그럼에도 不拘하고 또 한편에서는 海產物에서 보는바와 같이 brom 化合物이 越等히 많은 것은 앞으로의 興味있는 研究課題라 하겠으며 이 方面에 研究가 進行됨에 따라 brom 化合物의 數는 크게 增大될 것이 豫測되는 바이다.

이와같이 最近에 이르러 急速히 天然 halogen 有機化合物에 關心이 集中되고 있는데 對하여는 다음과 같은 몇 가지 重要한 動機가 있지 않나 思慮되는 바이다. 1) 天然 halogen 有機化合物中에는 卓越한 治療效果가 있는 것이 發見되었고 2) 生物體 特히 微生物에 對한 toxication mechanism을 究明함으로써 醫藥品開發에의 應用이 크게 期待되며 3) 이들 化合物의 生合成mechanism의 究明으로 因하여 合成過程에서의 halogenation에 對한 enzyme 또는 organism 自體의 應用이 可能하고 4) chemotaxonomic field에 있어서도 그의 significance가

豫測되며 5) 끝으로 最近 抗癌作用을 나타내고 있는 halogenated compound가 漸次 發見되어가고 있다.

以上 몇가지 動機라 할까 理由때문에 이들 物質에 對한 探索이 急速度로 進行되고 있음을 推測할 수 있으며 또 그 研究方向에 있어서도 多様하게 展開되고 있음을 볼 수 있다.

即 如何한 organism(高等生物을 包含해서)이 halogen을 incorporate하며 또 그의 incorporation process의 mechanism이 如何한 것인가를 비롯하여 또 大部分의 天然 halogen organic compound가 secondary metabolite 이므로 이런 物質들의 어느 것이 intermediate이며 어느 것이 end product인가? 또는 이들 物質의 physiological function이 무엇이며, 人體에 對한 生理的 效果는 무엇인가? 等等 多方面으로 研究가 始作되고 있는 것으로 알고 있다. 따라서 우리 藥學에 있어서도 이런 分野의 研究가 要請되고 있는 것은 再言을 不要로 하는 것이므로 著者는 이런 見地에서 構造가 確定되고 그들의 作用이 어느 程度 밝혀진 것들만을 골라 그의 source와 構造와 作用等を 다음에 간단히 紹介코저 한다. 이 綜說은 主로 SIUDA⁴⁾의 論文을 引用하였다.

Fluorine

Fluorine 有機化合物은 自然界에서 極히 少數만이 發見되어 있다.

(1) Fluoroacetic acid FCH₂-COOH(I)

1896년까지는 單純히 合成物인 것으로 알려졌었지만 1943년에 MARAIS가 南아프리카 野生植物인 *Dichape-talum cymosum*과 *D. toxicarium* 등으로부터 有毒成分으로서 이 物質을 發見한 以來 最近 其他高等植物, 即 *Palicourea marcgravi*, *Acacia georginae*, *Gastrolobium* species 및 *Oxylobium* species 등에서 이 物質이 發見되고 있다.

*D. toxicarium*은 그의 果實粉末이 殺鼠劑로서 使用되었을 程度로 毒性을 나타내며 이것은 fluoroacetic acid를 包含하고 있기 때문이다.

이와같이 fluoroacetic acid는 猛烈한 毒性을 나타내는데 그 毒作用의 mechanism은 PETERS 一派에 依하여 다음과 같이 밝혀지고 있다.

即 fluoroacetic acid(I)는 生體內에서 fluorocitric acid(II)로 變하며 이것은 TCA-cycle의 aconitase에 對

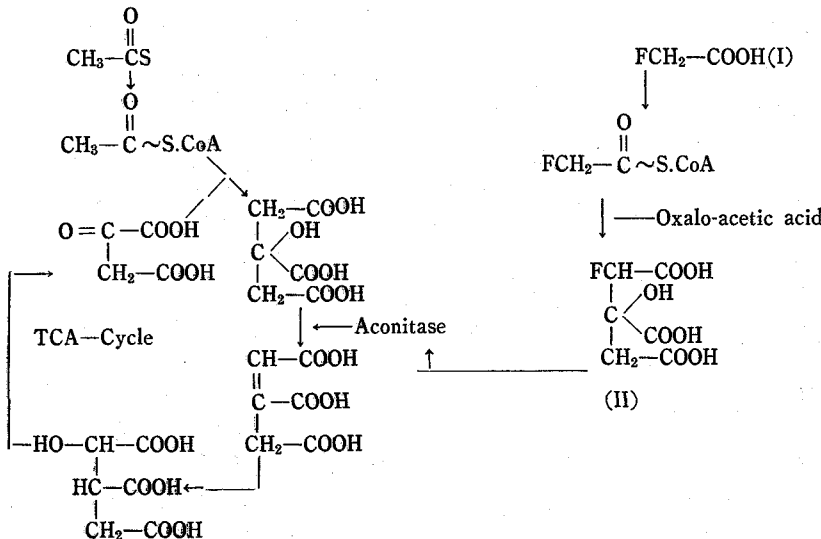


Fig. 1. Mechanism of toxication of fluoroacetic acid

하여 強力한 inhibitor로 作用하기 때문이다(Fig. 1). 그래서 PETERS는 이에 對하여, "lethal synthesis" (致死合成)이란 述語를 使用하기까지 하였다.

(2) Fluoro fatty acids

Fluoroacetate의 研究는 마침내 다른 有毒性 脂肪酸의 發見을 誘導하였다.

지금까지 發見된 主要한 有毒性 fluoro fatty acid를

보면 다음과 같다.

많은 合成 또는 天然 fluoro fatty acid 中에서 짝수(偶數)의 炭素數를 가진 脂肪酸은 有毒性을 나타내지만 홀수(奇數)의 炭素數를 가진 脂肪酸은 毒性을 볼 수 없다. 이것은 分明히 짝수의 脂肪酸은 所謂 β-oxidation에 依하여 fluoroacetic acid로 되며 마침내 fluorocitric acid로 變함으로서 前述한 mechanism에 依하여 毒性

Compounds	Source
(a) ω -fluorooleic acid cis-F(CH ₂) ₈ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH (III)	Seeds of <i>D. toxicarium</i>
(b) ω -fluoropalmitic acid F(CH ₂) ₁₅ -COOH (IV)	"
(c) ω -fluorocapric acid F(CH ₂) ₉ -COOH (V)	"
(d) ω -fluoromuristic acid F(CH ₂) ₁₃ -COOH (VI)	"

을 나타내지만 홀수의 지방산은 β -oxidation에 의하여 無毒한 β -fluoropropionic acid로 變하기 때문에 毒性이 없는 것으로 理解된다.

또 fluorouracil (VII)은 anti-tumor agent로서 널리 알려져 있으나 neurotoxicity가 너무 強해서 이것이 臨床的 應用에 對한 큰 缺點으로 되어 있는 것도 周知의 事實이지만 이와같은 毒性의 出現도 다음에 表示한 바와 같이 代謝에 依하여 fluoroacetic acid가 形成⁹⁾되기 때문이라는 것이 알려져 있다(Fig. 2).

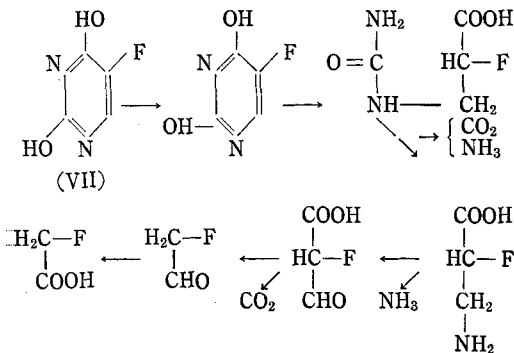
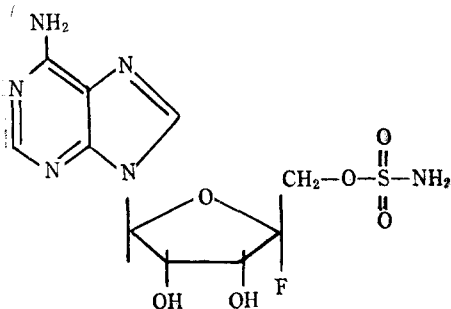


Fig. 2. Toxication mechanism of fluorouracil.

(3) Nucleocidin⁷⁾ 9-(4-fluoro-5-O-sulfamoyl-pentofuranosyl) adenine (VIII)



이 fluoro compound는 *Streptomyces clavus*로부터 分離되었으며 anti-trypanosomal antibiotic로서 알려지게 되었다.

Chlorine

天然 chlor 化合物中에서는 chlortetracycline, chlormphenicol 및 griseofulvin 등이 가장 잘 알려져 있는 것이지만 그외에도 많은 chlorinated metabolites가 antimicrobial activity를 가지고 있으며 또 anti-tumor action을 가지고 있는 것도 多數發見되 있고 其他 強力한 enzyme inhibitor의 作用 또는 plant auxin의 function을 가지고 있는 metabolite들도 알려져 있다.

大部分의 chlor 有機化合物은 fungi 或은 lichen의 metabolite로서 分離되었지만 그러나 어떤 것은 實驗室에서 人工培養에 依하여 生成된 metabolite에 屬하는 것도 있다.

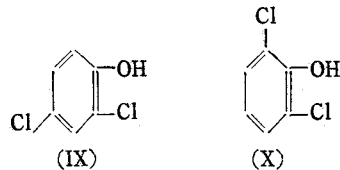
다음에 天然 chlor 有機化合物의 主要한 것들을 다음과 같은 몇가지 物質群으로 나누어서 簡單히 說明코져 한다.

(1) Phenols

이 group에 屬하는 것은 單純한 phenol 或은 그의 methyl ether로서 이中 가장 興味있는 것은 soil *Penicillium*에서 發見된 2,4-dichlorophenol (IX)이다.

이 phenol은 植物 hormone의 作用을 가지고 있으며 fungi의 metabolite 또는 fermentation product로서 分離되어 있다.

이와 關連되어 있는 物質로서 2,6-dichlorophenol (X) 이 最近 “진드기” (*Amblyomma americanum*)에서 分離되어 있는데 이 物質은 所謂 sex-pheromone(sex-attractant와 같은)에 屬하는 物質로서 5萬마리의 “진드기”로부터 250 μ g에 不遇한 物質이 分離되고 있다는 報告가 있으니 天然物質의 純粹分離가 얼마나 힘든 일인가를 엿볼 수 있는 좋은 例라고 생각된다.

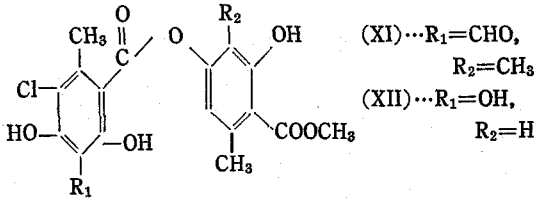


이외에도 10餘種의 chlorinated compound가 fungi의 metabolite 또는 fermentation product로서 分離되어 있다.

(2) Depsides

Depside는 aromatic acid와 phenol과의 ester로서 2種의 chlordepside가 lichen에서 發見되고 있다. 그 하나

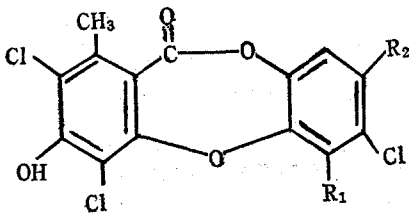
는 chloratranorin (XI)으로서 *Buellia canescens*; *Lecanora rupicola*⁸⁾; *physicia picta*; *Lecidea carpathica* 등의 lichen에서 分離되었고 다른 하나는 tumidulin (XII)으로서 *Ramalina ceruchis*에서 發見되고 있다.



(3) Depsidones

Depsidone가 分子内에서 ether 結合에 依하여 7員環을 形成한 것을 depsidone이라 하는데 2種의 chlorinated depsidone이 fungi와 lichen에서 secondary metabolite로서 發見되고 있다.

그 하나는 nidulin (XIII)이고 다른 하나는 normidulin (XIV)으로서 모두 *Aspergillus nidulans*에서 分離되었다. 이들의 生理作用은 아직 未定이지만 生合成過程에 있어서의 그들의 役割이 主要한 意味가 있다는 것은 疑心할 餘地가 없다.



(XIII) R₁=cis-(Me)=CHMe, R₂=OMe

(XIV) R₁=cis-(Me)=CHMe, R₂=OH

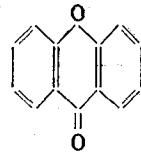
(4) Xanthones

Salicylic acid와 phenol이 閉環해서 xanthone (XV)이 形成되는데 다음 2種의 chlorinated xanthone이 lichen의 natural product로서 또는 pigment로서 分離되어 있다. 即 2,7-dichloronorlichexanthone (VIII, XVI)과 arthothelin (XVII)으로서 前者는 *Lecanora* sp.에서 後者는 *Tapellaria epiphylla*에서 各各 分離되었다.

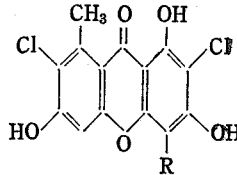
이 외에도 xanthone에 屬하는 chlor化合物 中에서 構造가 밝혀진 것이 10餘種이나 分離되어 있으나 모두 그 作用은 未定으로 今後의 研究에 期待되고 있다.

(5) Griseofulvin과 related compounds

Griseofulvin (XVIII)은 처음에 *Penicillium griseofulvum* *Dierckx*에서 分離되었고 最近에는 其外 많은 *Peni-*



(XV)



(XVI) R=H

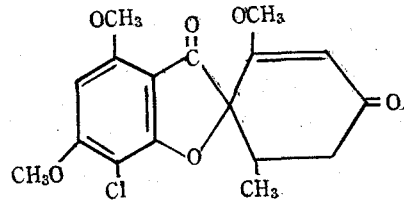
(XVII) R=Cl

cillium species에서 分離되었다.

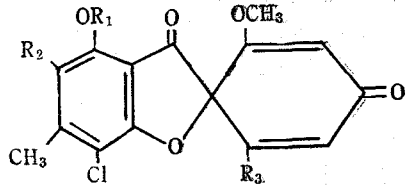
이 物質은 有效한 antifungal antibiotic로서 實用되고 있다.

griseofulvin의 生合成研究過程에서 이와 關聯되어 있는 몇가지 analog가 發見되었다.

即 dehydrogriseofulvin (XIX), aedin (XX) 및 erdin (XXI) 등으로 (XIX)은 *Penicillium potulum*의 culture로부터 (XX)과 (XXI)은 *Aspergillus terreus* Thom.의 cultivated strains에서 分離되고 있다.



(XVIII)



(XIX) R₁=CH₃, R₂=H, R₃=CH₃

(XX) R₁=H, R₂=Cl, R₃=COOCH₃

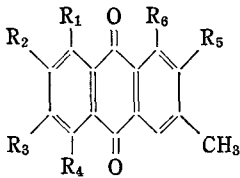
(XXI) R₁=H, R₂=Cl, R₃=COOH

(6) Anthraquinones

지금까지 發見된 chloranthraquinone derivatives는 fungi나 lichen에 依하여 만들어진 有機色素成分이며

大部分 C-1, C-3와 C-8 位置에 -OH 또는 -OMe가 結合되어 있으며 이들의 生理作用은 아직 確實치 않다.

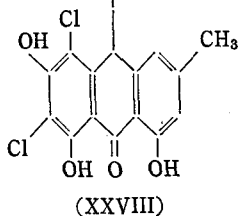
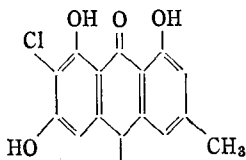
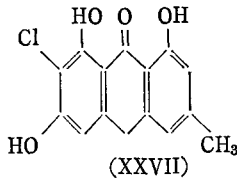
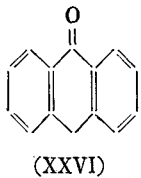
Fragilin (XXII) 및 7-chloroemodin (XXIII)은 *Bessoloma trichololomum*에서 7-chloro-1-0-methylemodin (XXIV)은 *Nephroma laevigatum*에서 各 分離되었고 5-chlorodermolutein(XXV)은 *Dermocybe* species의 果實에서 分離되고 있다.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
(XXII)	OH	Cl	OMe	H	H	OH
(XXIII)	OH	Cl	OH	H	H	OH
(XXIV)	OH	Cl	OH	H	H	OMe
(XXV)	OME	H	OH	Cl	COOH	OH

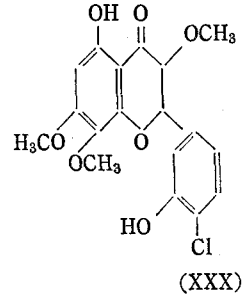
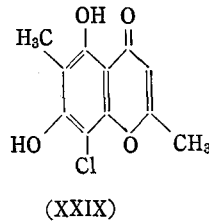
(7) Anthrone derivatives

Anthrone (XXVI)은 anthraquinone이還元된 것으로서 anthrone derivative¹⁰⁾(XXVII)은 *Aspergillus fumigatus*의 culture로부터 分離되었고 그後 또 그의 dimeric anthrone derivative인 flavoobscurin A(XXVIII)¹¹⁾가 *Anaptychia obscurata* VAIN (lichen)에서 發見되었으며 chlorinated bisanthronyl compound가 自然界에서 發見된 것은 이것이 처음이며 그의 生理的作用에 對하여는 確定된 바가 아직 없다.



(8) Coumarins

Sordinone (rupicolon) (XXIX)은 coumarin 誘導體에 屬하는 chlor化合物로서 *Lecanora sordida*와 *L. rupicola*¹²⁾로부터 分離된 antifungal agent이며 chloroflavonin (XXX)¹³⁾은 *Aspergillus Candidus* LINK의 culture strain 으로부터 分離된 coumarin 誘導體이고 antifungal activity를 가지고 있다.



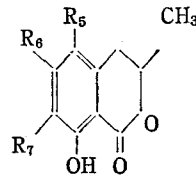
(9) Dihydroisocoumarins

Chlorinated dihydroisocoumarins中에서 가장 重要的한 것이 ochratoxin A (XXXI)로서 몇種의 食品으로부터 有毒成分으로서 分離되었다.

이것은 처음에 SCOTT에 依하여 *Aspergillus ochraceus* WILH에서 分離하여 毒性이 있음이 밝혀졌고 그後 *Aspergillus*의 cultured strain 或은 罐藏된 ham 表面에 生長한 *Penicillium* species로부터 分離되었다.

이외에 또 3種의 chlorinated dihydroisocoumarins. {(XXXII), (XXXIII), (XXXIV)}이 *Sporormia* fungus.로부터 發見되었고 (XXXIV)은 또한 *Periconia macrospinos*에서도 分離되었다.

이들 3種의 chlor 化合物은 弱하나나 antifungal activity가 있음이 밝혀졌다.



(XXXI) R₅=Cl, R₆=O=C-N-COOH, R₇=H
|
-CH₂-C₆H₅

(XXXII) R₅=Cl, R₆=OCH₃, R₇=Cl

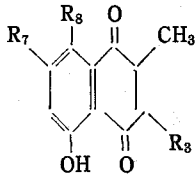
(XXXIII) R₅=H, R₆=OCH₃, R₇=Cl

(XXXIV) R₅=Cl, R₆=OCH₃, R₇=H

(10) Quinones

2種類의 chlornaphthoquinones이 分離되었다. 그 하나는 3-chloroplumbagin(XXXV)으로서 *Plumbago zeylanica*의 뿌리에서 또는 種子植物인 *Prosera intermedia*

및 *D. anglica*에서 分離되었고 다른 하나는 mollisin (XXXVI)으로서 fungus인 *Mollisia caesia* 및 *M. fallens*로부터 分離되었으며 antibiotic activity를 갖고 있다.

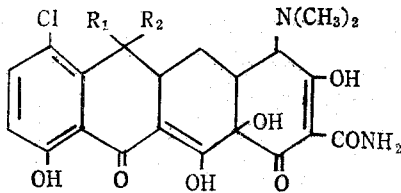


- (XXXV) $R_3=Cl, R_7=H, R_8=H,$
- (XXXVI) $R_3=H, R_7=CH_3, R_8=COCHCl_2$

(11) Tetracyclines

Chlortetracycline(XXXVII, XXIX)(一名 aureomycin)은 가장 잘 알려진 antimicrobial agent로서 最初에 分離된 것은 soil-organism인 *Streptomyces aureofaciens*로부터이며 그後 *Streptomyces* species의 數種의 cultured strains로부터 分離되었다.

이외에 *S. aureofaciens*의 mutants를 利用한 chlortetracycline의 生成成研究中에 그의 類似體인(XXXVIII)가 發見되었으며 이것 亦是強力한 antibial activity를 가지고 있다.



- (XXXVII) $R_1=OH, R_2=CH_3$
- (XXXVIII) $R^1=OH, R_2=H$

chlortetracycline(XXXVII)의 antimicrobial activity의 mechanism에 對하여는 廣範圍한 研究가 이루어진 結果 다음과 같은 結論¹⁴⁾을 얻었다.

即 蛋白質生成過程에 作用하는 것으로서 다음 Fig. 3.에 表示된 바와 같이 aminoacyl-t-RNA가 m-RNA의 genetic code를 判讀하여 ribosome과 結合하는 過程을 抑制함으로써 protein의 生成成이 阻害되며 따라서

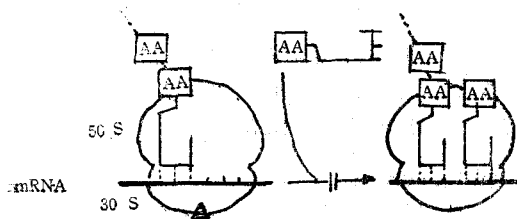


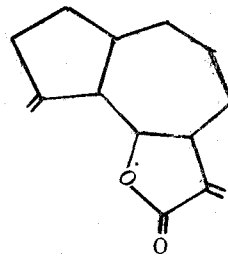
Fig. 3. Schematic representation of antimicrobial mechanism of chlortetracycline.

antimicrobial effect를 나타내는 것으로 判明되었다.

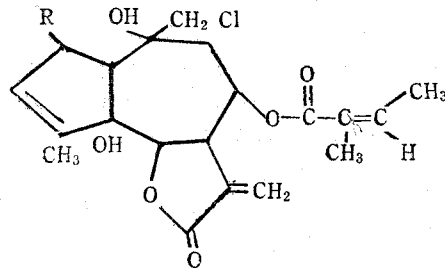
(12) Terpenes

自然界에서 지금까지 發見된 chlorinated sesquiterpene에 屬하는 것은 大部分이 guaianolide sesquiterpene lactone(XXXIX)의 誘導體로서 eupachlorin(XL) 및 eupachlorin acetate(XLI)가 그의 代表的 化合物이며 모두 *Eupatorium rotundifolium* L.에서 分離되었으며 in vitro에서 cytotoxic activity를 가지고 있다. 特히 後者는 WALKER 256 (intramuscular carcinosarcoma in rats) test¹⁵⁾에서 注目할만한 activity를 나타낸다.

Guaianolide sesquiterpene lactone은 다음과 같은 過



(XXXIX)



- (XL) $R=OH$
- (XLI) $R=OAc$

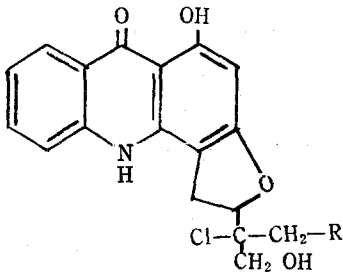
程에 依하여 sesquiterpene인 germacrene B(XLII)로부터 生成된다는 것이 밝혀지고 있다¹⁶⁾ (Fig.4.).

(13) Pyrroles, Indoles, and Alkaloids

이 group에 屬하는 것 中에는 antimicrobial activity를 갖고 있는 것이 몇개 있다.

pyrrolnitrin(XLIII)¹⁷⁾이 그 代表的인 物質로서 強力한 antimicrobial agent인데 *Pseudomonas pyrocinia*로부터 分離되었으며 protein, DNA, RNA 등의 合成을 抑制하는 것으로 알려져지고 있다.

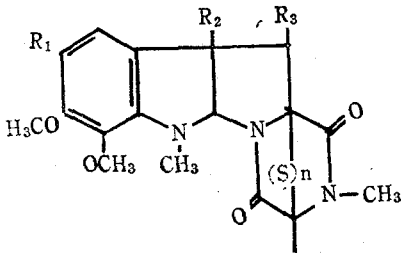
이 物質의 構造가 밝혀진 後 數種의 다른 chlorinated metabolite 即 isopyrrolnitrin(XLIV)과 oxyrrolnitrin(XLV)이 前記한 bacteria의 cell에서 分離되었다. 이들



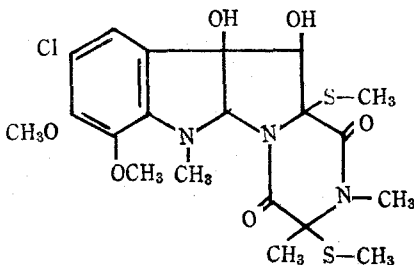
- (LI) R=H
(LII) R=OH

見되었으며 cytotoxic fungal metabolite이다.

이 중에서 He La cell에 對한 cytotoxic effect는 *Sporidesmin E*가 가장 強하고 sulfur bridge가 開裂된 sporidesmin D는 전혀 toxic effect가 없음을 볼 때 sulfur bridge가 effect를 나타내는데 對하여 成要不可缺하다는 것을 알 수 있다.



- (LIII) R₁=Cl R₂=OH R₃=OH n=2
(LIV) R₁=Cl R₂=OH R₃=OH n=2
(LV) R₁=Cl R₂=OH R₃=OH n=3

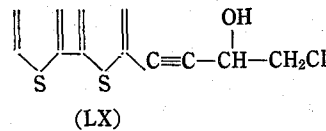
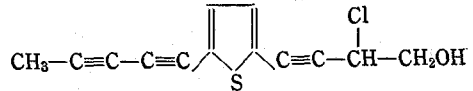
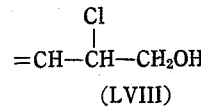
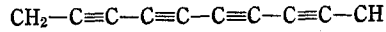
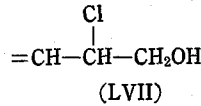
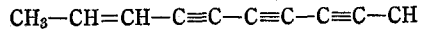


(LVI)

(14) Polyacetylenes

Chlorine을 包含하고 있는 polyacetylene과 thiophenic polyacetylene이 最近 數種의 高等植物에서 發見되어 注目을 끌고 있는데 그중 몇가지 構造가 밝혀진 것을 보

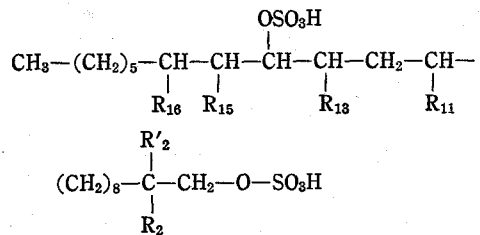
면 다음과 같다.



(LVII)는 *centaurea* L.에서 (LVIII)는 *C. ruthenica* LAM.에서 (LIX)는 *Echinops* L.에서 그리고 (LX)는 *Tagetes minuta* L.의 뿌리로부터 各各 分離되었으며 그의 作用에 對해서는 아직 밝혀지지 않았으나 그의 構造로 보아 特殊한 biological activity가 期待된다.

(15) Sulfolipids

Ochromonas danica (phytoflagellate)의 culture로부터 얻은 sulfolipids를 酸加水分解하면 chlor를 包含하는 數種의 diol를 生成하는데 그중에서 다음과 같은 chlorinated compound를 얻었다.



- (LXI) R₂=R'₂=R₁₁=R₁₃=R₁₅=R₁₆=Cl
(LXII) R₂=R'₂=R₁₁=R₁₅=R₁₆=H, R₁₃=Cl
(LXIII) R₂=R'₂=R₁₃=R₁₆=H, R₁₁=R₁₅=Cl

이들 物質은 強力한 enzyme inhibitor로서 fatty acid의 合成을 阻害한다.

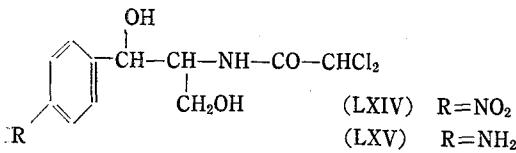
(16) miscellaneous

以上 紹介한 天然 chlor 化合物 以外에 또한 가장 잘 알려져 있는 것에 chloramphenicol(LXIV)을 除外할 수는 없을 것이다.

chloramphenicol은 周知하는 바와 같이 broad spectrum을 가지고 있는 antibiotic으로서 蛋白質 合成을 阻害한다.

1947~8년에 soil actinomycete (土壤放線菌)에 屬하는 *Streptomyces venezuelae*에서 分離¹⁸⁾되었고 1949년에 그의 構造¹⁹⁾가 決定되었다. 前記微生物을 利用한 人工培養에서 그의 amino derivative(LXV)가 分離되었는데 이는 生合成的 見地에서 볼 때 chloramphenicol의 biological precursor로 생각된다.

以上外에 10餘種의 天然chlor化合物이 報告되고 있는데 이中에는 antileukemic, antitumor, 또는 antibacterial agent로서 相當히 效果가 알려진 것들도 있다.



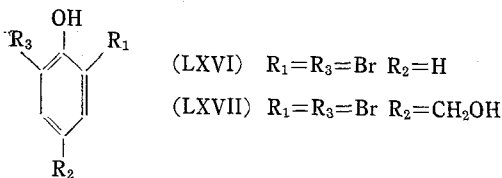
Bromine

Natural source로부터의 有機brom 化合物은 極히 稀少하였고 단지 chlorinated antibiotic로부터 Cl代身 Br로 代置하였을 때 culture media에서 몇個의 brom 化合物을 얻는데 不遇하였다.

그러나 最近 不遇 6年間에 50餘種의 brominated compound가 얻어지고 있다. 이들中 大部分이 phenolic, dyrrolic (또는 indolic) 또는 terpenoid product들이며 특히 이것들은 주로 marine organism (red seaweed, sponges etc.)에서 分離되고 있다는 點이 注目할만하다.

그리고 이러한 phenols 또는 pyrroles 등이 antibacterial activity를 나타내고 있으나 大部分이 너무 毒性이 強하거나 또는 有效하게 使用하기에는 不充分한 強度를 가지고 있어 實用에는 이르고 있지 않는 것들도 많으며 또 個中에는 Cl과 함께 結合되어 있는 것도 있다.

(1) Phenols, Analogs related to tyrosine



Phenol derivative는 大概 抗菌性(antibacterial properties)이 있다. 이中 2,6-dibromophenol (LXVI)²⁰⁾은 marine worm(海蟲)인 *Balanoglossus biminienis*에 依하여 만들어지는 物質로서 敵의 攻撃으로부터 自身을 防禦하는 目的으로 使用되는 것이다.

또 仁藻類에 屬하는 *Odonthalia dentata* L. 및 *Rhodomela confervoides* (Hudson)에서는 2,6-dibromo-p-hydroxymethylphenol(LXVII)²¹⁾가 分離되었는데 이것亦是 前記와 같은 作用을 가지고 있다.

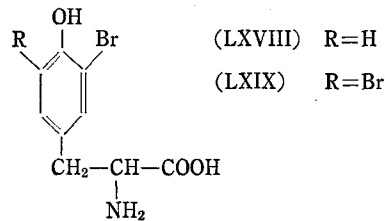
(2) Tyrosine

海産生物에는 brom化 tyrosine 및 그의 derivative를 生成하는 것들이 있다.

*Spongia officinalis obliqua*로부터 또는 molluse(軟體動物)인 *Buccinum undatum* L.에서 얻은 硬蛋白質의 加水分解産物中에서 或은 *Limulus polyphemus* L.의 견겔로부터 monobromotyrosine(LXVIII)이 分離되고 있다.

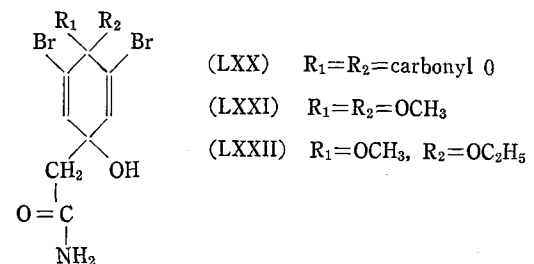
또 산호의 *Gorgonia* species에서 처음으로 dibromo compound(LXIX)가 發見된 後 despongia sponges에서 最近에는 *Buccinum undatum* 및 *Limulus polyphemus*에서도 이 物質이 發見되고 있다.

monobromomonochlorotyrosine도 後者의 二 organism에서 發見되었다.



如斯한 marine sponges의 brom 化合物에 對한 계속적인 研究에 依하여 最近에 또 強力한 antibacterial brominated compound(LXX)가 *Verongia cauliformis* 및 *V. fistularis* 或은 *V. aerophoba* 등에서 分離되어 注目を 끌고 있다.

(LXXI)이 *V. fistularis*에서 發見되었고 *Verongia* species에서는 (LXXII)가 發見되고 있다.

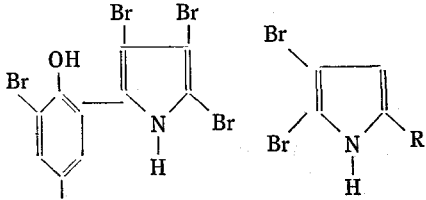


(3) Pyrroles

Antibacterial properties를 가지고 있는 brominated pyrroles이 bacteria 或은 marine sponges에서 分離되고 있다

예를 든다면 marine bacterium인 *Pseudomonas brom-*

*outilis*로부터 antibiotic substance(LXXIII)가 분리되었고 *Agelas oroides*로부터는 一連의 metabolites (LXXIV, LXXV, LXXVI)가 분리되고 있다.



(LXXIII)

(LXXIV) R=CN

(LXXV) R=COOH

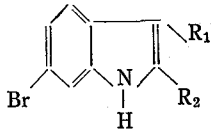
(LXXVI) R=CONH₂

(4) Indoles

이 group에 屬하는 天然有機 brom 化合物로서 歷史的으로 興味있는 것은 6,6'-dibromoindigotin(LXXVII)이다.

이 物質은 古代 Egypt時代에 仁紫色(tyrian purple) 染料로서 使用되었던 것으로 “달팽이”의 一種인 *Murex brandaris*가 分泌하는 一種의 色素成分으로 그 構造가 決定된 것은 1906年이다. 天然 halogen 有機化合物로서 처음으로 人類에 依하여 利用된 것이라는 點에서 큰 意義가 있다고 본다.

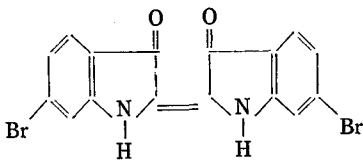
또 前記한 生體色素成分의 生物學的 前驅物質이라고 생각되는 3種의 indole derivative(LXXVIII, LXXIX, LXXX)가 數種의 腹足類動物인 *Murex*와 *Purpura* species의 ink glands에서 分離되었고 이것은 아마도 自衛上의 目的을 가진 것으로 思慮된다.



(LXXVIII) R₁=OSO₃K, R₂=H

(LXXIX) R₁=OSO₃K, R₂=SO₂CH₃

(LXXX) R₁=OSO₃H, R₂=SCH₃

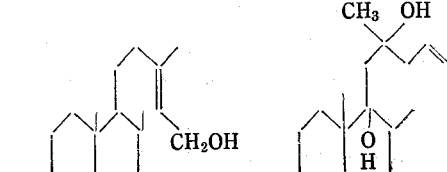


(LXXVII)

(5) Terpenes

自然界에서 最初로 發見된 brominated diterpene은

aplysin 20(LXXXI)으로서 軟體動物(molluse) *Aplysia kurodai*에서 分離되었고 또한 最近 또하나의 diterpene에 屬하는 bromine 誘導體(LXXXI)가 red alga인 *Laurencia concinna*에서 分離되고 있다.



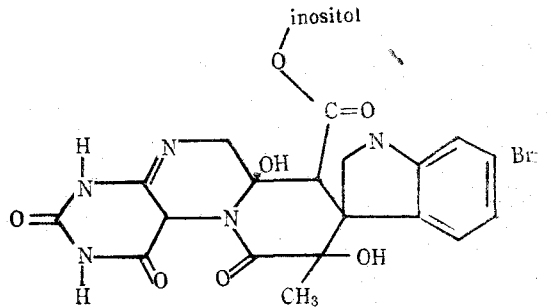
(LXXXI)

(LXXXII)

(6) miscellaneous

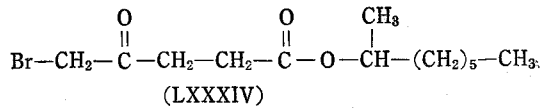
上述한 brom 化合物外에도 多數의 異例의인 또는 複雑한 分子構造를 가진 것들이 發見되고 있다.

이중에는 toxin이 存在하는 것도 있는데 그 한 例로서 “surugatoxin”(LXXXIII)이라고 命名한 것이 *Babylonia japonica*에서 分離되고 있다.



(LXXXIII)

또 稀貴하게도 non-marine source로부터 發見된 brom 化合物(LXXXIV)이 사람의 뇌척추액(cerebrospinal fluid)에서 分離되었으며 이 物質은 rabbit, cat, mice 等に 對하여 아주 強力한 催眠效果(sleeping effect)를 나타내고 있어 큰 興味를 끌고 있으며 이를 어떻게 利用할 수 있는가 또는 人體에 對해서 이 成分이 무슨 作用을 하고 있는가等 많은 問題를 提示하고 있다.



(LXXXIV)

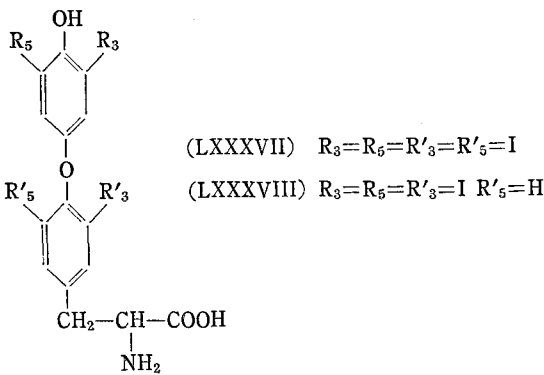
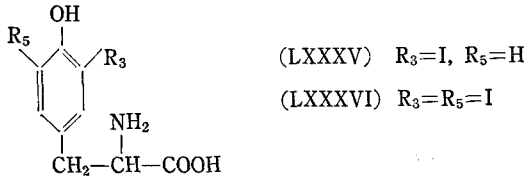
Iodine

Iodine 化合物의 甲狀腺機能에 對한 作用이 너무나 重要하였기 때문에 이에 對한 研究는 上述한 總有機

halogen 化合物에 對한 것보다 더 廣範圍하게 이루어진 것을 우리는 잘 알고 있으나 一般적으로 iodine 化合物은 chlorine이나 bromine 化合物에 비하여 自然界에 있어서의 그의 出現頻도가 極히 微微한 것도 否認할 수 없는 事實이다.

따라서 本論述에서는 iodinated amino acid 몇 種類만을 記載하는데 그치고저 한다.

monoiodotyrosine(LXXXV, MIT) diiodotyrosine (LX



XXVI, DIT)은 잘 알려져 있는 化合物로서 gorgonia (산호충류), sponges, 海藻類 및 動物의 甲狀腺蛋白質 등의 成分으로 되어 있고 特히 thyroid hormone인 3,3',5,5'-tetraiodothyronine(LXXXVII, T_4 , thyroxine) 및 3,3',5-triiodothyronine (LXXXVIII T_3)의 前驅物質로 되어 있는 것이다.

MIT나 DIT는 그 單獨으로는 生理的 作用이 없는데 反하여 T_3 는 T_4 의 4~5배의 hormone作用을 가지고 있고 大部分이 protein (thyroglobulin)과 結合되어 있다.

<1976. 8. 20접수>

문 헌

1. 刈米達夫: 植物成分의 化學

2. SIUDA, J.F. and DEBERNARDIS, J. F.: *Lloydia*, **36**, 107 (1973)
3. TURNER: *Fungal Metabolism* (1971)
4. SIUDA, J.F. and DEBERNARDIS, J.F.: *Lloydia*, **36**, 107 (1973)
5. PETERS, R.A. and MORRISON, J.F.: *Biochem. J.*, **58**, (1954)
6. KOENIG, H.: *Arch. Neurol.*, **23**, 155 (1970)
7. THOMAS, S.O.: *Antibiotics Ann.* (1957)
8. DELVIN, J.F., FALSHAW, C.P. and OLLIS, W.D.: *J. Chem. Soc.*, 1218 (1971)
9. JASON, L.M. and SEVILLA-SANTOS, P.: *Chem. Abst.*, **75**: 72756
10. YAMAMOTO, Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, (1968).
11. YOSIOKA, I., YAMAUCHI, H., MORIMOTO, K. and KITAGAWA, I.: *Tetrahedron lett.* 1149 (1968).
12. FOX, C.H. and HUNECK, S.: *Phytochem.*, **8**, 1301 (1969).
13. RICHARDIS, M. and BIRO, I.E.: *J. Antibiot.*, **22**, (1969).
14. SARKER, S. and THACH, R.E.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **60**, (1968).
15. KUPCHAN, S.M., KELSEZ, J.E. and CASSADY, J. M.: *Tetrahedron lett.* 3517 (1968).
16. NAKANISHI, K., GOTO, T., IRO, S., NATORI, S. and NOZOE, S.: *Natural Products Chemistry*, **1**, 101 (1974). Academic Press.
17. NOSE, M. and ARIMA, K.: *J. Antibiot.*, **22**, (1969).
18. EHRLICH, J., BARTZ, Q.R. and SMITH, R.M.: *Science*, **106**, (1947).
19. REBSTOCK, M.C., CROCKS, JR., H.M., CONTROULIS, J. and BARTZ, Q.R.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 2458 (1949).
20. ASHWORTH, R.B. and CORMIER, M. J.: *Science*, **155**, 1558 (1967).
21. CRAIGIE, J. S. and GRUENIG, D.E.: *Science*, **157**, 1058 (1967)