

생체 모사 고분자 화학: 인공 단백질의 합성과 모사 기능성

Biomimetic Polymer Chemistry:
Synthesis of Artificial Proteins and Functions

박치영 | Chiyoung Park

Department of Industrial Chemistry, Pukyong National University,
365 Sinseon-ro, Nam-gu, Busan 48547, Korea
E-mail: cp@pknu.ac.kr

1. 서론

자연계의 여러 가지 물질들은 기본적으로 다양한 화학결합에 의해 형성되고 제어된다. 특히 생명활동을 영위하는 다양한 물질들은 본질적으로 유기물질의 화학현상에 기반하고 있으며, 이를 매개하는 주요한 생체 고분자 물질은 아미노산으로 이루어진 단백질과 염기로 이루어진 DNA나 RNA와 같은 polynucleotides를 포함한다. 이들은 구조를 형성하거나, 정보를 제공하고, 신호전달 등을 매개하는 주요 역할을 함으로써, 생명현상을 뒷받침한다. 특히, 이들 고분자는 매우 다양하고 복잡한 형태의 유기 분자를 생산하는데 관여한다. 화학결합에 기초하여 볼 때, 이러한 현상의 기저에는 공유결합과 비공유결합이 복합적으로 작용하고 있으며, 가역적이거나 혹은 비가역적인 동적결합(dynamic bond)이 생명현상의 주요 역할을 하고 있다. 본 일반총설은 천연물 합성 화학의 발전사와 연계하여, 자연계의 천연 고분자의 주요 특징 중 일부인 서열, 분자량 및 작용기 제어와 관련하여 합성 고분자 시스템에 접목하고자 노력한 일부 연구들에 대해 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1 유기합성 기술의 발전과 생체 모사 고분자 화학

인간은 과거부터 자연에 존재하는 무수히 많은 천연 화합물을 이용해 왔으며, 화학자들은 천연 화합물의 효과적인 생산을 위한 합성과 분리 기술의 개발에 많은 힘을 기울였다. 천연물 합성화학은 궁극적으로 유기합성 기술과 촉매 설계 기술, 분석 및 분리 기술 등의 발전을 가져왔다. 천연 화합물은 앞서 언급한 여러 가지 정보를 저장하고 있는 고분자와 구조 물성을 제공하는 고분자, 그리고 다양한 단분자 물질들을 포함한다. 천연물 합성 화학은 Robert Burns Woodward 같은 뛰어난 유기합성 화학자들의 활약에 힘입어 크게 발전하였다. Woodward는 이미 유년 시절 유기화학을 독파하고, 말라리아 치료제인 quinine 합성을 목표로 하였으며, 2차 세계대전이

Author



박치영

2003 인하대학교 화공고분자생물공학부 (학사)
2005 인하대학교 고분자공학과 (석사)
2008 인하대학교 고분자공학과 (박사)
2015-2017 한국과학기술연구원 선임연구원
2017-현재 부경대학교 공업화학과 조교수

한창이던 1944년 실제 합성에 성공하게 된다.¹² 비록 입체이성질체를 분리해야 하는 문제로 상업화는 되지 못하였으나, 이는 천연물 합성화학을 널리 알리는 기념비적인 일이 되었다. 그는 이어 식물 광합성에 작용하는 chlorophyll a 등 여러 가지 주요한 천연물 합성을 잇따라 성공하였고 1965년 노벨상을 수상한다.³ 1954년 Dorothy Hodgkin이 적혈구 형성 등에 중요한 역할을 하는 vitamin B₁₂의 결정 구조를 규명하자,⁴ 스위스 ETH의 신입교수이던 Albert Eschenmoser는 1960년 vitamin B₁₂의 합성을 목표로 일을 착수하였고, 마침 chlorophyll a의 합성을 완료한 Woodward도 1961년 이 일에 뛰어들었다(그림 1a). ETH의 연구진은 vitamin B₁₂의 핵심인 corrin 고리의 A-B 부분의 cyclization을 주목한 반면, Woodward의 연구진은 A-D 부분을 이어서 마무리하는 전략을 그렸다. 결과적으로 이러한 합성 전략 덕분에 Woodward는 이론화학자인 Roald Hoffmann을 끌어들여, 'Woodward-Hoffmann rule'이라 불리는 오비탈 대칭법칙을 추가적으

로 밝혀낼 수 있었다.⁵⁻⁹ 화학 반응성과 결합의 관계를 체계적으로 규명한 이 연구는 1981년 노벨화학상의 토대가 된다. 유럽과 미국의 연구진에 의해 공동으로 수행된 vitamin B₁₂의 합성은 12년여 간 100여 명에 달하는 박사 인력이 투입된 거대한 프로젝트로 유기합성을 예술의 경지에 올려 놓았다는 평가를 받는다(그림 1b).¹¹ 반면, 스위스의 노벨화학상 수상자인 Leopold Stephen Ruzicka는 제자인 Eschenmoser와 함께 terpene 분자들 속의 이소프렌 규칙(biogenic isoprene rule)을 규명했는데, 이는 천연화합물 속의 구조의 기원에 대한 뛰어난 통찰력을 보여준다.¹² 우리가 잘 아는 천연고무(natural rubber)는 isoprene을 단량체로 하는 poly(cis-1,4-isoprene)이라는 점을 상기할 수 있겠다(그림 2). 하지만, 이들 중 복잡한 polyene의 합성이나 작용기 제어와 같은 기술의 개발은 최근에서야 효과적인 전략이 보고되고 있다.

Elias James Corey 교수의 역합성 분석(retrosynthetic analysis) 등과 같은 여러 가지 유용한 전략과 합성 및 분리 기술 등의 등장으로 현재에는 매우 다양한 천연물 분자를 합성할 수 있으며, 천연물을 변형하고, 반복단위가 있는 거대한 분자로 정교하게 합성하는 기술도 상당한 진전을 이루고 있다.¹³ 이와는 달리 고분자 합성의 경우, 정교한 구조 제어와 분자량 제어는 여전히 큰 난제로 남아 있다. 분자량이 정교하게 제어되는 고분자에 대한 개념은 1985년 Donald Tomalia와 George Newkome등에 의해 개별적으로 이루어진 dendrimer의 합성에서 실현되었다(그림 3a).^{14,15} 나무 모양의 가지 친 형태의 3차원 구조를 지니는 거대 분자인 dendrimer는 개념적으로는 1940년대 Paul Flory에 의해 이미 보고된 바가 있으나, 이는 물리적 특성에 대한 개념을 바탕으로 하고 있다(그림 3b,c).¹⁶⁻¹⁹ 1990년대 Jean Frechet 교수의 연구진에 의해 제시된 convergent 방식이 소개된 이후, dendrimer의 합성법은 다양한 방식으로 발전하였다(core에서 시작하여 가지를 치는 합성을 divergent 접근법이라 일컬으며, 가지 분자를 합성하고, core 분자와 엮는 방식을 convergent 방식이라 칭한다).^{20,21} Dendrimer는 부위별 작용기 제어를 통해 단백질과 같은 자극 응답성 및 촉매 활성 등을 부여할 수 있다.^{21,22} 하지만, 이는 여전히 반복적인 합성과 정제과정을 거치는 유기합성의 전략에 기대고 있으며, 실질적으로 자연계에 존재하는 고분자의 합성 전략 혹은 구조에 비할 수 없다.

그림 3d에서는 식물의 광합성에 요구되는 light-harvesting antenna를 모사하고, 광화학적 특성을 극대화하기 위해 시도된 porphyrin dendrimer의 화학적 구조를 보여주는데, 자연계 시스템의 모방과 물성 구현의 어려움을 알 수 있다.²³⁻²⁵

이상에서 살핀 바와 같이 천연물을 모방한 유기합성의 노력들은 합성법과 이론적 측면에서 많은 발전을 가져왔다. 하지만, 고분자에 있어서는 천연물을 모방하기에는 많은 변수가 존재하고, 합성 자체에도 서열과 분자량 제어에 있어서 크

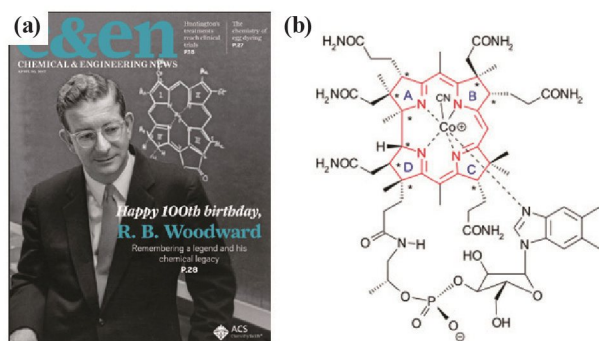


그림 1. (a) Chlorophyll a의 구조 앞에 서 있는 Woodward의 모습.¹⁰ (b) Vitamin B₁₂의 화학 구조.¹¹

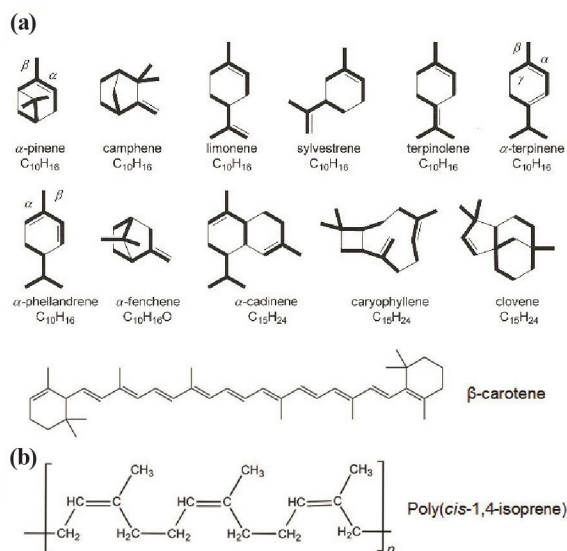


그림 2. (a) 다양한 terpenoid들의 화학 구조와 isoprene 규칙성,¹² (b) 천연고무인 poly(cis-1,4-isoprene)의 화학구조.

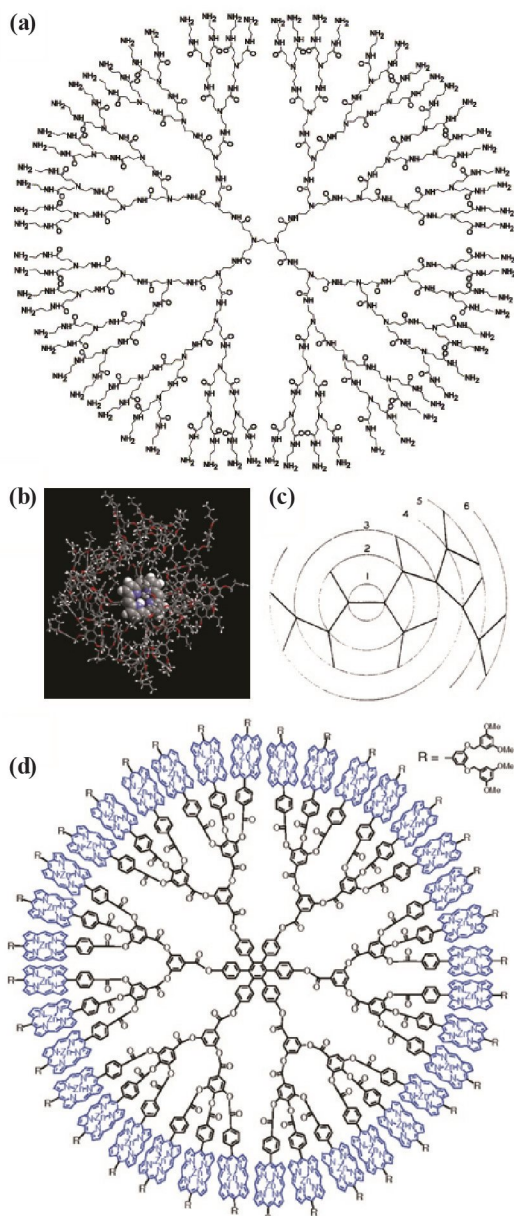


그림 3. (a) 5세대 PAMAM 덴드리머의 화학구조,²³ (b) Dendrimer의 3차원 구조,²³ (c) Flory가 제시한 3차원 규칙성을 지니는 고분자의 개념도,¹⁶ (d) 인공광합성을 모방하여 설계된 다수의 porphyrin으로 구성된 dendrimer 구조.²⁵

나른 난제들이 산재하고 있다. 물리유기화학자인 George Hammond가 언급한 바와 같이, 합성의 궁극적 본질이 구조를 구현하는 것이 아닌, 새로운 성질을 만들어내는 것이라는 측면에서 접근한다면, 천연 고분자들이 드러내는 물리적 특성에 초점을 맞추어 이를 구현해 낼 수 있는 합성에 대한 전략이 합리적일 수도 있을 것이다.

2.2 폴리펩타이드의 중합

천연물 단분자 합성과 달리 천연고분자 물질은 서열이 존재하는 경우, 이를 정확하게 구현해내기가 매우 어렵다. 대표

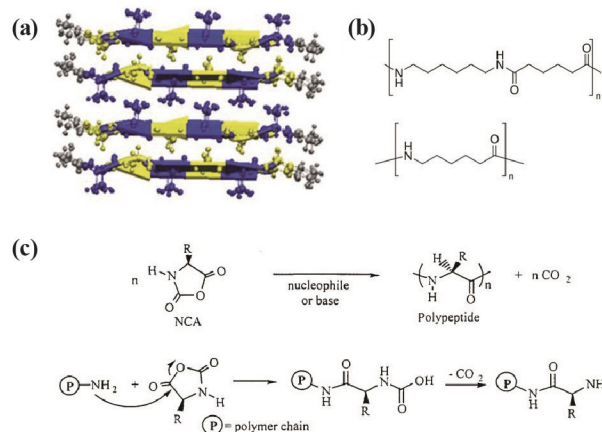


그림 4. (a) 실크 단백질의 poly(gly-ala)의 β -sheet 구조,²⁷ (b) Nylon 6,6 외 nylon 6의 화학구조, (c) NCA의 개환 중합 모식도.²⁸

적인 기능성 천연고분자인 단백질은, 가장 큰 생체 단백질이 약 34,000여 개의 아미노산으로 구성되고, 가장 작은 것은 44개로 구성된다. 그리고 가장 작은 기능성 폴리펩타이드 (polypeptide)인 glutathione은 세 개의 아미노산으로 구성된다. 폴리펩타이드를 용액상에서 반응을 통해 얻는 것은 여러 가지 부반응으로 인해 어려움이 존재한다. Merrifield에 의해 고체상 폴리펩타이드 합성법이 개발되어 비교적 긴 폴리펩타이드 합성이 가능해졌으나, 수율이 낮고, 시간이 오래 걸리며, 분자량이 커질수록 불순물의 증가를 피하기가 어렵다. 아미노산의 개수가 100을 넘어가는 분자량이 큰 폴리펩타이드는 Leuchs의 anhydride라 불리는 amino acid N-carboxyl anhydride (NCA)의 개환중합에 의해 얻어질 수 있으나, 다양한 서열을 구현하기 어려운 점은 피할 수 없다. 흥미롭게도 천연물 유기합성의 거장인 Woodward도 1947년 'Synthesis of protein analogs'라는 제목의 논문을 *J. Am. Chem. Soc.*에 게재한 것으로 보아 주요 천연물 고분자인 단백질 등에 대한 관심도 상당 부분 유지하고 있었을 것으로 추측된다.²⁶ 이는 leucine의 NCA가 폴리펩타이드가 되는 중합조건을 명시하고 있으며, 다양한 아미노산에 대한 확장성이나 서열제어와 같은 개념은 제시하지 않는다. 간단한 단백질의 구조 분석에 제대로 이루어질 수 없던 당시의 상황에 근거할 때, 더 이상 깊게 파고 들어가는 것도 효과적이지 않았으리라 판단된다.

대표적인 천연 고분자 중 하나인 단백질을 모방하려는 시도는 실크(silk)와 같이 뛰어난 물성을 가지는 재료를 만들고자 하는 노력에서 찾을 수 있다. 실크는 뛰어난 촉감과 재질로 인해 기원전부터 비단의 재료로서 널리 각광 받은 재료이다. 실크는 누에고치와 거미에서 얻을 수 있는데, 거미 실크는 누에고치 실크에 비해 뛰어난 물성을 지님에도 불구하고, 공격성으로 인해 집단사육이 불가하다. 실크 단백질은 glycine, alanine 등이 반복되는 domain에 의해 생성되는 β -sheet 기

반의 결정성 부분과 이외의 아미노산으로 구성된 무정형의 부분으로 구성되는 일종의 복합소재이다(그림 4a).²⁷ 나일론(nylon)의 등장은 실크의 특성을 정확히 잘 집어내고, 합성을 통해 효과적으로 구현해 낼 수 있는 전략을 위한 좋은 예시가 된다(그림 4b). 나일론은 어떤 측면에서는 실크를 능가하는 훌륭한 특징들을 보유하고 있다.²⁷

반면 폴리펩타이드를 고분자량으로 합성하는 전략은 Leuchs의 anhydride가 아민(amine) 등과 같은 다양한 친핵체 혹은 염기에 의해 개시되면서 중합이 유도되는 고전적인 NCA 개환중합이 대표적이다(그림 4c). 이후 금속에 의한 개시, 배위 중합 등이 시도되었고, Timothy Deming은 0가의 Ni 결합체인 bipyNi(COD) [bipy = 2,2'-bipyridyl, COD = 1,5-cyclooctadiene]를 이용하여 리빙 조건에서 서로 다른 블록을 가지는 copolypeptide를 효과적으로 구현할 수 있음을 보고하였다.²⁹ 이 방법은 M_w/M_n 이 약 1.1 정도로 분자량 조절이 용이하고 다양한 NCA 단량체에 대해 효과적이지만, 숙련되지 않은 경우에 다루기 까다로워 범용적으로 사용되지 않았다. Deming의 제자였던 Jianjun Cheng은 hexamethyldisilazane(HMDS)를 이용하여 NCA 중합을 시도하였는데, 반응 초기에 생성된 trimethylsilyl carbamate(TMS-CBM)이 사슬의 propagation을 효과적으로 유도함을 증명하였다(그림 5a).³⁰ 이 방법은 리빙 중합의 특성을 보이며, M_w/M_n 이 1.03~1.3으로 매우 안정적임을 확인할 수 있다. 후속 연구에서는 N-trimethylsilyl amine들을 사용하여, 폴리펩타이드의 말단의 작용기를 제어할 수 있음을 보였다(그림 5b).³¹ 이러한 연구는 폴리펩타이드에 다양한 블록을 도입하고, 양 말단을 다른 작용기로 치환할 수 있는 전략을 제공하지만, 여전히 단백질과 같은 구조적 복잡성과 기능성을 구현하기에는 어려움이 따른다.

이외에 pseudopolypeptide인 polypeptoid와 polyoxazoline

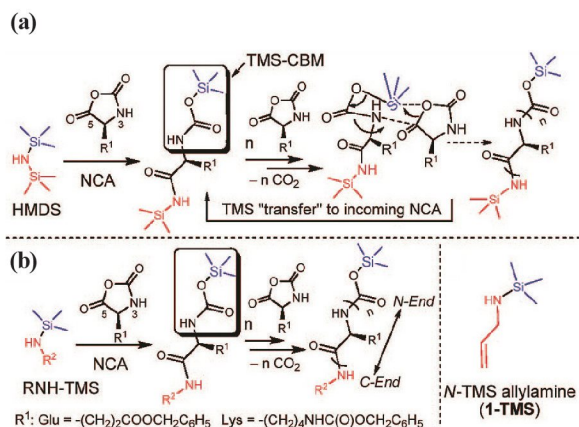


그림 5. (a) Hexamethyldisilazane(HMDS)에 의해 개시되는 NCA 개환 중합의 모식도, (b) *N*-trimethylsilyl amine에 의해 개시되는 NCA 개환 중합의 모식도, (c) *N*-trimethylsilyl allylamine의 화학구조.³¹

의 합성에 관한 많은 연구가 진전을 이루었으나, 여기서는 다루지 않기로 한다.

2.3 폴리펩타이드의 고체상 합성과 단백질 모사 기능 분자 합성

폴리펩타이드는 N-과 C-말단으로 구성된다. Merrifield는 단량체인 아미노산의 아민(amine)을 보호기로 씌워주고, 다른 아미노산과의 결합을 이루고 다시 보호기를 떼어내는 일련의 과정을 고분자 지지체 위에서 수행하는 고체상 합성법을 개발하였다(그림 6a).³² 앞서 언급한 바와 같이 이러한 방법은 용액상 반응에 비해 부반응이 적고 비교적 분자량이 큰 폴리펩타이드 합성에 용이하다. 또한 다양한 서열 제어가 가능한 방법이다. 하지만, 천연 고분자에는 폴리펩타이드만 있는 것이 아니며, 지지체에 분자를 붙이고 순차적 합성을 통해 키워나가는 방식은 다른 목표물들에는 제한적이다.

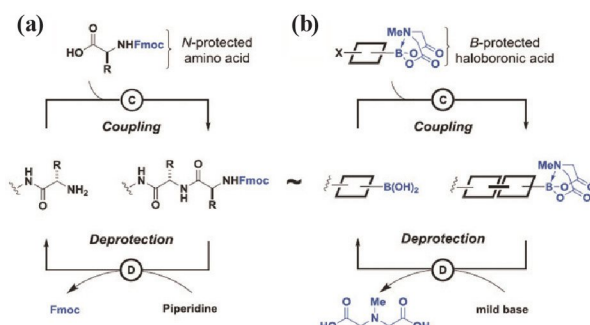


그림 6. (a) 고체상 폴리펩타이드 순차적 합성의 개념도, (b) MIDA-borate를 이용한 polyene 순차적 합성의 개념도.³³

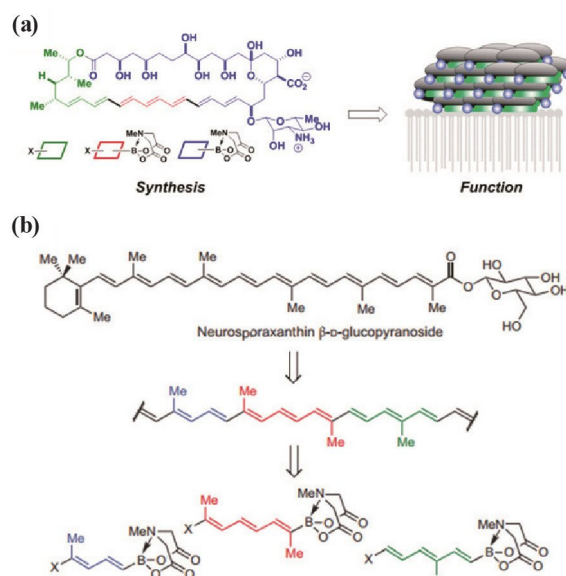


그림 7. (a) MIDA-borate를 이용한 AmB의 합성과 단백질 모사 기능성에 대한 개념도,³³ (b) MIDA-borate를 이용한 합성을 위한 역합성 분석.³⁵

조합 화학(combinatorial chemistry)을 연구하는 Martin Burke 교수는 기능을 제대로 하지 못하는 채널 단백질(channel protein)을 대체하는 합성 분자를 발굴하여 질병을 치료하는 연구를 수행하고 있었다.³³ 그가 주목한 amphotericin B(Amb)이라 불리는 천연 물질은 세포막에서 채널과 유사한 형태로 자기조립(self-assembly) 구조를 형성한다고 알려져 있다.³³ 이 분자의 작용기를 미세하게 수정하며 채널 단백질의 기능을 모사하는 연구를 수행하기 위해서는, 이 분자가 지니는 polyene의 양 말단을 어떻게 다룰 것인가가 다양한 라이브러리를 만드는데 제약을 준다. 따라서, 다양한 기능성 올레핀 구조를 효과적으로 합성할 수 있는 방법이 요구된다. Burke 교수는 C-C 결합을 효과적으로 연결해주는 대표적 반응인 Suzuki coupling 반응과 폴리펩타이드 고체상 합성법의 아이디어를 엮기로 했다. 그리고 boronic acid를 methyliminodiacetic acid(MIDA)로 보호함으로써 공기 중에서도 안정성이 뛰어난 다양한 MIDA-borate를 구비할 수 있었다.³³⁻³⁵ 특히, MIDA에 존재하는 질소가 추가적으로 boron에 배위를 하여 boronic acid의 lewis acidity를 낮춰주기 때문에, 효과적으로 보호기 역할을 할 수 있다. 흥미로운 점은 MIDA-borate는 용매에 따라, 극단적으로 다른 극성을 띄어 정제가 매우 용이하다는 것이다. 이 방법은 peptide synthesizer의 경우와 마찬가지로 합성기계로 구동이 가능한 전략을 제공하였고, 정제 또한 용이하였다(그림 6b). Burke 교수가 제시한 방법은 MIDA-borate에 기반한 12가지의 분자만을 이용한 커플링 반응을 통해 polyene를 함유하는 천연물질의 약 75%를 구현해 낼 수 있으며, 이외의 매우 복잡한 형태의 고리 분자들의 합성과 정제가 용이하다는 점은 주목할 만하다(그림 7).³⁴

이상에서 살핀 바와 같이 순차적 합성(iterative synthesis)는 천연 고분자 및 분자 합성에 용이한 전략을 제공하였다. 특히 원하는 자리에 원하는 작용기를 도입할 수 있는 점이 주요하다.

2.4 합성 고분자의 서열 제어 전략

합성 고분자의 경우, 많은 경우 라디칼(radical)에 의해 진행되는 중합이 많기 때문에 정확하게 서열을 제어하기가 용이하지 않다. 최근 Jean-Francois Lutz, Mitsuo Sawamoto 등에 의해 개별적으로 보고된 사례 들은 라디칼 중합 방식에 기반하여, 통계적 수준의 서열 제어가 가능함을 보여주고 있다(그림 8).³⁶ 이 방식 들은 보호기를 사용함으로써 생기는 번거로움을 피한다는 점에서 이점이 있다. Lutz는 이러한 연구를 통해 고분자 사슬 하나에 다양한 정보를 부여할 수 있을 것이라 하지만, 여전히 당위성과 효용성에 의문이 남는다. 반면, Jeremia A. Johnson과 Tomothy F. Jamison은 한쪽 말단에 triisopropylsilyl(TIPS)로 보호된 alkyne을, 반대쪽 말단은 azide로 구성된 단량체를 구상하였고, 이를 cycloaddition

을 통해 엮어가는 중합법을 고려했다(그림 9).^{37,38} 이것이 용이하기 위해서는 결국 기존의 폴리펩타이드 경우처럼 복잡한 보호기 제거 과정이 요구되어, 중합과 정제과정이 매우 까다로워질 수 있었다. 이들은 그러한 문제를 피하기 위해, 단량체의 한쪽 말단은 TIPS가 치환된 alkyne, 다른 쪽은 bromide가 있도록 설계하였다. 그리고 유체반응기를 이용하여, 한쪽은 bromide를 azide로 치환하는 반응을 유도하고, 다른 쪽 라인은 TIPS를 탈리시키는 반응을 유도하고 이들이 정제된 후 만나서 cycloaddition이 일어나도록 설계하였다.

이러한 방식을 flow-iterative exponential growth(flow-IEG)라 일컬으며, 시간당 수 g의 반응물을 얻을 수 있다. 또한 반복적인 flow-IEG를 통해 분자량이 매우 잘 정의된 고분자를 합성할 수 있으며, 서열 또한 효과적으로 제어 가능함을 증명하였다(그림 9). 물론 이 시스템은 특수한 단량체를 사용해야 하는 번거로움이 여전히 남아있지만, 고분자 서열 및 분자량 제어에 있어서 많은 진전을 이룬 연구라고 평가할 수 있다.^{37,38}

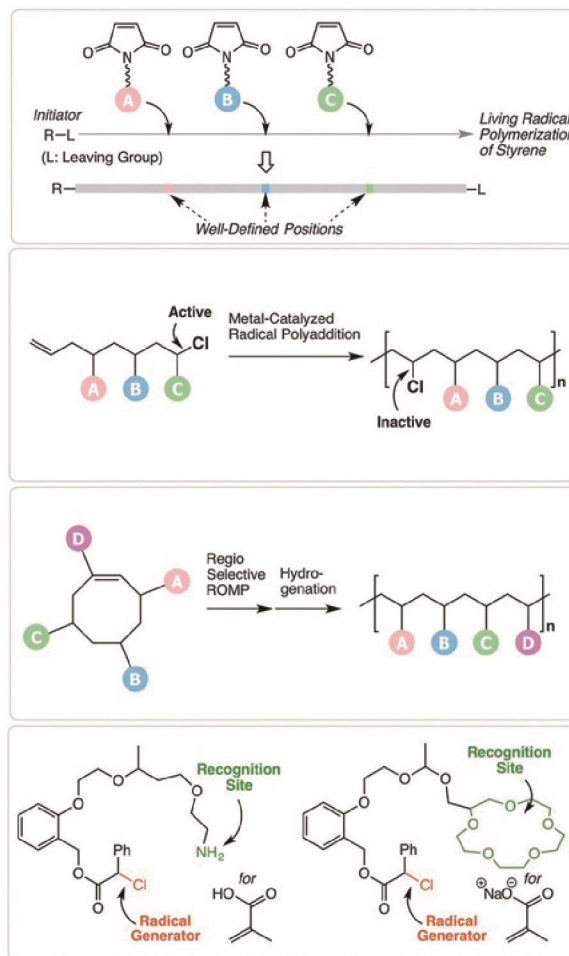


그림 8. 다양한 서열을 규칙적으로 가지는 고분자 중합에 대한 일부 개념도.³⁶

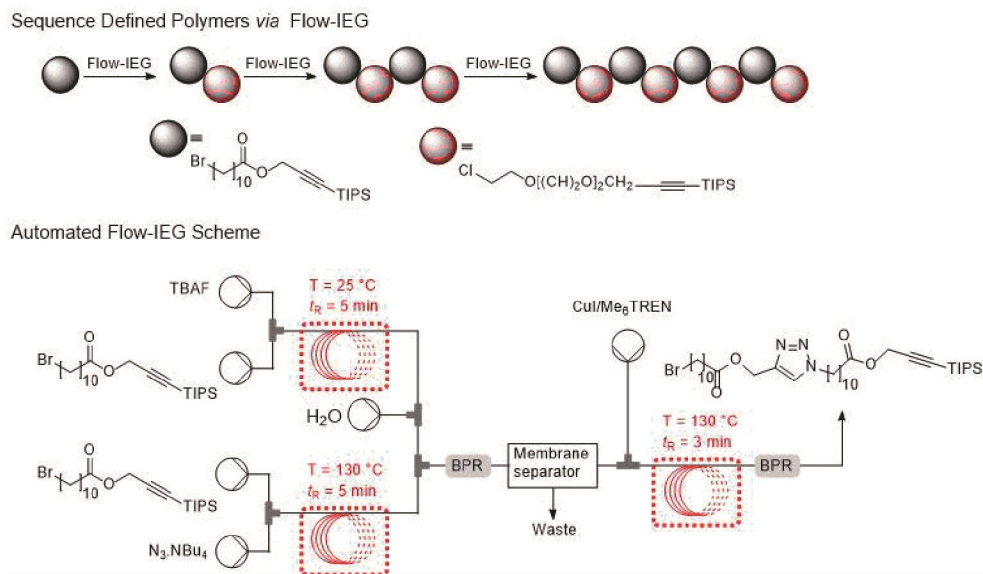


그림 9. Flow-IEG 방법에 의한 cycloaddition과 고분자 중합에 대한 개념도.³⁹

지금까지 자연계 고분자의 정교함을 모방하기 위해 고분자의 서열 및 분자량 제어에 관한 다수의 연구가 수행되고 있다. 하지만, 합성 그 자체 뿐 아니라, 이들이 명확히 요구되는 구체적 당위성 또한 제시가 필요한 시점으로 보인다.

2.5 천연물 합성의 방향전환과 기능성 고분자 합성을 위한 모듈 전략

자연계의 유용한 천연 물질은 구조의 복잡성에도 불구하고, 정교하게 설계된 효소들 덕분에 용이하게 구현이 된다. 하지만, 합성 실험실에서 이를 무작정 구현하는 것은 한계가 있다. Barry Sharpless 교수는 분자가 지닌 기능성에 초점을 맞추어 원하는 성질을 가지도록 효과적인 반응을 이용하는 개념인 'click chemistry'를 제시하였다.⁴⁰ Click chemistry를 위한 반응은 간단한 반응 조건, 높은 수율과 선택성, 손쉬운 정제 과정을 지니며, 모듈 특성을 지녀 다양한 분자들을 조립할 수 있어야 한다. 대표적으로 azide와 alkyne들 사이의 cycloaddition이 있으며, sulfur(VI) fluoride exchange (SuFEx)와 같은 추가적인 사례 들이 보고되고 있다.⁴¹ Sharpless 교수는 acetylcholinesterase (AChE)와 같은 효소의 활성 자리를 효과적으로 억제하는 분자를 click chemistry를 이용하여 발굴해낼 수 있음을 증명함으로써, 그의 제안이 옳음을 확인시켰다.^{42,43}

고분자의 경우, 서로 다른 블록을 한 사슬에 지니기 위해서는 리빙 중합 조건을 만족해야 하며, 같은 중합 조건을 만족하는 단량체이어야 한다는 한계가 있었다. 하지만, click chemistry를 도입하게 되면, 고분자 말단이나 측쇄의 작용기를 이용하여 손쉽게 다양한 고분자들을 엮을 수 있으며, 같

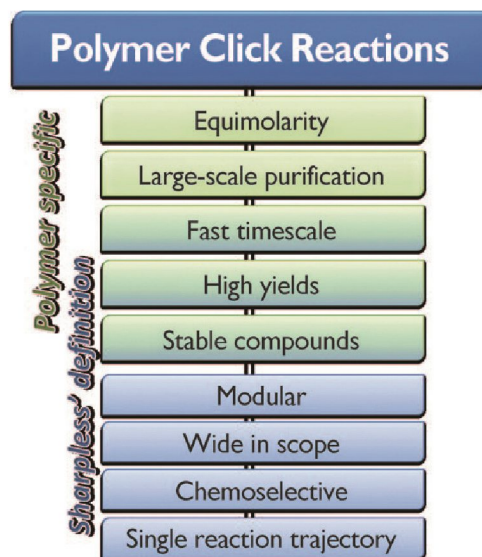


그림 10. 고분자 click 반응에 요구되는 조건들.⁴⁴

은 뿌리에 기반한 단량체로 구성된 고분자를 이용해야 하는 한계를 극복할 수 있다. 또한 앞서 살핀 바와 같이 효과적인 click chemistry는 고분자 서열 제어 및 자동화 반응에 접목이 가능하여 잠재성이 크다고 볼 수 있겠다(그림 9). 그림 10에 정리된 바와 같이, 고분자에 있어서 click chemistry의 도입은 Sharpless가 제안한 click 반응에 대한 요구조건 이상의 것들을 고려해야 할 것이다.⁴⁴ 즉, 단분자의 click 반응과 달리 고분자는 당량비가 잘 조절되지 않거나 대량으로 반응할 경우 정제에 있어서 어려움이 많이 남기 때문에 이를 해결할 수 있는 전략도 엄밀하게 고려해야 한다.

3. 결론

본 총설에서는 천연물 합성화학의 발전과 관점에서 생체 모사 고분자화학의 일부 사례를 통해 고분자화학이 목표로 하는 최신 쟁점 사안 들을 살펴보았다. 여전히, 서열과 분자량이 잘 제어된 고분자를 합성하기 위해서는 궁극적으로 순차적 합성(iterative synthesis)이 가장 정확한 것으로 보인다. 보호기와 click 반응을 적절히 잘 융합한 전략 혹은 새로운 방법의 등장을 통해서 기존보다 진보된 고분자 합성이 이루어질 수 있을 것이다. 반면, Sharpless가 지적한 바와 같이, 고분자화학에서도 자연계의 고분자 물질들이 지니는 뛰어난 물리적 성질을 잘 분석하고, 합성 측면에서 보다 효과적으로 접근하고 실현할 수 있는 전략 또한 합성기술의 발전 못지않게 중요한 관점이라 판단된다. 여기에 소개되지 못한 매우 중요한 연구 결과들이 많지만, 짧은 시간 동안 원고를 준비하고 작성하느라 세밀하게 다루지 못한 점은 아쉽게 생각한다.

참고문헌

1. R. B. Woodward and W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 849 (1944).
2. R. B. Woodward and W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 860 (1945).
3. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, and H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3800 (1960).
4. C. Brink, D. C. Hodgkin, J. Lindsey, J. Pickworth, J. H. Robertson, and J. G. White, *Nature*, **174**, 1169 (2954).
5. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **17**, 519 (1968).
6. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 283 (1971).
7. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **33**, 145 (1973).
8. A. Eschenmoser, *Quart. Rev.*, **24**, 366 (1970).
9. A. Eschenmoser and C. E. Wintner, *Science*, **196**, 1410 (1977).
10. C&EN 표지, Volume 95, Issue 15 (2017).
11. https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B12_total_synthesis
12. <http://www.seehint.com/print.asp?no=11590>
13. E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **30**, 455 (1991).
14. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, and P. Smith, *Polym. J.*, **17**, 117 (1985).
15. G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, and V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **50**, 2003 (1985).
16. P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3083 (1941).
17. P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3091 (1941).
18. P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3096 (1941).
19. P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 132 (1942).
20. C. J. Hawker and J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7638 (1990).
21. D. A. Tomalia and J. M. J. Frechet, *J. Polym. Sci.: Part A.: Polym. Chem.*, **40**, 2719 (2002).
22. S. Hecht and J. M. J. Frechet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 74 (2001).
23. D. M. Domanski, B. Klajnert, and M. Bryszewska, *Bioelectrochemistry*, **63**, 193 (2004).
24. T. Cagin, G. Wang, R. Martin, N. Breen, and W. A. Goddard III, *Nanotechnology*, **11**, 77 (2000).
25. W. Li and T. Aida, *Chem. Rev.*, **109**, 6047 (2009).
26. R. B. Woodward and C. H. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1551 (1947).
27. Y. Cheng, L.-D. Koh, D. Li, B. Ji, M.-Y. Han, and Y.-W. Zhang, *J. R. Soc. Interface*, **11**, 20140305 (2014).
28. T. J. Deming, M. Yu, S. A. Curtin, J. Hwang, M. D. Wyrsta, A. Nowak, and S. W. Seidel, WO2001094379 A2 (2001).
29. T. J. Deming, *Nature*, **390**, 386 (1997).
30. H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12114 (2007).
31. H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12562 (2008).
32. R. B. Merrifield, *Science*, **150**, 178 (1965).
33. J. Li, A. S. Grillo, and M. D. Burke, *Acc. Chem. Res.*, **48**, 2297 (2015).
34. J. Li, S. G. Ballmer, E. P. Gillis, S. Fujii, M. J. Schmidt, A. M. Palazzolo, J. W. Lehmann, G. F. Morehouse, and M. D. Burke, *Science*, **347**, 1221 (2015).
35. E. M. Woerly, J. Roy, and M. D. Burke, *Nat. Chem.*, **6**, 484 (2014).
36. J.-F. Lutz, M. Ouchi, D. R. Liu, and M. Sawamoto, *Science*, **341**, 1238149 (2013).
37. J. C. Barnes, D. J. C. Ehrlich, A. X. Gao, F. A. Leibfarth, Y. Jiang, E. Zhou, T. F. Jamison, and J. A. Johnson, *Nat. Chem.*, **7**, 810 (2015).
38. F. A. Leibfarth, J. A. Johnson, and T. F. Jamison, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **112**, 10617 (2015).
39. <http://web.mit.edu/chemistry/jamison/Research/Continuous%20Flow/Continuous%20Flow.html>
40. H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2004 (2001).
41. J. Dong, L. Kransnova, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 9430 (2014).
42. W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radić, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1053 (2002).
43. A. Krasinski, Z. Radić, R. Manetsch, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, and H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6686 (2005).
44. C. Barner-Kowollik, F. E. Du Prez, P. Espeel, C. J. Hawker, T. Junkers, H. Schlaad, and W. V. Camp, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 2 (2010).