유기화학분과회 소식지

- 국내외 연구동향 -

2020. 12. 25.

대한화학회

유기화학분과회

목 차

I. 국내 연구 동향

1. 이안나, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9297. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9698 1
Visible-Light-Mediated Organic Reactions by an Electron-Donor-Acceptor Complex

2. 이윤미, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 572 1
Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective 1,6-Conjugate Addition of Aza-Heterocycles to 1-Sulfonyl-1,3-dienes

3. 홍대화, *Langmuir* **2019**, *35*, 7744 2
Antifouling Surface Coating Using Droplet-Based SI-ARGET ATRP of Carboxybetaine under Open-Air Conditions

4. 서영준, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2158 2
Site-Specific Incorporation of Multiple Units of Functional Nucleotides into DNA Using a Step-Wise Approach with Polymerase and Its Application to Monitoring DNA Structural Changes.

5. 이기연, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7857 3
Synthesis of γ-Lactones via the Kowalski Homologation Reaction: Protecting-Group-Free Divergent Total Syntheses of Eupomatilones-2,5,6, and 3-*epi*-Eupomatilone-6

6. 김주현, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10038 3
Cp*Co(III)-Catalyzed γ-Selective C−H Allylation/Hydroamination Cascade for the Synthesis of Dihydroisoquinolines

7. 이용록, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2940. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4681, 5648, 7167 4
Construction of Biologically Interesting Aromatics and Heteroaromatics *via* Annulation

8. 유은정, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1672 4
Direct Cyclopropanation of Activated N-Heteroarenes via Site- and Stereoselective Dearomative Reactions

9. 이민희, *Dyes & Pigments*, **2019**, 164, 341. *Analytica Chimica Acta,* **2019**, 1080, 153 5
Detecting hNQO1 and H_2O_2 in Living Cells Using Ratiometric Fluorescent Probes

10. 정시원, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 515 5
Synthesis of Cyclic Amidines from Quinolines by a Borane-Catalyzed Dearomatization Strategy

11. 오경수, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 474 6
Tandem Reaction Approaches to Isoquinolones from 2-Vinylbenzaldehydes and Anilines *via* Imine Formation−6π-Electrocyclization−Aerobic Oxidation Sequence

12. 김인수, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9470 6
Allylic Acetals as Acrolein Oxonium Precursors in Tandem C−H Allylation and [3+2] Dipolar Cycloaddition

13. 기정민, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7482 7
Distinct Phosphorylation and Dephosphorylation Dynamics of Protein Arginine Kinases Revealed by Fluorescent Activity Probes

14. 김도경, *ACS Sens.* **2019**, *4*, 441. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3877. *Dyes & Pigments.* **2019**, *171*, 107764 7
Fluorescent Probes based on Functionalized Dipolar Naphthalene Core Skeleton

15. 송창식, *Chem. Mater.* **2019**, *31,* 5735 8
Anion-Responsive Thiourea-Based Gel Actuator

16. 김민, *ACS Catal,* **2019**, *9*, 3969. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7568 8
Reaction Site Controls in Metal-Organic Framework Catalysts for Enhanced Size Selectivity

17. 신승훈, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1985 9
Enantioselective Synthesis of Tertiary α,α-Diaryl Carbonyl Compounds Using Chiral *N,N'*-Dioxides under Umpolung Conditions

18. 천철홍, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2354 9
General Strategy for the Synthesis of Antirhine Alkaloids: Divergent Total Syntheses of (±)-Antirhine, (±)-18,19-Dihydroantirhine, and Their 20-Epimers

19. 이필호, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9890 10
Iridium-Catalyzed Cyclative Indenylation and Dienylation through Sequential B(4)−C Bond Formation, Cyclization, and Elimination from *o*-Carboranes and Propargyl Alcohols

20. 조은진, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10538. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1130 10
Multi-Dimensional Transformations of Oxadiazolines by Energy Transfer Catalysis

21. 김진호, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 843 11
A Practical Route to Azo Compounds by Metal-Free Aerobic Oxidation of Arylhydrazides Using an NOx System

22. 강성민, *Langmuir* **2020**, *36*, 1608 11
Mussel-Inspired, One-Step Thiol Functionalization of Solid Surfaces

23. 김영미, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9231 12
Amine-Reactive Activated Esters of *meso*-CarboxyBODIPY: Fluorogenic Assays and Labeling of Amines, Amino Acids, and Proteins

24. 홍승우, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11370 12
Visible Light-Driven C4-Selective Alkylation of Pyridinium Derivatives with Alkyl Bromides

25. 정원진, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4190. 13
Phosphorus(III)-Mediated, Tandem Deoxygenative Geminal Chlorofluorination of 1,2-Diketones

26. 조우경, *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3*, 3631 13
Zwitterionic Polydopamine/Protein G Coating for Antibody Immobilization: Toward Suppression of Nonspecific Binding in Immunoassay

27. 조승환, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13235 14
$ZnMe_2$-Mediated, Direct Alkylation of Electron-Deficient N-Heteroarenes with 1,1-Diborylalkanes: Scope and Mechanism

28. 한순규, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6894 14
Biosynthetically Inspired Syntheses of Secu'amamine A and Fluvirosaones A and B

29. 홍석원, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10592 15
Highly Efficient Ethenolysis and Propenolysis of Methyl Oleate Catalyzed by Abnormal N-Heterocyclic Carbene Ruthenium Complexes in Combination with Phosphine-Copper Cocatalyst

30. 고혜민, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8417. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2739 15
Benzyne-Induced Ring Opening Reactions of DABCO: Synthesis of 1,4-Disubstituted Piperazines and Piperidines

31. 이은성, *Org. Lett.* **2018,** *20*, 7249. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7387 16
Cobalt-Catalyzed C–F Bond Functionalization of Aryl Fluorides

32. 임희남, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7465 16
Synthesis of Acyl Fluorides *via* DAST-Mediated Fluorinative C-C Bond Cleavage of Activated Ketones

33. 박보영, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3234 17
Visible-Light-Mediated (Hetero)aryl Amination Using Ni(II) Salts and Photoredox Catalysis in Flow: A Synthesis of Tetracaine

34. 이선우, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6053. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2931. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3504. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2937. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2287. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9190 17
C-N Activation of Amides: Transition Metal-Catalyzed Couplings and Metal-Free Couplings

35. 김지민, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14246 18
Synthesis of (+)-Hypoxylactone through Allenoate g-Addition: Revision of Stereochemistry

36. 한민수, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10966 18
Transition-Metal-Free Borylation of Aryl Bromide Using a Simple Diboron Source

37. 정병혁, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12024 19
Stereoselective Formal Hydroamidation of Si-Substituted Arylacetylenes with DIBAL-H and Isocyanates: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-α-Silyl-α,β-unsaturated Amides

38. 이송이, *ChemPhotoChem.* **2019**, *3*, *1133*. *ACS Omega* **2020**, *5,* 31254 19
Colorimetric and Fluorometric Chemosensors Based on Conjugated Polydiacetylenes for Cadmium Ion Detection

II. 국외 연구 동향

1. 전기 유기화학 연구 동향 [UNIST 박철민 교수] 20

Lutz Ackermann *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5090.
Electrochemical C–H Amination by Cobalt Catalysis in a Renewable Solvent

Siegfried R. Waldvogel *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3571.
Efficient Anodic and Direct Phenol-Arene C,C Cross-Coupling: The Benign Role of Water or Methanol

Xu Cheng *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5695.
Electrochemical Aziridination by Alkene Activation Using a Sulfamate as the Nitrogen Source

Ning Jiao *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4566.
Efficient Electrocatalysis for the Preparation of (Hetero)aryl Chlorides and Vinyl Chloride with 1,2-Dichloroethane

2. 저분자 형광프로브 연구 동향 [KIST 이준석 박사] 22

Luke D. Lavis *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13734.
Isomeric Tuning Yields Bright and Targetable Red Ca^{2+} Indicators

Bin Liu *et al. Angew. Int. Chem. Ed.* **2019**, *58*, 16229.
An AIEgen-Peptide Conjugate as a Phototheranostic Agent for Phagosome-Entrapped Bacteria

Han Xiao *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 37, 14699.
Single-Atom Fluorescence Switch: A General Approach toward Visible-Light-Activated Dyes for Biological Imaging

Marc Vendrell *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6911.
SCOTfluors: Small, Conjugatable, Orthogonal, and Tunable Fluorophores for In Vivo Imaging of Cell Metabolism

3. 광유기화학 연구 동향 [울산대학교 우상국 교수] 24

Tristan H. Lambert et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13318.
Electrophotocatalysis with a Trisaminocyclopropenium Radical Dication

Tristan H. Lambert and Song Lin *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2087.
Reductive Electrophotocatalysis: Merging Electricity and Light To Achieve Extreme Reduction Potentials

Lei Gong *et al. Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1016.
Photocatalytic Regio- and Stereoselective C(sp^3)–H Functionalization of Benzylic and Allylic Hydrocarbons as well as Unactivated Alkanes

Chuan Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2180.
Nickel/Photo-Cocatalyzed Asymmetric Acyl-Carbamoylation of Alkenes

4. AI+유기화학 연구 동향 [KAIST 최인성 교수] 26

Scott E. Denmark *et al. Science* **2019**, *363*, 5631.
Prediction of Higher-Selectivity Catalysts by Computer-Driven Workflow and Machine Learning

James J. Collins, Regina Barzilay *et al. Cell* **2020**, *180*, 688.
A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery

Mark P. Waller et al. *Nature* **2018**, *555*, 604.
Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI

Klavs F. Jensen, Timothy F. Jamison *et al. Science* **2019**, *365*, 1566.
A Robotic Platform for Flow Synthesis of Organic Compounds Informed by AI Planning

5. Covid-19 치료제 개발 연구 동향 [KIST 임상민 박사] 28

Richard L. Mackman *et al. J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1648.
Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-*f*][triazin-4-amino]

Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses

Kai Kupferschmidt and Jon Cohen, *Science* **2020**, *367*, 1412.
Race to Find COVID-19 Treatments Accelerates

6. 고분자화학 연구 동향 [서울대학교 최태림 교수] 30

Johnson, J. A. *et al. Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1124.
Tailored Silyl Ether Monomers Enable Backbone-Degradable Polynorbornene-based Linear, Bottlebrush and Star Copolymers through ROMP

Yan Xia *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1186.
Enol Ethers Are Effective Monomers for Ring-Opening Metathesis Polymerization - Synthesis of Degradable and Depolymerizable Poly(2,3-dihydrofuran)

7. Mitsunobu 반응 연구 동향 [인천대학교 김진호 교수] 32

Tsuyoshi Taniguchi *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *53*, 4613
Recyclable Mitsunobu Reagents: Catalytic Mitsunobu Reactions with an Iron Catalyst and Atmospheric Oxygen

Courtney C. Aldrich *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041.
Mitsunobu Reactions Catalytic in Phosphine and a Fully Catalytic System

Tsuyoshi Taniguchi *et al. Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036.
The "Fully Catalytic System" in Mitsunobu Reaction Has Not Been Realized Yet

Ross M. Denton *et al. Science* **2019**, *365*, 910.
Redox-Neutral Organocatalytic Mitsunobu Reactions

8. 전합성 연구동향: Quaternary Centers 중심으로 [KAIST 한순규 교수] 34

Scott Snyder *et al. Nature* **2019**, *569*, 703.
Quaternary-Center-Guided Synthesis of Complex Polycyclic Terpenes

Hongbin Zhai *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59,* 16475.
Total Syntheses of (−)-Conidiogenone B, (−)-Conidiogenone and (−)-Conidiogenol

Tanja Gaich *et al. Science* **2020**, *367*, 676.
Total Synthesis of the Complex Taxane Diterpene Canataxpropellane

Ryan Shenvi et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11376.
Synthesis of (−)-Picrotoxinin by Late-Stage Strong Bond Activation

9. 기능성 폴리올레핀 연구 동향 [GIST 홍석원 교수, 박다애 박사] 36

Changle Chen *et al. Nat. Commun.* **2020**, *11*, 372
A Simple and Versatile Nickel Platform for the Generation of Branched High Molecular Weight Polyolefins

Tobin J. Marks and Yanshan Gao *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7030.
Significant Polar Comonomer Enchainment in Zirconium-Catalyzed, Masking Reagent-Free, Ethylene Copolymerizations

Changle Chen *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1206.
Direct and Tandem Routes for the Copolymerization of Ethylene with Polar Functionalized Internal Olefins

Brad P. Carrow *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8841.
Electron-Rich Metal Cations Enable Synthesis of High Molecular Weight, Linear Functional Polyethylenes

10. 비대칭 탄소-수소 기능화 연구 동향 [한양대 윤소원 교수] 38

Herbert Waldmann *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429.
General Enantioselective C−H Activation with Efficiently Tunable Cyclopentadienyl Ligands

Dmitry S. Perekalin *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 7714.
A Planar-Chiral Rhodium(III) Catalyst with a Sterically Demanding Cyclopentadienyl Ligand and

Its Application in the Enantioselective Synthesis of Dihydroisoquinolones

Nicolai Cramer *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675.
Chiral Cyclopentadienyl Cobalt(III) Complexes Enable Highly Enantioselective 3*d*-Metal-Catalyzed C−H Functionalizations

Shu-Li You *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7379
Divergent Synthesis of Tunable Cyclopentadienyl Ligands and Their Application in Rh-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Isoindolinone

11. Aryl Sulfonium Salt를 이용한 연구 동향 [POSTECH 이은성 교수] 40

Tobias Ritter *et al. Nature* **2019**, *567*, 223.
Site-Selective and Versatile Aromatic C−H Functionalization by Thianthrenation

Tobias Ritter *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *21*, 9688.
C−N Cross-Couplings for Site-Selective Late-Stage Diversification via Aryl Sulfonium Salts

Tobias Ritter *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *59*, 1956.
Site-Selective Late-Stage Aromatic [^{18}F]Fluorination via Aryl Sulfonium Salts

Jian Gao *et al. Org. Lett.* **2019**, *21*, 9688.
Redox-Neutral Borylation of Aryl Sulfonium Salts via C−S Activation Enabled by Light

12. Disulfide/thiol을 이용한 연구 동향 [부산대 홍대화 교수] 42

Peng Yang *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2850.
The Synthesis of a 2D Ultra-Large Protein Supramolecular Nanofilm by Chemoselective Thiol–Disulfide Exchange and its Emergent Functions

Hideyuki Otsuka *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 4294.
Fusion of Different Crosslinked Polymers Based on Dynamic Disulfide Exchange

Atsushi Goto *et al. ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2020**, *12*, 28711.

Multistimuli Responsive Reversible Cross-Linking-Decross-Linking of Concentrated Polymer Brushes

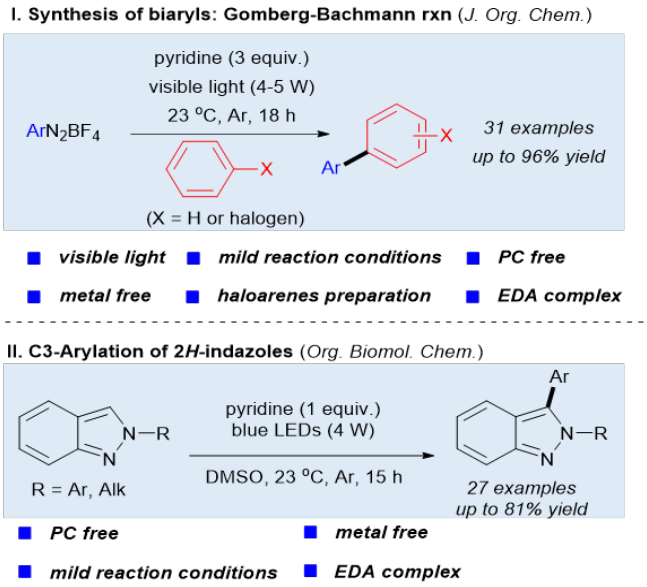
Derek L. Patton *et al. Macromolecules.* **2020**, *50*, 8670.

Buckling Instabilities in Polymer Brush Surfaces *via* Postpolymerization

국내 연구 동향

1. Visible-Light-Mediated Organic Reactions by an Electron-Donor-Acceptor Complex

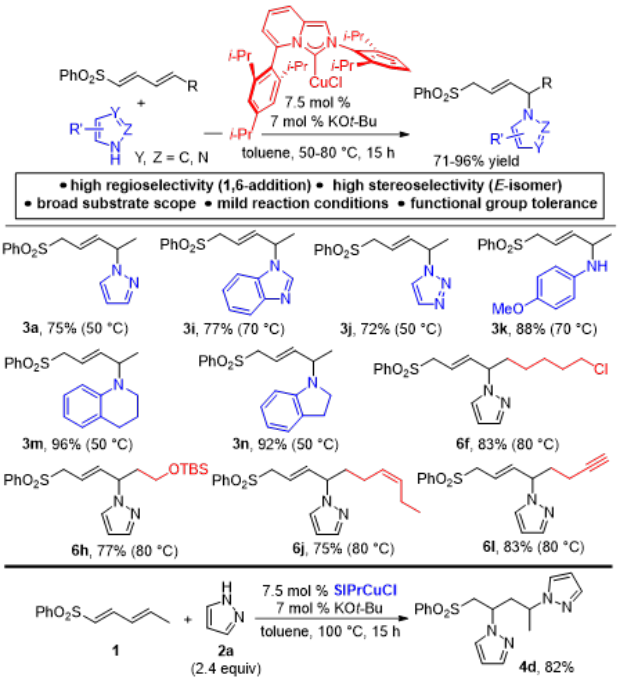
Anna Lee et al. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9297. **DOI**: 10.1021/acs.joc.9b00557
Org. Biomol. Chem. **2019**, *17*, 9698. **DOI**: 10.1039/c9ob02074h



최근 가시광을 이용한 유기합성 반응 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이 때 사용되는 광촉매로 Ru 이나 Ir 과 같은 전이 금속을 포함하는 촉매가 주로 사용되고 있으나, 환경 보호에 관한 이슈로 인하여 유기 광촉매 등을 이용한 친환경적인 합성 방법 개발에 대한 연구 또한 활발히 진행되고 있다. 본 연구팀에서는 SM의 상호 작용만을 토대로 광촉매 역할을 대신할 수 있는 EDA complex를 이용하여, Gomberg-Bachmann 반응을 이용한 biaryls 합성법과 2*H*-indazoles의 C3-arylation 반응을 개발하였다. 기존의 합성법과 비교하여 온화한 반응 조건에서 합성을 진행할 수 있고, 광촉매가 필요 없는 가시광반응이라는 특징이 있다. 본 연구의 Gomberg-Bachmann 반응에서는 pyridine이 aryl diazonium 염과 EDA complex를 형성할 수 있음을 증명하였다. 기존 연구 시스템에서는 pyridine이 단순히 첨가제로 사용 되었으나, 본 연구를 통하여 pyridine이 EDA complex 형성의 주요 구성요소가 된다는 사실을 규명하였다. 2*H*-Indazoles의 arylation 반응의 경우, 기존의 binary EDA 타입이 아닌 ternary EDA complex를 모델로 제안함으로써, EDA를 이용한 유기 가시광반응 연구의 영역을 넓혔다는 점에 의미가 있다. 향후 ternary EDA complex에 대한 보다 심도 있는 메커니즘 연구와 함께 라디칼 반응의 선택성 문제를 해결하기 위한 지속적인 연구가 필요하다. [명지대 이안나 교수]

2. Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective 1,6-Conjugate Addition of Aza-Heterocycles to 1-Sulfonyl-1,3-dienes

Yunmi Lee et al. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 572. **DOI**: 10.1002/adsc.201901299

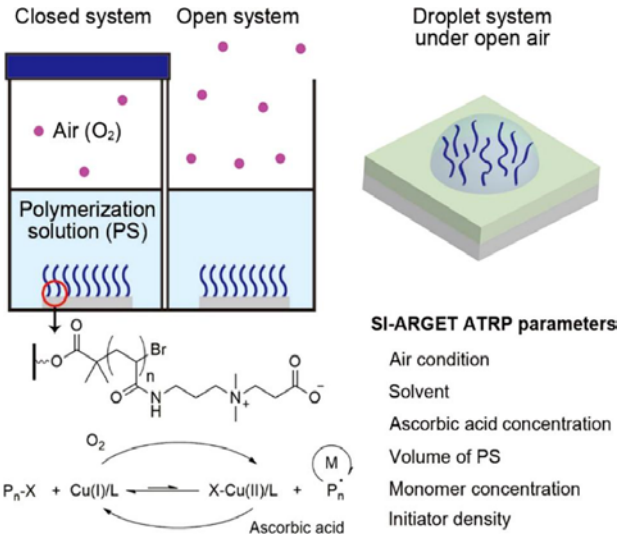


아자(aza)-마이클 첨가 반응은 C–N 결합을 형성하는 가장 간단하고 원자 경제적인 반응 중에 하나이다. 아자-1,4-컨쥬게이트 첨가반응에 관한 연구는 많이 진행되었으나, 아자-1,6-첨가반응은 위치선택성(β- vs. δ-첨가)과 입체선택성(*E*- vs. *Z*-이성질체)을 조절하기가 어렵기 때문에 그 예가 매우 드물다. 특히, 헤테로고리 화합물을 다이엔에 선택적으로 첨가하는 반응은 보고되지 않았다. 따라서, 본 연구에서는 값이 상대적으로 저렴하고 다루기 쉬운 구리 촉매를 사용하여 설포닐이 치환된 다이엔에 아자-헤테로고리와 아릴아민을 위치와 입체 선택적으로 첨가하는 방법을 제시하고 있다. 입체 장애가 큰 *N*-헤테로고리 카벤 (NHC) 리간드가 결합된 구리 촉매의 사용이 반응성과 선택성을 조절하는데 핵심적인 역할을 하여 >95:<5의 위치 및 입체선택성으로 (*E*)-알릴릭 아민을 높은 수율로 합성할 수 있었다. 최적 조건에서 피라졸, 이미다졸, 트라이아졸, 아릴아민을 성공적으로 다이엔에 첨가할 수 있었고, 반응 조건이 온화하여 클로로, 실릴이서, 알켄, 알카인과 같은 다양한 작용기가 존재할 경우에도 효과적으로 첨가반응이 진행되었다. 또한, 단일 용기 내에서 구리 촉매 하에 과량의 피라졸을 사용하였을 경우 효율적으로 다이엔에 아민이 두 번 첨가가 될 수 있음을 보였다. 이러한 NHC-CuCl와 KO*t*-Bu를 사용한 구리 촉매 시스템은 다양한 다중결합에 아민을 첨가하는 반응 개발에 적용 가능할 것으로 기대된다. [광운대 이윤미 교수]

국내 연구 동향

3. Antifouling Surface Coating Using Droplet-Based SI-ARGET ATRP of Carboxybetaine under Open-Air Conditions

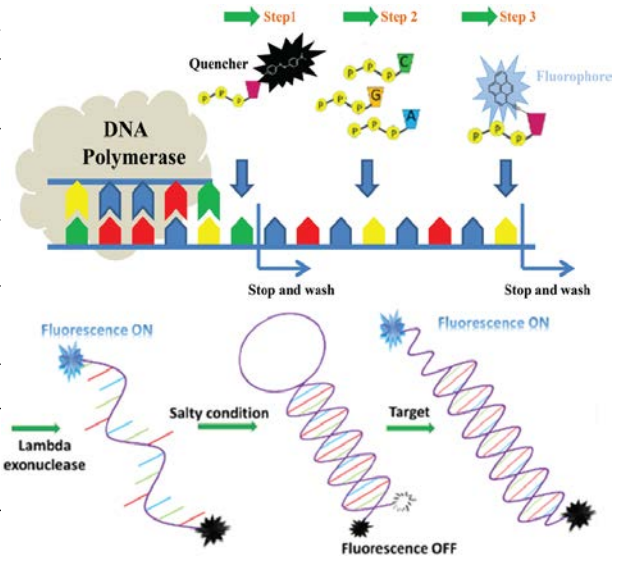
Daewha Hong et al. *Langmuir* **2019**, *35*, 7744. **DOI**: 10.1021/acs.langmuir.9b00822



Activator ReGenerated by Electron Transfer for Atom Transfer Radical Polymerization(ARGET ATRP)는 제한된 공기조건에서도 고분자 중합이 가능하다는 장점이 있다. 하지만, 중합과정중에 허용되는 공기의 양이 명확하게 제시되지 않아, 실용적인 측면에서 여전히 한계를 지니고 있었다. 이에 착안하여, 본 논문에서는 고분자중합시 노출된 공기의 양 및 이와 이차적으로 연관된 변수(환원제 농도, 용매 조성, 및 반응 용액부피)를 달리하여 표면에 형성된 고분자 brush 두께의 경향성을 분석하였다. 특히, 고분자중합시 노출된 공기의 양이 고분자 brush 두께에 주요인자임을 확인하였으며, 최적화된 반응 개발을 통해 공기가 완전히 노출된 조건에서도 antifouling 고분자 brush가 15 nm 이상 형성될 수 있음을 확인하였다. 더 나아가, 표면을 덮을 정도의 반응용액 부피만으로도 antifouling 고분자 형성이 가능하여, 값비싼 단량체량을 최소화 할 수 있었다. 이렇게 코팅된 표면은 fibrinogen 단백질에 대하여 코팅하지 않은 표면보다 5%이하의 단백질 흡착을 보여주었다. 본 연구를 통해 그동안 모호하게 표현된 ARGET ATRP의 공기 저항성이 명확하게 정의되어야 함을 알 수 있었다. 향후 특정 단량체가 아닌, 일반적인 경우에서도 공기 저항성을 향상시킬 수 있는 촉매 시스템이 개발된다면, ARGET ATRP의 실질적인 응용성이 확대될 전망이다. [부산대 홍대화 교수]

4. Site-SpecificStep-Wise Approach Incorporation of Multiple Units of Functional Nucleotides into DNA Using a with Polymerase and Its Application to Monitoring DNA Structural Changes

Young Jun Seo et al. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2158. **DOI**: 10.1039/C8CC09444F



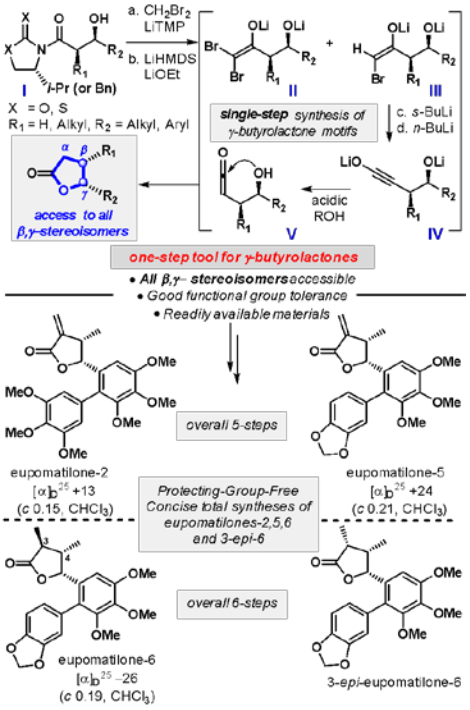
본 연구실은 핵산화학을 주요 주제로 연구를 진행하고 있다. 유기합성을 이용하여 고전적인 DNA 및 RNA를 변형하고 이를 이용하여 비정상 유전자의 기능을 연구하며 또한 진단 약물로서의 가능성을 연구하고 있다. DNA 중합효소 활성 사이트의 정상 핵산화합물 (canonical nucleotide)에 대한 높은 선택성과, DNA 복제시의 연쇄반응의 특성상 DNA 중합효소를 이용하여 위치 특이적으로 비정상 특정기능기를 가진 핵산 화합물 (noncanonical nucleotide)이 도입된 DNA를 합성하는 것은 굉장히 도전적인 과제이다. 본 연구를 통해 DNA 중합효소를 이용하여 위치 특이적으로 기능성 핵산단량체를 다양한 위치에 도입할 수 있는 방법을 개발하였다. 본 연구팀이 개발한 방법은 첫째 DNA 중합효소가 인식하여 중합효소 연쇄반응시 도입이 가능한 기능성 핵산단량체를 개발하였고, 둘째 연쇄반응을 조절하여 기능성 핵산 단량체를 위치 특이적으로 DNA에 도입 가능한 새로운 단계별 중합반응 방법을 개발하였다. 이러한 방법을 이용하여 형광체와 소광체를 hairpin 구조를 가진 DNA에 중합효소를 이용하여 위치 특이적으로 도입하였고 구조 변환에 따른 형광신호 변화를 연구하였다. DNA 중합효소를 이용한 기능성 핵산 단량체의 위치 특이적 도입 방법은 다양한 DNA 및 RNA의 구조 변형 및 역동학 연구와, 진단 및 치료 약물의 연구에 사용 될 수 있다. [전북대 서영준 교수]

국내 연구 동향

5. Synthesis of γ-Lactones via the Kowalski Homologation Reaction: Protecting-Group-Free Divergent Total Syntheses of Eupomatilones-2,5,6, and 3-*epi*-Eupomatilone-6

Kiyoun Lee et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7857. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b02848

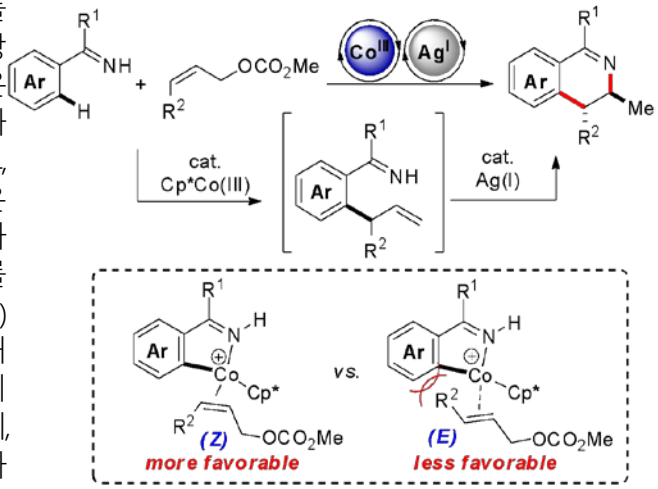
감마 (gamma) 락톤을 포함하는 천연물들은 항암, 항생, 항박테리아 등의 광범위한 의약, 생리활성 효과를 지니고 있다. 따라서, 효율적인 비대칭 감마락톤 합성법 도출을 위해 국내외에서 다양한 연구가 진행되어 왔으나 입체 선택성, 다단계 합성 과정, 출발물질 부재 또는 합성의 어려움 등 여전히 여러 가지 풀어야 할 숙제가 많다. 특히 기존의 많은 합성들은 단일 입체중심을 도입하는 방법들이 대부분이며, β,γ-다중 입체중심 도입은 그 예가 매우 드물다. 최근 우리 실험실에서는 호프만 (Hofmann) 재배열의 탄소 유사체 반응인 Kowalski 에스터 확장 반응을 개선한 탄소 확장 락톤 고리화 반응을 이용하여 β,γ-비대칭 감마 락톤 합성법을 소개하였다. 최적화된 반응 조건에서 다양한 작용기 (aryl, aliphatic) 와 함께 효과적으로 고리화 반응이 진행되었으며, 카이랄 보조제를 이용한 비대칭 알돌반응으로 출발물질을 계획하여 완벽한 β,γ-vicinal 입체중심 도입이 이루어졌다. 또한, 본 연구의 효율성 및 응용성 설명을 위해 리그난 천연물 eupomatilone 합성을 제시하였으며, 보호기 미사용 및 divergent 합성 계획을 기반으로 목적하는 4종의 리그난 천연물의 합성이 최소의 단계로 효율적으로 (5-6 steps) 진행되었다. [가톨릭대 이기연 교수]



6. Cp*Co(III)-Catalyzed γ-Selective C–H Allylation/Hydroamination Cascade for the Synthesis of Dihydroisoquinolines

Ju Hyun Kim et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10038. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b03977

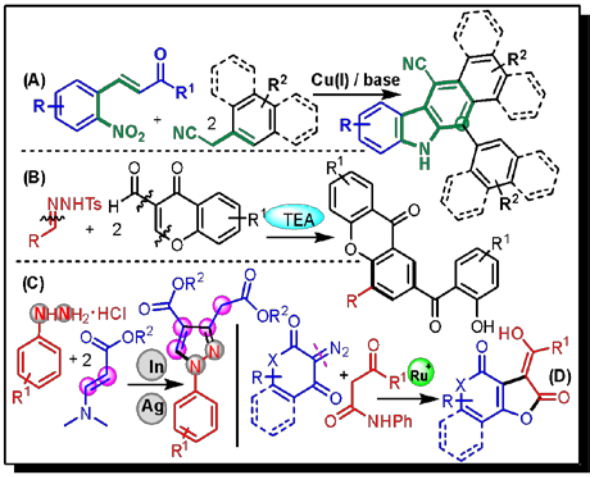
전이 금속 촉매를 사용하여 C–H 결합을 절단하고 알릴기를 도입하는 C–H 알릴화 반응은 C–H 결합 활성화 연구에서 가장 활발히 연구되어온 분야 중 하나이다. Rh(III), Rh(I), Co(III), Mn(I)과 같은 다양한 전이 금속 촉매를 사용한 반응이 개발되었지만, 알릴화 시약과 반응 시 위치선택성(α 또는 γ-첨가)을 조절하기 어렵고, 알릴화 시약의 α 또는 γ-위치에 치환체가 존재할 경우, 낮은 반응성을 보이며 올레핀 이동 현상을 제어하기 어렵다는 한계가 있다. 또한, C–H 알릴화를 통해 형성된 다목적 작용기인 알릴기를 추가적인 합성에 응용한 예가 드물다. 본 연구팀에서는 Co(III)/Ag(I) 촉매와 케티민 지향기를 사용하여, γ-선택적 C–H 알릴화/분자 내 하이드로아민화 케스케이드 반응을 통해 유용한 헤테로고리 화합물인 dihydroisoquinoline (DHIQ)을 단일 단계로 합성하였다. 특히, 알릴 시약의 γ-치환체가 존재할 경우 입체 이성질체에 따라 반응성이 크게 달라지는 것을 확인하였으며, *Z*-알켄의 경우 높은 반응성을 보여 높은 수율로 DHIQ 를 합성할 수 있었다. 반응 메커니즘 연구를 통하여 케스케이드 반응은 C–H 알릴화 중간체를 거쳐 진행 되는것을 확인하였고, 연속되는 분자 내 하이드로 아민화 반응은 Ag(I) 촉매에 의해 진행되는 것을 확인하였다. 또한, C–H 알릴화 중간체는 올레핀 이동을 거치지 않고 6-*exo*-*trig* 타입의 고리화를 통해 생성물이 합성되는 것을 확인하였다. 이 연구를 통해 알릴화 시약의 γ-위치에 치환체가 존재하여도 높은 위치선택성과 반응성을 보일 수 있으며, 도입된 알릴기의 추가적인 고리화를 통해 다양한 헤테로 고리화합물을 합성하는 케스케이드 반응 개발에 적용 가능할 것으로 기대된다. [경상대 김주현 교수]



국내 연구 동향

7. Construction of Biologically Interesting Aromatics and Heteroaromatics *via* Annulation

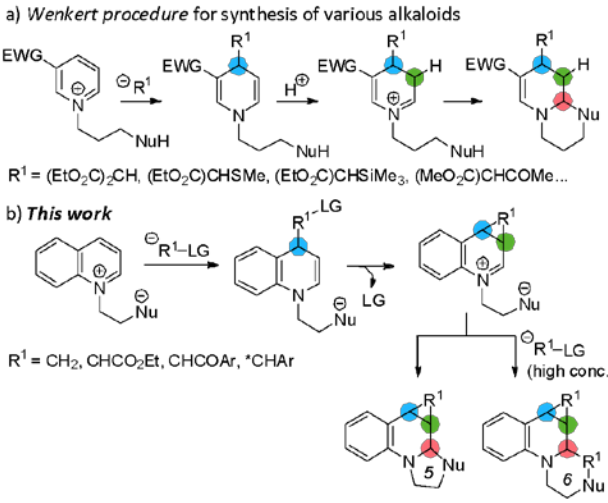
Yong Rok Lee et al. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2940. **DOI**: 10.1039/C9CC00101H *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4681, 5648, 7167. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.8b02008 **DOI**: 10.1021/acs.orglett.8b02363 **DOI**: 10.1021/acs.orglett.8b03106



방향족 및 헤테로방향족은 화학 산업 전반에 있어 매우 중요한 화합물이다. 이들은 천연물, 의약품, 농약, 염료, 고분자, 전자소재 등의 합성에 있어 기본 출발물질이자 중간체로 널리 사용되고 있다. 이러한 중요성에 기인해 본 연구실에서는 다양한 유형의 방향족과 헤테로방향족을 만드는 합성방법을 환상 고리화 (annulation) 전략을 통해 개발하였다. 본 연구팀은 구리(II)와 염기 하에서 2-나이트로벤즈 알데하이드에 2 당량의 벤질시아나이드를 반응시켜 벤젠고리화와 피롤 생성을 통해 벤조카바졸 유도체를 합성하는 새로운 전략을 개발했다 (그림 A). 또한, 2 당량의 3-포밀크로멘온에 아릴리덴 벤젠설포노 하이드라자이드를 염기 하에서 반응시켜 벤젠 고리화를 통해 다양한 유형의 잔톤유도체를 합성 하였다 (그림 B). 더 나아가 아릴하이드라진에 2 당량의 베타-엔아미노 에스터를 출발물질로 사용하여 인듐/은 촉매하에서 *N*-헤테로고리화를 통해 출발물질로 사용하여 인듐/은 촉매하에서 *N*-헤테로고리화를 통해 다양한 유형의 *N*-아릴피라졸 유도체를 합성하였다 (그림 C). 아울러, 다이아조화합물에 1,3-다이케토 아마이드를 로듐 촉매하에서 반응시켜 *O*-헤테로고리화를 통해 다이하이드로퓨란온 유도체를 합성하였다 (그림 D). 이러한 순한 촉매나 염기 하에서 환상고리화를 통해 방향족 및 헤테로방향족을 가진 다양한 유형의 새로운 유기분자를 합성하여 라이브러리를 구축하였고, 이를 통해 미래의 전자재료, 흐름전지, 형광센서, 형광 셀 이미지, 자외선 차단제 등의 개발에 이용하는 길을 모색하고 있다. [영남대 이용록 교수]

8. Direct Cyclopropanation of Activated N-Heteroarenes via Site- and Stereoselective Dearomative Reactions

Eun Jeong Yoo et al. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1672. **DOI**: 10.1039/c9sc06369b

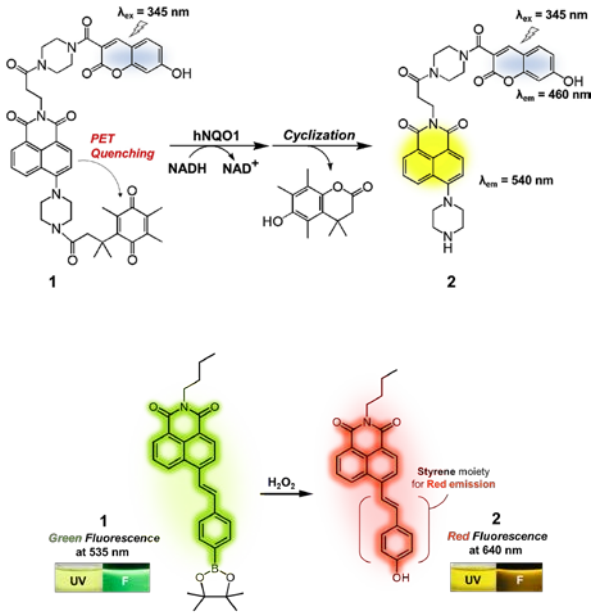


"Wenkert procedure"로 대표되는 탈방향족성 반응(dearomatization)은 6각의 고리화합물을 얻을 수 있는 효율적인 합성 전략이지만, 반응 속도론적/열역학적으로 불리한 반응경로를 거칠 뿐 아니라, 자리선택성을 조절하기 쉽지 않다는 단점이 있다. 이러한 어려움을 극복하기 위해 다양한 연구가 진행되었지만 제한된 출발물질, 낮은 자리선택성, 까다로운 반응조건으로 인해 여전히 천연물 및 기능성 재료화합물 합성에 용이하지 않다는 평가를 받고 있다. 연구팀은 N-aromatic zwitterion의 자리-선택적인 dearomatization을 이용하여, 방향족 화합물에 손쉽게 삼각고리를 도입하는 반응을 개발하였다. 헤테로고리 화합물을 합성하였다. 분산형 반응경로는 황-일리드의 농도에 의해 결정된다는 사실을 규명하였으며, 이는 반응에 사용하는 염기의 선택만으로 조절이 가능하다. 뿐만 아니라, 카이랄 황-일리드를 도입하여 최초로 방향족 화합물의 비대칭 삼각고리화에 성공하였다. 본 연구팀은 상반된 선택성을 갖는 dearomatization, 금속 촉매를 이용한 비대칭 dearomatization 등 방향족 화합물에 관한 연속적인 연구를 수행중이다. [경희대 유은정 교수]

국내 연구 동향

9. Detecting hNQO1 and H_2O_2 in Living Cells Using Ratiometric Fluorescent Probes

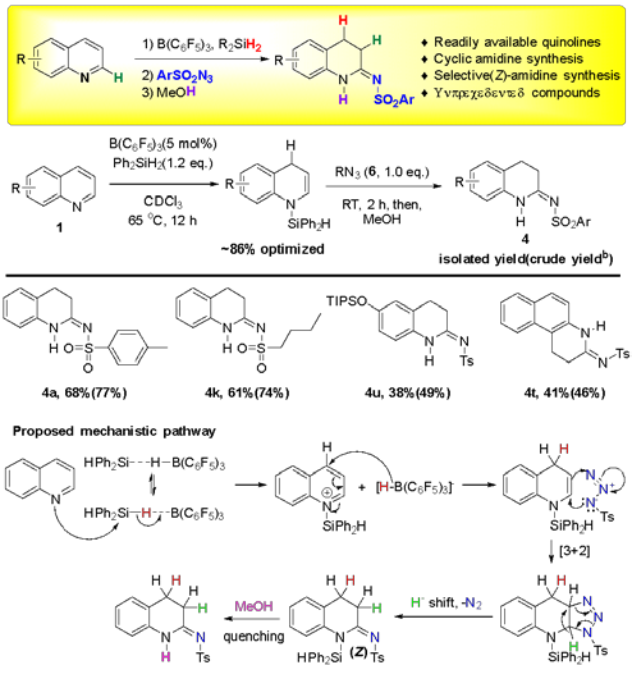
Min Hee Lee *et al. Dyes & Pigments*, **2019**, 164, 341. **DOI**: 10.1016/j.dyepig.2019.01.050
Analytica Chimica Acta, **2019**, 1080, 153. **DOI**: 10.1016/j.aca.2019.07.008



질병세포에 특이적으로 과발현되는 인자를 실시간으로 이미징함으로써 질병을 조기진단하고 치료하는 것은 매우 중요하다. 본 연구팀에서는 암세포 과발현 효소인 hNQO1과 여러 질병과 관련된 H_2O_2를 정성 또는 정량적으로 검출하고 실시간으로 이미징이 가능한 유기형광체 기반의 비율계량형 프로브(ratiometric fluorescent probe) 개발에 대한 연구를 수행하였다. hNQO1 프로브는 서로 다른 형광 시그널을 보이는 쿠마린(coumarin)과 나프탈이미드(naphthalimide), hNQO1에 선택적으로 반응하는 퀴논 유도체를 이용하여 개발할 수 있었다. H_2O_2 프로브 연구에서는 나프탈이미드의 파이-콘쥬게이션 시스템을 증가시켰고 H_2O_2와 선택적으로 반응하는 보로네이트 에스터(boronate ester)를 도입하였다. 이러한 프로브는 생리학적 환경에서도 hNQO1과 H_2O_2에 대한 우수한 검출 능력을 보였다. 또한 관련 질병세포에서 비율계량적으로 형광 변화를 이미징함으로써 hNQO1과 H_2O_2를 실시간으로 모니터링할 수 있음을 보고하였다. 기존의 형광 시그널 Off-On 타입이 아닌 비율계량으로 형광 변화를 측정함으로써, 더 정밀하고 정확하게 hNQO1과 H_2O_2를 검출 및 이미징할 수 있었다는 점에 의미가 있다. 향후 비율계량 형광 프로브에 대한 보다 심도있는 연구와 함께 다양한 질병과 관련된 여러 바이오 활성인자들에 대해 특이적인 감응력을 보이는 형광 프로브 개발을 위한 지속적인 연구가 필요하다. [숙명여대 이민희 교수]

10. Synthesis of Cyclic Amidines from Quinolines by a Borane-Catalyzed Dearomatization Strategy

Seewon Joung et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 515. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b04275

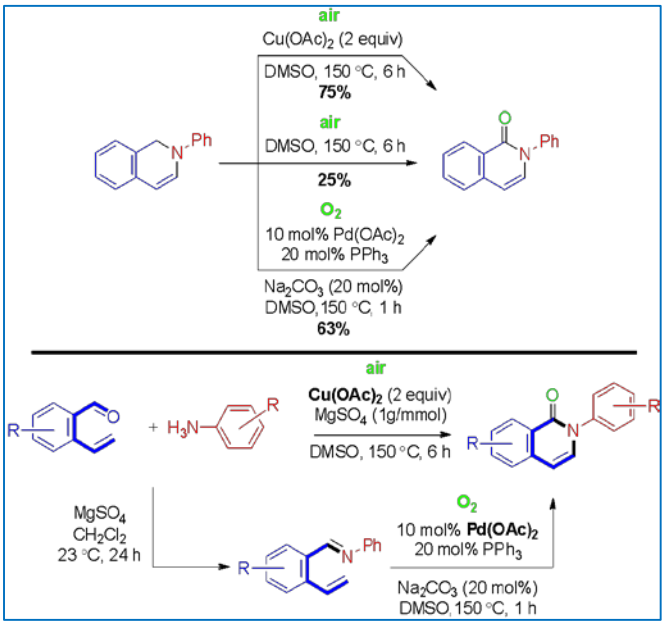


아미딘은 다양한 천연물이나 의약학적으로 유용한 물질을 이루고 있는 유기화학의 기본적인 작용기 중 하나이다. 아미딘을 합성하는 다양한 방법 중 하나로, 엔아민과 아자이드의 [3 + 2] 고리첨가 반응이 있다. 그러나, 잘 연구된 선형 엔아민의 경우에 비해, 고리내 엔아민의 경우에는 아미딘 합성 연구가 보고된 바가 거의 없다. 고리내 엔아민을 얻는 방법론이 다양하지 않고, 고리내 엔아민 자체가 불안정하기 때문이다. 그러나 최근 보레인 촉매를 이용한 퀴놀린의 선택적 hydrosilylation 반응이 알려지며 그 가능성이 열렸다. 중간체로 얻어지는 *N*-silyl-enamine은 *in-situ*로 이용하기에 충분히 안정하며, 아자이드와 빠르게 반응하여 (*Z*)-선택적인 고리형 아미딘을 형성한다. 이 6각고리 설포닐 아미딘은 합성방법이 아직 다양하게 알려지지 않아 다양한 새로운 유기물질들을 합성하게 되어 특히 의미가 있다. 해당 연구 결과는 퀴놀린 뿐 아니라 아이소퀴놀린, 피리딘 등에도 적용이 가능하며, 기존의 환원 조건보다 온화한 조건으로 다양한 작용기들이 견디는 것으로 나타났다. 두 가지 독립적 반응이 순차적으로 진행되는 메커니즘을 가지며, 특히 두 번째 단계의 수소 음이온 이동 메커니즘은 중 수소 치환반응을 통해 증명되었다. Multigram 스케일의 반응에서도 효율적으로 반응이 진행되어 실용적이다. [목포대 정시원 교수]

국내 연구 동향

11. Tandem Reaction Approaches to Isoquinolones from 2-Vinylbenzaldehydes and Anilines via Imine Formation−6π-Electrocyclization−Aerobic Oxidation Sequence

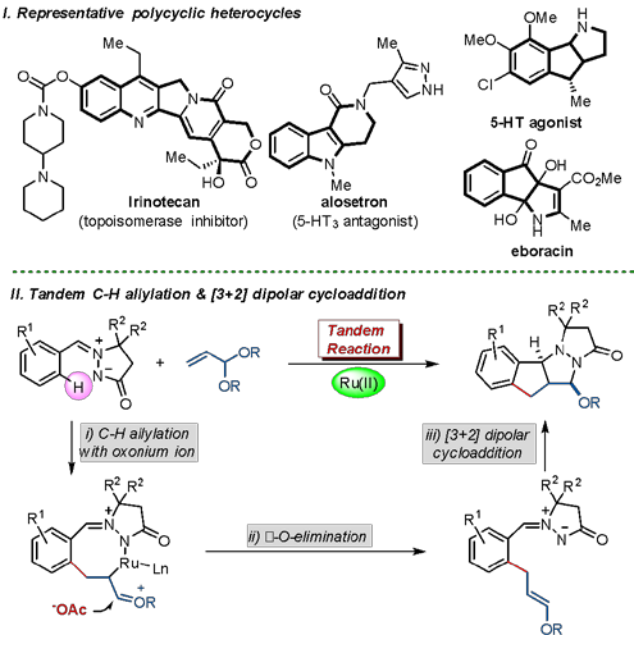
Kyungsoo Oh et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 474. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b04233



Tandem 반응 개발을 통하여 확보되는 화합물들의 구조적 다양성은 라이브러리 구축의 근간이 되며, 기질–반응성 및 기질–선택성 상관관계에 대한 이해를 돕는다. 1-Azatriene의 6π-electrocyclization 반응의 결과물인 dihydroquinoline이 공기 중에서 자발적으로 산화되어 isoquinolone들을 형성함을 발견하였다. 그러나 dihydroquinoline의 자가산화 반응은 다른 decomposition 경로들과 경쟁하여 isoquinolone 수득율이 25% 정도로 매우 낮았다. 공기 중 산소를 이용한 Cu(II) 기반 산화반응 개발을 통하여 isoquinolone계열 화합물들이 효율적으로 얻어졌으며, 사용된 2 당량의 $Cu(OAc)_2$ 촉매는 6π-electrocyclization의 기질 합성에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 이러한 각각의 반응에 대한 기질-촉매의 적합성 확인을 통해, 2-vinylbenzaldehydes와 anilines을 시작으로 하는 imine formation, 6π-electrocyclization, aerobic oxidation의 tandem 반응 개발이 가능하였다. 또한, 산화 반응의 Cu(II) 금속 촉매를 10 mol%의 $Pd(OAc)_2$로 대치가능하다는 것을 발견하였다. 이를 바탕으로 각각의 금속 촉매-기질의 상관관계를 정립하였으며, 두 가지의 상이한 공기 중 촉매 산화반응 기전을 제시하였다. 본 논문의 결과로 얻어진 isoquinolone계열의 화합물들은 의약화학 연구에 유용하여, 공기 중 산소를 이용한 금속 촉매 기반 산화반응 개발 및 응용에 새로운 가능성을 제시하였다. [중앙대 오경수 교수]

12. Allylic Acetals as Acrolein Oxonium Precursors in Tandem C–H Allylation and [3+2] Dipolar Cycloaddition

In Su Kim et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9470-9474. **DOI**: 10.1002/anie.201903983

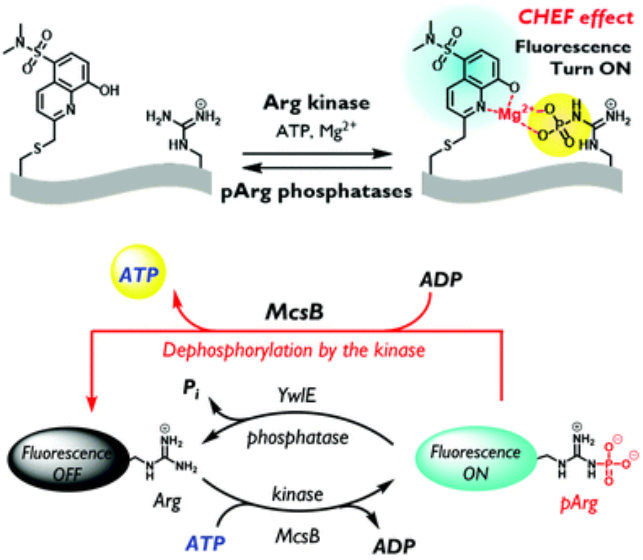


루테늄 촉매를 활용하여 2중 고리 출발물질로부터 단일단계 반응을 통해 4중 연속고리 화합물을 입체선택적으로 합성하는 방법에 대한 연구이다. 전통적으로 알데하이드(aldehyde)의 전구체 또는 보호기로서 사용되어 온 아세탈(acetal)을 이용하여 탄소-수소 결합의 직접적인 알릴화 반응 및 분자 내 [3+2] 고리화반응을 통해 의약품의 핵심골격으로 알려져 있는 4중 연속고리 화합물을 제조하는 합성법을 세계 최초로 제시하였다. 특히 본 합성법은 질소 원자 두 개가 연속적으로 연결된 피라졸리딘온 (*N,N*-bicyclic pyrazolidin-3-one) 골격구조를 합성할 수 있는 합성법으로서, 다중 연속고리 화합물은 irinotecan, alosetron 등을 포함하는 다양한 생리활성 화합물에서 발견되는 핵심 구조이다. 이러한 다중 연속고리 화합물은 DNA intercalation 및 Protein-Protein Interaction 저해효과를 나타낼 수 있는 약물 구조가 될 수 있으며, 최근 신약개발 연구의 새로운 블루오션 영역으로 각광받고 있다. 본 연구는 의약품의 설계 및 신규 물질의 도출을 위한 새로운 대안을 제시한 것이라 할 수 있으며, 기존 다단계 합성공정에 기반한 제조방법을 획기적으로 개선한 최적의 합성공정이 될 수 있을 것으로 기대된다. 더 나아가 레이트스테이지 구조변환 반응을 성공적으로 적용함으로써 의약화학 및 제약공정 연구 발전에 기여할 것으로 기대된다. [성균관대 김인수 교수]

국내 연구 동향

13. Distinct Phosphorylation and Dephosphorylation Dynamics of Protein Arginine Kinases Revealed by Fluorescent Activity Probes

J.-M. Kee et al. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7482-7485. **DOI:** 10.1039/C9CC03285A



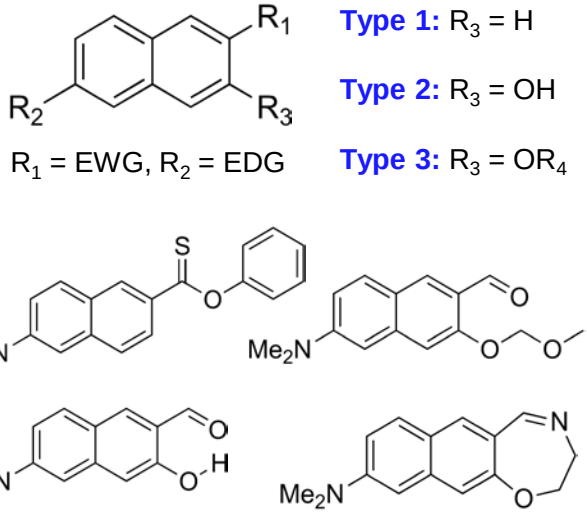
단백질의 인산화는 생물학적으로 매우 중요하며, 이를 매개하는 kinase와 phosphatase는 중요한 drug target이 된다. 특히 아르기닌(Arg) 잔기의 인산화는 박테리아의 스트레스 저항성을 조절하므로, 유망한 신규 항생제 타겟으로 주목받고 있으나, 그 kinase와 phosphatase 효소 활성 측정을 방사성 동위원소에 의존해 왔다. 그 결과 이들 효소의 메커니즘 연구에 큰 어려움이 있었으며, 이를 타겟하는 신약 후보 물질의 스크리닝도 진행되지 못하였다.

이를 극복하기 위해 본 연구에서는 CHEF (chelation- enhanced fluorescence)효과를 이용하여 Arg kinase와 phosphatase의 활성을 실시간으로 형광으로 측정할 수 있는 activity probe를 설계하였고, 고체상 펩타이드 합성법으로 합성하였다.

그 결과 박테리아의 Arg kinase인 McsB의 활성 조절 기작을 규명할 수 있었으며, 특히 McsB가 ADP를 기질로 사용하여 인산화된 기질을 탈인산화시키는 현상을 발견하였다. 이는 생체내에서 단백질 인산화의 동적 조절을 위해 서로 반대의 작용을 하는 kinase와 phosphatase가 필요하다는 기존의 패러다임과는 달리, Arg인산화에서는 McsB kinase만으로도 ATP/ADP의 비율에 따라 인산화/탈인산화의 과정이 모두 조절 가능하다는 점에서 의미가 있다. [UNIST 기정민 교수]

14. Fluorescent Probes based on Functionalized Dipolar Naphthalene Core Skeleton

Dokyoung Kim et al. *ACS Sens.* **2019**, *4*, 441. **DOI**: 10.1021/acssensors.8b01429, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3877. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b00784, *Dyes & Pigments.* **2019**, *171*, 107764. **DOI**: 10.1016/j.dyepig.2019.107764.

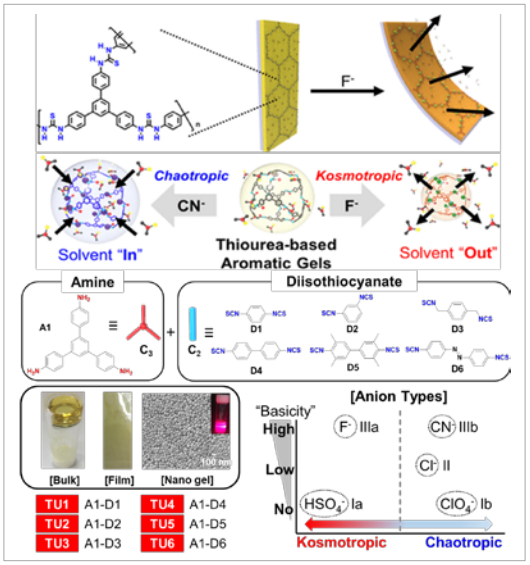


형광 분자 프로브 (fluorescent probe)는 생물학적 주요 요소의 모니터링에 폭넓게 활용되고 있으며, 최근에는 질병의 진단과 치료, 생물학적 위험물질의 감지 등으로 그 응용 범위가 확장되고 있다. 본 연구팀에서는, 나프탈렌 기반의 기능화 된 신규 형광 분자 프로브를 개발하고, 이를 이용하여 하이드라진 (hydrazine), 신경작용제(nerve agent), 말로노나이트릴 (malononitrile)과 같은 독성물질의 감지 시스템에 적용하였다. 이와 더불어, 생물학적 주요 아미노산의 검출, 암세포 특이적 영상화, 알츠하이머병 바이오마커 영상화 등으로 활용 가능한 프로브도 소개하였다. 나프탈렌을 기반으로 한 새로운 형태의 형광체 (fluorophore)도 개발하였으며, 이를 이용한 세포 소기관 특이적 염색, 이광자(two-photon) 조직 영상화 등의 활용 가능성을 보였다.[경희대 김도경 교수]

국내 연구 동향

15. Anion-Responsive Thiourea-Based Gel Actuator

Changsik Song et al. *Chem. Mater.* **2019,** *31,* 5735. **DOI**: 10.1021/acs.chemmater.9b01715

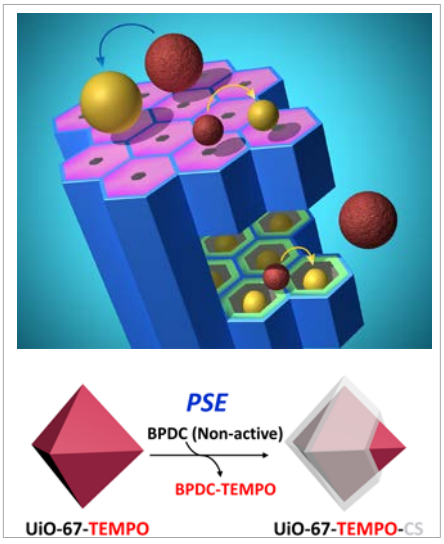


음이온 배위 화학은 생물 및 산업 공정과 환경 완화 문제에서 굉장히 중요한 역할을 하고있으며, 현재 활발한 연구가 진행되고있다. 본 연구에서 활용된 싸이오유레아는 수소결합을 이용한 음이온 결합특성이 널리 알려져 있지만, 이를 공유결합을 이용한 고분자 네트워크 젤로 구현하고 음이온 감응형 엑추에이터로 구현하여 연구사례는 거의 없다. 본 연구에서 손쉬운 유기 솔-젤 합성을 이용해 싸이오우레아 기반의 다양한 소프트 젤 형태 (Bulk, Film, Nanogel)로 제조했으며, 선택적인 음이온 반응에 따라 색변화 및 부피변화가 나타남을 확인했다. 특히 음이온 F^-, CN^-, Cl^- 세가지 음이온에 선택적인 반응성을 나타내며, 담지하는 음이온의 종류에 따라 색깔과 크기 변화의 양상이 달라지는 것을 확인했다. 색변화의 경우, 음이온의 염기성에 따라 탈수소화반응에 의한 색변화가 나타남을 확인하였으며, 부피변화의 경우 음이온의 염기성과 용매화 에너지, 삼투효과에 따라 호프마이스터 (Hofmeister) 효과와 유사한 기작으로 젤의 크기변화가 나타나는 것을 규명했다. 또한, 최종적으로 음이온 감응형 젤의 특성을 이용해 F^-에 반응하는 엑추에이터를 구현했다. 이는 싸이오유레아 젤이 특정 음이온에 반응하여 유기 용매상에서 음이온의 기작을 규명하여 큰 의미를 가지며, On/Off형 멤브레인 채널 또는 인공 근육 등의 어플리케이션으로 잠재적 활용 가능성을 보여주었다. [성균관대 송창식 교수]

16. Reaction Site Controls in Metal-Organic Framework Catalysts for Enhanced Size Selectivity

Min Kim et al. *ACS Catal,* **2019**, *9*, 3969. **DOI**: 10.1021/acscatal.8b04827

Chem. Eur. J. **2020**, *26*, Early View. **DOI**: 10.1002/chem.202000933



금속 이온과 배위 결합 가능한 리간드 사이의 반복적인 결합으로 만들어지는 3차원 다공성의 금속-유기 골격체 (Metal-Organic Frameworks)는 2000년대 보고 된 이래, 구조 내부의 빈 공간에 분자의 저장, 분리, 검출 등의 다양한 응용 연구가 수행되었다. 이런 금속-유기 골격체가 금속과 리간드의 배위 결합으로 이뤄져 있기 때문에, 이 물질 자체를 유기 반응의 촉매로 사용하거나, 빈 공간 내에 촉매 활성부위를 도입하여, 기공 크기에 따른 위치 선택적 촉매 개발이 지난 20년간 다양하게 진행 되었다.

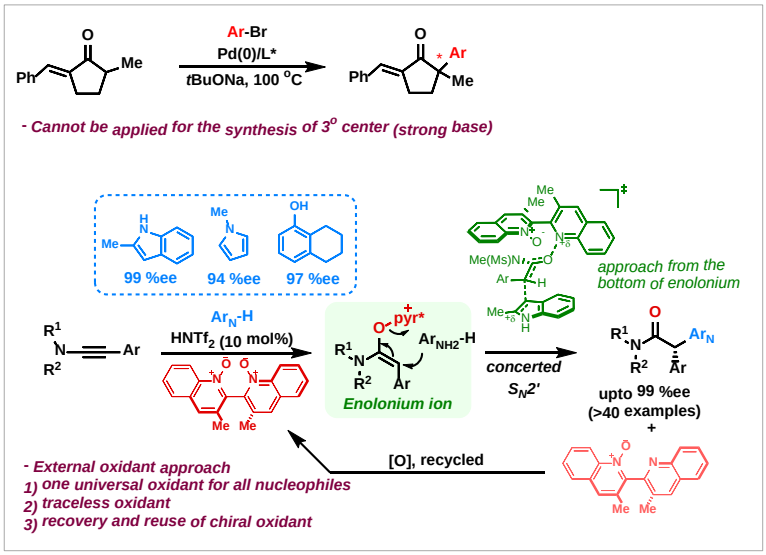
최근 충북대 연구실과 고대 정낙철 교수 연구팀은 이런 다공성 금속-유기 골격체 기반 촉매에 촉매 활성부를 도입할 경우, 결정의 외부에서는 빠른 촉매 반응이 진행되지만, 그 골격 구조를 충분히 활용할 수 없기 때문에 상대적으로 낮은 입체 선택성과 기질의 크기 선택성이 얻어지고, 촉매 내부로 반응을 유도하면, 상대적으로 높은 입체 선택성과 선택성을 얻지만 촉매의 효율성이 감소하는 결과를 정리하여 발표하였다 (2019년 발표).

이런 금속-유기 골격체 기반 촉매의 반응 위치에 따라 달라지는 효율성을 극복하기 위하여, 최근 충북대 연구실과 UNIST 문희리 교수 연구팀은 골격체 표면을 비활성화 시키는 방법으로, 촉매 활성부를 골격체 내부에만 존재하도록 조절하여, 반응 중 기질의 선택성을 현저히 높일 수 있는 방법이 개발하였다. 이 방법에서는 촉매 활성부를 전체에 갖는 금속-유기 골격체를 선 합성한 후에, 표면을 촉매 활성이 없는 리간드로 치환 (합성 후 치환법)하여 촉매 반응이 골격체 내부에서만 진행되도록 유도하였다. 이 방법은 기존에 개발된 다양한 금속-유기 골격체 기반 촉매에 즉각 적용이 가능한 보편적인 방법이며, 추가로 라만 분광법을 이용하여 촉매의 표면만 선택적으로 비활성화 되었음을 성공적으로 증명하였다. [충북대 김민 교수]

국내 연구 동향

17. Enantioselective Synthesis of Tertiary α,α-Diaryl Carbonyl Compounds Using Chiral *N,N'*-Dioxides under Umpolung Conditions

Seunghoon Shin et al. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1985. **DOI:** 10.1021/acs.orglett.0c00333

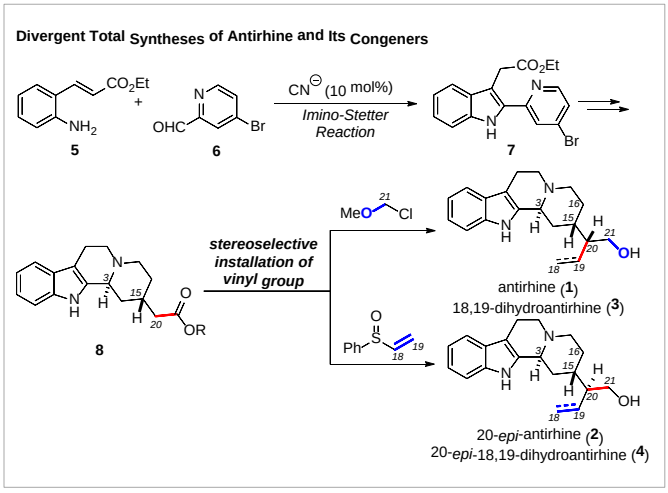


카보닐 α-위치에 Ar기를 가지는 삼급 탄소의 도입은 도전적인 문제이다. Pd 촉매에 의한 enolate의 arylation 반응은 Buchwald, Hartwig, Miura 에 의해 잘 정립되었지만 이를 삼급 입체중심을 합성하는데 적용하기는 힘들다. 반응 조건에 사용되는 강염기가 multi-arylation을 일으킬 수 있고, 생성물을 racemize 할 수 있기 때문이다.

N-oxide에 의한 ynamide의 산화반응으로 생성되는 enolonium, 즉 enolate의 umpolung은 위 문제에 뛰어난 해법을 제공한다. 약산성의 반응조건으로 생성물의 라세미화가 방지되고, 무엇보다 별도의 유도화 과정 없이 다양한 친핵성 아릴그룹 (인돌, 피롤, 페놀)을 그대로 사용할 수 있기 때문이다. 키랄성 *N,N*-dioxide를 외부 산화제로 사용하면 concerted S_N2'치환 메커니즘을 통해 99%ee 까지의 높은 선택성으로 α-Ar 화합물을 얻을 수 있고, 이는 UK-350,926 (endothelin receptor antagonist)의 비대칭 합성에도 이용될 수 있다. [한양대 신승훈 교수]

18. General Strategy for the Synthesis of Antirhine Alkaloids: Divergent Total Syntheses of (±)-Antirhine, (±)-18,19-Dihydroantirhine, and Their 20-Epimers

Cheol-Hong Cheon et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2354. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c00544



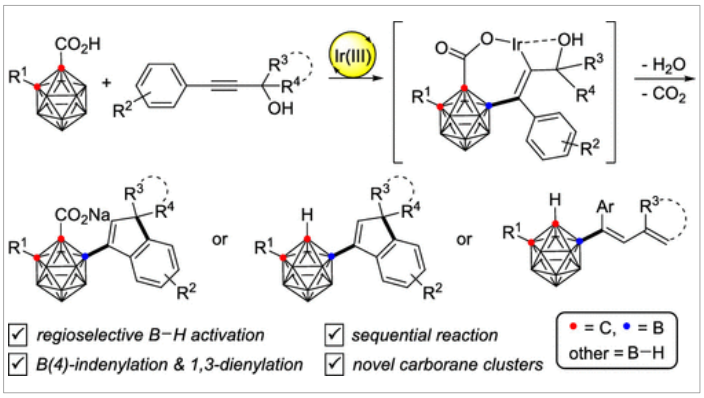
Antirhine계 천연물은 indoloquinolizidine 골격을 갖는 indole monoterpene alkaloid (IMA) 천연물의 한 계통이지만, 동일 골격을 가진 다른 IMA와는 달리 indoloquinolizidine 골격의 C3와 C15번 수소가 trans 형태를 존재하며, 18번과 19번 두 개의 탄소골격이 piperidine 고리의 16번 탄소가 아닌 20번 탄소에 연결되어 있다. 또한, antirhine (1)과 그의 20번 epimer (2), 그리고 각각의 18,19-탄소가 포화된 dihydroantirhine (3,4)이 모두 천연물에서 발견된다. 따라서, 이와 같은 구조적 다양성을 조절할 수 있는 합성법의 개발은 매우 중요한 연ㅁ구분야였다. 본 연구팀은 2-aminocinnamic acid 유도체와 aldehyde로부터 cyanide 촉매를 이용한 imino-Stetter 반응으로 2번 위치에 치환체가 도입된 indole-3-acetic acid 유도체의 합성법을 개발하였다. 이를 바탕으로 2-aminocinnamate (5)와 pyridine-2-carboxaldehyde (6) 사이의 imino-Stetter 반응을 이용해서 인돌 유도체 (7) 를 합성한 후, 순차적인 반응을 통해서 15번 탄소에 20번, 21번 탄소의 두 개 탄소골격을 trans-입체 선택적으로 도입된 indoloquinolizidine 골격을 갖는 핵심 중간체(8)를 합성하였다. 이후, 20번 위치에 입체선택적 비닐기 도입을 통해서, antirhine (1,2) 과 20-epimer (3,4) 의 전합성법을 개발하였다.

뿐만 아니라, 시안화 촉매를 이용한 Imino-Stetter 반응을 이용한 인돌계 천연물의 전합성은 현재 본인의 연구실에서 지속적으로 연구되고 있으며 그 유용성과 범용성을 증명하고 있다. [고려대 천철홍 교수]

국내 연구 동향

19. Iridium-Catalyzed Cyclative Indenylation and Dienylation through Sequential B(4)–C Bond Formation, Cyclization, and Elimination from *o*-Carboranes and Propargyl Alcohols

Phil Ho Lee et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9890. **DOI:** 10.1021/jacs.0c02121

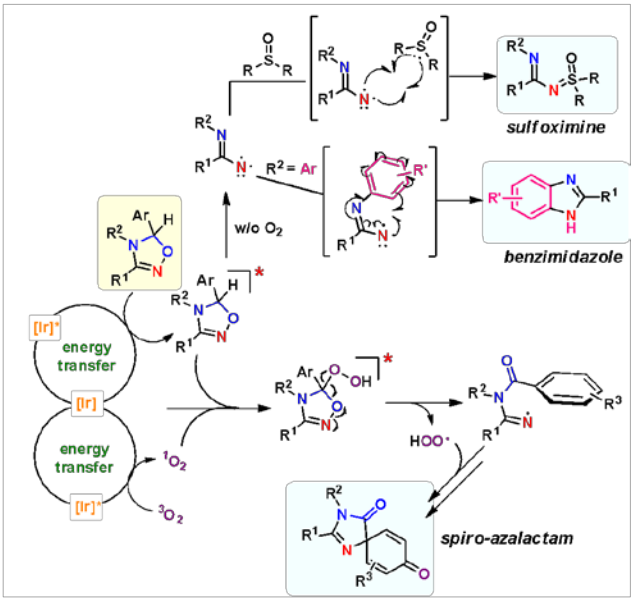


카보레인은 탄소, 붕소, 수소로 이루어진 일종의 클러스터로 벤젠의 3차원 구조로 인식된다. 이 화합물은 의약, 재료, 리간드, 초분자 등 다양한 분야에서 활용되며 특히, 붕소 중성자 포획 요법(BNCT, boron neutron capture therapy)에서 붕소 약물로 사용되고 있다. 따라서, 카보레인의 12개 꼭지점에 유용한 작용기를 선택적으로 도입하는 연구는 매우 중요하다. 연구단은 삼가의 이리듐 촉매를 사용하여 카보레인 산과 프로파질 알코올을 반응시킬 경우 전자 효과나 용매 효과에 의해서 물과 이산화탄소가 제거되면서 카보레인 붕소 4번 위치에서 indenylation, 1,3-dienylation 반응이 선택적으로 일어난다는 사실을 발견하였다.

즉, trifluoroethanol(TFE) 용매에서 전자 주는 기를 가지는 경우 indenyl carborane이 선택적으로 합성되었다. 전자 당기는 기를 가지는 경우 indenyl carborane과 1,3-dienyl carborane이 혼합물로 얻어졌으며 TfOH로 처리하여 indenyl carborane을 선택적으로 합성할 수 있었다. Mesitylene 용매에서 전자 당기는 기를 가지는 경우 1,3-dienyl carborane이 선택적으로 합성되었다. 이와 같은 실험 결과는 벤젠 시스템의 경우 allene을 형성한 후 지향성기와의 고리화반응을 통해 헤테로고리 화합물을 형성한다는 사실과 극명하게 대비된다. 개발한 반응은 카보레인의 4번 붕소-수소 결합을 선택적으로 활성화했고, indenyl과 dienyl 기를 4번 위치에 선택적으로 도입했으며, 이를 연속반응으로 수행했고 신규 붕소 클러스터를 합성했다는 점에서 가치가 있다. [강원대 이필호 교수]

20. Multi-Dimensional Transformations of Oxadiazolines by Energy Transfer Catalysis

Eun Jin Cho et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10538. **DOI**: 10.1021/jacs.9b05572
Org. Lett. **2020**, *22*, 1130. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.9b04646

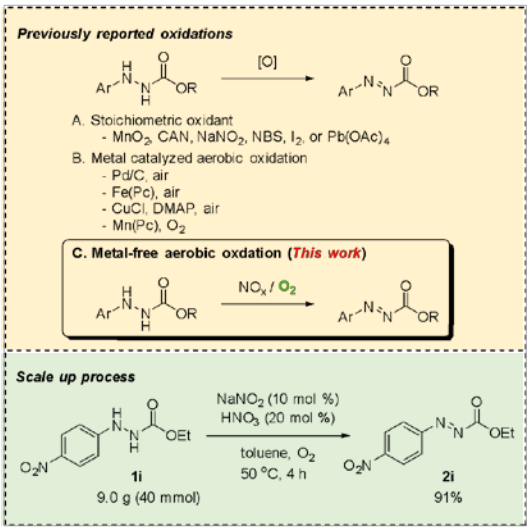


본 그룹에서는 옥사다이아졸린 헤테로고리 화합물을 이용하여, 반응 조건에 따라 고리화-아자락탐, 설폭시민, 벤즈이미다졸의 세 화합물을 선택적으로 합성하는 가시광 반응 연구를 진행하였다. 산소 존재 하에서 반응을 진행시킬 때, Ir 광촉매가 에너지 전달에 의해 옥사다이아졸린과 산소를 동시에 활성화시키고, 활성화된 물질들이 서로 반응하여 핵심 중간체인 이미노 *N*-라디칼이 생성되었다. 이후, 이미노 라디칼이 분자 내 방향족 부분에 선택적인 입소(*ipso*) 추가반응을 진행, 연이어 파라-위치에 산화(oxygenation) 반응이 일어나면서 최종 결과물인 고리화-아자락탐이 형성되었다. 반응에 참여한 옥사다이아졸린과 산소의 모든 원자가 결과물의 형성에 이용된 매우 원자-경제적인 합성법이다. 반면 무산소 조건에서 진행시킬 때, 에너지 전달 기작에 의해 활성화된 옥사다이아졸린은 N-O/C-N 결합 절단에 의해 나이트린(nitrene) 중간체로 전환되었다. 설폭사이트를 추가할 때, 나이트린 중간체와 설폭사이드와의 분자간 N-S 결합 형성반응을 통해 설폭시민이 형성되었다. 외부 반응 없을 때에는, 분자 내 C-N 결합 형성 반응을 통해 벤즈이미다졸이 선택적으로 형성되었다. [중앙대 조은진 교수]

국내 연구 동향

21. A Practical Route to Azo Compounds by Metal-Free Aerobic Oxidation of Arylhydrazides Using an NOx System

Jinho Kim et al. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 843-848. **DOI**: 10.1039/d0qo00043d

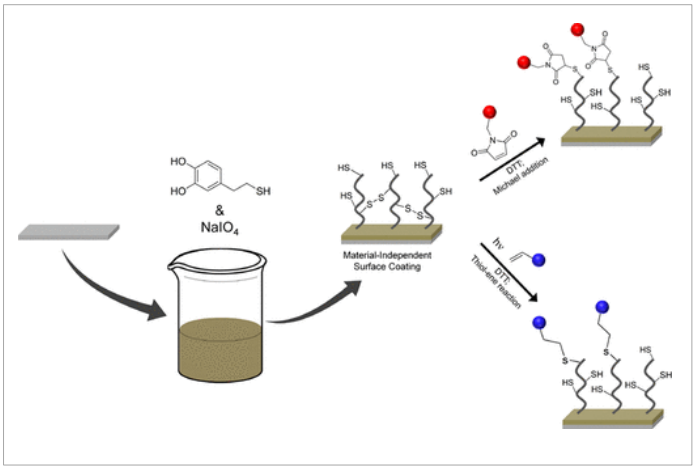


아조(azo) 화합물은 염료 및 안료, 분자스위치 등에 사용되는 매우 중요한 화합물이다. 특히, alkyl 2-phenylazocarboxylate 화합물은 최근에 catalytic Mitsunobu 반응, 탄소-수소 결합활성화 반응, 탈수소화반응에 이용될 수 있음이 보고되면서, 그 유용성이 점점 커지고 있다. 이렇게 중요한 아조 화합물은 대부분 하이드라진의 산화반응을 통해 얻어진다. 과거에는 MnO_2, CAN, NBS 등의 산화제를 사용하여 아조 화합물을 얻었지만, 최근에는 환경친화적인 산화제인 산소를 사용하는 반응이 많이 보고되고 있다. 하지만, 대부분의 유산소 산화반응이 Pd, Cu, Fe 와 같은 금속 촉매 하에서 진행되기에, 반응 후 이런 금속 촉매를 제거하기 위한 후처리 공정이 요구된다는 단점이 있었다. 이에 본 연구팀에서는 금속을 사용하지 않는 하이드라진의 유산소 산화반응을 개발하고자 연구를 진행하였고, NO_x 시스템을 이용하면, 전이 금속 없이도 하이드라진의 산화반응이 가능하다는 것을 밝혀내었다. 본 연구로 개발된 반응은 값이 저렴한 $NaNO_2$, HNO_3, O_2 존재 하에서 50 °C에서 진행되며, 다양한 종류/기질의 하이드라진을 높은 수율을 산화시킬 수 있었다.

또한, 큰 스케일의 반응이 가능하고, 반응 후, 용매 제거와 물을 이용한 세수(washing)만으로도 높은 순도의 아조 화합물을 얻을 수 있다는 장점이 있어 환경친화적이고 실용적인 하이드라진의 유산소 산화반응이라 할 수 있다. [인천대 김진호 교수]

22. Mussel-Inspired, One-Step Thiol Functionalization of Solid Surfaces

Sung Min Kang et al. *Langmuir* **2020**, *36*, 1608. **DOI**: 10.1021/acs.langmuir.9b03646

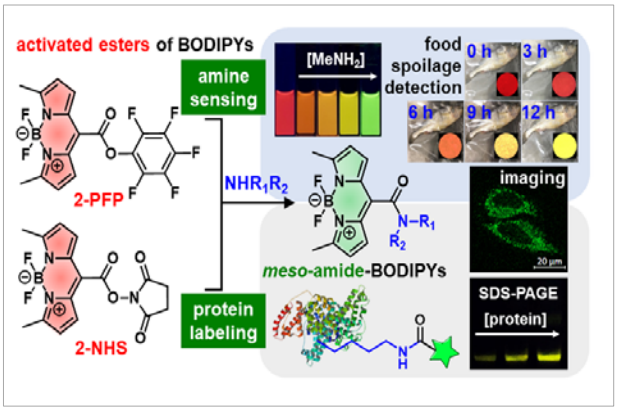


표면개질을 위한 분자 중 최근까지 가장 활발히 연구된 물질은 카테콜아민계열의 분자라 할 수 있다. 이는 그 분자가 가진 범용성 표면 개질 능력 때문인데, 이로 인해 카테콜 작용기와 아민 작용기를 동시에 가지는 기능성 물질 합성연구가 각광을 받아 왔다. 한편, 카테콜아민을 이용한 표면개질과정을 살펴보면 카테콜이 먼저 산화된 후 친핵체의 공격을 받아 분자내 고리화 반응이 일어나고 그 후 분자간 상호작용을 통해 고분자가 만들어진다고 알려져 있다. 이러한 과정에서 아민이 친핵체로 쓰인 것인데, 다양한 친핵성 작용기가 존재함에도 아민을 이용한 연구가 대부분이었다. 본 연구에서는 아민 대신 싸이올 조사포함된 분자에서 도 특정 조건하에서 표면개질능력이 나타남을 보고하였다. 산화되면서 카테콜의 산화를 저해할 수 있기 때문에 기존에 알려진 조건에서는 표면개질이 불가능하였다. 이를 해결하기 위해 카테콜과 싸이올을 동시에 산화시킬 수 있는 강한 산화제를 사용하였고, 이 경우 카테콜아민과 같이 범용성 고체 표면개질능력이 확인되었다. 개질된 고체표면의 경우 thiol-specific 반응을 이용하여 추가적인 기능화가 가능하였다. 첫 번째로는 thiol-maleimide 반응을 통해 bioactive 분자를 고체 표면에 도입할 수 있었고, 두 번째로는 thiol-ene 반응을 통해 zwitterionic 분자를 고체표면에 도입할 수 있었다. 이렇게 기능화된 고체표면은 단백질의 흡착을 효과적으로 막아줄 수 있었다. 추후 UV 조사의 조절을 통해 위치 선택적인 표면개질기술로 이어질 것이라 기대한다. [충북대 강성민 교수]

국내 연구 동향

23. Amine-Reactive Activated Esters of meso-CarboxyBODIPY: Fluorogenic Assays and Labeling of Amines, Amino Acids, and Proteins

Youngmi Kim et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9231. **DOI**: 10.1021/jacs.9b13982

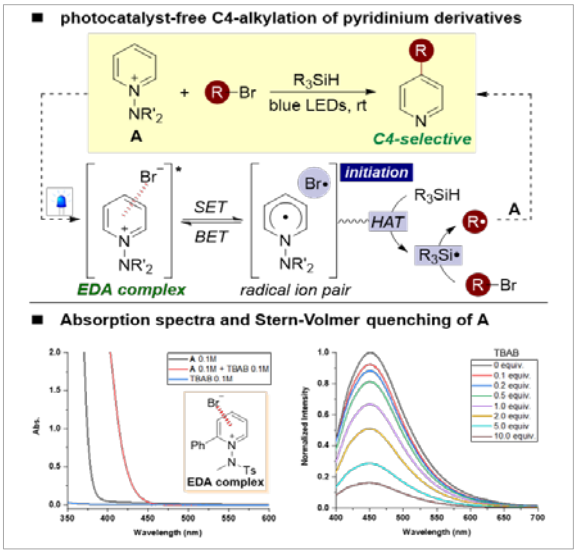


아민 반응성 형광 프로브(amine-reactive fluorescent probe)는 아민 화합물의 센싱(sensing) 이나 형광 기반의 단백질 표지자(protein labels)로 매우 유용하게 사용될 수 있다. 이러한 형광 프로브로 아민과 높은 반응성을 가지는 isothiocyanate, N-hydroxysuccinimidyl (NHS) esters, 혹은 sulfonyl chloride 그룹 등이 형광체(fluorophores)에 도입된 다수의 아민 반응성 프로브들이 알려져 있고 이들은 화학 생물학 연구에 중요한 수단으로 널리 사용되어지고 있다. 그러나 이러한 기존의 프로브는 아민과의 반응성은 우수하지만 아민 반응 전/후에 광학적 성질의 변화는 거의 유도되지 않는다(on-on probes). 따라서 단백질 표지자로서 이들의 높은 유용성에도 불구하고 반응 전/후에 광학적 성질의 차이가 거의 없기에 백그라운드 시그널을 낮추기 위해 단백질 표지 후 여러 번의 washing 과정을 통해 반응하지 않은 형광 프로브들을 제거해 줘야 한다. 무엇보다 아민과의 반응성이 높은 활성화된 이러한 작용기들은 아민 뿐만 아니라 비특이적 가수 분해 반응이나 친핵성이 높은 생체 내 다른 간섭물질과도 쉽게 반응한다는 문제점이 있다. 본 연구에서는 다양한 치환체가 도입된 보디피(BODIPY) 형광체의 광학적 성질의 연구 결과를 바탕으로, meso 위치의 치환체의 작은 전자적 성질의 변화에도 흡수, 발광, 형광 수율의 큰 변화를 일으킬 수 있는 활성 에스테르 기반의 아민 반응성 "turn-on" 형광 프로브들(pentafluorophenyl (2-PFP) and succinimidyl (2-NHS) esters of meso-carboxyBODIPY)을 개발하였다. 또한, turn-on 아민 반응성 형광 프로브로 광범위한 응용 결과들을 보여주었다. 즉 용액 및 종이 스트립 형태로 색 변환과 형광 변색 기반의 (1) 아민 화합물의 센싱 (2) 암모니아 가스의 누출 감지, (3) 실시간 생선 부패의 모니터링, (4) 용액상에서 특정 아미노산/단백질 정량 분석 (5) 젤 전기 영동 또는 살아있는 세포에서 turn-on 기반의 단백질 표지 및 (6) 형광 이미징 연구를 위한 소기관 특이적 형광체 개발에 turn-on 전구체로 사용 등 다양한 응용 가능성을 입증하였다.

[경희대 김영미 교수]

24. Visible Light-Driven C4-Selective Alkylation of Pyridinium Derivatives with Alkyl Bromides

Sungwoo Hong et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11370. **DOI**:10.1021/jacs.0c04499

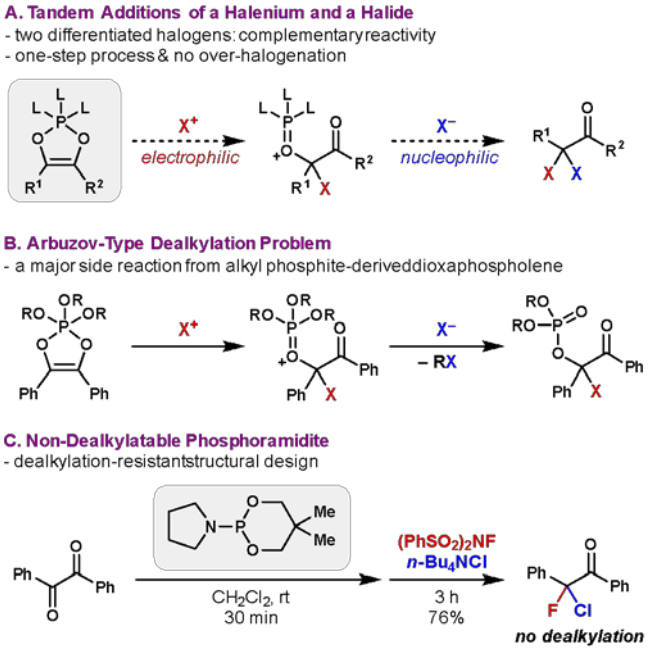


피리디늄 염은 단전자 환원을 통해 피리딘과 라디칼 종을 생성할 수 있어 수소 원자 이동 시약이자 피리딘 골격체의 원료로서 사용될 수 있다. 본 연구팀에서는 이러한 피리디늄 염을 이용한 피리딘의 다양한 기능화에 대해 연구해왔는데, 본 연구에서는 촉매가 없는 조건 하에서 N-아미도 피리디늄 염과 다양한 브롬화 알킬 사이의 광화학적 교차 짝지음 반응에 대한 새로운 전략을 개발했다. 이 접근법은 N-아미도 피리디늄 염과 브롬 음이온 사이의 전자 주개-받개(EDA) 복합체의 흥미로운 광화학적 활성을 이용하며, 이는 실릴 라디칼을 생성하여 알킬화 과정을 구동할 수 있는 광활성 장치를 제공한다. 본 연구에서 흡수 스펙트럼과 Stern-Volmer 소광 실험을 통해 브롬 음이온이 전자 주개로서 피리디늄 염과 전자 주개-받개(EDA) 복합체를 형성할 수 있음을 증명했다. 이 전략을 통해 다양한 종류의 C4-알킬화 피리딘을 성공적으로 합성할 수 있었고, 다양한 작용기에 대해서 좋은 수율이 관찰되었다. 뿐만 아니라 다양한 종류의 복잡한 피리딘 함유 화합물에 대한 후기 기능화를 통해 본 프로토콜의 유용성을 강조할 수 있었다. 브롬 음이온 외에도 다양한 종류의 전자 주개와 피리디늄 염 사이에 전자 주개-받개(EDA) 복합체를 형성할 수 있을 것으로 예상되며, 이를 활용하면 향후 알킬화 반응 외에도 광촉매 없이 다양한 피리딘의 기능화가 가능할 것으로 기대된다. [KAIST 홍승우 교수]

국내 연구 동향

25. Phosphorus(III)-Mediated, Tandem Deoxygenative Geminal Chlorofluorination of 1,2-Diketones

Won-jin Chung et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4190. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c01258



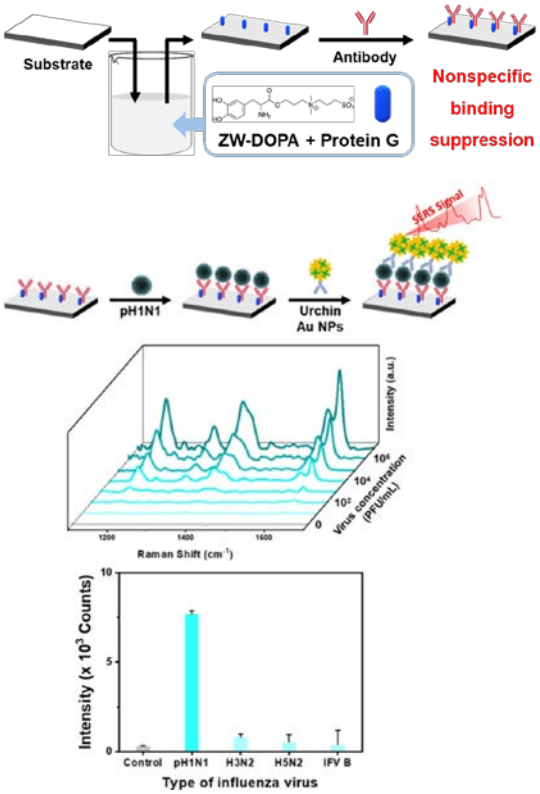
서로 다른 할로젠 치환기 둘을 같은 탄소에 동시에 도입하는 같은 자리 이종이할로젠화 반응은 잠재적인 유용성에도 불구하고 많이 연구되지 않았다. 지금까지는 친전자성 할로젠 시약 두 가지를 두 단계에 거쳐 순차적으로 도입하는 방식을 주로 사용하였는데, 동일한 반응성을 두 번 이용하기 때문에 한 단계 공정 구현이 어렵고, 같은 할로젠이 두 번 도입되는 과할로젠화 부반응을 방지하기 힘들었다. 이 문제를 해결하기 위해 본 연구팀에서는 반응성이 서로 다른 할로젠, 즉 친전자성 할로젠과 친핵성 할로젠 조합을 사용하는 방식을 연구하였다.

친전자체, 친핵체와 동시에 반응하는 카빈과 유사한 특성을 지닌 다이옥사포스폴린을 카빈 대등체로 활용하였다. 이 때 주요 부반응으로 일어나는 탈알킬화 반응을 해결하기 위해 알킬기 제거가 불가능한 포스포아미다이트를 새롭게 고안하였다. 이를 활용하여 1,2-이케톤 화합물로부터 같은 자리 불염화물을 한 번에 합성하는 새로운 반응을 개발할 수 있었다. 지금까지는 다이옥사포스폴린 형성 시 사용하는 삼가 인 화합물의 강한 루이스 염기성 때문에 활용할 수 있는 친전자체가 주로 수소 양이온으로 제한되었다. 본 연구에서는 다이옥사포스폴린을 정량적으로 형성하는 삼가 인 화합물을 적용함으로써 친전자체의 범위를 할로젠으로 확장하였고, 현재 더욱 다양한 시약 조합을 이용한 같은 자리 이기능화 반응을 개발 중이다.

[GIST 정원진 교수]

26. Zwitterionic Polydopamine/Protein G Coating for Antibody Immobilization: Toward Suppression of Nonspecific Binding in Immunoassay

Cho et al. *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3(6)*, 3631. **DOI**: 10.1021/acsabm.0c00264

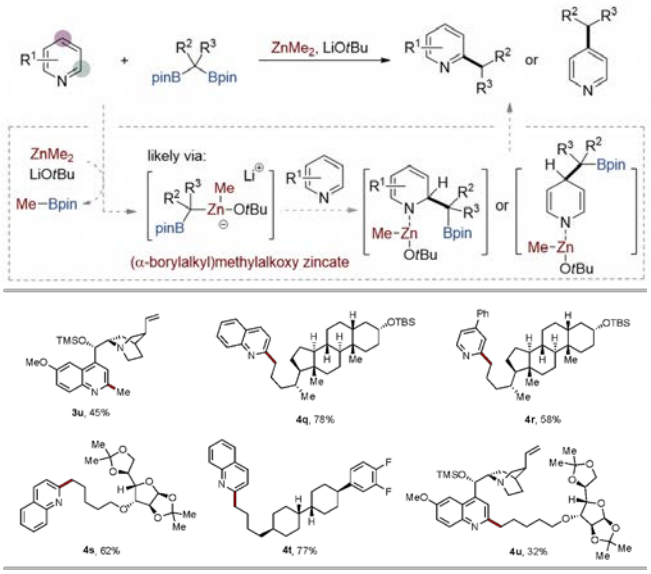


정교하고 감도가 높은 항원 검출법으로서의 면역 분석법 개발을 위해서는, 항체를 표면에 일정한 배향을 가지면서 고정화할 수 있어야 하며 검출하고자 하는 항원 외 다른 물질의 비특이적인 표면 흡착을 효과적으로 억제할 수 있어야 한다. 본 연구에서는 이러한 요소들을 한 번에 해결할 수 있는 기능성 유기소재로서 쯔비터 이온 구조를 갖는 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine 유도체(ZW-DOPA)를 합성하고, 단백질 G와 간단하게 섞어서 코팅하는 방식으로 표면에 항체를 최적의 배향으로 고정화 할 수 있을 뿐만 아니라 쯔비터 이온 구조로 인해 비특이적 흡착을 효과적으로 억제할 수 있는 표면 개질 기술을 개발하였다. ZW-DOPA/단백질 G로 코팅된 기판은 pH1N1 인플루엔자 바이러스 검출에 활용될 수 있었는데, 나노입자를 활용하여 육안으로 바이러스 존재 유무를 쉽게 확인할 수 있을 뿐만 아니라 표면증강 라만 산란법을 이용, 여러 바이러스들 중 pH1N1의 선택적 검출과 정량 분석이 가능함을 증명하였다. ZW-DOPA/단백질 G 코팅이 아주 간단하고 어떤 재질의 표면이라도 코팅할 수 있다는 범용성을 갖추고 있어, 본 연구 성과는 앞으로 바이러스 검출 및 진단키트 등 면역 센서를 개발하는데 있어 효율적이고 편리한 방법으로 활용 가능할 것으로 기대된다. [충남대 조우경 교수]

국내 연구 동향

27. $ZnMe_2$-Mediated, Direct Alkylation of Electron-Deficient *N*-Heteroarenes with 1,1-Diborylalkanes: Scope and Mechanism

Seung Hwan Cho et al. *J. Am. Chem. Soc*. **2020**, *142*, 13235. **DOI**: 10.1021/jacs.0c06827

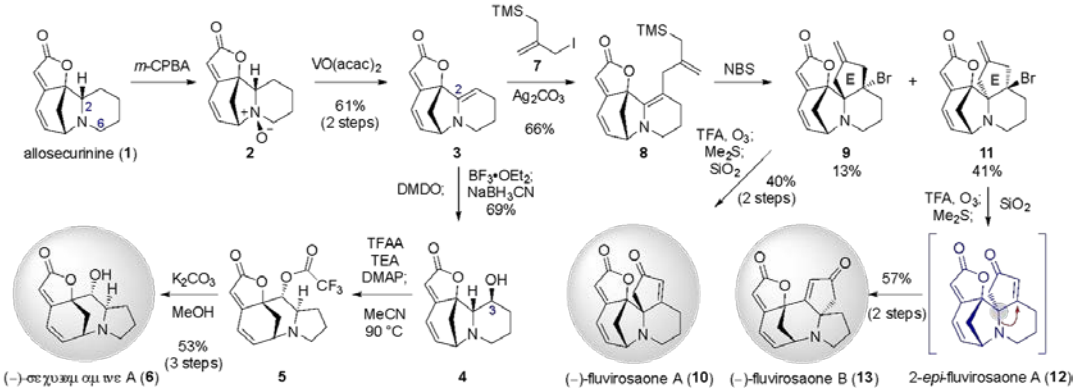


N-헤테로 고리 화합물에의 직접적인 알킬화 반응은 다양한 생물학, 제약, 농학 등에서 사용되는 알킬화된 N-헤테로 고리 화합물을 만드는 편리하고 경제적인 방법으로 각광받고 있다. 본 연구에서 우리는 1,1-알킬이붕소 화합물과 이메틸화아연을 사용한 C2-, 또는 C4- 탄소로의 선택적 알킬화 반응을 새로이 개발하였다. 본 반응은 다양한 작용기를 가진 N-헤테로 고리 화합물에 무리없이 반응이 진행이 되었고, 알킬화 작용기 또한 거대 생체분자 등 다양하게 도입이 가능함을 보여주었다. 이를 활용하여 복잡한 N-heteroarene과 복잡한 알킬기를 서로 이어붙이는 반응을 보여줌을 통해 향후 다양한 분자의 합성에 큰 힘이 되리라 기대할 수 있다.

본 반응의 메커니즘 증명을 위하여 다양한 실험적, 계산적 연구가 진행되었다. 일반적으로 이메틸화아연은 N-heteroarene의 질소를 활성화하는 위한 루이스 산 역할만을 수행하는 것으로 이미 잘 알려져 있다. 그러나 본 반응에서는 단순한 루이스 산 역할에 국한되는 것이 아닌, 1,1-알킬이붕소 화합물의, 친핵체 아연산염으로의 활성화, 알킬기 도입 시 위치선택성의 조절, 반응 종결을 위한 재방향족화 과정에서의 산화제 역할 등 반응 내에서 다방면에서 활용이 됨을 알아낼 수 있었다. 이러한 이메틸화아연의 독특한 반응성은 기존의 연구들에서 찾아볼 수 없었던 이메틸화아연의 새로운 활용 가능성을 제시해준다. [포항공대 조승환 교수]

28. Biosynthetically Inspired Syntheses of Secu'amamine A and Fluvirosaones A and B

Sunkyu Han, Hee-Yoon Lee et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6894. **DOI**: 10.1002/anie.201916613

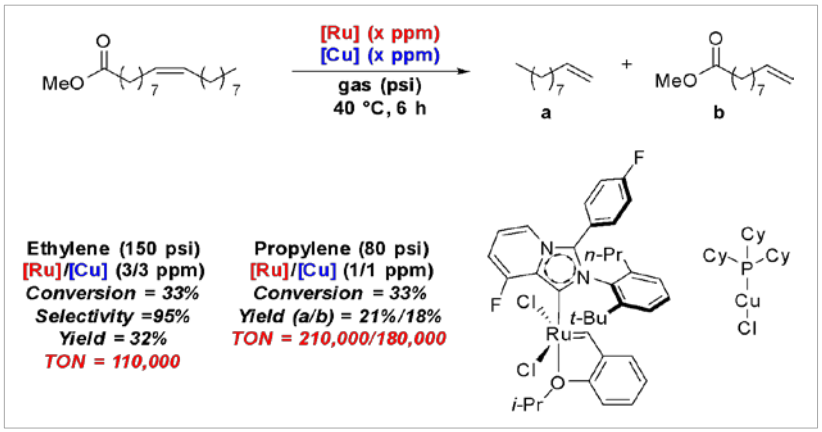


생체는 자신의 생존확률을 높이고자 되도록이면 많은 천연물을 생합성하도록 진화해왔고, 그 전략 중 하나가 공통의 선구체로부터 다양한 화합물을 분화하여 생합성하는 것이다. 이와 같은 천연물의 생합성원리를 화학합성에 적용할 경우 다양한 천연물을 한꺼번에 합성할 수 있는 전략의 도출이 가능한데, 이번에 KAIST 화학과 한순규 교수와 이희윤 교수의 공동연구팀이 진행한 고산화준위 세큐리네가 천연물의 합성도 이와 같은 아이디어를 기반으로 한다. 한-이 공동연구팀은 알로세큐리닌을 시작물질로 하여 VO(acac)2에 기반한 위치 선택적 폴로노브스키(Polonovski) 반응을 통해서 처음으로 2번 탄소가 산화된 에나민 화합물 3을 합성할 수 있었다. 에나민 3으로부터 3번 탄소에 하이드록실기를 가지는 화합물 4를 합성하였고, 생합성 가설에 기반한 질소원자의 자리바꿈 반응을 통해서 세큐아마민 A를 합성할 수 있었다. 뿐만 아니라 에나민 화합물 3은 실릴그룹이 치환된 메탈릴 아이오다이드 7과의 두 단계에 걸친 산화적 [3+2] 고리화 반응을 통해 브로마이드를 포함하는 오환체 화합물 9와 11로 변환할 수 있었다. 화합물 9의 오존화 반응 및 브로마이드의 베타-제거반응을 통해 세계 최초로 플루비로사온 A를 합성할 수 있었다. 한편 화합물 11도 같은 프로토콜을 통해 플루비로사온 A의 입체이성질체인 중간체 12로 변환할 수 있었는데 흥미롭게도 이 중간체는 바로 아민의 1,2-자리바꿈 반응을 통해 플루비로사온 B로 변환되는 것을 관찰할 수 있었다. 이 발견은 두 천연물의 생합성 경로에 중요한 단서를 제공한다는 점에서 의미가 있다. [KAIST 한순규 교수]

국내 연구 동향

29. Highly Efficient Ethenolysis and Propenolysis of Methyl Oleate Catalyzed by Abnormal N-Heterocyclic Carbene Ruthenium Complexes in Combination with Phosphine-Copper Cocatalyst

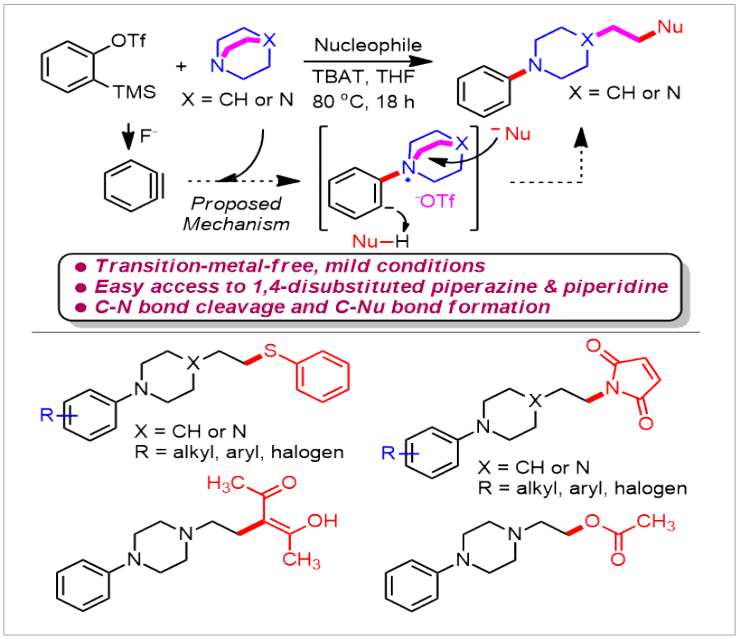
Sukwon Hong et al. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10592. **DOI**: 10.1021/acscatal.0c02018



이오 유래 자원인 지방산 에스터(Fatty Acid Methyl Esters)를 에틸렌과 교차 복분해 반응 (Cross Metathesis)을 수행하면 1-데센(1-decene)과 같은 알파-올레핀을 선택적으로 합성할 수 있다. 바이오-리파이너리 프로세스로서 주목을 받고 있는 에틸렌 복분해 반응이 상용화 되기 위해서는 높은 촉매 활성도가 요구되는데, 특수 화학 물질의 경우 Turnover-number (TON) 35,000이상, 원료 화학 물질의 경우 TON 50,000 이상이 필요하다. 그러나 현재까지 개발된 50,000 이상의 TON을 보이는 촉매는 cydic-alkyl-aminocarbene(CAAC) 리간드를 포함하는 루테늄 촉매로 한정되어 있었다. 본 연구팀에서는 불소가 도입된 이미다조피리딘 기반의 비정상(abnormal)카빈 리간드 "F-almPy"를 사용하여 메틸올리에이트의 에틸렌 복분해 반응에서 높은 수준의 촉매 활성도(TON 110,000)와 선택성(95%)을 달성하였다. 흥미롭게도 Tricydohexyl phosphine copper chloride (Cy3P-CuCl) 조촉매를 첨가하면 루테늄 촉매의 활성이 크게 높아짐을 발견하였다. F-almPy 리간드가 가지는 비대칭적 구조와 강한 전자 주게 성질이 에틸렌 복분해 반응에서 높은 선택성과 촉매 활성을 주었다고 생각한다. 또한, 프로필렌 복분해 반응에서도 최대 210,000 TON을 보이는 효과적인 촉매임을 확인하였다. 포스핀 구리 조촉매 역할에 대한 계산화학 연구결과에 따르면 포스핀 구리 조촉매가 존재할 때 촉매 분해 과정 중 하나인 β-hydride elimination 경로의 에너지 장벽이 조촉매가 없는 경우 보다 높아짐을 볼 수 있으며, 이는 반응에서 루테늄 촉매의 안정성 향상에 기여한다고 보여진다. [GIST 홍석원 교수, 변승환 박사]

30. Benzyne-Induced Ring Opening Reactions of DABCO: Synthesis of 1,4-Disubstituted Piperazines and Piperidines

Haye Min Ko et al. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8417. **DOI**: 10.1021/acs.joc.8b01058
Adv. Synth. Catal. **2020**, *362*, 2739. **DOI**: 10.1002/adsc.202000375

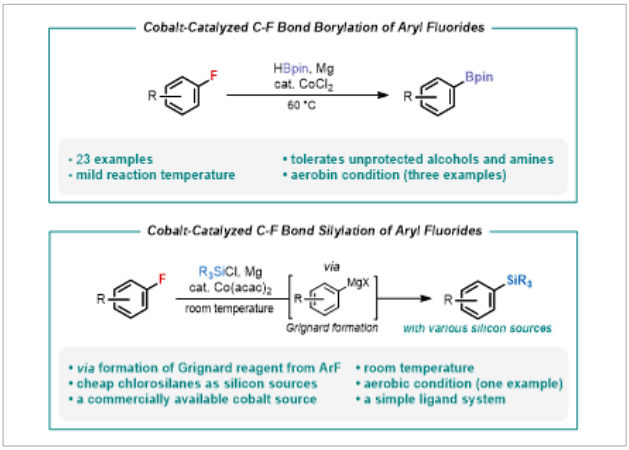


다성분 반응(multicomponent reactions)은 단순한 출발물질에서 복잡한 구조를 한번 (one-pot)에 합성하는 방법으로 가장 강력한 전략 중 하나로 알려져 있고, 유기물질, 천연물 및 생물 활성 분자의 합성에 널리 사용되고 있다. 최근 피페라진과 피페리딘 골격을 포함하는 다양한 약물 후보 물질의 개발에 힘입어 DABCO를 사용한 다성분 고리 열림 반응의 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 연구팀에서는 매우 반응성이 좋은 벤자인(benzyne) 중간체를 사용하여 DABCO를 활성화시키고 다양한 친핵체를 사용하여 고리 열림 반응을 개발하였다. 기존의 합성법에서 사용되었던 피리딘 및 요오드 계열의 활성화제에서 벗어나, 값싸고 손쉬운 벤자인을 사용하였고, 이를 통해서 4차 암모늄 염 중간체를 형성하였다. 싸이올, 아민, 카본, 산소, 할로겐족과 같은 다양한 친핵체들을 사용하여 반응의 유용성을 입증하였다. 뿐만 아니라 퀴누클리딘 (quinuclidine)을 사용하여 다성분 고리 열림 반응이 잘 진행되는 것을 보고하였고, 본 연구를 통해서 다단계 합성을 탈피할 수 있는 새로운 합성법을 보여주었다. 다양한 결합 형성을 위해서 벤자인을 매개로 한 새로운 짝지음(coupling) 반응의 개발이 기대되며, 치환기가 있는 벤자인의 경우, 위치 선택적인 문제(regioselectivity)를 해결하기 위한 지속적인 연구가 필요하다. [원광대 고혜민 교수]

국내 연구 동향

31. Cobalt-Catalyzed C–F Bond Functionalization of Aryl Fluorides

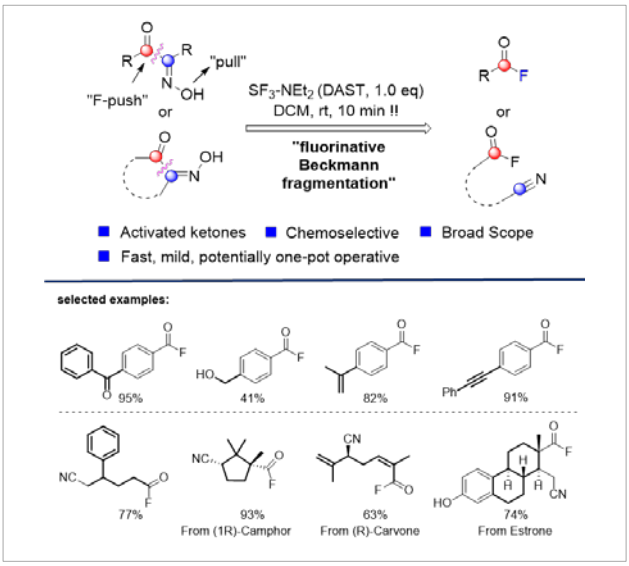
Eunsung Lee *et al.* *Org. Lett.* **2018,** *20*, 7249−7252. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.8b03167
Org. Lett. **2020**, *22*, 7387−7392. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c02752



불소는 특수한 화학적 성질로 인해 재료, 약학, 고분자, 촉매 등의 분야에서 널리 사용되고 있는 원소이다. 특히, 약 분자에 도입될 경우 약의 투여 주기와 안정성을 증가시켜주는 효과를 보인다. 탄소-불소 결합은 유기물질에서 다른 결합보다 굉장히 강하며, 대부분의 유기 반응에 영향을 받지 않는다. 이러한 특성으로 인해 탄소-불소 활성화 반응은 late-stage synthesis를 위해 사용될 수 있다. 이전에 발표된 탄소-불소 활성화 연구는 공기 중에서 반응이 진행될 수 없거나 촉매, 시약 등이 값비싼 경우가 많았다. 본 연구팀에서는 저렴한 코발트 촉매와 리간드를 사용하여 온화한 조건에서 탄소-불소 결합을 탄소-붕소 혹은 탄소-실리콘 결합으로 치환시킬 수 있었다. 공기중에서도 반응이 진행될 수 있었으며, 다양한 작용기, 특히 unprotected alcohol 혹은 amine이 치환된 경우에도 반응이 성공적으로 진행되었다. 메커니즘 연구를 통해 본 반응이 Grignard 시약 형성을 통해 진행된다는 밝혀냈으며, 그 중간체를 사용해 phosphorylation, deutration, Kumada coupling reaction 등이 가능하였다. 본 연구는 강한 탄것을소-불소 결합을 온화한 반응 조건에서 값싼 코발트 촉매와 시약들을 사용해 borylation 혹은 silylation이 가능했다는 점에 의의가 있다. 향후 해당 메커니즘 중간체를 활용하여 다른 유기 반응을 개발하는 등 지속적인 연구가 필요하다. [포스텍 이은성 교수]

32. Synthesis of Acyl Fluorides *via* DAST-Mediated Fluorinative C-C Bond Cleavage of Activated Ketones

Danhee Kim *et al.* *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7465-7469. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c02603



아실 플루오라이드는 합성화학에서 빈번하게 사용되는 시약으로 아실화 반응을 비롯하여 촉매 반응에서의 사용까지 다양한 응용 연구가 보고되고 있다. 최근 들어 아실 플루오라이드의 기존 합성 방법들을 개선하는 새로운 타입의 탈산소플루오로화 반응들이 여러 그룹들에 의해 발표되었는데 이런 방법들에서 주로 사용되는 기질은 카르복실산이다. 본 연구팀에서는 활성화된 케톤을 기질로 사용하는 아실플루오라이드의 간단한 합성 방법을 최근 발표하였다. 반응 설계는 Beckmann 절단 반응에 기초하는데 우측 스킴과 같이 케톤의 알파 위치에 옥심을 도입하여 케톤을 활성화함과 동시에 절단에 필요한 이탈기(-OH)를 갖춘 기질을 고안해 낸 것이 반응의 핵심이다. 친핵성 플루오라이드와 친전자성 황을 동시에 가진 DAST를 처리하였을 때 효과적으로 옥심 하이드록시기가 이탈기로 떨어지는 동시에 플루오라이드가 활성화된 케톤에 첨가반응하게 되는데 이 때 탄소-탄소 결합이 절단되며 나이트릴 그룹이 부산물로 생성되게 된다.

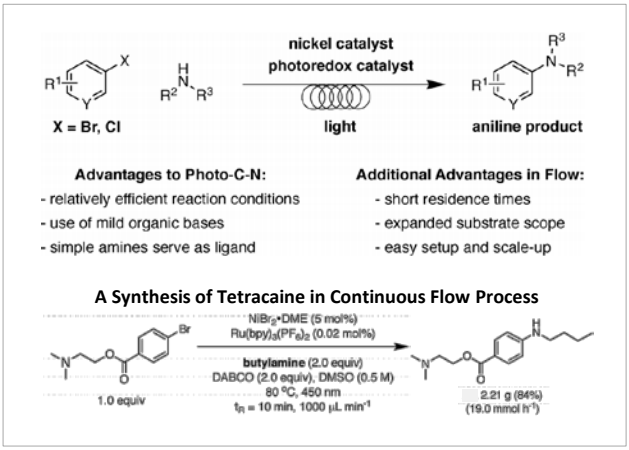
반응의 온화함과 화학선택성은 폭넓은 작용기 범위를 부여하였다. 또한 케톤의 경우 체인형과 고리형이 모두 기질로 쓰일 수 있어 기존에 접근이 어려운 다양한 형태의 빌딩 블록들을 합성할 수 있었다. 특히 테르펜 및 스테로이드 등의 카이럴 케톤 풀을 활용할 경우 카이랄 센터들을 포함하는 아실 플루오라이드를 손쉽게 얻을 수 있는 장점이 있다. [한국화학연구원 임희남 박사]

국내 연구 동향

33. Visible-Light-Mediated (Hetero)aryl Amination Using Ni(II) Salts and Photoredox Catalysis in Flow: A Synthesis of Tetracaine

Boyoung Y. Park et al. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3234. **DOI**: 10.1021/acs.joc.9b03107

최근 가시광선을 매개로 한 광촉매와 전이금속 촉매를 함께 사용하는 이중 촉매반응 연구가 활발이 진행되고 있다. 이와 같은 이중 촉매반응은 전이금속 촉매를 이용한 C-N 교차 결합반응과 비교 시, 가시광선을 에너지원으로 사용하여 친환경적이고 온화한 조건에서 반응 개발이 가능하다. 하지만, 기존의 회분식 반응(batch reaction)을 이용한 광화학 반응은 Beer-Lambert 법칙에 의해 가시광선이 투과하는 매질의 길이가 증가할수록 광자의 농도가 급격히 감소하여 반응성이 낮아지며, 대량 생산의 관점에서 효율적이지 않다. 본 연구에서는 광반응시 높은 광자 농도를 유지하기 위하여 마이크로 반응기를 사용하는 유동 화학(Flow chemistry)을 이용한 C-N 교차 결합반응을 개발하였다.

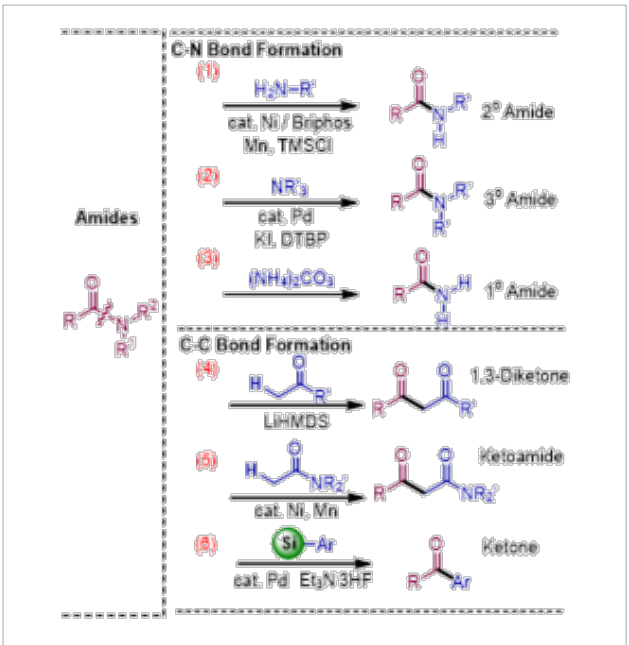


본 연구는 기존에 개발된 회분식 반응(4-48 h)과 비교하여 10-100분 정도의 짧은 체류 시간(residence time)을 가지며, 반응성이 낮았던 aryl chloride를 출발물질로 사용한 반응에서도 짧은 반응시간 및 높은 수득률을 보였다는 측면에서 의미가 있다. 또한, 연속 유동 반응을 이용한 C-N 교차 반응으로 시간 당 2.2 g(19.0 mmol)의 tetracaine(국소 마취제) 의약품을 성공적으로 합성하였다. 향후 다양한 aniline을 합성하기 위해 본 연구 결과에서는 반응성이 매우 낮았던 전자가 풍부한 aryl chloride 및 secondary amine을 사용한 C-N 교차 반응 개발을 위한 지속적인 연구가 필요하다. [경희대 박보영 교수]

34. C-N Activation of Amides: Transition Metal-Catalyzed Couplings and Metal-Free Couplings

Sunwoo Lee *et al.* (1) *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6053. **DOI**: 10.1039/d0ob01271h (2) *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2931. **DOI**: 10.1039/D0QO00713G. (3) *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3504. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c00958. (4) *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2937. **DOI**: 10.1039/D0QO00797H (5) *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2287. **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c00485 (6) *Org. Lett.* **2020**, ASAP **DOI**: 10.1021/acs.orglett.0c03260

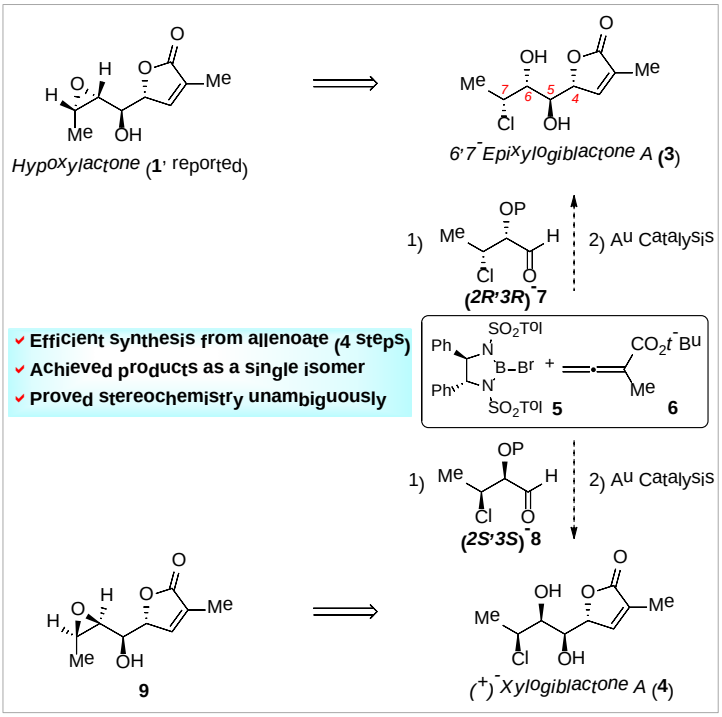
최근 아마이드의 탄소-질소 결합을 활성화하여 전이금속 촉매 또는 촉매 없는 조건에서 다양한 형태의 전이 반응을 개발하였다. 니켈 촉매와 Briphos 리간드(KAIST 김현우 교수 연구실 공동연구) 조건에서 1차 아민과 반응을 하여 새로운 형태의 2차 아마이드가 생성됨을 보고하였고(1), 팔라듐 촉매와 DTBP 조건에서 3차 아민의 탄소-질소 활성화까지 진행시켜 새로운 3차 아마이드가 생성되는 조건을 보고하였다(2). 또한 $(NH_4)_2CO_3$와 상온에서 반응을 하면 1차 아마이드를 쉽게 합성할 수 있는 조건도 개발하였다(3). 탄소-질소 결합 형성뿐 아니라 탄소-탄소 결합 생성 반응도 개발하였다. 엔올화될 수 있는 케톤 화합물과 LiHMDS 염기하에 전이금속 촉매 없는 조건에서 1,3-diketone 화합물을 합성할 수 있으며(4), 니켈 촉매와 망간 금속 조건에서 아마이드의 알파 수소를 활성화하여 ketoamide가 생성되는 조건을 개발하였다(5). 최근에는 아릴실란 화합물과 팔라듐 촉매하에서 Hiyama 형태의 아마이드 짝지음 반응을 발표하였다 (6). 향후 비활성화된 아마이드를 보다 온화한 조건에서 다양한 구조의 화합물과 짝지음 반응을 할 수 있는 조건 개발이 지속적으로 개발될 것으로 본다. [전남대 이선우 교수]



국내 연구 동향

35. Synthesis of (+)-Hypoxylactone through Allenoate γ-Addition: Revision of Stereochemistry

Jimin Kim *et al. J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14246. **DOI**: 10.1021/acs.joc.0c02194

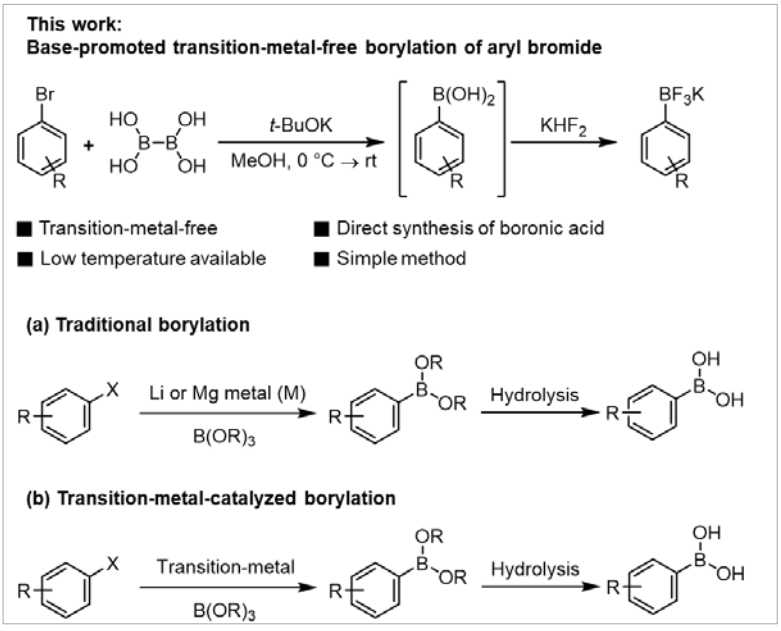


본 연구팀은 최근 kinetic resolution을 이용한 비대칭 allenoate aldol 반응과 이를 이용한 천연물 (+)-xylogiblactone A의 합성을 보고하였다. 이 과정 중 다른 source로 부터 발견되었지만 유사한 구조의 (+)-hypoxylactone을 확인하였고 두 천연물 사이의 연관성을 제안하였다. 이를 위해 두개의 enantiomer인 threo-3-chloro-2-silyoxybutanals을 사용한 알렌노에이트의 감마 부가 반응을 진행한 결과 matching/mismatching을 통해 각각 하나의 γ-adduct 이성체들을 얻게 되었다. 이 물질은 Au(I) 촉매하의 온화한 조건에서 락톤을 형성하였다. 마지막 basic 조건하의 epoxidation에서는 C4 위치의 epimerization이 부반응으로 일어났고 이를 피하기 위해 다양한 조건을 모색한 결과 Ag_2O를 사용하였을 때 선택적인 epoxidation이 진행되었다. 이를 이용해 보고된 구조의 천연물과 xylogiblactone A로 부터 직접 얻은 구조를 비교하였고 보고된 구조가 아닌 xylogiblactone A로부터 얻은 구조가 문헌상의 데이터와 일치하였다. 이 결과를 토대로 보고된 hypoxylactone의 C7 위치의 입체화학을 수정할 수 있었다.

또한 이와 관련한 천연물 hypoxysordarin 구조 또한 추가적 규명이 필요할 것으로 보인다. 다른 감마락톤 천연물과 다양한 비천연물 유도체들의 합성과 생리활성 조사가 추가적으로 진행될 예정이다.[전남대 김지민 교수]

36. Transition-Metal-Free Borylation of Aryl Bromide Using a Simple Diboron Source

Min Su Han *et al. J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10966. **DOI**: 10.1021/acs.joc.0c01065



보론산 유도체는 현대 유기화학에서 많이 사용되는 중요한 화합물이다. 보론산을 합성하는 초기 방법은 RMgX 또는 RLi을 이용하는 방법으로 매우 낮은 온도 및 낮은 작용기 내성으로 인해 한계점을 지니고 있다. 최근에는 전이금속 촉매 기반의 보릴화 반응이 개발되었으나, 촉매 접근성이나 최종 화합물 내 잔류 전이금속은 문제가 될 수 있다. 이러한 문제점 해결을 위해 전이금속 배제 보릴화 반응이 개발되었다. 하지만, 대부분의 보릴화 반응은 보론산이 아닌 보로닉 에스터를 최종 산물로 얻어, 보론산을 얻기 위해서는 추가적인 단계가 필요하다. 이때 떨어지는 작용기는 최종 화합물에 포함되지 않아 원자-경제 관점에서 비효율적이다.

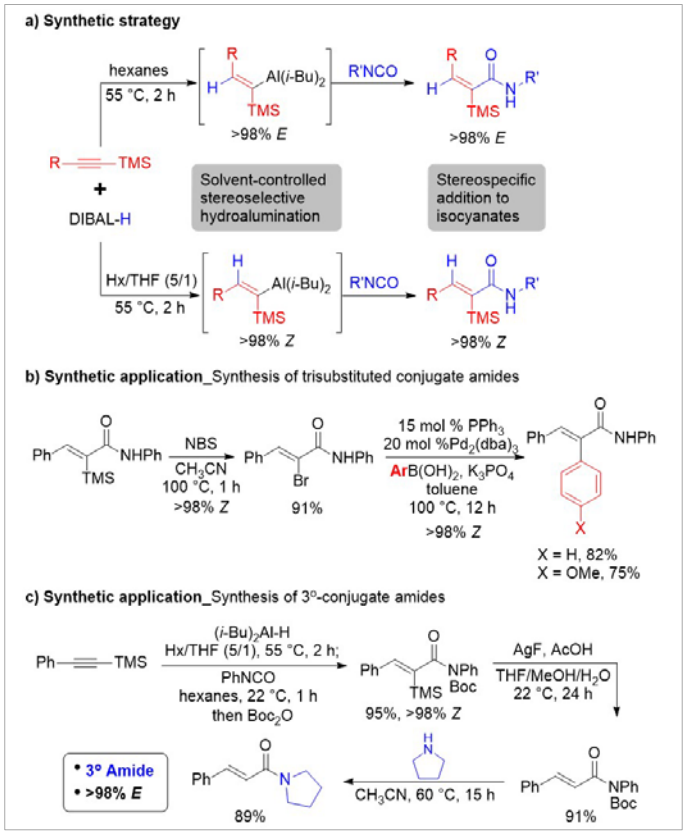
본 연구에서는 보론산을 합성할 수 있는 전이금속 배제 보릴화 반응을 개발하였다. 원자-경제적인 측면을 고려해 $B_2(OH)_4$를 사용했다. $B_2(OH)_4$는 염기가 있을 시 bromide를 보론산으로 치환시킬 수 있었다.

개발한 보릴화 반응을 통해 추가적인 단계없이 보론산을 합성했으며, 다양한 잔기들에 대한 내성을 확인하였다. 또한, 메커니즘 연구를 통해 개발한 보릴화 반응에 라디칼 중간체가 포함됨을 확인했다. 현재는 본 결과의 연구 확장이 진행중이며, 생성한 보론산을 이용해 연쇄반응을 개발 중이다.[GIST 한민수 교수]

국내 연구 동향

37. Stereoselective Formal Hydroamidation of Si-Substituted Arylacetylenes with DIBAL-H and Isocyanates: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-α-Silyl-α,β-unsaturated Amides

Y. Lee and B. Jung *et al. J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12024. **DOI**: 10.1021/acs.joc.0c01903

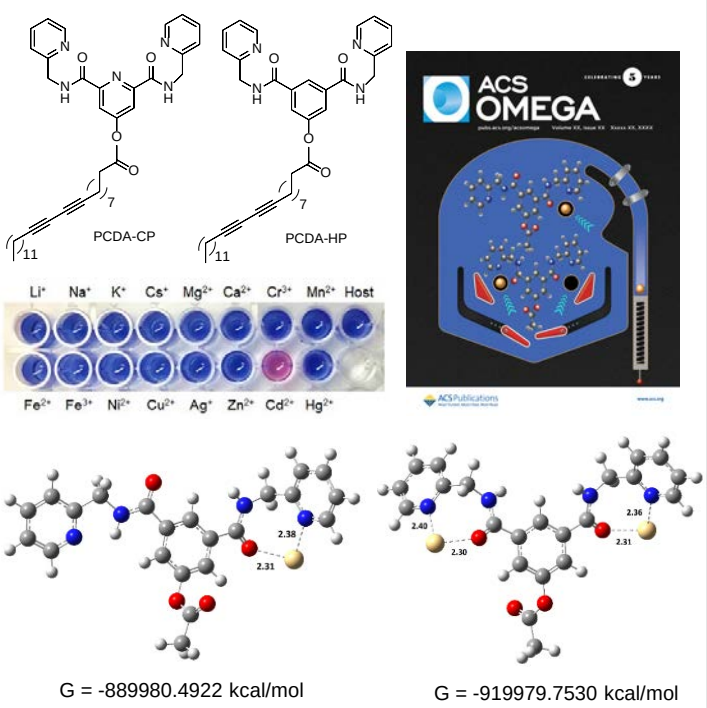


접합 아마이드 화합물은 분자 내 이중 결합 탄소들이 갖는 치환기들의 공간적 위치/배향에 따라 입체 이성질체가 존재하며, 이를 선택적으로 합성하는 방법의 개발은 매우 중요하다. 알카인 화합물로부터 전이금속 촉매를 활용하여 접합 아마이드 화합물을 위치·입체선택적으로 합성하는 방법들이 이미 많이 보고되었지만, 대개의 경우 두 가지 이성질체 중 하나만 선택적으로 합성하는 단점을 갖고 있다. 본 연구팀에서는 규소가 치환된 알카인 화합물을 DIBAL-H를 통해 수소-알루미늄화 반응을 진행할 시, 반응 용매로 1) 알루미늄 원자에 배위 결합을 할 수 없는 hexanes, 2) 배위 결합이 가능한 THF/hexanes을 사용하여 용매를 통한 E- 또는 Z-alkenyl Al 화합물을 선택적으로 합성하고, 이를 다양한 isocyanate와 반응하여 원하는 형태의 접합 아마이드 화합물을 stereospecific하게 합성하였다. 규소가 치환된 알카인, isocyanates, DIBAL-H 등 대개 상업적으로 판매되거나 간단하게 합성할 수 있고, 반응 조건이 온화하고 반응 시간이 짧으며, 효율 및 선택성이 치환기들의 입체적·전자적 효과에 큰 영향없이 대체로 높다는 특징이 있다. 이를 활용하여 그림 b와 같이 3개의 탄소가 치환된 접합 아마이드 뿐만 아니라, 그림 c처럼 3차 접합 아마이드를 합성할 수 있었다. [DGIST 정병혁 교수]

38. Colorimetric and Fluorometric Chemosensors Based on Conjugated Polydiacetylenes for Cadmium Ion Detection

Songyi Lee *et al. ChemPhotoChem.* **2019**, *3*, *1133*. **DOI**: 10.1002/cptc.201900165

ACS Omega **2020**, *Accepted*. **DOI**: 10.1021/acsomega.0c04636



중금속은 비중이 약 4.0 이상인 무거운 금속을 말하며, 환경에 배출되면 생물권을 순환하면서 먹이연쇄를 따라 사람에까지 이동하여 인체 내에 장기적으로 축적된다. 이 중, 카드뮴은 인체에 필수적인 아연과 화학적 성질이 비슷하기 때문에 체내에 쉽게 흡수되며, 체내에 유입되면 아연이 담당해야 할 효소를 돕는 작용을 방해하여 신장 장애 등의 질병을 일으킨다. 본 연구팀에서는 chelidamic acid 와 picolylamine의 amide 결합으로 합성된 CP 킬레이트, 5-hydroxyisophthalic acid와 picolylamine으로 이루어진 HP 킬레이트를 각각 포함하는 공액고분자 PDA-CP와 PDA-HP를 합성하여 pH 6.8, pH 7.4에서 비색변화와 형광증가를 통한 선택적 카드뮴 검출이 가능한 화학센서를 보고하였다. PDA-HP의 카드뮴에 대한 검출 한계는 pH 6.8에서 8.6 μM, pH 7.4에서 16.48 μM이다. 특히, HP 킬레이트의 경우 1 당량의 카드뮴과 결합할 때의 구조와 2 당량의 카드뮴과 결합할 때의 결합 사이트가 달라지는 것을 1HNMR 스펙트럼과 DFT calculation을 통해 입증하였다.
[부경대 이송이 교수]

1. 전기 유기화학 연구 동향 [UNIST 박철민 교수]

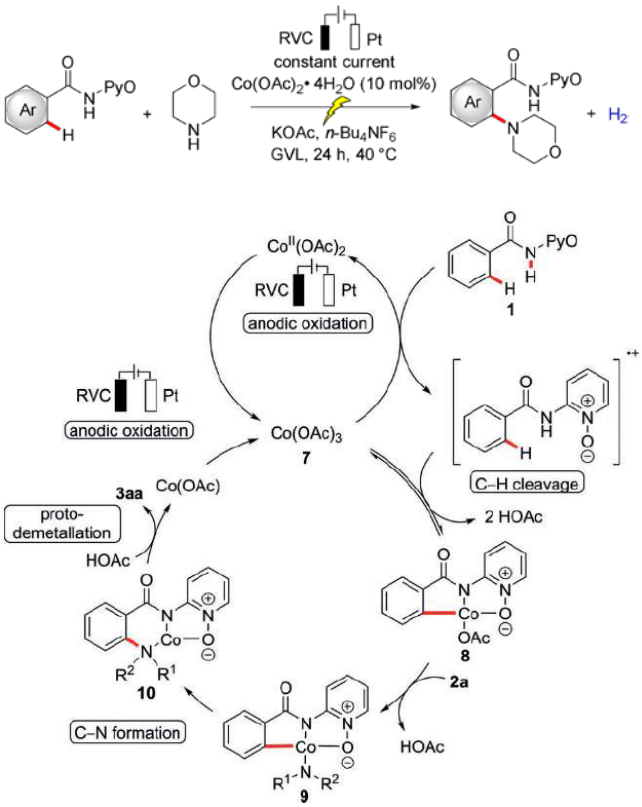
Electrochemical C–H Amination by Cobalt Catalysis in a Renewable Solvent

Lutz Ackermann et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5090. DOI : 10.1002/anie.201802206

아닐린은 일반적으로 시판 약물, 작물 보호제 그리고 기능성 재료 등의 핵심 구조를 이루는 경우가 많지만, 현재 아닐린의 합성 전략은 유기 친전자체들의 금속 촉매 교차 짝지음 반응에 국한되어 있다. 따라서, 최근 친환경적인 이유로 전기화학을 이용한 유기합성 방법의 연구가 활발하게 진행되고 있다. Ackermann 그룹에서는 전기촉매 반응을 이용하여 화학량론적 금속 산화제의 사용을 피하고, 수소가스만을 유일한 부산물로써 발생시키는 코발트 촉매를 매개한 탄소–질소 결합 반응을 개발하였다.

이 반응의 경우 코발트 촉매반응을 활용해 탄소–질소 간 결합에 높은 화학 선택성을 도입하여 다양한 방향족 고리와 아민 기질에 대해서 높은 수율(~81%)로 반응이 진행함을 확인하였다.

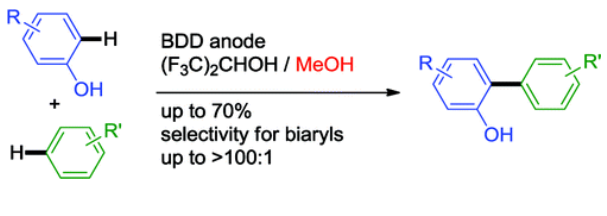
이 연구팀은 메커니즘 실험을 통해 다음과 같은 메커니즘을 제안하였다. 코발트(III)카복실레이트의 양극 산화반응에 의해 촉매 순환이 시작된다. 산화된 코발트 촉매와 방향족고리의 단일 전자 산화반응으로 라디칼 양이온을 생성하고, 탄소–수소 결합 활성화 반응을 통해 중간체 **8**을 형성한다. 그 후에 코발트 아미도 **9**에서 상호 교환반응 및 환원성 제거반응이 일어나면서 최종 생성물이 만들어진다.

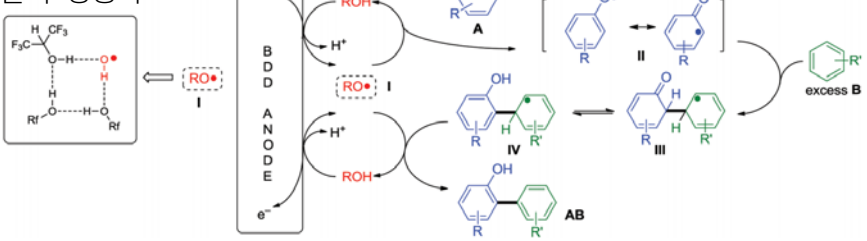


Efficient Anodic and Direct Phenol-Arene C,C Cross-Coupling: The Benign Role of Water or Methanol

Siegfried R. Waldvogel et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3571. DOI : 10.1021/ja211005g

비대칭 바이아릴은 천연물의 합성, 분자 촉매작용과 재료 과학 등 유기화학 분야에서 중요한 역할을 하지만, 이들을 합성하기 위한 전형적인 짝지음 반응에서는 이탈기나 촉매 착물을 요구한다. 이에 전기화학적 유기 합성방법은 매력적인 대안이다. 전기화학은 탄소 전극의 지속가능한 상태로의 재생과 전자만을 필요로 하여 시약 폐기물이 발생하지 않아 본질적으로 친환경적인 방법으로 간주된다. 이에, 이 연구에서는 붕소-도핑 다이아몬드(BDD)를 양극으로 사용하여 페놀과 방향족 고리간의 교차 짝지음 반응을 개발하였다.





물 또는 메탄올은 양극 산화반응에 의해 반응성이 높은 하이드록실 또는 알콕실 라디칼이 형성될 수 있다. 헥사플루오로이소프로판올 [Hexafluoro-2-propanol(HFIP)]은 강한 수소 주개로, 나선형으로 배열된 초분자 네트워크를 고체 상태로 형성한다. 이러한 초분자 네트워크는 기질의 분해를 초래할 수 있는 반응성이 높은 하이드록실 또는 알콕실 라디칼을 안정화하여 효율적으로 합성에 사용할 수 있다. 이 논문에서 제안하는 메커니즘은 알코올의 양극 산화반응에 의해 형성된 알콕실 라디칼과 페놀의 수소 떼기 반응으로 페녹실 라디칼이 형성된다. 페녹실 라디칼은 방향족 탄화수소에 의해 포착된 후, 두 번째 산화반응에 이어 재방향족화 반응으로 비대칭 바이아릴을 합성할 수 있다.

1. 전기 유기화학 연구 동향 [UNIST 박철민 교수]

Electrochemical Aziridination by Alkene Activation Using a Sulfamate as the Nitrogen Source

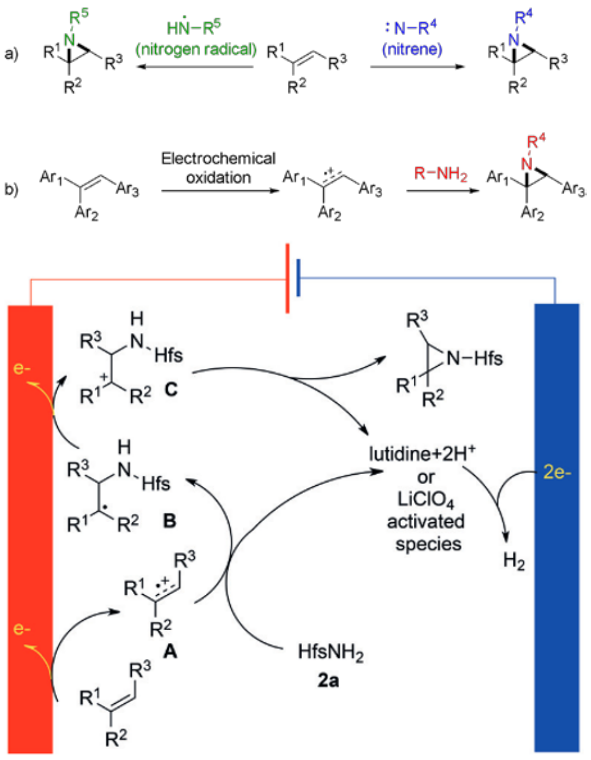
Xu Cheng et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5695. DOI : 10.1002/anie.201801106

구조적으로 에폭사이드와 유사한 아지리딘은 고리 열림 반응을 통해 새로운 화학결합을 형성하는데 유용한 출발물질로써 사용된다. 특히 질소를 포함한 유기 화합물 등이 생리활성을 갖는 구조로 대표되기 때문에 아지리딘 유도체에 대한 연구는 점점 더 증가할 전망이다. 아지리딘 생성 반응을 위해 나이트렌이 종종 사용되었지만, 이러한 조건에서는 산화제의 사용을 요구하였다. 반면, 전기 화학적 방법을 활용한 전략 중 질소 라디칼의 활용은 직접적인 아지리딘 생성 반응을 온화한 조건에서 가능케 했다.

하지만 기존 전략에서 삼중아릴-치환 알켄의 직접 아지리딘 생성 반응의 경우, 아지리딘의 고리 형성이 콘쥬게이션 효과를 제거하며, 3개의 아릴기는 질소원의 접근을 방해하기에 제한점이 있었다.

최근 유기 합성에서 전기화학의 활용은 수많은 도전적인 반응들에 대한 전기화학의 장점을 보여주었다. 이 연구에서는 삼중아릴-치환 알켄과 다중치환 스티렌을 기질로 하여 탄소양이온을 중간체로 두 단계적 전자 전달과 설파메이트 질소의 친핵성 공격으로 두 개의 탄소–질소 결합을 형성하였다.

이 논문에서 제안하는 메커니즘은 알켄의 양극 산화반응을 통해 라디칼 양이온 **A**의 형성으로 시작한다. 라디칼 양이온 **A**는 설파메이트의 친핵체 첨가반응 후에 루티딘에 의해 탈양성자 반응으로 중성 라디칼 **B**가 형성된다. **B**는 다시 양극 산화반응을 통해 양이온 **C**가 되고, 고리 닫힘 반응으로 아지리딘을 합성할 수 있다.

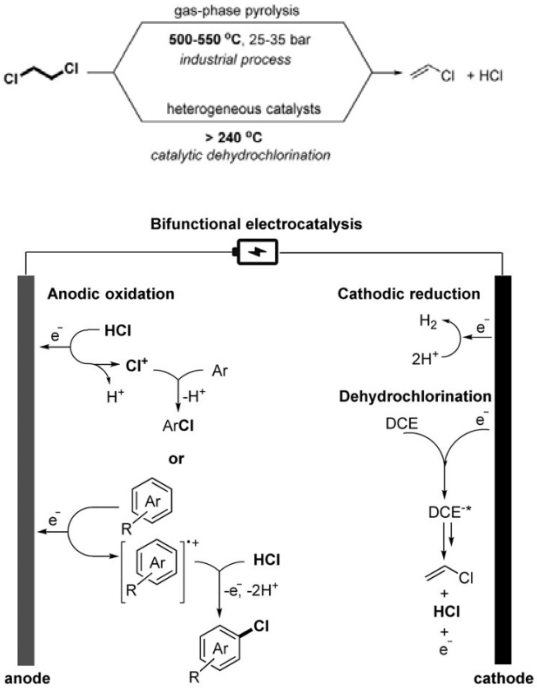


Efficient Electrocatalysis for the Preparation of (Hetero)aryl Chlorides and Vinyl Chloride with 1,2-Dichloroethane

Ning Jiao et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4566. DOI : 10.1002/anie.201814570

1,2-디클로로에테인(1,2-dichloroetane, DCE)은 값싼, 무색 액체로 다양한 유기 반응에서 일반적인 용매로써 널리 사용되어왔다. 업계에서 DCE는 열분해를 통한 염화 바이닐 단위체 제조에 주로 사용되었으며, 일반적으로 500–550 °C와 25–35 bar의 고온 고압에서 수행되었다. 또한 대체 공정으로써 이종 촉매를 사용한 방법이 있지만 (보통 >240 °C에서 수행됨), 촉매의 빠른 비활성화가 관찰되는 문제가 있었다. 최근 Jiao 그룹에서는 전기화학을 이용하여 HCl을 사용한 방향족 염소화와 동시에 DCE의 촉매 탈 염화수소화의 이중적인 반응을 개발했다. DCE는 반응물로서 염화 바이닐을 생성하고 효율적인 방향족 염소화를 위한 염소화제로 사용되어 이중적인 역할을 하였다. DCE의 탈수소할로겐화 반응을 전기화학적 조건 하에서 전류 강도를 제어하여 부수적인 HCl 형성으로 염화 바이닐을 생성하였고, 이는 양극 산화적 아릴 염소화 반응을 가능케했다.

본 논문에서 제시하는 메커니즘은 음극에서 DCE의 환원반응으로 들뜬 음이온 DCE^{-}을 형성하고, 이것은 곧바로 전극 표면에서 해리되어 염화 바이닐과 HCl이 온화한 조건에서 형성된다. 이어 HCl은 양극 산화적 탄소–수소 염소화 반응을 통해 높은 가치의 염화 (이종)아릴을 합성하였고, 부산물로는 음극에서 오직 H_2 가스만이 형성되었다.



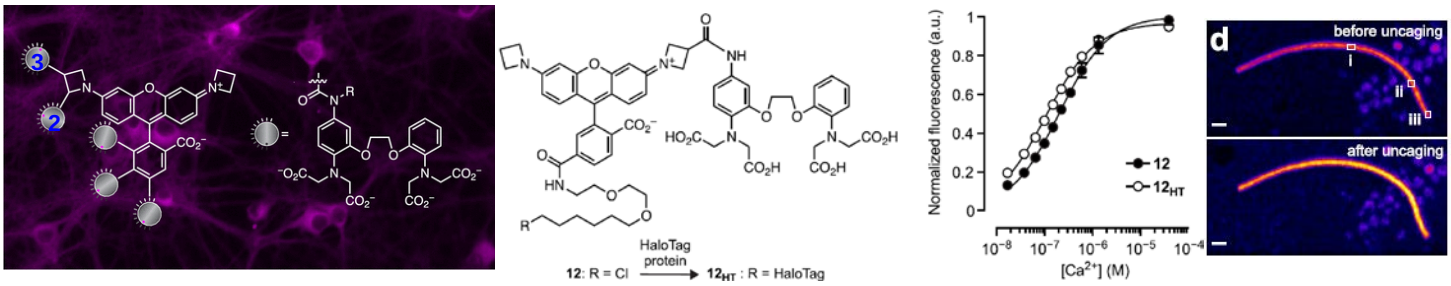
2. 저분자 형광프로브 연구 동향 [KIST 이준석 박사]

Isomeric Tuning Yields Bright and Targetable Red Ca^{2+} Indicators

Luke D. Lavis et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13734. **DOI:** 10.1021/jacs.9b06092

특정 단백질을 선택적으로 표지하는 저분자 형광 센서의 개발에서는 저분자 형광체의 광학적 성질과 표적 단백질 과의 상호작이 세포 내 환경에서도 표적단백질의 기능이나 형광체의 성능을 유지하도록 고안하여야 한다. 본 연구에서는 염료와 칼슘 결합 킬레이트와의 구조적 위치 변화(isomeric tuning)를 통하여 더 밝고 감도 높은 형광 칼슘센서를 Halo-tag와 결합해 세포 특이적으로 고안하여 섬모내 칼슘 플럭스를 근적외선 영역의 파장으로 영상화하였다.

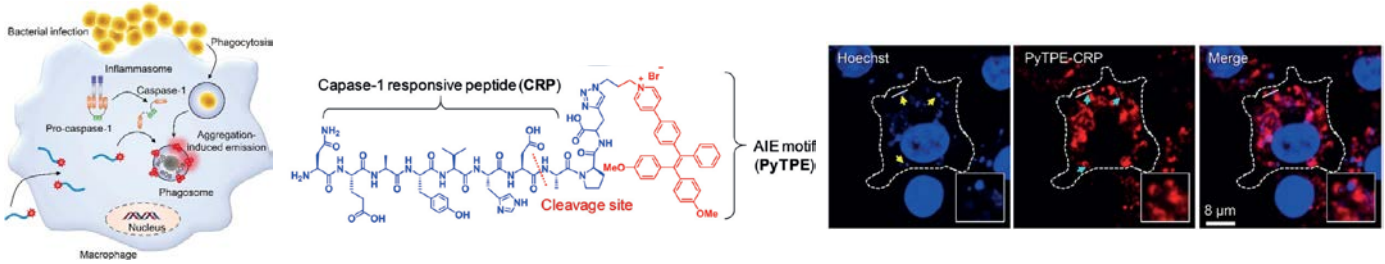
칼슘이온은 생체 내 다양한 세포 과정에 관여하는 중요한 2차 전달자이다. 금속 탐침 고안에 일반적으로 이용되는 photoinduced electron transfer 전략은 파장에 의존적이며 전자주개와 받개 사이의 거리에 따라 그 효율이 크게 변한다. HHMI의 Lavis 연구팀은 Janelia Fluor 549를 기본 구조로, 다양한 위치에 칼슘 리간드를 도입해 본 결과, azetidine의 2, 3번 위치에 리간드를 도입한 화합물이 밝고 감도가 좋으며 칼슘과의 결합도 비교적 강함을 확인하였다. 그러나 2번 위치는 부분 입체 이성질체 혼합물이 생성되므로 3번 위치에 결합된 물질을 이용하여 Halo-tag도입을 진행하였다. Halo-tag이 도입된 상태와 도입되지 않은 상태에서 칼슘과의 결합에 따른 형광 변화의 정도가 거의 변하지 않았으므로 Halo-tag에 의한 신호 방해를 줄일 수 있었다. 이 시스템을 근적외선 영역으로 확장하기 위하여 염료내 산소 원자를 실리콘 원자로 대체하고, 세포특이적 영상화를 위하여 primary cilium을 표적하는 5-hydroxytrytamine receptor isoform 6와 융합한 Halo-tag를 발현시켜 섬모내 칼슘 플럭스를 측정하고 영상화하는데 성공하였다.



An AIEgen-Peptide Conjugate as a Phototheranostic Agent for Phagosome-Entrapped Bacteria

Bin Liu et al. *Angew. Int. Chem. Ed.* **2019**, *58*, 16229. **DOI:** 10.1002/anie.201906099

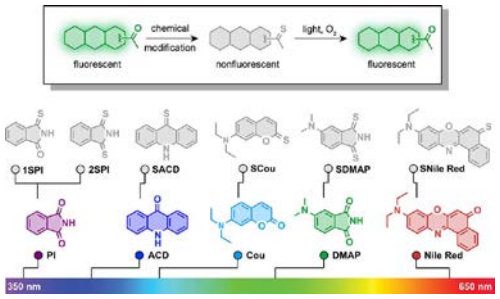
박테리아 감염의 효과적 대응 및 만성질환의 유도를 막기위해서는 감염초기단계에 이들을 탐지할 수 있는 고감도 검출법이 필요하다. NUS의 Liu 연구팀은 AIEgens (aggregation-induced emission fluorogens)과 caspase-1에 선택적으로 분열되는 펩타이드로 구성된 탐침을 설계하였다. 대식세포 내 박테리아가 감염되면, caspase-1이 활성화되어 PyTPE-CRP의 casp-1에 선택적인 펩타이드를 끊어내면서 AIEgen이 생성되고, 이들이 모여 박테리아를 가지고 있는 phagosome에 축적되면서 강한 형광을 보이게 된다. 여기에 백색 빛을 조사하면 photosensitizer의 역할을 할 수 있는 AIEgen이 reactive oxygen species(ROS)를 생성해 세포내 박테리아를 제거할 수 있게 된다. 개발된 탐침을 S. aureus(gram positive) 혹은 E. coli(gram negative)로 감염시킨 대식세포에 처리한 결과, 30분부터 탐침으로부터 발광이 보였고, 백색광 조사로 감염된 박테리아가 제거된 것을 확인하였다. Casp-1에 의해 분열된 AIEgen의 위치를 확인하기 위하여 형광 박테리아와 대식세포의 DNA를 hoechst로 염색시키고, 탐침의 위치와 비교해 본 결과 탐침의 붉은 형광이 S. aureus를 가지고 있는 phagosome의 주변에 보임으로, 분열된 AIEgen이 phagosome에 축적됨을 확인할 수 있다. 또한 대식 세포내 ROS indicator의 신호를 비교하면, 박테리아를 가지고 있는 phagosome의 ROS 농도가 cytoplasm에 비하여 약 2.7배 크기 때문에, 대식세포내의 cytotoxicity를 최소화하면서 효율적으로 박테리아를 제거할 수 있음을 증명하였다.

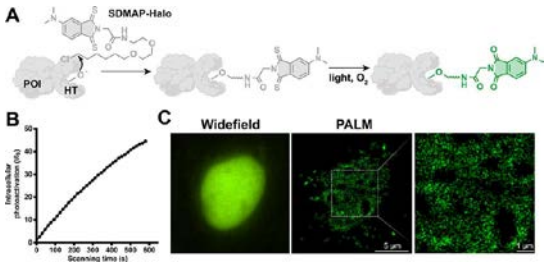


2. 저분자 형광프로브 연구 동향 [KIST 이준석 박사]

Single-Atom Fluorescence Switch: A General Approach toward Visible-Light-Activated Dyes for Biological Imaging

Han Xiao et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 37, 14699. **DOI:** 10.1021/jacs.9b06237





광케이지 형광단 (Photocaged fluorophores)이란 어떤 계열의 빛을 조사해주었을 때 화학반응이 일어나면서 특정한 작용기가 떨어지게 되는데, 이 때 작용기에 의해 소광되어 있던 형광이 살아나게 되는 것을 말한다. 생체 내 타겟을 turn on 센서로서 이미징 할 수 있는 좋은 방법이지만 기존의 광케이지 화합물들은 사이즈가 크며 자외선 영역대의 빛을 조사해야 하는 단점이 있었다. 또한 쉽게 디자인 할 수 있는 합성이 아니기 때문에 다른 형광단에 적용하기가 어려웠다.

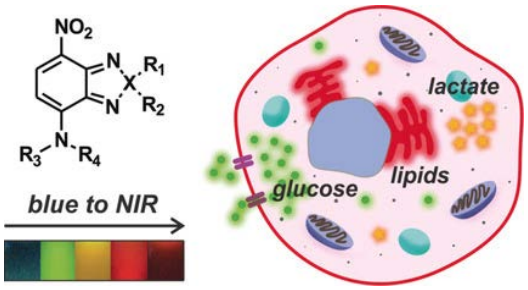
Rice 대학 Xiao 연구팀은 싸이오카보닐기 (thiocarbonyl)가 효과적으로 형광화합물을 소광시킬 수 있다는 보고에 착안하여, 가시광선 빛에 의해 형광단의 황 원자 하나를 산소로 치환할 수 있는 전략을 개발했다. 이는 산소에 비해 황 원자의 오비탈 사이즈가 커지면서 형광화합물의 HOMO와 LUMO 사이 에너지에 황 원자의 HOMO 에너지가 위치하게 되고 빛에 의해 LUMO로 들뜬 전자가 온전히 형광으로 방출되지 않아 소광되는 photoelectron transfer (PET) 매커니즘에 의해 일어난다. 그리고 연구팀은 기존에 알려진 형광화합물을 변형시켜 가시광선 영역의 빛을 방출하는 5개의 싸이오-케이지 (thio-caged) 화합물을 합성하였다. 이를 활용하여 지질방울 (lipid droplets) 구조 이미징과 타겟단백질 이미징에 적용 가능함을 보여주었다. 이러한 thio caged 전략은 가시광성 영역의 빛 조사로 생체에 손상을 주지 않으며 최소한의 변형으로 쉽게 디자인이 가능하기 때문에 다양한 생물학적 과정을 분석하기 위한 효과적인 프로브로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

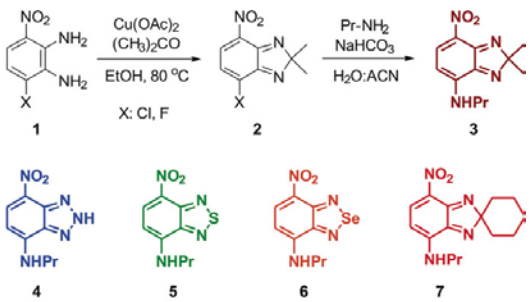
SCOTfluors: Small, Conjugatable, Orthogonal, and Tunable Fluorophores for In Vivo Imaging of Cell Metabolism

Marc Vendrell et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6911. **DOI:** 10.1002/anie.201900465

대사물질은 생화학에서 중요한 요소로서, 타겟으로의 이동과 정확한 위치는 올바른 생물학적 기능 조절을 할 수 있게 한다. 따라서 대사물질의 위치를 모니터링할 수 있는 형광화합물이 요구되었지만 이미징 할 수 있는 형광화합물이 부족하다는 한계점이 있었다. 특히 적색 또는 근적외선 부근의 빛을 방출하는 형광단은 분자구조가 거대하기 때문에 세포에서 대사물질의 수송에 영향을 주었다.

이러한 문제 해결을 위해 Edinburgh 대학 Vendrell 연구팀은 작은 사이즈를 가지며 가시광선 스펙트럼 전 영역과 근적외선 부분의 빛을 방출하는 형광화합물 SCOTfluors 개발하였다. SCOTfluors은 형광화합물 nitrobenzodioxazole (NBD)에 아미노아닐린 (aminoaniline)과 작용기를 연결시켜 합성하였다. 이는 작용기 변형을 통해 특정 대사물질만을 이미징 하는 것이 가능하며, 원하는 방출 빛 영역을 선택할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서는 이를 활용하여 lipid, glucose, lactate 각각의 물질대사를 추적하기 위해 최적화된 작용기를 붙여 형광화합물을 합성하였고 바이오 이미징에 적용이 가능함을 증명하였다. SCOTfluors의 목적에 맞게 조절할 수 있는 다재다능한 능력을 활용한다면 기존 형광단으로는 할 수 없었던 필수 대사 물질에 대한 이미징 프로파일링을 할 수 있을 것으로 기대한다.





3. 광유기화학 연구 동향 [울산대학교 우상국 교수]

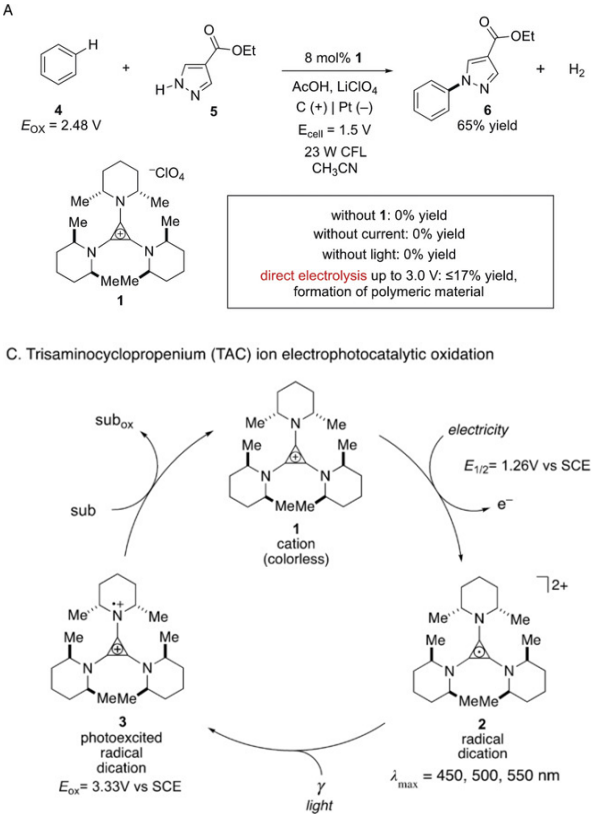
Electrophotocatalysis with a Trisaminocyclopropenium Radical Dication

Tristan H. Lambert et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13318. DOI: 10.1002/anie.201906381

가시광선 광촉매는 들뜬 상태에서 주로 산화제 혹은 환원제로 작용한다. 강력한 산화제 혹은 환원제 개발이 중요한 과제이다. 최근 광화학과 전기화학을 합쳐 효율적인 화학 반응개발이 보고되고 있다. Lambert 연구팀은 전기화학과 광화학을 동시에 활용하여 강력한 산화력을 갖는 전기광촉매를 개발하였다.

Trisaminocydopropenium (TAC) 이온은 광촉매로 작용하지 못한다. 하지만 전기화학적 산화로 생성된 radical dication은 가시광선 (450, 500, 550 nm)을 흡수할 수 있으며 들뜬 상태에서 높은 산화력 (E_{ox} = 3.3 V vs SCE)을 갖는 광촉매로 작용한다. 개발된 전기광촉매 TAC 이온은 기존 광촉매에서 산화가 어려운 벤젠 및 할로벤젠 (E_{ox} > 2.48 V vs SCE)을 아졸화합물과 산화성 짝지음 반응을 보고했다.

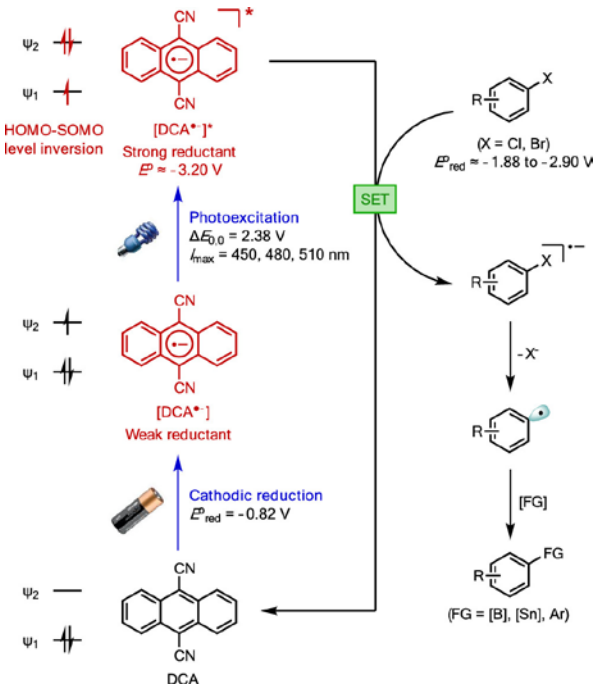
연구팀은 대조실험을 통해서 가시광선 조사 및 전류가 없을 때 반응이 진행되지 않음을 확인했고 또한, 직접 전기화학적 산화 조건에서 낮은 수율과 고분자의 부생성물이 생성됨을 확인하였다. 개발된 반응은 벤젠과 클로로, 브로모 벤젠 및 다이클로로 벤젠과 피라졸 및 트라이아졸의 C-N 결합에 적용했으며 적절한 수율의 생성물을 얻었다. 또한 Lambert 연구팀은 전기광촉매 TAC 이온을 HAT (hydrogen atom transfer) 촉매로 사용하여 ether의 알파 탄소의 탄소-수소 활성화 반응으로 확장 하였다 (JACS 2020, 1698). 본 연구는 전기화학과 광촉매를 통합해 기존의 광촉매의 한계를 뛰어 넘는 좋은 예를 보여주었고 전기광촉매라는 새로운 분야를 제시 하였다.



Reductive Electrophotocatalysis: Merging Electricity and Light To Achieve Extreme Reduction Potentials

Tristan H. Lambert and Song Lin et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2087. DOI: 10.1021/jacs.9b10678

최근 Lambert 연구팀에서는 전기화학과 광화학을 동시에 활용하여 강력한 산화력을 갖는 전기광촉매를 개발하였다. 산화제 뿐만 아니라 강력한 환원제의 개발도 매우 중요하다. Lambert와 Lin 연구팀은 전기광촉매 개념을 이용하여 강력한 환원제를 보고하였다. 고전적인 광화학에서 산화환원 촉매 널리 이용된 dicyanoanthracene (DCA)를 전기화학적 환원을 통해서 환원한 음이온 라디칼은 가시광선 (450, 480, 510 nm)을 흡수할 수 있으며 들뜬 상태에서 높은 환원력 (E^o = -3.20 V vs. SCE)을 갖는 촉매로 작용하게 된다. 연구팀은 개발한 전기광촉매를 활용해서 환원이 어려운 브로모, 클로로 벤젠 (E_{red} ≈ -1.9 to -2.9 V vs. SCE)을 환원성 보론화, 주석화 반응 및 헤테로 알렌과 탄소-탄소 결합 반응을 보고하였다. Lambert와 Lin 연구팀과 독립적으로 Wickens 연구팀도 같은 개념의 전기광촉매를 환원제를 개발하였다 (JACS 2020, 2093). 이들은 1,8-naphthalimide을 전기화학적으로 환원시키고 가시광선을 조사하여 높은 환원력을 갖는 촉매를 개발하였다. 개발된 촉매는 환원성 인산화 반응 및 탄소-탄소 결합 반응에 이용하였다.

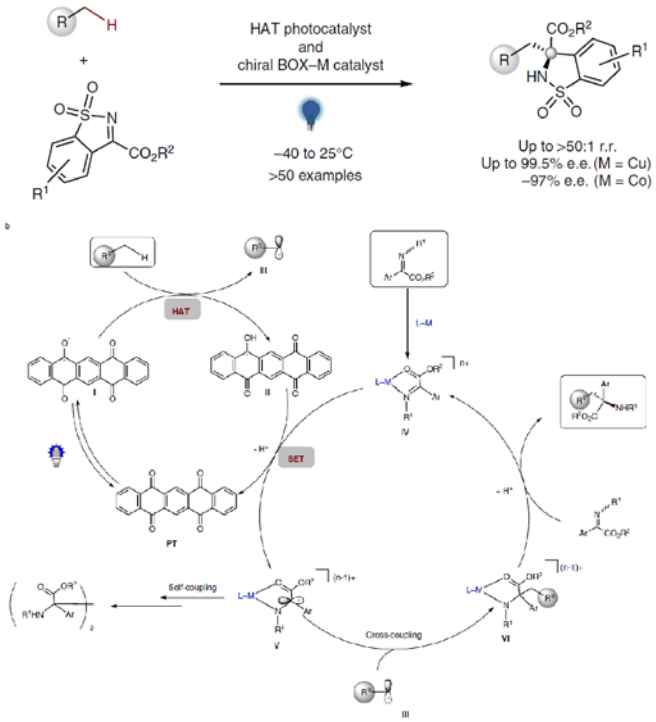


3. 광유기화학 연구 동향 [울산대학교 우상국 교수]

Photocatalytic Regio- and Stereoselective C(sp^3)–H Functionalization of Benzylic and Allylic Hydrocarbons as well as Unactivated Alkanes

Lei Gong et al., *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1016. DOI: 10.1038/s41929-019-0357-9

가시광선 광촉매를 이용한 유기화학 반응은 친환경적 합성법으로 널리 개발되고 있다. 특히 비대칭 합성은 중요한 과제로 남아있다. Gong 연구팀은 광촉매와 카이랄 리간드/구리 조촉매 혹은 카이랄 리간드/구리 촉매를 광촉매로 사용한 비대칭 반응들을 보고하였다. 최근 Gong 연구팀은 5,7,12,14-pentacenetetrone(PT) 광촉매, 구리 조촉매 및 카이랄 BOX (bisoxazoline) 리간드를 이용한 비대칭 이민의 알킬화 반응을 개발하였다. 개발된 비대칭 반응은 간단한 알케인과 알파 에스터 설폰이민으로부터 카이랄 아미노 에스터를 높은 *ee*로 얻을 수 있으며 다양한 카이랄 아미노 산으로 전환할 수 있다. 제안한 반응 메커니즘은 가시광선 조사에 의해서 들뜬 광촉매 PT가 벤질, 알릴 자리 및 비활성 알케인의 탄소(sp^3)-수소 결합을 HAT (hydrogen atom transfer) 메커니즘으로 활성화하여 알킬 라디칼(Ⅲ)을 생성한다. 알파 에스터 설폰이민은 구리와 배위결합하고 광촉매(Ⅱ)에 의한 SET (single electron transfer) 메커니즘으로 산화하여 라디칼(Ⅴ)를 형성한다. 생성된 라디칼(Ⅲ)과 라디칼(Ⅴ) 결합에 의해서 탄소-탄소 결합을 형성한다. 이때 카이랄 BOX 리간드에 의해서 입체선택성이 결정된다.

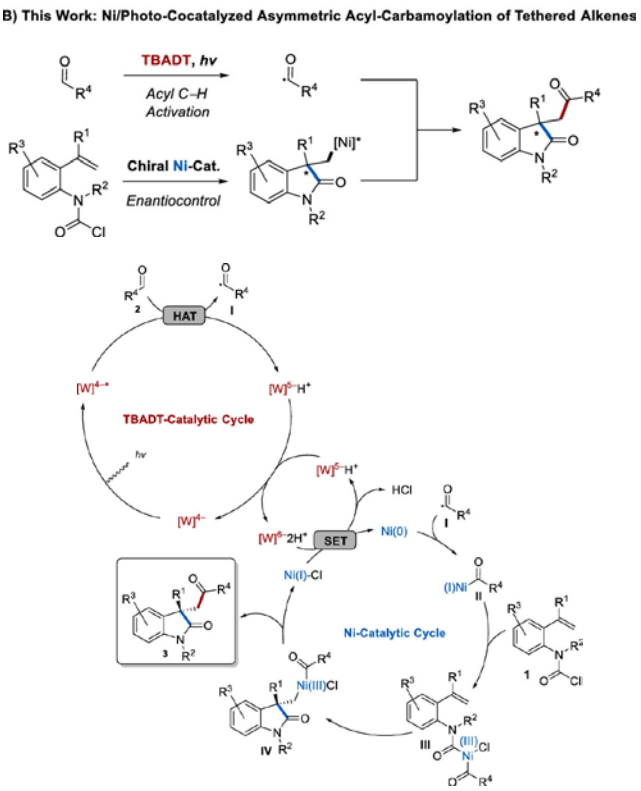


Nickel/Photo-Cocatalyzed Asymmetric Acyl-Carbamoylation of Alkenes

Chuan Wang et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2180. DOI : 10.1021/jacs.9b12554

앞에서 소개한 Gong 연구팀의 연구와 같이 광촉매와 전이금속 조촉매 그리고 카이랄 리간드를 활용한 비대칭 합성은 매우 중요한 연구로 발전하고 있다. 특히 광촉매를 이용한 HAT (hydrogen atom transfer) 메커니즘을 통한 탄소-수소 결합 활성화 및 기능화 반응 개발이 많이 증가하고 있다. 이러한 방법은 기존의 탄소-탄소 커플링 반응에서 사용되는 유기금속 화합물의 합성을 피할 수 있는 친환경적 합성법으로 여겨지고 있다.

최근 Chuan 연구팀은 비대칭 알켄의 이중 기능화를 통한 카이랄 옥시 인돌의 효율적인 합성법을 보고하였다. 연구팀은 tetrabutylammonium decatungstate (TBADT)와 카이랄 니켈- PHOX 복합체를 이용해서 알데하이드와 carbamoyl chloride의 이중 알켄 첨가반응을 개발하였다. 제안된 반응 메커니즘에 따르면, 알데하이드는 들뜬 광촉매 TBADT의 HAT 메커니즘에 의해서 아실 라디칼(Ⅰ)을 생성한다. 또한, 광촉매는 SET 화원제로 작용하여 니켈 1가를 0가로 환원시키고 생성된 니켈 0가는 아실 라디칼(Ⅰ)에 의해서 니켈 1가 복합체를 만든다. 이후 carbamoyl chloride에 oxidative addition되어 니켈 3가의 복합체(Ⅲ)를 형성한다. 분자내 알켄에 migratory insertion되고 reductive elimination 되어 옥시인돌을 생성한다. 입체선택성을 migratory insertion 단계에서 카이랄 리간드에 의해서 결정된다. 연구팀은 높은 *ee*로 4차 탄소 입체중심을 효율적으로 얻었다.

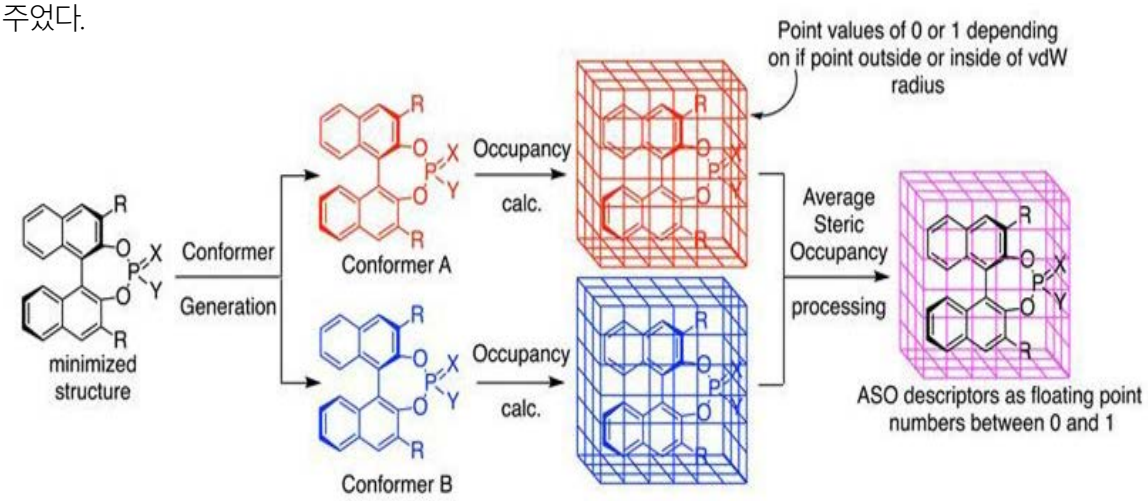


4. AI+유기화학 연구 동향 [KAIST 최인성 교수]

Prediction of Higher-Selectivity Catalysts by Computer-Driven Workflow and Machine Learning

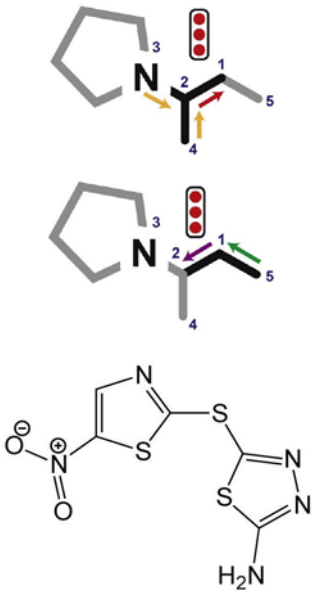
Scott E. Denmark *et al. Science* **2019**, *363*, eaau5631. DOI: 10.1126/science.aau5631.

합성유기화학자의 경험과 지식에 기반한 비대칭 촉매 설계 방법과 상보적으로 통계 분석에 기반한 화학정보학(chemoinformatics) 방법으로 효율적인 비대칭 촉매를 개발하고자 하는 연구가 진행되고 있었는데, 최근 Scott Denmark 그룹은 기계학습(machine learning) 기반 분석을 사용하여 비대칭 촉매 반응 선택성(selectivity)을 예측할 수 있다는 것을 발표하였다. 기계학습 모델로 사용한 반응은, *N*-acyl imine과 thiol이 반응물이고 BINOL-derived, chiral phosphonic acid가 촉매인 enantioselective *N,S*-acetal 형성 반응이다. 비대칭 촉매 반응 예측을 위한 기계학습 알고리즘을 개발한 것이 아닌 본 연구의 진보성은, 기계학습 입력 데이터로서 새로운 molecular descriptor를 제안했다는 점에 있다(통계학적 회귀분석법보다는 기계학습 분석이 화학반응 예측에 우월하다는 연구 발표는 꾸준하게 있었다. 예, *Science* 2018, *360*, 186-190). 즉, 기존의 steric descriptor는 가장 안정한 conformer 구조 정보만을 사용하였다면, 본 연구에서는 다양한 conformer들의 원자들 위치를 평균적으로 표현한 descriptor (average steric occupancy, ASO)를 제안하였다. 하나의 conformer로 분자를 나타내는 것에 비해 conformer distribution을 고려하였을 때에 개선된 촉매 반응 예측 성능이 나타났으며, 특히, 논문 제목에서 알 수 있듯이, 기계학습 자체에 사용한 여러 BINOL 기반 촉매들의 선택성 범위보다 더 높은 선택성을 가지는 촉매를 예측할 수 있다는 것을 보여주었다.



A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery

James J. Collins, Regina Barzilay *et al. Cell* **2020**, *180*, 688-702.
DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021.



심층학습(deep learning)을 통해 새로운 구조의 항생제를 발견한 논문이다. Regina Barzilay와 James J. Collins 그룹은 심층학습을 사용하여 1억 개 이상의 분자 라이브러리에서 기존에 알려지지 않은 항생제 구조들을 찾아내었다. 심층학습에 사용한 알고리즘은 directed message passing neural network (D-MPNN 또는 structure2vec)로서(*J. Chem. Inf. Model.* 2019, *59*, 3370-3388), 분자 구조를 방향성 그래프(directed graph)로 간주하여 분자표현(molecular representation)을 만든다. 이 알고리즘은 다른 그래프 기반 심층학습 모델과 달리 결합의 방향성에 따라 서로 다른 은닉층(hidden layer)을 업데이트하는 것이 특징으로, 업데이트를 반복적으로 수행함으로써 분자 전체 구조를 표현하는 하나의 벡터를 형성한다. JCIM 논문 저자들이 언급하였듯이, 분자 구조에 대한 아주 기초적인 형태의 3차원 정보(예: 원자 특성에서의 chirality 그리고 결합 특성에의 stereochemistry)만을 사용하였기 때문에, 분자의 3차원 정보를 충실하게 표현하지 못한다는 단점이 있다. 그럼에도 불구하고, D-MPNN 알고리즘을 사용하여 기존의 항생제와는 구조적으로 다른 새로운 분자(예: halicin)를 발견하였으며, halicin은 내성균을 포함한 다양한 병원균에 효과가 있음을 보고하였다.

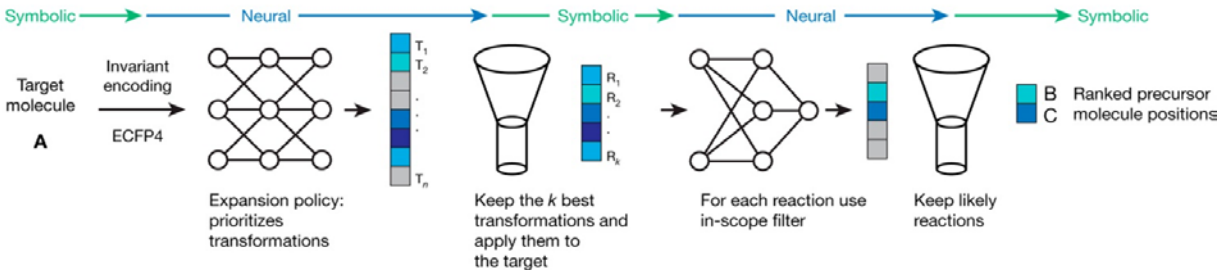
http://news.mit.edu/2020/artificial-intelligence-identifies-new-antibiotic-0220

4. AI+유기화학 연구 동향 [KAIST 최인성 교수]

Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI

Mark P. Waller et al. Nature 2018, 555, 604-609. DOI: 10.1038/nature25978.

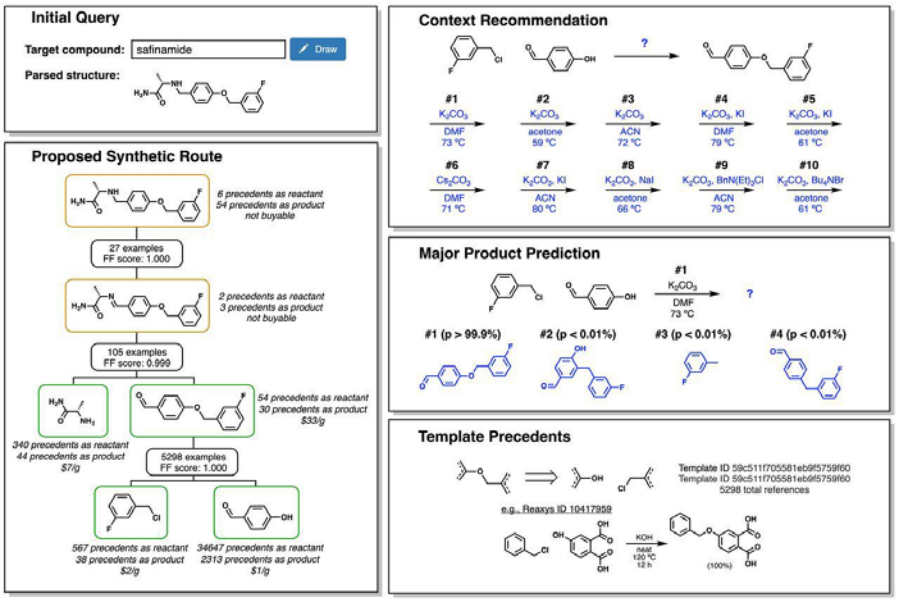
Mark Waller 그룹은 AI 분야에서 잘 알려져 있는 몬테카를로 트리 탐색(Monte Carlo tree search; MCTS) 알고리즘과 심층신경망(deep neural network; DNN)을 접목하여 효율적인 retrosynthetic analysis 방법론을 발표하였다. MCTS가 활용된 대표적인 AI는 AlphaGo로, 매 수를 둠에 따라 최적의 선택지가 달라지는 문제에서 방대한 모든 경우의 수를 전부 탐색할 수 없기에 제한된 범위를 효율적으로 탐색하기 위해 사용되었다. Retrosynthetic analysis 또한 수많은 경로가 가능하지만 그 중 더 정교하고 효율적인 방법을 찾는 문제로, 연구팀은 MCTS를 기반으로 경로를 생성 및 평가하고 최선의 경로를 선택하는 알고리즘을 개발하였다. 이를 위해 화학 데이터베이스를 입력 데이터로 사용하는 3개의 DNN을 MCTS와 연동하였다. 특히, expansion 과정에서 사용되는 DNN은 우선 순위의 반응들 중에서 화학 데이터베이스에 기반하여 불가능할 것 같은 반응들은 제외한다. 즉, DNN을 사용하여 retrosynthetic analysis 상의 각 단계에서 simulation할 반응들의 우선 순위를 매기고, simulation을 하여 우선 순위를 업데이트하게 된다. Double-blinded AB test에서 45명의 중국과 독일의 대학원생 수준 유기화학자들은 3N-MCTS라고 부르는 본 알고리즘이 제안한 retrosynthetic route와 논문으로 발표된 route 사이에 비슷한 선호도를 보였다.



A Robotic Platform for Flow Synthesis of Organic Compounds Informed by AI Planning

Klavs F. Jensen, Timothy F. Jamison *et al. Science* **2019**, *365*, eaax1566.
DOI: 10.1126/science.aax1566.

AI를 이용한 retrosynthetic analysis 분야에서는 위의 Waller 그룹이 제안한 3N-MCTS와 더불어 MIT의 ASKCOS, IBM의 RXN, 그리고 Grzybowski 그룹의 전문가시스템 Chematica를 대표적으로 들 수 있다. Timothy Jamison과 Klavs Jensen 공동연구팀은 ASKCOS를 기반으로 한 retrosynthetic analysis를 flow chemistry platform에 접목한 연구 결과를 발표하였다. Automated synthesis platform 개발을 위한 작은 도약 중의 하나인 본 연구에서 15가지의 분자 합성을 시연하였지만, 본 논문은 해결해야할 많은 문제점을 제시하였다는 데 더 큰 의미가 있다. 아래 그림은 safinamide를 합성 타겟으로 입력하였을 때에 출력으로 나오는 예이다.

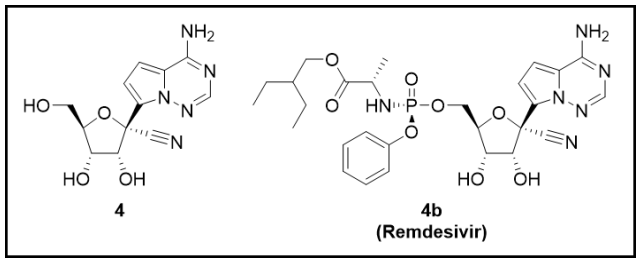


5. Covid-19 치료제 개발 연구 동향 [KIST 임상민 박사]

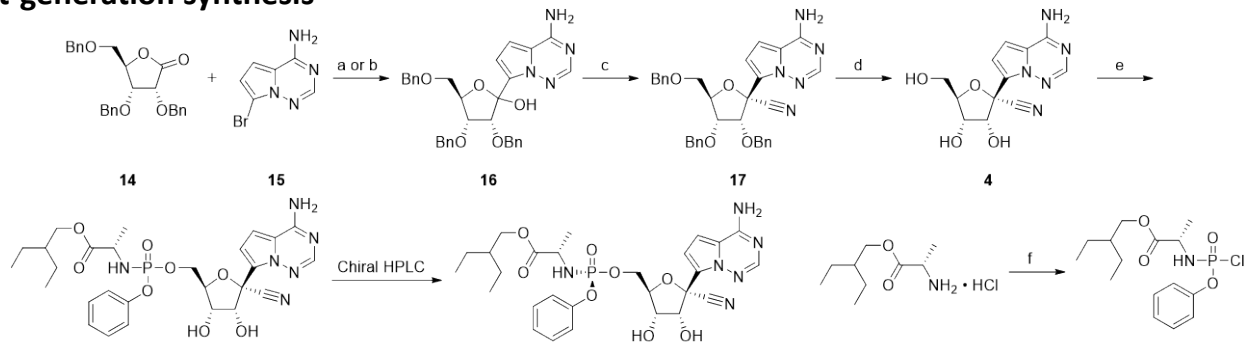
Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-*f*][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses

Richard L. Mackman et al. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1648. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594

Covid-19의 가장 유망한 치료제로 주목받고 있는 Gilead의 remdesivir(**4b**)는 에볼라 바이러스 치료제 개발 과정에서 합성되었습니다. Nucleos(t)ide 라이브러리 스크리닝을 통해 화합물 **4**가 일차적인 항바이러스 효과가 있음을 관찰하였습니다. 이러한 nucleoside는 nucleoside triphosphate가 되어 viral RNA의 복제 과정에서 활용되는 natural nucleotide와 경쟁해야 하는데, nucleoside monophosphate가 되는 첫번째 스텝이 대개 속도결정단계이므로 아예 처음부터 nudeoside monophosphate를 합성하고 monophosphate의 음전하로 인한 낮은 세포 투과성을 개선하기 위해 합성한 **4**의 monophosphate prodrug 중 하나가 바로 remdesivir(**4b**)입니다.



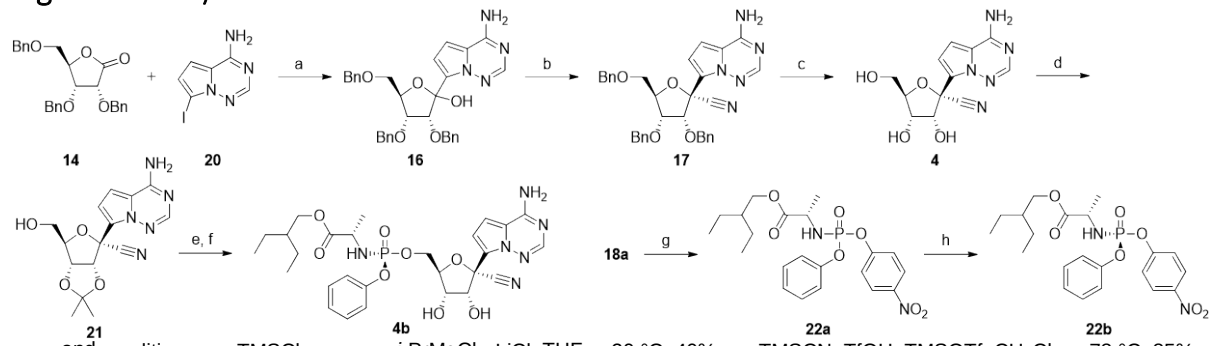
First-generation synthesis



[a]Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, TMSCl, THF, − 78 °C, 25%; (b) 1,2-bis(chlorodimethylsilyl)ethane, NaH, *n*-BuLi, THF, − 78 °C, 60%; (c) TMSCN, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, − 78 °C, 58% (89:11 β-**17**/α); (d) BCl_3, CH_2Cl_2, − 78 °C, 74%; (e) **19**, NMI, $OP(OMe)_3$, 21%; (f) $OP(OPh)Cl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C, 23%.

Remdesivir의 합성은 **15**의 Li-halogen exchange에 이은 lactone **14**로의 첨가 반응으로 시작합니다. Cyanation으로 β-anomer **17**을 주생성물로 얻고 debenzylation하여 **4**를 얻었습니다. 끝으로 **19**와의 커플링 후 Chiral HPLC를 이용한 분리를 통해 *Sp* isomer인 remdesivir (**4b**)를 얻었습니다. 그러나 Li-halogen exchange step에서 *n*-BuLi의 첨가 속도, lithium base의 이른 quenching 정도에 따라 수득율이 크게 달라지고, 매우 낮은 온도에서의 반응이 많아 효능 및 독성 검사에 필요한 대량의 화합물을 합성하기 위한 경로의 개선이 필요하였습니다.

Second-generation synthesis



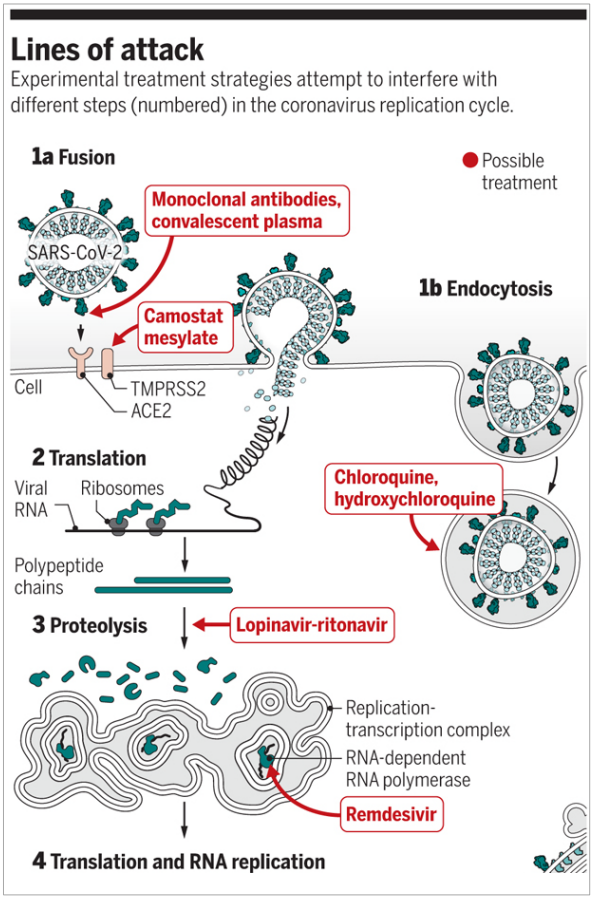
[a]Reagents and conditions: (a) TMSCl, PhMgCl, *i*-PrMgCl • LiCl. THF, − 20 °C, 40%; (b) TMSCN, TfOH, TMSOTf, CH_2Cl_2, − 78 °C, 85%; (c) BCl_3, CH_2Cl_2, − 20 °C, 86%; (d) 2,2-dimethoxypropane, H_2SO_4, acetone, rt, 90%; (e) **22b**, $MgCl_2$, $(i\text{-}Pr)_2NEt$, MeCN, 50 °C, 70%; (f) 37% HCl, THF, rt, 69%; (g) $OP(OPh)Cl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, − 78 °C, then 4-nitrophenol, Et_3N, 0 °C, 80%; (h) $i\text{-}Pr_2O$, 39%.

15대신 iodide **20**을 활용하여 더 온화한 *i*-PrMgCl·LiCl로 –20 °C의 조건에서 glycosylation을 진행하였더니 반응이 훨씬 일관성 있게 진행되었습니다. 또한, cyanation 단계에서 TfOH를 첨가하였더니 더 높은 수득율과 선택성으로 **17**을 얻었습니다. 그리고 debenzylation 이후 2′,3′-diol을 acetonide protection하고 재결정으로 얻어진 single isomer **22b**와의 coupling을 수행하였더니 **4**와 바로 coupling을 진행하는 것 보다 수득율이 훨씬 높았습니다. 이렇게 개선된 합성경로로 200 g 이상의 remdesivir를 수월하게 합성할 수 있었습니다.

5. Covid-19 치료제 개발 연구 동향 [KIST 임상민 박사]

Race to Find COVID-19 Treatments Accelerates

Kai Kupferschmidt and Jon Cohen, *Science* **2020**, *367*, 1412. DOI: 10.1126/science.367.6485.1412



코로나 바이러스의 복제 기전에 대해서 간략히 설명하면 일단 코로나 바이러스가 ACE2 수용체에 결합하고 이후 TMPRSS2 효소가 코로나바이러스의 spike를 잘라 바이러스의 세포 내 투과를 야기합니다. 또한 세포 내 투과 과정에 endocytosis도 어느 정도 기여하는 것으로 알려져 있습니다. 코로나 바이러스가 세포 내로 투과되면 viral RNA가 세포질로 배출되는데 이 RNA에는 코로나 바이러스의 spike와 같은 구조를 형성하는 단백질과 viral RNA의 합성을 담당하는 RNA-dependent RNA polymerase (RdRP)를 포함한 non-structural 단백질들을 번역할 수 있는 정보가 담겨 있습니다. Non-structural 단백질 정보가 담긴 부분은 일단 pp1a와 pp1b라는 단백질로 번역되고 다양한 protease에 의해 16개의 non-structural 단백질로 잘려진 후 이것들이 모여 Replication-transcription complex를 형성합니다. 이 complex에서 RdRP에 의해 RNA를 복제하고 이러한 과정에서 생성된 mRNA를 기반으로 코로나 바이러스가 복제되어 세포 밖으로 배출됩니다.

코로나 바이러스 치료제 개발처럼 신속한 신약개발이 필요한 경우에는 약물 기전에 근거하여 이미 승인 받은 약물이나 상당한 수준의 임상 시험이 진행된 약물로 효능 검증 및 신약개발을 추진하는 신약재창출 (drug repurposing) 전략이 많이 사용됩니다. 코로나 바이러스의 세포 내 투과를 억제하기 위해서 코로나 바이러스를 중화시킬 수 있는 항체나 항체가 많이 존재하는 완치 환자의 혈장(convalescent plasma), TMPRSS2의 저해제 camostat mesylate, endosome의 pH를 높여 원활한 endocytosis를 방해하는 chloroquine & hydroxychloroquine 등이 주목을 받고 있습니다. 또한, pp1a와 pp1b가 잘려지는 과정을 억제할 수 있는 protease 저해제들인 lopinavir-ritonavir 조합도 관심을 받고 있으며, 현재 가장 큰 기대를 모으고 있는 remdesivir는 RNA를 복제하는 RdRP를 저해함으로써 코로나바이러스 치료에 효과가 있지 않을까 생각되고 있습니다. 이를 기반으로 WHO는 3월 20일 solidarity 대규모 글로벌 임상 시험을 4종의 치료제 후보군에 대해서 시작했습니다. 에볼라 바이러스 치료제 후보물질이었던 remdesivir, 말라리아 치료제인 chloroquine, HIV 치료제인 Kaletra (lopinavir-ritonavir), Kaletra와 interfeone β의 조합으로 임상시험이 진행되고 있으며, 또한 다양한 주체에 의해 췌장염 치료제 camostat mesylate 및 독감 치료제 favipiravir 등도 현재 임상시험이 진행되고 있습니다.

약물	기전	적응증	약물	기전	적응증
Remdesivir	RNA-dependent RNA Polymerase 저해	에볼라	Chloroquine	Endosome pH 증가	말라리아
Kaletra (lopinavir-ritonavir)	pp1a/b cleavage 저해	HIV	Kaletra + interferon-β	pp1a/b cleavage 저해 + 면역체계 조절	-
Camostat mesylate	TMPRSS2 저해	췌장염	Favipiravir	RNA-dependent RNA Polymerase 저해	독감

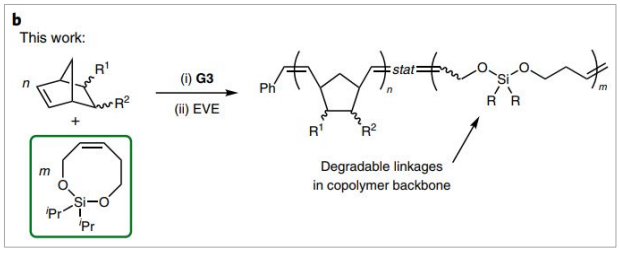
4월 10일 The New England Journal of Medicine(DOI: 10.1056/NEJMoa2007016)에 발표된 remdesivir 임상시험 결과에 따르면 전체 환자 53명중 68%가 증상이 개선되었으며 47%는 완치되어 퇴원했다고 합니다. 사망환자는 13%로 다른 치료제 투여 시 보다 상대적으로 낮은 점도 주목할 점입니다. 3월 18일 The New England Journal of Medicine(DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)에 발표된 보고에서 Kaletra가 중증환자에서 효능이 없었다는 점, chloroquine이 효능을 내기 위해서는 일반적으로 고용량이 필요하여 그로 인해 부작용이 걱정된다는 점을 고려할 때 remdesivir는 현재 가장 유망한 후보물질이고, 5월 1일 NIH 및 Gilead의 임상 3상 시험결과를 토대로 FDA는 remdesivir의 긴급사용승인(Emergency Use Authorization)을 허가하였습니다.

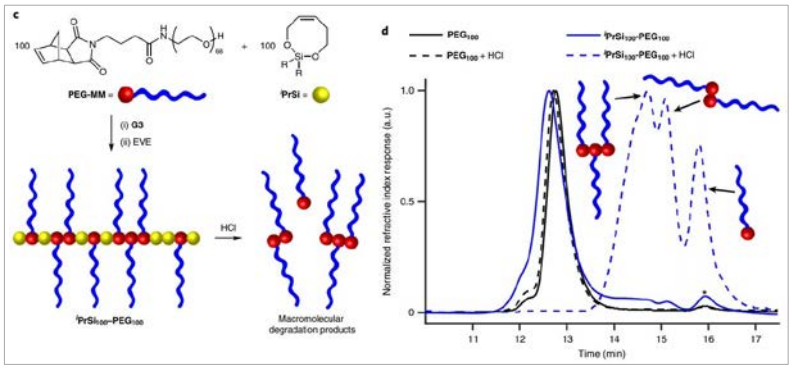
6. 고분자화학 연구 동향 [서울대학교 최태림 교수]

Tailored Silyl Ether Monomers Enable Backbone-Degradable Polynorbornene-based Linear, Bottlebrush and Star Copolymers through ROMP

Johnson, J. A. et al. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1124-1132. **DOI:** 10.1038/s41557-019-0352-4

ROMP(Ring-opening metathesis polymerization)는 제어가 쉽고 다양한 작용기가 도입된 높은 분자량의 고분자를 만드는 방법으로 알려져 있다. 폴리노보넨(polynorbornene)을 비롯한 몇 가지 골격에 대해 매우 다양한 연구가 진행되어 왔지만, 이러한 고분자의 분해는 힘들다고 알려져 왔다. 하지만 Johnson 그룹의 이 논문에서는 쉽게 분해가 가능한 폴리노보넨을 합성하고, 다양한 미시 구조를 형성하게 하고, 또 얼마나 잘 분해되는지 입증하고자 하였다. 그래서 이 연구팀은 폴리노보넨의 골격에 분해성 결합으로 알려진 실릴 에터를 도입하고, 이 결합의 분해를 통해 고분자 전체의 골격이 분해성을 갖도록 설계했다. 중합 과정에 폴리에틸렌글라이콜 사슬이 달린 노보넨 거대단위체 PEG-MM으로부터 접목 후 중합(grafting-through)을 진행, 아이소프로필기가 도입된 8각형의 실릴에터 올레핀 단위체 ^{i}PrSi를 혼합하여 통계적 공중합체를 만들었다. 거대단위체를 이용한 것은 bottlebrush, brush arm star polymer 구조도 만들어 분해성을 시험하기 위함이었다.

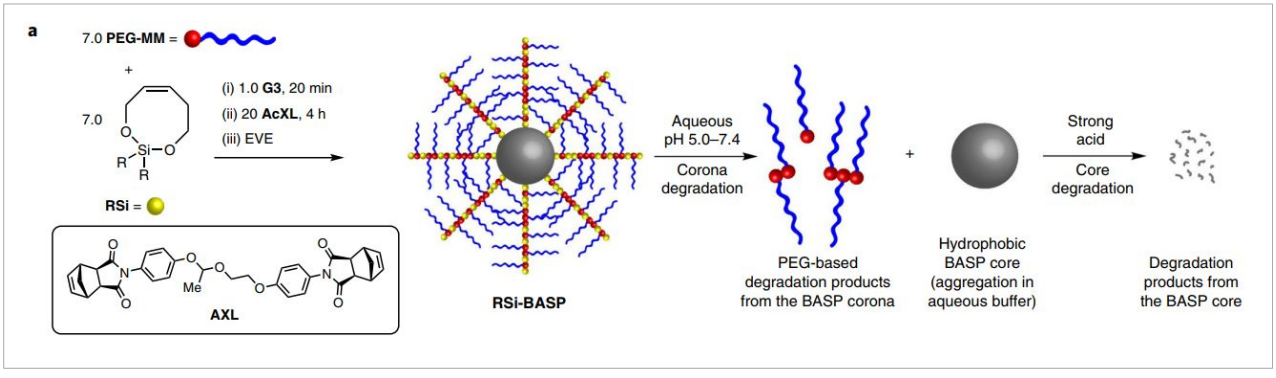




두 단위체가 평균 100개씩 포함된, 중합도 200의 공중합체가 성공적으로 합성되었고 분산도 1.14로 조절되었음을 젤투과 크로마토그래피로 확인했다. 이 고분자를 0.2 M 염산 용액(다이옥세인과 물의 10:1 혼합용매)에 넣은 결과, 분자량이 크게 줄어 골격의 분해를 확인할 수 있었다. 이렇게 copolymer는 잘 분해되었지만, 대조적으로 폴리노보넨만의 homopolymer는 염산 용액에서 변화를 일으키지 않았다.

고분자 골격의 분해성을 확인한 한편, 노보넨 거대단위체와 실릴에터 단위체로 어떤 구조가 최적인지를 뒷받침하기 위한 실험도 진행했다. 흥미롭게도 homopolymer 형성에 대한 반응성이 약할수록 염산 용액에서 더 작은 분자량까지 분해가 일어났다. 한편 실릴 에터 단위체로 7각형이나 9각형의 구조를 대신 사용한 실험도 진행했는데 copolymer를 염산에 넣어도 꽤 큰 분자량의 생성물이 얻어져, 8각형보다는 효율이 떨어졌고 실제 고분자의 미시구조는 통계적보다는 gradient 혹은 block copolymer일 것으로 추측되었다. 마지막으로 고분자 합성 과정에서 ^{i}PrSi의 비율을 50%보다 더 높이면 조절이 덜 되어 분산도가 높아지는 것으로 나타났다.

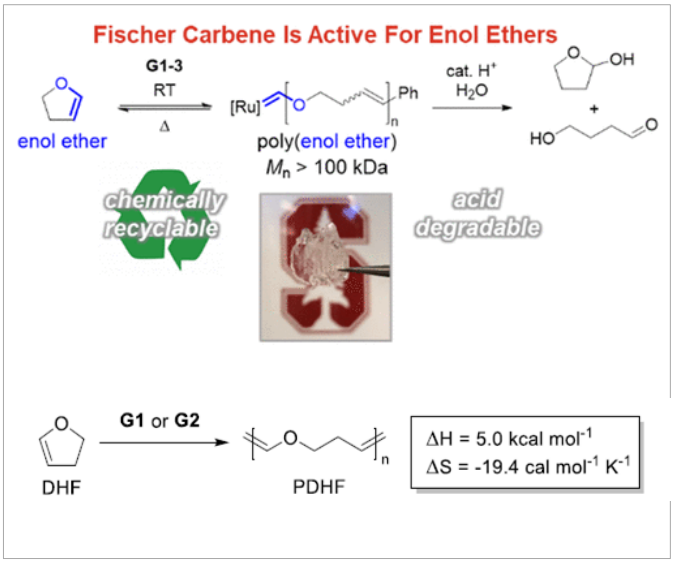
이 특성을 응용하는 몇 가지의 실험도 진행되었다. 노보넨만 포함된 블록과 노보넨과 실릴에터가 혼합된 블록이 있는 블록 공중합체의 경우 후자 부분만 분해되는 위치선택적 분해성도 확인할 수 있었다. 비스 노보넨 아세탈 화합물을 넣어 병솔형 고분자들 간의 가교결합을 형성하면 brush arm star polymer 가 형성되었는데, 아래 그림처럼 pH 5.0-7.4 정도의 수용액에서는 star 구조의 외부만, 그리고 염산에 넣으면 내부까지 분해가 가능함도 알아내었다. 한편, 이 연구에서 다룬 고분자는 pH 5.5-6.5 정도의 약한 산성 조건에서도 35일 정도의 긴 시간이 지나면 역시 분해된다. 약물 전달에 응용될 잠재력이 있다고 판단한 이 연구팀은, 세포 및 쥐에서의 실험을 진행했다. 세포 활성도의 감소도 없었고, 포도당 수용액에 이 고분자를 녹여 쥐에 주사할 경우 6주에 걸친 긴 시간동안 체내에서 분해되어 고무적이었다.



6. 고분자화학 연구 동향 [서울대학교 최태림 교수]

Enol Ethers Are Effective Monomers for Ring-Opening Metathesis Polymerization - Synthesis of Degradable and Depolymerizable Poly(2,3-dihydrofuran)

Yan Xia et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1186. **DOI:** 10.1021/jacs.9b11834

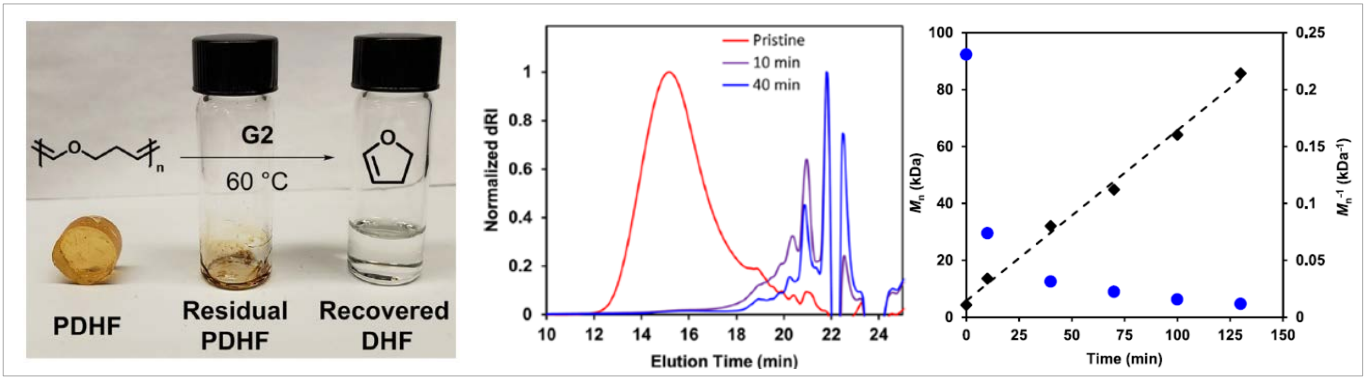


Ring-opening metathesis polymerization(ROMP)는 고리형 올레핀 단량체로부터 다양한 고분자를 만들어 왔다. 이때 Grubbs 촉매를 사용한 ROMP의 quencher로 vinyl ether가 주로 사용되며 이는 열역학적으로 안정한 Fischer carbene을 형성하게 된다. 때문에 고리형 enol ether로 ROMP를 하는 것은 불가능하다고 여겨져 왔다. 하지만 Ru Fischer carbene은 완전한 비활성화 되는 것이 아니라 느린 것이기 때문에 전자가 풍부한 올레핀과 복분해반응이 가능할 것으로 보여졌다. 이에 따라 이 논문에서는 cyclic enol ether ROMP와 함께 새로운 분해가능한 고분자를 제시하였다.

*In situ*로 형성된 Ru Fischer carbene이 cyclic enol ether의 ROMP를 할 수 있다는 것을 보이기 위해 ROMP 가능한 cydopentene과 ring strain이 비슷한 2,3-dihydrofuran (DHF)로 ROMP가 시도되었다.

이는 실온에서 G1 촉매로 24시간 후 55%의 단량체가 소비되었으며(M_n = 80 kDa, Đ = 1.4), 3일 뒤 M_n = 56 kDa, Đ = 1.3의 평형에 달했다. G2에서는 15분 후 15%의 단량체가 소비되었으며, M_n = 309 kDa, Đ = 1.4의 PDHF를 얻었고, 4시간 뒤 M_n = 47 kDa, Đ = 1.6의 평형에 달했다. 이 평형을 이용하여 핵자기공명 연구를 통해 무용매조건의 DHF의 ROMP에 대한 열역학적 요인를 ΔH = -5.0 kcal/mol, ΔS = -19.4 cal/molK로 계산하였으며 cydopentene의 ROMP와 비슷하게 나타나는 것을 볼 수 있었다. 또한 NMR을 통해 완벽한 head-to-tail 위치선택성(regioselectivity)를 보여줌과 동시에 약 1:1의 *E*/*Z* ratio를 보여주었다.

PDHF의 분자량을 조절하기 위하여 무용매, N_2, G2 촉매 조건에서 촉매 주입량을 변화시킨 결과 G2 촉매에서 6~125 kDa까지 선형적으로 M_n이 조절되었다. 또한 선형 내부 올레핀, ethyl vinyl ether를 사슬 옮김 매개체(chain transfer agent, CTA)로 사용하여 $[DHF]_0/[CTA]_0$ ratio를 조절하여 5700~290 Da 범위에서 분자량을 조절하였다. 이때 EVE로는 Ru 사슬 말단을 완전히 제거할 수 없어서 Grubbs 촉매를 Ru(IV) oxide로 빠르게 산화 시킬 수 있는 H_2O_2가 quencher로 사용되었다.



PDHF의 depolymerization을 확인하기 위해 0.01 mol%의 G2와 함께 실온에 3시간동안 두어 평형 상태의 PDHF를 준비하였다. 이후, 60도로 온도를 높인 2.5시간 후, 그림과 같이 투명한 단량체가 90% 이상 회복되며 mild condition에서 PDHF가 성공적으로 해중합이 일어난 것을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라 PDHF는 골격에 enol ether 결합이 많아 산성 조건에서 쉽게 분해될 수 있다. 가수분해 과정 중 proton addition이 속도 결정 단계이므로 산성도에 따라 분해 속도를 바꿀 수 있다. 왼쪽의 GPC에는 HCl이 사용되었고, 이는 10분내로 완전히 분해됨을 볼 수 있다. 반면, TFA를 사용한 오른쪽의 경우, 몇 시간에 걸쳐 분해되었다. 고분자 가수분해는 proton과 enol ether 농도 모두에 대해 1차 속도식을 보이므로, M_n^{-1}이 시간과 비례하여 증가하게 된다.

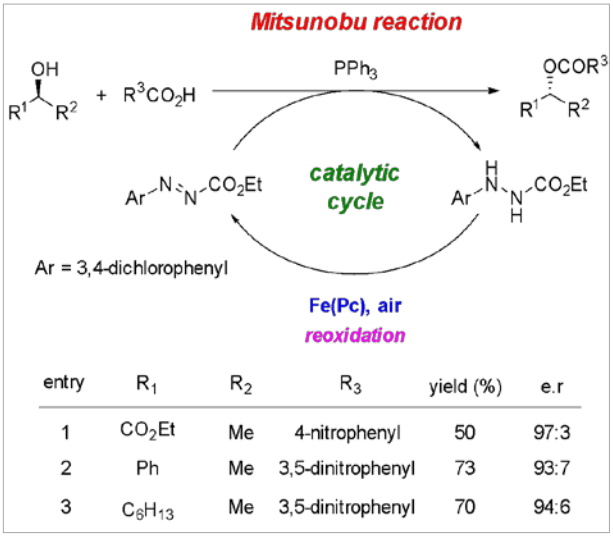
위 두 논문들을 통해서 볼 때 플라스틱의 사회적 문제를 해결하기 위한 분해가능한 친환경 소재 개발에 앞으로도 많은 연구들이 진행될 것으로 기대한다.

7. Mitsunobu 반응 연구 동향 [인천대학교 김진호 교수]

Recyclable Mitsunobu Reagents: Catalytic Mitsunobu Reactions with an Iron Catalyst and Atmospheric Oxygen

Tsuyoshi Taniguchi et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 4613. DOI: 10.1002/anie.201300153

1967년 Mitsunobu 그룹은 당량의 다이에틸 아조카르복실레이트 (diethyl azodicarboxylate, DEAD)와 당량의 트라이페닐포스핀 (triphenylphosphine, PPh3)을 첨가물로 사용하면 알코올이 카복실산과 반응하여 에스터를 만들 수 있다는 것을 보고했다. 이 Mitsunobu 반응은 카이랄 이차 알코올을 사용하면 완벽히 반전된 에스터가 만들어진다는 점에서 매우 중요한 유기반응이다. 하지만, 첨가물인 DEAD와 PPh3가 당량 사용되고, 이 첨가물들이 반응 후에 다이에틸 하이드라조 카르복실레이트 (diethyl hydrazocarboxylate, DEAD-H2)와 트라이페닐포스핀 옥사이드 (triphenylphosphine oxide, O=PPh3)로 각각 전환되어, 분리 공정이 상당히 까다롭다는 점 때문에, 그 쓰임이 제한적이었다.



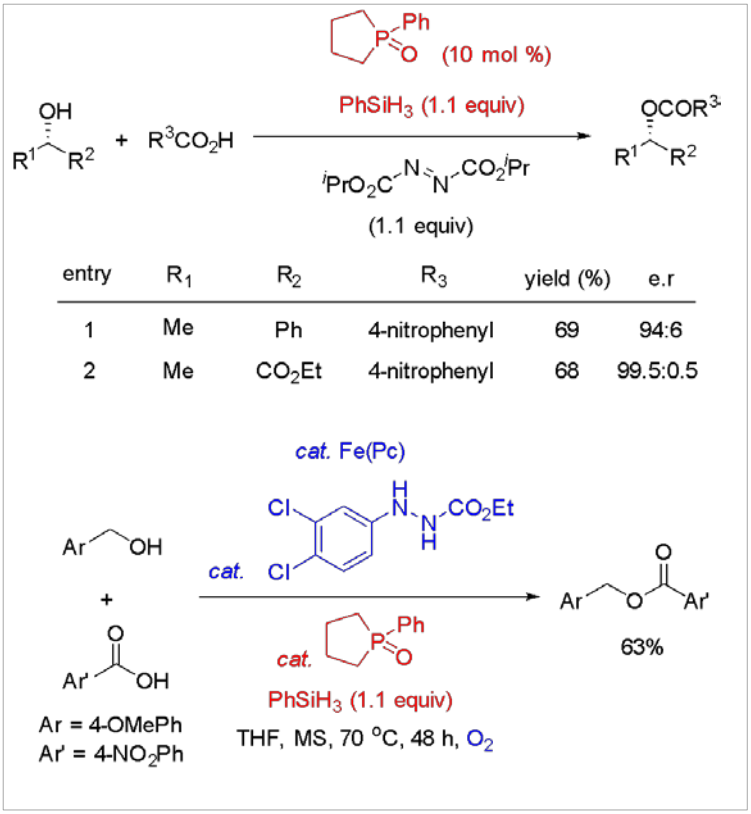
entry	R_1	R_2	R_3	yield (%)	e.r
1	CO_2Et	Me	4-nitrophenyl	50	97:3
2	Ph	Me	3,5-dinitrophenyl	73	93:7
3	C_6H_{13}	Me	3,5-dinitrophenyl	70	94:6

Taniguchi 연구팀은 기존 Mitsunobu 반응의 이러한 단점을 극복하고자 아조화합물을 사용하는 촉매 Mitsunobu 반응을 개발하였다. Taniguchi 연구진에 의해 개발된 촉매 Mitsunobu 반응은 기존 당량의 DEAD를 대신하여, 촉매량의 에틸 3,4-로페닐 하이드라진카복실레이트 (ethyl 3,4-dichlorophenyl hydrazinecarboxylate)와 촉매량의 Fe(Pc) (Pc = phthalocyanine)를 산소조건에서 사용한다. 이 조건에서 에틸 3,4-다이클로로페닐 하이드라진- 카복실레이트는 아조 단위로 산화되어 Mitsunobu 반응에 참여하여 생성물을 만들고 다시 하이드라진 형태로 환원된다. 환원된 하이드라진은 다시 Fe(Pc)와 산소에 의해 산화되어 아조로 전환되고 다시 Mitsunobu 반응에 참여하게 된다. 이러한 전략으로 촉매 Mitsunobu 반응이 개발되었다. 개발된 반응은 1차, 2차 알코올 모두 높은 수율을 보였고, 2차 알코올의 경우 97:3 의 높은 입체선택성을 보여주었다.

Mitsunobu Reactions Catalytic in Phosphine and a Fully Catalytic System

Courtney C. Aldrich et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041. DOI : 10.1002/anie.201506263

위에서 언급한 Taniguchi 연구팀의 연구가 촉매량의 아조화합물을 이용하는 실용적인 Mitsunobu 반응의 대표적 예이지만, 여전히, 당량의 트라이페닐포스핀을 사용한다는 단점이 있었다. Aldrich 연구팀은 이러한 점을 극복하고자 트라이페닐포스핀과 아조화합물을 모두 촉매량만 이용하는 Mitsunobu 반응을 2015년에 보고하였다. 처음에 Aldrich 연구팀은 O'Brien 연구팀의 특허를 참고하여 silane을 이용하면, 전형적인 Mitsunobu 반응의 부산물인 포스핀옥사이드를 다시 환원시켜 포스핀의 형태로 돌릴 수 있을 것이라 생각했다. 이러한 전략으로 Aldrich 연구팀은 1-페닐포스폴란-1-옥사이드 (1-phenylphospholane-1-oxide)를 10 mol% 사용하고 페닐실란 (phenylsilane)을 1.1 당량사용하는 촉매량의 Mitsunobu 반응을 개발하였다. 또한, Aldrich 연구팀은 Taniguchi의 아조 사이클을 함께 도입하여, 포스핀과 아조화합물 둘 다 촉매량만 사용하는 Mitsunobu 반응을 보고하였다. Aldrich 연구팀은 이러한 결과를 통해 Mitsunobu 반응의 완전 촉매 시스템 ("fully catalytic system")을 구축했다고 주장하였다.



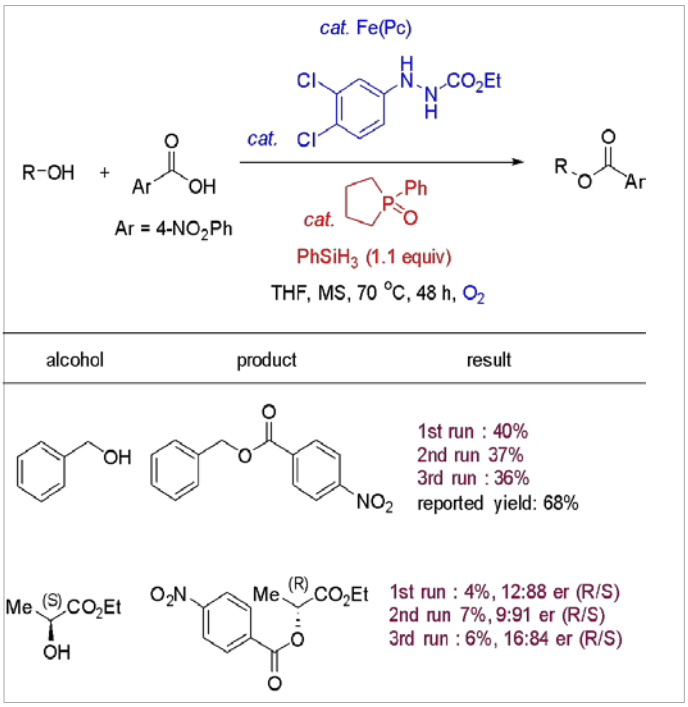
entry	R_1	R_2	R_3	yield (%)	e.r
1	Me	Ph	4-nitrophenyl	69	94:6
2	Me	CO_2Et	4-nitrophenyl	68	99.5:0.5

7. Mitsunobu 반응 연구 동향 [인천대학교 김진호 교수]

The "Fully Catalytic System" in Mitsunobu Reaction Has Not Been Realized Yet

Tsuyoshi Taniguchi et al. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01894

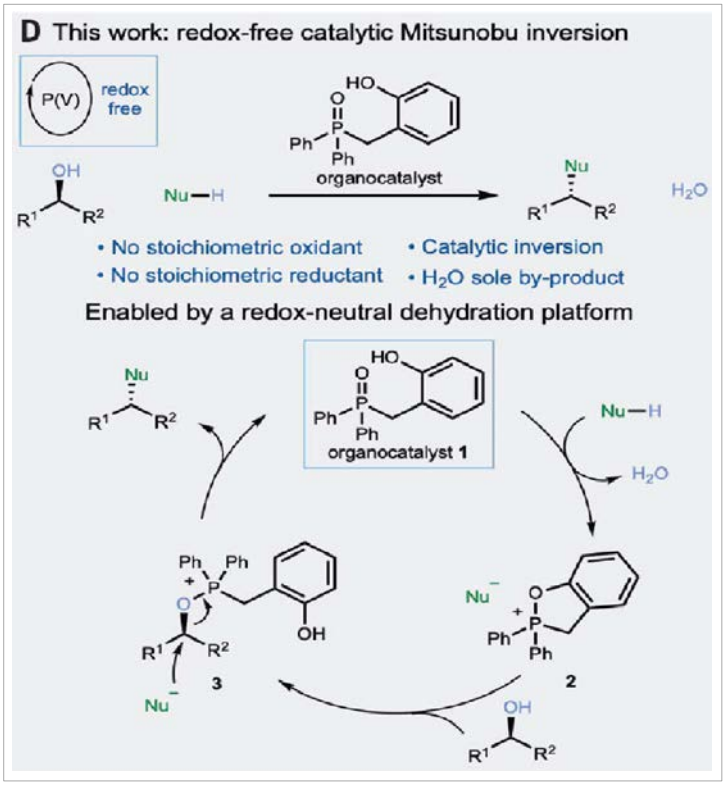
2016년 Taniguchi 연구팀에서는 기존의 Aldrich 연구팀이 개발한 반응을 참조하면서 Mitsunobu 반응의 완전 촉매 시스템은 아직 실현되지 않았다라고 Org. Lett.에 보고하였다. Taniguchi 연구팀은 이 논문에서 Aldrich 연구팀이 개발한 시스템이 이상적인 Mitsunobu 반응에 가까워 보이나, 오직 한, 두개의 일차 알코올의 반응성만 보고하여, Mitsunobu 반응의 중요한 특성인 입체화학을 확인할 수 없었다라고 말했다. 그러면서, Aldrich 연구팀의 완전 촉매 시스템을 이용하여 이차 알코올 연구하였다. 그 결과 Aldrich 연구팀이 보고한 포스핀 촉매 시스템이 완벽히 재현되지 않았으며 최적화 연구가 더 필요하다는 것을 밝혔다. 또한, Aldrich 연구팀이 주장한 완전 촉매 시스템 또한 카이랄 이차 알코올에서는 수율이 4~6%에 그치며 입체의 반전도 많이 발생하지 않는다라는 것을 밝혔다. 즉, Aldrich 연구팀이 제안한 완전 촉매 시스템 조건하에서는 Mitsunobu 반응의 중요한 카이랄 반전이 일어나지 않는다라는 것을 증명하였다. 여러가지 대조실험을 통해 Fe(Pc)와 PhSiH3에 의해 촉진되는 SN1 반응이 일어나 반전되지 않은 에스터가 생성된 것이다라고 제안하였다.



Redox-Neutral Organocatalytic Mitsunobu Reactions

Ross M. Denton et al. *Science* **2019**, *365*, 910. DOI: 10.1126/science.aax3353

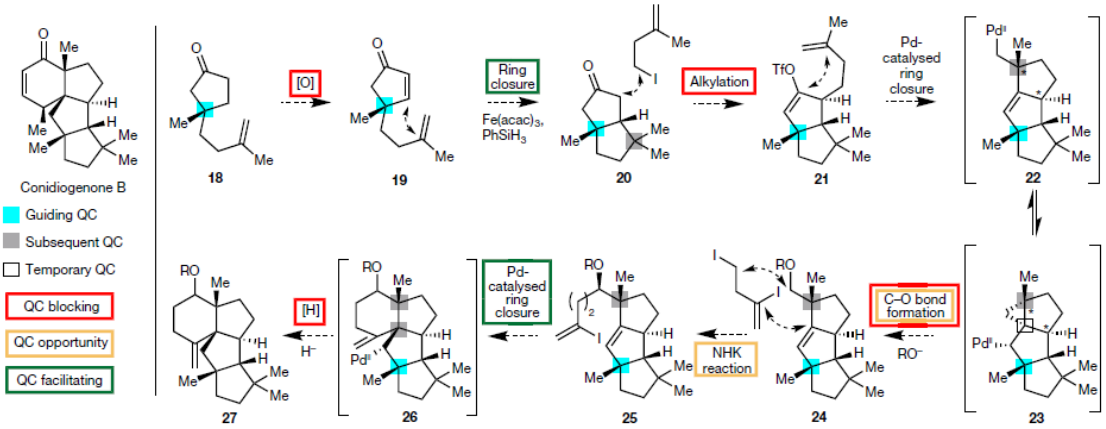
최근, Denton 연구팀에서는 새로운 포스핀을 촉매로 이용하는 Mitsunobu 반응을 보고하였다. 이 반응은 1) 산화-환원을 이용하지 않기 때문에 당량의 산화제 또는 환원제가 필요하지 않고, 2) 부산물로 물만이 생성되고, 3) 카이랄 이차 알코올을 높은 선택성으로 반전 할 수 있기 때문에, 환경 친화적이고, 지속 가능한 Mitsunobu 반응으로 여겨지고 있다. Denton 연구팀은 두개의 하이트록실 아릴 작용기를 갖고 있는 포스핀 옥사이드가 200oC 온도에서 열적 탈수 반응이 일어난다는 것에 착안하여 새로운 포스핀 촉매를 디자인하였다. Denton 연구팀에 의해 개발된 새로운 포스핀 촉매를 이용하는 Mitsunobu 반응은 부산물로 생성되는 물을 제거하기 위한 Dean-Stark 장치가 필수적이였으며, 카복실산의 pKa에 영향을 많이 받았다. 예를 들어 벤조산의 경우 촉매 반응이 일어나지 않았지만, 다이나이트로벤조산의 경우 촉매 반응이 진행되며 높은 반전 선택성을 나타냈다. 아마도 촉매의 탈수반응이 강산에 의해서 활성화되기 때문이라고 여겨진다. 최적화된 조건을 통해 다양한 알코올로부터 에스터를 얻을 수 있었으며, 카이랄 2차 알코올을 이용하는 경우 높은 선택성으로 반전이 일어난다는 것을 확인하였다. 이 뿐아니라 C-N 결합형성등 다양한 반응에도 적용이 가능했다. 유기촉매만을 이용하는 이 반응으로 인해 환경 친화적인 Mitsunobu 반응이 가능해졌다.



8. 전합성 연구동향: Quaternary Centers 중심으로 [KAIST 한순규 교수]

Quaternary-Center-Guided Synthesis of Complex Polycyclic Terpenes

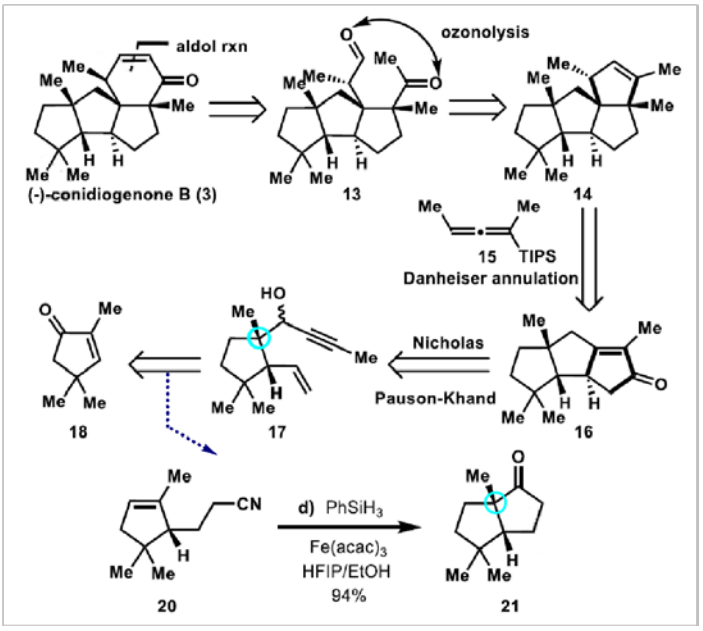
Scott Snyder et al. *Nature* **2019**, *569*, 703. DOI : 10.1038/s41586-019-1179-2



유기합성 분야에서 4차 탄소(quaternary carbon)는 구조상의 입체 장애로 말미암아 합성하기도 어렵고 분자에 도입하고 나면 주변 작용기의 반응성을 떨어뜨려 다루기 어렵다. 일반적으로 4차 탄소 형성은 두 개의 전자만이 관여하는 극성치환 반응보다는 페리 고리 협동 반응(pericyclic reaction), 라디칼 반응, 금속을 매개로 한 반응등을 통해서 형성되어 왔다. 본 논문에서 전합성한 conidiogenone B에는 총 4개의 4차 탄소가 존재하는데, 우선 화합물 18에 포함된 4차탄소는 Hoveyda 교수가 개발한 NHC-Cu-촉매에 기반한 메틸 작용기의 분자 간 비대칭 콘쥬게이션 첨가반응으로 도입하였다. 2개의 4차 탄소는 팔라듐 촉매의 산화성 첨가(oxidative addition) 이후 이어지는 분자 내 이동 삽입(migratory insertion)에 의해 형성된 유기팔라듐 중간체의 탄소–팔라듐 결합을 각각 탄소–산소 결합(21->24), 탄소–수소 결합(25->27)으로 변환하여 도입하였다. 역사적으로는 Overmann 교수가 scopadulan diterpenes의 합성에 비슷한 방식의 double Heck cyclization을 사용한 적이 있는데, 이 논문에서는 각 반응의 최종 유기팔라듐 중간체의 베타 자리에 4차 탄소만 존재하여 팔라듐의 베타-제거 반응이 이루어질 수 없음을 이용하여 효과적으로 탄소–산소, 탄소–수소 결합 형성으로 촉매 싸이클을 완성한 점이 독창적이다. Gem-dimethyl을 포함하는 4차 탄소는 최근 여러 전합성에서 각광받고 있는 금속 촉매를 이용한 Hydrogen Atom Transfer (HAT)를 통해서 도입했다(19->20). 근래 들어서 굉장히 온화한 조건에서 라디칼 중간체를 형성할 수 있는 다양한 방법론들이 보고되었는데 그 중 대표적인 것이 금속을 매개한 HAT이다. 본 합성에서는 Baran 교수가 발표한 HAT 반응조건을 통해서 화합물 19로부터 3차 라디칼을 형성 후 이의 콘쥬게이션 첨가반응을 통해서 화합물 20의 4차 탄소를 형성할 수 있었다.

Total Syntheses of (−)-Conidiogenone B, (−)-Conidiogenone and (−)-Conidiogenol

Hongbin Zhai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *just accepted*. DOI : 10.1002/anie.202007247



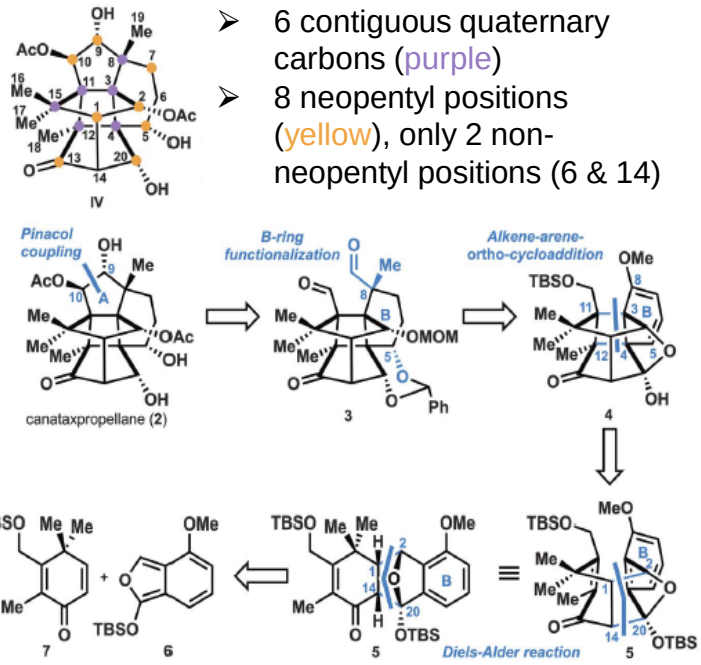
금속 촉매를 이용한 HAT가 실제로 전합성 전반에 트렌디하게 쓰인다는 것을 보이기 위해 최근에 Angewandte Chemie에 Zhai 교수가 발표한 또 다른 conidiogenone B의 합성을 소개한다. 여기서 주목할 것은 오른쪽 그림의 화합물 21의 시안색으로 표시된 4차 탄소의 도입방법이다. 위에서 소개한 Baran의 철 촉매를 이용한 환원적 짝지음 반응의 연장선상에서 Talbot은 HAT를 통해서 생성된 3차 라디칼이 나이트릴 작용기에 첨가할 수 있음을 2018년에 보고하였다. 이 반응을 통해 Zhai 그룹은 21번 화합물을 합성하였고 이어지는 산화적 탄소–탄소 끊음 반응을 통해 화합물 17로 변환하였다. 화합물 17은 tandem Nicholas/Pauson–Khand 반응을 통해서 알파와 베타 자리가 모두 치환된 세고리 에논화합물 16으로 변환되었고, 이는 TIPS-알렌 유도체 15와의 Danheiser cyclopentene annulation을 통해 2개의 4차 탄소가 입체선택적으로 도입된 화합물 14로 변환되었다. 마지막으로 화합물 14의 오존화 반응과 분자 내 알돌 축합반응을 통해서 conidiogenone B의 전합성을 완성할 수 있었다.

8. 전합성 연구동향: Quaternary Centers 중심으로 [KAIST 한순규 교수]

Total Synthesis of the Complex Taxane Diterpene Canataxpropellane

Tanja Gaich et al. *Science* **2020**, *367*, 676. DOI : 10.1126/science.aay9173

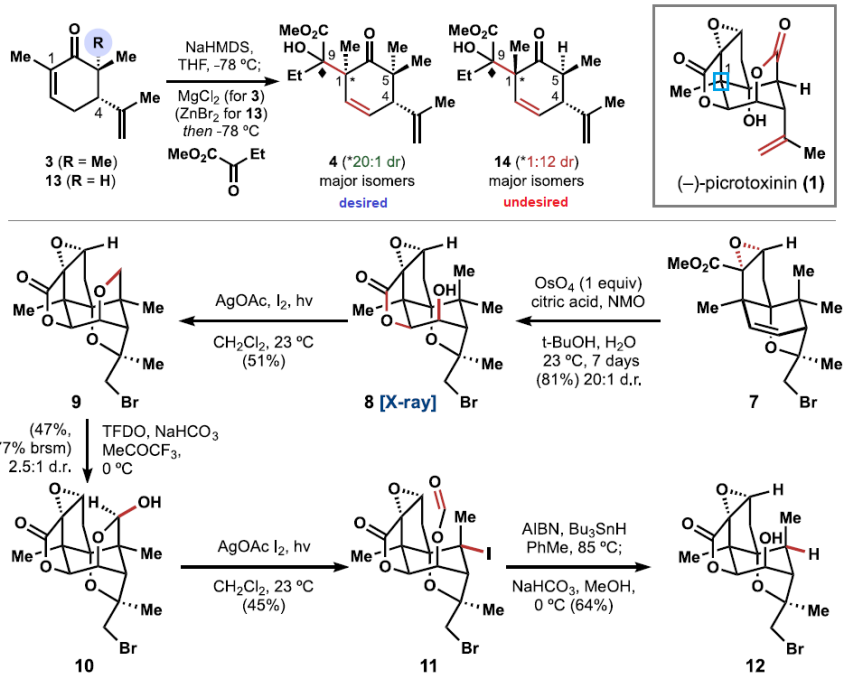
유기분과 소식지의 이번 호 국외연구동향 주제가 전합성에서의 4차 탄소이니만큼 이번에는 4차 탄소를 아주 많이 포함하고 있는 천연물의 전합성 사례를 소개하고자 한다. 올해 초 Gaich 그룹은 Science에 canataxpropellane의 전합성을 보고하였다. Canataxpropellane은 여러 개의 고리로 구성된 컴팩트한 구조를 가지는 taxane diterpene 천연물이다. 이 천연물은 6개의 연속된 4차 탄소를 갖고 있고(화합물 IV에서 보라색) 바로 옆에 4차 탄소가 있어 반응성이 낮은 네오펜틸 탄소를 8개나 갖고 있다(화합물 IV에서 노랑색). Canataxpropellane은 분자 골격을 이루는 탄소중 6, 14번 탄소를 제외하고는 모두 4차 탄소이거나 네오펜틸 탄소여서 합성 난이도가 높은 천연물이다. 하지만 역설적이게도 구조적으로 가장 어려워보이는 4개의 4차 탄소로 이루어진 사이클로뷰테인 고리를 Gaich 그룹은 분자 내 photoinduced alkene-arene-[2+2]-ortho-cycloaddition으로 간단히 합성해버린다. 4차 탄소 형성에 있어 고리첨가반응의 우월성이 돋보이는 예시라 할 수 있겠다. 15번 4차 탄소는 safranal이라는 시작물질에서 도입 되었고, 8번 위치의 4차 탄소는 "놀랍게도" 단순한 에놀레이트의 메틸화 반응을 통해서 도입하였다. 네오펜틸 위치의 반응이라 만만치 않았을텐데 가장 입체장애가 적은 메틸화반응이라 성공할 수 있었다고 사려된다. 한편 9번과 10번 탄소를 잇는 합성 후반부에서의 피나콜 커플링도 눈길을 끈다. 여담으로 이 논문은 본인이 리뷰어로 참여를 했는데 라세메이트 천연물의 합성에 멈출 수 있었던 것을 거울상 이성질체 선택적 합성으로 업그레이드하는데 일조할 수 있어 보람이 있었다.



Synthesis of (−)-Picrotoxinin by Late-Stage Strong Bond Activation

Ryan Shenvi et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11376. DOI : 10.1021/jacs.0c05042

음지막으로 4차 탄소를 전략적으로 사용한 전합성 사례를 소개한다. 최근 Shenvi 그룹은 picrotoxinin의 전합성을 완성하였다. 합성 초반 trans-α-methyl-carvone (13)을 기질로 methyl 2-oxobutanoate와 알돌 반응을 하였을 때 화합물 14가 주된 입체이성질체로 얻어졌는데 1번 탄소의 위치 배열이 천연물의 그것과(파란색 박스로 표시) 반대였다. 반면 gem-dimethyl을 가지는 carvone 유도체 3은 전술한 알돌 반응 조건에서 1번 탄소의 위치 배열이 천연물의 그것과 일치하는 화합물 4가 주된 입체이성질체로 얻어졌다. 전략적으로 5번 위치의 4차 탄소를 통해 1번 위치의 4차 탄소를 입체선택적으로 도입한 것인데, 합성 후반부에서 5번 탄소에 붙은 메틸기 하나를 제거해야 하는 과제를 남겼다. 이는 Suárez 타입의 라디칼 매개 반응을 통해서 이루어냈다. 8에서 9로의 변환은 산소 중심 라디칼 형성, 1,5-수소원자 이동, 아이오딘 제거 반응, 분자 내 알킬화 반응으로 성공시켰고, 이어진 TFDO를 통한 탄화수소 활성화로 화합물 10을 얻었다. 화합물 10은 Suárez 조각내기 반응을 통해 11로 변환되었고 이는 라디칼 환원 반응을 통해 12로 변환되었다. 마지막으로 Suárez 타입의 고리화 산화반응 및 이어지는 환원으로 천연물을 합성했다.



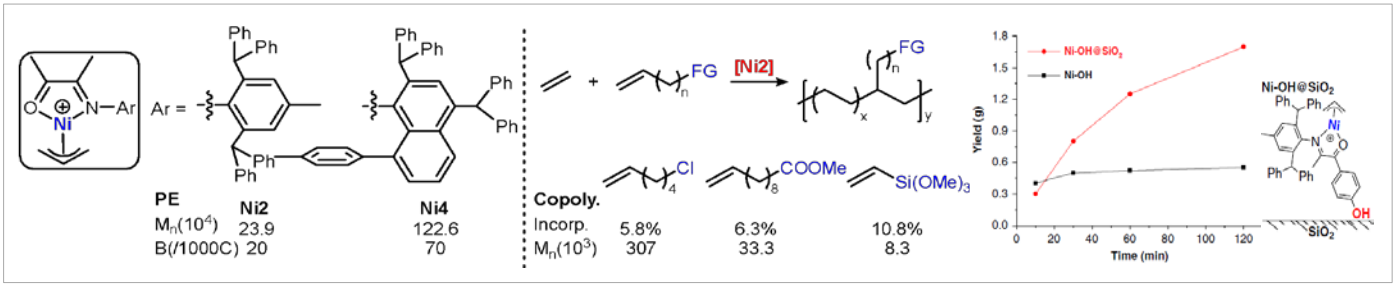
9. 기능성 폴리올레핀 연구 동향 [GIST 홍석원 교수, 박다애 박사]

A Simple and Versatile Nickel Platform for the Generation of Branched High Molecular Weight Polyolefins

Changle Chen et al. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 372. DOI : 10.1038/s41467-019-14211-0

니켈 기반의 고성능의 폴리올레핀 중합용 촉매 개발을 위해 다양한 종류의 리간드 연구 개발이 지속적으로 활발하게 진행되고 있다. 알파다이이민-니켈 촉매의 경우, 전전이금속 촉매와 견줄만한 촉매 활성도와 높은 분자량의 폴리에틸렌을 생산할 수 있다. 또한, SHOP (Shell Higher Olefin Process) 타입 니켈 촉매는 선형의 알파올레핀 합성을 위한 상용화된 대표적인 예시이다.

최근 Chen 그룹에서는 알파이미노케톤 리간드를 이용한 양이온 니켈 촉매가 에틸렌 중합 및 극성 단량체와의 공중합 반응에서 뛰어난 특성을 보임을 보고하였다. 입체적으로 개방된 촉매 구조를 가짐에도 불구하고 높은 열적 안정성의 특징을 가지며, 조촉매 없이 높은 분자량의 가지형 고분자를 얻어내는 촉매 시스템을 개발하였다. 에틸렌 중합의 경우, 초고분자중량 (Mn: 106–107) 가지형의 폴리에틸렌을 합성하는 흥미로운 결과를 보고하였다. 긴 알킬 사슬을 포함한 극성 단량체와의 공중합 반응에서도 높은 촉매 활성도 (최대 2.5×105 gmol-1h-1), 높은 공중합 함량비 (1.8~6.3%), 높은 분자량의 공중합체 (최대 Mn 306,700)를 얻었다. 알파 이미노케톤/니켈 시스템의 다양성을 확인하기 위해 이핵 니켈 촉매와 SiO2 기반의 불균일계 촉매를 개발하였다. 특히, 불균일 촉매의 경우 균일 촉매에 비해 더 높은 열적 안정성을 보였으며 초고분자량중량의 폴리에틸렌을 합성하였다. 이러한 결과는 알파 이미노 케톤 니켈 촉매의 산업적 응용 잠재력을 보인다.



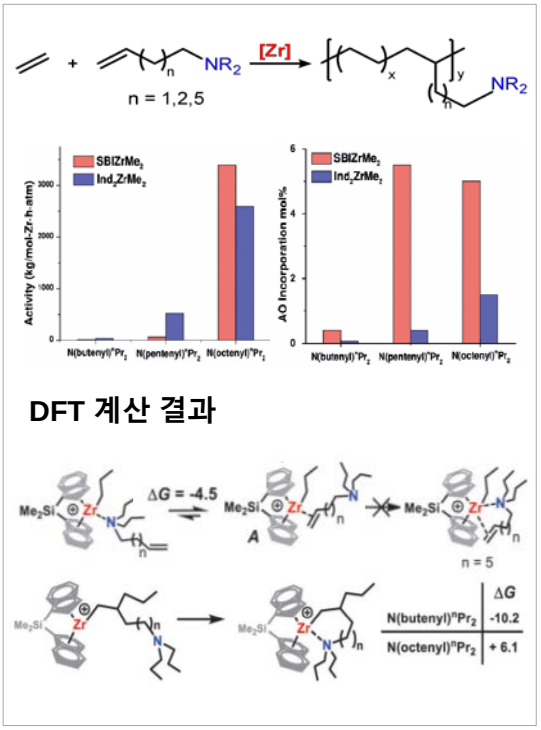
Significant Polar Comonomer Enchainment in Zirconium-Catalyzed, Masking Reagent-Free, Ethylene Copolymerizations

Tobin J. Marks and Yanshan Gao et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7030. DOI :10.1002/anie.201902042

에틸렌과 극성단량체의 공중합 반응에서 일반적으로 4족의 전전이금속 촉매는 루이스 산성을 띠는 양이온 중심 금속과 루이스 염기성을 띠는 극성 작용기와의 강한 상호 작용으로 인해 쉽게 비활성화된다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 일반적으로 과량의 루이스 산성 마스킹제를 사용하지만 경제적으로 비효율적이다.

이 논문은 별도의 마스킹제 없이 지르코늄 촉매를 이용하여 직접 에틸렌과 아미노 올레핀의 공중합 반응을 보고하였다. 촉매와 아미노 올레핀 구조의 미세 조절을 통해 다이메틸 실레인 링커가 도입된 인데닐 기반의 지르코늄 촉매 (SBIZrMe2)와 옥테닐기를 포함한 아미노 올레핀을 공중합 반응에 적용했을 때, 높은 촉매 활성도 (3400 kgmol-1Zr-1h-1atm-1)와 5.0 mol%의 공중합체 함량비를 보였다.

메커니즘 실험과 DFT (Density Functional Theory) 계산을 통해 아미노 올레핀의 구조와 촉매의 활성도, 함량비와의 상관관계를 규명하였다. DFT 계산을 통해 아미노 올레핀의 질소 주변의 입체 장애로 인해 열역학적으로 질소-지르코늄간의 상호작용보다 올레핀-지르코늄과의 상호작용이 더 선호된다는 사실을 확인하였다. 더불어, 옥테닐기를 포함한 아미노 올레핀은 촉매와 아미노 올레핀의 삽입 후 질소와 지르코늄간의 킬레이팅 효과가 상대적으로 약하다는 사실을 확인하였다.



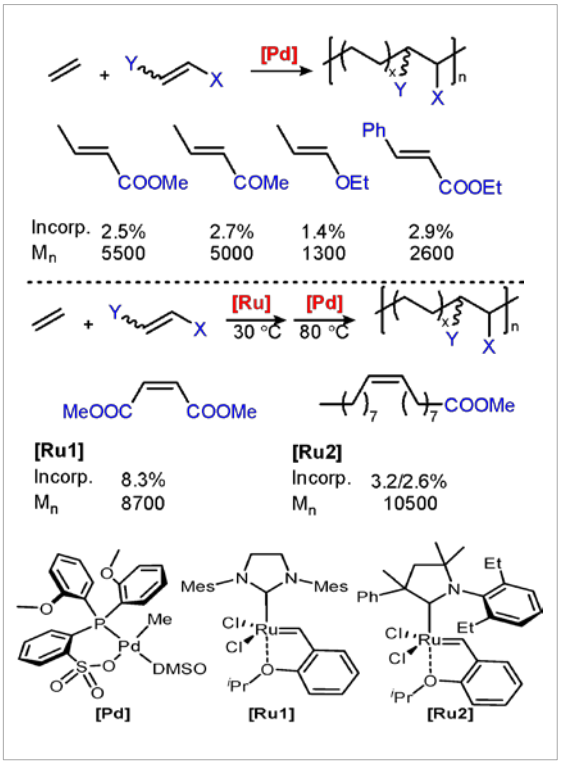
9. 기능성 폴리올레핀 연구 동향 [GIST 홍석원 교수, 박다애 박사]

Direct and Tandem Routes for the Copolymerization of Ethylene with Polar Functionalized Internal Olefins

Changle Chen et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1206. DOI : 10.1002/anie.201913088

다양한 폴리올레핀 전이금속 촉매의 개발로 에틸렌과 극성 단량체의 공중합 반응에 적용 가능한 극성 단량체의 범위가 확장되었고 다양한 종류의 공중합체 합성이 가능해지고 있다. 그러나 에틸렌과 극성 단량체의 공중합 반응에 사용되는 대부분의 극성 단량체는 작용기가 1개 치환된 말단(terminal) 올레핀 또는 한 탄소에 2개의 작용기가 치환된 말단 올레핀이다.

최근 Chen 그룹에서는 두 개의 탄소에 치환체가 도입된 내부 (internal) 올레핀을 극성 단량체로 활용한 에틸렌과의 공중합 반응을 보고하였다. 입체 장애가 작은 내부 올레핀의 경우, 포스핀-설포네이트/팔라듐 촉매를 이용하여 직접 에틸렌과의 공중합 반응에서 최대 3.4%의 공중합체 함량비를 보였다. 또한, 입체 장애가 큰 내부 올레핀의 경우, 루테늄 촉매를 이용한 에틸렌 복분해 반응과 팔라듐 촉매를 이용한 공중합 반응이 접목된 탠덤 공중합 반응을 적용하였다. 추가적인 시약 또는 촉매의 첨가 없이 에틸렌 복분해 반응과 공중합 반응에 적합한 반응 온도를 설정해줌으로써 각각의 반응 시작점을 조절하였다. 루테늄 촉매와 팔라듐 촉매의 높은 호환성으로 높은 분자량 (최대 Mn 40,000)과 공중합체 함량비 (최대 8.3%)를 갖는 공중합체를 얻었다. 이 논문은 내부 올레핀을 이용하여 다양한 종류의 치환체가 포함된 고분자를 합성할 수 있는 새로운 접근법을 제시하였다.



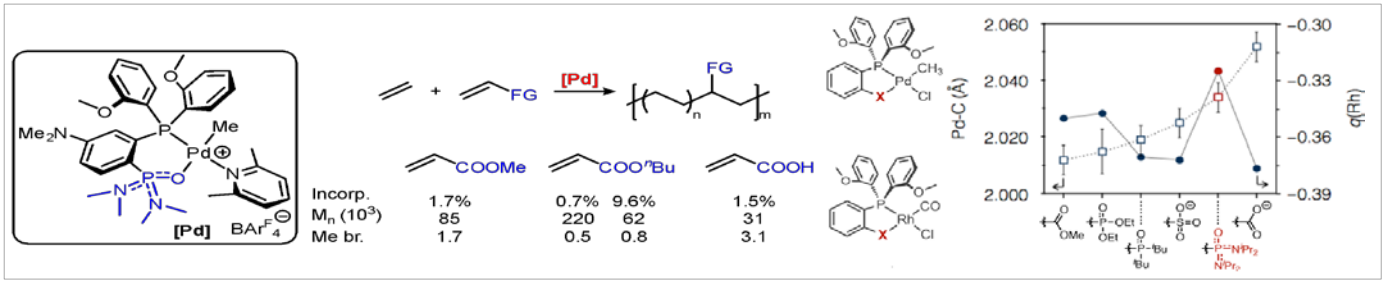
Electron-Rich Metal Cations Enable Synthesis of High Molecular Weight, Linear Functional Polyethylenes

Brad P. Carrow et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8841 DOI: 10.1021/jacs.8b04712

에틸렌과 극성단량체의 공중합 반응에서 바이덴테이트 포스핀 기반의 후전이금속 촉매는 선형의 공중합체를 합성 할 수 있으나, 높은 분자량의 공중합체 합성에는 어려움이 있다. 일반적으로 입체 장애가 큰 치환체가 포함된 포스핀 리간드를 도입하여 고분자 사슬 이동 방해로 인해 높은 분자량의 고분자를 얻는다.

Carrow 그룹에서는 전자가 풍부하고 입체 장애가 큰 킬레이팅 그룹(포스포닉 다이아마이드 구조) 리간드를 도입한 양이온 팔라듐 촉매를 개발하였다. 개발된 촉매는 높은 열적 안정성을 가지며, 에틸렌 중합반응에서 높은 분자량 (최대 Mn 240,000)의 폴리에틸렌을 얻었다. 뿐만 아니라 공중합반응에서도 높은 분자량(최대 Mn 220,000)과 공중합체 함량비(최대 8.3%)를 갖는 선형의 기능성 고분자를 합성하였다.

포스포닉 다이아마이드의 구조적, 전자적 특징을 확인하기 위해 다른 킬레이팅 구조를 갖는 팔라듐 촉매와의 X-Ray 결정과 NBO (Natural Bond Orbitals) 분석을 비교한 결과, 개발한 촉매는 중심 금속 주변의 상당히 입체 밀집도가 크며 상대적으로 강한 시그마 주게의 전자적 성질을 갖는다는 사실을 확인하였다. 이러한 포스포닉 다이아마이드의 영향으로 팔라듐 촉매는 입체 장애가 크고 전자가 풍부한 양이온의 성질을 갖게 되었다. 이러한 포스포닉 다이아마이드의 높은 입체 방해와 높은 전자 밀도의 특징은 선형의 높은 분자량의 공중합체를 합성하는데 크게 기여하였다.



10. 비대칭 탄소-수소 기능화 연구 동향 [한양대 윤소원 교수]

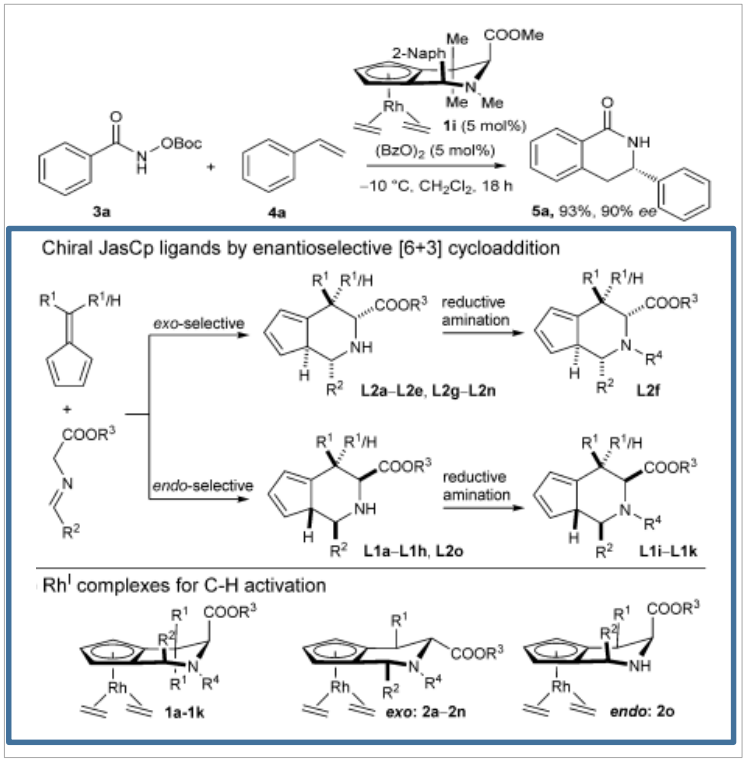
General Enantioselective C–H Activation with Efficiently Tunable Cyclopentadienyl Ligands

H. Waldmann *et al*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429. DOI : 10.1002/anie.201611981

전이금속 촉매에 의한 탄소-수소 활성화 반응의 개발에 있어서 최근 다양한 cyclopentadienyl (Cp) 리간드의 디자인과 그 응용 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 비대칭 촉매반응을 위한 고선택성 리간드의 개발과 응용은 오랜 숙원 과제이며, 기존 키랄 리간드의 구조적 제한성과 긴 합성 경로 등의 이유로 보다 만들기 쉽고 다양한 반응에의 응용이 가능한 새로운 키랄 리간드의 개발이 절실히 요구되어 왔다.

최근 Waldmann 그룹에서는 입체선택적 [6+3] cycloaddition을 주요 단계로 하여 구조적으로 다양한 Cp 리간드의 세단계 그램 단위 합성법을 개발하고 이를 몇가지 Rh-촉매 탄소-수소 활성화 반응에 적용시켜 그 응용성을 증명하였다.

응용 반응 중 하나로 *o*-Boc hydroxamate와 알켄 간의 Rh-촉매 짝지음 반응에 개발한 합성법으로 만들어진 키랄 리간드를 적용하므로써 dihyd-roisoquinolone을 높은 위치 선택성과 입체 선택성으로 합성할 수 있었다.



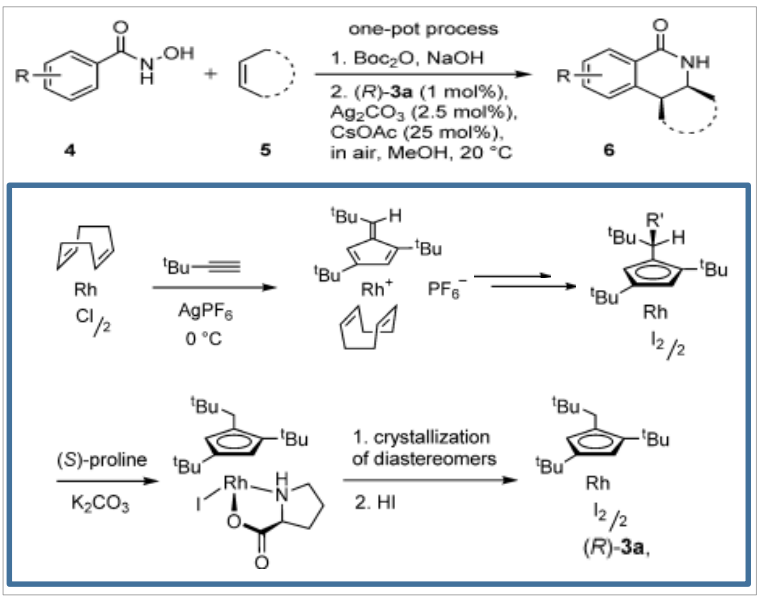
A Planar-Chiral Rhodium(III) Catalyst with a Sterically Demanding Cyclopentadienyl Ligand and Its Application in the Enantioselective Synthesis of Dihydroisoquinolones

D. S. Perekalin *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7714. DOI : 10.1002/anie.201801703

Perekalin 그룹 역시 기존 키랄 Cp 리간드 합성의 단점을 보완할 수 있는 새로운 합성법 개발과 이의 응용성 연구 결과를 발표하였다. 상용화되는 Rh 촉매를 출발물질로 하여 두단계를 거쳐 새로운 평면 키랄성 촉매를 합성하고, (S)-proline과의 diastereomeric adduct를 형성한 후, 결정화를 통해 거울상 이성질체를 순수하게 분리할 수 있었다.

이 합성법은 비교적 간단할 뿐 아니라 키랄 Cp 리간드로 부터 바로 합성하기 어려운 평면 키랄성 금속 착물의 합성이 가능하고, 촉매의 두 거울상 이설질체가 동시에 얻어진다는 장점이 있다.

합성된 키랄 Rh 촉매의 응용 반응으로, aryl hydroxamic acid와 strained alkene간의 반응을 통해 dihydroisoquinolone을 높은 위치 선택성과 입체 선택성으로 합성할 수 있었다. 성공적인 비대칭 반응을 위해 한단계 반응으로 Boc 그룹을 도입하여 기질을 활성화 하는 것이 필요하고, 기질 범위가 다소 제한적이어서 un-strained cyclic 또는 acydic alkene의 경우에는 좋은 결과를 주지 못하였다.



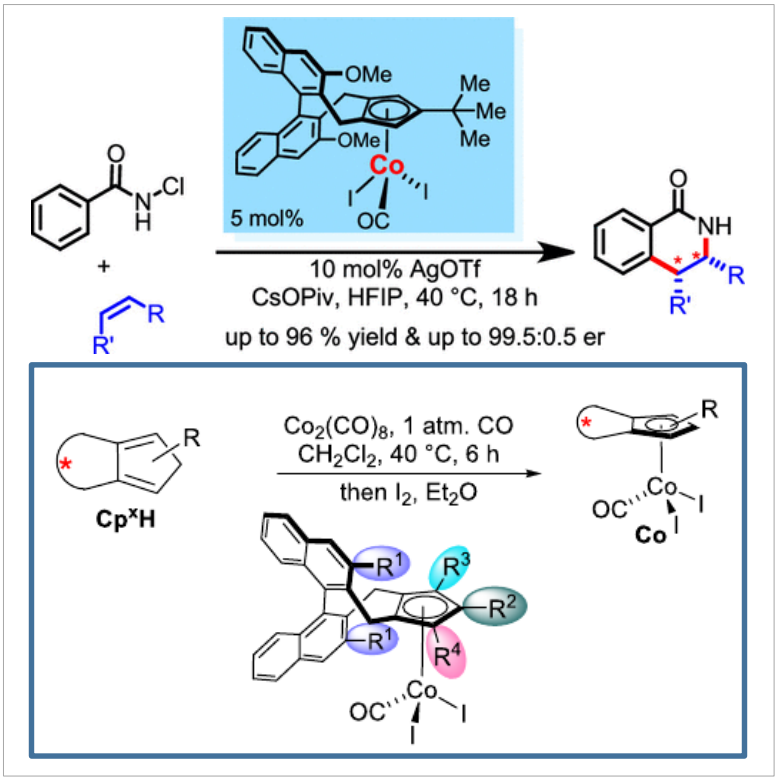
10. 비대칭 탄소-수소 기능화 연구 동향 [한양대 윤소원 교수]

Chiral Cyclopentadienyl Cobalt(III) Complexes Enable Highly Enantioselective 3d-Metal-Catalyzed C–H Functionalizations

N. Cramer *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675. DOI: 10.1021/jacs.9b02569

값비싼 Rh 촉매에 비해 훨씬 저렴한 3d-금속들은 종종 다른 메커니즘을 통해 반응이 일어나고 귀금속을 필적할 만한 반응성과 선택성을 보여주어 그에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있지만, 비대칭 반응에의 응용 연구 결과는 아직 미비하다.

Cp 리간드의 디자인과 개발 연구를 주도하고 있는 연구 그룹 중 하나인 Cramer 그룹에서는 최근 키랄 Cp 리간드를 가진 Co 착물을 이용하여 N-chlorobenzamide와 다양한 알켄으로부터 dihydroisoquinolone의 비대칭 합성을 보고하였다. 기존 Rh 촉매 반응 결과를 능가하는 높은 입체 선택성으로 해당 헤테로고리 화합물이 형성되었으며, 알킬 치환 알켄의 경우 Rh 촉매 반응과 반대되는 위치 선택성이 얻어짐을 관찰하였다. 이는 Co 촉매가 단순히 Rh을 대체하는 저렴한 촉매가 아니라 독특한 반응성을 띤 촉매로써 심도있는 연구가 필요함을 보여준다.



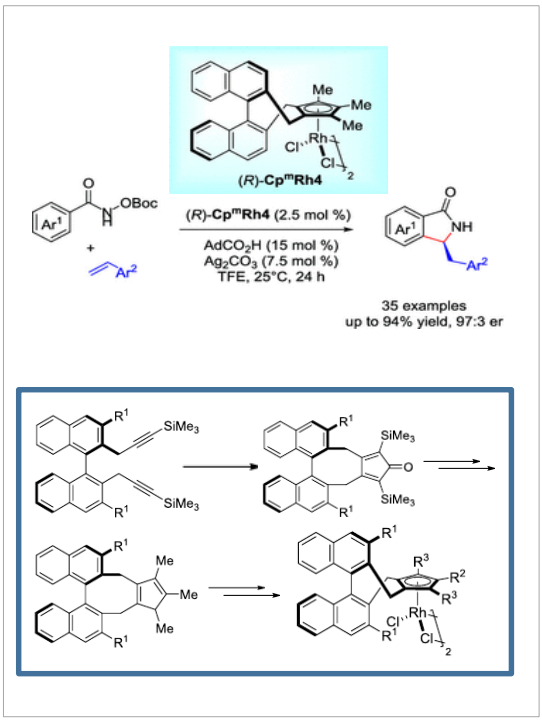
Divergent Synthesis of Tunable Cyclopentadienyl Ligands and Their Application in Rh-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Isoindolinone

S.-L. You *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7379. DOI: 10.1021/jacs.0c02813

Cp 리간드 개발과 비대칭 Rh 촉매 반응에의 응용 연구를 선도하는 또다른 대표 연구 그룹인 You 연구진은, 최근 전기적, 입체적 조절이 가능한 다치환 키랄 Cp 리간드의 합성과 그것의 응용성을 보고하였다.

Co2(CO)8를 매개로 한 [2+2+1] 고리화 반응을 주요 단계로 하여 다양한 구조의 Cp 리간드를 포함한 일련의 Rh 착물을 합성하였다.

합성된 키랄 Rh 촉매를 이용한 *o*-Boc hydroxamate와 알켄 간의 고리화 반응을 거쳐 높은 위치 선택성과 입체 선택성으로 isoindolinone을 비대칭 합성하였다. 앞서 소개한 예들에서 볼 수 있듯이, 기존의 Rh/Cp 촉매의 경우 동일한 기질과 비슷한 반응조건 하에서 [4+2] 고리화 반응의 결과로 6각형 dihydroisoquinolone이 생성된다는 것이 잘 알려져 있는 것에 반해, 본 연구에서는 [4+1] 고리화 반응을 통한 5각형 isoindolinone이 선택적으로 형성되었다는 점이 흥미롭다. 메커니즘 연구를 통해 이 반응은 산화성 Heck 반응과 연속적 알켄의 분자내 비대칭 hydro-amination을 통해 진행됨을 알 수 있다.



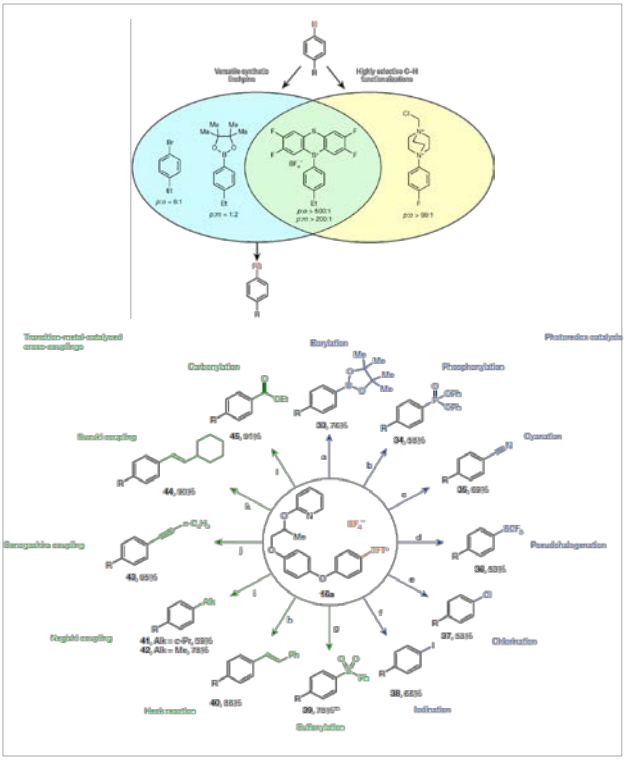
11. Aryl Sulfonium Salt를 이용한 연구 동향 [POSTECH 이은성 교수]

Site-Selective and Versatile Aromatic C–H Functionalization by Thianthrenation

Tobias Ritter *et al. Nature* **2019**, *567*, 223. DOI : 10.1038/s41586-019-0982-0

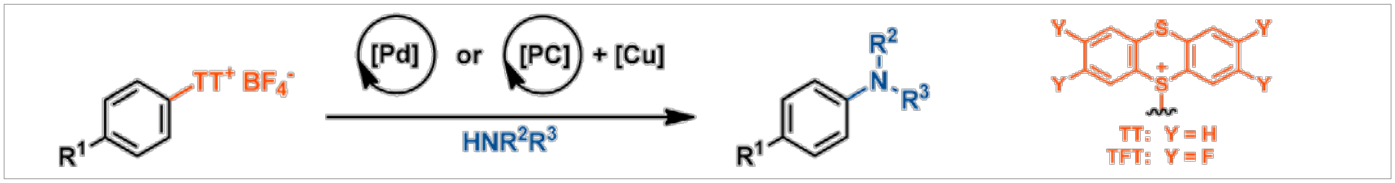
탄소–수소 결합의 활성화 반응은 분자 내에 풍부하게 존재하는 탄소–수소 결합을 활용하여 복잡한 구조와 작용기 다양성을 가지는 분자를 합성할 수 있게 하는 매우 유용한 반응이다. 하지만 지금까지 개발된 탄소–수소 결합의 활성화 반응들은 작용기의 위치 선택성을 조절하기 위해 추가적인 지향성 작용기의 도입이 선행되어야 한다는 문제점을 지니고 있다. 이에 지향성 작용기를 필요로 하지 않는 직접적 탄소–수소 결합의 활성화 반응들이 개발되었으나, 이들 반응 역시 도입된 작용기의 위치 선택성이 떨어 지거나 도입된 작용기가 교차–커플링 반응에 활용될 수 없어 실제 합성에서의 유용성이 떨어진다는 문제점을 보였다.

본 논문에서는 새로운 티안트레늄 염을 도입하여 합성적 유용성과 높은 위치 선택성을 모두 달성하였다. 티안트레늄 염은 높은 작용기 내성을 보이며, 간단한 분자 뿐만 아니라 다양한 약리 물질과 같은 복잡한 분자에도 높은 수율과 파라-자리 선택성으로 도입이 가능하다. 또한 티안트레늄 염은 전이 금속 촉매와 광촉매 교차–커플링 반응에 있어 안정한 친전자체로 작용하여 다양한 작용기로의 분화가 가능하였다.

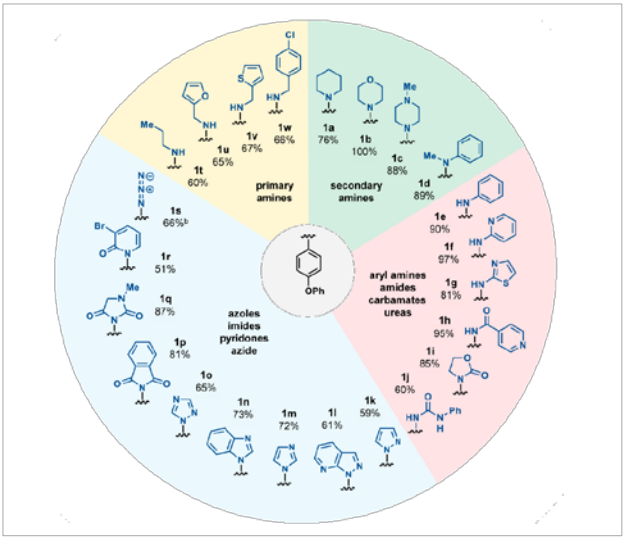


C–N Cross-Couplings for Site-Selective Late-Stage Diversification via Aryl Sulfonium Salts

Tobias Ritter *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *21*, 9688. DOI : 10.1021/jacs.9b07323



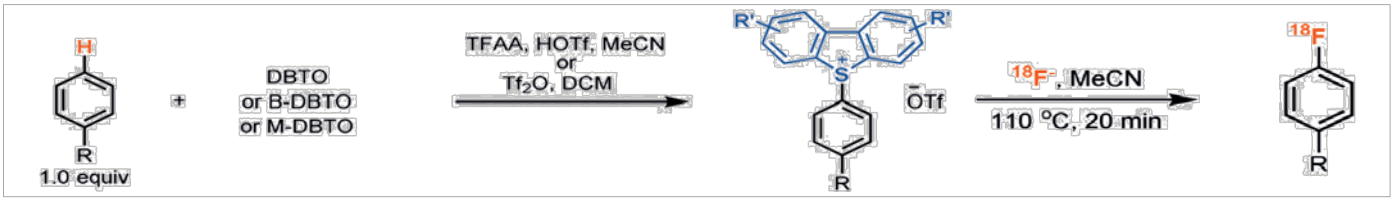
분자 내 질소를 포함하는 작용기의 도입은 의약화학 분야에 약리후보 물질의 약리 활성을 증가시키기 위한 주요 전략이다. 본 논문에서는 탄소–수소 결합 활성화 반응을 통해 파라 자리에 선택적으로 티안트레늄 염을 도입하고, 이와 질소 친핵체와의 커플링 반응을 통하여 다양한 종류의 아릴 질소 화합물을 합성하는 반응을 보고하였다. 서로 다른 친핵성과 염기성을 가지는 다양한 질소 친핵체의 도입을 위해 본 논문에서는 팔라듐 촉매와 약염기를 사용하는 두 가지의 교차 반응과 루테늄 또는 이리듐 광촉매를 사용하는 두 가지 구리 기반의 교차 반응을 선택하였다. 티안트레늄 염은 여러 작용기를 가진 복잡한 구조의 작은 분자에도 파라 자리 선택적으로 도입이 가능하기 때문에, 본 반응은 후기 탄소–질소 결합 형성에 있어 새로운 합성 전략을 제공한다.



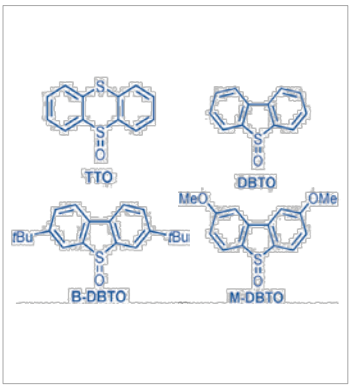
11. Aryl Sulfonium Salt를 이용한 연구 동향 [POSTECH 이은성 교수]

Site-Selective Late-Stage Aromatic [^{18}F]Fluorination via Aryl Sulfonium Salts

Tobias Ritter *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 1956. DOI : 10.1002/anie.201912567



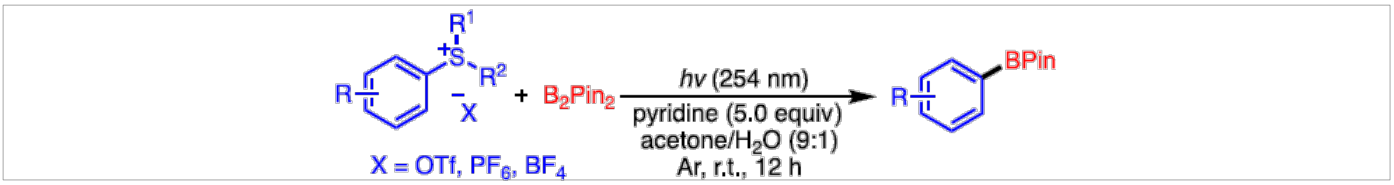
불소-18이 표지된 화합물은 양전자 방출 단층(PET) 촬영에 널리 사용된다. 따라서 의약품 분자에 불소-18을 도입하기 위한 효율적인 후기 작용기 도입 반응에 대한 연구가 지난 수십 년간 진행되어 왔으나, 불소-18의 짧은 반감기(약 109분)와 불소의 자리 선택성 문제로 인해 여전히 도전적인 과제로 남아 있다. 일반적으로 방향족 불소 화합물의 합성에 널리 사용되는 이탈기를 도입하고 이를 불소-18로 치환하는 전략은 복잡한 작은 분자에의 후기 작용기 도입에서는 작동하지 않거나, 이탈기를 불소-18로 치환하는 과정에서 금속 촉매 반응을 필요로 하여 실제 병원 현장에서 사용할 수 없다는 문제점을 가진다. 또한, 탄소–수소 결합의 활성화 반응을 통한 직접적 불소-18의 도입은 오쏘-파라 이성질체가 동시에 생성된다는 문제점을 지니고 있다.



본 논문에서는 높은 위치 선택성을 가지는 후기 탄소–수소 결합 활성화 반응을 통해 아릴 다이벤조 싸이오페늄 염을 합성하고 이에 불소-18을 첨가하는 것으로 불소-18이 표지된 화합물을 얻을 수 있는 반응을 보고하였다. 아릴 다이벤조 싸이오페늄 염의 불소화 반응에서의 하메트-기울기는 +3.4로 나타나, 이 반응이 초원자가 술푸란의 형성과 이를 통한 탄소–불소 결합의 환원성 제거 메커니즘을 따른다는 것을 제안하였다

Redox-Neutral Borylation of Aryl Sulfonium Salts via C–S Activation Enabled by Light

Jian Gao *et al. Org. Lett.* **2019**, *21*, 9688. DOI : 10.1021/acs.orglett.9b03850



탄소–황 결합의 활성화 반응은 약리 물질이나 생체활성을 가지고, 자연 물질에 많이 존재하는 탄소–황 결합을 다른 작용기로 치환함으로써 표적 분자와의 상호작용 정도나 생체 활성도를 조절하는 데 널리 활용될 수 있는 유용한 반응이다. 또한, 탄소–황 결합은 다른 탄소–헤테로원자 결합에 비해 결합 해리 에너지가 낮아 쉽게 끊을 수 있다. 하지만 설파이드의 탄소–황 결합 활성화 반응은 유기황 화합물의 악취와 황과 전이금속간의 높은 친화성으로 인해 많이 연구되지 않았다. 설포늄은 전자 결핍으로 인해 설파이드의 탄소–황 결합에 비해 쉽게 끊어지며, 떨어져 나간 이탈기가 전이금속 촉매의 활성을 덜 저해하고, 다루기 쉽다는 장점으로 인해 교차-짝지음 대상으로 많은 관심을 받고 있다.

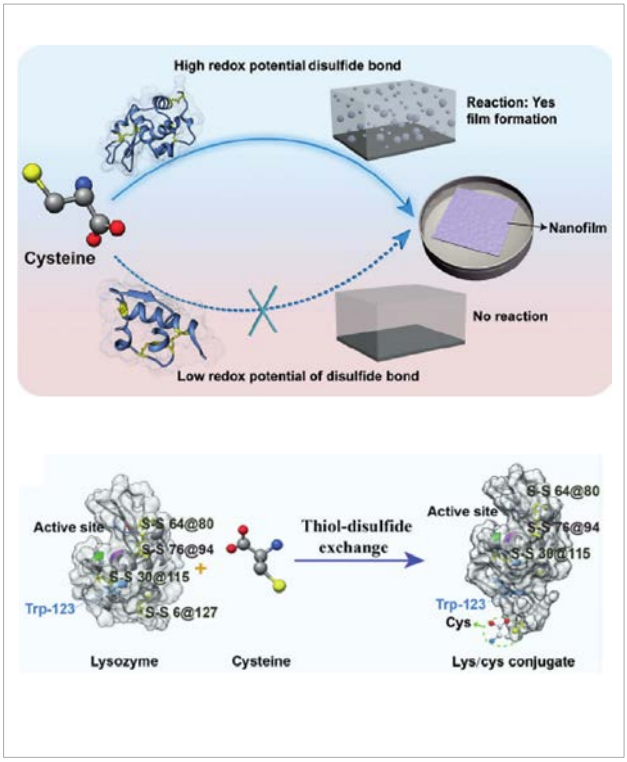
본 논문에서는 아릴 설포늄 염으로부터 아릴 피나콜보레인을 합성하는 광유도 반응을 보고하였다. 이 반응은 금속 촉매를 필요로 하지 않으며, 할로젠, 트라이플루오로메테인, 하이드록시 기 등의 유용한 작용기들에 대한 내성을 보였다. 메커니즘 연구를 통해, 본 반응이 아릴 설포늄 염에 자외선을 조사하였을 때 탄소–황 결합이 끊어지면서 아릴 라디칼 중간체가 생성됨을 확인하였고, 비스(피나콜라토)디보론 없이 반응을 진행하였을 때는 설포늄의 sp^3 탄소–황 결합이 끊어짐을 확인하였다. 이로부터 아릴 설포늄으로부터 이탈하는 황-모티프가 비스(피나콜라토)디보론에 전자를 주면서 결합하게 되고, 이로 인해 안정해지는 효과에 의해 비스(피나콜라토)디보론 하에서만 원하는 아릴 탄소–황 결합의 활성화가 일어나는 것을 확인하였다. 이를 바탕으로, 자외선의 조사로 인해 설포늄의 반대 음이온이 떨어져 들뜬 상태가 되고, 이어 환원적 홀전자 전이에 의해 아릴 탄소–황 결합이 끊어지면서 아릴 라디칼이 형성된 후, 피나콜보레인이 결합하여 원하는 생성물을 얻는 메커니즘을 제시하였다.

12. Disulfide/thiol을 이용한 연구 동향 [부산대 홍대화 교수]

The Synthesis of a 2D Ultra-Large Protein Supramolecular Nanofilm by Chemoselective Thiol–Disulfide Exchange and its Emergent Functions

Peng Yang *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2850. DOI : 10.1002/anie.201912848

생체친화적인 박막을 얇게, 그리고 대면적으로 형성하는 것은 바이오 인터페이스, 식품 포장, 조직 공학에서 요구되는 기술이지만, 표면 화학 및 재료 과학에서 여전히 난제로 여겨진다. 본 논문에서는 disulfide/thiol의 교환반응을 이용하여, 단백질을 기반으로한 기능성 박막을 형성하였다. 그 예로, lysozyme의 Cys6-Cys127의 disulfide 결합은 외부의 cysteine에 의해 선택적으로 disulfide/thiol 교환 반응이 일어나며, 그 과정에서 본연의 단백질 구조는 부분적으로 unfolding 된다. 각각의 개체들은 서로 응집되어 aggregates을 만들며 air/water 계면상에서 자기조립을 통해 대면적 박막(900 cm^2)이 형성됨을 실험 결과를 통해 입증하였다. 이렇게 형성된 박막은 금속, 플라스틱, 무기물 등 서로 다른 성질을 가지는 표면에 대해서도 코팅이 가능하였다. 형성된 박막은 높은 투과성을 보였는데, 이는 색깔을 띠는 폴리도파민 박막과는 차별성이 있는 부분이다. 또한, 코팅 과정에서 형광 표지된 분자 혹은 나노입자를 같이 도입하면, 박막이 형성되는 과정에서 이들의 피포화를 유도할 수 있었다. Disulfide/thiol 교환반응을 통한 박막 형성은 모든 단백질에 대해 가능한 것이 아니고, 단백질 내 존재하는 disulfided의 redox potential 에 의존된다고 본 논문에서는 보고하고 있다.

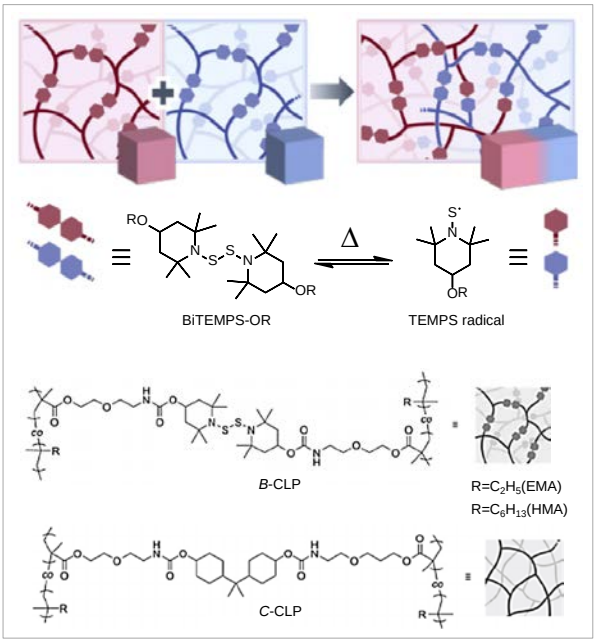


박막 형성 메커니즘이 후속 연구를 통해 자세히 밝혀진다면, 단백질 기반 박막의 활용도가 더욱 높아질 것이다.

Fusion of Different Crosslinked Polymers Based on Dynamic Disulfide Exchange

Hideyuki Otsuka *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4294. DOI : 10.1002/anie.201913430

서로 다른 물성을 지닌 bulk 형태의 고분자를 융합시키는 기술은 self-healing, shape memory, stress relaxation 물질 개발을 위해 요구된다. 하지만, 서로 물성이 상이한 두 고분자 계면을 전방위적으로 융합하여, 또 다른 물성을 띠는 고분자 bulk를 생성하기 위해서는 차별화된 접근법이 요구된다. 본 논문에서는 각 고분자 bulk 계면간, 사슬-교환(chain-exchange) 반응을 통해 서로 상이한 고분자 bulk를 효과적으로 융합하였다. 우선, elastic한 고분자 물성을 지닌 B-CLP_{PHMA}와 plastic 고분자 물성을 지닌 B-CLP_{PEMA}를 자유라디칼중합을 통해 합성하였다. B-CLP_{PHMA}와 B-CLP_{PEMA}에는 공통적으로 BiTEMPS 가교제가 있는데, 이 가교제는 외부 열이 도입되었을 때 사슬 교환 반응을 유도할 수 있는 disulfide 작용기를 함유하고 있다. 열을 가하면, BiTEMPS는 homolytic cleavage에 의해 라디칼이 형성되는데, 이는 외부 공기(산소)에 대해 안정하다는 장점이 있다. 이를 통해, 본 연구에서는 공기조건에서도 원활하게 disulfide의 사슬-교환 반응을 B-CLP_{PHMA}와 B-CLP_{PEMA}의 계면상에서 유도하여 두 고분자 bulk를 융합하였다. 그에 반면, disulfide 작용기가 없는 C-CLP_{PHMA}와 C-CLP_{PEMA}는 서로 융합되지 못했으며, 이는 disulfide 작용기가 사슬 교환 반응의 주요 인자라는 사실을 지지한다. 향후 후속 연구를 통해, 서로 양립하기 힘든 두 고분자간 bulk 융합도 가능할 전망이다.

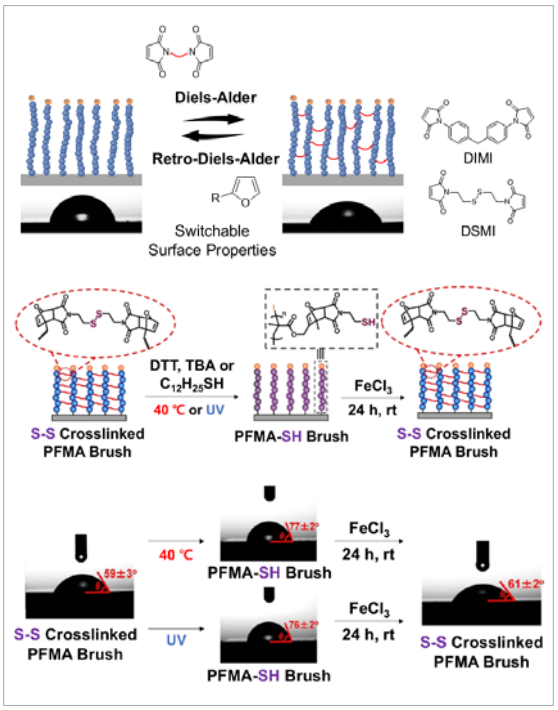


12. Disulfide/thiol을 이용한 연구 동향 [부산대 홍대화 교수]

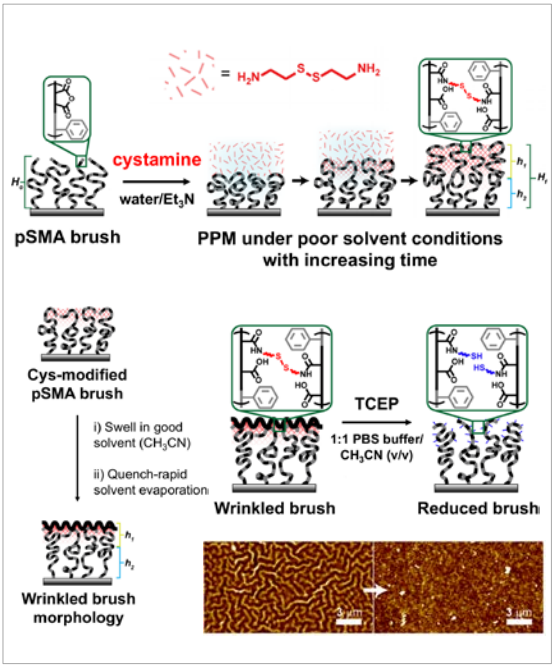
Multistimuli Responsive Reversible Cross-Linking–Decross-Linking of Concentrated Polymer Brushes

Atsushi Goto *et al. ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, 12, 28711. DOI : 10.1021/acsami.0c07508

본 논문에서는 고분자 brush 가교 반응을 통해 물성을 실시간으로 제어하였다. 우선, 표면개시중합을 통해 poly(furfuryl methacrylate) (PFMA) brush를 표면에 도입하였다. 형성된 PFMA brush에는 furan이 있기 때문에, 외부의 maleimide 유도체를 활용한다면, Diels-Alder (DA) 반응을 보낼 수 있다. 이러한 점을 착안하여, 본 연구에서는 DIMI와 furan간의 DA 반응을 통해 고분자 brush간 가교 결합을 유도하고(70 °C), 또한, 원하는 시점에 retro-DA 반응(110 °C)을 통해 가교 결합을 제거하였다. 고분자 brush간 가교 결합 유무에 따라 표면의 습윤성이 달라지는 것을 확인하였으며, 용액에 녹아있는 고분자 실험에서도 가교 여부에 따른 고분자 물성이 상이함을 확인할 수 있었다. 또한, disulfide 작용기가 함유된 DSMI를 가교제로 활용했을 경우, disulfide 결합을 선택적으로 환원시켜, 고분자 brush 간 밀도를 제어하였다. 특히, disulfide의 환원으로 생성되는 thiol기를 이용하여, 위치 선택적으로 thiol-yne 및 thiol-malemide 반응을 유도하여 외부 리간드를 표면에 고정화하였다. 본 연구의 표면 개질 기술은 앞으로, rewritable interfaces, molecular recognition, sensor와 같은 응용 연구에 활용될 전망이다.



Buckling Instabilities in Polymer Brush Surfaces via Postpolymerization Modification

Derek L. Patton *et al. Macromolecules* **2017**, *50*, 8670. DOI : 10.1021/acs.macromol.7b01888

표면에 특정 주름(wrinkle)을 유도하는 것은 펼침 전자 회로, 위조방지 기술, 바이오 인터페이스의 분야에서 요구되는 기술이다. 본 논문에서는 고분자 brush간 가교 반응 및 swelling 현상을 활용하여, 표면에 wrinkle을 유도하였다. 우선, poly(styrene-alt-maleic anhydride) (pSMA) brush를 표면에 성장시킨 후, 외부의 cystamine을 도입하여 고분자 brush 간 가교 결합을 형성하였다. 이 때, poor solvent를 이용하여 cystamine이 고분자 brush 안으로 깊숙이 diffusion 되는 것을 최소화 함으로써, 고분자 brush 상층부에만 가교 반응이 일어나도록 유도하였다. 다음 단계로 good solvent(acetonitrile)에 노출시키면, 고분자 brush 상층부는 가교로 인해 hydration 과정에서 저항을 받는다. 그 과정에서 생성되는 in-plane compression에 의해 바깥 표면은 수축되어 wrinkle 지형이 형성되었다. 또한, cystamine 내에 존재하는 disulfide 결합을 선택적으로 끊으면, in-plane compression이 완화되어 처음에 생성되었던 wrinkle 지형이 사라지는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구는 표면의 지형을 고분자 brush간 가교 반응을 통해 제어했다는 점에서 그 독창성이 있다고 할 수 있다.