

## 21세기 현대 유기합성 방법론의 노벨 화학상 수상 사례를 통해 본 변천과 함의

조우현\*

전북대학교 융합과학연구소, 전북대학교 사범대학 과학교육학부 화학교육전공, 전주 54896

### The Evolution and Implications of 21st Century Organic Synthesis Methodologies: An Analysis through Nobel Prize-Winning Cases in Chemistry

Woohyun Jo\*

Institute of Fusion Science and Division of Science Education, Department of Chemistry Education, Jeonbuk National University, Jeonju 54896, Korea

**초 록:** 20세기 중반까지 유기화학은 복잡한 천연물의 전합성을 통해 목표한 분자를 ‘합성’하는 것을 중심으로 발전했다면, 20세기 후반부터 현대에 이르러서는 그 합성 과정에 사용되는 각각의 단일단계에서의 효율적이고 선택적인 합성 방법론 자체가 유기화학의 핵심으로 부상하였다. 본 논문은 2001년부터 2025년까지 유기합성 분야에 수여된 네 차례의 노벨화학상의 사례를 분석하여 현대 유기합성의 변천을 고찰한다. 이 네 가지 사례들은 촉매(catalyst), 비대칭(asymmetric), 방법론(methodology)이라는 세 가지 키워드로 수렴되며, 현대 유기합성의 핵심이 ‘무엇을 만드는가’에서 ‘어떻게 만드는가’로 전환되었음을 보여준다. 이는 선택성, 효율성, 지속가능성을 갖춘 정밀 분자 설계 학문으로의 진화를 의미하며, 이를 통해 앞으로의 유기화학의 방향에 대해 전망한다.

**중심어:** 노벨화학상, 유기합성, 비대칭 촉매, 합성 방법론

**Abstract:** While organic chemistry until the mid-20th century developed primarily around the ‘synthesis’ of target molecules through total synthesis of complex natural products, from the late 20th century to the present day, efficient and selective synthetic methodologies for individual steps in the synthesis process have emerged as the core of organic chemistry. Herein, we examine the development of modern organic synthesis by analyzing four Nobel Prizes in Chemistry awarded to the field of organic synthesis from 2001 to 2025. These 4 cases converge on three keywords: catalyst, asymmetric, and methodology, demonstrating that the focus of modern organic synthesis has shifted from ‘what to make’ to ‘how to make it.’ This signifies an development toward a discipline of precise molecular design characterized by selectivity, efficiency, and sustainability, and through this analysis, we present perspectives on the future direction of organic chemistry.

**Keywords:** Nobel Prize in Chemistry, Organic Synthesis, Asymmetric Catalysis, Synthetic Methodology

\*Corresponding Author: Woohyun Jo  
Phone: +82-(0)63-270-2815  
E-mail: whjo94@jbnu.ac.kr



All the content in Journal of Science & Science Education(JSSE) is Open Access, meaning it is accessible online to everyone, without fee and authors’ permission. All JSSE content is published and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Under this license, the authors retain full ownership of their work, while permitting anyone to use, distribute, and reproduce the content in any medium, as long as the original authors and source are cited. For any reuse, redistribution, or reproduction of a work, users must clarify the license terms under which the work was produced.

## I. 서 론

유기화학은 화학에서 무기화학과 더불어 가장 오랜 역사를 자랑하는 전통적인 분야이다. 화학의 본질이란 우리 주변의 물질을 분석하고, 이해하고, 끊이거나 섞거나 녹이거나 등등 갖은 방법으로 변형시켜 새로운 무언가를 만들어내는 변화의 과정이며, 유기합성은 이를 가장 충실히 이행하는 분야라 할 수 있다. 초기에 화학이 생물학에서 분리되어 나온 직후부터 유기화학, 그중에서도 특히 유기합성은 원하는 물질의 생성이라는 원초적인 인간의 필요에 맞춰 끊임없는 발전을 이룩하였다. 그러한 경향에 맞추어 20세기 초중반까지만 하더라도 유기화학은 복잡한 천연물 혹은 약학 물질을 효율적으로 합성해내는 전합성(total synthesis)을 의미하였다. 모든 합성 방법론의 개발은 전합성을 위한 도구로서 취급되었다. 그러나 20세기 후반에 들어 유기화학은 합성 방법론을 강조하는 새로운 방향으로 전환되었다. 단순히 목표 분자를 합성하는 것을 넘어, 학문은 ‘결과’를 넘어 ‘과정’을 평가하기 시작하였고, 이를 위해 보다 효율적이고 선택적이며 환경친화적인 합성 방법론(methodology)의 개발을 요구하였다. 이러한 변화는 합성 과정을 구성하는 각각의 단일단계 방법론들의 발전을 야기하였으며, 특히 1970년대부터 본격적으로 개발된 각종 전이금속촉매 짝지음 반응의 개발은 기존의 고전적 유기합성을 통해서 확보할 수 없었던 각종 탄소-탄소 결합의 형성, 선택적 기능화, 다양한 작용기의 변환 등 유기합성에서 사용할 수 있는 합성의 범위를 크게 확장시켰다. 이러한 개량된 방법론의 개발은 반대로 전합성에서 기존의 합성 경로를 몇 단계씩 단축할 수 있는 강력한 도구가 되어줌으로써 상호보완적인 관계를 구축하는 데 성공하였다.

이러한 변화는 21세기 노벨화학상 수상 내역에서도 명확히 드러난다. 2001년부터 2025년까지 유기합성 방법론 분야에선 총 네 차례의 노벨화학상이 수여되었다. 2001년 비대칭 촉매 산화/환원반응(Knowles, Noyori, Sharpless), 2005년 올레핀 복분해 반응(Chauvin, Grubbs, Schrock), 2010년 팔라듐 촉매 짝지음 반응(Heck, Negishi, Suzuki), 그리고 2021년 비대칭 유기 촉매 합성 방법론(List, MacMillan)이다. 이것은 20세

기의 마지막 유기화학 분야 수상자였던 1990년 E. J. Corey가 ‘천연물 전합성 및 이를 위한 역합성(retrosynthesis) 분석법 개발’으로 수상한 것과 큰 대조를 이룬다. 이는 합성 방법론이 유기화학의 새로운 패러다임으로 인정받았음을 단적으로 보여주는 사례이다. 또한 해당 방법론에 공통적으로 들어가있는 두 가지 키워드인 ‘비대칭(asymmetric)’과 ‘촉매(catalyst)’는 현대 유기합성 방법론의 중심을 이루는 핵심 주제로, 이에 대한 이해가 충분히 이루어져야 화학의 향후 방향성을 기늬할 수 있다.

본 논문은 21세기에 들어 유기합성화학 분야에 노벨화학상이 수여된 지난 네 번의 사례를 소개하고자 한다. 각 수상 업적이 가지는 과학적 배경과 이것이 유기합성화학에 끼친 의의를 검토하고, 이들이 시사하는 유기합성 화학의 향후 전망 및 방향성에 대해 논한다.

## II. 본 론

### 2.1. 개요: 촉매화학과 비대칭화학

20세기 후반에 들어오면서 유기합성은 두 가지의 주요한 주제를 다루게 된다. 바로 촉매(catalysis)와 비대칭(asymmetric chemistry)의 발전이다. 촉매란 화학 반응의 속도를 증가시키되 자기 자신은 소모되지 않는 물질로, 합성 경로의 변화를 통해 활성화에너지를 낮춤으로서 반응이 보다 수월하게 진행할 수 있게 도와준다. 촉매의 발전은 반응의 효율을 극도로 향상시킬 수 있기에, 특히 석유화학, 고분자화학, 화학공학 등 공업적 활용에 주로 활용되었다. 이러한 흐름은 1960년대 유기용매에 녹을 수 있는 전이 금속(transition metal) 기반의 균일 촉매(homogeneous catalyst)가 Geoffrey Wilkinson (1973년 노벨화학상)에 의해 개발되면서 [1] 이것을 유기합성에 활용하고자 하는 시도가 이어졌고, 이는 1970년대 팔라듐 전이 금속 촉매 짝지음 반응이라는 혁명으로 이어졌다.

비대칭 합성(asymmetric synthesis)은 거울상 이성질체(enantiomer) 중 하나만을 선택적으로 만드는 합성 방법을 의미한다. 이는 우리 생명체 내의 거의 모든 생리활성 물질들이 특정한 입체화학(stereochemistry)을 가지며, 해당 분자를 정확하게 합성하기 위해선 필수

적으로 고려해야 될 사항이다. 특히 1960년대 탈리도마이드(thalidomide) 참사가 한쪽 거울상 이성질체는 진정 효과를 나타내지만 다른 쪽은 기형 유발 물질이었다는 사실이 뒤늦게 밝혀지면서, 특정 입체화학 구조를 가진 분자를 선택적으로 합성하는 것의 중요성이 의약화학에서 매우 중요하게 대두되었고, 그 수요를 위해 1980년대부터 본격적으로 연구가 시작되었다. 이중 촉매를 이용한 비대칭 합성은 소량의 키랄 촉매(chiral catalyst)로 다량의 키랄 생성물을 얻을 수 있다는 점에서 이상적인 방법론으로 인식되었다.

21세기 네 차례의 노벨화학상은 모두 촉매를 핵심으로 하며, 그중 두 차례(2001, 2021)는 촉매를 사용한 비대칭 합성을 다룬다. 나머지 두 차례(2005, 2010) 역시 촉매 반응을 통해 기존 유기합성에서 만들기 어려웠던 결합의 형성에 성공한 예시로, 이후 비대칭 합성으로의 발전 또한 성공하였다. 이는 현대 유기합성에서 “선택적이고 효율적인 촉매 반응의 개발”의 중요성을 재확인한다.

## 2.2. 2001년: 비대칭 촉매 산화/환원 반응 수상자: William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless (윌리엄 놀스, 노요리 료지, 배리 샤프리스)

21세기의 첫해인 2001년 노벨화학상의 영광은 William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless에게 “키랄 촉매를 이용한 비대칭 산화 및 환원 반응 개발”의 공로로 수여되었다. 이는 유기합성에서 비대칭 촉매 반응이 실험실 수준을 넘어 산업적 실용성을

갖춘 성숙한 기술로 발전했음을 의미한다. 생체 분자의 대부분은 하나 이상의 탄소 입체중심(stereogenic center)을 가지며, 각 입체중심에서의 입체화학(stereochemistry)은 생물학적 활성을 결정하는 핵심 요소이다. 이들 세 명의 과학자는 소량의 키랄 촉매를 이용하여 원하는 입체화학을 가진 화합물만을 선택적으로 합성하는 방법을 개척함으로써, 현대 유기합성 화학의 새로운 장을 열었다.

### 1) Knowles와 Noyori: 비대칭 수소화 반응

William Knowles는 1968년 Monsanto사에서 로듐(Rh) 금속에 키랄 포스핀 리간드(chiral phosphine ligand)를 결합시킨 촉매를 개발하였다. 이 촉매는 앞선 1966년 Wilkinson이 로듐 기반 수소화반응에 사용할 수 있으면서 유기용매에 녹일 수 있는 최초의 균일 촉매인 Wilkinson's catalyst  $Rh(PPh)_3Cl$ 의 개량형으로[1], 키랄 리간드와의 결합을 통해 로듐과 반응 가능한 부위를 비대칭으로 만듦으로써 탄소=탄소 이중결합의 수소화 반응(hydrogenation)에서 비대칭성을 유도하고자 하였다. 초기에는 거울상 과잉률(enantiomeric excess, ee%)이 15%에 불과하였으나[2], 1972년 CAMP 계열 리간드를 사용해 85% 이상까지 개량[3], 곧바로 상업적 활용에 시도하여 파킨슨병 치료제인 L-DOPA를 상업적으로 합성하는데 성공하였고, 이는 비대칭 촉매 반응이 상업적인 성과로 이어진 최초의 사례가 되었다. 최종적으로 개발된 DIPAMP 계열 리간드는 95% 이상의 매우 높은 ee%값을 보여주었고[4], DIPAMP-Rh 촉매는 이후 다양한 알파-아미노산의 성공적인 합성으로 이어졌다.

Knowles의 촉매는 주로 엔아미드(enamide) 계열 기질에서 높은 선택성을 나타냈으나, 다른 유형의 불포화 화합물의 확장이 과제로 남아 있었다. 이를 해결한 것이 Noyori의 연구이다. 1980년 Noyori는 BINAP 이라는 독창적인 축 키랄(axial chiral) 비스포스핀 리간드를 사용하여 로듐(Rh) 촉매를 통한 Knowles의 탄소=탄소 이중결합의 수소화 반응에 적용 가능함을 확인하였다[5]. 이어 1987년 BINAP-루테튬(Ru) 촉매를 통해 탄소=산소 이중결합, 즉 알데하이드(aldehyde), 케톤(ketone) 등 카보닐의 비대칭 환원이 가능함을 증명하였다[6]. 이는 Knowles가 개척한

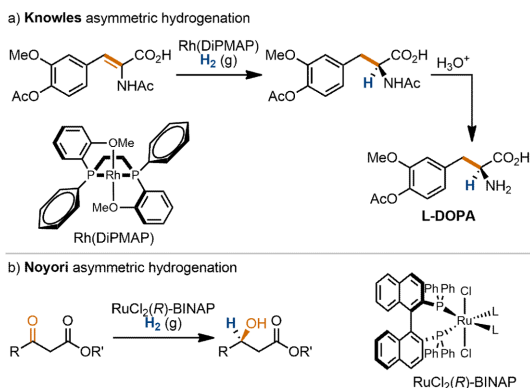


그림 1. Knowles와 Noyori의 비대칭 수소화 반응

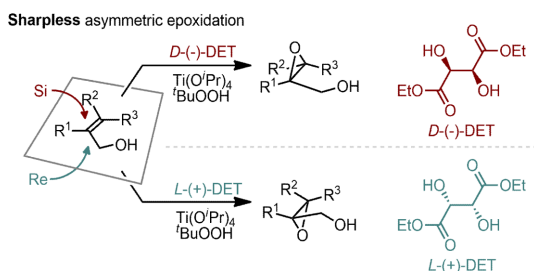


그림 2. Sharpless의 비대칭 에폭시화 반응

탄소=탄소 이중결합의 환원을 넘어 탄소=산소 이중결합의 환원으로 영역을 확장한 것이며, 생체분자에서 매우 중요한 작용기인 키랄성 알코올을 직접적으로 만들 수 있다는 점에서 높은 주목을 받았다. Noyori의 연구 또한 상업적으로 키랄 알코올을 만드는데 중요한 영향을 끼쳤으며, 대표적으로 박하의 주성분인 멘톨(menthol)은 현재 공업적으로 Noyori의 비대칭 환원 반응을 통해 합성되고 있다.

## 2) Sharpless: 비대칭 에폭시화 반응

Barry Sharpless는 1980년 티타늄(Ti) 촉매를 이용한 비대칭 에폭시화 반응(asymmetric epoxidation)을 개발하였다[7]. 이 반응은 알릴 알코올(allylic alcohol)을 에폭사이드(epoxide)로 산화시키는 과정에서, 키랄 주석산 에스터(tartrate ester)를 키랄 리간드로 사용하여 높은 입체선택성을 달성하였다. 이 과정은 알코올, 티타늄, 주석산 에스터 사이의 정교한 수소결합과 상호작용을 통해 산화제가 알켄의 한쪽 방향으로만 접근할 수 있도록 하였다. 이 반응의 강점은 자연상에서 쉽게 순수한 키랄 폼으로 구할 수 있는 D- 혹은 L-주석산 에스터를 선택하는 것만으로 입체선택성을 정확히 예측할 수 있다는 점에 있으며, 차후 CPA(키랄 인산, chiral phosphoric acid) 등 키랄 유기산의 수소결합 등의 상호작용을 통한 반응성 개발의 시초가 되었다. Sharpless 에폭시화는 그 예측 가능성과 신뢰성 때문에 복잡한 천연물 합성의 핵심 단계로 빈번히 사용되었으며, 특히 다양한 생리활성 천연물 합성에서 키랄 중심을 정밀하게 도입하는 표준 방법론으로 자리잡았다.

이들 세 명의 업적은 비대칭 촉매 합성이 실용적인 합성 도구로서 자리 잡는 계기가 되었고, 특히 의약품

산업에서 단일 거울상 이성질체(single enantiomer)의약품의 중요성이 강조됨에 따라 이에 대응하는 방법론으로서의 가치를 인정받았다. 해당 대한 수요에 대응하는 방법론의 개발 및 산업 공정화까지 실제로 성공함으로써 향후 비대칭 촉매 반응의 초석을 마련하였다.

## 2.3. 2005년: 올레핀 복분해 반응 수상자: Yves Chauvin, Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock (이브 쇼뱅, 로버트 그럽스, 리처드 슈록)

2005년 노벨화학상은 Yves Chauvin, Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock에게 “올레핀 복분해 반응의 개발”로 수여되었다. 올레핀 복분해(olefin metathesis)는 두 개의 올레핀 화합물이 금속 촉매 존재 하에 탄소-탄소 이중결합을 교환하는 반응이다. 반응 자체는 1950년대 고분자 중합 연구 과정에서 발견되었으나, 당시에는 메커니즘이 불명확하고 촉매 시스템이 복잡하여 실용적 합성 도구로 활용되기 어려웠다. 이러한 흐름은 Chauvin의 메커니즘 증명, Schrock과 Grubbs의 촉매 개발을 통한 유용성의 증명을 통해 유기합성에서의 핵심적인 반응으로 자리잡았다.

### 1) Chauvin: 메커니즘의 규명

Yves Chauvin은 1971년 올레핀 복분해 반응이 금속 카르벤(metal carbene) 중간체를 거쳐 진행된다는 메커니즘을 제안하였다[8]. 이 과정은 [2+2] 고리화

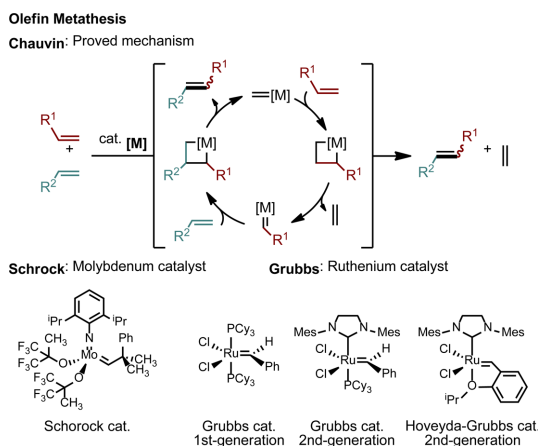


그림 3. 올레핀 복분해 반응 및 메커니즘

첨가(cycloaddition) 및 분해 반응의 반복을 통해, 에틸렌이 가스로 제거되는 과정을 화학평형 동력 삼아 생성물 쪽으로 평형이 이동한다. 이전까지 제안된 쌍고리 메커니즘(pairwise mechanism) 등의 방법으로는 실험 결과를 충분히 설명할 수 없었으나, Chauvin의 금속 카르벤 메커니즘을 통해 해결할 수 있었고 이후 촉매 설계를 위한 이론적 기반이 되었다.

## 2) Schrock: 몰리브덴 기반 촉매 개발

이것을 하나의 유기 반응으로 완성한 것이 Richard Schrock의 공헌이었다. Schrock은 1974년 탄탈(Ta)을 사용한 연구 도중 최초로 안정한 금속-알킬리덴 복합체를 분리 및 규명하는데 성공하였다[9]. 이 초기 탄탈 촉매는 복분해 반응이 진행되지 않았으나, 이후 1980년 개량을 통해 복분해 반응이 진행될 수 있음을 보였다[10]. 뒤이어 다양한 전이금속과의 연구를 진행한 끝에 Schrock은 최종적으로 1990년 몰리브덴(Mo) 기반의 카르벤 촉매를 통한 복분해 반응 시스템을 제시하였다[11]. 또한 여기에서 사용된 “Schrock 촉매”는 상용 가능한 촉매로 시약 제조사로부터 쉽게 구매할 수 있는 높은 접근성을 가지고, 반응성 역시 매우 높아 다양한 올레핀 기질에 대해 효과적으로 작동하였다.

## 3) Grubbs: 루테튬 기반 촉매의 혁신

이러한 장점에도 불구하고 Schrock 촉매가 가지는 아쉬움은 공기 및 수분에 매우 민감하여 공업적 대용량 활용에 지장이 있었다. 이를 해결한 것이 Robert Grubbs가 1992년 개발한 루테튬(Ru) 기반의 촉매 반응이다[12]. Grubbs의 촉매는 Schrock의 촉매에 비해 반응성은 다소 낮았으나, 작용기(Functional group) 허용성이 훨씬 우수하여 적용 가능한 기질의 범위가 더 넓었다. 연이어 1995년 개발된 Grubbs 1세대 촉매[13]는 공기 중에서도 안정하여 촉매를 다루는데 있어 극적인 장점을 보여주었고, 이는 NHC(N-heterocyclic carbene) 리간드를 도입한 1999년의 2세대 개량형 촉매에서 정점에 이르렀다[14]. 이후에도 여러 개량형이 존재했으나, 2세대 촉매는 반응성, 안정성, 활용성, 가격 등등 여러 가지 요인들이 한데 어우러진 가장 최적화된 촉매로 평가받으며, 현대

유기합성에서 표준으로 자리잡아 산업계와 학계 모두에서 폭넓게 활용되고 있다.

현대에도 복분해 반응의 개량은 여전히 이뤄지고 있다. 1993년 Schrock은 본인의 촉매 시스템에 키랄 리간드를 도입함으로써 비대칭 복분해 반응이 가능함을 보였다[15]. A. H. Hoveyda는 Grubbs 촉매의 개량에 참여해, Hoveyda-Grubbs 촉매 1세대 및 2세대를 합성하였다[16]. 이 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매는 앞선 Grubbs 2세대 촉매에 비해 반응성과 안정성은 향상되었으나 가격 또한 같이 증가하였기 때문에 학계 및 산업계에서는 필요에 따라 두 촉매를 선택적으로 사용한다.

2005년 노벨화학상은 Chauvin의 메커니즘 규명, Schrock의 고효율 촉매 개발, Grubbs의 실용적 촉매 개발이라는 세 축이 함께 어우러져 하나의 완전한 합성 방법론을 완성한 협력의 결실이었다. 또한 올레핀 복분해 반응은 고리 닫힘 복분해(ring-closing metathesis, RCM), 고리 열림 복분해 중합(ring-opening metathesis polymerization, ROMP) 등 다양한 형태로 응용되었다. 특히 천연물 합성에서 거대고리(macrocyclic) 형성에 매우 유용하며, 재료화학에서는 새로운 고분자 합성에 활용되었다. 이러한 장점 덕분에 올레핀 복분해는 탄소-탄소 이중결합을 자르고 다시 연결한다는 점에서 기존의 합성 전략과는 근본적으로 다른 접근이었으며, 유기합성의 도구 상자에 새로운 강력한 무기를 추가한 사례로 평가받는다.

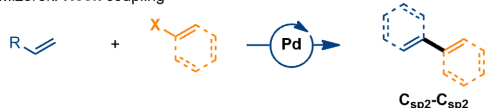
## 2.4. 2010년: 팔라듐 촉매 짝지음 반응 수상자: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki (리처드 Heck, 네기시 에이이치, 스즈키 아키라)

2010년 노벨화학상은 Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki에게 “팔라듐 촉매 짝지음 반응의 개발”로 수여되었다. 이는 당시에도 ‘성과의 위대함에 비해 너무 늦게 노벨상이 수여되었다’라는 비판 여론이 있었을 정도로 고전 유기합성과 현대 유기합성을 나누는 혁명적인 성과로 여겨진다. 위의 세 사람 이외에도 1970년대는 팔라듐 촉매를 통한 다양한 짝지음 반응이 개발되어, 특히 유기금속화학 분야에 있어 가장 위대한 시기로 기록되고 있다.

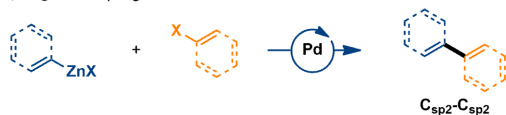
탄소-탄소 결합 형성은 유기합성의 가장 기본적인

## Palladium-catalyzed cross-coupling

## 1971. Mizoroki-Heck coupling



## 1977. Negishi coupling



## 1979. Suzuki-Miyaura coupling

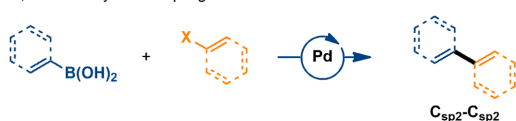


그림 4. 팔라듐 촉매 짝지음 반응

면서도 중요한 과제이다. 전통적으로는 친핵체와 친전자체 사이의 반응성을 통해 결합을 형성하는데, 탄소-탄소 결합의 경우 두 동일한 원소의 반응성을 의미있게 차이를 두기 어렵기 때문에 작용기 허용성(functional group tolerance)이 낮고, 또한 분자 내 수많은 탄소 사이에서 결합을 형성하기 위한 선택성을 제공하는 것 또한 어려움이 있었다. 결정적으로  $sp^2$  혼성오비탈 탄소의 경우 그 고유의 특성으로 인해 친전자체로의 활용에 많은 제약이 있었다. 팔라듐(Pd) 촉매를 이용한 짝지음 반응(cross-coupling reaction)은 온화한 조건에서 명확한 친핵체와 친전자체의 구별을 통해 원하는 위치에 높은 선택성으로 탄소-탄소 결합을 형성함으로써 이러한 문제를 해결하였고 기존에 사용되던 친핵체와 친전자체의 범위를 폭발적으로 넓힐 수 있게 되었다. 이러한 유기금속촉매 반응은 현대 유기합성의 중심 방법론으로 자리잡았다.

## 1) Heck: Mizoroki-Heck 짝지음 반응

Richard Heck은 1972년 팔라듐 촉매를 이용하여 아릴 할라이드(aryl halide)와 말단 올레핀을 반응시켜 치환된 올레핀을 합성하는 방법을 개발하였다[17]. Heck 반응은 염기 존재 하에서 말단 올레핀이 곧바로 아릴기와 결합할 수 있는 최초의 방법론을 제시하였으며, 말단 올레핀에 선택적으로 반응이 진행되기 때문에 분자 내 다른 다양한 작용기의 존재를 허용한다는 장점이 있다.

해당 반응은 팔라듐 기반 촉매 반응의 전형적인 산화성 첨가(oxidative addition), 1,2-첨가(1,2-insertion), 환원성 제거(reductive elimination) 라는 세 단계를 거쳐 진행되며, 이는 이후 팔라듐 촉매 반응에서 표준 메커니즘이 된다.

이 반응은 사실 1년 전인 1971년 Tsutomu Mizoroki에 의해 거의 동일한 내용이 보고되었다[18]. 그러나 이 성과를 일본화학회지(Bulletin of the Chemical Society of Japan)에 발표하는 바람에 인터넷이 없던 당시의 정보 전달 속도의 한계로 인해 구미권에선 해당 결과가 뒤늦게 발견되었다. 70년대의 유기금속화학 연구는 특히 일본에서 매우 활발한 성과를 이루었는데, 이렇게 발견된 결과가 충분히 확산되지 못해 당대에 온당한 평가를 받지 못한 사례가 이후에도 발생하게 된다.

## 2) Negishi: Negishi 짝지음 반응

Ei-ichi Negishi는 1977년 유기아연(organozinc) 시약을 이용한 팔라듐 및 니켈 촉매 짝지음 반응을 개발하였다[19]. Negishi 커플링은 넓은 범위의 유기금속 시약(유기아연, 유기알루미늄 등)을 사용할 수 있어 기존의 유기아연시약을 활용한 합성의 다양성을 크게 확장시켰다.

## 3) Suzuki: Suzuki-Miyaura 커플링

Akira Suzuki는 1979년 유기붕소(organoboron) 시약을 이용한 짝지음 반응을 개발하였다[20]. 이전에 개발된 짝지음 반응의 친핵체들인 그리냐르 시약(Grignard reagent, Kumada, 1972), 유기주석시약(organotin, Migita-Kosugi-Stille, 1976), 유기아연시약(organozinc, Negishi, 1977)의 경우 공기 및 수분에서 불안정하거나 인체에 매우 유독한 시약이었으나, Suzuki 짝지음에 사용되는 유기붕소 시약은 공기와 수분에 매우 안정하고, 독성이 낮으며, 상업적으로 쉽게 구할 수 있는 큰 장점이 있다. 결정적으로 이 반응은 유기붕소의 활성화를 위해 소량의 물을 필요로 하는데, 이것이 오히려 무수 조건의 까다로운 용매가 불필요하다는 점에서 산업계에서의 엄청난 각광을 받았다. 결과적으로 Suzuki 짝지음은 상대적으로 늦게 개발되었음에도 불구하고, 현대 유기합성 및 공업화학

등지에서 탄소-탄소 결합의 형성에 있어 가장 핵심적인 반응으로 사용되고 있다.

이들 세 반응은 모두 팔라듐 촉매를 중심으로 하며, 산화 첨가(oxidative addition) - 전이금속화(transmetalation) - 환원 제거(reductive elimination)라는 공통된 촉매 순환 메커니즘(catalytic cycle)을 거친다. 이러한 메커니즘의 이해는 새로운 짝지음 반응 개발의 기초가 되었고, 이후 니켈(Ni), 구리(Cu) 등 다른 금속을 이용한 반응으로 확장되었다. 이러한 확장성은 팔라듐 촉매 짝지음 반응은 현재까지도 유기합성 실험실에서 가장 빈번히 사용되는 반응 중 하나이며, 그 영향력은 학계를 넘어 산업계 전반에 걸쳐 있다.

앞서 언급한 바와 같이 이 반응은 그 영향력에 비해 너무 늦게 수상이 이뤄졌다는 평가가 지배적이며, 이로 인해 충분히 수상할 자격이 되는 학자들이 이른 죽음으로 인해 (Kumada, Stille) 수상이 불발되는 안타까움이 있었다. 또한 이 분야에서 일본 학계의 공헌에도 불구하고 첫 발견 성과에 대한 정당한 평가를 받지 못한 사례들이 후일에 재조명되면서 (Mizoroki, Migita, Kosugi 등) 학계에서 엄밀한 최초 발견자에 대한 존중에 대한 재인식이 이루어지는 계기가 되었다.

## 2.5. 2021년: 비대칭 유기촉매 합성 방법론 수상자: Benjamin List, David W. C. MacMillan (베나민 리스트, 데이비드 맥밀란)

가장 최근 사례인 2021년 노벨화학상은 Benjamin List와 David W. C. MacMillan에게 “비대칭 유기촉매의 개발”로 수여되었다. 이는 2001년 비대칭 금속 촉매에 이은 또 다른 비대칭 합성의 혁신이었으며, 촉매의 개념을 크게 확장한 사례였다.

1970년대 유기금속화학 혁명 이후로 유기합성에서 금속 촉매의 연구가 활발하게 이뤄지면서, 이에 대한 반동의 목소리 또한 점차 커지게 되었다. 대표적인 분야가 생화학, 제약 분야로, 극미량의 잔존 금속에 의해서도 발생할 수 있는 민감한 오염 혹은 독성의 문제가 있기에, 가급적 금속 촉매를 피하려는 경향이 있다. 효소(enzyme)를 사용하는 생화학적 방법론 또한 거론되었으나, 효소는 애초에 생체분자의 활용에 맞게 설계된 그 구조상 극도로 높은 선택성의 장점과 극히 낮은 범용성 및 민감한 반응 조건이라는 단점

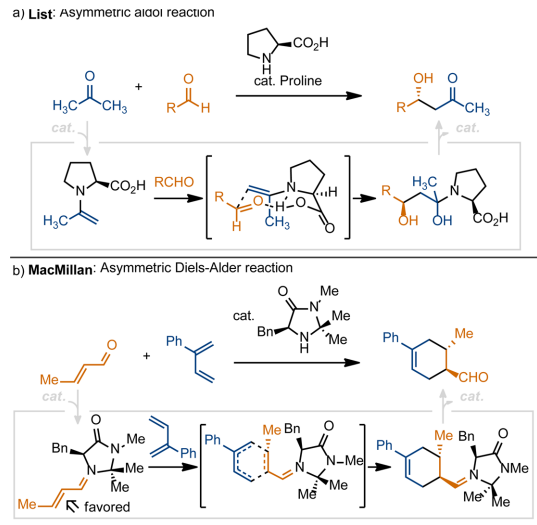


그림 5. 비대칭 유기촉매 합성반응

동시에 가지고 있다. 따라서 이러한 한계를 극복하기 위해 제시된 것이 유기촉매(organocatalysis)로, 특히 키랄성 유기 분자를 촉매로 사용해 비대칭 합성 반응을 추구하였다.

### 1) List: 프롤린 촉매 비대칭 합성

Benjamin List는 2000년 아미노산인 프롤린(proline)이 케톤의 알돌 반응(aldol reaction)에서 효과적인 비대칭 촉매로 작용함을 발표하였다[21]. 이 연구는 과거 1971년 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 반응으로 이미 보고된 바 있었으나[22], 오랜 시간동안 잊혀져 있던 것을 List가 다시 발굴한 것이다. 이 반응은 학부 유기화학 수업에서도 배우는 Stork 엔아민 알킬화 반응의 개량판으로, 엔아민을 형성하는 2차 아민으로 키랄 L-프롤린을 사용해 비대칭성을 부여함으로써 이온 알킬화 반응때 비대칭 합성이 가능하게 하였다. 이후 List는 반응에 활용 가능한 기질의 범위를 확장 시킴으로써 반응의 유용함을 증명하였다.

### 2) MacMillan: 이미다졸리디논 촉매 비대칭 합성

한편 같은 해 거의 동시기에 David MacMillan은 2000년 독자적으로 이미다졸리디논(imidazolidinone) 유도체를 이용한 비대칭 Diels-Alder 반응을 발표하였다[23]. 이 반응은  $\alpha,\beta$ -불포화 카보닐 화합물인

엔온(enone) 친전자체를 비대칭 아민을 사용해 이미늄 이온(iminium ion)으로 활성화시킴과 동시에 친핵체의 접근 과정에서 비대칭성을 부여하여 입체선택적 합성을 유도하였다. 첫 시작은 상기한 Diels-Alder 반응에서의 활용이었고, 역시 이후 알돌 반응, 1,4-첨가반응 등 다양한 고전적인 유기합성으로 확장하면서 다양한 친핵체와의 반응이 가능함을 증명하였다.

List와 MacMillan의 연구는 매우 유사하면서도 근원적인 차이점이 존재한다. 우선 이 두 사람의 연구는 공통점으로 ‘고전 유기합성의 재발견’이라는 테마를 공유한다. List의 연구의 근원인 Stork 엔아민 반응은 1963년에 개발되었고[24], 그것의 원조인 Aldol 반응은 무려 19세기에 개발된 반응이다[25]. MacMillan의 Diels-Alder 반응 또한 1928년에 개발된 반응이며[26], 이후 주력한 1,4-첨가반응 또한 19세기부터 개발되기 시작한 반응이다. 이런 역사적인 반응에서 두 사람은 키랄 아민의 활용만으로 비대칭 합성이 가능함을 증명하였고, 이는 고전 유기합성의 재발견을 촉진하였다. 차이점은 List는 프롤린을 통해 친핵체인 카보닐을 엔아민으로 활성화하였고, MacMillan은 이미다졸리디논으로 친전자체인  $\alpha,\beta$ -불포화 카보닐을 이미늄으로 활성화하였다. 그럼에도 과정이 달랐을 뿐 결과적으로 형성되는 알돌 반응 화합물은 거의 동일했다. 이를 통해 두 접근법은 상호보완적 관계에 있었으며, 함께 유기촉매 분야의 기초를 확립하였다.

2021년 노벨화학상은 2001년 금속 촉매 비대칭 합성과 함께 비대칭 촉매 화학의 ‘두 기둥’을 완성하였다는 평가를 받는다. 일반적으로 금속 촉매는 높은 활성과 선택성을 제공하는 대신 가격 및 환경오염의 우려가 있으며, 유기촉매는 금속 오염이 없는 친환경적 물질이지만 아직까지 그 범용성에 있어 개발이 좀 더 이루어질 필요가 있다. 두 방법론은 서로를 보완하며 현대 비대칭 합성의 초석을 각자의 분야에서 마련하였다.

### III. 고찰 및 결론

21세기 유기합성 방법론 분야에 수여된 네 차례의 노벨화학상을 살펴보면 학문 전체를 관통하는 몇 가지

공통된 특징을 발견할 수 있다. 첫째는 전이금속 촉매 반응에 대한 개발이 급속도로 이루어졌다. 특히 전이금속 촉매가 균일 촉매 시스템으로 개발되면서 유기합성에 활용이 시도되었고, 이는 유기금속촉매 분야를 열어젖히는 계기가 되었다. 둘째는 높은 선택성의 확보이다. 촉매와 반응의 설계를 통해 반응에 참여할 작용기를 선택적으로 결정할 수 있었고, 이는 분자 내 원하는 위치의 원소간 결합을 구상할 수 있도록 하였다. 또한 점차 해당 반응들이 비대칭 합성으로 확장되면서 입체 중심을 형성할 수 있게 되었다. 셋째는 학제 간 융합이다. 이 모든 유기금속촉매 연구의 시작은 1960년대 무기화학, 공업화학에서 사용되던 촉매의 유기화학으로의 이식에서 비롯되었으며, 해당 분야에서 사용되던 촉매 시스템을 유기화학에 맞게 이해함으로써 그 원리를 이해하였다. 또한 여기서 개발된 방법들은 이후 약학, 공업화학, 고분자화학, 재료화학 등 다양한 분야로 다시금 재생성되어 응용되는 성과를 낳았다. 이러한 특징들은 현대 유기합성이 단순히 천연물 전합성을 목표로하던 고전적 사고방식을 넘어 지속가능하고 정밀한 분자 설계 학문을 통한 다방면으로의 확장이 가능한 기초 중심 분야로 자리 잡았음을 보여준다.

그러나 21세기 유기합성의 발전이 이 네 차례의 노벨상으로 완결된 것은 결코 아니다. 여전히 많은 혁신적인 방법론들이 개발되어 학계와 산업계에서 폭넓게 활용되고 있으며, 이들 중 상당수는 향후 노벨상 수상이 유력시되는 분야들이다. 대표적으로 1994년에 개발된 팔라듐 또는 구리 촉매를 사용해 탄소-질소 결합을 형성하는 Buchwald-Hartwig 아민화 반응은 현대에도 매우 중요하게 다뤄지는 아민기의 효율적인 도입을 위한 헤테로 결합을 형성하는 표준 반응으로 현재 사용되고 있다[27,28]. C-H 활성화(C-H activation) 반응은 지금까지 화학적으로 불활성하다고 여겨진 탄소-수소 결합을 직접 기능화하는 방법론으로, 지향기의 설계를 통해 다양한 탄소-수소 결합 중 특정 위치를 유도할 수 있다. 이는 기존 합성법이 필요로 하던 사전 작용기 도입 단계를 생략할 수 있어 합성 경로의 획기적인 단축을 가능하게 할 뿐만 아니라, 지금까지 안정한 공유결합으로만 여겨진 탄소-수소 결합이 고전적 산-염기 반응, 라디칼

반응 등 이외의 방법으로 기능화 할 수 있다는, 고정 관념을 파괴한 혁신으로 여겨진다. 광촉매(photocatalyst)를 이용한 유기합성은 빛 에너지를 라디칼의 형성에 활용함으로써 기존의 라디칼 반응에 비해 훨씬 온화한 조건에서 이루어짐과 동시에 변환의 폭을 크게 확장시켰다. 이는 유기금속촉매의 대두 이후 상당기간 선택성 없고 활성화도 어려우며 격렬한 반응조건이 필요한 구식 반응이라 매도당하며 침체 되어있던 라디칼 화학의 화려한 부활을 가져왔을 뿐만 아니라, 현재는 빛이 아닌 전기의 전위차를 이용해 라디칼을 형성하는 전기화학(electrochemistry) 또한 하나의 파생 분야로 발전 중이다. 마지막으로, 2020년대 현재 가장 주목받고 있는 골격 편집(skeletal editing) 반응은, 현대의 라디칼 반응의 발전에 힘입어 분자 골격 구조 자체를 변형하는 다양한 방법론이 개발됨으로써, 기존의 분자를 새로운 형태의 다른 분자로 가공하는 방법론으로 각광받고 있다.

흥미롭게도 이러한 최신 연구 동향들 역시 본 논문에서 다룬 유기촉매(2021)의 사례와 마찬가지로 고전 반응의 재발견과 재해석이라는 공통점을 가진다. 전기화학을 사용한 유기합성 방법은 19세기에 전기분해 반응으로 그 개념이 일찍이 제시되었으며, 광촉매 및 전기화학 반응 또한 근원은 오랜 역사를 가진 라디칼 화학의 확장으로 볼 수 있다. 골격 편집 분야 역시 그 최초의 시작은 19세기이며, 1980년대에도 간간히 연구가 이루어졌으나, 현대에 라디칼 화학이 충분히 무르익을 정도로 발전이 되고 나서야 이를 활용한 결과로 빛을 발하였다. 이러한 흐름은 유기합성 화학의 발전이 단순히 새로운 것을 창조하는 과정이 아니라, 기존에 개발된 연구의 맥락을 깊이 이해하고 현대적 시각으로 재해석하는 변증법적 과정임을 시사한다. 2021년 List와 MacMillan이 1960년대 Stork 엔아민 반응과 고전 알돌 반응을 재발견했듯이, 앞으로의 혁신 또한 과거의 지혜 위에 구축될 가능성이 높다. 따라서 새로운 분야로 나아가기 위해서는 단순히 최신 문헌을 추적하는 것을 넘어, 유기합성의 역사적 흐름과 각 방법론이 등장한 배경을 이해하는 것이 필수적이다. 이는 유기합성 뿐만 아닌 과학, 그 너머 학문의 발전의 역사 그 자체를 함유하는 개념이며, 어떠한 학문을 하기 위해선 그 역사에 대

한 충분한 이해가 필요한 근원적인 이유이기도 하다.

본 논문에서 다룬 21세기 네 차례의 노벨화학상은 이러한 역사적 맥락 속에서 현대 유기합성이 이 연구들이 진행된 20세기 후반 이후부터 어떻게 진화해 왔는지를 보여주는 이정표이며, 동시에 앞으로의 발전 방향을 가늠할 수 있는 나침반이 된다. 지금까지 이런 성과들을 기반으로, 유기합성 화학은 앞으로도 더욱 효율적이고 선택적이며 지속 가능한 방향으로 계속하여 확장될 것이다.

## 참고문헌

- [1] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young and G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, 1711 (1966).
- [2] W. S. Knowles and M. J. Sabacky, *Chem. Commun. (London)*, 1445 (1968).
- [3] W. S. Knowles, M. J. Sabacky and B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 10 (1972).
- [4] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman and D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5946 (1977).
- [5] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980).
- [6] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi and S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5856 (1987).
- [7] T. Katsuki and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- [8] J.-L. Hérisson and Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **141**, 161 (1971).
- [9] R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6796 (1974).
- [10] R. R. Schrock, S. Rocklage, J. Wengrovius, G. Rupprecht and J. Fellmann, *J. Mol. Catal.*, **8**, 73 (1980).
- [11] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare and M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3875 (1990).
- [12] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs and J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3974 (1992).
- [13] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller and R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 2039 (1995).
- [14] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee and R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1**, 953 (1999).
- [15] D. H. McConville, J. R. Wolf and R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4413 (1993).

- [16] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8168 (2000).
- [17] R. F. Heck and J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.*, **37**, 2320 (1972).
- [18] T. Mizoroki, K. Mori and A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 581 (1971).
- [19] A. O. King, N. Okukado and E. Negishi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 683 (1977).
- [20] N. Miyaura, K. Yamada and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 3437 (1979).
- [21] B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
- [22] Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *Ger. Pat. DE 2102623* (1971).
- [23] K. A. Ahrendt, C. J. Borths and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000).
- [24] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).
- [25] R. Kane, *J. Prakt. Chem.*, **15**, 129 (1838).
- [26] O. Diels and K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **460**, 98 (1928).
- [27] J. Louie and J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3609 (1995).
- [28] A. S. Guram, R. A. Rennels and S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1348 (1995).