



ibs 분자활성 촉매반응 연구단

선택성 · 효율성이 확보된 촉매 개발... 저반응성 탄화수소 물질의 활성화 연구

주소 대전시 유성구 대학로 291 KAIST 자연과학관 화학과(E6-4)
연락처 042)350-8121~4 이메일 cchf@ibs.re.kr 홈페이지 https://cchf.ibs.re.kr

우리 연구단은 촉매 반응의 매커니즘을 연구하여 보다 선택적이면서도 효율성 높은 촉매 시스템을 개발하고, 이를 바탕으로 경제성과 친환경성이 확보된 탄화수소 물질들을 생산하는데 초점을 맞추어 연구를 진행하고 있습니다.

...

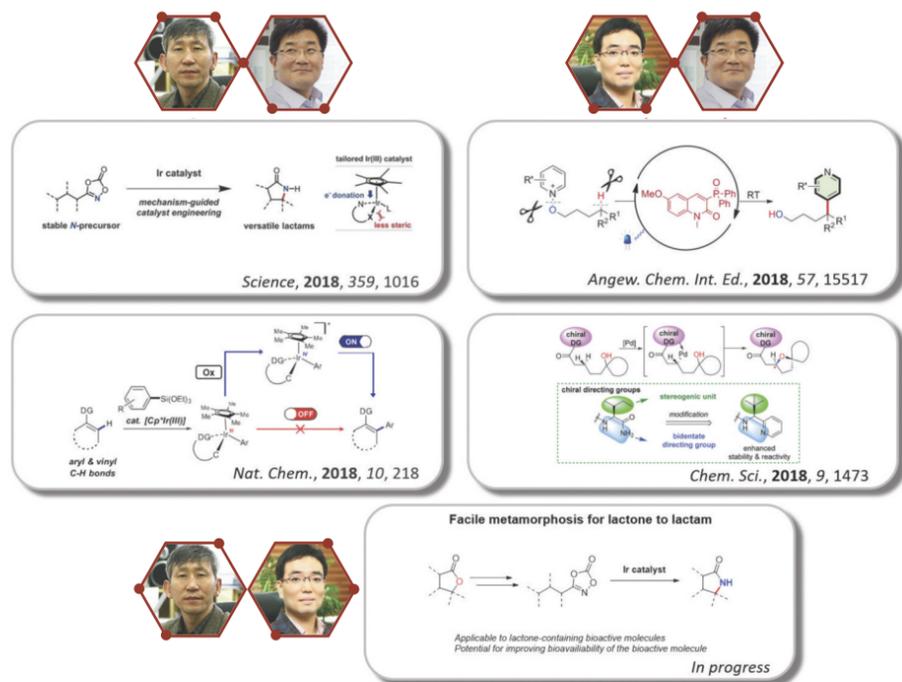
탄화수소를 기반으로 한 유기 화합물은 합성 중간체, 의약품뿐만 아니라 산업적으로 응용되는 재료 물질을 구성하는 필수적인 골격이다. 값싼 탄화수소 원료 물질로부터 고부가가치의 유도체로 전환할 수 있는 선택적인 화학 반응의 개발은 현대 화학계의 중요한 과제로 여겨진다. 기초과학연구원(IBS) 분자활성 촉매반응 연구단(Center for Catalytic Hydrocarbon Functionalizations, 단장: 장석복 KAIST 교수)은 전이금속촉매를 이용한 탄화수소 물질들의 전환 및 그 반응을 연구하고 촉매반응의 메커니즘을 규명해 의약 화학을 비롯한 여러 분야에 응용할 수 있는 유기 반응을 연구하고 있다.

석유화학 공정을 통해 쉽게 얻을 수 있는 탄화수소와 그것의 유도체는 이상적인 반응 물질로 여겨지지만, 열역학적 안정성 때문에 실제 활용을 위해서는 높은 반응성을 가지는 촉매 시스템이 필수적이다. 또한, 복잡한 구조를 가지는 의약품의 생산에 있어서도 특정 이성질체의 선택적 합성이나 복잡한 합성 단계의 효율성 향상, 반응 조건의 개선 등이 요구된다. 이에 연구단은 유기화학적 난제를 극복할 수 있는 효율적인 화학반응 개발을 목표로 하고 있으며, 특히 자연이나 산업적으로 풍부하게 존재하는 탄화수소 물질들의 선택적 활성화에 대해 주목하고 있다. 이와 더불어 새로운 촉매의 설계와 그의 반응 메커니즘을 구체적으로 밝혀 근본적인 유기화학적 원리에 대한 이해도 얻으려고 하고 있다.

분자활성 촉매반응 연구단은 크게 세 개의 연구주제를 중심으로 수행하고 있다. 장석복 단장이 주도하는 팀에서는 축적된 이론과 실험을 기반으로 새로운 촉매를 디자인하고, 그 촉매를 이용해 만들어진 생성물들을 통해 새로운 반응의 메커니즘을 규명하는 연구를 진행하고 있다. 백무현 부단장 팀은 계산화학을 이용하여 화학 반응 중 예상되는 중간체의 특성 및 반응 경로 등을 제안하면서 새로운 촉매시스템 개발과 반응기질 확대를 위한 연구를 수행하고 있다. 홍승우 부단장이 주축이 된 마지막 그룹은 탄소-수소 활성화를 기반으로 환경친화적 유기화학 반응에 대한 적용에 중점을 두면서 특히 의약품질에 대한 응용연구를 수행하고 있다.

연구단은 2013년부터 연구활동을 시작한 이후 지속적인 성장을 이루어 왔다. 연구단은 대외적인 공동 연구뿐만 아니라 연구단 내의 상호보완적인 공동연구를 수행하면서 성과를 내고 있다[그림 1]. 연구단 내의 활발한 공동연구는 난제들의 해결 방향성을 제시하고 있으며, 이 결과들을 『사이언스(Science)』, 『네이처 케미스트리(Nature Chemistry)』를 포함하여 다수의 저명한 저널에 게재하였다. 연구단이 수행한 과제 성과들은 다음과 같다.

분자활성 촉매반응 연구단 내 공동연구 및 주요 성과



분자활성 촉매반응 연구단 연차별 성장과 성과

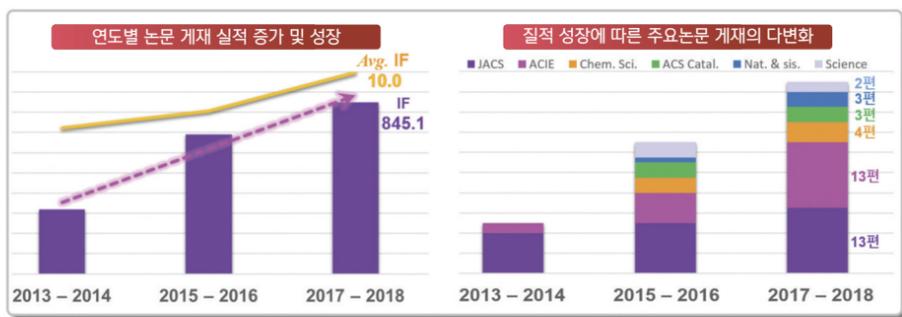


그림 1. 분자활성 촉매반응 연구단의 성장과 성과

I 촉매 시스템 설계와 반응 메커니즘의 이해

석유 화학 공정을 통해 쉽게 얻을 수 있는 탄화수소 유도체는 의약 화학과 같은 정밀 화학 공정의 필수적인 원료이다. 하지만 탄화수소 유도체를 활용해 낮은 반응성을 띠는 분자들을 선택적으로 활성화시키는 것은 매우 어렵다. 이 연구에서는 물리화학적 이해를 바탕으로 간단한 탄화수소 분자들에 여러 유용한 작용기를 선택적으로 도입할 수 있는 전이금속 촉매를 디자인하고, 그의 선택성에 대한 메커니즘 연구를 수행한다.

연구진의 성과를 살펴보면, 연구팀은 친핵성 아릴 유도체에 이리듐 촉매를 이용하여 탄소-수소 활성화를 통해 상온에서 위치 선택적 아릴화 반응을 구현했다. 이전까지 전이금속 촉매를 이용한 동일 반응은 대부분 높은 온도 조건 등 많은 에너지가 요구되었다. 이 연구에서는 외부 산화제에 의한 중간체의 산화가 환원적 제거 단계를 촉진함으로써, 낮은 온도 조건에서도 반응을 진행시킬 수 있다는 것이 발견되었다[그림 2]. 이를 이해하기 위해 금속 교환반응 중간체(transmetalation intermediate)를 확인하는 등의 실험 수행과 함께 에너지 장벽을 효과적으로 낮출 수 있다는 계산화학 등의 이론 연구도 같이 수행하였으며, 이를 바탕으로 한 메커니즘 연구를 통해 연구단은 새로운 반응경로를 제안했다. 이 연구 결과는 『네이처 케미스트리(Nature Chemistry)』에 게재되었다. [Nat. Chem. 2018, 10, 218]

또 다른 연구 성과는 풍부한 탄화수소 유도체로부터 약화학의 중요 물질인 고리형 아마이드 골격 구조를 얻어낼 수 있는 새로운 촉매를 개발한 것이다. 연구진은 다이옥사졸론 화합물(dioxazolone)을 탄소-수소 활성화 반응의 효과적인 아미노 원료로 활용할 수 있다는 것을 발견하였다. [J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 4534, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 14020] 이에 대한 메커니즘적 이해를 바탕으로 연구단은 지난 30여 년간 난제로 여겨졌던 커티어스(Curtius)-타입의 부반응을 효과적으로 억제하고 고리형 아마이드 화합물(γ -lactam)의 형성을 효과적으로 진행시키는 이리듐 기반 금속 촉매를 디자인하였다[그림 3]. 특히, 계산 화학 기반의 연구팀과의 공동 연구를 통해 촉매 반응의 메커니즘 또한 명확하게 이해할 수 있었다. 이 연구는 세계적 학술

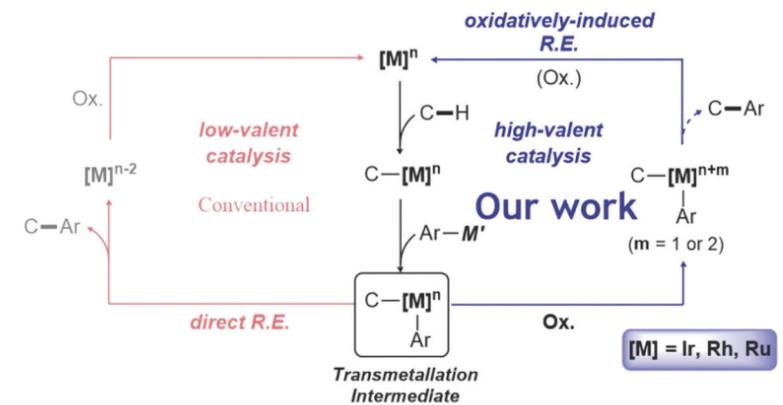


그림 2. 유기금속촉매를 이용한 새로운 탄소-수소 아릴화 반응 경로 제시

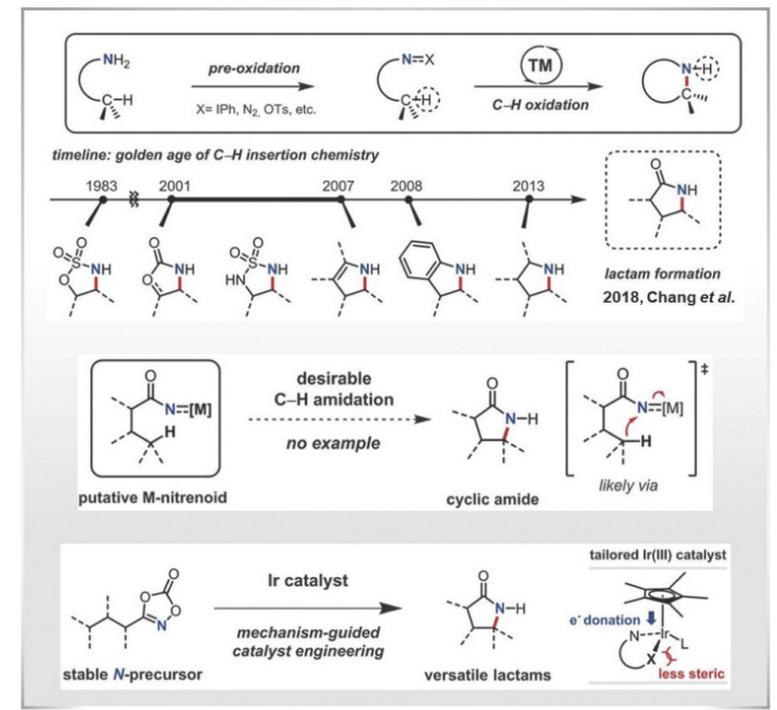


그림 3. 고리형 아마이드 골격 구조를 얻어낼 수 있는 새로운 촉매의 개발

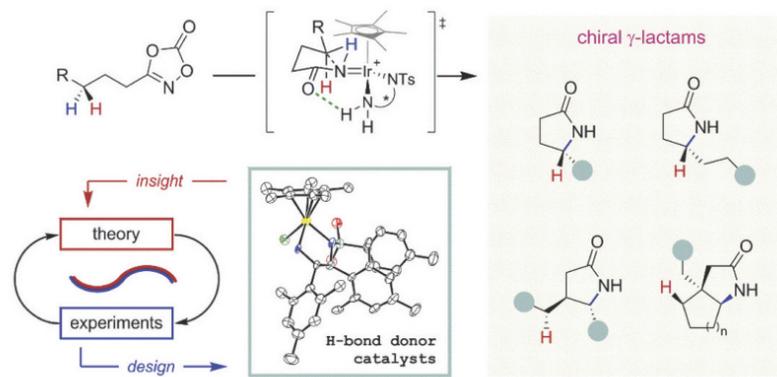


그림 4. 카이랄성 감마-락탐만을 선택적으로 합성할 수 있는 새로운 카이랄성 촉매를 개발

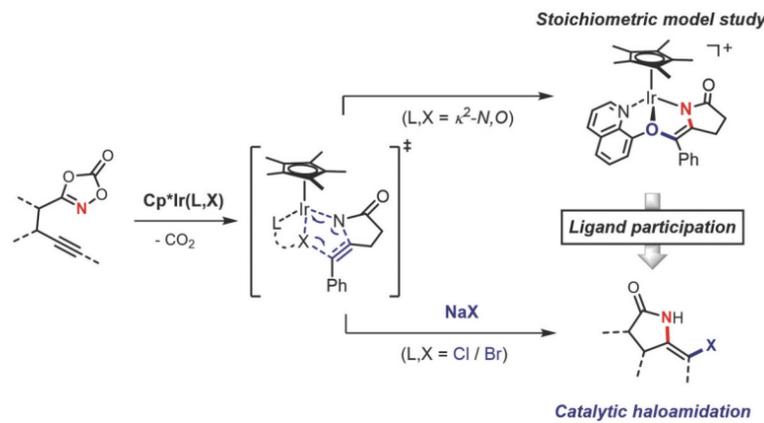


그림 5. 모델 연구를 통해 알카인(alkyne) 그룹을 활성화시키는 새로운 반응 경로 제시

I 계산화학을 활용한 중간체의 특성 이해 및 반응 경로 연구

이 연구에서는 최신 양자 계산 화학 연구 방법을 활용하여 중요한 화학 반응의 중간체와 전이 상태의 구조를 예측하고, 타당한 반응 경로를 제안하며, 반응의 입체와 위치 선택성이 나타나는 근본 원인에 연구의 초점을 맞추고 있다. 또한 반응 경로에 대한 세밀한 이해를 바탕으로, 반응의 수율과 선택성을 향상시키고, 반응에 사용 가능한 기질의 범위를 확대하는 연구를 병행하고 있다.

또 연구진은 유기 분자 및 유기금속 화합물의 연구에 있어 보편적으로 사용되는 밀도 범함수(density functional theory, DFT) 이론을 적용하여 중간체 및 전이 상태의 정밀한 전자 구조를 예측하고 있다. 이와 함께 스핀 축퇴(spin degeneracy)와 들뜬 상태(excited state) 같은 닫힌 껍질을 넘어서 더 복잡한 문제를 해결하기 위해 다중배열 자체 일관성 장(multiconfiguration SCF)이론과 같은 정밀한 순이론적(*ab initio*) 양자 화학 계산 방법과 시간 의존 밀도 범함수(time-dependent DFT) 이론과 같은 근사 방법도 적용하고 있다. 이러한 양자 계산 화학적 연구와 더불어, 최근에는 초분자체, 금속 클러스터, 금속 함유 효소(metalloenzyme) 등 크고 복잡한 분자의 성질을 이해하는 과제에도 도전하기 위해 고전 역학적 분자 동역학(classical molecular dynamics) 시뮬레이션 및 양자/분자 역학 혼성(QM/MM hybrid) 계산 방법을 적극 활용 중이다.

연구진은 최근 펜실베이니아 대학교의 Daniel J. Mindiola 교수와 공동 연구를 통하여 탄화 수소의 탈수소화 반응을

지 『사이언스(Science)』 2018년 3월호에 게재되었다. [Science 2018, 359, 1016]

이와 같은 이리듐 시스템의 메커니즘적 이해를 바탕으로 거울상 이성질체 중 하나인 카이랄성 감마-락탐만을 선택적으로 합성할 수 있는 새로운 카이랄성 촉매를 개발하였다(그림 4). 연구진은 계산 화학에서 얻은 새로운 영감을 바탕으로 실험적인 방법을 이용해 거울상 선택성의 근본적 원인인 촉매-기질 간 수소결합을 증명하였다. [Nat. Catal. 2019, in press]

추가로, 이리듐 복합체와 다이옥사졸론 전구체를 이용한 모델 연구를 통해 알카인(alkyne) 그룹을 활성화시키는 새로운 반응 경로 제시했다(그림 5). 이 연구의 핵심은 금속이온에 배위하는 리간드가 일련의 아민화 과정 도중 직접 참여하여 기존 고리화 첨가 반응과 유사한 메커니즘으로 반응이 진행된다는 점이다. 이를 바탕으로 연구팀은 삼중 결합에 질소 원자와 할로젠 원자를 입체 선택적으로 도입하는 새로운 촉매 반응을 개발하였다. [J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 12359]

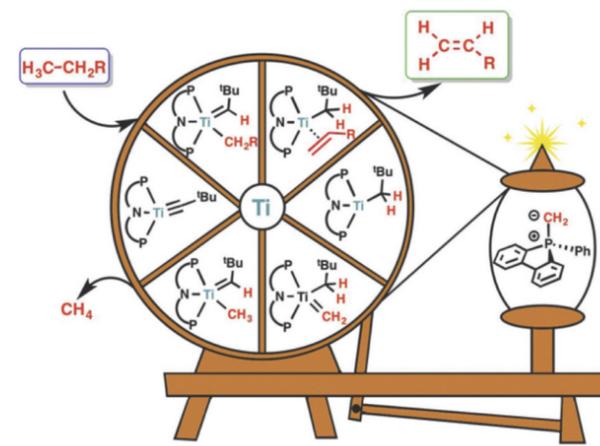


그림 6. 타이타늄 균질 촉매를 이용한 탄화 수소의 탈수소화 반응 개발

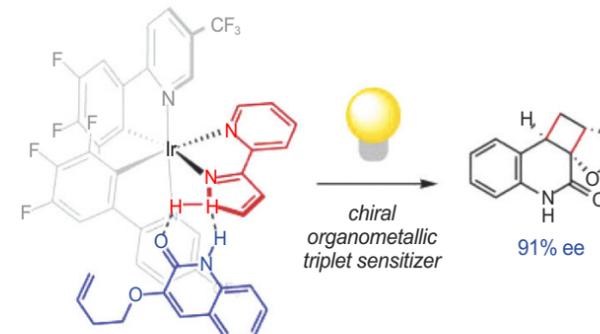


그림 7. 광촉매를 이용한 고리화 반응의 이해

유도하는 타이타늄 균질 촉매를 개발했다. [Nat. Chem. 2017, 9, 1126] 단일 결합으로 이루어진 포화 탄화수소는 탈수소화 반응을 통해 이중결합을 포함하는 올레핀으로 전환할 수 있다. 연구진이 새로 개발한 촉매는 산업적으로 쓰이는 스팀 분해 반응에 비해 현저히 낮은 반응 온도(800 °C → 75 °C)에서 반응을 유도할 수 있고, 다른 전이 원소 금속에 비해 쉽게 구할 수 있는 타이타늄을 사용한다. 그리고 기존에 보고된 이리듐 촉매 반응에 비해 이성질화와 같은 부반응이 억제되는 장점이 있다. 특히 계산화학적 방법으로 촉매 재생 과정에 쓰이는 일라이드를 새로 설계하였으며, 그 효율성을 실험적으로 검증하는 성과도 거두었다. 연구진은 이러한 결과를 바탕으로 타이타늄 촉매의 성질을 개량하여 전환수를 높이는 연구를 진행 중이다.

또한, 연구진은 지금까지 그 원리가 알려지지 않은 광촉매 반응(photocatalysis)에 대한 연구도 진행했다. 위스콘신대 학교의 윤태식(Tehshik P. Yoon)교수 연구팀과 공동 연구를 통하여 Ir(III) 금속을 포함하는 삼중항 광감광제(triplet photosensitizer)를 사용하는 거울상 선택적인 분자 내 [2+2] 고리화 첨가반응을 보고하였다. 이 반응은 광산화-환원 과정에 필수적인 산화-환원 중단제(redox quencher)를 필요로 하지 않는다는 점과, 기존의 광촉매 반응과 달리 거울상 선택성을 유도할 수 있다는 점에서 그 독창성과 유용성을 평가할 수 있다. [J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 17186]

현재 연구진은 향후 카이랄 선택적인 광촉매 반응을 개발하기 위한 선행 연구로서, [2+2] 고리화 광촉매 반응 과정에서 일어나는 광 활성화 반응 및 삼중항 에너지 전이 반응 과정을 계산화학과 이론화학적 방법으로 묘사하는 연구를 진행 중이다. 이 연구를 통해 기존의 유기금속 촉매 반응에서와 같이 광촉매를 구성하는 배위 리간드의 전자 구조를 조절하여 반응 기질을 선택적으로 삼중항 상태로 여기시켜 원하는 고리 화합물을 얻는 방법을 제안하고자 한다.

최근 밀도 범함수 이론이 반응 메커니즘 경로를 예측할 때 보편적인 도구로써 사용됨에 따라 계산 결과를 포함하는 연구 결과물이 폭발적으로 증가하고 있다. 이에 따라, 연구진은 다수의 계산 화학 연구 경험을 바탕으로 연구자들이 양자 계산 화학 연구 방법을 활용할 때 생기는 문제들에 대해 검토하여 튜토리얼 논문을 게재하였다. [Organometallics 2018, 37, 3228] 이를 통해 밀도범함수를 이용할 때 발생할 수 있는 오류들을 직관적이고 개념적인 간단한 용어로 설명하여 해결책을 제시하였다.

I 프래그먼트 기반 설계와 효과적인 약물의 합성 연구

컴퓨터 시뮬레이션 프로그램의 활용은 합리적인 약물 설계(rational drug design)를 위한 매우 유용한 도구로 여겨지고 있다. 이에 따라, 이 연구에서는 프래그먼트 기반 전략(fragment-based strategy)을 도입하여 생리 활성을 나

타내는 저분자 물질을 합성하는 연구에 주력하고 있다. 연구진은 최근, 삼중돌연변이(d746-750/T790M/C797S)가 일어난 EGFR 인산화효소, 그리고 L1196M 점돌연변이가 발생한 ALK 인산화효소에 대한 선택적인 억제 물질을 발견하여 보고한 바 있다. [Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 7634, J. Med. Chem. 2017, 60, 9205]

연구진은 이러한 약물의 효과적인 설계와 합성을 위해 탄소-수소 활성화 반응에 대한 연구 또한 진행 중이다. 연구진은 최근 카이랄 두 자리 리간드(chiral bidentate ligand)를 이용하여, 입체 선택적으로 C-O 결합을 형성하는 촉매 반응을 개발했다. [Chem. Sci. 2018, 9, 1473] 생리 활성 분자구조 합성에 적용할 수 있는 다양한 옥사스파이로고리(oxaspirocycle)를 용이하게 합성했으며, 특히 잠재적인 DGAT1 억제 물질을 입체 선택적으로 간단하게 합성하는 것에 성공했다. 더 나아가 연구진은, 광촉매 반응을 통한 자연 친화적인 탄소-수소 활성화에 대한 연구를 진행하고 있다. 전통적인 유기 합성 방법의 한계점들을 극복하면서, 라디칼 반응을 기반으로 하여 효율적이며 선택적인 촉매 시스템 개발에 중점을 두고 있다. 특히, 가시광선을 이용한 헤테로 고리 화합물의 합성과 기능화에 대한 연구에 집중하고 있다. [Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15517, Green Chem. 2018, 20, 5209] 친환경적인 반응 조건에서, 라디칼의 반응성을 조절하여 C-C 결합과 더불어 다양한 C-X(헤테로원자) 결합을 선택적으로 형성할 수 있었다. 이를 프래그먼트 기반 접근법(fragment-based approach)에 도입하여 응용한다면 신약 개발과정을 획기적으로 개선할 수 있는 새로운 패러다임을 제시할 수 있을 것으로 평가받고 있다.

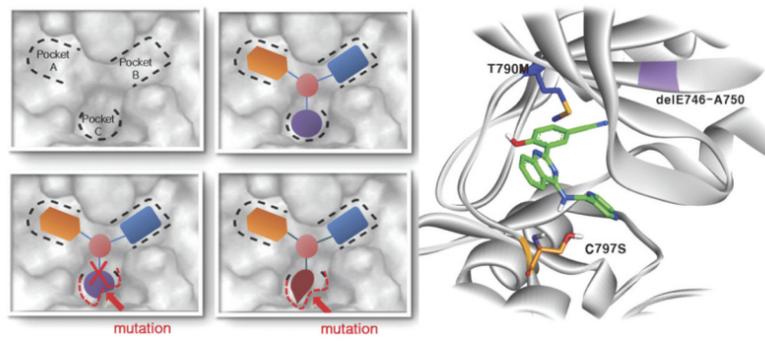


그림 8. 프래그먼트 기반 설계(fragment-based design)

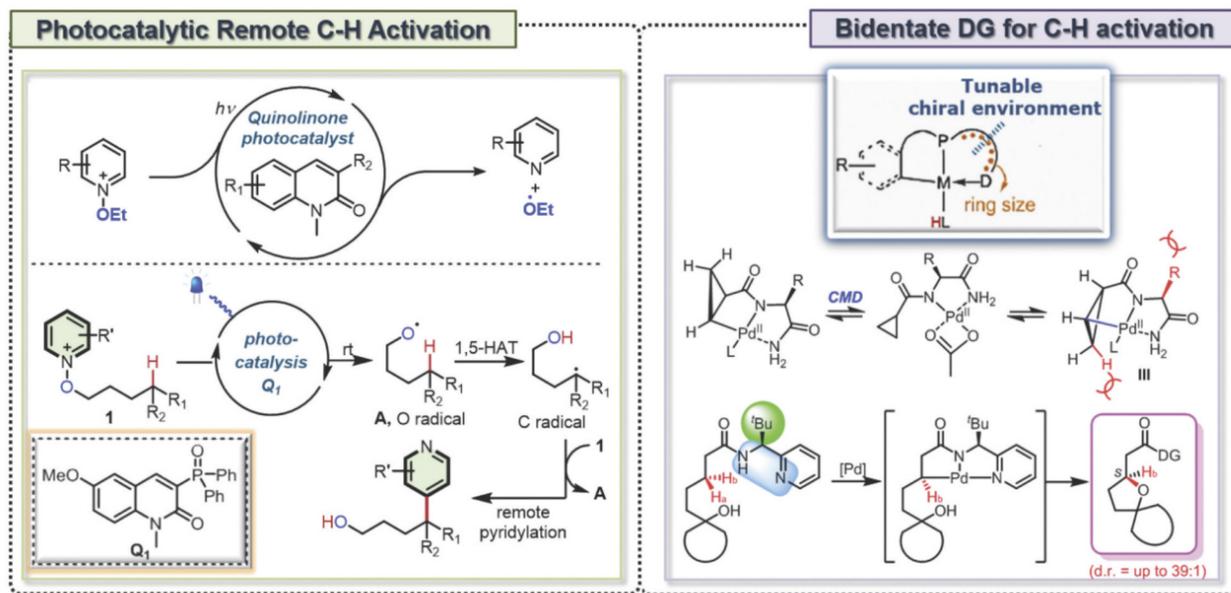
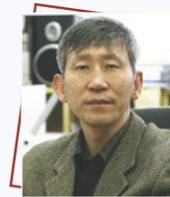


그림 9. 다양한 탄소-수소 활성화 촉매 반응 개발

IBS 분자활성 촉매반응 연구단은

연구단에는 현재 3명의 교수진, 2명의 YSF(Young Scientist Fellow), 16명의 연구위원, 58명의 석박사과정 연구원, 그리고 3명의 행정원들을 포함하여 80명으로 구성되어 있다. 연구단을 이끌고 있는 교수진들은 다음과 같다.



장석복 연구단장
Prof. Sukbok Chang

장석복 단장은 고려대 화학과 학사, KAIST 석사 및 미국 Harvard University 박사학위를 취득했다. California Institute of Technology에서 박사 후 연구원으로 재직하고, 1998년 3월 이화여자대학교 화학과 부임 후 2002년 3월 KAIST로 이직하였다. 2013년부터 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 단장직을 수행하고 있다.

장석복 단장은 2018년 9월 KAIST 특훈 교수로 임명되었으며, 심상철 학술상(2005년)을 비롯하여 대한화학회 학술상(2010년), 경암학술상(2013년), 한국과학상(2013년), 지식창조대상(2015년), Humboldt Research Award(2017년), 한국도레이 과학기술상(2018년) 등을 수상하였고, 2015년부터 4년 연속 Clarivate Analytics로부터 '세계에서 가장 영향력 있는 연구자(HCR, Highly Cited Researcher)'로 선정되었다. 더불어 『Account of Chemical Research』, 『Journal of the American Chemical Society』, 『The Journal of Organic Chemistry』 저널의 편집자문위원으로, 2015년부터는 『ACS Catalysis』의 Associate Editor를 맡고 있다.

<http://sbchang.kaist.ac.kr/>



백무현 부단장
Prof. Mu-Hyun Baik

백무현 부단장은 독일 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 학사, 미국 University of North Carolina in Chapel Hill에서 박사학위를 취득했다. 이후 Columbia University에서 박사 후 연구원을 지낸 후 Indiana University에 부임하여 부교수로 재직하였고 2015년 KAIST 부임 및 현재 부단장직을 수행하고 있다. 탄화수소 활성화 반응 촉매 디자인 및 전산모사 연구에 주력하여, 계산화학 이용해 메탄가스 화학적 합성 및 분해 성공으로 2017년 국가연구개발 우수성과 100선에 선정되었다.

백무현 부단장은 Kavli Fellow Award(2009년), Scialog Award(2013년), Friedrich Wilhelm Bessel Award(Humboldt Research Foundation, 2018년) 등을 수상하였다.

<https://baik-laboratory.com/>



홍승우 부단장
Prof. Sungwoo Hong

홍승우 부단장은 서울대학교 학사, 석사 및 미국 Pennsylvania University 박사학위를 취득했다. Harvard에서 박사 후 연구원으로 재직 후, 미국 GlaxoSmithKline(GSK) 연구소에서 연구원으로 근무하다 2009년에 KAIST 화학과로 부임하였다. 2014년 연구단에 합류하여 2018년부터 현재 부단장직을 수행하고 있다.

홍승우 부단장은 GSK Silver Award(2008년), Thieme Chemistry Journal Award(2011년), 제1회 젊은 유기화학자상(2012년)과 심상철학술상(2018년)을 수상하였다. 『Archives of Pharmacal Research』의 Associate Editor를 맡고 있다.

<http://ddnpslab.kaist.ac.kr/>



박정우 YSF
Dr. Jung-Woo Park

박정우 박사는 연세대학교 학사 및 박사 학위를 취득했다. 연세대학교와 UC Irvine에서 박사 후 연구원으로 재직 후, 2017년에 YSF(Young Scientist Fellow)로 연구단에 합류하였다.

현재 탄화수소의 기능화 반응 및 금속-리간드의 상관관계에 따른 base-metal catalysis와 다양한 다중 기능화 반응 개발에 관심을 두고 연구를 수행하고 있다.



서상원 YSF
Dr. Sangwon Seo

서상원 박사는 영국 Edinburgh 대학에서 학사, 석사(2010) 그리고 The University of Manchester에서 박사학위(2014)를 취득했다. University of Oxford에서 박사 후 연구원으로 재직 후(2014-2017), 2018년부터 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 YSF (Young Scientist Fellow)로 선정되어 연구를 수행하고 있다.

현재 새로운 반응경로를 통해 복잡한 구조의 분자에 직접 적용할 수 있는 탄소-수소 활성화 반응을 개발하는 연구를 수행하고 있다.