

마나베의 노벨상과 동조사회 일본이 우리에게 던지는 메시지

마나베 교수의 수상 소식에 기후학자로서 반가움과 긍지도 컸지만, 한편으로는 기후학의 새로운 도전, 그리고 후학 양성에 대한 고민도 깊어졌다. 마나베 교수를 처음 만난 건 1984년 미국 프린스턴대학에서였다. 당시 나는 마나베 교수가 이끄는 지구유체역학프로그램에 박사후연구원으로 참여했다. 작고 마른 체구의 마나베 교수는 명랑하고 유쾌한 과학자였다. 당시 연구그룹의 리더였던 마나베 교수는 선후배를 막론하고 누구에게나 배우려는 열린 자세로 지적 호기심을 언제 어디서나 유감없이 드러냈다. 이름 없는 박사후연구원의 방도 수시로 찾아와 ‘연구가 어떻게 진행되는지’, ‘어떤 점이 흥미로운지’ 물었으며, 과학자의 자세에 대해 조언해주었다. 세미나에서도 마찬가지로였다. 마나베 교수는 늘 가장 많은 질문을 했고, 자신과 다른 의견도 유연하게 받아들였다. 그는 과학자로서 전문성을 한결같이 강조했는데, 그가 연구자로서 한 우물을 팔 수 있었던 배경에는 당시 연구소장이었던 스마그렌스키의 격려가 컸다며 리더의 중요성을 항상 강조하기도 했다.

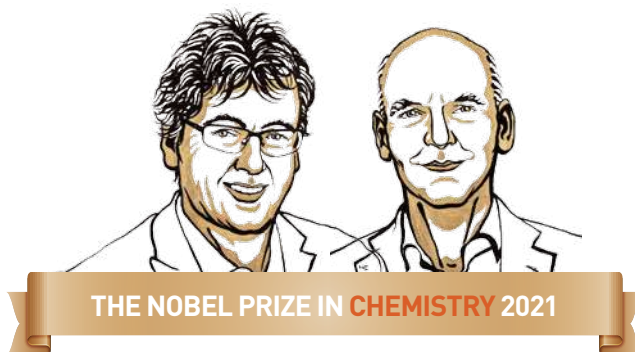
동경대에서 박사학위를 마친 마나베 교수는 1958년 미국 국립해양대기청(이하 NOAA) 지구기후연구팀에 합류했다. 차트를 그리며 기상을 예측했던 시절이었고, 컴퓨터를 이용한 날씨와 기후 예측은 미국 정부와 과학자들의 숙원이었다. 이에 NOAA는 선도적으로 컴퓨터 연구를 진행해온 프린스턴대와 함께 지구물리학 유체역학연구소를 설립했다. 마나베 교수가 속한 연구그룹은 1960년 프린스턴대로 자리를 옮겼고, 세계에서 가장 큰 슈퍼컴퓨터를 활용한 기후 연구에 착수했다. 하지만, 마나베 교수는 5년간 단 편의 논문도 쓰지 못했다. 그럼에도 연구소장인 스마그렌스키는 마나베 교수가 지구대순환모델 개발에 집중할 수 있도록 지원했고, 1967년에 이르러 결실을 보았다.

마나베 교수의 노벨상 수상 기자회견이 유튜브로 중계됐다. 일본 기자가 ‘왜 국적을 버리고 미국에 귀화했는지’ 묻자 그는 다음과 같이 답했다.

“일본은 조화를 중요시하는 동조사회로, 과학자의 독특한 개성을 받아들이지 못한다. 일본에서의 ‘YES’는 진짜 ‘YES’가 아니다. 자신은 동조사회에서 살 수 있는 능력이 없었다.”

해마다 노벨상 시즌만 되면 ‘우리는 언제쯤?’이란 질문이 쏟아진다. 현실은 어떤가? 과학자의 창의와 개성을 강조하지만, 우리 역시 조직과 동조할 때 생존율이 높아지는 동조사회임을 부정하기 어렵다. 연구가 깊어질수록 지식의 숙련과 숙성이 중요한데, 젊어서 재능을 보인 과학자일수록 성과 창출에 쫓겨 과학자의 모습을 한 행정가로 살게 되는 경우를 목도하곤 한다. 마나베 교수에게도 위기는 있었다. 1984년 프린스턴 대학 지구물리학 유체역학연구소장이 은퇴하자 모두가 신입 소장으로 마나베 교수를 추천한 것이었다. 하지만 그는 끝까지 연구실을 지켰다. 웬만한 욕심으로는 쉽지 않은 일이다.

내가 공부하던 1980년대는 마나베 교수 외에도 아라카와, 가사하라, 미야하가 등 일본 출신 기상학자들이 미국의 과학계를 주름잡았던 때였다. 그들의 공통점은 1950년대 일본 동경대학 소노라는 걸출한 교수의 문하에서 수학했다는 점이다. 그러나, 1980년대까지 세계를 주름잡던 일본의 기후학은 동조사회 패러다임을 깨지 못한 채 도약의 기회를 놓친 것이다. 마나베 교수와 일본의 사례는 미래 과학기술 사회를 준비해야 하는 우리에게 시사하는 바가 크다. 젊은 과학자들이 성장하고 위대한 과학이 탄생하려면, 훌륭한 스승, 그리고 선진적인 지원시스템의 뒷받침이 중요함을 다시금 깨달아야겠다. 현재 우리나라의 연구 역량은 모든 분야에서 세계적인 수준이다. 그러나, 우리도 노벨상이 목표가 아닌 다양성을 인정하는 연구문화를 목표로 나아가야 할 때다. 현재 젊은 과학자들의 연구가 훗날 노벨상 수상의 씨앗이 될지 어찌 알겠는가! 그렇게 되기를 바란다. 🌱



유기분자를 촉매로 사용하고, 비대칭 촉매반응의 한 분야로 이 개념을 확장시킨 공헌으로 독일 막스 플랑크 연구소 벤자민 리스트 교수와 미국 프린스턴 대학 데이비드 맥밀란 교수가 2021년 노벨화학상의 영예를 안았다. 통상적으로 유기분자는 유기반응에서 단순히 출발물질 또는 생성물로만 여겨져 왔으나, 작은 분자량을 갖는 이 유기물질이 촉매로 작용할 수 있다는 사실을 착안하여 “유기촉매 (Organocatalyst)”라는 학술적 용어를 2000년대 초에 도입하면서부터 비대칭 촉매반응의 한 분야로 새롭게 자리매김하기 시작하였다.

유기화학자라면 Nicolaou와 Sorensen 교수에 의해 편집된 “Classics in Total Synthesis”라는 책을 접해 봤을 것이며, 이 책의 서문에 다음과 같은 글귀가 담겨 있다.

“In a catalytic asymmetric reaction, a small amount of an enantiomerically pure catalyst, either an enzyme or a synthetic, soluble transition metal complex, is used to produce large quantities of an optically active compound from a precursor that may be chiral or achiral.”



글 _ 양정운 성균관대학교 에너지과학과 교수

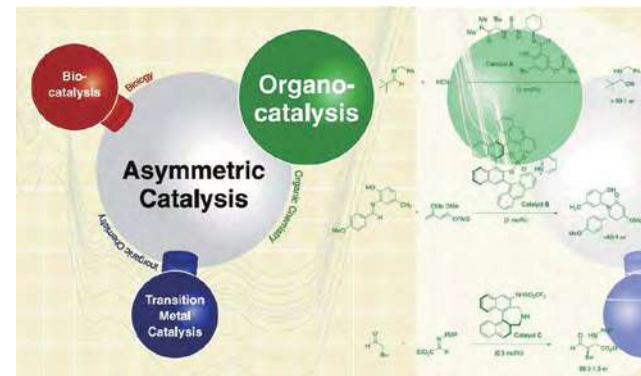
고려대학교 화학과-KIST에서 박사 학위를 받았다. 전공분야는 유기화학이며, 현재 바이오 에너지 생산을 위한 효율적이고 지속 가능한 방법론의 개발을 목표로 연구 중이다. 성균관대 임용 전 독일 막스플랑크 연구소에서 박사후연구원, 상임연구원, 그룹리더로 재직할 바 있다.

도전과 집념에서 나온 신개념: 비대칭 촉매반응에 대한 유기적 접근

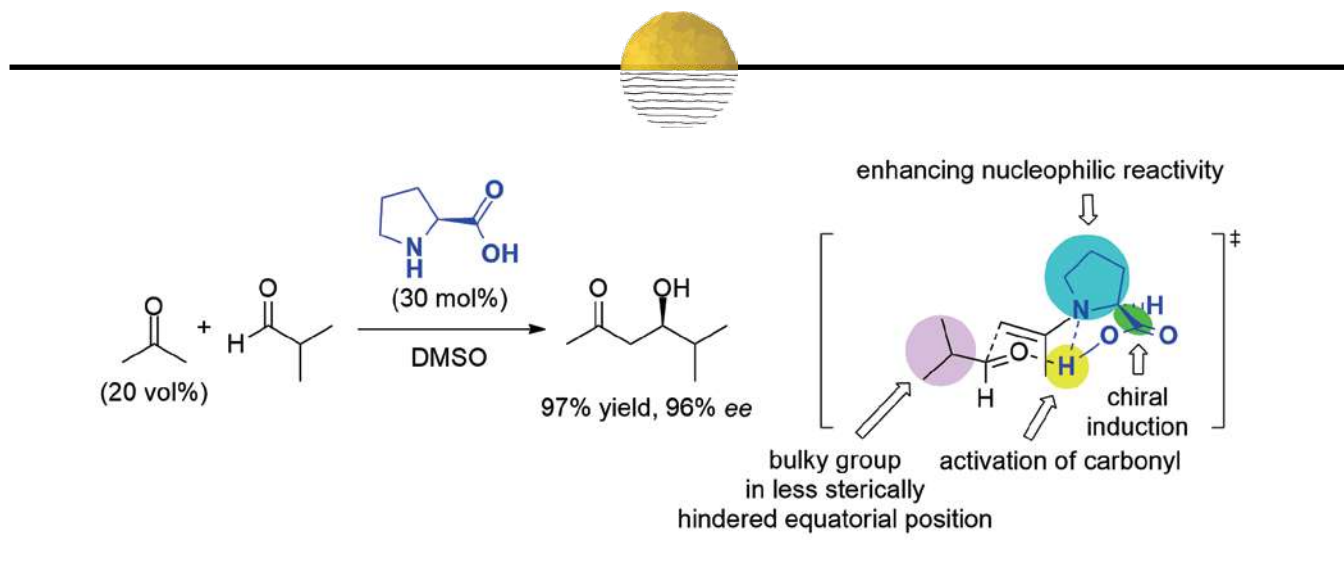
이 문장에 의하면 광학활성인 화합물을 대량 합성하기 위해서는 주로 효소나 전이금속을 촉매로 사용하는 비대칭반응을 통하여 얻을 수 있을 것으로 여겨지고 있으나, 유기촉매의 개발로 효소나 전이금속 촉매에 의존하지 않고 카이랄 분자를 설계·합성할 수 있는 획기적인 길이 열리게 되었다(그림 1).

[그림 1] 비대칭 촉매반응에서의 유기촉매반응의 도래

출처 벤자민 리스트-양정운 2006



이번에 노벨화학상을 수상한 리스트 교수와 맥밀란 교수는 유기촉매반응에서 각각 엔아민 촉매반응(Enamine Catalysis)과 이미늄 촉매반응(Iminium Catalysis)을 발전시키는 데 결정적인 역할을 담당하였다. 이 두 촉매반응에 사용된 유기촉매는 자연에 풍부하게 존재하는 카이랄 풀 중 하나인 아미노산 또는 이의 유도체에서 비롯되었고, 수분에



【그림 2】 프롤린 촉매의 기능적 역할 및 비대칭 알돌 반응으로의 적용

참고문헌 J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 2395

민감하지 않고 쉽게 다룰 수 있다는 점과 더불어 물을 용매로 사용할 수 있다는 점에서 각광을 받고 있다.

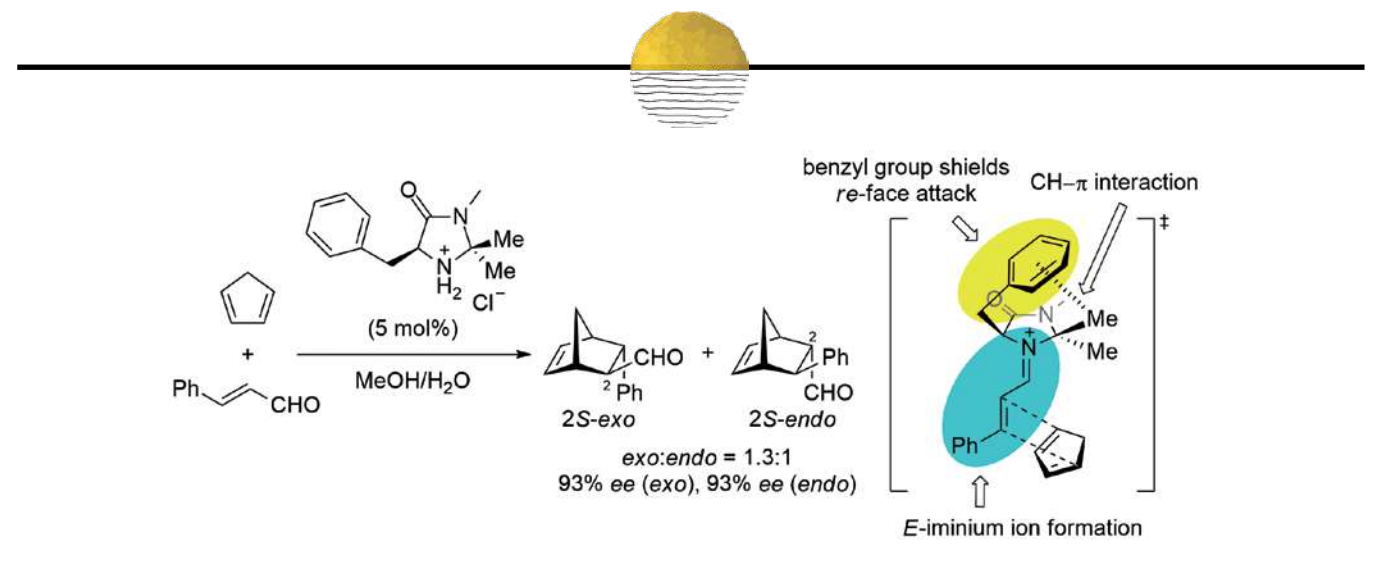
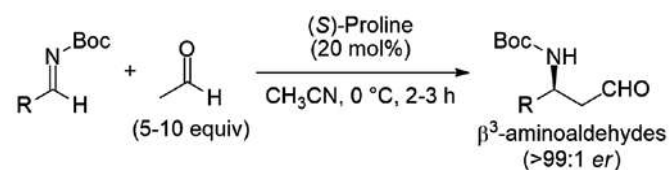
리스트 교수가 발전시킨 프롤린을 촉매로 한 비대칭 알돌 반응은 사실 1960대 후반부터 1970년대에 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert에 의해 이미 개발된 반응이었다. 하지만 1960-70년대 당시 화학반응에 대한 메커니즘에 대한 근본적인 이해 부족으로 이 분야를 발전시키는 데 걸림돌이 되는 상황에서 리스트 교수는 2000년도에 효소의 일종인 Class I Aldolase가 엔아민 촉매반응과 흡사한 메커니즘을 갖는다는 사실에 착안하여 효소에 비해 구조적으로 간단하고 저분자량을 가진 단일 아미노산인 프롤린을 다음과 같은 알돌 반응에 적용한 결과 탁월한 반응성과 입체선택성을 갖는 생성물을 얻는데 성공하였다. 이는 정확한 반응 메커니즘의 이해에 입각한 첫 번째 성공적인 사례이며, 이로 인해 프롤린을 사용한 엔아민 촉매 사이클을 마니히 반응, 알파-아민화반응 그리고 알파-알킬화반응 등 다양한 비대칭 촉매반응들로 적용·확대시킴으로써 대중화에 큰 공헌을 하였다. 리스트 교수는 프롤린이 우수한 입체선택성을 보여주는 요인들은 다음과 같이 제시하였다(그림 2). 프롤린과 케톤이 반응하여 엔아민을 형성하고, 프롤린에 있는 카복실산의 양성자가

알데하이드의 카보닐기를 활성화시키는 단계에서 3개의 고리로 연결된 수소결합으로 인한 견고한 짐머만-트락살러 전이 상태를 걸침과 동시에 부피가 큰 알데하이드의 치환체는 입체장애를 피하기 위해 형성된 전이 상태에서 수평 방향으로 배열됨으로써 우수한 입체선택성을 유도할 수 있게 된다.

2008년도에 리스트 교수 연구팀에서는 프롤린 촉매를 아세트알데하이드와 이민과의 조합으로 구성된 마니히 반응에 적용하여 높은 입체선택성을 갖는 베타3-아미노알데하이드를 얻는데 성공하였으며, 특히 CCR5 수용체 길항제로 분류되는 항레트로바이러스제이자 HIV의 진입 억제제인 마라비록 [Maraviroc (UK-427,857)]과 같은 의약품을 손쉽게 합성할 수 있는 획기적인 프로토콜을 네이처 논문에 보고하였다(그림 3).

【그림 3】 프롤린을 촉매로 한 비대칭 마니히 반응

참고문헌 Nature 2008, 452, 453



【그림 4】 카이랄 이미다졸디논 촉매의 기능적 역할 및 비대칭 딜스-알더 반응으로의 적용

참고문헌 J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4243

한편 맥밀란 교수가 발전시킨 이미늄 촉매반응에서의 핵심인 이미늄은 1970-80년대에 카이랄 물질 합성할 시 중간체로 이미 사용되고 있었으나, 그 당시 이 이미늄을 촉매화 단계로 발전시키는 데는 실패하였다. 그 이후 맥밀란 교수 연구팀에서는 필수 아미노산 중 하나인 페닐알라닌으로부터 다기능성 카이랄 이미다졸디논을 합성하여 비대칭 딜스-알더 반응에 적용한 결과 촉매로 사용될 수 있음을 2000년도에 처음으로 입증하였고, 이 발견이 이미늄 촉매반응의 근원이 되었다. 그는 카이랄 이미다졸디논 촉매 시스템의 구성과 우수한 입체선택성을 보여주는 요인들은 다음과 같이 제시하였다(그림 4). 이미다졸디논 촉매가 알파, 베타-불포화 알데하이드와 반응하여 (E)-선택적 이미늄 이온을 제공하고 [동시에 LUMO(Lowest Unoccupied Molecular Orbital, 가장 낮은 비점유된 분자궤도함수) 에너지 준위를 낮추는 역할도 한다], 이때 형성된 이미늄 이온은 촉매에 부착된 카이랄성 벤질기와 다이메틸기와의 상호작용으로 인해 친다이엔체의 Re-면을 가림으로써 다이엔을 Si-면으로 접근 용이하게 유도하여 높은 입체선택성을 갖는 생성물을 제공하게 된다. 이후 맥밀란 교수는 이미늄 촉매 사이클 개념을 1,3-쌍극자 고리첨가반응, 프리델-크래프츠 알킬화반응 그리고 알파-

할로젠화반응 등 다양한 비대칭 촉매반응들을 개발하는 데 큰 공헌을 하였다.

엔아민/이미늄 촉매반응 외에 다음과 같은 다양한 유기촉매 시스템들이 국내외적으로 개발되었고, 대표적인 연구팀은 다음과 같다.

싸이오우레아 유기촉매(미국 하버드대, 제이콥슨 교수)
다이아릴 살릴 에터 유기촉매 [일본 도호쿠대(하야시 교수) 및 덴마크 오르후스대(조르겐센 교수)]
카이랄 인산 유기촉매 [일본 가쿠슈인대(아키야마 교수) 및 일본 도호쿠대(테라다 교수)]
카이랄 바이놀-기반 유기촉매(일본 교토대, 마루오카 교수)
카이랄 바이놀-기반 양이온-바인딩 유기촉매
 (한국 성균관대, 송충의 교수)

선도적이고 창의적인 “유기촉매”라는 신개념을 바탕으로 기존 의약품 생산 단계의 간소화 및 개선을 뛰어넘어 ppb(parts per billion, 10억 분의 1) 단위 이하의 촉매량으로 구성된 고효율·고성능 유기촉매 시스템 개발로 화학 전 분야에 적용 가능한 가치 있는 이 신개념의 무한질주는 이미 시작되었다고 해도 무방할 것이다. 🌱