

대표연구자



장석복

기초과학연구원 분자활성촉매반응연구단 단장
한국과학기술원 화학과 특훈 교수

Tel. 042-350-2841

E-mail. sbchang@kaist.ac.kr

연구진



박윤수

두 얼굴의 거울상 이성질체, 하나만 선택해 만든다

원하는 유형만 99% 골라 합성하는 촉매 개발... 신약 개발의 새로운 장 열어

연구배경 및 필요성

신약 개발의 기초가 되는 키랄성 이성질체

자연계의 많은 분자들은 자신과 똑 닮은 '쌍둥이 분자'를 갖고 있다. 이들은 구성하는 원소의 종류와 개수가 같아도 서로 완전히 다른 성질을 나타낸다. 특히 쌍둥이 분자가 서로를 거울에 비친 모습과 같은 형상을 띤 경우를 '거울상 이성질체'라고 한다. 거울상 이성질체는 왼손과 오른손처럼 서로를 거울에 비추보면 같은 모양이지만, 아무리 회전시켜도 겹칠 수 없는 이성질체를 말한다. 카이랄성(Chirality)이라고 불리는 이 특성은 의약품 개발 과정에도 매우 중요하다. DNA, 단백질 등 생체물질 역시 카이랄성을 지녀 개발된 약물의 유형에 따라 각각 다른 생리활성을 나타내는 의약품이 되기 때문이다. 하지만 한쪽 이성질체만을 선택적으로 합성하는 비대칭반응은 아직까지 현대 화학의 난제로 꼽힌다.

기술의 내용 및 성과의 차별성·우수성

새로운 이리듐 촉매의 개발로 유기 화학 합성의 난제 해결

본 과제를 통해 두 개의 거울상 이성질체 중 한 종류의 분자만을 선택적으로 합성할 수 있는 새로운 촉매를 개발했다. 연구팀은 2018년 세계 최고의 국제학술지 '사이언스(Science)'에 자연계에 풍부한 탄화수소를 고부가가치의 감마-락탐 화합물로 전환시키는 촉매를 개발한 데 이어, 이 연구에서는 의약품의 중요한 골격 구조가 되는 카이랄 락탐만 선택적으로 제조하는 기반 기술을 확보했다. 이번에 개발된 '카이랄 다이아민' 골격을 포함한 이리듐 촉매는 99% 이상의 정확도로 거울상을 선택할 수 있다. 카이랄성을 왼손과 오른손으로 비교했을 때, 왼손잡이성 이리듐 촉매를 사용하면 왼손잡이성 감마-락탐이, 오른손잡이성 이리듐 촉매를 사용하면 오른손잡이성 감마-락탐이 제조된다. 필요에 따라 카이랄성을 골라서 합성할 수 있게 된 것이다. 한쪽 유형의 이성질체만 선택적으로 합성하는 비대칭반응은 현대화학의 난제로 꼽히는 과제다. 연구진은 계산화학과의 융합을 통해 이 난제를 해결했다. 우선, 컴퓨터를 이용한 계산화학 시뮬레이션을 통해 높은 선택성을 원인을 분석했다. 그 결과, 왼손잡이성 촉매를 사용한 경우에는 락탐의 합성과정에서 카이랄 다이아민 촉매와 탄화수소화합물 사이 일시적 수소 결합이 발생하고, 이로 인해 왼손잡이성 락탐 형성이 촉진된다는 사실을 확인했다. 시뮬레이션 결과를 토대로 실험화학을 통해 실제로 다양한 구조의 카이랄 락탐 화합물을 합성했다. 최적화된 촉매를 계산화학으로 분석하여 예측하고, 실험에 돌입하는 체계적 접근법 덕분에 새로운 촉매를 개발할 수 있었다. 약효를 갖는 의약품의 핵심 단위만 선택적으로 제조할 수 있는 기반 기술로 향후 유기합성 및 의약품 연구로 이어져 부작용을 덜고, 효과는 높은 신약 개발로 이어질 것으로 기대된다. 이 성과는 세계 최고의 국제학술지 '네이처 카탈리시스(Nature Catalysis)'지에 게재와 함께 주목할 논문으로 하이라이트 되었다.

정부지원내용

- **사업명(부처명)**
기초과학연구원연구운영비지원사업 (과학기술정보통신부)
- **과제명**
분자활성 촉매반응 연구
- **총 연구기간**
2018년 ~ 2019년



과학기술적 파급효과

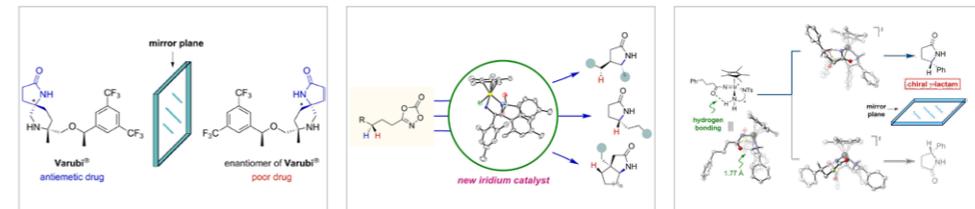
수소결합을 비대칭 유기 합성에 응용

새로운 이리듐 촉매 성능의 근원으로 지목된 수소 결합은 자연계의 많은 화합물에서 쉽게 찾아볼 수 있다. 이번 연구에서는 컴퓨터를 이용한 계산 화학과 실험 화학을 융합해 수소 결합이 입체 선택성에 미치는 중요성에 대해 과학적 증거들을 제시했다. 높은 거울상 선택성의 근본적인 원인을 밝히기 위해 범밀도함수이론(density functional theory)을 이용한 양자화학적 평가와 단결정 X-Ray 구조 분석(single crystal X-ray diffraction) 등을 수행한 결과, 새로운 촉매와 기질 사이의 일시적인 수소 결합 형성이 카이랄 락탐을 형성하는데 중요한 요소임을 밝혀냈다. 이러한 메커니즘적 이해 바탕으로 유사한 수소 결합들을 응용한다면, 추후 더욱 다양하고 복잡한 분자 골격을 쉽고 빠르게 합성할 수 있을 것으로 기대된다.

경제사회적 파급효과

새로운 경로를 통해 의약품의 골격 합성

기존에 보고된 촉매들은 높은 거울상 이성질성을 갖는 카이랄 락탐을 효율적인 방법으로 합성할 수 없었다. 본 연구는 탄소-수소 활성화 반응이라는 매우 직관적인 전략을 바탕으로 값싼 원료 물질을 값비싼 카이랄 락탐으로 전환시킬 수 있는 최초의 방법이다. 특히, 원유 정제시 얻어지는 부산물인 탄화수소 유도체를 시작 물질로 활용하여 수많은 의약품의 골격 구조가 되는 카이랄 락탐을 합성 할 수 있는 길이 열리게 되었다. 새롭게 개발한 이리듐 촉매를 이용해 합성된 다양한 카이랄 락탐 화합물은 생물학적 활성이 높은 다양한 물질들로 쉽게 합성할 수 있다. 대표적으로 자연계에는 존재하지 않는 비자연적 감마 아미노낙산(GABA) 등을 만들 수 있다. 뿐만 아니라, 고전적인 화학 합성법으로는 복잡해서 만들 수 없었던 새로운 구조도 손쉽게 얻을 수 있게 되어 신약 개발에 밑거름이 되는 기초 기술을 제공할 것으로 예상된다.



카이랄 락탐을 응용한 실제 의약품과 거울상 이성질체에 대한 예시

새로운 키랄성 이리듐 촉매 모식도

컴퓨터 시뮬레이션을 응용한 촉매 개발

Real Story

본 연구단은 선행 연구에서 얻은 이해를 바탕으로 향후 이리듐 같은 희토류를 넘어 지구상에 훨씬 많이 존재하는 전이금속 등을 활용해 더 높은 경제성을 확보한 새로운 촉매를 만들어갈 계획이다.

주요 연구개발 성과

[논문]
• Park, Y.; Chang, S. Nature Catalysis 2019, 2, 219-227.

[특허]
• 카이랄 감마-락탐 화합물의 제조방법 및 이를 위한 금속 착체. 한국, KR10-2018-0174064.

용어해설

카이랄 다이아민
아민 형태의 작용기 두 개가 존재하는 카이랄성 유기 분자로서, 유기화학에서 다양하게 응용되는 화합물이다.