

제13집 | 2023



ISSN 2234-4683

학문연구의 동향과 쟁점

화학



대한민국 학술원

발 간 사

대한민국학술원에서는 2011년부터 매년 「학문연구의 동향과 쟁점」을 발간하고 있습니다. 이 책자는 특정 학문 분야에서 축적된 연구 성과를 분석하여 그 학문 분야의 연구 동향과 쟁점을 밝히고, 더 나아가 학문 연구의 미래 방향을 제시하는 데 있습니다. 그리고 우리나라뿐만 아니라 세계의 학문 추세도 포함하여 학문 연구의 관점을 시·공간적으로 확대하여 이 방면 연구의 지침서 역할을 할 것으로 생각합니다.

금년에 발간하는 「학문연구의 동향과 쟁점」 제 13집은 화학 영역을 다루고 있습니다. 화학은 물질을 구성하는 원자와 분자 단위까지 분석하여, 물질의 성분 조성, 구조, 성질과 변화, 물질의 생성과 분해 반응, 그리고 합성과 응용을 연구하는 학문입니다. 화학은 물리학, 생물학 등 타 분야 학문과 만나서 나노 기술, 반도체 기술과 분자생물학 같은 새로운 첨단기술 분야를 탄생시키면서 타 분야의 발전에 큰 영향을 미쳤고, 현대의 대부분 산업의 근간이 되는 기초 학문입니다. 이 책자에서는 화학을 물리화학, 무기화학, 유기화학, 응용화학 분야로 크게 구분하여 연구 내용의 소개와 앞으로의 과제와 전망을 다루고 있습니다.

물리화학은 양자역학과 통계역학 등의 기본적 원리로 물질을 구성하는 분자계의 구조와 물리·화학적 성질 그리고 그 변화에 관여하는 화학반응을 설명하는 분야입니다. 이를 세분하여 이론화학, 계산화학, 기체상 분자 분광학, 응축상 분자 분광학, 계면 물리화학, 생물리화학 그리고 재료 물리화학의 7개 세부 분야로 나누어 동향과 쟁점을 집필하였습니다.

무기화학 분야는 유기화학에서 다루는 탄소 수소 결합을 이루고 있는 탄화 수소를 제외한 모든 화합물을 다루는 분야입니다. 이를 세분하여 무기약 화학, 유기금속화학, 생무기화학, 무기광화학, 무기고체화학, 무기재료화학, 나노화학 및 계산 유기금속화학의 8개 분야로 나누어 동향과 쟁점을 집필 하였습니다.

유기화학은 탄소를 포함하는 유기물을 다루는 학문이며, BT, IT, NT 등의 분야에 기초가 되는 분야입니다. 이를 세분하여 천연물화학, 유기합성/전합성, 유기합성방법론, 유기초분자화학, 생유기화학, 유기재료화학, 유기금속화학 및 헤테로원자 유기화학의 8개 분야로 나누어 동향과 쟁점을 집필하였습니다.

응용화학은 오늘날 인류가 극복해야 하는 감염병 대유행, 기후변화 위기 및 지구환경 문제 등에 대응하는 중요한 연구와 신기술 개발이 이루어지는 분야입니다. 응용화학 분야를 세분하여 표면화학, 전기화학, 나노화학, 생물 화학, 고분자화학, 반도체화학 및 환경화학의 7개 세부 분야로 구분하여 동향과 쟁점을 집필하였습니다.

본 연구서는 화학 분야의 최고 석학들인 대한민국학술원 회원 3명과 국내 대학 및 연구기관에 종사하는 40명의 전문가들이 화학 분야의 연구 결과와 동향을 분석하고, 앞으로의 연구 방향 등을 논의한 방대한 내용을 담고 있습니다. 총괄집필책임자는 서론에서 “20세기 중반까지 새로운 물질의 확인과 소재의 개발은 화학 분야가 주도해왔으며, 화학은 물리학과 접점을 통해 과학적 원리와 지식을 생명체로 연결해주는 다리의 역할을 지속해왔습니다. 화학을 위시한 기초과학의 법칙이나 원리를 활용하여 인류에게 필요한 물질과 재료, 소재와 기구, 시스템을 만들면서 문명의 역사는 지속되고 있습니다.” 라고 화학의 미래 가치를 강조하였습니다.

끝으로 단기간의 연구임에도 불구하고 기획과 집필에 심혈을 기울여 주신
총괄집필책임자 이호인 회원님과 김용해 회원님, 최진호 회원님을 위시한
학술원 자연 제1분과 회원님들과 화학 분야의 외부 집필자 석학 여러분의
노고에 진심으로 감사드립니다.

2023년 12월

대한민국학술원 회장 이 장 무

학문연구의 동향과 쟁점

화 학

총괄집필책임 : 이 호 인 (대한민국학술원 회원)

공동집필책임 : 김 용 해 (대한민국학술원 회원)

최 진 호 (대한민국학술원 회원)

총괄편집책임 : 성 영 은 (서울대학교 교수)

공동편집책임 : 남 원 우 (이화여자대학교 교수)

신 석 민 (서울대학교 교수)

이 필 호 (강원대학교 교수)

집 필 위 원 : 강 현 (서울대학교 명예교수)

김 도 경 (경희대학교 교수)

김 병 수 (서울대학교 교수)

김 상 규 (한국과학기술원 교수)

김 용 해 (대한민국학술원 회원)

김 지 현 (서울대학교 교수)

김 태 규 (연세대학교 교수)

남 원 우 (이화여자대학교 교수)

남 좌 민 (서울대학교 교수)

류 도 현 (성균관대학교 교수)

박 남 규 (성균관대학교 교수)

박 승 범 (서울대학교 교수)

박 정 원 (서울대학교 교수)

박 지 용 (한국과학기술원 연구교수)

박 태 현 (이화여자대학교 교수)

박 현 서 (한국과학기술연구원 연구원)

백 무 현 (한국과학기술원 교수)

서 상 우 (서울대학교 교수)

성 영 은 (서울대학교 교수)

신 석 민 (서울대학교 교수)
심 수 용 (한국화학연구원 연구원)
오 준 학 (서울대학교 교수)
윤 경 병 (서강대학교 로올라 석학교수)
윤 소 원 (한양대학교 교수)
윤 제 용 (서울대학교 교수)
윤 주 영 (이화여자대학교 교수)
이 남 기 (서울대학교 교수)
이 영 민 (한국과학기술원 교수)
이 은 성 (포항공과대학교 교수)
이 창 하 (서울대학교 교수)
이 필 호 (강원대학교 교수)
이 호 인 (대한민국학술원 회원)
임 동 권 (고려대학교 교수)
임 미 희 (한국과학기술원 교수)
장 석 복 (한국과학기술원 교수)
정 동 영 (한국과학기술원 교수)
조 민 행 (고려대학교 교수)
최 진 호 (대한민국학술원 회원)
한 순 규 (한국과학기술원 교수)
한 지 숙 (서울대학교 교수)
현 택 환 (서울대학교 교수)
홍 승 우 (한국과학기술원 교수)
황 성 주 (연세대학교 교수)

* 공동책임위원과 집행위원은 '가나다 순'

목 차

서론: 한국 화학의 동향과 전망	이호인	1
제1장 이론화학: 양자정보와 복잡계 통계역학	신석민	27
제2장 계산화학의 동향과 전망	이영민	49
제3장 기체상 분자 분광학 및 반응동역학	김상규	81
제4장 응축상 분자 분광학의 동향과 전망	조민행	107
제5장 표면과 계면의 물리화학	강 현	169
제6장 생물리화학의 동향과 전망	이남기	191
제7장 재료 물리화학의 동향과 전망	김태규	231
제8장 무기약화학 및 나노과학의 융합 연구 동향	최진호	263
제9장 유기금속화학의 동향과 전망	이은성	309
제10장 생무기화학의 동향과 전망	남원우, 임미희	335
제11장 무기광화학의 동향과 전망	윤경병	353
제12장 무기고체화학의 원리, 동향과 전망	황성주	403
제13장 광에너지변환 무기재료 화학	박남규	435
제14장 무기나노입자화학 분야의 동향과 전망	임동권, 남좌민	459
제15장 계산 유기금속화학 연구 동향	박지용, 백무현	491
제16장 천연물 전합성의 동향과 전망	한순규	509
제17장 비대칭 유기 촉매 반응	류도현, 심수용	535
제18장 가시광을 이용한 유기반응 동향과 전망	홍승우	567
제19장 탄소-수소 결합 활성화를 이용한 질소그룹 도입 촉매반응	장석복	591
제20장 헤테로원자 유기화학	김용해, 윤소원	621
제21장 카보레인 작용기화의 동향과 전망	이필호	649
제22장 형광 화학센서 및 광치료연구 동향과 전망 ..	김도경, 윤주영	679

제23장 화학생물학의 동향과 전망	박승범 ...	705
제24장 표면화학의 동향과 전망	정동영 ...	743
제25장 전기화학의 동향과 전망	박현서, 성영은 ...	771
제26장 나노화학의 동향과 전망	현택환, 박정원 ...	799
제27장 생물화학의 동향과 전망	박태현, 한지숙, 서상우, 김병수 ...	839
제28장 고분자화학의 동향과 전망	오준학 ...	877
제29장 반도체화학의 동향과 전망	김지현 ...	911
제30장 수질화학의 동향과 전망	이창하, 윤제용 ...	937

서론: 한국 화학의 동향과 전망

이호인*

I. 집필 배경

대한민국학술원(이하 학술원)은 1952년 8월 7일에 공포한 문화보호법에 근거하여 1954년 7월 17일에 개원한 대한민국을 대표하는 학술기관이다. 학술원 설립 목적에 부합하는 여러 책무적 학술 활동 중에서 으뜸 되는 “학문연구의 동향과 쟁점”의 발간은, 새로운 천년을 맞은 2000년으로 거슬러 올라가면서 시작한다. 2000년에 “한국의 학술 연구”란 주제로, 제1집을 통하여 심리학(인문사회 분야)과 화학(자연 분야)을 기점으로 첫발을 댄 후 2010년까지 11년간 각 분과가 순서대로 돌아가면서 11집의 시리즈 총서를 발간하였다. 그 후 학문 조류의 급속한 시대 변화에 발맞춰 2011년부터 “학문연구의 동향과 쟁점”으로 주제를 조정하여 올해로 열세 해를 맞아 제13집 발간에 이르고 있다.

“화학” 분야는 본 프로젝트의 첫해인 2000년으로부터 23년 만에 두 번째의 발간 기회를 맞았다. 이는 화학 분야가 새로운 자기 성찰을 통하여 새로운 지평을 열 수 있는 절호의 기회다. 지난 23년간 화학 분야의 발전은, 다른 학문 분야와 마찬가지로 괄목할 만한 엄청난 발전을 이루었다. 4차 산업혁명의 시대에 발맞춰 발전을 거듭한 화학 분야를, 전국의 내로라하는 43명의 필진의 도움을 받아 연초부터 집필을 시작하여 화학 분야 전반에 걸친 각 분야의 현황을 정리하고 미래를 위한 발전 방향을 펼쳐 보았다. 많이 부족한 예산 가운데 후학 사랑과 화학 분야의 학문 발전을 위해 희생 봉사를 아끼지 않고 집필을 기꺼이 수락한 집필진 모두에게 진한 고마움을 전한다. 특히 공동 집필책임을 기꺼이 맡아 어려운 역할을 감

* 대한민국학술원 회원

당해 주신 김용해 회원과 최진호 회원의 수고에 감사드립니다. 아울러 총괄 편집책을 맡아 처음부터 끝까지 책자의 전체 흐름과 마무리까지 깨끗이 처리해 준 서울대 성영은 교수와, 공동 편집책임으로 함께한 이화여대 남원우 교수, 서울대 신석민 교수, 강원대 이필호 교수에게도 진한 고마움을 전한다. 이 책자가 햇빛을 보도록 전과정에서 정성을 함께 쏟은 학술원 유근재 교육연구사에게도 깊은 감사를 드린다. 이 책자가 화학을 전공한 후학들과 화학을 필요로 하는 모든 사람에게 널리 읽히고 활용되어 많은 도움을 받기 바란다.

II. 집필 목적

오늘날 과학 기술의 발달에서 화학이 차지하는 비중은 아주 크다. 4차 산업혁명의 시대에 인간의 삶을 풍요롭게 하는 과학기술 분야 중 가장 중추적인 기여를 하는 분야는 화학과 IT 분야일 것이다. 일례로, 오늘날 삶을 가장 풍요롭게 만든 물질분명의 발명품은 아마도 자동차가 아닐까 한다. 자동차에서 차지하는 비중은 발명 초기의 기계공학분야로부터 시간과 함께 화학(공학)분야로 바톤을 넘겨 주었으며 최근에는 IT분야까지 가세하여 갈수록 그 값을 높이고 있다. 최근에는 기후변화의 심각성에 기인하여 전기차와 수소차가 출현하여 화학분야의 기여도는 그 끝을 모를 정도로 높아만 간다. 분자와 원자 단위에서까지 분석하고 화학적 성질을 규명하며, 그 단위까지 합성하며, 또 그 성질을 이용하여 각종 응용 제품을 만들고 있다. 화학분야 내에서 이를 세분하면 물리화학, 분석화학, 무기화학, 유기화학, 나노화학, 재료화학, 생화학, 의약화학, 고분자화학, 전기화학, 표면화학, 환경화학 등으로 나눌 수 있다. 본 총서에서는 이를 크게 묶어 물리화학, 무기화학, 유기화학, 응용화학등 네 파트로 구분하되, 위의 세부분야 모두에 대해 축적된 학문적 성과와 이를 이용한 기술 개발 성과를 바탕으로 최신 연구의 동향과 쟁점, 연구 내용과 추세, 그리고 이들 분야에서 앞으로의 우리나라 화학의 바람직한 연구와 학술 방향을 모색하는 데 이바지함을 목적으로 하였다.

이를 위해 물리화학, 무기화학, 유기화학, 응용화학 분야로 크게 구분되는 화학은 현대의 대부분 산업의 근간이 되는 기초 학문이다. 물리화학, 무기화학, 유기화

학을 비롯하여 여러 응용화학에 이르기까지 넓은 범위의 화학 분야에 대하여 학문적 성과와 응용 실태를 다룬다. 물질의 특성과 그 변화과정을 이해하는 것은 화학의 가장 기본적인 학술적 연구의 접근방법이다.

물리화학은 이름 자체에서와 같이 물리학적 기본적인 원리에 기초하여 다양한 물질을 구성하는 분자계의 구조와 물리·화학적 성질 그리고 그 변화에 관여하는 화학반응을 설명하고자 하는 분야이다. 기본적인 원리를 다루는 이론화학은 물질을 구성하는 미세 입자들을 기술하는 양자역학과 다수의 입자들의 집합적인 특성을 설명하는 고전역학과 통계역학의 이론들을 기반으로 한다. 컴퓨터를 이용하여 물질의 특성을 규명하는 계산화학은 최근에 가장 급속하게 발전하고 있는 분야 중 하나이다. 물질의 특성을 규명하는 가장 근본적인 도구인 분광학은 전통적인 기체상에서 출발하여 응집물질을 포함한 복잡한 분자계를 다루는 분야로서 다양한 방법들이 지속해서 개발되고 있다. 표면과 계면에서 일어나는 물리화학적 현상을 이해하는 것은 물질의 새로운 가능성을 탐구하기 위하여 그 중요성이 더욱 강조되고 있다. 대부분의 분광분석기기는 고가이며, 공기질과 수질 등의 오염도 측정, 각종 암 진단, 작물 병충해 진단, 비파괴검사 등에 큰 기여를 하고 있다. 이와 아울러 생명 현상을 분자 수준에서 이해하고 새로운 재료를 탐색하고 디자인하는 데에도 물리화학이 크게 기여하고 있다는 점도 함께 살펴보려 하였다.

재료화학 분야를 포함하고 있는 무기화학 분야에서는 배위화학, 생무기화학, 무기광화학, 무기의약화학, 무기고체화학, 무기재료화학, 나노화학 등의 세부분야로 나누어 이들 분야의 학문 내용과 최근 연구 동향 및 앞으로 진행되어야 할 연구 분야에 관해서 기술하였다. 무기화학의 근간이 되어왔던 배위화학으로부터 생체 내 효소의 반응을 연구하는 생무기화학, 그리고 질병을 치료하는데 사용되는 금속 화합물의 화학반응을 연구하는 무기의약화학에서는 생명 현상에 대한 금속 화합물의 작용과 반응 메커니즘 그리고 분광학적 성질에 대해서 논하였다. 무기 화합물의 광화학 반응의 원리와 연구 동향 그리고 최근 많은 학문적 발전을 이룬 재료화학 분야에서는 에너지 관련 물질의 구조 및 화학반응과 물산화반응-수소포집반응-질소화합물의 활성화 반응 등에 관여하는 무기 촉매 물질의 개발 및 연구 방향 그리고 고체화학 물질의 합성 및 화학반응에 관해서 최근 연구 동향과 더불어 인류의 삶을 풍요롭게 만드는 화학물질의 개발과 화학반응에 관한 연구 방향 등을

무기재료화학 관점에서 집필하였다.

유기화학은 원자번호 6번인 탄소에 관한 화학으로 BT, IT, NT 등의 분야에 기초가 되는 학문이다. 110여 개가 되는 주기율표상의 많은 원자 가운데 하나에 불과한 탄소를 다루는 학문인 유기화학이 현대 과학의 핵심 분야로 자리 잡은 이유는, 지구상의 생물체를 구성하는 대표적인 원소이며 탄소-탄소 공유결합이 매우 강하여 다양한 화학적, 물리적 성질을 가지는 화합물들의 합성이 가능하기 때문이다. 또한 대부분의 탄소화합물은 안정성이 뛰어나며 부존량이 크기 때문에 값이 싼 장점이 있다. 결국, 유기화학은 화합물의 다양성에 기초한 학문이고 관련 분야로는 천연물화학, 유기합성/전합성, 유기합성방법론, 유기초분자화학, 생유기화학, 유기재료화학, 유기금속화학, 헤테로원자 유기화학, 의약화학 등으로 분류할 수 있다. 본 총서에서는 유기화학을 구성하는 각 세부분야에서 최근 연구 동향을 고찰하여 기술하며 이를 통해 유기화학 분야의 연구 방향을 논하고 대안을 제시하고자 하였다.

응용화학 분야로 총괄되는 화학 분야에서는 표면화학, 전기화학, 나노화학, 생물화학, 고분자화학, 반도체화학, 환경화학 등의 세부분야로 나누어 이들 분야의 학문 내용과 최근 연구 동향 및 쟁점을 기술하였다. 표면 위에 흡탈착하는 원자나 분자의 정밀한 제어와 분석을 통해 화학반응의 근본 현상을 규명하고 응용하는 표면화학, 고체 액체 계면을 분자 단위까지 정확히 이해하여 배터리, 연료전지 등 에너지 소자에 응용하는 전기화학, 원자 수십 개에서 수백 개까지를 합성하고 다루어 새로운 화학 영역을 개척하여 미래 기술로 불리는 나노화학, 생명체를 이루는 분자들의 화학적 성질을 정확히 규명하는 생명화학, 생분해성 고분자, 생체 고분자 등 현대 인류사회에서 떼어 수 없는 분야인 고분자화학, 차세대 디지털 온라인 세상을 주도하는 반도체의 화학적 현상을 규명하는 반도체화학, 기후 위기를 극복할 탄소중립의 핵심인 환경화학 분야의 동향과 쟁점을 다루었다.

Ⅲ. 집필 내용¹⁾

본 총서에서 물리화학 분야를 7개 세부분야, 무기화학 분야를 8개 세부분야, 유

1) 본 절은 성영은 교수 (서울대학교) 가 집필하였다.

기화학 분야를 8개 세부분야, 응용화학 분야를 7개 세부분야로 각각 나누고, 각 세부분야마다 분야의 전문가들이 집필하였다. 따라서 학술원 자연 제1분과 회원 3명 등 국내의 화학 석학 총 43명이 공동 집필하였다. 본 총서의 각 분야의 내용을 간단히 요약하면 다음과 같다.

1. 물리화학의 동향과 전망

물질의 특성과 그 변화과정을 이해하는 것은 화학의 가장 기본적인 가정이다. 물리화학은 기본적인 원리에 기초하여 다양한 물질을 구성하는 분자계의 구조와 물리·화학적 성질 그리고 그 변화에 관여하는 화학반응을 설명하고자 하는 분야이다. 물리화학 분야에서는 기본적인 원리를 다루는 이론화학 (신석민), 컴퓨터를 이용하여 물질의 특성을 규명하는 계산화학 (이영민), 물질의 특성을 다루는 가장 근본적인 도구인 기체상 분광학 (김상규), 응집물질을 포함한 복잡한 분자계를 다루는 분광학 (조민행), 표면과 계면에 대한 물리화학 (강현), 그리고 생명 현상을 분자 수준에서 이해하고 새로운 재료를 탐색하는 물리화학 (이남기, 김태규)으로 나누어서 살펴보려고 한다.

이론물리화학은 근본적으로 물리학 이론, 특히 양자역학과 통계역학의 원리를 기반으로 물질의 특성과 변화를 설명하고자 시도한다. 양자화학은 물질의 양자상태 기술에서 가장 근본적인 도구이다. 따라서, 물질의 기저 및 여기 상태 물성, 화학반응, 동역학 등의 이해에 기본원리를 제공하고 있다. 기존 양자이론들의 성숙에 따라 이제는 새로운 형태의 양자이론 개발보다는 기존 이론들의 효율성 증대와 같은 추가 개발들이 주를 이루고 있다. 양자 정보학/컴퓨팅 분야가 이론적인 단계를 넘어 실제로 사용 가능한 단계로 넘어오면서, 기존의 고전 디지털 컴퓨터로 해결하기 어려웠던 문제들에 양자 컴퓨터가 얼마나 큰 역할을 할 수 있을지에 대한 기대감이 높아지고 있다. 통계열역학은 화학반응의 정확한 이해를 위하여 매우 중요하다. 최근에는 생체 시스템 및 재료 시스템과 같이 분자 간 상호 작용이 중요한 계로서 비선형성, 비평형, 무작위성을 특징으로 하는 복잡계의 통계역학적인 탐구가 활발하게 이루어지고 있다.

계산화학은 일상생활은 물론 특이성을 가지는 화학 세계에서 등장하는 다양한

화학종의 특성을 연구하거나 이들이 일으키는 변화의 과정은 물론, 그 근본 원리를 파악하기 위하여 이론과 전산 모사 방법을 결합하는 매력적인 연구 분야이다. 최근 지속되고 있는 중앙 연산 처리장치(CPU)의 고속화 및 병렬화는 물론 그래픽 연산 처리장치(GPU) 등과 같은 보조 장치들의 발전과 맞물려 계산화학은 엄청난 발달을 보이고 있다. 계산화학은 분자와 물질의 거동을 연구하기 위해 이론적 모델과 전산 알고리즘을 적용하여 분자 특성을 이해하는 데에 사용되는 강력한 도구이다. 재료 특성 예측에 광범위하게 사용되어 원자 및 분자 수준에서 재료의 거동과 특성에 대한 귀중한 통찰력을 제공하며, 특히 데이터에 기반한 기계학습을 통한 재료 특성 예측이 점점 더 많이 사용되고 있다. 미래를 내다보면 계산화학은 다양한 과학 분야에 지대한 영향을 미치고 복잡한 문제를 해결할 것으로 예상되며, 기술의 발전은 이 분야를 형성하는 데에 중요한 역할을 할 것이다.

기체상 분광학 및 반응동역학의 핵심 요체는 원자/분자와 빛의 상호작용에 의한 여러 현상들 (흡수, 형광, 인광, 이온화, 전자탈착, 이성질체화, 화학결합분해 등)을 기본으로 한다. 따라서 기체상 분자는 그 대상이 중성 원자/분자, 양이온, 음이온, 클러스터에 이르기까지 다양하며, 광원의 경우 또한 레이저로 생성 가능한 테라파), 마이크로파, 적외선, 가시광선, 자외선, 극자외선, X-선에 이르는 넓은 파장 영역과 아울러 펄스의 경우 나노초, 피코초, 펨토초, 아토초에 해당하는 광대한 시간 영역을 지니고 있다. 특히 실험실 규모를 넘어선 거대 시설인 전자 가속장치에서 생산되는 광원의 경우, 광대역 파장은 물론이고 극초단 및 고출력의 모든 특성을 고루 갖추고 있어 새로운 영역의 반응동역학 분야를 개척하고 있다.

응축상에 있는 분자는 서로 가까이 위치하여 분자간에 강한 상호작용을 하기 때문에 분자 분광학으로 얻은 스펙트럼은 단순히 분자의 내부 전이만이 아니라 분자 간 상호작용에 의한 변화도 반영한다. 따라서 응축상 분자 분광학은 분자의 동적인 특성과 상호작용을 연구하는 데 중점을 둔다. 응축상 분자 분광학은 분자의 전자 에너지 준위, 진동 상태, 회전 상태, 원자핵 스핀의 에너지 준위 및 주변 환경과의 상호작용 등을 조사하는데 자외선-가시 분광법, 적외선 분광법, 라만 분광법, 핵자기공명 분광법 등 다양한 기술과 방법이 사용된다. 시간에 따라 변화하는 화학 반응, 생물학적 분자, 전자들의 이동 및 이완 현상들을 연구하기 위해서는 시간 분해능이 가능한 극초단 분광학이 필요하며, 여러 개의 레이저 펄스를 이용

한 다차원 분광학이 개발되어 다양한 학문 분야에서 널리 활용되고 있다. 응축상 분자 분광학은 새로운 화합물의 구조 식별, 반응 메커니즘 연구, 분자 상호작용 분석 등에 사용되고, 생명과학 분야에서는 단백질, DNA, RNA 등의 생체분자의 구조와 동작 원리를 연구하는 데에 활용되며, 의약품 개발에도 중요한 역할을 한다. 또한, 재료과학, 환경과학, 나노과학 등 다양한 분야에서도 분석과 연구에 필수적인 도구로 사용된다.

화학적인 관점에서 볼 때, 표면/계면은 단순히 서로 다른 물질 상을 구분하는 경계라는 의미를 넘어서, 응축상 물체에서 화학적 변화가 시작되며 또한 가장 활발히 진행되는 장소이기도 하다. 주사터널링 현미경(STM) 개발을 시작으로 하여, 원자힘 현미경, 근접장 광학 현미경 등 여러 다른 근접장 물리적 양의 측정을 기반으로 하는 각기 다른 주사 현미경 기법들이 개발되어 고체 표면의 구조 연구에서 가장 널리 사용되고 있다. 표면에서 일어나는 동력학적 현상들에 대한 이해는 아직 불완전한 상태이다. 표면 층에서 원자 및 분자의 확산 운동, 격자 진동의 여기와 이완 과정, 금속 및 반도체 표면에서 전자의 여기/이완 과정과 수반되는 에너지 변환 과정, 들뜬 전자 상태 및 홀의 동력학적 특성 등을 이해하려는 연구가 현재 활발히 진행 중이다. 액체-기체 계면의 연구를 위하여는 매우 짧은 시간 동안에 액체의 표면 구조를 결정할 수 있는 실험 방법이 중요한 도구가 될 것이다. 여러 형태의 고체-액체 계면들 중에서 그 동안 가장 많이 관심과 연구가 집중된 시스템은 전극-전해질 수용액 계면이다.

생물리화학은 물리화학적 연구 이론 및 실험 방법론을 이용하여 다양한 생명 현상을 연구하는 다학제적 분야로서 단백질 수준에서 세포 내 현상 및 개체의 행동까지 포함하여 생체에서 일어나는 현상들의 근원적 질문에 대한 해답을 제시하는 것이 그 목표라 할 수 있다. 다양한 분광법을 이용하여 단분자 수준에서의 형광을 관측하는 것이 가능해지면서 생물리화학 분야는 획기적으로 성장하게 되었다. 물리화학 분야에서 개발된 초고속 분광법, 라만 분광법, 이광자 여기법 등 다양한 분광 기술들은 세포 이미징 분야에 적용되었고, 점차 확장되어 조직 및 개체 수준의 이미지를 얻는 수준으로 발전하게 되었다. 앞으로의 생물리화학은 살아 있는 세포에서의 연구가 중점이 될 것이라 쉽게 예상할 수 있다. 단일 분자 및 형광 현미경을 이용한 각종 이미징 연구 뿐만 아니라, NMR과 비선형분광학을 이용한

연구도 세포를 직접 연구하는 것이 향후 연구 방향이다. 이것이 더 발전하면, 세포에서 조직 수준 연구로 발전할 것이며, 향후 살아 있는 개체에서의 연구로 점차 발전해 나갈 것이다.

저차원 물질 및 2차원 물질은 최근 첨단 기술 및 과학 분야에서 큰 관심을 받는 혁신적인 소재이다. 저차원 물질 및 2차원 물질을 원하는 목적에 맞게 정확히 설계하기 위해서는 정밀한 물리화학적 특성 규명이 필요하다. 에너지 저장 및 변환 기술은 에너지 시스템을 최적화하고 지속 가능성을 촉진하며 더 깨끗하고 효율적인 에너지 솔루션으로의 전환을 촉진하는 데 중요한 역할을 한다. 분광학, X선 회절 및 전자 현미경과 같은 물리화학적 분석 기술은 에너지 저장 및 변환 장치에 사용되는 재료의 구조, 조성 및 형태에 대한 이해를 제공하므로 성능 및 안정성을 위해 재료 특성을 최적화하는 데 필수적이다. 표면 및 계면화학은 재료물리화학 분야에서 중요하고 필수적인 부분으로, 재료의 표면 특성, 표면 구조, 화학적 상태, 결합, 이온 교환, 흡착, 확산, 촉매 활성화, 생체 분자 상호작용 등 다양한 현상을 연구하는데 초점을 맞추고 있다. In-Situ/Operando 분석기법은 기존의 ex-situ 분석기법을 보완해줄 수 있는 분석기법으로, 실제 반응조건에서 물질의 성질의 변화를 실시간으로 규명하여, 물질과 반응에 대한 실시간적인 통찰을 제공해 줄 수 있다.

2. 무기화학의 동향과 전망

무기화학은 화학의 핵심 분야 중의 하나로, 유기화학에서 다루는 탄소 수소 결합을 이루고 있는 탄화수소를 제외한 모든 화합물을 다루고 있다. 따라서, 다양한 무기 화합물, 금속 및 비금속 물질에 관한 연구를 포함하며, 화학 반응 메커니즘, 구조, 화학적 그리고 물리적 성질 등과 같이 기초적인 학문분야뿐만 아니라, 촉매 연구, 신소재 개발, 에너지 저장 및 변환, 화합물 합성 및 분석 등 다양한 분야에서 중요한 역할을 하며, 이를 통해 물질과 화학 반응에 대한 심층적인 이해를 제공한다. 본 총서에서는 무기화학의 최근 동향을 심층적으로 이해하고자 무기화학 세부 분야를 유기금속화학 (이은성), 생무기화학 (남원우, 임미희), 무기광화학 (윤경병), 무기의약화학 (최진호), 무기고체화학 (황성주), 무기재료화학 (박남규), 나노화학 (임동권, 남좌민), 계산화학 (박지용, 백무현)으로 나누고, 그 분야의 대표 무

기화학자들이 최근 연구 동향과 앞으로의 전망에 대하여 다음과 같이 집필하였다.

유기금속화학은 금속 원자와 탄소 원자 사이에 결합이 있는 유기금속 화합물을 다루는 학문으로 화학 전 분야에서 활발하게 연구하고 있다. 예를 들면 유기금속 화합물을 합성하는 전통적이고 현대적인 합성 전략과 이러한 화합물의 특성을 분석하는 데 사용되는 분광학적 기법에 대해서 연구를 진행하고 있다. 또한, 금속-리간드 결합, 작은 분자 활성화, 그리고 전이금속 촉매에서 유기금속 화합물이 어떠한 중요한 역할을 하는지에 대한 이해를 제공하고자 하고 있다. 그리고 최근의 발전 동향과 응용 분야를 강조하며, 새로운 유기금속 화합물의 합성, 촉매, 녹색 화학, 최첨단 분광학 및 이미징 기술의 발전, 그리고 의약품, 재료 과학, 지속 가능한 화학 등에서 유기금속 화학의 실제 응용 분야를 다루었다. 마지막으로, 바이오 유기금속 화학의 발전, 혁신적인 재료 및 나노 기술의 발전, 그리고 유기금속이 미래에 어떤 역할을 할 수 있는지 등 유기금속 화학의 전망을 다루었으며, 유기금속 화학의 기원부터 잠재적인 미래 발전 가능성까지 아우르는 종합적인 관점을 제공하고자 하였다.

생무기화학은 무기화학의 원리와 원소를 기반으로 생물학적 시스템 내에서 무기원소의 역할과 상호작용을 밝히는 학문 분야이다. 생무기화학자들은 광범위한 실험 기술과 이론적 모델을 활용하여, 생물학적 환경에서 무기원소의 행동과 화학적 반응을 탐구하며, 이를 통해 무기원소의 생물학적 기능을 보다 깊이 이해하고 있다. 이 분야는 의학, 환경학, 에너지 공학 연구 등 다양한 분야에서 중요한 연구를 진행하고 있다. 예를 들면, 생무기화학은 무기원소와 생물학적 시스템 간의 상호작용을 이해하여 새로운 치료제나 약물 개발의 가능성을 모색하는데 도움을 주고 있으며, 환경 복원을 지원하기 위한 화학 도구를 개발하고, 신재생 에너지 기술의 진보에 기여하는 데도 관여하고 있다. 생무기화학은 무기화학과 생물학의 교차점에서 연구를 수행하고 있으며, 기초 과학에 대한 통찰력을 제공함과 동시에 다양한 과학 및 기술 분야에서 실질적인 응용 가능성을 제공하는 학문 분야로 자리 잡고 있다. 따라서, 이 분야의 연구는 무기원소와 생체 분자와의 상호작용의 이해에도 주력하고 있으며, 과학적 지식을 확장하고 사회적 문제 해결에 기여하는 중요한 역할을 하고 있다.

무기광화학 분야는 1970년대 초 이산화티탄에 자외선을 조사하면 물이 분해되

어 수소와 산소가 발생한다는 현상이 발견된 이후 이산화티탄을 이용한 물속이나 공기 중의 유해 유기물을 제거하는 이른바 환경촉매 관점에서 활발한 연구가 진행되어 왔다. 2000년대 들어와서 과도한 화석연료 사용에서 기인하는 기후변화 위기에 대한 정치사회적 우려가 크게 증가하면서 물과 태양에너지를 그린 에너지로 전환하는 방법을 찾기 위한 방편으로 최근 20여 년 동안 급격히 발전하였다. 특히 물을 분해하여 수소와 산소를 생성하거나 물을 분해하여 전자와 양성자를 생성한 뒤 이산화탄소와 결합시켜 탄소연료를 생성하는 연구가 활발히 진행되어 왔다. 그러나 물을 분해하여 전자와 수소이온 그리고 산소분자를 생성하는 반응은 매우 복잡한 반응이므로 반응속도론적이나 열역학적으로 매우 어려운 반응이다. 따라서 자연으로부터 그 방법을 찾기 위한 방편으로 천연광합성의 광합성시스템 II에 위치한 Mn_4CaO_5 물산화촉매 센터의 구조, 반응기작, 산화상태, 스핀상태 등을 밝히는 등 이 분야에 눈부신 발전이 되고있다. 천연광합성에서 얻은 인사이트를 가지고 고체 광촉매와 태양광을 이용한 물분해 시스템이 크게 발전해 왔으나 효율은 아직 미미하며 실제적인 응용가능성은 낮은 것으로 평가된다. 유기금속계 분자촉매를 이용한 물분해 광촉매와 이산화탄소 환원 광촉매 분야에도 많은 연구인력과 연구비가 집중되었으나 실용성과는 거리가 먼 수준에 머물러 있다. 인공잎사귀 분야와 물산화 광촉매를 코팅한 전극을 이용하여 태양광과 낮은 전압에서 물의 전기분해를 구현하는 광전기촉매 분야 연구도 오랫동안 진행되어 왔으나 이 분야도 대용량으로 발전하기 어려운 근본적인 문제를 가지고 있다. 종합적으로 볼 때 무기광화학분야는 그동안 나름대로 학문적인 발전은 있어 왔으나 새로운 패러다임의 무기광화학 분야가 개발되어야만 이 분야의 학문적인 발전과 실용적인 기여도가 있을 것으로 전망된다.

지난 20년 동안 화학을 기반으로 하는 나노과학의 발전으로 약물 전달, 조직 공학, 바이오 이미징 분야를 비롯한 생의학 응용 분야에서 새로운 무기 나노하이브리드를 탐색할 수 있는 길이 무기약화학 분야에서 열렸다. 지금까지 연구된 무기 나노하이브리드 중에 의료용 소재로 응용된 분야는 전통적 화학/방사선 치료법과 광치료, 면역치료, 이들의 조합 치료법을 포함한 첨단 치료법으로서 항암 치료법에 초점을 맞추고 있다. 무기약화학 분야에서는 나노-분자 및 나노-나노 소재간의 하이브리드를 통한 소재간 기능적 특성의 융합에 대하여 논하였다. 다양한

치료법에 따라 새롭게 설계된 무기 나노하이브리드의 응용성에 대해서도 논의를 하였으며, 새로운 학문후속 세대의 의약화학자와 나노과학자들이 추구하는 나노 의약화학 분야의 난제들을 극복하기 위한 새로운 전략을 제시하고자 하였다.

무기고체화학은 구성 원소들이 응집되어 있는 고체 상태로 존재하는 무기고체 화합물의 화학적 특성 및 반응 등을 대상으로 하는 화학의 한 분야이다. 무기고체 화학은 여타의 화학분야와는 달리 매우 큰 수의 원자, 이온, 분자들이 결집되어 집합을 이루고 있는 고체상태의 화합물을 다룬다는 점에서 각 구성 원소들이 독립된 개별 상태가 아닌 집단을 구성하고 있는 상태에서 발견되는 물리화학적 성질을 이해하기 위한 차별화된 접근법을 필요로 하고 있다. 최근 화학, 에너지, 전자, 전기, 기계, 환경 등 다양한 산업분야에 걸쳐 무기고체화합물은 핵심소재로서 자리를 확고히 하고 있으며, 그 중요성이 나날이 증가되고 있는 실정이다. 이러한 효율적인 무기고체화합물의 설계와 합성을 위해서는 무기고체화학적 원리에 기반한 결합 특성, 물성 및 반응성에 대한 깊이 있는 이해가 필수적이라고 판단된다. 본고에서는 무기고체화합물의 결정구조, 전자구조, 화학결합, 합성법의 특성에 대해 논하고 결정크기, 결합구조, 구조차원성 등 실제 무기고체화합물 개발시 필요한 주요 설계인자의 영향에 대해 다루었다. 나아가 무기고체화합물의 다양한 응용 분야, 즉, 촉매, 전극, 고체 전해질, 유전체, 압전체, 열전소재, 초전도체 등을 소개하고 이와 함께 최근 무기고체화학분야에서의 쟁점과 전망을 제시하고자 하였다.

태양에너지를 직접 전기에너지로 변환하는 태양전지 기술은 이산화탄소를 배출하지 않는 깨끗한 에너지이다. 화석연료 사용으로 인한 과도한 이산화탄소 배출은 지구온난화를 통한 기후 변화를 야기시켜 지구를 위협하고 있다. 2050년까지 이산화탄소 배출 양과 포집 양이 같아지는 목표를 달성하기 위해서 이산화탄소 배출이 없는 에너지 발생 기술이 요구되고 있으며, 태양전지 연구는 이러한 목표의 핵심에 있다. 에너지변환 효율이 높은 태양전지를 개발하기 위해서는 태양전지의 작동 원리의 이해와 함께 광학적, 전자적 특성이 우수한 광흡수체 개발이 필요하다. 본 집필에서는 웨이퍼 기반의 태양전지 소재인 실리콘, 박막 태양전지를 구성하는 화합물반도체와 칼코젠 화합물, 염료감응 태양전지의 유기금속화합물과 나노 이산화티타늄, 그리고 페로브스카이트 태양전지의 핵심 광흡수체인 할라이드 페로브스카이트 소재를 소개하고 이들 물질의 밴드구조 및 광전자 특성을 기

술하고 있다. 각 소재의 화학적 특성과 결정구조를 고찰하고 최신 기술의 동향에 대해서도 기술하였다. 또한 소재별 국내외 연구 동향도 함께 조사하였다. 2012년부터 태양전지 연구 분야에 등장한 할라이드 페로브스카이트 소재는 지금까지 발견된 태양전지 소재에 비하여 우수한 광전특성을 가지고 있어 단기간에 26% 이상의 고효율이 가능하였으며, 이는 박막 및 실리콘 태양전지 효율을 증가하는 성능이다. 본 집필에서는 기존 기술의 한계를 뛰어넘을 수 있는 새로운 태양전지 무기 소재 개발의 미래 목표에 대해서도 기술하였다.

무기나노입자 소재는 최근 20년간 나노기술의 발전과 함께 입자의 합성 기술 그리고 다양한 응용 분야에서 빠르게 진행되어 왔다. 본 책에서는 귀금속 나노입자와 비 귀금속 나노입자로 나누어 무기나노입자의 물질 특성과 특성에 따른 응용분야에서의 최신 연구 동향과 발전 현황을 망라하였다. 나노입자 합성법에 대한 이해를 바탕으로 매우 다양한 모양과 구조를 나노스케일에서 정교하게 조절하고, 나아가 대량생산도 가능한 수준에 도달하고 있음을 확인할 수 있었다. 무기나노입자는 구성 성분에 따라 고유한 광학적, 전기적, 자기적 성질을 가지고 있으며, 나노스케일에서의 민감한 특성 변화를 기반으로 질병과 관련된 표적 바이오마커의 빠르고 정확한 검출을 가능하게 하고, 나아가 생체내 분자 영상, 질병의 진단과 치료를 동시에 할 수 있는 새로운 혁신적 의료기술에의 적용이 활발하게 되고 있다. 에너지 분야에도 활용되어 태양전지, 태양광 촉매의 효율 개선, 열전 소재, 배터리 소재로 적용되어 성능 개선에 적용되고 있으며, 2023년 노벨 화학상이 수여된 양자점 나노입자 소재를 활용한 디스플레이 분야등은 이미 상용화 될 정도로 기술 수준이 성숙된 단계에 도달하였다. 발전 현황과 함께 바이오 분야에서의 연구가 필요한 영역, 새로운 무기나노입자 소재의 개발 동향 등에 대해서도 고찰하였다.

컴퓨터의 눈부신 발전과 함께 발전한 현대의 양자 계산화학은 복잡한 화학반응에 대한 구체적이고 정량적인 이해를 가능하게 하였으며, 이러한 성과를 선도한 연구자들에게 1998년과 2013년에 노벨 화학상이 수여된 바 있다. 본 서술에서는 유기금속화학 연구에 있어 양자 계산화학 연구 방법을 적용하는 계산 유기금속화학 연구 분야의 발전과 동향에 대해 소개하였다. 먼저 양자화학의 발전과 현실적인 분자를 다루는데 필수적인 계산 모형의 발전 과정을 기술하였으며, 다음으로

현재 유기금속화학 연구에 활발히 사용되는 양자 계산화학 연구 방법을 정리하였다. 계산 유기금속화학 연구 방법은 매우 다양한 유기금속화학 세부 연구 주제들에 적용되고 있음을 구체적인 사례를 들어 살펴보았다. 먼저 여러 단계로 구성되는 복잡한 촉매반응 과정을 기술하고 반응의 선택성을 이해하는데 이바지할 수 있음을 구체적인 사례를 통하여 설명하였다. 또한 금속 원자와 주족 원자의 공유 결합 특성, 리간드 비결백성 등 유기금속화학의 난제를 해결하는데 양자 계산화학의 역할을 살펴보았다. 이와 함께 생무기화학 연구에 있어 효소의 반응자리에서 일어나는 복잡한 반응과정을 이해하는데 양자 계산화학의 사용에 대해서도 논의를 하였다. 마지막으로 양자 계산화학 연구 방법을 적용할 때 연구자들이 주의해야 할 점 등에 대해서도 고찰하였다.

3. 유기화학의 동향과 전망

유기화학은 탄소를 포함하는 유기물을 다루는 학문으로 화학 분야에서 큰 비중을 차지하고 있다. 모든 생명체가 유기물로 구성되어 있어 이를 연구하는 유기화학은 생명의 근간이 되는 물질을 다루는 학문이라 할 수 있다. 또한, 유기화학은 지난 100년간 화석연료로부터 유래되는 각종 유기화합물을 합성하여 인류의 풍요로운 삶을 제공하였고 현대 화학산업의 중추적 역할을 담당하고 있다. 유기화학의 발달은 각종 농약과 비료의 생산을 통한 농업혁명을 주도했으며 인류의 식량난을 해결하는 데 크게 이바지해 온 반면에 이 과정에서 생산된 각종 유기물로 인한 환경오염 문제를 야기하고 있다. 유기화학 분야는 전통적으로 의약, 작물보호제, 전자재료와 식품 분야에서 크게 이바지해 오고 있으며 근래에는 에너지 및 환경 관련 첨단산업 분야에 이르기까지 다양한 영역에서 그 중요성이 점차 증가하고 있다.

특히, 의약 분야에서 각종 유기화합물은 엄청난 가치를 가지고 있으며 선진국에서의 신약 개발에 대한 투자는 날로 증가하고 있다. 고령화사회에 접어든 대한민국의 경우에는 의료관련 재정 부담이 날로 늘고 있으며, 사회적 비용이 커지고 있는 상황에서 신약 개발에 있어서 경쟁력을 확보하지 않은 경우에는 의약 주권이 위협될 수 있는 상황이다. 또한, 산업 분야에서 유기물 반도체의 개발 경쟁이

심화하고 있으며 기술 선점을 통한 막대한 수익 창출이 예상된다. 하지만 기존 재료를 대체할 수 있고 기능성이 뛰어난 화합물을 창출하기 위해서는 분자 단위에서의 합성과 특성 조절이 가장 중요한 요소이며 이를 위한 합성법 및 대량 합성을 위한 기술 개발이 요구된다. 에너지 환경 분야는 인류가 직면하고 있는 다양한 문제점의 해결을 위해서 전 세계가 공통으로 연구해야 할 분야이면서도 국가적 경쟁이 치열한 분야이기도 하다. 온실효과에 따른 지구 온난화 문제의 근원으로 화석연료의 사용을 들 수 있으며, 그 근본적인 원인을 해결하기 위한 해결책에 있어 유기화학이 중요한 역할을 담당하게 된다. 이처럼 유기화학은 경제적, 사회적 측면에서 매우 중요한 위치를 차지하고 있으며, 국가경쟁력의 확보를 위해 꾸준한 투자가 지속되어야 할 분야이다.

미지의 영역으로만 여겨지던 다양한 생명현상들이 일련의 화학적 변화로 해석이 되면서 화학 유전체학, 화학 생물학 등의 분야로 발전해 오고 있으며 다양한 유기화합물들이 생명현상의 이해를 위한 도구로 활용되고 있다. 각종 생리활성 유기 분자를 이용한 생체조직 및 세포의 바이오 이미지 처리와 유기화학적 방법을 이용한 유전자 조작, 생체분자들의 인공적인 합성에 이르기까지 다양한 영역에서 유기화학의 기여도가 높아지고 있다. 유기화학 분야에서는 헤테로원자 유기화학 (김용해, 윤소원), 화학 생물학 (박승범), 유기소재 및 형광소재 화학 (김도경, 윤주영), CH 활성화 반응 (장석복), 유기 광화학 (홍승우), 카보레인 화학 (이필호), 비대칭 유기화학 (류도현, 심수용), 천연물 합성 (한순규)으로 세분하여 집필하였다. 각 세부분야의 내용과 이슈, 그리고 쟁점들을 통해 이 총서에서 유기화학의 현황과 전망을 파악하여 기술하였다.

신규 합성방법론 개발 분야는 세계적으로 다양한 연구진들이 경쟁적으로 기존 패러다임을 뛰어넘는 합성법의 개발에 도전하고 있다. 최근 다양한 유기촉매 반응과, 가시광 촉매를 이용한 유기반응과 전기화학을 이용한 유기반응, 또한 이들 간의 다양한 융합으로 이루어진 복합촉매 반응 등이 촉매반응 분야의 새로운 연구 분야가 되고 있다. 국내에서도 다양한 연구진이 유기촉매, 광촉매반응 등 신규 분야에 도전하여 좋은 결과를 얻고 있다. 또한, 도전적인 구조를 가진 복잡 분자의 선택적 합성을 위한 반응과 전략의 개발도 합성방법론의 끊임없는 연구 주제 중 하나이다.

전이금속을 이용한 새로운 합성법 개발 분야는 전 세계적으로 많은 화학자가 연구에 참여하여 치열한 경쟁이 벌어지고 있는 분야이다. 이는 화학 분야 상위 저널에 가장 많은 분량을 차지할 뿐 아니라, 2000년대 이후 유기화학 관련 노벨 화학상 중 세 건이 촉매반응에 관한 것으로 보아도 그 산업적 중요성을 알 수 있다. 특히, 2000년대에 들어서 주목할 만한 흐름으로 C-H 활성화가 있다. 또한 전이금속 촉매를 이용한 효율적인 유기반응의 개발과 응용 분야에서 다양한 관점의 연구가 진행되고 있다. 이와 함께 다단계 연속반응으로 타겟 분자를 빠르고 경제적으로 합성하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

일반적으로 분자들은 빛에 노출되면 전자상태가 들뜨게 되며, 이때 전자 분포는 기본적인 바닥 상태에서의 분포와는 크게 달라진다. 이 변화는 분자의 화학적 성질과 반응성을 바꾸어, 바닥 상태에서는 볼 수 없던 새로운 반응성을 제공할 수 있다. 유기 광반응은 이런 화학적 성질과 반응성을 이용하는 방법이다. 가시광선을 활용하여 환경친화적인 반응을 개발하는 연구는 화학 분야 전반에 걸쳐 주목받고 있는데, 실제로 최근 10년 동안 빛을 이용한 다양한 반응에 대한 보고가 빠르게 증가하고 있다. 이에 발맞춰 새로운 광촉매, 광원, 반응기의 개발을 통한 유기반응 효율성 향상을 위한 노력도 계속 이어지고 있다.

비대칭 합성법 연구는 지난 세기 급속한 발전을 이루었고, 그 결과 2001년 비대칭 촉매반응 분야에 노벨상이 수여되었다. 이후 매우 빠른 기술적 발전에도 불구하고 현재까지도 의약품의 대량생산에 있어서는 상대적으로 기술난이도가 낮고, 비용이 저렴한 카이랄 분해 등의 방법이 많이 쓰인다. 따라서, 향후 연구 분야로는 기술적으로 어려운 타겟 분자의 비대칭 합성법을 효율적으로 도출하기 위한 연구 개발과 함께, 카이랄 물질의 분석법 및 카이랄 크로마토그래피 등 분리 방법에 관한 다각적인 연구가 필요하다. 상업화할 수 있는 프로세스의 개발을 위해서는 촉매의 고정화 및 재사용 기술, 플로우 화학 등 공학적인 측면도 함께 연구되어야 한다. 국내에는 카이랄 리간드의 스크리닝을 통한 전이금속 촉매반응 분야가 꾸준히 연구되고 있고, 최근에는 국내외에 C-H 결합 활성화를 통한 비대칭 반응에서도 성공적인 예가 보고되었다. 이와 함께 유기촉매를 이용한 합성법 개발도 점차 국내에서 늘어나는 추세이다.

천연물 전합성은 생체에서 생합성되는 복잡한 구조를 갖고 다양한 생리활성을

가지는 이차대사물을 화학적으로 합성하는 연구 분야로 여러 단계의 화학반응을 통해 목표 천연물의 합성을 화학적으로 달성해 나간다. 이때 모든 단계의 화학반응을 성공시켜 최종 목표 분자를 합성해야만 과제가 끝나는 학문적 특성으로 인하여 연구 기간이 다른 분야에 비해서 상대적으로 길다. 하지만 복잡한 구조의 천연물을 합성하는 과정은 이미 보고된 화학반응의 유용성의 가늠자가 되기도 하고, 새로운 반응 개발의 동력을 제공하기도 한다.

이십면체인 카보레인은 탄소-붕소 분자 클러스터의 한 종류로, 2차원 벤젠의 3차원 유사체로 인식된다. 3개의 구조 이성질체로 존재하는 카보레인 중 *o*-카보레인은 비편재화된 26개의 골격 전자를 가지며 σ -방향족 성을 나타내며 독특한 소수성 분자 표면을 가지는 구형 기하구조이다. 이러한 전자적 및 구조적 특성으로 인해 카보레인은 다양한 분야에서 유용한 응용성을 가지고 있다. 카보레인은 리간드로서 유기 금속 및 배위 화학, 중성자 포획 치료제 및 약리 활성 물질, 초분자 설계, 나노소재, 그리고 광전자학 분야에서 이용된다. 따라서 카보레인의 작용기화는 중요한 연구 분야 중 하나이다.

화학 생물학은 나노과학과 함께 지난 20년간 비약적으로 발전된 학문 분야로서 다양한 생명현상, 특히 질환에 관련된 생명체 내의 각종 작용을 분자 수준에서 이해하고 조절하기 위한 융합학문이며 유기화학적 접근법이 큰 부분을 차지하고 있다. 각종 생리활성 유기화합물을 이용하여 생체시스템을 선택적으로 제어하고, 그 변화를 체계적으로 분석함으로써 생체메커니즘에 대한 근본적 이해를 바탕으로 그 조절법을 제시하는 것을 목표로 하고 있다. 특히 인간의 질환에 관련된 다양한 생체시스템의 이해는 새로운 기전의 치료용 약물을 개발하고자 하는 연구와 직접적으로 연결된다. 전통적으로 미지의 영역으로 여겨지던 생명현상의 화학적인 이해를 바탕으로 시작된 융합학문 분야이다.

분자인식 및 분자 센서 연구는 특정 화합물의 존재 및 농도를 광학적 특성 변화로 인식할 수 있는 유기화합물의 개발에 관한 연구이며, 현재 질병 진단 및 이미징 처리 등의 의료분야 응용에 연구가 집중되고 있으며 환경 분야에서 유해/오염 물질의 검출에도 활용한다. 다른 분석법에 비해서 저비용으로 효율적 검출이 가능하기 때문에 유용한 분자 센서의 개발은 고부가가치 화학산업 발전을 위해서도 매우 중요하다.

인간 생활에 필요한 성질과 기능을 지닌 물질에 대한 수요는 갈수록 다양해지고 끊임없이 증가하고 있기 때문에 21세기는 화학 및 화학 관련 산업 분야에서 새로운 발견을 기반으로 한 신소재 창출을 수반하는 혁신적 연구 분야의 개척이 요구되는 시점이며 이를 통해 기존 유기화학의 한계를 돌파해야 할 상황이다. 이런 측면에서, 유기화학 분야는 타 화학 분야들과 연계 및 융합을 통해 지속해 발전해 나가야 한다.

4. 응용화학의 동향과 전망

오늘날 화학의 가장 큰 이슈는 고령화 시대와 감염병 유행에서의 건강한 생명 유지, 기후변화위기 극복, 그리고 지구환경 보존이라 할 수 있다. 응용화학은 이 이슈들이 산업과 화학제품에서 구현될 수 있도록 연구와 신기술 개발에 매진하고 있다. 그래서 응용화학 분야에서는 표면화학 (정동영), 전기화학 (박현서, 성영은), 나노화학 (현택환, 박정원), 생물화학 (박태현, 한지숙, 서상우, 김병수), 고분자화학 (오준학), 반도체화학 (김지현), 환경화학 (이창하, 윤제용)으로 세분하여 집필하였다. 각 세부분야의 내용과 이슈, 그리고 쟁점들을 통해 이 총서에서 응용화학의 현황과 전망을 파악하도록 하였다.

생명에 대한 과학의 발전으로 인류는 전례 없이 긴 수명을 유지할 수 있게 되었다. 이에 대한 화학의 기여는 지대하다. 생명 현상에 대한 화학 메카니즘과 생명 유지를 위한 효소(enzyme)와 같은 핵심 화학물질의 이해 등이 그것이다. 생물화학은 그 어느 때보다도 더욱 활발히 인류의 수명연장과 함께 더 나은 건강한 삶을 위해 노력하고 있다. 코로나 사태와 같은 감염병에 대한 백신, 각종 질병과 노화 등을 극복하기 위한 연구개발이 그 예이다. 그리고 기후변화위기와 지구환경 이슈의 해결을 위한 화학의 기여이다. 소위 탄소 중립의 실현과 관련된 기술이라 할 수 있다. 석유, 석탄, 천연가스와 같은 화석연료가 배출하는 온실가스가 기후변화를 일으켜 전 지구적으로 심각한 재난을 야기하여 살기 어려운 지구환경을 만들고 있기 때문이다. 그렇지만 우리가 사용하는 과학기술 제품이나 먹는 음식 등은 기본적으로 탄소로 이루어진 화학물질이다. 현대사회에서는 탄소를 사용하지 않을 수는 없는 것이다. 그래서 탄소를 사용은 하되 그 사용량을 줄이거나 재사용하

고, 탄소를 사용하지 않아도 되는 분야에서는 탄소 대신 다른 대체기술을 도입하는 것이 중요하다. 이것이 탄소 중립 혹은 넷제로(Net-zero) 개념이다. 우리나라를 비롯한 전 세계 대부분의 나라가 2050년 온실가스 배출 총량을 0으로 만드는 탄소중립을 달성하겠다고 선언했다. 이제 이 목표는 단순한 선언을 넘어 미국과 EU를 중심으로 수출 규제 등 각종 법규를 통해 산업의 생태계 자체를 바꾸고 있다. 즉, 이 목표와 무관한 산업이나 기술은 사라질 수밖에 없다는 것이다. 더 가까이는 올해 3월 우리나라는 2030년까지 온실가스를 2018년 대비 40% 감축하겠다고 유엔에 보고하였다. 응용화학의 대부분 연구나 기술개발도 이 탄소중립과 연계되어 있다 할 수 있다.

표면화학은 고체-기체, 고체-액체, 액체-기체 등 표면 혹은 계면에서 일어나는 화학반응을 다루는 분야인데, 특히 응용화학으로서 표면화학은 수많은 산업 공정, 에너지 생산 및 환경 정화에 필수적인 역할을 수행하고 있다. 표면화학의 원리는 촉매의 설계와 최적화에 중요한데, 이를 통해 반응 속도가 향상되고 선택성이 개선될 수 있다. 본 총서에서는 표면화학의 대표적인 응용 분야인 촉매에 초점을 맞추어, 촉매의 개론, 촉매의 응용, 그리고 다양한 분석 방법 및 이론 연구를 소개하고 이를 바탕으로 표면화학의 중요성을 확인하는 데 초점을 맞추고 있다. 촉매는 에너지 생산과 소비 산업에서 원유 정제, 수소 생산, 고분자 합성 등 다양한 곳에서 응용되고 있으며, 특히 약품 및 화학물질 생산에 필수적이며, 의약품 및 농약 등의 제조에도 촉매가 높은 영향력을 발휘한다. 환경 보호를 위해서는 촉매가 대기오염 저감, 폐기물 처리, 환경 정화 등 다양한 분야에서 사용되고 있다. 또한, 최근 신기술 분야에서는 나노 기술과 생체 응용 분야에서 촉매가 핵심적인 역할을 하고 있으며, 미래 사회의 지속 가능한 발전을 위한 중요한 연구 분야로 주목받고 있다. 이와 관련한 여러 쟁점을 논하고 있다. 그리고 이 분야의 전망은 이론과의 융합에 있음을 밝히고 있다. 반응 메커니즘의 깊은 이해와 고급 계산 도구의 활용을 통해 연구자들은 다양한 응용 분야에서 효율적인 촉매 시스템을 개발할 수 있으며, 미래를 위한 녹색과 효율적인 기술의 돌파구를 모색하는 데 매우 중요한 전환점이 될 것이라는 것이다.

전기화학은 전기에너지와 전극 표면의 화학종이 산화-환원되는 화학반응 사이의 관계를 연구하고 응용하는 화학의 한 분야이다. 본 총서에서는 전기화학을, 물

질 합성에 주로 응용되는 전해셀 반응, 에너지 생산에 주로 응용되는 갈바니셀 반응, 그리고 기초 화학반응의 이해를 통해 물질 검출에 응용되는 전기화학 센서 반응으로 나누고 각각의 연구 동향을 살펴보고 있다. 현재 응용화학의 가장 대표적인 성과 중 하나인 이차전지(배터리), 수소연료전지, 그리고 수전해와 같은 신에너지가 전기화학을 응용한 분야이다. 리튬 이온이 탄소 음극과 니켈, 코발트, 망간 산화물로 이루어진 양극 사이를 이동하면서 산화와 환원 반응을 통해 전기가 흐르는 화학적 원리로 작동하는 리튬 이차전지를 소개하고 있다. 그리고 향후 지금의 액체 전해질 대신 고분자나 세라믹 전해질을 사용하는 전고체전지, 그리고 성능이 훨씬 뛰어난 리튬-황전지, 리튬-공기 전지로 나아갈 것을 말한다. 전기화학의 응용의 또 다른 중요한 분야 중 하나로 수소기술을 들 수 있다. 물을 전기분해하여 수소를 생산하는 수전해와, 수소를 산화시켜 전기를 만드는 연료전지를 소개하고 있다. 그리고 전기화학을 이용한 질소화합물 등 화학물질 합성을 논하고 있다. 그 밖에 광전기화학과 전기화학 분석기술 등을 기술하고 있다. 응용화학으로서 전기화학의 각종 쟁점과 향후 전망을 내놓고 있다.

나노화학을 위한 나노기술은 ‘새로운 산업혁명’을 견인할 수 있는 기술로 간주될 정도로 상당한 파급효과를 가지고 있다. 나노화학은 기능성과 효율성이 높은 물질의 개발을 통해 소재 산업의 부가가치를 높일 수 있는 기반으로 작용하기에 본 총서에서 이에 대한 내용을 서술하고 있다. 또한 나노화학은 정보통신 관련 제품이 가지고 있던 집적도나 속도의 한계를 넘어설 수 있고, 유전자 수준에서 질병을 진단하고 치료하는 방법을 개선할 수 있으며, 환경오염의 원인과 결과를 정밀하게 측정·제어할 수 있는 응용으로 나아갈 수 있음을 여러 사례를 통해 소개한다. 본 총서에서는 특히 나노입자에 초점을 맞추어 원리, 종류, 합성, 분석, 응용을 기술하고 있다. 응용화학으로서 나노입자는 유연하고 신축성 있는 전극 제조, 나노의학에의 응용, 바이오센서와 치료장비에의 적용, 이차전지, 수전해, 연료전지의 촉매로의 이용, 나노촉매를 통한 화학 물질 합성에 이용되고 있음을 말하고 있다. 코로나 사태와 관련한 COVID-19과 나노기술이라는 흥미로운 주제도 다루고 있다. 현재 인류에게 가장 큰 위협으로 대두된 신종 감염병의 예방, 지속가능한 에너지 기술, 기후변화 위기 속 환경 보호 등 전 지구적인 당면 과제에 대응하고 이를 풀어나가는 데 있어 나노화학의 역할과 전망에 대해 고찰하고 있다.

생물화학은 기존 석유화학 산업이 친환경 바이오 기반 산업으로 전환하고 있고, 합성생물학 및 시스템생물학 기술 개발이 중요해지고 있어 본 총서에서 이와 관련한 주제들을 다루고 있다. 또 고령화시대에 건강을 지키기 위한 의료 기술 발전에서 부각된 신약 개발과 바이오센서 기술을 소개한다. 신약 개발에 엄청나게 큰 비용이 소요되기에 기존 약물의 제형을 변화시켜 큰 효과를 볼 수 있는 나노의약 연구 동향 또한 다루고 있다. 여기에 첨단 재생의학 분야에서 3D 바이오프린팅 소재화학 기술의 중요성을 부각시킨다. 이런 연구 동향에 맞추어 본 총서에서는 미생물을 이용한 바이오화학 소재 생산, 합성생물학, 시스템생물학, 바이오센서, 나노의약, 3D 바이오프린팅 소재 등에 대한 현재 기술 동향을 살펴보고 이 기술들에 대한 전망을 내놓고 있다.

고분자화학은 고분자 합성을 기반으로 하며, 제조된 고분자 구조와 성질을 이해하여 새로운 소재의 개발 및 특성 개선을 연구하는 학문 분야이다. 이를 통해 기능성, 내구성, 가공성, 생분해성 등 다양한 속성을 가진 고분자 소재를 개발하여, 혁신적인 기술과 제품을 만들어내는 것을 목표로 한다. 현재 우리는 고분자 시대(또는 플라스틱 시대)에 살고 있다. 고분자 소재는 섬유, 코팅, 접착제, 의약품 전달체, 에너지 저장 재료 등 다양한 형태로 가공되어 우리 삶의 질을 높여주고 편의성을 제공하는 데 큰 역할을 하고 있다. 그런데 지난 70여 년 인류에 가장 큰 혜택을 가져다준 고분자 물질인 플라스틱이 이제는 지구환경과 생태계를 위협하는 물질로 인식되고 있다. 미세 플라스틱이 그것이다. 고분자화학은 이를 해결하기 위해 바이오 소재를 기반으로 하는 생분해성 플라스틱 개발에 매진하고 있다. 본 총서는 고분자화학의 최근 연구 동향과 전망에 대해 서술하고 있다. 고분자가 기존 무기물 및 금속 기반의 소재와 달리 원하는 형태로 손쉽게 가공할 수 있으며, 분자 설계 및 합성을 통해 특성을 조절할 수 있어 범용 소재뿐만 아니라, 전자 및 에너지 소자, 보건 의료, 인공지능, 지속 가능 기술 등 다양한 첨단 산업 분야에 응용 될 수 있음을 잘 소개하고 그 전망을 내놓고 있다.

반도체화학은 반도체 소자 구현의 핵심 분야이다. 본 총서에서는 어떻게 화학이 반도체 소재 및 소자에 깊이 관여하고 있는지 그 내용을 서술하고 있다. 반도체 소자는 크게 전류가 흐르는 채널 역할을 하는 반도체, 반도체 채널과의 접합, 배선 등을 위한 금속, 그리고 절연 기능을 수행하는 유전체로 구성되는데 먼저

high-κ 유전체와 low-κ 물질의 연구 현황을 소개한다. 대표적인 반도체와 유전체로서 실리콘(Si)과 실리콘 다이옥사이드(SiO₂)를 말하면서 현재 가장 활발히 연구되고 있는 알루미늄 옥사이드(aluminium oxide; Al₂O₃) 등의 high-κ 유전체와 organosilicate glass 등 여러 종류의 low-κ 물질을 다룬다. 그리고 반도체 세정과 관련한 화학으로 건식 세정과 습식 세정을 소개하고 그 발전 방향과 전망을 논하고 있다. 이어 반도체 후공정 기술로 3차원 패키징과 RDL (re-distribution layer)을 다룬다. 마지막으로 식각과 관련하여 건식과 습식 식각을 소개하고 비교한다. 그리고 환경친화적 식각 공정 등 반도체 공정과 지구온난화, 그에 대한 화학의 역할을 설명하고 있다.

환경화학은 그 범위가 무척 넓어 본 집필에서는 수질화학(water chemistry)으로 국한하고 있다. 수질화학은 물속에 존재하는 화학물질들(용존 혹은 입자성 물질들)의 화학적 거동에 관한 학문 분야이다. 수질화학에서의 물은 지표수, 지하수, 해수 등의 자연수뿐만 아니라, 인공적으로 발생하거나 제조되는 하·폐수, 수돗물, 산업용수 등도 포함하는데 이와 관련한 화학을 논한다. 그리고 인류 활동으로 발생하는 다양한 수질오염물질들(호소의 부영양화를 일으키는 질소 및 인계 오염물질, 중금속, 잔류성 유기오염물질, 소독부산물, 미량유기오염물질, 미세플라스틱 등)에 관한 이슈들을 다룬다. 이 수질오염물질들의 처리 기술에 관한 연구들도 수질화학의 중요한 분야로 자리 잡게 되었는데, 상당수가 화학적 처리 기술에 기반을 두고 있어 본 총서에서 이를 소개한다. 즉, 수질오염물질(주로 유기오염물질)의 거동과 처리에 관한 화학에 중점을 두고 수질화학의 연구 동향을 서술한다. 그리고 미래의 수질화학은 글로벌 물 문제에 대응하기 위한 학문 분야로서 타 화학 분야들과 연계 및 융합을 통해 지속적으로 발전해 나갈 전망을 밝히고 있다.

IV. AI시대, 화학의 미래 가치와 책무²⁾

21세기에 들어 지구촌의 패권 경쟁은 날로 심화되고 있다. 경제 안보가 쟁점으

²⁾ 본 절은 임기철 박사 (광주과학기술원 총장) 가 집필하였다.

로 부각되면서 과학기술과 산업의 혁신이 세계질서 재편의 핵심 변수로 작동하고 있음은 누구도 부인할 수 없는 명제가 되었다. 과학기술이 역사 변동의 동인임은 이미 4차 산업혁명이라는 어구에 잘 드러나 있는 것이다. 문제는 이러한 희망의 메시지 곁에 기후변화와 탄소 중립, 코로나 같은 팬데믹의 위협 등 혼란과 불확실성 역시 여전히 상존한다는 점이다.

지식이란 무엇인가? 인지능력을 지닌 인간이 기록이라는 수단을 갖게 되면서 우리는 역사라는 개념을 세웠다. 한 세대의 삶을 후세에게 전달할 수 있는 흔적이 기록으로 남으면서 다음 세대는 그보다 나은 삶을 추구해왔다. 끊임없는 변화의 역사, 혁신이 시작된 것이다. 그 동력은 지식이었다. 이렇듯 우주에 발 딛고 있는 지구에 대한 이해와 천체의 신비로움을 풀어내려는 인류의 호기심은 끝없이 이어진 발견의 과정을 거쳐 지식으로 축적돼온 것이다. 자연 현상에 대한 끊임없는 물음과 해답을 구하는 과정은 지식의 진보를 추구해온 과학의 단초가 되었다.

우리의 산업화 과정이 절정에 이르렀던 지난 20세기 말, 지식 기반 경제라는 용어로 시대를 정의하던 때가 있었다. 이어서 디지털 경제와 4차 산업혁명 시대의 막이 오르고 지금은 인공지능이 그 자리를 채우는 중이다. 결코 오지 않을 듯싶었던 AI는 이미 우리 곁에 자리하고 있다. 그와 함께 벗어나 살아야 할지 혹은 그를 도구로 부리면서 만물의 영장임을 재차 확인하면서 삶을 누릴지 아니면 그에게 지배당할지 상상 속에 소설로 그리다 이제 눈앞에 닥친 격이다. 하물며 그 지력과 전반적인 역량이 우리의 평균을 넘어선다고 하니 자존감의 유지는커녕 자괴감이 엄습할 따름이다.

1. 화학, 기초과학으로서의 미래 가치

이 시대에 기초과학이란 어떤 의미일까? 어떤 예기치 않은 경이로움이나 충격으로 우리의 미래를 두드릴 것인가. 기초과학을 흔히 자연과학과 수학으로 구분한다. 교과목을 기준으로 자연과학은 크게 물리학, 화학, 생물학, 지구과학으로 나누는 게 보편적이다. 이 중 화학은 어떤 물질의 구성에 관한 원리를 밝힐 뿐만 아니라 새로운 물질을 합성해내는 분야로서 나머지 분야들의 공통적인 속성을 지닌다.

자연에 존재하는 물질 이외에 인간에 의해 만들어지는 물질, 즉 합성 과정은 화

학 분야의 독특한 속성이다. 이러한 관점에서 기초과학 중에서도 화학은 창조의 과정이며, 다시 응용 과정을 거치면서 전혀 새로운 제2의 물질이 출현하기도 한다. 이때 전혀 의도하지 않았던 물질이 생성되거나 발견되기도 하는 이른바 우연의 과정(serendipity)도 기초과학의 빼놓을 수 없는 역사의 일부를 채우고 있다.

이 같은 우연적 발견의 과정은 물질의 근본을 분석하는 물리학적 현상 연구에서도 있었지만, 그보다는 실험 도중에 예기치 않게 나타난 어떤 흔적을 추적하면서 비롯된 경우가 적지 않았다. 그 결과 새로운 물질로 확인되었고, 그 과정을 재현하면서 화학적 합성방법이 개발된 것이다. 이 물질에는 새로운 이름이 붙여지기도 하고, 이를 출발 물질로 하여 다른 물질 또는 소재가 만들어지기도 한 일련의 과정이 과학의 역사를 장식해왔다.

20세기 중반까지 새로운 물질의 확인과 소재의 개발은 화학 분야가 주도해왔다. 하지만 영원히 잊혀지지 않을 과학사의 한 장면은 생물학 분야에게 그 자리를 내어 주는 계기가 된다. 다름 아닌 1953년 왓슨과 크릭이 DNA의 이중 나선 구조를 규명하여 노벨상을 수상한 것이다. 이어서 DNA의 유전정보를 전달하는 메커니즘과 함께 mRNA가 발견되면서 미생물학은 의학 분야와 함께 인간의 생명 유지와 그 현상의 연구에 필수적인 분야로 떠오르게 되었다. 이러한 시각에서 보면 화학은 물리학과 접점을 통해 과학적 원리와 지식을 생명체로 연결해주는 다리의 역할을 지속해왔음을 알 수 있다.

응용과학이나 공학은 쓸모를 우선으로 하지만, 기초과학은 미래의 쓸모를 현재의 인내에서 찾는 기다림의 미학이 필요한 분야인 것이다. 지구를 포함한 우주와 자연이 존재하고 유지되는 근본원리를 탐구하고 체득하는 게 기초과학이 지닌 가치다. 그리고 기초과학의 법칙이나 원리를 활용하여 인류에게 필요한 물질과 재료, 소재와 기구, 시스템을 만들면서 문명의 역사는 지속되고 있다. 현재 우리가 누리고 있는 디지털 문명의 출발도 처음엔 쓸모없을 듯싶었던 연구들의 집합들로 이루어진 것이다.

2. 자연과학과 인문사회과학의 경계와 지식의 접점

세계사와 우리의 역사에서 1774년이란 시점을 주목해 보자. 산업혁명의 불꽃이

일었던 영국에서는 아담 스미스의 국부론 출간, 미국의 독립, 조선의 22대 국왕인 정조대왕의 즉위, 이 모두가 일어난 해가 바로 1774년이다. 세 사건 모두 각 지역에서 커다란 변화의 물결이 일어나던 시기로 볼 수 있다. 경제학 분야에서 아담 스미스가 인간의 습속과 시장의 기능을 ‘보이지 않는 손(Invisible hand)’으로 표현한 것은 중요한 의미를 갖는다. 당시 산업혁명의 대전환적 양상을 관찰한 결과를 상징한 개념이기 때문이다.

이를 자연과학에서의 역사적 관점과 비교해본다. 그중 하나가 빛의 존재와 증명이다. 가시광선 이외의 빛이나 바람이 존재하는 것은 틀림없지만 보이지 않는다는 측면에서 어쩌면 경제학적 사고의 흐름과 상통한다. 하지만 자연과학에서는 최초의 노벨 물리학상 수상이 ‘X-선의 발견’에 주어지면서 ‘눈에 보이지 않는 것을 찍을 수 있다’는 기대감과 사진으로 빛의 존재를 입증할 수 있게 되었다.

이렇듯 존재하되 볼 수 없었던 현상을 직접 확인할 수 있게 된 계기는 인류의 인식 과정에 일대 혁명을 가져온 것과 다름 없다. 이는 존재론과 현상학적 측면에서 인간의 사고의 흐름과 지식 체계에 획기적인 전환을 가져온 것으로 확신한다. 자연과학적 발견과 철학과의 접점이 생긴 것이다.

3. 글로벌 난제의 해결과 과학기술인의 책무

인류의 지적 호기심과 새로운 발견을 통한 지식의 축적은 어느 시대에서든 중요하다. 그렇다면 인류가 현재 마주하고 있거나 미래에 닥쳐올지 모를 난제의 해법에 다가서는 유일한 길은 무엇일까? 인류의 생존과 소중한 가치를 위협하는 글로벌 난제들의 해결은 당장 주력하지 않을 수 없는 과제다. 물론 과학과 기술의 무분별한 활용과 남용의 결과로 빚어진 난제들도 적지 않다. 그 해법을 찾으려면 다시 과학과 기술에 의존할 수밖에 없지만 바람직한 선순환의 고리는 이전과는 달라져야 할 것이다. 당장은 과학적 지식보다는 문제에 적용할 수 있는 기술이 필요한 게 대부분인 까닭이다.

혁신은 새로운 길을 찾아가는 과정이다. 글로벌 차원의 난제들을 풀어가려면 통찰이 담긴 기술혁신이 필요하다. 자연과학과 인문사회과학이 융합된 다학제적인 사고 속에서 통찰력을 기르고, 자유 속에서 창의와 혁신의 동력을 키워가야 하

는 이유가 여기에 있다. 기후변화위기와 환경 안보, 식량 안보, 경제 안보, 보건의료 안보, 에너지 안보 등의 실현에 과학기술인의 기여가 기대되는 시대인 것이다.

V. 본 총서의 활용

21세기 중반을 향해 가면서 물리화학, 유기화학, 무기화학, 응용화학 분야 등의 화학은 더욱 그 깊이와 넓이를 더하며 발전하였고 앞으로도 더욱더 그러하리라 예상한다. 화학의 전 분야에서 연구의 현황과 쟁점, 그리고 전망을 내 놓은 본 총서는 다음과 같이 활용할 수 있을 것이다.

1. 화학 분야 중 물리화학, 유기화학, 무기화학, 응용화학 분야의 기술 발전 과정과 현 수준을 일목요연하게 보여주고 있다. 따라서 이 분야의 과학정책을 수립하는 정부 기관, 각 기업의 기획 및 투자 담당, 진로 결정을 지도해야 하는 고등학교나 대학교 등에 매우 유용한 자료가 될 것이다.
2. 전문가들이 제시한 앞으로의 연구 방향과 현재의 쟁점 사항 등은 이 분야를 연구하고 있는 대학원이나 공공연구기관, 기업연구소에서 연구 방향을 결정하고 연구 문제를 해결하는 데에 좋은 지침서가 될 것이다.
3. 과학의 깊이가 더해지고 내용이 더 넓어지는 학문 발전은 타 과학 기술 분야 뿐 아니라 우리 사회의 문화, 윤리, 제도 등에도 큰 영향을 미친다. 따라서 본 총서는 의학, 농학, 공학뿐 아니라, 인문, 사회, 법학, 경제 전문가들에게도 사회 현상의 변화와 문제를 예견하고 또 그 해결책을 찾는 데 유용한 자료가 될 것이다.
4. 막연히 화학 전공을 원하는 대학 진학생들의 적성에 맞는 세부분야 선택에 올바른 판단과 결정을 내릴 수 있는 지침서가 될 것이다.

제1장 이론화학: 양자정보와 복잡계 통계역학

신석민*

I. 이론화학의 개요

물질의 특성과 그 변화과정을 분자수준에서 이해하는 것은 화학의 가장 기본적인 가정이다. 이론물리화학은 기본적인 원리에 기초하여 다양한 물질을 구성하는 분자계의 구조와 물리·화학적 성질 그리고 그 변화에 관여하는 화학반응을 설명하고자 하는 분야이다. 새로운 물질을 만들어내는 화학의 고유한 기능을 위해서는 분자계의 성질을 설명, 예측할 수 있는 이러한 지식이 매우 중요하다고 할 수 있다. 생체물질을 이루는 복잡한 분자들의 구조적 특이성과 작용원리에 대한 근본적인 이해는 생명현상의 신비를 푸는 해답을 제공할 수 있다. 이론화학의 최근의 연구동향은 기본적인 이론체계를 정립하는 데에 그치지 않고 분자계의 구조와 움직임을 실제로 모방함으로써 보다 직접적이고 구체적인 지식을 얻고자 하는 노력으로 특징 지워질 수 있다. 이러한 경향은 빠르고 기억용량이 큰 컴퓨터의 지속적인 발전의 영향을 크게 받았다고 할 수 있다. 물질을 구성하는 미세 입자들을 기술하는 양자역학과 다수의 입자들의 집합적인 특성을 설명하는 고전역학과 통계역학의 이론들을 실제로 적용하기 위하여 필요한 계산들을 이제는 빠르고 정확하게 수행하는 것이 가능해지고 있다. 컴퓨터를 이용하여 물질의 특성을 규명하는 연구 분야는 계산화학(Computational Chemistry)이라고 하며 가장 빠르게 발전하고 있는 분야이다. 계산은 실험 및 이론과 함께 과학적 탐구의 기본적인 세 축을 이루고 있으며, 과학연구의 새로운 패러다임을 가져오고 있다. 최근에는 기계학습(machine learning)과 심화학습(deep learning)에 기반한 인공지능(Artificial Intelligence) 방법론들을 화학 연구에 적용하는 노력들이 활발해지고 있다. 계산화학 분야는 별

* 서울대학교 교수

도의 장에서 자세히 다루고 있다.

이론화학은 근본적으로 물리학 이론, 특히 양자역학과 통계역학의 원리를 기반으로 물질의 특성과 변화를 설명하고자 시도한다. 양자화학은 물질의 양자상태 기술에서 가장 근본적인 도구이다. 따라서, 물질의 기저 및 여기 상태물성, 화학반응, 동역학등의 이해에 기본원리를 제공하고 있다. 동시에, 양자화학에 바탕을 둔 다양한 양자화학이론들은 컴퓨터의 도움으로 이제는 화학연구의 필수적인 도구로 자리잡고 있다. 대표적인 양자이론으로는 Coupled Cluster(CC), Multi-Reference(MR), Density Functional Theory(DFT), 시간중속 DFT(TDDFT) 등을 들 수 있고 특히 DFT/TDDFT는 효율성과 정확도를 겸비하여 가장 대중적인 양자이론으로 자리잡고 있다. 기존 양자이론들의 성숙에 따라 이제는 새로운 형태의 양자이론 개발 보다는 기존 이론들의 효율성 증대와 같은 추가 개발들이 주를 이루고 있다. 이러한 상황에서 주목할 사항은 첨단 연구개발에서 점차 양자효과가 큰 물질의 개발에 많은 노력들이 경주되고 있고 따라서 이를 위해 강상전자효과(Strong Electron Correlation)의 기술에 양자화학 이론가들의 관심이 집중되고 있다. 양자 시스템의 효율적인 시뮬레이션을 위해 양자 컴퓨터의 필요성이 제안된 지 40년이 흘러 지금 우리는 양자 컴퓨팅 시대의 시작을 목격하고 있다. 양자 정보학/컴퓨팅 분야가 이론적인 단계를 넘어 실제로 사용 가능한 단계로 넘어오면서, 기존의 고전 디지털 컴퓨터로 해결하기 어려웠던 문제들에 양자 컴퓨터가 얼마나 큰 역할을 할 수 있을지에 대한 기대감이 높아지고 있다. 특히, 양자 화학적 특성을 가진 분자와 재료 시스템의 전자구조 시뮬레이션은 양자 컴퓨터가 큰 잠재력을 발휘할 수 있는 분야로 주목받고 있다.

양자화학에서는 분자 하나하나의 성질을 연구하는 반면, 실험에서 다루는 물질은 아보가드로 수 정도의 많은 수의 분자들로 구성되어 있다. 통계열역학에서는 개별 분자의 미시적 성질과 실제로 관찰되는 거시적 성질을 통계적인 방법을 이용하여 연결한다. 대부분의 화학반응은 용액 중에서 일어나며, 용액 중의 화합물은 많은 수의 용매 분자와 접촉하고 있기 때문에 양자화학에서 다루는 분자와는 그 성질이 다르고 용매분자의 성질과 영향은 통계적으로 취급해야 한다. 따라서 통계열역학은 화학반응의 정확한 이해를 위하여 매우 중요하다. 최근에는 생체 시스템 및 재료 시스템과 같은 복잡계의 통계역학적인 탐구가 활발하게 이루어지고

있다. 복잡계는 분자 간 상호 작용(intermolecular interaction)이 중요한 계(system)로, 비선형성(non-linearity), 비평형(non-equilibrium), 무작위성(stochastic)을 특징으로 한다. 최근에는 발전된 컴퓨팅 기술을 바탕으로 인공지능(AI)을 활용한 화학적 분석이 대두되고 있다. 인공지능은 사전에 구축되어있는 학습 데이터를 기반으로 다양한 화학 물질의 정보를 학습하여, 학습되지 않은 새로운 물질 데이터에 대한 정보를 예측하게 된다. 인공지능/머신러닝 기법은 비약적으로 발전하며 많은 연구 분야에 상상하지 못했던 영향을 주고 있다. 화학 연구 역시 기존의 실험, 이론적 계산에 더하여 인공지능 분야와의 융합을 통해 더욱 비약적인 발전을 이룰 수 있을 것이다.

II. 이론화학의 연구동향

1. 양자화학

1) 전자구조이론

화학자는 분자와 재료 시스템의 구조적 정보를 바탕으로 그들의 전기적/자기적 특성을 예측한다. 이 정보는 신약, 신축매, 신소재의 개발을 가속화 하는 데 중요한 역할을 한다. 이러한 특성 예측 과정에서 양자 화학 분야의 전자구조 및 양자 동역학 방법론은 핵심적인 이론적 도구로 활용된다. 최근 전산 기술의 발전, 특히 중앙 처리 장치(CPU), 그래픽 처리 장치(GPU), 그리고 양자 컴퓨터의 발전은 복잡한 분자와 재료에 대한 연구 가능성을 열고 있다. 실제로, 전자구조 및 양자 동역학 분야는 실제 시스템에 가까운 모델을 효과적으로 시뮬레이션 할 수 있는 방법론 개발에 중점을 두고 발전하고 있다. 이로 인해 양자화학 연구는 단순히 이론적인 관점에 머무르지 않고 실질적인 문제 해결에 큰 기여를 하고 있다.

전자구조 방법은 ‘시스템의 크기’, ‘전자 상관(electron correlation)’, ‘해밀토니안’, ‘온도’, 그리고 ‘시간’이라는 다섯 가지 차원에 주목하여, 실제 시스템에 근접한 모델을 구축한다. 이 중 첫 번째 차원인 ‘시스템의 크기’는 생화학 단백질과

열역학적 극한인 재료 시스템과 같이 굉장히 큰 시스템의 전자구조를 파악하려는 연구 방향을 의미한다. 대표적인 방법론들로는 선형비례 방법과 분할정복 방법이 있다. 선형비례 방법들(DFTB, DLPNO)은 시스템의 지역적 특성을 활용하여, 계산량이 시스템 크기에 선형적으로 비례하게 증가하도록 하는 방법이다.¹ 한편, 분할정복 방법들(FMO, DMET, DMFT)은 큰 시스템을 작은 부분으로 나누어 각 부분의 지역적 문제를 해결하고, 그 결과를 종합하여 전체 시스템의 특성을 추론하는 방법이다.²

‘전자 상관’이라는 두 번째 차원은 평균장 이론으로 설명하기 어려운 강상효과(strong correlation effect)가 중요한 분자 및 재료 시스템의 전자구조를 규명하기 위한 연구 방향이다. 전이금속을 포함한 착물 및 클러스터 그리고 전이금속 산화물 재료 등이 이러한 시스템에 해당한다. 이를 위한 대표적인 방법론으로는 텐서 네트워크 방법과 선택적 배치간 상호작용 방법이 있다. 텐서 네트워크 방법들(DMRG-MPS, DMRG-PEPS)은 표면적 법칙에 기반하여 강상효과의 지역성을 파악하며, 이를 통해 계산량이 지수함수적으로 증가하는 것을 방지한다.³ 한편, 선택적 배치간 상호작용 방법들(SHCI, CIPSI, ASCI)은 중요한 전자배치를 선별적으로 고려함으로써 계산량의 지수적인 증가를 피한다.⁴

세 번째 차원은 ‘해밀토니안’이며, 이는 비상대론적 순이론 해밀토니안에 추가적인 결합 항이 들어오는 경우를 뜻한다. 대표적인 예시로는 중금속에 의한 전자 스핀과 오비탈의 각운동량 결합, 플라리톤 반입자를 형성하는 전자와 전자기장의 강한 결합, 플라론 반입자를 형성하는 전자와 핵의 강한 결합 등이 있다. 섭동이론을 활용한 근사적인 접근법이 주로 사용된다. 하지만, 결합항이 강할 경우 새로운 해밀토니안에 대한 고유 상태를 직접 얻기도 한다. ‘온도’라는 차원은 절대 영도가 아닌 유한한 온도에서의 전자 상태를 고려하는 연구 방향을 나타낸다. 이 차원은 특히 고온 초전도체와 같이 특정 온도를 기점으로 전자 상태의 상변이가 일어나거나, 전이금속 클러스터와 같이 바닥상태 근처의 에너지 밀도가 높은 화학 시스템을 연구하는데 중요하다. 유한 온도에서의 혼합 상태를 기술하기 위해 앤실라(ancilla)를 활용한 방법론이 대표적이다.⁵ 이 방법론에서는 분자 및 재료 시스템에 앤실라라고 불리는 욕조 역할을 하는 가상의 공간을 추가하고, 허시간 변화 알고리즘을 이용해 열적 상태를 얻는다. 이 열적 상태로 부터 열적 평형 밀도 연산자

를 얻어 원하는 유한한 온도에서의 성질을 얻을 수 있다.

마지막 차원인 ‘시간’은 전자구조의 동적 변화를 탐구하는 연구 방향으로, 그 중요성이 매우 커서 양자 동력학이라는 독립적인 분야로 분류한다. 양자 동력학 분야에서는 아토 초, 펨토 초, 그리고 피코-나노 초와 같이 다양한 시간 척도에서 발생하는 전자구조의 변화를 연구하며, 이를 위해 다양한 접근법을 사용한다. 먼저, 아토 초 동력학은 고정된 핵 주변에서 전자의 운동에 주목한다. 분자나 재료가 빛을 흡수했을 때 응답을 연구하는 분광학이 대표적인 예이다. 이와 같은 응답 성질은 주파수 영역 또는 시간 영역에서 연구된다. 주파수 영역에서의 연구는 시간 의존 섭동이론을 바탕으로 한 선형 또는 비선형 응답 이론이 가장 대표적이다.⁶ 높은 조화파 발생과 같이 높은 차수의 비선형 응답 상태가 중요한 경우 시간 영역에서의 방법론(ML-MCTDH, Trotter-type)을 택한다.

펨토 초 양자 동력학은 전자 운동과 핵 운동의 결합이 파동 묶음의 시간 변화에 어떤 영향을 미치는지 탐구하는 분야이다. 비단열 분자 동력학이라고도 부르며, 광화학 반응이 대표적인 예시이다. 시간에 따라 변화하는 파동 묶음을 어떻게 효율적으로 근사하는지가 방법론의 핵심적인 부분이다. 시간의존 변분법 방법(MCTDH)과 준-고전 분자동력학 방법(AIMS, FSSH)을 바탕으로 다양한 방법론들이 제안 되고있다.⁷

피코-나노 초 동력학 분야는 주로 바닥 전자상태 포텐셜 에너지 표면에서 핵의 통계적인 움직임을 파악하는데 초점을 맞춘다. 이는 화학 반응의 자유 에너지 표면을 계산하는데 중요한 연구 방향이다. 이 동력학에서 중요한 관건은 긴 시간 동안 시뮬레이션을 효과적으로 수행하는 것이다. 이를 위해, 연구자들은 에너지와 에너지 기울기를 최대한 효율적으로 얻는 방법에 대해 깊이 탐구하고 있다. 특히, 양자 전자구조 정보들을 활용하여 반응성 역장(ReaxFF)⁸ 또는 기계학습 알고리즘⁹을 개발하는 연구가 활발히 진행 중이다.

빛을 흡수한 물질내부에서 일어나는 다양한 동역학에 대한 관심도 태양에너지의 활용이라는 측면에서 증대되고 있다. 시 시신경을 통한 시각현상, 푸른 단백질의 형광(GFP), 광합성, DNA/RNA 및 단백질의 광손상 등의 광생명화학(Photobiology), 단일항분해(singlet fission) 현상 등을 통한 광전지(photovoltaics), 빛에너지 활용 분자모터 등 빛에 의한 다양한 현상들이 연구되고 있다. 많은 경우에 있어서 이러

한 과정은 하나 이상의 전자상태(state)간 발광 및 비발광 전이들로 이루어져 비단열(Nonadiabatic) 분자동역학이 필요하다. 이러한 비단열동역학은 기본적으로 Born-Oppenheimer 근사가 적용되지 못하는 난해성에 기인하여 다양한 방법들이 개발되어 왔다. 핵의 양자효과를 기술하는 MCTDH(Multi-Configuration Time-Dependent Hartree), 혹은 고전적 전자상태간 hopping을 활용하는 Surface Hopping법 및 Exact Factorization등이 존재한다.

아토초 영역에서 일어나는 현상들 예를 들어 강전자파 하에 놓여있는 물질의 동역학, 빛흡수동역학 및 전자자체의 동역학을 위해 실시간(Real-Time) 동역학들이 개발되어 활용되고 있다, 이는 기존 에너지계산 대신 오비탈이나 밀도들의 시간에 따른 변화를 직접 계산하여 구하게 된다. 앞으로 비단열 분자동역학을 고체 상 까지 확장하여 폴라론, 엑시톤 등 다양한 가입자들(quasi-particle)의 시간종속 동역학에 대한 순 이론적 연구들도 예상된다. 특히, 지금까지 물성 위주의 고체연구에서 시간종속 현상에 대한 확장은 고체 특성 규명에 있어 새로운 차원의 진보가 예상된다.

2) 밀도범함수이론

물질의 전자 구조를 정확하게 예측하는 것은 현대 화학 및 재료 연구에서 매우 중요하다. 뉴턴의 운동 방정식을 통해 거시적인 물질의 동작을 구하는 것과 마찬가지로, 양자계에서는 슈레딩거의 운동 방정식을 통해 물질의 에너지 상태를 얻을 수 있다. 양자화학은 이러한 슈레딩거의 운동 방정식의 해를 구하여 물질의 에너지 상태와 전자 구조를 분석하여 물성과 화학 반응을 이해하는 학문이다. 슈레딩거의 운동 방정식의 해를 구하기 위해서는 전자를 포함한 입자들 사이의 모든 상호작용을 고려해야 한다. 전자의 수가 증가할수록 슈레딩거의 운동 방정식의 자유도가 기하급수적으로 늘어나므로 계산의 기술적인 어려움도 증가한다. 양자 계산 화학 연구는 이러한 어려움을 극복하기 위해 다양한 계산 방법을 개발하는 것을 목표로 하며, 방법에 따라 필요한 자원의 수준 및 결과의 정확도 차이가 크다. 이중 밀도범함수법(Density Functional Theory, DFT)은 상대적으로 적은 계산 시간과 필요 컴퓨터 자원에도 불구하고 실험 관찰 결과와 상당히 일치하는 예측을 할

수 있다고 보고되어, 현재 관련 분야의 연구에서 가장 많이 사용되는 계산법 중 하나이다.

1964년에 밀도범함수 이론의 근간이 되는 중요한 정리가 증명되었다.¹⁰ 이 정리에 따르면, 에너지 밀도범함수를 이용하여 전자밀도 정보만으로 물질의 기저상태 에너지를 계산할 수 있다. 이후 콘-삼 방법과 같이 유효포텐셜을 활용하여 전자밀도를 쉽게 얻는 방법의 개발과 컴퓨터 자원의 발전으로 인해 밀도범함수 이론을 실용적으로 활용할 수 있는 기반이 마련되었다. 그러나 정확한 에너지 밀도범함수의 형태는 아직 알려지지 않았기 때문에 현재 DFT 계산에서는 다양한 근사범함수를 사용한다. 특정 연구 분야에서는 특정 근사범함수가 성공적인 결과를 다수 도출한 바 있으며, 따라서 각 연구 분야마다 선호하는 DFT 방법이 다를 수 있다. 예를 들어, 유기 화학 분야에서는 B3LYP와 같은 혼성범함수 계열을 선호하는 경향이 있고, 고체 재료 분야에서는 PBE를 기반으로 하는 방법을 선호하는 경향이 있다. 이처럼, 근사범함수 개발에 다방면의 노력을 기울임에도 불구하고, 모든 계에 사용 가능하며 정확한 결과를 제공하는 범용범함수는 아직 발견되지 않았다.

근사범함수의 개발 방법은 크게 제일원리와 경험적 접근법으로 구분된다. 제일원리 방법은 인위적인 가정을 최소화하고 양자화학의 근본 원리와 물리, 화학적 조건을 만족하면서 체계적으로 정확도를 높이는 접근법이다. 최신의 예로는 2015년에 개발된 SCAN 범함수가 있으며, 이는 meta-GGA 범주에 속하며 기존에 개발된 PBE(GGA 수준) 및 TPSS(meta-GGA 수준)를 기반으로 확장되었다.¹¹ SCAN은 알려진 17개의 정확한 교환-상관 에너지 범함수의 제약 조건을 모두 만족하도록 설계되었다. 이 범함수는 비활성 기체, 젤리움, 결정 구조 예측, 열역학 및 촉매 계산 등에서 매우 정확하거나 GGA 수준 이상의 정확한 결과를 제공하는 것으로 알려져 있으며, 현재 다양한 분야에서 그 성능이 평가되고 있다.

반면에, 경험적인 방법들은 이미 알려진 실험값이나 기준값과 유사한 결과를 얻기 위해 다양한 가정을 적용하고 매개변수를 임의로 조정하는 방식이다.^{12,13} 제일원리에 따라 체계적으로 개선하는 방법은 더 많은 제약 조건을 충족시킴으로써 계산 방법이 복잡해지고 계산 비용이 증가하더라도 항상 더 정확한 결과를 보장하지 않는다. 이에 비해 혼성범함수 계열과 같은 경험적인 범함수들은 이러한 제약을 만족시키지는 못하지만 자유롭게 개발할 수 있는 장점이 있어 선호된다. 그

러나 경험적인 방법들은 매개변수 결정에 사용된 특정 훈련 데이터셋에 최적화되어 있으므로, 적용하고자 하는 대상의 특성이 훈련 데이터셋과 다른 경우 정확도와 신뢰성을 보장할 수 없으며, 결과의 해석에 주의가 요구된다. 나아가, 훈련 데이터셋과 확연히 다른 시스템에 대해 검증 없이 사용하는 것은 부적절하다.

초기에는 제일원리 방법을 통해 근사범함수를 개발하는 것이 선호되었지만, 최근에는 경험적 방법으로 개발된 범함수들이 주목받고 있다. 그러나 경험적 방법들은 특정 계에 최적화되어 있으며, 때로는 과적합 현상을 보일 수 있으므로 사용자는 연구 목적과 대상에 적합한 방법을 신중히 선택해야 한다.¹⁴ 따라서 모든 물질의 특성을 대표할 수 있는 거대한 훈련 데이터셋을 설계하고 최적화하는 방향으로 관심이 집중되고 있다. 그러나 실제로는 모든 물질의 특성을 대표할 수 있는 완벽한 훈련 데이터셋은 존재하지 않으며, 실제로 존재한다 하더라도 정확한 범함수 형태에 대한 이해 없이 거대한 훈련 데이터셋에 최적화하는 것은 불가능하다. 인공지능은 범함수의 수학적 형태에 대한 사전 지식 없이도 기계학습을 통해 범함수를 개발할 수 있으므로, 다양한 전략으로 훈련 데이터셋과 기계학습 알고리즘을 개발하는 방향으로 연구가 진행되고 있으며, 그 결과에 대한 기대가 크다.

최근에는 제일원리와 경험적 방법을 혼합한 형태로 개발하는 경향이 주를 이루고 있다. 물리적, 화학적인 제약 조건을 만족하는 범함수 형태에 매개변수를 도입하여 최적화하는 방식을 사용함으로써 제일원리를 크게 벗어나지 않으면서 기준 값에 상당히 근접한 결과를 얻고자 하는 의도이다. 여기서 중요한 것은 최적화 과정에서 사용할 비용함수 선택에 대한 전략이다.¹⁵ 기존의 근사범함수 개발 방법들은 가장 큰 문제점으로 체계적인 개발 전략이 부재하다는 점이 지적된다. 예를 들어, LDA에서 GGA로, 그리고 meta-GGA로 단계적인 개선을 시도하였음에도 불구하고, 계산 결과가 더 나빠지는 경우가 종종 발생하여 범함수의 개선이 실질적으로 입증되지 않았다. 때로는 단계적인 개선 원칙이나 제약 조건을 무시한 경험적 범함수의 성능이 더 우수할 수 있지만, 이러한 경우에는 결과를 해석하고 추후 개선에 활용할 수 있는 정보가 부족하다. DFT 계산에서는 범함수와 전자밀도가 사용되기 때문에, DFT 계산의 오차는 범함수의 부정확성으로 인한 범함수 오차와 전자밀도 오류로 인한 밀도기인 오차라는 두 가지 요인에 의해 발생한다. 근사범함수를 사용하는 한, 밀도의 부정확성에 기인한 밀도기인 오차가 존재하므로, 단

순히 전체 오차값을 기준으로 범함수의 정확도를 판단하는 것은 오해를 초래할 수 있다. 최근에는 밀도보정 효과에 관한 관심이 높아지고 있으며, 제일원리와 경험적인 접근법을 종합하고 밀도기인 오차에 대한 정보를 추가하여 근사범함수의 성능을 향상시키는 다양한 시도가 이루어지고 있으므로 정확한 밀도범함수 개발을 위한 돌파구를 제시할 것으로 기대된다.

3) 양자정보와 양자컴퓨팅

양자 시스템의 효율적인 시뮬레이션을 위해 양자 컴퓨터의 필요성이 제안된 지 40년이 흘러 지금 우리는 양자 컴퓨팅 시대의 시작을 목격하고 있다. 양자 컴퓨터들이 최신 슈퍼 컴퓨터 성능을 능가하는 ‘양자우위’의 임계점인 50큐비트(qubits)를 돌파하고 있으며, 실제로 2019년에는 구글이 53큐비트 시커모어(Sycamore) 프로세서를 통해 양자우위에 도달했다는 보고가 있었다.¹⁶ 양자 정보학/컴퓨팅 분야가 이론적인 단계를 넘어 실제로 사용 가능한 단계로 넘어오면서, 기존의 고전 디지털 컴퓨터로 해결하기 어려웠던 문제들에 양자 컴퓨터가 얼마나 큰 역할을 할 수 있을지에 대한 기대감이 높아지고 있다. 특히, 양자 화학적 특성을 가진 분자와 재료 시스템의 전자구조 시뮬레이션은 양자 컴퓨터가 큰 잠재력을 발휘할 수 있는 분야로 주목받고 있다. 그러나 이러한 양자 이점을 실현하기 위해서는 두 가지 주요 도전 과제를 극복해야 한다. 첫 번째는 양자 컴퓨터에서 발생하는 오류를 효과적으로 줄이는 것이며, 두 번째는 한 세기 동안 전자구조 시뮬레이션에 최적화된 고전 알고리즘을 뛰어넘는 양자 알고리즘을 개발하는 것이다.

먼저, 양자 컴퓨터는 왜 오류가 발생하는 걸까? 양자 컴퓨터의 핵심 요소인 큐비트는 정보를 유지하기 위해서 외부 환경과 완전히 격리되어야 하지만, 정보 제어와 결과 확인을 위해선 외부와 상호작용 해야한다. 이러한 상충하는 요구로 인해 양자 컴퓨터는 불가피하게 오류를 발생한다. 이런 오류를 갖는 양자 컴퓨터를 noisy intermediate-scale quantum(NISQ) 장치라 부른다.¹⁷ NISQ 시대의 양자 컴퓨터는 통계적인 방법을 통해 오류를 보정할 수 있고, 오류 완화 기법이 활발히 개발되고 있다.¹⁸ 한편, 이상적으로 이 오류를 제거할 수 있는 양자 오류 보정 방법도 제안 되었다.^{19,20} 이 방법은 매우 강하게 얽힌 상태에 큐비트 정보를 인코딩 하

여, 큐비트 정보에 오류가 발생하더라도 이 얽힌 상태의 정보를 통해 이를 보정한다. 이러한 오류가 없는 큐비트를 사용하는 양자 컴퓨터를 *fault-tolerant* 양자 컴퓨터라 부른다. 그러나, 큐비트 1개를 보호하는 강한 얽힌 상태를 구현하기 위해서는 수많은 추가적인 큐비트가 필요할 것으로 예상되어, 이러한 양자 컴퓨터의 개발은 가까운 미래에 이루어질 것으로 보기는 어렵다.

양자 화학 및 응집 물리학 분야에서는 전자구조 시뮬레이션에서 양자 이점을 얻을 수 있는 양자 컴퓨팅 알고리즘을 개발하고자 노력하고 있다. NISQ와 *fault-tolerant* 양자 컴퓨팅 알고리즘을 구분하여 연구가 진행 중이다. 현재의 NISQ 장치는 큐비트가 정보를 유지하는 시간이 제한적이며, 두 큐비트간의 논리 연산 시에 오류 발생 확률이 있다. 이 장치를 사용하는 알고리즘은 약 100개 이하의 회로 깊이(*circuit depth*)와 1000개 이하의 논리 연산(*quantum logic gate*)으로 구성되어야 한다.¹⁷ 따라서, NISQ 양자 컴퓨팅 전자구조 알고리즘은 회로 깊이와 양자 논리 연산의 수를 최소화 하는 방향으로 개발되고 있다. 대표적인 예로, 전자구조의 바닥상태를 시뮬레이션 하기 위한 *variational quantum eigensolver(VQE)* 방법이 있다.²¹ 이 방법은 양자컴퓨터와 고전 컴퓨터를 함께 사용하여, 양자 컴퓨터의 회로 깊이와 연산 수를 최소화 한다. 양자 컴퓨터는 바닥 상태 파동함수를 표현하며 관련 정보를 제공하는데 사용되고, 고전 컴퓨터는 에너지 최적화를 위한 계산을 하는데 활용된다. 2020년에는 구글의 실제 *Sycamore* 프로세서를 사용하여 VQE 알고리즘을 기반으로 한 평균장 하트리-폭 시뮬레이션이 보고 되었다.²² 평균장 이론을 넘어선 파동함수를 양자 컴퓨터로 표현하기 위한 노력들도 진행되고 있다. 대표적으로 *unitary coupled cluster(UCC)* 방법과 강상관계 전자구조를 표현하기 위해 텐서 네트워크 기반 방법들(QMPS 또는 QTNS)이 있다. 하지만, 하드웨어의 제약 때문에 아직은 극단적으로 최적화된 고전 알고리즘을 뛰어넘지는 못한 상황이다.

한편, 현재 존재하진 않지만 이상적인 *fault-tolerant* 양자 컴퓨터를 사용했을때는 어떤 전자구조 문제에서 양자 이점을 얻을 수 있을지에 대한 연구도 활발히 진행 중이다. 미래의 양자 컴퓨팅 알고리즘을 최적화 함으로써 고전 알고리즘을 뛰어넘을 수 있는지에 대해 탐구한다. 이런 연구의 예시로는 전자구조 바닥상태 에너지를 예측하는 ‘양자 위상 추정(*quantum phase estimation, QPE*)’,²³ 바닥상태

파동함수를 얻는 ‘단열 상태 준비(adiabatic state preparation, ASP)’²⁴ 바닥상태 파동함수 또는 유한한 온도에서 앙상블 전자 상태를 얻는 ‘양자 허시간 변화(quantum imaginary time evolution, QITE)’²⁵ 응답 성질 연구를 위한 ‘양자 실시간 동역학(quantum real-time electron dynamics)’²⁶ ‘비단열 분자 동역학 알고리즘’²⁷ 등이 있다.

2. 통계열역학

1) 복잡계/비평형 통계열역학

복잡계는 분자 간 상호 작용(intermolecular interaction)이 중요한 계(system)로, 비선형성(non-linearity), 비평형(non-equilibrium), 무작위성(stochastic)을 특징으로 하는 다체계(many-body system)이다. 비평형 통계 역학은 개별 분자에 대한 정보(위치, 운동량, 구조, 물성 등)를 바탕으로 수많은 분자로 구성된 다체계 물성의 시간에 따른 변화를 기술한다.²⁸ 따라서, 비평형 통계역학은 생체 시스템 및 재료 시스템과 같은 다체계를 연구하는 데 필수적이다.

복잡계는 본질적으로 비선형적(non-linearity)이다.²⁸⁻³⁰ 복잡계의 물성과 상전이를 결정하는 분자 간 상호 작용에는 반데르발스 힘(van der Waals force) 등이 있다. 이 힘들은 분자 간 거리의 함수일 뿐만 아니라 매우 비선형적이다. 또한, 생체 시스템 및 재료 시스템에 빛, 외력, 열 등 자극(perturbation)을 가하면, 자극에 대한 복잡계의 반응(response) 역시 비선형적인 경우가 많다.³¹ 예를 들어, 수많은 고분자 가닥으로 이루어진 고분자 용융체(polymer melts)에 외력을 주어 변형을 하게 되면, 고분자 용융체에 가해지는 응력(stress)과 변형(strain)의 관계는 매우 비선형적이다.²⁹ 고분자 용융체의 변형 정도에 응력이 비례하지 않고 비선형적인 점탄성(viscoelasticity)을 보인다.

복잡계는 평형 상태에 쉽게 도달하지 못하고 종종 비평형 상태(non-equilibrium state)에 오랫동안 머문다.²⁸ 복잡계를 구성하고 있는 분자들은 단백질, 고분자, 콜로이드와 같은 거대분자(macromolecules)인 경우가 많다. 거대분자는 수많은 원자가 결합을 통해 연결되어 있기 때문에, 원자들이 다 같이 확산하는 등 집단 운동

(collective motion)을 하게 된다. 거대분자가 아니더라도, 액정(liquid crystal)과 같이 긴 분자들이 배향을 같이 하면서 집단 운동을 하는 경우도 있다.²⁹ 집단 운동을 하는 거대분자는 주위의 용매 분자들보다 훨씬 느리게 움직이기 때문에, 쉽게 평형 상태에 도달하지 못한다. 거대분자의 분자량이 커지는 것뿐만 아니라, 낮은 온도와 높은 밀도에서는 집단 운동이 매우 느려져서, 거대 분자 또는 복잡계는 평형에 도달하지 못하고 비평형 상태에 계속 놓이게 된다.

복잡계의 거동은 무작위(stochastic)해서, 복잡계의 물성을 정하는 것이 어려워 보인다.³⁰ 하지만, 비평형 통계역학을 이용하면 복잡계의 물성을 손쉽게 구할 수 있다. 예를 들어, 단백질을 수용액에 놓고 위치를 관찰하면, 단백질의 위치가 무작위로 변한다. 이는, 단백질을 둘러싼 물 분자들에 대한 정보를 관찰하지 못하고 잃어버렸기 때문에(missing information), 물 분자가 단백질에 가하는 힘이 무작위하게 느껴지기 때문이다. 이러한 잃어버린 정보는 비평형 통계역학의 초석이라고 할 수 있는 변동분산원리(fluctuation-dissipation theorem)에 따라 가늠해 볼 수 있다.^{28,30} 변동분산원리에 따르면 단백질의 확산계수는 물 분자들에 의한 마찰계수와 온도의 비율이고, 무작위 운동을 하는 단백질의 확산계수를 결정할 수 있다.

비평형 통계역학은 비선형성, 비평형, 무작위성을 보이는 다체계를 이해하는 이론적인 도구이다. 현대 과학과 공학이 관심이 있는 계는 모두 다체계이기 때문에 비평형 통계역학은 물질세계를 이해하는 근간이며, 생체 시스템과 재료 시스템을 이해하는 데 모두 활용된다. 생체 시스템을 구성하는 단백질, DNA와 같은 생체 분자를 이해하기 위해서도, 생체막, 세포핵 등 세포 소기관을 이해하기 위해서도 분자 간 상호 작용에 의한 비선형성, 비평형, 무작위성을 고려해야 한다.³¹ 예를 들면, 암세포의 암전이(metastasis)는 암세포의 이동도(migration)와 밀접한 관계가 있다. 암세포의 이동도는 세포의 주기와도 밀접한 관련이 있으며 암세포의 주위 환경에도 영향을 많이 받는다. 즉, 암세포와 주위 세포 사이의 비선형적 상호 작용에 의해 이동도가 결정되며, 암세포의 위치를 시간에 따라 측정하면 무작위해 보인다. 또한, 암세포는 자체적으로 화학 에너지를 소비하며 이동하기 때문에 암세포는 비평형 상태에 지속적으로 놓여있다. 이러한 암세포의 이동도는 persistent random walk(PRW)등의 비평형 통계 역학 모델로 정확하게 기술하고 예측할 수 있다. 이를 통해서 암세포의 주기와 주위 환경 등의 조건에 따른 암세포의 이동도

를 체계적으로 비교하고 해석할 수 있는 이론적 모델을 정립할 수 있다.³²

반도체, 배터리 등에 쓰이는 소재는 모두 응집상으로 비선형적 분자 간 상호작용이 중요하며, 외부 자극에 비선형적 반응을 보이는 경우가 많다. 게다가, 고분자 등은 유리 전이 온도 아래에서는 비평형 상태에 놓여 있기 때문에, 이러한 소재를 이해하고 설계하는 데에 비평형 통계 역학이 필수적이다.²⁹ 예를 들어, 고분자 고체 전해질(solid polymer electrolyte)은 가공성이 뛰어나고 액체 전해질에 비해서 안정성이 높아 차세대 고체 전해질로 연구가 많이 되고 있는 소재이다. 고분자 고체 전해질의 문제는 리튬 이온의 확산이 느려 이온 전도도가 높지 않다는 점이다. 따라서, 리튬 이온의 확산 메커니즘을 규명한다면, 높은 이온 전도도를 지닌 고분자 고체 전해질을 설계할 수 있을 것이다. 고분자 고체 전해질 내 리튬 이온의 확산은 고분자의 다양한 거동에 영향을 받는데, 고분자 사슬을 따라서 이동하는 움직임(intramolecular hopping), 고분자 사슬의 구조 변화(conformational relaxation)에 따른 영향, 한 고분자에서 다른 고분자로 리튬 이온이 이동하는 현상(intermolecular hopping) 등 매우 복잡한 거동을 보인다. 리튬 이온의 속도 자체 상관 함수(velocity autocorrelation function)와 변동분산원리 등 비평형 통계 역학의 원리 등을 활용하면 이러한 복잡한 리튬 이온의 확산 메커니즘을 규명할 수 있다.³³

2) 생체시스템 통계열역학

이번 세기 단일분자 형광 이미징 실험기술의 비약적 발전으로 단일 효소의 반응시간 확률분포나 세포 내 생성되고 소멸되는 단백질 분자 개수를 실시간으로 측정하는 것이 가능케 되었다. 이 초고해상도 실험법들은 이들 작은 크기의 화학 반응계는 거시적 화학반응계(macroscopic reaction system)와는 달리 화학반응을 통해 생성 및 소멸되는 분자의 농도나 반응 시간이 평균 주변으로 크게 요동치며 그 평균과 분산이 모두 시간에 변화하는 복잡한 확률 과정(stochastic process)임을 보여 주었다.³⁴ 특히 세포 내 mRNA와 단백질을 생성하는 유전자 발현 과정도 복잡한 확률 과정이고 이는 같은 유전자를 가지는 세포들도 다른 기능과 운명을 가지는 유전자 표현형의 다양성(phenotype variation)의 원인이 되는 것이 알려지게 되었다. 이와 더불어 세포 주변의 환경 변화에 대응하여 일어나는 세포 유전자

발현 양상의 변화 역시 복잡한 확률 동력학 과정 임이 밝혀졌다. 생체 시스템 유전자 발현과 신호전달 과정의 확률적 동력학 실험결과들은 반트호프의 고전화학 반응 동력학이나 볼프강 파울리의 마스터 방정식 접근법으로는 설명이 어렵다. 이는 세포 내 화학반응들의 속도계수가 이들 이론에서 가정하는 것처럼 상수가 아니라 세포 마다 다른 값을 가지고 시간에 따라서도 세포 상태의 변화에 따라 변화하는 동적 확률변수 이기 때문이다. 최근 세포 내 유전자 발현 동력학 실험결과를 정량적으로 설명할 수 있는 새로운 통계역학적 반응속도 이론이 제시되었다.^{35,36} 이 이론은 세포 내 유전자 발현 과정을 구성하는 각종 다단계 혹은 다채널 효소 반응 동력학을 반응시간 분포함수(reaction time distribution)를 도입하여 모델 함으로써 유전자 발현 실험 결과를 효과적으로 정량적으로 설명할 수 있음을 보여주고 있다. 세포 내 유전자 발현으로 생성되는 mRNA와 단백질들의 개수 평균과 분산이 정확하게 만족하는 수학기초인 화학요동법칙(Chemical Fluctuation Theorem)도 얻어졌는데 이를 사용하여 유전자 발현량 요동 실험 결과로부터 유전자 발현 조절 기작에 대한 정량적 정보를 얻어 낼 수 있다. 세포 내 화학반응네트워크의 동력학을 정량적으로 설명할 수 있는 새로운 화학반응 속도이론의 등장은 차세대 멀티오믹스 데이터, 인공지능 기술과 결합될 경우 앞으로 생명의 신비를 물리와 화학에서 발견한 근본 원리들로 이해하고 예측하는데 크게 기여할 수 있을 것으로 전망된다.

복잡 매질 내 분자나 이온 혹은 콜로이드의 열 운동은 아인슈타인의 고전 브라운 운동 이론으로 잘 설명되지 않는다. 전기장이 걸려있는 반도체 내 정공 혹은 전자의 수송 동력학은 그 대표적인 예인데, 이 동력학은 연속시간 무작위 운동자(continuous time random walker)모델로 설명할 수 있음이 알려져 있다. 복잡 유체나 고체상 분자 및 이온들 역시 고전 브라운 운동으로 설명할 수 없는 수송 동력학을 공통적으로 보여 주는데 이는 연속시간 운동자 모델로도 설명할 수 없다. 예를 들면 나노입자들의 열운동, supercooled water 내 물 분자들, 이온 액체 내 이온들, 고분자 혼합물 내 한 고분자 및 모노머들, 전고체 배터리 내 이온들은 모두 고전 브라운 운동으로 설명할 수 없는 수송동력학을 가지되 이동거리 제곱 평균과 이동거리 분포가 표준가우스 분포에서 벗어나는 정도의 시간에 따른 변화 양상이 공통적인 특징을 가지는 것으로 관찰되고 있다. Granick 교수가 보고한

Fickian yet non-Gaussian diffusion 도 그 한 예로 다양한 복잡계 수송동력학이 긴 시간 영역에서 관찰되는 공통적 성질이다.³⁷ 근년 다양한 복잡계 내 분자 및 이온의 열운동을 모든 시간 영역에서 정확하게 기술할 수 있는 수송 방정식이 보고되었다.³⁸ 그리고 최근에는 화학반응을 일으키는 입자들이 이 수송방정식을 따르는 모델을 사용하여 고전 화학반응속도론이나 스몰루코프스키의 확산지배반응 속도론으로 설명할 수 없는 나노 입자들의 transient coagulation dynamic와 고체 배터리 내 이온 수송 동력학이 설명되었다.³⁹ 이 접근법이 적절히 확장될 경우 세포막 단백질 수송과 관련된 시그널링, 전극 표면 근처 이온들의 수송 및 전자 전달 동력학 실험 결과를 이해하는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

3) 인공지능(AI)의 화학에의 적용

목표로 하는 물리/화학적 특성을 가지는 물질을 개발하는 것은 화학 및 재료 연구의 궁극적인 목표 중 하나이다. 현대에 오기까지 실험을 기반으로 한 물질 개발, 밀도범함수법(DFT)을 이용한 전자구조계산 등의 방법은 물질의 특성을 정밀하게 분석하며, 수많은 물질의 개발에 사용되었다. 최근에는 그에 더하여 발전된 컴퓨팅 기술을 바탕으로 인공지능(AI)을 활용한 화학적 분석이 대두되고 있다.⁴⁰ 인공지능은 사전에 구축되어있는 학습 데이터를 기반으로 다양한 화학 물질의 정보를 학습하여, 학습되지 않은 새로운 물질 데이터에 대한 정보를 예측하게 된다. 인공지능을 활용함으로써 화학 분자의 특성이나 합성 경로와 같은 물질 개발에 있어 필수적인 요소들을 얻어내는 과정은 기존의 방법들에 대비하여 매우 적은 비용과 컴퓨팅 자원만을 소모하게 되었다.

앞서 언급되었던 분자의 물성을 예측하는 과정은 인공지능이 화학 분자 분석에 적용된 대표적인 예시이다. 물성 예측 인공지능을 구축하기 위해 가장 먼저, 실험적인 방법이나 전자구조계산을 통해 얻은 물질의 특성을 타겟으로 하여 화학 분자를 그래프나 자연어와 같은 데이터베이스 구축이 필요하다. 이렇게 저장된 화학 분자 데이터를 바탕으로 다양한 물리/화학적 특성을 예측하는 것은 넓은 범위의 화학 공간을 고속으로 스크리닝하는 아주 효과적인 방법으로 보고되었다. 이러한 물성 예측 모델을 이용한 연구에는 물질 역설계가 대표적인데, 원하는 타겟 물성

을 가지는 화합물을 설계하여 생성하는 연구이다. 강화학습을 이용하여 원하는 타겟 물성을 가지는 방향으로의 인공신경망 변화를 유도하거나 시작이 되는 화합물에 돌연변이를 선택적으로 일으켜 원하는 타겟 물성을 갖도록 만드는 방법 등이 있다.⁴¹⁻⁴³

화학 반응을 분석하여 화학 물질 합성 결과나 역합성 경로를 예측하는데 있어서도, 머신러닝(ML) 방법이 매우 유망한 결과를 주고 있다.^{44,45} 다양한 매커니즘의 화학 반응을 학습 데이터로 이용하여, 반응의 반응물을 통해 생성물을 예측하거나 원하는 생성물을 얻기 위해 어떤 반응물이 필요할지 예측하는 연구이다. 해당 연구를 활용하여 실험적으로 물질을 합성하기 위한 가장 최적의 합성 경로를 디자인하여 필요한 반응물을 얻고, 예상되는 부산물을 사전에 인지하고 분류할 수 있다. 최근 결과에 의하면, 데이터 기반의 예측모델이 정성적인 관점에서, 반응물로부터 생성물을 예측하는 벤치마크 결과에서 합성전문가에 뒤지지 않는 우수한 결과를 보임이 보고되었다.⁴⁶

또 다른 인공지능의 화학분야에서의 유망한 적용 분야에는 머신러닝(ML) 포텐셜이 있다. 머신러닝 포텐셜은 앞서 소개된 다른 분야와 조금은 다르게 전자구조 계산이나 분자동역학(MD)와 깊은 관련이 있다. 기존 전자구조계산이나 분자동역학에 사용되는 atomic force field의 경우 계산적으로 슈뢰딩거 방정식을 풀어 얻어진 값을 사용하거나 클래식한 방법으로는 Lennard Jones 포텐셜 등을 이용하는 방법이 있다. 해당 방법들은 많은 시간이 소요되어 여러 단계의 계산을 필요로 하는 구조최적화 작업의 경우 아주 많은 컴퓨팅 자원을 필요로 하거나, 고전적인 포텐셜의 경우 함수에 들어가는 파라미터를 결정해야하는 복잡한 과정을 필요로 한다. 때문에 시스템의 에너지나 최적화된 구조를 얻어냄에 있어 필요한 force/stress 등을 머신러닝을 이용하여 얻어내는 연구인 머신러닝 포텐셜이 최근 활발히 연구되고 있다.⁴⁷ 양자역학에 기반한 방법이 원자 개수의 세제곱의 형태로 연산량이 증가하는 것에 비해 머신러닝 포텐셜은 원자 개수에 비례하여 선형적으로 연산량이 증가한다는 점과, 크기가 큰 시스템에서도 상대적으로 빠른 연산속도로 여러 시스템의 연산에 효율적인 모습을 보인다.

Ⅲ. 이론화학의 쟁점과 전망

양자화학 분야는 지난 세기 동안 지속적인 발전을 이루어 왔다. 복잡한 분자와 재료의 전자구조를 연구하기 위한 다섯 가지 핵심 차원에서의 방법론이 성공적으로 구축되었다. 그동안의 연구 노력은 개별 차원에 대한 효율적인 연구 방법론을 중심으로 진행 되어 왔다. 그러나 많은 경우 중요한 화학 문제를 풀기 위해서는, 대개 두 개 이상의 차원이 동시에 고려되어야 한다. 따라서, 각 차원에 대한 깊은 이해를 바탕으로, 다차원적 영향을 효율적으로 다룰 수 있는 통합적인 방법론의 개발이 중요해질 것으로 예상된다. 이렇게 다차원적 영향을 고려한 방법론 개발은 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 화학 현상의 기본 원리를 전자 수준에서 깊이있게 파악하는데 결정적인 역할을 할 것이다.

오늘날 화학 연구는 실험, 이론 및 전산의 융합 연구를 통해 이전보다 더욱 비약적인 발전을 이루고 있다. 성공적인 융합 연구는 정확한 이론과 범용적인 전산 방법의 발전이 동시에 이루어질 때 가능하다. 계산화학에서 이론 개발의 중요성은 단순히 방법 자체를 개발하는 것을 넘어서, 실질적인 전산 프로그램을 성공적으로 구현하고 실험 과정에 적용하여 결과를 예측하고 해석할 수 있을 때 그 파급력이 폭발적으로 증가한다. 따라서, 정확한 밀도범함수가 개발됨으로써 실험적 고찰에 대한 예측과 해석을 가능케 하며, 실험 과정을 이해하고 모델을 설계하는 데 도움을 주는 성공적인 융합 연구에 결정적인 열쇠 역할을 할 것으로 전망한다.

양자 정보학/컴퓨팅 분야는 급속도로 발전하고 있는 분야로, 현재 우리는 초기 NISQ 시대에 진입하고 있다. NISQ 시대의 시작은 큰 기대와 함께 많은 도전 과제들을 안고 있다. 양자 컴퓨터의 잠재력을 탐구하기 위해서는 NISQ 장치의 하드웨어적 결함을 개선하는 연구와 동시에, NISQ 또는 fault-tolerant 양자 컴퓨터를 활용해 어떤 문제를 해결하는데 양자 이점을 얻을 수 있는지에 대한 깊이 있는 알고리즘 연구가 병행되어야 한다. 이 글에서 소개한 양자 화학 및 응집 물리학 분야 연구 이외에도 양자내성 암호학, 양자 네트워크, 양자 센서, 양자 기계 학습 등의 다양한 분야에서도 양자 이점에 대한 연구가 활발히 진행중이다. 현재의 과학자들이 쌓은 양자 기술에 대한 지식과 경험을 바탕으로, 미래에는 양자 컴퓨터가 화학과 물리학에서 신약, 신촉매, 및 신재료 탐구 그리고 그 이상의 분야에서 혁신적인

변화를 불러올 것이다. 이전에는 해결이 불가능하다고 생각되었던 문제들을 극복하고, 새로운 과학적 통찰을 얻는 데 양자 컴퓨팅이 중추적인 역할을 하게 될 것으로 예상된다.

현재 인공지능/머신러닝 기법은 비약적으로 발전하며 많은 연구 분야에 상상하지 못했던 영향을 주고 있다. 화학 연구 역시 기존의 실험, 이론적 계산에 더하여 인공지능 분야와의 융합을 통해 더욱 비약적인 발전을 이룰 수 있을 것이다. 본문의 내용과 같은 연구들이 지속됨으로써, 인공지능을 이용한 화학적 개발의 중요성이, 단순히 실험 과정의 시행착오를 줄이는 것이 아니라 인간이 생각하기 어려운 방법론이나 결과를 예측/설계하여 그 자체로의 의미 그리고 실험 과정을 이해하고 더 나아가 설계하고 발전시키는 등의 강한 연계를 가질 것이라 전망한다.

감사의 글

본고의 내용 작성에 도움을 준 최철호, 심은지, 이승훈, 성봉준, 성재영, 그리고 정유성 교수에게 감사의 말씀을 드린다.

참고문헌

- (1) Riplinger, C.; Neese, F., An efficient and near linear scaling pair natural orbital based local coupled cluster method. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 034106.
- (2) Kitaura, K.; Ikeo, E.; Asada, T.; Nakano, T.; Uebayasi, M., Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 701.
- (3) Chan, G. K.; Sharma, S., The density matrix renormalization group in quantum chemistry. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **2011**, *62*, 465.
- (4) Holmes, A. A.; Tubman, N. M.; Umrigar, C. J., Heat-bath configuration interaction: An efficient selected configuration interaction algorithm inspired by heat-bath sampling. *J. Chem. Theory Comp.* **2016**, *12*, 3674.

- (5) Verstraete, F.; Cirac, J. I., Renormalization algorithms for quantum-many body systems in two and higher dimensions. arXiv cond-mat/0407066 **2004**.
- (6) Mukamel, S., Principles of Nonlinear Optical Spectroscopy. **1995**, Oxford University Press: Oxford.
- (7) Curchod, B. F. E.; Martinez, T. J., (2018). Ab initio nonadiabatic quantum molecular dynamics. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3305.
- (8) Van Duin, A. C. T.; Dasgupta, S.; Lorant, F.; Goddard, W. A., ReaxFF: a reactive force field for hydrocarbons. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9396.
- (9) Unke, O. T.; Chmiela, S.; Sauceda, H. E.; Gastegger, M.; Poltavsky, I.; Schütt, K. T.; Tkatchenko, A.; Müller, K.-R., Machine learning force fields. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 10142.
- (10) Kohn, W.; Sham, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*(4A), A1133-A1138.
- (11) Sun, J; Remsing, R. C.; Zhang, Y.; Sun, Z; Ruzsinszky, A; Peng, H; Yang, Z; Paul, A; Waghmare, U; Wu, X; Klein, M. L.; Perdew, J. P. Accurate first-principles structures and energies of diversely bonded systems from an efficient density functional. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 831-836.
- (12) Trushin, E.; Thierbach, A.; Gorling, A. Toward chemical accuracy at low computational cost: Density-functional theory with σ -functionals for the correlation energy, *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*(1), 0141054.
- (13) Grimme, S.; Hansen, A.; Brandenburg, J. G.; Bannwarth, C., Dispersion-Corrected Mean-Field Electronic Structure Methods. *Chem. Rev.* **2016**, *116*(9), 5105-5154.
- (14) Mardirossian, N.; Head-Gordon, M., Thirty Years of Density Functional Theory in Computational Chemistry: An Overview and Extensive Assessment of 200 Density Functionals. *Mol. Phys.* **2017**, *115*(19), 2315-2372.
- (15) Song, S.; Vuckovic, S.; Kim, Y.; Sim, E.; Burke, K., Extending density functional theory with near chemical accuracy beyond pure water. *Nat. Comm.* **2023**, *14*, 799.

- (16) Aruite, F. et al. Quantum supremacy using a programmable superconducting processor. *Nature*, **2019**, *574*, 505.
- (17) Preskill, J. Quantum computing in the NISQ era and beyond. *Quantum*, **2018**, *2*, 79.
- (18) Endo, S.; Benjamin, S. C.; Li, Y. Practical quantum error mitigation for near-future applications. *Phys. Rev. X* **2018**, *8*, 031027.
- (19) Calderbank, A. R.; Shor, P. W. Good quantum error-correcting codes exist. *Phys. Rev. A* **1996**, *54*, 1098.
- (20) Steane, A. Multiple particle interference and quantum error correction. *Proceedings of the Royal Society of London A* **1996**, *452*, 2551.
- (21) McClean, J. R.; Romero, J.; Babbush, R.; Aspuru-Guzik, A. The theory of variational hybrid quantum-classical algorithms. *New J. Phys.* **2016**, *18*, 023023.
- (22) Google AI Quantum and Collaborators et al. Hartree-Fock on a superconducting qubit quantum computer. *Science*, **2020**, *369*, 1084.
- (23) Kitaev, A. Y. Quantum measurements and the Abelian stabilizer problem. arXiv quant-ph/9511026, **1995**.
- (24) Aspuru-Guzik, A.; Dutoi, A. D.; Love, P. J.; Head-Gordon, M. Simulated quantum computation of molecular energies. *Science*, **2005**, *309*, 1704.
- (25) Motta, M.; Sun, C.; Tan, A. T. K.; O'Rourke, M. J.; Ye, E.; Minnich, A. J.; Brandao, F. G. S. L.; Chan, G. K. Determining eigenstates and thermal states on a quantum computer using quantum imaginary time evolution. *Nat. Phys.* **2020**, *16*, 205.
- (26) Babbush, R.; Huggins, W. J.; Berry, D. W.; Ung, S. F.; Zhao, A.; Reichman, D. R.; Neven, H.; Baczewski, A. D.; Lee, J. Quantum simulation of exact electron dynamics can be more efficient than classical mean-field methods. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 4058.
- (27) Ollitrault, P. J.; Mazzola, G.; Tavernelli, I. Nonadiabatic molecular quantum dynamics with quantum computers. *Phys. Rev. Lett.* **2020**, *125*, 260511.
- (28) Zwanzig, R., Nonequilibrium Statistical Mechanics. *Oxford University Press* **2001**.

- (29) Doi, M., *Soft Matter Physics. Oxford University Press* **2013**.
- (30) Sekimoto, K., *Stochastic Energetics. Springer* **2010**.
- (31) Phillips, R.; Kondev, J.; Theriot, J.; Garcia, H. G., *Physical Biology of the Cell. Garland Science* **2013**.
- (32) Kwon, T.; Kwon, O.-S.; Cha, H.-J.; Sung, B. J., *Stochastic and Heterogeneous Cancer Cell Migration: Experiment and Theory. Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16297.
- (33) Quartarone, E.; Mustarelli, P., *Electrolytes for Solid-state Lithium Rechargeable Batteries: Recent Advances and Perspectives. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2525.
- (34) English, B. P., et al. Ever-fluctuating single enzyme molecules: Michaelis-Menten equation revisited. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 87-94.
- (35) Park, S. J., et al., The Chemical Fluctuation Theorem governing gene expression. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 297.
- (36) Lim, Y. R., et al., Quantitative Understanding of Probabilistic Behavior of Living Cells Operated by Vibrant Intracellular Networks. *Phys. Rev. X* **2015**, *5*, 031014.
- (37) Wang, B.; Anthony, S. M.; Bae, S. C.; Granick, S., Anomalous yet Brownian. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 15160.
- (38) Song, S.; Park, S. J.; Kim, M.; Sung, J., Transport dynamics of complex fluids. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2019**, *116*, 12733.
- (39) Poletayev, A.D.; Dawson, J. A.; Islam, M. S.; Lindenberg, A. M., Defect-driven anomalous transport in fast-ion conducting solid electrolytes *Nat. Mater.* **2022**, *21*, 1066 (2022).
- (40) Gilmer, J.; Schoenholz, S. S.; Riley, P. F.; Vinyals, O.; Dahl, G. E., Neural message passing for quantum chemistry. *International conference on machine learning PMLR* **2017**, 1263-1272.
- (41) Kim, S.; Noh, J.; Gu, G. H.; Chen, S.; Jung, Y., Element-Wise Formulation of Inorganic Retrosynthesis. *AI for Accelerated Materials Design NeurIPS* **2022**.
- (42) Chen, S.; Jung, Y., A generalized-template-based graph neural network for accurate organic reactivity prediction. *Nat. Mac. Intell.* **2022**, *4(9)*, 772-780.

- (43) Sanchez-Lengeling, B.; Aspuru-Guzik, A., Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering. *Science*, **2018**, *361*, 360-365.
- (44) Chen, S.; Jung, Y., Deep retrosynthetic reaction prediction using local reactivity and global attention. *JACS Au*, **2021**, *1*(10), 1612-1620.
- (45) Noh, J.; Gu, G. H.; Kim, S.; Jung, Y., Machine-enabled inverse design of inorganic solid materials: promises and challenges. *Chem. Sci.* **2020**, *11*(19), 4871-4881.
- (46) Tu, Z.; Stuyver, T.; Coley, C. W., Predictive chemistry: machine learning for reaction deployment, reaction development, and reaction discovery. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 226-244.
- (47) Friederich, P.; Hase, F.; Proppe, J.; Aspuru-Guzik, A., Machine-learned potentials for next-generation matter simulations. *Nat. Mater.* **2021**, *20*(6), 750-761.

제2장 계산화학의 동향과 전망

이영민*

I. 계산화학의 개요

계산화학은 일상생활은 물론 특이성을 가지는 화학 세계에서 등장하는 다양한 화학종의 특성을 연구하거나 이들이 일으키는 변화의 과정은 물론, 그 근본 원리를 파악하기 위하여 이론과 전산 모사 방법을 결합하는 매력적인 연구 분야이다. 계산화학의 도구들은 현대 화학 연구에서 없어서는 안 될 혁신적인 요소가 되었으며, 화학자들이 원자 또는 분자 수준에서 분자의 정적 또는 동적인 특성을 탐구하고 이해하는 방식을 혁신적으로 변화시킨 것이 사실이다. 이러한 계산 기술은 실험 수단만으로 달성하기 어렵거나 불가능한 예측을 가능하게 하며, 이를 통하여 새로운 통찰을 제공하여 왔다. 최근 지속되고 있는 중앙 연산 처리장치(CPU)의 고속화 및 병렬화는 물론 그래픽 연산 처리장치(GPU) 등과 같은 보조 장치들의 발전과 맞물려 계산화학은 엄청난 발달을 보이고 있으며, 이에 이 글의 집필 시점에서의 개괄적인 설명이 짧은 시간 이후에는 더 이상 정확한 설명이 되지 못할 수도 있다는 위험을 안고, 이 장에서는 계산화학에 대한 전반적인 동향을 설명하고 향후 기대할 수 있는 발전과 추구해야 할 개발 방향에 대한 설명을 시도하도록 할 것이다.

계산화학 도구들 중 가장 큰 기여를 보인 기본 영역들 중 하나는 전자 구조 이론 기반의 계산 기법들이다. 파동함수이론 및 범밀도함수론(DFT)과 같은 방법을 통해 연구자들은 오비탈의 공간 배치와 같은 전자구조는 물론, 분자 에너지나 화학 결합의 성향 등에 대해 자세히 조사할 수 있게 되었다. 이를 통하여 분자 특성에 대해 정확하고 신뢰할 수 있는 정보를 얻을 수 있게 됨으로써, 다양한 응용 분

* 한국과학기술원 교수

야를 위한 새로운 화합물이나 촉매계 등에 대한 설계가 가능해지고 있다. 분자 동역학(MD) 시뮬레이션은 계산화학의 또 다른 기본 영역을 이루고 있으며, 이를 통하여 연구자들은 시간에 따른 분자와 물질의 거동을 보다 자세하게 이해할 수 있게 되었다. 이러한 시뮬레이션을 통하여 분자의 운동, 형태 변화는 물론, 분자 간의 상호 작용에 대한 자세한 분석을 이끌어 낼 수 있으며, 이는 궁극적으로 화학 현상 뿐 아니라 생물학적 과정들이나 인공 재료의 특성 등에 대한 보다 깊은 이해를 도출할 수 있다. 전자 구조 이론이나 분자동역학이 원자 또는 그 이하 입자들에 대한 정보에 기반한 세밀하고 복잡한 계산을 추구한다 하면, 이보다 덜 세밀하지만 보다 빠른 속도로 계산을 진행할 수 있는 방법들도 사용되고 있으며, 적절한 모델링 과정을 통한 분자 도킹의 계산이나 정량적 구조 활동 관계(QSAR) 분석과 같은 기술을 활용한 잠재적 약물 후보의 성능 추정과 같은 방법들이 그 예라 할 수 있다. 이러한 빠른 방법들은 다수의 분자 후보들 중에서 성공 가능성이 높은 유망 후보를 식별하는 과정을 가속화하는 것이 목적이며, 이러한 연구 기법은 흔히 가상 스크리닝 방법으로 일컬어진다. 최근에는 다양한 기계학습 기법들도 이러한 목적들을 달성하기 위하여 다양하게 적용되고 있다.

위와 같이 크게 분류한 영역들에 속하는 다양한 계산 방법들은 기초 화학 연구는 물론, 재료 과학 연구나 이외의 공학 연구에서 광범위하게 사용되고 있다. 우선 계산화학은 화학 촉매 작용이나 반응 메커니즘을 이해하는 데에 기여하여, 해당 반응에서 화학적 변환을 촉진되는 이유를 설명하고 더 나아가 보다 효율적인 촉매 시스템의 개발을 돕는 방향으로 활용되고 있다. 또한, 실험분광학에서 연구하는 들뜬 상태 구조나 분자 진동 등의 특성에 대한 복잡한 세부 정보를 밝히는 것에 계산화학은 매우 유용한 도구이며, 이를 통하여 다양한 실험 분광학의 결과에 대한 해석을 돕고 있다. 아울러, 재료연구자들이 분석하려는 재료의 다양한 특성과 거동을 연구하는 경우에도 해당 응용 분야에 맞는 기법을 적용하여 추측하거나, 또는 이해하기 어려운 현상을 설명하는 것도 계산화학의 가장 대표적인 적용 방향이라 할 것이다. 이와 유사하게, 생체분자 내에서 일어나는 효소 촉매 작용 및 기질 결합도 계산화학 도구를 통해 조사되며, 이를 통하여 효소억제제로 작용하는 약물 등의 설계에도 직접 활용되기도 한다. 아울러, 환경 화학에서도 대기 중의 오염 물질을 포함한 다양한 화학종의 성격과 상호 작용, 그리고 그들 사이의

반응에 따른 변화 등과 같은 환경 상호 작용을 이해하는 데에도 계산화학은 중요한 역할을 수행하고 있다. 이에 따라 계산화학의 발전은 향후 계속될 기술의 발전에 따라 미래의 화학 세계에 더 많은 발견과 혁신적인 발전을 열어 줄 수 있을 것이다.

최근 계산화학의 발달에 기여한 요인들은 다음과 같이 나열해 볼 수 있을 것이다. 첫째, 최근 놀랍게 향상된 계산 자원의 성능 향상을 들 수 있다. 특히, 초고속 통신 기술과 함께 발전한 고성능 클러스터와 이와 연관된 클라우드 컴퓨팅 기술 등, 강력하고 효율적인 컴퓨터의 개발에 따라 계산화학을 통하여 이전보다 훨씬 더 복잡하고 큰 규모의 문제를 해결할 수 있게 되었다. 물론, 이에는 단지 계산 자원들의 기술적인 발전만이 기여한 것은 아니며, 이러한 새로운 기술을 적절히 활용할 수 있는 새로운 알고리즘의 발전과 이를 뒷받침할 수 있는 새로운 이론화학 수단의 개발이 그 근간이 되어 왔다. 즉, 이론 연구자들이 계산화학에 사용되는 알고리즘을 지속적으로 개발하고 개선하여, 보다 큰 시스템에 대하여 더욱 빠르고 한층 더 믿을 만한 계산을 수행할 수 있도록 하여 왔으며, 이에 따라 계산화학 연구자들은 물론 실험 화학 연구자들도 DFT, MD 및 몬테카를로(MC) 시뮬레이션과 같은 방법을 쉽게 사용할 수 있게 되었다. 아울러 최근에는, 다양하게 축적된 데이터에 기반한 기계 학습을 계산화학에 통합하여 사용함으로써 새로운 가능성을 열 수 있게 되었다. 아울러, 실험 연구자들의 계산 연구에 대한 수요도 폭발적으로 증가하였으며, 이에 따라 다양한 학제 간 협업 구도가 생성되고 이러한 협업에 따른 수요 증가가 계산화학 기술의 발전에 기여한 것도 사실이다. 이러한 협업은 단지 화학 연구에 한정되지 않으며, 계산화학은 생물학, 재료 과학 및 약물 발견을 위한 약리학과 같은 다른 분야와도 점점 더 협력하고 있다. 최근에는 양자 컴퓨팅을 활용하는 연구 분야도 활성화되고 있으며, 이는 양자 컴퓨팅의 출현이 계산 화학이 접근 가능한 영역을 극대화할 수 있는 잠재력을 가지고 있기 때문이다. 한편, 최근 컴퓨터 소프트웨어 개발 영역에서 활성화되고 있는 오픈 소스 또는 이와 유사한 소프트웨어 공유, 그리고 관련된 데이터 공유 철학의 전파는 과학 커뮤니티 전반에서 협업과 지식 공유를 촉진하여 더 빠른 발전으로 이어지고 있으며, 이러한 측면은 계산화학에서 일어나고 있는 현상이다. 한편, 계산화학 도구의 개발자 자신들도 보다 높은 접근성을 가지는 소프트웨어나 사용자 친화적인 인터

페이스를 개발하는 것에 많은 신경을 쓰고 있으며, 이를 통하여 서로 다른 배경을 가진 많은 연구자들이 계산화학에 보다 더 쉽게 접근할 수 있게 되었다. 이에 현대 화학 연구와 발전에서 계산화학은 강력하고 필수적인 도구가 되었으며, 이러한 필요성이 계산화학을 발전시키게 한 원동력이 되었다고 할 수 있다.

II. 계산화학의 연구동향

1. 분자 성질 규명을 위한 응용

계산화학은 분자와 물질의 거동을 연구하기 위해 이론적 모델과 전산 알고리즘을 적용하여 분자 특성을 이해하는 데에 사용되는 강력한 도구이며, 실험 기술을 보완하고 분자 구조, 반응성 및 속성에 대한 귀중한 통찰력을 제공한다. 다음은 계산화학이 분자 특성을 이해하는 기초연구를 수행하는 데에 사용되는 몇 가지 방법이다.

1) 분자 구조의 예측

분자 구조 예측은 계산화학의 기본적인 측면이며 계산화학 방법을 사용하여 분자의 에너지가 가장 낮은 3차원 구조를 결정하는 과정이다. 예측된 구조는 특정 분자의 가장 낮은 위치 에너지에 해당하는 원자의 배열이며, 이 프로세스의 작동 방식의 기본에 대한 자세한 설명은 다음과 같다.

분자 구조 예측의 핵심에는 포텐셜 에너지 표면이 있다. PES는 분자 내 원자의 위치와 해당 분자의 위치 에너지 사이의 관계를 수학적으로 표현한 것이다.¹ 위치 에너지에는 전자 상호 작용, 결합 스트레칭, 각도 굽힘 및 비틀림 각도의 기여가 포함된다. 분자 구조를 예측하는 한 가지 접근 방식은 분자 역학이며, 고전 물리학 원리를 기반으로 PES를 근사화하는 단순화된 역장(force field)을 사용한다.² 분자 역학은 전자 상호 작용과 양자 역학 효과를 걸보기에 드러나도록 사용하지 않고, 이러한 영향이 내재적으로 포함된 근사라고 할 수 있으며, 큰 분자 시스템에 대해

효율적인 계산을 가능하게 한다. 이에 비하여 보다 정확한 예측을 위해, 양자역학 기반의 전자구조 이론을 사용할 수도 있다. 이러한 방법은 분자 시스템에 대한 슈뢰딩거 방정식을 활용하여 전자 분포 및 분자 상호 작용을 보다 정밀하게 반영한 PES 정보를 얻을 수 있다. 어떠한 방법이든, 일단 PES 정보를 얻고 나면, 가장 안정적인 분자 구조를 찾기 위해 최적화 프로세스를 적용하게 된다.³ 즉, PES에서 가장 낮은 지점에 해당하는 원자 배열을 검색하여 최소 에너지 구성에 도달할 때까지 원자의 위치를 반복적으로 조정하는 작업을 수행하게 된다. 물론, PES의 오류를 보정하기 위하여 최적화 과정 중에 실험 데이터 또는 결합 길이나 각도의 제약 등과 같이 알려진 화학 원리의 제약 조건을 고려할 수 있다. 또한, 일부 분자는 회전 가능한 결합의 존재로 인해 여러 개의 안정적인 형태를 갖기도 한다. 이러한 경우에는 분자의 다른 배열을 탐색하기 위해 구조 검색의 수행이 필요할 수 있다. 이 검색은 여러 국소 안정 구조들 중 가장 안정적인 구조를 찾고 상대적 에너지를 평가하는 것을 목표로 한다. 결국, 구조 예측은 사용한 PES의 수준에 따라 신뢰도가 결정되며, 양자역학 접근의 경우 특히 전자구조이론 수준의 선택(예: DFT, HF, MP2, CCSD 등⁴)에 의존하게 된다. 예측 구조의 정확도는 또한 기저함수의 질에도 의존하며, 당연하지만 더 높은 수준의 방법은 필요한 계산 자원과 비용을 늘리는 대신 더 정확한 결과를 제공한다. 기체상에서의 구조 예측은 분자 자체의 PES만을 요구하지만, 용액상에서는 용매 효과에 의해 훨씬 복잡해진다. 이러한 경우에는 분자 구조 예측에 용매 효과를 적절히 반영하는 것이 중요하며, 암시적 용매 모델(implicit solvent model) 또는 명시적 용매화(explicit solvent model)를 적용하여 분자의 안정성에 대한 주변 매질의 영향을 모방할 수 있다.²

이렇게 예측된 구조를 검증하기 위하여 X선 결정학, NMR 분광법 또는 다른 여러 분광 기술로부터 얻어지는 실험 데이터와 비교할 수 있다. 당연히, 많은 시스템들에 대하여 예측된 구조가 실험 데이터와 잘 일치하면 사용된 계산 방법의 정확성에 대한 신뢰도가 높아진다. 이러한 분자 구조 예측은 기초과학 연구 뿐 아니라, 약물 발견이나 재료 과학 및 촉매 작용을 포함한 다양한 분야에서 필수적으로 활용되고 있다. 구조는 분자의 거동과 특성에 대한 귀중한 통찰력을 제공하여 연구자들이 특정 응용 분야를 위한 새로운 분자나 재료를 설계하고 최적화할 수 있도록 해준다.

2) 분광학 데이터의 이해

계산화학은 분자 및 물질의 분광 특성을 이해하고 분석하는 데에 광범위하게 사용된다.⁵ 분광법은 전자기 복사와 물질의 상호 작용에 대한 정보를 제공하는 강력한 실험 기술로, 과학자들이 분자의 에너지 수준, 전자 전이 및 진동 모드 등을 조사할 수 있도록 한다. 계산화학 방법은 다양한 분광 특성의 해석 및 예측에 도움이 되는 이론적 모델 및 계산을 제공하여 실험 분광법을 보완한다.⁶ 이 맥락에서 계산화학이 사용되는 방법들은 다음과 같이 나열할 수 있다.

(1) UV/VIS 흡수 및 형광 스펙트럼

계산화학을 통하여 UV/VIS 흡수 또는 형광 스펙트럼을 직접적으로 예측하고 분석할 수 있다. 전자 상태들의 에너지와 전이 확률을 계산함으로써 연구자들은 분자가 흡수하는 빛의 파장은 물론 흡광 정도를 식별하고 전자 구조와 결합에 대한 통찰력을 얻을 수 있다. 흡광의 경우 보통 바닥상태의 안정한 구조 예측을 필요로 하며, 형광의 경우 들뜬 상태의 안정한 구조 예측을 요구하게 된다.

(2) 적외선(IR) 분광법

계산화학 방법으로 IR 스펙트럼의 진동 주파수와 강도를 예측할 수 있다. 진동 계산은 화학 결합의 신축 및 굽힘을 밝혀 기능 그룹 및 분자 구조를 식별할 수 있도록 해 준다. 이를 위해서는 분자를 구성하는 원자들의 움직임에 따른 PES의 변화양상에 대한 2차 미분 계수들에 대한 정보를 필요로 한다.

(3) 라만 분광법

라만 분광법 또한 분자 진동에 대한 정보를 제공한다. 계산화학은 라만 산란 강도 및 스펙트럼을 계산할 수 있도록 해 주며 실험 라만 데이터를 해석하고 분자 구조를 식별하는 데에 도움을 줄 수 있다.

(4) 핵자기공명(NMR) 분광법 및 전자 상자성 공명(EPR)

계산화학은 분자 내 특정 핵의 국지적 전자 환경에 의해 영향을 받는 NMR 화

학적 이동(chemical shift)을 예측하는 데에도 사용된다. 이러한 예측은 NMR 피크를 할당하고 분자 구조를 결정하는 데에 도움이 된다. 또한, 짝을 이루지 않은 전자를 가진 분자의 전자 g-텐서 및 초미세 결합 상수와 같이, 자기 특성을 반영하는 EPR 분광법을 연구하는 것에도 비슷하게 활용될 수 있다.

(5) 광학 회전 분산(ORD) 및 원편광 이색성(CD)

ORD 및 CD 분광법은 분자의 키랄 특성을 조사하는 방법들이며, 계산화학은 이들 스펙트럼을 예측하여 키랄 분자의 분석을 용이하게 하고 그 절대 구성을 결정할 수 있도록 해줄 수도 있다.

이상에서 기술한 다양한 분광법들에서도, 기체상 실험과 응축상 실험은 용매 효과에 의한 차이를 보이게 되며, 앞서 설명했던 용매에 대한 전산 모델을 활용하여 응축상에서는 분광 특성에 대한 용매의 영향을 계산하는 것도 가능하다. 아울러, 동위원소 효과에 의한 분광신호의 변화 또한 계산화학 기법들을 활용하면 간단히 취급할 수 있고, 분광학에서 동위원소 효과를 계산하여 동위원소 치환이 분자 진동 및 전자 전이에 미치는 영향에 대한 통찰력을 얻을 수 있다. 때로는 다수의 분광학 데이터를 종합하여 실험 데이터를 해석하는 것이 필요하며, 계산화학에서도 다양한 방법들을 결합하여 이들 실험 분광 데이터를 해석하게 된다. 역으로, 계산 결과를 실험 스펙트럼과 비교함으로써 이론연구자들은 이론 모델의 정확성을 검증하고 분자 특성과 상호 작용을 더 깊이 이해하고 새로운 모델을 정립할 수도 있다.⁵

정리하면, 전반적으로 계산화학은 분광 데이터의 분석 및 해석에 없어서는 안 될 도구로 사용되고 있으며, 연구자들이 분자와 물질의 전자적 특성, 진동 특성, 자기 특성 등에 대한 자세한 통찰력을 얻을 수 있도록 해 준다. 전산 및 실험 분광법의 조합은 복잡한 화학 시스템을 이해하고 맞춤형 분광 특성을 가진 새로운 재료를 설계하기 위한 강력한 접근 방식을 제공한다.

3) 열역학 및 반응 동력학의 이해

계산화학은 화학 반응 과정의 열역학 및 과정 자체의 동역학을 이해하는 데에

중요한 역할을 한다. 이는 연구자들이 반응 메커니즘, 반응 경로 및 분자의 안정성과 반응성에 영향을 미치는 요인을 더 깊이 이해할 수 있도록 도와준다. 이 맥락에서 계산화학이 사용되는 방법은 다음과 같다.

(1) 열역학 파라미터 계산

계산화학 방법들을 활용하여 화학 반응에 대한 엔탈피 변화(ΔH) 및 깁스 자유 에너지 변화(ΔG)를 알아낼 수 있다. 이러한 열역학적 양은 각각 반응 중에 흡수되거나 방출되는 열과 그 과정의 자발성에 대한 정보를 제공한다. 또한 이는 반응물과 생성물의 에너지를 비교하는 것을 가능하게 함은 물론이며, 전이 상태 식별을 통하여 화학 반응의 에너지 장벽을 결정하게도 할 수 있다. 이 정보는 주어진 반응의 속도 제한 단계를 식별하고 반응의 타당성을 평가하는 데에 도움을 준다. 아울러, 열역학적 계산은 반응에 대한 평형 상수를 산출하여 특정 조건에서 평형 위치와 반응물 및 생성물의 농도에 대한 통찰력을 제공한다.⁷ 물론, 열역학 파라미터는 용매에 의하여 많은 영향을 받으며, 앞서 설명한 용매 모델들을 적용하여 열역학파라미터에 대한 용매의 영향을 고려할 수 있고, 반응 에너지에 대한 주변 매질의 영향을 반영할 수 있다.

(2) 반응 메커니즘 계산

전이 상태 이론(Transition state theory; TST)을 사용하여 반응의 속도를 추정하는 것도 가능하다.⁸ TST는 에너지 장벽에 해당하는 활성화 에너지와 전이 상태를 가로지르는 빈도를 기반으로 반응의 속도 상수를 계산하는 이론이며, 여러 가능한 경로들에 대한 속도 정보를 종합하면 주어진 반응의 메커니즘을 규명할 수 있다. 실제, 계산화학은 반응 경로를 따라 다양한 전이 상태 및 중간체를 탐색하여 반응 메커니즘을 제안하고 검증할 수 있도록 해준다. 이를 통해 연구자들은 복잡한 반응의 기본 반응들과 그들이 일어나는 순서를 이해할 수 있다.⁹ 아울러 온도 및 압력에 대한 의존성도 계산화학 기법을 활용하여 연구하는 것이 가능하며, 실험으로 동역학 계산은 반응 속도의 온도 및 압력 의존성을 직접적으로 설명하고 다양한 조건에서 반응 거동에 대한 정보를 제공할 수 있다. 물론, 계산화학은 촉매 반응을 연구하고 촉매가 활성화 에너지를 낮추고 반응을 가속화하는 방법을 이해하는 데

에 직접적인 도움을 줄 수 있다.

(3) 반응 속도 모델

계산화학의 근간을 이루는 전자 구조 계산 및 통계 역학 원리를 기반으로 상세한 반응 속도 모델을 개발할 수 있다. 이러한 모델은 효소 촉매 반응이나 복잡한 기상 프로세스를 포함하여 복잡한 반응의 동역학을 설명할 수 있다.¹⁰ 이와 같이 계산화학 기법을 활용하여 얻어지는 자료들과 실험 데이터를 결합함으로써 화학 시스템의 열역학 및 동역학에 대한 포괄적인 이해를 도출할 수 있다. 이를 통하여 실험 관찰을 합리화하고, 추구하려는 반응 조건을 최적화하며, 촉매를 설계하고, 다양한 환경 조건에서 분자의 거동을 예측하는 것들이 가능해졌다.

2. 분자 반응 설계(Reaction design)

앞서 설명한 바와 같은 반응에 관여하는 파라미터들에 대한 계산을 통하여, 계산화학은 현대 화학 반응 설계 및 발견에서 중요한 역할을 하게 되었다. 여기에는 물리적 실험을 수행하지 않고 분자 및 반응의 특성과 거동을 연구하기 위해 계산화학 방법과 모델을 사용하는 것이 포함된다. 다음은 계산화학이 이와 같이 선행적인 화학 반응 설계에 사용되는 몇 가지 방향들이다. 당연하지만, 앞서 설명한 분자의 성질을 규명하기 위한 계산화학 응용들은 반응설계에서도 마찬가지로 활용됨을 알 수 있다.

1) 반응 메커니즘의 이해

우선 계산화학 방법들은 반응 메커니즘을 예측하기 위하여 직접 사용된다. 계산화학 방법은 주어진 화학적 변형에 대해 가장 가능성이 높은 반응 경로 및 중간체를 예측하는 데에 도움이 되며, 반응 메커니즘을 이해함으로써 화학자는 반응 조건을 최적화하고 보다 효율적이고 선택적인 반응을 설계할 수 있다. 계산화학에서의 반응 메커니즘 예측은 화학 반응이 일어나는 단계별 경로를 연구하기 위해 이론적 모델과 계산화학 방법을 사용하는 것을 포함한다. 반응 메커니즘을 이해하

는 것은 반응 조건을 최적화하고, 보다 효율적인 반응을 설계하고, 다양한 시나리오에서 반응 결과를 예측하는 데에 중요하다.⁹

반응 메커니즘 예측이 일반적으로 수행되는 방법에 대한 자세한 설명은 다음과 같다. 우선 양자화학 계산, 즉 전자구조 계산을 통하여 반응 메커니즘 예측을 들 수 있다. 양자 역학의 원리는 전자와 원자의 거동을 설명하는 엄격한 이론을 제공하여 분자 특성과 상호 작용을 정확하게 예측할 수 있도록 하며, 최근 DFT로 대표되는 전자 구조의 계산은 반응 설계를 위하여 다방면으로 활용되고 있다. 때로는 DFT를 적용하기 어려운 전이 금속 등을 포함한 화학종에 대한 계산 방법인 다중참조방법 또한 종종 응용되고 있다. 이러한 양자화학 방법이 결정되면 구조의 최적화를 거치게 된다. 이를 통하여 반응물, 생성물 및 반응에 관련된 전이 상태 또는 중간체의 분자 구조를 결정하는 것이다. 구조 최적화는 위치 에너지를 최소화하여 화학종의 가장 안정적인 원자 배열을 찾는 것으로, 자세한 원리는 앞 부분에서 이미 설명되었다. 한편, 전이 상태의 검색은 일반적인 구조 최적화와는 다른 계산을 거치는 것이 통상적이다. 이는 전이 상태가 반응물과 생성물 사이를 이어주는 높은 에너지 상태이며, 이에 한 방향으로의 움직임에 따라서는 에너지가 상승하고 다른 방향들에 대해서는 에너지가 하강하는 조건을 충족하도록 계산을 수행해야 하기 때문이다. 전이 상태를 찾은 이후에는 반응 경로를 분석할 수 있으며, 반응 경로는 전이상태를 포함하여 반응이 진행되는 일련의 중간 상태들을 말한다. 반응 중에 발생하는 결합의 생성 및 파괴와 이 순서들로부터 다양한 화학적 통찰력을 얻을 수 있다.

위와 같이 반응 경로 전체를 알게 되면 그 경로의 에너지 윤곽을 얻게 된다. 이 윤곽은 반응물에서 생성물로 반응이 진행되고 전이 상태 및 중간체를 통과할 때 에너지 변화를 보여주며, 이 정보는 반응의 열역학 및 역학 정보와 연관된다. 이러한 윤곽을 분석하여 연구자는 활성화 에너지, 반응 장벽 및 속도 상수와 같은 귀중한 열역학 및 동력학 정보를 추출할 수 있다. 이 정보는 반응의 가능성과 속도를 이해하는 데에 필수적이다. 아울러, 여러 가능한 반응 경로들이 있을 때에 이들의 상대적인 중요성도 이러한 에너지 윤곽에 의하여 결정되며, 이러한 정보는 반응 메커니즘과 직접 연관된다.

위와 같은 과정을 통하여 예측된 반응 메커니즘은 가능할 때마다 계산 결과와

실험 데이터를 비교하여 검증된다. 이는 계산 예측의 정확성과 신뢰성을 보장하는 데에 도움이 된다. 또한, 반응 메커니즘이 이해되면 계산화학을 사용하여 반응 조건, 촉매 및 기타 매개변수를 최적화하여 반응의 효율성과 선택성을 개선할 수 있다. 전반적으로 계산화학의 반응 메커니즘 예측에는 이론적 계산, 구조 최적화, 전이 상태 검색 및 에너지 윤곽 분석 과정들이 통합되어 운영되며, 이러한 방법을 통해 연구자는 화학 반응의 세부 사항에 대한 귀중한 통찰력을 얻고 새로운 합성 전략을 개발하고 기존 화학 공정을 개선할 수 있다.

2) 촉매 설계

계산화학은 특정 반응에 대한 촉매를 설계하고 최적화하는 데에 사용된다. 촉매와 반응물 사이의 상호 작용을 연구함으로써 연구자들은 촉매를 맞춤화하여 반응 속도와 선택성을 높일 수 있다. 촉매 설계는 이론적인 방법을 사용하여 특정 화학 반응에 대한 촉매를 최적화하고 맞춤화하는 계산화학의 중요한 측면이다. 이를 위해서 연구자는 우선 근본적인 화학 반응과 그 메커니즘을 이해해야 한다. 이 과정에는 앞서 설명한 바와 같이 반응 메커니즘, 전이 상태 및 관련 중간체를 연구하는 것이 필요하며, 이에는 계산화학이 직접적으로 사용될 수 있다. 또한, 계산화학을 통해 연구자들은 광범위한 잠재적인 촉매들을 빠르고 효율적으로 스크리닝할 수 있다. 다양한 촉매 구조와 조성을 가상으로 생성하고 평가하여 실험 등과 같이 추가 조사를 위해 가장 유망한 후보를 좁힐 수 있다.

촉매에는 종종 반응이 일어나는 특정 활성 사이트가 있다. 계산을 통하여 반응 메커니즘을 이해하면 이에 대한 정보를 얻는 것도 가능하며, 촉매 성능을 최적화하는 데에 이러한 활성 자리를 식별하고 특성화하는 것이 도움이 된다. 한편, 계산화학은 촉매의 활성 부위에서 반응 분자와의 결합 에너지를 계산할 수 있다. 촉매 표면에서 반응물의 흡착을 연구함으로써 연구자들은 반응 중간체의 안정성을 예측하고 반응 동역학에 대한 통찰력을 얻을 수 있다.

기본적으로 촉매는 전이 상태를 상대적으로 안정화하여 반응을 가속화하는 역할을 한다. 계산화학 방법은 촉매가 주어진 반응의 전이 상태와 상호 작용하여 활성화 에너지를 낮추고 반응 속도를 높이는 방법을 평가하는 데에 도움이 된다. 이

는 촉매와 기질 사이의 상호 작용을 이해하는 것과 연관되어 있으며, 이는 촉매 설계에 매우 중요하다. 또한, 이렇게 계산 연구에서 얻은 통찰력을 기반으로 연구자들은 촉매의 구조 또는 구성을 수정하면서 촉매 활성 및 선택성을 향상시킬 수 있다. 이를 통하여 분자의 기능 그룹(functional group)을 추가하거나 조정 환경을 변경할 수 있고, 전자 주개 또는 받개로서의 특성을 조정할 수 있다. 계산화학을 통해 연구자들은 서로 다른 촉매가 반응 생성물의 입체화학 및 위치화학에 어떻게 영향을 미치는지 탐구할 수 있다. 한편, 계산화학은 반응 조건에서 촉매의 안정성을 평가하고 잠재적 비활성화 경로를 예측할 수 있다. 이 정보는 안정성과 내구성이 향상된 촉매를 설계하는 데에 도움이 된다.

계산화학과 실험적 검증을 결합함으로써 연구자들은 광범위한 화학 반응을 위한 매우 효율적이고 선택적인 촉매를 설계할 수 있다. 전산 도구를 사용하여 촉매를 맞춤형하는 능력은 지속 가능하고 경제적으로 실행 가능한 화학 공정의 개발에 중요한 영향을 미친다.

3) 반응 선택성 예측

반응의 입체선택성과 위치선택성은 화학 합성에서 중요한 영역을 차지하고 있다. 계산화학은 이러한 화학 반응의 입체 선택성과 위치 선택성을 예측하는 데에도 중요한 역할을 한다.¹¹ 입체선택성은 생성물의 특정 입체이성질체를 형성하는 것에 대한 선호도를 말하며, 위치선택성은 분자 내 특정 위치에서 생성물을 형성하는 선호도와 관련이 있다. 다음과 같은 과정을 통하여 이러한 예측을 수행할 수 있다. 우선 입체선택성을 예측하기 전에 반응물과 반응에 관련된 중간체의 다양한 구조들을 분석해야 한다. 앞서 설명한 것과 같이, 계산화학 방법은 구조 공간을 탐색할 수 있고, 동일한 방법을 동원하여 반응의 입체 선택성을 지시하는 가장 안정적인 형태를 식별할 수 있다. 그리고, 전이 상태 분석을 통하여 경쟁하는 입체이성질체 경로에 대한 비교를 수행할 수 있다. 서로 다른 입체이성질체로의 활성화 에너지를 비교함으로써 어떤 입체이성질체로 이어지는 경로가 동역학적으로 선호되는지 결정할 수 있다. 이와 같은 계산은 주로 DFT 등의 양자화학 방법에 크게 의존하게 된다. 아울러, 이러한 입체 선택성을 향상하기 위하여 키랄 촉매 및 리간

드를 활용하는 것이 필요하며, 계산화학은 반응의 입체화학에 영향을 미칠 수 있는 키랄 촉매 및 리간드를 설계하고 최적화하는 데에 사용된다. 키랄 촉매/리간드와 반응물 사이의 상호작용을 연구함으로써 연구자들은 특정 입체이성질체의 우선적인 형성을 예측할 수 있다. 또한 기질-촉매 상호 작용 분석을 통하여 서로 다른 기질이 키랄 촉매 또는 효소와 어떻게 상호 작용하여 입체 선택적 변환을 유도하는지 분석할 수 있다. 이러한 이해는 높은 거울상선택성을 제공하는 촉매를 설계하는 데에 도움이 된다. 또한 전자 밀도, 전하 분포 및 프론티어 분자 궤도 함수를 분석하여 이들이 위치 선택성에 미치는 영향을 이해할 수 있다.

한편 이러한 반응의 선택성에서도 용매 효과와 중요하게 작동할 수 있으며,¹² 계산화학은 용매 모델을 포함하여 입체선택성과 위치선택성에 대한 용매의 영향을 설명할 수 있다. 용매 효과는 다양한 중간체 및 전이 상태의 상대적 안정성을 변경하여 반응의 선택성에 영향을 줄 수 있다.

이상과 같은 전산 접근법을 실험적 검증과 통합함으로써 연구자들은 화학 반응에서 입체선택성과 위치선택성에 영향을 미치는 요인을 포괄적으로 이해할 수 있다. 이 지식은 복잡한 분자 및 의약품의 합성에 필수적인 높은 선택성을 가진 반응을 설계하는 데에 도움이 된다.

4) 반응의 가상 스크리닝 및 설계

신약 개발 및 재료 과학에서 계산화학은 잠재적인 반응의 가상 스크리닝에 사용된다.¹³ 이를 통해 광대한 화학 공간(chemical space)을 빠르게 탐색하고 추가 실험 조사를 위해 유망한 반응을 식별할 수 있다. 앞서 설명한 것과 같이, TST 등을 이용하여 반응 속도를 예측하고 이를 통하여 보다 유용한 반응을 선택할 수 있다. 아울러 반응물이 얼마나 빨리 생성물로 전환되고 온도, 압력 및 촉매와 같은 요인의 영향을 받는지를 설명하여 스크리닝한 반응을 최적화할 수 있도록 해 줄 수 있다. 또한 화학 반응과 관련된 다양한 반응 경로 및 중간체를 식별할 수 있으므로, 이러한 정보를 반응을 선택하는 잣대로 사용할 수도 있다. 그리고 복잡한 시스템에 대한 반응 속도를 예측할 수 있도록 하며, 이는 실험 측정이 어려울 수 있는 효소 반응 및 생물학적 프로세스와 같은 크고 복잡한 시스템의 반응 속도를 예측

하는 데에 사용된다. 한편, 동위원소 치환이 이루어질 때 반응 속도가 달라지는 것도 흔한 일이며, 계산화학을 통하여 이러한 차이에 대한 정보를 획득하여 동위원소 효과를 계산할 수도 있다. 전반적으로 계산화학을 사용하여 반응 역학을 예측함으로써 연구자들은 반응 속도를 더 깊이 이해하고, 보다 효율적인 반응을 설계하고, 반응 조건을 최적화하여 원하는 반응 결과를 얻을 수 있다. 반응 역학을 예측하는 능력은 반응 속도의 정확한 제어가 필수적인 화학 공학, 약물 개발 및 재료 과학과 같은 분야에서 매우 중요하다.

이러한 반응의 스크리닝은 직접적으로 반응을 최적화하는 것과 관련되어있으며, 계산 최적화 알고리즘을 사용하여 화학자는 다양한 반응 조건, 용매 및 촉매를 탐색하여 화학 합성을 위한 가장 효율적이고 환경 친화적인 경로를 찾을 수 있다. 반응 최적화의 목표는 원하는 생성물의 수율을 극대화하고, 선택성을 높이고, 원치 않는 부반응을 최소화하고, 공정의 전반적인 효율성을 개선하는 조건을 찾는 것이다. 계산화학 방법은 반응 조건 및 촉매에 대해 빠른 속도의 계산이 가능하도록 할 수 있어, 기존의 실험데이터 기반 스크리닝에 비해 최적화 프로세스를 크게 가속화할 수 있다. 뿐만 아니라, 실험 데이터를 통합하여 실험에서 얻은 속도 상수 및 반응 속도와 같은 매개변수를 사용하여 계산 모델을 개선할 수도 있다. 이와 같은 계산화학의 활용은 광대한 화학 공간을 효율적으로 탐색하고 가장 유망한 조건을 식별하며 효율적이고 선택적이며 경제적으로 실행 가능한 반응을 설계하는 것을 가능하게 하고 있으며, 전산 최적화를 통하여 실험적 노력을 보완하고 새로운 화학 공정을 보다 빠르고 효율적인 비용으로 개발할 수 있게 해 준다. 한편 최근에는 특히 생성모델과 같은 기계학습의 방법을 동원하여 새로운 반응을 설계하고 새로운 반응 중간체를 식별하여 이전에 알려지지 않은 화학적 변형을 발견하는 데에도 도움을 주고 있다.

계산화학을 사용하여 새로운 반응을 설계하는 것은 이전에 보고되지 않은 화학적 변형의 실현 가능성을 제안하고 예측하는 것과 관련된다.^{9,14} 목표는 새로운 화합물의 합성으로 이어질 수 있는 새로운 반응 경로를 발견하고 합성 효율성을 향상시키며 이전에는 접근할 수 없었던 귀중한 분자에 대한 접근을 제공하는 것이다. 특히, 이를 위하여서는 광대한 화학 공간을 탐색하는 것이 중요하며, 이를 통해 이전에는 고려되지 않았던 잠재적인 반응 경로를 식별할 수 있도록 한다. 물론,

알려진 반응의 기존 데이터베이스를 분석하고 새로운 반응으로 이어질 수 있는 잠재적인 미개척 화학적 변환을 식별할 수 있는 기능도 중요하게 작동한다. 새로운 반응을 설계하는 것은 창의성, 화학적 직관 및 계산 도구의 조합이 필요한 어려운 작업이다. 계산화학은 화학 공간을 탐색하고 반응 가능성을 예측하며 기계적 통찰력을 제공함으로써 귀중한 지침을 제공한다. 성공적인 새로운 반응 설계는 신약 개발, 재료 과학 및 정밀 화학 합성을 포함한 다양한 분야에서 돌파구로 이어질 수 있다. 그러나 제안된 새로운 반응의 실제 적용 가능성을 보장하기 위해 실험 데이터로 계산 예측을 검증하는 것은 여전히 필수적이다.

3. 신물질 설계(Materials design)

계산화학은 재료 설계 및 발견에서도 중요한 역할을 한다. 계산화학은 재료 특성 예측에 광범위하게 사용되어 원자 및 분자 수준에서 재료의 거동과 특성에 대한 귀중한 통찰력을 제공한다. 이를 위하여 DFT를 활용하여 재료의 전자 구조 및 특성을 예측하고, 재료 원자의 전자 밀도를 계산하여 결합, 전자 상태 및 안정성에 대한 정보를 얻기도 한다. 물론 Hartree-Fock 및 이에 기반한 파동함수 이론들을 사용하여 비슷한 정보들을 얻을 수도 있다. 특히 최근에는 다양한 전자 구조 분석 도구들이 여러 소프트웨어 패키지로 제공되어 상태 밀도(density of state; DOS), 전하 밀도 및 결합 정도 분석과 같은 재료의 전자 구조 및 결합 분석이 매우 용이하게 되었다. 한편, MD 시뮬레이션도 재료 연구를 위한 기본 도구의 하나로 자리 잡았으며, 이를 활용하여 시간 경과에 따른 원자 및 분자의 움직임을 추적하고 재료의 열역학적 및 기계적 특성을 예측하고 온도 종속 속성, 상전이 및 열전도도에 대한 정보를 탐색할 수 있다. 때로는 MC 시뮬레이션을 통하여 재료의 구성 공간을 탐색하고 다양한 조건에서 열역학적 특성을 얻어내기도 한다. 특히 MC 방법은 상전이, 흡착 및 통계적 샘플링과 관련된 기타 현상을 연구하는 데에 자주 사용된다. 재료 연구에서는 특히 데이터에 기반한 기계학습을 통한 재료 특성 예측이 점점 더 많이 사용되고 있다. 기계학습 알고리즘은 알려진 재료와 해당 속성의 대규모 데이터 세트에서 모델을 교육함으로써 새로운 재료를 효율적으로 예측할 수 있도록 한다.

1) 재료 구조 연구

재료 구조에 대한 첫 예로서 재료 구조 최적화를 들 수 있다.¹⁵ 재료 구조 최적화는 단순한 분자 구조 최적화와 규모와 복잡성이 다르다. 상대적으로 더 간단한 분자 구조 최적화에서는 단일 분자 또는 소분자 시스템 내의 원자 배열을 최적화하는 데에 중점을 두며, 최적화 과정 중에 결합 길이, 결합 각도 및 이면각 등을 고려하여 분자의 가장 안정적인 형태를 찾는 것이 일반적이다. 이에 비하여 규모가 훨씬 큰 재료 구조 최적화에서는 수백에서 수천 개의 원자로 구성될 수 있는 확장된 물질의 원자 배열을 최적화하는 것이 필요하며, 이를 통하여 벌크 물질에서 가장 안정적인 결정 구조 또는 원자 배열을 찾아 나가게 된다. 따라서, 재료 구조 최적화에서는 재료 속 분자들 사이의 상호 작용은 중요한 역할을 하게 되고, 최적화 과정은 분자 내 힘뿐만 아니라 반 데르 발스 힘, 수소 결합, 정전기적 상호 작용과 같은 분자 간 힘도 고려해야 한다. 또한 최적화 프로세스는 서로 다른 안정한 다형체 또는 결정 구조를 식별하기 위해 다중 로컬 최소값을 검색하는 것을 포함할 수도 있다. 이러한 과정들을 통하여 전체적인 재료의 형상을 최적화하게 된다. 또한, 결정 구조를 가지는 재료의 경우 결정 구조를 예측하고 최적화할 수 있다. 이를 위하여 단위 셀 내 원자의 다양한 배열을 샘플링하고 이들의 에너지를 평가함으로써 최적화된 특성을 가진 잠재적인 결정 구조를 식별할 수 있다. 이러한 과정은 실험적으로 관찰되지 않았을 수도 있는 새로운 물질이나 다형체(polymorphism)를 발견하는 데에 특히 유용하다.¹⁶ 물론, 결정 구조에서 단위 셀 치수를 정의하는 최적 격자 매개변수를 결정하는 것도 가능하다.

결정 구조를 가지는 고체 재료에서 구조적인 결함은 재료의 화학적인 성격이나 전기적인 특성에 많은 영향을 준다. 비슷한 이유로 재료에 첨가된 도펀트도 재료의 성격을 크게 바꿀 수 있다. 계산화학은 이러한 재료 내 결함이나 불순물 및 도펀트의 거동을 연구하는 데에 사용될 수 있고, 재료의 특성을 향상하기 위하여 도펀트의 농도 등을 최적화하는 것에도 활용될 수 있다. 이러한 종의 위치를 최적화하고 재료 특성에 미치는 영향을 평가함으로써 연구자들은 원하는 기능을 가진 새로운 재료를 디자인할 수도 있다. 이는 반도체 연구 또는 촉매 설계와 같은 분야에서 특히 중요하다.

아울러, 재료의 표면과 다른 재료 또는 용매 등과 이루는 인터페이스를 최적화하는 목적에도 계산화학 방법을 사용하는 것이 가능하다. 이를 통하여 재료표면 및 인터페이스의 구조와 특성을 최적화할 수 있다. 또한, 재료와 주변 환경 간의 상호 작용을 시뮬레이션함으로써 연구자들은 가장 안정적인 원자 배열을 결정하고 표면 반응을 연구하며 표면 에너지 또는 촉매 활동과 같은 표면 특성을 예측할 수 있다. 또한 전산 기술을 사용하여 재료의 기계적 특성을 최적화할 수도 있으며, 원자 구조를 조작함으로써 강도, 탄성 및 경도와 같은 특성을 향상시킬 수 있고, 특정 기계적 특성을 최대화하기 위해 원자의 이상적인 배열을 찾는 것도 가능하다.

결정질의 단단한 재료 뿐만 아니라, 연성 재료의 연구에도 계산화학은 많은 도움을 줄 수 있다.¹⁷ 연성 재료들은 흔히 유기 고분자 물질로 이루어져 있으며, 이들의 특성과 거동 또는 구조 특성 연구에 MD나 MC 시뮬레이션이 종종 활용되기도 한다. 또한, 이러한 연구에서는 재료의 상거동이 중요하게 작동하기도 하며, 이를 위하여 계산화학의 정보가 종종 활용되기도 한다.

2) 재료 특성 연구 및 재료 설계

이 밖에도 계산화학은 전자 구조, 기계적 속성, 열전도도, 광학 속성 등과 같은 다양한 재료 속성을 예측할 수 있도록 해 주며, 이러한 특성을 이해함으로써 연구자들은 재료의 거동에 영향을 미치는 주요 요인을 식별하고 원하는 특성을 가진 재료를 설계할 수 있다.

전반적으로 계산화학을 통한 재료 구조 최적화를 통해 재료의 방대한 구성 공간을 탐색하고 안정적인 구조를 식별하며 특정 응용 분야에 맞는 특성을 가진 재료를 설계할 수 있다.¹⁵ 실험 기술을 보완하고 최적화된 구조와 기능을 갖춘 새로운 소재를 발견하는 개발을 가속화할 수 있다. 또한, 최근에 가능해진 높은 처리량의 스크리닝(high-throughput screening) 계산화학 방법을 사용하면 방대한 수의 잠재적 재료에 대한 빠른 탐색이 가능하다. 이를 통하여 다양한 원자 구성, 구성 및 구조를 시뮬레이션함으로써 특정 응용 분야에 대한 유망한 후보를 신속하게 식별할 수 있다. 이와 관련하여 최근 기계 학습을 위시로 한 데이터 기반 접근 방식이

다양하게 활용되고 있으며, 기계 학습 기술은 재료 특성을 예측하고 새로운 재료를 발견하는 것을 가속화하고 있다. 기계학습 알고리즘은 알려진 재료와 그 재료의 속성을 기반으로 한 대규모 데이터 세트에서 모델을 교육함을 기본으로 하며, 이를 바탕으로 새로운 재료를 효율적으로 예측할 수 있게끔 한다. 아울러 최근에는 재료 유전체학(materials genome)¹⁸ 개념도 도입되어 재료 구성, 구조 및 속성 사이의 관계를 매핑하고 이를 통해 광범위한 잠재적 재료를 체계적으로 탐색할 수 있게 되었다.

한편, 실험을 통한 피드백은 여전히 중요한 과정이다. 계산화학은 실험 연구와 밀접하게 통합될 수 있으며, 통합되어야만 한다. 계산화학 방법에 의한 예측은 최적화된 특성을 가진 새로운 재료를 합성하고 특성화하는 과정을 거치게 되며, 거꾸로 실험 데이터를 사용하여 계산 모델의 정확도를 검증하고 개선할 수 있다. 이를 통하여 궁극적으로는 방대한 설계 공간을 탐색하고 재료 속성을 예측하며 특정 응용 분야에 맞는 구조와 구성을 조정할 수 있게 되어 재료 발견 및 설계에 혁명을 일으켜 성능과 기능이 향상된 고급 재료의 개발로 이어질 것이다.

4. 신약 설계(Drug discovery)

1) 가상 스크리닝

가상 스크리닝은 대규모 화학 라이브러리 또는 데이터베이스에서 잠재적인 약물 후보를 식별하기 위해 약물 발견에 사용되는 계산 기술이다.¹⁹ 추가 실험 테스트를 위해 화합물의 우선 순위를 지정하는 방법으로, 이를 통해 실험 검증에 걸리는 시간과 자원을 절약할 수 있다.

가상 스크리닝 프로세스에는 일반적으로 다음 단계가 포함된다.

1. 데이터베이스 준비: 상업적으로 이용 가능한 화합물 또는 화학 라이브러리와 같은 다양한 소스에서 수백만 개의 작은 분자를 포함할 수 있는 방대한 데이터베이스를 형성한다.
2. 대상 선택: 이후 첫 번째 중요한 단계는 관심 대상 단백질 또는 생체 분자를 선택하는 것이다. 이 표적은 특정 질병이나 상태와 관련된 효소, 수용체 또는

기타 생물학적으로 관련된 분자일 수 있다.

3. 표적 준비: 표적 단백질의 3차원 구조는 X선 결정학, NMR 또는 실험데이터가 존재하지 않는 경우는 상동성 모델링(homology modelling)과²⁰ 같은 실험 방법을 통해 얻게 된다. 이후 실험에서 누락된 원자를 추가하고 적절한 모델을 활용하여 구조를 최적화하여 단백질 구조를 준비한다.
4. 리간드 준비: 필요하다면 데이터베이스에 있는 화합물의 3차원 구조를 최적화하고 적당한 모델을 사용하여 부분 전하 등 파라미터들을 준비한다.
5. 분자 도킹: 이후 분자 도킹 프로그램을 활용하여 준비된 리간드를 표적 단백질의 활성 부위에 결합시킨다. 도킹 알고리즘은 표적단백질의 결합자리에서 최적의 결합구조와 리간드의 결합방향을 예측한다. 궁극적으로는 이를 통하여 잠재적인 약물의 상호 작용을 모방하여 잘 맞는 리간드를 찾고 표적단백질과 유리한 상호 작용을 형성하도록 하는 것이다.
6. 점수 매기기(scoring) 및 순위 지정: 도킹 후 리간드의 예상 결합 친화도 또는 에너지를 기준으로 점수를 매긴다. 스코어링 함수는 리간드와 표적 사이의 결합 강도를 추정할 수 있도록 하며, 이를 통하여 리간드 별로 순위가 매겨져 최종적으로 예상 친화도가 가장 높은 리간드부터 잠재적인 약물 후보로 간주된다. 이렇게 선택된 최상위 리간드를 흔히 "히트"라고 하며, 이러한 히트 화합물은 도킹 수준에서는 표적과 충분한 상호 작용을 한다는 것이 입증된 것이다.
7. 실험 검증: 이렇게 가상 스크리닝을 통해 식별된 적중은 실제 합성되고 생물학적 분석에서 테스트된다. 이를 통하여 컴퓨터 예측을 확인하고 화합물의 효능과 선택성을 실제 실험을 통하여 평가하게 된다.

실제 도킹 단계에서 다양한 알고리즘과 점수 매기기 기능을 사용하여 가상 스크리닝을 수행할 수 있으며, 일부 방법은 계산적으로 더 효율적이지만 정확성이 떨어질 수 있고, 다른 방법은 계산적으로 더 부담이 되지만 보다 신뢰할 수 있는 예측을 제공하기도 한다. 사용 가능한 리소스와 신약 개발 프로젝트의 특정 요구 사항에 따라 속도와 정확성 간의 균형을 찾는 경우가 많다. 전반적으로 가상 스크리닝은 잠재적인 약물 후보 식별을 가속화하고 신약 개발을 위한 리드 화합물의

최적화를 촉진하는 약물 발견의 강력한 도구로서, 실험적 스크리닝을 보완하고 약물 발견 프로세스에 크게 기여할 수 있다.

2) 분자 도킹

여기에서는 위에서 설명한 분자 도킹에 대하여 조금더 자세한 설명을 제공하도록 하겠다. 도킹은 거대 분자인 생체 분자 표적(일반적으로 단백질 또는 핵산)과 작은 분자인 리간드의 결합 모드 및 결합 친화도를 예측하기 위해 구조 생물학 정보에 기반하여 사용되는 계산 기술이다.²¹ 분자 도킹의 목표는 리간드가 표적의 결합 부위와 상호 작용하는 방식을 이해하고 예측하여 연구자가 잠재적인 약물 후보를 식별하고 리드 화합물을 최적화하며 단백질-리간드 상호 작용을 연구할 수 있도록 하는 것이다.

분자 도킹은 비교적 단순한 계산 방법이며 스크리닝을 위한 충분한 가치가 있지만, 그에 따른 한계가 있음을 명심하는 것이 중요하다. 도킹 예측의 정확도는 대상 구조의 신뢰도, 사용된 스코어링 함수 및 사용된 샘플링 알고리즘에 크게 의존할 수 밖에 없다. 따라서 분자 도킹을 통해 확인된 잠재적 리간드의 실제 결합 친화도 및 생물학적 활성을 확인하기 위해서는 실험적 검증이 반드시 필요하다. 이러한 한계에도 불구하고 분자 도킹은 약물 발견의 강력한 도구로, 리간드와 표적 단백질 간의 상호 작용에 대한 귀중한 통찰력을 제공하고 연구자가 신약을 합리적으로 설계할 수 있도록 도와준다.

이와 관련한 연구 분야로 구조 기반 약물 설계(structure based drug design; SBDD)를 들 수 있다. SBDD는 생물학 표적, 특히 일반적으로 질병 또는 관련 경로와 관련된 단백질의 3차원 구조를 사용하여 새로운 약물 분자의 설계를 안내하는 약물 발견 접근 방식이다.²² SBDD의 주요 목표는 잠재적인 약물 후보와 표적의 결합 부위 사이의 상호 작용을 이해하여 부작용이 감소된 보다 강력하고 선택적인 약물을 개발하는 것이다. 앞서 설명한 분자 도킹이 구조 기반으로 진행된다면 전형적인 SBDD의 과정이 된다 할 것이다. 특히, SBDD에서는 반복 설계 및 테스트의 과정이 중요한데, 이는 구조 분석에서 얻은 통찰력을 기반으로 리드 화합물의 새로운 유도체를 반복적으로 설계하는 과정이라 할 수 있다. 즉, 계산 예측(in silico)

에서 새로 설계된 화합물을 합성하고 및 생물학적 분석(*in vitro*)에서 테스트되어 약물 후보로서의 잠재력을 검증하는 과정을 반복하여 최적의 후보를 찾아가는 과정이라 할 수 있다.

3) 정량적 구조-활성 관계 분석

정량적 구조-활성 관계(quantitative structure activity relationship; QSAR) 분석은 분자의 화학적 구조와 생물학적 또는 물리화학적 활성 사이의 관계를 예측하고 이해하기 위해 약물 발견, 환경 연구 및 기타 다양한 분야에서 사용되는 계산 방법이다.²³ QSAR 모델은 화학구조를 표현하는 분자 설명자와 목표 활동 값 사이의 정량적 상관 관계를 기반으로 개발되었다. QSAR 분석 프로세스는 일반적으로 다음 단계들을 통하여 이루어진다.

1. 데이터 수집: QSAR 분석의 첫 번째 단계는 화합물의 화학 구조 및 해당 활동 데이터에 대한 정보를 포함하는 데이터 세트를 수집하는 것이다. 활성 데이터는 표적에 대한 결합 친화도, 생물학적 효능, 독성 또는 환경 행동과 같은 다양한 생물학적 또는 물리화학적 특성을 나타낼 수 있다.
2. 분자 설명자: 분자 설명자는 분자의 화학 구조를 수학적으로 나타낸 것이다. 이러한 설명자는 분자 크기, 모양, 전하 특성 및 친수성/소수성과 같은 다양한 물리화학적 특성을 수치화하여 만들어진다. 서로 다른 소프트웨어 패키지들은 분자 구조를 기반으로 이러한 설명자를 계산해낸 후 사용할 수 있다.
3. 데이터 전처리: 수집된 데이터 세트는 종종 전처리 단계를 거쳐 누락된 데이터를 처리하고, 이상값(outlier)을 제거하고, 활동 값을 정규화한다. 데이터 사전 처리는 데이터 세트가 일관되고 모델 개발에 적합하도록 이루어진다.
4. 모델 구축: 데이터 세트가 준비되면 통계적 또는 기계 학습 기술을 사용하여 QSAR 모델을 구성한다. 일반적인 모델링 접근 방식에는 다중 선형 회귀, 부분 최소 제곱(PLS), 지원 벡터 머신(SVM), 랜덤 포레스트 및 신경망이 포함된다.
5. 모델 유효성 검사: QSAR 모델의 예측 성능을 평가하려면 적절한 방법을 사용하여 유효성을 검사해야 한다. 교차 검증 기술은 일반적으로 모델의 견고

성과 새 데이터에 대한 일반화를 평가하는 데에 사용된다.

6. 모델 해석: QSAR 모델을 구축하고 검증한 후 모델을 해석하여 활동을 결정하는 데에 가장 큰 영향을 미치는 분자 특징(설명자)을 이해하는 것이 중요하다. 이 해석은 구조-활성 관계에 대한 귀중한 통찰력을 제공하고 화합물의 추가 최적화를 이끌어낼 수 있다.
7. 예측 및 적용: QSAR 모델이 신뢰할 수 있고 해석 가능하다고 판단되면 화학 구조만을 기반으로 테스트되지 않은 새로운 화합물의 활성을 예측하는 데에 사용할 수 있다. 이러한 예측은 실험 테스트를 위한 화합물의 우선 순위를 지정하고, 리드 화합물을 최적화하고, 원하는 활성 프로파일을 가진 새로운 분자를 설계하는 데에 도움이 될 수 있다.

전반적으로 QSAR 분석은 합성 및 실험 평가 전에 화합물을 스크리닝하고 우선 순위를 지정하기 위해 약물 발견에 널리 사용된다. 연구자들은 QSAR 모델을 활용하여 방대한 화학 라이브러리의 잠재적 활동을 신속하게 평가하여 약물 개발 프로세스에서 시간과 자원을 절약할 수 있다. 또한 QSAR 모델은 화학 물질의 행동과 독성을 예측하기 위해 환경 연구에 사용될 수 있으므로 위험 평가 및 규제 의사 결정에 도움이 된다.

4) 리간드 기반 약물 설계

리간드 기반 약물 설계(ligand based drug design; LBDD)는 알려진 활성 리간드 또는 리간드 유사 화합물에 대한 지식을 기반으로 새로운 약물 후보를 설계하는 데에 중점을 둔 약물 발견 접근 방식이다.²⁴ LBDD의 주요 목적은 비슷한 생물학적 활성을 달성하는 것을 목표로 알려진 활성 리간드와 유사한 구조적 또는 약리학적 특징을 갖는 화합물을 식별하고 최적화하는 것이다. LBDD는 표적 단백질의 3차원 구조를 알 수 없거나 얻기 어려운 경우에 특히 유용하다. LBDD 프로세스 자체는 표적 단백질 기반의 연구 과정과 유사하다.

1. 데이터 수집: LBDD의 첫 번째 단계는 관심 대상에 대해 생물학적 활성을 나타내는 알려진 활성 리간드 또는 리간드 유사 화합물의 데이터 세트를 수

집하는 것이다. 이 데이터 세트는 약물의 결합 대상과 결합하는 데에 중요한 구조적 기능을 식별하기 위한 참조 역할을 한다.

2. 약물 중심(pharmacophore) 생성: Pharmacophore 모델링은 LBDD에서 중요한 단계이다. 여기에는 데이터 세트의 활성 리간드에서 필수 구조 및 수소 결합 주개 또는 받개, 소수성 영역, 방향족 고리와 같은 화학적 특징을 추출하고 pharmacophore 모델을 생성하는 작업이 포함된다. Pharmacophore 모델은 리간드-표적 상호 작용에 필요한 이러한 기능의 공간적 배열을 나타낸다.
3. 가상 스크리닝: 위의 모델을 화학 데이터베이스 또는 화합물 라이브러리의 가상 스크리닝에 사용하여 모델의 약리학적 특성과 일치하는 화합물을 검색하고 표적에 대한 잠재적인 결합을 얻어낸다.
4. 분자 정렬: 가상 스크리닝에서 잠재적인 리간드를 식별한 후 분자 정렬을 수행하여 화합물을 pharmacophore 모델에 맞추고 대상과의 상호 작용을 최적화한다.
5. 스코어링 및 순위화: 정렬된 리간드는 초기 출발 물질과의 유사성 및 표적에 대한 예상 결합 친화도 등을 기준으로 스코어링된다. 가장 높은 점수를 받은 화합물은 잠재적인 약물 후보로 우선 순위가 지정된다.²⁵
6. 구조 최적화: 선택된 리간드 후보는 화학적 변형을 통한 유사체 합성을 거치고, 이를 통해 추가 구조 최적화를 거쳐 효능, 선택성 및 약동력학 특성 등을 개선하는 과정을 거칠 수 있다.
7. 실험 검증: LBDD에서도 역시 마지막 단계에는 표적에 대한 실제 활성을 결정하기 위해 생물학적 분석에서 선택된 리간드를 합성 및 테스트하게 된다. 실험적 검증은 예측된 결합 및 생물학적 활성을 확인하는 데에 필수적이다.

LBDD는 표적 단백질의 3차원 구조를 사용할 수 없거나 활성 부위를 정확하게 모델링하기 어려울 때 특히 유용하다. LBDD는 리간드와 이들의 알려진 상호작용에 초점을 맞추므로써 연구자들이 약물 후보를 효율적으로 설계하고 최적화할 수 있도록 하여 궁극적으로 새롭고 보다 효과적인 약물 개발로 이어지게 한다. 그러나 LBDD는 분자 도킹 및 구조 기반 방법처럼 원자 수준에서 결합 상호 작용에 대한 통찰력을 제공할 수는 없다.

이와 관련하여 표적 단백질에 결합할 수 있는 작은 저분자량 조각들을 식별한 다음 이러한 조각들을 체계적으로 성장시키고 연결하여 더 크고 친화력이 높은 약물 유사 분자를 설계하는 신약 개발의 방법인 조각 기반 약물 설계(fragment-based drug design; FBDD)의 방법도 있다. FBDD는 결합 부위가 얇거나 까다로운 단백질-단백질 상호작용 표적이 있는 표적에 특히 효과적이다.

5) De Novo 약물 설계

De Novo drug design은 알려진 리간드 또는 표적 단백질에 대한 구조적 정보에 의존하지 않고 처음부터 완전히 새로운 약물 유사 분자를 설계하는 전산 약물 발견 접근 방식이다.²⁶ 이 방법에서 목표는 관심 대상에 대해 원하는 활성 및 선택성을 가질 것으로 예측되는 새로운 화학 구조를 만드는 것이다. 이에서는 우선 질병 관련 단백질 또는 생물학적 경로에 관여하는 효소와 같은 특정 관심 표적을 식별하고, 필요에 따라 pharmacophore 모델링을 수행한 뒤 유전자 알고리즘, 진화 알고리즘, MC 시뮬레이션, 또는 분자 조각 기반 접근법과 같은 다양한 계산 알고리즘 및 방법을 사용하여 후보 분자들을 생성하게 된다. 이후 스코어링을 통한 필터링을 거쳐 생성된 분자 구조 중 잠재적 약물 후보를 선별하고 이들의 적합성을 평가하는 과정을 거치게 된다. 물론, 앞서 설명한 것과 같은 구조 최적화를 거쳐 가장 유망한 점수를 가진 선택된 분자 구조를 추가적으로 발전 시킬 수 있다.

De novo drug design은 관심 대상에 사용할 수 있는 적합한 알려진 리간드가 없거나 새롭거나 도전적인 대상에 대한 약물을 설계할 때 특히 유용하다. 이를 통해 화학 공간을 창의적으로 탐색하고 혁신적이고 효과적인 약물 후보로 이어질 수 있는 새로운 화학 스캐폴드를 발견할 수도 있다. De novo drug design은 완전히 새로운 분자를 생성할 수 있다는 이점이 있으며 이를 통해 설계된 화합물은 종종 전임상 및 임상 연구로 진행되기 전에 추가 최적화 및 반복 정제를 거치는 것이 일반적이다.

Ⅲ. 계산화학의 쟁점과 전망

고급 시뮬레이션 기법들은 계속해서 개선되어 연구자들이 더 긴 시간 척도와 더 큰 시스템에 대한 분자 거동을 탐구할 수 있도록 하고 있으며, 이와 관련한 향상된 샘플링 방법은 많은 새로운 통찰력을 제공할 것이다. 예를 들면, 가상 스크리닝, 리간드 기반 설계 및 인공지능 기반 모델을 통해 실험 테스트 전에 잠재적인 약물 후보의 식별 및 최적화를 가속화하여 인실리코 약물 개발이 더욱더 견인력을 얻을 것이며, 향후에는 환자별 데이터를 통합하는 컴퓨터 도구의 이점을 활용하여 개인 특성에 따라 더 나은 치료 전략과 약물 선택을 가능하게 하는 맞춤형 의학의 개발까지도 가능해질 수 있다.

미래를 내다보면 계산화학은 다양한 과학 분야에 지대한 영향을 미치고 복잡한 문제를 해결할 것으로 예상되며, 기술의 발전은 이 분야를 형성하는 데에 중요한 역할을 할 것이다. 고성능 컴퓨팅 시스템은 분자 시뮬레이션을 가속화하고 보다 광범위하고 복잡한 시스템에 대한 연구를 가능하게 하여 생물학적 프로세스 및 재료 거동에 대한 더 깊은 통찰력을 제공할 것임은 분명하다. 이러한 측면에서, 모든 과학 분야와 마찬가지로 계산화학에는 여전히 지속적으로 발전시켜야 할 방향들이 있으며, 어떠한 방법이 이를 가장 잘 충족할지에 대한 쟁점들이 존재한다. 다음의 설명들은 계산화학에서 논의되는 많은 주제의 몇 가지 예일 뿐이다. 계산화학이 지속적으로 발전하고 있으며 연구원들이 여러 문제를 해결하고 화학 및 그 이상에서 계산 방법의 경계를 넓히기 위해 협력하고 있기 때문에 쟁점과 전망은 짧은 기간에도 빠르고 변화하고 있음을 주지할 필요가 있다.

1. 정확성 대 속도

계산화학의 적용에서 계산 방법의 정확성과 계산 비용의 균형을 맞추는 것은 끊임없는 도전 요소로 작용해 왔다. 양자 역학 기반 접근법과 같은 고도로 정확한 방법은 많은 계산 비용 소모를 요구하여, 실질적으로 연구할 수 있는 시스템의 크기를 제한할 수 있다. 더 큰 시스템에 대해 사용할 수 있는 근사적인 방법들은 정확도가 떨어지는 것을 피할 수 없으며, 이에 허용 가능한 정확도를 유지하는 효율

적인 방법을 개발하기 위한 노력들이 지속되고 있다.

이러한 측면에서 새로운 역장(force field)의 개발이 지속될 것이다. 분자 역학 역장은 분자 시뮬레이션에서 널리 사용되지만 특정 시스템 및 상호 작용에 대한 역장의 정확도는 여전히 논쟁의 대상이다. 다른 역장을 사용하는 것은 동일한 시스템에 대해 상당히 다른 결과를 산출할 수도 있으며 연구자들은 역장 매개변수와 호환성을 개선하기 위해 지속적으로 노력하고 있다. 특히, 분극률 표현을 역장의 일부로 포함하는 기법 등, 여전히 달성하여야 할 과제가 많은 것도 사실이다. 이와 관련하여, 분자역학이 널리 사용되는 단백질 접힘 및 잘못접힘 현상을 예측하고 이와 관련된 질병들을 연구하는 것에 계산화학이 적용되는 예들을 주목할 필요가 있다. 이러한 현상들을 이해하는 것은 매우 어려운 계산 작업이며, 주어진 문제를 해결하기 위해 다양한 방법과 역장이 제안되어 정확성과 한계에 대한 지속적인 논의가 이루어지고 있다. 이와 관련하여 무질서한 단백질을 기술하는 역장을 개발하는 문제도 생각해 볼 수 있다. 계산화학 방법은 생물학에서 중요한 역할을 해온 것이 사실이기는 하지만, 잘 정의된 3차원 구조를 가지는 대상들을 위주로 연구가 지속되어 왔으며, 태생적으로 무질서한 단백질(intrinsically disordered protein; IDP) 영역을 정확하게 모델링하는 데에는 어려움을 겪고 있다. 이를 잘 기술할 수 있는 역장들을 개발하며, 무질서한 영역의 동적 동작을 명확히 규명할 수 있는 방법을 개발하는 것은 논쟁의 대상이 될 수도 있다.

아울러, 용매화 효과를 정확하게 모델링하는 것도 많은 화학 및 생물학 프로세스에 매우 중요한 것에 반해 이를 계산화학 방법에서 처리하는 것이 간단한 문제는 아니다. 이는 분자 사이의 상호작용이 2체 상호 작용(two-body interaction)을 넘어 3체 또는 4체 이상까지도 영향을 주기 때문이며, 이는 용매 분자 하나를 잘 기술한다 하여도 용액 전체의 성향을 잘 기술하는 것은 쉽지 않기 때문이다. 물론 이러한 다체 상호 작용을 강제로 포함하여 매우 정확한 처리를 얻어낼 수 있음도 알려져 있기는 하지만,^{27,28} 이와 같은 방법을 일반적인 시스템에 대하여 통상적으로 적용하는 것은 현실적으로 불가능하다. 이에, 현실적으로 접근 가능하면서도 신뢰도가 높은 용매화 모델을 구축하는 것이 필요하다.

QM/MM이라 널리 알려진 양자역학 및 분자역학 방법을 결합하는 것은 효소 반응 및 기타 복잡한 시스템을 연구하는 데에 필수적이다. 그러나 QM과 MM 영역

사이의 적절한 경계와 QM/MM 인터페이스 처리는 여전히 논쟁의 여지가 있으며, 향후에도 지속적인 발전이 기대된다. 아울러, QM 부분의 처리에 많은 시간이 소요된다는 측면에서 다양한 QM 데이터를 축적한 뒤에 이에 기반한 효율적인 처리를 사용하는 방법들의 개발도 지속되고 있다. 이와 관련하여, 복잡한 계에서의 전이 상태 예측에 관한 논쟁도 생각해 볼 수 있을 것이다. 반응 전이 상태를 정확하게 예측하는 것은 반응 메커니즘과 촉매 작용을 이해하는 데에 필수적이지만, 시스템의 규모가 커질수록 전이 상태를 명확히 결정하고 또한 안정적으로 찾는 방법을 개발하는 것은 활발한 연구 분야로 남아 있다. 이는 전이상태가 다차원 공간상의 한 점이 아닌, 여러 점을 아우르는 제한된 차원의 공간이라는 점 때문이기도 하다.

2. 연구 방법의 시대 변혁

위에서 설명한 바와 같이 향후 계산화학의 신뢰성이 보다 향상된다면, 지금보다 폭넓은 영역에 보다 자주 활용될 것이다. 이를 위하여 모든 과학 분야와 마찬가지로 재현성과 투명성을 확보하는 것이 중요하다. 계산화학의 결과는 그 데이터의 크기가 방대한 것이 일반적이며, 이에 최근까지도 재현을 위한 기본 조건만 공개하는 것이 일반적이었다. 그러나, 이 조건들을 활용하여 재현하는 자체가 상당한 계산을 다시 수행해야 하는 일이며, 때로는 CPU의 반올림 오류(round-off error)가 재현을 정확한 재현에 걸림돌이 되기도 한다. 따라서, 모든 데이터를 공개하는 것이 보다 바람직하지만, 이를 어떠한 형태로 공개하는 가는 종종 침해한 문제가 되기도 한다. 또한, 최근에는 연구진마다 독립적으로 개발하는 코드를 공개적으로 공유하는 것도 보다 보편화되고 있으며, 이러한 오픈소스 추구가 갈등을 불러오기도 한다. 궁극적으로, 코드의 공개는 지적 재산권과 관련하여 쉽지 않은 일일 수도 있지만, 서로 신뢰를 구축하고 연구 개발의 속도를 증진하기 위하여 필수적이라 할 것이다.

최근 계산화학 분야에서 강하게 발견되는 새로운 추세는 기계학습의 적용이다. 특히, 많은 데이터를 이미 축적하여 왔으며 다양한 물질들에 대한 탐색이 필수적인 신약 개발에서의 기계 학습 활용은 많은 연구자들에게 큰 기대를 가져다 주고

있다. 가상 스크리닝 및 QSAR 모델링을 포함한 신약 개발에서의 기계 학습 방법의 통합은 논쟁의 주제이기도 하였다. 일부 연구자들은 기계 학습 모델이 해석 가능성이 제한된 블랙박스일 수 있다는 측면에 집중하여 궁극적인 신뢰성에 의문을 제기하기도 한다. 그러나, 기계 학습 알고리즘을 계산화학 워크플로우에 통합하여 데이터 분석, 속성 예측 및 약물 후보 최적화를 혁신적으로 발전시킬 것이며, 기계 학습 모델이 다양한 컴퓨팅 작업의 정확성과 효율성을 향상시키고 있음은 분명하다.

이 밖에도 양자 컴퓨팅을 계산화학 연구를 위하여 사용하는 것에 대한 기대 또한 주지가 필요하다. 이는 아직 태동 초기 단계에 있지만, 신뢰성과 규모가 향상된 양자컴퓨터의 등장은 계산화학의 접근 영역을 획기적으로 바꾸어 줄 가능성을 지니고 있다. 특히, 전자 구조 계산에서 에러가 없는 게이트 기반 양자 컴퓨터가 고전 컴퓨터를 월등히 능가할 수 있음은 잘 알려져 있으며, 또한 기계 학습의 영역에서의 이점들도 많은 연구자들 사이에서 동의가 이루어지고 있다. 다만, 에러가 없는 양자 컴퓨터는 존재할 수 없으며, 에러 보정(error correction)이나 에러 완화(error mitigation) 전략이 얼마나 유효할지는 많은 논란의 대상인 것도 사실이다. 특히, 현재 또는 가까운 미래에 가용 가능한 “크기도 작고 시그널도 지저분한 양자(noisy intermediate-scale quantum; NISQ)” 컴퓨터가 진정한 양자 우위를 가져올 수 있는지는 세계적인 논쟁의 대상이며, 실례로 UCCSD와 같은 전자구조 계산 방법이 진정한 변혁을 가져올 수 있는지도 논란이 가능할 것이다. 따라서, 이와 관련한 새로운 알고리즘의 발전들도 향후 계산화학 개발을 중요한 부분을 담당할 것이다.

참고문헌

- (1) Truhlar, D. G.; Steckler, R.; Gordon, M. Potential energy surfaces for polyatomic reaction dynamics. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 217-236.
- (2) Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, 2nd ed., Prentice Hall, **2001**.

- (3) Fletcher, R. *Practical Methods of Optimization*. Wiley, **2000**.
- (4) Szabo, A. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Books, **2012**.
- (5) Ozaki, Y. Wojcik, M. J.; Popp, J. *Molecular Spectroscopy: A Quantum Chemistry Approach*. Wiley-VCH, **2019**.
- (6) Park, J. W.; Kim, H. W.; Song, C.-I.; Rhee, Y. M. Condensed phase molecular dynamics using interpolated potential energy surfaces with application to the resolution process of coumarin 153. *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 014107.
- (7) Shirts, M.; Ferguson, A. Statistically Optimal Continuous Free Energy Surfaces from Biased Simulations and Multistate Reweighting. *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, *16*, 4107-4125.
- (8) Steinfeld, J. I.; Francisco, J. S.; Hase, W. L. *Chemical Kinetics and Dynamics*. Prentice Hall, **1989**.
- (9) Ahn, S.; Hong, M.; Sundararajan, M.; Ess, D. H.; Baik, M.-H. Design and Optimization of Catalysts Based on Mechanistic Insights Derived From Quantum Chemical Reaction Modeling. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6509-6560.
- (10) Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. A Systematic DFT Approach for Studying Mechanisms of Redox Active Enzymes. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 644.
- (11) Paton, R. S.; Duarte, F.; Peng, Q. Computing organic stereoselectivity - from concepts to quantitative calculations and predictions. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6093-6107.
- (12) Cainelli, G.; Gallettia, P.; Giacomini, D. Solvent effects on stereoselectivity: more than just an environment. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 990-1001.
- (13) Walters, W. P.; Wang, R. New Trends in Virtual Screening. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60*, 4109-4111.
- (14) Guo, C.; Fu, X.; Long, J.; Li, H.; Qin, G.; Cao, A.; Jing, H.; Xiao, J. Toward computational design of chemical reactions with reaction phase diagram. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, *11*, e1514.
- (15) Bendsøe, M. P.; Guedes, J. M.; Plaxton, S.; Taylor, J. E. Optimization of

- structure and material properties for solids composed of softening material. *Intl. J. Solids Struct.* **1996**, *33*, 1799-1813.
- (16) Cruz-Cabeza, A. J.; Bernstein, J. Conformational Polymorphism. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2170-2191.
- (17) Jeong, K.; Jeong, S.; Lee, S.; Son, C. Y. Predictive Molecular Models for Charged Materials Systems: From Energy Materials to Biomacromolecules. *Adv. Mat.* **2023**, *35*, 2204272.
- (18) de Pablo, J. J. et al. New frontiers for the materials genome initiative. *npj Comput. Mat.* **2019**, *5*, 41.
- (19) Lavecchia, A.; Giovanni, C. D. Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2839-2860.
- (20) Marti-Renom, M. A. et al. Comparative protein structure modeling of genes and genomes. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, *29*, 291-325.
- (21) Meng, X.-Y.; Zhang, H.-X., Mezei, M.; Cui, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* **2011**, *7*, 146-157.
- (22) Anderson, A. C. The Process of Structure-Based Drug Design. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 787-797.
- (23) Muratov, E. N. et al. QSAR without borders. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3525-3564.
- (24) Bacilieri, M.; Moro, S. Ligand-Based Drug Design Methodologies in Drug Discovery Process: An Overview. *Curr. Drug Discovery Tech.* **2006**, *3*, 155-165.
- (25) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 935-949.
- (26) Pogany, P.; Arad, N.; Genway, S.; Pickett, S. D. De Novo Molecule Design by Translating from Reduced Graphs to SMILES. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 3, 1136-1146.
- (27) Babin, V.; Leforestier, C.; Paesani, F. Development of a “First Principles” Water

Potential with Flexible Monomers: Dimer Potential Energy Surface, VRT Spectrum, and Second Virial Coefficient. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 5395-5403.

- (28) Cisneros, G. A. et al. Modeling Molecular Interactions in Water: From Pairwise to Many Body Potential Energy Functions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7501-7528.

제3장 기체상 분자 분광학 및 반응동역학

김상규*

I. 서론

본 장에서는, ‘기체상 분광학과 반응동역학’ 영역 중 특히 실험 분야 연구의 현황, 그리고 전망에 대해 간략한 소개를 제공하고자 한다(사용하는 실험적 도구와 연구 대상이 워낙 다양하고 광범위하므로, 해당 분야 연구의 많은 부분을 다루는 것조차 불가능에 가까운 작업이므로 본 장에서 다루는 연구 소 분류 및 예시와 함께 소개되는 설명은 전혀 충분하지 않음을 미리 밝혀두는 바이다). 현대적 분광학 및 반응동역학 발전은 사실 다음 두가지의 획기적인 실험적 기법의 발명이 없었다면 불가능 했을 것이라 해도 과언이 아닐 것이다. 그 중 하나는 1960년대 발명된 레이저(laser)의 출현¹일 것이고, 다른 하나는 그보다 훨씬 앞선 1920년대부터 개발된 분자선(molecular beam)의 등장²으로 볼 수 있다. 상온 기체를 담은 유리 용기에 램프 빛을 쬐어 진행하던 실험들이 주를 이루던 시대(그러나 당시에조차도 매우 정확한 분광학적 자료들이 방대하게 쌓아졌고 지금도 매우 유용한 귀중한 자산이 되고 있음을 명시한다) 에서, 레이저와 분자선의 발명은 ‘기체상 분광학 및 동역학’이 온전히 새로운 영역의 학문으로 진화하게 되는 획기적인 계기를 제공하였다. 분자선 발전에서는 두가지 측면이 있는데, 그 중 한가지는 소위 초음속 제트(supersonic jet) 현상을 사용하여 분자 내부에너지를 최소화 시킨 것이다(팽창에 의한 열역학적 냉각 및 충돌에 의한 에너지 전이). 매우 작은 구멍(노즐)을 통해 불활성 carrier 기체와 함께 높은 압력의 기체혼합물을 분사시키면, 노즐 출구에서 일정한 거리가 지나 충돌이 최소화된 낮은 내부에너지($T = 1\sim 3$ K)를 가진 일련의 분자들을 생성시킬 수 있다. 이는 분광학 분야에서 커다란 혁명적 변화³를 가져다

* 한국과학기술원 교수

주었는데, 상온에서 얻어지는 넓은 선폭(inhomogeneous broadening: 여러 다른 양자 상태의 혼재로 선폭이 넓어지는 현상)에서 좁은 선폭을 가지는(homogeneous broadening: 특정양자상태 수명과 불확정성 원리만으로 선폭의 넓이가 주어짐) 스펙트럼으로의 변환을 통해 분자의 전자적 상태 및 진동, 회전, 병진 운동에 대한 매우 정확하고 정밀한 분광학적 정보를 얻을 수 있었다. 이는 분광학적 측면의 진일보와 더불어 반응동역학의 진전에도 커다란 반향을 일으켰다. 즉 상태간 동역학(state-to-state reaction dynamics) 분야,⁴ 즉 반응물과 생성물 모두의 특정양자상태를 규정지을 수 있음으로 해서 화학반응의 양자역학적 이해 및 기술이 가능하게 되었다. 다른 한편, 분자선의 발전은 서로 다른 분자(원자) A와 B의 충돌에 의해 일어나는 이분자반응(Bimolecular reaction) 연구에 획기적인 기술적 바탕을 제공하였다. 소위 교차분자선반응(crossed molecular beam experiment)의 실현을 통해 단 한번의 충돌에 의해 일어나는 반응의 전모를 밝히는 실험이 가능해 지었다.⁵ 이는 여러가지 기본적인 화학반응들에 대한 매우 근본적인 이해를 가능하게 하였고, 아울러 화학 레이저(Chemical Laser)의 발명을 가능하게도 하였다.⁶ 레이저의 발전은 더욱 놀라운 혁신을 지속해 왔다. 특히 분자선과 레이저 기술이 함께 응용되면서 분광학과 반응동역학 연구에 획기적 전환을 가져왔는데, 연속형(CW: continuous wave) 레이저, 펄스형(Pulsed) 레이저의 개발은 에너지 영역에서의 고분해능은 물론이고 시간영역에서의 극초단 펄스폭 생성을 가능하게 하였다. Frequency-영역에서의 고분해능 레이저의 적용을 통해 원자/분자의 초미세(hyperfine) 구조를 알아낼 수 있었고, 이는 이론/실험의 교차 검증을 통한 분자의 양자역학적 엄밀성에 커다란 진전을 가져왔다. 아울러 극초단 펄스폭의 최소화를 통해 화학반응시간에 따른 분자구조 변화를 실시간에서 관찰할 수 있는 실험들이 현실화 되었다. 이는 소위 펨토화학(femtochemistry) 분야를 탄생시켰고⁷ 화학반응을 보는 새로운 실시간 동역학적 측면을 제공하고 있다. 근래에는 이를 뛰어넘은 아토초(attosecond, 10^{-18} s) 펄스가 개발되어, 분자의 핵간운동을 관찰하는 펨토화학을 넘어 이제는 전자의 움직임을 실시간에서 관찰하는 아토화학(attochemistry)의 출현을 목전에 두고 있다.⁸ 분자선에 의해 생성된 매우 잘 정의된 바닥상태 원자/분자와 고분해능/극초단의 레이저를 결합한 수많은 연구 기법이 지난 수십년 간 눈부시게 개발되어 왔으며, 이는 전에 불가능했던 화학반응의 양자역학적 완벽한 이해

에 매우 근접한 상황을 가능하게 하였고, 이를 바탕으로 화학자의 꿈 중 하나인 반응제어(reaction control)가 (성공적인 예들이 있었지만 아직 일반적인 방법론이 개발 되진 않았다) 매우 희망적임을 예측하게 한다.

기체상 분광학 및 반응동역학의 핵심 요체는 원자/분자와 빛의 상호작용에 의한 여러 현상들(흡수, 형광, 인광, 이온화, 전자탈착, 이성질체화, 화학결합분해 등)을 기본으로 한다. 따라서 기체상 분자는 그 대상이 중성 원자/분자, 양이온, 음이온, 클러스터(cluster)에 이르기까지 다양하며, 광원의 경우 또한 앞서 언급한 레이저로 생성 가능한 테라파(terahertz), 마이크로파(microwave), 적외선(infrared), 가시광선(visible), 자외선(ultraviolet), 극자외선(extreme UV), soft X-ray, hard X-ray에 이르는 넓은 파장 영역과 아울러 펄스의 경우 나노초(nanosecond), 피코초(picosecond), 펨토초(femtosecond), 아토초(attosecond)에 해당하는 광대한 시간 영역을 지니고 있다. 특히 실험실 규모를 넘어선 거대 시설인 전자가속장치(synchrotron radiation source)에서 생산되는 광원(예를 들어 FEL: free electron laser)의 경우, 광대역 파장은 물론이고 극초단 및(특히) 고출력의 모든 특성을 고루 갖추고 있어 새로운 영역의 반응동역학 분야를 개척하고 있다.

앞서 언급한 바와 같이 본 장에서 기체상 분광학 및 반응동역학의 모든 분야를 섭렵하는 것은 불가능하기에, 저자의 짧은 식견에서 구분한 다음의 세부 주제들에 각각 간략한 설명을 시도하고자 한다. (1) 광분해 동역학, (2) 펨토화학, (3) 이분자 충돌 동역학, (4) 양이온/음이온 화학, (5) 싱크로트론/자유전자레이저를 사용한 반응동역학, (6) 아토초 화학, (7) 광학이성질체 분광학, (8) 전자전달 동역학, (9) 기체상 복잡계 화학. 마지막으로, 결론과 더불어 앞으로의 전망에 대한 언급을 도모하고자 한다.

II. 본론

1. 광분해 동역학

자연계에서 가장 흔하게 관찰되는 빛과 분자의 상호작용은 단연 빛의 특정 파

장에 의한 분자(원자)의 양자상태간 전이라 할 수 있을 것이다. 빛은 전자기파이므로 에너지에 따라 주어지는 주기(frequency)에 의해 진동하는 전기장과 그에 수직인(역시) 진동하는 자기장으로 이루어져 있다. 분자(원자) 또한 전자의 파동함수가(주로 화학에서 다루는) 양자상태를 정의하므로, 빛의 진동하는 전기장과 분자의 전자간 상호작용이 가장 주된 역할을 한다(Dipole approximation). 빛의 파장이 적외선일 경우는 분자의 특정 진동 상태가 여기 되어 적외선 다광자 분해반응(infrared multiphoton dissociation)을 유도하기도 한다. 그러나, 가장 주요한 경우는, 빛에 의해 전자적 들뜬상태(electronic excited state)가 되는 경우에 해당할 것이다. 들뜬 상태에서는 특정 화학결합이 분해되는 현상이 매우 흔하게 일어나는데, 소위 반응경로에 따른 퍼텐셜에너지 곡면(PES: potential energy surfaces)의 모양, 그리고 상호작용에 따라 다양한 양상을 가지는 화학결합 분해 반응이 존재한다. 분자선과 레이저의 조합으로 특정 에너지(혹은 특정 양자상태)로 정의되는 micro-canonical ensemble에 대한 실험이 집중적으로 수행되었다. 소위 반결합상태 오비탈(anti-bonding orbital)로의 전자적 전이가 일어나면 Repulsive PES를 타고 매우 빠른 화학결합 분해가 일어난다. 반면, 두개 이상의(diabatic) PES가 교차하는 지점에서는 소위 원뿔형 교차점(CI: conical intersection)이 2차원 평면에서 정의되며,⁹ 이는 분자의 양자역학을 기술하는 가장 기본적 가정 중 하나인 Born-Oppenheimer Approximation(BOA)이 성립되지 않는 지점이기도 하다. 여기서 소위 Herzberg type-I(electronic predissociation) 혹은 Herzberg type-II(vibrational predissociation)의 두가지 형태의 선해리반응이 일어나는데, 사실상 자연에서는 매우 흔한 현상이라 볼 수 있다. 다른 또 하나의 경우는, 분자의 전자적 들뜬 상태에서 internal conversion 등의 전이를 통해 바닥상태에서 진동에너지가 매우 큰 상태로 바뀌는 것이다. 이 경우는 바닥상태에서 정의되는 adiabatic PES를 따라 반응이 진행된다. 실험적인 접근에서는 정교하게 정의된 양자상태 반응물에서 시작된 반응속도의 측정, 생성물의 양자상태별 분포도(에너지의 분산도) 및 상대적 수율 등을 통해 광분해 동역학의 기전을 밝히는 노력을 해왔다. 방법론적으로, 레이저유도형광(LIF: Laser Induced Fluorescence), 다광자이온화(Resonant-Enhanced Multiphoton Ionization) 등을 통한 상태선택적인 생성물의 감지를 통해 동역학적 실험이 수행되었다. 1980년-1990년에 걸쳐 개발된 velocity-map ion/electron imaging(VMI) 연

구 기법¹⁰은 언급하지 않을 수 없을 정도로 의미 있는 실험적 방법론의 진보를 가져다 주었다. (예를 들어) 반응시간에 따른, 생성물의 에너지 분포 및 각분포의 정확한 측정을 통해 들뜬 상태에서 일어나는 화학결합 분해 반응의 전모를 밝히는데 결정적 기여를 하고 있다.

화학결합 해리 반응 중 *adiabatic PES*에서 일어나는 단분자반응(Unimolecular reaction)의 경우는 소위 전이상태(TS: transition-state)라는 병목(bottleneck) 상태를 지나게 된다. 1930년대 고안된 전이상태이론(TST: transition-state theory) [ref]은 여러가지 환경에서의 반응속도를 예측하는데 결정적인 기반을 제공해 왔다. 특히, TST의 양자역학적 버전인 소위 RRKM 이론은 엄밀한 실험적 검증을 거치어,¹¹ 통계적으로 일어나는 많은 화학반응 속도와 에너지 분포를 설명하는데 매우 성공적으로 적용되어왔다. 동일한 전자상태, 즉 *adiabatic PES*에서 일어나는 화학결합해리 반응이 반응의 중간지점에 존재하는 전이상태 구조 및 에너지에 따라 반응의 운명이 결정되는 것과 달리, BOA가 성립하지 않는 들뜬 전자상태의 화학반응에서는 원뿔형교차점이 반응속도 및 에너지분포 등을 결정짓는 역할을 하게 된다. 즉 *adiabatic PES*간의 전이(nonadiabatic transition)가 반응 중간에 일어나면 분자 구조의 변화를 따른 전자상태 변환이 일어나, 기존의 통계적 반응속도론으로는 설명이 불가능한 상황을 맞게 된다. 이러한 경우엔 Surface-hopping¹² 등의 동역학적 계산이 요구되며, 이를 위해서는 매우 정교하게 계산된 PES가 필수적인 것이 보통이다.

광분해 동역학의 연구가 진행되고, 바닥상태에서의 TS, 그리고 전자적 들뜬 상태간의 CI에 대한 이해가 증진되면서, 물리화학자들이 가지고 있는 오랜 꿈의 하나인 ‘반응제어(reaction control)’에 대한 연구가 많이 진행되어오고 있다.¹³ 특정 결합의 진동상태를 여기 시키어, 실제 분해하고자 하는 화학결합의 길이를 양자역학적 확률상 늘린 상태로 만든 다음(대부분, 진동의 양자번호가 증가하면 해당 화학결합의 평균적 길이가 길어진다), 빠르게 해당 화학결합의 해리를 유도하는 시도가 성공적으로 이뤄진 바 있고,¹⁴ 분자의 미묘한 구조 차이(예를 들어 특정 conformer 만을 분리)를 이용한 특정 반응 경로로의 유도¹⁵가 성공한 사례들이 있다. 이러한 예들은 모두 광분해 동역학 및 여기에 수반되는 반응경로상의 PES에 대한 실험적 이론적 이해를 바탕으로 가능했던 것임을 강조한다. 레이저의 파장에

따른 위상(phase) 조절¹⁶ 또한 중요한 반응제어의 한가지 방법으로 주목받은 바 있다. 레이저 펄스의 위상 및 파장 또는 연속된 펄스를 사용한 wavepacket(위상이 다른 여러 파동함수들의 집합체)의 조정과 이를 통한 반응 제어 방법론 또한 이론적 실험적으로 지속적인 관심을 끌고 있다. 들뜬 상태에서 PES가 교차하는 CI부근의 동역학을 강한 외부 전자기장을 통해 제어하고자 하는 노력(AC-Stark Effect)도 있어왔는데, 작은 분자의 경우에 화학적 영감과 이론적 기술이 맞아 떨어져 성공적인 사례들이 보고되고 있다.¹⁷ 또한 공간상 분자의 구조적 방향성(molecular alignment or orientation)을 제어하여 반응의 경로를 바꿀 수 있으며 이는 이분자 반응(bimolecular reaction) 실험에서 활용되고 있다.

광분해 동역학은 다원자분자의 경우, 다차원 PES의 정확한 계산도 어렵지만, 반응경로상 존재하는 CI 주변 상호작용을 예측하는 것 또한 상당히 도전적인 작업이다. 따라서 아직 많은 실험적 결과들에 대한 이론적인 성공적 해석은 간단한 분자시스템에 머무르고 있다. 빛에 의해 화학결합이 분해되는 간단한 이벤트로 생각하기엔(앞서 간략하게 소개한 예만 보더라도), 광분해 동역학은 매우 다양하고 복잡한 메커니즘을 가진다. 특히 원자가 오비탈(valence orbital)의 변화와 이에 상응되는 분자구조 변화의 규명에는 아직도 풀어야할 과제가 산적해 있다. 그러나 빠르게 발전하고 있는 정교한 실험 도구의 개발을 통해 광분해 동역학의 새로운 장이 열릴 것으로 기대된다.

2. 펨토화학

펨토화학 분야는 1980년대 Bernstein과 Zewail교수가 선구자로 개척한 이래, 반응동역학의 큰 축의 하나로 자리잡아 왔다.⁷ 명칭이 말해주듯 펨토화학은, femto (10^{-15})초 규모에서 일어나는 분자구조 변화 관측을 통해 화학반응 전반을 이해하겠다는 시도이다. 앞서 설명한 광분해 동역학과 불가분의 관계를 가진 분야이지만, 시간영역에서 반응물과 생성물 중간에 있는 전이상태(들)을 실험적으로 관측하고 이를 기점으로 화학반응을 이해한다는 측면에서 하나의 독립된 분야로 분류할 수 있겠다. 펨토초 레이저의 초기 개발 시기에는 레이저 파워가 약해서 주로 응축상의 현상들(Solvation, Vibrational/Rotational Relaxation 등)의 연구가 활발히

진행된 시기였으나, 개발 초기의 펄스 레이저를 효과적으로 사용하여 기체상 반응동역학의 여러 연구에 응용한 것은 당시로서는 획기적인 시도 였다. 예를 들어 $ICN + hv \rightarrow I + CN$ 의 비교적 간단한 C-I 화학결합 반응에서 전이상태들 (Transition States: TS의 복수를 쓴 것은 전이상태가 TST에서는 특정분자구조를 가지는 상당히 tight한 정의로 규정되는 반면 ICN의 해리 반응에서의 전이상태는 C-I의 결합길이가 특정되지 않은 다소 loose한 정의로 받아들여지기 때문이다)을 실시간에서 관측한 실험결과¹⁸는 당시 New York Times의 기사에 실렸었다. 아주 단시간에만 존재하는(혹은 존재한다고 믿어지는) 전이상태들을 직접 실험으로 관측했다는 짧은 기사였지만, 이후 매우 다양한 시스템(이원자분자에서 생화학분자까지)을 대상으로 펄스화학의 응용은 광범위하게 발전되었다. 특히 Ti:Sapphire 펄스 레이저의 개발로 매우 안정적이고 고출력이며(특히 고출력 펄스 레이저를 위한 CPA(Chirped Pulse Amplification) 개발은 노벨물리학상 수상으로 이어짐) OPA를 사용한 파장의 변환이 가능해지면서 펄스화학 분야는 급속도로 팽창되었다. 펄스 초 펄스로 소위 wavepacket이 형성되어, PES를 따라 움직이는 화학반응에 수반되는 핵간 움직임에 대한 고전역학적 기술이 가능하였다는 점은 반응시간에 따라 변화하는 분자구조를 일반적인 관점에서 시각화하여 인지 할 수 있었다는 점에서 매우 고무적이다. 아울러 위상 차에 의한 간섭(interference)으로 표출되는 양자역학적 성질은 PES의 교차점에서 분리되는 반응경로의 경쟁적 상호작용에 대한 구체적 성질을 알 수 있는 토대를 마련하였다.¹⁹ 통상적으로 새로운 분야를 시작하게 되면, 연구분야 대상의 확장성이 더해져서 모든 시스템에서 전에 없던 새로운 결과를 주기 때문에 여러 학문 분야에서 큰 기여가 가능하게 되었다. 펄스화학의 경우도 예외가 아니어서, 가장 간단한 이원자분자로부터, 생화학물질의 거대시스템까지 반응경로 상 일어나는 핵간움직임에 대한 실시간 변화에 대한 새로운 사실을 많이 알게 되었고, 이러한 노력은 현재도 활발히 진행 중이다(1999년 Zewail교수의 노벨화학상 수상으로 이어짐).

한편으로, 극초단 레이저 펄스(주로 PUMP-PROBE 방법)를 사용한 펄스화학의 초기에는 주로 분광학적 기법을 사용했으므로, 화학반응 중 일어나는 분자구조 변화에 대한 3차원 구조를 밝히는 것은 매우 도전적 일로 받아들이고 있었다. 즉 분광학적 기법에서는(사용하는 방법에 따라 다양하지만 한계가 있음) 구조의 단면

적 성질 만을 보게 되므로, 구체적인 분자구조의 3차원 정보를 추출하려면 여러가지 다른 측면에서 얻는 단면적 정보들의 축적이 필요하다. 이러한 단점을 보완하기 위해 실시간 전자 회절(electron diffraction) 혹은 X-선 회절 등의 방법이 개발되었다.²⁰ 펨토화학적 원리는 동일하나, 실시간에서 변화하는 반응중간체의 3차원 구조를 알기 위해선 회절의 패턴분석을 통한 분자내 원자간 거리들을 확인하는 절차를 가지게 된다. 실시간 전자 회절 방법론의 경우 전자와 광자의 속도 부조화(velocity mismatch)때문에 시간분해능의 한계점이 있었지만 특히 수 MeV의 에너지를 가지는 상대론적 전자를 이용한 성공적인 예들이 발표되었고,²⁰ 지속적인 기술적 진보가 이루어 지고 있다. X-선 회절의 경우는 싱크로트론의 광원이 이용되고 있으며 기체상 샘플의 무작위적인 구조 분포, 혹은 전자가 적은 원자(carbon 혹은 hydrogen등)에서의 회절시그널이 상대적으로 작은 단점이 존재하지만, 현재도 지속적으로 발전하고 있는 자유전자레이저(Free electron laser) 기술로 그 한계를 극복하는 노력이 이어지고 있다.

펨토화학이 화학자들에게 가져다 준 새로운 동역학적 측면은, 빠르게 진행되는 화학반응을 마치 슬로우 모션으로 다시금 재현할 수 있는 가능성을 제시한 점이다. 물론, 명확한 분자구조의 변화(화학결합 길이나 각도의 시간에 따른 변화)를 관측할 수 있는 시스템에는(예를 들어) 분자내 원자 개수 등에서 한계가 있으며, 원자가 10개 이상으로 이루어진 비교적 큰 분자(10개의 원자로 이루어진 분자의 자유도의 개수는 24개이다), 혹은 복잡계의 경우에는, 펨토화학이 줄 수 있는 정보가 실제 분자 구조의 실시간 변화 보다는 반응속도론적 정보에 머물고 있는게 현실이다. 또한 화학반응에서의 분자구조 변화는 근본적으로는 원자가전자들의 양자역학적 배치에 의해 결정되므로, 전자의 움직임을 보는 것이 보다 원천적인 주제 일 것이다. 그러나 이는 더욱 극초단에 이르는 아토초(attosecond, 10^{-18} s)의 시간 규모의 실험이 필요하며(아토화학 참조) 아직도 많은 발전의 여지를 가지고 있다.

3. 이분자 충돌 동역학

앞서 언급한 단분자반응(unimolecular reaction)에 대비되는 반응이 이분자 반응(bimolecular reaction)이다. 단분자반응이 빛이나 열 등의 외부자극에 의해 일어나

는 반응인 반면에, 분자(원자)와 다른 분자(원자)가 충돌하여 유발되는 반응을 통칭하여 이분자반응이라 한다. 용어적으로, 광분해반응을 반충돌(half-collision)반응, 이원자반응을 충돌(collision)반응이라 일컫기도 한다. 빛과 열의 외부 조건 여부에 상관없이 많은 응축상/기체상 반응이 분자간 충돌에 의해 일어나고 있으므로, 화학반응의 근원적 이해를 위해서 반드시 필요한 실험적 접근이라고 하겠다. 실제로 자연에서는 많은 횟수의 분자간 충돌의 결과물을 생성물로 인식하는 것이기에, 근원적 이해를 위해서는(예를 들어) A분자와 B분자가 단 한번 충돌하여 일어나는 화학적 변화를 관찰해야 한다. 1970년대 소위 교차분자선(crossed molecular beam) 실험이 수행되었다.⁵ 예를 들어, $F + D_2 \rightarrow DF + D$ 의 반응을 위해서 매우 좁은 영역에서 정교하게 정의된 병진에너지를 가지는 F 원자선과 D_2 의 분자선을 진공챔버에서 단 1회(물론, 충돌 event당 1회란 의미이고 많은 event를 진행시킨다)의 충돌에서 나오는 생성물의 각 분포와 병진에너지를 소위 회전비행질량분석기(rotatable time-of-flight mass spectrometer)를 사용하여 정확히 측정한다.²¹ 통상의 경우, 실험에서는 직각으로 분자선을 충돌시키고, 이를 다시 무게중심을 좌표의 가운데로 삼은 Newton Sphere으로의 변환을 통해 반응물에서 생성물로의 에너지와 운동량의 변환을 측정한다. 예를 들어 D 생성물의 병진에너지를 측정을 통해 다른 생성물인 DF의 진동에너지를 분포를 알 수 있고, 각 분포를 통해, 반응중간체의 수명은 물론이고 반응 메커니즘을 알 수 있다. 예를 들어, Scattering이 forward(예를 들어 충돌하는 원자의 진행방향과 같은 방향을 생성물이 형성되는 경우) 방향이면 Stripping(특수한 경우, Harpoon 반응에서는 전자의 이동이 먼저 일어나고 이어지는 쿨롱힘으로 반응이 완결됨) 메커니즘이라 부른다. 반대의 경우, 즉 Backward scattering의 경우는 Rebound 메커니즘이라 부르고 생성물은 큰 병진에너지를 가지게 된다.²¹

교차분자선 실험 방법은 매우 다양하고, 반응성이 높은 라디칼 또는 이온 등으로 연구의 대상이 되는 화학시스템이 확장하면서 자연의 다양한 현상에서 존재하는 화학반응들의 메커니즘을 밝히는데 크게 기여하고 있다. 아울러, 충돌 전 반응물 진동 및 회전 양자상태를 고분해능 레이저를 사용한 적외선 흡수 혹은 비선형 라만방법을 통해 특정한 이후, 다른 분자(원자)와의 충돌반응을 일으키는 실험들이 다수 진행되었다.²² 이러한 방법을 통해 생성물의 양자상태별 수율의 변화 등

을 유도할 수 있고, 이는 반응물의 양자상태 선택을 통해 충돌로 인한 이분자반응의 결과를 바꿀 수 있다는 면에서 또 다른 반응제어의 방법론을 제시하고 있다. 또 다른 주목해야할 교차분자선 실험 기법의 진화는 전기장에 의한 Stark효과 혹은 자기장에 의한 Zeeman효과를 통해 분자의 병진에너지를 제어할 수 있다는 것이다. 중성분자의 경우에도 Stark or Zeeman 감속 장치를 통해 분자의 속도를 ~100 m/s 규모로 줄일 수 있다. 매우 작은 병진에너지를 가지고 충돌하는 반응의 경우 scattering resonance를 보이는데²³ 아주 작은 에너지 영역에서 가지는(Feshbach) resonance 등을 실험으로 증명할 수 있는 단계에 와 있다. 전하를 띠지 않는 중성 분자의 병진에너지 및 각운동을 조절할 수 있는 기술은 많은 응용성을 갖고 있는데 낮은 병진에너지를 가진 대상에 대해 가능한 매우 정교한 분광학적 규명도 그 중의 하나이다. 또 다른 시도는 소위 merged beam 기술로 두개의 분자선을 거의 같은 방향으로 진행하도록 유도하여 분자간 상대적 충돌에너지가 최소화하게 하는 방법이다.²⁴ 단순히 오븐의 온도로 병진에너지를 조절하던 초기 분자선 기술에서, 레이저의 파장 조절을 통한 라디칼이나 분자의 병진에너지 조절, 나아가서는 Stark 혹은 Zeeman 감속기를 통한 매우 느리고 정교한 병진에너지 조절까지 많은 기술적 진보들이 있어온 것을 알 수 있다. 충돌하는 분자의 속도나 양자상태 뿐 아니라, 미묘한 구조적 차이를 가지는 conformer를 분자선에서 미리 선택하여 이분자반응을 유도할 수도 있으며, 이는 Stark deflector²⁵를 제작하여 분자의 쌍극자 모멘트 세기에 따른 불균일 자기장에서의 굴절률 차이로 달성할 수 있다. 교차 분자선 실험은 모든 반응의 시초가 되는 충돌 event를 실험실에서 구현하여, 양자역학적 현상을 관찰한다는 면에서, 또한 대상시스템이 분자(원자)에 국한되지 않고 이온, 전자, 라디칼 등 자연계에 존재하는 다양한 환경에 대한 연구라는 점에서 지속적이고 혁신적인 연구가 이루어 지고 있다.

4. 양이온/음이온 분광학 및 동역학

양/음이온은 소금(NaCl)이 물에 녹으면 생기는 자연스런 분자의 상태들이며, 따라서 자연계의 다양한 환경에서 흔하게 발견되며 화학반응성에서 필수적 역할을 한다. 양이온/음이온은 핵산과 단백질 등의 생물학적 구조를 이루고 있고, 많은

(생)화학적 반응에 핵심적인 Key Player이기도 하다. 기체 상태 이온에 대한 분광학 및 동역학 연구는 특히 대기화학, 연소화학 및 우주화학을 이해하는데 있어 직접적인 관련이 있다. 예를 들어, 휘발성 유기화합물이 대기 화학반응에 관여할 때, (양/음)이온 중간체가 중요한 역할을 하는 것이 잘 알려져 있으며, 고온 플라즈마/코로나 방전, 성간물질의 생성과 소멸에서도 이온의 핵심적 역할이 잘 알려져 있다. 분광학적으로, 중성분자에 광원(싱크로트론 혹은 레이저)을 주사하여 형성되는 양이온의 경우, 정확한 문턱이온화에너지, 양이온의 진동 및 (core-electron 이온화를 포함한) 전자적 들뜬 상태들에 대한 연구가 광전자분광학 혹은 더 정교하게는 Photoelectron-Photoion-Coincidence(PEPICO) 방법 등으로 오랫동안 진행되어 왔다. 특히 1980년대 개발된 Zero-Electron Kinetic Energy(ZEKE) 혹은 Mass Analyzed Threshold Ionization(MATI) 분광학에서는 long-lived Rydberg-State에 대한 delayed pulsed ionization 방법을 통해 정밀한 양이온의 진동/회전의 양자 구조를 알아 낼 수 있었으며,²⁶ 최근에는 권찬호 교수팀에 의해 고분해능 질량 분광계가 개발되어 분자 양이온의 미묘한 구조 차이도 선택적으로 구별할 수 있게 되었다.²⁷ ZEKE 방법 등을 통해 양자상태가 정교하게 정의된 양이온의 광분해 동역학 및 분자와의 충돌 반응은 양이온의 전자 및 분자구조에 따른 반응성을 분자주선에서 이해하는데 필수적인 연구분야이다.¹⁵ 아울러, 전자분무이온화 방법이나 MALDI를 통해 기화된 생화학 물질, 유기금속물의 양이온에 대한 분광학 및 반응동역학도 많은 관심이 쏠리고 있다.

양이온의 이온화에너지에 대비되는 전자 친화력(EA: Electron Affinity)을 통해 음이온이 형성된다. 초음속 팽창(supersonic expansion) 저온의 분자 혹은 클러스터에 전자 충돌 이온화(electron impact ionization) 등을 통해 부분적으로 생성되는 저속의 전자가 부착되는 방법으로 저온의 음이온(주로 radical anion)을 생성시킬 수 있다.²⁸ 또는 전자분무 이온화(ESI: electrospray ionization)를 통해 음이온을 기화 시켜 헬륨 극저온 냉각기(helium-cryostat) 이온트랩에 가두는 방법이 사용된다.²⁹ 이후 광전자(photoelectron), 광탈착(photodetachment) 및 광분해(photodissociation) 현상을 이용한 정교한 분광학을 수행한다. 음이온 연구에서는 원자, 분자, 클러스터의 EA를 매우 정밀하고 정확하게 측정하는데 매우 유용하게 사용되어 왔고, (현재도 중요한 화두의 하나인) 전자의 수화 에너지 측정에도 사용된 바 있다.³⁰

흥미로운 응용으로는 음이온에서는 안정적으로 존재하지만 전자가 떨어지면 마치 TS처럼 불안정한 상태가 되는 시스템(예를 들어 I-H- I)을 사용하여 이분자반응의 전이상태에 준하는 분자구조(진동회전상태)를 알아내는 연구가 많은 관심을 받았다.³¹ 또한 실시간 시분해 광전자(이온) 분광학적 방법은 음이온 연구에 커다란 진전을 가져다 주고 있으며, 특히 비교적 최근에는 전자가 분자의 쌍극자장(dipole field)에 살짝 붙들려 있는 상태 등 NBS(nonvalence-bound state)에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.³²

양이온/음이온의 분광학 및 동역학 연구는 전자가 가지는 분자구조와 반응성에의 영향을 역으로 추적할 수 있다는 면에서 큰 의미를 가진다. Koopman 이론을 준용하여 실험결과부터 분자의 여러 준위 오비탈에너지를 측정할 수 있다는 것도 양이온/음이온 분광학이 주는 큰 장점일 것이다. 또한 선택적 오비탈에 전자를 제거/추가하면서 변화하는 분자구조와 반응성을 측정할 수 있다는 것은 양자역학적으로 큰 의미를 가지며, 이론적인 계산으로도 매우 도전적인 과제로 전반적인 화학반응 전반에 큰 기여를 할 것이다.

5. 싱크로트론 광원을 사용한 반응동역학

1930년대 Lawrence가 개발한 전자 가속기³³는 물리, 화학, 생물, 신물질 등 전 분야의 과학에 혁명을 가져다 준 엄청난 발명이었다. 매우 높은 에너지를 가진 전자가 빛의 속도에 가깝게 가속되면서 얻어지는 다양한 광원은 실험실 규모에서 얻어지는 레이저와는 매우 다른 특성을 지니고 있다. 특히 고출력의(실험실에서 구현하기 힘든) 광대역의 파장에서의 레이저 발생이 가능하다. 아울러 시간 축 펄스폭도 femtosecond 영역까지 확장할 수 있어, 진공챔버에 연결된 분자선 기술과의 조합을 통해서 다양한 시스템에서의 연구가 세계적으로 활발하게 진행 중이다. 특히나, 비교적 최근 개발된 자유전자레이저(FEL: Free Electron Laser)는 기체상 반응동역학에 새로운 혁신을 가져다 주고 있다.³⁴ FEL이 주는 광원은 테라헤르츠(THz: Terra Hertz)에서 hard X-ray까지 이르는 광폭의 파장 영역을 섭렵하며, 아울러 펨토초(최근 부분적으로 아토초) 극초단 펄스의 생성이 용이하다. FEL의 이상적인 광원을 그 동안 개발해온 분광학 및 반응동역학의 많은 실험적 기법과 결

합하여, 실험실규모에서 불가능했던 실험들의 많은 부문이 가능하게 되었다. 특히 FEL 광원의 높은 파워로 인해, VMI 3D-covariance, X-ray Diffraction(XRD), Time-resolved Electron Diffraction(TRED)에 의한 실험들이 많은 시스템에 대해 현실화되고 있으며, 앞으로의 확장성도 매우 높다고 볼 수 있다.

싱크로트론/FEL 광원은 특히나 생화학물질의 이온화 및 안정성을 연구하는데도 매우 적합하다. 생화학적 물질의 이온화 문턱에너지에 해당하는 VUV에서 연속적으로 가변적인 싱크로트론 광원을 이용하여 광전자/광이온질량 스펙트럼은 물론이고 PEPICO 방법을 사용하여 복잡한 생화학 물질의 광원과의 상호작용에 대한 해답이 제시되고 있다. 또한 생물질을 이루는 가장 기본 요소 중의 하나인 광학이성질체(chirality) 특성 연구 또한 싱크로트론을 이용한 주된 연구주제 중의 하나이다(II-7). 특히 생화학물질을 기체상으로 만드는 기술들(MALDI: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization 과 ESI: Electro-Spray Ionization)은 싱크로트론 광원을 사용한 생물질 연구를 크게 활성화하고 있다. Soft X-ray 를 이용한 분광학적 방법(NEXAFS: Near-edge X-ray Absorption Fine Structure, NEXAFS: Near-edge X-ray Absorption Mass Spectrometer)들은 분자를 이루고 있는 원자들 중 특정된 원자 전자구조가 주변환경(예를 들어 화학반응이나 이성질체화)에 의해 변화하는 것을 실시간에서 관측할 수 있어, 외부자극에 의해 변화하는 분자(혹은 생물질)를 특정 원자 중심으로 파악하는 것이 가능하다.³⁵ 이는 골격과 주변그룹으로 구분되어 복잡한 3차원 구조를 가지는 분자(혹은 생화학물질)에 대한 특정 원자-위치에 따른 동역학 연구를 가능하게 하여, 많은 응용성과 무한한 잠재력을 지닌다고 본다.

6. 아토초 화학

앞서도 언급하였듯이, 펨토초 시간규모에서 관측 가능한 화학반응의 연속적 기술은 분자구조, 즉 핵간 화학결합 거리 및 각도 등의 시간에 따른 변화에 국한된다. 그러나, 이러한 분자구조 변화의 원천적인 요인은 전자 파동함수, 그 중에서도 분자구조에 밀접한 연관관계를 가지는 원자가전자 오비탈의 시간에 따른 변화라 할 수 있다. 즉, 전자의 배치가 바뀌면서 분자구조의 변화가 생기는 원리이다. 따

라서 보다 근원적인 화학반응의 원리를 이해하기 위해서는 분자를 이루는 전자들의 분포가 화학반응 경로상에서 어떤 양상을 가지고 변화하는가를 파악하는 것이 중요할 것이다. 특히 Born-Oppenheimer 근사가 성립하지 않는 전자적 들뜬 상태에서의 전자의 움직임이 최대 관심사 중의 하나이다. 즉 CI부근에서 분자구조 미묘한 변화가 어떠한 전자적 배치의 움직임에 의해 유도되는지(혹은 반대로 어떠한 분자의 미묘한 움직임으로 인해 전자 재배치가 유발되는지)는 아직도 많은 물리화학자가 매우 궁금해 하는 미지의 영역이기도 하다. 전자의 움직임에 대한 연구는 그 변화의 시간이 분자구조가 변화하는 시간 규모에 비해 최소 10^3 배 빠른 것으로 예상되므로 펨토화학의 영역에서는 구현할 수 없는 실험이다. 이를 위해서는 아토초(10^{-18}) 규모의 (극)극초단 레이저펄스가 요구된다. 다행스럽게도 2001년 Krausz 등에 의해 펨토초 펄스로부터 아토초 펄스를 만드는 방법이 개발되었다.⁸ 빛의 특성상(광속과 에너지 및 파장의 관계) 아토초 레이저 펄스로는 가시광선이나 자외선 영역의 광원을 만들 수는 없다. XUV 혹은 Soft X-ray 영역의 짧은 파장을 가지는 아토초가 소위 High-Harmonic Generation(HHG) 방법으로 만들어지고 있다. 약 6~10 fs의 강한 펨토초 레이저 펄스를 기체 젯(불활성 기체를 주로 사용하나 이원자분자를 사용하기도 한다)에 집적시키면 강한 전기장하에서의 퍼텐셜 굴곡으로 인해 전자의 터널링이온화(tunneling ionization)가 가능하게 되고 이때 원자 밖으로 완전히 빠져나오기 전의 전자들이 진동하는 강한 레이저의 전기장에 의해 다시 원자 중심을 향해 빠르게 충돌하면서 처음 빛의 파장에 비해 50~70배 (high harmonic) 짧은 파장의 높은 에너지를 가진 빛을 내게 된다.³⁶ 원하는 파장을 슬릿과 grating의 조합으로 실험적으로 매우 정교하게 선택할 수 있다. 여기서 흥미로운 점은 이러한 HHG과정에서의 레이저의 결맞는 위상이 유지되는 시간이 짧아지면서(mode-locking과 유사한 원리) 아토초 펄스가 형성된다는 사실이다. 단 CEP-펨토초 레이저를 사용하지 않으면 선택한 파장의 아토초 펄스가 펨토초 시간 동안 연속적인(train)형태로 나오므로, single 아토초 펄스의 생성에는 더 많은 노력이 필요하다. 아토초(현재는 43 아토초 펄스의 생성이 발표된 바 있음³⁷)가 되기 위해서는 XUV나 soft X-ray파장이어야 하므로, 자외선 영역을 흡수하는 많은 자연계 화학반응의 직관적 연구에 직접 쓰이기 힘들다. 즉, 원자가전자 오비탈의 변화를 유도하기에는 많은 경우에 있어 에너지가 너무 높은 단점이 있다. 한편 높은

에너지에서 일어나는 core-electron 이온화, 여기에 수반되는 Auger현상, 그리고 전자의 움직임과 특정 분자의 위치와 어떠한 연관관계가 있는지에 대한 연구가 가능할 것이다. 화학반응의 중간체를 감지하는데 있어서도 많은 가능성을 가지고 있다. 실제로 분자의 중간체에 XUV 혹은 soft X-ray를 통해 core-electron의 전이를 유발하여 화학반응의 빠른 변화를 관측한 예가 발표되고 있다.³⁸ 반응을 시작하는 레이저 펄스가 펨토초에 머문다면 프로브를 아토초 펄스를 사용하더라도, 아토초 시간 규모의 전자움직임을 실시간에서 관측하는 것은 어려운 일일 것이다. 따라서 궁극적으로는 아토초 펌프/아토초 프로브가 함께 쓰여야 한다. 아직은 현실적으로 구현되지 않고 있지만, 빠른 시간 안에 곧 실현될 것으로 예상된다. 아토초로 전자 움직임을 보는 것이 화학에서의 큰 관심사 이지만, HHG을 사용해 많은 흥미로운 과학적 또한 다수 이루어지고 있음도 주목할 만하다. 예를 들어 공간상에서 잘 정렬된 분자(N₂)를 대상으로 HHG 효율을 레이저의 편광 방향을 바꾸어 주며 측정함으로써 N₂의 프론티어 오비탈을 재현한 일은 매우 인상적이다.³⁹ 전자의 파동함수가 편재된 오비탈을 실험적으로 측정하는 것은 매우 드물고 어려운 작업이고, (실제로 매우 복잡한) 이론과의 비교 또한 큰 의미를 가진다. 아토초 펄스의 화학에의 응용은 무궁무진하며, 실험실 규모의 HHG와 아울러 자유전자레이저의 발전은 아토화학의 혁신을 가져다 줄 것으로 기대된다. 아울러 이론적 계산을 통한 가상실험들도 다수 제시된 바 있다.⁴⁰

7. 광학이성질체 분광학

키랄분자는 물리, 화학적 성질이 거의 동일하므로 선택적 구별/분리가 어렵지만 광학적 성질만은 다른 성질을 나타내는데, 선형 편광빛이 통과할 때 시계방향으로 회전시키는 (+)-형과 반시계 방향으로 회전시키는 (-)-형의 키랄분자로 구별할 수 있다(두 거울상 키랄분자 자체 성질은 거의 동일하나, 또 다른 키랄분자와의 반응에서는 완전히 다른 반응성을 띠는 것도 특이할 만한 사항이다: 노벨상을 수상한 키랄의 선택적 합성법 개발에 응용됨). 키랄분자의 방향성은 자세한 분자구조를 알 수 있는 X-선 결정법 혹은 자기공명분광법(NMR, nuclear magnetic resonance spectroscopy) 등으로 파악될 수 있겠지만, 보다 간편하고 빠른 방법인 원편광이색

성(CD, circular dichroism) 분광법이 실제로 널리 사용되고 있다. CD는 좌 원편광 빛과 우 원편광 빛의 흡수 정도가 키랄성에 따라 다른 점을 이용하고 분자의 흡수 파장에 따른 시그널 세기를 측정한다. CD에서는 (+)-형과 (-)-형 키랄분자가 크기는 같으나 부호가 반대인 형태를 보이며 이를 통해 분자의 키랄성을 알 수 있고, 또한 분자의 미묘한 구조 차이의 구별도 가능하다. 보편적으로 CD 스펙트럼은 용액상에서 주로 사용되어 왔으므로, 응축상에 존재하는 여러 형태의 구조적 이성질체(conformer 등)의 특성들을 구별할 수 없는 단점이 항상 내재되어 왔다. 기체상 CD 분광학은 이러한 면에서 획기적인 진전을 가져다 줄 수 있는데, 미묘한 분자 구조변화에 따른 CD뿐 아니라, 특정 양자상태에 따른 키랄분자의 광학특성 또한 알아낼 수 있을 것으로 기대되기 때문이다.

2006년, 최초로 냉각된 기체상 분자에 대한 CD 연구⁴¹가 이루어진 이후, 키랄 분자의 CD 분광학 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 주목할 점 중 하나는, 레이저의 선편광 빛을 원편광 빛으로 전환하기 위해 1/4-파장판(quarter wave plate)이 주로 사용되어 왔으나 김남준교수팀이 광탄성 변조기를 도입해서 좌/우 원편광 레이저 펄스를 교대로 발진하여 넓은 파장영역에서 더욱 민감한 구조선택적 CD 분광법을 개발한 것이다.⁴² 10^{-3} ~ 10^{-5} 정도로 원천적으로 매우 작은 CD 시그널을 절대적으로 개수가 적은 기체상에 구현하는 것은 매우 도전적이나, 많은 연구 그룹이 기체상 CD 민감도를 높이기 위한 성공적인 노력을 경주 하고 있다. 한편으로는, 기체상의 키랄분자에 대한 광전자의 비대칭성 분포를 이용한 PECD(photoelectron circular dichroism) 분광법 또한 활발히 진행되고 있다.⁴³ PECD 분광법에서는 키랄분자가 이온화 되면서 방출되는 광전자가 원편광된 레이저 진행 방향 혹은 반대 방향으로 분포되는 형태를 포괄적으로 측정한다. 키랄성에 따라 광전자 분포의 비대칭 형태가 반대가 되는데, 놀랍게도 PECD의 경우 서로 다른 거울상 키랄분자가 가지는 비대칭 정도의 차이가 크게는 10% 까지 큰 것으로 보고되고 있다.⁴³ 특히, 펨토초 진공 UV 원편광 펄스를 이용하여 키랄분자가 광분해되는 과정을 관찰한 시간분해능 PECD 연구는 기체상 CD분광학의 동역학 연구에의 응용성을 크게 시사하고 있다.⁴⁴

기체상 키랄분자들을 미리 특정한 방향으로 배열시키거나, 혹은 특정 진동/회전 양자상태를 미리 선택한 후 원편광 빛을 쬐었을 때 나타나는 비등방성 CD 현상에

대한 연구가 이루어진다면 근본적인 키랄분자의 광학적 성질을 규명할 수 있을 것이다. 이 밖에도, 키랄분자의 과잉비율(excess ratio)을 정확히 측정하거나, 다수의 키랄중심(chiral center)을 가진 키랄분자에 대한 CD 분광법 개발이 요구되고 있다. 또한 펨토초 시간분해 CD 분광법을 이용한 키랄분자의 반응동역학 연구는 키랄성과 반응성과 관계를 정립하는데 큰 기여를 할 것이다. 더 나아가서는, 단백질이나 DNA 등 거대분자의 2차 및 3차 구조를 결정하거나 시간에 따른 거대분자의 구조변화 등을 연구가 기대된다.

8. 전자전달 동역학

이온과 분자 반응의 근원적인 이해는 자연계에 전자-이동이 관여하는 모든 현상들(대기화학, 우주공간물질 화학, 생화학, 유기금속 촉매반응 등)을 이해하는데 필수적이다. 충돌에너지를 수 meV - 100 eV 영역에서 조절하여 다양한 상황에서의 이온-분자 반응을 유도할 수 있다. 전자를 붙이거나(음이온) 떼어내는(양이온) 다양한 방법이 개발되었고, 좀 더 중요하게는 RF(radio-frequency) 필드를 통해 이온을 가두고 병진에너지를 조절하는 Guided Ion-Beam(GIB) 기술이 이온-분자 반응에서의 전자 이동 동역학 연구를 정교하게 만들었다. 여기에 상응하는 극저온으로 냉각된(Cryogenically-Cooled) Paul Ion-Trap, 22-pole trap 등이 매우 유용하게 쓰이고 있다. 이온-분자 반응에서 전자기동으로 생성되는 생성물에 대한 양자선택적 수율 등을 측정함으로써 여러가지 다양한 환경(클러스터를 사용한 용매의 유무, 충돌에너지의 세기, 각도의 변화, 충돌하는 분자-이온의 에너지준위 및 양자상태)에서의 동역학을 연구할 수 있다. 많은 이온과 분자의 충돌반응이 연구되어 왔으나, 보다 복잡하거나 혹은 이온과(불안정하며 반응성이 높은) 라디컬로 그 연구영역을 확장하는 시도가 필요하다. 또한 이온이나 분자의 양자상태를 미리 확정하거나 혹은 특정 conformer 만을 선택할 수 있다면 전자기동을 구조-반응성 측면에서 더 깊이 고찰할 수 있을 것이다. 이온의 온도를 최대한 낮추는 노력 또한 진행되고 있는데, 이온의 storage-ring⁴⁵과 merged beam기술이 함께 쓰이기도 하고, 소위 sympathetic cooling을 통한 쿨롱결정(Coulomb Crystal)을 진공챔버 내에서 구현하고 이를 사용한 다른 이온의 극저온화를 통해 정교한 충돌에너지(특히 낮은

에너지 영역) 조절이 성공적으로 이루어지고 있다.⁴⁶

한편으로는, 전자와 분자의 직접적인 충돌 반응 연구 또한 오랜 역사를 가지고 있다.⁴⁷ 특히 생화학물질과 낮은 에너지 전자와의 충돌 반응 연구는 생체를 이루는 세포와 외부 방사선과의 상호작용에 대한 근본적인 이해를 위해 의료적인 면에서도 매우 중요한 의미를 시사하고 있다. 이는 세포가 고에너지 방사선에 의해 노출되면서 방출되는 이차적인 전자(secondary electron)가 주변 세포에 미치는 영향을 이해하는데 필수적인 실험으로 여겨진다. 예를 들어 낮은 에너지의 전자에 의해 DNA의 핵산(nucleic acids)부분이 소위 Dissociative Electron Attachment(DEA) 메커니즘을 통해 손상된다는 실험결과가 발표되기도 하였다.⁴⁸ 전자와의 충돌 연구는 DNA의 다른 부분(슈가, 인산 골격)에 대한 연구로도 이어지고 있다. 한편으로는 낮은 에너지 전자와 용매를 함유한 클러스터와의 충돌 반응 연구가 관심을 받고 있는데, 이는 많은 자연계에서(예를 들어 DNA도 주변에 많은 물분자가 함께 존재한다) 용매가 중요한 역할을 한다는 점에 착안한 것이다. 외부에서 오는 전자가 용매분자에 의해 흡수되어 중요한 유전정보를 지닌 생화학물질을 보호할 수 있기 때문에(물론, 환경에 따라 오히려 생화학물질을 더 효율적으로 파괴할 수도 있다) 클러스터의 크기, 용매분자의 종류를 바꾸어 가면서 실험을 수행하여 DEA 양상의 변화를 관측할 수 있다.

이온을 사용한 반응동역학은 많은 실험적 기법의 활용에 따라, 전자전달 동역학의 새로운 측면을 알아낼 수 있는데, 이 중 주목할만한 기술 중 하나가 소위 Electrostatic Ion-beam storage ring이다. 이는 극저온의 상황에서 이온빔을 주어진(원형의)경로 안에서 지속적으로 저장 유지시킬 수 있는 장치이다.⁴⁵ 특히, 이온의 저장 시간(무려 1시간 까지도 가능)이 길어질수록 vibrational 또는 rotational relaxation이 일어나(특히 큰 분자시스템에 대해) 아주 저온의 이온이 형성될 수 있다. 또한 이러한 오랜 저장 시간 덕에 매우 느린 반응에 대한 연구도 가능하다. Ion storage ring은 매우 무거운 클러스터도 저장할 수 있어, He-nano-droplet(II-9)을 이용한 매우 저온의 이온 저장에도 용이하다. 앞서서도 언급했듯이, Merged-beam 기술을 사용하면 이온+분자, 이온+라디컬 등의 반응을 아주 적은 충돌 에너지 환경에서 수행할 수 있고, 각종 광원과의 상호작용을 통한 광학적(이온의 형광, 탈이온화 효율, 혹은 광분해 반응 등) 특성을 밝히는데도 매우 유용하다. 이온저장장치

는 싱크로트론 광원과과의 조합을 위한 대형(원주 ~ 35 m) 장치도 존재하지만 매우 소형(원주 ~ 75 cm) 으라도 제작이 가능하여 개인 실험실 규모에서도 레이저와 조합한 유의미한 실험을 수행할 수 있는 장점이 있다.

9. 기체상 복잡계 화학

기체상 분광학은 분자 및 이온의 양자상태를 정확하게 알아낼 수 있을 뿐 아니라, 이를 이용해 상태별 반응동역학을(이론과의 비교가 가능할 정도로) 정교하게 수행할 수 있는 커다란 장점이 있지만, 한편으로 분자의 크기가 커지거나, 용매+용질의 분자간 상호작용이 중요한 역할을 하는 복잡계에 대해서는 많은 한계를 들어내고 있다. 지난 수십년간 활발히 진행되어온, 기체상 클러스터의 분광학 및 클러스터 내에서 일어나는 화학반응 양상에 대한 연구는 이러한 복잡계에 대한 이해를 위한 노력의 일환이라 볼 수 있다.⁴⁹ MALDI 및 ESI를 통해 단백질, 유기 금속화합물 등 거대 분자들을 기체상에서 형성시킬 수 있게 되면서 기체상 복잡계에 대한 분광학 및 동역학 연구에 대한 기회와 도전이 함께 존재하고 있다고 할 수 있으며, 앞에서 다룬 많은 분광학 및 동역학 연구에서 대상이 복잡계로 점차 확장되고 있는 추세이다.

기체상 복잡계 화학을 다루는 가장 이상적 분광학 매트릭스의 하나로 초유동 헬륨(⁴He) 방울을 이용한 기법이 여러 분광법과 조합을 이루어 발전되어 왔다. 1908년 Onnes에 의해 액화 헬륨이 최초로 발견된 이후, 분자간 미미한 상호작용과 헬륨의 광학적 투명성 덕분에 저온 매트릭스 고립(low temperature matrix isolation) 및 초음속 팽창 분자빔(supersonic expansion molecular beam) 기술과 조합한 나노 스케일의 헬륨 방울을 연구하는 새로운 장이 열렸고, 현재까지도 매우 이상적인 매트릭스로 액체 헬륨 나노 방울을 이용한 넓은 파장 영역에서의 분광학 연구가 활발히 수행되고 있다.⁵⁰ 액체 헬륨의 가장 큰 특성은 임계온도 이하에서 열 전달이 빠르고 점성이 전혀 없는 상태로 존재하는 초유동성을 가진다는 점이다. 미시적인 과점에서 헬륨 나노 방울 내부에 포획된 분자는 헬륨과 상호작용이 미미하여 회전 등의 내부 자유도를 그대로 유지한다. 무엇보다 초음속 팽창으로 생성된 헬륨 나노방울의 온도(0.37K)는 임계온도(2.17K)보다도 낮아 초유체 형태를 유지

하며, 따라서 포획된 분자는 주변과의 상호작용이 없는 상태로 존재하게 된다. 초고순도 헬륨 기체를 사용한 초음속 팽창에 의한 헬륨나노방울이 연구대상의 분자를 포획하면, 절대 온도 0K에 가까운 분자에 대한 분광학적 정보를 얻을 수 있다. 헬륨 방울을 활용한 이 분야의 연구는 그동안 분석이 어려웠던 진동 전이 모멘트 각(Vibrational Transition Moment Angle, VTMA), 쌍극자 모멘트 측정(Field Dependence Experiment), 핵산염기의 토토머(tautomer) 구조 분석 등에 대한 새로운 결과를 가져왔다.^{50,51} 이런 연구는 아직 초기 단계에 불과하며, 앞으로 많은 새로운 실험 결과가 기대된다. 특히, 현재 사용하고 있는 헬륨 방울보다 더 큰 방울을 분광학적 혹은 신소재 개발 분야의 이상적인 매트릭스로 활용한다면, 새로운 기회를 열 수 있을 것으로 기대된다.

Ⅲ. 결론 및 전망

현대적 분광학과 반응동역학의 실험적 결과들이 다원자분자 시스템에서 대한 매우 정교한 정보를 생산하면서, 다차원 Multi-reference PES 등의 계산에 대한 정확성이 향상되고 아울러 반 고전적 혹은 양자 시뮬레이션의 방법론 개발이 함께 진행되고 있다. 최근엔 특히 인공지능과 양자컴퓨터를 조합한 혁신적인 방법론이 기대되고 있으며, P. Dirac이 서술한 “우리는 양자역학을 통해 해가 있다는 것을 알고 있다. 단지 그 해를 복잡한 시스템에서는 얻기가 어려울 뿐이다”라는 현명한 조언을 현실화 시킬 수 있는 시대가 도래하고 있는 듯 하다. 기체상 분광학과 반응동역학은 화학시스템의 양자역학적 이해에 가장 근원적이며 이상적인 연구 분야이며 화학적 난제인 ‘구조와 반응성의 관계’를 해결하기 위한 최적의 접근론으로도 바람직하다. 아울러 응축상 연구에 비해, 이론과 실험의 엄밀한 비교가 가능한 시스템을 다루기 때문에 시너지 효과 또한 매우 높다.

기체상 분광학과 반응동역학 연구들이 화학 전반에 가져다 준 개념적 진보는 참으로 놀라울 정도이다. 화학반응의 메커니즘을 결정짓는 전이상태 혹은 원뿔형 교차점의 양자역학적 규명은 화학반응에 원천적 이해를 넘어 반응제어의 새로운 방법론을 제시하고 있다(실제로 TS-analog로 촉매를 개발하는 연구가 진행된 바

있다). 오늘날, 현대적 개념의 분광학을 가능하게 한 레이저와 분자선의 지속적인 발전은, 연구 대상과 깊이에 있어 엄청난 폭의 변화를 가져다 주고 있다. 실험실 규모에서의 펨토초, 아토초 레이저펄스를 포함한 다양한 광원이 개발됨과 아울러, 자유전자레이저 광원에서 얻어지는 광범위한 파장영역(테라헤르츠 ~ hard X-ray)의 고출력/극초단 펄스는 매우 빠르게 일어나는 화학반응의 전모를 밝히는 연구 진전에 엄청난 자산을 제공하고 있다. 아울러 극저온 분자선(또는 이온빔)의 Stark(or Zeeman) 효과를 사용한 자유자재의 속도 조절(또는 merged beams 기술), 극저온 이온빔 저장장치, ESI와 MALDI를 통한 거대분자 연구, Stark효과를 사용한 Conformer의 공간 분리 등 기술은 광분해 및 이분자 충돌반응 연구에 있어 완전한 새로운 영역을 개척하고 있다. 또한 이온과 전자를 3차원 영상으로 감지할 수 있어 소위 ‘Reaction Microscope’를 구현할 수 있게 된 점은 매우 고무적이다. Laser cooling과 magnetic cooling으로 분자/원자의 공간제어가 가능해져, 단원자/단분자에 대한 분광학 및 동역학 연구도 현실화 되고 있다. (물리영역과의 한계가 모호한 면이 있지만) 기체상에 있는 분자/원자를 개별적으로 제어하고, 미묘한 환경 차이가 주는 화학반응성을 연구할 수 있다면 화학자가 바라는 궁극적인 ‘반응의 완전한 이해’에 한걸음 더 가까이 다가갈 수 있을 것이다.

감사의 글

원고에 부분적으로 참여해 주신 김남준(충북대), 최명룡(경상대), 강혁 (아주대), 권찬호(강원대) 교수님들께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 초고를 읽어주시고 격려와 조언해 주신 박승민(경희대), 이영식(경희대), 이영민(카이스트), 이효철(카이스트) 교수님들께도 심심한 감사를 드립니다.

참고문헌

- (1) December 1958: Invention of the Laser, **2021**, 10, aps.org.
- (2) Kallmann, H.; Reiche, F., Über den Durchgang bewegter Moleküle durch

- inhomogene Kraftfelder. *Zeitschrift für Physik (in German)*, **1921**, 6(1), 352-375.
- (3) Smalley, R. E.; Wharton, L.; Levy, D. H., Molecular optical spectroscopy with supersonic beams and jets. *Accounts. Chem. Res*, **1977**, 10(4), 139-145.
- (4) Valentini, J. J., State-to-State Chemical Reaction Dynamics in Polyatomic Systems: Case Studies. *Annu. Rev. Phys. Chem*, **2001**, 52, 15-39.
- (5) Lee, Y. T., Molecular Beam Studies of Elementary Chemical Processes, *Science*, **1987**, 236(4803), 793-798.
- (6) Kasper, J. V. V.; Pimentel, G. C., HCl Chemical Laser, *Phys. Rev. Lett*, **1965**, 14(10), 352-354.
- (7) Zewail, A. H., Laser Femtochemistry. *Science*, **1988**, 242(4886), 1645-1653.
- (8) Corkum, P. B.; Krausz, F., Attosecond science. *Nat. Phys*, **2007**, 3(6), 381-387.
- (9) Schuurman, M. S.; Stolow, A., Dynamics at Conical Intersections. *Annu. Rev. Phys. Chem, Vol 69* **2018**, 69, 427-450.
- (10) Whitaker, B. J. (ed.), *Imaging in Molecular Dynamics*. Cambridge University Press: **2003**, ISBN 0-521-81059-0.
- (11) Lovejoy, E. R.; Kim, S. K.; Moore, C. B., Observation of Transition-State Vibrational Thresholds in the Rate of Dissociation of Ketene. *Science*, **1992**, 256(5063), 1541-1544.
- (12) Tully, J. C., Molecular-Dynamics with Electronic-Transitions. *J. Chem. Phys*, **1990**, 93(2), 1061-1071.
- (13) Uppenbrink, J., Reaction dynamics. *Science*, **1998**, 279(5358), 1831-1831.
- (14) Crim, F. F., Bond-selected chemistry: Vibrational state control of photodissociation and bimolecular reaction. *J. Phys. Chem-Us*, **1996**, 100(31), 12725-12734.
- (15) Park, S. T.; Kim, S. K.; Kim, M. S., Observation of conformation-specific pathways in the photodissociation of 1-iodopropane ions. *Nature*, **2002**, 415(6869), 306-308..
- (16) Assion, A.; Baumert, T.; Bergt, M.; Brixner, T.; Kiefer, B.; Seyfried, V.; Strehle, M.; Gerber, G., Control of Chemical Reactions by Feedback-Optimized Phase-Shaped Femtosecond Laser Pulses. *Science*, **1998**, 282(5390), 919-922.

- (17) Sussman, B. J.; Townsend, D.; Ivanov, M. Y.; Stolow, A., Dynamic Stark Control of Photochemical Processes. *Science*, **2006**, *314*(5797), 278-281.
- (18) Dantus, M.; Rosker, M. J.; Zewail, A. H., Femtosecond Real-Time Probing of Reactions .2. The Dissociation Reaction of Icn. *J. Chem. Phys*, **1988**, *89*(10), 6128-6140.
- (19) Zewail, A. H., Femtochemistry: Atomic-scale dynamics of the chemical bond. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*(24), 5660-5694.
- (20) Siwick, B. J.; Dwyer, J. R.; Jordan, R. E.; Miller, R. J. D., An atomic-level view of melting using femtosecond electron diffraction. *Science*, **2003**, *302*(5649), 1382-1385.
- (21) Neumark, D. M.; Wodtke, A. M.; Robinson, G. N.; Hayden, C. C.; Shobatake, K.; Sparks, R. K.; Schafer, T. P.; Lee, Y. T., Molecular-Beam Studies of the F+D₂ and F+Hd Reactions. *J. Chem. Phys*, **1985**, *82*(7), 3067-3077.
- (22) Liu, K. P., Perspective: Vibrational-induced steric effects in bimolecular reactions. *J. Chem. Phys*, **2015**, *142*(8), 080901.
- (23) Gilijamse, J. J.; Hoekstra, S.; van de Meerakker, S. Y. T.; Groenenboom, G. C.; Meijer, G., Near-threshold inelastic collisions using molecular beams with a tunable velocity. *Science*, **2006**, *313*(5793), 1617-1620.
- (24) Henson, A. B.; Gersten, S.; Shagam, Y.; Narevicius, J.; Narevicius, E., Observation of Resonances in Penning Ionization Reactions at Sub-Kelvin Temperatures in Merged Beams. *Science*, **2012**, *338*(6104), 234-238.
- (25) Filsinger, F.; Kupper, J.; Meijer, G.; Hansen, J. L.; Maurer, J.; Nielsen, J. H.; Holmegaard, L.; Stapelfeldt, H., Pure samples of individual conformers: The separation of stereoisomers of complex molecules using electric fields. *Angew. Chem. Int. Edit*, **2009**, *48*(37), 6900-6902.
- (26) Mullerdethlefs, K.; Schlag, E. W., High-Resolution Zero Kinetic-Energy (Zeke) Photoelectron-Spectroscopy of Molecular-Systems. *Annu. Rev. Phys. Chem*, **1991**, *42*, 109-136.
- (27) Lee, Y. R.; Kwon, C. H., Innovative mass spectrometer for high-resolution ion

- spectroscopy. *J. Chem. Phys.*, **2021**, *155*(16), 164203.
- (28) Metz, R. B.; Bradforth, S. E.; Neumark, D. M., Transition state spectroscopy of bimolecular reactions using negative ion photodetachment. *Adv. Chem. Phys.*, **1991**, *81*, 1-61.
- (29) Wang, X.-B.; Wang, L.-S., Development of a low-temperature photoelectron spectroscopy instrument using an electrospray ion source and a cryogenically controlled ion trap. *Rev. Sci. Instrum.*, **2008**, *79*, 073108.
- (30) Young, R. M.; Neumark, D. M., Dynamics of Solvated Electrons in Clusters. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*(11), 5553-5577.
- (31) Neumark, D. M., Transition-State Spectroscopy Via Negative-Ion Photodetachment. *Accounts. Chem. Res.*, **1993**, *26*(2), 33-39.
- (32) Kang, D. H.; Kim, J.; Eun, H. J.; Kim, S. K., State-Specific Chemical Dynamics of the Nonvalence Bound State of the Molecular Anions. *Accounts. Chem. Res.*, **2022**, *55*(20), 3032-3042.
- (33) Lawrence, E. Q.; Livingston, M. S., The Production of High Speed Light Ions Without the Use of High Voltages. *Phys. Rev.*, **1932**, *40*(1), 19-35.
- (34) Pellegrini, C., The history of X-ray free-electron lasers. *Eur. Phys. J. H*, **2012**, *37*(5), 659-708.
- (35) Pertot, Y.; Schmidt, C.; Matthews, M.; Chauvet, A.; Huppert, M.; Svoboda, V.; von Conta, A.; Tehlar, A.; Baykusheva, D.; Wolf, J. P.; Worner, H. J., Time-resolved x-ray absorption spectroscopy with a water window high-harmonic source. *Science*, **2017**, *355*(6322), 264-267.
- (36) Lewenstein, M.; Balcou, P.; Ivanov, M. Y.; Lhuillier, A.; Corkum, P. B., Theory of High-Harmonic Generation by Low-Frequency Laser Fields. *Phys. Rev. A*, **1994**, *49*(3), 2117-2132.
- (37) Gaumnitz, T.; Jain, A.; Pertot, Y.; Huppert, M.; Jordan, I.; Ardana-Lamas, F.; Worner, H. J., Streaking of 43-attosecond soft-X-ray pulses generated by a passively CEP-stable mid-infrared driver. *Opt. Express*, **2017**, *25*(22), 27506-27518.

- (38) Ramasesha, K.; Leone, S. R.; Neumark, D. M., Real-Time Probing of Electron Dynamics Using Attosecond Time-Resolved Spectroscopy. *Annu. Rev. Phys. Chem, Vol 67* **2016**, *67*, 41-63.
- (39) McFarland, B. K.; Farrell, J. P.; Bucksbaum, P. H.; Guhr, M., High Harmonic Generation from Multiple Orbitals in N₂. *Science*, **2008**, *322*(5905), 1232-1235.
- (40) Mukamel, S.; Healion, D.; Zhang, Y.; Biggs, J. D., Multidimensional Attosecond Resonant X-Ray Spectroscopy of Molecules: Lessons from the Optical Regime. *Annu. Rev. Phys. Chem, Vol 64* **2013**, *64*, 101-127.
- (41) Li, R.; Sullivan, R.; Al-Basheer, W.; Pagni, R. M.; Compton, R. N., Linear and nonlinear circular dichroism of R-(+)-3-methylcyclopentanone. *J. Chem. Phys*, **2006**, *125*(14), 144304.
- (42) Hong, A.; Choi, C. M.; Eun, H. J.; Jeong, C.; Heo, J.; Kim, N. J., Conformation-Specific Circular Dichroism Spectroscopy of Cold, Isolated Chiral Molecules. *Angew. Chem. Int. Edit*, **2014**, *53*(30), 7805-7808.
- (43) Powis, I., Photoelectron Circular Dichroism in Chiral Molecules. *Adv. Chem. Phys*, **2008**, *138*, 267-329.
- (44) Svoboda, V.; Ram, N. B.; Baykusheva, D.; Zindel, D.; Waters, M. D. J.; Spenger, B.; Ochsner, M.; Herburger, H.; Stohner, J.; Wörner, H. J., Femtosecond photoelectron circular dichroism of chemical reactions. *Sci. Adv*, **2022**, *8*(28), 2811.
- (45) Schwalm, D., Atomic and molecular astrophysics with heavy ion storage rings. *Prog. Part. Nucl. Phy*, **2007**, *59*(1), 156-164.
- (46) Heazlewood, B. R.; Softley, T. P., Low-Temperature Kinetics and Dynamics with Coulomb Crystals. *Annu. Rev. Phys. Chem, Vol 66* **2015**, *66*, 475-495.
- (47) Rice, S. A., Jortner, J., James Franck 1882-1964: A Biographical Memoir: National Academy of Sciences (US) 2010, **2010**, *1*: Our understanding of the world was transformed by the results of this experiment; it is arguably one of the most important foundations of the experimental verification of the quantum nature of matter.

- (48) Pan, X.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Sanche, L., Dissociative electron attachment to DNA. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90*(20), 208102.
- (49) Castleman, A. W.; Keesee, R. G., Gas-Phase Clusters - Spanning the States of Matter. *Science*, **1988**, *241*(4861), 36-42.
- (50) Choi, M. Y.; Douberly, G. E.; Falconer, T. M.; Lewis, W. K.; Lindsay, C. M.; Merritt, J. M.; Stiles, P. L.; Miller, R. E., Infrared spectroscopy of helium nanodroplets: novel methods for physics and chemistry. *Int. Rev. Phys. Chem*, **2006**, *25*(1-2), 15-75.
- (51) Dong, F.; Miller, R. E., Vibrational transition moment angles in isolated biomolecules: A structural tool. *Science*. **2002**, *298*(5596), 1227-1230.

제4장 응축상 분자 분광학의 동향과 전망

조민행*

I. 응축상 분자 분광학의 개요

응축상 분자 분광학은 분자의 구조, 상호작용, 분자 동역학 등을 연구하는데 중요한 도구로 사용되는 분석 기술이다. 이 분야는 분자의 전자, 진동, 회전, 전기 및 자기적 상호작용 등을 조사하여 분자의 구조와 동력학적 특성에 대한 정보를 제공한다. 응축상 분자 분광학은 화학, 물리학, 생명과학 등 다양한 분야에서 활용되며, 이해하고자 하는 시스템의 성질과 동작 원리를 이해하는 데 도움을 준다.

분자 분광학의 개요. 분자 분광학은 빛과 분자 간의 상호작용을 연구하는 분야로, 이를 통해 분자의 에너지 수준과 전자 상태, 분자의 구조와 성질, 분자 간 상호작용 등에 대한 정보를 얻을 수 있다.¹ 분자 분광학은 기본적으로 빛의 흡수, 발광, 산란 등을 연구하는데 사용되며, 이를 통해 분자의 스펙트럼 즉 에너지 준위 상태에 대한 정보를 획득할 수 있다. 분자 스펙트럼은 분자가 흡수 또는 발광하는 빛의 주파수에 따라 형성되며, 분자의 구조와 상호작용에 대한 정보를 담고 있다.^{2,3}

응축상 분자 분광학의 개념. 응축상 분자 분광학은 분자를 기체나 액체와 같은 응축상(Condensed Phase)에서 연구하는 분자 분광학의 한 분야이다. 여기에서는 액체 또는 고체와 같은 상태에 있는 분자들을 응축상에 있다고 가정한다. 다른 장에서 소개되겠지만, 기체상에서의 분자 분광학은 많이 연구되어 왔지만, 응축상에서의 분자 분광학은 분자 간의 상호작용이 더 복잡하기 때문에 상당히 도전적인 연구 분야이다. 응축상에 있는 분자는 서로 가까이 위치하여 분자간에 강한 상호작용을 하기 때문에 분자 분광학으로 얻은 스펙트럼은 단순히 분자의 내부 전이만이 아니라 분자 간 상호작용에 의한 변화도 반영한다. 따라서 응축상 분자 분광

* 고려대학교 교수

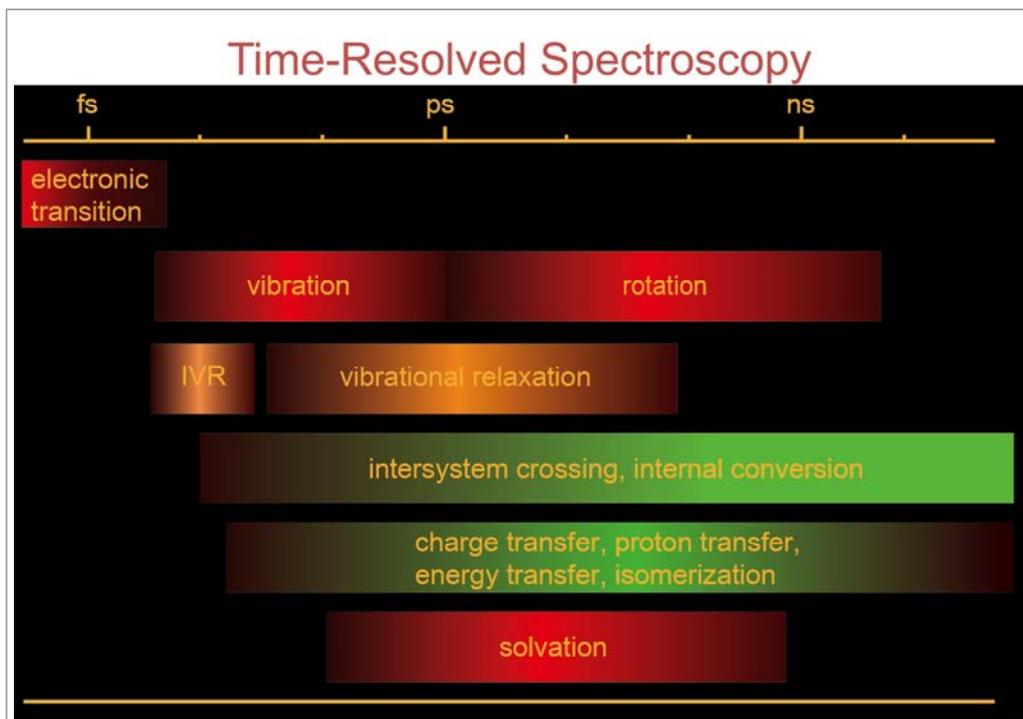
학은 분자의 동적인 특성과 상호작용을 연구하는 데 중점을 둔다.³

응축상 분자 분광학의 기술. 응축상 분자 분광학은 다양한 기술과 방법을 사용하여 분석을 수행한다. 일반적으로 사용되는 주요 기술에는 자외선-가시 분광법, 적외선 분광법, 라만 분광법, 핵자기공명 분광법 등이 있다. 이러한 기술들은 분자의 전자 에너지 준위, 진동 상태, 회전 상태, 원자핵 스핀의 에너지 준위 및 주변 환경과의 상호작용 등을 조사하는데 사용된다. 또한, 흡수, 발광, 산란 등의 현상을 측정하여 분자의 스펙트럼을 얻을 수 있으며, 이를 통해 분자의 구조, 상호작용, 동력학적 특성 등을 이해할 수 있다.

위에 언급한 분자 분광학은 그러나 모두 다 일차원적인 측정법이라고 할 수 있다. 즉 마이크로파, 적외선, 가시광선, x-선 등의 주파수를 변화시키면서 분자와의 공명 현상을 관찰하는 방식으로 분자의 에너지 상태를 측정한다. 그러나 시간에 따라 변화하는 화학 반응, 생물학적 분자, 전자들의 이동 및 이완 현상들을 연구하기 위해서는 시간 분해능이 가능한 극초단 분광학이 필요하다. 더 나아가, 여러개의 레이저 펄스를 이용한 다차원 분광학이 21세기 초에 개발되어 다양한 학문 분야에서 널리 활용되고 있다.^{1,2}

응축상 분자 분광학의 응용. 응축상 분자 분광학은 다양한 분야에서 널리 응용되고 있다. 화학 분야에서는 새로운 화합물의 구조 식별, 반응 메커니즘 연구, 분자 상호작용 분석 등에 사용된다. 생명과학 분야에서는 단백질, DNA, RNA 등의 생물분자의 구조와 동작 원리를 연구하는 데에 활용되며, 의약품 개발에도 중요한 역할을 한다. 또한, 재료과학, 환경과학, 나노과학 등 다양한 분야에서 응축상 분자 분광학은 분석과 연구에 필수적인 도구로 사용된다.²

자연 과학적 연구에 있어서 응축상 분자 분광학은 분자의 구조, 상호작용, 동력학적 특성 등을 연구하는 데 중요한 분석 기술이라는 측면에서 매우 중요한 연구 도구로 인식되고 있다. 응축상에서 분자 간의 상호작용을 고려하여 분석을 수행하므로, 고립된 시스템이 아니라 보다 실제적인 화학 및 생물학적 계에 대한 구체적인 정보를 얻을 수 있다. 응축상 분자 분광학은 다양한 분야에서 널리 응용되며, 분자의 구조와 동작 원리를 이해하는 데에 필수적인 도구이다. 앞으로 더 발전된 기술과 방법들이 개발되어 응축상 분자 분광학의 응용범위가 확대될 것으로 기대된다.



[그림 1] 시분해 분광학적 연구가 가능한 현상. 분자의 진동 및 회전은 펨토초에서 수십 피코초의 시간에 일어나는 현상이다. 분자 내에서의 진동에너지 이완 (Intramolecular Vibrational Relaxation(IVR)) 그리고 진동에너지의 전이는 수 피코초 이내에 완결된다. 그 이외에 시분해 분광학은 계간 전이(intersystem crossing), 분자내 에너지 전이(internal conversion), 전자 및 전하를 띤 입자의 이동, 에너지 이동, 용매화 현상등의 연구에 활발히 이용되고 있다.

II. 응축상 분자 분광학의 연구동향

응축상 분자 분광학은 지속적으로 발전하고 있는 분야로서, 새로운 기술과 방법이 연구되고 응용되는 연구 동향이 있다. 다음은 응축상 분자 분광학의 주요 연구동향 몇 가지를 살펴보겠다.

초고속 분광법(Ultrafast Spectroscopy): 초고속 분광법은 응축상 분자의 동력학적 특성을 연구하는 데 사용되는 중요한 방법이다. 초고속 분광법은 펨토초(femtosecond) 또는 피코초(picosecond) 단위의 극초단 시간 해상도를 가지며, 분자의 구조 및 성질의 시간적 변화를 관찰하고 분석하는 데 활용된다. 이를 통해

물리적, 화학적 반응의 메커니즘과 경로, 분자의 다양한 상태 변화 등을 연구할 수 있다.²

단일 분자 분광법(Single Molecule Spectroscopy): 단일 분자 분광법은 응축상에서 개별 분자를 분석하는 데 사용되는 혁신적인 기술이다. 이 방법은 개별 분자의 광학적 신호를 측정하여 분자의 동적인 특성과 상호작용을 연구한다. 단일 분자 분광법은 분자의 단일 이벤트를 추적하므로 앙상블 평균에서 벗어나 개별 분자의 다양성을 고려할 수 있다. 이를 통해 분자 간의 상호작용, 화학 반응 속도, 단백질 접힘 과정 등을 연구할 수 있다.⁶

분광영상법(Molecular Imaging): 분광영상법은 응축상에서 분자의 공간적 분포와 상호작용을 연구하는 데 사용되는 기술이다. 이 방법은 분자의 스펙트럼 정보 뿐만 아니라 분자의 위치와 환경에 대한 정보를 얻을 수 있다. 분광영상법은 광학 현미경과 분광기를 결합하여 분자의 분포와 활동을 동시에 시각화하고 추적할 수 있으며, 생명과학 분야에서 세포 내에서 단백질, DNA 등의 동작을 연구하는 데 활용된다.⁷

플라즈몬 분광학(Plasmonic Spectroscopy): 플라즈몬 분광학은 나노 구조물과 응축상 분자 간의 플라즈몬 공명을 이용하여 분자를 감지하고 분석하는 기술이다. 플라즈몬은 나노 구조물 표면에서 발생하는 특정한 전자 진동 모드로, 분자의 흡수 또는 발광과 밀접하게 연관되어 있다. 플라즈몬 분광학은 높은 감도와 선택성을 제공하며, 화학 센서, 생체 분석, 환경 감지 등 다양한 응용 분야에서 활용된다.⁸

컴퓨터 모델링과 인공지능(AI): 응축상 분자 분광학 연구에서 컴퓨터 모델링과 인공지능 기술의 활용이 더욱 중요해지고 있다. 컴퓨터 모델링은 분자 구조와 스펙트럼 예측에 도움을 주며, 실험적인 데이터 분석과 해석에 기여한다.⁹ 인공지능은 대량의 데이터를 처리하고 패턴을 인식하여 분자 분석 및 구조 예측 등에 활용된다. 이러한 기술의 발전은 응축상 분자 분광학 연구의 효율성과 정확성을 높이는 데 도움을 주고 있다.

응축상 분자 분광학의 연구 동향은 위와 같이 다양한 분야에서 활발히 진행되고 있으며, 이를 통해 분자의 구조, 상호작용, 동력학적 특성 등을 더욱 정밀하게 이해할 수 있게 된다. 더 나아가 새로운 기술과 방법의 개발을 통해 응축상 분자

분광학의 응용범위가 확대될 것으로 기대된다.

1. 초고속 분광법

1) 초고속 분광법 요약

초고속 분광법(Ultrafast Spectroscopy)은 초단 시간 척도에서 분자 및 물질의 동력학적 특성을 연구하는 데에 중요한 도구이다. 이 기술은 펨토초(femtosecond, 10^{-15} 초) 단위의 시간 해상도를 가지며, 분자의 구조, 상호작용, 에너지 전달 등을 이해하는 데에 핵심적인 정보를 제공한다. 본 논문은 초고속 분광법의 기본 원리, 실험적인 방법 및 주요 응용 분야에 대해 종합적으로 검토하고, 최근 연구 동향과 발전 가능성에 대해 논의한다.

2) 초고속 분광법 소개

(1) 초고속 분광법의 개념과 목표

초고속 분광법은 분광학의 한 분야로, 빛의 파장을 분석하여 물질의 성질을 연구하는 기술이다. 이 기술은 분광기에서 측정된 스펙트럼 데이터를 분석하여 물질의 구성, 농도, 상태 등을 결정할 수 있다. 초고속 분광법의 주요 목표는 첫 번째로 고속 분석이다. 초고속 분광법은 빠른 시간 내에 많은 데이터를 효율적으로 획득할 수 있다. 이를 통해 대량의 샘플을 신속하게 분석하거나, 반응 속도 등의 동적인 과정을 실시간으로 관찰할 수 있다. 두 번째로 높은 분해능이 가능하다.¹⁰ 초고속 분광법은 빛을 이용하여 물질의 성질을 파악하는데, 이를 가능하게 하는 것은 분광기의 분해능이다. 초고속 분광법은 더 높은 분해능을 가지도록 설계되어 정확한 파장 측정과 미세한 성분 분석을 가능하게 한다. 세 번째로 광범위한 파장 범위에서 작동할 수 있다.¹¹ 이는 가시광선, 자외선, 적외선 등 다양한 영역에서 물질의 특성을 조사할 수 있음을 의미한다. 네 번째로 높은 신뢰성과 정확성을 제공한다.¹² 이는 정확한 파장 측정, 반복성 있는 결과 도출, 낮은 잡음 수준 등을 포함한

다. 따라서 초고속 분광법은 다양한 분야에서 활용되고 있으며, 화학, 물리학, 생물학, 환경 과학 등에서 물질의 특성을 연구하고 분석하는데 중요한 역할을 한다.

(2) 초단 시간 척도의 중요성과 도전 요소

초고속 분광법에서 초단 시간 척도의 중요성과 도전 요소는 다음과 같다.¹³ 초고속 분광법은 동적인 과정을 실시간으로 관찰하기 위해 개발되었다. 일반적인 분광법은 정적인 상태에서의 물질의 특성을 파악하는데 사용되지만, 초고속 분광법은 반응 속도, 화학적 변화, 분자 운동 등의 동적인 과정을 빠르게 측정할 수 있다. 이는 반응 메커니즘, 물질의 열역학적 특성, 에너지 전달 등을 이해하는 데 도움을 준다. 그리고 초고속 분광법은 높은 분해능과 빠른 데이터 획득 속도를 통해 피크 분리와 해석에 중요한 역할을 한다. 초단 시간 척도에서 발생하는 스펙트럼들은 종종 좁은 범위에서 빠르게 변화하는 경향을 가지며, 이를 정확하게 분리하고 해석하는 것은 도전적인 과제이다. 초고속 분광법은 이러한 도전에 대응하기 위해 고속 데이터 처리 알고리즘과 분석 방법을 개발하여 스펙트럼의 모양, 위치, 강도 등을 정확하게 추출할 수 있다. 그러나 문제는 정확한 시간 분해능이 가능한가이다. 즉, 빠른 시간 간격으로 데이터를 측정하고 처리하여 물질의 동적인 특성을 정확하게 재현해야 한다. 이를 위해 분광기의 응답 속도, 감도, 데이터 획득 속도 등을 최적화해야 한다. 또한, 초고속 분광법은 잡음 문제에도 직면한다. 높은 신호 대 잡음 비율로 인해 신호를 정확하게 분리하고 해석하기 위해 잡음 제어와 필터링 기술이 필요하다. 초고속 분광법은 매우 짧은 시간 척도에서 작동하기 때문에 실험 조건을 정밀하게 제어하는 것이 중요하다. 예를 들어 온도, 압력, 반응 시간 등의 파라미터를 정밀하게 조절하면서 물질의 동적인 변화를 관찰하고 분석할 수 있다. 실험 장치의 정확성과 안정성은 도전적인 요소 중 하나이다. 이런 요소들이 충분히 고려된다면, 초고속 분광법은 동적인 현상을 연구하고 이해하는 데 매우 유용한 도구이다.

(3) 다양한 실험 기법과 신호 감지 방법 소개

초고속 분광학에서 사용되는 다양한 실험 기법과 신호 감지 방법은 다음과 같다. 첫 번째로 펄스 분광법(Pulse Spectroscopy)이 있다.¹⁴ 이 방법은 광을 펄스 형

태로 생성하여 샘플에 조사하는 것이다. 펄스 분광법은 초단 시간 척도에서의 빠른 동적인 과정을 연구하는 데 효과적이다. 예를 들어, 펄스 레이저를 사용하여 반응 속도나 에너지 전달 과정을 분석할 수 있다. 두 번째는 광학 현상 감도 분광법으로 이 방법은 특정 광학 현상에 민감한 시스템을 사용하여 샘플의 특성을 분석한다.¹⁵ 예를 들어, 편광 현상, 형광 현상, 라만 산란 등의 광학적 현상에 민감한 분석을 수행할 수 있다. 세 번째 흡수 분광법(Absorption Spectroscopy)은 샘플이 빛을 흡수하는 정도를 측정하여 물질의 구성과 농도를 분석한다.¹⁶ 초고속 분광법에서는 빠른 시간 척도에서 흡수 변화를 측정하여 반응 속도나 동적인 과정을 연구한다. 네 번째 자기 공명 분광법(Magnetic Resonance Spectroscopy)은 자기장을 이용하여 물질의 분자 구조와 동적인 특성을 분석한다.¹⁷ 자기 공명 분광법은 분자 내부의 자기 스핀 상태를 측정하고 분석하여 물질의 특성을 알아내는 데 사용된다. 다섯 번째 분광 이미징(Spectral Imaging) 방법은 공간적인 정보와 스펙트럼 정보를 결합하여 샘플의 분포와 화학적 특성을 동시에 분석한다.¹⁸ 분광 이미징은 분자의 분포, 구성, 상호작용 등을 고해상도로 시각화하고 이해하는 데 유용하다. 이러한 실험 기법들은 초고속 분광학에서 다양한 동적인 과정을 연구하는 데 활용되며, 각각의 기법에 따라 적합한 신호 감지 방법과 장비가 사용된다. 레이저, 다이오드, 광전자장치, 광검출기 등 다양한 광학 및 전자기기가 사용되며, 데이터 획득 및 처리 소프트웨어도 필요하다.

3) 초고속 분광법 기본 원리

(1) 펄스포조 시간 해상도

펄스포조 분광법은 레이저를 이용하여 매우 짧은 펄스를 생성하고, 이 펄스를 샘플에 조사한다. 펄스포조 분광기는 펄스 레이저에서 생성된 빛을 나누어 각기 다른 시간 지연을 가진 레이저 펄스로 분할한다.¹⁹ 이후 각 시간 지연에 해당하는 펄스들은 샘플과 상호작용하고 다시 결합된다. 이때, 샘플과의 상호작용으로 인해 레이저 펄스의 세기 및 위상이 변화하게 된다. 이러한 변화는 시간 지연을 조절한 또 다른 레이저 펄스를 이용해서 간섭 현상을 측정하거나 세기의 변화를 측정하

는 방식의 상관관계 분석을 통해 알 수 있다. 분석 단계에서는 레이저 펄스의 세기 및 위상 변화를 감지하기 위해 펄포초 분광기에서 나누어진 시간 지연을 가진 펄스들을 다시 결합하여 한꺼번에 측정한다. 이를 통해 연구하고자하는 분자의 구조와 화학 및 생물학적 특성이 시간에 따라 어떻게 변화하는지에 대한 직접적인 정보를 얻는 것이 가능하다. 펄포초 분광법은 매우 빠른 시간 척도에서의 광학적인 현상을 분석하기 위해 넣어준 레이저 펄스의 위상과 세기 변화를 측정하고 해석하는 원리를 기반으로 한다. 이를 통해 초단 시간 척도에서의 동적인 과정을 연구하고 분석할 수 있다.²⁰

(2) 광 펄스 발생과 펄스 압축 기술

초고속 분광학에서는 매우 짧은 시간 척도에서 동작하는 광 펄스를 발생시키고 압축하는 기술이 중요하다.²¹ 첫 번째로 모드 잠금 레이저(Mode-Locked Laser)는 여러 개의 광 주파수 모드가 잠금되어 동기화된 레이저 광 펄스를 생성한다. 이 방법은 매우 짧은 펄스 폭을 가지는 광을 발생시키는 데 사용된다. 일반적으로 펄포초 분광법에서 사용되는 레이저로서, 여러 모드를 잠금하여 짧은 펄스를 생성하는 데 이용된다.²² 두 번째로 펄스 압축(Pulse Compression) 기술이 있다. 일반적으로 광 펄스는 긴 지속시간을 가지며, 이를 더 짧은 지속시간으로 압축하는 과정이 필요하다. 이를 위해 다양한 펄스 압축 기술이 사용된다.²³ 가장 일반적인 방법은 그레이팅 디스퍼전 컴프레서(Grating Dispersion Compressor)를 사용하여 펄스의 시간 지연을 조절하고 압축하는 것이다. 다른 방법으로는 광섬유를 이용한 솔리톤 생성 및 컴프레션이나 비선형 광학적 효과를 이용한 압축 기법 등이 있다. 세 번째로 광섬유 레이저(Fiber Laser)는 광섬유 내부에서 발생하는 레이저 광을 이용하여 펄스를 생성한다. 광섬유는 레이저 펄스를 추출하고 압축하는 데 매우 효율적이다. 따라서 광섬유 레이저는 초고속 분광학에서 펄스 발생에 많이 사용되며, 펄스의 압축과 안정성을 높이는 데도 효과적이다.²⁴ 네 번째로 고주파 펄스 세기 변조(High-Frequency Pulse Amplitude Modulation) 방법은 광 펄스의 세기를 고주파 신호로 변조하는 기술이다. 이를 통해 광 펄스를 좀 더 짧은 지속시간과 높은 에너지로 변환할 수 있다. 펄스 세기 변조는 펄포초 분광법에서 펄스의 편광 변화를 분석하기 위한 기법으로 사용된다. 이러한 광 펄스 발생과 압축 기술은 초고속 분

광학에서 매우 중요한 역할을 한다. 정확하고 짧은 광 펄스를 발생시키고 압축하여 높은 시간 해상도를 제공하여 분자의 구조와 동력학을 연구하고 분석하는 데 사용된다.

(3) 시간 분해 분자 분광학의 기본 원리

시간 분해 분자 분광학은 분자의 동적인 특성을 초단 시간 척도에서 연구하기 위한 기법이다.²⁵ 가장 대표적인 접근법은 펌프-프로브 분광학(Pump-Probe Spectroscopy)이다. 이 기법은 두 개의 광 펄스를 사용하는데, 하나는 펌프 광 펄스로서 분자를 특정 에너지 상태로 들뜨게하고, 다른 하나는 프로브 광 펄스로서 분자의 변화를 실시간 감지한다. 이때 펌프 펄스와 프로브 펄스 사이의 시간 지연을 정확하게 조절하는 것이 중요하다.²⁶ 이를 통해 펌프 펄스에 의해 인가된 화학종의 구조 또는 다양한 성질의 변화가 어떻게 시간에 따라 진행되는지 연구할 수 있다. 시간 지연을 변화시키면서 측정한다면 시간에 따른 분자의 동적인 변화를 관찰하는 것이 가능하다. 즉 분자의 전이 상태, 분자의 화학 구조 변화, 에너지 전달 과정 등을 연구할 수 있다. 주로 광검출기를 사용하여 신호를 측정하고, 이를 시간에 따른 스펙트럼 변화로 해석한다. 최근에는 셋 또는 그 이상의 레이저 펄스를 활용한 다차원 분광학이 개발되어 초고속 분광학의 한 분야로 새롭게 떠올랐으며 이를 통해 기존 방법으로는 관찰이 불가능했던 분자의 3차원 구조, 분자간의 직접적인 상호작용, 초고속 화학 반응의 속도 등을 다양한 시간 척도에서 측정 이해할 수 있게 되었다.

4) 초고속 분광법 실험 기법

(1) 펨토초 레이저 시스템의 구성과 동작 원리

초고속 분광법에서 펨토초 레이저 시스템은 매우 짧은 폭을 가지는 수 펨토초 (1펨토초 = 1×10^{-12} 초) 레이저 펄스를 생성하는데 사용된다. 일반적으로 펨토초 레이저 시스템은 다음과 같이 구성된다. 첫 번째로 레이저 발생기(Laser Oscillator)를 이용해 펨토초 레이저를 발생한다. 즉 펄스 레이저를 생성하는 핵심 장치이다.

이는 일반적으로 모드 잠금 레이저(Mode-Locked Laser)라고 불리는 레이저이다. 두 번째로 펄스 압축 장치(Pulse Compression Device)를 이용해 매우 짧은 지속시간을 가지는 레이저 펄스를 만든다. 앞서 언급한 바와 같이 그레이팅 디스퍼전 컴프레서가 일반적으로 사용되며, 이를 통해 펨토초 레이저의 짧은 펄스 폭을 얻을 수 있다. 세 번째 요소는 다양한 광학 시스템(Optical System)이다. 레이저 광을 조사하고 분석하기 위한 것으로, 광학 경로를 제어하고 광을 적절히 조작하여 실험에 필요한 조건을 충족시킨다. 광학 시스템에는 렌즈, 반사경, 분광기 등이 포함될 수 있다.²⁷

(2) 펨토초 펄스 생성 및 제어 기술

펨토초 펄스의 생성을 위해 사용하는 대표적인 두가지 기술은 모드 잠금 레이저와 광섬유 레이저가 있다. 특히 광섬유 레이저는 광섬유 내부에서 펄스를 생성하고 압축하는데 매우 효율적이며, 높은 안정성과 비교적 간단한 구조를 가지며, 펄스의 펄스폭과 반복 주파수를 제어할 수 있기 때문에 앞으로 널리 활용될 것으로 예상된다. 여기에 더해 리제너레이티브 앰프리파이어(Regenerative Amplifier)가 중요하다.²⁸ 위 레이저에서 발생하는 펨토초 펄스는 일반적으로 낮은 에너지를 가지기 때문에 실험에 적용하기에는 충분하지 않을 수 있다. 이를 해결하기 위해 펨토초 펄스를 리제너레이티브 앰프리파이어를 사용하여 강화시킨다. 리제너레이티브 앰프리파이어는 반복 주파수로 반복적으로 펄스를 증폭시킴으로써 펄스의 에너지를 높여준다.

(3) 펨토초 광스펙트럼 측정 기법과 장치 소개

초고속 분광학에서 펨토초 광스펙트럼을 측정하기 위해 다양한 기법과 장치는 다음과 같다. 첫 번째로 자체광검출(Auto-Correlation) 방법은 펨토초 펄스의 스펙트럼을 측정하기 위한 일반적인 기법 중 하나이다.²⁹ 펄스를 자기 자신과 상호작용시켜 펄스의 폭을 측정하는 것으로, 펄스의 스펙트럼 너비와 관련된 정보를 얻을 수 있다. 자체광검출은 광학적인 장치를 사용하지 않고도 펨토초 펄스의 스펙트럼 정보를 비교적 간단하게 얻을 수 있는 장점이 있다. 두 번째로 광분산법(Optical Dispersive Techniques)은 펨토초 펄스의 스펙트럼을 측정하는 데 사용되

는 다양한 기법을 포괄하는 용어이다. 이러한 기법에는 그레이팅 디스퍼전 컴프레서, 브래그 반사 그레이팅(Bragg Reflective Grating), 브래그 반사 거울(Bragg Reflective Mirror) 등이 포함된다. 이 방법을 사용하면 펨토초 펄스의 주파수 성분을 분석하여 스펙트럼 정보를 획득할 수 있다. 여기에 언급한 기법은 펨토초 광스펙트럼 측정에 사용되는 일부 예이다.

(4) 초고속 분광법 기술의 최근 사례

최근 사례 중에서 첫 번째로 펨토초 시간 분해 분광학(Femtosecond Time-Resolved Spectroscopy) 기술은 초고속 분광법을 이용하여 물질의 시간에 따른 동적인 변화를 연구하는 데 사용된다.³⁰ 예를 들어 광화학 반응, 에너지 전달 과정, 생물 분자의 구조 변화 등 다양한 연구에 적용되고 있다.^{2,3} 두 번째로 초고속 라만 분광법(Ultrafast Raman Spectroscopy)은 펨토초 펄스를 이용하여 라만 분광법을 수행하는 것으로, 물질의 분자 구조와 진동 상태를 연구한다.³¹ 최근에는 초고속 라만 분광법을 활용하여 화학 반응, 분자 동력학, 단백질 구조 변화 등의 연구에 적용되고 있다. 세 번째로 펨토초 전자 분광법(Femtosecond Electronic Spectroscopy)은 펨토초 펄스를 이용하여 전자의 에너지 분포를 측정하는 것으로, 물질의 전자 상태와 동적인 변화를 연구한다.³² 최근에는 펨토초 전자 분광법을 활용하여 전자-구조 상호작용, 전자 전이 과정, 표면 및 인터페이스의 전자 구조 등을 연구하는 데 사용되고 있다. 네 번째로 펨토초 X선 분광법(Femtosecond X-ray Spectroscopy) 기술은 펨토초 펄스를 이용하여 X선 스펙트럼을 측정하는 것으로, 물질의 전자 상태와 구조를 연구한다. 이 방법을 활용하여 결정 구조의 동적인 변화, 반응 중간체의 형성 및 분해 등을 연구하는 데 사용되고 있다.³³

5) 초고속 분광법 주요 응용 분야

(1) 화학 반응 및 에너지 전달의 동력학 연구

초고속 분광법은 분자들 간의 상호작용, 화학 반응의 메커니즘, 에너지 전달 경로 등을 이해하고 연구하는 데 도움을 준다. 첫 번째로 화학 반응의 속도 및 경로,

중간체의 형성 및 분해, 화학 반응의 궤도 등을 연구하는 데 사용된다. 펨토초 시간 분해 분광법과 같은 기법을 통해 초단 시간 척도에서 화학 반응 과정을 추적하고, 중간체의 형성과 분해 속도, 분자의 움직임 등을 상세히 분석할 수 있다. 두 번째로 에너지 전달은 화학 반응에서 중요한 과정이다. 초고속 분광법을 사용하여 에너지 전달 경로를 연구하면, 에너지가 어떻게 어떤 상태를 거쳐 전달되고 분산되는지, 에너지 흡수 및 방출의 시간적인 특성 등을 파악할 수 있다. 이는 광화학 반응, 에너지 전달 기능성 재료, 광촉매 등 다양한 분야에서 응용될 수 있다. 세 번째로 초고속 라만 분광법은 분자의 구조와 진동 상태에 대한 정보를 얻을 수 있다. 이를 통해 분자의 구조 변화, 화학적 환경 변화에 따른 분자의 진동 상태 변화 등을 연구할 수 있다.^{1,3,34}

(2) 물리, 화학, 생물학적 시스템에서의 상호작용 연구

초고속 레이저를 이용하여 물리적인 시스템에서의 전하 이동, 에너지 전달, 물질 구조 변화 등을 연구할 수 있다. 이를 통해 특수한 물리적 조건에서의 물질의 특성을 이해하고 새로운 물리적 현상을 발견할 수 있다. 초고속 분광법은 화학 반응의 중간체의 생성과 분해, 반응 경로, 화학 반응 속도 등을 연구하는 데 사용된다. 특히 생물학적 시스템에서 초고속 분광법은 단백질의 구조 변화, 효소의 작용 메커니즘, 신경전달과정 등을 연구하는 데 사용된다. 또한, 펨토초 펄스를 이용한 초고해상도 현미경과 결합하여 생물학적 시스템의 구조와 기능을 연구하는 데도 활용된다.³⁵

(3) 광전자소자 및 나노구조물질의 특성 연구

첫 번째로 초고속 분광법을 사용하여 광통신 시스템에서 광섬유 손실, 광 반사, 광파 광선 변조 등의 특성을 분석할 수 있다. 또한, 광센서, 광전지, 광폭풍 등 다양한 광전자소자의 동작 원리와 성능을 평가할 수 있다. 두 번째로 초고속 분광법은 나노구조물질의 광학적, 전기적, 자기적 특성 등을 연구하는 데 사용된다. 예를 들어, 나노입자의 표면 플라즈몬 공명 현상, 광학적 공명 강화 현상 등을 연구할 수 있다. 또한, 나노구조물질의 전기 전달 특성, 전자-구조 상호작용 등을 분석하여 나노전자소자의 설계와 개발에 기여할 수 있다. 세 번째로 나노광학 연구에서

광과학적 현상을 이해하고 제어하는 데 사용된다. 나노구조물질에 빛을 조사하여 광학적 성질을 연구하여 광학적 특성을 개선하고, 나노광학 장치의 성능을 향상시킬 수 있다.

6) 초고속 분광법 최신 연구 동향

(1) 펨토초 레이저 기술의 발전

펨토초 레이저 기술은 초고속 분광법에서 핵심적인 요소로 사용되며, 최근에는 다양한 발전이 이루어지고 있다. 첫 번째로 펨토초 레이저 시스템은 펄스의 폭을 계속해서 줄이고, 반복율을 높이는 방향으로 발전하고 있다. 이를 통해 더욱 짧은 시간 해상도와 더 높은 데이터 수집 속도를 달성할 수 있다. 두 번째로 고출력 펨토초 레이저의 개발이 진행되고 있다. 이는 분석 대상의 더 높은 신호 대비 비율을 가능하게 하고, 측정 감도를 향상시키는 데 도움을 준다. 또한, 고출력 펨토초 레이저는 더 멀리 있는 샘플까지 분석할 수 있는 광 스펙트럼의 범위를 확장시킬 수 있다. 세 번째로 최근에는 펨토초 레이저와 다른 분석 기술을 통합하여 더 정확하고 다양한 정보를 얻는 연구가 진행되고 있다. 네 번째로 펨토초 레이저 시스템을 초해상도 현미경과 통합하는 연구가 진행되고 있다. 이를 통해 초고속 분광학을 이용하여 물질의 내부 구조와 동적인 변화를 실시간으로 관찰할 수 있다.

(2) 시분해 형광 및 산란 분광학의 발전

다양한 시분해 형광 및 산란 분광학이 발전하고 있는데, 첫 번째로 시분해 형광 분광법(Time-resolved Fluorescence Spectroscopy)은 다양한 파라미터(시간, 파장, 펄스)를 동시에 조절하여 형광 신호를 분석하는 방법이다.³⁶ 이 방법을 더욱 정교하게 개선하여 형광 분자의 환경 변화, 화학 반응 동역학 등을 더욱 정확하게 추적할 수 있게 되었다. 두 번째로 초고해상도 시간 분해 형광 현미경(Super-resolution Time-resolved Fluorescence Microscopy)은 광학적 초해상도와 시간분해능을 동시에 갖춘 현미경이다.³⁷ 이 기술은 형광 신호를 초해상도로 관찰하면서도 초단 시간 스케일로 동적인 형광 프로세스를 분석할 수 있다. 이를 통해 생물학적 시스템

에서의 단일 분자 형광 신호를 고해상도로 관찰할 수 있게 되었다. 세 번째로 산란 분광법은 빛이 입사하여 물체 표면에서 산란되는 현상을 이용하여 물질의 특성을 분석하는 기법이다.³⁸ 최근에는 산란 분광법을 초고속 분광법과 결합하여 더 정확하고 동적인 산란 데이터를 얻을 수 있는 연구가 진행되고 있다. 이를 통해 물질의 구조 변화, 동적 상호작용, 표면 반응 등을 산란 데이터로부터 추출하고 분석할 수 있다.

7) 초고속 분광법에 대한 논의

(1) 초고속 분광법의 잠재적 한계와 도전 과제

초고속 분광법은 물질의 분석과 연구에 매우 유용한 도구로 사용되고 있으며, 많은 장점을 가지고 있다. 그러나 몇 가지 잠재적인 한계와 도전 과제가 있다. 첫째로 분석의 복잡성 문제이다. 일부 복잡한 시료 및 혼합물의 분석은 여전히 도전적이다. 이러한 시료에서 원하는 신호를 정확하게 식별하고 분석하기 위해서는 더 발전된 알고리즘 및 데이터 처리 기술이 필요하다. 두 번째로 초고속 분광법은 매우 낮은 농도의 물질도 감지할 수 있지만, 여전히 미량의 물질을 정량하기 위해서는 감도와 검출 한계를 높여야 한다. 신호 대 잡음 비율(Signal-to-noise ratio, SNR)을 향상시키는 기술적인 개선이 필요하다. 세 번째로 초고속 분광법은 실시간 분석에 유리한 장점이 있지만, 여전히 분석을 위해 시료를 사전 처리해야 하는 경우가 많다. 더욱 효율적이고 자동화된 플러그 앤 플레이 시스템을 개발하여 실시간 분석을 간편하게 수행할 수 있도록 하는 것이 도전 과제이다. 네 번째로 분석의 정확성과 신뢰성은 광학 시스템의 안정성에 의존한다. 광원의 안정성, 광학 경로의 정확성, 기준 광과의 정확한 광학 매칭 등에 대한 개선이 필요하다. 또한, 광학 시스템의 오차와 보정 문제도 도전적인 과제이다. 다섯 번째로 혼합물의 다중 성분 분석에서는 교차 간섭 문제가 발생할 수 있다. 이러한 교차 간섭을 해결하기 위해서는 분광법의 선택성을 높이고, 데이터 처리 기술과 분석 알고리즘을 개선해야 한다. 여섯 번째로 초고속 분광법은 대량의 데이터를 생성하며, 이를 신속하게 처리하고 분석해야 한다. 데이터 처리와 분석의 복잡성을 줄이기 위해 효

울적인 데이터 관리 및 분석 알고리즘 개발이 필요하다.³⁹⁾

(2) 미래의 발전 가능성과 응용 분야 확대 전망

초고속 분광법은 계속해서 발전하고 확장되는 분야로, 미래의 발전 가능성과 응용 분야 확대 전망은 매우 크다. 첫 번째로 초고속 분광법은 매우 많은 양의 데이터를 생성하기 때문에 데이터 처리 기술의 발전과 인공지능 알고리즘의 적용을 통해 데이터의 효율적인 분석 및 해석이 가능해진다. 인공지능 기술은 빠른 속도로 신호 처리, 패턴 인식, 복잡한 분석 등에 활용될 수 있으며, 보다 정확하고 신속한 결과를 제공할 수 있다. 두 번째로 초고속 분광법은 의료 진단, 약물 개발, 생체 분자의 감지 등 의료 및 생명과학 분야에서 다양한 응용이 가능하다. 예를 들어, 혈액 샘플에서 질병 마커를 식별하거나 약물 효능을 평가하는 데 사용될 수 있다. 이러한 응용은 더 정확하고 개인 맞춤형의 의료 접근 방식을 개발하는 데 도움을 줄 수 있다. 세 번째로 환경 모니터링 및 에너지 분야에서의 응용: 초고속 분광법은 대기 오염, 물질 배출, 자연 자원의 모니터링 등 환경 관련 응용 분야에 활용될 수 있다. 또한, 재생 에너지 및 효율적인 에너지 저장 시스템의 개발에도 도움이 될 수 있다. 이를 통해 보다 정확하고 실시간으로 환경 데이터를 수집하고, 에너지 관리 및 대응 정책 수립에 활용할 수 있다. 네 번째로 초고속 분광법은 식품 품질 및 안전성 평가, 농작물의 건강 상태 감시, 식물 병해충 감지 등의 분야에 적용될 수 있다. 이를 통해 식품 생산 과정에서의 문제를 조기에 감지하고, 식품 품질 향상 및 농작물 보호에 기여할 수 있다. 다섯 번째로 초고속 분광법은 산업 공정에서의 실시간 모니터링과 품질 관리에 활용될 수 있다. 예를 들어, 화학 물질 제조 및 생산 과정에서 물질의 성분 및 품질을 실시간으로 측정하여 효율성과 안전성을 개선할 수 있다. 이러한 발전 가능성과 응용 분야 확대 전망은 초고속 분광법이 현실 세계의 다양한 문제에 대한 해결책으로서 계속해서 발전하고 적용될 것임을 보여준다.⁴⁰⁾

8) 초고속 분광학 결론

극초단 시분해 분광법은 초단 시간 척도에서 분자 및 물질의 동력학적 특성을

탐구하는 데에 매우 유용한 도구이다. 최신 연구 동향과 발전 가능성을 고려할 때, 이 연구방법은 물리화학, 재료과학, 생물물리학 등 다양한 분야에서 더욱 중요한 역할을 할 것으로 예상된다. 향후 연구는 기술의 발전과 함께 더욱 정확하고 복잡한 시스템의 탐구를 위한 도구 개발과 이해를 더욱 확장시킬 것으로 전망된다.

2. 단일 분자 분광법

1) 단일 분자 분광법 요약

단일 분자 분광법은 개별 분자의 광학적 특성을 연구하는 데에 중요한 도구로 사용된다. 이 분야는 단일 분자의 구조, 상호작용, 동적 특성 등을 정밀하게 측정하고 이해하는 데에 기여하고 있다. 본 논문은 단일 분자 분광법의 다양한 기술과 실험적 방법에 대해 종합적으로 검토하고, 최신 연구 동향과 주요 응용 분야에 대해 논의한다.

2) 단일 분자 분광법 소개

(1) 단일 분자 분광법의 개념과 목표

단일 분자 분광법은 단일 분자 수준에서 광학적인 현상을 연구하고 분석하는 기술이다. 이 기술은 단일 분자의 광학적 특성을 측정하고 이해함으로써 분자의 동적인 특성, 상호작용, 환경 변화 등에 대한 정보를 얻는 것을 목표로 한다.

단일 분자 분광법은 기존의 대량 분석 기술과는 달리, 개별 분자의 특성을 직접 관찰하고 분석함으로써 미세한 변화나 다양한 현상을 탐색할 수 있다. 이를 통해 분자의 구조, 동적 변화, 상호작용, 광물리적 특성 등에 대한 깊은 이해를 도모할 수 있다. 대표적인 목표와 응용 사례는 다음과 같다: 첫째, 단일 분자 분광법을 사용하여 분자 간의 상호작용, 분자의 구조 변화, 생체 분자의 동적인 특성 등을 연구할 수 있다. 예를 들어, 단백질과 DNA/RNA의 상호작용, 약물-수용체 상호작용, 단일 분자의 효소 반응 등을 이해하는 데 활용된다. 둘째, 단일 분자 분광법은 생

체 내에서 분자의 동적인 위치, 분포, 상호작용을 추적하고 시각화하는 데 사용된다. 이를 통해 세포 내에서 단일 분자 수준에서의 생물학적 과정을 연구하고, 세포 및 조직의 기능 및 병리학적 변화를 이해하는 데 도움이 된다. 셋째, 단일 분자 분광법은 나노물질의 광학적 특성을 연구하고 개선하는 데 활용된다. 단일 나노입자의 형태, 크기, 광학 활성 등을 분석하여 나노물질의 제조 및 응용 분야에 대한 인사이트를 제공한다.

(2) 단일 분자 분석의 중요성과 장점

단일 분자 분광법은 다른 대량 분석 기술과는 차별화된 장점을 가지고 있다. 첫째, 개별 분자의 특성을 직접 파악할 수 있다. 이는 분자의 다양한 동적 특성, 상호작용, 구조 변화 등을 상세히 이해하는 데 도움이 된다. 집단적인 분석 기술에서는 분자 간의 평균적인 특성만 파악할 수 있지만, 단일 분자 분석은 각 분자의 독특한 특성을 알아낼 수 있다. 둘째, 대량 분석 기술과 달리 단일 분자 분광법은 분자 간의 다양성과 분포를 확인할 수 있다. 분자의 특성이 분포되어있는 경우, 단일 분자 분석을 통해 히스토그램을 생성하고 분포의 다양성을 파악할 수 있다. 셋째, 단일 분자 분석은 분자의 동적인 변화, 상호작용, 환경 변화 등을 실시간으로 관찰할 수 있다. 이는 새로운 현상이나 분자의 특이한 동작을 발견하고 이해하는 데 도움을 준다. 또한, 분자의 환경 조건 변화에 따른 반응과 상호작용을 연구하여, 분자의 기능과 성질에 대한 새로운 통찰을 얻을 수 있다. 넷째, 단일 분자 분광법은 광학적인 해상도를 활용하여 분자 수준에서 세밀한 관찰을 할 수 있다. 이는 분자의 구조적 세부 사항, 상호작용 역학, 위치 및 이동성 등을 높은 정밀도로 분석할 수 있음을 의미한다. 또한, 초고속 시간 해상도를 갖는 단일 분자 분석은 분자의 동적인 행동을 고해상도로 관찰할 수 있는 장점을 가지고 있다.⁴¹

(3) 다양한 단일 분자 분석 기법의 개요

몇 가지 주요한 단일 분자 분석 기법의 개요는 다음과 같다. 첫째, 단일 분자 형광 분석은 단일 분자의 형광 신호를 이용하여 분자의 위치, 구조, 동적인 특성, 상호작용 등을 연구한다. 이 기법은 형광 분자나 형광 태그를 이용하여 분자를 표시하고, 형광 신호의 강도, 스펙트럼, 수명 등을 측정하여 분석한다. 둘째, 단일 분

자 진동 분석은 분자의 진동을 감지하여 분자의 구조, 상호작용, 열 역학 등을 연구한다. 이를 위해 나노메커니컬 시스템이나 주변 환경과의 상호작용을 이용하여 분자의 진동 주파수, 진폭, 감쇠 등을 측정한다. 셋째, 단일 분자 전기화학 분석은 분자의 전기화학적 특성을 이용하여 분자의 구조, 전하 전달, 화학 반응 등을 연구한다. 이를 위해 전극 또는 단일 분자의 표면에 분자를 흡착시키고, 전류, 전압, 전극 반응 등을 측정하여 분석한다. 넷째, 단일 분자 집광 분석은 분자의 광학적인 집광 현상을 이용하여 분자의 광학적 특성, 상호작용, 구조 등을 연구한다. 이를 위해 단일 분자를 광학 렌즈나 나노구조체로 집광시키고, 집광된 광 신호의 강도, 스펙트럼, 광학 상호작용 등을 분석한다. 다섯째, 단일 분자 분석은 진단 및 생체 분석 분야에서도 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 단일 분자 분석을 통해 혈액 샘플에서 특정 질병 마커를 탐지하거나, 단일 세포에서 단백질 상호작용을 분석하는 등의 응용이 가능하다.⁴²

3) 단일 분자 분광법 기본 원리

(1) 단일 분자 분광법을 위한 광학 현미경과 현미경 이미지 기록

단일 분자 분광법을 위한 광학 현미경과 현미경 이미지 기록 방법 몇 가지는 다음과 같다. 첫째, 광학 현미경(Optical Microscopy)은 단일 분자를 관찰하기 위한 기본적인 도구이다. 광학 현미경은 특정 파장의 광을 사용하여 샘플을 조사하고, 광학적으로 확대하여 관찰한다.⁴³ 이는 단일 분자의 위치, 형태, 상호작용 등을 시각적으로 파악할 수 있게 해준다. 둘째, 형광 현미경(Fluorescence Microscopy)은 형광 분자나 형광 태그를 이용하여 단일 분자를 시각화하는 데 사용된다. 샘플에 형광 태그가 부착된 경우, 형광 현미경은 형광 신호를 감지하고 재생산한다. 이를 통해 단일 분자의 위치, 분포, 상호작용 등을 정확하게 관찰할 수 있다.⁴⁴ 셋째, 단일 분자 형광 분석(Single-Molecule Fluorescence Analysis)은 형광 분자의 광학적인 특성을 분석하는 기법이다.⁴⁵ 단일 분자를 형광 현미경으로 관찰하고, 형광 신호의 강도, 스펙트럼, 수명 등을 측정하여 분자의 동적인 특성, 상호작용, 구조 등을 분석한다. 넷째, 단일 분자 분석을 위해 다양한 이미지 기록 방법이 개발되었

다. 이러한 기록 방법에는 광학적인 기법과 다른 감지 기술을 결합한 기법이 포함된다. 예를 들어, EM-CCD(Electron Multiplying - Charge-Coupled Device) 카메라, sCMOS(Scientific Complementary Metal-Oxide-Semiconductor) 카메라 등을 사용하여 미세한 형광 신호를 정밀하게 기록하고 분석할 수 있다.

(2) 형광 현미경을 이용한 단일 분자 분광법의 원리

형광 현미경을 이용한 단일 분자 분광법은 단일 분자의 형광 신호를 감지하여 분석하는 원리이다. 즉, 분석하고자 하는 단일 분자에는 형광 표지자가 부착된다. 형광 표지자는 분자에 결합하여 분자를 형광으로 만들어주는 화학적인 기능을 갖고 있다. 일반적으로 이는 형광 분자나 형광 단백질로 구성되며, 분자의 특정 위치에 부착하여 형광 신호를 생성한다. 둘째 단계로, 단일 분자를 관찰하기 위해 형광 현미경 시스템을 사용한다. 형광 현미경을 사용하여 단일 분자를 시각화한 영상을 이용해서 형광 표지자로부터 발생하는 형광 신호를 측정하고, 해당 분자의 위치와 형태를 확인할 수 있다. 단일 분자의 형광 신호는 광학 검출기로 수집되고, 이 신호는 신호 강도, 스펙트럼, 형광 수명 등의 형태로 기록된다. 이제 형광 현미경에서 얻은 단일 분자의 형광 신호를 분광 분석하여 분자의 동적인 특성, 상호작용, 구조 등을 파악한다. 분광 분석은 형광 신호의 강도와 스펙트럼을 분석하여 분자의 형광 특성을 결정한다. 또한, 형광 수명을 측정하여 분자의 환경 변화나 상호작용을 추적할 수 있다.

(3) 단일 분자 흡수 분광법의 원리

단일 분자 흡수 분광법은 단일 분자의 흡수 스펙트럼을 분석하여 분자의 구조와 환경을 파악하는 분석 기법이다.⁴⁶ 우선 특정 파장의 광을 발생시키는 광원이 사용된다. 광원은 분석하려는 분자의 흡수 대역과 호환되는 파장을 발생시켜야 한다. 둘째로 분석 대상인 단일 분자를 통과하는 광선의 흡수를 측정한다. 이로 인해 흡수 측정장치에 도달하는 광의 강도가 감소한다. 이때 흡수 측정장치에는 검출기가 있어 광의 강도를 감지하고 측정하고 이를 전기 신호로 변환하여 기록한다. 이제 개별 분자의 흡수 스펙트럼을 분석한다. 단일 분자의 흡수 스펙트럼은 분자의 전자 상태, 구조, 환경 등에 따라 변화한다. 따라서 단일 분자의 흡수 스펙트럼을

분석함으로써 분자의 세부적인 특성과 환경 변화를 파악할 수 있다.

4) 단일 분자 분광법 실험 기법

(1) 단일 분자 표지체와 결합한 현미경 기법

분석하고자 하는 단일 분자에 표지체가 부착된다. 표지체는 분자에 특정 부위에 결합하는 작은 형광 또는 비형광 분자이다. 이를 통해 단일 분자를 효과적으로 감지하고 관찰할 수 있다. 이 표지체를 관찰하기 위해 현미경 시스템이 사용하는데, 이 시스템은 광원, 렌즈, 필터, 검출기 등의 구성 요소로 구성되며, 단일 분자를 정밀하게 관찰할 수 있는 환경을 제공한다. 현미경으로 획득한 단일 분자 이미지를 분석한다. 단일 분자의 위치, 이동, 형태, 상호작용 등을 추적하고 측정하여 분자의 동적 특성을 이해할 수 있다.

(2) 분자의 단일 발광 감지 기법과 장치 소개

대표적인 두 가지 기법과 장치는 다음과 같다. 첫째, 단일 분자 형광 감지 기법 및 형광 현미경 조합이 있다.⁴⁷ 이 장치는 적절한 파장의 광원, 형광 신호를 검출하는 고감도 광학 검출기, 형광 신호를 증폭하고 처리하는 전자 장치 등으로 구성된다. 형광 현미경은 단일 분자의 형광 신호를 고해상도로 측정하고 시각화하는데 사용된다. 둘째로, 단일 분자 레이저 분광기는 레이저로 단일 분자를 활성화하고, 이를 분석하여 분자의 구조와 동적 특성을 연구하는 방법이다. 이 장치는 레이저 광원, 적절한 파장을 선택하기 위한 필터, 신호를 검출하고 분석하는 고감도 광학 검출기, 신호 처리 및 데이터 분석을 위한 전자 장치 등으로 구성된다.

5) 단일 분자 분광법 주요 응용 분야

(1) 단일 분자의 구조와 상호작용 연구

단일 분자 분광법은 다양한 응용 분야에서 단일 분자의 구조와 상호작용 연구

에 활용된다. 몇 가지 주요 응용 분야는 다음과 같다.⁴⁸ 첫째, 이 방법은 단백질과 다른 생체 분자 간의 상호작용을 연구하는 데 사용된다. 단일 단백질의 구조 변화, 접근성, 결합 동력 등을 연구하여 단백질의 기능과 역할을 이해하고, 약물 디자인이나 질병 치료에 활용할 수 있는 정보를 제공한다. 둘째, 단일 분자 분광법은 생체센서의 개발에도 사용된다. 단일 분자를 표지체로 사용하여 생체적인 신호나 분자 상호작용을 감지하고, 생체 환경에서의 정확한 측정을 가능하게 한다. 이를 통해 진단, 약물 전달, 화학 센싱 등의 응용 분야에서 중요한 역할을 수행할 수 있다. 셋째, 이 방법은 나노소자 및 나노재료 연구에도 활용된다. 단일 분자의 광학적, 전기적, 자기적 등의 특성을 연구하여 나노소자의 성능 향상을 위한 지침을 도출하거나, 나노재료의 특성과 상호작용을 이해하는 데에 활용된다. 넷째, 단일 분자 분광법은 화학 반응과 동적 프로세스의 연구에도 널리 사용된다. 분자의 구조 변화, 분자 간 상호작용, 분자 운동 등을 추적하여 화학 반응 메커니즘을 해명하고, 분자 동역학에 대한 정보를 얻는 데에 활용된다.

(2) 단일 분자 분광법을 이용한 화학 반응 및 생체 분자의 동역학 연구

단일 분자 분광법은 화학 반응의 메커니즘을 연구하는 데에 활용된다.⁴⁹ 분자의 구조 변화, 상호작용, 운동 등을 실시간으로 관찰하여 화학 반응 경로를 추적하고 반응의 속도, 균형, 중간체 형성 등에 대한 동역학적 정보를 얻을 수 있다. 이를 통해 화학 반응의 메커니즘을 해명하고, 촉매 시스템, 반응 조건 등을 최적화하는 데에 활용할 수 있다. 둘째, 단일 분자 형광 측정을 통해 생체 분자의 동역학을 연구할 수 있다. 생체 분자의 구조 변화, 활동, 상호작용 등을 단일 분자 수준에서 연구하여 생체 반응 메커니즘을 이해하고 생체 분자의 기능에 대한 통찰을 얻을 수 있다. 이를 통해 약물 디자인, 질병 치료 및 진단 방법 개발 등에 활용할 수 있다. 셋째, 이 방법은 분자의 운동과 확산 현상을 연구하는 데에도 활용된다. 분자의 위치 이동, 회전, 확산 등을 추적하고 분자 간 상호작용, 표면 효과 등에 대한 정보를 얻을 수 있다. 이를 통해 나노재료, 촉매 시스템, 분자 기계 등 다양한 분야에서의 운동 및 확산 현상을 이해하고, 이를 기반으로 효율적인 시스템 설계에 활용할 수 있다.

(3) 단일 분자 형광 분석을 통한 생물학적 프로세스 연구

단일 분자 형광 분석은 생물학적 프로세스 연구에 매우 유용하게 활용되는 도구이다.⁵⁰ 첫째, 단백질 상호작용은 생물학적 프로세스의 핵심이다. 단일 분자 형광 분석은 단일 단백질 상호작용을 통해 단백질의 결합 파트너, 결합 강도, 상호작용 기구 등을 연구할 수 있다. 이는 단백질 네트워크, 신호전달 경로, 세포 신호 전달 등을 이해하는 데에 도움을 준다. 둘째, 단일 분자 형광 분석은 DNA의 구조, 염기 서열 상호작용, 결합 효소 활동 등을 연구하는 데에도 활용된다. 예를 들어, 단일 분자 DNA 분석은 DNA 복제, 유전자 발현, 유전자 조작 기술 등을 이해하는 데에 중요한 역할을 한다. 또한, 단일 분자 DNA 분석은 DNA 결합 단백질의 상호작용과 효소 작용에 대한 세부적인 메커니즘을 연구하는 데에도 사용된다. 셋째, 단일 분자 형광 분석은 세포 내에서 일어나는 생리학적 프로세스를 이해하는 데에도 도움을 준다. 세포 내에서 단일 분자의 이동, 신호전달, 단백질의 규모 변화 등을 추적하여 세포 내 신호전달 경로, 세포 운동, 세포 분열 등을 연구할 수 있다. 이는 암세포의 동작 연구, 면역 반응의 이해, 세포 신호 전달 기계의 조사 등에 중요한 정보를 제공한다.

(4) 단일 분자 분광법을 이용한 나노과학 및 재료 과학 연구

첫째, 단일 분자 분광법은 나노소자의 광학적, 전기적, 자기적 특성 등을 연구하는 데에 사용된다. 단일 분자의 발광, 흡수, 형광 수명, 전하 전송 등을 분석하여 나노소자의 성능과 안정성을 평가할 수 있다. 이는 나노전자소자, 광전자소자, 센서 등 다양한 나노기술의 개발과 최적화에 기여한다. 둘째, 단일 분자 분광법은 나노재료의 광학적, 전기적, 자기적 특성을 이해하는 데에도 사용된다. 단일 분자의 발광, 흡수, 형광 수명 등을 통해 나노재료의 광학적 특성을 분석하고, 분자 간 상호작용, 에너지 전달 등을 연구할 수 있다. 이는 나노재료의 설계, 합성 및 응용 분야에서 중요한 역할을 한다. 셋째, 이 방법은 나노스케일 장치의 동작과 성능을 이해하는 데에도 사용된다. 나노스케일 장치에서 단일 분자의 이동, 상호작용, 전하 전송 등을 연구하여 나노장치의 기능과 효율성을 평가할 수 있다. 이는 나노스위치, 나노센서, 나노바이오소자 등 다양한 응용 분야에서 중요한 역할을 한다. 넷

째, 단일 분자 분광법은 나노재료 및 나노구조의 성장과 조립 메커니즘을 연구하는 데에도 사용된다. 단일 분자의 성장 동력학, 조립 경로, 표면 상호작용 등을 분석하여 나노재료 및 나노구조의 제어와 조작을 가능하게 한다. 이는 나노소재 합성 및 나노구조 제어에 대한 이해를 높이고, 새로운 나노재료 및 나노구조의 설계와 개발을 돕는다.^{51,52}

6) 단일 분자 분광법 최신 연구 동향

(1) 단일 분자 분광법의 시간 분해 및 초고속 기술 개발

단일 분자 분광법의 시간 분해 및 초고속 측정 기술은 지속적으로 발전하고 있다. 예를 들어 첫 번째 예로 초고속 단일 분자 분광법은 단일 분자의 동력학 및 상호작용을 밀리초(millisecond)에서 나노초(nanosecond) 단위로 해결하는 기술이다. 최근에는 펄스 레이저 및 펄스형 광원과 결합된 단일 분자 분광법 기술이 개발되었으며, 이를 통해 초고속 프로세스의 연구가 가능해졌다. 둘째, 단일 분자 분광법과 컴퓨팅 기술의 통합은 분자 동력학 및 상호작용 연구를 위한 분석 속도와 정확도를 향상시키는 데에 중요한 역할을 한다. 최신 기술 동향은 기계 학습 및 인공지능을 활용하여 단일 분자 데이터를 실시간으로 처리하고 분석하는 것이다. 셋째, 단일 분자 분광법을 다양한 기술과 결합하여 멀티모달 분석을 수행하는 기술도 발전하고 있다. 예를 들어, 단일 분자 형광 분석과 단일 분자 분광학적 센서를 결합하여 분자의 형광 특성과 환경 변화에 따른 분자의 표면 상호작용, 온도, 압력 등을 동시에 측정할 수 있는 기술이 개발되었다. 넷째, 단일 분자 분광법은 고해상도 이미징 기술과 결합하여 현미경 이미지의 고해상도, 정밀도 및 공간 분해능을 향상시키는 방향으로 발전하고 있다. 최신 연구는 광학 현미경을 기반으로 한 단일 분자 분광법과 슈퍼 해상도 현미경 기술을 융합하여 분자 및 생체 분자의 정확한 위치, 구조 및 동작을 고해상도로 시각화할 수 있는 기술을 개발하고 있다.

(2) 광스위치 및 광센서를 활용한 단일 분자 연구

단일 분자 분광법에서 광스위치 및 광센서를 활용한 단일 분자 연구는 다양한

최신 동향이 있다.⁵³ 첫째, 광스위치는 빛의 자극에 의해 전환되는 분자이다. 최신 연구는 광스위치 분자를 사용하여 단일 분자의 화학적, 구조적 상태를 빛의 자극에 따라 제어하는 방법을 연구하고 있다. 이를 통해 단일 분자의 활성화, 비활성화, 형태 변화 등을 정밀하게 제어하고 연구할 수 있다. 둘째, 광센서는 빛의 변화에 민감하게 반응하는 분자 또는 나노구조로 구성된 센서이다. 최근 연구에서는 광센서를 사용하여 환경 조건의 변화에 따른 단일 분자의 광학적 신호를 감지하는 방법을 개발하고 있다. 이를 통해 단일 분자의 환경 변화, 상호작용, 결합 등을 실시간으로 감지하고 분석할 수 있다. 셋째, 최근에는 이 두가지 광스위치와 광센서를 결합한 시스템을 개발하여 단일 분자의 상호작용 및 변화를 동시에 조사하는 방법을 연구하고 있다. 이를 통해 단일 분자의 활성화, 형태 변화, 환경 변화에 따른 광학적 신호를 동시에 관찰하고 해석할 수 있다. 넷째, 광스위치와 광센서를 활용하여 단일 분자의 동적인 변화를 실시간으로 관찰하고 분석하는 방법도 개발하고 있다.

(3) 다중 분자 상호작용을 다루는 신기술의 개발

단일 분자 분광법을 이용하여 다중 분자 상호작용을 다루는 신기술은 계속해서 발전하고 있다.⁵⁴ 첫째, 단일 분자 분광법을 활용하여 다중 색상 형광 분자를 동시에 분석하는 기술이 개발되고 있다. 이를 통해 여러 개의 단일 분자 상호작용을 동시에 관측하고 분석할 수 있으며, 다중 분자 간의 상호작용 네트워크를 이해하는 데 도움이 된다. 둘째, 단일 분자 분광법과 공초점 현미경을 결합한 기술이 개발되어 단일 분자 상호작용을 고해상도로 시각화할 수 있는 기능을 제공한다. 이를 통해 다중 분자 간의 상호작용, 클러스터 형성, 분자 이동 등을 관찰하고 분석할 수 있다. 셋째, 다수의 단일 분자를 배열 형태로 구성하여 상호작용을 연구하는 기술이 개발되고 있다. 이를 통해 다중 분자 간의 상호작용을 시스템 수준에서 이해할 수 있으며, 분자의 동역학, 역학, 구조 등을 다양한 관점에서 연구할 수 있다. 넷째, 단일 분자 분광법과 마이크로유체 시스템을 통합하여 다중 분자 상호작용을 효과적으로 다룰 수 있는 플랫폼이 개발되고 있다. 이를 통해 다중 분자 간의 상호작용을 미세한 규모에서 조절하고 조사할 수 있으며, 공간적 제어와 시간적 해상도를 향상시켜 복잡한 분자 네트워크의 이해를 돕는다.

7) 단일 분자 분광법에 대한 논의

(1) 단일 분자 분광법의 한계와 도전 과제

단일 분자 분광법은 많은 장점을 가지고 있지만, 몇 가지 한계와 도전 과제가 있다. 첫째, 단일 분자의 신호를 검출하기 위해 매우 민감한 감지 시스템이 필요하다. 그러나 환경적인 잡음이나 광학적인 잡음 등으로 인해 신호 대 잡음 비율이 낮아질 수 있다. 이로 인해 작은 신호를 신뢰할 수 없거나 잘 구별할 수 없게 된다. 둘째, 단일 분자 분광법은 한 번에 하나의 분자를 분석하는 방법이기 때문에 대량의 데이터를 수집하는 데에는 시간이 오래 걸릴 수 있다. 특히 복잡한 시스템에서 다중 분자 상호작용을 연구할 경우, 많은 시간과 노력이 필요할 수 있다. 셋째, 단일 분자를 정확하게 검출하고 식별하는 것은 도전적인 과제이다. 특히 매우 낮은 농도에서 단일 분자를 검출하거나 분리해야 할 때에는 기술적인 어려움이 있을 수 있다. 넷째, 이 방법에서는 분자의 환경을 정밀하게 제어하는 것이 중요하다. 분자의 위치, 온도, 환경 조성 등을 정확하게 조절하는 것은 어려운 과제이다. 특히 생체 내에서의 단일 분자 연구에서는 환경 제어의 어려움이 큰 문제가 될 수 있다. 다섯째, 단일 분자 분광법으로 얻은 많은 데이터를 효과적으로 분석하고 해석하는 것은 어렵다. 다중 분자 상호작용의 복잡성을 이해하고 정량화하는 것은 어려운 문제이며, 데이터 분석 알고리즘 및 모델링 기법의 발전이 필요하다.

(2) 새로운 기술 및 분석 방법의 개발을 통한 발전 가능성

단일 분자 분광법에서의 발전 가능성은 다음과 같다. 첫째, 단일 분자의 동력학적인 특성을 연구하기 위해 초고속 단일 분자 분광법이 개발되고 있다. 둘째, 단일 분자 이미지 분석 기법은 단일 분자의 위치, 형태, 이동 등을 정확하게 추출하고 분석하여 단일 분자의 구조와 상호작용을 상세하게 이해할 수 있으며, 단일 분자 레벨에서의 다양한 생물학적 프로세스를 연구할 수 있다. 셋째, 단일 분자의 스펙트럼 정보를 분석하는 단일 분자 스펙트로스코피 기술은 분자의 환경 변화, 구조 변화, 상호작용 등을 정밀하게 연구할 수 있는 도구이다. 새로운 형광 태그, 형광 단백질, 레이저 기술 등의 개발을 통해 단일 분자의 스펙트럼 정보를 더 정확하게

측정하고 해석할 수 있게 된다. 넷째, 마이크로 및 나노 장치를 이용한 단일 분자 분석 기술은 단일 분자의 위치 제어, 환경 제어, 상호작용 조절 등을 가능하게 한다. 나노 포인트 배열, 나노 구조체, 마이크로유체 시스템 등의 개발을 통해 단일 분자 연구의 정밀도와 효율성을 향상시킬 수 있다. 다섯째, 단일 분자 분광법으로 얻은 방대한 양의 데이터를 효과적으로 분석하고 해석하기 위해 기계학습과 데이터 분석 기술이 활용될 수 있다. 데이터 마이닝, 패턴 인식, 신경망 모델 등의 기계 학습 알고리즘을 적용하여 단일 분자의 특성을 정량화하고 상호작용 패턴을 식별할 수 있게 된다. 이러한 새로운 기술 및 분석 방법의 개발은 단일 분자 분광법의 발전을 가속화하고 다양한 분야에 확장 가능성을 제공한다. 이를 통해 단일 분자 연구의 정밀도, 감도, 신뢰성이 향상되며, 단일 분자 수준에서의 다양한 과학적, 응용적 연구에 새로운 가능성이 열릴 것으로 기대된다.

8) 단일 분자 분광법 결론

단일 분자 분광법은 분자의 개별적인 특성을 연구하는 데에 매우 유용한 도구이다. 최근의 연구 동향과 기술의 발전을 고려할 때, 단일 분자 분광법은 생물학, 화학, 재료과학 등 다양한 분야에서 더욱 중요한 역할을 할 것으로 예상된다. 향후 연구는 단일 분자 분광법의 높은 해상도와 정확성을 유지하면서 더 복잡한 시스템에 대한 연구를 확장하는 방향으로 발전할 것으로 전망된다.

3. 분자 영상법

1) 분자 영상법 요약

분자 영상법은 분자 수준에서의 광학적 특성을 고해상도로 조사하는데에 중요한 도구로 사용된다. 이 분야는 다양한 분광 기술을 이용하여 미세 영역에서 분자의 화학적, 구조적, 및 상호작용적 특성을 연구하는 데에 기여하고 있다. 본 논문은 분자 영상법의 다양한 기술과 실험적 방법에 대해 종합적으로 검토하고, 최신 연구 동향과 주요 응용 분야에 대해 논의한다.

2) 분자 영상법 소개

(1) 분자 영상법 개념과 목표

분광 영상법은 분광학과 영상학을 결합한 기술로, 샘플의 공간적인 분포와 분광 정보를 동시에 얻을 수 있는 분석 기법이다. 이 기법은 분광 정보와 이미지 정보를 동시에 획득하여 샘플의 구성 요소, 화학적 성질, 구조, 상태 등에 대한 상세한 정보를 얻을 수 있다.

분광 영상법은 다양한 형태로 발전되어 왔다. 일반적으로는 샘플을 특정 파장의 광원으로 조사하고, 해당 파장의 분광 정보를 픽셀 단위로 기록하여 분광 영상을 생성한다. 이를 통해 샘플의 각 지점에서의 분광 정보를 시각화하고, 샘플의 공간적인 변화 및 분포를 분석할 수 있다.

분광 영상법은 다양한 분야에서 활용된다. 예를 들어, 생명과학 분야에서는 세포, 조직, 생체 분자 등의 구성 요소와 상호작용, 활동을 분석할 수 있다. 재료 과학 분야에서는 나노입자, 다층 박막 등의 구조와 특성을 연구할 수 있다. 환경과학, 의학, 식품 과학 등 다양한 응용 분야에서도 활용되고 있다.

분광 영상법은 고해상도, 고감도, 고정량성 등의 장점을 가지며, 표본의 공간적인 분포와 화학적 특성에 대한 풍부한 정보를 제공할 수 있다. 따라서 다양한 분석 및 연구에 활용되며, 더욱 발전된 기술과 응용 분야의 확장이 기대된다.

(2) 고해상도 분광 기법의 중요성과 장점

고해상도 분광 기법은 분자 이미징에서 매우 중요한 역할을 한다.⁵⁵ 첫째, 고해상도 분광 기법은 분자 수준의 세부 정보를 얻을 수 있다. 이는 분자의 공간 분포, 화학적 특성, 구조 등을 높은 해상도로 관찰할 수 있음을 의미한다. 이는 분자의 작은 변화나 상호작용을 감지하고 분석하는 데에 매우 유용하다. 둘째, 고해상도 분광 기법은 여러 파라미터를 동시에 분석할 수 있다. 예를 들어, 단일 분자 분광 기법을 이용하여 단일 분자의 형광, 흡수, 교차 상호작용 등을 동시에 측정할 수 있다. 셋째, 고해상도 분광 기법은 실시간 모니터링이 가능하다. 분자의 동적인 변화나 반응을 실시간으로 관찰하고 분석할 수 있어, 생체 내에서의 화학 반응, 생물

과정 등을 실시간으로 이해하는 데에 도움을 준다. 넷째, 고해상도 분광 기법은 비파괴적으로 샘플을 분석할 수 있다. 이는 샘플을 파괴하지 않고도 분자의 특성을 분석할 수 있으므로, 반복적인 분석이 가능하고, 소규모 샘플이나 귀중한 샘플의 분석에 유리하다. 따라서 형광 표지자를 부착할 때 생길 수 있는 문제점들로부터 자유롭다. 다섯째, 고해상도 분자 이미징은 다양한 응용 분야에서 활용된다. 생물학, 의학, 재료 과학, 화학 등에서 분자의 구조, 상호작용, 동역학, 화학 반응 등을 연구하는 데에 활용된다.

(3) 다양한 분자 이미징 기술의 개요

분자 이미징은 분자의 위치, 분포, 상호작용, 활동 등을 시각화하는 기술로, 다양한 분야에서 활용된다. 다음은 몇 가지 주요한 분자 이미징 기술의 개요이다.

형광 이미징(Fluorescence Imaging): 형광 분자를 이용하여 샘플 내의 분자를 시각화하는 기술이다.⁵⁶ 형광 분자는 특정 파장의 광을 흡수하고, 다른 파장의 광을 방출하여 시각화된다. 형광 프로브를 사용하여 특정 분자나 세포 구성 요소를 표지할 수 있다.

양자점 이미징(Quantum Dot Imaging): 양자점은 크기가 나노미터 스케일인 반도체 입자로, 형광 특성을 가지며 광학적으로 안정하게 작동한다. 양자점은 형광 색상 조절이 가능하고, 높은 밝기와 장기간 안정성을 제공하여 형광 이미징에 유용하다.⁵⁷

단일 분자 이미징(Single-Molecule Imaging): 단일 분자의 위치와 동작을 추적하여 분자의 개별 동작을 연구하는 기술이다. 형광 현미경과 결합하여 단일 분자의 광 발광을 감지하고, 분자의 활동, 상호작용, 구조 등을 분석할 수 있다.⁵⁸

자기 공명 이미징(Magnetic Resonance Imaging, MRI): 자기장을 이용하여 샘플 내의 분자를 이미징하는 기술이다. 주로 의학 분야에서 사용되며, 높은 해상도와 조직 내 분자의 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다.⁵⁹

양자 이미징(Quantum Imaging): 양자 역학 원리를 이용하여 분자의 이미지를 획득하는 기술이다. 양자 역학적 성질을 이용하여 높은 해상도와 정밀한 분자 정보를 획득할 수 있다.⁶⁰

현미경 이미징(Microscopy Imaging): 광학 현미경을 이용하여 분자 또는 세포

수준에서 이미지를 획득하는 기술이다. 현미경은 고해상도, 초해상도, 형광 현미경 등 다양한 유형이 있으며, 분자의 위치, 형태, 동작 등을 관찰할 수 있다.⁶¹

이러한 분자 이미징 기술들은 생명과학, 의학, 재료 과학, 화학 등 다양한 분야에서 분자 수준의 정보를 얻기 위해 활용되고 있다. 각 기술은 각자의 특징과 장점을 가지고 있으며, 연구 및 응용 분야에 따라 선택되어 사용된다.

3) 분자 이미징의 기본 원리

(1) 광학 현미경과 분광법의 융합

광학 현미경과 분광법의 융합은 분자 이미징 분야에서 많이 사용되는 중요한 접근 방법이다.⁶² 이는 광학 현미경을 통해 샘플의 구조와 형태를 시각화하고, 동시에 분광법을 통해 분자의 특성과 상호작용을 분석하는 것을 의미한다. 즉, 광학 현미경은 빛을 사용하여 샘플을 시각화하는데, 이를 통해 셀 수준에서 분자의 위치, 형태, 동작 등을 관찰할 수 있다. 광학 현미경의 고해상도 이미징 기술들은 셀 내부의 세부 구조까지 관찰할 수 있는 능력을 갖추고 있다. 그런데, 분광법은 빛과 물질의 상호작용을 분석하는 기술로, 분자의 흡수, 발광, 산란 등 광 스펙트럼 특성을 측정하여 분자의 특성을 파악한다. 분광법은 분자의 구성, 환경 조건, 상호작용 등을 연구하는 데 매우 유용하다.

광학 현미경과 분광법의 융합은 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 형광 현미경을 사용하여 특정 형광 프로브를 표지한 분자를 시각화하고, 분광법을 이용하여 해당 분자의 형광 스펙트럼을 분석할 수 있다. 또는 분광법을 사용하여 분자의 흡수, 발광, 라만 산란 등의 특성을 분석하면서, 동시에 광학 현미경을 통해 샘플의 형태와 위치를 관찰할 수도 있다.

(2) 광원과 광학 시스템의 최적화

분자 이미징에서 광원과 광학 시스템은 매우 중요한 역할을 한다. 이들을 최적화하는 것은 이미지 품질과 신호 대 잡음 비율(SNR)을 향상시키는 데 도움이 된다. 다음은 광원과 광학 시스템의 최적화를 위한 몇 가지 중요한 방법들이다.⁶³

광원 최적화: 광원의 적절한 선택은 이미지의 밝기, 대비 및 SNR에 영향을 미친다. 광원의 강도, 파장, 안정성 등을 고려하여 특정 애플리케이션에 맞는 광원을 선택해야 한다. 또한 광원의 조명 형태를 조절하여 샘플에 균일하게 광을 조사할 수 있는 광학 시스템을 구축해야 한다.

필터링과 분광기 최적화: 적절한 필터링 및 분광기 선택은 이미지의 대비와 SNR을 향상시키는 데 중요하다. 특정 파장 범위의 빛을 통과시키는 필터를 사용하거나, 분광기의 분해능과 감도를 최적화하여 원하는 신호를 최대화하고 잡음을 최소화할 수 있다.

광학 시스템 정렬과 교정: 광학 시스템의 정렬과 교정은 이미지의 해상도와 품질을 향상시키는 데 중요하다. 광원, 렌즈, 필터 등 각 요소의 정확한 위치와 방향을 조절하여 광원으로부터 샘플로의 광을 최적으로 모으고, 이미지를 정확하게 형성할 수 있도록 해야 한다.

적절한 검출기 선택: 적절한 검출기를 선택하는 것도 중요하다. 검출기의 감도, 노이즈 수준, 다중 채널 감지 등을 고려하여 최적의 검출 성능을 얻을 수 있다. 다중 픽셀 배열 검출기나 싱글 포토 검출기 등의 선택은 사용하는 분자 이미징 기술과 응용 분야에 따라 달라질 수 있다.

이러한 최적화 방법은 특정 분자 이미징 기술과 응용 분야에 따라 다소 다를 수 있다. 따라서 특정 애플리케이션에 가장 적합한 광원과 광학 시스템을 선택하고 최적화하기 위해 실험 및 연구를 통해 광학 시스템을 세밀하게 조정해야 한다.

(3) 미세 영역에서의 샘플 처리와 조작 방법

분자 이미징에서 미세 영역에서의 샘플 처리와 조작은 정밀한 제어와 조작이 필요한 중요한 단계이다. 다음은 일반적으로 사용되는 몇 가지 기술과 방법이다.

마이크로 플루이드스(Microfluidics): 마이크로 플루이드스는 미세 유체 흐름을 사용하여 샘플을 조작하고 처리하는 기술이다. 미세 채널 네트워크를 통해 작은 샘플 양을 정밀하게 이동, 혼합, 분리할 수 있다. 이를 통해 시간과 공간 해상도가 높은 분자 이미징이 가능해진다.

마이크로 조작기기(Micro Manipulation Devices): 마이크로 조작기기는 미세한 크기의 샘플을 정밀하게 조작하는 데 사용된다. 옵티컬 트랩, 마이크로 핀셋, 마이

크로 포스터 등의 기기를 사용하여 단일 분자 또는 미세 구조물을 위치 조절하거나 조작할 수 있다.

표면 기반 조작: 분자 이미징에서는 종종 표면에 샘플을 고정하고 처리하는 것이 필요하다. 표면에 샘플을 고정시키기 위해 다양한 방법을 사용할 수 있으며, 이는 표면 코팅, 셸퓨전, 마이크로패턴화 등이 포함된다.

광학 조작: 광학 조작은 분자 이미징에서 미세한 영역에서 샘플을 제어하는 데 사용된다. 광학 현미경과 광학 트랩을 사용하여 광선을 조작하고, 레이저 주사형 이미징 등의 기법을 사용하여 정밀한 광학 조작을 수행할 수 있다.

화학적 처리: 일부 샘플은 화학적인 처리가 필요한 경우가 있다. 이는 샘플의 형광 표지체 결합, 특정 반응의 유도, 표면 처리 등을 포함할 수 있다.

이러한 방법과 기술을 사용하여 분자 이미징에서 미세 영역에서의 샘플 처리와 조작을 수행하면, 미세한 공간에서 정밀한 분자 관찰과 조작이 가능해진다. 이는 분자 이미징 연구와 응용에 중요한 역할을 한다.

4) 분자 영상법의 주요 응용 분야

(1) 생물학적 시스템에서의 분자 상호작용 연구

분자 이미징은 생물학적 시스템에서 분자 상호작용 연구에 귀중한 도구로 사용된다. 다음은 몇 가지 주요 응용 분야이다.

단백질-단백질 상호작용 연구: 단백질은 생물학적 프로세스에서 중요한 역할을 담당하며, 다른 단백질과의 상호작용을 통해 기능을 수행한다. 분자 이미징 기술을 사용하여 단백질-단백질 상호작용을 실시간으로 관찰하고 이해할 수 있다. 이를 통해 단백질 상호작용의 역할, 메커니즘, 동역학 등을 연구할 수 있다.⁶⁴

단백질-핵산 상호작용 연구: 단백질과 핵산 간의 상호작용은 유전자 발현과 조절, RNA 처리, 단백질 합성 등에 관여한다. 분자 이미징을 사용하여 단백질-핵산 상호작용을 시각화하고, 상호작용 위치, 강도, 동역학 등을 연구할 수 있다.⁶⁵

세포 내 신호 전달 연구: 세포 내에서 다양한 신호 전달 네트워크가 활성화되어 생물학적 프로세스가 조절된다. 분자 이미징을 사용하여 세포 내에서 신호 전달

경로, 신호 분자의 동적 변화, 신호 전달 단계의 연결 등을 연구할 수 있다.⁶⁶

약물 타깃팅 및 상호작용 연구: 분자 이미징은 약물의 효과와 타깃팅을 연구하는 데에도 활용된다. 특정 약물과 그 타깃 사이의 상호작용을 시각화하고, 약물의 효과와 동작 메커니즘을 이해하는 데 도움을 준다.⁶⁷

이러한 분야에서 분자 이미징은 실시간 및 공간 해상도가 높은 정보를 제공하여 분자 상호작용의 기능과 조절 메커니즘을 탐색하는 데에 중요한 역할을 한다.

(2) 화학적 반응 및 분자 동력학 연구

분자 이미징은 화학적 반응 및 분자 동력학 연구에도 널리 활용된다.⁶⁸

화학 반응 모니터링: 분자 이미징은 화학 반응을 실시간으로 모니터링하고 이해하는 데에 유용하다. 화학 반응의 시간 경과에 따른 분자의 변화를 시각화하여 반응의 진행과 속도를 추적할 수 있다. 이를 통해 화학 반응 메커니즘, 중간체 형성 및 분해 과정, 화학 반응의 동역학 등을 연구할 수 있다.

화학 센서 개발: 분자 이미징은 화학 센서의 개발에도 활용된다. 특정 화학 물질에 반응하는 분자 프로브를 사용하여 화학 물질의 존재 및 농도를 감지할 수 있다. 이를 통해 화학적 신호를 광학적으로 변환하여 분자 레벨에서의 화학 분석이 가능해진다.

분자 동력학 연구: 분자 이미징은 분자의 동력학적 특성을 연구하는 데에도 사용된다. 분자의 운동, 상호작용, 확산 등을 시간과 공간적으로 해석할 수 있어 분자의 동작 메커니즘을 이해하는 데에 도움을 준다. 이를 통해 화학 반응 경로, 분자 운동의 특성, 환경 요인의 영향 등을 조사할 수 있다.

분자 상호작용 연구: 분자 이미징은 분자 간의 상호작용을 연구하는 데에도 중요한 도구로 활용된다. 분자 간의 상호작용을 시각화하여 분자 간의 결합, 분리, 변형 등을 관찰하고 이해할 수 있다. 이를 통해 분자 상호작용의 역할, 특성, 동역학 등을 연구할 수 있다.

이러한 분야에서 분자 이미징은 분자 수준에서의 화학적 반응과 동력학을 이해하는 데에 중요한 도구로 사용된다. 고해상도, 실시간 및 비파괴적인 정보 제공으로 인해 분자 동작의 연구와 응용에 큰 도움을 주고 있다.

(3) 나노구조물질과 재료의 화학적, 구조적 특성 연구

분자 이미징은 나노구조물질과 재료의 화학적 및 구조적 특성 연구에도 널리 활용된다.

나노입자 및 나노구조물질의 표면 분석: 분자 이미징은 나노입자와 나노구조물질의 표면 상태와 구조를 연구하는 데에 사용된다. 플라즈몬 공명 현상을 기반으로 한 분자 이미징 기법을 통해 나노입자의 크기, 형태, 분포, 표면 플라즈몬 공명 특성 등을 고해상도로 분석할 수 있다.

재료의 화학적 반응 모니터링: 분자 이미징은 재료의 화학적 반응을 연구하는 데에도 활용된다. 나노구조물질의 표면에서 일어나는 화학 반응을 분자 단위로 관찰하여 반응 경로, 중간체 형성, 화학적 변화 등을 연구할 수 있다. 이를 통해 재료의 화학적 특성과 반응 메커니즘을 이해하는 데에 기여한다.

구조 변화 및 성장 모니터링: 분자 이미징은 재료의 구조 변화와 성장 모니터링에도 활용된다. 나노구조물질의 성장 과정을 실시간으로 관찰하여 입자의 크기, 형태, 구조의 변화, 결정성장 등을 연구할 수 있다. 이를 통해 재료의 성장 메커니즘과 구조 변화에 대한 이해를 높일 수 있다.

화학적, 구조적 특성 연구: 분자 이미징은 나노구조물질의 화학적 및 구조적 특성을 연구하는 데에도 활용된다. 분자 프로브를 이용하여 특정 화학적, 구조적 특성을 탐지하고 분석할 수 있다. 이를 통해 재료의 화학적 조성, 결정 구조, 표면 상태 등을 연구하고 재료의 성질과 기능에 대한 이해를 개선할 수 있다.

(4) 의료 진단 및 조직 영상 분석

분자 이미징은 의료 진단 및 조직 영상 분석 분야에서 많은 관심을 받고 있다. 다음은 분자 이미징이 주요하게 사용되는 응용 연구 분야이다.

암 진단 및 조직 영상 분석: 분자 이미징은 암 진단과 조직 영상 분석에 중요한 역할을 한다. 특정 분자 표지체를 사용하여 종양의 형성, 크기, 위치, 침윤 정도 등을 탐지하고 평가할 수 있다. 분자 이미징은 종양의 생체 내 분포와 거동을 고해상도로 관찰하고 종양의 특성을 분석하여 정확한 진단과 예후 예측을 돕는 데에 기여한다.⁶⁹

약물 전달 및 효과 평가: 분자 이미징은 약물 전달 시스템과 약물 효과를 평가하는 데에도 사용된다. 특정 분자 표지체를 사용하여 약물 전달 시스템의 목표 조직이나 세포 내 분포를 추적하고 약물의 효과를 실시간으로 모니터링할 수 있다. 이를 통해 약물 전달의 효율성과 효과를 평가하고 개선하는 데에 기여한다.⁷⁰

신경계 조직 영상 분석: 분자 이미징은 신경계 조직의 영상 분석에도 활용된다. 신경성장, 신경세포 연결, 신경전달물질 분포 등을 관찰하고 연구할 수 있다. 특정 분자 표지체를 사용하여 신경계 조직의 생리적, 생화학적 상태를 탐지하고 신경의 성장과 연결에 대한 이해를 높이는 데에 기여한다.⁷¹

면역학적 조직 영상 분석: 분자 이미징은 면역학적 조직 영상 분석에도 사용된다. 면역반응, 면역세포 분포, 염증 상태 등을 관찰하고 연구할 수 있다. 특정 항체 표지체를 사용하여 면역반응과 면역세포의 상호작용을 분석하고 면역학적 조직의 특성을 평가하는 데에 기여한다.⁷²

5) 분자 영상법 분야의 최신 연구 동향

(1) 고해상도 분광법을 위한 광학 현미경 기술 개발

분자 이미징에서 고해상도 분광법을 위한 광학 현미경 기술은 정밀한 분광 정보를 획득하고 분자의 광학적 특성을 조사하기 위해 중요한 역할을 한다. 다양한 광학 현미경 기술이 개발되었는데, 여기에는 다음과 같은 기술들이 포함된다:

광학 현미경 해상도 향상 기법: 고해상도 분광법을 위해 광학 현미경의 해상도를 향상시키는 다양한 기법이 개발되었다. 이러한 기법에는 구조조명 현미경, 고해상도 광학 현미경, 초해상도 광학 현미경 등이 포함된다. 이러한 기술은 광원 및 검출기의 최적화, 광파장 플립, 초해상도 이미징, 광섬유를 활용한 광학 현미경 등 다양한 기법을 활용하여 분광법의 고해상도를 달성하는 데에 기여한다.⁷³

표지체 기반 분광법: 분자 이미징에서는 특정 분자 표지체를 사용하여 분자의 광학적 특성을 조사한다. 이러한 표지체는 분자의 특정 기능 또는 특성을 반영하는 발광 물질, 흡수 물질 등으로 구성된다. 표지체 기반 분광법은 발광 또는 흡수 스펙트럼을 통해 분자의 구조, 상호작용, 환경 변화 등을 분석하는 데에 사용된다.

최근에는 광학 현미경과 표지체 기반 분광법을 결합하여 고해상도 분광 이미징을 수행하는 기술도 개발되고 있다.⁷⁴

다차원 분광법: 다차원 분광법은 분자의 광학적 특성을 더 상세하게 조사하기 위해 개발된 기술이다. 이는 분광법을 다양한 파라미터(예: 파장, 펄스 폭, 펄스 간격, 광강도 등)에 대해 다차원 데이터로 획득하는 것을 의미한다. 다차원 분광법은 분자의 다양한 동역학적 특성과 구조를 더 정확하게 파악하는 데에 도움이 된다.⁷⁵

(2) 라만 분광법과 광학 현미경의 융합 기술 개발

분자 이미징에서 라만 분광법과 광학 현미경의 융합 기술은 분자의 구조, 화학적 특성 및 환경 변화 등을 더 상세하게 조사하는 데에 사용된다.⁷⁶ 이러한 융합 기술은 라만 분광법과 광학 현미경의 각각의 장점을 결합하여 고해상도, 화학적 특성 및 구조 정보를 동시에 획득할 수 있게 한다. 다음은 라만 분광법과 광학 현미경의 융합 기술 개발에 대한 몇 가지 예시이다.

라만 현미경(Raman microscopy): 라만 분광법과 광학 현미경을 결합한 기술로, 라만 분광법을 통해 분자의 진동 특성을 분석하고, 광학 현미경을 통해 샘플의 공간적 분포를 관찰한다. 이를 통해 분자의 화학적 특성과 구조, 그리고 이들의 공간적 분포에 대한 정보를 동시에 얻을 수 있다. 라만 현미경은 생물학적 시스템에서 단일 분자 분석, 조직 샘플에서의 화학 이미징 등 다양한 응용 분야에서 사용된다.⁷⁷

표면 강화 라만 분광법(Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, SERS) 현미경: SERS는 표면에 분자가 흡착될 때 라만 신호가 크게 증폭되는 현상을 이용한 기술이다. 이러한 현상을 이용하여 라만 신호의 감지 한계를 낮출 수 있으며, 광학 현미경과 결합하여 표면 위의 단일 분자를 라만 분광법으로 감지할 수 있는 고해상도 분석을 실현할 수 있다. SERS 현미경은 화학적 성분의 검출, 생물학적 분자 상호작용 연구 등에서 유용하게 활용된다.⁷⁸

퀀텀 라만 이미징(Quantum Raman Imaging): 퀀텀 라만 이미징은 높은 해상도의 라만 분광법을 위해 광학 현미경과 양자광학적 기술을 결합한 기술이다. 이 기술은 단일 분자 수준에서의 라만 신호를 감지하고 분석할 수 있으며, 광학 현미경

의 고해상도 이미징과 라만 분광법의 분자 특성 분석을 동시에 수행할 수 있다. 이를 통해 단일 분자의 화학적 특성, 구조, 상호작용 등을 상세히 조사할 수 있다.⁷⁹

이러한 라만 분광법과 광학 현미경의 융합 기술은 분자 이미징 분야에서 분자의 화학적, 구조적 특성 및 상호작용을 더욱 정밀하게 연구할 수 있는 강력한 도구로 활용될 것으로 예상된다.

6) 분자 영상법에 대한 논의

(1) 분자 영상법의 한계와 도전 과제

분자 이미징 기술은 많은 장점과 가능성을 가지고 있지만, 몇 가지 한계와 도전 과제도 존재한다. 이러한 한계와 도전 과제는 다음과 같다.

공간적 해상도 한계: 분자 이미징은 매우 높은 공간적 해상도를 요구하는 경우가 많다. 하지만 광학 현미경의 빛의 파장에 의해 제한되며, 분자의 크기보다 작은 구조를 분해할 수 없는 한계가 있다. 따라서 더 높은 공간적 해상도를 달성하기 위해 새로운 광학 시스템 및 기법의 개발이 필요하다.⁸⁰

깊이 제한: 일부 분자 이미징 기술은 표본의 표면 근처에만 적용되거나, 깊은 샘플 내부의 분자를 분석하기 어렵다. 광섬유나 광자 채널링과 같은 기술을 이용하여 샘플의 깊이에 상관없이 분자 이미징을 수행할 수 있는 방법을 개발하는 것이 도전 과제이다.⁸¹

샘플 처리와 표지체 부착: 분자 이미징을 위해 샘플을 처리하고 특정 분자에 표지하는 과정은 복잡할 수 있다. 특히 생물 샘플의 경우 생체적인 조건을 유지하면서 적절한 처리 및 표지체 부착을 수행하는 것이 도전적이다. 개선된 샘플 처리 및 표지체 부착 기술의 개발이 필요하다.

데이터 처리와 분석: 분자 이미징은 대량의 데이터를 생성하고 분석해야 한다. 이러한 데이터 처리와 분석 과정은 복잡하며, 신뢰할 수 있는 결과를 도출하기 위해 적절한 알고리즘과 분석 방법의 개발이 필요하다.

멀티모달 분석: 단일 분자 이미징은 특정 분자의 특성을 분석하는 데에 유용하

지만, 여러 모드의 이미징 데이터를 결합하여 다양한 정보를 획득하는 멀티모달 분석에는 도전이 따른다. 다양한 이미징 기술을 통합하여 상호보완적인 정보를 얻을 수 있는 멀티모달 분석 방법의 개발이 필요하다.⁸²

이러한 도전과제를 극복하기 위해 연구자들은 더 나은 광학 시스템, 신뢰할 수 있는 데이터 처리 및 분석 기법, 효율적인 샘플 처리 및 라벨링 방법 등을 개발하고 있다. 이를 통해 분자 이미징 기술의 한계를 극복하고, 더 정확하고 포괄적인 분자 정보를 얻을 수 있는 가능성을 모색하고 있다.

(2) 기술 개선과 새로운 응용 분야를 통한 발전 가능성

분자 이미징 기술은 지속적으로 발전하고 있으며, 다양한 개선과 새로운 응용 분야를 통해 발전 가능성이 크다. 이에 대한 몇 가지 예시를 알아보자.

고해상도 이미징: 분자 이미징 기술은 고해상도 이미징을 위한 새로운 기법과 시스템의 개발을 통해 발전하고 있다. 광학 현미경, 초음파 현미경, 자기공명 이미징 등 다양한 기술이 통합되어 고해상도 이미징이 가능해지고 있다. 이를 통해 분자 및 생체 조직의 미세 구조를 보다 정확하게 관찰하고 분석할 수 있다.⁸³

멀티모달(Multimodal) 이미징: 멀티모달 이미징은 여러 가지 이미징 기술을 결합하여 상호 보완적인 정보를 얻을 수 있는 방법이다. 광학, 초음파, 자기공명 등 다양한 모달리티를 결합하여 분자 이미징의 감도와 정확도를 향상시키고, 다양한 정보를 획득할 수 있다. 이를 통해 생체 조직의 다양한 특성을 종합적으로 분석하고 진단의 정확성을 향상시킬 수 있다.⁸⁴

실시간 이미징: 분자 이미징의 실시간성은 매우 중요한 요소이다. 연속적인 이미징 취득 및 처리를 통해 실시간으로 생체 내에서 분자의 동적인 변화를 관찰하고 분석할 수 있다. 이를 통해 생물학적 프로세스의 동작 원리를 이해하고, 진단 및 치료에 실시간으로 적용할 수 있는 기술적인 발전이 가능하다.⁸⁵

정밀의학과 개인 맞춤형 치료: 분자 이미징은 개인의 생체 특성을 고려한 정밀의학 및 개인 맞춤형 치료에 많은 기여를 할 수 있다. 분자 신호의 정확한 분석을 통해 질병의 조기 진단, 약물의 효과 모니터링, 개인에 맞춤형 치료 계획 등을 구현할 수 있다.⁸⁶

이처럼 분자 이미징 기술은 고해상도, 멀티모달, 실시간성, 정밀의학과 개인 맞춤형

춤형 치료 등 다양한 개선과 새로운 응용 분야를 통해 발전 가능성을 가지고 있다. 이를 통해 인간의 건강 관리 및 질병 치료에 대한 기존의 제약을 극복하고, 더 정확하고 개인화된 의료 서비스를 제공할 수 있는 전망이 있다.

7) 분자 영상법 결론

분자 영상법은 고해상도로 분자의 광학적 특성을 조사하는데에 매우 유용한 도구이다. 다양한 분광 기술과 응용 분야의 발전을 고려할 때, 분자 영상법은 생물학, 화학, 재료과학 등 다양한 분야에서 핵심적인 기법으로 활용될 것으로 예상된다. 향후 연구는 더 높은 해상도와 더 넓은 분석 범위를 갖는 기술의 개발과 함께, 다양한 응용 분야에서의 활용을 확장하여 분자 영상법의 가능성을 더욱 발전시킬 것으로 전망된다.

4. 플라즈몬 분광법

1) 플라즈몬 분광법 요약

플라즈몬 분광법은 금속 표면에서의 플라즈몬 공명을 이용하여 분자의 광학적 특성을 조사하는 데에 중요한 도구로 사용된다. 이 분야는 플라즈몬 공명 현상을 이용하여 나노구조물의 표면 감지, 단일 분자 분석, 화학 반응 역학 등 다양한 응용분야에서 활발한 연구가 이루어지고 있다. 본 논문은 플라즈몬 분광법의 다양한 기술과 실험적 방법에 대해 종합적으로 검토하고, 최신 연구 동향과 주요 응용 분야에 대해 논의한다.

2) 플라즈몬 분광법 소개

(1) 플라즈몬 분광법의 개념과 원리

플라즈몬 분광법은 플라즈몬이라 불리는 표면 플라즈몬 공명을 이용하여 분광

분석을 수행하는 기술이다. 플라즈몬은 금속 표면과 빛이 상호작용하여 발생하는 표면 전자파의 진동 모드이다. 이러한 표면 플라즈몬 공명은 주변 환경의 굴절률 변화나 분자의 흡수, 발광 등과 상호작용하여 분광 정보를 얻을 수 있다.

금속 표면에 특정한 파장의 빛이 조사되면, 표면과 빛 사이에서 플라즈몬 공명이 발생한다. 플라즈몬은 금속 표면과 주변 매질 사이의 전자-전자 상호작용으로 인해 발생하는 표면 전자파의 진동 모드이다. 이 공명은 플라즈몬 주파수에 대응하는 특정한 파장의 빛이 반사되거나 흡수되는 현상으로 나타난다.

플라즈몬 분광법은 플라즈몬 공명을 이용하여 분자의 흡수, 발광 또는 주변 환경의 변화를 감지한다. 이를 위해 광학 현미경과 플라즈몬 반사 현미경 등의 장비를 사용하여 플라즈몬 공명을 관찰하고 분석한다. 분자의 흡수 또는 발광은 플라즈몬 공명 주파수의 변화로 나타나며, 이를 통해 분자의 존재, 농도, 구조, 상호작용 등을 파악할 수 있다.

플라즈몬 분광법은 고감도와 높은 공간 해상도를 제공하며, 단일 분자 수준의 분석이 가능하다. 플라즈몬 공명은 매우 작은 변화에도 민감하게 반응하므로, 매우 낮은 농도의 분자나 흡수/발광 변화를 감지할 수 있다. 따라서 플라즈몬 분광법은 화학 분석, 생물학적 프로세스 연구, 나노 재료 및 나노구조물의 특성 분석 등 다양한 분야에서 활용되고 있다.

(2) 플라즈몬 공명의 중요성과 장점

플라즈몬 공명은 다음과 같은 중요성과 장점을 가지고 있다. 첫째, 플라즈몬 공명은 매우 높은 감도와 해상도를 제공한다.⁸⁷ 이는 매우 작은 물질의 양이나 작은 환경 변화에도 민감하게 반응할 수 있음을 의미한다. 단일 분자 수준의 감지가 가능하며, 분석의 정밀도와 신뢰성을 높일 수 있다. 둘째, 플라즈몬 공명은 주로 표면에 발생하므로, 표면에 부착된 분자나 표면과의 상호작용을 감지할 수 있다. 이는 표면 플라즈몬 공명 현상을 활용하여 분자의 흡수, 발광, 분자간 상호작용 등을 관찰하고 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 셋째, 플라즈몬 공명은 화학, 생물학, 나노과학 등 다양한 분야에서 응용되고 있다. 분자 분석, 생물학적 프로세스 연구, 재료 과학, 표면 분석, 나노구조물 특성 분석 등 다양한 분야에서 효과적으로 활용될 수 있다. 넷째, 플라즈몬 공명을 이용한 분광법은 실시간 모니터링이

가능하다. 분자의 흡수나 발광 변화, 상호작용 등을 실시간으로 감지하고 분석할 수 있어, 동적인 현상의 관찰과 연구에 유용하다. 다섯째, 플라즈몬 공명을 활용한 분석은 비파괴적인 특성을 가지고 있다. 즉, 분석 대상에 대한 훼손 없이 분석이 가능하므로, 원하는 샘플을 보존하면서도 분석할 수 있는 장점을 가지고 있다.

(3) 다양한 플라즈몬 분광법 기술의 개요

몇 가지 주요한 플라즈몬 분광법 기술들에 대한 개요는 다음과 같다. 첫째, 플라즈몬 반사 현미경(Plasmon Reflection Microscopy)은 플라즈몬 공명의 반사를 이용하여 표면의 흡수 또는 발광을 감지하는 기술이다.⁸⁸ 플라즈몬 공명 주파수에 따른 반사 특성을 측정하여 분석을 수행한다. 둘째, 플라즈몬 발광 현미경(Plasmon Emission Microscopy)은 플라즈몬 공명에 의해 유발된 발광을 감지하는 기술이다.⁸⁹ 플라즈몬 공명에 의해 유도된 발광 현상을 분석하여 분자의 존재와 특성을 추정할 수 있다. 셋째, 단일 입자 플라즈몬 분광법(Single Particle Plasmon Spectroscopy)은 단일 입자의 플라즈몬 공명을 분석하여 분자의 흡수, 발광, 상호작용 등을 연구하는데 사용된다.⁹⁰ 넷째, 플라즈몬 표면 산란 분광법(Plasmon Surface Scattering Spectroscopy)은 플라즈몬 공명에 의해 유발된 표면 산란을 이용하여 분자의 상호작용을 연구하는데 사용된다.⁹¹ 표면 산란된 빛의 특성을 분석하여 분자의 상호작용 및 분자 표면 감지 등을 조사할 수 있다. 다섯째, 플라즈몬 유체 역학 분광법(Plasmon Fluidics Spectroscopy)은 플라즈몬 공명을 이용하여 유체의 흐름이나 환경 변화에 따른 분자의 동력학을 연구하는데 사용된다. 유체 내에서 분자의 위치와 상호작용을 추적하고 분석할 수 있다.

3) 플라즈몬 분광법 실험 기법

(1) 플라즈몬 공명을 이용한 표면 감지 기법

몇 가지 플라즈몬 공명 기반 표면 감지 기법은 다음과 같다. 첫째, 플라즈몬 공명 산란 분광법(Plasmon Resonance Scattering Spectroscopy)은 플라즈몬 공명 현상에 의해 유도된 산란을 이용하여 분자의 흡수, 발광, 상호작용 등을 분석한다.⁹²

이를 통해 분자의 존재와 특성을 추정할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 공명 발광 분광법(Plasmon Resonance Luminescence Spectroscopy)은 플라즈몬 공명에 의해 유발된 발광을 감지하여 분석한다.⁹³ 플라즈몬 공명이 발광을 유발하며, 이를 분석하여 분자의 존재와 특성을 파악할 수 있다. 셋째, 플라즈몬 공명 투과 분광법(Plasmon Resonance Transmission Spectroscopy)은 플라즈몬 공명이 물체를 투과할 때의 흡수를 측정하여 분석한다.⁹⁴ 플라즈몬 공명 주파수 근처에서의 투과 스펙트럼을 측정하여 분자의 존재와 흡수 특성을 파악한다. 넷째, 플라즈몬 공명 전기화학 분석(Plasmon Resonance Electrochemistry)은 플라즈몬 공명과 전기화학적 반응을 결합하여 분석을 수행한다.⁹⁵ 전극에 결합된 분자의 흡착과 전기화학적 반응에 따른 플라즈몬 공명 변화를 측정하여 분석한다.

(2) 플라즈몬 감응형 센서의 개념과 동작 원리

플라즈몬 감응형 센서는 플라즈몬 공명 현상을 기반으로 한 감지 원리를 이용하여 화학 또는 생물학적인 분자나 환경 변화를 감지하는 센서이다. 이 센서는 플라즈몬 공명 주파수의 변화나 플라즈몬 공명 곡선의 모양 변화를 통해 타깃 분자의 존재, 농도, 상호작용 등을 실시간으로 감지할 수 있다. 플라즈몬 감응형 센서는 주로 금나노입자 또는 은나노입자와 같은 금속 나노구조물질을 사용하여 구성된다. 이 나노구조물질은 주변 환경의 변화에 민감하게 반응하며, 이로 인해 플라즈몬 공명 주파수나 곡선의 변화가 발생한다. 그 원리는 다음과 같다. 우선 금속 표면에 분자나 생체 분자를 흡착시킨다. 이 흡착은 금속 표면과의 상호작용으로 인해 나노구조물의 근처에 전하 분포의 변화를 유발한다. 이제 전하 분포의 변화로 인해 플라즈몬 공명 주파수가 변화한다. 이 변화는 분광계를 통해 감지되며, 타깃 분자의 존재나 농도에 따라 플라즈몬 공명 곡선의 형태나 이동도 변화가 관찰된다. 감지된 플라즈몬 공명 주파수나 곡선의 변화는 분석 알고리즘을 통해 정량적으로 해석된다. 이를 통해 타깃 분자의 존재, 농도, 상호작용 등을 실시간으로 판단할 수 있다.⁹⁶

플라즈몬 감응형 센서는 높은 감도와 빠른 응답 속도를 가지며, 적은 샘플 양으로도 정량적인 분석이 가능하다. 이러한 특성으로 인해 의료 진단, 환경 모니터링, 식품 안전 검사, 화학 물질 감지 등 다양한 분야에서 활용되고 있다.

4) 플라즈몬 분광법의 주요 응용 분야

(1) 플라즈몬 감응형 센서를 이용한 화학 물질 감지

플라즈몬 감응형 센서를 이용한 화학 물질 감지는 다양한 환경 및 응용 분야에서 연구되고 있다. 최근에는 다음과 같은 플라즈몬 감응형 센서의 화학 물질 감지에 관한 사례들이 있다.⁹⁷ 첫째, 금속 나노구조물질의 플라즈몬 공명 특성은 가스 감지에 응용될 수 있다. 최근에는 금속 나노구조물을 활용하여 다양한 가스 센서가 개발되었다. 예를 들어, 금나노입자와 금속 코어-셸 나노구조물을 사용한 휘발성 유기 화합물(Volatile Organic Chemicals, VOCs) 감지 센서 등이 연구되고 있다. 둘째, 플라즈몬 감응형 센서는 생체 화학 물질 감지에도 적용될 수 있다. 예를 들어, 금 나노구조물질을 이용한 단백질, DNA, 바이오마커 등의 감지가 가능하다. 이를 활용하여 암 진단, 병원체 감지, 생체 분자 상호작용 연구 등에 기여할 수 있다. 셋째, 플라즈몬 감응형 센서를 이용하여 식품 중의 유해 물질, 독성 물질, 항생제 잔류 등을 민감하게 감지할 수 있다. 이를 통해 식품 품질 관리와 안전성 평가에 도움을 줄 수 있다. 넷째, 플라즈몬 감응형 센서는 대기 중의 오염물질, 수질 오염 물질, 화학물질 농도 등을 실시간으로 감지하여 환경 상태를 모니터링하고 평가할 수 있다.

(2) 단일 분자 분석 및 분자 상호작용 연구

플라즈몬 분광학법을 이용한 단일 분자 분석 및 분자 상호작용 연구는 단일 분자 수준에서의 정확한 정보를 얻고자 할 때 매우 유용하다.⁹⁸ 첫째 예는, 플라즈몬 분광학법을 이용해 단일 분자의 흡수를 측정하는 데 사용하는 것이다. 금나노구조물질과 단일 분자가 상호작용하면 플라즈몬 공명 주파수가 변화한다. 이를 통해 단일 분자의 흡수 스펙트럼을 얻을 수 있으며, 분자의 구조, 환경 변화, 결합 정도 등을 연구할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 분광법은 단일 분자의 형광을 분석하는 데에도 사용된다. 금나노구조물질과 단일 분자의 형광 특성 간의 상호작용을 플라즈몬 공명을 통해 측정함으로써 형광 특성의 개선 및 형광 발광 메커니즘을 연구할 수 있다. 셋째, 플라즈몬 분광학법을 이용하여 단일 분자의 결합 상호작용을 연구할

수 있다. 단일 분자와 다른 분자 또는 생체 분자가 상호작용할 때 플라즈몬 공명 주파수의 변화가 관찰된다. 이를 통해 단일 분자의 결합 히스토리, 결합 강도, 상호작용 역학 등을 연구할 수 있다. 넷째, 플라즈몬 분광학법은 생체 분자의 감지와 센싱에도 활용된다. 단일 분자 수준에서 생체 분자와의 상호작용을 분석하여 생체 화학적 프로세스를 연구하고, 진단, 치료 및 생체 센싱 애플리케이션에 적용할 수 있다.

(3) 플라즈몬 공명을 활용한 나노구조물 조작 및 제어

플라즈몬 공명을 활용한 나노구조물 조작 및 제어의 몇 가지 예는 다음과 같다. 첫째, 플라즈몬 공명을 이용하여 나노구조물질을 합성하고 형태를 조절할 수 있다.⁹⁹ 예를 들어, 금나노입자의 크기, 모양, 구조를 조절하여 특정 플라즈몬 공명 주파수를 얻거나 특정 응용에 맞게 광학 특성을 최적화할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 공명을 이용하여 나노구조물질의 표면 플라즈몬 공명 주파수를 조절함으로써 광학적 반사 또는 산란을 제어할 수 있다. 이를 통해 빛의 투과, 반사, 산란 특성을 개선하여 광학 소자, 광센서, 표면 플라즈몬 공명 증폭 등의 응용에 활용할 수 있다. 셋째, 플라즈몬 공명을 이용하여 나노구조물질의 표면에 특정 분자나 생체 분자를 흡착시키고, 이를 통해 분자의 흡착, 상호작용, 반응을 감지하고 제어할 수 있다. 이는 화학 센서, 생체 감지, 분자 인식 등의 분야에 유용하게 활용될 수 있다. 넷째, 플라즈몬 공명을 이용하여 나노구조물질의 표면 플라즈몬 공명 주파수를 조절하면 열 전달을 조절할 수 있다. 이를 활용하여 열 전달을 증폭하거나 억제하여 나노열학, 열 광학 소자, 열 관리 등에 적용할 수 있다.

(4) 플라즈몬 분광법을 이용한 광화학 반응 및 동역학 연구

플라즈몬 분광법을 이용한 광화학 반응 및 동역학 연구의 몇 가지 예는 다음과 같다.¹⁰⁰ 첫째, 단일 분자 광화학. 플라즈몬 분광법은 단일 분자 수준에서의 광화학 반응을 연구하는 데에 활용된다. 단일 분자의 발광, 흡수, 혹은 산란을 플라즈몬 공명 주파수와 연관시켜 분자의 구조 변화, 화학 반응 동태, 에너지 전달 등을 연구할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 증폭 효과. 플라즈몬 분광법은 광화학 반응의 감도를 향상시키기 위해 플라즈몬 증폭 효과를 활용할 수 있다. 플라즈몬 공명 주파수

와 광화학 반응의 에너지 전달을 조절하여 반응 속도를 증폭시키거나 반응 산란 신호를 증폭시킬 수 있다. 셋째, 광화학 반응의 동역학 연구. 즉 플라즈몬 분광법은 광화학 반응의 동역학을 연구하는 데에도 활용된다. 플라즈몬 공명 주파수와 광화학 반응 속도를 연관시켜 반응 속도 상수, 반응 경로, 중간체 생성 및 분해 등을 연구할 수 있다. 넷째, 표면 촉매 반응 연구. 플라즈몬 분광법은 표면 촉매 반응의 동역학을 연구하는 데에도 유용하다. 플라즈몬 공명 주파수와 촉매 표면의 구조 및 환경 변화와 연관시켜 촉매 활성화, 중간체 형성 및 분해, 반응 경로 등을 연구할 수 있다.

5) 플라즈몬 분광법의 최신 연구 동향

(1) 플라즈몬 공명을 활용한 초해상도 이미징 기술 개발

플라즈몬 공명을 활용한 초해상도 이미징 기술은 현미경 분야에서 많은 관심을 받고 있으며 지속적인 연구와 개발이 이루어지고 있다.¹⁰¹ 첫째, 플라즈몬 공명을 기반으로 한 광학 현미경 기술인 플라즈몬 초해상도 광학 현미경이 개발되었다. 이 기술은 나노스케일에서 물체를 고해상도로 관찰할 수 있게 해주며, 광파장보다 작은 구조까지도 해상도를 향상시킨다. 둘째, 광파장 초고해상도 현미경. 플라즈몬 공명을 이용한 광파장 초고해상도 현미경은 플라즈몬 공명 주파수를 활용하여 광파장보다 작은 구조를 높은 해상도로 관찰하는 기술이다. 셋째, 플라즈몬 공명을 이용하여 증폭 및 모드 조절을 수행하는 기술도 연구되고 있다. 이를 통해 광학 신호의 감도를 향상시키거나 특정한 모드를 선택적으로 활성화시킬 수 있어 이미징 성능을 개선할 수 있다. 넷째, 플라즈몬 공명을 이용하여 플라즈몬 간 상호작용을 연구하는 기술도 발전하고 있다. 플라즈몬 구조물 간의 상호작용을 조절함으로써 높은 해상도 이미징이 가능해지며, 다중 플라즈몬 시스템에서의 에너지 전달 및 화학 반응을 연구할 수 있다.

(2) 플라즈몬 공명과 다른 분석 기법과의 융합

플라즈몬 공명과 다른 분석 기법의 융합은 현재 많은 연구가 진행되고 있으며,

다양한 응용 분야에서의 발전 가능성을 탐구하고 있다. 첫 번째는 플라즈몬-질량 분광법(Plasmon-Mass Spectrometry)이다. 플라즈몬 공명과 질량 분석 기법을 융합하여 분자의 질량과 플라즈몬 공명 특성을 동시에 측정하는 기술이다. 이를 통해 분자의 구조와 화학적 특성을 동시에 분석하고, 분자의 질량과 플라즈몬 공명 특성 간의 상관관계를 조사할 수 있다. 둘째, 플라즈몬-라만 분광법(Plasmon-Raman Spectroscopy)은 분자의 진동 및 회전 상태와 관련된 정보를 동시에 얻는 기술이다. 플라즈몬 공명을 이용하여 강한 광장을 생성하고, 라만 산란 신호를 감지하여 분자의 구조와 화학적 특성을 정밀하게 분석할 수 있다.¹⁰² 셋째, 플라즈몬-전기화학 분석법(Plasmon-Electrochemical Analysis)은 분자의 전기화학적 특성과 플라즈몬 공명 특성을 동시에 연구하는 기술이다. 전기화학적 반응을 조절하면서 플라즈몬 공명 특성이 변화하는 것을 관찰하여, 전기화학적 특성과 분자의 구조 및 상호작용 사이의 연결을 탐구할 수 있다.¹⁰³ 넷째, 플라즈몬-흡수 분광법(Plasmon-Absorption Spectroscopy)은 분자의 흡수 특성과 플라즈몬 공명 특성을 함께 측정하는 기술이다. 플라즈몬 공명에 의한 광학적 감쇠와 분자의 흡수 특성 간의 상호작용을 분석하여, 분자의 농도 및 화학적 특성에 대한 정보를 동시에 얻을 수 있다.¹⁰⁴

(3) 플라즈몬 분광법의 시간 분해 및 초고속 분석 기술 개발

플라즈몬 분광법의 시간 분해 및 초고속 분석 기술에 관한 최신 연구 동향은 다음과 같다. 플라즈몬 시간 분해 분광법(Plasmon Time-Resolved Spectroscopy)은 플라즈몬 공명의 시간적 변화를 분석하는 기술로, 플라즈몬 공명의 시간 스케일을 고려하여 물질의 동적인 변화를 연구한다. 이를 통해 초고속 화학 반응, 전하 이동, 구조 변화 등의 과정을 실시간으로 관찰하고 이해할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 공명과 초고속 분석 기술을 결합하여, 초고속 시간 스케일에서의 물질의 특성을 연구할 수 있다. 펨토초(10^{-15} 초) 단위의 시간 해상도로 플라즈몬 공명의 변화를 측정하여, 물질의ダイナ믹한 특성과 상호작용을 탐구한다. 셋째, 플라즈몬 공명 초고속 분광 이미징(Plasmon Resonance Ultrafast Spectroscopic Imaging) 방법은 초고속 시간 분해능과 공간 해상도를 동시에 확보하는 기술이다. 이를 통해 플라즈몬 공명의 시간적 및 공간적 변화를 동시에 관찰하고, 물질의 다이내믹한 특성

을 더욱 상세히 파악할 수 있다.¹⁰⁵

6) 플라즈몬 분광법에 대한 논의

(1) 플라즈몬 분광법의 잠재력과 한계

플라즈몬 분광법은 다양한 잠재력을 가지고 있지만, 동시에 몇 가지 한계도 있다. 몇가지 플라즈몬 분광법의 잠재력을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 플라즈몬 공명은 전기장의 강화로 인해 분자와의 상호작용을 증폭시키므로, 높은 감도와 미세한 구조 정보를 얻을 수 있다. 이를 통해 단일 분자 수준의 감지 및 나노구조물질의 표면 형태와 상호작용에 대한 세부 정보를 제공할 수 있다. 둘째, 플라즈몬 분광법은 빠른 시간 분해 및 초고속 분석 기술을 활용하여 물질의 동적인 변화를 실시간으로 감지할 수 있다. 또한, 플라즈몬 공명은 표면 현상을 이용하므로 원격에서도 샘플을 감지할 수 있다. 셋째, 플라즈몬 분광법은 화학 분석, 생명 과학, 재료 과학, 나노과학, 환경 모니터링 등 다양한 분야에 응용할 수 있다. 분자 분석, 화학 반응 연구, 생물학적 프로세스 이해, 나노구조물 조작 및 제어 등에 활용되고 있다.

그러나 플라즈몬 분광법의 한계도 분명 존재한다. 첫째, 플라즈몬 공명은 특정 파장에서 최적의 감응을 나타내기 때문에 파장 범위가 제한적이다. 이로 인해 다양한 물질 및 현상에 대한 분석을 수행하기 위해서는 다양한 파장 범위에서의 플라즈몬 공명을 고려해야 한다. 둘째, 플라즈몬 공명은 표면에서 발생하는 현상이므로, 표면에 위치한 샘플에 대해서만 측정이 가능하다. 표면 플라즈몬의 특성과 샘플과의 거리, 환경 등의 요소가 결과에 영향을 줄 수 있다. 셋째, 플라즈몬 분광법은 표면 현상을 기반으로 하기 때문에 샘플이 표면에 존재해야 한다. 따라서 샘플이 플라즈몬 공명에 적합한 형태로 존재하지 않거나 표면에 어려운 경우에는 측정이 어려울 수 있다. 이러한 한계들은 연구자들이 플라즈몬 분광법의 발전을 위해 극복해야 할 도전과제로 인식되고 있으며, 현재 연구들이 이러한 한계를 극복하고 플라즈몬 분광법의 활용 가능성을 확장하기 위해 다양한 기술과 방법을 개발하고 있다.

(2) 향후 연구 방향 및 응용분야 확장에 대한 전망

플라즈몬 분광학은 현재 많은 관심과 연구가 진행되고 있으며, 향후 연구 방향 및 응용분야 확장에 대한 전망은 다음과 같다.¹⁰⁶

향상된 감지 및 해상도: 플라즈몬 분광학은 높은 감도와 미세한 구조 정보를 제공할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 향후 연구는 플라즈몬 공명을 이용한 감지 및 해상도 향상에 초점을 맞출 것으로 예상된다. 이를 통해 더욱 정확하고 세밀한 분석이 가능해질 것이다.

다중 플라즈몬 시스템: 단일 플라즈몬 시스템에 대한 연구뿐만 아니라, 다중 플라즈몬 시스템에 대한 연구가 확장될 것으로 예상된다. 다중 플라즈몬 시스템을 이용하면 여러 플라즈몬 간의 상호작용을 조절하고, 새로운 성질 및 기능을 발현시킬 수 있다.

플라즈몬과 다른 분석 기법과의 융합: 플라즈몬 분광학은 다른 분석 기법과의 융합을 통해 더욱 다양한 분석 및 응용 영역으로 확장될 것으로 예상된다. 플라즈몬과 스펙트로스코피, 진동분광법, 집적 회로 등 다른 분석 및 기술과의 융합은 새로운 기능을 발현시키고 더욱 다양한 응용분야를 탐구할 수 있게 할 것이다.

생체 응용분야 확대: 플라즈몬 분광학은 생체 분석 및 생체 조작에 많은 잠재력을 가지고 있다. 플라즈몬 분광학을 이용한 생체 분자 감지, 단일 분자 생물학, 생체 이미징 등의 연구가 더욱 확대될 것으로 예상된다. 이를 통해 생체 응용분야에서의 신속하고 정확한 분석이 가능해지며, 진단, 치료, 생명과학 연구 등에 큰 기여를 할 수 있다.

나노 재료 및 에너지 응용: 플라즈몬 분광학은 나노 재료 및 에너지 응용 분야에서도 활용될 수 있다. 나노 입자나 나노구조물의 플라즈몬 공명을 조절하여 광학적 특성을 개선하거나, 효율적인 에너지 변환 기술을 개발하는 등의 연구가 전망되고 있다.

이러한 방향성과 전망은 플라즈몬 분광학의 연구와 응용이 더욱 발전하여 다양한 분야에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 예상된다. 하지만 여전히 해결해야 할 기술적인 한계와 도전 과제가 있으므로, 더 많은 연구와 기술 개발이 필요하다.

7) 플라즈몬 분광법 결론

플라즈몬 분광법은 플라즈몬 공명을 활용하여 분자의 광학적 특성을 조사하는데 매우 유용한 도구이다. 다양한 실험 기법과 응용 분야의 발전을 고려할 때, 플라즈몬 분광법은 화학, 생물학, 재료과학 등 다양한 분야에서 중요한 기법으로 활용될 것으로 예상된다. 향후 연구는 더 높은 감도와 해상도를 갖는 기술의 개발과 함께, 플라즈몬 분광법을 활용하여 실제 응용에 적용하는 것을 목표로 해야한다. 이를 통해 플라즈몬 분광법은 더 다양한 분야에서의 연구와 응용에 큰 기여를 할 것으로 기대된다.

Ⅲ. 응축상 분자 분광학의 쟁점과 전망

1. 응축상 분자 분광학의 쟁점

1) 복잡한 상호작용의 해석

응축상에서의 분자 분광학은 분자 간의 상호작용이 더욱 복잡해지는 특징을 갖는다. 응축상에서 분자는 다른 분자와의 상호작용을 통해 구조적 변화나 환경 변화를 겪을 수 있으며, 이는 분석과 해석을 어렵게 만들 수 있다. 따라서 응축상 분자 분광학에서는 정확한 상호작용의 모델링과 실험 결과의 해석에 대한 논의가 필요하다.

2) 감도와 해상도의 개선

응축상 분자 분광학에서는 분석 대상 분자의 감도와 해상도가 중요한 문제이다. 분석 대상 분자의 흡수 또는 발광 신호가 작을 경우 감도를 높이는 방법이 필요하며, 분자의 다양한 상태와 동적인 특성을 정확하게 분석하기 위해 높은 해상도가 필요하다. 따라서 감도와 해상도를 개선하기 위한 기술과 방법의 연구가 계속적으

로 이루어져야 한다.

3) 실시간 연구의 어려움

응축상 분자 분광학은 실시간으로 분자의 동적인 특성을 연구하기 위해 필요한 기술적인 도전에 직면하고 있다. 응축상에서 분자의 변화는 매우 빠르게 일어날 수 있으며, 이를 정확히 측정하고 분석하기 위해서는 매우 빠른 시간 해상도와 빠른 데이터 처리 속도가 필요하다. 따라서 초고속 분광법과 데이터 분석 알고리즘의 개발이 쟁점으로 대두되고 있다.

2. 응축상 분자 분광학의 전망

1) 다모델 접근법의 활용

응축상 분자 분광학은 분자의 동적인 특성과 상호작용을 이해하기 위해 다모델 접근법을 활용할 수 있다. 다모델 접근법은 실험 데이터, 컴퓨터 모델링, 인공지능 기술 등을 통합하여 분석하고 해석하는 방법으로, 정확한 결과 도출을 위해 다양한 정보를 종합적으로 활용한다. 따라서 응축상 분자 분광학에서는 다모델 접근법을 활용하여 보다 정확하고 종합적인 분석이 가능한 연구 방향으로 전망된다.

2) 새로운 기술과 방법의 개발

응축상 분자 분광학의 발전은 새로운 기술과 방법의 개발에 크게 의존한다. 초고속 분광법, 단일 분자 분광법, 분광영상법 등과 같은 혁신적인 기술은 응축상 분자 분광학의 가능성을 확장시키고 새로운 응용 분야를 개척할 수 있다. 또한, 컴퓨터 모델링, 인공지능, 빅데이터 분석 등의 기술을 활용하여 분자 분석과 해석의 정확성과 효율성을 향상시킬 수 있다.

3) 응용 분야의 확대

응축상 분자 분광학은 다양한 응용 분야에서 활발하게 연구되고 있다. 화학, 생명과학, 재료과학, 환경과학, 나노과학 등 다양한 분야에서 응축상 분자 분광학의 기술과 방법이 활용되고 있으며, 이는 해당 분야의 연구 및 응용에 큰 영향을 미치고 있다. 응축상 분자 분광학의 전망은 이러한 응용 분야의 확대와 함께 더욱 다양한 분야에서의 응용이 이루어지며, 새로운 연구 동향과 기회를 제공할 것으로 전망된다.

응축상 분자 분광학의 쟁점과 전망은 연구자들의 지속적인 노력과 혁신적인 아이디어에 의해 극복될 수 있다. 더욱 발전된 기술과 방법의 개발, 다모델 접근법의 활용, 새로운 응용 분야의 개척을 통해 응축상 분자 분광학은 분자의 구조, 상호작용, 동력학적 특성 등을 이해하는데 있어서 중요하고 귀중한 도구로서의 역할을 계속하여 확장해 나갈 것으로 기대된다.

감사의 글

원고 작성을 위해 도움을 주신 IBS 분자 분광학 및 동력학 연구단 문자연씨에게, 그리고 재정적 지원을 해준 기초과학연구원(Institute for Basic Science. 과제번호: IBS-R023-D1)에 감사한다.

참고문헌

- (1) Cho, M. *Two-dimensional optical spectroscopy*. CRC Press, USA, **2009**.
- (2) Cho, M. Coherent Two-Dimensional Optical Spectroscopy. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1331-1418.
- (3) Baiz, C. R.; Blasiak, B.; Bredenbeck, J.; Choi, J.; Corcelli, S. A.; Dijkstra, A. G.; Feng, C.; Garrett-Roe, S.; Ge, N.; Hanson-Heine, M. W. D.; Hirst, J. D.; Jansen, T. L. C.; Kwac, K.; Kubarych, K. J.; Londergan, C. H.; Maekawa, H.;

- REppert, M.; Saito, S.; Roy, S.; Skinner, J. L.; Stock, G.; Straub, J. E.; Thielges, M. C.; Tominag, K.; Tokmakoff, A.; Torii, H.; Wang, L.; Webb, L. J.; Zanni, M. T. Correction to Vibrational Spectroscopic Map, Vibrational Spectroscopy and Intermolecular Interaction. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13698-13698.
- (4) Cho, M. Ultrafast Vibrational Spectroscopy in Condensed Phases, *Phys. Chem. Comm*, **2002**, *5*, 40-58.
- (5) Jonas, D. M. Two-Dimensional Femtosecond Spectroscopy. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2003**, *54*, 425-463.
- (6) Ambrose, W. P.; Goodwin, P. M.; Jett, J. H.; Orden, A. V.; Werner, J. H.; Keller, R. A. Single Molecule Detection in Liquids at Ambient Temperature. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2929-2956.
- (7) Lindner, J. R.; Link, J. Molecular Imaging in Drug Discovery and Development: Potential and Challenges. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, **2018**, *11*, e005355.
- (8) Moskovits, M. Surface-Enhanced Spectroscopy. *Rev. Mod. Phys.* **1985**, *57*, 783-826.
- (9) Butler, K. T.; Davies, D. W.; Cartwright, H.; Isayev, O.; Walsh, A. Machine Learning for Molecular and Materials Science. *Nature*, **2018**, *559*, 547-555.
- (10) Weiner, A. M.; Heritage, J. P.; Kischner, E. M. High-Resolution Femtosecond Pulse Shaping. *J. Opt. Soc. Am. B* **1988**, *5*, 1563-1572.
- (11) Batignani, G.; Pontecorvo, E.; Giovannetti, G.; Ferrante, C.; Fumero, G.; Scopigno, T. Electronic Resonances in Broadband Stimulated Raman Spectroscopy. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 18445.
- (12) Davis, J. A.; Calhoun, T. R.; Nugent, K. A.; Quiney, H. M. Ultrafast Optical Multidimensional Spectroscopy without Interferometry. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 024504.
- (13) Fleming, G. *Chemical Applications of Ultrafast Spectroscopy*. Oxford University Press, **1986**.
- (14) Taday, P. F.; Bradley, I. V.; Arnone, D. D.; Pepper, M. Using Terahertz Pulse Spectroscopy to Study The Crystalline Structure of A Drug: A Case Study of

- The Polymorphs of Ranitidine Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 831-838.
- (15) Chang, V. T.; Bean, S. M.; Cartwright, P. S.; Ramanujam, N. Visible Light Optical Spectroscopy is Sensitive to Neovascularization in the Dysplastic Cervix. *J. Biomed. Opt.* **2010**, *15*, 057006.
- (16) Yano, J.; Yachandra, V. K. X-ray absorption spectroscopy. *Photosynth. Res.* **2009**, *102*, 241-254.
- (17) Soares, D. P.; Law, M. Magnetic Resonance Spectroscopy of The Brain: Review of Metabolites and Clinical Applications. *Clin. Radiol.* **2009**, *64*, 12-21.
- (18) Tsao, J. Ultrafast Imaging: Principles, Pitfalls, Solutions, and Applications. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2010**, *32*, 252-266.
- (19) Lian, T.; Locke, B.; Kholodenko, Y.; Hochstrasser, R. M. Energy Flow from Solute to Solvent Probed by Femtosecond IR Spectroscopy: Malachite Green and Heme Protein Solutions. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11648-11656.
- (20) Petek, H.; Ogawa, S. Femtosecond Time-Resolved Two-Photon Photoemission Studies of Electron Dynamics in Metals. *Prog. Surf. Sci.* **1997**, *56*, 239-310.
- (21) Fujimoto, J. G.; Weiner, A. M.; Ippen, E. P. Generation and Measurement of Optical Pulses as short as 16 fs. *Appl. Phys. Lett.* **1984**, *44*, 832-834.
- (22) Smith, P. W.; Duguay, M. A.; Ippen, E. P. Mode-Locking of Laser. *Prog. Quantum. Electron.* **1974**, *3*, 107-229.
- (23) Kaundl, R. A.; Wurm, M.; Reimann, K.; Hamm, P.; Weiner, A. M.; Woerner, M. Generation, Shaping, and Characterization of Intense Femtosecond Pulses Tunable from 3 to 20 μm . *J. Opt. Soc. Am. B* **2000**, *17*, 12, 2086-2094.
- (24) Chong, A.; Wright, L. G.; Wise, F. W. Ultrafast Fiber Lasers Based on Self-Similar Pulse Evolution: A Review of Current Progress. *Rep. Prog. Phys.* **2015**, *78*, 113901.
- (25) Krajczewski, J.; Kudelski, A. Molecular and Laser Spectroscopy. *Adv. Appl.* **2020**, *20*, 387-414.
- (26) Li, S.; Driver, T.; Alexander, O.; Cooper, B.; Garratt, D.; Marinelli, A.; Cryan, J. P.; Marangos, J. P. Time-Resolved Pump-Probe Spectroscopy with Spectral

- Domain Ghost Imaging. *Faraday Discuss.* **2021**, *228*, 488-501.
- (27) Rullire, C. *Femtosecond Laser Pulses: Principles and Experiments*. Springer, **2005**.
- (28) Norris, T. B. Femtosecond Pulse Amplification at 250 kHz with a Ti:sapphire Regenerative Amplifier and Application to Continuum Generation. *Opt. Express*, **1992**, *17*, 1009-1011.
- (29) Kane, D. J.; Trebino, R. Characterization of Arbitrary Femtosecond Pulses Using Frequency-Resolved Optical Gating. *IEEE J. Quantum Electron.* **1993**, *29*, 571-579.
- (30) Cong, H.; Niedzwiedzki, M. D.; Gibson, G. N.; Frank, H. A. Ultrafast Time-Resolved Spectroscopy of Xanthophylls at Low Temperature. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 3558-3567.
- (31) Gruenke, N. L.; Cardinal, M. F.; McAnally, M. O.; Frontiera, R. R.; Schatz, G. C.; Van Duyne, R. P. Ultrafast and Nonlinear Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2263-2290.
- (32) Stolow, A.; Bragg, A. E.; Neumark, D. M. Femtosecond Time-Resolved Photoelectron Spectroscopy. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1719-1758.
- (33) Bressler, C.; Chergui, M. Ultrafast X-ray Absorption Spectroscopy. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1781-1812.
- (34) Orr-Ewing, A. J. Taking The Plunge: Chemical Reaction Dynamics in Liquids. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7597-7614.
- (35) Fermann, M. E.; Galvanauskas, A.; Sucha, G. *Ultrafast Lasers: Technology and Applications*. CRC Press, **2003**.
- (36) Beechem, J. M.; Brand, L. Time-Resolved Fluorescence of Protein. *Ann. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 43-71.
- (37) Chojnacki, J.; Eggeling, C.; Super-Resolution Fluorescence Microscopy Studies of Human Immunodeficiency Virus. *Retrovirology* **2018**, *15*, 1-16.
- (38) Weiner, A. M.; Leaird, D. E.; Wiederrecht, G. P.; Nelson, K. A. Femtosecond Multiple-Pulse Impulsive Stimulated Raman Scattering Spectroscopy. *J. Opt.*

Soc. Am. B **1991**, *8*, 1264-1275.

- (39) Maiuri, M.; Garavelli, M.; Cerullo, G. Ultrafast Spectroscopy: State of The Art and Open Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3-15.
- (40) Daniel, C.; Baares, L.; Matsika, S.; Zhao, J. Developments in Ultrafast Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 12082-12082.
- (41) Plakhotnik, T.; Donley, E. A.; Wild, U. P. Single-Molecule Spectroscopy. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 181-212.
- (42) Gooding, J. J.; Gaus, K. Single-Molecule Sensors: Challenges and Opportunities for Quantitative Analysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 11345-11366.
- (43) Mockl, L.; Moerner, W. E. Super-Resolution Microscopy with Single Molecules in Biology and Beyond—Essentials, Current Trends, and Future Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17828-17844.
- (44) Moerner, W. E.; Fromm, D. P. Methods of Single-Molecule Fluorescence Spectroscopy and Microscopy. *Rev. Sci. Instrum.* **2003**, *74*, 3597-3619.
- (45) Kisley, L. Chapter3- Single Molecule Fluorescence Spectroscopy, *In Developments in Physical & Theoretical Chemistry, Spectroscopy and Dynamics of Single Molecules*. Elsevier, **2019**, 117-161.
- (46) Chien, M.; Bramshuber, M.; Rosboth, B. K.; Schmid, S. Single-Molecule Optical Absorption Imaging by Nanomechanical Photothermal Sensing. *Appl. Phys. Sci.* **2018**, *115*, 11150-11155.
- (47) Hadfield, R. H. Single-Photon Detectors for Optical Quantum Information Applications. *Nat. Photonics.* **2009**, *3*, 696-705.
- (48) Lu, H. P. Single-Photon Detectors for Optical Quantum Information Applications. *Methods. Mol. Biol.* **2005**, *305*, 385-414.
- (49) Perez-Jimenez, R.; Li, J.; Kosuri, P.; Sanchez-Romero, I.; Wiita, A. P.; Rodriguez-Larrea, D.; Chueca, A.; Holmgren, A.; Miranda-Vizuete, A.; Becker, K.; Cho, S.; Jon. Beckwith, J.; Gelhaye, E.; Jacquot, J. P.; Gaucher, E. A.; Sanchez-Ruiz, J. M.; Berne, B. J.; Fernandez, J. M. Diversity of Chemical Mechanisms in Thioredoxin Catalysis Revealed by Single-Molecule Force

- Spectroscopy. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 890-896.
- (50) Weiss, S. Measuring Conformational Dynamics of Biomolecules by Single Molecule Fluorescence Spectroscopy. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2000**, *7*, 724-729.
- (51) Gesquiere, A. J.; Uwada, T.; Asahi, T.; Masuhara, H.; Barbara, P. F. Single Molecule Spectroscopy of Organic Dye Nanoparticles. *Nano. Lett.* **2005**, *5*, 1321-1325.
- (52) Zhao, Y.; Ashcroft, B.; Zhang, P. Single-molecule Spectroscopy of Amino Acids and Peptides by Recognition Tunnelling. *Nat. Nanotech.* **2019**, *9*, 466-473.
- (53) Vogelsang, J.; Cordes, T.; Forthmann, C.; Tinnefeld, P. Controlling The Fluorescence of Ordinary Oxazine Dyes for Single-Molecule Switching and Superresolution Microscopy. *Biol.* **2009**, *106*, 8107-8112.
- (54) Ross, J.; Buschkamp, P.; Fetting, D.; Donnermeyer, A.; Roth, C. M.; Tinnefeld, P. Multicolor Single-Molecule Spectroscopy with Alternating Laser Excitation for the Investigation of Interactions and Dynamics. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 321-326.
- (55) Bieske, E. J.; Dopfer, O. High-Resolution Spectroscopy of Cluster Ions. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3963-3998.
- (56) Rao, J.; Dragulescu-Andrasi, A.; Yao, H. Fluorescence Imaging in vivo: Recent Advances, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 17-25.
- (57) Medintz, I.; Uyeda, H.; Goldman, E. R.; Mattoussi, H. Quantum Dot Bioconjugates for Imaging, Labelling and Sensing. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435-446.
- (58) Moerner, W. E. New Directions in Single-Molecule Imaging and Analysis. *Perspective*, **2007**, *104*, 12596-12602.
- (59) Brindle, K. M. Molecular Imaging Using Magnetic Resonance: New Tools for The Development of Tumour Therapy. *B. J. Radiology.* **2003**, *76*, S111-S117.
- (60) Lugiato, L. A.; Gatti, A.; Brambilla, E. Quantum Imaging. *J. Opt. B*, **2002**, *4*, S176.
- (61) Jalili, N.; Laxminarayana, K. A Review of Atomic Force Microscopy Imaging

Systems: Application to Molecular Metrology and Biological Sciences. *Mechatronics*, **2004**, *14*, 907-945.

- (62) Novotny, L.; Stranick, S. J. Near-Field Optical Microscopy and Spectroscopy with Pointed Probes. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2006**, *57*, 303-331.
- (63) Michaelis, J.; Hettich, C.; Mlynek, J.; Sandoghdar, V. Optical Microscopy Using a Single-Molecule Light Source. *Nature*, **2000**, *405*, 325-328.
- (64) Paulmurugan, R.; Massoud, T. F.; Huang, J.; Gambhir, S. S. Molecular Imaging of Drug-Modulated Protein-Protein Interactions in Living Subjects. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 2113-2119.
- (65) Bui, V.; Nguyen, T. The Role of Single-Molecule Force Spectroscopy in Unraveling Typical and Autoimmune Heparin-induced Thrombocytopenia. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1054.
- (66) Romero, D. From New Directions in Immuno-Oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2019**, *16*, 660.
- (67) Colombo, I.; Overchuk, M.; Chen, J.; Reilly, R. M.; Zheng, G.; Lheureux, S. Molecular Imaging in Drug Development: Update and Challenges for Radiolabeled Antibodies and Nanotechnology. *Methods*, **2018**, *130*, 23-35.
- (68) Clavagura, C.; Sansot, E.; Calvo, F.; Dognon, J. Gd(III) Polyaminocarboxylate Chelate: Realistic Many-Body Molecular Dynamics Simulations for Molecular Imaging Applications. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 12848-12851.
- (69) Patel, M.; Eckburg, A.; Gantiwala, S.; Hart, Z.; Dein, J.; Lam, K.; Puri, N. Resistance to Molecularly Targeted Therapies in Melanoma. *Cancers*, **2021**, *13*, 1115.
- (70) Ma, X.; Hui, H.; Shang, W.; Jia, X.; Yang, X.; Tian, J. Recent Advances in Optical Molecular Imaging and its Applications in Targeted Drug Delivery. *Curr Drug Targets.* **2010**, *16*, 542-548.
- (71) Roux, L. G. L.; Schellingerhout, D. Molecular Neuroimaging: The Basics. *Semin Roentgenol.* **2014**, *49*, 225-233.
- (72) Du, Y.; Jin, Y.; Sun, W.; Fang, J.; Zheng, J.; Tian, J. Advances in Molecular

Imaging of Immune Checkpoint Targets in Malignancies: Current and Future Prospect. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 4294-4302.

- (73) Bond, C.; Santiago-Ruiz, A. N.; Tang, Q.; Lakadamyali, M. Technological Advances in Super-Resolution Microscopy to Study Cellular Processes. *Mol. Cell* **2022**, *82*, 315-332,
- (74) Kumamoto, Y.; Harada, Y.; Takamatsu, T.; Tanaka, H. Label-free Molecular Imaging and Analysis by Raman Spectroscopy. *Acta Histochem Cytochem* **2018**, *51*, 101-110.
- (75) Cho, M. Coherent Multidimensional Spectroscopy. *Springer*, **2019**.
- (76) Mulvaney, S. P.; Keating, C. D. Raman Spectroscopy. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 145-158.
- (77) Palonpon, A. F.; Sodeoka, M.; Fujita, K. Molecular Imaging of Live Cells by Raman Microscopy. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 708-715.
- (78) Langer, J.; Aberasturi, D. J. D.; Aizpurua, J.; Alvarez-Puebla, R. A.; Auguie, B.; Baumberg, J. J.; Bazan, G. C.; Bell, S. E. J.; Boisen, A.; Brolo, A. G.; Choo, J.; Cialla-May, D.; Deckert, V.; Fabris, L.; Faulds, K.; Abajo, F. J. G. D.; Goodacre, R.; Graham, D.; Haes, A. J.; Haynes, C. L.; Huck, C.; Itoh, T.; Kall, M.; Kneipp, J.; Kotov, N. A.; Kuang, H.; Ru, E. C. L.; Lee, H. K.; Li, J.; Ling, X. Y.; Maier, S. A.; Mayerhofer, T.; Moskovits, Kei Murakoshi, M.; Nam, J.; Nie, S.; Ozaki, Y.; Pastoriza-Santos, I.; Perez-Juste, J.; Popp, J.; Pucci, A.; Reich, S.; Ren, B.; Schatz, G. C.; Shegai, T.; Schlucker, S.; Tay, L.; Thomas, K. G.; Tian, Z.; Duyne, R. P. V.; Vo-Dinh, T.; Wang, Y.; Willets, K. A.; Xu, C.; Xu, H.; Xu, Y.; Yamamoto, Y. S.; Zhao, B.; Liz-Marzan, L. M. Present and Future of Surface-Enhanced Raman Scattering. *ACS Nano*, **2020**, *14*, 28-117.
- (79) Andrade, R. B. D.; Kerdoncuff, H.; Berg-Sørensen, K.; Gehring, T.; Lassen, M.; Andersen, U. L. Quantum-enhanced continuous-wave stimulated Raman scattering spectroscopy. *Optica*, **2020**, *7*, 470-475.
- (80) Reinhardt, S. C. M.; Masullo, L. A.; Baudrexel, I.; Steen, P. R.; Kowalewski,

- R.; Eklund, A. S.; Strauss, S.; Unterauer, E. M.; Schlichthaerle, T.; Strauss, M. T.; Klein, C.; Junmann, R. Angstrom-Resolution Fluorescence Microscopy. *Nature*, **2023**, *617*, 711-716.
- (81) Takasaki, K.; Abbasi-Asl, R.; Waters, J. Superficial Bound of the Depth Limit of Two-Photon Imaging in Mouse Brain. *eNeuro*, **2020**, *7*, 1.
- (82) Wu, M.; Shu, J. Multimodal Molecular Imaging: Current Status and Future Directions. *Contrast Media Mol. Imaging*, **2018**, 1382183.
- (83) Zaidi, H.; Prasad, R.; Advances in Multimodality Molecular Imaging. *J. Med. Phys.* **2009**, *34*, 122-128.
- (84) Wu, Z.; Liu, M.; Liu, Z.; Tian. Real-Time Imaging and Simultaneous Quantification of Mitochondrial H₂O₂ and ATP in Neurons with a Single Two-Photon Fluorescence-Lifetime-Based Probe. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7532-7541.
- (85) Ghasemi, M.; Nabipour, I.; Omrani, A.; Alipour, Z.; Assadi, M. Precision Medicine and Molecular Imaging: New Targeted Approaches Toward Cancer Therapeutic and Diagnosis. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **2016**, *6*, 310-327.
- (86) Schasfoort, R. B. M. in *Handbook of Surface Plasmon Resonance*, The Royal Society of Chemistry, *2nd edn*, **2017**, 27-59.
- (87) Lam, Y. T. N.; Lee, Y.; Chang, Y.; Hsu, C.; Lin, J.; Kan, H. Subwavelength-Resolution Imaging of Surface Plasmon Polaritons with Up-Conversion Fluorescence Microscopy. *Opt. Express*, **2022**, *30*, 3113-3124.
- (88) Lakowicz, J. R.; Ray, K.; Chowdhury, M.; Szymanski, H.; Fu, Y.; Zhang, J.; Nowaczyk, K. Plasmon-Controlled Fluorescence: A New Paradigm in Fluorescence Spectroscopy. *Analyst*, **2008**, *133*, 1308-1346.
- (89) N'Gom, M.; Ringnald, J.; Mansfield, J. F.; Agarwal, A.; Kotov, N.; Zaluzec, N. J.; Norris, T. B. Single Particle Plasmon Spectroscopy of Silver Nanowires and Gold Nanorods. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 3200-3204.
- (90) Fan, X.; Zheng, W.; Singh, D. Light Scattering and Surface Plasmons on Small Spherical Particles. *Light. Sci. Appl.* **2014**, *3*, e179.

- (91) Shi, L.; Jing, C.; Ma, W.; Li, D.; Halls, J. E.; Marken, F.; Long, Y. Plasmon Resonance Scattering Spectroscopy at the Single-Nanoparticle Level: Real-Time Monitoring of a Click Reactio. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 6011-6014.
- (92) Wang, J.; Lin, W.; Cao, E.; Xu, X.; Liang, W.; Zhang, X. Surface Plasmon Resonance Sensors on Raman and Fluorescence Spectroscopy. *Sensors*, **2017**, *17*, 2719.
- (93) Sherry, L. J.; Jin, R.; Mirkin, C. A.; Schatz, G. C.; Duyne, R. P. V. Localized Surface Plasmon Resonance Spectroscopy of Single Silver Triangular Nanoprisms. *Nano Lett.* **2006**, *6*, 2060-2065.
- (94) Kitta, M.; Murai, K.; Yoshii, K.; Sano, H. Electrochemical Surface Plasmon Resonance Spectroscopy for Investigation of the Initial Process of Lithium Metal Deposition. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11160-11170.
- (95) Diehl, F.; Hageneder, S.; Fossati, S.; Auer, S. K.; Dostalek, J.; Jonas.; U. Plasmonic Nanomaterials with Responsive Polymer Hydrogels for Sensing and Actuation. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3926-3963.
- (96) Tang, L.; Li, J. Plasmon-Based Colorimetric Nanosensors for Ultrasensitive Molecular Diagnostics. *ACS Sens.* **2017**, *2*, 857-875.
- (97) Zong, C.; Premasiri, R.; Lin, H. Plasmon-enhanced stimulated Raman Scattering Microscopy with Single-Molecule Detection Sensitivity. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5318.
- (98) Messina, E.; Cavallaro, E.; Cacciola, A.; Iati, M. A.; Gucciardi, P. G.; Borghese, F.; Denti, P.; Saija, R.; Compagnini, G.; Meneghetti, M.; Amendola, V.; Marago, O. M. Plasmon-Enhanced Optical Trapping of Gold Nanoaggregates with Selected Optical Properties. *ACS Nano*, **2011**, *5*, 905-913.
- (99) Ding, Q.; Shi, Y.; Chen, M.; Li, H.; Yang, X.; Qu, Y.; Liang, W.; Sun, M. Ultrafast Dynamics of Plasmon-Exciton Interaction of Ag Nanowire- Graphene Hybrids for Surface Catalytic Reactions. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 32724.
- (100) Willets, K. A.; Wilson, A. J.; Sundaresan, V.; Joshi, P. B. Super-Resolution

- Imaging and Plasmonics. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7538-7582.
- (101) Judith Langer, Dorleta Jimenez de Aberasturi, Javier Aizpurua, Ramon A. Alvarez-Puebla, Baptiste Auguié, Jeremy J. Baumberg, Guillermo C. Bazan, Steven E. J. Bell, Anja Boisen, Alexandre G. Brolo, Jaebum Choo, Dana Cialla-May, Volker Deckert, Laura Fabris, Karen Faulds, F. Javier Garcia de Abajo, Royston Goodacre, Duncan Graham, Amanda J. Haes, Christy L. Haynes, Christian Huck, Tamitake Itoh, Mikael Käll, Janina Kneipp, Nicholas A. Kotov, Hua Kuang, Eric C. Le Ru, Hiang Kwee Lee, Jian-Feng Li, Xing Yi Ling, Stefan A. Maier, Thomas Mayerhöfer, Martin Moskovits, Kei Murakoshi, Jwa-Min Nam, Shuming Nie, Yukihiro Ozaki, Isabel Pastoriza-Santos, Jorge Perez-Juste, Juergen Popp, Annemarie Pucci, Stephanie Reich, Bin Ren, George C. Schatz, Timur Shegai, Sebastian Schlucker, Li-Lin Tay, K. George Thomas, Zhong-Qun Tian, Richard P. Van Duyne, Tuan Vo-Dinh, Yue Wang, Katherine A. Willets, Chuanlai Xu, Hongxing Xu, Yikai Xu, Yuko S. Yamamoto, Bing Zhao, and Luis M. Liz-Marzan: Present and Future of Surface-Enhanced Raman Scattering. *ACS Nano* **2020**, *14*, 28-117.
- (102) Han Liu, Wangwang Zheng, Yuan Zhao, Yuanzhen Zhou: Plasmon-Enhanced Electroactivity of AuRu Nanostructures for Electroanalysis Applications. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 4944-4951.
- (103) S. Link, Z. L. Wang, and M. A. El-Sayed: Alloy Formation of Gold-Silver Nanoparticles and the Dependence of the Plasmon Absorption on Their Composition, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, *18*, 3529-3533.
- (104) Wang, X.; Zeng, Y.; Zhou, Z.; Chen, J.; Miyan, R.; Zhang, H.; Qu, J.; Ho, H.; Gao, B. Z.; Shao, Y. Ultrafast Surface Plasmon Resonance Imaging Sensor via the High-Precision Four-Parameter-Based Spectral Curve Readjusting Method. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 828-833.
- (105) Heo, S.; Lee, J.; Lee, G. H.; Heo, C.; Kim, S. H.; Yun, D.; Pakr, J.; Kim, K.; Kim, Y.; Lee, D.; Park, G.; Cho, H. Y.; Shin, T.; Yun, S. Y.; Kim, S.; Jin, Y. W.; Park, K. Surface Plasmon Enhanced Organic Color Image Sensor

with Ag Nanoparticles Coated with Silicon Oxynitride. *Sci Rep.* **2020**, *10*, 219.

- (106) Zhang, R.; Zhang, Y.; Dong, Z. C.; Jiang, C.; Chen, L. G.; Zhang, L.; Liao, Y.; Aizpurua, J.; Luo, Y.; Yang, J. L.; Hou, J. G. Chemical mapping of a Single Molecule by Plasmon-Enhanced Raman Scattering. *Nature*, **2013**, *498*, 82-86.

제5장 표면과 계면의 물리화학

강 현*

I. 서론

모든 물체는 표면으로 둘러싸여 있다. 좀 더 구체적으로 기술하면, 액체 또는 고체와 같은 응축상(condensed phase) 물질로 이루어진 물체들에서는 물체 형상의 가장 바깥 부분에 해당하는 껍질 또는 표면층이라 불리는 영역이 존재한다. 응축상 물질을 형성한 원자나 분자들이 표면층에 존재할 때 나타내는 특성은 물질의 내부에 있을 때 나타내는 성질과는 매우 다른 경우가 많다. 따라서 응축상 물질에 대하여 물리적, 화학적 특성을 논할 때 물질의 내부와 표면의 성질을 구분하는 것이 필요하다. 물체의 표면을 나타내는 용어로서 “표면(surface)”과 “계면(interface)”이라는 두 단어는 종종 같은 의미로 사용되기도 한다. 하지만, 물체 형상의 바깥층이라는 의미보다 서로 접합된 두 가지 물질 상(phase)을 서로 구분하는 경계이라는 의미를 강조할 경우는 “표면”보다는 “계면”이라는 용어가 선호된다. 예를 들어, 물방울을 논의할 때 물방울의 “표면”이라 기술하면 물방울 자체의 형상이 관심 대상이고 이를 둘러싼 주변 기체 환경은 무시하는 반면, 물방울-공기의 “계면”이라 표현하면 물방울과 주변 기체의 상호작용을 모두 고려하는 두 물질 상 사이의 경계면임을 강조한다. 본 총설에서는 용어 사용에 있어 표면과 계면의 두 가지 의미를 엄밀히 구별하지는 않을 것이나, 이 단어들에 위와 같은 의미의 차이가 종종 함축되어 있다고 보면 된다.

화학적인 관점에서 볼 때, 표면/계면은 단순히 서로 다른 물질 상을 구분하는 경계라는 의미를 넘어서, 응축상 물체에서 화학적 변화가 시작되며 또한 가장 활발히 진행되는 장소이기도 하다. 실제로 많은 자연현상들이 물체의 표면에서 일어

* 서울대학교 명예교수

나고 있음이 관찰된다. 잎사귀의 표면에서 식물의 광합성 작용이 일어나고, 동물의 허파 파리의 표면에서 호흡 과정에 의해 산소와 이산화탄소의 교환이 일어나고, 지질학적 자연 풍화작용은 암석의 표면에서부터 시작된다. 지구에 존재하는 대부분의 생물들은 지표면과 대기 또는 물과 대기의 경계면에서 생명 현상을 유지하는데 필요한 자원을 섭취하며 살아간다.

물질 표면에 대한 인류의 관심은 인류 문명의 기원만큼이나 오래되었다. 물체의 표면 형상을 인식하고 관찰하는 작업은 인류에게 내제된 본능이다. 동굴의 벽에 그림을 그리거나 점토판에 글자를 새기며 인류의 초기 문명이 시작되었다. 오늘날에도 사람들은 종이의 표면이나 각종 디스플레이 장치의 표면에 나타나는 형상을 사용하여 정보를 교환하고 있다. 물질 표면에 대한 “과학적” 탐구의 시작은 근대 과학의 발전과 그 궤를 같이 한다. 화학은 18-19세기에 이르러 유럽을 중심으로 체계적 학문으로서 발전하였다. 이때를 시작으로 화학 반응에 관여하는 촉매의 발견과 촉매를 활용한 다양한 화학반응 연구가 활발히 이루어졌다. 이로부터 불균일 촉매의 화학 반응이 촉매 입자의 표면에서 일어난다는 사실이 알려지며 표면 반응에 대한 체계적 탐구가 시작되었다. 촉매 반응 연구의 대표적인 예로서, 독일의 Harber 등에 의해 20세기 초에 이루어진 질소와 수소에서 암모니아를 합성하는 촉매의 개발을 들 수 있다. 그 외에도, 콜로이드 입자, 물체의 마찰 현상, 액체의 표면장력 측정, 열역학 이론을 통한 계면 현상의 이해 등 다양한 표면/계면 현상에 대한 물리학적, 화학적 연구가 이루어졌다.¹ 이때까지의 표면 현상에 대한 연구는 주로 거시적이며 현상학적인 측정과 실험을 바탕으로 이루어졌다.

20세기 중반에 이르러, 화학 연구의 패러다임이 기존의 거시적, 현상학적 연구로부터 미시적 측정을 기반으로 하여 화학적 현상을 분자 수준에서 이해하려는 방향으로 전환하게 된다. 이러한 “현대적” 화학 연구는 기체상의 반응 연구에서 먼저 시작되었다. 레이저를 사용한 분광학적 연구방법 등이 개발되어 개별 분자들에 대한 미시적 정보를 습득하는 측정방법이 기체 반응의 연구에 적용되면서, 화학반응의 이해를 거시적 또는 화학양론적 관점에서 분자적 수준으로 향상시키는 것이 가능함을 보였다. 하지만 표면화학 연구에서는 이러한 패러다임 변환이 빨리 이루어지지 못하였고, 기체상 반응의 물리화학적 연구에 비해 늦게 시동이 걸리게 된다. 1960년대에 우주 탐사를 겨냥한 거대 프로젝트를 통해 고진공 실험장치의

기술이 발전하고, 개별 연구자들에게도 사용 가능한 수준의 고진공 반응용기가 개발되었다. 이때부터 연구자들이 고진공 환경에서 시료의 표면을 깨끗하게 생성, 유지하고 이를 관찰하는 실험이 가능해지며, 비로소 표면 과학 실험이 엄밀한 미시적 측정에 의해 재현성있는 결과를 제공하는 현대 과학의 영역으로 진입하게 된다. 고진공 환경을 사용함으로써 전자 비임, 이온, 광원 등을 시료 표면의 측정에 자유롭게 사용할 수 있게 되고, 이로부터 여러 종류의 표면 분광분석법들의 개발이 폭발적으로 이루어졌다. 산업적으로는, 20세기 후반 반도체 소자의 개발과 소자를 점차 소형화, 집적화시키는 요구를 충족하기 위해 소자의 제작과정에 표면 특성의 제어가 중요한 기술로 부각된다. 또한 석유화학 공업에서 촉매 개발을 위한 표면화학 연구의 수요가 접목되어 표면/계면 연구는 폭발적으로 증가하게 된다. 이에 따라 표면 연구에서 흡착, 탈착, 촉매 과정 등 기존의 거시적인 개념들을 분자 단위의 현상으로 재조명하여 이해하려는 연구가 활발히 이루어졌다. 이와 같은 과정을 통하여 표면/계면 화학 연구는 현대 화학 연구에서 중요한 한 축을 담당하고 있다.

본 총설에서는 제한된 분량으로 인하여 오랫동안 진행되어 온 거시적 연구방법에 근거한 표면/계면 화학 연구는 다루지 않고, 현대 물리화학의 추세와 같이 미시적 연구방법을 사용한 원자 및 분자 수준의 표면/계면 연구들만을 다루고자 한다. 전자에 관한 내용을 찾는 분들은 표면/계면 화학 관련된 다른 전문서적들이나 총설 논문들을 참고 바란다.

II. 고체 표면

고체 표면의 미시적 구조 연구, 즉 표면을 구성한 원자 및 분자들의 배열 구조를 측정하는 연구는 고진공 기술의 발전으로 가능하게 되었다. 고진공 환경에서는 고체 시료에 대해 구조적으로 잘 정의된 표면을 생성하고, 이 표면 상태를 불순물의 흡착이 없이 오랜 시간 동안 깨끗하게 유지함이 가능하기에, 시료 표면에 대한 재현성 있는 측정이 가능하다. 표면의 원자 배열 측정은 전자 비임을 금속 표면에서 쪼였을 때 반사되어 나오는 전자 회절 무늬를 관찰하는 실험에서 시작되었다.

20세기 초에 행해진 전자의 파동성을 최초로 입증한 Davisson과 Germer의 실험과 같은 원리로, 전자 비임이 단결정 금속 표면에서 일으키는 회절 현상으로부터 금속 표면의 원자 배열을 측정하는 저에너지 전자회절법(low energy electron diffraction; LEED)이 개발되었다. LEED를 사용하여 고체 시료가 가지는 다양한 결정면(crystal plane)에 대해 표면의 원자 배열, 결합 구조, 표면의 불안정성에 의해 야기되는 원자 배열의 재구축(reconstruction) 현상 등을 연구할 수 있게 되었다.¹ 이후 1980년 대에 주사터널링 현미경(scanning tunneling microscopy; STM)이 발명되기 이전까지, LEED는 표면 구조 연구에서 가장 중요한 실험방법으로 사용되었다. LEED는 회절 실험이기에 역격자 공간의 관측 자료로부터 푸리에 변환을 통하여 실공간에서의 표면 원자 배열을 유추하는 반면, STM으로 대표되는 주사 현미경 기법은 표면의 원자 배열을 실공간에서 직접 측정하는 것이 중요한 장점이다. 또한, 표면의 국소 영역을 관찰하는 능력을 갖추고 있다. STM 개발을 시작으로 하여, 원자힘 현미경(atomic force microscopy), 근접장 광학 현미경(near-field scanning optical microscopy) 등 여러 다른 근접장 물리적 양의 측정을 기반으로 하는 각기 다른 주사 현미경 기법들이 개발되었다. 그리고 현재는 주사 현미경 기법들이 고체 표면의 구조 연구에서 가장 널리 사용되고 있다.

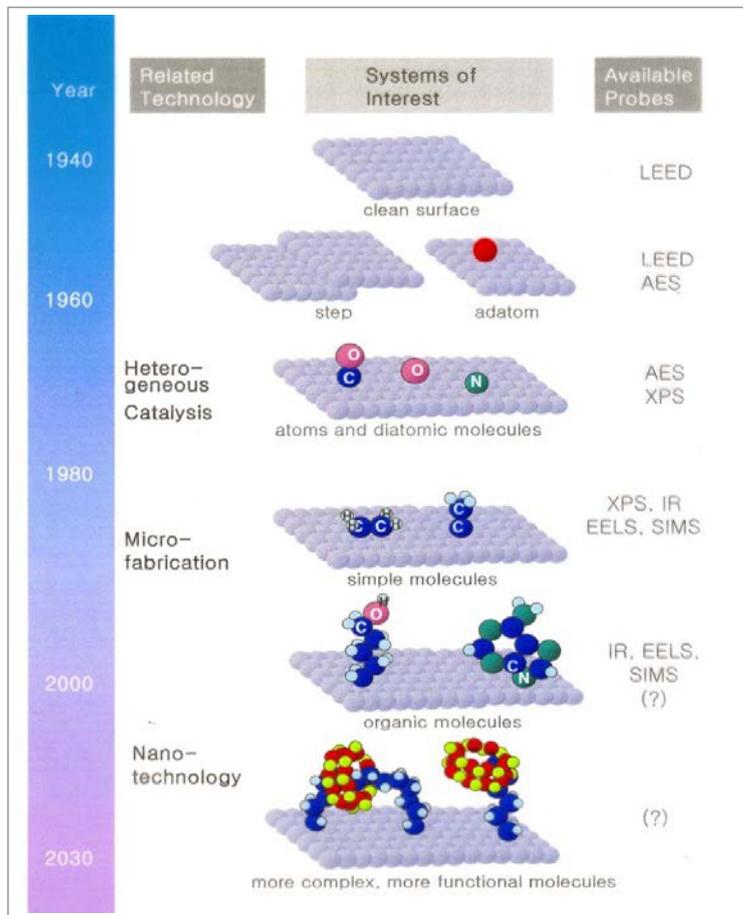
표면을 구성하는 원소 및 화학적 조성에 대한 정보는 표면 화학 연구에서 매우 중요하다. 표면의 원소 조성을 측정하는 방법으로는 X-선 광전자 분광법(X-ray photoelectron spectroscopy; XPS)과 오제 전자 분광법(Auger electron spectroscopy; AES)이 널리 사용된다.^{1,2} XPS는 X-선을 시편에 조사하고 이때 방출되는 광전자의 운동 에너지를 측정함으로써, 시료에 존재하는 원자들의 전자에너지 준위 값을 측정한다. 이로부터 시편을 구성하는 원소 조성을 알아내는 방법이다. AES에서는 전자 비임을 시편에 조사시키고 이로부터 방출되는 전자의 에너지를 측정한다. 두 방법 모두에 있어, 주로 표면층 원자에서 방출되는 전자가 에너지 준위에 대한 정보를 정확하게 유지하게 된다. 이로 인하여 XPS와 AES 측정은 표면 원자에 대해 선택적으로 민감하고 표면 원자의 조성을 구하는 방법으로 사용될 수 있다. X-선 대신 자외선을 광원으로 사용하는 전자분광법을 자외선 광전자 분광법(ultraviolet photoelectron spectroscopy; UPS)이라 부른다. UPS는 원자의 최외각 전자들에 대한 에너지 준위나 분자 오비탈의 에너지 준위를 측정할 수 있다. 따라서, 시료에서

표면의 원소 조성 뿐 아니라 분자 상태 및 화학 결합에 대한 정보도 제공한다.

표면에 흡착된 분자의 구조를 연구하거나, 또는 분자로 이루어진 고체 시료의 표면 구조를 연구하는 데에는 진동분광학적 방법이 효율적이다. 진동분광학 방법은 분자가 가진 작용기가 흡수하는 독특한 진동 주파수를 측정함으로써 분자의 구조를 밝히는 원리이다. 이 방법을 표면 측정에 적용할 경우 중요한 고려 사항은 시료의 표면층 분자들로부터의 신호는 선택적으로 감지하는 반면, 시료 내부 분자들의 신호는 감소시킬 수 있는 방안이다. 표면 분자들을 효율적으로 감지할 수 있는 진동분광학적 방법들로는 적외선 반사흡수 분광법(reflection-absorption infrared spectroscopy; RAIRS), 표면증강 라만분광법(surface-enhanced Raman spectroscopy; SERS), 전자 에너지 손실 분광법(electron energy loss spectroscopy; EELS) 등이 있다. RAIRS는 기존에 벌크 시료에 대해 널리 사용되던 적외선 분광법을 표면 분자 측정에 최적화되도록 고안한 실험방법이다. 이를 위해, 표면 분자들과 벌크 분자들이 적외선 흡수과정에서 전이 선택 법칙(transition selection rule)이 서로 다르게 작용하는 차이를 활용한다. 또한, 시료 표면에 측정코자 하는 분자들이 있을 때와 없을 때를 측정한 두 스펙트럼의 신호 차이를 구함으로써 표면 분자에 대한 신호만을 선택적으로 얻는 실험 방법을 사용한다. 이러한 실험에 적합하도록 신호의 감도와 안정성이 향상된 푸리에 변환 적외선 분광기(FTIR)를 요즈음에는 쉽게 구할 수 있다. 이에 따라, RAIRS 방법이 표면 진동분광학 연구에 가장 널리 활용되고 있다. SERS 방법은 금속 시편에서 특정한 모양을 갖는 표면 위치에 흡착된 분자들에서 라만 신호가 대단히 증폭되는 현상을 이용하는 분광법이다. 이 방법의 가장 큰 장점은 표면 분자에 대한 신호 감도가 대단히 높다는 것이다. EELS는 고체 시료 표면에서 산란되는 전자 비임의 에너지를 정밀하게 측정함으로써, 전자의 운동 에너지가 표면 분자의 진동에너지로 전달되어 감소하는 정도를 측정하여 진동 흡수 스펙트럼을 얻는 방법이다. EELS는 개발 초기에는 독특한 표면 진동분광법으로 각광을 받았으나, RAIRS와 비교하여 스펙트럼의 분해능이 상대적으로 낮고, 엄밀한 고진공 환경이 요구되는 등 범용성이 떨어지기에 최근에는 널리 사용되지는 않고 있다.

고체 표면 구조에 대한 이론적인 연구는 양자화학적 계산법을 응축상 물질에 적용하는 여러 모델들의 발전과 컴퓨터의 계산 능력의 향상과 함께 비약적으로

발전하였다. 밀도함수 이론(density functional theory; DFT)에 근거한 클러스터 모델 계산법이 고체의 결정 구조 및 표면 구조를 예측하는 데에 효율적으로 활용되고 있다. 단순한 구조와 조성을 가진 고체 물질의 경우, 고체의 결정 구조, 표면 원자의 배열 구조 뿐 아니라, 격자의 전자 구조와 이로부터 야기되는 여러 물성들에 대하여 정밀한 이론적 계산이 가능하여, 정교한 실험 측정 결과들과 그 정확성을 비교할 수 있는 수준에 도달한 상태이다. [그림 1]에 표면 화학 연구와 관련이 있는 산업기술들의 시대에 따른 변천, 그리고 몇 가지 대표적 표면분광분석법들이 개발된 시기와 이들을 적용하여 연구 가능한 표면 시스템들을 간략히 표시하였다.



[그림 1] 표면화학 연구의 배경이 된 산업기술의 시대에 따른 변천, 몇 가지 대표적 표면 분광분석법들의 개발과 이들을 사용하여 표면 화학종들을 측정하는 능력의 발전 과정.

상기한 각종 표면 분광학적 측정방법들의 개발과 양자화학적 계산법의 발달로 인하여, 고체 표면의 원자 배열 및 전자 에너지 상태 등 정적인 표면 성질들에 대한 이해는 상당한 수준에 도달하였다. 하지만, 표면에서 일어나는 동력학적 현상들에 대한 이해는 아직 불완전한 상태이다. 표면 층에서 원자 및 분자의 확산 운동, 격자 진동의 여기(excitation)와 이완(relaxation) 과정, 금속 및 반도체 표면에서 전자의 여기/이완 과정과 수반되는 에너지 변환 과정, 들뜬 전자 상태 및 홀의 동력학적 특성 등을 이해하려는 연구가 현재 활발히 진행 중이다.³ 이러한 동력학적 과정들이 표면 화학반응에서 미치는 역할을 이해하는 것이 고체 표면의 물리화학적 연구의 궁극적 목표일 것이다.

고체 표면의 화학반응은 표면에서 일어나는 에너지 여기 및 손실 과정과 깊은 관련성을 가지고 진행된다. 이미 한 세기 이전에, Harber와 Just는 알칼리 금속 표면에 기체 분자가 흡착하는 반응에서 상당량의 여분의 에너지가 생성되고, 이 에너지가 금속 표면으로부터 전자를 방출시킴을 관찰하였다.⁴ 이후 발열반응에 의해 야기되는 표면으로부터의 이온 방출, 빛 방출 등이 보고되었다.⁵ 표면 화학반응이 진행되는 효율과 밀접한 관련을 가지는 에너지 동력학 과정은 고체 표면의 여기된 에너지가 고체 내부로 전파되어 사라지는 과정이다.⁶ 발열반응에 의해 생성된 에너지 또는 외부에서 쏘여준 빛으로 제공된 에너지(수 전자볼트의 세기)는 일차적으로 표면의 전자적 에너지를 들뜨게 하며, 이 과정은 금속성 표면에서는 매우 빠르게($\sim 10\text{-}15$ s; 펨토초; femtosecond; fs) 진행된다. 전자적 여기 에너지는 비평형 상태의 소위 “뜨거운 전자(hot electron)”를 생성한다. 뜨거운 전자들은 고체의 표면에서 내부로 이동하며 에너지를 잃고 열에너지 상태의 전자로 바뀐다. 이 과정은 금속성 촉매 표면에서는 대략 ~ 10 펨토초 시간 내에 일어난다. 따라서, 뜨거운 전자들은 주로 표면층에서 5-10 nm 깊이 까지만 생존할 것이라 추정된다.⁷ 궁극적으로 전자적 에너지는 고체 격자의 진동 에너지로 변환되어 소멸되는데, 이에 걸리는 시간은 대략 10-12 s(피코초; picosecond; ps) 영역에서 일어난다고 알려져 있다. 금속성 표면에 비하여 자유전자의 밀도가 현저히 낮은 반도체 혹은 부도체 표면에서는 뜨거운 전자의 이완 과정이 이보다 훨씬 더 천천히 진행된다.

고체 표면에 뜨거운 전자를 생성시키고 관찰하는 실험은 여러가지 방법을 통하여 시도되었다. 화학반응, 빛 쏘임, 전자, 원자, 이온 비임의 충돌, 이중접합 고체

계면에서의 전자의 ballistic emission 등에 의하여 생성되는 뜨거운 전자가 실험을 통해 확인되었다.³ 뜨거운 전자를 관찰하고 특성을 연구하는 방법으로는 금속-반도체 계면의 Schottky 다이오드를 사용한 측정, 이광자 전자방출(two-photon photoemission; 2PPE) 분광법 등을 사용한 측정 등이 있다. 2PPE 실험은 기존의 광전자 분광법을 발전시켜 두 개의 레이저 광원을 사용하여 시간분해능 측정을 수행하는 실험이다. 먼저, 단색의 강한 레이저 광원을 사용하여 시료 표면의 전자들을 에너지 평형 상태에서 비평형 상태로 들뜨게 하고, 두 번째 광원을 사용하여 여기된 뜨거운 전자 상태에 대해 PES 측정을 행한다. 이 방법을 사용하여 표면의 전자가 차 있는 상태의 에너지 준위 뿐 아니라 비어있는 에너지 준위의 측정도 가능하다. 또한 두 광원 사이의 시간을 조절함으로써 들뜬 전자의 동력학적 거동을 펨토초 시간 분해능으로 관찰할 수 있게 된다. Ogawa 등은 이 방법을 사용하여 구리 표면에서 1.3–3.2 eV 에너지로 여기된 뜨거운 전자가 수십 펨토초 정도의 수명 기간 동안 존재하다 사라짐을 관찰하였다.⁸

많은 불균일촉매 반응들은 고체 촉매입자의 표면에서 진행되는 반응으로서 매우 높은 활성과 선택성을 나타내기도 한다. 반응속도론적 관점에서 볼 때, 촉매 반응이 이러한 특성을 보이는 중요한 이유의 하나는 전자적으로 들뜬 에너지 상태에서 반응이 진행되기 때문이라고 여겨지고 있다. 들뜬 에너지 상태의 반응경로는 바닥 상태의 반응경로보다 활성화 에너지 장벽이 낮아지기에, 바닥 상태의 포텐셜에너지 곡면에서 열적으로 활성화되어 일어나는 반응의 경우보다 반응이 훨씬 손쉽고 효율적으로 진행될 수 있다. 외부로부터의 에너지 자극이 없는 촉매 반응에서, 들뜬 전자적 상태는 반응물이 중성 분자 상태에서 전하 이동에 의해 이온 상태로 변환되는 현상에서 나타날 수 있다. 따라서 반응물의 전하 이동을 가능케 하기 위해서는 촉매 표면에 생성된 뜨거운 전자의 역할이 중요하다. 이 가설을 뒷받침하는 실험으로서 촉매반응에서 생성되는 뜨거운 전자를 측정한 결과가 보고되었다.^{9,10} 금속성 촉매 입자와 비금속 담체의 경계면을 흉내내기 위해 실험실에서 이와 유사한 형태의 접합 다이오드 경계면을 인공적으로 제작하였다. 인공적 촉매 표면에 화학반응을 진행시키고 이로부터 나타나는 뜨거운 전자의 흐름에 의한 “화학전류(chemi-current)”를 측정한 결과, 전류의 세기와 표면 반응 속도와의 상관성이 관측되었다. 이로부터 촉매와 담체의 경계면에 존재하는 강한 전기장이

전하 이동을 촉진하여 이온 상태의 반응경로를 제공한다고 유추할 수 있다. 이온 상태의 반응이 일어나는 또 다른 이유로서, 양성자 이동에 의해 반응물의 이온화가 이루어지는 경우도 생각할 수 있다. 실제로 많은 촉매 반응들이 양성자 이동을 수반하는 산-염기 반응에 해당한다. 산-염기 촉매 반응과 촉매-담체의 경계면에서 일어나는 전하 이동의 유사성은 촉매반응에서 이온 상태의 반응경로가 중요하게 작용함을 시사한다. 결론적으로, 불균일 촉매 작용을 완전히 이해하기 위하여는, 바닥 상태의 포텐셜에너지 곡면에서 일어나는 열적 반응경로만을 연구해 온 기존의 표면 반응 연구 노력에서 더 나아가, 반응물의 들뜬 에너지 상태 및 표면에서 일어나는 에너지 전달/손실 과정을 함께 고려함이 향후 필요할 것이라 예상된다. 한 가지 언급할 사항은, 이러한 고체 표면에서의 동력학적 과정에 대한 연구들은 잘 정의된 고체 표면 모델을 사용한 시편들에서 이루어진 반면에, 실제 작용하는 촉매 환경에서는 아직 적용되지 못하고 있다는 점이다. 촉매 반응을 실제 반응이 진행되는 환경에서 측정하려는 *in situ* 또는 *operando* 방법들이 현재 활발히 시도되고 있다.¹¹ 이러한 실험방법들이 발전하여 궁극적으로 촉매반응의 동력학적 과정까지 탐구하는 것이 가능케 될지 기대해 볼 일이다.

III. 액체-기체 계면

시대적으로 거슬러 올라가면, 표면/계면 현상에 대한 물리화학 연구는 콜로이드 용액을 대상으로 액체 간의 계면 또는 액체-기체 계면의 연구로부터 시작되었기에, 액체-기체 계면 연구의 역사는 그만큼 오래되었다. 콜로이드 입자는 크기가 매우 작고(10^{-9} - 10^{-6} m), 입자의 표면-대-부피(surface-to-volume) 비율이 매우 높다. 따라서, 표면/계면의 성질이 콜로이드 입자의 전반적인 특성에 매우 중요하게 작용한다. 콜로이드 입자는 다양한 자연 현상 및 생명 현상들에 관여하고 있으며, 물리학, 생물학, 의학, 재료과학, 환경화학 등 제반 과학 및 기술 분야들에서 관심 주제이다. 또한, 산업적으로도 화학, 고분자, 무기소재 생산 제품들의 많은 비율을 차지한다. 19세기에 Faraday가 콜로이드 분산액을 연구한 이후, 콜로이드 용액의 안정성, 침전 현상, 콜로이드/수용액 계면의 정전기적 특성, 전기영동 현상 등에

대해 많은 연구들이 진행되었다. 이러한 노력들을 통하여 표면/계면의 물리화학적 현상의 중요성이 인식되고, 액체-기체 계면, 액체-액체 계면, 고체-액체 계면에 대한 물리화학적 연구를 촉진시키는 계기가 되었다.¹² 또한, 계면 현상들에 대한 실용적으로 유용한 여러 가지 자료들을 축적하게 되었고, 콜로이드 용액의 DLVO (Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek) 이론에서 알 수 있는 것처럼 액체 계면에 대한 열역학 이론적 이해도를 대단히 정교한 수준으로 향상시켰다.¹² 하지만, 콜로이드에 대한 대부분의 실험은 거시적 측정을 기반으로 이루어졌다. 반면에, 액체 계면에 대한 미시적 측정 자료와 액체 계면 현상의 분자 수준의 이해도는 아직 미흡한 상황이다. 그 주된 이유는 액상 물질은 대부분의 경우 증기압이 높고 진공 환경 내에서 시료의 생성 및 유지가 불안정하기 때문이다. 이에 따라 진공 환경에서 작동하는 많은 표면 분광분석법들을 액체 표면 연구에 그대로 적용할 수 없고, 신뢰성 있는 분자 수준의 측정이 이루어지지 못하고 있다. 또한, 액체 표면은 일상적인 환경에서 주변의 증기압과 동적 평형을 이루는 상태로 존재한다. 즉, 액체-기체 계면에서는 액체 표면의 기화 과정과 주변 기체 분자의 응축 과정이 가역적이며 계속적으로 진행되고 있다. 이러한 상태의 표면 구조는 정적인 “표면”이 아니라 동적 상태의 “계면”으로 기술함이 더 합당하다. 동적 평형에 의해 분자 수준에서 항상 변화하는 액체 표면의 구조를 정확히 측정하는 일은 기술적으로 매우 어려운 상황이고, 또한 순간적으로만 정의가 가능한 표면의 정적 구조를 밝히는 것이 액체-기체 계면의 이해에 궁극적으로 어떤 도움을 줄 수 있는가도 고려해 보아야 한다. 아무튼 액체-기체 계면의 연구를 위하여는 매우 짧은 시간 동안에 액체의 표면 구조를 결정할 수 있는 실험 방법이 중요한 도구가 될 것임에는 이의가 없을 것이다.

액체-기체 계면의 분자적 구조를 측정하는 데에 현재 가장 널리 사용된 방법은 주파수합 진동분광법(sum-frequency vibrational spectroscopy; SFVS)이다.^{13,14} 시료에 가시광선 영역의 광원과 가변 주파수의 적외선 광원을 동시에 쬐어주었을 때 나타나는 주파수합 반사 스펙트럼을 분석하면, 액체-기체 계면 분자의 진동 스펙트럼을 선택적으로 얻을 수 있는 원리에 기반한다. 이 방법의 장점은 계면 분자를 선택적으로 측정할 수 있다는 것 이외에도, 가시광선-적외선 영역의 빛을 사용하기에 실험에서 진공환경이 필요하지 않다는 것이다. 반면에, 단점으로는 진동 스

펙트럼의 분해능이 좋지 않고 넓은 띠 모양으로 나타나는 경우가 많아, 얻어진 특정 스펙트럼 모양을 분자의 특정 진동 모드로 명확하게 해석하기에 어려움이 있다는 것이다. 이러한 스펙트럼 모양이 나타내는 주 이유는 액체 표면 구조의 복잡성이 기인한다. 또한, 순간적으로 존재하는 다양한 표면 구조들의 시간에 대해 평균된 값이 SFVS 스펙트럼으로 측정되기 때문이다. Shen 등은 SFVS 방법으로 물-공기 계면에 존재하는 물분자의 O-H 진동 스펙트럼을 분석하고, 이로부터 물분자 간의 수소결합과 이에 의한 분자 배열 구조가 표면에서는 내부와 상당히 달라짐을 보고하였다.¹⁵

물 표면의 전기적 전하 상태는 학문적이나 기술적으로 모두 중요한 질문으로서, 콜로이드 용액의 안정성, 전기화학 반응, 생체 거대분자들 간의 전기적 상호작용 등 수용액 내의 다양한 현상들에 관여한다.¹² 수용액 표면이 특정 전하를 띠는 주요 이유의 하나는 표면에 분포하는 양이온과 음이온의 숫자가 서로 차이가 나기 때문이다. 최근에, 물 표면에 존재하는 각종 이온들의 분포와 이로부터 야기되는 표면의 전하 상태에 관한 연구가 이론적 방법과 실험을 통해 활발히 진행되어 왔다.¹⁶ 예를 들면, 물 속의 공기 방울 또는 기름 방울에 대한 전기영동 측정결과들은 물 표면의 제타(ζ) 포텐셜이 음 값을 보이고, 이는 물 표면이 음전하를 띠고 있음을 나타낸다. 이러한 측정 결과들에 의거하여, 물 표면에는 히드록시(OH⁻) 이온이 강하게 흡착되어 있다고 주장한다.¹⁷ 반면에, SFVS 등의 비선형광학 분광법을 사용한 측정 결과들은 물 표면에서 옥소늄(수소; H⁺) 이온의 농도가 벌크에 비해 증가한다고 주장한다.^{18,19} 비선형광학 분광법 측정과 병행하여 물 표면에서 산-염기 적정 실험을 수행한 결과도 물 표면에서 H⁺ 농도가 증가함을 나타낸다.²⁰ 이론적인 연구 결과들은 사용한 분자동역학 모델 계산법에 따라 H⁺ 또는 OH⁻ 이온이 물 표면에 존재하기를 선호하는 상반된 결과를 나타내고 있으며,^{21,22} 시대의 변천에 따라 계산 결과와 주장이 변화하며 엇갈리는 경향도 보인다. 물 표면의 전하상태에 대해 왜 이 같은 상반되는 결과들이 얻어지는가는 아직도 논란의 대상이다. 이 한가지 예는 물 표면 현상의 난이도를 잘 나타낸다. 물-기체 계면의 구조를 분자수준에서 제대로 이해하려면 액체-기체 계면의 측정 실험방법들과 양자적 계산법 모두에서 아직도 상당한 진전이 필요하다고 여겨진다.

미시적 측정방법을 액체-기체 계면 연구에서 적용하는 데에 현실적 어려움으로

인하여, 액체 물 대신에 고진공 환경에서 다룰 수 있는 비정질 고체상태의 물 (amorphous solid water; ASW)을 시료로 사용하여 물 표면을 연구하는 시도도 있다.²³ ASW 시료 표면에서 H^+ 와 OH^- 이온들의 분포를 켈빈 탐침 측정을 사용하여 연구한 결과, H^+ 와 OH^- 이온 모두가 ASW 표면에 존재하기를 선호함으로 나타난다.²⁴ 하지만, H^+ 이온이 OH^- 이온보다 물 표면에서 내부로 더 깊이 침투하고 있음을 나타내며, 이러한 성질은 ASW 내에서 H^+ 이온이 터널링에 의해 OH^- 이온보다 쉽게 이동하는 성질에 기인한다. 만일 각 이온들의 나타내는 분포가 저온의 ASW 표면과 상온의 물-기체 계면에서 동일한 성향을 보인다고 간주하면, 이러한 ASW에서의 측정 결과는 물-기체 계면에서의 전기적 특성에 대해 서로 모순되는 측정 결과를 이해하는 데에 도움이 될 수 있다. 즉, 물-기체 계면이 음 전하를 띠면서도 H^+ 이온이 표면을 선호하는 얼핏 상반되는 듯한 주장들이 나오는 이유가, 물 표면에는 H^+ 와 OH^- 이온 모두가 벌크에서 보다 더 많이 존재하는 상태이지만, OH^- 이온이 표면의 최외곽 층에 주로 분포하여 결과적으로 표면은 음 전하를 띠게 된다고 볼 수 있다. 반면에, H^+ 이온은 표면의 최외곽 층 뿐 아니라 일정 깊이까지 분포하고 있다. 이 경우, H^+ 의 높은 이동도로 인하여 표면 산-염기 적정실험 등에서 H^+ 농도가 높게 측정된다는 해석이 가능하다.²⁴

IV. 고체-액체 계면

여러 형태의 고체-액체 계면들 중에서 그 동안 가장 많이 관심과 연구가 집중된 시스템은 전극-전해질 수용액 계면이다. 전기화학 셀에서 중심적인 작용을 하는 전극-전해질 계면이 어떠한 구조로 이루어졌는가 라는 질문은 한 세기 이전부터 많은 물리화학자들의 관심사였다. 전도체 물질과 용액상의 화학종들로 이루어진 전극-용액 계면은 엄청나게 다양한 응용 범위를 제공하고, 전기화학 반응 뿐 아니라 화학분석, 합성, 재료, 화학 에너지 및 빛 에너지 변환 등에 널리 사용될 수 있음을 그 동안의 수 많은 연구들이 보여주고 있다. 이 독특한 조합의 계면은 그 자체 만으로도 관심의 대상일 뿐 아니라, 계면의 구조와 계면에서 일어나는 화학적 현상들은 많은 연구의 관심을 끌어왔다. 전극 표면의 이온 흡착 실험²⁵ 및

수는 전극-수용액 계면의 전기용량(커패시턴스; capacitance) 측정실험,²⁶ 계면 포텐셜 측정 등의 전기화학적 연구 결과들로부터 전극-용액 계면의 미시적 구조에 대한 여러 가설들이 제시되었다. 현재 가장 널리 사용되는 전극-용액 계면 구조의 모델은 전기이중층(electrical double layer; EDL) 모델이다.²⁷ 이 모델에 의하면 EDL은 금속 표면에 음이온이 직접 흡착되어 있는 영역인 특정 흡착층(specific adsorption layer)과 그 바깥 영역에서 수화된 양이온들이 수용액에 떠다니는 확산층(diffuse layer)의 두 부분으로 이루어져 있다고 생각한다. 이러한 구체적인 구조를 제안할 수 있기까지는 수은 전극 폴라로그라피 등을 사용한 많은 전기화학적 측정 연구들과 이를 해석하는 열역학적 이론들이 뒷받침되었다. 하지만 기존의 측정들은 전극의 전위차, 전극 계면의 커패시턴스와 같이 대부분 거시적인 측정 실험들로서, 계면의 미시적 분자 수준의 구조에 밝혀내는 데는 한계가 있었다. 이러한 전기화학적 방법을 사용한 전극-전해질 계면 구조 연구는 이 총설에서는 다루지 않기로 한다.

전기화학적 계면에 대한 분자수준의 측정 연구가 어려웠던 문제점들 중 하나는 전기화학 셀의 환경에서 전극의 표면 구조를 잘 정의된 원자배열 상태로 제작하거나 또는 수용액 안에 담겨있는 상태에서 전극 표면 구조를 정밀하게 측정하는 실험이 어려웠다는 것이다. 이러한 전극 계면의 연구 상황과 비교하면, 고진공 환경에서의 잘 정의된 고체 표면 연구는 지난 반 세기 동안 대단히 발전하여, 이제는 고체 표면의 구조 뿐 아니라 흡착된 분자의 종류와 화학적 상태를 밝히는 작업이 수월해진 단계이다. 전극 계면 연구가 뒤쳐진 명백한 이유는 수용액에 담긴 시료 물질의 표면(“buried surface”)을 측정하는 실험의 기술적 어려움에 기인한다. 이에 따라, 자연스럽게 고진공 환경의 표면 측정방법들을 전극-용액 계면 연구에 적용하려는 시도가 행하여 졌다. 한 가지 방법은 Hubbard 등이 1970년대에 시작한 “ex-situ” 전략으로서,²⁸ 이는 전기화학 셀에서 진행되는 반응의 시작 전과 반응 후에 전극을 고진공 환경 용기로 이송하고, 고진공 환경에서 전극 표면의 사전 준비 및 표면 분석 작업을 수행하는 것이다. 이 연구는 전기화학 실험에서 전극 표면의 원자적 배열 구조를 최초로 임의적으로 조절하고 관찰했다는 의의가 있다. 하지만, 진공 환경에서는 전극 표면에서 용매가 모두 증발된 상태이므로 전기화학적 계면 구조가 사라지는 것을 막지 못하는 단점이 있다.

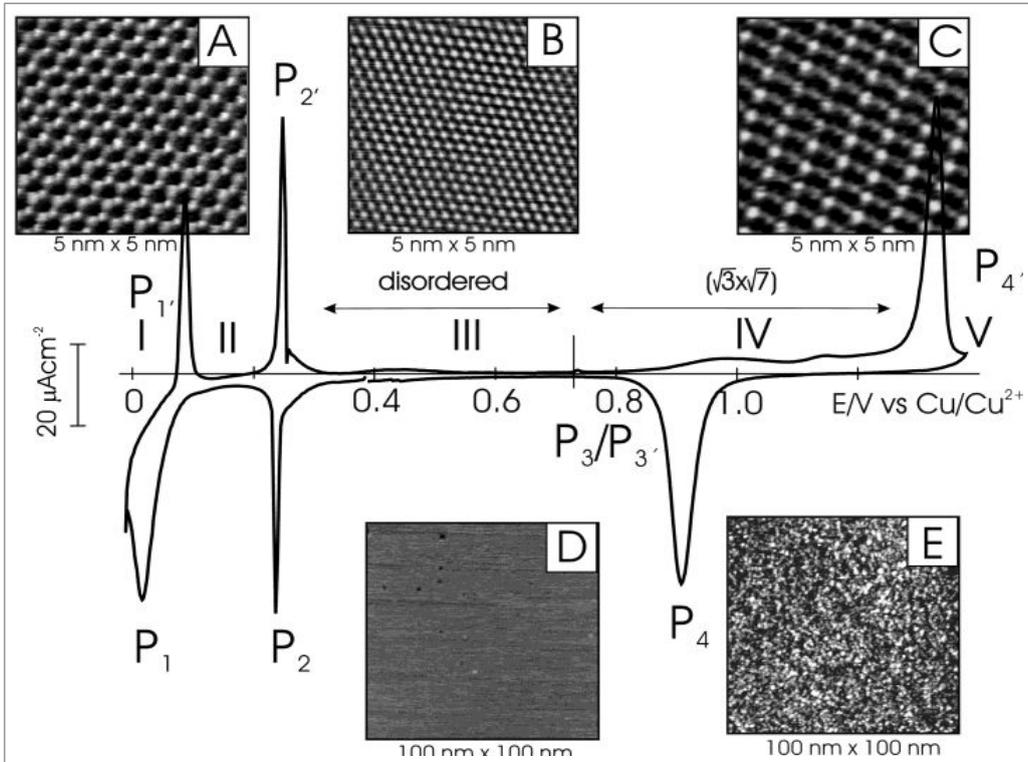
이와 취지는 유사하지만 방법론적으로 매우 다른 시도는, 잘 정의된 저온의 단결정 금속 표면에 수증기 및 필요한 화학종을 진공 환경에서 증착시켜 전기화학적 계면과 유사한 구조를 인위적으로 구현하려는 노력이다.²⁹ 이러한 노력은 “고진공 이중층 모델(UHV double-layer model)” 또는 “non-situ” 연구방법이라고도 불리며 1980년대에 Sass 등에 의하여 최초로 시도되었다.³⁰ 이 방법의 장점은 진공 증착과정을 사용하여 전기이중층의 구조와 이를 구성하는 화학적 조성을 원하는 대로 조절하여 제작할 수 있다는 것이다. 하지만, 이러한 이중층 구조는 용매가 증발되지 않는 저온의 고체 상태로 쌓여있을 때만 진공 환경에서 유지 가능하기에, 액체상 용매가 존재하는 실제의 전기화학 계면과는 상당한 차이가 있다. 중요한 의문은 저온에서 제작한 고체상 용매 층에서 전기화학 반응에 필요한 이온 및 분자의 확산이 일어나고 또한 전하 이동에 의해 전기적 평형 조건에 도달할 수 있는가로서 아직 이에 대한 증거가 없다. 최근에는 non-situ 방법을 사용하여 백금(111) 결정면 위에 수소 흡착과 얼음층을 생성하고, 표면 분광학 방법들을 사용하여 백금 표면에서 물분해 수소 발생 반응에 관여하는 반응 중간체의 화학적 상태를 측정하는 연구가 보고 되었다.^{31,32} 백금 전극에서의 물분해 수소 발생 반응의 중간체는 전기화학 연구에서 오랜 논란이 되어 온 주제로서, 이러한 연구는 non-situ 연구 방법의 장점을 잘 보여준다. 또한, 이 연구에서는 고체의 얼음 상태에서도 H^+ 이동이 활발히 일어나기 때문에, H^+ 이온에 의한 전하 이동과 전기적 평형상태가 고진공 이중층 내에서도 가능할 것이라 제시하였다.

전극-수용액 계면의 물리화학적 특성 및 계면 화학 반응을 궁극적으로 이해하려면, 적어도 방법론적으로는 현재 고체 표면 연구를 고진공 환경에서 진행하는 수준의 정교한 표면 분석방법들을 전극-수용액 계면 연구에 적용할 수 있어야 할 것이다. 아직까지 이러한 기술적 발전 단계에 도달하지는 못한 상황이지만, 1980년대 이후 이 목표를 향한 몇 가지 중요한 발전들이 이루어지고 있다.^{33,34} 첫째는 전기화학 실험에서 손쉽게 사용할 수 있는 단결정 전극 표면의 제작법이다. Clavilier 등은 불활성 기체 환경에서 금속 선을 불꽃으로 녹이고 찬 물에 담가 냉각하는 방법으로 전극 표면의 원하는 단결정면을 생성할 수 있음을 보였고,³⁵ 이후로 이 방법은 전극 표면의 연구에 널리 활용되고 있다. 두 번째는 그 동안 새로 개발된 여러 가지 독특한 능력의 표면분석법들로서, 이들 중 현재 전극 표면 연구

에 적절히 적용되고 있는 방법들을 몇 개 소개하면 광학적 방법으로는 RAIRS, SERS, SFVS 등이 있고, 1980년대 이후에 태동된 국소탐침법으로는 STM 및 AFM, 그리고 싱크로트론 X-선 광원 설비를 사용하는 방법으로서 표면 X-선 산란법(surface X-ray scattering; SXRS), X-선 흡수 분광법(X-ray absorption spectroscopy; XAS), X-선 방출 분광법(X-ray emission spectroscopy; XES) 등이 있다. 이외에도 새로운 표면분석법이 개발될 때마다 그 방법이 전기화학 계면에 적용 가능한지를 테스트해보려는 시도가 이어지고 있다.

상기 방법들 중에서 RAIRS는 화학적 작용기를 검출하는 진동분광법의 특성 상 전극 표면에 흡착된 분자의 화학적 상태를 연구하는데 중요하게 사용되고 있다. 벌크 용액에서 기인되는 불필요한 배경 신호를 줄이고 반면에 계면으로부터의 신호를 증가시키기 위한 몇 가지 중요한 트릭이 개발되어 RAIRS 측정에 사용되고 있다. 또한, 값싸고 안정적인 FTIR 기기의 공급과 단결정 금속-용액 계면의 생성법의 발전에 힘입어 RAIRS는 전극 계면 연구에서 가장 중요한 분광법으로 자리잡았다.³³ 다른 뛰어난 성과는 STM 및 AFM을 사용하여 전기화학적 환경에서 단결정 전극 표면의 원자배열 구조를 관찰한 실험이다.^{34,36} STM 기법은 애초에는 고진공 환경에서만 사용 가능한 표면 분석법일 것으로 기대하였다. 하지만, 부도체 막으로 탐침의 끝 부분을 제외하고 적절히 코팅을 하면 놀랍게도 수용액 환경에서도 전극 시료 표면과 탐침 간의 터널링 전류를 효율적으로 측정하여 시료 표면의 원자배열을 얻을 수 있음을 보여주었다. 이에 따라, 현재는 단결정 전극을 사용할 경우 표면의 원자배열 구조 뿐 아니라 표면 흡착 분자 상태까지도 전기화학적 변수를 조절해 가면서 측정할 수 있는 단계에 이르렀다. [그림 2]는 전기화학 셀에서 금 전극에 걸어준 포텐셜을 변화시키며 측정한 금 전극 표면의 STM 영상이다. 걸어준 포텐셜에 따라 전극 표면의 원자배열 구조와 전해질이 흡착된 표면층의 구조가 흥미롭게 변화함을 보여준다.

전기화학적 조건에서 진행되는 전극 고체표면의 구조 연구에서는 상당한 진척을 이룬 반면에, 전기화학 계면에서 용액 측의 구조, 즉 EDL의 구조 및 특성 연구에서는 지난 수 십년 간 아직 괄목할 진전이 이루어지지 못하고 있다. 전기이중층은 근본적으로 액상 구조이기에 유동적이며, EDL 내에서 이온들의 위치 분포가 중요한 구조 정보이다. 또한, EDL의 두께는 얇게는 수 나노미터 이하로부터 크게는



[그림 2] Au(111) 전극의 전해질 수용액(50 mM H₂SO₄ + 1 mM Cu²⁺)에서의 순환전압전류법(cyclic voltammetry) 측정 결과와 5가지 전극 포텐셜 영역(I-V로 표시)에서 각각 관찰한 금 전극 표면의 STM 영상³⁷

수 마이크로론 영역까지 변화한다. 이러한 EDL의 두께 및 성질들은 고체 표면층의 경우와는 여러 면에서 차이가 있는 매우 독특한 계면 구조이다. 따라서, 기존의 고체 표면 연구에 사용하던 분광분석법들을 그대로 적용하기에는 무리이고, EDL 연구에 적합한 새로운 아이디어와 실험방법이 개발되어야 할 것으로 예상된다.

상기한 바와 같이, ex-situ 실험과 non-situ 실험을 적절히 활용하여 고체-액체 계면의 구조와 물리적 화학적 특성들을 이해하려는 연구 노력이 꾸준히 진행되어 왔다. 이러한 모델들을 사용한 단계적, 체계적 노력들을 통해 궁극적으로 고체-액체 계면에 대한 실질적 이해가 증진될 것이다. 한편, 이러한 단계적 접근법 만을 의지하기에는 당면한 목표가 너무 시급하다고 생각하는 연구자들은, 실제 반응이 진행되는 조건 하에서 직접 고체-액체 계면을 관찰하려는 노력들이 최근에 시도하고 있다. 이러한 현장 적용적 실험연구를 “in situ” 또는 “operando” 측정이라

부른다.^{11,38} 고체-액체 계면은 구조의 복잡성으로 인하여 이에 대한 *in situ/operando* 측정은 매우 도전적인 시도이지만, 이 목표를 이루기 위하여 몇 가지 새로운 아이디어에 기반한 실험 방법들이 진행되고 있다. 일례로, 전기화학 계면의 측정에 있어서는 반응이 진행되는 전기화학 셀의 상태를 안정되게 유지하며, 동시에 전극 시료 표면을 분광분석법으로 측정 가능한 형태로 준비해야 한다. 이를 위해 전기화학 셀을 대면적 그래핀 막으로 밀봉함으로써 진공 환경으로부터 분리하고, 전자 또는 빛을 사용한 고진공 분광분석 실험을 수행하여 전기화학 계면에 대한 *in situ/operando* 분석을 하는 방안 등이 시도되고 있다. 또한, 다양한 표면 분광분석법들에 대해 *in situ/operando* 측정에 적합한 형태의 사용법이 개발되고 있다. 원래는 고진공에서만 작동되는 XPS 장치를 저진공 또는 상압 조건에서도 사용하도록 변형한 상압 X-선 광전자분광법(*ambient pressure X-ray photoelectron spectroscopy; APXPS*)이 한 가지 예다.³⁹ 이 장치에는 시료와 검출기 사이의 압력 차이를 극복하기 위하여 여러 단계의 차단 펌프들을 사용하고, 이로 인해 시료에서 방출되는 광전자의 비거리가 증가하며 신호 세기는 현저히 감소한다. 이 단점을 보완하기 위해, 강한 세기의 싱크로트론 광원이 주로 사용된다. APXPS는 당초에는 고체-기체 계면 연구 및 불균일 촉매 반응의 *in situ/operando* 측정을 위해 개발되었고, 이 목적으로 널리 활용되고 있지만, 상압에서 작동 가능한 장점으로 인해 고체-액체 계면 실험에도 접목하여 활용한다.

강한 X-선 광원을 사용한 여러가지 표면 분석법들, 예를 들면 회절 분광법(*X-ray diffraction; XRD*), XAS, XES, 등이 *in situ/operando* 조건에서 촉매 반응 연구에 적용되고 있다.³⁸ APXPS가 시료에서 방출되는 광전자를 측정하는 이유로 검출기 영역을 고진공 환경으로 유지해야 하는 번거로움이 있는 반면, XRD, XAS, XES 방법들은 시료에서 방출되는 빛을 측정하기에 상압 조건에서도 상대적으로 사용이 용이하다. XRD는 촉매 나노입자의 결정 구조를 측정하는 데에 주로 사용된다. XAS 방법으로는 촉매의 국부적 위치에 대하여 원자배열, 전자구조, 산화수 등에 관한 정보를 얻을 수 있다. 이 방법은 분석하는 빛의 에너지 영역에 따라 *X-ray absorption near edge structure(XANES)*와 *extended X-ray absorption fine structure(EXAFS)*로 구분하여 부르기도 한다. XAS 방법에서는 원자의 *lowest energy unoccupied state*를 측정하여 상기한 정보들을 구하는 반면, XES 방법에서

는 highest energy occupied state로부터 구하게 된다. 적외선 분광법이나 라만 분광법 등의 진동분광법도 *in situ/operando* 측정에 활용되고 있다. 전해질 수용액에 담긴 상태에서 전극 표면에 흡착된 분자들 또는 표면 반응을 측정하는 경우가 일반적이므로, 수용액에서 산란 강도가 적은 라만 분광법이 상대적으로 장점을 갖는다. 단지, 라만 측정 신호가 약한 단점을 보완하는 방법으로서 주로 SERS 형태의 실험이 행해진다. 적외선 분광법의 경우, 불필요한 벌크 수용액의 신호를 최소화하고 전극 표면으로부터의 신호를 최대화시키기 위한 여러 방법들을 고안하여 사용한다. 예를 들면, 적외선 광원이 시료에서 감쇠 전반사(attenuated total reflection; ATR)가 일어나는 형태로 시료를 제작하여 RAIRS 측정을 수행하기도 한다.³⁸

불균일 촉매 반응을 *in situ/operando* 환경에서 연구하여 그 메커니즘을 밝혀내는 일은 매우 도전적인 과제로 여겨진다. 그 이유는 첫째, 촉매 반응이 일어나는 환경인 고체-액체 또는 고체-기체(상압 또는 고압) 계면의 기본적 특성에 대한 이해도가 아직 불충분하기 때문이다. 둘째, 촉매에 의해 표면 반응이 활성화되는 메커니즘 자체가 복잡하며 다면적이어서, 반응 메커니즘이 반응물의 화학적 상태 뿐만 아니라 촉매 표면의 물리적, 화학적, 구조적, 전기적 상태들에 의해 영향을 받는다. 불균일 촉매 반응의 궁극적 이해는 표면화학 연구에서 가장 중요한 목표의 하나이다. 그 동안의 표면화학 연구의 변천 과정을 돌이켜 보면, 복잡하고 다면적인 촉매 반응을 이해하기 위한 노력으로서, 반응에 관련된 여러 조건과 변수들을 단순화시키고 단계적으로 접근하는 방법이 20세기 후반 연구의 주류를 이루었다. 고진공 환경에서 고체 표면의 여러 단결정면의 성질을 연구하고, 거기서 진행되는 화학반응의 기본적인 단위 과정들(흡착, 표면 확산, 탈착)을 체계적으로 측정하고, 단순화된 모델 표면에서 일어나는 에너지 전달/손실 과정, 들뜬 에너지 상태의 반응, 뜨거운 전자의 동력학적 과정 등을 연구해 왔다. 이러한 단계적, 체계적 연구에 의해 표면 반응의 전반적 이해에 있어 상당한 진전이 이루어졌다. 하지만, 지금까지의 상당한 노력에도 불구하고 불균일 촉매반응 메커니즘의 이해라는 최종 목표에는 기대한 만큼 도달하지 못했다는 평가도 존재한다. 지금까지의 연구 노력의 비효율성에 대한 일종의 반작용으로, 또한 목표 도달의 시급성을 중요시하는 관점에서, 촉매 반응에 대한 *in situ/operando* 연구가 최근에 점차 활발해지고 있다. 촉매반응의 복잡성과 다면성으로 미루어 최종 목표에 도달하는 것이 결코 쉽지는

않겠지만, 두 가지 연구 방향이 촉매반응을 제대로 이해하는 데에 모두 도움이 될 것임은 분명하다.

참고문헌

- (1) Somorjai, G. A.; Li, Y. *Surface Chemistry and Catalysis, 2nd ed.*; Wiley, **2010**.
- (2) Ertl, G.; Kuppers, J. *Low Energy Electrons and Surface Chemistry*; VCH Publishers, **1985**.
- (3) Park, J. Y.; Baker, L. R.; Somorjai, G. A. Role of Hot Electrons and Metal–Oxide Interfaces in Surface Chemistry and Catalytic Reactions. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2781-2817.
- (4) Haber, F.; Just, G. *Ann. Phys.* **1909**, *30*, 411.
- (5) Kasemo, B. Photon Emission During Chemisorption of Oxygen on Al and Mg Surfaces. *Phys. Rev. Lett.* **1974**, *32*, 1114-1117.
- (6) Tully, J. C. Chemical Dynamics at Metal Surfaces. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2000**, *51*, 153-178.
- (7) Lee, H.; Nedrygailov, I. I.; Lee, C.; Somorjai, G. A.; Park, J. Y. Chemical Reaction-induced Hot Electron Flows on Pt Colloid Nanoparticles under Hydrogen Oxidation: Impact of Nanoparticle Size. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2340-2344.
- (8) Ogawa, S.; Nagano, H.; Petek, H. Hot-Electron Dynamics at Cu(100), Cu(110), and Cu(111) Surfaces: Comparison of Experiment with Fermi-Liquid Theory. *Phys. Rev. B*, **1997**, *55*, 10869-10877.
- (9) Schwab, G. M. Boundary-Layer Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 375.
- (10) Park, J. Y.; Somorjai, G. A. Energy Conversion from Catalytic Reaction to Hot Electron Current with Metal-Semiconductor Schottky Nanodiodes. *J. Vac. Sci. Technol. B* **2006**, *24*, 1967-1971.
- (11) Favaro, M. et al., In situ/operando investigation of catalytic and electrocatalytic

- interfaces. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2022**, *55*, 060201.
- (12) Hiemenz, P. C.; Rajagopalan, R. Principles of Colloid and Surface Chemistry, 3rd Ed.; Marcel Dekker, **1997**.
- (13) Shen, Y. R.; Ostroverkhov, V. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1140–1154.
- (14) Gopalakrishnan, S.; Liu, D. F.; Allen, H. C.; Kuo, M.; Shultz, M. *J. Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1155–1175.
- (15) Ji, N.; Ostroverkhov, V.; Tian, C. S.; Shen, Y. R. *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 096102.
- (16) General Discussion. *Faraday Discuss.* **2009**, *141*, 81-98.
- (17) Beattie, J. K.; Djerdjev, A. M.; Warr, G. G. The Surface of Neat Water Is Basic. *Faraday Discuss.* **2009**, *141*, 31-39.
- (18) Petersen, P. B.; Saykally, R. J. Is the Liquid Water Surface Basic or Acidic? Macroscopic vs. Molecular-Scale Investigations. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *458*, 255-261.
- (19) Tian, C. S.; Ji, N.; Waychunas, G. A.; Shen, Y. R. Interfacial Structures of Acidic and Basic Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13033-13039.
- (20) Yamaguchi, S.; Kundu, A.; Sen, P.; Tahara, T. Communication: Quantitative Estimate of the Water Surface pH Using Heterodyne-Detected Electronic Sum Frequency Generation. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 151101.
- (21) Buch, V.; Milet, A.; Vacha, R.; Jungwirth, P.; Devlin, J. P. Water Surface Is Acidic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 7342-7347.
- (22) Tabe, Y.; Kikkawa, N.; Takahashi, H.; Morita, A. Surface Acidity of Water Probed by Free Energy Calculation for Trimethylamine Protonation. *J. Phys. Chem. C*, **2014**, *118*, 977-988.
- (23) Lee, C. W.; Lee, P. R.; Kang, H. Protons at Ice Surfaces. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5529-5533.
- (24) Lee, D. H.; Bang, J.; Kang, H. Surface Charge Layer of Amorphous Solid Water with Adsorbed Acid or Base: Asymmetric Depth Distributions of H⁺ and OH⁻ Ions. *J. Phys. Chem. C*, **2016**, *120*, 12051-12058.

- (25) Frumkin, A. N. *Philos. Mag.* **1920**, *40*, 363.
- (26) Grahame, D. C. The Electrical Double Layer and the Theory of Electrocapillarity, *Chem. Rev.* **1947**, *41*, 441.
- (27) Bockris, J. O'M.; Jeng, K.-T. Electrochemistry at well-characterized surfaces, *Adv. Coll. Interface Sci.*, **1990**, *33*, 1-54.
- (28) Hubbard, A. T. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 633.
- (29) Thiel, P. A.; Madey, T. E. The interaction of water with solid surfaces: Fundamental aspects, *Surf. Sci. Rep.* **1987**, *7*, 211-385.
- (30) Wagner, F. T. In Structure of Electrified Interfaces; Lipkowski, J., Ross, P. N., Eds.; *VCH Publishers*: New York, **1993**, Chapter 9.
- (31) Kim, Y.; Shin, S.; Kang, H. Zundel-like and Eigen-like Hydrated Protons on a Platinum Surface. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7626-7630.
- (32) Kim, Y.; Noh, C.; Jung, Y. J.; Kang, H. The Nature of Hydrated Protons on Platinum Surface. *Chem. Euro. J.* **2017**, *23*, 17566-17575.
- (33) Weaver, M. J. Electrochemical Interfaces: Some Structural Perspectives. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 13079-13089.
- (34) Kolb, D. Electrochemical surface science, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1162-1181.
- (35) Clavilier, J.; Faure, R.; Guinet, G.; Durand, R. *J. Electroanal. Chem.* **1980**, *107*, 205.
- (36) Itaya, K. In situ scanning tunneling microscopy in electrolyte solutions, *Prog. Surf. Sci.* **1998**, *58*, 121.
- (37) Nagy, G.; Wandlowski, T. Double Layer Properties of Au(111)/H₂SO₄ (Cl) + Cu²⁺ from Distance Tunneling Spectroscopy, *Langmuir*, **2003**, *19*, 10271-10280.
- (38) Li, J.; Gong, Operando characterization techniques for electrocatalysis, *J. Energy Environ. Sci.*, **2020**, *13*, 3748.
- (39) Karshoglu, O. et al., Aqueous solution/metal interfaces investigated in operando by photoelectron spectroscopy. *Faraday Discuss.*, **2015**, *180*, 35-53.

제6장 생물리화학의 동향과 전망

이남기*

I. 생물리화학의 개요

생물리화학은 간단하게 물리화학적 연구 이론 및 실험 방법론을 이용하여 다양한 생명 현상을 연구하는 다학제적 분야라 할 수 있다. 생물리화학은 단백질 수준에서 세포 내 현상 및 개체의 행동까지 포함하여 생체에서 일어나는 현상들의 근원적 질문에 대한 해답을 제시하는 것이 그 목표라 할 수 있다. 예를 들어, DNA 및 RNA의 생체 내 구조, 단백질의 구조 및 접힘, 단백질 상호 작용, DNA 복제, 전사 및 번역, 이온 채널의 구조 및 신호 전달, 세포막에서의 다양한 현상, 그리고 신경 신호 전달 등이 생물리화학에서 연구하고 있는 주요 분야이다.

이러한 다양한 생명 현상을 이해하는데, 물리화학자들은 기존의 전통적인 생명 과학 및 의학학 분야에서 사용하지 않는 새로운 연구 방법과 이론법을 제시하여 큰 공헌을 해 왔다. 1980-1990년대에 개발된 다양한 물리화학적 이론적 접근법과 첨단 분자 분광학 기술들은 분자 수준의 화학 반응을 이해하는 것이 가능하게 하였다. 이후 물리화학자들은 개발된 이론 및 실험 방법론을 생체분자 및 세포 현상에 적용하였다. 1989년에 하나의 분자를 분광법으로 관측이 가능함이 증명되었고,¹ 이후 다양한 분광법을 이용하여 단분자 수준에서의 형광을 관측하는 것이 가능해지면서 생물리화학 분야는 획기적으로 성장하게 되었다. 1996년에 형광공명 에너지전달(fluorescence resonance energy transfer, FRET)을 단분자 수준에서 관측한 것은 기존의 전통적인 생물학적 연구 방법론으로 연구하는 것이 불가능하였던 나노미터 수준의 생물학적 현상을 실시간으로 관찰하는 것이 가능하게 하였다.² 한편, 물리화학 분야에서 개발된 초고속 분광법, 라만 분광법, 이광자 여기법

* 서울대학교 교수

등 다양한 분광 기술들은 세포 이미징 분야에 적용되었고, 점차 확장되어 조직 및 개체 수준의 이미지를 얻는 수준으로 발전하게 되었다. 기존의 광학적 이미징 기술은 회절한계(diffraction-limit) 현상으로 인하여, 사용하는 광원의 파장의 1/2 크기가 공간 분해능의 한계였다. 이러한 한계는 2000년대에 들어서 초고분해능 현미경 방법이 개발되면서 극복되었다.³ 초고분해능 현미경은 형광 염료의 광화학적 특성을 이용하거나, 레이저로 여기 시키는 영역을 한정시킴으로 가능하게 되었다. 이러한 초고분해능 현미경은 세포에서 약 10-20 나노미터 수준의 이미지를 얻는 것을 가능하게 하여, 기존의 세포 이미징 방법으로는 관찰할 수 없었던 미세 구조를 관측하는 것이 가능하게 하였다. 본 장에서는 2000년대 이후 국내외에서 활발하게 이루어진 생물리화학의 대표적인 방법론과 연구 동향을 기술하고자 한다.

II. 생물리화학의 연구동향

생물리화학은 개요에 기술한 바와 같이 이론 및 실험 분야에서 각각 활발하게 연구되고 있다. 이론 및 계산을 이용한 생물리화학 연구 방법은 이론 물리 분야에서 다루어질 것이기 때문에, 본 장에서는 실험 중심으로 기술하고자 한다.

1. 단일분자 분광학

1) 단일 분자 검출

(1) 단일분자 검출의 역사 및 중요성

생물리화학의 발전은 1989년 당시 IBM 연구소에 있던 W. E. Moerner가 4K 온도에서 펜타신(pentacene) 분자 하나를 흡광법으로 측정에 성공함으로써 급속도로 발전되었다.¹ 물리화학자라면 원리상 분자의 흡광보다 형광을 검출하는 것이 훨씬 감도가 높다는 것을 알고 있을 것이다. 자연스럽게 1990년 M. Orrit 그룹은 형광을 이용하여 펜타신 분자 하나를 검출하는 데 성공하였다.⁴ 4K과 같은 극저온은

다양한 연구를 수행하는데 어려운 점이 많이 있다. 이에 1993년 부터 다양한 물리 화학자들에 의해서 단일 단백질의 형광을 실온에서 관측하는 것이 가능해져 단일 분자 검출이 화학 및 생물리화학에 본격적으로 응용되기 시작하였다.⁵⁻⁷ 혹자는 하나의 분자를 검출하는 것이 무슨 의미가 있을까 의문을 가질 수 있다. 왜냐하면 화학 반응은 수 억개 이상의 분자들이(실제로는 10^{23} 개 수준의 분자들) 모여 이루어지기 때문이다. 즉, 많은 분자들로부터 나오는 평균값으로 대부분의 현상이 발생하기 때문에 단일 분자를 관측하는 것과 많은 분자들을 한꺼번에 관측하는 것에 큰 차이가 없을 수 있다고 생각할 수 있다. 이러한 주장이 비이커 실험에서 일어나는 현상을 설명할 때는 타당할 수 있다. 그러나, 일반적인 유기분자를 벗어나서, 단백질과 같은 생체 분자 영역에서는 단일 분자 수준의 정보를 얻는 것이 매우 중요하다. 왜냐하면, 모든 단백질이 똑같은 활성을 가지고 있지 않고, 생명 현상은 세포 안에서 몰 단위가 아닌 수 개~수 백개 수준의 생체 분자들에 의해 일어나는 경우가 많다.⁸ 예를 들어, 우리 몸속의 특정 유전자는 단 2개만 존재한다. 이에 따라, 단일 분자를 관찰하는 것은 평균값 속에 감추어져 있는 현상을 관찰하는데 매우 중요하다. 단일 분자 관측이 중요한 다른 이유는 생체 분자들은 동기화(synchronization)가 어렵기 때문이다. 단일 분자를 관측하면 여러 분자들의 동기화가 필요 없다. 이에 따라, 단백질과 같은 생체 분자의 동역학 연구는 단일 분자를 관측함으로써 가능해졌다.⁹

(2) 단일분자 검출의 응용

단일 분자 검출은 FRET 현상을 단분자 쌍에서 관측하는 것으로 생체 분자의 상호 작용 및 구조 변화 측정이 가능해졌고, 하나의 단백질이 운동하는 것을 실시간으로 관측함으로써 단백질의 움직임을 나노미터 수준의 분해능으로 관측하는 것이 가능하게 하였다. 때마침 다양한 형광단백질의 등장은 단일분자 검출을 세포 이미징에 적용하는 것을 가능하게 하여 초고분해능 현미경이 등장하게 되었다. 이러한 FRET과 초고분해능 현미경 기술의 개발은 2000년대에 생물리화학 분야의 획기적인 발전을 가져왔다. 이 내용들은 다음 장들에 자세히 기술 하겠다.

2) 형광공명에너지전달(fluorescence resonance energy transfer, FRET)

(1) FRET의 원리

FRET은 약 2-8 나노미터 수준의 거리를 직접적 접촉 없이 분광학적 방법으로 측정한다는 점에서 매우 탁월한 기술이다.¹⁰ 두 개의 다른 종류의 형광 분자가 수 나노미터 거리에 있을 경우, 단파장을 흡수하는 분자(donor)의 여기 에너지가 유도 쌍극자 상호작용에 의해 장파장을 흡수하는 분자(acceptor)에 전달된다. 이 때 에너지가 전달되는 효율은 두 분자 사이의 거리의 6제곱에 반비례한다. 즉, 두 분자 사이의 에너지 전달 효율을 측정하면, 두 분자 사이의 거리를 측정할 수 있게 된다. 현재 사용되고 있는 형광 염료들은 대부분 약 10 나노미터까지 측정 가능한 에너지 전달 효율(FRET efficiency)을 가진다.¹¹ FRET 효율은 2 나노미터보다 가까우면 거의 100%에 도달해, 거리 변화 측정에 사용할 수 없다. 이에 따라, 실험적으로 측정 가능한 거리가 2-8 나노미터 수준이 된다. FRET 방법이 현재 생물리 화학 및 생명과학 분야에서 활발하게 사용되는 이유는 FRET에 의해 측정 가능한 거리가 단백질이나 DNA와 같은 생체 분자들의 크기가 비슷하기 때문이다. 예를 들어, DNA의 원통 지름은 2 나노미터이며, 1 피치는 3.4 나노미터이다. DNA에 붙는 단백질들은 보통 2-5 나노미터 크기를 갖는다. RNA 중합효소(RNA polymerase) 같은 큰 단백질들의 크기가 10 나노미터 수준이다. 이에 따라 단백질의 구조 변화, 단백질-DNA 상호작용, 단백질-단백질 상호작용 등은 나노미터 거리 수준에서 발생하며, 이런 변화는 FRET 방법을 이용하여 측정 가능하다.

(2) 단일분자 FRET 측정의 장점

FRET 현상은 일반적인 시험관 용액 수준에서의 실험이 가능하다. 예를 들어, 수백 마이크로몰 농도 수준의 샘플이 들어 있는 용액을 큐벳에 넣어 형광 장비를 이용하여 donor와 acceptor 분자의 형광 세기를 측정하면 FRET 효율을 측정할 수 있다.¹¹ 그러나, 이러한 평균 측정(ensemble average) 방법은 생체 분자 내에 있는 동역학 정보를 알 수 없는 한계가 있다. 이에 비해 FRET 현상을 단일분자 수준에서 관측 하면, 크게 다음의 두 가지 장점이 있다. 첫째, 단백질들의 구조 및 반응성

의 비균질성(heterogeneity) 측정이 가능하다. 예를 들어, 한 종류의 단백질이 시간에 따라 두 가지의 구조를 가지며 활성을 갖는다고 하자. 이를 관측하기 위해 하나의 단백질의 두 부분에 각각 donor와 acceptor 분자를 표지하면, 단백질의 구조에 따라 각각 다른 2개의 FRET 효율을 갖는다. 평균 측정 방법은 두 구조의 FRET 효율 값들의 평균값을 측정하게 된다. 이에 비해 단백질의 FRET 효율 값을 단백질 하나씩 측정하면, 두 가지의 FRET 효율 값을 얻게 된다. 두 번째로, 생체 분자의 나노미터 수준의 구조 변화를 실시간으로 관측할 수 있다. 위에서 예로 든 하나의 단백질의 FRET 효율을 계속해서 측정하면, 단백질의 구조 변화에 따라 FRET 효율이 변하는 것을 관측할 수 있다. 즉, 실시간으로 단백질의 구조 변화나 DNA 등과의 상호작용을 관측하는 것이 가능하다.¹²

(3) 단일분자 FRET 검출 방법

단일분자 FRET을 측정하는 방법의 핵심은 하나의 형광 분자로부터 나오는 형광의 세기가 이 분자를 여기(excitation)시키기 위해서 사용하는 레이저로부터 발생하는 신호잡음(background noise) 보다 크게 하는 것이다. 광원으로부터 나오는 신호잡음의 크기를 줄이는 가장 효과적인 방법은 광원에 의해 여기되는 부피(excitation volume)를 줄이는 것이다. 즉, 최소한의 영역에만 광원을 쬐여주는 것이다. 이를 위해 사용하는 대표적인 방법으로 공초점현미경(confocal microscopy)과 전반사형광현미경(total internal reflection fluorescence(TIRF) microscopy)이 있다.

공초점 현미경은 고성능의 대물렌즈를 이용하여 광원을 회절한계까지 모아준다. 이후 형광 분자에서 나오는 형광은 같은 대물렌즈를 이용하여 다시 모아지고, 고성능의 광검출기(예를 들어, avalanche photodiode)로 검출된다. 이 때, 광검출기에 도달하는 신호잡음을 줄여주기 위해서 50-100 마이크로미터 크기의 작은 구멍(pinhole)을 통과하게 한다. 이렇게 하면, 회절 한계의 여기 부피 이외에서 오는 잡음신호들을 제거할 수 있게 된다. 여기 영역이 $1\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m}$ 이면, 여기 부피가 1 fL (10^{-15} L)로 매우 작게 된다. 이런 원리로 신호잡음 크기를 줄여 하나의 분자에서 나오는 형광 신호를 검출할 수 있게 된다. 공초점현미경은 용액 안에서 자유 확산 운동하는 분자들과 표면에 부착된 분자들을 관측할 수 있다. 특히, 자유

확산하는 운동하는 하나의 분자들의 FRET 효율을 측정하여 분자들의 비균질성을 측정하는 것과, 세포 안에서 활동하는 분자들을 관측하는 것이 가능하다는 데 장점이 있다.¹³⁻¹⁴

전반사형광현미경은 유리 표면에서 전반사가 일어날 때, 표면으로부터 약 200 나노미터까지 감쇠장(evanescent field)이 생성되어 형광 분자를 여기시키는 방법을 이용한다. 감쇠장으로 표면으로부터 약 200 나노미터까지의 작은 부피만을 여기시키기 때문에 용액에서 나오는 신호잡음을 최소화할 수 있는 것이다. 이 때 전반사를 일으키기 위해서 넓은 영역에 광원을 비추기 때문에 감도가 매우 높은 CCD 카메라를 이용하여 이미지를 얻게 된다. 이 방법은 슬라이드 표면 근처의 형광 분자만 검출 가능하기 때문에, 일반적으로 형광 분자가 표지된 단백질 등을 슬라이드 표면에 부착해 놓고, 형광을 관찰하게 된다. 이 방법의 장점은 관측하고자 하는 분자를 표면에 고정하기 때문에 하나의 분자에서 나오는 FRET 효율을 실시간으로 계속해서 측정 가능하다는 것이다. 감쇠장 생성은 고성능의 대물렌즈를 이용하거나, 슬라이드 위에 올려 놓는 프리즘을 이용하는 두 가지 방법이 사용되고 있다.¹¹⁻¹²

(4) 단일분자 FRET 검출 기술의 발전

공초점현미경과 전반사형광현미경을 기본으로 다양한 단일분자 FRET 측정 기술들이 개발되었다. 이 중 핵심적인 기술 네 가지만 소개하고자 한다. 첫째, 교차 레이저 여기법(alternating laser excitation).¹⁴⁻¹⁵ FRET 측정은 donor 분자만을 광원으로 여기시키면 된다는 것이 큰 장점이었다. 이에 1996년 처음으로 단일분자 FRET 측정한 연구부터 하나의 광원만을 사용하였다.² 그런데, 이 경우 단일분자 FRET 쌍에 acceptor 분자가 존재하는지 여부를 FRET 효율이 있을 때만 확인이 가능하였다. 이 때문에 단일분자 FRET을 이용하여 단일 단백질 상호작용 측정, FRET 효율이 낮은 샘플에 대한 측정이 어려웠다. 특히, 형광 표지가 잘못되어서 FRET 쌍에 donor 분자만 있는 경우와 donor와 acceptor 분자 사이의 거리가 10 나노미터부터 큰 경우가 구별되지 않았다. 이러한 한계는 두 개의 광원을 교차 여기하는 아이디어로 해결되었다.¹⁴⁻¹⁵ 두 광원을 수십 마이크로초 단위로 교차 여기하며, 단파장의 광원은 FRET 효율을 측정하고, 장파장의 광원은 acceptor 분자의

존재 여부를 FRET 효율에 상관없이 검지한다. 이 방법은 이후 FRET 효율을 정확하게 측정하여, 단일분자 FRET으로 생체 분자의 구조를 결정하는 데 활용되었다.¹⁶ 둘째, 펄스 레이저를 이용한 FRET 측정(pulsed interleaved excitation). 이 방법은 위에 언급한 교환레이저 여기 방법을 펄스 레이저를 이용하여 구현한 것이다.¹⁷ 이 방법은 교환레이저 여기 방법의 장점에 형광 분자의 형광 수명을 측정할 수 있다는 장점을 추가하였다. 이를 통해 형광 세기를 기반으로 한 FRET 효율 측정과 형광 수명을 이용한 FRET 효율 및 형광 분자의 환경 변화를 측정할 수 있게 되었다. 셋째, 프리저 기술(fleezer). 프리저는 형광을 이용하는 FRET과 향후 언급할 분자 집게(tweezers) 기술을 접목한 것이다.¹⁸ 즉, 광원 또는 자석을 이용하여 단일 분자에 힘을 주는 방법을 형광 분자가 표지된 생체 분자에 적용하는 것이다. 특히, FRET 쌍이 표지된 형광 분자에 적용할 경우, 분자 집게 기술로 생체 분자에 힘을 주고, 이후 일어나는 나노미터 수준의 구조 변화를 FRET을 통해 동시에 관측하는 것이다. 이 방법은 구현하기는 어렵지만, 한 분자에 인위적으로 힘을 주어 변형을 주고, 이에 따른 결과를 FRET을 통해 관찰한다는 점에서 첨단 기술이라고 할 수 있다.

단일분자 FRET은 여전히 다양한 다른 기술들과 접목되어 발전 가능한 영역이 많이 있다. 특히, 살아 있는 세포 내에서 단일분자 FRET을 쉽게 구현하게 된다면 세포 내에서 일어나는 나노미터 수준의 구조 변화 및 반응을 실시간으로 관측하는 것이 가능해 질 것이다.¹⁹

(5) 단일분자 FRET 응용 사례

단일분자 FRET은 생체 분야 연구의 매우 다양한 분야에 응용 되어왔다. 2000년대 이후 생물리화학에서 가장 활발하게 응용된 기술이라 할 수 있고, 현재도 그 영역이 확대되고 있다. 본 절에서는 간략하게 단일분자 FRET이 가장 활발하게 응용된 분야를 소개하고자 한다.

단일분자 FRET은 유전자 수준의 연구에 많이 적용되었다. 예를 들어, DNA의 구조 및 변화, DNA 복제, DNA 복구, 그리고, 유전자 교정(genome editing) 등에 응용되었다.²⁰ 히스톤 단백질이 염색체 형성에서 DNA를 굽히는 과정 및 동역학, 특정 유전자 영역에서의 뉴클레오솜(nucleosome)의 구조 변화가 연구되었다.²¹

DNA 복제에서는 레플리좀(replisome)의 형성 과정, DNA 풀림, 레플리좀의 멈춤 및 후진(backtracking) 등이 연구 되었다. DNA와 DNA 중합효소(DNA polymerase)에 각각 FRET 쌍을 표지하여 뉴클레오티드(nucleotide) 하나가 연장될 때, DNA 중합효소의 구조가 변하는 것을 실시간으로 규명하는 것이 가능하였다.²² DNA 복구에서는 mismatch의 복구, 이중나선구조 절단의 복구되는 과정을 단분자 수준에서 규명하였다.²³ 이러한 과정은 복잡한 단백질 상호작용 및 구조 변화로 일어나는데, 이런 복잡한 과정을 규명하는데 단일분자 FRET이 매우 유용하게 사용되었다. CRISPR/Cas 시스템을 이용한 유전자 교정 과정도 단일분자 FRET을 이용하여 활발하게 연구되었다.²⁴ Cas9의 히스티딘-아스파라긴-히스티딘(HNH) 모티프는 다양한 위치를 갖고, 이 위치는 가이드 RNA와의 결합 및 DNA 타겟과의 결합에 민감하다. 단일분자 FRET은 이러한 동역학이 가이드 RNA와 DNA 타겟과의 염기쌍에 매우 민감하다는 것을 보여 주었고, Cas9 단백질이 활성을 가질 때 HNH 도메인이 자르는 영역으로 움직이는 것을 규명하였다. 여전히 유전자 교정을 사람의 유전자 치료에 사용하기 위해서는 off-target을 자르는 확률을 낮추어야 하는 장벽이 있지만, 단일분자 FRET은 유전자 교정 분야에서의 난제 해결에 큰 기여를 할 것이다.

단일분자 FRET이 활발하게 적용된 또 다른 분야는 유전자 발현 과정이다. RNA 중합효소에 의해 mRNA가 생성되는 전사 과정과 리보솜(ribosome)에 의해 단백질이 만들어지는 번역 과정의 복잡한 현상을 나노미터 및 분자 수준에서 설명하는데 매우 큰 역할을 했다.^{25,26} 전사 과정에서 RNA 중합효소는 특정 프로모터 DNA에 붙어서 전사를 개시하고, 연장되는 과정이 매우 복잡하다. 이 과정을 RNA 중합효소와 DNA에 형광 표지하여서 FRET을 이용하여 규명하였다. 또한, RNA 중합효소의 여러 부분에 FRET 쌍을 부착하여 RNA 중합효소의 구조 변화를 직접 관측하기도 하였다. 번역 시작 단계에서 리보솜의 구조 변화, 연장 및 종결 과정까지 모든 단계에서의 리보솜의 역할을 규명하는데 단일 분자 FRET이 사용되었다.²⁶ 최근에는 열역학적으로 일어나는 리보솜의 가역적 구조 변화가 번역의 다양한 단계에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여 주었다.

단일분자 FRET이 성공적으로 적용된 또 다른 분야는 세포간 신호전달 과정이다. 이온채널단백질을 FRET 쌍으로 표지한 후, 이온이 통과하는 과정과 이온채널

이 열렸다 닫히는 구조의 관계를 규명할 수 있었고, 채널의 크기를 보고하기도 하였다.²⁷ 이러한 연구는 단일분자 FRET 이외에는 불가능한 분자 기작이라 할 수 있다. 이온채널의 경우 패치 클램프(patch-clamp)와 같은 기술과 접목함으로 이온 채널의 구조와 세포에서의 전기 신호의 발생의 관계를 밝힐 수 있다. 이러한 연구는 향후 이온의 흐름을 조절하기 위해서 리간드의 결합에 따라 이온채널의 구조가 어떻게 변화하는지를 규명하는 방향으로 발전할 수 있다. 막횡단수송단백질(Transmembrane transporter)은 이온보다 큰 물질들을 세포막 사이로 통과시킬 수 있다. 이런 단백질 역시 물질들이 통과하면서 구조의 변화가 일어나게 된다. 최소한 세포 바깥 부분과 안쪽 부분이 열렸다 닫히는 과정을 교차적으로 반복하게 된다. 단일분자 FRET은 이러한 수송단백질들의 세포막에서의 방향과 상대적 위치를 결정하는 데 사용되었다.²⁸ 또한, 기질이 수송단백질을 통과하는 것을 직접 관측하는 것이 가능하였다. 이러한 단백질들은 여전히 X-ray 또는 cryo-EM을 이용한 구조 연구가 어려운 상황이다. 단일분자 FRET은 향후 세포 간 신호전달 및 물질 전달 채널 단백질들의 동역학을 이해하는데 핵심 기술로 활용될 것이다.

3) 형광 상관 분광법(Fluorescence correlation spectroscopy, FCS)

(1) FCS의 원리 및 장점

FCS는 형광표지된 생분자가 대물렌즈 초점에 생긴 레이저의 여기 부피(excitation volume) 안을 들어왔다 나가면서 발생하는 형광 세기 변화를 측정하는 기술이다.²⁹ 이 때의 형광 세기 변화는 생체분자가 용액에서 자유 확산을 통해서 발생하기도 하고, 다른 분자와의 결합 또는 분해 과정에서 발생하기도 한다. 이에 따라, FCS는 생체분자의 확산 속도 및 분자 크기, 다른 단백질과의 상호작용 여부 등을 용액 및 세포 내에서 측정 가능한 기술이다. FCS를 통해서 측정할 수 있는 동역학은 수 나노초에서 수 초에 이르기까지 광범위하다.

FCS는 1972년에 WW Webb에 의해서 처음 제안이 되었고, 1990년 대에 들어서 레이저 및 APD와 같은 광검출기의 발전으로 본격적으로 생물리화학에 활용되기 시작하였다.³⁰ FCS는 공초점현미경과 같은 구조를 사용한다. 대물렌즈를 통해

광원을 1 fL로 매우 작게 집중시키고, 이 부피 안에 형광표지된 분자가 들어오고 나가면서 발생하는 형광을 같은 대물렌즈로 모아서 시간에 따른 형광 세기 변화를 관찰하게 된다. 이렇게 얻어진 형광 세기 변화를 시간 상관(time correlation)을 시킴으로 상관성이 유지되는 시간을 얻게 된다. 예를 들어, 형광분자가 여기 부피를 1 밀리초에 통과하면, 1 밀리초의 시간으로 형광 세기가 요동치기 때문에, 시간 상관을 얻으면 1 밀리초에서 상관 값이 급속도로 감소하게 된다. 마찬가지로, 생체분자 내의 구조 변화가 1 마이크로초에서 일어나 형광 세기가 1 마이크로초 수준에서 변화면, 시간 상관 값이 1 마이크로초에서 급격히 감소하게 된다. 이와 같은 원리로 FCS는 분자의 확산 운동, 분자 내 구조 변화 및 상호 작용 등을 측정하게 된다.³¹ FCS의 장점은 생체 분자의 농도가 수 uM 농도에서 단일분자 수준까지 검출 가능하다는 것이다.

(2) FCS를 이용한 다양한 기술

기본적인 FCS 기술은 생체분자의 확산 속도를 측정함으로써 생체분자의 크기에 대한 정보를 얻는 것이다. 만약 “A 생체 분자”가 “B 생체분자”와 결합하여 AB가 되면 분자의 크기가 커져서 확산 속도가 느려지게 된다. 이에 따라, FCS는 확산 속도를 측정함으로써 생체분자의 결합 여부를 알아 낼 수 있다. 이중색 FCS(dual-color FCS)는 두 개의 레이저를 사용하여 두 가지 다른 생체 분자들을 동시에 관측하는 것이 가능하다. 이는 두가지 생체 분자들의 결합을 직접적으로 규명하는 것이 가능하다.³² 기본적으로 FCS는 확산운동과 직진성(directional) 운동을 구별할 수 없다. 이러한 단점은 pCF-FCS(pair correlation function FCS)을 통해 극복 되었다.³³ Line-scanning FCS는 레이저 초점을 한곳에 고정하지 않고 line으로 조사한다. 이를 통해 한 점에서 형광분자가 광퇴색(photo-bleaching)되는 것을 방지하는 장점이 있다.³⁴ FCS는 대물렌즈를 사용하기 때문에 공초점현미경과 마찬가지로 회절 한계에 해당하는 공간적 분해능을 가질 수 밖에 없다. 이러한 단점은 향후 설명할 초고분해능 현미경 기술 중 하나인 STED(stimulated emission depletion)와 결합하여 수십 나노미터 수준의 공간 분해능을 가질 수 있다.³⁵ 이와 같이 FCS도 여전히 다양한 기술들과 접목함으로써 분해능, 감도 등에서 발전하고 있으며, 현재 생물리 화학의 핵심 기술 중 하나로 사용되고 있다.

(3) FCS의 생물리화학 응용

FCS의 가장 중요한 생물리화학적 연구의 응용은 생체분자의 확산속도를 측정함으로써, 분자의 크기에 대한 정보를 얻는 것이다. 예를 들어, FCS를 이용할 때, 확산속도를 측정함으로써 세포 내 핵 안에서 움직이는 형광 분자의 크기를 측정하고, 단백질과의 결합에 의해서 나노물질의 크기 변화를 측정하는 것이 가능하다.³⁶ 세포막 단백질의 경우, 세포막에서의 위치에 따라서 특정 세포막 단백질의 움직임 정도가 어떻게 변화하는지 측정하였다. 나노물질의 경우, 모양에 따라서 확산 속도가 달라질 수가 있는데, 이에 대한 규명도 FCS를 통해서 이루어졌다.

FCS가 분자의 크기 정보와 함께 가장 많이 활용되는 분야는 생체분자의 결합 여부를 판별하는 것이다. 예를 들어, 효소 단백질에 의해서 DNA가 잘리는 동역학 측정이 가능하고, 세포 내 DNA와 유전자 발현을 조절하는 Oct4와 같은 단백질의 결합 여부를 판별하였다.³⁷ 세포막 단백질인 LRP6와 이에 결합하는 리간드인 DKK1의 결합 측정도 가능하다.³⁸ 특히, 리간드의 농도를 조절해 주면서 결합 여부를 측정하면, 해리상수(dissociation constant)와 같은 결합 세기에 대한 정량적 측정도 가능하다. 이 방법은 생체 분자 뿐 아니라, 나노물질의 결합 여부를 판별하는 데도 활용 가능하다는데 장점이 있다.

FCS가 제공하는 또 다른 중요한 정보는 생체분자의 농도이다. FCS의 시간 상관 값의 크기는 분자 개수 정보를 주는데, 레이저 여기 부피를 알면, 시료의 농도를 구할 수 있게 된다. 이를 이용하여 세포막 단백질에 결합하는 리간드의 농도와 리간도-단백질 결합체의 농도를 세포에서 직접 구할 수 있다.³⁹

FCS는 앞에 기술한 바와 같이 초고분해능현미경, 다중색이미징 등 다양한 이미징 기술들과의 접목이 용이하다는 것이 장점이다.³⁵ 이에 따라, 앞으로도 다양한 물리화학적 기술들과 접목하는 노력이 이어질 것이며, 이에 따라, 더 좋은 감도와 공간 분해능으로 생체분자들의 움직임 및 결합 여부를 측정하는데 활용될 것이다. 특히, 공초점현미경의 구조를 이용한다는 점에서 살아 있는 세포 내 현상을 연구하는데 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.

4) 광집계(Optical tweezer)와 자기집계(Magnetic tweezer)

분자집계(tweezer) 기술은 단일분자 FRET과 함께 쌍두마차와 같이 2000년대부터 단일분자 분야에서 가장 활발하게 응용되었다.^{40,41} FRET은 생체 분자의 현상을 관측하는 입장이라면, 분자집계는 생체 분자에 인위적으로 힘 또는 변형을 가해 주고, 이후 일어나는 현상까지 관측하는 것이 가능하다. FRET이 분자 구조 변화를 관측한 반면, 분자집계는 생체 분자들에 의해 발생하는 움직임 및 힘들을 주로 관측한 기술로, 현대 단일분자 분광학 분야의 양대 기술이라 할 수 있다. 본 장에서는 분자집계에 사용된 두 가지 기술과 이들의 응용을 간략히 요약하고자 한다.

(1) 광집계의 원리

광분자집계는 초점화된 레이저를 이용하여 마이크로 크기의 절연체(dielectric) 물질을 포집하고, 레이저 초점을 옮겨주면서 마이크로 물질에 힘을 가해 주는 기술이다.⁴² 초점화된 레이저는 광충돌(scattering) 힘과 빛의 세기의 기울기에 의해 발생하는 기울기(gradient) 힘의 두 가지 힘을 발생한다. 일반적으로 광집계는 마이크로 크기의 구슬(bead)를 포집한다. 이 두 가지 힘은 포집되는 마이크로 구슬의 크기에 따라 다르게 작용한다. 사용하는 레이저의 파장이 구슬보다 작을 경우, 구슬의 모양이 포집에 중요한 역할을 한다. 이 경우, 모멘텀 보존으로 구슬의 포집을 설명할 수 있다. 레이저 빛이 구슬을 통과할 때, 굴절률(refractive index)의 차이에 의해 빛 또는 광자의 모멘텀에 변화가 생긴다. 이 때 변한 빛의 모멘텀을 보완해 주기 위해서 마이크로 구슬에 모멘텀이 가해진다. 간단하게 설명하여, 초점화된 레이저의 중앙 부분이 빛의 세기가 가장 강하고, 이에 따라 모멘텀 변화를 최소화하기 위해서 구슬은 레이저의 초점 부분으로 힘을 받게 된다. 구슬이 레이저 초점에 위치할 때, 더 이상 빛의 모멘텀 변화가 없어서 더 이상의 힘이 가해지지 않게 된다. 이와 같은 원리로 마이크로 구슬은 레이저의 초점 부분에 포집되게 된다. 두 번째 경우는 레이저의 파장이 마이크로 구슬보다 큰 경우이다. 이 경우, 포집 힘은 마이크로 구슬의 모양에 큰 영향을 받지 않는다. 마이크로 물질은 유도 쌍극자(induced dipole)를 생성하는 것으로 포집을 이해할 수 있다. 유도 쌍극자가

있고, 여기에 레이저에 의해 전자기장이 가해질 때, 유도쌍극자가 있는 물질은 힘을 받게 된다. 이 경우도 포집된 물질이 빛의 세기가 가장 강한 부분으로 힘을 받게 된다. 광충돌에 의한 힘은 레이저의 진행 방향으로 가해지고, 빛의 기울기에 의한 힘은 초점 쪽으로 가해진다. 이 두 힘이 평형을 이루는 점에서 안정적인 광포집이 이루어진다. 포집되는 구슬의 크기가 레이저 파장과 비슷할 경우 좀 더 복잡한 설명이 필요하지만, 이 부분은 지면의 한계로 생략한다.

(2) 광집계의 활용 분야

광분자집계는 생체 분자에 약 100 pN(피코뉴턴) 수준의 힘까지 가해 줄 수 있다. 이에 따라, DNA 중합효소와 같이 운동을 하는 단백질의 움직이는 힘을 측정하거나, 역으로 단백질에 힘을 주어 움직임을 제한하는 등 다양한 연구가 가능하다. 이러한 장점에 의해서 2000년대에 광집계에 의한 생물리화학 분야는 폭발적인 성장을 하였고, 그 동안 전통적인 생물학적 연구 방법으로 밝힐 수 없었던, 생체 내에서의 힘의 역할에 대해서 규명할 수 있었다.

대표적으로 단백질의 한쪽 끝을 표면에 부착시키고, 다른 끝을 마이크로 구슬에 부착한 후 광집계를 이용하여 구슬에 힘을 주어 단백질의 구조가 풀림과 접힘(unfolding/folding)을 관측하는 것이 가능하였다.⁴³ 이를 통해 단백질이 번역에 의해서 생성된 이후 활성을 갖는 구조로 접히는 과정을 이해할 수 있게 되었다. DNA의 이중나선 구조는 어느 정도 길이까지는 막대기와 같이 단단하여 굽혀지지 않는다. 반면에 핵막의 작은 영역에 들어가기 위해서는 DNA가 굽혀져야만 한다. 광집계를 통해서 DNA가 약 50 나노미터까지는 단단한 막대기 구조를 갖는 것을 규명하였다.⁴⁴ 앞서 언급한 DNA 중합효소와 RNA 중합효소, 그리고, 단백질을 생성하는 리보솜, 모두 긴 선형 고분자를 따라 움직이며 물질을 생성한다. 예를 들어, RNA 중합효소는 DNA 염기 서열을 따라 움직이면서, 새로운 단일 가닥 RNA를 생성한다. RNA 중합효소는 나노미터 수준으로 움직이며, DNA를 따라 움직이고자 하는 힘이 발생하게 된다. 이에 DNA를 표면에 부착하고, RNA 중합효소는 마이크로 구슬에 부착한 후, 광집계를 이용하여 구슬의 움직임을 따라 감으로 RNA 중합효소의 움직임을 추적할 수 있었다. 또한, 구슬을 이용하여 RNA 중합효소가 DNA 위에서 움직이는 반대 방향으로 힘을 주어서, RNA 중합효소의 움직

임을 방해한다. 이 때, 일어나는 현상을 관측함으로써 RNA 중합효소의 역학적 성질과 RNA를 생성하는 구체적인 과정을 이해할 수 있다. 특히, RNA 중합효소는 RNA를 합성하는 과정에서 잠시 멈추는 현상이 있는데, 이러한 현상들이 어떤 DNA 염기서열에서 일어나며, 이 때 멈추는 시간과 힘의 역할에 대한 규명이 이루어졌다.^{45,46} 리보솜의 경우에도 아미노산을 하나씩 부착하는 과정을 실시간으로 관찰하는 것이 가능하였다.^{47,48}

단백질 접힘, 유전자 발현 과정 연구와 함께 광집계가 가장 활발하게 적용된 분야는 모터 단백질이다. 세포 내에는 kinesin, myosin, dynein 등과 같은 다양한 모터 단백질들이 존재한다. 이 단백질들은 ATP와 같은 에너지를 이용하여 세포 내에서 마이크로튜블을 타고 빠른 속도로 움직인다. 이들 단백질들은 세포 안에서 생성된 다른 단백질들을 세포막으로 이동시키고, 세포막에 있는 물질을 핵막 쪽으로 이동시키는 등 세포 내 수송을 담당한다. 광집계를 이용하여 이들 단백질들이 가해 줄 수 있는 힘을 측정하고, 이들의 움직임을 조절하는 연구가 가능하였다.^{40,49}

이외에도 광집계는 단백질 상호 작용 등 다양한 분야에 응용되었고, 현재에는 세포 자체에 힘을 주어 세포를 움직이는 데까지 활용되고 있어, 앞으로도 생물리화학 분야에서 활발하게 응용될 기술이다.

(3) 자기집계의 원리

자기집계의 작용 원리는 광집계와 매우 유사하다. 광집계가 레이저를 이용하여 절연체 마이크로 구슬을 조정하지만, 자기집계는 자기장을 이용하여 상자성 (paramagnetic) 구슬을 조정한다. 예를 들어, DNA의 한쪽 끝을 슬라이드 표면에 부착하고, 다른 쪽은 마이크로 상자성 구슬에 부착한다. 이후 구슬에 자석을 가까이 가져가면 자기장에 의해 구슬이 자석쪽으로 끌려 오게 되며, DNA에 힘이 가해지게 된다. 이 원리를 이용하여 자기집계는 DNA에 힘을 줄 수 있게 된다. 이러한 자기집계는 1996년 처음 개발되었고, 이후 광집계와 함께 생체 분자에 힘을 가하는 핵심 기술로 활용되고 있다.⁴¹

자기집계와 광집계는 비슷한 기능을 하면서도 각각의 기술이 할 수 없는 기능들을 가지고 있다. 예를 들어, 광집계는 레이저 초점을 광학적으로 움직이기 때문

에 생체 분자를 3차원적으로 움직일 수 있고, 비교적 강한 힘을 전달할 수 있다. 이에 비해 자기집계는 자기장을 이용하기 때문에 한쪽 방향 즉 1차원적으로만 힘을 줄 수 있고, 광집계보다 약한 약 20 피코뉴턴 정도의 힘을 가할 수 있다. 반면에 자기집계는 자석의 방향을 돌려 줄 수 있어서, 광집계에서 불가능한 “돌리는 힘”을 줄 수 있다. 예를 들어, DNA 끝을 잡고 시계 방향 또는 반시계방향으로 돌려서 DNA를 꼬이게 할 수 있다. 또한, 자기집계는 자체적으로 레이저를 사용하지 않기 때문에, FRET과 같은 다른 형광 기술과 접목하는 것이 편리하다는 장점이 있다.⁵⁰

(4) 자기집계의 활용 분야

자기집계도 광집계와 마찬가지로 RNA 중합효소, helicase와 같은 다양한 단백질과 DNA의 상호 작용 및 움직임을 규명하는 데 사용되어 왔다. 자기집계가 특히 유용했던 이유는 구슬을 돌리는 것이 가능했다는 점이다. 이에 따라, DNA가 초나선(supercoiling)을 형성하는 것과 초나선을 조절하는 topoisomerase 단백질들의 기능 및 염색질 리모델링(chromatin remodeling) 과정을 연구하는데 매우 유용하게 사용되었다.^{51,52} topoisomerase는 DNA 중간을 끊고, 다른 DNA 가닥을 통과시킨 후에 끊어진 DNA를 다시 이어 주어 DNA 전체의 꼬임을 조절하는 단백질이다. Topoisomerase는 type-1과 type-2가 있는데, 자기집계를 이용하여 이들 단백질이 DNA의 위상(topology)을 바꾸는 과정을 이해하는 것이 가능하였고, 또 이들 단백질들이 DNA의 초나선(supercoil)이 되어 있는 상태를 인식하는 과정을 이해하는 데 도움이 되었다. RNA 중합효소가 RNA를 만들기 위해서는 이중나선 구조의 DNA를 풀어야 한다. DNA를 풀면, 구조상 DNA는 전회선과 같이 꼬이는 현상(supercoiling)이 일어난다. 자기집계는 DNA를 당길 수도 있고, 동시에 돌릴 수도 있어서, 이러한 전사 과정에서 DNA에 초나선 구조가 생성되는 과정과 이들의 생물학적 역할에 대한 연구를 가능하였다.⁵² 또 다른 응용은 자기집계를 형광 기술과 접목하는 것이다. RNA 중합효소의 기능은 자기집계를 이용하여 추적하고, RNA 중합효소의 기능을 도와 주는 Mfd 단백질은 형광을 이용하여 검출하는 것이 가능하다.⁵³ 이를 통해 복잡한 생분자들의 현상을 규명하는 것이 가능하게 하였다.

자기집게도 광집계와 마찬가지로 살아 있는 세포 자체에 적용하는 것이 가능하다. 세포 표면의 단백질을 자기 구슬로 표지한 후 이 단백질들에 힘을 가해 줄 수 있다. 이를 통해 살아 있는 세포 표면에 있는 단백질들의 기능을 직접 관측하는 것이 가능하다.⁵⁴

5) 원자력현미경(Atomic force microscopy, AFM)의 생물리화학 응용

1980년대 후반에 개발된 AFM은 나노미터 크기의 팁을 이용하여 샘플의 표면을 고분해능으로 연구하는 방법이다. AFM은 물리 및 화학, 나노 분야에서 다양하게 응용되었다. 이후 AFM은 물리적인 시스템 뿐만 아니라 생물리화학 연구에도 적용되었다. 1990년대에 들어서 생체분자에 대해서도 AFM을 적용할 수 있다는 것이 증명되면서, AFM도 생물리화학의 중요 연구 기술이 되었다. 이 장에서는 AFM의 원리는 생략하고 생물리화학 분야에 어떻게 적용되었는지 소개하고자 한다.

먼저, AFM이 생체 분자에 적용된 것은 fibrinogen이 thrombin이라는 단백질에 의해 잘린 이후의 과정을 관찰한 것에서 시작했다.⁵⁵ 이 연구를 시작으로 생체 분자들에 의한 반응 및 생성물에 대해 AFM 적용이 가능해졌고, 항체-항원의 결합, 바이러스에 의한 세포 감염, 단백질에 의한 DNA 굽힘, DNA-RNA 중합효소의 결합 등을 관찰할 수 있었다. AFM이 적용된 두 번째 분야는 세포 표면의 탄성 측정이다.⁵⁶ 정상적인 세포보다 암세포 표면의 탄성이 더 약하다는 것이 AFM을 통해 알려졌고, 이를 통해 AFM을 세포 분석에 사용하는 것이 가능해졌다. 세 번째로 AFM이 활발하게 적용된 분야는 단일 단백질과 리간드의 결합력 측정이다. AFM 끝에 단백질 또는 리간드를 부착하고, 표면에 있는 다른 결합체를 주사한다. 이 경우 마치 낚시와 같이 단백질-리간드 결합에 의해서 힘이 가해지며, 이를 AFM이 인식하게 된다. 이러한 결합력 측정 방법은 단백질 접힘-풀림과 같은 다양한 생체 분자 시스템에 적용되었고, AFM이 생물리화학 분야에 가장 직관적으로 기여한 분야라 할 수 있다.

AFM은 표면을 주사(scanning)하는 방식으로 이미지를 획득하기 때문에 이미지 정보를 얻는데 시간이 오래 걸린다는 단점이 있었다. 샘플 및 주사 영역에 따라

다르지만, 초기에는 약 30초 정도의 시간이 필요하였다. 이러한 단점으로 AFM은 동역학 보다는 고해상도 이미지 또는 분자 상호작용을 연구하는 데 주로 사용되었다. 이러한 단점을 극복하고자 많은 노력을 하였고, 주사하는 방법 등을 향상시켜서 2008년에 들어서 초당 10 장의 이미지를 얻는 것이 가능해졌다.⁵⁷ 이를 통해 단백질의 움직임을 나노미터 수준의 이미지로 영상과 같이 얻는 것이 가능해졌다.

다른 단일분자 기술들과 마찬가지로 AFM도 현재 살아 있는 세포 연구로 확장하고자 노력하고 있다. AFM은 세포 표면에 있는 세포막 단백질, 그리고, 세포막의 변화 등을 연구하는데 유용한 기술이다. 앞으로도 세포 이미징 및 단백질들의 역학적 특성을 이용한 생체 현상을 규명하는데 사용될 것으로 예상된다.

2. 세포 이미징

1) 세포 이미징 연구의 생물리화학적 중요성 및 역사

2000년대 이후 생물리화학 분야에서 FRET, 광집계를 비롯한 다양한 단일분자 기술과 함께 중요하게 발전한 분야가 세포 이미징이다. 생체분자 연구에 있어 다양한 단일분자 기술들은 기존의 생물학적 연구 방법으로 규명할 수 없었던 동역학과 구조, 상호 작용들을 실시간으로 구현해 주었다. 이를 통해 생체 분자들의 기능에 대해서 좀 더 근원적인 이해가 가능해졌다. 그런데, 이러한 단일분자 연구는 한가지 큰 단점을 가지고 있다. 그것은 생체 분자를 세포 밖에서 정제된 상태에서 연구한 결과가 과연 살아 있는 세포 내에서도 동일하게 일어날 것인가 하는 의문이다. 또한, 세포 내에서 일어나는 복잡하고 다양한 반응들은 세포 밖에서 정제된 생체 분자들을 통해 구현해 내는 것은 거의 불가능에 가깝다. 생체 분자들을 연구하는 것은 결국 세포 내에서 일어나는 복잡한 현상들을 정확히 이해하고, 이들이 질병 등에 관여하는 과정을 이해하는 것이다. 결국 생체 분자 연구는 생체 현상에 대한 근원적인 이해도 중요하지만, 이를 통해 질병을 이해하고, 신약을 개발하는 것이 목적이라 할 수 있다. 이런 측면에서 앞으로의 생물리화학은 살아 있는 세포 내 현상을 직접 연구하는 것에 더욱 집중할 것은 자명하게 예측이 되는 상황이다.

세포 이미징은 1590년 Zacharias Janssen에 의해서 현미경이 처음 만들어지면서 시작되었다. 1870년 대에 이미 Abbe에 의해서 약 0.25 마이크로미터의 분해능을 갖는 현미경이 만들어졌다. 세포 이미징 분야는 이후 1990년대에 형광단백질을 이용하여 세포 내 특정 단백질을 표지할 수 있게 되면서 폭발적인 발전을 하게 되었다. 그러나, 각종 광학현미경은 사용하는 빛의 파장의 절반이 공간 분해능의 한계로 여전히 남아 있었다. 이러한 한계를 극복하고자 하는 노력은 1990년대부터 이어졌고, 2000년대에 들어서 회절한계보다 좋은 공간 분해능을 갖는 형광현미경 기술들이 개발되었다. 이러한 기존의 회절 한계를 극복한 현미경을 초고분해능 현미경(super-resolution microscopy)이라 부르게 되었고, 초고분해능 현미경은 이후 생물리화학의 핵심 분야로 자리매김하고 있다.

2) 초고분해능 현미경(super-resolution microscopy)

(1) 초고분해능 현미경 기술

초고분해능 현미경 기술들이 결과적으로는 회절 한계보다 더 좋은 해상도의 이미지를 주는 것이 사실이다. 그러나, 대물렌즈에 의해 발생하는 회절 한계 자체를 뛰어 넘은 것은 아님을 명시하고자 한다. 현존하는 초고분해능 현미경 기술들도 이미지를 얻는 동안에는 회절에 의한 공간 분해능 한계 안에 있다. 다만, 형광 분자의 광물리적 현상, 광학적 기술, 정교한 이미지 처리방법으로 회절 한계보다 더 좋은 이미지를 구현한 것이다. 현재 가장 대표적인 초고분해능 현미경 기술은 Photoactivated Localization Microscopy(PALM), Stochastic optical reconstruction microscopy(STORM), Stimulated Emission Depletion Microscopy(STED), 그리고, Structured Illumination Microscopy(SIM) 이다.

PALM(STORM)이란 간단하게 점묘법으로 이미지를 얻는 방법이라고 할 수 있다.³ 회절 한계 때문에 두 형광 분자가 100 나노미터 안에 있으면 두 형광 분자의 위치를 구별해 낼 수 없다. 그러나, 만약 하나의 형광 분자만 있다면, 형광이 검출될 확률이 형광 분자가 있는 곳이 가장 크고, 옆으로 갈수록 확률이 작아진다. 이 때문에 하나의 분자의 이미지를 얻으면 형광 세기가 가우시안 분포를 갖고, 형광

세기가 충분할 경우 일반적인 형광 분자들은 10-20 나노미터 수준의 공간 분해능으로 단일 형광 분자의 위치를 정할 수 있게 된다. 만약 100 나노미터 안에 있는 두 형광 분자 중 A 분자는 형광 내지 않게 하면, B 분자의 위치를 가우시안 fitting을 통해 정확하게 알 수 있다. 이후 B 분자가 형광을 내지 않게 되면, A 분자의 위치를 정할 수 있게 된다. 결과적으로 A, B 두 분자의 위치를 약 10-20 나노미터 분해능으로 얻게 되는 것이다. 이와 같은 원리로 공간 안에 충분히 많은 분자들이 있을 경우, 이러한 꺼짐과 켜짐을 확률적으로 반복하면 마치 점묘법과 같이 고해상도의 이미지를 얻게 된다. 이를 가능하게 한 것이, 레이저를 이용하여 형광이 켜졌다 꺼지는 현상을 조절할 수 있는 형광 단백질이 개발되었기 때문이다. 이 형광 단백질을 이용할 때, 약 20 나노미터 수준의 이미지를 얻을 수 있었고, 이는 기존의 회절 한계에 의한 200 나노미터 수준의 이미지와 비교할 때, 10배 이상 해상도가 좋아진 것이다.³ STORM 기술은 PALM과 비슷한 시기에 개발되었다. 차이점은 STORM은 두 개의 형광 분자를 이용하여, 형광 분자의 켜지고 꺼짐을 조절하는 것이다.⁵⁸ 이후에 dSTORM은 하나의 형광 분자로 형광의 켜지고 꺼짐을 조절하는 방법으로 개발되었다.⁵⁹ 현재는 PALM과 dSTORM이 가장 활발하게 사용되고 있다.

STED는 두 개의 레이저의 모양을 조절하여 형광이 방출되는 영역을 최소화하는 방법이다.⁶⁰ 일반적인 공초점현미경을 이용하면 레이저가 초점에서 가우시안 모양으로 분자들을 여기시킨다. 이 때 두번째 레이저는 위상판(phase plate)을 이용하여 도넛 모양의 여기 영역을 만들 수 있다. 두 번째 레이저의 파장은 분자 형광의 장파장 영역과 일치시키고 매우 강하게 쏘여 주면, 자극방출(stimulated emission) 현상이 일어난다. 즉, 첫 번째 레이저에 의해 만들어진 가우시안 영역의 가운데 부분만 제외하고 나머지 부분은 자극방출에 의해 장파장의 형광을 방출하게 된다. 이 때, 짧은 파장 영역의 형광만 검출하면, 일반적인 공초점현미경보다 좁은 영역에서의 형광만 얻게 된다. 이 두 레이저의 세기를 조절하면, 10 나노미터 이하의 여기 부피도 얻을 수도 있다.⁶⁰ 이것이 STED의 원리이다.

SIM 방법은 이미지를 푸리에변환을 통해 진동 공간으로 바꾸고, 진동 공간에서 회절 한계 밖의 진동 정보를 얻어서 이미지의 공간 분해능을 2배 향상시키는 방법이다.⁶¹ 이를 위해서 이미지를 여러 위상(phase)에서 얻고, 이들 이미지들을 푸리

에 변환 및 계산을 통해서 높은 진동 공간의 정보를 얻는다. 높은 진동 공간의 정보는 높은 공간 분해능 정보를 갖고 있다. 이렇게 얻은 이미지에 다시 푸리에 변환을 적용하면 2배 공간 분해능이 향상된 이미지를 얻게 된다.⁶¹ SIM 방법은 PALM이나 STED와 비교해서 기존의 형광현미경에 큰 변환 없이 적용 가능하다는 것이 장점이다. PALM과 STED가 형광단백질 및 형광 분자의 성질에 이미지 해상도에 많은 영향을 받는 반면, SIM은 일반적인 형광 물질에 대해서 모두 적용 가능하다는 장점이 있다. 다만, 일반적인 SIM 방법은 이미지의 분해능이 2배 정도만 좋아진다는 단점이 있었다. 즉, 일반 형광현미경으로 200 나노미터의 분해능을 얻는다면, SIM을 통해 100 나노미터의 분해능을 얻게 된다. 이러한 분해능은 다양한 물리화학적 방법을 접목시킴으로 좀더 향상 시킬 수 있다. 예를 들어 Saturated structured-illumination microscopy(SSIM)은 형광 세기가 레이저의 파워에 비선형적으로 변화하는 것을 이용한다. 이를 이용할 때, 100 나노미터보다 향상된 분해능을 얻을 수 있다.⁶²

(2) 초고분해능 현미경 기술의 응용

초기 초고분해능 현미경 기술들은 세포 내 조직의 이미지를 고해상도로 보여주는 것에 중점을 두었다. 대표적으로 microtubule, nuclear pore, actin filaments 등은 잘 알려진 세포 내 구조체이다. 생체 현상에서도 크로마틴 구조 및 변화, 세포막에서의 지질의 나노미터 수준의 움직임, RNA 움직임 등을 관찰하였다.⁵⁸⁻⁶⁰ 현재까지 초고분해능 현미경 기술에 의해 밝혀진 생체 현상들은, 이 기술들이 개발되었을 때의 기대에는 많이 못미치는 것이 현실이다. 이는 여전히 초고분해능 현미경 기술이 버튼을 누르기만 하면 작동이 가능한 수준의 장비가 아니기 때문이다. 즉, 샘플 준비 및 현미경을 사용하는 데 있어서 어느 정도 전문성이 필요하고, 이러한 전문성은 일반 생물학자 및 의학자들이 쉽게 습득하기에는 아직 어느 정도 장벽이 있다. 이에 많은 현미경 제작 업체에서 사용자가 쉽게 이용할 수 있는 초고분해능 현미경을 개발하고 있다. 이러한 현미경 보급이 이루어질 때, 초고분해능 현미경이 많은 생물학적 문제 해결에 기여할 것은 시간 문제라 할 수 있다.

이와 더불어 초고분해능 현미경도 여전히 발전해야 할 여지가 많이 있다. 먼저 앞서 언급한 일반적인 연구자들이 쉽게 사용할 수 있는 수준의 장비가 만들어져

야 한다. 다음으로 살아 있는 세포에서 얻을 수 있는 약 10 나노미터 수준의 이미징 분해능이 더 향상 되어야 한다. 10 나노미터 수준은 세포 안의 단백질들이 서로 결합되어 있는지를 판별하는데 여전히 불확실성을 주는 분해능이다. 또한, 이미지를 얻는 시간이 단축되어야 한다. 살아 있는 세포의 이미지를 얻는데, 수십 분이 걸린다면, 동역학적 정보를 잃게 된다. 세포 전체의 이미지를 수 초 이내에 얻을 수 있는 수준에 도달해야 할 것이다. 마지막으로 3차원 이미지를 얻을 수 있어야 한다. STED 및 SIM은 3차원 이미징이 가능하다. 반면에, PALM은 3차원 이미지를 얻는 것이 여전히 어려운 상황이다. 여전히 많은 연구자들이 더 향상된 초고분해능현미경 기술을 개발하고자 노력하고 있다. 현재의 공초점현미경과 같이 일반 연구자들이 사용할 수 있는 수준이 될 때, 초고분해능 현미경 기술은 세포 연구에 기존의 대부분의 형광현미경들을 대체 할 것으로 예상된다.

3) 단일분자 추적(single-protein tracking)

(1) 단일분자 추적의 원리

단일분자 추적은 단일분자 이미지를 연속적으로 얻어서, 시간에 따라 하나의 분자가 움직이는 경로와 속도 등을 얻는 방법이다. 다른 단일분자 현상과 마찬가지로 단일분자의 이동 경로는 확률적일 수 있지만, 이러한 경로들의 평균값을 얻으면 확산 운동, 결합 및 분해 동역학, 접힘-풀림 동역학, 분자의 포집 등의 물리적, 화학적 정보들을 얻을 수 있다.⁶³ 이러한 이동은 세포막과 같은 2차원으로 추적하는 것이 쉽게 이루어지며, 3차원으로도 어느 정도 추적하는 것이 가능하다. 단일분자 추적도 하나의 분자를 추적하기 때문에 평균값을 얻는 기술에서 얻을 수 없는 분자의 비균질성에 대한 정보를 얻을 수 있다. 또한, 하나의 분자를 이미징하기 때문에 형광 세기에 따라서 수 나노미터의 공간 분해능을 얻을 수 있다. 즉, 회절 한계보다 좋은 분해능으로 분자를 추적하는 것이 가능하다.

단일분자 추적은 먼저 시간에 따른 단일분자 이미지를 얻는다. 이미지에서 단일 분자의 위치는 형광 이미지의 점확산함수(point-spread function)를 얻고 가운데 위치를 정함으로 얻을 수 있다. 이러한 함수를 얻는데 가우시안 모델과 최소자승

법(least-squared fitting)이 일반적으로 사용된다. 이렇게 단일분자의 위치를 정한 이후에는 가장 확률이 높은 값으로 분자들을 시간에 따라 이어 주게 된다. 이렇게 분자들을 이어 주는 프로그램은 현재 상당히 발전되어 있는 상태이다.⁶⁴ 좀 더 정확한 단일분자 궤도는 이미지 장비의 신호-잡음 비율 향상, 분자 식별 및 위치 정합의 정확성 향상 등을 통해 얻을 수 있다.

2014년에 당시 사용 가능했던 14개의 단일분자 추적 프로그램을 비교하는 연구가 진행되었다.⁶⁵ 단일분자 추적은 분자의 밀도 등 다양한 환경에서 진행이 되었고, 결론적으로 하나의 프로그램이 월등하지는 않았다. 환경과 데이터의 종류에 따라서 다른 프로그램들이 더 좋은 성능을 보여 주었고, 연구자는 자신의 실험 환경과 데이터 성격에 따라서 추적 프로그램을 현명하게 선택하는 것이 중요함을 보여 주었다. 이러한 현실은 여전히 단일분자 추적 프로그램 분야도 성장할 여지가 많이 남아 있다는 것을 보여 준다.

단일분자 추적을 통해 분자의 공간적인 이동 정보는 직관적으로 얻을 수 있다. 다음으로 중요한 정보는 확산 계수 (D) 값을 얻는 것이다. 확산 계수 값은 분자의 확산 속도로부터 얻을 수 있으며, 이 값은 분자의 크기 정보를 준다. 분자의 크기 정보는 다시 분자의 결합 및 분해 등 다양한 생물리적 정보를 준다. 단일분자 추적에서 확산계수는 평균제곱변위(mean-squared displacement, MSD) 분석을 통해 구한다. MSD는 특정 시간 간격에 움직인 거리의 제곱의 평균값을 구하는 것이다. 일반적인 2차원 자유 확산 운동을 하는 경우 $MSD(t)=4Dt$ 로 확산 계수 값을 구할 수 있다. 모터 단백질과 같이 세포 내에서 한쪽 방향으로 운동을 하는 경우 $MSD(t)=4Dt+V^2t^2$ 의 형태를 가지게 된다. 이러한 MSD 분석을 통해서 생체 분자의 운동을 분석하는 것이 가능하고, 여기서 다양한 물리화학적 정보를 획득한다.

(2) 단일분자 추적의 응용

단일분자 추적이 생물리화학에 본격적으로 적용되기 시작하는 것은 1993년에 단일 형광 분자를 상온에서 관측한 이후이다.⁶⁶ 형광분자들은 크기가 작고, 단백질을 비롯하여 DNA, RNA 등에 표지하는 것이 용이하다. 그러나, 유기형광분자들 중 독성이 있거나, 세포 내로 들어가는 것이 어려운 분자들은 특정 단백질을 표지하는 데 사용할 수 없는 단점이 있었다. 이러한 단점은 1990년 중반에 나온 형광

단백질로 극복되었다.⁶⁷ 형광단백질은 유전자 조작을 통해 살아 있는 세포의 특정 단백질을 표지하고, 이 단백질들을 추적하는 것이 가능하게 하였다. 형광단백질을 단일분자 추적에 이용함으로써 유전자 발현, DNA-단백질 상호작용, 세포막에서의 다양한 현상 등을 관찰 할 수 있었다. 양자점(quantum dot)도 또 다른 형광 물질로 단일분자 추적에 사용되었다.⁶⁸ 양자점은 높은 양자수율과 광퇴색이 되지 않는다는 장점이 있어 장시간 단일분자를 추적하는 것이 가능하다. 반면, 양자점은 자체의 크기가 10-30 나노미터 수준으로 일반적인 단백질보다 더 큰 단점이 있다. 이 때문에 양자점을 단일분자 추적에 이용할 경우, 양자점이 표지된 단백질의 활성이 유지되는 것을 확인해야 한다.

세포 내에서 하나의 형광 단백질을 추적하는 것이 어려운 것은 세포 자체에서 나오는 자동형광(*autofluorescence background*)이 형광단백질 신호보다 크고, 보통 이미지를 얻는 CCD 카메라의 이미지 획득 시간(약 100 ms) 동안에 단백질이 빠르게 확산운동을 하여 형광 신호가 약해지기 때문이다. 이러한 한계는 “*fluorescence-enhancement by localization*” 방법으로 극복되었다.⁶⁹ 이 방법은 형광 단백질을 세포의 한 부분에 고정시켜 놓고, 이미지 획득 시간 동안 한 곳에서만 형광을 내도록 함으로써 형광 세기가 간접적으로 늘어나는 현상을 이용한 것이다. 이를 이용하여 하나의 형광 단백질을 검출 할 수 있음을 증명하였고, 이를 확장하여 전사인자와 같은 DNA와 결합하는 단백질들도 단분자 수준으로 검출할 수 있음을 보여주었다.⁷⁰

단일분자 추적 기술은 다른 초고분해능 현미경 기술과도 접목이 되었다. 광여기가 가능한 형광단백질을 이용하면 추적하는 분자의 수를 조절하는 것이 가능하다(*spt-PALM*).⁷¹ 일반적으로 광퇴색 현상에 의해서 시간에 따라 추적하는 형광 분자의 수가 줄어들게 된다. 이 때문에 하나의 세포에서 얻을 수 있는 단일분자 궤도의 수가 한정적이었다. 그러나, *spt-PALM*을 이용할 경우, 여기 레이저를 이용하여 적절한 분자 수를 유지할 수 있게 된다. 이를 통해 하나의 세포에서 추적 가능한 분자 수를 수 백개 수준에서 수 만개 수준으로 향상시킬 수 있었다. 단일분자 궤도의 수를 늘리는 다른 방법은 *PAINT*(*point accumulation for imaging in nanoscale tomography*)와 접목하는 것이다.⁷² *PAINT* 방법은 DNA 가닥이 상보적인 DNA에 잠시 붙는 현상을 이용하여 단일분자 궤도 수를 증가시키는 방법이다.

단일분자 추적 기술의 장점은 하나의 분자를 추적하기 때문에 기본적으로 고분해능을 가지고 있다는 것이다. 즉, 형광 세기에 따라서 살아 있는 세포 내에서 하나의 단백질을 약 10-20 나노미터 수준의 분해능으로 추적하게 된다. 초고분해능 현미경이 아직 생물학 연구에 본격적으로 활용되지 못하고 있는 것이 장비 사용의 어려움과 더불어 이를 통해 얻은 이미지로 단백질간의 상호 작용을 규명할 수 없다는 것이다. 단일세포 추적 기술 역시 일반 연구자가 쉽게 접근하기는 어려운 연구 방법론이다. 반면, 세포 내 현상을 규명하는 데는 공간 분해능에 의존하지 않기 때문에 좀더 다양한 정보를 얻을 수 있다. 예를 들어, 단일분자 추적을 이용하여 살아 있는 박테리아 안에서 RNA 중합효소의 움직임과 DNA의 움직임을 나노미터 수준에서 관측하는 것이 가능하며, 이를 통해 기존의 세포 밖 연구에서 얻을 수 없었던 전사에 관한 동역학 정보를 얻는 것이 가능하였다.⁷³

3. 분광법을 이용한 바이오 연구

물리화학은 다양한 분광법들을 개발하여 화학 반응 경로 및 동역학을 측정하는데 사용하였다. 이렇게 개발된 다양한 분광법들은 형광 이미징과 마찬가지로 생체 분자에 적용하는 것이 가능하다. 이런 연구들은 기존의 생물학적 접근 방법으로 얻을 수 없었던 생체 현상에 대한 규명을 가능하게 하였다. 그 동안 많은 분광법이 개발되었고, 이들이 다양한 생물학 분야에 적용되고 있어, 이 모든 기술들을 요약하는 것은 거의 불가능에 가깝다. 본 장에서는 그 중에서도 가장 많이 알려진 세 가지 분광법에 대해서만 요약하고자 한다. 분광법의 원리 및 장치에 대해서는 생략하고, 이들이 생물리화학 연구에 어떻게 적용되었는지 간략하게 서술하고자 한다.

1) Transient Absorption Spectroscopy(TA)를 이용한 바이오 연구

TA는 다양한 화학 및 나노 물질들의 여기 상태의 물리, 화학적 특성을 규명하는 데 매우 중요한 기술로 사용되었다. 피코초 이하 수준의 빠른 동역학 정보를 얻을 수 있다는 점에서 TA는 생물리화학에서도 응용되었다. 2000년대에 TA가 주

로 사용된 생물리화학 분야는 피코초 수준의 빠른 동역학이 일어나는 분야로, 광합성 시스템, 전자 이동, 광보호 과정 등이다.⁷⁴⁻⁷⁶ 이런 연구들은 광합성체, 로돕신, 그리고, 다양한 광반응 물질들을 정제하여 수행하였다. 이를 통해 광합성 과정에 대한 이해를 높였다. 그러나, 정제된 시스템을 이용한 연구는 광합성에 대한 온전한 이해에는 미치지 못하는 것이 현실이다. 정제 과정에서 시스템에 손상이 발생할 수 있고, 광합성에 필요한 모든 요소들이 없기 때문에 이 때 관측된 값들이 실제 세포 내에서 일어나는 현상과 상이할 수도 있다. 이에 최근 들어, 세포 자체에 TA를 적용하여 연구하고자 하는 노력을 기울이고 있다.⁷⁷ 세포를 이용하는 것은 자체에서 나오는 잡음 신호가 커서 어려움이 있다. 이에 비교적 작은 세포인 cyanobacteria나 green alga를 이용하여 연구를 수행하였다. 이런 세포를 이용한 TA 연구를 통해 얻은 스펙트럼은 다양한 현상들이 복합적으로 반영되어 있다. 이렇게 얻어진 스펙트럼에서 원하는 정보를 추출해 내는 과정이 여전히 연구의 장벽으로 존재하고 있다.⁷⁷

2) 라만(Raman) 및 적외선(IR)을 이용한 바이오 연구

(1) 라만 분광학을 이용한 이미징

앞에 언급한 바와 같이 형광현미경은 현재까지의 세포 이미징 분야를 선도해 왔다. 그 이유는 형광 검출이 상대적으로 쉽기 때문이다. 그러나, 형광 이미징은 회절한계라는 한계와 함께 검출하고자 하는 생체 분자에 형광 표지를 해야 한다는 단점이 있다. 대부분의 단백질이나 RNA 등은 형광을 내지 않기 때문에 형광을 내는 분자 또는 형광단백질로 표지를 해야 한다. 또한, 형광 표지가 되면 광퇴색이 되기 때문에, 오랜 시간 검출할 수 없다는 한계점이 있다. 이러한 단점은 비선형 분광학을 통해 어느 정도 극복할 수 있다. 그 중에 대표적인 것이 라만 분광학이다. 라만은 형광이 아닌 분자의 진동을 이용하여 이미지를 얻는다. 이에 따라, 형광을 방출하지 않는 세포 내 생체 분자들에 대해서도 라만을 적용할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 일반적인 라만은 신호가 약하여 이미징에 사용하기 어렵다. 이러한 약한 라만 신호는 Coherent anti-Stokes Raman spectroscopy(CARS)와 stimulated

Raman scattering spectroscopy(SRS)로 증폭 할 수 있었다.⁷⁸ CARS 방법은 라만을 이용하여 세포 내 지질을 형광 표지 없이 이미징 할 수 있다는 것을 처음 보여 주었고, 이후 다양한 비선형 이미징 방법들을 개발하게 하였다.⁷⁹ 그러나, CARS 방법은 비공명(nonresonant) 배경신호가 비교적 강한 단점이 있었다. 이후 CARS 방법은 비공명 배경신호 문제를 극복한 SRS 이미징 기술 개발로 이어졌다.⁸⁰ SRS 이미징은 Stokes 레이저 펄스를 acousto-optic modulator로 조절해 주는 것이 핵심 아이디어이다. SRS 이미징은 이미지 획득 시간이 빠르고, 특정 분자 물질을 구별 할 수 있다는 점에서 장점이 있다. SRS는 일반적인 라만과 비교해서 약 10^8 정도 더 민감하다. 대신 스펙트럼 분해능은 일반 라만이 더 좋다.

SRS 이미징에는 세포 안에 존재하는 분자, 동위 원소로 표지된 분자, 특정 진동 모드를 가진 분자로 표지된 분자의 세 종류가 이미지를 획득하는데 사용된다. 세포 내 분자는 주로 C-H stretching 영역($2800-3100\text{ cm}^{-1}$)을 이용하여 지질과 단백질을 영상화한다.⁷⁸ 이를 이용하여 세포의 건강함이나, 세포의 종류를 파악하는 데 사용되었다. 세포 내 지질의 농도 측정이 가능했고, 암세포에서 불포화 지질의 비율을 측정함으로써 암에 대한 이해를 높였다. 이런 측정에 형광 표지가 필요 없다는 것이 라만 이미징의 가장 큰 장점이라 할 수 있다.

(2) 적외선 분광학을 이용한 바이오 연구

적외선 역시 분자의 진동을 검지하여 이미지를 얻을 수 있는 방법이다. 초고속 레이저를 이용한 2차원 적외선 분광법(2D IR)은 구조체의 빠른 구조 변화를 분자 진동을 구별하여 이미징화 할 수 있다.⁸¹ 2D IR의 한 축은 초기 여기 진동수를 기술하고, 다른 축은 검출한 진동수를 의미한다. 2D IR을 통해 알 수 있는 진동수의 상관성은 진동 모드간의 상호작용을 보여준다. 2D IR은 먼저 작은 분자들에 적용하였다. 예를 들어, 분자들의 빠른 구조 변화, 화학적 교환, 용매 작용에 의한 스펙트럼 확산, 진동 에너지 전달 등에 성공적으로 적용되었다. 이후 2D IR은 생체 분자에도 적용되었다. 2D IR은 수소 결합과 N-H 모드를 민감하게 검출할 수 있다. 이에 DNA나 RNA의 2차원 및 3차원 구조를 관측하는데 활발하게 사용되었다. 특히, DNA 염기들의 호변 이성질체(tautomer)를 구별하는 데 유용한 연구 기술로 사용되었다.⁸² 다음으로 2D IR은 단백질과 펩타이드 결합에 대한 연구에 적용되었

다.⁸³ 특히, C=O와 N-H 진동 모드로 이루어진 아미드 I 진동 모드를 민감하게 검출하였다. 여기에 ^{13}C 나 ^{18}O 와 같은 동위원소 표지를 통해 특정 진동 모드를 선택적으로 검출하였다. 이러한 아미드 I 진동 모드의 전이 쌍극자 상호작용을 이용하여 단백질의 구조 및 거리 정보를 얻을 수 있었다. 2D IR은 단백질 구조 뿐만 아니라, 리간드를 이용하여 거대 단백질의 정보를 얻을 수 있다. 리간드의 특정 진동 모드 및 이의 변화를 감지함으로써 이에 결합하는 단백질의 구조 변화 등의 정보를 얻는 것이다. 예를 들어, myoglobin 단백질의 구조 변화를 이에 결합하는 CO를 2D IR로 분석함으로써 관측하였다.⁸⁴

3) NMR의 생물리화학 연구 활용

NMR은 현재 화학 분야에서 가장 완성된 기술로 활용되고 있다고 할 수 있다. NMR은 분자 및 단백질의 구조 분석에 유용하게 사용되고 있다. 유기화학 분야에서 합성된 분자의 구조를 분석하는 데 사용되지만, 생물리화학분야에서도 단백질의 구조 및 동역학을 측정하는데 활발하게 사용되고 있다. 1985년에 작은 단백질의 구조가 처음 NMR로 규명이 되면서,⁸⁵ NMR은 생물리화학 연구의 중요한 기술로 성장하게 되었다. 단백질 구조는 일반적으로 X-ray 결정 구조로 결정되고, 최근에는 cryo-EM을 이용한 구조 결정이 주요 방법이 되고 있다. NMR로 단백질 구조를 결정하는 것은 앞의 두 방법에 비해서 상당히 비효율적일 수 있다. 그러나, NMR은 앞의 두 방법과 달리 단백질에서 일어나는 동역학을 측정할 수 있다는 장점이 있다. 단백질이 두 가지 다른 구조를 가지고 동적 평형을 이루고 있을 때, 이 두 구조를 NMR은 측정할 수 있다. 단백질의 특정 부분에 리간드가 결합을 할 때, 이러한 결합을 NMR로 관측하는 것이 가능하다.

NMR은 분자 상호 작용 측정에 사용 가능한 장점이 있다.⁸⁶ 일반적으로 단백질 상호작용은 결합력이 약할수록 측정하기가 어렵다. NMR의 장점은 약 100 μM 수준의 약한 결합력도 측정 가능하다는 것이다. 여기에 Chemical shift perturbation, paramagnetic relaxation enhancement, H/D exchange rate 등 다양한 방법을 적용할 수 있다. 다만, 이를 적용하기 위해서는 한쪽 단백질의 구조에 대한 할당(assignment)이 이루어져 있어야 한다.

다음으로 NMR은 단백질 구조를 규명하는 데 사용 가능하다. 일반적으로 X-ray가 단백질 구조 결정에 사용되지만, 이를 위해서는 단백질이 결정을 형성해야 한다. 결정이 만들어지지 않는 경우, NMR을 이용하여 용액에서 구조를 결정하는 것이 가능하다. X-ray 방법의 경우 단백질 결정이 만들어지면, 구조를 얻는 과정이 비교적 잘 정립되어 있지만, NMR은 이보다 복잡하고 어려운 계산 과정을 거쳐야 한다. 그러나, 결정화가 필요 없다는 NMR의 장점은 최근에 cryo-EM이 등장하면서 퇴색되기 시작하였다. cryo-EM 역시 단백질 결정화가 필요 없고, 거대한 단백질들의 구조를 획득하는 것이 가능하기 때문이다. 이에 최근 들어서 NMR은 특정 구조가 없는 disordered 단백질에 대한 구조 연구에 적용되고 있다. 단백질에 굽혀지기 쉬운 구조가 있을 경우, 계속해서 구조가 바뀌게 된다. NMR을 이용할 경우, 이렇게 지속적으로 구조가 변하는 경우에도 그 구조들을 얻는 것이 가능하다.⁸⁷

NMR이 생물리화학 연구에 적용되는 또 다른 예는 단백질 동역학 연구이다.⁸⁸ 단백질들은 활성을 나타내며 그 구조가 변하는 경우가 많다. 예를 들어, NMR은 피코초에서 수초에 이르기까지 구조 변화에 의해 발생하는 요동에 민감하다. 이런 요동은 line-broadening으로 검출되게 된다. 또한, NMR은 단백질의 반응을 진행시켜 놓고, 실시간으로 그 변화를 측정하는 것이 가능하다. 예를 들어, 단백질의 접힘의 경우, 접힘을 유도해 놓고, 시간에 따라 구조 변화를 관찰함으로써 단백질이 접히는 경로를 추적할 수 있게 된다. 이와 같이 NMR은 여전히 생물리화학 연구에 중요한 기술로 사용되고 있다.

Ⅲ. 생물리화학의 전망

본 장에서 살펴 본 바와 같이 지난 20년간 생물리화학 분야는 눈부신 발전을 거듭해 왔다. 특히, 단일분자 분광학과 초고분해능 현미경 기술의 발전은 생물리화학 분야가 폭발적으로 성장하는 데 기여를 했다. 이를 통해 단백질의 거동 및 반응들을 실시간으로 관측하는 것이 가능했고, 세포 내에서 일어나는 현상을 직접 관찰하는 영역으로 확장해 나가고 있다. 그러나, 여전히 살아 있는 동물 세포의

3차원 이미지를 초고분해능, 즉 10-20 나노미터 수준으로, 수 초의 짧은 시간에 얻는 것은 여전히 이루어지지 않고 있다. 단일분자 추적 분야에 있어서도, 세포막의 2차원 추적은 쉽게 가능하지만, 세포 안쪽으로 움직이는 3차원 움직임을 따라갈 기술은 여전히 개발되지 않고 있다. 이를 고려해 볼 때, 살아 있는 사람의 세포를 연구하는 단계가 언제 이를지는 아직 예측하는 것 자체가 불가능한 실정이라 할 수 있다.

이런 점에서 앞으로의 생물리화학은 살아 있는 세포에서의 연구가 중점이 될 것이라 쉽게 예상할 수 있다. 단일 분자 및 형광 현미경을 이용한 각종 이미징 연구 뿐만 아니라, NMR과 비선형분광학을 이용한 연구도 세포를 직접 연구하는 것이 향후 연구 방향이다. 이것이 더 발전하면, 세포에서 조직 수준 연구로 발전할 것이며, 향후 살아 있는 개체에서의 연구로 점차 발전해 나갈 것이다. 개체에서의 연구가 가능해지면, 결국 살아 있는 사람의 세포 수준으로 연구로 확장하여 진정한 *in vivo* 연구가 가능해지는 것이 생물리화학의 궁극적인 연구 방향이라 할 수 있다. 이런 측면에서, 사람의 세포를 파괴하지 않고 연구하는 것이 가능해야 하기 때문에, 여전히 빛을 이용한 이미징이 가장 활발하게 활용될 수 밖에 없고, 이미징 분야는 앞으로도 생물리화학 분야에서 더욱 발전을 거듭할 분야이다.

이렇게 사람의 세포에서 직접 연구하는 것이 가능할 때, 현재의 의학 및 질병 치료, 신약 개발에 있어서도 획기적인 발전이 있을 것이다. 이 분야에 물리화학의 기초 기술이 매우 중요하게 활용될 것이다. 이러한 예상이 단순한 비전이 아닌 현실임을 간단한 예를 들어 설명하고자 한다. 본 총설에서는 다루지 않았지만, NGS (*next generation sequencing*) 기술은 현대 생명과학 및 의학 분야에서 핵심 기술로 이용되고 있다. 인간 게놈은 1990년부터 시작하여 약 15년 동안 약 3조원 가량의 비용으로 모두 풀 수 있었다. 그런데, 현재는 NGS를 이용하여 사람의 유전자 정보를 하루도 걸리지 않는 시간 안에 100만원 수준의 비용으로 얻어내고 있다. 이러한 혁명적인 NGS는 생물학자나 의학자가 아닌 단일분자 분광학 분야의 물리화학자들에 의해서 개발되었다.

여전히 생명과학 및 의학 분야는 해결해야 할 난제들이 많이 남아 있다. 이러한 난제들을 해결함에 있어서, 새로운 기술 및 방법론의 개발은 늘 중요한 역할을 해 왔다. 과학 역사를 돌아 볼 때, 물리화학 분야는 화학의 기초 문제를 해결

하고자 다양한 방법론들을 개발해 왔다. 이러한 방법론들을 생명 현상에 적용할 때, 전통적인 방법으로 연구할 수 없었던 많은 현상들을 규명할 수 있었다. 이러한 사실은 앞으로도 변함없을 것이다. 분광학을 포함한 다양한 물리화학적 방법론과 이론 방법을 이용하여 생명 현상에 대한 질문에 도전할 때, 이전에 기대할 수 없었던 새로운 발견을 이루고, 생명 현상 연구 패러다임의 전환을 가져 올 수 있을 것이다.

참고문헌

- (1) Moerner, W. E.; Kador, L. Optical detection and spectroscopy of single molecules in a solid. *Phys. Rev. Lett.* **1989**, *62*(21), 2535-2538.
- (2) Ha, T.; Enderle, T.; Ogletree, D. F.; Chemla, D. S.; Selvin, P. R.; Weiss, S. Probing the interaction between two single molecules: fluorescence resonance energy transfer between a single donor and a single acceptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*(13), 6264-6268
- (3) Betzig, E.; Patterson, G. H.; Sougrat, R.; Lindwasser, O. W.; Olenych, S.; Bonifacino, J. S.; Davidson, M. W.; Lippincott-Schwartz, J.; Hess, H. F. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science*, **2006**, *313*(5793), 1642-1645.
- (4) Orrit, M.; Bernard, J. Single pentacene molecules detected by fluorescence excitation in a p-terphenyl crystal. *Phys Rev Lett* **1990**, *65*(21), 2716-2719.
- (5) Xie, X. S.; Dunn, R. C. Probing single molecule dynamics. *Science*, **1994**, *265*(5170), 361-364.
- (6) Ambrose, W. P.; Goodwin, P. M.; Keller, R. A.; Martin, J. C. Alterations of single molecule fluorescence lifetimes in near-field optical microscopy. *Science*, **1994**, *265*(5170), 364-367.
- (7) Nie, S.; Chiu, D. T.; Zare, R. N. Probing individual molecules with confocal fluorescence microscopy. *Science*, **1994**, *266*(5187), 1018-1021.

- (8) Xie, X. S.; Choi, P. J.; Li, G. W.; Lee, N. K.; Lia, G. Single-molecule approach to molecular biology in living bacterial cells. *Annu. Rev. Biophys.*, **2008**, *37*, 417-444.
- (9) Kelley, A. M.; Michalet, X.; Weiss, S. Chemical physics. Single-molecule spectroscopy comes of age. *Science*, **2001**, *292*(5522), 1671-1672.
- (10) Stryer, L.; Haugland, R. P. Energy transfer: a spectroscopic ruler. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1967**, *58*(2), 719-726.
- (11) Lerner, E.; Barth, A.; Hendrix, J.; Ambrose, B.; Birkedal, V.; Blanchard, S. C.; Borner, R.; Sung Chung, H.; Cordes, T.; Craggs, T. D.; et al. FRET-based dynamic structural biology: Challenges, perspectives and an appeal for open-science practices. *Elife*, **2021**, *10*, e60416.
- (12) Roy, R.; Hohng, S.; Ha, T. A practical guide to single-molecule FRET. *Nat. Methods*, **2008**, *5*(6), 507-516.
- (13) Deniz, A. A.; Dahan, M.; Grunwell, J. R.; Ha, T.; Faulhaber, A. E.; Chemla, D. S.; Weiss, S.; Schultz, P. G. Single-pair fluorescence resonance energy transfer on freely diffusing molecules: observation of Forster distance dependence and subpopulations. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*(7), 3670-3675.
- (14) Kapanidis, A. N.; Lee, N. K.; Laurence, T. A.; Doose, S.; Margeat, E.; Weiss, S. Fluorescence-aided molecule sorting: analysis of structure and interactions by alternating-laser excitation of single molecules. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*(24), 8936-8941.
- (15) Lee, N. K.; Kapanidis, A. N.; Wang, Y.; Michalet, X.; Mukhopadhyay, J.; Ebright, R. H.; Weiss, S. Accurate FRET measurements within single diffusing biomolecules using alternating-laser excitation. *Biophys. J.*, **2005**, *88*(4), 2939-2953.
- (16) Hellenkamp, B.; Schmid, S.; Doroshenko, O.; Opanasyuk, O.; Kuhnemuth, R.; Rezaei Adariani, S.; Ambrose, B.; Aznauryan, M.; Barth, A.; Birkedal, V.; et al. Precision and accuracy of single-molecule FRET measurements-a multi-laboratory benchmark study. *Nat. Methods*, **2018**, *15*(9), 669-676.

- (17) Laurence, T. A.; Kong, X.; Jager, M.; Weiss, S. Probing structural heterogeneities and fluctuations of nucleic acids and denatured proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*(48), 17348-17353.
- (18) Whitley, K. D.; Comstock, M. J.; Chemla, Y. R. High-Resolution "Fleezers": Dual-Trap Optical Tweezers Combined with Single-Molecule Fluorescence Detection. *Methods. Mol. Biol.* **2017**, *1486*, 183-256.
- (19) Sustarsic, M.; Kapanidis, A. N. Taking the ruler to the jungle: single-molecule FRET for understanding biomolecular structure and dynamics in live cells. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2015**, *34*, 52-59.
- (20) Okafor, I. C.; Ha, T. Single Molecule FRET Analysis of CRISPR Cas9 Single Guide RNA Folding Dynamics. *J. Phys. Chem. B*, **2023**, *127*(1), 45-51.
- (21) Gansen, A.; Felekyan, S.; Kuhnemuth, R.; Lehmann, K.; Toth, K.; Seidel, C. A. M.; Langowski, J. High precision FRET studies reveal reversible transitions in nucleosomes between microseconds and minutes. *Nat. Commun.* **2018**, *9*(1), 4628.
- (22) Berezhna, S. Y.; Gill, J. P.; Lamichhane, R.; Millar, D. P. Single-molecule Forster resonance energy transfer reveals an innate fidelity checkpoint in DNA polymerase I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(27), 11261-11268.
- (23) Liu, J.; Hanne, J.; Britton, B. M.; Bennett, J.; Kim, D.; Lee, J. B.; Fishel, R. Cascading MutS and MutL sliding clamps control DNA diffusion to activate mismatch repair. *Nature*, **2016**, *539*(7630), 583-587.
- (24) Singh, D.; Wang, Y.; Mallon, J.; Yang, O.; Fei, J.; Poddar, A.; Ceylan, D.; Bailey, S.; Ha, T. Mechanisms of improved specificity of engineered Cas9s revealed by single-molecule FRET analysis. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2018**, *25*(4), 347-354.
- (25) Lerner, E.; Chung, S.; Allen, B. L.; Wang, S.; Lee, J.; Lu, S. W.; Grimaud, L. W.; Ingargiola, A.; Michalet, X.; Alhadid, Y.; et al. Backtracked and paused transcription initiation intermediate of Escherichia coli RNA polymerase. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2016**, *113*(43), E6562-E6571.

- (26) Blanchard, S. C. Single-molecule observations of ribosome function. *Curr. Opin. Struct. Biol*, **2009**, *19*(1), 103-109.
- (27) Wang, Y.; Liu, Y.; Deberg, H. A.; Nomura, T.; Hoffman, M. T.; Rohde, P. R.; Schulten, K.; Martinac, B.; Selvin, P. R. Single molecule FRET reveals pore size and opening mechanism of a mechano-sensitive ion channel. *Elife*, **2014**, *3*, e01834.
- (28) Bartels, K.; Lasitzka-Male, T.; Hofmann, H.; Low, C. Single-Molecule FRET of Membrane Transport Proteins. *Chembiochem*, **2021**, *22* (17), 2657-2671.
- (29) Elson, E. L. Fluorescence correlation spectroscopy: past, present, future. *Biophys. J*, **2011**, *101*(12), 2855-2870.
- (30) Magde, D.; Webb, W. W.; Elson, E. Thermodynamic Fluctuations in a Reacting System - Measurement by Fluorescence Correlation Spectroscopy. *Phys. Rev. Lett*, **1972**, *29*(11), 705-708
- (31) Elson, E. L. Brief Introduction to Fluorescence Correlation Spectroscopy. *Method Enzymol*, **2013**, *518*, 11-41
- (32) Bacia, K.; Schwille, P. Practical guidelines for dual-color fluorescence cross-correlation spectroscopy. *Nat. Protoc*, **2007**, *2*(11), 2842-2856.
- (33) Digman, M. A.; Gratton, E. Imaging barriers to diffusion by pair correlation functions. *Biophys. J*, **2009**, *97*(2), 665-673.
- (34) Petersen, N. O. Scanning fluorescence correlation spectroscopy. I. Theory and simulation of aggregation measurements. *Biophys. J*, **1986**, *49*(4), 809-815.
- (35) Kastrup, L.; Blom, H.; Eggeling, C.; Hell, S. W. Fluorescence fluctuation spectroscopy in subdiffraction focal volumes. *Phys. Rev. Lett*, **2005**, *94*(17), 178104.
- (36) Hedde, P. N.; Dorlich, R. M.; Blomley, R.; Gradl, D.; Oppong, E.; Cato, A. C.; Nienhaus, G. U. Stimulated emission depletion-based raster image correlation spectroscopy reveals biomolecular dynamics in live cells. *Nat. Commun*, **2013**, *4*, 2093.
- (37) Vernerì, P.; Echegaray, C. V.; Oses, C.; Stortz, M.; Guberman, A.; Levi, V.

- Dynamical reorganization of the pluripotency transcription factors Oct4 and Sox2 during early differentiation of embryonic stem cells. *Sci. Rep.* **2020**, *10*(1), 5195
- (38) Eckert, A. F.; Gao, P.; Wesslowski, J.; Wang, X.; Rath, J.; Nienhaus, K.; Davidson, G.; Nienhaus, G. U. Measuring ligand-cell surface receptor affinities with axial line-scanning fluorescence correlation spectroscopy. *Elife*, **2020**, *9*, e55286
- (39) Hedde, P. N.; Staaf, E.; Singh, S. B.; Johansson, S.; Gratton, E. Pair Correlation Analysis Maps the Dynamic Two-Dimensional Organization of Natural Killer Cell Receptors at the Synapse. *ACS Nano*, **2019**, *13*(12), 14274-14282.
- (40) Block, S. M.; Asbury, C. L.; Shaevitz, J. W.; Lang, M. J. Probing the kinesin reaction cycle with a 2D optical force clamp. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*(5), 2351-2356.
- (41) Strick, T. R.; Allemand, J. F.; Bensimon, D.; Bensimon, A.; Croquette, V. The elasticity of a single supercoiled DNA molecule. *Science*, **1996**, *271* (5257), 1835-1837
- (42) Ashkin, A. Forces of a single-beam gradient laser trap on a dielectric sphere in the ray optics regime. *Biophys. J.* **1992**, *61*(2), 569-582.
- (43) Cecconi, C.; Shank, E. A.; Bustamante, C.; Marqusee, S. Direct observation of the three-state folding of a single protein molecule. *Science*, **2005**, *309* (5743), 2057-2060
- (44) Bustamante, C.; Bryant, Z.; Smith, S. B. Ten years of tension: single-molecule DNA mechanics. *Nature*, **2003**, *421*(6921), 423-427.
- (45) Fazal, F. M.; Meng, C. A.; Murakami, K.; Kornberg, R. D.; Block, S. M. Real-time observation of the initiation of RNA polymerase II transcription. *Nature*, **2015**, *525*(7568), 274-277.
- (46) Shaevitz, J. W.; Abbondanzieri, E. A.; Landick, R.; Block, S. M. Backtracking by single RNA polymerase molecules observed at near-base-pair resolution. *Nature*, **2003**, *426*(6967), 684-687.

- (47) Kaiser, C. M.; Goldman, D. H.; Chodera, J. D.; Tinoco, I., Jr.; Bustamante, C. The ribosome modulates nascent protein folding. *Science*, **2011**, *334*(6063), 1723-1727.
- (48) Wen, J. D.; Lancaster, L.; Hodges, C.; Zeri, A. C.; Yoshimura, S. H.; Noller, H. F.; Bustamante, C.; Tinoco, I. Following translation by single ribosomes one codon at a time. *Nature*, **2008**, *452*(7187), 598-603.
- (49) Asbury, C. L.; Fehr, A. N.; Block, S. M. Kinesin moves by an asymmetric hand-over-hand mechanism. *Science*, **2003**, *302*(5653), 2130-2134.
- (50) Lee, M.; Kim, S. H.; Hong, S. C. Minute negative superhelicity is sufficient to induce the B-Z transition in the presence of low tension. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*(11), 4985-4990.
- (51) Lionnet, T.; Dawid, A.; Bigot, S.; Barre, F. X.; Saleh, O. A.; Heslot, F.; Allemand, J. F.; Bensimon, D.; Croquette, V. DNA mechanics as a tool to probe helicase and translocase activity. *Nucleic Acids Res*, **2006**, *34*(15), 4232-4244.
- (52) Charvin, G.; Bensimon, D.; Croquette, V. Single-molecule study of DNA unlinking by eukaryotic and prokaryotic type-II topoisomerases. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*(17), 9820-9825
- (53) Fan, J.; Leroux-Coyau, M.; Savery, N. J.; Strick, T. R. Reconstruction of bacterial transcription-coupled repair at single-molecule resolution. *Nature*, **2016**, *536*(7615), 234-237.
- (54) Saphirstein, R. J.; Gao, Y. Z.; Jensen, M. H.; Gallant, C. M.; Vetterkind, S.; Moore, J. R.; Morgan, K. G. The focal adhesion: a regulated component of aortic stiffness. *PLoS One*, **2013**, *8*(4), e62461.
- (55) Drake, B.; Prater, C. B.; Weisenhorn, A. L.; Gould, S. A.; Albrecht, T. R.; Quate, C. F.; Cannell, D. S.; Hansma, H. G.; Hansma, P. K. Imaging crystals, polymers, and processes in water with the atomic force microscope. *Science*, **1989**, *243*(4898), 1586-1589.
- (56) Krieg, M.; Flaschner, G.; Alsteens, D.; Gaub, B. M.; Roos, W. H.; Wuite, G.

- J. L.; Gaub, H. E.; Gerber, C.; Dufrene, Y. F.; Muller, D. J. Atomic force microscopy-based mechanobiology. *Nat. Rev. Phys*, **2019**, *1*(1), 41-57.
- (57) Ando, T.; Uchihashi, T.; Fukuma, T. High-speed atomic force microscopy for nano-visualization of dynamic biomolecular processes. *Prog. Surf. Sci*, **2008**, *83*(7-9), 337-437.
- (58) Rust, M. J.; Bates, M.; Zhuang, X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Nat. Methods*, **2006**, *3*(10), 793-795.
- (59) Heilemann, M.; van de Linde, S.; Schuttpelz, M.; Kasper, R.; Seefeldt, B.; Mukherjee, A.; Tinnefeld, P.; Sauer, M. Subdiffraction-resolution fluorescence imaging with conventional fluorescent probes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **2008**, *47*(33), 6172-6176.
- (60) Hell, S. W.; Wichmann, J. Breaking the Diffraction Resolution Limit by Stimulated-Emission - Stimulated-Emission-Depletion Fluorescence Microscopy. *Opt. Lett*, **1994**, *19*(11), 780-782.
- (61) Gustafsson, M. G. L. Surpassing the lateral resolution limit by a factor of two using structured illumination microscopy. *J. Microsc-Oxford*, **2000**, *198*, 82-87.
- (62) Gustafsson, M. G. L. Nonlinear structured-illumination microscopy: Wide-field fluorescence imaging with theoretically unlimited resolution. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*(37), 13081-13086.
- (63) Shen, H.; Tauzin, L. J.; Baiyasi, R.; Wang, W.; Moringo, N.; Shuang, B.; Landes, C. F. Single Particle Tracking: From Theory to Biophysical Applications. *Chem. Rev*, **2017**, *117*(11), 7331-7376.
- (64) Jaqaman, K.; Loerke, D.; Mettlen, M.; Kuwata, H.; Grinstein, S.; Schmid, S. L.; Danuser, G. Robust single-particle tracking in live-cell time-lapse sequences. *Nat. Methods*, **2008**, *5*(8), 695-702.
- (65) Chenouard, N.; Smal, I.; de Chaumont, F.; Maska, M.; Sbalzarini, I. F.; Gong, Y.; Cardinale, J.; Carthel, C.; Coraluppi, S.; Winter, M.; et al. Objective comparison of particle tracking methods. *Nat. Methods*, **2014**, *11*(3), 281-289.
- (66) Betzig, E.; Chichester, R. J. Single molecules observed by near-field scanning

- optical microscopy. *Science*, **1993**, 262(5138), 1422-1425.
- (67) Tsien, R. Y. The green fluorescent protein. *Annu. Rev. Biochem*, **1998**, 67, 509-544.
- (68) Chang, Y. P.; Pinaud, F.; Antelman, J.; Weiss, S. Tracking bio-molecules in live cells using quantum dots. *J. Biophotonics*, **2008**, 1(4), 287-298.
- (69) Yu, J.; Xiao, J.; Ren, X.; Lao, K.; Xie, X. S. Probing gene expression in live cells, one protein molecule at a time. *Science*, **2006**, 311(5767), 1600-1603.
- (70) Elf, J.; Li, G. W.; Xie, X. S. Probing transcription factor dynamics at the single-molecule level in a living cell. *Science*, **2007**, 316(5828), 1191-1194.
- (71) Manley, S.; Gillette, J. M.; Lippincott-Schwartz, J. Single-particle tracking photoactivated localization microscopy for mapping single-molecule dynamics. *Methods Enzymol*, **2010**, 475, 109-120.
- (72) Sharonov, A.; Hochstrasser, R. M. Wide-field subdiffraction imaging by accumulated binding of diffusing probes. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103(50), 18911-18916.
- (73) Yang, S.; Kim, S.; Kim, D. K.; Jeon An, H.; Bae Son, J.; Heden Gynna, A.; Ki Lee, N. Transcription and translation contribute to gene locus relocation to the nucleoid periphery in *E. coli*. *Nat. Commun*, **2019**, 10(1), 5131.
- (74) Blankenship, R. E.; Tiede, D. M.; Barber, J.; Brudvig, G. W.; Fleming, G.; Ghirardi, M.; Gunner, M. R.; Junge, W.; Kramer, D. M.; Melis, A.; et al. Comparing Photosynthetic and Photovoltaic Efficiencies and Recognizing the Potential for Improvement. *Science*, **2011**, 332(6031), 805-809.
- (75) Kornienko, N.; Zhang, J. Z.; Sakimoto, K. K.; Yang, P. D.; Reisner, E. Interfacing nature's catalytic machinery with synthetic materials for semi-artificial photosynthesis. *Nat. Nanotechnol*, **2018**, 13(10), 890-899.
- (76) Holt, N. E.; Zigmantas, D.; Valkunas, L.; Li, X. P.; Niyogi, K. K.; Fleming, G. R. Carotenoid cation formation and the regulation of photosynthetic light harvesting. *Science*, **2005**, 307(5708), 433-436.
- (77) Park, S.; Steen, C. J.; Lyska, D.; Fischer, A. L.; Endelman, B.; Iwai, M.; Niyogi,

- K. K.; Fleming, G. R. Chlorophyll-carotenoid excitation energy transfer and charge transfer in *Nannochloropsis oceanica* for the regulation of photosynthesis. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2019**, *116*(9), 3385-3390.
- (78) Hill, A. H.; Fu, D. Cellular Imaging Using Stimulated Raman Scattering Microscopy. *Anal. Chem*, **2019**, *91*(15), 9333-9342.
- (79) Cheng, J. X.; Xie, X. S. Coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy: Instrumentation, theory, and applications. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*(3), 827-840.
- (80) Saar, B. G.; Freudiger, C. W.; Reichman, J.; Stanley, C. M.; Holtom, G. R.; Xie, X. S. Video-Rate Molecular Imaging in Vivo with Stimulated Raman Scattering. *Science*, **2010**, *330*(6009), 1368-1370.
- (81) Dicke, S. S.; Alperstein, A. M.; Schueler, K. L.; Stapleton, D. S.; Simonett, S. P.; Fields, C. R.; Chalyavi, F.; Keller, M. P.; Attie, A. D.; Zanni, M. T. Application of 2D IR Bioimaging: Hyperspectral Images of Formalin-Fixed Pancreatic Tissues and Observation of Slow Protein Degradation. *J. Phys. Chem. B*, **2021**, *125*(33), 9517-9525.
- (82) Peng, C. S.; Baiz, C. R.; Tokmakoff, A. Direct observation of ground-state lactam-lactim tautomerization using temperature-jump transient 2D IR spectroscopy. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2013**, *110*(23), 9243-9248
- (83) Remorino, A.; Korendovych, I. V.; Wu, Y. B.; DeGrado, W. F.; Hochstrasser, R. M. Residue-Specific Vibrational Echoes Yield 3D Structures of a Transmembrane Helix Dimer. *Science*, **2011**, *332*(6034), 1206-1209.
- (84) Thielges, M. C.; Fayer, M. D. Protein Dynamics Studied with Ultrafast Two-Dimensional Infrared Vibrational Echo Spectroscopy. *Accounts Chem. Res*, **2012**, *45*(11), 1866-1874
- (85) Havel, T. F.; Wuthrich, K. An Evaluation of the Combined Use of Nuclear Magnetic-Resonance and Distance Geometry for the Determination of Protein Conformations in Solution. *J. Mol. Biol*, **1985**, *182*(2), 281-294.
- (86) O'Connell, M. R.; Gamsjaeger, R.; Mackay, J. P. The structural analysis of

protein-protein interactions by NMR spectroscopy. *Proteomics*, **2009**, 9(23), 5224-5232.

- (87) Dunker, A. K.; Silman, I.; Uversky, V. N.; Sussman, J. L. Function and structure of inherently disordered proteins. *Curr. Opin. Struc. Biol*, **2008**, 18(6), 756-764.
- (88) Schanda, P.; Forge, V.; Brutscher, B. Protein folding and unfolding studied at atomic resolution by fast two-dimensional NMR spectroscopy. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104(27), 11257-11262

제7장 재료 물리화학의 동향과 전망

김태규*

I. 재료 물리화학의 개요

재료 물리화학은 재료의 구조와 성질의 상호 관계를 연구하는 분야로, 이를 위해 다양한 물리화학적 실험 및 계산 기법을 이용한다. 인류 문명의 선도적인 변화를 불러올 수 있는 재료과학의 발전 및 신기술 창출을 위해서는 다양한 목적을 가지는 신물질 개발과 함께 물질의 성질을 결정하는 분자 수준의 구조를 분석하고 빛과 재료의 상호작용 및 관련 에너지 전달 등에 관한 기초과학적인 연구가 필수적이다. 재료 물리화학은 재료과학의 새로운 융합 분야로, 물리화학 분야의 최신 분석 도구를 활용하여 재료의 전자 및 진동 구조와 전기 및 자기적 상호작용 등을 조사하여 재료의 구조에 대한 정보를 제공하며, 특정 기능의 최적화된 성능을 가지는 재료 디자인을 예측하는 데 도움을 준다.

재료 물리화학은 다양한 성질을 가지는 재료 개발 분야에 필수적이며 다양한 재료 개발 분야에서 널리 응용되고 있다. 재료 물리화학의 응용은 자연과학이나 공학의 어느 한 분야에 국한 지을 수 있는 연구 분야가 아니며 새로운 성질을 가지는 재료 개발된 관련된 물리, 화학, 화학공학, 재료공학, 기계공학, 전자공학 등 모든 분야의 연구자들이 물리화학적 실험/이론 기법을 사용하여 연구하는 복합적인 연구 분야라고 할 수 있다. 따라서 최근 나노 기술, 나노-바이오 기술, 정보 기술, 환경 기술과 물리화학의 학제간 연구를 통한 융합 학문이 주목받으며 새로운 많은 아이디어가 앞에서 보고되고 있다.

고전적인 관점에서 화학 세부 분야인 물리화학 분야에서도 새로운 재료의 디자인 및 합성과 함께, 이들의 물리화학적 특성 규명과 관련된 화학적 원리, 그리고

* 연세대학교 교수

이들 재료 응용 효율성과 관련된 메커니즘 규명 연구가 많은 주목을 받고 있다. 이러한 재료 물리화학적 접근은 재료와 관련된 분자 수준의 미시적인 구조를 조절하여 재료 응용성 최적화라는 관점에서 매우 중요한 연구 도구로 인식되고 있다. 재료 물리화학은 다양한 실험적/이론적인 기법을 사용하여 재료의 물성과 메커니즘에 대한 분석을 수행한다. 다양한 응용 분야에 사용되는 주요 기술은 X-선에서 적외선 영역의 광원을 활용하는 분광법, 핵(전자) 자기 공명 기술, 현미경 기술 등과 같은 실험적인 기법과 분자 모델링, 양자화학 계산 등과 같은 이론적인 기법 등이 있다. 실시간으로 재료의 작동 메커니즘을 규명할 수 있는 시간 분해 분광 기술도 재료 물리화학의 중요한 기술로 응용되고 있다. 최근에는 재료가 실제 응용되는 반응 조건 및 환경을 구현한 *in-situ/operando* 기술도 개발되어 다양한 재료 활용과 관련된 필수적인 원리 규명에 중요한 정보를 제공하고 있다. 관련되는 이러한 재료 물리화학적 분석기법을 활용하여 재료의 분자 수준의 구조, 에너지 구조, 재료 활용과 관련된 동력학적인 특성을 이해할 수 있다. 재료 물리화학의 다양한 분석기법들은 정보 소자 재료, 에너지 전환 재료, 나노-바이오 재료 등과 관련된 다양한 분야에 널리 응용되며, 재료를 구성하고 있는 분자 수준에서 구조와 배열을 조절하여 재료의 특성을 최적화하는 데에 필수적인 도구이다. 앞으로 더 발전된 재료 물리화학적 기법과 방법들이 개발되어 다양한 재료 개발에의 응용 범위가 확대될 것으로 기대된다.

II. 재료 물리화학의 연구동향

다양한 응용성을 가지는 첨단 재료의 개발과 함께 재료 물리화학은 지속적으로 발전하고 있는 분야이며, 다양한 목적을 가지는 재료 개발 분야에 응용되고 있다. 본 논문에서는 재료과학의 다양한 응용 분야의 재료 물리화학적 연구 동향을 전부 기술하기보다는 최근 다양한 분야에 응용되고 있는 재료 관점으로 물리화학적인 연구 동향을 살펴본다. 구체적으로 저차원/2차원 재료, 에너지 저장 및 전환 재료, 표면/계면 재료 등에 다양한 물리화학적인 연구를 살펴보고 최근 그 중요성을 주목받는 *in-situ/operando* 기술과 관련된 최신 연구 동향을 기술하고자 한다.

저차원/2차원 재료: 저차원 물질 및 2차원 물질은 최근 첨단 기술 및 과학 분야에서 큰 관심을 받는 혁신적인 소재이다. 평면구조를 가진 물질들은 일반적인 3차원 물질과는 차별화된 독특한 전기적, 화학적 물성을 가진다. 따라서 전자 소재, 에너지 저장 및 변환 소재, 촉매 등 다양한 분야에 활용할 수 있다. 관련된 물리화학적 기법 등을 소개한다.

에너지 저장/변환 재료: 최근 급격하게 대두된 기후 문제와 함께 다양한 나노구조를 활용한 에너지 저장 및 변환 소재 개발 연구가 집중적으로 이루어지고 있다. 에너지 저장과 변환과 관련된 다양한 기술의 최신 연구 동향 및 주요 응용 분야에 대해 논의한다.

표면/계면화학: 재료 표면의 물리화학적 특성은 재료의 기능 및 효율에 많은 영향을 주기 때문에 다양한 물리화학적 기법이 활용되어 표면의 물리화학적 특성 연구들이 수행되고 있다. 표면 및 계면화학의 주요 응용 분야와 사용되는 실험 방법에 대해 검토한다.

In-situ/operando 분석 기술: 실제 작동 환경에서의 재료의 특성을 규명하는 데 매우 유용한 도구이다. 이 기술은 기존의 실제 반응 환경과 분리된 조건(ex-situ)에서 측정되는 기존의 분석기법과 달리 실제 반응 조건에서 실시간으로 물질의 성질을 측정하기 때문에 실제 반응 과정 동안 일어나는 물질의 구조적 및 화학적 변화를 이해하는 데 중요한 물리화학적 정보를 제공한다. 이 기술을 활용한 주요 연구 동향을 살펴본다.

재료 시뮬레이션과 인공지능(AI): 재료과학 연구에서 재료의 물리화학적 시뮬레이션 연구와 인공지능 기술의 활용이 더욱 중요해지고 있다. 컴퓨터 시뮬레이션은 분자 구조를 바탕으로 재료 물성을 예측하는 데 도움을 주며 소재 개발의 시행착오 최소화에 매우 유용하다. 관련된 재료 물리화학적 쟁점을 살펴본다.

1. 저차원 물질/2차원 물질

1) 저차원 물질/2차원 물질 요약

저차원 물질 및 2차원 물질은 최근 첨단 기술 및 과학 분야에서 큰 관심을 받는

혁신적인 소재이다. 평면구조를 가진 물질들은 일반적인 3차원 물질과는 차별화된 독특한 전기적, 화학적 물성을 가진다. 따라서 전자 소재, 에너지 저장 및 변환 소재, 촉매 등 다양한 분야에 활용 가능하다.^{1,2} 본 논문은 2차원 물질 및 저차원 물질의 기본 원리, 실험적인 방법 및 주요 응용 분야에 대해 종합적으로 검토하고, 최근 연구 동향과 발전 가능성에 대해 논의한다.

2) 저차원 물질/2차원 물질 소개

(1) 저차원 물질/2차원 물질의 원리와 목표

저차원 물질은 두께가 매우 얇거나 한 방향으로 크게 제한된 물질이다. 이러한 물질은 2차원, 1차원, 또는 0차원으로 분류되며 일반적인 3차원 물질과는 차별화된 구조와 물리, 화학적 특성을 가진다. 저차원 물질은 구조적 제약으로 인해 양자 효과가 나타나는데, 이에 따라 전자나 입자들이 특정 에너지 상태를 갖게 되며, 그 결과 독특한 광학 및 전자적 특성을 가질 수 있다. 일부 저차원 물질은 뛰어난 기계적 강도 및 유연성을 가지며, 상대적으로 매우 큰 표면적을 가지고 있어, 화학 반응성을 높이기 용이하다. 저차원 물질은 다양한 특성을 바탕으로 나노 전자기기, 광전자 기기, 센서, 에너지 저장 및 변환, 생체 응용 등 다양한 분야에 응용할 수 있고, 이에 관한 연구가 진행중이다.^{3,4,5} 이 중 가장 연구가 활발하게 진행되고 있는 분야는 2차원 물질이다.

2차원 물질은 단일 원자 또는 분자 층으로 구성된 평면적인 구조를 갖는 물질로서, 세로축이 거의 없고 가로축으로만 존재하는 물질이다. 주로 원자들이 두께 방향으로 매우 가깝게 배열되어 있으며, 이로 인해 3차원 물질과는 차별화된 특징과 독특한 물성을 보인다. 대표적인 예시로 그래핀(Graphene)이 있으며, 이러한 2차원 물질들은 얇은 층으로 인해 높은 전기 전도성과 기계적 강도, 그리고 양자 효과를 나타낸다. 2차원 물질의 특성으로는 다른 평면 사이에서는 약한 상호작용이 발생하지만, 2차원 평면 내에서 강한 반데르발스 힘이 작용한다는 것이다. 또한 다수의 층이 존재할 때와 소수의 층이 존재할 때의 광학적, 전기적 특성이 다르게 나타난다.⁶ 그리고 층을 구성하는 물질의 종류, 비율에 따라서도 크게 특성이

달라져, 원하는 특성을 만들기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다. 최근 전자기기 및 광학기기들의 지속적인 축소로 인해, 소재 자체의 나노 수준 설계와 양자적 특성 규명이 중요한 연구 중심으로 부상하고 있다. 새로운 구조와 물성을 가진 이러한 물질들은 지속적인 연구와 개발을 통해 미래 기술에 큰 영향을 끼칠 것으로 기대되며, 저차원 물질 및 2차원 물질의 독특한 물성은 새로운 소재의 지평을 여는데 기여할 것이다.

(2) 물리화학적 분석의 중요성과 도전 요소

저차원 물질 및 2차원 물질을 원하는 목적에 맞게 정확히 설계하기 위해서는 정밀한 물리화학적 특성 규명이 필요하다. 해당 특성이 어떤 요인에 의해 발생 및 조절되는지를 정확히 규명함으로써, 활용 목적에 부합하는 소재 설계가 가능하다. 특히 2차원 물질은 구성되는 물질의 종류와 비율, 평면의 크기와 두께, 평면 간의 상호작용 등에 의해 물성이 크게 좌우된다. 각 원자 사이의 상호작용에 따라 2차원 물질의 기본적인 특성이 정의되고, 평면의 크기 및 두께에 따라 전기적인 특성이 결정되며, 평면 간의 상호작용에 따라 광학적 특성이 영향을 받는다. 정확한 특성 규명을 위해서는 원자 크기의 구조 규명부터, 평면 간의 상호작용에 이르기까지 다각적인 분석이 필요하다. 수 나노 미터(10^{-9} m)에서 옴스트롱(10^{-10} m, 원자 하나의 지름)에 이르는 저차원 물질의 특성상, 기존에 사용하던 분석 방법과는 차별화된 방법이 필수적이다. 이를 위해, 나노 크기의 물질이 가지는 양자적 특성을 고려한 물리화학적 분석기법이 중점적으로 연구되고 있다.

(3) 물리화학적 분석기법과 신호 감지 방법

저차원 물질의 특성 규명을 위해 사용되는 대표적인 실험 기법은 다음과 같다. 첫 번째로 라만 분광법(Raman Spectroscopy)이 있다.⁷ 이 방법은 빛의 산란 현상을 이용하여 물질의 분자 진동 정보를 얻어내는 분석기법으로 저차원 물질의 구조, 화학적 특성, 결정 구조 등을 규명하는데 유용하다. 주로 저차원 물질에서 단일 층의 두께 측정이나 구조 확인에 사용되는 방식이다. 두 번째 발광 분석법(Photoluminescence)은 빛을 조사하여 물질이 흡수한 빛의 에너지로 인해 발광하는 현상을 이용하여 물질의 구조와 물성을 알아내는 방법이다. 저차원 물질의 광

학적 특성과 전자 구조 및 에너지 준위를 확인하기 위해 사용한다.⁸ 세 번째 원자 간력 현미경(Atomic Force Microscopy, AFM)은 물질과 미세 탐침(프로브) 사이의 상호작용에 의한 전기적 신호를 얻어내는 방법이다.⁹ 이를 이용해, 단일 층의 두께, 표면의 기계적 특성 및 결함, 3차원 이미지 등을 확인할 수 있다. 특히 나노미터 및 원자 크기의 구조를 분석하는 데 효과적이어서, 저차원 물질 표면 규명에 필수적이다.

3) 물리화학적 분석기법의 기본 원리

저차원 물질의 특성 규명을 위해 사용되는 다양한 실험 기법은 다음과 같다.

(1) 라만 분광법(Raman Spectroscopy)

라만 분광법(Raman Spectroscopy)은 빛의 산란 현상을 이용하여 물질의 분자 진동 정보를 얻어내는 분석기법이다. 샘플에 레이저 광을 조사하면 빛의 일부가 분자들과 상호작용하여 산란되고, 산란된 빛은 원래의 레이저 광과 다른 주파수를 갖게 된다. 분자의 진동 특성에 따라 산란 정도가 달라지므로, 빛의 주파수 차이를 측정하여 분자의 진동 정보를 파악할 수 있다. 라만 분광법은 빛의 산란 패턴을 통해 진동 정보를 얻기 때문에, 분자 간 상호작용이나 구조 및 결함에 대한 정보를 높은 선택성을 가지고 구별할 수 있다. 또 평면 내(In-plane), 평면 밖(Out-plane) 진동의 신호가 개별적으로 발생하기 때문에 단일 층의 두께 측정과 평면 간의 상호 작용에 대한 정보를 얻기 용이하다. 특히 실시간 라만 측정 기술(In-situ Raman Spectroscopy)로 저차원 물질의 변환 반응 과정을 실시간으로 모니터링하여, 시간에 따라 저차원 물질의 특성 변화를 관찰할 수 있다. 저차원 물질의 성장 과정을 실시간으로 분석하여 구조 및 특성을 보다 정밀하게 설계할 수 있으며, 실제 반응에서의 활용으로 작동 조건에서의 조절 또한 가능하다.

(2) 발광 분석법(Photoluminescence)

발광 분석법(Photoluminescence)은 발광 현상을 이용하여 물질의 구조와 물성 정보를 얻어내는 분석기법이다. 빛을 조사하여 물질이 흡수한 빛의 에너지로 인해

발광하는 현상을 이용한다. 물질이 흡수한 빛의 파장과 발광하는 빛의 파장을 분석하여 물질의 전자 구조와 에너지 준위를 파악할 수 있다. 빛에 대해 반응하는 광학적인 정보를 이용하여, 광학적 기기 설계를 위한 기본적인 정보를 제공한다. 층의 개수 혹은 물질 간의 상호작용 정도에 따라 전자 구조에 변화가 일어나게 되는데, 발광 분석법으로 이를 분석하여 저차원 물질의 두께 측정 및 층 간의 상호작용에 대한 정보를 얻을 수 있다.

(3) 원자간력 현미경(Atomic Force Microscopy, AFM)

원자간력 현미경(Atomic Force Microscopy, AFM)은 미세 탐침을 이용해 물체의 표면을 스캔하는 분석기법이다. 원자간력 현미경은 물체의 표면을 원자 수준에서 조사하고 이미지화하는 데 사용되며, 특히 나노미터 및 원자 크기의 구조를 분석하기에 효과적이다. 원자간력 현미경은 미세탐침과 원자 사이에 흐르는 터널(Tunnel) 전류를 이용하여 시료 표면을 궤적을 주사하여 형상화하기 때문에, 높은 공간 해상도를 가져 단일 층 두께를 정확하게 측정 가능하다. 표면의 결함과 결정 구조를 직접적으로 확인할 수 있고, 탐침의 타입에 따라서 표면의 탄성, 경도 등의 기계적 특성을 확인할 수 있다. 원자간력 현미경은 2차원 물질 연구와 응용 분야에서 높은 해상도와 다양한 측정 기능을 제공하여, 물질의 표면 구조와 물성에 대한 깊은 이해를 제공하는데 중요한 도구로 사용되고 있다.

(4) 이외의 분석법들

전자 현미경(Electron Microscopy)은 빛보다 훨씬 짧은 파장의 전자를 사용하여 물질의 고해상도 이미지를 가능하게 하는 기술로 저차원 물질의 구조를 밝히는 데 사용한다. X-선 회전(X-ray Diffraction)은 물질이 X-선을 회절하는 현상을 이용하여 결정 구조와 결정의 방향성을 파악한다. UV-vis 분광법(UV-Visible Spectroscopy)을 이용해 빛의 흡수 특성과 물질의 전자 구조를 분석한다. 질량 분석기(Mass Spectrometry)는 물질의 분자량을 측정하여 화학적인 구성과 분자식을 파악할 수 있다. 핵자기 공명 분광법(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)은 물질 내 원자들의 핵자기 공명 현상을 이용하여 물질의 분자 구조와 화학적 환경을 규명할 수 있다.

4) 저차원 물질/2차원 물질 결론

저차원 물질 및 2차원 물질은 최근 첨단 기술 및 과학 분야에서 큰 관심을 받는 혁신적인 소재이다. 평면구조를 가진 물질들은 일반적인 3차원 물질과는 차별화된 독특한 전기적, 화학적 물성을 가진다. 저차원 물질 및 2차원 물질을 원하는 목적에 맞게 정확히 설계하기 위해서는 정밀한 물리화학적 특성 규명이 필요하다. 해당 특성이 어떤 요인에 의해 발생 및 조절되는지를 정확히 규명함으로써, 활용 목적에 부합하는 소재 설계가 가능하다. 저차원 물질의 특성은 물질의 종류와 비율, 평면의 크기와 두께, 평면 간의 상호작용에 의해 결정되며, 대표적으로 라만 분광법, 발광 분석법, 원자간력 현미경 기법으로 관련 정보를 도출할 수 있다. 나노 크기의 물질이 가지는 양자적 특성을 고려한 물리화학적 분석기법을 적용하여 그 특성을 규명함으로써, 저차원 물질에 대한 구체적인 설계가 가능하다.

2. 에너지 저장 및 변환 물질

1) 에너지 저장 및 변환 요약

최근 기후 문제가 급격히 대두되고 있으며 이에 따라 그 어느 때보다 에너지에 관한 관심이 높아지고 있다. 에너지의 변환은 에너지를 한 상태에서 다른 형태로 변환하는 것을 의미한다. 에너지의 저장은 초과 공급된 에너지를 저장하여 필요할 때 방출하는 것을 의미한다. 이러한 에너지 저장과 변환을 통해 안정적이고 신뢰할 수 있는 탄소 중립적 에너지 공급을 달성할 수 있다. 본 논문은 에너지 저장과 변환과 관련된 다양한 기술의 최신 연구 동향 및 주요 응용 분야에 대해 논의한다.

2) 에너지 저장 및 변환 소개

(1) 에너지 저장 및 변환 개념과 목표

우선, 에너지 저장 기술은 수요가 적거나 초과 공급되는 시기에 에너지를 저장

하고 나중에 수요가 많거나 에너지 생성이 적은 시기에 방출하는 기술이다. 이와 같은 기술로 간헐적으로 공급되는 재생 가능한 에너지를 안정적이고 신뢰할 수 있는 에너지 공급을 할 수 있도록 보장하는 완충 역할을 할 수 있다. 에너지 저장의 주요 목표는 에너지 공급과 수요 사이의 시간적 불일치를 해결하여 에너지 시스템을 보다 유연하고 탄력적으로 만든다.¹⁰

에너지 변환 기술은 한 형태에서 다른 형태로 에너지를 변환하는 기술이다. 에너지 저장 및 변환의 맥락에서, 일반적으로 저장된 에너지를 사용 가능한 형태의 에너지로 변환하는 과정을 의미한다. 주요 목표는 에너지의 손실이 적도록 효율적이고 효과적으로 에너지를 변환하여 실용적이고 지속 가능한 에너지 활용을 가능하게 하는 것이다.¹¹

에너지 저장 및 변환 기술은 에너지 시스템을 최적화하고 지속 가능성을 촉진하며 더 깨끗하고 효율적인 에너지 솔루션으로의 전환을 촉진하는 데 중요한 역할을 한다. 주요 응용 분야로는 녹색 수소 생산, 배터리 기술, 전기화 및 탈 탄소화 등이 있다.^{12,13,14,15}

수소는 유망한 에너지 운반체이며, 녹색 수소는 재생 가능한 에너지원으로 생산되는 수소를 의미한다. 따라서 재생 가능한 에너지를 이용한 전기를 통해 물을 전기 분해하여 수소를 얻고 이를 직접적으로 에너지 운반체로 사용하거나 수소 연료 전지를 이용하여 생성한 에너지를 저장 및 전달한다.¹²

배터리 기술의 발전은 에너지 저장 장치의 개선을 위한 광범위한 개발을 포함한다. 배터리의 높은 에너지 밀도는 더 긴 수명과 증가된 에너지 저장 용량을 가진 배터리를 가능하게 한다. 또한 배터리의 내구성을 증가시켜 큰 성능 저하 없이 수행할 수 있는 충전-방전 반복 횟수를 늘리는 것이 목표이다. 이렇게 향상된 내구성은 배터리의 교체 필요성을 줄여 친환경적이고 경제적으로 만든다. 이외에도 많은 배터리 관련 기술들이 개발되고 있으며 리튬 이온 배터리는 여전히 우세하지만, 훨씬 높은 성능과 친환경적 조건을 약속하는 고체 배터리, 리튬-황 배터리 및 기타 신형 화학 물질에 대한 지속적인 연구가 있다.¹³

전기화와 탈탄소화는 기후 변화에 대처하기 위해 전기를 주요 에너지원으로 사용하고 탄소 배출을 줄이는 방향으로 전환하는 것을 의미한다. 특히 운송 수단의 전기화, 전력 생산의 탈탄소화, 탄소 포집 및 저장 기술 등이 주목받고 있다. 운송

수단의 동력이 전기 자동차로의 전환이 일어나고 있으며 배터리 기술이 향상되고, 충전 인프라가 확장되면서 화석 연료에 대한 의존도가 낮아지고 있다. 전력 생산의 측면에서 화석 연료 사용을 점차적으로 줄이고 재생 가능한 에너지원으로 전환하고 있다. 탄소 포집 및 저장(CCS) 기술은 탈탄소화 노력에 필수적인데 이산화탄소 배출을 포착하고 이를 저장하여 대기 중의 이산화탄소 유입을 방지한다. 즉, 전기화 및 탈탄소화 추세는 화석 연료에서 전환하고 재생 가능한 에너지원의 사용을 증가함으로써 온실 가스 배출을 줄이고 기후 변화에 대처하는 것을 목표로 한다. 이 때, 에너지 저장 및 변환 기술은 청정 에너지를 저장하고 분배하기 위한 유연하고 신뢰할 수 있는 솔루션을 제공함으로써 이러한 전환을 가능하게 하는 데 중요한 역할을 한다.^{14,15}

(2) 물리화학적 분석의 중요성과 도전 요소

물리화학적 분석은 에너지 저장 및 변환 기술을 발전시키는 데 중요한 역할을 한다. 물질과 반응을 제어하는 화학 및 물리적 기본 원리를 연구하고, 이러한 원리를 이해하는 것은 에너지 저장 및 변환 시스템의 효율, 성능 및 안전을 향상시키는 것에 필수적이다.

예를 들어, 분광학, X-선 회절 및 전자 현미경과 같은 물리화학적 분석 기술은 에너지 저장 및 변환 장치에 사용되는 재료의 구조, 조성 및 형태에 대한 이해를 제공하므로 성능 및 안정성을 위해 재료 특성을 최적화하는 데 필수적이다.¹⁶ 충전, 방전 및 전환 과정에서 발생하는 반응 메커니즘을 분석하여 중간생성물과 반응 경로에 대한 이해를 얻을 수 있다. 배터리 및 슈퍼커패시터와 같은 전기화학 에너지 저장 장치에서 전극-전해질 계면은 이온 수송 및 전하 저장에 중요하다. 물리화학적 분석은 이 계면에서의 상호작용을 연구하는 데 도움이 되어 전극 재료 및 전해질 제형 개선에 이용할 수 있다.¹⁷ 물질 내의 이온 확산 및 수송을 연구하면 더 빠른 충전 배터리와 에너지 변환 효율을 유도하여 이온 전도도와 확산 속도가 향상된 물질을 설계하는 데 필수적이다. 물리화학의 원리는 에너지 저장 및 변환 과정의 열역학(에너지 변화) 및 동역학(반응 속도)을 지배하기 때문에 이러한 요인을 이해하는 것은 장치의 성능과 수명을 최적화하는 데 도움이 된다. 마지막으로, 에너지 저장 및 변환 시스템은 장기간에 걸쳐 안전하고 안정적으로 작

동해야 하므로 물리화학적 분석을 통해 부작용, 열화 및 열 안정성과 관련된 잠재적 문제를 식별하는 데 도움이 되어 보다 안전하고 내구성이 높은 장치로 이어질 수 있다.¹⁸

하지만 에너지 저장 및 변환 과정은 복잡한 화학 반응 및 상호작용을 포함하므로 이에 대한 포괄적인 이해를 얻기 위해서는 정교한 실험 기술과 이론 분석이 필수적이다. 많은 에너지 저장 물질은 나노 단위에서 물성이 변화하기 때문에, 이러한 현상을 조사하기 위해서는 현미경 및 분광학과 같은 고급 분석 도구와 기술이 필요하다. 또한 에너지 저장 및 변환 장치는 전해질, 전극 및 반응 물질과 같은 다중 구성 요소 시스템이고 이런 시스템을 분석하려면 구성 요소 간의 상호작용과 전체 성능에 미치는 영향에 다각도로 접근해야 한다. 특히, 반응이 일어나고 있는 상황에 대한 실시간 동역학적 연구는 기본 메커니즘을 이해하여 변화가 발생함에 따라 실시간으로 모니터링하는 방법을 이용해야 한다. 이때 발생하는 물리화학적 분석의 복잡한 데이터를 해석하려면 다양한 분석기법과 이론 모델링에 대한 전문 지식이 필요하고, 서로 다른 분석 방법의 데이터를 통합하고 상호 연관시키는 기술이 필수적이다.¹⁶

이러한 어려움에도 불구하고 물리화학적 분석은 에너지 저장 및 변환 기술을 발전시키기 위해 필수 불가결하다. 이는 미래를 위해 보다 효율적이고 신뢰할 수 있으며 지속 가능한 에너지 해결책을 개발하는 데 필요한 기초 지식을 제공한다.

(3) 물리화학적 분석기법 소개

에너지 저장 및 변환의 물리화학적 분석 기술은 이러한 응용에 사용되는 물질과 프로세스의 화학적 및 물리적 특성을 연구하는 다양한 방법을 포함한다. UV-Vis, IR 및 X-선 분광을 포함한 분광법은 태양광, 연료 전지 및 기타 에너지 변환 장치에서 물질의 전자 및 분자 구조에 대한 통찰력을 제공한다. 순환 전압전류법(cyclic voltammetry) 및 임피던스 분광(impedance spectroscopy)과 같은 전기화학적 분석 기술은 배터리, 슈퍼커패시터 및 전기화학 연료 전지의 산화환원 반응 및 전하 전달 과정을 이해하는 데 도움이 된다. X-선 회절(XRD)은 태양 전지 구성 요소와 같은 물질의 결정 구조 및 상 조성을 식별하여 구조적 특성 및 성능 연구에 도움이 되며, 시차 주사 열량계(DSC) 및 열중량 분석(TGA)을 포함한 열

분석은 에너지 변환 및 저장 시스템에 사용되는 물질의 열 안정성 및 분해 반응을 평가한다.¹⁹ 또한 주사 전자 현미경(SEM) 및 투과 전자 현미경(TEM)과 같은 현미경은 미세 구조의 고해상도 이미지를 제공하여 촉매 및 전극과 같은 에너지 변환 구성 요소의 형태 및 표면 특성을 밝힐 수 있다. 이러한 기술은 물질 최적화 및 공정 이해를 위한 귀중한 데이터를 제공함으로써 에너지 기술을 발전시키는 데 중요한 역할을 한다.

3) 물리화학적 분석기법의 기본 원리

에너지 저장 및 변환 기술에 사용되는 물질의 특성 규명을 위해 사용되는 다양한 실험 기법은 다음과 같다.

(1) 분광법(Spectroscopy)

에너지 변환에서 자외선-가시 분광법(UV-Vis Spectroscopy)은 UV와 전자기 스펙트럼의 가시 영역에서 빛의 흡수와 투과를 측정한다. 따라서 태양 전지에 사용되는 광 흡수 물질을 연구하는 것에 있어 중요하다. 흡수 스펙트럼을 분석함으로써 전자가 원자가 밴드에서 전도 밴드로 전이하는데 필요한 최소 에너지를 나타내는 밴드갭 에너지를 결정할 수 있으며, 빛 에너지로부터 전기를 생성할 수 있다.

적외선 분광법(Infrared Spectroscopy)은 분자 결합에 의해 발생하는 분자의 진동을 검출할 수 있다. 적외선의 흡수율을 측정함으로써, IR 분광법은 에너지 변환 및 저장에 사용되는 물질의 화학적 구성 및 분자 구조를 이해할 수 있다. 예를 들어 연료 전지에서 IR 분광법은 촉매 또는 막에서 특정 작용기의 존재를 밝혀 관련된 전기화학적 과정에 대한 정보를 얻을 수 있다.¹⁶

X-선 광전자 분광법(X-ray Spectroscopy) 및 X-선 흡수 분광법(X-ray Absorption spectroscopy)과 같은 X-선 분광법 기술은 에너지 변환 장치에 사용되는 재료의 전자 및 화학적 특성을 조사하기 위해 사용된다. XPS는 촉매, 전극 및 기타 에너지 변환 성분을 이해하는 데 도움이 되는 재료의 원소 구성, 산화 상태 및 표면 화학에 대한 정보를 제공하고, XAS는 촉매 및 반응 메커니즘에 대한 정보를 제공하여 특정 원소 주변의 국소 원자 구조를 연구하는 데 유용하다. 예를 들어, XPS

는 연료 전지에서 전이 금속 촉매의 산화 상태를 확인할 수 있고, XAS는 배터리 전극의 주변의 원자 환경에 대한 정보를 제공한다.

(2) 전기화학 분석(Electrochemical Analysis)

순환 전압 측정(Cyclic Voltametry)은 인가되는 전압이 시간에 따라 선형적으로 변화함에 따라 전기화학 셀의 전류 반응을 측정하는 전기화학적 기술이다. CV는 산화 환원 반응을 조사하고, 물질의 산화 환원 전위를 결정하고, 전하 전달 과정을 평가하기 위해 에너지 저장 및 변환 연구에 사용된다. 예를 들어, 배터리에서 CV는 충전 및 방전 주기 동안 전극 물질의 전기화학적 변화를 드러내 배터리 성능의 최적화를 도울 수 있다. 또한 연료 전지 촉매 및 슈퍼커패시터의 시간에 따른 전기화학적 변화에 대한 정보를 얻을 수 있다.¹⁷

임피던스 분광법(Impedance Spectroscopy)은 다양한 주파수에 걸쳐 전기 화학 시스템의 임피던스를 측정한다. 임피던스 반응을 분석함으로써 에너지 저장 및 변환 장치의 전기적 특성을 연구할 수 있다. 연료 전지에서 임피던스 분광법은 전체 연료 전지 성능에 영향을 미치는 양성자 또는 이온 전도도와 전극-전해질 계면의 임피던스에 대한 정보를 제공한다. 또한 이온과 전하 수송, 전극-전해질 계면, 에너지 저장 및 변환 장치의 계면 과정에 대한 이해를 얻을 수 있다. 따라서 임피던스 분광법은 배터리, 연료 전지 및 커패시터의 성능과 열화 메커니즘을 특성화에 도움을 준다.

(3) X-선 회절(X-ray Diffraction)

X-선 회절(XRD)은 재료의 결정 구조 및 상 조성을 조사하기 위해 사용되며, X-선을 결정성 샘플로 지향시키는 것을 포함하고, 생성된 회절 패턴은 결정 격자에서 원자의 배열에 대한 정보를 제공한다. 에너지 저장 및 변환 장치에서 태양 전지 재료, 배터리 전극 및 촉매의 분석에 특히 중요하다. 에너지 생성 및 저장 반응이 일어나는 동안 다른 위상, 결정 크기 및 구조 변화를 식별하는 데 도움이 된다. 예를 들어, 태양 전지에서 XRD는 반도체 재료의 결정 구조를 확인할 수 있으며, 이는 광 흡수 및 전자-정공 생성의 효율에 직접적인 영향을 미친다.

(4) 열 분석(Thermal Analysis)

시차 주사 열량 측정법(Different Scanning Colorimetry)은 온도의 함수로서 재료의 열 흐름을 측정한다. 이는 에너지 변환 시스템에 사용되는 재료의 상전이, 열 안정성 및 열 용량을 연구하는 데 유용하다. 예를 들어, 배터리에서 DSC는 충전 및 방전 사이클 동안 상전이를 보여 배터리 재료의 열전이 및 안전성에 대한 정보를 제공한다.

열중량 분석(Thermogravimetric Analysis)은 재료가 가열됨에 따라 무게의 변화를 측정하는 분석법이다. 이는 에너지 저장 재료의 분해 반응, 수분 함량 및 열 안정성을 연구하는 데 사용된다.¹⁹ 예를 들어, TGA는 슈퍼커패시터 또는 배터리에서 전극 물질의 열 분해를 조사하는 데 사용되어 보다 열적으로 안정적인 물질을 연구할 수 있도록 한다.

(5) 현미경(Microscopy)

주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscopy)은 촉매 및 전극과 같은 에너지 변환 구성 요소의 형태 및 구조를 밝히며 재료 표면의 고해상도 이미지를 제공한다. 에너지 장치의 성능에 영향을 미치는 중요한 요인인 표면 형태, 입자 크기 및 재료의 분포를 조사할 수 있다. 투과 전자 현미경(Transmission Electron Microscopy)은 SEM에 비해 훨씬 더 높은 해상도를 허용하여 나노 단위의 재료 구조를 시각화할 수 있게 한다.¹⁸ 나노 입자 및 나노 와이어와 같은 에너지 생성 및 변환에 사용되는 나노 재료를 연구할 수 있다. TEM은 나노 크기의 재료 물성 및 성능을 이해하기 위한 결정 구조, 결합 및 계면에 대한 자세한 정보를 제공한다. 예를 들어, 배터리 전극의 TEM 분석은 활성 물질의 미세 구조 및 결정성을 밝혀 전극의 전기화학적 거동 및 사이클링 안정성에 도움을 줄 수 있다.

4) 에너지 저장 및 변환 결론

에너지 저장 시스템은 간헐적으로 제공되는 재생 가능한 에너지원으로부터의 원활하고 안정적인 에너지 제공을 보장하여 태양이 비치지 않거나 바람이 불지

않을 때에도 일관된 전력 공급을 가능하게 한다. 또한 수요가 많거나 보충 전력을 제공하여 전체 에너지 안정성과 신뢰성을 향상시킨다. 반면, 에너지 변환 기술은 재생 가능한 에너지 자원의 효율적인 활용을 가능하게 하여 화석 연료의 필요성과 관련 온실 가스 배출량을 줄인다. 이런 에너지 저장과 변환 기술을 함께 사용하면 유연하고 탄력적이며 지속 가능한 에너지 인프라를 구축하여 깨끗하고 친환경적인 에너지 미래를 향한 길을 열 수 있다.

3. 표면 및 계면화학 재료

1) 표면 및 계면화학 요약

표면 및 계면화학은 재료물리화학 분야에서 중요하고 필수적인 부분으로, 재료의 표면 및 계면에서 발생하는 상호작용, 특성 및 현상을 연구하는데 초점을 맞추고 있다. 재료 표면의 특성은 그 재료의 행동에 강력하게 영향을 끼치며, 이로 인해 해당 분야는 연구 및 응용의 핵심적인 영역으로 인식되고 있다. 특히, 촉매, 나노기술, 접착, 반도체 소자, 생체재료, 환경과학 등의 분야에서 널리 연구되고 있으며, 이 글에선 표면 및 계면화학의 주요 응용 분야와 사용되는 실험 방법에 대해 검토하고, 최신 연구 결과 및 발전 가능성에 대해 논의하고자 한다.

2) 표면 및 계면화학 소개

(1) 표면 및 계면화학의 개념과 목표

표면 및 계면화학은 재료의 표면과 계면에서 발생하는 화학적 상호작용, 물성 및 현상을 연구하는 광범위한 학문 분야로서, 재료과학, 화학, 물리학, 나노과학, 생물학 등 다양한 학문과의 융합적인 영역으로 간주되고 있다. 표면 및 계면은 재료의 가장 외부적인 영역으로, 다른 물질과의 상호작용과 반응이 일어나는 곳으로서, 재료의 특성과 성능에 큰 영향을 미치게 되기 때문에 이 분야의 연구는 물질과 환경 사이의 다양한 상호작용과 변화를 조절하고 이해하는 데 매우 중요한 역

할을 한다. 표면 및 계면화학의 주요 개념은 재료의 표면과 계면에서 일어나는 다양한 화학적 현상과 반응을 연구하는 것이며 이를 통해 재료의 표면 특성, 표면 구조, 화학적 상태, 결합, 이온 교환, 흡착, 확산, 촉매 활성화, 생체 분자 상호작용 등 다양한 현상을 파악할 수 있다. 또한, 재료의 나노 구조와 표면 기능성을 연구하고 설계하는 데에도 목적을 가진다. 이러한 연구는 과학적 이해뿐만 아니라 기술적 응용에도 큰 중요성을 지니는데, 산업적으로는 새로운 재료의 개발과 기존 재료의 성능 향상을 위해 표면과 계면을 조작하고 제어하는 기술이 핵심적인 역할을 하게 된다. 촉매, 코팅, 반도체, 나노물질, 생체 재료, 에너지 저장 장치 등 다양한 분야에서 표면 및 계면화학적 상호작용을 이해하고 적용함으로써 혁신적인 기술과 제품을 개발하고 있다.^{20,21,22,23} 예를 들어, 촉매 제조에서는 촉매의 활성화 및 선택성이 표면과 계면화학적 상호작용에 의해 결정되며, 반도체 산업에서는 반도체 재료의 표면 특성이 반도체 소자의 전기적 특성과 성능에 큰 영향을 미치는데, 이는 고도의 정밀 제조 기술과 반도체 공정에서 중요하게 고려되는 사항이다.

표면 및 계면화학의 연구는 다양한 분석 및 실험 기법을 활용한다. 예를 들어, X-선 광전자 분광법(X-ray Photoelectron Spectroscopy)은 표면 원소 구성과 화학 상태를 분석하는데 사용되고, 주사 탐침 현미경(Scanning Probe Microscopy)은 나노스케일에서 표면 구조를 시각화하고 조작하는데 활용된다. 또한, 푸리에 변환 적외선 분광법(FT-IR)은 표면의 화학적 변화를 연구하는데 유용하며, 전자 현미경 기법(Transmission Electron Microscopy, Scanning Electron Microscopy)은 표면의 나노 구조를 살피는데 사용된다. 표면 및 계면화학은 미래의 과학과 기술 발전을 주도하는 중요한 분야로서, 이를 통해 새로운 재료의 개발과 혁신적인 기술의 발전에 기반이 된다. 이 분야의 연구는 재료과학의 깊이 있는 이해를 촉진하고 다양한 산업 분야에서의 기술적 혁신과 발전에 지대한 기여를 하고 있으며, 더불어서 환경과 에너지 분야에서도 표면 및 계면화학적 상호작용의 이해를 통해 친환경적인 기술 발전 및 해결책을 궁구하고 있다. 따라서, 표면 및 계면화학은 과학과 산업의 발전에 기반이 되는 핵심적인 분야로서 지속적인 연구와 발전이 필요한 분야이다.

(2) 물리화학적 분석의 중요성과 도전 요소

표면 및 계면화학에서 물리화학적 분석은 다양한 이유로 매우 중요하고 필수적이다. 이 분야에서 물리화학적 분석을 사용하는 주요 이유들은 복잡한 상호작용 해명, 재료의 표면 특성 파악, 새로운 기능성 재료 개발 등이 있다. 우선 재료의 물리적, 화학적 특성에 큰 영향을 미치는 표면 및 계면의 특성을 비교적 정확하게 파악할 수 있는데, 예를 들어 X-선 광전자 분광법(XPS)은 표면의 원소 구성과 화학 상태를 분석하며, 주사 프로브 현미경(SPM)은 나노스케일에서 표면 구조를 시각화하고 조작하는데 활용된다. 또한 표면 및 계면 영역은 다른 물질과의 상호작용과 반응이 매우 복잡하게 작용하는 곳으로서, 이해하기 어려운 현상이 많이 발생한다. 물리화학적 분석은 이러한 복잡한 상호작용을 해명하는 데에 필수적인 도구로써, 분석을 통해 표면에서 일어나는 화학적 반응, 분자의 흡착, 이온 교환 등의 현상을 파악할 수 있으며, 이를 통해 재료의 표면 특성과 기능을 이해하는 데에 도움을 준다. 아울러 물리화학적 분석을 통해 재료의 표면 구조를 조절하고 화학적 상태를 제어하여 특정한 기능성을 부여할 수 있다. 이를 통해 새로운 성능을 갖춘 재료를 개발하고 다양한 산업과 응용 분야에 활용할 수 있게 된다.

다만, 표면 및 계면화학은 매우 복잡하고 다양한 상호작용과 현상을 다루기 때문에 여러 가지 과제를 가지고 있다. 첫째, 표면 및 계면 영역은 상대적으로 작은 크기와 미세한 구조를 가져 분석의 정밀, 정확성을 확보하기 어렵게 한다. 따라서, 고해상도의 분석 기술과 높은 감도를 가진 기기가 필요하며, 표본의 정확한 처리와 대표성 확보도 중요한 문제이다. 둘째, 표면 및 계면화학은 물질과 환경 사이의 다양한 상호작용을 다루기 때문에 다양한 조건과 환경에서의 연구가 필요합니다. 특히, 오픈란도 조건에서의 실제 반응을 관찰하는 것이 중요한데, 이로 인해 연구에 필요한 시간과 비용이 증가할 수 있다. 셋째, 표면과 계면은 다양한 물리화학적 현상과 반응이 복합적으로 작용하기 때문에 이러한 상호작용을 체계적으로 이해하고 설명하는 것이 난해하다. 이러한 복잡성을 이해하고 모델링하기 위해 이론적 접근과 실험 결과의 통합이 점차 필수적으로 요구되고 있다.

(3) 물리화학적 분석기법 소개

표면 및 계면화학에서 사용되는 대표적인 실험 기법은 다음과 같다. 첫 번째로, 가장 널리 사용되는 표면 분석 방법 중 하나인 X-선 광전자 분광법(XPS)가 있다. 이 방법은 입사된 X-선으로 인해 방출되는 광전자의 운동에너지를 측정하는 분석 기법으로 분석 물질 표면의 원소 구성, 화학적 특성 등을 규명하는데 유용하다. 주사 터널링 현미경(Scanning Tunneling Microscope)은 원자 수준의 표면 이미징이 가능한 분석법으로, 전자의 터널링 현상을 이용하여 표면 구조 및 표면의 국부 상태 밀도, 진동 모드를 관찰할 수 있다. 가장 직관적으로 표면을 관찰하는 전자 현미경(SEM, TEM) 방법 또한 자주 사용되며, 주사 탐침 현미경(SPM) 또한 주요 분석기법으로 활용되는데, 해당 분석을 통해 나노 스케일에서 표면구조를 고해상도로 표시하고 조작할 수 있다. 이 현미경의 대표적인 방법이 원자힘 현미경(Atomic Force Microscopy)이다. 푸리에 변환 적외선 분광학에서 주로 사용되는 산란반사(Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy)나 감쇠전반사(Attenuated Total Reflectance)은 모두 수 마이크로미터 정도의 표면 감도를 지니고 있어 표면의 기능성 그룹을 식별하고 표면 분자 진동을 연구하는데 효과적이다. 이외에도 그레이징 입사 X-선 회절(Grazing incident X-Ray Diffraction)을 통해 코팅 및 박막과 같은 다결정 물질의 격자 상수를 알 수 있고, 온도 조절 산화, 환원, 탈착 등의 분석을 이용하여 물질의 온도-의존 화학 반응을 이해할 수 있다.

3) 물리화학적 분석기법의 기본 원리

표면 및 계면화학 분야에서 사용되는 다양한 실험 기법은 다음과 같다.

(1) X-선 광전자 분광법(X-ray Photoelectron Spectroscopy)

X-ray Photoelectron Spectroscopy(XPS), 또는 Electron Spectroscopy for Chemical Analysis(ESCA)로도 알려져 있는 이 분광법은 표면 및 계면화학 분야에서 널리 사용되는 강력한 분석 기술이다. 이 기술은 재료 표면의 원소 구성, 화학 상태 및

결합 환경과 관련된 결정적인 정보를 제공한다. XPS는 특히 고체 재료의 표면 수 나노미터를 연구하는 데에 적합하며, 이는 표면 및 계면 현상을 조사하는 데에 매우 적절하다. 시료에 X-선을 조사하면, 재료의 최외곽 원자층에서 광전자가 방출되고, 이 광전자의 운동 에너지와 강도를 반구형 분석기로 측정하고 이를 통해 표면 수 나노미터상에 있는 원자 구성 및 화학 상태에 대한 정보를 얻을 수 있다. 또한, 방출된 광전자의 분석기에 대한 입사 각도를 조절하여 다양한 표면 두께에 대한 특징적인 정보를 추출할 수 있으며²⁴, 최근에는 반응 과정을 실시간으로 관찰하기 위해 상압 광전자 분광법이 사용되고 있다.²⁵

(2) 주사 터널링 현미경(Scanning Tunneling Microscopy)

주사 터널링 현미경(STM)은 표면 및 계면화학 분야에서 매우 강력하고 중요한 분석 기술로서, 원자 수준의 해상도로 표면의 형태와 전자적 특성을 연구하는 데에 활용된다. 우선, 표면의 원자 및 분자 구조를 고해상도로 측정하고 시각화하는 데 사용할 수 있다. 이를 통해 결정 구조, 나노구조, 분자의 위치 및 배열 등 다양한 표면 형태를 조사할 수 있다. 또한, I-V 그래프에서 일차 미분을 통해 표면의 국부 상태 밀도를 분석하여 전자의 에너지 레벨과 분포를 조사할 수 있고 이를 통해 표면의 전자 밴드 구조 및 도체성을 파악하는데 도움이 된다. 이와 함께 비탄성 전자 터널링 분광학(Inelastic Electron Tunneling Spectroscopy, IETS)은 STM과 결합하여 물질의 표면과 계면 화학적 특성을 조사하는 데에 유용하게 사용되는 기법 중 하나인데, 전자가 터널링하는 동안 샘플 표면과의 상호작용으로 인해 에너지를 잃고, 이에 따른 미세한 에너지 변화를 측정한다. 이렇게 측정된 에너지 변화는 분자의 진동 및 회전 등의 내부적 상태와 관련이 있으며, 분자의 화학적 특성을 파악하는 데에 도움을 준다.²⁶

(3) 주사 탐침 현미경(Scanning Probe Microscopy)

주사 탐침 현미경(SPM)은 표면과 계면화학 분야에서 매우 강력하고 중요한 분석 기술로서, 원자 및 분자 크기에서 표면의 형태, 특성, 상호작용을 연구하는 데에 활용된다. SPM은 미세한 프로브를 이용하여 샘플의 표면을 스캔하면서 나노 스케일의 표면 특성을 시각화하고 측정하는데 사용된다. 프로브라고 불리는 미세

한 카본나노튜브 또는 나노선을 사용하여 표면을 스캔하면서 표면의 형태를 측정하는데 이때, 프로브와 시료 사이의 상호작용은 측정하고자 하는 표면 특성에 따라 달라진다. 예를 들어, 스캔 거리가 매우 가까운 경우, 전자와 이온 사이의 터널링 현상을 이용하여 표면의 전기적 특성을 조사하는데에 사용된다. 이와 같이 다양한 상호작용 기술들이 결합하여, 표면의 정보를 고해상도로 측정하고 분석할 수 있다.

(4) 그레이징 입사 X-선 회절법(Grazing Incidence X-ray Diffraction)

그레이징 입사 X-선 회절법(GIXRD)은 X-선을 사용하여 물질의 표면 구조와 결정 구조를 연구하는 데에 활용된다. 이 기술은 특히 얇은 막 또는 코팅된 표면과 같이 표면에 국한된 물질의 구조를 조사하는데 매우 유용하다. GIXRD는 X-선을 매우 낮은 각도로 표면에 입사시키는 기술인데 이로 인해 X-선은 표면에 수평적으로 퍼지게 되며, 표면에서 발산하는 빛과 상호작용하여 회절 패턴이 발생하게 된다. 이 회절 패턴은 표면 구조와 결정 구조에 대한 정보를 포함하고 있으며, 이를 분석함으로써 표면에 존재하는 결정 구조를 알아낼 수 있다. GIXRD는 표면 및 계면화학 분야에서 다양하게 응용되는데, 얇은 막 및 코팅의 구조 연구, 표면에서의 반응에 따른 결정 구조 변화를 이용하여 반응성 연구, 결정 성장 이해 등에 사용된다. 최근에는 계면 간 상호작용 메커니즘 및 박막의 계면 조절 연구 등에도 사용되었다.²⁷

4) 표면 및 계면화학 결론

결론적으로, 표면 및 계면화학은 물질의 경계면에서 일어나는 상호작용과 현상을 연구하는 중요하고 동적인 분야이다. 재료의 표면 및 계면에서의 행동과 특성은 촉매, 재료 과학, 나노기술, 환경과학 등 다양한 과학적 분야에서 핵심적인 역할을 한다. 따라서 이에 대한 이해는 물질의 원자 및 분자 수준에서 동작하는 근본적인 과정에 대한 통찰력을 제공할 수 있다. X-선 광전자 분광학, 주사 탐침 현미경, 주사 터널링 현미경, FT-IR 등 다양한 분석기법들은 표면 및 계면현상을 조사하는 데에 유용한 물리화학적 분석 도구이다. 이러한 기법들은 고해상도 이미

징, 화학적 분석, 반응과 흡착 과정의 상세한 연구를 가능하게 한다. 아울러, 표면 및 계면화학에 대한 깊은 이해는 환경 측면에서 재생에너지, 오염 관리, 나노기술 등 현대 사회에서 직면한 다양한 문제들에 대응할 수 있는 잠재력을 가지고 있으며 이를 통해 지속가능한 해결책을 제시하는 데에 기여할 수 있다. 이 분야의 연구가 진전되면, 우리는 원자와 분자 수준에서 표면과 계면의 특성을 더 깊이 이해하게 되며, 이를 바탕으로 더 효율적이고 혁신적인 재료 디자인과 응용 기술의 개발을 기대할 수 있다.

4. In-Situ/Operando 분석기법

1) In-Situ/Operando 조건 분석기법 요약

In-Situ/Operando 분석기법(In-Situ/Operando Characterization Techniques)은 실제 반응 환경에서의 물질의 거동을 규명하는데 있어 매우 유용한 도구이다. 이 기술은 기존의 실제 반응 환경과 분리된 조건(ex-situ)에서 측정되는 기존의 분석기법과 달리 실제 반응 조건에서 실시간으로 물질의 성질을 측정하기 때문에 실제 반응과정 동안 일어나는 물질의 구조적 및 화학적 변화를 이해하는데 있어 중요한 정보를 제공한다. 본 고에서는 다양한 실시간 및 실제 조건 분석기법과 주요 활용 사례를 소개한 뒤, 최근 연구동향과 전망에 대해 논의할 것이다.

2) In-Situ/Operando 분석기법 소개

(1) In-Situ/Operando 분석기법의 개념과 목표

In-Situ/Operando 분석기법(In-Situ/Operando Characterization Techniques)은 다양한 분석기법들을 활용하여 실제반응조건에서 물질의 물리화학적 변화를 관찰하는 기술이다. In-Situ/Operando 분석기법에서 “in-situ”는 “in position”, “on site”를 뜻하는 라틴어에서 온 말로 실제반응환경에서 분석이 진행된다는 것을 의미하며, “operando”는 “to work”, “to operate”를 뜻하는 라틴어 “operari”에서 온 말로, 실

제반응이 진행되는 동안 분석이 이루어진다는 것을 의미한다. 기존의 전통적인 분석기법들은 실제반응조건과 분리된 환경에서 수행되기 때문에, 그러한 방법들을 통해 얻은 물질의 물리 화학적 성질이 실제반응에 미치는 영향을 간접적으로 추측할 수 있을 뿐, 직접적으로 규명하기 어렵다. In-Situ/Operando 분석기법은 이렇게 실제 조건과 분리되어서 수행되었던 전통적인 실험실 연구와 달리 실제반응환경 및 실제 반응조건에서 연구를 진행하기 때문에 실험실 연구와 산업현장에서의 응용 사이의 간극을 매꿀 수 있다.

(2) In-Situ/Operando 분석의 중요성과 도전 요소

In-Situ/Operando 분석기법에서 in-situ 및 operando 분석의 중요성과 도전 요소는 다음과 같다. In-Situ/Operando 분석기법은 실제반응환경과 조건에서 분석을 진행하여, 반응조건에서 물질의 동적인 변화를 실시간으로 모니터링하고 이를 통해 물질의 성능에 대한 이해를 증진시킬 수 있다. 또한, 이론이나 전통적인 분석방법을 통해 높은 효율을 가질 것이라고 예측되는 물질도 실제반응 조건에서는 낮은 효율이나 불안정성을 보일 수 있는데 in-situ/operando 분석을 통하여, 실제반응상황에서 물질의 성능이 하락하는 과정을 분석함으로써 그 물질의 한계점을 규명하고 이를 통해 물질의 성능을 향상시킬 수 있다. 더욱이, 효율적인 광전기 및 화학전극이나 촉매등을 설계하기 위해서는 표면 및 계면에서의 화학반응에 대한 이론을 개발하는 것이 중요한데, in-situ/operando 분석을 통해 실제반응조건과 환경에서 표면 및 계면을 분석하여, 기존에 제안되었던 이론을 검증하거나, 새로운 이론을 제시하기 위한 실험적 데이터를 제공할 수 있으므로, 표면 및 계면에 대한 이론을 발전시키는데 도움을 줄 수 있다.

In-Situ/Operando 분석에서는 반응조건에서 반응이 진행되는 동안 분석을 수행하기 때문에 in-situ/operando 분석을 위한 장비를 구축하기 위해서는 실제반응을 위한 반응용기와 분석을 위한 분석장비를 하나로 통합해야 한다. 이 때문에 in-situ/operando 분석 장비를 구축하는데 있어 일반적인 분석장비보다 더 많은 비용과 전문성이 요구되게 된다. In-situ/operando 분석시, 실시간으로 반응을 모니터링하는 시간 분해능은 분석기법과 분석장비의 충분한 신호 대 잡음비를 얻기 위해 필요한 측정 시간에 의해 좌우되기 때문에 시간 분해능을 높이기 위해서는 적

은 시간 측정으로도 충분한 신호 대 잡음비를 얻을 수 있는 분석장비의 개발이 필요하다. 또한, 반응조건과 분석기법이 요구하는 조건이 서로 맞지 않을 경우, in-situ/operando 분석을 적용할 수 없으므로, 반응조건과 분석조건의 호환 여부를 따지거나, 반응조건과 호환되는 분석기법을 개발할 필요가 있다. 마지막으로 분석기법과 반응에 따라서는 분석이 반응환경에 영향을 주는 경우도 있으므로, in-situ/operando 분석을 위해서는 분석기법이 반응의 진행에 주는 영향 또한 고려할 필요가 있다. In-situ/operando 분석기법은 위와 같은 도전적인 요소들을 가지지만, 이러한 점들을 고려한다면, 실제 반응환경에서 물질의 거동을 깊게 이해하고, 이를 바탕으로 좀 더 효율적인 물질을 제시하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

(3) 다양한 실험 기법 소개

대표적인 In-Situ/Operando 분석기법은 다음과 같다. 첫 번째로는 in-situ/operando X-선 흡광분광법(X-ray absorption spectroscopy)이 있다. 물질에 X-선을 쬐어주면 물질이 X-선을 흡수하면서, 물질의 핵심부 전자가 들뜨게 된다. X-선 흡광분광법은 이 과정에서 나타나는 스펙트럼을 관찰하는 분광 기법이다. X-선 스펙트럼은 특정에너지에서 흡광도가 갑자기 크게 증가하는 흡수 모서리(absorption edge)를 기준으로 흡수 모서리보다 낮은 에너지에 있는 영역 사전 모서리 영역(post-edge region)이라고 부르며 흡수 모서리보다 매우 높은 에너지에서 관찰되는 진동하는 구조를 확장된 X-선 흡수 미세구조(Extended X-ray absorption fine structure)이라고 하며, 흡수 모서리 주변영역의 구조를 통해서는 물질을 구성하는 원소의 산화상태나 전자구조에 대해 알 수 있고, 확장된 X-선 흡수 미세구조를 통해서는 X-선을 흡수하는 원자 주변의 물리적 구조에 대해 알 수 있다. 물질이 흡수하는 X-선의 에너지는 물질을 구성하는 원소의 종류에 따라 다르기 때문에, X-선 흡광분광법은 “원자 선택적”인 분광 기법이다. 즉, in-situ/operando X-선 흡광분광법을 통해 반응 도중의 특정 원소의 산화상태 변화나 주변 구조 변화에 대한 정보를 선택적으로 알 수 있어, 반응의 활성 자리를 찾는 데 도움을 줄 수 있다.²⁸ 두 번째로는 in-situ/operando X-선 회절 분광법(X-ray diffraction spectroscopy)과 X-선 산란 분광법(X-ray scattering spectroscopy)이 있다. X-선 회절 분광법은 X-선을 결정구조를 이루고 있는 물질에 쬐어주면 나타나는 회절패턴을 측정하는 분광법으로 이를

통해 측정하는 물질의 결정구조나 규칙성을 알 수 있다. X-선 산란 분광법은 X-선이 물질에 입사되었을 때 산란되는 정도를 측정하는 분광법으로, 결정구조를 이루고 있는 물질에만 적용가능한 X-선 회절 분광법과 달리 비결정질 물질에 대해서도 적용이 가능하다. X-선 회절 분광법은 산란각에 따라서 소각 X-선 산란법(Small Angle X-ray Scattering)과 광각 X-선 산란법(Wide Angle X-ray Scattering)으로 나뉘게 된다. 소각 X-선 산란법을 이용하면, 물질의 나노구조나 모폴로지(morphology)등에 대해 알 수 있으며 광각 X-선 산란법을 사용하면 비결정질 물질의 극소적인 원자구조를 알 수 있다. 즉, in-situ/operando X-선 회절법과 산란법을 이용하면, 반응이 진행됨에 따라서 결정구조를 가지고 있는 물질의 결정구조와 규칙성 변화를 알 수 있고, 비결정질 물질의 나노구조나 극소적인 원자구조의 변화 또한 규명할 수 있다.^{29,30,31} 세 번째 실험기법은 in-situ/operando 푸리에 변환기반 적외선 분광법(Fourier Transform Infrared Spectroscopy)와 라만 분광법(Raman Spectroscopy)가 있다. FTIR 분광법과 라만 분광법 모두 진동모드를 관찰하는 분광법으로서 in-situ/operando FTIR 분광법과 라만 분광법을 활용하면 반응 과정동안 촉매의 표면 구조변화를 규명할 수 있을 뿐만 아니라 흡착종이나 반응중간체도 관찰할 수 있다.³²

3) In-situ/Operando 분석기법 연구동향

(1) In-situ/Operando 분석기법을 활용한 나노물질의 성장 연구

좋은 구조를 가지는 콜로이드형 나노입자를 만드는 것은 좋은 성질을 지닌 재료물질을 합성하는데 있어서 중요하다. 원하는 구조를 가지는 나노입자를 만들기 위해서는 나노입자의 성장 매커니즘을 이해하는 것이 중요하다. 나노물질의 성장 매커니즘은 다양한 물리화학적 과정으로 이루어지는 데, 최근에 앞에서 설명한 in-situ/operando 소각 X-선 산란법(SAXS)과 광각 X-선 산란법(WAXS)의 발전으로, in-situ/operando SAXS, WXAS를 활용하여, 나노입자의 성장매커니즘을 규명하는 연구들이 수행되었다.³¹ 나노입자의 성장과정은 크게 1. 핵형성(nucleation), 2. 이른 성장(early growth), 3. 늦은 성장(late growth) 와 같은 세가지 과정으로 나

눌 수 있다. 앞서 설명한 것과 같이 in-situ X-선 흡수분광법은 원자 선택적이고, 흡수종 주변의 구조변화에 대한 정보를 주기 때문에 in-situ X-선 흡수분광법과 원자쌍 거리분포함수법(atomic pair distribution function)을 이용하며, 핵형성 과정에서 성장매커니즘을 규명하는 것이 가능하다. In-situ 소각산란법은 고체핵상(solid nuclei phase)과 액체반응상(liquid reaction phase)를 구분하는 것이 가능하기 때문에 이른 성장 과정에서의 성장매커니즘을 규명하는 것이 가능하며, 소각 X-선 산란법은 나노입자의 크기와 모폴로지에 민감하기 때문에 늦은 성장과정에서 성장 매커니즘을 규명하는데 도움을 줄 수 있다. 하지만 결정성 나노입자의 성장을 다룰 때는 소각 X-선 산란법이 모폴로지적인 비등방성과 결정성 비등방성을 연관짓지 못하기 때문에 추가적으로 광각 X-선 산란법을 사용하여 성장 매커니즘을 규명하게 된다.³³ In-situ X-선 흡수분광법과 소각 및 광각 X-선 산란법은 나노입자의 성장 매커니즘을 밝히는데 효과적인 도구로서 사용될 수 있다.

(2) In-situ/Operando 분석기법을 활용한 전기화학적 물질 연구

최근 지구온난화와 에너지 위기와 같은 이슈로, 전기화학적 물분해 반응과 이산화탄소 환원 반응에 대한 관심이 높아졌으며, 이러한 반응들을 연구하기 다양한 in-situ/operando 분석기법들이 사용되고 있다. 그 중 하나인 in-situ/operando X-선 흡광기법에 경우, 흡광 스펙트럼을 얻는데 수 분 정도의 시간이 걸리는 전통적인 방법에서 개선된 빠른 X-선 흡광법(Quick-XAFS)이 개발되어 전기화학적 셀의 반응을 모니터링할 수 있는 시간분해능을 수 분에서 수 밀리초 정도로 개선하였으며, 더 나은 시간 분해능을 위해 펌프-프로브 기반 in-situ 시분해 X-선 분광법 또한 개발 중이다. 또한, 빠른 X-선 흡광법의 향상된 시간분해능과 X-선 광학의 발전으로 인해 향상된 공간분해능을 활용한 in-situ/operando X-선 토모그래피(X-ray tomography)기법을 통해 전기화학적 셀의 물리화학적 변화를 시간적 뿐만 아니라 공간적으로도 규명할 수 있게 되었다. 최근에는 연 X-선 영역에서도 in-situ X-선 흡수 분광법을 사용하여, 이산화탄소의 환원반응을 규명하는 실험이 수행되었다. 다른 분광 기법인 in-situ/operando 라만 분광법 같은 경우, 진동 모드 변화를 통해 전기화학적 반응 도중 표면에 산소나 물, 탄화수소등이 흡착된 것을 관찰하거나, 산화 환원 반응에 의해 전극표면의 구조의 변화를 규명할 수 있다. 최근에는 표면

강화 라만 분광법(Surface-enhanced Raman Spectroscopy)를 도입하여, 표면 구조 변화에 대한 민감도를 증가시켰다. 발전된 in-situ/operando X-선 흡광법과 라만 분광법과 같은 다양한 in-situ/operando 분석기법들은 상호보완적으로 작용하여, 전기화학적 셀의 전기화학적 매커니즘을 규명하는데 매우 중요한 도구로서 작용하게 된다.

4) In-situ/Operando 분석기법 결론

In-Situ/Operando 분석기법(In-Situ/Operando Characterization Techniques)은 기존의 ex-situ 분석기법을 보완해줄 수 있는 분석기법으로, 실제 반응조건에서 물질의 성질 변화를 실시간으로 규명하여, 연구자들에게 물질과 반응에 대한 실시간적인 통찰을 제공해 줄 수 있다. 이를 통해 연구자들은 더 효율적인 재료를 개발할 수 있을 뿐만 아니라, 표면 및 계면 화학, 고체화학, 재료과학과 같은 다양한 분야를 발전시킬 수 있을 것이다. 궁극적으로 이러한 분석기법들은 인류가 직면한 지구온난화, 에너지 위기, 환경오염과 같은 문제를 해결하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

Ⅲ. 재료 물리화학의 쟁점과 전망

1. 재료 물리화학의 쟁점

1) 재료 소재의 물리화학적 해석

다양한 분야에 활용되는 재료의 물리화학적 특성 규명은 재료의 성능 개선과 관련된 분자 수준의 이해를 제공한다. 다양한 상으로 존재하는 재료 소재는 소재 내의 응집체 사이 및 계면에서의 상호 작용으로 물리화학적 분석기법의 신호 해석을 매우 어렵게 만든다. 따라서 측정되는 신호의 정확한 해석을 위한 분자 모델링 시뮬레이션과 관련된 분석 신호 해석에 대한 논의가 필요하다.

(1) 상호보완적인 물리화학적 분석 신호 측정 및 해석

재료 소재가 실제 응용되는 과정 중의 정확한 동적 과정 측정은 특정한 목적을 가지는 재료 효율 최적화에 대한 분자 수준의 설계 원리를 제공할 수 있다. 그러나 재료 물리화학 분야에서 자주 활용되는 분석기법들을 활용할 때 재료의 물리화학적 특성 및 동력학적 과정에 대한 서로 다른 해석을 제공하는 경우가 많다. 이를 보완하기 위해, 재료의 물리화학적 특성의 다양한 측면을 규명할 수 있는 다양한 물리화학적 분석 도구들이 다차원적으로 적용되어 재료 특성에 대한 포괄적인 해석에 대한 논의가 필요하다.

(2) 다양한 재료 소재에 대한 물리화학적 분석기법의 낮은 범용성 및 적용성

재료 물리화학의 가장 큰 쟁점은 다양한 물리화학적 기법들의 낮은 범용성에 있다고 할 수 있다. 예를 들어 얇은 필름 형태의 광전기화학 촉매 재료에 대한 광학적·전기적 특성 규명은 언급된 물리화학적 분석기법들을 활용하여 쉽게 측정될 수 있으나, 촉매 재료가 실제 작동되는 전지 형태에서의 동적인 특성 규명은 기술적으로 매우 어려운 실정이다. 재료 소재의 산업적 응용에 매우 중요한 동적 특성 규명을 위해서 다양한 물리화학적 기법에 대한 적용성을 넓히는 연구 개발이 쟁점으로 대두되고 있다.

2) 재료 물리화학 연구 전망

(1) 다각화된 in-situ/operando 분석 기법의 활용

기초과학 수준의 재료 물리화학의 분석기법들과 재료의 산업적 응용의 간극을 좁히기 위해서는 다양한 분석기법들의 in-situ/operando 방식 접근이 향후 관련 연구 방향에 필수적일 것으로 전망된다. 다양한 분석 기술들의 동시 활용 방식의 접근은 재료 소재의 특성 및 동적 과정 규명에 포괄적인 정보를 제공할 수 있을 것으로 판단되며, 이에 대한 연구 결과들이 최근 보고되고 있다. 재료 소재의 작동 및 반응 조건을 실제 분석기법의 환경에 구현해주는 연구 접근법이 기대된다.

(2) 컴퓨터 시뮬레이션과 인공지능 기법 개발

재료 개발의 발전은 새로운 기술과 방법의 개발에 크게 의존한다. 향후 재료 물리화학의 새로운 기술 개발은 컴퓨터 시뮬레이션 및 인공지능 분야에서 폭발적으로 나타날 것으로 기대된다. 재료 소재의 물리화학적 종류 및 응용 분야에 따라서 체계적으로 분류하는 기술, 저장된 데이터를 정량적·정성적인 기준에 따라서 검색하는 기술, 컴퓨터 시뮬레이션을 이용하여 소재 정보를 바탕으로 물성을 예측하거나 물성을 기반으로 구조를 예측하는 기술 등이 재료 물리화학의 발전을 선도할 것으로 기대된다. 이와 동시에 재료 소재의 물리화학적 특성 및 동적 특성을 정확하게 측정할 수 있도록 기술된 다양한 분석 기법들의 정확도와 응용성을 높이는 연구가 이루어져야 할 필요가 있다.

(3) 소재 개발 실험 자동화의 응용 분야 확대

현재 대부분의 재료 물리화학의 접근 방식은 반복 실험을 통한 소재 설계 방식으로 수행되고 있다. 전술한 *in-situ/operando* 분석 기법이 개발된다면 재료 합성을 위한 물질 혹은 공정 조건의 다양한 조합식 라이브러리를 활용한 고속 실험법 개발이 예상된다. 페로브스카이트와 같은 일부 광전 재료의 경우에는, *in-situ/operando* 방식을 이용한 시간분해 분광법을 고속 대량 실험법에 활용하여 소재개발과 분석 효율을 높여 재료 개발 속도를 가속화하는 기술이 구현되고 있다. 이와 같은 재료 물리화학의 연구 접근법이 다양한 분야의 재료 개발 연구에 적용될 것으로 예상된다.

재료 물리화학의 현재 쟁점과 전망은 해당 분야의 다양한 연구자들에 의해서 극복될 것으로 생각된다. 이러한 새로운 기법 개발, 컴퓨터 및 인공지능의 적극적인 활용 등은 특정한 목적을 가진 재료의 설계 원리 제공 및 최적화된 개발을 가능하게 할 것으로 판단된다.

감사의 글

원고 작성을 위해 도움을 주신 대학원생 우태균, 이준호에게, 그리고 재정적 지

원을 해준 한국연구재단(과제번호: 2022R1A2C3003081)에 감사한다.

참고문헌

- (1) Hoang, A. T.; Hu, L.; Kim, B. J.; Van, T. T. N.; Park, K. D.; Jeong, Y.; Lee, K.; Ji, S.; Hong, J.; Katiyar, A. K.; Shong, B.; Kim, K.; Im, S.; Chung, W. J.; Ahn, J.-H.. Low-Temperature Growth of MoS₂ on Polymer and Thin Glass Substrates for Flexible Electronics. *Nat. Nanotechnol.* **2023**, *In Press*.
- (2) Bosi, M. Growth and synthesis of mono and few-layers transition metal dichalcogenides by vapour techniques: A review. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75500-75518.
- (3) Yadav, K.; Ravi Teja, D.; Chakraborty, S.; Chakraborty, M.; Mohapatra, S. S.; Sahoo, A.; Chou, M. M. C.; Liang, C.-T.; Hang, D. R. A Review on Low-Dimensional Nanomaterials: Nanofabrication, Characterization and Applications. *Nanomater.* **2023**, *13*, 160.
- (4) Rahman, H.; Hossain, M. R.; Ferdous, T. The Recent Advancement of Low-Dimensional Nanostructured Materials for Drug Delivery and Drug Sensing Application: A Brief Review. *J. Mol. Liquids* **2020**, *320*, 114427.
- (5) Zhang, Y.; Yao, Y.; Sendeku, M. G.; Yin, L.; Zhan, X.; Wang, F.; Wang, Z.; He, J. Recent Progress in CVD Growth of 2D Transition Metal Dichalcogenides and Related Heterostructures. *Adv Mater.* **2019**, *31*, 1901694.
- (6) Choudhury, T. H.; Zhang, X.; Al Balushi, Z. Y.; Chubarov, M.; Redwing, J. M. Epitaxial Growth of Two-Dimensional Layered Transition Metal Dichalcogenides. *Annu. Rev. Mater. Res.* **2020**, *50*, 155-177.
- (7) Kang, T.; Tang, T. W.; Pan, B.; Liu, H.; Zhang, K.; Luo, Z. Strategies for Controlled Growth of Transition Metal Dichalcogenides by Chemical Vapor Deposition for Integrated Electronics. *ACS Mater. Au.* **2022**, *2*, 665-685.
- (8) Gan, Z.; Najafidehaghani, E.; Han, S. H.; Shradha, S.; Abtahi, F.; Neumann,

- C.; Picker, J.; Vogl, T.; Hübner, U.; Eilenberger, F.; George, A.; Turchanin, A. Patterned Growth of Transition Metal Dichalcogenide Monolayers and Multilayers for Electronic and Optoelectronic Device Applications. *Small Methods* **2022**, *6*, 202200300.
- (9) Li, H.; Li, Y.; Aljarb, A.; Shi, Y.; Li, L.-J. Epitaxial Growth of Two-Dimensional Layered Transition-Metal Dichalcogenides: Growth Mechanism, Controllability, and Scalability. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6134-6150.
- (10) Chen, Q.; Kuang, Z.; Liu, X.; Zhang, T. Energy Storage to Solve the Diurnal, Weekly, and Seasonal Mismatch and Achieve Zero-Carbon Electricity Consumption in Buildings. *Appl. Energy* **2022**, *312*, 118744.
- (11) Martin A. G.; Stephen P. B. Energy Conversion Approaches and Materials for High-Efficiency Photovoltaics. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 23-24.
- (12) Shiva S. K.; Hankwon L. An Overview of Water Electrolysis Technologies for Green Hydrogen Production. *Energy Rep.* **2022**, *8*, 13793-13813.
- (13) Clare P. G.; David S. H. Prospects for Lithium-Ion Batteries and Beyond the 2030 Vision. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6279.
- (14) Max W.; Colin A. M.; Stephane R. C. Electrification of Industry: Potential, Challenges and Outlook. *Curr. Sustain./Renew. Energy Rep.* **2019**, *6*, 140-148.
- (15) Elisa P.; George T. Challenges in the Decarbonization of the Energy Sector. *Energy* **2020**, *205*, 118025.
- (16) Li, J.-T.; Zhou, Z.-Y.; Broadwell, I.; Sun, S.-G. In-Situ Infrared Spectroscopic Studies of Electrochemical Energy Conversion and Storage. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 485-494.
- (17) Richard D. W. Electrochemistry Combined with Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy for Studying Catalytic and Energy Storage Processes. *Curr. Opin. Electrochem.* **2023**, *40*, 101308.
- (18) Wang, Y.; Chen, D. Application of Advanced Vibrational Spectroscopy in Revealing Critical Chemical Processes and Phenomena of Electrochemical Energy Storage and Conversion. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*,

23033-23055.

- (19) Arya, A.; Sharma, A. L. Insights into the Use of Polyethylene Oxide in Energy Storage/Conversion Devices: A Critical Review. *J. Phys. D* **2017**, *50*, 443002.
- (20) Xie, C.; Niu, Z.; Kim, D.; Li, M.; Yang, P. Surface and Interface Control in Nanoparticle Catalysts. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1184-1249.
- (21) Bai, S.; Jiang, W.; Li, Z.; Xiong, Y. Surface and Interface Engineering in Photocatalysis. *ChemNanoMat* **2015**, *1*, 223-239.
- (22) Yang, X.; Biswas, S. K.; Han, J.; Tanpichai, S.; Li, M. C.; Chen, C.; Zhu, S.; Das, A. K.; Yano, H. Surface and Interface Engineering for Nanocellulosic Advanced Materials. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2002264.
- (23) Nel, A. E.; Madler, L.; Velegol, D.; Xia, T.; Hoek, E. M. V.; Somasundaran, P.; Klaessig, F.; Castranova, V.; Thompson, M. Understanding Biophysicochemical Interactions at the Nano-Bio Interface. *Nature Mater.* **2009**, *8*, 543-557.
- (24) Zorn, G.; Simonovsky, F. I.; Ratner, B. D.; Castner, D. G. XPS and ToF-SIMS Characterization of New Biodegradable Poly(Peptide-Urethane-Urea) Block Copolymers. *Adv. Healthc. Mater.* **2022**, *11*, e2100894.
- (25) Boix, V.; Scardamaglia, M.; Gallo, T.; D'Acunto, G.; Stromsheim, M. D.; Cavalca, F.; Zhu, S.; Shavorskiy, A.; Schnadt, J.; Knudsen, J. Following the Kinetics of Undercover Catalysis with APXPS and the Role of Hydrogen as an Intercalation Promoter. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 9897-9907.
- (26) Wang, L.; Xia, Y.; Ho, W. Atomic-Scale Quantum Sensing Based on the Ultrafast Coherence of an H₂ Molecule in an STM Cavity. *Science* **2022**, *376*, 401-405.
- (27) Yang, Y.; Yang, L.; Feng, S. Interfacial Engineering and Film-Forming Mechanism of Perovskite Films Revealed by Synchrotron-based GIXRD at SSRF for High-Performance Solar Cells. *Mater. Today Adv.* **2020**, *6*, 100068.
- (28) Grunert, W.; Klementiev, K. X-ray Absorption Spectroscopy Principles and Practical Use in Materials Analysis. *Phys. Sci. Rev.* **2020**, *5*, 20170181.
- (29) Chang, C.; Zhu, Y.; Wang, J.; Chen, H.; Tung, C.; Chu, Y.; Chen H. In situ

- X-ray Diffraction and X-ray Absorption Spectroscopy of Electrocatalysts for Energy Conversion Reactions. *J. Matter. Chem. A* **2020**, *8*, 19079-190112.
- (30) Pauw, B. Everything SAXS: Small-Angle Scattering Pattern Collection and Correction. *J. Phys. Condens. Matter.* **2013**, *25*, 383201.
- (31) Herbst, H.; Hofmann, E.; Forster S. Nucleation and Growth Kinetics of ZnO Nanoparticles Studied by in Situ Microfluidic SAXS/WAXS/UV-Vis Experiment. *Langmuir* **2019**, *35*, 11702-11709.
- (32) Hess, C. New Advances in Using Raman Spectroscopy for the Characterization of Catalyst and Catalytic Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3519-3564.
- (33) Wu, S.; Li, M.; Sun, Y. In Situ Synchrotron X-ray Characterization Shining Light on the Nucleation and Growth Kinetics of Colloidal Nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8987-8995.
- (34) Timoshenko J.; Cuenya B. In Situ/Operando Electrocatalyst Characterization by X-ray Absorption Spectroscopy. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 882-961.
- (35) Stangl A.; Munoz-Rojas D.; Burriel M. In Situ and Operando Characterisation Techniques for Solid Oxide Electrochemical Cells: Recent Advances. *J. Phys. Energy.* **2021**, *3*, 012001.
- (36) Xu Z.; Liang Z.; Guo W.; Zou R. In Situ/Operando Vibrational Spectroscopy for the Investigation of Advanced Nanostructured Electrocatalysts. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *436*, 213824.

제8장 무기화학 및 나노과학의 융합 연구 동향

최진호*

I. 서론

의약화학은 암, 당뇨병 및 심혈관 질환과 같은 다양한 병리학적 상태에 대한 치료 목적에 적합한 새로운 화학물질의 선정, 합성 및 개발을 포함하는 학문 분야이다.¹⁻⁷ 지난 수십 년 동안의 무기재료화학, 약학, 의과학 및 나노과학의 발전으로 약물 전달, 생체 이미징 및 조직 공학과 같은 의료기술 분야에서 의약화학의 주요 역할이 다양하게 변천되어 왔다. 특히 무기나노소재를 기반으로 한 하이브리드 시스템⁸⁻¹⁰은 광열치료(photothermal therapy, PTT), 광역학치료(photodynamic therapy, PDT), 생체 이미징, 약물전달등 다양한 의료기술에 응용되면서 첨단 융합과학기술로 발전되었으며, 독자들의 이해를 돕기 위하여 이들의 몇 가지 예를 [표 1]에 정리하였다.

[표 1] 무기화학 연구 분야의 최신 발전

하이브리드 시스템	특징	치료 분야	주요 내용	참고 문헌
PEGylated carbon nitride nanosheet@copper-doped polyaniline (CNNS@CuPANI)	광열 치료 (photothermal therapy, PTT), 광역학 치료 (photodynamic therapy, PDT), 화학역동치료 (chemodynamic therapy, CDT)의 융합	골육종 치료	다양한 치료 시스템의 융합	11

* 대한민국학술원 회원

하이브리드 시스템	특징	치료 분야	주요 내용	참고 문헌
Manganese doped mesoporous hollow ceria nanoparticles (MnO_x - CeO_2 NPs)	활성산소(reactive oxygen species, ROS) 제거 능력	간의 허혈 재관류 손상 예방	다기능 무기나노 하이브리드 시스템	12
Ceria nanoclusters	고분자로 코팅된 Ceria nanocluster	활성산소(reactive oxygen species, ROS) 제거 효과	효과적인 신장의 산화 스트레스, 염증, 신장 섬유증, 세포 사멸 억제 가능	13
(FMSN-Dox-H2-AE01) based on the EGFR antibody (AE01) and human serum albumin (HSA) shelled mesoporous silica nanoparticles	약물이 담지된 효소 반응성 항체 nanoparticles	암 치료	다기능 무기 항암 나노 의약	14
A quintinite nanoplate (^{64}Cu -QT-NP) isomorphically substituted with ^{64}Cu ,	매우 안정적인 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET) 이미징 제제	PET 이미징	살아있는 동물 모델에서 향상된 PET 이미징	15
Bio-LDH hybrids	Layered double hydroxide(LDH)에 바이오 분자가 삽입된 첫 번째 연구	유전 공학	산성 조건에서 안정하며, adenosine-5'-monophosphate (AMP), guanosine-5'-monophosphate (GMP), DNA와 같은 음이온성 생체 분자 방출 가능	16
Folic acid - Layered double hydroxide(LDH) and methotrexate (MTX)-LDH hybrids	엽산 담지 용량	골육종에 대한 항암 효과	안정적인 하이브리드 입자	17

하이브리드 시스템	특징	치료 분야	주요 내용	참고 문헌
Indole 3 acetic acid (IAA)-zinc basic hydroxide salt (ZBS) and Indole 3 acetic acid Zn Al-LDH	Layered double hydroxide (LDH)보다 느린 zinc basic hydroxide salt (ZBS)의 Indole 3 acetic acid(IAA) 방출 시스템	약물 담지한 LDH와 ZBS 시스템에 대한 초기 연구는 전달체 관련 향후 연구를 위한 기반 마련	ZBS는 ZBS격자의 배위하지 않는 Zn(OH) ₃ 와 IAA의 carboxyl groups 사이의 배위 결합 보유	18
Gadolinium(III) diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) intercalated into layered double hydroxide(LDH)	자기공명영상 (magnetic resonance imaging, MRI) 응용을 위한 안정적인 bio-Layered double hydroxide(LDH) 하이브리드	T1 조영제 (T1-weighted contrast) 이미징 분석은 생체 내 MRI 조영제로서 Gd-DTPA/LDH의 가능성 제시	하이브리드는 기존 조영제에 비해 Gd의 유출 방지	19
Ursodeoxycholic acid (UDCA)-loaded nanovehicle (i.e., UDCA-LDHs)-coated with an anionic polymer, Eudragit [®] S100	pH 감응성 약물 방출	난용성 약물에 대한 방출 효율 및 생체이용률 향상	하이브리드는 pH에 감응하여 UDCA를 효과적으로 방출	20
Flurbiprofen (FB)-intercalated-LDH	~ 100 nm 크기의 입자	약물 방출 조절을 위한 경피 전달 시스템	수용액에 존재하는 Eudragit [®] S100 하에서 FB의 제어된 방출	21
Polyvinylacetal diethylamino acetate(AEA) coated aripiprazole (APZ)-montmorillonite (MMT) (APZ-MMT)	~ 4.9 μm 크기의 입자	APZ의 안정성 향상 및 쓴맛 완화	향상된 약물동역학 (pharmacokinetics, PK) 결과(상용화된 제품 Abilify [®] 보다 20% 높은 결과)	22

하이브리드 시스템	특징	치료 분야	주요 내용	참고 문헌
Methotrexate (MTX)-LDH	100~200 nm	골육종에서 향상된 항암 효능을 가진 pH 감응 약물 방출	MTX-LDH의 종양 내 더 많은 양의 MTX 축적과 개선된 약물동역학 (pharmacokinetics, PK) 결과	23
Methotrexate (MTX)-LDH	100~200 nm	암 치료	Orthotopic 자궁경부암 모델에서 확인된 향상된 항암 효능	24
Risedronate(RS)-(LDH)	RS-LDH는 생분해성 고분자인 poly(lactic-co-glycolic acid)를 사용하여 sheet로 제조한 후, 임상적으로 승인된 생체 흡수성 뼈 plate에 부착하여 theranostic plate를 생성	강화된 진단치료 (theranostic) 능력 및 재생 의학	LDH에 금속이 존재하므로 theranostic plate는 이식 후 최대 4주 동안 식별 가능한 생체 내 X선 이미지를 생성. 동시에, 다른 대조군에 비해 뼈 재생이 크게 개선, 지속적인 약물 방출 특성	25
PVA coated Brimonidine (BMD)-MMT hybrid	눈 치료를 위한 제어된 Brimonidine (BMD) 방출 시스템	녹내장 치료를 위한 안압 (intraocular pressure, IOP)을 낮추는 새로운 안구 제제	상용 제품과 비교했을 때 두 가지의 효과	26
Tween 60 coated Niclosamide (NIC)-MMT hybrid	Niclosamide (NIC)에 대한 향상된 약물동역학 (pharmacokinetics, PK) 결과	COVID-19 경구용 치료제 개발	NIC 용해도 개선 및 약물동역학 효과 향상	27
Hydroxy propyl methyl cellulose coated NIC-hydrotalcite(HT)	Niclosamide(NIC) 용해도가 개선된 300nm 크기의 경구용 약물	COVID-19 경구용 치료제 개발	NIC 용해도 개선 및 약물동역학 (pharmacokinetics, PK)효과 향상	28

하이브리드 시스템	특징	치료 분야	주요 내용	참고 문헌
Tween 60 coated NIC loaded mesoporous silica and geopolymer hybrids	Niclosamide(NIC) 용해도가 향상된 나노 크기의 경구용 약물	COVID-19 경구용 치료제 개발	NIC 용해도 개선 및 약물동역학(pharmacokinetics, PK) 효과 향상	29
Eudragit-S100 coated NIC loaded exfoliated LDH	~ 200 nm 크기의 용해성 Niclosamide (NIC) 경구 약물	COVID-19에 대한 지속적인 경구 약물 전달 시스템	NIC에 대한 모든 약물동역학(pharmacokinetics, PK)에 대해 향상된 결과	30
Curcumin loaded Exfoliated LDH NPs	효능과 안정성이 향상된 ~ 100 nm 크기의 하이브리드 나노 입자	폐암에 대한 지속적인 curcumin(CRC) 전달 시스템	<i>In vivo</i> 분석 결과, 폐암 xenograft 모델에서 개선된 항암 효능	31

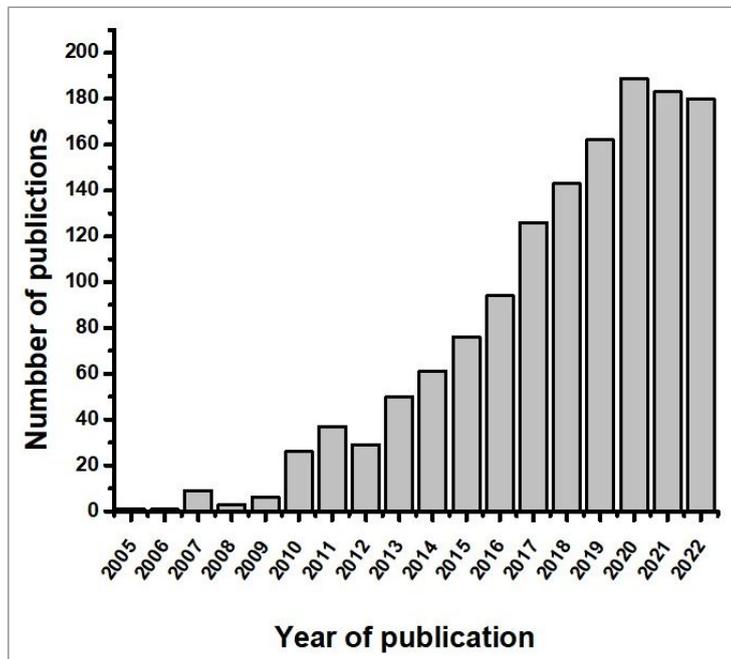
본 리뷰에서 필자는 지난 45년간 무기화학, 나노재료과학, 의약화학 분야에 걸친 연구 경험을 가진 융합과학자의 한 사람으로서, 다양한 학문적 배경을 가진 과학자들의 연구 결과를 예시로 들어가며 기능 중심으로 알기 쉽게 논의하고자 한다. 무기화학의 과학적, 기술적 발전사적 관점으로 기술한 전체적인 내용은 최근 의료기술 연구를 개선하기 위해 임상시험과의 연관성을 강조한 과학적 고찰 내용도 포함하고 있다.

또한, 새로운 무기하이브리드 의약과 관련된 독성 및 장기적 유효성 평가에 대해서는 전임상과 임상 연구 결과를 통해 자세히 다룰 것이다. 소규모의 연구자들이 연구를 주도했던 약물개발 초기시대와 비교하여 현재 무기화학은 조합화학(combinatorial chemistry), 고처리량 스크리닝 및 분자구조 기반으로 설계된 타겟 약물 분자들로 인해 많은 변화가 일어났다.

약물과 유사한 화합물의 합성과 *in vitro* 독성 및 약동학적 특성 스크린은 오늘날의 무기화학 연구에 필수적인 매우 중요한 연구방법이다.

의약 화학자들이 제안한 약물후보를 지속적으로 개발하기 위해서는 전임상 단계에서 다양한 *in vivo* 실험을 지원할 수 있도록 하여야 하며, 또한 경험이 많은 의약 화학자들의 풍부한 지식을 젊은 연구자들에게 전수해 줄 필요가 있다.

또한 조직공학, 약물전달, 생체이미징 및 진단치료(theranostic)를 포함한 생물의학 분야에서 개발된 소재 및 기술과 관련하여 많은 발전이 있었고 유기 및 무기소재를 하이브리드한 유-무기하이브리드 소재 연구에서도 큰 발전이 있었다. 특히 무기소재는 생체 적합성이나 생분해성 및 생물화학적 기능화 측면에서 여러 가지 장점을 가지고 있음에도 불구하고 현재 대부분 상용화되지 않고 있지만 가까운 미래에 많은 소재가 바이오-의약 시장에 출현할 것으로 예측되어 지난 수년간 계속 주목받고 있다[그림 1].

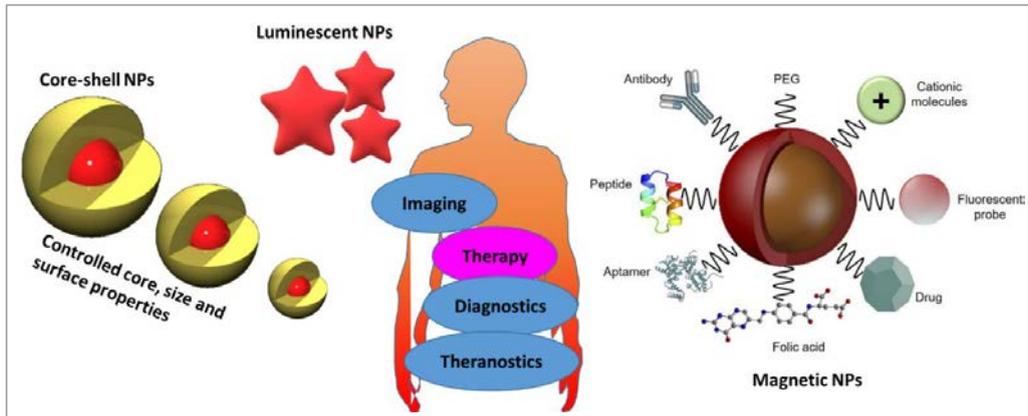


[그림 1] PubMed에서 집계한 연도별 무기나노의약 관련 출판물 수

II. 무기나노의약의 연구동향

무기나노의약 분야는 무기화학과 병원체(미생물) 관련 모든 기초 이론을 아우르며, 이는 물리학, 생화학 및 의학적 이론의 접목 통해 나노입자(nanoparticles, NPs)의 기능화와 임상시험을 통해 의약품이 탄생하게 된다. 무기나노의약은 일반

적으로 크기가 100 nm 전후이며, 합성된 나노 차원의 무기소재 시스템을 의미하지만, 이는 응용 분야 및 필요한 나노의약의 종류에 따라 다양화될 수 있다 [그림 2].³²



[그림 2] 생체의학에서 나노입자(nanoparticles, NPs)의 핵심 특성과 구조의 활용³²(Reused with permission from Elsevier 2014)

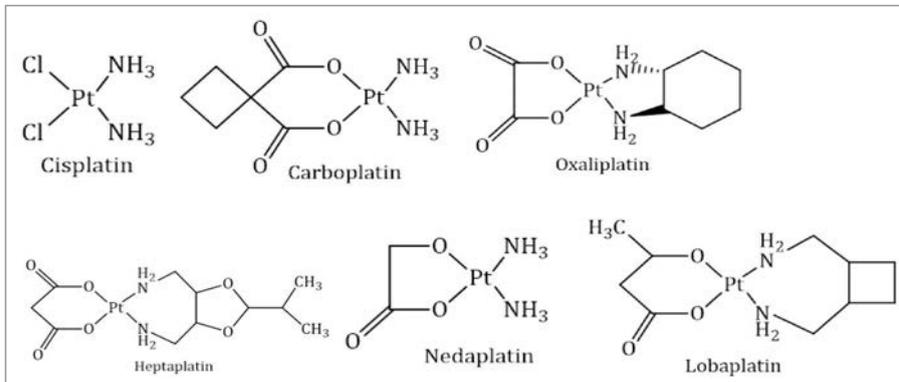
1. 무기약화학과 나노과학의 융합

나노기술의 연구 분야와 다양한 응용 분야와의 융합은 최근 과학계의 관심의 대상이 되고 있다. 19세기 후반, Michael Faraday는 처음으로 염화금(gold chloride)의 환원을 통한 금 NPs의 합성을 통해 최초로 금속 NPs의 광학적 특성을 과학적으로 증명했다³³. 물리학계에서 매우 유명한 노벨상 수상자인 Richard Feynman은 1959년 “there is plenty of room at the bottom”라는 제목의 강의를 통하여, 나노세계의 무궁무진한 가능성을 제기하였을 뿐 아니라 현대 나노의약 기술의 기초를 마련했으며³⁴, 오늘날의 “나노기술”은 그로부터 40년 후인 2000년도 미국 클린턴 대통령의 나노백서(Nano Initiative)로부터 다시 시작되었다.³⁵ 이후 fullerene과 carbon nanotube의 발견과 함께 1980년대와 1990년대 나노기술이 활발히 발전되었다.^{36,37} 특히, 나노기술의 급속한 발전과 의과학의 융합으로 암 등 다양한 질병 치료를 위한 나노의과학이 등장하게 되었다³⁸⁻⁴¹. 요약하면, 나노의약 연구는 나노기술을 활

용하여 의료기술 및 제약 분야에서 환자의 건강을 혁신적으로 증진시키는데 기여할 수 있을 것이다.⁴²⁻⁴⁴ 지난 수년 동안, 나노의약학은 다양한 질병의 예방, 조기 검출, 진단, 치료 및 추적치료와 같은 인간의 건강 및 관리에 광범위한 영향을 미칠 수 있는 무한한 잠재력을 보여줬다.

또 다른 중요한 나노의약학의 연구로는 초상자성(superparamagnetic)을 띠는 iron oxide NPs의 발견으로부터 시작되었고, 현재에는 magnetic resonance imaging(MRI) 분야에 널리 응용되고 있다.⁴⁵ MRI용 무기소재로는 다양한 종류의 iron oxide NPs가 있으며, 그중에서도 magnetite(Fe_3O_4)는 이미 생체적합성이 입증된 매우 유망한 나노의약품 중에 하나이다.

그 외에 무기의약품의 대표적인 예로는, 1965년 Barnett Rosenberg의 금속 약물 cisplatin의 발견을 들 수 있다.⁴⁶ 이는 무기나노의약화학 분야를 한 단계 높은 수준으로 발전시켰으며, 그 후 다양한 cisplatin 유도체들이 [그림 3]과 같이 새로운 항암제로 보고되었다.



[그림 3] 현재 암 치료에 사용되고 있는 주요한 백금 기반 금속 약물

2. 무기화합물의 나노구조체

나노구조를 가진 무기소재는 다양한 나노구조에 기인된 특이적 기능을 갖는 나노재료로서 금속, 금속 산화물, 금속 합금, 금속 인화물, 금속 황화물 등이 있다. 이는 아연 산화물, 카드뮴 산화물 같은 금속 산화물, hydroxyapatite 세라믹과 같은

비산화물 세라믹, silicates 등이 있으며 구조적으로는 nanowires, nanorods, 결정성 및 비결정성 nanoparticles, nanoshells, fullerenes, 무기-유기하이브리드 또는 바이오나노하이브리드 시스템으로 나누어질 수 있으며, 그중 silica가 가장 대표적인 응용 예이다. 그러나 일부 무기나노소재는 생체적합성 장벽에 걸려 아직 상업적 응용이 이루어지지 못하고 있다.

금속과 반도체와 같은 무기 NPs 중 반도체 nanocrystal이 quantum dots(QDs)로 알려져 있으며, 금과 은 NPs과 같은 금속 NPs은 의료기술 연구분야에서 광범위하게 이용되고 있다[표 2].

[표 2] 의료기술 분야에 응용된 주요 무기 nanoparticles(NPs)

무기 NPs의 종류	예시	화학적 특성	의료기술 분야로의 응용
금속 NPs	금 NPs 	Surface plasmon resonance (SPR) 효과	생체 이미징(bio-imaging), 광열치료(photothermal therapy, PTT), 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 제제 등
	은 NPs 	활성산소 (reactive oxygen species, ROS) 생성	항균(antimicrobial), 항암치료, 상처 복원 (wound repair), 뼈 치유(bone healing) 혹은 백신 면역보조제 (vaccine adjuvant), 항당뇨제 (anti-diabetic agent), 및 바이오 센서(biosensors)
	Iron oxide NPs 	초상자성 (super paramagnetism), 자기온열(magnetic hyperthermia) 등	생체 이미징(bio-imaging), 온열 암치료(hyperthermia)
QDs	CdTe, CdSe, ZnTe etc 	향상된 광전자 (opto-electronic) 특성	생체 이미징(bio-imaging)

무기 NPs의 종류	예시	화학적 특성	의료기술 분야로의 응용
Upconversion NPs(UCNPs)	NaYF ₄ :Yb/Er 및 NaYF ₄ :Yb/Tm	상향 광변환 (photon upconversion)	생체 이미징(bio-imaging)
Clay 기반 NPs	Layered double hydroxide(LDH) NPs; silica NPs; etc	격자공학화학	약물전달
Carbon NPs	Carbon Nanotubes(CNTs); fullerenes etc	sp ² 결합의 graphitic 구조	이미징 및 약물전달

이미 잘 알려진 바와 같이 금, 은과 같은 금속이나 CdSe와 같은 반도체의 경우 그 입자 크기를 수 nm, 수십 nm 크기로 제어하면 원래의 그들의 벌크(bulk) 특성과는 완전히 다른 물리적 성질을 나타낸다. 예를 들면, 금 나노입자는 더 이상 보석이나 동전의 색깔인 밝은 노란색이 아니라, 입자의 크기와 흡수에 따라 빨강, 주황, 노랑, 초록, 파랑, 남, 보라의 무지개색을 나타내며 심지어는 검은색을 띠는 광학적 특성을 나타낸다. CdSe 또는 CdTe와 같은 반도체는 벌크 크기에서는 검은색을 띠지만, 나노 크기로 작아지면 노란색, 주황색 혹은 빨간색이 될 수 있다.⁴⁷

그 외에도 최근 많은 연구자들에 의해 QDs, 자성 nanocrystal, 무기-유기 하이브리드 NPs와 같은 무기나노소재와 생물소재를 융합한 나노시스템의 합성 및 물리·화학적 특성이 보고되고 있다. 또한 금속, 금속 산화물, 반도체, 고분자, 유기 및 생체분자를 이용하여 다양한 NPs를 합성하고 그들의 화학적 안정성 및 표면반응을 통한 안정화(passivating)를 도모하는 연구, 표면의 기능화(functionalization) 하는 방법 연구들에 대한 커다란 진보가 있었다.⁴⁸

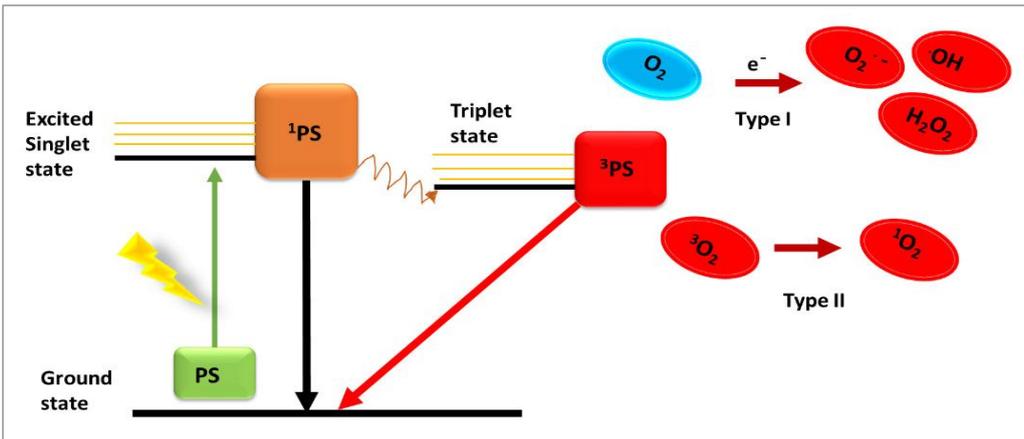
무기나노소재는 약물 및 약물전달체 개발에 활용될 뿐만 아니라 생체표지자 및 분자 진단시스템 구축에도 사용됨으로 현재 나노 의료기술의 기반이 되고 있다. 이들은 질병을 유발하는 조직으로의 표적 치료가 가능하고, 치료 약물의 지속적인 방출을 조절하며, 다양한 경로로의 투여가 가능하도록 설계될 수 있다. 위와 같은 장점에 기반하여 무기나노소재들은 약물 전달 및 진단 기술, 생체표지자 개발, 재생 의학 등으로 응용되고 있다. 최근, 본 연구자에 의해 COVID-19 경구 치료제로

사용될 수 있는 MgO 기반의 하이브리드 NPs이 보고된 바 있으며,⁴⁹ 성공적인 임상 2상 결과로 질병관리본부와 식품의약품안전처로부터 긴급승인을 목전에 두고 있다.

1) 치료를 위한 기능성 무기나노소재

새롭게 제안되고 있는 무기나노의약품은 기초 의학 및 다양한 분야와의 융합기술⁵⁰을 통해 새로운 항암제와 백신 개발로, 그리고 조직공학 등과 같은 다양한 의료 분야에서 개선된 진단, 치료 및 예방법으로 빛을 발하고 있다.

최근 나노재료과학과 광기술의 발전으로 광열치료와 광역학 치료가 많은 관심을 받고 있다. 일반적으로 광화학 반응은 I형 또는 II형 메커니즘을 통해 진행되며 [그림 4], 이는 ³PS와 가깝게 존재하는 기질과의 상호작용이다. I형 반응은 광감제(photosensitizer)가 ground state인 ⁰PS에서 ¹PS로 여기되고, 이후 triplet 상태로 바뀐다. 여기서 I형 반응은 활성화된 광감제와 세포막 혹은 분자와 같은 기질과의 직접적 반응으로 ⁰PS에서 기질의 전자 전달이 일어나 라디칼이 생성된다. I형 반응의 최종 기질은 산소 분자이며, 이는 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼 ($O_2^{\cdot-}$)의 생성을 유도한다. 생물학적 환경에서 $O_2^{\cdot-}$ 은 상대적으로 무해하지만, 세포 내에서 생



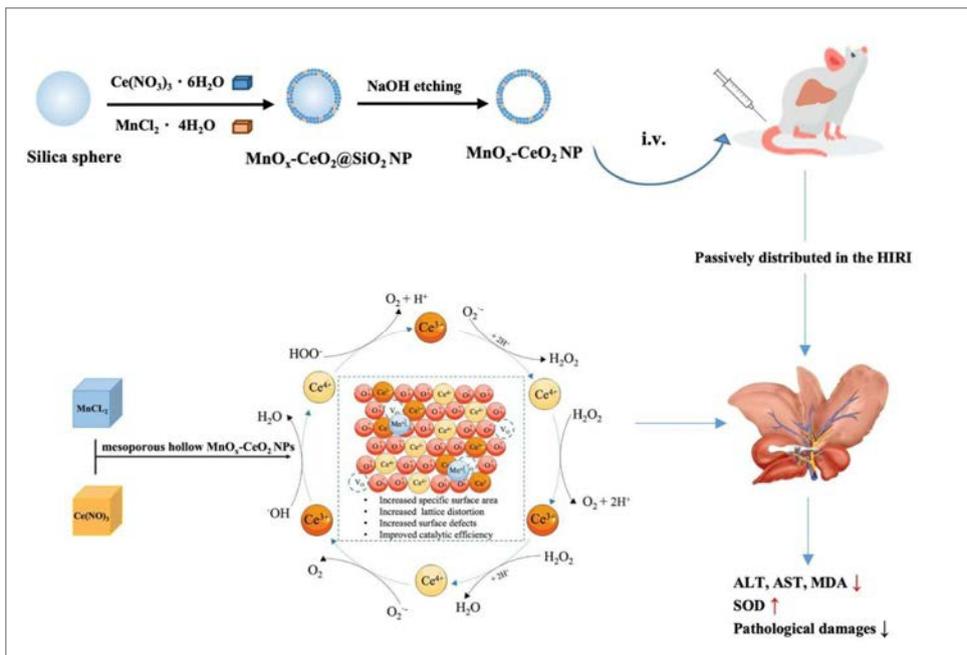
[그림 4] 광역학치료를 위한 두 가지 활성산소(reactive oxygen species, ROS) 생성 메커니즘(I형 및 II형)(PS; ground state 광감제(photosensitizer), ¹PS; first excited state 광감제, ³PS; triplet state 광감제, e⁻; 전자, $O_2^{\cdot-}$; 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼, $\cdot OH$; 하이드록실 라디칼, H_2O_2 ; 과산화수소, 3O_2 ; triplet 산소; 1O_2 , singlet 산소)

체분자를 산화시키고 세포 손상과 최종적으로 세포 사멸을 일으킬 수 있는 활성 산소(reactive oxygen species, ROS)인 하이드록실 라디칼($\bullet\text{OH}$) 및 카보네이트 음이온 라디칼($\text{CO}_3^{\bullet-}$)로 변환될 수 있다. II형 반응에서는 여기된 PS가 산소 분자(O_2)와 직접적으로 반응하여 ^3PS 에서 O_2 로의 에너지 전달을 통해 반응성이 높은 singlet 산소($^1\text{O}_2$)를 생성한다⁵¹. 활성산소는 생물체의 다양한 생체 기능을 조절하고 암 치료에 중요한 역할을 한다.

하나의 예를 들면 나노이종구조(nano-heterostructure)와 구리를 이용한 활성산소 생성 기능을 가진 PEGylated carbon nitride nanosheet@구리가 도핑된 polyaniline (CNNS@CuPANI)이 합성되었다. 여기에서 나노이종구조는 광 유도된 전자-정공 쌍 분리를 촉진하고, Cu^{2+} 의 도핑은 전자 전달률을 크게 증가시키는 기능을 한다. 또한, CuPANI의 안테나 효과는 이종구조에 근적외선의 감응력을 향상시켜 광역학치료가 가능하도록 하였다. 흥미롭게도, 도핑된 Cu^{2+} 이온의 방출로 종양 미세환경 내의 환원성 글루타치온에 의한 Fenton 유사 반응을 유도하였으며, 많은 양의 활성산소를 발생시키는 PEGylated CNNS@CuPANI는 빠른 전이가 일어나는 골육종 모델의 치료에 사용되었다. 특히 orthotopic 동물 암모델을 통한 *in vivo* 실험에서 치료 효과의 향상은 물론 낮은 폐 전이율을 보여 주었다. 요약하면, 새롭게 제안된 PEGylated CNNS@CuPANI는 골육종 제거 및 전이 방지에 효능이 있어 암에 대한 새로운 치료 전략임을 알 수 있었다.¹¹

또 다른 예로는 간 허혈 재관류 손상(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)을 들 수 있으며, 이는 간 절제 및 간 이식 후 간 기능의 장애가 나타나는 것으로서 활성산소의 과잉 축적이 주된 원인이 된다. 따라서, 가역적 환원성 항산화제로 알려진 Ceria NPs는 HIRI에 우수한 효능을 가진 치료제가 될 수 있다. 이를 위해 망간이 도핑된 메조기공을 가진 Ceria NPs($\text{MnO}_x\text{-CeO}_2$ NPs)이 제안되었고 [그림 5], 입자 크기, 형태, 미세구조 등의 물리·화학적 특성의 영향을 치료관점에서 분석하였다. HIRI 쥐 모델에서 정맥 주사 후 생체 내 안전성 및 간으로의 타겟팅 효과 및 항-HIRI 효과가 입증되었다. 0.40% 망간이 도핑된 $\text{MnO}_x\text{-CeO}_2$ NPs는 가장 강력한 활성산소 제거 능력을 나타냈고, 이는 비표면적과 표면 산소 농도가 증가했기 때문으로 분석되었다. 특히 NPs는 투여 후 간에 축적되었고, 우수한 생체 적합성을 나타내었다. HIRI 쥐 모델에서, $\text{MnO}_x\text{-CeO}_2$ NPs는 혈청에 존재하는 간

수치인 ALT 및 AST를 현저히 감소시켰고, 간 내에 존재하는 활성산소 표지자인 malondialdehyde(MDA) 감소 및 항산화능을 의미하는 superoxide dismutase(SOD) 증가를 통해 간손상을 예방할 수 있음을 증명했다. 따라서, $\text{MnO}_x\text{-CeO}_2$ NPs의 정맥 투여를 통해 쥐 모델에서의 유의미한 항HIRI 효과를 입증할 수 있었다.¹² 그러나 생체 조직에 장기간 축적되었을 때 나타날 수 있는 장기독성 연구는 향후 필요하다는 생각이 든다.



[그림 5] 망간을 도핑한 메조다공성 ceria NPs($\text{MnO}_x\text{-CeO}_2$ NPs)의 합성과 활성산소 특성 혹은 간 허혈 재관류 손상의 효과적인 예방(Reused with permission from ¹²)

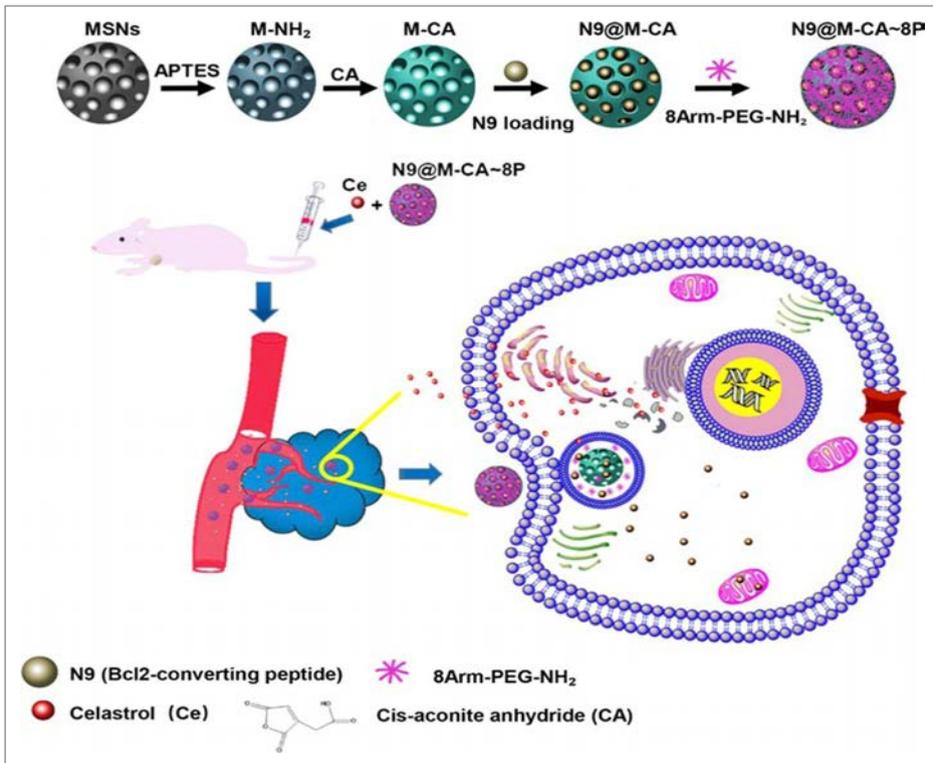
지나친 활성산소 생성은 만성 신장질환(chronic kidney disease, CKD)의 진행에 중요한 역할을 한다. 현재 CKD 치료에서 활성산소를 제거하는 능력을 가진 유기 분자는 낮은 용량과 높은 효율 요구를 충족시키지 못한다. 그러나, 활성산소 제거 활성 및 재생이 가능한 무기 Ceria NPs는 CKD 치료를 위한 잠재적 치료제로 제안되고 있다. 이를 위해 ≈ 1.2 nm의 작은 크기에 세 가지 서로 다른 분자량을 가진 친수성 리간드인 succinic acid(SA), polyethylene glycol diacid 600(PEG600),

그리고 polyethylene glycol diacid 2000(PEG2000)로 표면을 개질한 Ceria nanocluster들이 보고 되었다. 표면 개질된 nanocluster는 결정격자 내에 높은 Ce^{3+}/Ce^{4+} 비율을 가져 우수한 활성산소 제거 활성을 나타낸다. 이는 상대적으로 큰 크기를 가진 Ceria NPs(≈ 45 nm)와 비교했을 때, nanoclusters는 우수한 혈중 농도-시간 곡선, 낮은 장기 축적 및 빠른 대사를 보여 주었다. 특히 PEG2000로 표면이 개질된 nanoclusters를 만성 신장질환을 가진 쥐에게 투여하였을 때 산화 스트레스, 염증, 신장 섬유증 및 세포 사멸을 효과적으로 억제할 수 있었다. 이러한 우수한 치료 효능을 가진 nanoclusters는 CKD의 진행을 개선할 수 있었고, 이처럼 활성산소 제거능력을 가진 nanoclusters를 향후 임상 CKD치료에 사용될 수 있는 무기나노의약품이 될 수 있음을 시사했다.¹³

항체-약물 컨주게이트(antibody-drug conjugates)는 현대 “정밀 의약품” 개발 요구에 맞추어 연구되고 있는 치료제 분야이다. 본 연구는 약물이 담지된 메조다공성 실리카(flabellate Mesoporous Silica NPs : FMSN)에 epidermal growth factor receptor(EGFR) 항체(AE01)와 human serum albumin(HSA)로 표면을 코팅하여 효소에 감응하는 FMSN-DOX-H2-AE01를 개발하였다. 입자 표면의 HSA와 항체는 입자의 생체적합성을 향상시키고, 초기에 약물이 유출되는 것을 막을 뿐만 아니라 일부 종양 조직에서 과발현된 matrix metalloproteinase-2(MMP-2)에 의한 선택적 생분해가 가능하도록 설계되었다. 세포 독성 실험 결과를 통해 본 항체-약물 컨주게이트의 안전성과 효능을 확인하였을 때, 약 85-90 %의 세포가 합성된 NPs에 의해 사멸하는 결과를 초래하였다. 게다가 항체-약물이 담지된 NPs은 서로 다른 MMP-2 및 pH에 의해 발생하는 암세포에 대해 서로 다른 약물방출 결과를 보여주었다. 이러한 효소 감응성 FMSN-Dox-H2-AE01 하이브리드 약물은 암 치료를 위한 유망한 치료제로 개발될 수 있는 가능성을 보여 주고 있다.¹⁴

항암화학요법과 polypeptide/단백질 약물학의 결합은 암 다약제 내성(cancer multidrug resistance, MDR)을 극복하기 위한 효과적인 치료 방법으로 제안되었다. 그러나 거대 생체분자의 낮은 생체내 안정성과 낮은 세포 투과성으로 *in vivo* 타겟 부위에서 약물전달 위치 및 방출시간의 제어 쉽지 않고, 단순한 약물 조합만으로는 기대했던 시너지 효과가 나타나지 않음을 알게 되었다. Bcl-2 기능 변환 펩타이드(N9@M-CA~8P로 표기) 약물의 유효타재량을 달성하기 위해 multiarm

PEG가 코팅된 메조다공성 NPs를 합성하고, 저용량의 치료 광감제(sensitizer)인 celastrol과의 융합을 통한 방출 조절 및 시너지 효과를 유도하여 위의 한계점을 극복하였다. [그림 6] 이러한 결과로, N9 peptide가 생체 모사 환경에서나 암세포 및 종양 부위에서 pH에 따라 M-CA~8P 나노시스템의 큰 기공 내에서 방출되는 결과를 입증했다. N9@M-CA~8P 나노시스템과 celastrol의 융합으로, 저항성 암 세포(*in vitro*) 및 암세포가 이식된 마우스 모델(*in vivo*)에서 미토콘드리아 매개 세포사멸을 유도하여 생물 안전성 및 향상된 치료 효과(종양 억제율 90%)를 얻을 수 있었다. 이 연구는 자극에 감응하는 생체분자 나노시스템과 저용량 천연화합물을 결합시킨 효과적이고 안전한 내성 암 치료제로서 가능성을 증명하였다.⁵⁰



[그림 6] 암 다약제 내성(cancer multidrug resistance, MDR) 치료를 위한 celastrol과의 시너지 치료 및 multiarm PEG를 on/off 스위치로 사용한 지능형 Bcl2 변환 펩타이드 나노시스템의 모식도⁵⁰(Reprinted with permission from American Chemical Society © 2023)

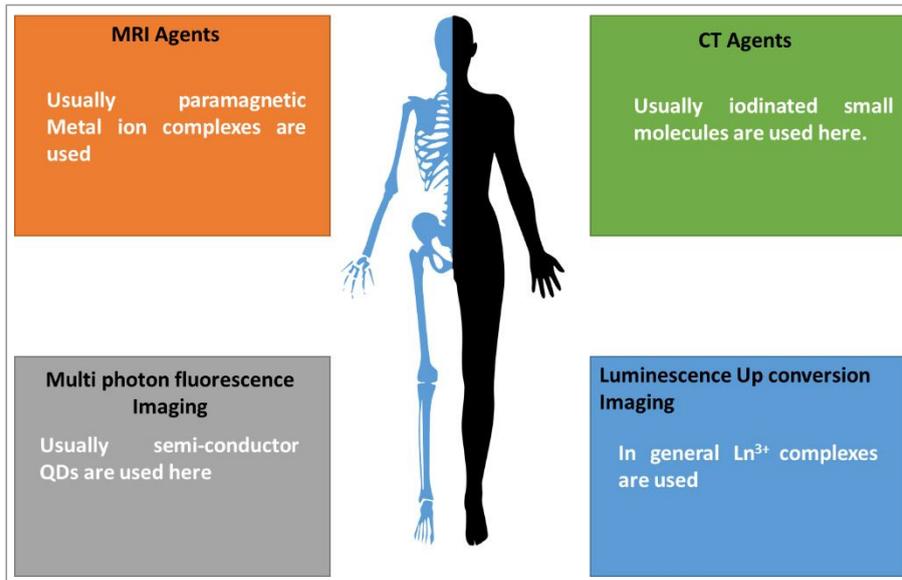
다양한 종류의 금속 및 반도체 나노결정(nanocrystals)은 광치료 요법에 활발히 응용되고 있다. 광치료는 두 가지 종류인 광열치료와 광역학치료로 나뉜다. 광열 치료는 광열제제(PTT agent)가 근적외선 파장을 흡수하면서 방출하는 열을 치료에 이용하는 방법이며, 광역학치료는 치료 효능이 있는 활성산소를 생성하는 광역학제제(PDT agent)를 통해 특정 악성종양과 관련된 병원체를 사멸시키는 방법이다.

종양의 효과적인 광열치료를 위한 광열제제로 새로운 무기나노하이브리드 NPs가 개발되었다. 이는 금 NPs를 기반으로 하는 활성산소 반응형 나노시스템으로서, 금 NPs의 표면이 azide로 개질된 모델 시스템이며, 활성산소에 노출될 때 nanocluster가 선택적 클릭 반응을 보일 수 있도록 diselenide로 코팅되었고, alkyne으로 개질된 금 NPs(Se/Ak@AuNPs)도 비교 분석되었다. Se/Ak@AuNP는 alkyne 성분과 diselenide 링커가 polyethylene glycol(PEG)의 긴 사슬에 포함되어 있어 alkyne 성분이 입체 장애로 인해 N3@AuNPs의 azide 성분에 접근할 수 없도록 설계 합성되었다. 빠른 대사속도, 세포반응 신호, 미토콘드리아 기능이상 그리고 종양 유전자의 활성화로 활성산소 농도가 증가하면, 종양 부위에서 diselenide 들의 결합이 분해되면서 금 NPs에 결합되어 있던 긴 PEG 사슬이 풀리고, 주변의 azide에 의해 alkyne 성분에 의한 선택적 클릭반응이 유발되었다. 클릭된 금 NPs는 크기가 커진 cluster NPs를 형성하며, 808 nm 레이저 조사 시, 이러한 금 NPs-클러스터는 금 NPs 입자와 비교하였을 때 광열 전환 효율이 크게 향상됨을 보여 주었다. *In vitro* 실험에서 금 NPs-cluster는 금 NPs보다 높은 세포사멸을 나타내었다. 따라서 활성산소 반응성으로 클릭된 금 NPs-cluster는 암 치료 효과가 우수한 광열치료제임이 입증되었다.⁵²

2) 진단을 위한 기능성 무기나노소재

분석기술의 발전과 함께 무기나노소재의 기능도 향상되어 이를 세포 수준에서의 나노 이미징 제제(agent)로 사용할 수 있게 되었다.^{53,54} 형광 방출-주사 현미경(fluorescence emission-scanning microscopy), 공진 라만 분광학(resonant raman spectroscopy), 형광 라만 현미경(fluorescence raman microscopy), 레일리 광산란

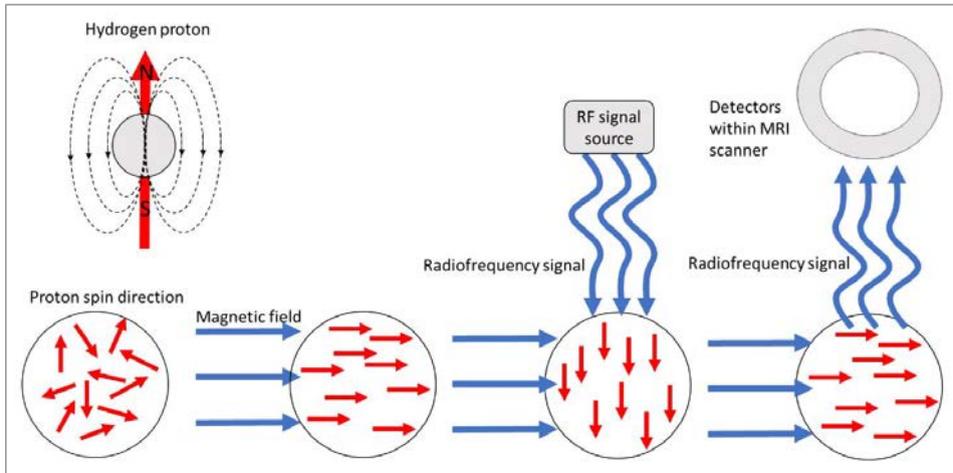
현미경(rayleigh light-scattering microscopy), 자기 공명 이미징(magnetic resonance imaging, MRI), 컴퓨터 단층 촬영(computed tomographic, CT) 이미징, X-선 흡수 등과 같은 다양한 이미징 기법에 무기나노이미징 제제가 사용되고 있다[그림 7].



[그림 7] 다양한 생체 이미징 기술들

예를 들면, 초상자성 iron oxide NPs(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONS)는 세포 경로 추적을 위한 임상 MRI 이미징 제제로서 많은 관심을 받기 시작했다.⁵⁵⁻⁵⁷ MRI에서 SPIONS의 기본적인 작동 원리는 [그림 8]에 나와 있다. SPION은 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein, GFP) 세포를 효과적으로 표지하며, 이는 세포의 기능과 GFP 발현 정도에는 큰 영향을 미치지 않는다. MRI를 사용하여 SPIONS이 uptake된 세포의 유전자 마커인 GFP를 추적하면서 이 기술이 세포 기반 및 유전자 기반 치료 과정의 이해를 위한 세포의 시공간적 이동을 모니터링하는데 효과적임을 알 수 있다.⁵⁸ 이전에는 신경 줄기 세포를 SPIONS으로 표지하고, 이식을 한 후 MRI로 *in vitro* 및 *in vivo*상으로 추적하였다면⁶⁰, 최근에는 SPIONS이 조혈 줄기세포와 전구세포를 표지하는 데 활용되어 그들의 위치 및 이식의 과정을 이해하는데 도움이 되고 있다⁶¹. 비슷한 제제인 동위원소 플루오린-19(¹⁹F)를 통한 세포 추적 기술이 알려져 있으며, 세포에 대한 선택성이 향상

되어 세포 흡수 정도가 매우 클 뿐만 아니라 우수한 세포 적합성을 갖추고 있다고 보고 되었다. 또한 다양한 유형의 perfluorocarbon NPs 현탁액으로 표지된 세포의 ^{19}F MRI 연구에서 다른 조직의 배경 신호와 구별되는 독특하고 선명한 세포 표식이 가능함을 보여 주었다.⁶²



[그림 8] MRI 신호 처리 과정의 모식도(Reused with permission from ⁵⁹)

또한, 다양한 종류의 암 및 기타 병변의 빠르고 정확한 진단을 위한 잠재적 도구로서 콜로이드형 형광 반도체 QDs은 높은 형광 발광 효과를 가진 제제로 널리 사용되어 형광 현미경의 응용 가능성을 확장시켰다.⁶³ 이전 연구에 따르면 QDs의 진동 모드로부터 resonant raman spectroscopy의 가능성을 가진 층상 반도체 단일층(monolayer)과 QDs은 이미 입증되었다.^{64,65} 최근 보고에 따르면, 현재 QDs와 SPION을 융합하여 효과적인 진단 및 치료 제제로 활용되고 있고, 이러한 융합적 접근 방식은 *in vivo*에서 이식된 줄기세포의 다이내믹스, 위치 및 생착(engraftment)을 진단할 수 있음으로써 안전성이 보장된 개인 맞춤형 나노의약품의 개발이 가능하게 되었다. 그러나 현재 기술은 이식된 줄기세포를 적절하게 이미징하고 검출하는 데 한계가 있어, 이를 해결하기 위한 새로운 하이브리드 이미징 시스템이 개발되었다. 이 시스템은 dendron이 함유된 지질분자(두 개의 불포화된 결합(DLU2)을 포함하는 분자)와 QDs, 그리고 자성 NPs로 구성되어 있다.⁶⁶

앞서 언급하였던 금 NPs는 생체 시스템에서 우수한 이미징제로 입증되었듯이

세포에 금 NPs를 처리하여 배양시킨 뒤 생체 구조에서 나타나는 hyper-raman scattering 결과가 이미 보고된 바 있다.^{67,68} 그 후 응용 분야를 넓히기 위해 금 NPs를 다른 이미징제로 응용하는 많은 연구가 있었다.^{69,70} 그러나, 최근 개발되고 있는 연구는 단순 이미징이 아니라 치료와 이미징 기술을 융합하는 방향으로 개발되고 있다. 예를 들면, 금 NPs와 chitosan을 하이브리드한 nanogel이 합성되었으며, 이를 종양 CT 이미징과 화학요법이 가능한 진단치료형 나노 플랫폼으로 제안되었다. 금 NPs와 chitosan과의 하이브리드는 먼저 tripolyphosphate(TPP)로 가교결합(cross-linked)시킨 후 poly acrylic acid(PAA)로 개질되었다. 이렇게 합성된 하이브리드 nanogel은 EDC/NHS(1-ethyl-3-(3-dimethylamino)propyl carbodiimide/hydroxysuccinimide) 커플링 반응으로 금 NPs와 chitosan/TPP/PAA 사이에 amide 결합을 생성시켜 금 NPs에 cysteine을 기능화하였다. 그리고 이를 편평세포암(squamous cell carcinoma tumor) 모델에서 실험한 결과 항암제인 doxorubicin(DOX)을 전달 기능과 CT 이미징 기능이 부여된 이중 기능성 시스템을 입증하였다.⁷¹

기존 세포의 단백질 검출 분석 기술인 면역세포화학(immunocytochemistry) 및 유세포분석법(flow cytometry)은 많은 양의 세포를 필요로 하며, 충분한 세포양을 얻기 어렵거나 고가의 분석비용 또는 기술적 문제로서 유세포 분석기기 노즐에서의 막힘 등 여러 가지 한계점이 드러나 있다. 뿐만 아니라 한 차례의 실험으로 세포 단백질 이미징과 단백질 정량을 동시에 하기는 어려움이 있었다. 이러한 문제점들을 해결하기 위해, 생체친화적인 세포에 로딩된 alginate hydrogel droplet array와 금 NPs 기반의 metal enhanced fluorescence(MEF)을 접목한 혁신적인 3D 플랫폼이 개발되어, 감도 높은 세포 내 단백질의 동시 영상화와 정량화를 동시에 실현하게 되었다. 2D 면역세포화학과 비교하였을 때, 3D에서는 세포에 uptake된 금 NPs 로딩양 및 면적이 증가되어 MEF 신호가 향상되었고, 이를 통한 정확한 단백질 정량화가 가능하게 되었다. 또한 이와 같은 3D 플랫폼은 기존의 유세포분석법과 비교하였을 때 단일 세포의 단백질 이미징이 가능하게 되었다.⁷²

비슷하게, 플라즈모닉(plasmonic) NPs는 우수한 광흡수 특성으로 플라즈모닉 광열치료(plasmonic photothermal therapy, PPTT)에 활용되었다. 금 NPs는 합성법에 따라 광열특성과 조직 표적성을 조절할 수 있음이 잘 알려져 있어 PPTT에 적합한 치료제 후보이다. 이전 연구에서 가시광선 레이저에 금 nanospheres와 금

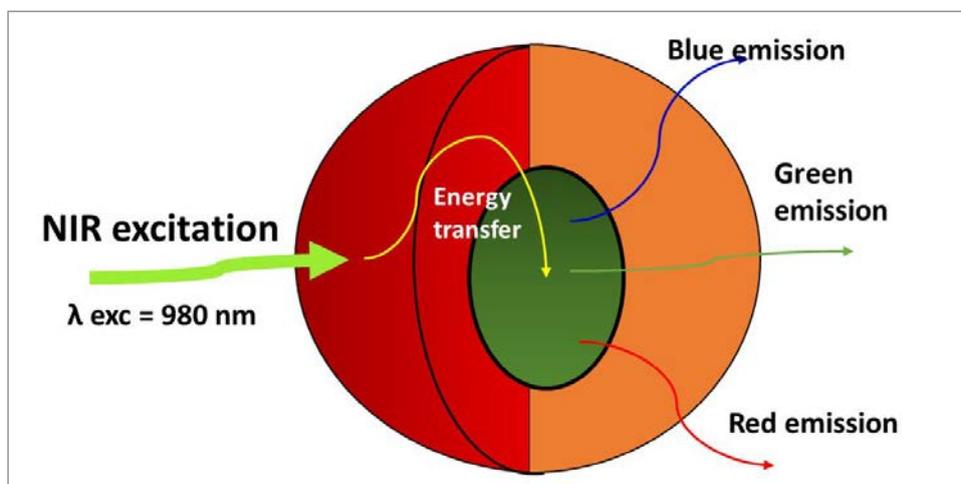
nanorods 및 silica-금 nanoshells을 사용한 PPTT 방법이 제안되었다.⁷³ 이에 온도 감응성 고분자를 접목시킨 금 NPs는 의료기술 분야에 효과적으로 응용되었다.⁷⁴

반면에, 새롭게 개발되는 많은 다기능 무기나노하이브리드는 나노미터 크기와 표면 화학의 장점을 활용하여 진단치료 분야에 더욱 적극적으로 활용되고 있다. *In vitro*에서 난소암세포인 OVCAR5와 비교했을 때 크기가 18 nm와 80 nm인 금 NPs는 SKOV3 난소암세포로 4배 높은 선택적 uptake를 보여줬으며, 선택적 uptake된 금 NPs는 유도결합플라즈마(inductively coupled plasma)와 MARS spectral photon-counting CT(MARS SPCCT) 이미징을 통해 정량 분석하였다. 이 연구에서는 *in vitro*에서 금 NPs(18 nm)와 표면 개질된 금 NPs(18 nm)가 MARS SPCCT의 조영제로 선택되었으며 FTIR 분광분석을 통해 금 NPs 표면과 luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH)과의 결합을 확인하였고 처음으로 LHRH로 표면이 개질된 금 NPs를 *in vitro* 및 *in vivo*에서 선택적 난소암 타겟팅에 응용한 연구 예였다. 유도결합 플라즈마 질량분석기(inductively coupled plasma-mass spectrometer, ICP-MS) 분석을 통해 복부 내 소기관들(췌장: 0.46 ng mg^{-1} , 장간막(mesentery): 0.89 ng mg^{-1} , 난소(ovary): 1.43 ng mg^{-1} , 복벽: 2.12 ng mg^{-1})에서 LHRH 개질된 금 NPs의 선택적 uptake를 확인하였으며, MARS SPCCT 분석에서는 복부 주변에 금속이 축적되어있음을 확인했다. 따라서, LHRH로 표면 개질된 금 NPs는 난소암 타겟이 가능하고, 소장 CT-이미징 기술에 잠재적 조영제로서의 가능성을 보여주었다고 할 수 있다.⁷⁵

3) 생체이미징을 위한 기능성 무기나노소재

(1) Upconversion-nanoparticles

QDs는 우수한 광전자 특성을 가지고 있지만, 생물학적 조건에서 내재적인 독성으로 인한 어려움을 겪고 있다. 이를 극복하기 위해 Lanthanide가 도핑된 upconversion-NPs(UCNPs)를 활용한 새로운 발광(luminescent) 광학 표지 연구가 부상되고 있다 [그림 9].^{76,77}



[그림 9] 근적외선을 가시광선 및 자외선 방출로 변환이 가능한 Lanthanide 도핑 upconversion nanoparticles(UCNPs)

이트륨 산화물(Y_2O_3) NPs는 중요한 희토류 금속 산화물 중 하나이다.⁷⁸ 이트륨 원소로부터 산화물을 형성하는 자유에너지는 알려진 자유에너지 값 중 가장 높다. 이트륨(Y)은 구리(Cu), 코발트(Co), 아연(Zn)만큼은 자연계에 많이 존재하고 있다. 화학적으로 개질된 이트륨(Y^{3+}) 산화물 기반의 upconversion-NPs은 자체적인 형광을 발생시키지 않고, *in vivo*에서의 광학기반 진단을 위한 잠재적인 이미징 플랫폼 기술이다. 특히 낮은 독성으로 인해 QDs보다 이상적인 UCNPs가 될 수 있다. 따라서 최근 이트륨 산화물 QDs의 개발은 많은 관심을 끌고 있다. 이러한 QDs는 습식화학침전법(wet chemical precipitation method)을 통해 합성 가능하다. 이렇게 합성된 단사정계(monoclinic)의 이트륨 산화물은 입방계(cubic)의 것 보다 광발광 특성(photoluminescence properties)이 우수하여, 나노발광체(nanophosphor)를 위한 적절한 재료로 판단된다. 단사정계의 이트륨 산화물 QDs는 비교적 저온($90^\circ C$)에서 합성이 가능하며, 분광학 실험에 따르면 청색 영역에서 강한 PL 방출을 나타내므로 디스플레이 산업으로의 응용 가능성도 있다. 세포 독성실험 결과, 독성이 매우 낮고, 형광 이미징 실험에서는 L6 골격 세포주에서 청색 형광을 방출할 수 있음을 보여 주었다. 이는 이트륨 산화물 QDs가 의료기술 분야에 적용될 수 있음을 증명해 주고 있다.⁷⁹

이전의 다른 연구 예를 보면 강한 UC 형광을 갖는 희토류 원소로 도핑된 β

-NaYF₄:Yb,Er UCNPs은 얇은 층으로 SiO₂를 코팅하여 Core-shell NPs로 개발되었다. 이후 amino기로 개질한 UCNPs에 CEA8 토끼 항체(antibody)를 공유 결합하여 Antibody-UCNP로 합성되었다. Antibody-UCNP 컨쥬게이트는 UCNPs가 세포면역표지와 이미징을 위한 형광 인자로 사용될 수 있음을 보여준 예이다.⁸⁰

(2) QD nanocrystals

QDs는 크기가 2-8 nm인 무기 반도체 nanocrystals로서, 더 높은 밝기 및 양자수율과 다색의 형광 방출이 가능한 새로운 형태의 형광 표지 기술로 급부상하고 있다⁸¹. 일반적으로 QDs는 2족과 4족 원소들(CdSe와 CdTe) 또는 3족과 5족 원소들(InP, InAs)에서 나온 원자들로 구성되어 있다. 일반적으로 QDs는 반도체 core를 이루고 있으며, 광학적 특성을 개선하기 위해 외부 shell과 수용액에서 더 잘 용해되도록 하는 cap 분자들로 덮여져 있다. 여러 QDs 중에서 CdSe core와 아연 황화물(ZnS)층으로 코팅된 재료는 합성법이 잘 알려져 있다. 이러한 QDs는 형광성이 매우 뛰어나며, 높은 양자수율, 큰 흡수 단면적 그리고 높은 광안정성을 가지고 있다.⁸² 지난 몇십 년 동안 QDs 분산성을 개선시키기 위한 다양한 전략들이 개발되었다.⁸³⁻⁸⁵

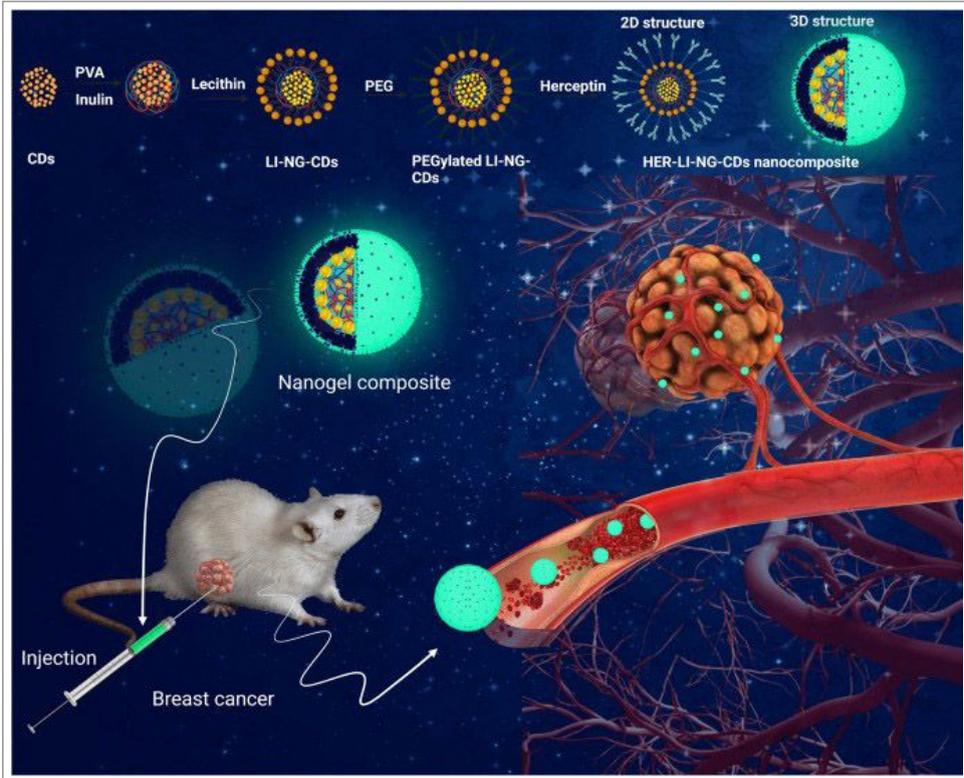
QDs를 이미징 분야에 응용하기 위하여 다양한 캡핑제(capping agent)를 통해 수용액 상에서 분산성을 향상시켰다. 가장 널리 사용되는 방법 중 하나는 소수성 계면활성제 리간드를 친수성 분자로 교환하는 리간드 교환 방법이다. Mercaptoacetic acid(dihydrolipoic acid 유도체) 또는 alkylthiol-terminated DNA, thioalkylated oligo-ethyleneglycols, D,L-cysteine, poly(ethylene glycol[PEG])-terminated dihydrolipoic acid 같은 thiol을 함유하고 있는 여러 가지 화합물들은 *in vitro* 및 *in vivo*에서 높은 안정성을 가지고 있다.⁸⁶⁻⁸⁸ 양극성인 2개 또는 3개의 분자로 이루어진 공중합체, 인지질 마이셀, 실리카 shell 또는 양극성인 다당류, 고분자 shell, oligomeric phosphine 코팅 또는 phytochelatin-peptides 코팅, histidine이 풍부한 단백질을 이용하여 QDs의 분산성을 향상시키기 위한 캡슐화 전략이 개발되었다.⁸⁹⁻⁹¹ 초기 연구는 수용액 상에서 형광 발광(~360 and 700 nm)을 하며 양자 수율이 최대 50%까지 가지는 글루타치온-캡슐화된 CdTe, 아연 셀레나이드(ZnSe) 그리고 Zn_{1-x}Cd_xSe QDs 연구에 초점을 맞췄다.⁹² 또 다른 연구에서는 세포 이미징 응용을 위한

생체 프로브와 결합한 글루타치온이 캡슐화된 CdTe QDs에 대해 강조하고 있다.⁹³ 진단치료를 위한 QDs는 펩타이드, 항체, 뉴클레오티드, 작은 분자 리간드와 같은 생물 활성 분자들과의 공유결합을 통해 쉽게 실현될 수 있음을 보여주고 있다.^{94,95}

무기소재 기반 우수한 광학 조영제 중 하나인 QDs의 첫 번째 *in vivo* 연구는 개구리 배아에서 세포 계통추적 실험이다.⁹⁶ 그 후 QDs은 세포 신호전달⁹⁷, 암 표지자,⁹⁸ 그리고 동물에서 종양 모델을 이미징⁹⁹ 하기 위해 연구되었다. 최근에는 세포 이미징을 위해 독성이 낮은 QDs가 개발되고 있다. 예를 들어, 독성이 낮은 망간을 도핑한 ZnSe@ZnS QDs는 nanohydroxyapatite와 결합하여 세포 이미징에 유용하게 사용할 수 있었다.¹⁰⁰ 실제로 이와 유사한 연구들이 이전에도 보고된 바 있으며, 예를 들면, 아연(Zn^{2+})-Dipicolylamin배위 결합 복합체로 코팅된 QDs은 살아 있는 쥐-다리 감염모델에서 광학적으로 감지가 가능함을 보여 주었다.¹⁰¹ *in vivo*에서 QDs의 임상 가능성은 이미 복합적(multimodal) 이미징 플랫폼으로 확인되었고, 최근에는 NIR QDs으로 확장 발전되고 있다.¹⁰²

QDs은 다양한 생체 활성 분자들로 물리적 또는 화학적으로 개질되어 약물 전달, 생체 이미징 및 조직 공학 응용 분야에서의 가능성을 확장시키고 있다.¹⁰³⁻¹⁰⁵ 이러한 다양한 분야로의 응용 기술을 접목하며 독성을 최소화하면서 효능은 극대화할 수 있었다. 최근에는 다양한 개질 방법으로 합성된 QDs와 nanogel을 통해 약물전달 조절 및 생체 이미징이 가능한 시스템이 개발되었다[그림 10]. 이를 위해 creatinine으로 기능화한 탄소-dots을 lecithin-insulin nanogel과 융합한 후, nanogel에 polyethylene glycol(PEG)의 코팅 및 herceptin을 접목시켜 HER2 양성 유방암 타겟이 가능하게 하고 우수한 생체적합성 및 *in vivo* 치료 효능이 가능함을 입증했다. 세포로의 uptake 실험에서는 이 nanogel이 SK-BR-3 세포에 효과적으로 내재화되며 활성산소의 생성이 크게 향상되었다. 또한, nanogel 복합체가 P53 및 Bax 유전자의 발현을 높이면서 세포사멸 신호경로를 촉진시키는 Bcl-2 유전자 발현을 억제하는 것으로 분석되었다. herceptin의 세포 흡수가 향상되어 삼중음성(triple-negative) 유방암세포인 MDA-MB-231와 비교했을 때, 선택적으로 HER-2 양성인 SK-BR-3 유방암세포의 증식을 억제하였다. MCF-7 유방암세포를 이식시킨 쥐에 개발된 nanogel 복합체를 복강 주사한 결과, 종양 성장이 효과적으로 억제됨을 관찰할 수 있었다. 전반적으로, herceptin이 결합되고 PEG가 코팅된 lecithin-

insulin nanogel 복합체는 HER-2 양성 유방암 치료 및 진단을 위한 유망한 치료제 후보임이 밝혀졌다.¹⁰⁶



[그림 10] 유방암 치료를 향상시키기 위한 다면적으로 기능화된 타겟팅 가능 QDs(Reused with permission from ¹⁰⁶)

4) FDA가 승인한 기존의 기능성 무기나노소재의 예

이미 개발된 다양한 종류의 의료용 NPs는 대부분 liposome을 포함한 고분자 등 유기 NPs이며, 무기 NPs는 매우 제한적이지만 건강 및 의료 분야로의 혁신적 응용을 가능하게 했다.^{107,108} 그 중 일부는 이미 시장에 상용화되어 있으며, 아직도 의료시장의 요구가 큰 실정이다. [표 3]은 무기 나노전달체만 사용하거나 골 임플란트 및 재생 의학과 관련하여 dextran과 같은 고분자와 하이브리드 되어있는 FDA 승인 제품들을 주로 보여 주고 있다.

[표 3] FDA가 승인한 상용화된 무기나노의약 기술 기반 약물

상품명	재료의 조성	나노입자(NPs)의 장점	주요 성질	FDA 승인 연도
Vitoss [®] (Stryker)	Calcium phosphate	뼈의 구조를 모방하여 세포 부착을 용이하게 해줘 뼈 형성에 도움을 줌	뼈 대체제 (bone substitute)	2003
Ostim [®] (Heraseus Kulzer)	Hydroxyapatite	뼈의 구조를 모방하여 세포 부착을 용이하게 해줘 뼈 형성에 도움을 줌	뼈 대체제 (bone substitute)	2004
OsSatura [®] (IsoTis Orthobiologics)	Hydroxyapatite	뼈의 구조를 모방하여 세포 부착을 용이하게 해줘 뼈 형성에 도움을 줌	뼈 대체제 (bone substitute)	2003
NanOss [®] (Rti surgical)	Hydroxyapatite	뼈의 구조를 모방하여 세포 부착을 용이하게 해줘 뼈 형성에 도움을 줌	뼈 대체제 (bone substitute)	2005
EquivaBone [®] (Zimmer Biomet)	Hydroxyapatite	뼈의 구조 모방	뼈 대체제 (bone substitute)	2009
Inorganic and metallic nanoparticles Nanotherm [®] (MagForce)	Iron oxide	세포 uptake 와 초상자성 (Superparamagnetism)	교모세포종 (glioblastoma)	2010
Feraheme [™] /ferumoxytol (AMAG pharmaceuticals)	Ferumoxytol SPION with polyglucose sorbitol carboxymethylether	Magnetite 현탁액을 통한 장기간 지속 방출, 투여량 감소	만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)에서의 철 결핍성 빈혈	2009
Venofer [®] (Luitpold pharmaceuticals)	Iron sucrose	투여량을 증가시킬 수 있도록 도와줌	만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)에서의 철 결핍	2000

상품명	재료의 조성	나노입자(NPs)의 장점	주요 성질	FDA 승인 연도
Ferlecit [®] (Sanofi Avertis)	Sodium ferric gluconate	투여량을 증가시킬 수 있도록 도와줌	만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)에서의 철 결핍	1999
INFeD [®] (Sanofi Avertis)	Iron dextran (low MW)	투여량을 증가시킬 수 있도록 도와줌	만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)에서의 철 결핍	1957
DexIron [®] /Dexferrum [®] (Sanofi Avertis)	Iron dextran (low MW)	투여량을 증가시킬 수 있도록 도와줌	만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)에서의 철 결핍	1957
Feridex [®] /Endorem [®] (AMAG pharmaceuticals)	SPION coated with dextran	초상자성 (superparamagnetic) 특성	이미징 제제 (imaging agent)	1996 (2008)
GastroMARK [™] ; umirem [®] (AMAG pharmaceuticals)	SPION coated with silicone	초상자성 (superparamagnetic) 특성	이미징 제제 (imaging agent)	2001 (2009)
Gadopipenol (Elucirem)	paramagnetic macrocyclic non-ionic complex of gadolinium	중추 신경계 및 신체에서 비정상적인 혈관이 있는 병변을 감지하고 시각화하기 위해 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging)과 함께 사용되는 조영제(contrast agent)	조영제	(2022)

Ⅲ. 무기화학 및 나노과학 융합연구의 쟁점과 전망

생체 적합성은 생체 재료에 있어서 가장 중요한 요소이므로 무기나노의약 융합 과학 기반으로 새롭게 발전될 약물전달 시스템의 독성연구를 통한 안전성을 확보하는 것이 최우선이며, 식약처 승인기관에서의 장기, 단기적 독성 시험이 필요하고 또한 임상시험에 앞서 반드시 검증되어야 한다. 새로운 하이브리드 시스템을 통해 신기능성 무기나노의약품이 합성되면, 각 구성 성분이 가진 특성과는 완전히 다른 체내 독성을 가질 수 있으므로, 설계된 무기하이브리드 소재를 면밀히 검증하고, 합리적인 시스템인지에 대한 명확한 이해가 필수적이다.

독성 문제 외에도, 무기나노의약 기반의 새로운 탄소 유도체에 대한 관심도 높아지고 있으며, 이들은 광열 및 광역학치료에 활용될 수 있기 때문이다. 기타 유기 및 무기 NPs와의 새로운 하이브리드 기술은 생물전자학, 인공지능 등 다른 연구 분야로 응용에 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

또 다른 중요한 무기나노의약 응용분야로는 암 치료분야 중 하나인 붕소 중성자 포획 요법(boron neutron capture therapy, BNCT)을 들 수 있으며 이에 응용될 새로운 붕소 clusters 및 붕소 유도체 개발이 BNCT 커뮤니티의 매우 큰 이슈이다. 필자의 연구실은 지난 ~10 년간 이러한 BNCT 무기나노의약 개발에 집중하고 있다. 효과적인 BNCT를 이용한 암 치료를 위해서는, 암 조직에 충분한 양의 붕소가 선택적으로 uptake 되어야 한다. 이를 위해 무기 전달체인 layered double hydroxide (LDH)를 붕소 전달을 위한 전달체로 활용하여 암 조직에 붕소의 uptake 효율을 높이고자 하였다.¹⁰⁹ 이러한 고밀도의 붕소를 포함하는 약물(mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate, BSH)은 2D 전달체인 LDH의 2차원 층 간으로 삽입(intercalation) 되어 BSH-LDH 나노하이브리드가 형성될 수 있으며 교모세포종 U87 세포가 이식된 모델에서 BSH-LDH 처리군의 종양 내 혈액 비율이 기존의 BSH 처리 군 대비 2시간 후 4.4배 높아지는 결과를 통해 BNCT에 대한 적용 가능성이 확인되었다. LDH 및 기타 clay 기반 약물 전달 시스템을 이용한 전략은 BNCT를 통한 암 치료의 유망한 치료 플랫폼으로 활용될 수 있을 것으로 평가된다. 그러나 충분한 *in-vivo* 독성 및 다양한 동물모델에서의 치료효과 입증 실험이 필요하며 이를 기반으로 하는 특히 확보가 국제적 경쟁력을 확보하는 길이라고 판단된다.

QDs가 우수한 생체 응용성을 보여주고 있지만, 특히 고농도에서 보여주는 생체 내 독성은 꼭 해결해야 할 난제 중에 하나이다. 물론 코어 이온의 유출을 방지하고 QDs의 안정성을 향상시키기 위해서는 다양한 표면보호 기술이 개발되었지만, 최대 효율을 나타내기에는 여전히 갈길이 멀다. 따라서, QDs를 생체 내에서 안전성이 입증된 나노의약으로 활용하기 위해서는 획기적인 새로운 방법을 개발할 필요가 있다.

또한, 주목할 가치가 있는 다른 연구 분야로는 탄소 재료이며, 이 중 대부분은 에너지 분야에 집중되어 있다.¹¹⁰⁻¹¹⁷ 그러나 탄소 나노구조 소재는 진단, 치료분야로 응용된 몇 가지 사례가 있지만, 기타 의료 분야로의 활용에는 한계가 있어 보인다. 의료기술 분야에서 탄소 복합체에 관한 주요 연구들을 [표 4]에 정리하였다. [표 4]에 잘 설계된 나노시스템은 진단치료 분야에 사용될 수 있을 것이며, 다양한 의료 응용분야에서 다면적 소재로서의 잠재력이 강조되고 있다.

[표 4] 다양한 형태의 탄소 나노구조체, 이들의 유도체, 및 진단치료(theranostics) 응용사례

	Graphene 기반 하이브리드	Fullerenes과 개질된 형태	Carbon Nanotubes 그리고 하이브리드	Carbon Quantum Dots
유도체	Mono-, bi-, multilayer graphene Graphene oxide(GO) 환원된 GO	C ₆₀ , C ₇₀ and others Endohedral metallofullerenes	Single-walled carbon nanotubes(SWCNTs) Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)	Graphene quantum dots Carbon quantum dots
개질 방법	산화-COOH: PEG, folic acid, chitosan-OH: Ether-carboxyl Cycloaddition 흡착에 의한 표면 코팅(비공유결합성) : Ni/Au Aptamers 치료 제제 Polymers(PEI) Fe ₃ O ₄ BSA, proteins	산화 Poly-hydroxylation and carboxylation PEGylation 특정 공유결합성 기능화: Glycosylation 양/음이온성 groups 란타넘 이온의 킬레이션 및 삼입(예 Gd ³⁺)	산화-COOH: -PEG, folic acid Cycloaddition 흡착에 의한 표면 코팅(비공유결합성): BSA, proteins Glycolipids Surfactants Fe ₂ O ₃ DNA PEGylated phospholipids Polysaccharides	공유결합성 코팅 amine-containing agents to oxygen-containing groups 란타넘 이온의 킬레이션(e.g., Eu ³⁺) Sol-gel 기술 N, S, P 원소로의 도핑, 무기나노 하이브리드 입자 (예 iron oxide,

	Graphene 기반 하이브리드	Fullerenes과 개질된 형태	Carbon Nanotubes 그리고 하이브리드	Carbon Quantum Dots
		Cyclodextrin 흡착 complex	표면 amination	zinc oxide, silica, and titania)
진단 치료 분야의 응용	약물/유전자 전달(drug/gene delivery)과 이미징(imaging), 광역학 치료(photodynamic therapy), 조직 공학(tissue engineering), 균 활성화(antibacterial activity), 바이오센싱(biosensing)	약물/유전자 전달(drug/gene delivery), 자기공명(magnetic resonance), 광음향(photoacoustic) 이미징 광열/광역학(photothermal/photodynamic) 치료, 효소 저항, 항산화제(antioxidants)	열음향 치료(photo-thermo-acoustic therapy), 자기공명(magnetic resonance) 이미징, 약물/유전자/peptide 전달(drug/gene peptide delivery), 바이오센싱(biosensing)	약물/유전자 전달(drug/gene delivery)과 이미징(imaging), 광역학 치료(photodynamic therapy), 바이오센싱(biosensing)
참고 문헌	117-122	123-126	127-132	127, 133-136

또한, 새로운 탄소-하이브리드 소재의 임상 적용 분야를 확장시키기 위해서는 소재의 안전성과 내구성을 증명하기 위한 장기 독성 및 안정성 분석이 함께 진행되어야 한다.

다양한 무기나노의약품이 진단치료 분야에서의 다양성을 갖고 있음에도 불구하고, 향후의 연구에서는 무기 NPs들의 장기간 생체 내 안전성과 생체 적합성에 중점을 둘 필요가 있다. 또한, 새로운 기능성 무기하이브리드 NPs은 광면역화학요법에 더하여 생체 내 이미징 기능까지 접목시킨 예에서 볼 수 있었던 바와 같이 환자에게 최대의 치료 및 진단효과를 보여줄 다기능성 소재로의 발전된 연구 개발이 요구되고 있다. 이러한 다양한 기능성 플랫폼 기술을 확립한 후에는 임상 적용 전에 향상된 물리·화학적 특성과 *in vivo* 대사에 대한 충분한 이해가 필수적으로 선행되어야 한다. 그리고 무기 NPs의 안전성과 안정성이 확보되었다면, 최종

연구개발 목표에 따라, 주사제로 개발하기 위해서는 NPs의 안정한 콜로이드 분산성에 주의를 기울여야 하고 경구제로 개발한다면 장내 멤브레인을 통한 흡수 기작 및 대사과정에 대한 이해가 필수적이다.

기존 연구에 비해 실제로 의약품 시장에서 진단 및 치료 목적으로 상용화된 무기나노의약품은 많지 않다. 그런 의미에서 무기나노의약품 시장은 블루 오션이라고 할 수 있다. 따라서 무기나노의약품의 상용화 측면에서 R/D에 더욱 노력한다면 더욱 큰 기회가 주어질 것이라고 판단된다.

앞으로 새로운 세대의 무기재료화학자들이 더 나은 미래를 위해 창의적인 전략을 제시한다면, 앞서 언급한 한계를 충분히 극복할 수 있을 것이라는 긍정적인 전망을 하여 본다.

참고문헌

- (1) Patrick, G.L.; An introduction to medicinal chemistry. Oxford university press, 7th Edition.
- (2) Tolomeu, H.V.; Fraga, C.A.M. Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Molecules*, 2023, 28(2), 838. DOI: 10.3390/molecules28020838
- (3) López-Gallego, F.; Salassa, L.; Catalysis Toward Metal-based Substrates: A new prospect for Inorganic Chemistry. *Chem Catalysis*, 2023, 3(2), DOI: 10.1016/j.checat.2022.10.035
- (4) Lee, D.; Shin, J.; Son, H.; Cheon, S.Y.; Lee, Y.; Park, J.; Koo, H. Organic and inorganic nanomedicine for combination cancer therapies. *Nanoscale Adv.* 2023, 5, 1600-1610. DOI: 10.1039/D3NA00043E
- (5) Teixidor, F.; Núñez, R.; Viñas, C.; Towards the Application of Purely Inorganic Icosahedral Boron Clusters in Emerging Nanomedicine. *Molecules*, 2023, 28(11), 4449. DOI: 10.3390/molecules28114449
- (6) Kumar, L.; Verma, S.; Utreja, D. P.; Kumar, D.; Overview of inorganic

nanoparticles: An expanding horizon in tumor therapeutics. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2023, 18(3), 343-363. DOI: 10.2174/1574892817666221005094423.

- (7) Gao, Q.; Tan, L.; Wen, Z.; Fan, D.; Hui, J.; Wang, P.P. Chiral Inorganic Nanomaterials: Harnessing Chirality-Dependent Interactions with Living Entities for Biomedical Applications. *Nano Res.* 2023, 15, 1, 651–661. DOI:10.1021/acsami.2c19291.
- (8) Fernandes, N.B.; Nayak, Y.; Garg, S.; Nayak, U.Y. Multifunctional engineered mesoporous silica/inorganic material hybrid nanoparticles: Theranostic perspectives. *Coordination Chem. Rev.* 2023, 478, 214977. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214977
- (9) Li, K.; Yu, Z.; Dovgaliuk, I.; Le Coeur, C.; Lütz-Bueno, V.; Leroy, E.; Brissault, B.; de Mimerand, Y.D.R.; Lepoitevin, M.; Serre, C.; Penelle, J. Polymer–metal–organic framework self-assembly (PMOFSA) as a robust one-step method to generate well-dispersed hybrid nanoparticles in water. *Chem. Comm.* 2023, 59(33), 4923-4926. DOI: 10.1039/D2CC06088D
- (10) Liu, M.; Gao, T.; Jiang, L.; Li, S.; Shi, B.; Li, F. Enhancing the biopharmaceutical attributes of atorvastatin calcium using polymeric and lipid-polymer hybrid nanoparticles: An approach for atherosclerosis treatment. *Biomed. Pharmacotherap.* 2023, 159, 114261. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114261
- (11) Song, H.; Ji, Y.; Zhu, Y.; Xia, J.; Hu, C.; Jin, Y.; Zhang, J.; Hu, Z.; and Dai, J. One-pot synthesized nano-heterostructure with dual-modal catalytic ROS generation ability for high-metastatic orthotopic osteosarcoma therapy. *Carbon*, 2023, 204, 196-210. DOI: 10.1016/j.carbon.2022.12.053
- (12) Si, P.; Lei, J.; Yang, C.; Zhang, P.; Li, X.; Zheng, S.; Li, Q.; Zhang, J. Mesoporous Hollow Manganese Doped Ceria Nanoparticle for Effectively Prevention of Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. *Int. J. Nanomed.* 2023, 2225-2238. DOI: 10.2147/IJN.S400467

- (13) Wu, Q.; Yang, L.; Zou, L.; Yang, W.; Liu, Q.; Zhang, A.; Cao, J.; Shi, G.; He, J.; Yang, X. Small Ceria Nanoclusters with High ROS Scavenging Activity and Favorable Pharmacokinetic Parameters for the Amelioration of Chronic Kidney Disease. *Adv. Healthc. Mater.* 2023, 11:e2300632. DOI: 10.1002/adhm.202300632.
- (14) Wu, H.; Ding, X.; Chen, Y.; Cai, Y.; Yang, Z.; Jin, J. Constructed Tumor-Targeted and MMP-2 Biocleavable Antibody Conjugated Silica Nanoparticles for Efficient Cancer Therapy. *ACS Omega.* 2023, 8(14), 12752-12760. DOI: 10.1021/acsomega.2c07949.
- (15) Eom, S.; Kim, M.H.; Yoo, R.; Choi, G.; Kang, J.H.; Lee, Y.J.; Choy, J.H. Dilute lattice doping of ^{64}Cu into 2D-nanoplates: Its impact on radio-labeling efficiency and stability for target selective PET imaging. *J. Mater. Chem. B*, 2022, 10(45), 9389-9399. DOI: 10.1039/D2TB01165D
- (16) Choy, J.H.; Kwak, S.Y.; Park, J.S.; Jeong, Y.J.; Portier, J. Intercalative nanohybrids of nucleoside monophosphates and DNA in layered metal Hydroxide. *J. Amer. Chem. Soc.* 1999, 121(6), 1399-1400. DOI: 10.1021/ja981823f
- (17) Choy, J.H.; Jung, J.S.; Oh, J.M.; Park, M.; Jeong, J.; Kang, Y.K.; Han, O.J. Layered double hydroxide as an efficient drug reservoir for folate derivatives. *Biomaterials*, 2004, 25(15), 3059-3064. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.09.083
- (18) Yang, J.H.; Han, Y.S.; Park, M.; Park, T.; Hwang, S.J. ; Choy, J.H. New inorganic-based drug delivery system of indole-3-acetic acid-layered metal hydroxide nanohybrids with controlled release rate. *Chem. Mater.* 2007, 19(10), 2679-2685. DOI: 10.1021/cm070259h
- (19) Kim, S.Y.; Oh, J.M.; Lee, J.S.; Kim, T.J.; Choy, J.H. Gadolinium (III) diethylenetriamine pentaacetic acid/layered double hydroxide nanohybrid as novel T1-magnetic resonant nanoparticles. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2008, 8(10), 5181-5184. DOI: 10.1166/jnn.2008.1337

- (20) Choi, G.; Lee, J.H.; Oh, Y.J.; Choy, Y.B.; Park, M.C.; Chang, H.C.; Choy, J.H. Inorganic-polymer nanohybrid carrier for delivery of a poorly-soluble drug, ursodeoxycholic acid. *Int. J. Pharmaceutics*. 2010, 402(1-2), 117-122. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.09.039
- (21) Kim, M.H.; Park, D.H.; Yang, J.H.; Choy, Y.B.; Choy, J.H. Drug-inorganic-polymer nanohybrid for transdermal delivery. *Int. J. pharmaceutics*, 2013, 444(1-2), 120-127. DOI: 0.1016/j.ijpharm.2012.12.043
- (22) Oh, Y.J.; Choi, G.; Choy, Y.B.; Park, J.W.; Park, J.H.; Lee, H.J.; Yoon, Y.J.; Chang, H.C.; Choy, J.H. Aripiprazole-Montmorillonite: A New Organic-Inorganic Nanohybrid Material for Biomedical Applications. *Chem-A Eur. J*, 2013, 19(15), 4869-4875. DOI: 10.1002/chem.201203384
- (23) Choi, G.; Kim, S.Y.; Oh, J.M.; Choy, J.H. Drug-Ceramic 2-Dimensional Nanoassemblies for Drug Delivery System in Physiological Condition. *J. Amer. Ceram. Soc.* 2012, 95(9), 2758-2765. DOI: 10.1111/j.1551-2916.2012.05219.x
- (24) Choi, G.; Piao, H.; Allothman, Z.A.; Vinu, A.; Yun, C.O.; Choy, J.H.. Anionic clay as the drug delivery vehicle: Tumor targeting function of layered double hydroxide-methotrexate nanohybrid in C33A orthotopic cervical cancer model. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11, 337-348, DOI: 10.2147/ijn.s95611
- (25) Kim, M.H.; Hur, W.; Choi, G.; Min, H.S.; Choi, T.H.; Choy, Y.B.; Choy, J.H. Theranostic Bioabsorbable Bone Fixation Plate with Drug-Layered Double Hydroxide Nanohybrids. *Adv. Healthc. Mater.* 2016, 5(21), 2765-2775. DOI: 10.1002/adhm.201600761
- (26) Park, C.G.; Choi, G.; Kim, M.H.; Kim, S.N.; Lee, H.; Lee, N.K.; Choy, Y.B.; Choy, J.H. Brimonidine-montmorillonite hybrid formulation for topical drug delivery to the eye. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8(35), 7914-7920. DOI: 10.1039/d0tb01213k
- (27) Yu, S.; Piao, H.; Rejinold, N.S.; Jin, G.; Choi, G.; Choy, J.H. Niclosamide-clay intercalate coated with nonionic polymer for enhanced bioavailability toward

- covid-19 treatment. *Polymers*, 2021, 13(7), 1044. DOI: 10.3390/polym13071044
- (28) Choi, G.; Piao, H.; Rejinold, N.S.; Yu, S.; Kim, K.Y.; Jin, G.W.; Choy, J.H. Hydrotalcite–niclosamide nanohybrid as oral formulation towards SARS-CoV-2 viral infections. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(5), 486. DOI: 10.3390/ph14050486
- (29) Piao, H.; Rejinold, N.S.; Choi, G.; Pei, Y.R.; Jin, G.W.; Choy, J.H. Niclosamide encapsulated in mesoporous silica and geopolymer: A potential oral formulation for COVID-19. *Microporous Mesoporous Mater.* 2021, 326, 111394. DOI: 10.1016/j.micromeso.2021.111394
- (30) Rejinold, N.S.; Piao, H.; Choi, G.; Jin, G.W.; Choy, J.H. Niclosamide-exfoliated anionic clay nanohybrid repurposed as an antiviral drug for tackling covid-19; oral formulation with tween 60/eudragit s100. *Clays. Clay Miner.* 2021, 6(5), 533-546. DOI: 10.1007/s42860-021-00153-6.
- (31) Rejinold, S.; Piao, H.; Choi, G.; Choy, J.H. Curcumin in exfoliated layered double hydroxide nanoparticles: Pre-clinical evaluation as lung cancer nanomedicine. *Colloids Surf. B, Biointerfaces*, 2023, 228, 113386. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2023.113386
- (32) Bisso, S.; Leroux, J.C. Nanopharmaceuticals: A focus on Their Clinical Translatability. *Int. J. Pharm.* 2020, 578, 119098, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119098.
- (33) Sekhon, B.S.; Kamboj, S.R. Inorganic nanomedicine--part 1. *Nanomedicine*. 2010 ;6(4):516-22. DOI: 10.1016/j.nano.2010.04.004.
- (34) 'Plenty of room' revisited, *Nat. Nanotechnol.*, 2009, 4, 781. DOI: 10.1038/nnano.2009.356
- (35) Hassan, S.; Prakash, G.; Ozturk, A.; Saghazadeh, S.; Sohail, M.F.; Seo, J.; Dockmeci, M.; Zhang, Y.S.; Khademhosseini, Evolution and Clinical Translation of Drug Delivery Nanomaterials, *Nano Today*, 2017, 15, 91-106. DOI: 10.1016/j.nantod.2017.06.008
- (36) Iijima, S. Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature*, 1991, 354, 56-58. DOI: 10.1038/354056a0

- (37) Kroto, H.W.; Allaf, A.W.; Balm, S.P. C60: Buckminsterfullerene, *Chem. Rev.* 1991, *91*(6), 1213-1235. DOI:10.1021/cr00006a005
- (38) Thakor, A.S.; Gambhir, S.S. Nanooncology: the future of cancer diagnosis and therapy, *CA Cancer J Clin.* 2013, *63*(6), 395-418. DOI: 10.3322/caac.21199
- (39) Chen, H.; Zhang, W.; Zhu, G.; Xie, J.; Chen, X. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nat Rev Mater.* 2017, *2*, 17024. DOI: 10.1038/natrevmats. 2017.24
- (40) Fan, W.; Yung, B.; Huang, P.; Chen, X. Nanotechnology for Multimodal Synergistic Cancer Therapy. *Chem Rev.* 2017, *117*(22), 13566-13638. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00258.
- (41) Huang, X.; Liu, Y.; Yung, B.; Xiong, Y.; Chen, X. Nanotechnology-enhanced no-wash Biosensors for In vitro Diagnostics of Cancer. *ACS nano*, 2017, *11*(6), 5238-5292. DOI: 10.1021/acsnano.7b02618
- (42) Bhatia, S.N.; Chen, X.; Dobrovolskaia, M.A.; Lammers, T. Cancer Nanomedicine, *Nat. Rev. Cancer*, 2022, *22*, 550-556. DOI: 10.1038/s41568- 022-00496-9
- (43) Ren, J.; Andrikopoulos, N.; Velonia, K.; Tang, H.; Cai, R.; Ding, F.; Ke, P.C.; Chen, C. Chemical and biophysical signatures of the protein corona in nanomedicine. *J. Am. Chem. Soc.* 2022, *144*(21), 9184-9205.
- (44) Mahajan, S.; Aalhat, M.; Guru, S.K.; Singh, P.K. Nanomedicine as a magic bullet for combating lymphoma. *J. Controlled Release*, 2022, *347*, 211-236. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.002.
- (45) Attia, N.F.; Abd El-Monaem, E.M.; El-Aqapa, H.G.; Elashery, S.E.; Eltaweil, A.S.; El Kady, M.; Khalifa, S.A.; Hawash, H.B.; El-Seedi, H.R. Iron oxide nanoparticles and their pharmaceutical applications. *Appl. Surf. Sci. Adv.* 2022, *11*, 100284. DOI: 10.1016/j.apsadv.2022.100284
- (46) Chabner B. Barnett Rosenberg: In memoriam (1924-2009). *Cancer Res* Exit Disclaimer. 2010, *70*, 428-429.
- (47) Cortie, M.B. The weird world of nanoscale gold. *Gold Bull.* 2004, *37*, 12-19. DOI: 10.1007/BF03215512
- (48) Amaldoss, M.J.N.; Yang, J.L.; Koshy, P.; Unnikrishnan, A.; Sorrell, CC.

Inorganic Nanoparticle-based Advanced Cancer Therapies: Promising Combination strategies. *Drug Discov Today*. 2022, 27(12), 103386. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.103386.

- (49) Jin, G.W.; Choi, G.; N, S.R.; Piao, H.; Ryu, Y.B.; Kwon, H.J.; Lee, I.C.; Choy, J.H. 2022. Orally administered niclosamide-based organic/inorganic hybrid suppresses SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*, pp.2022-07.
- (50) Wu, Y.; Zhou, M.; Lin, R.; Yu, L.; Zhang, X.; Xie, J. Acid-Responsive Macroporous Silica Nanoparticles for Bcl-2-Functional-Converting Peptide Release and Synergism with Celestrol for Enhanced Therapy against Resistant Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023, 15(25), 0427-30442. DOI: 10.1021/acsami.3c03670.
- (51) Liu, Y.; Qin, R.; Zaat, S.A.; Breukink, E.; Heger, M. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *JDR Clin Trans Res*. 2015, 1(3), 140. DOI: <http://dx.doi.org/10.18053/jctres.201503.002>
- (52) Bui, H.T.D.; Park, Y.; Jung, Y.M.; Chew, S.Y.; Yoo, H.S. Reactive oxygen species-responsive clicked assembly of gold nanoparticles to enhance photothermal therapy. *J. Mater. Chem. B*. 2023, DOI: <https://doi.org/10.1039/D3TB00500C>
- (53) Rajana, N.; Mounika A.; Chary, P. S.; Bhavana, V.; Urati, A.; Khatri, D.; Singh, S. B.; Mehra, N. K. Multifunctional hybrid nanoparticles in diagnosis and therapy of breast cancer. *JCR*. 2022, 352, 1024-1047. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.11.009
- (54) Roseland, M. E.; Dewaraja, Y. K.; Wong, K. K. Advanced imaging and theranostics in thyroid cancer. *Curr. Opin. Endocrinol Diabetes Obes*. 2022, 29(5), DOI: 10.1097/MED.0000000000000740
- (55) Wang, J.; Dong, Y.; Ma, P.; Wang, Y.; Zhang, F.; Cai, B.; Chen, P.; Liu, B. F. Intelligent Micro-/Nanorobots for Cancer Theragnostic. *Adv Mater*. 2022, 34(52), DOI: 10.1002/adma.202201051

- (56) Bulte, J. W. M. In vivo MRI cell tracking: Clinical studies. *Am. J. Roentgenol.* 2009, 193(2), 314-325, DOI: 10.2214/AJR.09.3107
- (57) Solanki, A.; Kim, J. D.; Lee, K. B. Nanotechnology for regenerative medicine: Nanomaterials for stem cell imaging. *Nanomed.* 2008, 3(4), 567-78, DOI: <https://doi.org/10.2217/17435889.3.4.567>
- (58) Gebel, E. Cell tracking in vivo with MRI. *Anal Chem.* 2006, 78(5), 1400, DOI: 10.1021/ac069368q
- (59) Nelson, N. R.; Port, J. D.; Pandey, M. K.; Use of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) via multiple imaging modalities and modifications to reduce cytotoxicity: An educational review. *Nanotheranostics.* 2020, 1(1), 105-135, DOI: 10.3390/jnt1010008
- (60) Zhang, Z.; Mascheri, N.; Dharmakumar, R.; Fan, Z.; Paunesku, T.; Woloschak, G., Li, D. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-labeled cells as an effective vehicle for tracking the GFP gene marker using magnetic resonance imaging. *Cytotherapy.* 2009, 11(1), 43-51, DOI: 10.1080/14653240802420243
- (61) Jasmin; Souza, G. T.; Louzada, R. A.; Rosado-de-Castro, P. H.; Mendez-Otero, R.; Carvalho, A. C. Tracking stem cells with superparamagnetic iron oxide nanoparticles: perspectives and considerations. *Int J Nanomedicine.* 2017, 12, 779-793, DOI: 10.2147/IJN.S126530.
- (62) Partlow, K. C.; Chen, J.; Brant, J. A.; Neubauer, A. M.; Meyerrose, T. E.; Creer, M. H. et al. ^{19}F magnetic resonance imaging for stem/progenitor cell tracking with multiple unique perfluorocarbon nanobeacons. *FASEB J.* 2007, 21(8), 1647-1654, DOI: 10.1096/fj.06-6505com
- (63) Garrigós, M. M.; Oliveira, F. A.; Nucci, M. P.; Mamani, J. B.; Dias, O. F. M.; Rego G. N. A.; Junqueira, M. S.; Costa, C. J. S.; Silva, L. R. R.; Alves, A. H.; Valle, N. M. E.; Marti, L.; Gamarra, L. F. Bioluminescence Imaging and ICP-MS Associated with SPION as a Tool for Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Homing and Engraftment Evaluation. *Pharmaceutics.* 2023, 15(3), doi: 10.3390/pharmaceutics15030828

- (64) Farias, P. M. A.; Santos, B. S.; Fontes, A.; Cesar, C. L. Semiconductor nanocrystals and fluorescence microscopy in biological labeling. *Modern research and educational topics in microscopy*, 2007.
- (65) Geurts, J.; Wagner, V. Raman analysis of embedded monolayers and quantum dots. *Phys. Status Solidi B*. 2005, *242*(13), 2644-2649, DOI: 10.1002/pssb.200541152
- (66) Walling, M. A.; Novak, J. A.; Shepard, J. R. E. Quantum dots for live cell and in vivo imaging. *Int. J. Mol. Sci.* 2009, *10*(2), 441-491, DOI: 10.3390/ijms10020441
- (67) Yamada, S.; Yukawa, H.; Yamada, K.; Murata, Y.; Jo, J. I.; Yamamoto, M.; Sugawara-Narutaki, A.; Tabata, Y.; Baba, Y. In Vivo Multimodal Imaging of Stem Cells Using Nanohybrid Particles Incorporating Quantum Dots and Magnetic Nanoparticles. *Sensors*. 2022, *22*(15), DOI: 10.3390/s22155705
- (68) Qian, X.; Peng, X. H.; Ansari, D. O.; Yin-Goen, Q.; Chen, G. Z.; Shin, D. M.; et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nat. Biotechnol.* 2008, *26*(1), 83-90, DOI: 10.1038/nbt1377
- (69) Kneipp, J.; Kneipp, H.; Kneipp, K. Two-photon vibrational spectroscopy for biosciences based on surface-enhanced hyper-Raman scattering. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, *103*(46), 17149-17153, DOI: 10.1073/pnas.0608262103
- (70) Shao, C.; Li, Z.; Zhang, C.; Zhang, W.; He, R.; Xu, J.; Cai, Y. Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer. *Mater. Today Bio.* 2022, *17*, DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100441
- (71) Liu, Z.; Zhou, D.; Yan, X.; Xiao, L.; Wang, P.; Wei, J.; Liao, L. Gold Nanoparticle-Incorporated Chitosan Nanogels as a Theranostic Nanoplatform for CT Imaging and Tumour Chemotherapy. *Int. J. Nanomedicine*. 2022, *17*, 4757-4772, DOI: 10.2147/IJN.S375999
- (72) Sebben, D.; Strohle, G.; Roy, P. S.; Li, H. Gold-nanoparticle-embedded hydrogel droplets with enhanced fluorescence for imaging and quantification of proteins

- in cells. *Mikrochim. Acta.* 2023, 190(4), DOI: 10.1007/s00604-023-05728-9
- (73) Huang, X., Jain, P. K.; El-Sayed, I. H.; El-Sayed, M. A. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers Med Sci.* 2008, 23(3), 217-228, DOI: 10.1007/s10103-007-0470-x
- (74) Yuan, Y. Y.; Liu, X. Q.; Wang, Y. C.; Wang, J. Gold nanoparticles stabilized by thermosensitive diblock copolymers of poly(ethylene glycol) and polyphosphoester. *Langmuir.* 2009, 25(17), 10298-10304, DOI: 10.1021/la 901120x
- (75) Kumar, D.; Moghiseh, M.; Chitcholtan, K.; Mutreja, I.; Lowe, C.; Kaushik, A.; Butler, A.; Sykes, P.; Anderson, N.; Raja, A. LHRH conjugated gold nanoparticles assisted efficient ovarian cancer targeting evaluated via spectral photon-counting CT imaging: a proof-of-concept research. *J. Mater. Chem. B.* 2023, 11(9), 1916-1928. DOI: <https://doi.org/10.1039/D2TB02416K>
- (76) Yang, M.; Gong, H.; Yang, D.; Feng, L.; Gai, S.; Zhang, F.; Ding, H.; He, F.; Yang, P. Research progress on rare earth up-conversion and near-infrared II luminescence in biological applications. *Chin Chem Lett.* 2023, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2023.108468>
- (77) Xie, Y.; Sun, G.; Mandl, G.A.; Maurizio, S. L.; Chen, J.; Capobianco, J. A.; Sun, L. Upconversion Luminescence through Cooperative and Energy-Transfer Mechanisms in Yb³⁺-Metal-Organic Frameworks. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62(4), DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202216269>
- (78) Chawla, V.; Sharma, S.; Singh, Y. Yttrium Oxide Nanoparticle-Loaded, Self-Assembled Peptide Gel with Antibacterial, Anti-Inflammatory, and Proangiogenic Properties for Wound Healing. *ACS Biomater. Sci. Eng. ACS BIOMATER SCI ENG*, 2023, 9(5), 2647-2662, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00134>
- (79) Nath, S. G.; Anila, E. Photoluminescence studies of non-toxic monoclinic yttrium oxide quantum dots synthesized at low temperature for live cell imaging applications. *Ceram. Int.* 2023, 49(8), 13200-13207. DOI: 10.1016/j.ceramint.2022.12.199

- (80) Sun, Y.; Chen, Y.; Tian, L.; Yu, Y.; Kong, X.; Zhao, J.; Zhang, H. Controlled synthesis and morphology dependent upconversion luminescence of NaYF₄: Yb, Er nanocrystals. *Nanotechnology* 2007, 18(27), 275609. DOI: 10.1088/0957-4484/18/27/275609
- (81) Katwal, R. A review: Properties and diverse applications of smart magnetic quantum dots. *Nano-Struct. Nano-Objects*. 2023, 35, 101001. DOI: 10.1016/j.nanoso.2023.101001
- (82) Michalet, X.; Pinaud, F. F.; Bentolila, L. A.; Tsay, J. M.; Doose, S.; Li, J. J.; Sundaresan, G.; Wu, A.; Gambhir, S.; Weiss, S. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. *science* 2005, 307(5709), 538-544. DOI: 10.1126/science.1104274
- (83) Somers, R. C.; Bawendi, M. G.; Nocera, D. G. CdSe nanocrystal based chem-/bio-sensors. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36(4), 579-591. DOI: 10.1039/B517613C
- (84) Alivisatos, A. P.; Gu, W.; Larabell, C. Quantum dots as cellular probes. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2005, 7, 55-76. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.7.060804.100432
- (85) Jamieson, T.; Bakhshi, R.; Petrova, D.; Pocock, R.; Imani, M.; Seifalian, A. M. Biological applications of quantum dots. *Biomaterials* 2007, 28(31), 4717-4732. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.014
- (86) Iyer, G.; Pinaud, F.; Tsay, J.; Weiss, S. Solubilization of quantum dots with a recombinant peptide from Escherichia coli. *Small* 2007, 3(5), 793-798. DOI: 10.1002/sml.200600516
- (87) Liu, W.; Howarth, M.; Greytak, A. B.; Zheng, Y.; Nocera, D. G.; Ting, A. Y.; Bawendi, M. G. Compact biocompatible quantum dots functionalized for cellular imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130(4), 1274-1284. DOI: 10.1021/ja076069p
- (88) Susumu, K.; Uyeda, H. T.; Medintz, I. L.; Pons, T.; Delehanty, J. B.; Mattoussi, H. Enhancing the stability and biological functionalities of quantum dots via

- compact multifunctional ligands. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, *129*(45), 13987-13996. DOI: doi.org/10.1021/ja0749744
- (89) Chen, Y.; Thakar, R.; Snee, P. T. Imparting nanoparticle function with size-controlled amphiphilic polymers. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*(12), 3744-3745. DOI: 10.1021/ja711252n
- (90) Carion, O.; Mahler, B.; Pons, T.; Dubertret, B. Synthesis, encapsulation, purification and coupling of single quantum dots in phospholipid micelles for their use in cellular and in vivo imaging. *Nat. Protoc.* 2007, *2*(10), 2383-2390. DOI: 10.1038/nprot.2007.351
- (91) Pinaud, F.; King, D.; Moore, H.-P.; Weiss, S. Bioactivation and cell targeting of semiconductor CdSe/ZnS nanocrystals with phytochelatin-related peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*(19), 6115-6123. DOI: 10.1021/ja031691c
- (92) Ying, J. Y.; Zheng, Y.; Selvan, S. T. Synthesis and applications of quantum dots and magnetic quantum dots. In *Colloidal Quantum Dots for Biomedical Applications III*, 2008, 6866, 9-13. DOI: 10.1117/12.784053
- (93) Zheng, Y.; Gao, S.; Ying, J. Y. Synthesis and cell-imaging applications of glutathione-capped CdTe quantum dots. *Adv. Mater.* 2007, *19*(3), 376-380. DOI: 10.1002/adma.200600342
- (94) Bailey, R. E.; Smith, A. M.; Nie, S. Quantum dots in biology and medicine. *Phys. E: Low-Dimens. Syst. Nanostructures.* 2004, *25*(1), 1-12. DOI: 10.1016/j.physe.2004.07.013
- (95) Smith, A. M.; Duan, H.; Mohs, A. M.; Nie, S. Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular and cellular imaging. *Adv. Drug. Delivery. Rev.* 2008, *60*(11), 1226-1240. DOI: 10.1016/j.addr.2008.03.015
- (96) Dubertret, B.; Skourides, P.; Norris, D. J.; Noireaux, V.; Brivanlou, A. H.; Libchaber, A. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 2002, *298*(5599), 1759-1762. DOI: 10.1126/science.1077194
- (97) Lidke, D. S.; Nagy, P.; Heintzmann, R.; Arndt-Jovin, D. J.; Post, J. N.; Grecco, H. E.; Jares-Erijman, E. A.; Jovin, T. M. Quantum dot ligands provide new

- insights into erbB/HER receptor-mediated signal transduction. *Nat. Biotechnol.* 2004, 22(2), 198-203. DOI: 10.1038/nbt929
- (98) Wu, X.; Liu, H.; Liu, J.; Haley, K. N.; Treadway, J. A.; Larson, J. P.; Ge, N.; Peale, F.; Bruchez, M. P. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 2003, 21(1), 41-46. DOI: 10.1038/nbt764
- (99) Gao, X.; Cui, Y.; Levenson, R. M.; Chung, L. W.; Nie, S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 2004, 22(8), 969-976. DOI: 10.1038/nbt994
- (100) Zhou, R.; Li, M.; Wang, S.; Wu, P.; Wu, L.; Hou, X. Low-toxic Mn-doped ZnSe@ ZnS quantum dots conjugated with nano-hydroxyapatite for cell imaging. *Nanoscale* 2014, 6(23), 14319-14325. DOI: 10.1039/C4NR04473H
- (101) Matthew Leevy, W. Quantum dot probes for bacteria distinguish Escherichia coli mutants and permit in vivo imaging. *Chem. Commun.* 2008, (20), 2331-2333. DOI: 10.1039/B803590C
- (102) Chen, L. L.; Zhao, L.; Wang, Z. G.; Liu, S. L.; Pang, D. W. Near-Infrared II Quantum Dots for In Vivo Imaging and Cancer Therapy. *Small* 2022, 18(8), 2104567. DOI: 10.1002/sml.202104567
- (103) Ali, M. K.; Javaid, S.; Afzal, H.; Zafar, I.; Fayyaz, K.; Ain, Q.; Rather, M. A.; Hossain, M. J.; Rashid, S.; Khan, K. A. Exploring the multifunctional roles of quantum dots for unlocking the future of biology and medicine. *Environ. Res.* 2023, 116290. DOI: 10.1016/j.envres.2023.116290
- (104) Du, H.; Yin, T.; Wang, J.; Jie, G. Multifunctional Photoelectrochemical Biosensor Based on ZnIn₂S₄/ZnS QDs@ Au-Ag-Reversed Photocurrent of Cu-Metal-Organic Framework Coupled with CRISPR/Cas-12a-Shearing for Assay of Dual Targets. *Anal. Chem.* 2023, 95(17), 7053-7061. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c00846
- (105) Xu, Y.; Niu, P.; Zhang, L.; Wen, Z.; Cheng, S.; Lyu, M.; Zhu, J. Tailoring multifunctional anions to inhibit methanol absorption on a CsPbBr₃ quantum

- dot surface for highly efficient semi-transparent photovoltaics. *Nanoscale* 2023, 15(22), 9691-9699. DOI: 10.1039/D3NR00602F
- (106) Ghomi, M.; Zare, E. N.; Alidadi, H.; Pourreza, N.; Sheini, A.; Rabiee, N.; Mattoli, V.; Chen, X.; Makvandi, P. A multifunctional bioresponsive and fluorescent active nanogel composite for breast cancer therapy and bioimaging. *Adv. Compos.* 2023, 6(1), 51. DOI: 10.1007/s42114-022-00613-0
- (107) Bhattacharjee, K.; and Prasad, B.L.; Surface functionalization of inorganic nanoparticles with ligands: a necessary step for their utility. *Chem. Soc. Rev.* 2023, 52, 2573-2595
- (108) Hirschbiegel, C.M.; Zhang, X.; Huang, R.; Cicek, Y.A.; Fedeli, S.; Rotello, V.M.; Inorganic nanoparticles as scaffolds for bioorthogonal catalysts. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2023, 195, 114730
- (109) Choi, G.; Jeon, I. R.; Piao, H.; Choy, J. H. Highly condensed boron cage cluster anions in 2d carrier and its enhanced antitumor efficiency for boron neutron capture therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2018, 28(27), 1704470. DOI: doi.org/10.1002/adfm.201704470
- (110) Wang, G.; Ahn, J.-h.; Yao, J.; Lindsay, M.; Liu, H.; Dou, S. Preparation and characterization of carbon nanotubes for energy storage. *J. Power Sources* 2003, 119, 16-23. DOI: 10.1016/S0378-7753(03)00117-4
- (111) Shi, K.; Ren, M.; Zhitomirsky, I. Activated carbon-coated carbon nanotubes for energy storage in supercapacitors and capacitive water purification. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2014, 2(5), 1289-1298. DOI: 10.1021/sc500118r
- (112) Muhulet, A.; Miculescu, F.; Voicu, S. I.; Schütt, F.; Thakur, V. K.; Mishra, Y. K. Fundamentals and scopes of doped carbon nanotubes towards energy and biosensing applications. *Mater. Today Energy* 2018, 9, 154-186. DOI: 10.1016/j.mtener.2018.05.002
- (113) Liu, C.; Cheng, H.-M. Carbon nanotubes for clean energy applications. *J. Phys. D: Appl. Phys* 2005, 38 (14), R231. DOI: 10.1088/0022-3727/38/14/R01
- (114) Frackowiak, E.; Beguin, F. Electrochemical storage of energy in carbon

- nanotubes and nanostructured carbons. *Carbon* 2002, 40(10), 1775-1787. DOI: 10.1016/S0008-6223(02)00045-3
- (115) Jyoti, J.; Gupta, T. K.; Singh, B. P.; Sandhu, M.; Tripathi, S. K. Recent advancement in three dimensional graphene-carbon nanotubes hybrid materials for energy storage and conversion applications. *J. Energy Storage* 2022, 50, 104235. DOI: 10.1016/j.est.2022.104235
- (116) Kachhi, B., Singh, K. K., Singh, A.; Sharma, D. K. Role of Carbon Nanotubes as Energy Storage Materials. *Int. J. New. Chem.* 2022, 9(3), 348-360, DOI: 10.22034/IJNC.2021.3.4.
- (117) He, J.H. and Abd Elazem, N.Y., 2022. The carbon nanotube-embedded boundary layer theory for energy harvesting. *Facta Universitatis, Series: Mech. Eng.* 20(2), 211-235, DOI: <https://doi.org/10.22190/FUME220221011H>
- (118) Bitounis, D.; Ali-Boucetta, H.; Hong, B. H.; Min, D. -H.; Kostarelos, K. Prospects and Challenges of Graphene in Biomedical Applications. *Adv. Mater.* 2013, 25(16), 2258–2268, DOI: 10.1002/adma.201203700
- (119) Bianco, A. Graphene: Safe or Toxic? The Two Faces of the Medal. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52(19), 4986-4997, DOI: 10.1002/anie.201209099
- (120) Wang, Y.; Zhang, S.; Xu, T.; Zhang, T.; Mo, Y.; Liu, J.; Yan, L.; Xing, F. Ultra-sensitive and ultra-fast detection of whole unlabeled living cancer cell responses to paclitaxel with a graphene-based biosensor. *Sens. Actuators B Chem.* 2018, 263, 417-425, DOI: 10.1016/j.snb.2018.02.095
- (121) Arkowski, J.; Obremska, M.; Kędzierski, K.; Sławuta, A.; Wawrzyńska, M. Applications for graphene and its derivatives in medical devices: Current knowledge and future applications. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020, 29(12), 1497-1504, DOI: 10.17219/acem/130601
- (122) Chung, S.; Revia, R. A.; Zhang, M. Graphene Quantum Dots and Their Applications in Bioimaging, Biosensing, and Therapy. *Adv. Mater.* 2021, 33(22), DOI: 10.1002/adma.201904362
- (123) Fusco, L.; Gazzì, A.; Peng, G.; Shin, Y.; Vranic, S.; Bedognetti, D.; Vitale,

- F.; Yilmazer, A.; Feng, X.; Fadeel, B.; et al. Graphene and other 2D materials: A multidisciplinary analysis to uncover the hidden potential as cancer theranostics. *Theranostics*. 2020, 10(12), 5435-5488, DOI: 10.7150/thno.40068
- (124) Liu, J.; Ohta, S.; Sonoda, A.; Yamada, M.; Yamamoto, M.; Nitta, N.; Murata, K.; Tabata, Y. Preparation of PEG-conjugated fullerene containing Gd³⁺ ions for photodynamic therapy. *J. Control. Release*. 2007, 117(1), 104-110, DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.10.008
- (125) Chen, Z.; Ma, L.; Liu, Y.; Chen, C. Applications of Functionalized Fullerenes in Tumor Theranostics. *Theranostics*. 2012, 2(3), 238-250, DOI: 10.7150/thno.3509
- (126) Sharma, S. K.; Chiang, L. Y.; Hamblin, M. R. Photodynamic therapy with fullerenes in vivo: Reality or a dream? *Nanomedicine*. 2011, 6(10), 1813-1825, DOI: 10.2217/nnm.11.144
- (127) Cataldo, F.; Da Ros, T. Carbon Materials: Chemistry and Physics. In *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Vol. 1; Springer, 2008.
- (128) Alam, A.; Wan, C.; McNally, T. Surface amination of carbon nanoparticles for modification of epoxy resins: Plasma-treatment vs. wet-chemistry approach. *Eur. Polym. J.* 2017, 87, 422-448, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.10.004>
- (129) Liu, Z.; Tabakman, S.; Welsher, K.; Dai, H. Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. *Nano Res.* 2009, 2(2), 85-120, DOI: 10.1007/s12274-009-9009-8
- (130) Marchesan, S.; Kostarelos, K.; Bianco, A.; Prato, M. The winding road for carbon nanotubes in nanomedicine. *Mater. Today*. 2015, 18(1), 12-19, DOI: 10.1016/j.mattod.2014.07.009
- (131) Golubewa, L.; Timoshchenko, I.; Romanov, O.; Karpicz, R.; Kulahava, T.; Rutkauskas, D.; Shuba, M.; Dementjev, A.; Svirko, Y.; Kuzhir, P. Single-walled carbon nanotubes as a photo-thermo-acoustic cancer theranostic agent:

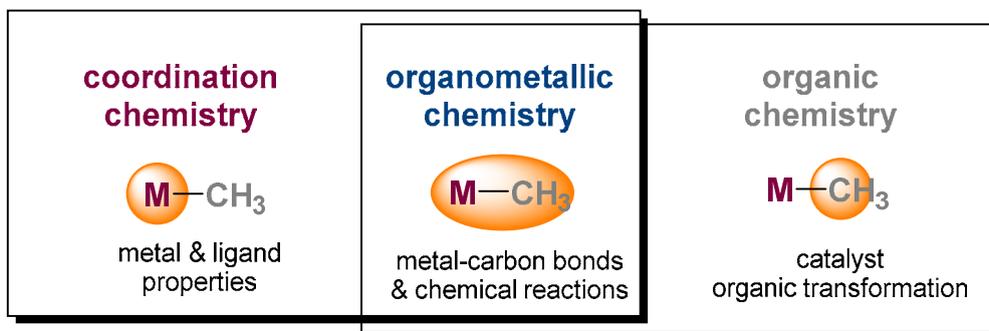
- Theory and proof of the concept experiment. *Sci. Rep.* 2020, 10(1), DOI: 10.1038/s41598-020-79238-6
- (132) Choi, J. H.; Nguyen, F. T.; Barone, P. W.; Heller, D. A.; Moll, A. E.; Patel, D.; Boppert, S. A.; Strano, M. S. Multimodal Biomedical Imaging with Asymmetric Single-Walled Carbon Nanotube/Iron Oxide Nanoparticle Complexes. *Nano Lett.* 2007, 7, 861-867, DOI: 10.1021/nl062306v
- (133) Wang, Y.; Hu, A. Carbon quantum dots: Synthesis, properties and applications. *J. Mater. Chem. C* 2014, 2(34), 6921-6939, DOI: 10.1039/c4tc00988f
- (134) Liu, J.; Li, R.; Yang, B. Carbon Dots: A New Type of Carbon-Based Nanomaterial with Wide Applications. *ACS Cent. Sci.* 2020, 6, 2179-2195, DOI: 10.1021/acscentsci.0c01306
- (135) Chung, S.; Revia, R.A.; Zhang, M. Graphene Quantum Dots and Their Applications in Bioimaging, Biosensing, and Therapy. *Adv. Mater.* 2021, 33(22), DOI: 10.1002/adma.201904362
- (136) Zhao, C.; Song, X.; Liu, Y.; Fu, Y.; Ye, L.; Wang, N.; Wang, F.; Li, L.; Mohammadniaei, M.; Zhang, M.; et al. Synthesis of graphene quantum dots and their applications in drug delivery. *J. Nanobiotechnol.* 2020, 18(1), DOI: 10.1186/s12951-020-00698-z

제9장 유기금속화학의 동향과 전망

이은성*

I. 유기금속화학 개요

유기금속화학은 유기 분자와 금속 간의 상호작용을 통해 결합하는 화합물을 연구하는 학문으로, 유기화학과 무기화학의 경계에 해당한다. 화합물 내에서 금속과 탄소 사이의 화학 결합과 화학 반응의 거동에 주로 초점을 두며, 이를 통해 유기 금속 화합물의 특성과 행동을 이해한다. 유기금속 화합물은 탄소-금속 결합이 하나 이상 존재하는 화합물로 정의된다[그림 1].¹ 탄화 수소를 포함하지 않는 이산화탄소(CO₂), 금속 카르보닐(CO), 시안화물(CN), 탄화물 등 금속-탄소 결합을 가지는 화합물도 유기금속 화합물에 포함된다. 또한, 유기금속 화합물은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속 뿐만 아니라 붕소(B), 실리콘(Si), 셀레늄(Se)과 같은 준금속도 포함되며, 더 나아가 란타나이드, 악티나이드 금속도 포함될 수 있다. 유기 금속 화합물의 특성과 행동은 포함된 금속의 종류에 따라 영향을 받는다. 예를 들어, Gilman 시약(Li, Cu) 및 Grignard 시약(Mg)과 같은 화합물은 특정한 금속에



[그림 1] 무기화학과의 경계에 있는 유기금속화학

* 포항공과대학교 교수

의해 고유한 특성과 반응성을 나타낸다. 예를 들어, 테트라카르보닐 니켈($\text{Ni}(\text{CO})_4$)은 전이 금속을 포함하는 유기금속 화합물의 한 예이다.

유기금속 화합물은 효소나 헤모글로빈과 같은 생물학적 시스템에서도 발견되며, 생물학적 기능도 가지고 있다. 이러한 화합물의 특성과 행동을 연구하는 것이 유기금속 화학의 일부이며, 유기화학, 무기화학, 생물학, 물리학 등 여러 과학 분야와 교차하는 광범위한 분야이기도 하다. 이는 유기금속 화합물의 다양한 특성과 응용 분야를 반영하며, 향후 연구를 통해 새로운 기능과 응용 분야가 계속 발전될 것으로 예상된다.¹⁻³

유기금속 화합물의 중요성은 다양한 응용 분야와 사회 및 산업에 큰 영향을 미친다.

(I) **촉매:** 유기금속 화합물은 다양한 산업 공정에서 촉매로 사용되어 첨단 소재, 의약품 및 화학물질 합성에 핵심적인 역할을 한다. 이는 반응 효율과 제품 형성의 정밀도를 높이는 데 기여한다.

(II) **반응 개발을 통한 물질 합성:** 유기금속 화합물은 새로운 물질을 합성하는데 매우 중요하며, 복잡한 구조나 이전에는 얻을 수 없었던 물질을 만들 수 있게 한다. 이는 신약 개발과 고성능 소재 개발 등 다양한 분야에서 활용된다.

(III) **생명과학과의 교차점:** 유기금속 화합물은 생화학 반응에 필수적인 금속 원자가 포함되어 있다. 이러한 화합물을 연구함으로써 생명체의 화학 반응을 더 깊이 이해하고 새로운 의학적 접근 방식이 가능하다.

(IV) **환경 친화적 기술:** 유기금속 기반 촉매는 친환경 공정 개발에 중요한 역할을 한다. 반응 조건의 조정, 부산물 최소화, 원료 사용 최적화 등을 통해 환경에 미치는 영향을 줄일 수 있기 때문이다.

결론적으로, 유기금속 화학은 우리 삶과 깊이 연관되어 있기 때문에, 이 분야의 발전은 인류의 복지에 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다.^{3,4}

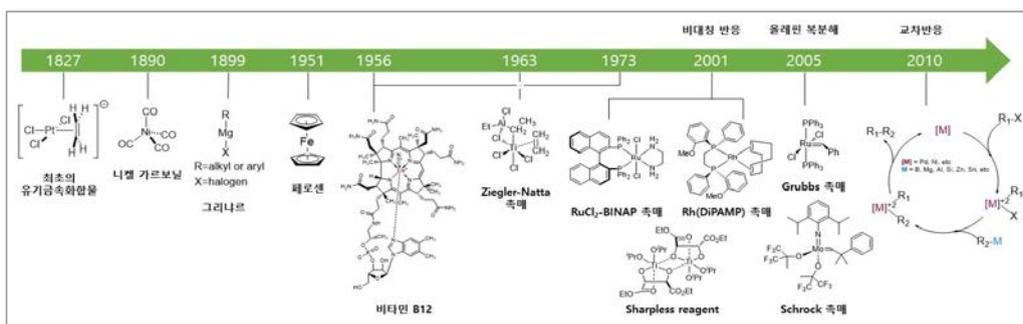
II. 유기금속의 역사

최초의 유기금속 화합물은 1827년에 W. C. Zeise에 의해 합성된 백금 화합물이

다. Zeise는 산화수 4가 염화백금과 산화수 2가 염화백금을 에탄올에 환류시킨 후 염화 포타슘 용액을 첨가하여, 노란색 바늘 모양의 결정을 얻었으며, 이는 나중에 Zeise 염으로 알려지게 되었다. Zeise는 이 화합물이 에틸렌 기를 포함하고 있다고 주장했는데,⁵ 이 주장은 K. Birnbaum의 실험으로 명확하게 입증되기 전까지 인정되지 않았다.⁶ 1867년에는 일산화탄소(CO)를 리간드로 사용하는 다른 유기금속 화합물인 염화백금(PtCl_2) 복합체가 보고되었으며, 1890년에는 Mond가 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 를 합성하고 보고했다.⁷ 이 화합물은 니켈 정제를 위해 상업적으로 유용하게 사용되었다. 가장 널리 알려진 그리냐르 시약(RMgX)은 Barbier와 Grignard가 마그네슘과 알킬 할로젠화물($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{X}$) 간의 반응으로 합성한 것이 최초의 예이다.^{8,9} 1951년에는 Kealy와 Pauson이 사이클로펜타디엔 브로마이드에서 풀발렌을 합성하려는 시도에서 중요한 발견을 했는데, $\text{C}_5\text{H}_5\text{MgBr}$ 을 FeCl_3 와 반응시켜 풀발렌 대신 $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Fe}$ 라는 주황색 고체를 얻었다. 이후 이 화합물은 페로센이라고 명명되었고, 안정적인 화합물로서 분해되지 않고 공기 중에서 승화할 수 있으며, 촉매 수소화 및 Diels-Alder 반응에 저항하는 특징을 가졌다.¹⁰ 이러한 화합물들의 중요성은 1950년대에 분자 궤도 이론(molecular orbital theory)이 활발히 논의되기 시작하면서 알려지게 되었고, 구조 분석을 통해서 명확하게 확정되었다.^{1,3}

1956년에는 X선 회절을 통해 페로센의 구조가 밝혀지면서 새로운 샌드위치 화합물의 합성이 가능해지고, 현대 유기금속 화학이 시작되었다고 할 수 있다.¹¹ 1957년에는 J. L. Spier가 올레핀에 실리콘 화합물을 첨가하는 백금 촉매 수소실리콘 첨가 반응을 개발하였고,¹² 1959년에는 H.C. Brown이 붕소 화합물을 이용한 첨가 반응을 개발하였다.¹³ 1956년에 D. C. Hodgkin은 X-선 회절을 사용하여 금속 코발트가 배위하고 있는 조효소 B12의 구조를 규명하였는데,¹⁴ 이 연구는 그로부터 17년 후인 1973년 R. B. Woodward가 조효소 B12를 인공적으로 합성하는 데 중요한 역할을 했다.¹⁵ 1956년에 K. Ziegler와 G. Natta는 티타늄 촉매를 발견하고 이를 사용하여 프로필렌으로부터 입체 특이적인 고분자를 제조하는 방법을 개발했다. 이 촉매는 이후 다양한 폴리올레핀의 상업적 생산에 사용되었으며, 세계에서 가장 많이 사용되는 플라스틱 및 화학 제품 생산에 중요한 역할을 하고 있다. 1961년에는 L. Vaska가 이리듐 카르보닐 화합물인 바스카 화합물을 합성하여 산화 첨가 반응을 연구하였고, 1966년에는 로듐(I) 포스핀 화합물인 Wilkinson 금속

촉매를 제조하여 균질 수소화 반응의 시작을 알렸다.^{16,17} 1971년에는 Monsanto사가 로듐 촉매를 사용하여 알코올과 이산화탄소로부터 대량의 아세트산을 생산했으며, 1975년에는 DuPont사가 니켈 촉매를 사용하여, 부타디엔을 시안화수소로 시안화하여 나일론과 같은 폴리아미드의 원료인 아디포니트릴을 생산하는 공정을 개발했다. 1982년에는 전이 금속 화합물로부터 탄소-수소 및 탄소-탄소 결합이 분해될 수 있다는 사실이 발견되어 유기금속 화학의 경계를 넓혔다. 2001년에는 R. Noyori가 케톤과 관련된 작용기의 거울상 선택적 환원 방법론을 개발하여 노벨상을 수상했다.¹⁸ BINAP-Ru 할로겐화물과 카르복실레이트를 기반으로 한 촉매를 사용하여 케톤의 비대칭 수소화 반응을 개발하였다. 2005년 노벨 화학상 수상자인 Y. Chauvin, R. H. Grubbs 및 R. R. Schrock은 탄소-탄소 이중 결합의 절단 및 재생을 통해 알켄 분자를 재분배하는 유기 반응, 즉 올레핀 복분해 반응을 개발했다.^{19,20} 2010년 노벨상 수상자인 Suzuki, R. F. Heck, E. Negishi는 봉산과 유기할라이드가 결합하고 촉매가 팔라듐(0) 착물인 교차 결합 반응으로 분류되는 유기 반응인 Suzuki 반응, 불포화 할로겐화물과 알켄이 염기와 팔라듐 촉매의 존재 하에서 치환된 알켄을 형성하는 Heck 반응, 그리고 아연 유기금속화합물을 이용한 교차 반응인 Negishi 반응을 개발하였다.²¹⁻²³



[그림 2] 유기금속화학의 연대표

다음은 유기금속 화학의 역사에서 일어난 주요 사건을 타임라인으로 정리하였다.

1827년: William Christopher Zeise가 최초의 유기금속화합물을 합성

1890년: Ludwig Mond가 니켈 카르보닐을 발견

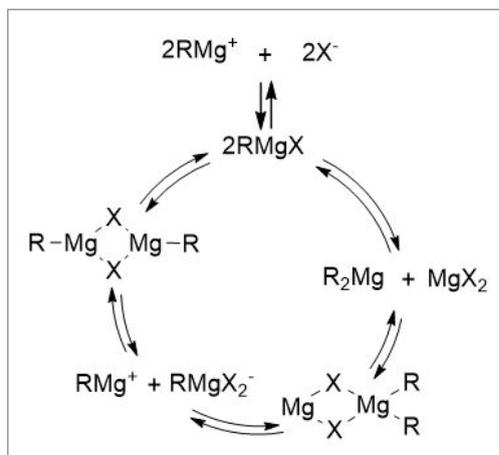
1899년: Barbier와 Grignard가 그리냐르의 시약을 합성

- 1951년: Kealy와 Pauson이 페로센을 합성
 1956년: Hodgkin이 비타민 B12의 구조를 보고(1964년 노벨상 수상)
 1963년: Ziegler와 Natta가 중합 반응을 가속화 방법 개발
 1973년: Woodward가 비타민 B12를 합성
 2001년: 유기금속촉매를 이용한 비대칭 수소화 및 산화 반응 개발 노벨상 수상
 (Noyori, Knowles, Sharpless)
 2005년: π -결합 복분해 반응 개발 및 메커니즘에 대한 연구 노벨상 수상
 (Chauvin, Grubbs, Schrock)
 2010년: 팔라듐 촉매 교차 결합 반응에 대한 연구로 노벨상 수상(Heck, Negishi,
 Suzuki)

이러한 연구들은 유기금속 화학의 발전과 현대적인 응용에 큰 영향을 미쳤다고 할 수 있다.

III. 유기금속 화합물의 합성 및 분석

유기금속 화합물은 일반적으로 간단한 원리를 기반으로 합성이 가능하다. 기본 아이디어는 유기 할로젠화물과 활성이 큰 저산화 금속이 반응하여 유기금속 화합물을 합성할 수 있다는 것이다. 예를 들어, 그리냐르 화합물은 에테르 기반 용매에서 유기 할로젠화물과 마그네슘 금속의 반응으로 생성되며 용액 속에서 다양한 시약들이 평형상태로 존재한다고 알려졌다[그림 3].^{8,9} 마그네슘 표면의 보호용 산화 마그네슘 층을 제거하기 위해 일반적으로 수은이나 요오드를 사용하여 마그네슘을 활성화시켜야 한다. 길만(Gilman) 시약은 리튬과 구리로 구성된 화합물로, 일반적으로



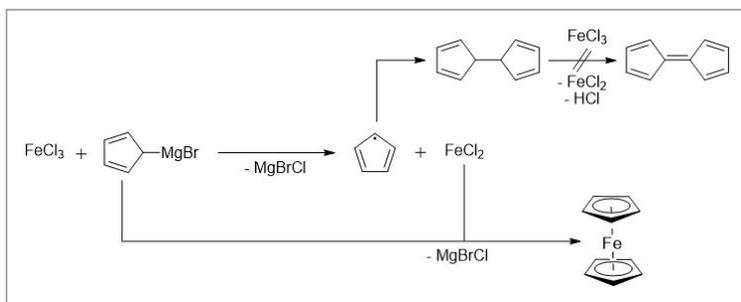
[그림 3] 그리냐르 시약 평형

R_2CuLi 로 표기되며 그리냐르 시약의 표지를 위해서 사용된다.²⁴

금속 카르보닐의 합성은 몬드와 히버의 단핵 금속 카르보닐과 동종 및 이종 금속 카르보닐 클러스터 제조 이후에 많은 발전이 있었다.⁷ 일부 금속 카르보닐은 금속과 일산화탄소를 직접 반응시켜 합성할 수 있다. 니켈 테트라카르보닐과 철 펜타카르보닐은 미세하게 분산된 금속과 일산화탄소의 반응으로 합성된다. 일부 금속 카르보닐은 금속 알킬 화합물로 구리, 알루미늄, 트리에틸알루미늄 등을 사용하여 금속 할로겐화물을 일산화탄소의 고압 하에서 환원하여 합성한다.

페로센은 1950년대에 여러 연구 그룹에 의해 합성되었다. 그 후 페로센 합성을 위한 다양한 방법이 개발되었다. 산업적으로 페로센은 철(II) 에톡사이드와 사이클로펜타디엔의 반응에 의해 합성된다. 필요한 철(II) 에톡사이드는 무수 에탄올에서 금속 철의 전기 화학적 산화에 의해 생성된다.^{25,26} 철(I) 에톡사이드와 시클로펜타디엔의 반응은 에탄올을 부산물로 생성하기 때문에 에탄올이 전체 반응의 촉매 역할을 하며, 순수 반응은 $Fe + 2C_5H_6 \rightarrow H_2 + Fe(C_5H_5)_2$ 로 표시될 수 있다 [그림 4].²⁷

많은 화학자들이 다양한 촉매, 리간드, 새로운 결합 및 분자 구조를 조사함으로써 현대 유기 금속 화합물 합성 방법이 계속 발전하고 있다. 이러한 화합물은 고유한 물리적, 화학적 특성을 가지고 있어 광범위한 응용 분야에 사용된다. 또한, 새로운 반응 경로를 모색하여 약물 및 물질의 새로운 합성 방법을 개발하는 연구도 계속되고 있다. 유기금속 화합물 합성은 간단하고 효율적인 방법을 통해 다양한 유기금속 화합물을 합성하는 것을 큰 목표로 한다. 이를 위해 화학자들은 촉매, 리간드, 반응 조건 등을 최적화하고 원하는 유기금속 화합물을 효과적으로 합성하기 위한 전략을 개발해나가고 있다.



[그림 4] 그리냐르시약을 이용한 페로센의 합성

유기금속 화합물을 경제적으로 합성하기 위해서는 화학 반응을 가속화하고 특정 방향으로 유도하는 촉매가 필요하다. 많은 경우 촉매

의 선택은 반응의 효율성과 선택성을 결정하는 역할을 하며, 리간드는 중심 금속과 나머지 화합물을 결합시키는 역할을 한다. 리간드의 선택과 설계는 유기금속 화합물의 합성과 특성에 큰 영향을 미친다. 특정 리간드는 반응의 선택성과 효율성을 향상시킬 수 있다. 유기금속 화합물은 현대 합성 방법론에서 새로운 화학 결합을 활성화하고 생성하는 데 핵심적인 역할을 한다. 전이 금속 착물은 새로운 합성 경로를 설계하는 데 가장 강력한 도구 중 하나이며, 유기 반응을 촉매할 수 있는 능력을 가지고 있다. 특히 N-헤테로사이클릭 카빈(NHC)은 전자 및 입체 특성을 조절하기 쉬워서 효율적인 촉매 합성의 리간드로 사용되며, Grubbs 및 Hoveyda-Grubbs 촉매 등의 개발에 중요한 역할을 했다.²⁸

복잡한 유기 화합물의 합성에는 다양한 유기금속 시약이 사용된다. 이러한 시약들은 일반적으로 전이 금속을 기반으로 하며, 새로운 화학 결합을 형성하는 데 중요한 역할을 한다.²⁹ 유기금속 화합물을 합성하는 최신 전략은 반응의 효율성과 선택성을 높이고, 새로운 반응 경로를 찾고, 환경 친화적인 방법을 사용하는 데 초점을 맞추고 있다. 유기금속 화합물은 연구 및 특성 파악을 위해 많은 과학 이론과 기술이 필요한 복잡한 구조를 가지고 있다. 분광학 분석 방법은 연구자들이 이러한 화합물의 구성, 구조 및 기타 필수적인 특징에 대한 통찰력을 얻기 위해 주로 사용되는 방법 중 하나이다.³

X-선 결정학은 고체 유기금속 화합물의 구조를 결정하는 가장 강력한 분석 방법이다. 이 방법은 분자의 삼차원 구조에 대한 풍부한 정보를 제공한다. 다만, 이 분석 방법은 신중하게 수행되어야 하는데, 결정이 합성된 유기금속 화합물 전체의 구조와 동일한지 확인하고, 고체 상태의 구조가 용액상에 있는 물질의 구조와 일치하는지 확인하는 것이 중요하기 때문이다.

적외선 분광법은 분자의 진동 운동을 연구하는 데 중요한 역할을 하며, 분자의 구조에 대한 중요한 단서를 제공한다. 핵자기 공명 분광법(NMR)은 용액의 구조를 결정하는 또 다른 강력한 분석 방법이다. 이 방법은 특정 원자핵의 자기적 특성을 기반으로 하며, 용액 NMR 외에도 “매직 앵글” 회전 기법을 사용하여 고체 NMR 스펙트럼을 얻을 수 있으며, 이를 통해 용액에서 고체로 전환할 때 구조적 변화를 확인할 수 있다.

유기금속 화합물의 산화 환원 반응에 대한 연구로 인해 전기화학, 특히 순환 전

압 측정법(cyclic voltammetry)에 대한 관심이 높아졌다. 이 분석 방법은 시료 복합체 용액에 가해지는 전압을 선형 속도로 증가시켰다가 감소시키는 주기를 반복적으로 수행하며, 통과된 전류의 결과 데이터는 산화 및 환원 파를 중심으로 화합물의 산화 환원 전위에 대한 중요한 정보를 제공한다.

질량 분석법은 유기금속 화합물의 분자량을 직접 측정할 수 있는 수단을 제공한다. 이 분석 방법은 화합물의 분자량을 식별하고, 화합물 내 다양한 원소의 성질과 수를 결정할 수 있으므로 다른 분광학적 방법과 함께 사용할 때 효과적인 방법이다.

IV. 유기금속 화합물의 반응성 및 결합

유기금속 화학 분야에서 금속과 리간드 사이의 결합은 유기금속 화합물의 구조, 특성 및 반응성에 큰 영향을 미치는 핵심적인 요소이다. 금속-리간드 결합의 특성을 이해하기 위해서는 전자 계수라는 개념을 포함한 전자의 분배를 이해하는 것이 매우 중요하다. 유기금속 화합물의 전체 구조와 반응성은 주로 중심 금속 원자를 둘러싼 리간드의 전자 수에 의해 결정될 수 있다. 전자 계수는 금속 착물의 안정성, 반응성 및 기하학적 구조를 예측하는 데 유용한 도구다. 전자 계수에는 유효 원자 수(effective atomic number, EAN) 규칙과 18전자 규칙이라는 두 가지 기본 규칙이 적용된다.

유효 원자 수 규칙은 금속의 전자 수와 리간드에 의해 기증된 전자 수를 더하면 총 전자 수가 불활성 기체의 전자 수와 일치한다는 원칙이다. 이 규칙은 특히 복합체의 안정성을 평가할 때 유용하다. 반면, 18전자 규칙은 주로 전이 금속의 원자가 전자와 리간드로부터 이동된 전자에 초점을 맞춘다. 이 규칙은 원자가 전자의 총 수가 18개일 때 착물이 가장 안정하며 주기율표에서 가장 가까운 불활성 기체와 유사한 성질을 갖는다고 가정한다[그림 5].

금속 주위의 전자 개수를 고려하는 방법은 크게 두 가지가 있다. 방법 A는 금속의 산화수를 고려하여 d 오비탈 전자의 수를 결정하는 것이다. 반대로 방법 B는 금속의 원자가가 0인 것으로 간주하면서 유기금속 화합물의 총 전하를 고려하는

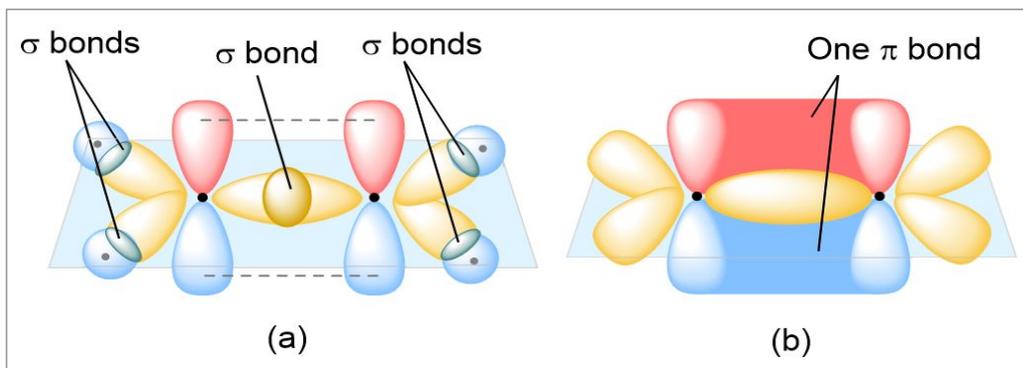
것이다. 전자 개수를 계산하는 것은 산화 수가 명확한 경우 더 간단하지만, 산화 수가 복잡한 경우에는 방법 B가 더 쉽게 문제를 해결할 수 있다. 어느 방법을 사용하더라도 동일한 총 원자가 전자 수로 수렴한다. d 오비탈 전자 수는 유기금속 착물의 특성을 결정하는 데 핵심적인 역할을 한다. 원자가 0인 전이 금속의 경우, 그룹 번호가 d 전자 수와 직접 대응되므로 계산이 상대적으로 간단하다. 이 번호는 금속의 산화 수가 알려져 있지 않아도 유도할 수 있다[그림 5].

유효 원자 수(EAN)	18 전자 규칙 (18 electron rule)
$\text{Co(III)} + 6 \text{NH}_3$ $24 + 6 \times 2 = 32$ (Kr의 전자수와 동일)	$\text{Co(III)} + 6 \text{NH}_3$ $6 + 6 \times 2 = 18$
$\text{Pd(0)} + 4 \text{PPh}_3$ $46 + 4 \times 2 = 54$ (Xe의 전자수와 동일)	$\text{Pd(0)} + 4 \text{PPh}_3$ $10 + 4 \times 2 = 14$

[그림 5] $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ 화합물 및 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 화합물의 유효 원자 수 규칙과 18전자 규칙 예시

유기금속 화학에서 금속과 리간드 사이의 결합은 원자 및 분자 궤도, 전자 수용체, 중요한 그룹 간 상호 작용 등으로 설명된다.^{1,30} 이러한 결합의 강도, 유형 및 방향성은 금속과 리간드의 특성에 의해 영향을 받을 수 있다. 유기금속 화합물에서 금속-리간드 결합은 일반적으로 공유 결합으로 분류되며, 이러한 결합은 크게 시그마 결합과 파이 결합 두 가지 유형으로 나뉜다[그림 6]. 시그마 결합은 유기금속 화합물에서 가장 강력하고 일반적인 결합 유형이며, 리간드가 금속의 비어있는 궤도에 전자를 줄 때 형성된다. 반면 파이 결합은 원자 궤도가 옆으로 겹치는 것을 포함하며, 금속이 리간드에게 전자를 주는 “백본딩”을 형성할 수 있다. 이러한 결합은 많은 유기금속 반응에서 중요한 역할을 하며, 금속-탄소 및 금속-질소 이중 및 삼중 결합의 특징이 된다.

유기금속 화학은 분자의 반응성을 향상시키는 작은 분자 활성화라는 과정을 통해 결합 변화를 이루는데, 이는 다양한 산화 상태를 가지고 있고 유기 및 무기 리간드와 결합을 형성하는 능력 등과 같은 전이 금속의 고유한 특성으로 인해 촉진된다. 유기금속 화합물에서는 금속과 탄소 원자 사이에 직접 결합이 많이 존재하



[그림 6] 시그마 결합(a)과 파이결합(b)의 전자 오비탈 모델

며, 이러한 금속-탄소 결합은 유기금속 화합물에 고유한 특성을 부여하기 때문에 매우 중요하다. 이러한 결합은 일종의 공유 결합이지만, 일반적으로 금속과 탄소 사이의 전기 음성도 차이로 인해 상당한 이온성을 갖는다. 금속 중심은 종종 리간드로부터 전자밀도를 받아들여 루이스 산으로 작용하기도 하고 전자밀도를 제공하여 루이스 염기로서의 역할을 하기도 한다. 유기금속 화합물에 의한 작은 분자 활성화는 결합과 반응성에 상당한 변화를 수반한다.³¹

(I) 수소 활성화: 전이 금속 착물은 분자 수소 (H_2)를 활성화하여 H-H 결합의 이종 분해(heterolytic cleavage) 또는 동종 분해(homolytic cleavage)를 일으켜 금속 수화물 착물이나 금속-수소 라디칼을 생성할 수 있다. 예를 들어, 윌킨슨 촉매 ($RhCl(PPh_3)_3$)에서 H_2 는 활성화되어 이수소화합물을 형성할 수 있다. 로듐 중심 금속 촉매는 H-H 결합 분해를 촉진하여 수소가 후속 반응에 참여할 수 있도록 한다.³²

(II) 이산화탄소 활성화: 이산화탄소는 강한 C=O 이중 결합으로 인해 일반적으로 반응성이 없는 선형 분자이다. 그러나 일부 전이 금속 착물은 이산화탄소에 결합하고 활성화하여 더 반응성이 높은 형태로 전환할 수 있다. 금속 중심은 탄소와 결합하여 파이 결합을 방해하고 분자를 환원 반응에 더 취약하게 만들 수 있다. 예를 들어, 니켈 기반 촉매는 이산화탄소를 활성화하여 일산화탄소 또는 메탄올로 환원시킬 수 있다.³³

(III) 질소 활성화: 분자 질소(N_2)는 강한 삼중 결합으로 인해 매우 안정적이어서 거의 반응하지 않지만, 몰리브덴 및 철 기반 촉매와 같은 특정 전이 금속 착물은 N_2 에 결합하여 활성화할 수 있다. 이러한 착물은 N-N 삼중 결합을 약화시켜

환원을 통해 암모니아를 형성할 수 있다. 이 과정은 산업적으로 중요한 Haber-Bosch 공정 및 생물학적 질소 고정에 사용된다.³⁴

(IV) 알켄 및 알킨 활성화: 알켄과 알킨은 전이 금속 착물과 첨가 반응을 통해 유기금속 종을 형성할 수 있다. 금속 중심은 탄소-탄소 다중 결합에 결합하고 이러한 분자를 활성화하여 추가 변형을 위한 기반을 형성할 수 있다. 이는 올레핀 복분해, 하이드로포밀화, 수소화 등 다양한 주요 변환의 핵심적인 역할은 한다.³⁵

전이 금속은 고유한 전자 및 구조적 특성을 가지고 있어 효과적인 촉매로 작용하여 화학 반응을 가속화할 수 있다. 낮은 산화수를 가지는 전이 금속은 H-H, C-H, C-C 결합 등의 시그마 결합에 대한 산화적 첨가 반응(oxidative addition)에 중요한 역할을 한다. 예를 들어, Fe^+ , Co^+ , Rh^+ 와 같은 특정 전이 금속 양이온은 이온-분자 복합체를 형성할 수 있으며, Sc^+ , Ir^+ 와 같은 다른 양이온은 산화적 첨가 반응을 통해 하이드리도-메탈로메틸 또는 $\text{MCH}_2^+ + \text{H}_2$ 생성물을 유도할 수 있다. 이러한 s^1d^{n-1} 상태의 양이온 M^+ 의 가용성은 시그마 결합에 대한 반응성에 영향을 미치는 주요한 요소이다. 전이 금속 시스템의 산화 환원 활성화는 촉매 활성화에 강력한 영향을 미친다. 산화적 첨가/환원적 제거, 복분해(metathesis) 및 친핵성 공격은 시그마 결합 활성화 또는 형성을 할 수 있는 중요 반응들이다.¹⁻³

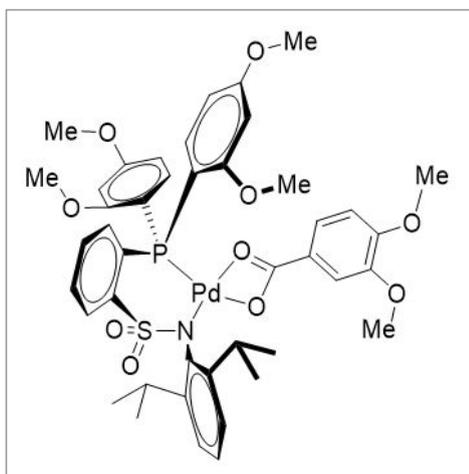
백금(Pt)과 팔라듐(Pd)를 비롯한 전이 금속 촉매는 다양한 화학 공정에서 중추적인 역할을 한다. 이러한 전이 금속과 그 클러스터의 독특한 전자 구조 덕분에 광범위한 화학적 변환을 촉진할 수 있다.³⁶ Pd 원자의 기저 전자 상태는 닫힌 껍질 구성으로 s^0d^{10} 이다. 그러나 Pt 원자의 경우 개방형 껍질 구성으로 s^1d^9 의 기저 전자 상태를 가지고 있다. 이러한 구성 차이로 인해 Pd와 Pt 원자는 서로 다른 반응성을 나타낸다. Pd 원자는 닫힌 껍질 구성으로 인해 H_2 와 CH_4 의 H-H 또는 C-H 결합을 끊을 수 없으며, 대신 분자 복합체를 형성한다. 이에 반해, 개방형 껍질 구성을 가진 Pt 원자는 H-H 및 C-H 결합을 끊을 수 있다.

V. 유기금속 화합물의 최근 동향

최근 몇 년 동안, 첨단 합성 전략을 통해 새로운 유기금속 화합물이 개발되었고,

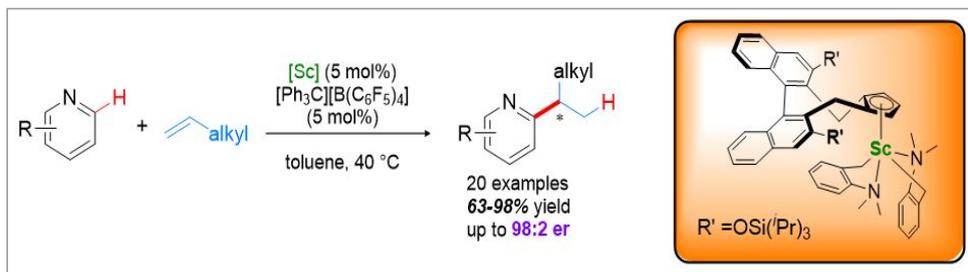
이에 따라 촉매, 재료 과학, 제약 등 다양한 응용 분야에서 많은 기회가 생겼다. 특히, 이산화탄소(CO₂)를 반응물로 사용하여 방향족 기질에서 비활성화된 C-H 결합을 카르복실화시키기 위한 새로운 팔라듐(II) 촉매를 개발하고 실험한 내용을 간단하게 설명하고자 한다.³⁷ 이 촉매는 리간드와 배위 팔라듐(II) 이온을 포함하고, 포스핀 및 질소가 같이 있는 킬레이트 형태의 화합물이다[그림 7]. 산화 상태는 촉매의 활성과 선택성에 큰 영향을 미칠 수 있기 때문에 매우 중요하다. 팔라듐 중심은 특수하게 설계된 리간드에 결합되어 있다. 리간드는 복합체의 중심 금속 원자 또는 이온에 전자를 기증하는 원자, 이온 또는 분자이다. 리간드의 크기, 전하, 전자 기부 등의 특성은 촉매에서 금속 중심의 반응성에 큰 영향을 미칠 수 있다. 이 경우, 리간드 구조는 제안된 카르복실화 메커니즘에서 최적의 성능을 보장하기 위해 밀도 기능 이론(DFT) 계산을 사용하여 설계되었다.

또 다른 예시로서 키랄 비나프틸 구조체를 기반으로 한 모노사이클로펜타디엔 리간드와 독특한 하프 샌드위치 스칸듐 알킬 착물의 합성에 대해 소개하고자 한다.³⁸ 이 복합체는 피리딘을 다양한 알켄에 양이온 선택적 C-H 결합으로 첨가하는 강력한 촉매로 작용하여 높은 수율과 우수한 양이온 선택성을 가진 다양한 알킬화 피리딘 유도체를 생성한다. 알켄에 대한 양이온 선택적 C-H 결합 첨가는 양이온 선택적 알킬화 아렌 유도체를 생성하는 원자 효율적인 방법으로, 특히 천연물, 의약품, 리간드 및 기능성 물질에서 널리 사용되는 피리딘 구조체에서 중요하게 활용된다.



[그림 7] 비활성화된 방향족 C-H 결합을 카르복실화시키는 팔라듐 촉매

게 활용된다. 피리딘의 라세믹 C-H 결합 기능화의 발전에도 불구하고, 거울상 선택적 C-H 알킬화는 거의 밝혀지지 않은 채로 남아 있다. 키랄 하프 샌드위치 스칸듐 알킬 착물의 합성은 희토류 트리(아미노벤질) 화합물과 테트라하이드로푸란 (THF)에서 비나프틸 치환된 사이클로펜타디엔 사이의 산-염기 반응에 의해 시작되어 모노-Cp-브리지 희토류 비스(아미노벤질) 착물을 생성한다[그림 8]. 합성된 키랄 하프 샌드위치 스칸듐 알킬 착물은



[그림 8] 양이온 하프-샌드위치 스칸듐 알킬 착물의 1-알켄에 대한 피리딘의 거울상선택적 C-H 결합 첨가를 위한 촉매³⁸

다양한 알켄에 피리딘을 양이온 선택적으로 첨가하는 촉매로서 효과를 보였으며, 음이온 선택성이 우수한 알킬화 피리딘 유도체를 높은 수율로 합성 가능하게 했다. 이 새로운 발견은 키랄 하프 샌드위치 스칸듐 알킬 착물이 제약 및 재료 과학 분야에서 다양한 거울상 선택적 C-H 결합 첨가에 활용될 수 있는 잠재력을 갖고 있음을 의미한다.

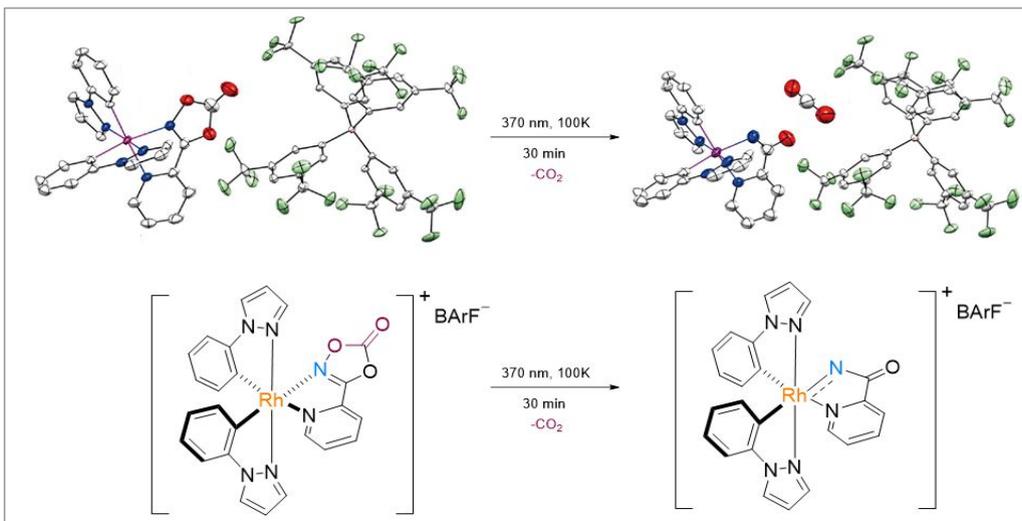
다음 예시로는, C-H 아미데이션 반응에서의 로듐 아실나이트렌 착물에 관련된 연구이다. 화학 반응을 개발하고 이해하는데 있어서 중간체의 확인은 가장 중요한 부분 중 하나이다. 하지만 중간체의 불안정한 특성 및 반응의 진행정도를 조절하기 힘들다는 점 때문에, 전이금속-나이트렌 착물은 쉽게 분리하고 확인하기 힘들다는 단점이 있었다. 최근 연구에서는 아실 나이트렌 리간드가 중심 금속에 더 강하게 결합할 수 있도록 피리딘기가 붙어있는 이배위(bidentate) 다이옥사졸론 리간드를 설계하여 로듐-다이옥사졸론 착물을 합성하였으며, CO₂가 빠져나가며 만들어지는 로듐-아실나이트렌 착물을 X-선 결정학을 통해 확인하였다.³⁹ 이러한 중간체의 확인을 기반으로 하여, 다이옥사졸론의 디카르복실화 반응 및 아미데이션 반응의 반응 메커니즘을 연구하였으며, 여러 통제 실험(control experiment)를 통해 반응 메커니즘을 확인할 수 있었고, 이를 뒷받침 하는 근거로 밀도범함수 이론(DFT) 계산을 활용해 이론적으로도 반응 메커니즘을 규명할 수 있었다. 이처럼 기존에 알려진 반응 뿐만 아니라 새로운 반응을 연구하는데 있어서도, 중간체의 확인은 상당히 중요하며 화학반응을 완전히 이해하는데 큰 도움을 줄 수 있다.

유기금속 화학의 발전과 함께 분광학과 이미징 기술도 크게 진보했다. 이러한 기술과 유기금속 화학의 결합은 분자 구조, 반응 메커니즘, 그리고 촉매 과정을

이해하는 데 도움을 주었다.³

X-선 결정학: 과거부터 X-선 결정학은 유기금속 복합체의 구조를 결정하고 분자 배열에 대한 원자 수준의 세부 정보를 제공하는 역할을 해왔다. 최근에는 싱크로트론 방사선의 발전으로 더 밝고 집중된 빔을 사용하여 더 정밀하고 신속한 데이터 수집이 가능해졌다.

NMR 분광법: 핵자기공명(NMR) 분광법은 유기금속 화합물 분석에 있어서 또 다른 중요한 도구이다. 더 강력한 자기장을 가진 하드웨어의 발전과 COSY, NOESY, HSQC와 같은 2차원(2D) 기술의 개발로 유기금속 복합체의 연결성과 역학에 대한 포괄적인 이해가 가능해졌다.



[그림 9] X-선 결정학을 통한 로듐-아실나이트렌 착물 구조 분석³⁹

전자 상자성 공명(EPR) 분광법: 짝을 이루지 않은 전자를 가진 유기금속 복합체의 경우, EPR 분광법이 매우 중요하다. 펄스 EPR 방법과 전자 핵 이중 공명(ENDOR)과 같은 혁신적인 기술들이 개발되어 유기금속 화합물의 전자 구조와 결합에 대한 이해의 범위가 확장되었다.

진동 분광학: IR 및 라만 분광법을 포함한 진동 분광학은 유기금속 화합물의 작용기를 식별하고 결합 강도를 특성화하는 데 필수적이다. 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광법과 표면 강화 라만 분광법(SERS)의 발전으로 감도와 분해능이 향상

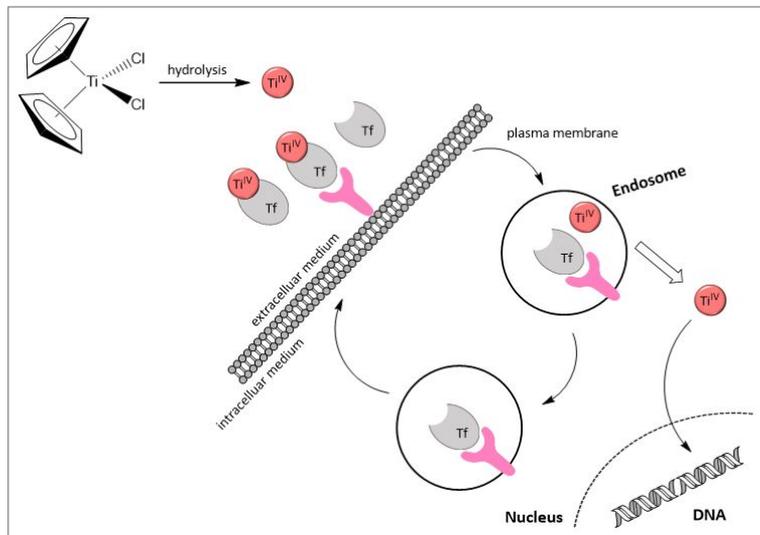
되었다.

질량 분석: 질량 분석법은 특히 크로마토그래피 기법과 결합할 경우 유기금속 화합물을 식별하고 정량화하는 데 효과적인 분석방법이다. 전기분무 이온화(ESI) 및 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화(MALDI)와 같은 이온화 기술의 발전으로 분석할 수 있는 화합물의 범위가 크게 확장되었다.

이미징 기술: 주사 전자 현미경(SEM), 투과 전자 현미경(TEM), 원자력 현미경(AFM) 등의 현미경 기술이 크게 발전하여 유기금속 화합물을 원자 수준까지 고 해상도로 이미징할 수 있게 되었다.

VI. 유기금속 화학의 응용

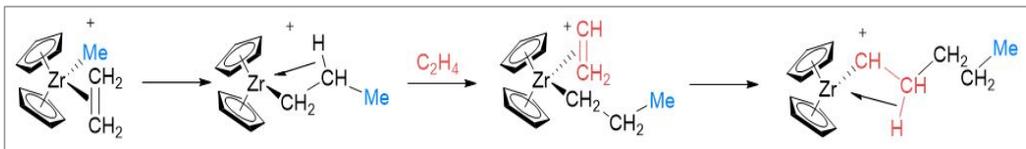
유기금속 화합물은 유기 반응 촉매, 약물, 센서, 그리고 인공 단백질 합성 등 많은 분야에 응용이 가능하다. 특히 백금 배위 착물과 같은 화합물은 암 치료에 널리 사용되는 등 암 치료에 대한 응용이 광범위하게 연구되고 있다. 심각한 부작용에도 불구하고 메탈로센, 티타노센, 페로센 유도체와 같은 대체 유기금속 화합물은 항암제로서의 가능성을 보여주었다[그림 10]. 유기금속 화합물, 특히 루테늄을



[그림 10] 티타노센 이염화물의 항암 작용 방식

기반으로 한 하프 샌드위치 화합물은 백금 기반 약물보다 독성이 적고 백금 약물에 반응하지 않는 종양에 대한 활성을 보여준다. 이러한 화합물은 특정 수소화 효소의 활성 중심 및 박테리아에서 아세테이트 생산에 필요한 아세틸 코엔자임 A 합성 효소와 같은 다른 생물학적 시스템에서도 사용된다.^{40,41}

재료 과학 분야에서 유기금속 화합물은 독특한 특성과 행동으로 인해 발전을 주도해 왔다. 유기금속 화합물은 현대 재료 과학의 기반이 되며 기술, 전자, 에너지 분야에서 사용되는 신소재 개발에 기여하고 있다. 유기금속 화합물의 응용 분야에는 고분자 합성을 위한 지글러-나타 촉매로 폴리에틸렌과 폴리프로필렌을 생산하는 것과 같은 고분자 합성, [그림 11] 이리듐과 백금 같은 금속과 유기 리간드의 복합체를 이용한 유기발광다이오드(OLED) 제작 등 전자 재료가 포함된다.⁴²



[그림 11] 지르코늄 촉매 에틸렌 중합을 위한 메커니즘.

또한, 유기금속 화합물은 에너지 저장 및 변환, 연료 전지용 촉매 설계, 광촉매를 통한 청정 수소 연료 생산에도 큰 기여를 하였다.⁴³ 유기금속 화합물은 나노기술에서 생체 감지 및 의학의 광열 치료와 같은 다양한 응용 분야에 맞게 조정할 수 있는 다양한 유형의 나노 입자를 합성하는 데 사용된다. 또한, 가스 저장, 분리 및 촉매에 잠재적으로 응용될 수 있는 금속-유기 프레임워크(MOF)의 개발에도 사용되었다. 전반적으로 유기금속 화학의 재료 과학 응용은 산업 전반에 걸쳐 상당한 발전을 이루었으며, 계속된 연구를 통해 더욱 혁신적인 재료와 기술을 개발할 수 있을 것으로 기대된다.⁴⁴

에너지 및 지속 가능한 화학 분야에서 유기금속 화학의 역할은 다양한 혁신적인 접근 방식과 기술을 통해 광범위하고 지속 가능한 에너지 수요를 충족하여 동시에 환경 보호를 증진하는 역할을 가능하게 한다. 이를 위해 유기금속 화합물은 여러 분야에서 중요한 역할을 수행한다.⁴⁵

먼저, 유기금속 화합물은 친환경적이고 지속 가능한 촉매 분야에서 핵심적인

역할을 한다. 촉매는 화학 반응이 더 온화한 조건에서 진행되도록 하여 에너지 소비를 줄이고 폐기물 발생을 제한한다. 예를 들어, 팔라듐 기반 유기금속 화합물을 사용하는 Heck 반응은 탄소-탄소 결합 반응으로서 의약품 및 천연물 합성에 널리 사용된다. 유기금속 화학을 통해 촉매의 메커니즘을 규명하면서, 폐기물을 최소화하고 에너지 효율을 높이기 위한 노력들이 계속되고 있다.

유기금속 복합체는 재생 에너지 기술의 개발과 운영에서 핵심적인 역할을 한다. 유기금속 화합물은 염료 감응형 태양전지에 사용되어 기존의 실리콘 기반 태양전지에 비해 저렴하고 친환경적인 대안을 제공한다. 이러한 태양전지는 일반적으로 루테튬 또는 유사한 전이 금속 복합체를 기반으로 하며, 유기금속 염료를 사용하여 빛을 흡수하고 전기를 생성한다. 유기금속 화학은 에너지 저장을 위한 신소재 개발에 필수적이다. 예를 들어, 리튬 이온 배터리의 제조 공정에서 유기금속 화합물이 사용된다. 또한, 유기금속 화합물은 수소 연료 전지를 위한 효율적이고 내구성 있는 촉매를 설계하는 데에도 사용될 수 있다.

유기금속 화학은 탄소 포집 및 저장(CCS) 기술의 개발에도 중요한 역할을 한다. 금속-유기 프레임워크(MOF)와 같은 유기금속 화합물은 이산화탄소를 포집하고 저장할 수 있는 재료로 사용된다. 또한, 유기금속 화합물을 사용하여 설계된 MOF는 이산화탄소(CO_2)를 유용한 화학 물질로 전환하는 촉매 역할을 할 수 있으며, 이는 탄소 포집 및 활용(CCU) 전략의 핵심 구성 요소이다.

유기금속 촉매의 사용은 유기 합성 분야에서 혁신적인 반응을 가능하게 한다. 이를 통해 온화한 조건에서 높은 수준의 선택성과 효율로 다양한 반응을 수행할 수 있으며, 폐기물, 에너지 소비, 유해 용매의 사용을 줄여 친환경 화학의 원칙을 따를 수 있다.

유기금속 화합물의 잠재적인 생분해성은 지속 가능성을 고려할 때 주목할 가치가 있다. 특정 유형의 유기금속 폴리머는 환경에서 시간이 지나면 분해되어 플라스틱 폐기물과 관련된 오염을 줄일 수 있는 잠재력을 가지고 있다.

수소 생산 분야에서도 유기금속 촉매는 중요한 역할을 한다. 수소는 연소할 때 물만 생성되기 때문에 청정 에너지원으로 간주된다. 유기금속 촉매는 수소 가스 생산, 특히 물 분해 과정에서 효율적인 역할을 한다. 루테튬과 이리듐과 같은 금속 복합체는 물을 수소와 산소로 효율적으로 분리하는 촉매로 사용되어 청정 연료의

지속 가능한 생산에 기여한다.

이러한 많은 응용성에도 불구하고, 유기금속 화합물은 귀금속 사용, 합성의 어려움, 잠재적인 독성 등 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 따라서 진정으로 지속 가능한 접근 방식을 추구하기 위해서는 보다 효율적인 재활용 프로세스 개발이나 더 저렴하고 풍부한 금속을 활용할 수 있는 방법을 고려해야 한다.

VII. 유기금속 화학의 미래

미래를 내다볼 때, 유기금속 화학은 지속 가능성과 친환경적인 화학 분야를 주도하는 데 매우 유망한 역할을 할 수 있다. 이 분야는 에너지 투입량 감소, 폐기물 및 부산물 최소화, 재생 가능한 자원 활용, 독성 최소화와 같은 중요한 목표를 가지고 있다. 주요 분야로는 지속 가능한 촉매 개발, 재생 에너지 및 에너지 저장 개선, 더 안전하고 깨끗한 화학 공정 도입 등이 있다.^{3,46,47}

지속 가능한 촉매: 유기금속 화학은 현재 사용되는 귀금속의 높은 비용과 희소성으로 인해 더 지속 가능한 촉매로의 전환을 모색하고 있다. 철, 구리, 니켈 기반의 촉매는 비용이 저렴하고 자연적으로 풍부하며 독성이 낮아 대체할 수 있는 촉매로 많은 연구가 진행되고 있다. 또한, 효소나 전체 세포를 이용하는 생체 촉매는 높은 선택성과 낮은 폐기물 생성 등의 큰 장점이 있기 때문에 많은 연구가 진행되고 있다.

재생 에너지 및 에너지 저장: 유기금속 화합물은 재생 에너지 분야, 특히 태양광 발전 분야에서 중요한 역할을 한다. 이러한 화합물은 Gratzel 셀과 같은 태양광 전지의 효율적인 대안으로 사용될 수 있다. 또한, 리튬 이온 배터리를 대체할 수 있는 더 효율적이고 친환경적인 배터리에도 사용될 수 있는 가능성이 연구되고 있다.

친환경적이고 안전한 화학 공정: 유기금속 화학은 보다 안전하고 친환경적인 산업 공정을 추구하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 온화한 조건에서 작동하는 촉매를 설계하고, 반응을 조절하여 부산물 생성을 최소화하며, 유해한 화학 물질을 독성이 낮은 대체 물질로 대체하는 등의 노력이 이루어진다. 또한, 플라스틱 폐기

물로 인한 오염을 줄이기 위해 생분해성 유기금속 화합물에 대한 연구도 진행되고 있다.

지속 가능한 공급 원료: 유기 합성을 위해 지속 가능한 공급 원료인 바이오매스나 이산화탄소와 같은 자원을 활용하는 것은 유기금속 화학의 주요 핵심 사항이다. 이러한 공급 원료를 유기금속 촉매를 사용하여 바이오 연료나 폴리머 전구체와 같은 가치 있는 화학 물질로 전환할 수 있기 때문이다.

의약 응용 분야: 생체 유기금속 화학은 새로운 치료법 개발에 이어질 수 있다. 루테튬, 로듐, 오스뮴 등의 전이 금속과 유기금속 복합체는 항암 특성을 연구하는데 활용된다. 예를 들어, 루테튬(III) 복합체는 기존 약물과는 다른 세포 반응을 보이며 낮은 내성 가능성을 가지고 있어 유망한 항암 활성을 나타내고 있어 많은 연구가 진행 중이다. 또한, 페로센과 같은 화합물은 항암, 항말라리아, 항바이러스 특성이 있다고 알려져, 이에 대한 연구도 진행 중이다.

생체 유기금속 화학 및 생체 촉매: 유기금속 화합물의 생물학적 응용과 거동을 연구하는 유기금속 화학의 하위 분야이다. 이는 의약 화학, 생체 촉매, 바이오센싱, 대사 경로 등 다양한 분야에 응용될 수 있다.⁴⁸⁻⁵⁰ 유기금속 화합물은 순수한 유기 화합물보다 생체 촉매 작용에서 더 높은 선택성과 효율성을 제공한다. 이러한 화합물은 효소나 단백질과 상호 작용을 하여 온화한 조건에서 반응을 촉매할 수 있는 인공 금속 효소 개발의 가능성을 연구하고 있다.

바이오센서: 유기금속 화합물은 생물학적 분자를 감지하는 바이오센서를 설계하는 데에도 사용된다. 특히 발광 유기금속 복합체는 다양한 생물학적 표적에 대한 센서를 만드는 데 사용되었다. 이러한 센서는 진단, 환경 오염 물질 모니터링 또는 생물학적 과정의 실시간 추적에 사용할 수 있다.

무기 화학 및 유기 화학의 교차점에 있는 학제 간 과학인 유기금속 화학은 전이 금속의 고유한 특성을 활용하여 다기능 소재를 제조한다. 특히 신소재와 나노기술 분야에서 유기금속 화학은 엄청난 잠재력을 가지고 있다.⁵¹⁻⁵³

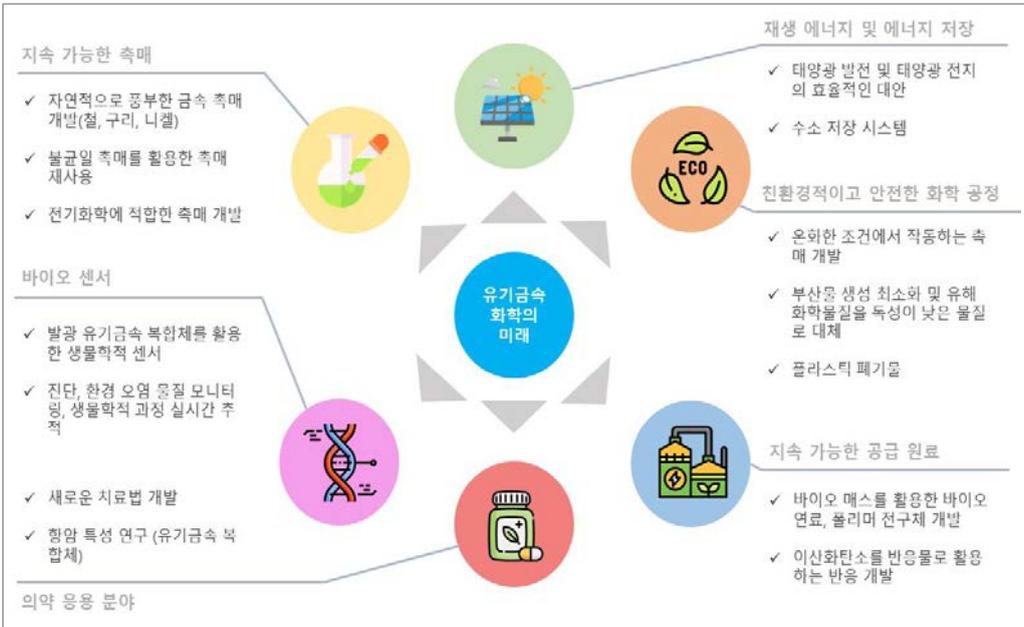
나노 입자 및 양자점: 유기금속 화합물은 1-100 나노미터 크기 범위에서 고유한 특성을 갖는 금속 및 반도체 나노 입자(NP)의 제어 합성에 필수적이다. 반도체 나노 입자의 한 형태인 양자점은 유기금속 화합물을 사용하여 합성된다. 화학자들은 유기금속 화합물의 선택과 반응 조건을 조정하여 퀀텀닷의 크기, 모양, 광학 및

전자적 특성을 미세 조정할 수 있다. 이러한 퀀텀닷은 감지, 이미징, 광전자공학 등에 널리 응용할 수 있다.

금속-유기 골격체(MOF): MOF는 유기 리간드로 연결된 금속 이온 또는 이온 클러스터로 이루어진 다공성 물질이다. MOF의 믹스 앤 매치 특성으로 인해 금속과 유기 링커를 선택하여 MOF의 다공성, 안정성 및 기능에 맞게 거의 무한한 수의 구조를 만들 수 있다. MOF는 가스 저장 및 분리, 촉매, 약물 전달 및 감지 분야에서 잠재적인 응용 분야를 가지고 있다.

공액(conjugated) 유기금속 고분자: 단일 결합과 이중 결합이 번갈아 가며 사슬을 따라 전자가 이동할 수 있는 공액 고분자는 유기금속 화합물을 사용하여 합성할 수 있다. 금속 원자를 포함하면 이러한 폴리머의 전자적 특성을 변경하여 새로운 유형의 전도성 폴리머를 만들 수 있다. 이러한 폴리머는 유기 발광 다이오드(OLED), 유기 광전지(OPV), 유기 전계 효과 트랜지스터(OFET)와 같은 유기 전자 장치에 사용된다.

나노 규모의 소자 및 촉매: 유기금속 복합체의 특정 구조와 특성은 나노 규모의 소자 제작에 활용된다. 스위치, 모터, 전선 같은 단일 분자 소자는 유기금속 화합



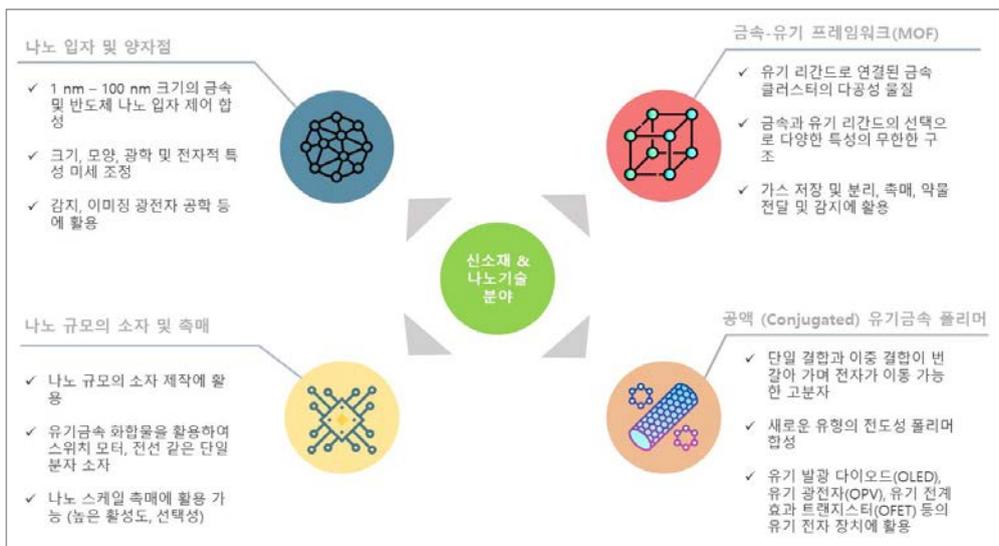
[그림 12] 유기금속 화학의 미래(그림 출처: <https://www.flaticon.com>)

물을 사용하여 만들어졌다. 마찬가지로 유기금속 복합체는 나노 스케일 촉매에 활용된다. 이러한 촉매를 지지체에 고정하면 매우 활성적이고 선택적인 이중 촉매를 만들 수 있어 지속 가능한 화학에 기여할 수 있다.

VIII. 결론

유기금속 화학은 오랜 역사와 지속적인 발전을 통해 다양한 분야에서 소중한 통찰력과 해결책을 제공하고 있다. 제약 및 의약 화학, 재료 과학, 에너지 및 지속 가능한 화학을 포함한 다양한 분야에서 유기금속 화합물의 영향력이 확연하게 나타난다. 미래에는 세계적으로 중요한 과제를 해결하기 위한 몇 가지 유망한 방향이 제시되고 있다.

유기금속 화합물은 지속 가능한 촉매 및 친환경 화학 분야에서 귀금속 기반 촉매에 대안을 제공하여 보다 풍부하고 독성이 적은 대안을 마련함으로써 지속 가능한 미래를 위한 길을 열어줄 것이다. 또한, 바이오 재생 화학 분야에서 유기금속 촉매를 활용하여 바이오매스나 이산화탄소와 같은 지속 가능한 자원의 가치를 활



[그림 13] 유기금속 화학의 신소재 및 나노 기술분야 응용(그림 출처: <https://www.flaticon.com/>)

용하는 잠재력이 있다. 이는 화석 연료 의존도를 크게 낮출 수 있는 미래를 열어 높은 평가를 받는다.

마지막으로, 신소재 및 나노기술 분야에서 유기금속 화학은 첨단 소재, 나노 규모의 장치 및 효율적인 촉매의 설계에 기여할 것으로 예상된다. 유기금속 화합물은 재료의 특성을 정밀하게 조절할 수 있어 차세대 소자 제조에 혁신을 가져올 잠재력을 가지고 있다. 유기금속 화학의 발전에 따라 과학과 기술의 새로운 영역을 포용하며, 역사적인 기반을 지속적으로 구축하고 있다.

유기금속 화학의 다면적인 특성 덕분에 새로운 도전에 대응하고 번창할 수 있으며, 우리 주변 세계를 이해하고 형성하는 탐구의 필수적인 부분으로 확고히 자리 잡았다. 유기금속 화학의 미래는 역동적이고 영향력 있는 다양한 분야를 기반으로 성장하며, 아직 완전히 실현되지 않은 높은 잠재력을 가지고 있다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 대학원생 오정상, 김민섭, 김재림 및 최현정 학생에게 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Hiroshi, N; Koe, J. *Organometallic Chemistry (ISSN) 1st edn*, Royal Society of Chemistry, 2021.
- (2) Spessard, G. O.; Miessler, G. L. *Organometallic Chemistry 2nd edn*, Oxford, 2009.
- (3) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals 4th edn*, Wiley, 2010.
- (4) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* 2014, *510*, 485-496.
- (5) Zeise, W. C. Von der Wirkung zwischen Platinchlorid und Alkohol, und von

- den dabei entstehenden neuen Substanzen. *Ann. Phys. Chem.*, 1831, 21, 497.
- (6) Love, R. A.; Koetzle, T. F.; Williams, G. J. B.; Andrews, L. C.; Bau, R. Neutron Diffraction Study of the Structure of Zeise's Salt, $\text{KPtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$. *Inorg. Chem.*, 1975, 14, 2653-2657.
- (7) Mond, L.; Langer, C.; Quincke, F. L.—Action of carbon monoxide on nickel. *J. Chem. Soc., Trans.*, 1890, 57, 749-753.
- (8) Barbier, P. *Compt. Rend.*, 1899, 128, 110.
- (9) Grignard, V. *Compt. Rend.*, 1900, 130, 1322.
- (10) Kealy, T. J.; Pauson, P. L. A New type of Organo-Iron Compound. *Nature*, 1951, 168, 1039-1040.
- (11) Dunitz, J. D.; Orgel, L. E.; Rich, R. A.; The crystal structure of ferrocene. *Acta Crystallogr.*, 1956, 9, 373-375.
- (12) Speier, J. L.; Webster, J. A.; Barnes, G. B. The Addition of Silicon Hydrides to Olefinic Double Bonds. Part II. The Use of Group VIII Metal Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 974-979.
- (13) Brown, H. C.; Zweifel, G. A A Stereospecific cis Hydration of the Double Bond in Cyclic Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 247.
- (14) Hodgkin, D. C.; Kamper, J.; Mackay, M.; Pickworth, J.; Trueblood, K. N.; White, J. G. Structure of Vitamin B₁₂. *Nature*, 1956, 178, 64-66.
- (15) Woodward, R. B. The total synthesis of vitamin B₁₂. *Pure Appl. Chem.*, 1973, 33, 145-178.
- (16) Vaska, L.; DiLuzio, J. W. Carbonyl and hydrido-carbonyl complexes of iridium by reaction with alcohols-hydrido complexes by reaction with acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2784-2785.
- (17) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives. *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1711-1732.
- (18) Noyori, R.; Ohkuma. Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional

Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 40-73.

- (19) Richard, R, Schrock. High-oxidation-state molybdenum and tungsten alkylidyne complexes. *Acc. Chem. Res.*, 1986, 19, 342-348.
- (20) Jean-Louis, Herisson, P; Chauvin, Y. Catalyse de transformation des olefines par les complexes du tungstene. II. Telomerisation des olefines cycliques en presence d'olefines acycliques. *Die Makromolekulare Chemie.*, 1971, 141, 161-176.
- (21) Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. *Org. React.* 1982, 27, 345-390.
- (22) Tsutomu, M.; Kunio, M; Atsumu, O. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 581-581.
- (23) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides *Tetrahedron Lett.*, 1979, 20, 3437-3440.
- (24) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 1630-1634.
- (25) Pauson, P. L. Ferrocene—how it all began. *J. Organomet. Chem.*, 2001, 637, 3-6.
- (26) Kealy, T. J.; Pauson, P.L. A New type of Organo-Iron Compound. *Nature*, 1951, 168, 1039-1040.
- (27) S, A, Miller; J, A, Tebboth; J, F, Tremaine. *J. Chem. Soc.*, 1952, 632-635.
- (28) Bellotti, P.; Koy, M; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Recent advances in the chemistry and applications of N-heterocyclic carbenes. *Nat. Rev. Chem.* 2021, 5, 711-725.
- (29) Xu, R.; Xu, Y. *Modern Inorganic Synthetic Chemistry 2nd edn*, Elsevier, 2017, 247-277.
- (30) Spessard, G. O.; Miessler, G. L. *Organometallic Chemistry 3th edn*, OXFORD,

2015.

- (31) Tolman, W. B. *Activation of Small Molecules*. Wiley, 2006.
- (32) Osborn, J. A.; Wilkinson, G. 17. Chloro Tris (Triphenylphosphine) Rhodium (I) (Wilkinson's Catalyst). *Inorg. Synth.* 2007, 28, 77-79,
- (33) Vogt, C.; Monai, M.; Sterk, E. B.; Palle, J.; Melcherts, A. E. M.; Zijlstra, B.; Groeneveld, E.; Berben, P. H.; Boereboom, J. M.; Hensen, E. J. M.; Meirer, F.; Filot, I. A. W.; Weckhuysen, B. M. Understanding carbon dioxide activation and carbon-carbon coupling over nickel. *Nat. Commun.*, 2019, 10, 5330.
- (34) Appl, M. The Haber-Bosch Process and the Development of Chemical Engineering. *A Century of Chemical Engineering*, 1982, 29-54.
- (35) Dorel, R.; Echavarren, A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem Rev.*, 2015, 115, 9028-9072.
- (36) Musaeu, D. G.; Morokuma, K. Transition Metal Catalyzed σ -Bond Activation and Formation Reactions. *Theoretical Aspects of Transition Metal Catalysis*, 2005, 12, 1-30.
- (37) Kemper, G.; Holscher, M.; Leitner, W. Pd(II)-catalyzed carboxylation of aromatic C—H bonds with CO₂. *Sci. Adv.*, 2023, 9, eadf2966.
- (38) Song, G.; Wylie, W. N. O.; Hou, Z. Enantioselective C—H Bond Addition of Pyridines to Alkenes Catalyzed by Chiral Half-Sandwich Rare-Earth Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 12209-122121.
- (39) Jung, H.; Kweon, J.; Seo, J. M.; Lim, M. H.; Kim, D.; Chang, S. Mechanistic Snapshots of Rhodium-Catalyzed Acylnitrene Transfer Reactions. *Science*. 2023, 381, 525-532.
- (40) Hartinger, C. G.; Dyson, P. J. Bioorganometallic chemistry—from teaching paradigms to medicinal applications. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 391-401.
- (41) Gasser, G.; Ott, I.; Nolte, N. M. Organometallic Anticancer Compounds. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3-25.
- (42) Bia, Z. *Molecular Organometallic Materials for Optics*. Springer Science & Business Media, 2009.

- (43) Coperet, C. Fuels and energy carriers from single-site catalysts prepared via surface organometallic chemistry. *Nat Energy*, 2019, 4, 1018-1024.
- (44) Qiu, T.; Liang, Z.; Guo, W.; Tabassum, H.; Gao, S.; Zou, R. Metal–Organic Framework-Based Materials for Energy Conversion and Storage. *ACS Energy Lett.* 2020, 5, 520-532.
- (45) Matlack, A. *Introduction to Green Chemistry 2nd ed.*, CRC press, 2010.
- (46) Piers, W. E. Future Trends in Organometallic Chemistry: Organometallic Approaches to Water Splitting. *Organometallics*, 2011, 30, 13-16
- (47) Nam, D. H.; De Luna, P.; Rosas-Hernandez, Thevenon, A.; Li, F.; Agapie, T.; Peters, J. C.; Shekhah, O.; Eddaoudi, M.; Sargent, E. H. Molecular enhancement of heterogeneous CO₂ reduction. *Nat. Mater.* 2020, 19, 266-276.
- (48) Garcia-Alvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. The Future of Polar Organometallic Chemistry Written in Bio-Based Solvents and Water. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 14854-14863.
- (49) Patra, M.; Gasser, G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nat. Rev. Chem.*, 2017, 1, 0066.
- (50) Kambhampati, P. Nanoparticles, Nanocrystals, and Quantum Dots: What are the Implications of Size in Colloidal Nanoscale Materials? *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 4769-4779.
- (51) Song, Z.; Zhang, L.; Davis, K. D.; Fu, X.; Luo, J.; Sun, X. Recent Advances in MOF-Derived Single Atom Catalysts for Electrochemical Applications. *Adv. Energy Mater.* 2020, 10, 2001561.
- (52) Zhang, B.; Zheng, Y.; Ma T.; Yang, C.; Peng, Y.; Zhou, Z.; Zhou, M.; Li, S.; Wang, Y.; Cheng, C. *Adv. Mater.* 2021, 33, 2006042.
- (53) Marro, E. A.; Klausen, R. S. Conjugated Polymers Inspired by Crystalline Silicon. *Chem. Mater.* 2019, 31, 2202-2211

제10장 생무기화학의 동향과 전망

남원우* · 임미희**

I. 생무기화학의 개요

생무기화학은 무기화학을 기반으로, 생물학적 시스템에서 무기원소의 역할을 조사하는 과학 영역이다. 이 분야는 금속, 메탈로이드와 같은 무기원소가 주변 생체 분자와 상호작용하는 방법과 메커니즘을 이해하는 데 중점을 두고 있다. 무기원소는 생체 내의 다양한 생물학적 기능 조절에 있어서 중요한 역할을 한다. 대표적인 예시로, 금속이온은 금속 보조 인자를 포함하는 단백질인 금속 단백질의 구조 유지와 기능에 필수적이라고 할 수 있다. 이런 금속 단백질은 산소 운반, 효소 촉매, 전자 전달 및 deoxyribonucleic acid(DNA) 복구를 포함한 여러 생물학적 과정에 관여할 수 있다. 더 나아가, 생무기화학은 아미노산, 펩타이드, 뉴클레오타이드와 같은 생물학적 리간드와 금속이온의 배위화학을 탐구하고자 한다. 또한, 금속이온이 생체 분자에 결합하는 메커니즘과 이러한 상호작용이 금속이온과 관련된 생체 분자의 특성과 반응성에 미치는 영향을 조사함과 동시에 생물학적 시스템에서 금속이온의 수송과 저장 방법을 연구한다.

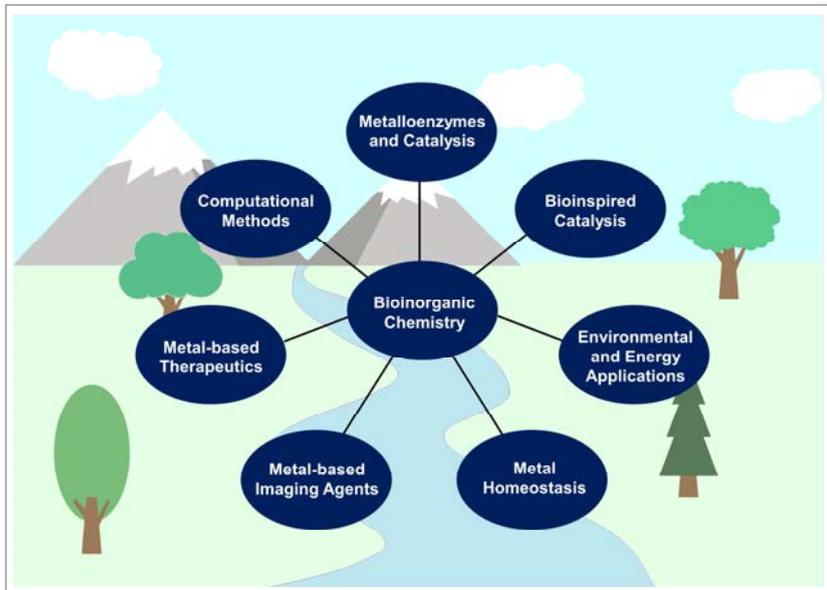
생무기화학자들은 광범위한 실험 기술과 이론적 모델을 사용하여 생물학적 환경에서 무기원소의 반응을 연구한다. 특히, 금속 단백질과 그 복합체의 구조 및 전자적 특성을 조사하기 위해서는 자외선 가시 분광법, 적외선 분광법, X선 결정학, 전자 자기 공명(electron paramagnetic resonance, EPR), 라만 분광법, 원편광이색성(circular dichroism, CD)와 같은 분광학적 방법이 사용된다. 또한, 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)과 유도 결합 플라즈마 질량분석법(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)과 같은 기술을 사용하여 생체 내에서

* 이화여자대학교 교수

** 한국과학기술원 교수

금속이온을 이미징하여 그 존재와 역할을 알아내고자 한다.

생무기화학은 다양한 분야에 기반이 되며, 특히나, 의학, 환경학, 에너지 공학 연구에 응용될 수 있는 중요한 과학 영역이다. 예를 들어, 무기원소와 생물학적 시스템 간의 상호작용을 이해함으로써 새로운 치료제 혹은 약물 개발을 가능하게 할 수 있고, 환경 복원을 위한 화학 도구를 제시 및 신재생 에너지 기술의 발전으로 확장될 수 있다. 무기화학과 생물학의 교차점을 탐구하는 생무기화학은 무기원소에 관한 연구뿐만 아니라 주변 생체 분자들과의 상호작용에 초점을 맞추어 연구가 진행되고 있다. 이는 기초 과학에 대한 통찰력을 제공함과 동시에 다양한 과학 및 기술 분야에 실질적으로 사용될 수 있는 응용력을 갖춘 학문이다.



[그림 1] 생무기화학의 개요. 생무기화학은 생물학적 시스템 내에서 무기원소의 역할을 조사하는 과학 분야이다. 무기화학을 기반으로 한 생무기화학은 다양한 분야에 영향을 미칠 수 있으며, 특히나 의학, 환경학, 에너지 공학 연구에 응용될 수 있는 중요한 과학 영역이다.^{1,2}

II. 생무기화학의 연구 동향

생무기화학의 최근 연구 동향은 무기화학, 생화학 및 기타 관련 분야의 원리를 결합한 생무기화학의 학제 간 특성을 반영하고 있다. 해당 분야의 지속적인 발전은 사회적 과제를 해결하고 생물학적 시스템에서 무기원소의 역할에 대한 이해를 확장할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 생무기화학의 최근 연구 동향에서 주목할 만한 점은 다음과 같다. 하지만, 생무기화학의 연구는 끊임없이 발전 중이기 때문에, 이 이후로 새로운 발견이 있었을 수도 있다는 점을 염두에 두길 바란다.

- 금속 효소와 촉매: 연구자들은 금속 보조 인자를 포함하는 효소인 금속 효소의 구조와 기능을 밝히고자 한다. 또한, 촉매 메커니즘을 조사하고 의학, 약학 및 친환경 화학, 에너지 전환과 같은 분야에서 사용될 수 있는 새로운 촉매 개발을 위한 연구를 진행한다.
- 생물학적 영감을 받은 촉매: 연구자들은 천연 금속 효소에서 영감을 얻은 합성 촉매를 설계 및 개발하고 있다. 이런 촉매는 C—H 활성화, 질소 고정 및 이산화탄소 감소와 같은 효율적이고 선택적인 반응을 가능하게 하며 사회적 과제를 해결하는데 새로운 전략을 제시할 수 있다.
- 환경 및 에너지 분야 응용: 생무기화학은 환경문제를 해결하고 신재생 에너지 기술을 발전시키는 데 이바지할 수 있다. 연구자들은 금속 기반 촉매를 통해 오염 물질을 제거하고자 하며, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 개발하여 가스를 저장 혹은 분리하고자 한다. 이 외에도, 태양 에너지 전환 및 물 분할이 가능한 새로운 생체모방적 접근법 제시하여 친환경 에너지 생성을 가능하게 한다.
- 금속이온의 수송 및 항상성: 유기체의 생존에 있어 필수적인 금속이온의 섭취 및 취득, 활용과 제어하는 메커니즘을 이해하는 것은 중요한 연구 중 하나이다. 과학자들은 신체 내에서 자연적으로 유지되는 금속 항상성 원리를 풀어내고자 하며, 더불어 금속이온의 불균형이 더러 발견되는 퇴행성 신경질환과의 연관성을 밝혀내고자 한다.
- 금속 기반 치료: 생무기화학은 다양한 질병에 대한 금속 기반 의약품 개발에 중요한 기반이 된다. 연구자들은 항암제, 항균제와 같은 다양한 영역에서 금속

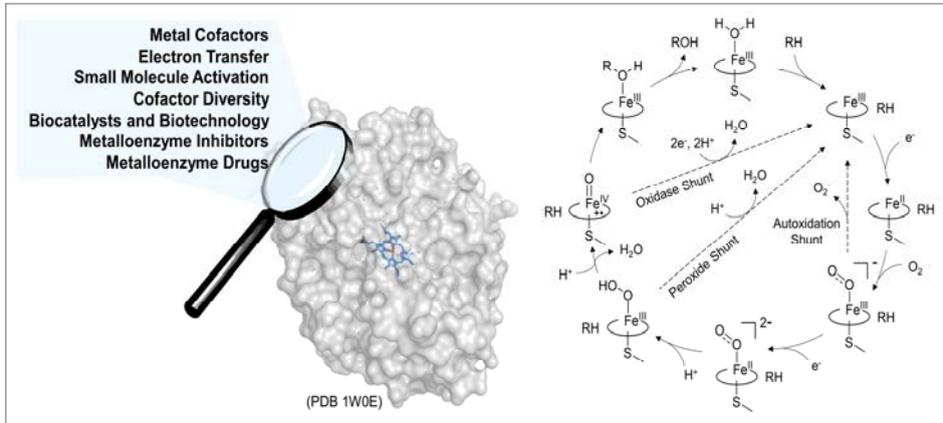
복합체의 쓰임새를 탐구하고 있다. 이렇게 개발된 복합체는 주변 생물학적 표적과의 상호작용을 조사하며 치료 효과를 높이고 부작용을 감소시키는 것을 목표로 한다.

- 금속 기반 이미징 에이전트: 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)와 같은 다양한 영상 기술을 위한 새로운 금속 기반 조영제의 개발은 활발히 연구되고 있다. 과학자들은 분자 영상 및 진단에 있어 향상된 민감도와 선택성 및 표적화 기능을 제공할 수 있는 금속 복합체를 설계하기 위해 노력하고 있다.
- 전산 방법: 생무기화학에서 계산 모델링 및 시뮬레이션 기술의 활용이 급진적으로 늘어나는 추세이다. 연구자들은 반응 메커니즘을 설명하고, 단백질의 금속 결합 분위를 예측하며, 특정 성질을 가진 금속 기반 복합체를 설계하기 위해 전산 방법을 사용하고 있다.

1. 금속 효소와 촉매 내에서 금속의 역할

효소와 촉매에서 금속은 효소의 구조와 기능 및 촉매의 활성화에 필수적인 요소로 작용한다. 금속 효소는 분자 활성화에 필요한 금속이온 혹은 금속 보조 인자를 포함하는 효소이다. 금속 효소와 촉매 내에서의 금속에 관한 연구는 효소 반응과 해당 메커니즘의 이해 및 생물학적 영감을 받은 새로운 촉매 개발에 있어 폭넓은 연구 시각을 연구자에게 제공할 수 있다. 더 나아가, 각 금속이온이 효소의 기능과 반응성에 미치는 영향을 파악하는 점은 단순한 지식 제공을 넘어선 생명 공학, 제약, 지속 가능한 화학과 같은 응용 분야의 발전에도 이바지할 수 있다는 점에서 주목받을 만하다. 금속 효소 및 촉매 내에서 금속의 역할은 다음과 같다.

- 금속 보조 인자: 철, 구리, 아연, 니켈, 몰리브덴과 같은 금속이온은 금속 효소에서 보조 인자로 작용한다. 이온들은 종종 효소의 활성 부위 내의 특정 아미노산 잔기 혹은 유기 분자와 배위결합을 이룬다. 이런 결합을 통해 금속이온은 효소 활성화에 독특한 화학적 특성을 제공하기도 한다.
- 효소 활성화: 금속이온은 기질 결합을 촉진하거나 반응 중간체를 안정화하는 등 화학적 변환에 직접적 영향을 미침으로써 효소를 활성화한다. 금속이온 주



[그림 2] 금속 효소와 촉매 내의 금속. 금속은 효소의 구조와 기능 및 촉매 활성화에 중요한 역할을 한다. 금속의 역할은 다양하며, 대표적으로는 효소 활성화, 전자 전달, 산소 활성화 등을 들 수 있다.³⁻⁵

변에 조성되는 배위결합과 리간드 환경은 효소의 특이성, 반응성 및 효율성에 영향을 줄 수 있다.

- 전자 전달: 금속 효소들은 전자 전달 과정에 관여한다고 알려져 있다. 이 과정에 금속이온이 존재함으로써 촉매 반응 중 전자를 받거나 기부할 수 있으며, 기질 사이의 전자 전달을 용이하게 한다. 이런 전자 전달 반응은 세포 내의 에너지 생산, 산화 환원 반응 및 세포 대사에 필수적이다.
- 산소 활성화: 특정 금속 효소는 산소 활성화 및 활용에 밀접한 연관이 있다. 예를 들어, 사이토크롬 P450과 같이 헴을 포함한 효소는 약물 대사 및 유기체 산화에 관여할 수 있다. 이 외에도, 광계 II의 산소-진화 복합체(oxygen-evolving complex, OEC)와 같은 효소는 광합성을 통한 산소 생성 과정에서 필수적이다.
- 보조 인자의 다양성: 금속 효소는 금속 보조 인자로 인해 다양한 임무를 수행할 수 있다. 각각의 금속이온은 서로 다른 화학적 반응을 촉매하며 효소가 더 다양한 반응을 촉매할 수 있게 한다. 예를 들어, 철-황 클러스터는 효소가 전자 전달 반응에 관여할 수 있게 자극하며, 아연은 대부분 효소 촉매에 있어서 루이스 산 역할을 한다.
- 바이오 촉매와 생명 공학: 금속 효소의 메커니즘과 촉매 활성을 이해하는 연구는 산업 및 환경 분야에 생체모방 촉매 개발 혹은 공학에 대한 폭넓은 통찰력을 제공한다. 금속 효소의 활성화 성질은 유기 합성, 환경정화 및 에너지 전환

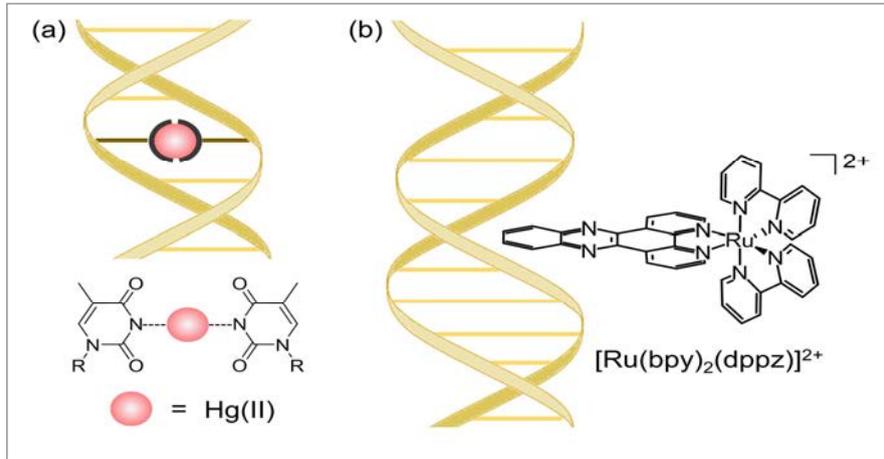
에 있어서 효율성과 선택성이 높은 촉매를 개발하는 데 기반을 제공할 수 있다.

- 구조-기능의 관계: 금속 효소의 구조-기능 관계를 탐구하는 것은 금속이온이 효소 활성화에 미치는 영향을 파악하는 데 있어 중요하다. X선 결정학, 전자 자기 공명(electron paramagnetic resonance, EPR) 및 분광학과 같은 기술은 금속 효소의 3차원 구조 해석을 가능케 하고 촉매 메커니즘에 대한 깊은 이해를 제공한다.
- 금속 효소 저해제: 금속 효소의 기능을 제어하는 것은 질병의 치료 방법으로써 제시할 수 있다. 예를 들어, 암세포 내의 금속 단백질 분해효소 혹은 항생제 내성의 금속- β -락타아제의 활성을 억제하는 것은 새로운 약물의 개발로 이어질 수 있다.

2. 핵산에서 금속의 역할

핵산 내에서 금속의 역할을 탐구하는 것은 생무기화학적 관점에서 흥미로운 분야 중 하나이다. 금속이온은 deoxyribonucleic acid(DNA)와 ribonucleic acid(RNA)를 포함하는 핵산의 구조와 기능에 중요한 역할을 한다. 핵산 내에서 금속의 역할은 다음과 같다.

- 구조 안정화: 금속이온은 핵산의 3차원적 구조를 안정화할 수 있다. DNA 내에서, 마그네슘과 칼슘은 인산 골격에 결합하여 음전하를 띤 인산기를 중화시키고 적절한 접힘과 안정성을 촉진할 수 있다. 또한, 금속이온은 특정 뉴클레오타이드 서열과 상호작용하여 DNA 구조와 안정성에 영향을 줄 수 있다.
- DNA 복제: 금속이온은 DNA 복제 및 복구와 관련된 다양한 효소들과 상호작용하며 해당 과정에 관여할 수 있다. 예를 들어, 금속에 의존성을 보이는 DNA 중합 효소는 뉴클레오타이드를 성장하는 DNA 사슬에 통합하여 복제를 활성화한다. 금속이온은 이러한 중합 효소의 활동을 촉진하고 효율성에 영향을 끼칠 수 있다.
- DNA 절단 및 복구: 금속이온은 DNA 절단 및 복구 과정에 관여할 수 있다. 철, 구리, 망간과 같은 특정 금속이온은 산화 환원 반응을 통해 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 생성하여 DNA 절단 반응을 촉매할 수 있다.



[그림 3] 핵산에서 금속의 역할. (a) 비규범적 염기쌍과 상호작용을 이루는 금속이온. 금속이온은 뉴클레오타이드 염기 자체와 배위결합을 이루거나, 뉴클레오타이드 쌍 사이에 위치하며 구조적 변화를 초래할 수 있다.⁶ (b) 이미징 도구로 사용되는 금속 복합체. $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (bpy = 2,2'-bipyridine; dppz = dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine)의 인터칼레이션(intercalation)은 광-활성화를 유발하게 한다.⁷

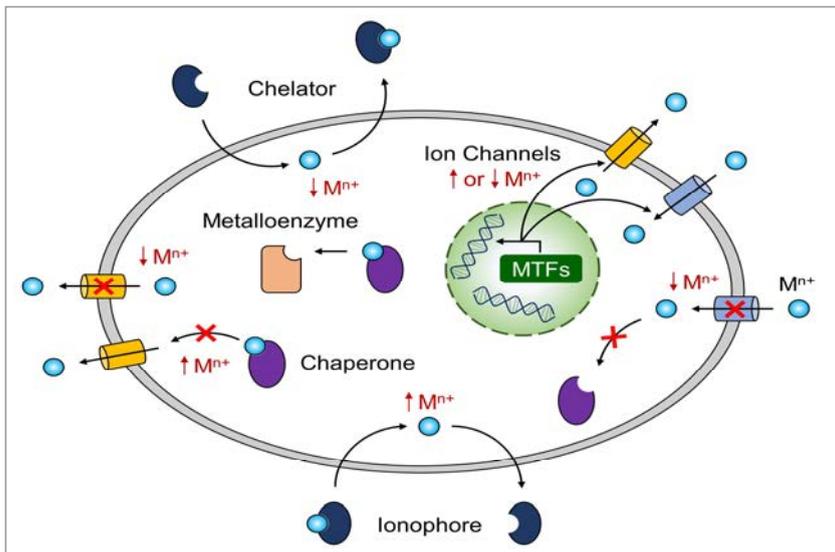
이런 반응은 DNA 손상을 초래할 수 있지만, 한편으로는 이미 손상된 부위를 잘라냄으로써 회복을 가능하게 하여, DNA 복구 과정에도 활용된다.

- 금속 제어: 금속이온은 DNA 내에서 특정 부위에 결합하여 유전자 발현을 조절할 수 있다. 예를 들어, 유전자 프로모터 내에 있는 금속-반응 요소(metal response element, MRE)에 특정적으로 결합하는 금속 반응성 전사 인자가 있다. 이 인자는 금속이온의 결합 여부에 따라 유전자 발현을 제어하므로, 세포 내 금속이온 농도에 반응하며 항상성 유지를 가능하게 한다.
- 금속 효소 및 리보자임: 금속이온은 핵산과 상호작용하는 수많은 효소와 리보자임의 촉매 활동에도 필수적이다. 예를 들어, 금속에 의존적인 뉴클레아제는 DNA 복구 및 RNA 스플라이싱과 같은 과정에서 핵산 가닥을 절단하는 역할을 한다. 이 과정에서 금속이온은 보조 인자로 작용하여 효소 반응을 활성화하고 핵산 처리 효소의 적절한 접힘을 촉진할 수 있다.
- 금속 매개 염기쌍: 금속이온은 핵산에서 비규범적 염기쌍 상호작용을 매개할 수 있다. 이런 작용에서 금속이온은 뉴클레오타이드 염기 자체와 배위결합을 이루거나, 뉴클레오타이드 쌍 사이에 위치하며 구조적 변화와 염기쌍 패턴 변

경을 초래할 수 있다. 금속 매개 염기쌍은 DNA 구조, 단백질과의 상호작용, 핵산 폴딩 역학에 영향을 미칠 수 있다.

3. 금속이온의 수송 및 항상성 유지

금속이온의 수송과 항상성 유지는 생체 내에서 철, 구리, 아연, 망간과 같은 필수 금속을 적절한 수준으로 유지하는 과정을 말한다. 이런 금속이온은 다양한 생물학적 반응에 없어서는 안 될 인자이지만 과도하게 존재하거나 분포에 장애가 생기면 세포 독성을 일으킬 수 있다. 금속 항상성 메커니즘은 금속이 조절되고 균형 잡힌 방식으로 획득, 운반, 활용 및 저장되도록 한다. 금속이온의 수송 및 항상성에 관한 주목할만한 사항은 다음과 같다.



[그림 4] 금속이온의 수송 및 항상성 유지. 체내에 흡수된 금속이온은 특정 세포 소기관 혹은 표적 단백질과의 작용을 위해 운반되어 진다. 금속의 항상성 메커니즘은 금속 샤페론 혹은 금속 효소 단백질에 의해 균형 잡힌 방식으로 수송, 활용 및 저장되어 유지된다.^{8,9}

- 금속이온의 획득: 유기체는 생존에 필수적인 금속이온을 획득하기 위한 특별한 메커니즘을 진화시켜왔다. 예를 들어, 인간의 경우 철은 건강 보조 식품을

통해 섭취하고 구리와 아연은 균형 잡힌 식이요법을 통해 획득한다. 이렇게 얻은 금속들은, 세포막에 있는 금속이온 수송체를 통과하여, 세포 외 환경에서 세포질 내로 운반된다.

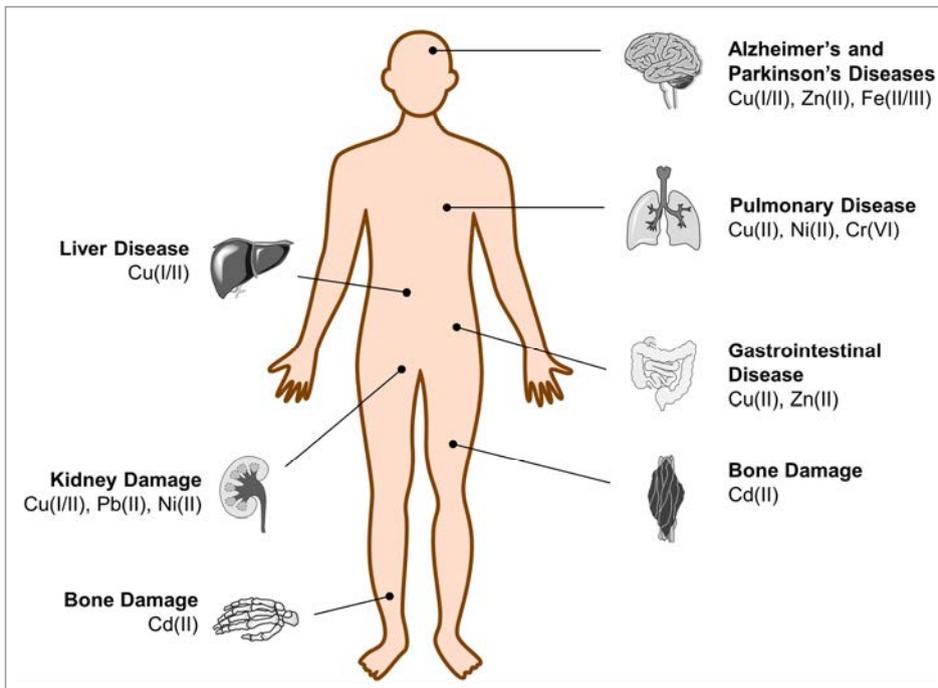
- 금속이온의 수송과 분배: 금속이온이 체내에 흡수되면 특정 세포 내 소기관 혹은 표적 단백질과의 작용을 위하여 운반되어 진다. ATP-결합 카세트(ATP-binding cassette transporter, ABC) 수송체와 용질 운반체(solute carrier, SLC)와 같은 금속 수송체는 세포와 조직 내 금속 분포에 중요한 역할을 한다. 이러한 수송체는 세포막 내와 밖 사이의 금속의 이동을 통해 항상성을 조절함과 동시에 금속이온이 적절한 목적지로 전달되도록 한다.
- 샤페론 단백질: 샤페론 단백질은 세포 내에서 금속의 운반과 전달에 관여한다. 이 단백질은 특정 금속에 결합하여 정확하게 운반하고 금속이온의 독성으로부터 다른 세포 소기관이 영향을 받지 않도록 보호한다. 샤페론은 금속을 금속 효소 또는 표적 단백질, 소기관으로 전달하는 데 도움을 준다.
- 금속이온의 보관: 세포에는 과도하게 많아진 금속이온들이 독성을 유발하지 않게 안전하게 보관하는 메커니즘이 존재한다. 예시로, 페리틴은 철을 보관하는 단백질로 알려져 있으며, 메탈로타이오닌은 구리와 아연 저장에 관여한다. 이런 단백질들은 과량의 금속이온들을 다른 소기관과 단백질로부터 격리하여 저장하며 세포를 보호한다.
- 금속이온의 감지와 제어: 생명체는 생체 내의 금속이온의 양에 따라 민감하게 반응하는 감지 및 제어 시스템을 갖추고 있다. 금속 반응성 전사 인자는 금속 항상성에 관여하는 유전자의 발현을 제어하여 세포가 금속 농도 변화에 적응할 수 있도록 한다. 이러한 조절 시스템은 금속 수송체, 저장 단백질, 금속 해독 효소의 발현을 조절하여 금속 균형을 유지한다.
- 유전적 장애 및 돌연변이: 금속 수송체, 샤페론 혹은 조절 단백질의 유전적 돌연변이는 금속 항상성을 방해하고 유전적 장애를 일으킬 수 있다. 비정상적인 망간 이온의 수송과 관련된 SLC30A10 유전자와 같이 금속 수송체를 코딩하는 유전자의 돌연변이는 신경 장애를 유발할 수 있다.

금속이온의 수송 및 항상성 유지에 대한 메커니즘을 이해하는 것은 생물학적

과정에서 금속이온의 역할을 서술함에 있어서와 동시에 금속과 관련된 질병을 탐구하는 데 있어서 중요하다. 해당 분야에 관한 연구는 금속 조절 장애를 표적으로 삼는 치료 전략 개발에 대한 통찰력을 제공함과 동시에 항상성 파괴와 관련한 질환 치료에 이바지할 수 있다.

4. 인간 질환에서의 금속의 역할

금속은 다양한 인간 질환의 발병과 진행에 중대한 영향을 미친다. 신체 내에 있는 금속이온의 수치가 불균형을 이루거나 주변 소기관 혹은 단백질과 부정적인 상호작용이 발생할 때, 신체 건강은 심각한 타격을 받을 수 있다. 인간 질환에서 금속의 역할에 관한 사항을 다음과 같다.



[그림 5] 인간 질환에서 금속의 역할. 신체 내에 있는 금속이온의 균형이 틀어지거나 세포 소기관에 부정적인 상호작용이 발생할 때, 신체 건강은 심각한 타격을 입을 수 있다. 그 예시로는, 금속 과잉 장애, 금속에 의한 독성, 퇴행성 신경질환 등을 들 수 있다.^{10,11}

- 금속 과잉 장애: 특정 금속이온이 체내에 과도하게 축적되면 신체에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 철의 과도한 흡수와 침착으로 인해 발생하는 혈색소 침착증은 대표적인 철 과잉증 중 하나이다. 또한, 체내에 구리이온이 과량으로 존재하면 윌슨 병이 발병하고, 과한 아연은 장 피부염이 발생할 수 있다. 이러한 질병과 장애는 장기 손상과 기능 저하로 이어질 수 있다.
- 금속 결핍 장애: 체내에 필수 금속이온이 부족한 것 또한 질병의 원인이 될 수 있다. 예를 들어, 철분 수치가 낮아 생기는 결핍증은 신체 내에서 산소 수송에 영향을 미치며 급격한 피로감과 빈혈 등의 기타 증상을 유발할 수 있다. 이 외에도, 아연, 구리, 망간과 같은 다른 금속이온의 결핍은 다양한 생리적 과정을 방해하고 질병 발병의 원인이 된다.
- 퇴행성 신경질환: 금속이온은 알츠하이머, 파킨슨, 헌팅턴병과 같은 퇴행성 신경질환과 밀접한 관련이 있다. 해당 질병을 앓는 환자의 뇌에서는 특정 뇌 부위에 구리, 철, 아연과 같은 금속이온이 과도한 축적이 형성되는 점을 확인할 수 있다. 이는 주변 단백질의 비정상적인 응집과 산화 스트레스 유발 등을 통한 신경세포 독성을 일으킬 수 있다. 더 나아가서는 퇴행성 신경질환의 진행에도 영향을 줄 수 있다.
- 금속에 의한 독성: 납, 수은, 카드뮴, 비소와 같은 독성이 높은 금속에 노출되는 것은 신체 건강에 악영향을 미칠 수 있다. 이런 금속이 세포 조직에 축적될 경우, 세포 기능 저하를 유발하여 세포 독성을 일으킬 수 있다. 이 중, 납은 특히나 신경세포 손상에 관여하며, 수은에 중독될 경우는 중추신경계에 큰 타격을 입을 수 있다. 또한, 비소에 장시간 노출될 시 체내에 암 발생 확률이 증가한다.
- 금속에 의한 알레르기 및 과민증: 특정 사람들은 니켈이나 크롬과 같은 일부 금속에 알레르기 혹은 과민 반응을 일으킬 수 있다. 접촉성 피부염은 금속 알레르기의 흔한 증상으로, 금속과 접촉 시 피부 발진과 자극을 유발한다.
- 발암 물질: 금속은 암 발생에 영향을 미칠 수 있다. 비소, 카드뮴, 니켈과 같은 일부 금속이온은 발암 물질로 분류된다. 이런 금속들은 deoxyribo nucleic acid(DNA) 손상을 유도하고 세포 신호 경로에 악영향을 주며 암세포 증식을 촉진하면서 암 발생 위험을 높일 수 있다.

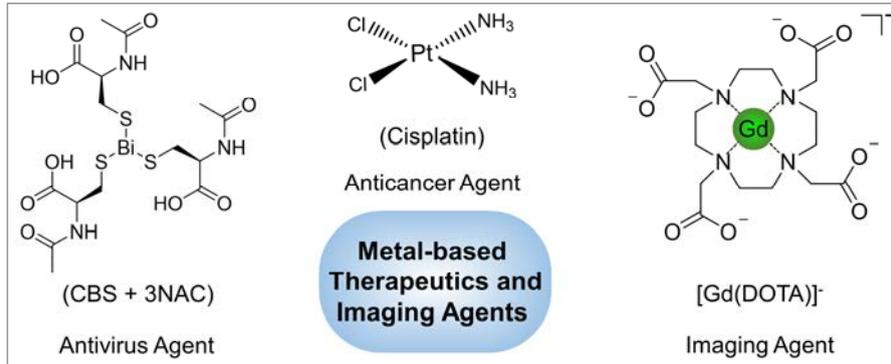
- 금속으로 인한 산화 스트레스: 일부 금속은 산화환원 반응을 거쳐 활성산소종 (reactive oxygen species, ROS)를 생성하여 산화 스트레스를 유발할 수 있다. ROS는 DNA 손상, 지질과 단백질의 산화를 촉진해 세포 손상을 일으킬 수 있다. 또한, 과도한 ROS의 생성은 산화 스트레스까지 이어져, 심혈과 질환, 퇴행성 신경 장애, 암을 비롯한 다양한 질환의 발병 원인이 되기도 한다.

인간 질환에서의 금속의 역할을 이해하는 연구는 병에 대한 예방책, 진단 도구 및 치료제 개발에 있어서 매우 중요하다. 이 연구 내에는 금속의 대사 메커니즘 이해와 금속 관련 질병의 바이오마커를 식별 및 체내 금속의 항상성 조절에 관한 것을 알아내고자 한다. 금속 항상성을 유지하고 금속이온에 의한 부작용을 최소화함으로써 금속 관련 질환이 인체 건강에 미치는 영향을 완화할 수 있다.

5. 금속 기반 치료제 및 이미징 에이전트

질환의 치료와 진단을 목적을 가진 금속 화합물 또는 복합체는 대개 금속이온을 활성 구성 요소로써 함유하고 있고 다양한 질병과 의학적 상태를 치료할 수 있게 설계되어 있다. 또한, 이런 금속 기반 치료 및 진단제는 기존의 유기 기반 약물을 보완할 수 있는 고유한 특성과 작용 메커니즘을 갖고 있다. 이는 단순한 진단부터 금속 킬레이트와 항암, 항균, 항바이러스 치료까지 다양한 분야에서 활용되고 있다. 현재는 이미 출시된 금속 화합물보다 효능을 높이고 금속이 유발할 수 있는 독성을 최소화할 수 있는 새로운 치료제 및 진단제 개발을 목표로 하고 있다. 금속 기반 치료제 및 이미징 에이전트에서 주목할만한 사항은 다음과 같다.

- 금속 복합체: 금속 기반 치료제는 대부분 금속이온과 주변의 리간드와 결합하여 안정적이고 생체 활성을 띠는 금속 복합체를 사용하는 경우가 많다. 일반적으로 활용되는 금속의 예로는 백금, 금, 철, 루테튬 등이 있다. 이때, 금속이온을 둘러싼 리간드는 복합체의 특성과 기능을 변화시킬 수 있으며, 주변 리간드 환경을 조절함으로써 화합물의 조율이 가능하다.
- 항암제: 금속 복합체는 암 치료에 있어서 큰 효과를 보았다. 시스플라틴을 비롯한 그 자매품과 같은 백금 기반 약물은 다양한 유형의 암 치료를 위한 화학



[그림 6] 금속 기반 치료제 및 이미징 에이전트. 질환의 치료와 진단의 목적을 가진 금속 화합물은 다양한 질환과 의학적 상태를 치료할 수 있게 설계되어 있다. 단순한 진단부터 금속 킬레이트와 항암, 항균, 항바이러스 치료까지 다양한 분야에서 활용되고 있다(CBS = colloidal bismuth subcitrate; NAC = N-acetyl-L-cysteine; DOTA = tetraazacyclododecane tetraacetic acid).¹²⁻¹⁷

요법으로 현재까지도 자주 사용되고 있다. 이 치료제는 암세포의 deoxyribonucleic acid(DNA) 복제를 방해하여 세포 사멸을 유도함으로써 치료 효과를 발휘한다. 이 외에도 루테튬 기반 복합체가 또 다른 항암제로서 제시되고 있으며, 이에 관한 연구가 계속되고 있다.

- 항균제: 금속 기반 화합물은 박테리아, 곰팡이, 바이러스에 대한 항균 활성을 입증한 바가 있다. 예를 들어, 은과 구리 복합체는 광범위한 항균 효과를 보이며 상처 드레싱과 소독을 비롯한 다양한 용도로 사용되고 있다. 이런 금속 복합체는 미생물막을 파괴하고 필수적인 세포 과정을 방해할 수 있으며 기존 항균제와 함께 사용할 시에 더 높은 시너지 효과를 발휘할 수도 있다.
- 금속 킬레이트 요법: 킬레이트는 한 개의 리간드가 금속이온과 두 자리 이상에서 배위결합을 하여 생긴 착이온으로, 금속 과잉증 치료에 자주 활용된다. 대표적으로, 데페리옥사민과 데페리프론과 같은 킬레이트제는 지중해빈혈이나 혈색소 침착증과 같은 철 과잉증에서 철 이온을 킬레이트화하여 제거하는 데 사용된다. 이런 킬레이트 요법은 체내의 금속이온의 항상성을 회복하고 과도하게 축적된 금속이온의 독성을 예방하는 데 도움이 될 수 있다.
- 퇴행성 신경질환: 알츠하이머병과 파킨슨병과 같은 퇴행성 신경 뇌 질환의 치료를 위해 금속 복합체가 하나의 치료 방법으로 제시되고 있다. 금속 킬레이트

제 및 금속 복합체는 뇌에 축적된 비정상적인 금속을 표적으로 삼아 제거하고자 한다. 이는 과도한 금속이온이 유발할 수 있는 산화 스트레스를 줄이고 질병의 진행을 완화하는 목적이 있다.

- 이미징 에이전트와 진단제: 금속 복합체는 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)을 포함한 다양한 영상 기술의 조영제로써, 향상된 명암 대비를 제공하고 신체의 특정 조직, 장기 또는 질병의 마커를 가시화시킬 수 있다. 이런 에이전트는 질병의 진단, 모니터링, 특성 분석에 도움을 줄 수 있다.
- 표적 약물 전달 요법: 금속 기반 치료제는 표적 치료를 위한 약물 전달 시스템에 사용될 수 있다. 항체 혹은 작은 펩타이드와 같은 특정 생분자에 금속 화합물을 엮어 새로운 금속 복합체를 형성할 수 있다. 이 치료제는 약물을 병든 조직이나 세포에 정확하게 선택적으로 전달할 수 있으며 기존의 금속 치료제의 부작용을 줄일 수 있다.

Ⅲ. 생무기화학의 쟁점과 전망

향후 발전 가능성이 높은 생무기화학은 다양한 도전 과제에 직면해 있으며, 해당 분야의 주요 쟁점과 전망은 다음과 같다.

주요 쟁점

- 생물학적 시스템의 복잡성: 생명체의 생물학적 시스템은 본질적으로 단순하지 않기에, 무기원소와 생체 분자 간의 상호작용을 규명하기란 쉬운 일이 아니다. 금속 결합 부위의 다양성, 금속 단백질의 역동적인 특성과 금속 기반의 생물학적 과정의 복잡성이 근본적인 메커니즘을 밝히는데 어려움을 더한다.
- 금속 단백질의 특성화: 금속 단백질의 분리, 정제, 결정화가 쉽지 않기에 단백질의 자세한 구조 및 기능 정보를 얻는 데 어려움을 겪고, 이에 대한 특성을 연구하는데 한계가 존재한다. 이러한 문제를 극복하기 위해 극저온 전자 현미경과 X-선 자유 전자 레이저와 같은 최첨단 기술이 개발되고 있다.

- 금속 단백질 공학: 자연적으로 발생하는 금속 단백질의 종류는 매우 다양하지만, 기존 금속 단백질의 변형 혹은 특정 기능을 가진 새로운 단백질의 설계는 아직 해결해야 할 도전 과제로 남아있다. 맞춤형 특성을 가진 금속 단백질을 가공하기 위해서는 단백질의 구조, 금속 결합 부위 및 반응성에 대한 깊이 있는 이해가 필요하다.
- 금속의 독성 및 산화 환원 반응성: 금속이온은 생체 내에서 필수적인 요소이자 독성을 유발하는 인자이다. 과거부터 현재까지 금속이온의 유익한 효과는 유지하면서 부정적인 영향은 완화하는 것은 생무기화학자들이 풀어나가야 할 숙제 중 하나이다. 이에 관한 연구로는 금속의 독성 유발 메커니즘을 밝혀내는 것이 될 수 있다. 또한, 금속이온의 산화 환원 반응성에 대한 이해가 포함될 수 있으며, 이는 세포 내의 산화 스트레스를 초래할 수 있으므로 생물학적 맥락에서 신중한 조절과 제어가 요구된다.

전망

- 의학 분야: 생무기화학자들은 각종 질환에 금속 기반 치료제를 한 가지 치료 방법으로써 제시하고 있다. 연구자들은 항암제, 항균제, 표적 약물 전달 시스템에서 금속 복합체의 활용법을 모색하고 있다. 금속 복합체와 생물학적 표적 간의 상호작용에 대한 이해가 높아질수록 보다 효과적이고 선택적인 치료법 개발에 이바지할 수 있을 것을 기대한다.
- 에너지 및 환경 분야의 해결책 제공: 생무기화학은 신재생 에너지 및 환경 공학 분야에 기반이 되는 지식을 제공할 수 있다. 물 분해 및 이산화탄소 감소와 같은 에너지 전환 공정을 위한 효율적인 촉매 개발은 재생 에너지 기술에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 오염 물질 분해 및 폐수에서 금속이온 제거를 위한 금속 복합체 개발은 친환경적 전략 개발에도 도움이 될 수 있다.
- 나노 소재 및 센서: 무기 나노물질의 개발은 생무기화학에서 또 다른 새로운 가능성을 열어주었다. 나노물질은 생체 분자 혹은 금속 복합체와 결합하여 바이오센서, 이미징 에이전트 및 약물 전달 시스템에 응용할 수 있다. 이는 다양한 분야, 생의학 및 진단 애플리케이션에서 전보다 향상된 감도, 반응성 및 제어 기능을 제공할 수 있다.

- 계산적 접근법: 생무기화학자들이 복잡한 금속 단백질 구조, 반응 메커니즘, 상호작용을 예측하고 이해할 수 있도록 지원하는 계산적 방법은 생무기화학에서 그 역할이 더 중요해지고 있다. 전산 메소드와 알고리즘의 발전은 금속 복합체의 효율적인 스크리닝을 가능하게 하고 그 특성에 대한 통찰력도 제공할 수 있다.
- 다른 분야와의 인터페이스: 생무기화학은 생물학, 재료과학, 나노기술과 같은 다양한 분야와의 협업을 통해 각 분야의 이점을 끌어낼 수 있다. 이런 학제 간 협업으로 인한 전문 지식과 기술의 통합은 복잡한 생물학적 문제를 해결함으로써 혁신적인 솔루션을 도출할 수 있다.

현재까지 생무기화학의 쟁점과 전망은 생물학적 시스템 내에서 무기원소의 역할을 이해함과 동시에 의학, 에너지, 환경과 같은 다른 분야에도 영향을 미칠 수 있는 발견과 응용 가능성을 강조하고 있다. 이런 생무기화학은 끊임없는 실험 기술과 이론적 모델의 발전을 기반으로 다양한 학제 간 교류를 통해 선구적인 분야로 발전할 수 있을 것을 기대한다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 곽지민 대학원생에게 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*; University Science Books: Mill Valley, California, 1994.
- (2) Bertini, I.; Gray, H. B.; Stiefel, E. I.; Valentine, J. S. *Biological Inorganic Chemistry (Structure & Reactivity)*; University Science Books: Sausalito, California, 2007.
- (3) Cho, J.; Jeon, S.; Wilson, S. A.; Liu, L. V.; Kang, E. A.; Braymer, J. J.; Lim,

- M. H.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Valentine, J. S.; Solomon, E. I.; Nam, W. Structure and Reactivity of a Mononuclear Non-haem Iron(III)-peroxo Complex, *Nature* **2011**, *478*, 502-505.
- (4) Williams, P. A.; Cosme, J.; Vinković, D. M.; Ward, A.; Angove, H. C.; Day, P. J.; Vonrhein, C.; Tickle, I. J.; Jhoti, H. Crystal Structures of Human Cytochrome P450 3A4 Bound to Metirapone and Progesterone, *Science* **2004**, *305* (5684), 683-686.
- (5) Larson, V. A.; Battistella, B.; Ray, K.; Lehnert, N.; Nam, W. Iron and Manganese Oxo Complexes, Oxo Wall and Beyond, *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 404-419.
- (6) Tanaka, K.; Clever, G. H.; Takezawa, Y.; Yamada, Y.; Kaul, C.; Shionoya, M.; Carell, T. Programmable Self-assembly of Metal Ions Inside Artificial DNA Duplexes, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 190-194.
- (7) Erkkila, K. E.; Odom, D. T.; Barton, J. K. Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA, *Chem. Rev.* **1999**, *99* (9), 2777-2796.
- (8) Weekley, C. M.; He, C. Developing Drugs Targeting Transition Metal Homeostasis, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2017**, *37*, 26-32.
- (9) Palmar, A. E.; Franz, K. J. Introduction to “Cellular Metal Homeostasis and Trafficking”, *Chem. Rev.* **2009**, *109* (10), 4533-4535.
- (10) Savelieff, M. G.; Nam, G.; Kang, J.; Lee, H. J.; Lee, M.; Lim, M. H. Development of Multifunctional Molecules as Potential Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Last Decade, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1221-1322.
- (11) Witkowska, D.; Slowik, J.; Chilicka, K. Heavy Metals and Human Health: Possible Exposure Pathways and the Competition for Protein Binding Sites, *Molecules* **2021**, *26*, 6060-6076.
- (12) Ghosh, S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug, *Biol Chem.* **2019**, *88*, 102925.
- (13) Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts, *Chem. Rev.* **1999**, *99* (9), 2467-2498.

- (14) Wang, R.; Chan, J. F-W.; Wang, S.; Li, H.; Zhao, J.; Ip, T. K-Y.; Zuo, Z.; Yeun, K-Y.; Yuan, S.; Sun, H. Orally Administered Bismuth Drug Together with *N*-acetyl Cysteine as a Broad-spectrum Anti-coronavirus Cocktail Therapy, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2238-2248.
- (15) Yuan, S.; Wang, R.; Chan, J. F. -W.; Zhang, A. J.; Cheng, T.; Chik, K. K. -H.; Ye, Z. -W.; Wang, S.; Lee, A. C. -Y.; Jin, L.; Li, H.; Jin, D. -Y.; Yeun, K. -Y.; Sun, H. Metallo-drug Ranitidine Bismuth Citrate Suppresses SARS-CoV-2 Replication and Relieves Virus-associated Pneumonia in Syrian Hamsters, *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 1439-1448.
- (16) Sedgwick, A. C.; Brewster, J. T.; Harver, P.; Iovan, D. A.; Smith, G.; He, X. -P.; Tian, H.; Sessler, J. L.; James, T. D. Metal-based Imaging Agents: Progress Towards Interrogating Neurodegenerative Disease, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2886-2915.
- (17) Han, J.; Du, Z.; Lim, M. H. Mechanistic Insight into the Design of Chemical Tools to Control Multiple Pathogenic Features in Alzheimer's Disease, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3930-3940.

제11장 무기광화학의 동향과 전망

윤경병*

I. 무기광화학의 개요

물질 내 또는 물질 간 전자이동(electron transfer, ET)을 일으키는 반응을 전자이동 반응이라 한다. 전자이동은 열에너지(thermal energy)를 활용하여 일으키기도 하지만 빛 에너지(light energy), 즉 광자(photon, $h\nu$)를 활용하여 일으키기도 한다. 열에너지를 이용하여 전자이동을 일으키면 ‘열 유발 전자이동(heat-induced electron transfer, HET, 또는 thermal electron transfer, TET)’ 이라고 정의할 수 있으나 보통은 굳이 소요되는 열에너지를 표시하지 않고 그냥 전자이동 반응이라 부른다. 이러한 열전자이동 반응을 단순히 산화환원(Oxidation-Reduction 또는 Redox) 반응이라 따로 정의하기도 하며 화학의 전반에 걸쳐서 매우 광범위하게 일어나는 반응이다. 광자(photon, $h\nu$)를 활용하여 전자이동을 일으키는 현상을 ‘광 유발 전자이동(photoinduced electron transfer, PET)’이라 부른다. 광 유발 전자이동 반응은 식물의 광합성에서 일어나는 핵심 반응이며 생명의 근원인 태양광 에너지, 즉 빛 에너지를 이용하여 탄수화물 에너지 즉 화합물 에너지를 제공해 주는 매우 중요한, 생명의 핵심이 되는 반응이다. ‘열 유발’ 전자이동은 굳이 열 유발이란 에너지원을 표시하지 않는데 반하여 광 유발 전자이동의 경우에는 반드시 ‘광 유발’이란 에너지원을 표시하여 광 유발 전자이동이라 표현한다.

전자이동(electron transfer, ET) 자체만을 놓고 보면, 중성상태의 물질 또는 분자 내 로컬 사이트에서 음전하를 띤 전자가 이동하면 전자가 있던 자리가 비게 되어 그 자리에 양전하 즉 홀(hole)이 생성되므로 전자이동 반대 방향으로 홀 이동(hole transfer, HT)이 필연적으로 수반된다. 따라서 전자이동은 역방향으로의 홀 이동을

* 서강대학교 로올라 석학교수

수반하므로 양방향 모두로 동시에 일어나는 전자와 홀의 이동을 함께 본다는 관점에서 전자이동과 홀 이동을 포괄적인 개념에서 전하이동(charge-transfer, CT)이라 말하기도 한다. 따라서 열 유발 전자이동(HET 또는 TET)은 열 유발 전하이동(heat-induced charge transfer, HCT, 또는 thermal charge transfer, TCT)이 되고 광유발 전자이동(PET)은 곧 광유발 전하이동(Photoinduced charge-transfer, PCT)을 의미한다. 따라서 광화학은 궁극적으로 광유발 전하이동 반응(PCT) 그 자체를 깊이 연구하고 나아가 이 현상을 여러 가지 응용 분야, 즉 빛 에너지를 화합물 에너지로 전환시키는 에너지 분야, 빛을 이용하여 공기나 물속에 존재하는 유해물질들을 제거하는 환경정화 분야 등에 활용하는 방법을 연구하고 이에 필요한 소재를 개발하는 분야이다.

광화학의 기본이 물질 내 또는 물질 간 광유발 전하이동(PCT)이라면 이를 깊이 있게 이해하기 위해서는 전하이동(CT) 그 자체를 이해해야 한다. 이때 전자를 주는 분자 또는 분자 내 로컬 사이트를 전자주개(electron donor, D)라고 정의하며 전자를 받는 물질을 전자받개(electron acceptor, A)라 정의한다. 물질 내 전하이동의 경우 공유결합으로 강하게 연결된 물질 내의 한 로컬 사이트가 D가 되고 다른 한 로컬 사이트가 A가 되어 전하이동이 일어나지만 [식 (1)], 물질 간 전하이동'의 경우 D와 A는 가역적(reversible) 전자주개-받개(donor-acceptor, D-A) 즉, 전하이동 착물(CT complex, [D, A])을 먼저 형성한 후 전하이동을 일으킨다[식 (2)].



물질 내 전하이동 산물인 D^+-A^- 가 원래의 바닥상태로 되돌아가는 현상과 물질 간 전하이동 산물인 $[D^+, A^-]$ 가 원래의 전하이동 착물 $[D, A]$ 로 되돌아가는 현상을 역전하이동(back electron transfer, BET) 이라고 정의한다. 물질 내 전하이동과 물질 간 전하이동 모두 열 또는 광 에너지를 받아들여야만 일어난다면 $D-A$ 와 $[D, A]$ 는 D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 보다 낮은 에너지 상태에 있다. 따라서 역전하이동은 D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 가 가지고 있는 에너지의 방출을 수반한다. 이렇게 방출되는 에너지는 열의 형태로 방출되기도 하지만 빛의 형태로 방출되기도 한다. 후자의 현상을 형

광(fluorescence) 또는 인광(phosphorescence) 이라고 칭하며 이 현상들을 집합적으로 발광(luminescence)이라 정의한다. 열에너지를 주입하여 형광, 인광, 발광이 일어났다면 열 유발 형광(thermal fluorescence), 열 유발 인광(thermal phosphorescence), 열 유발 발광(thermal luminescence)이라 부른다. 마찰에 의한 발광도 이 분야 즉, 열 유발 형광(thermal fluorescence)의 한 분야이다. 이에 반하여 빛 에너지를 주입하여 형광, 인광, 발광이 일어났다면 빛 유발 형광(photoinduced fluorescence), 빛 유발 인광(photoinduced phosphorescence), 빛 유발 발광(photoinduced luminescence)라 부른다. 이 빛 유발 발광은 현대의 디스플레이 산업에서 매우 중요한 근간이 된다.

D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 가 BET를 일으켜서 $D-A$ 와 $[D, A]$ 로 돌아가지 않고 D^+ 또는 A^- 그 상태에서 다른 형태로 변형되거나 원래의 파트너인 A^- 와 D^+ 에게 전하를 돌려주지 않고 제3자에게 전하를 줄 경우에는 다양하고 다채로운 화학반응이 전개된다. D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 상태에서 D^+ 또는 A^- 가 단독으로 또는 D^+ 와 A^- 모두가 다른 형태로 변형되는 반응을 재배열 반응(rearrangement)이라 부르며 빛 에너지를 이용하여 D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 상태에 도달한 후 재배열 반응이 일어났다면 광유발 재배열 반응(photoinduced rearrangement 또는 더 간편히 photorearrangement)라고 부른다. 한편 펨토초 영역에서 매우 빠르게 전개되는 D^+-A^- 와 $[D^+, A^-]$ 생성과정과 다시 $D-A$ 와 $[D, A]$ 로 되돌아가는 다양한 과정에서 매우 빠르고 세밀한 시간별 동적(time-resolved) 거동, 이때 발광이 일어난다면 발광현상의 동적 거동, 그리고 D^+ 또는 A^- 그 상태에서 일어나는 광 유발 재배열 반응의 시간별 동적 거동, 원래의 파트너인 A^- 와 D^+ 에게 전하를 돌려주지 않고 제3자에게 전하를 주는 동적 거동을 중점적으로 연구하고 응용하는 광화학의 중요한 한 세부 분야를 광물리(photophysics)라고 별도로 구별지어 다룬다. 그러므로 광물리는 광화학의 중요한 한 세부 분야가 된다. 이들 분류와 배경 개념, 상세세부개념 및 주요 응용 분야는 [표 1]에 정리하였다.

[식 (1), (2)]에서 D 와 A 를 구성하는 물질이 유기물이면 광화학은 유기광화학(organic photochemistry)이 되며 무기물이면 무기광화학(inorganic photochemistry)이 된다. 무기물에는 다양한 물질이 포함되며 각종 금속 산화물, 유기금속 화합물, 제올라이트 및 metal organic framework(MOF) 등 다양한 무기물 다공성 물질들이

포함된다. 유기광화학은 한때 유기화학분야에서 신물질 합성과 메커니즘 규명 관점에서 지대한 관심을 받았으며 최근에는 본격적으로 연구되고 있지 않다. 유기광화학의 최근 동향과 광화학 전반에 걸친 기초를 자세히 알아보려면 미국화학회(American Chemical Society)가 발간한 대표적인 유기광화학 분야 학자인 스카이아노(J. C. Scaiano)의 광화학 에센스를 참고하면 자세한 정보를 얻을 수 있다.¹

[표 1] 무기광화학을 형성하는 배경 개념과 해당 상세세부 및 주요 응용 분야

상보적 개념	통합 개념	세부 개념	화학 분류	상세 세부분야	응용 분야
전자이동 (electron transfer, ET)	전자이동 (electron transfer, ET) 또는 산화-환원 (Redox)	열유발 전하 이동 (thermal charge transfer, TCT)	열화학	물리화학 유기화학 무기화학 생화학 재료화학 분석화학	화학 및 소재 전반
홀이동 (hole transfer, ET)		광유발 전하 이동 (photoinduced charge transfer, PCT)	광화학 I. 유기 광화학 II. 무기 광화학	광물리 광발광 Photo-luminescence 태양연료 Solar fuel 인공광합성 Artificial Photosynthesis 천연광합성 Natural Photosynthesis 신물질 광합성 Photochemical synthesis of new materials	광화학 분야 동적 이해 디스플레이 태양광을 연료로 전환 (Photon-to-chemical energy conversion) 천연광합성의 촉매센터 이해 및 응용 빛을 이용한 신물질 합성

II. 연구동향

1. 무기광화학의 이해를 깊게 해주는 기초지식

광화학을 좀 더 깊게 이해하기 위해 물질 간 약한 전하이동 착물 형성에 관한 현상을 기술하는 [식 (2)]에 대해서 좀 더 자세히 이해할 필요가 있다. 여기서 [D, A]는 약간의 전하가 이미 D에서 A로 이동한 상태로 존재한다. 원래 CT 이론을 valence bond 이론으로 설명하여 노벨상을 수상한 R. A. Mulliken의 이론에 의하면^{2,3} 바닥상태(ground state)에서는 실질적인 전하이동이 거의 일어나지 않은 상태로 기술된다. 이를테면 Mulliken의 CT 이론에 의하면 바닥상태와 전이상태(excited state)의 파동함수는 각각 Ψ_G 와 Ψ_E 로 표시하며 각각의 파동함수는 [식 (3), (4)]로 전개된다.

$$\Psi_G = a\Psi_0[A, D] + b\Psi_1[A^-D^+] + \dots \quad (3)$$

$$\Psi_E = a^*\Psi_1[A^-D^+] - b^*\Psi_0[A, D] + \dots \quad (4)$$

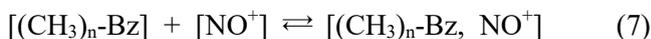
위 식에서 $\Psi_0[A, D]$ 는 D와 A의 무결합 상태의 파동함수를 나타내며 $\Psi_1[A^-D^+]$ 는 전자가 D에서 A로 완전하게 이동한 상태의 파동함수를 의미한다. 이때 상수 a, b, a*, b* 들 간에는 아래와 같은 관계가 있다[식 (5), (6)].

$$a \gg b \quad (5)$$

$$a^* \gg b^* \quad (6)$$

그러므로 Mulliken의 CT 이론에 의하면 바닥상태에서 전자가 D에서 A로 이동해 간 정도는 무시할 정도로 작으며, 전이상태에서 전자가 D에서 A로 이동해 간 정도는 100%에 가깝다. 달리 말하면 바닥상태의 CT 착물(CT complex)의 경우 CT 전이를 일으키는 빛 에너지를 받아 전이상태로 진입하기 전에는 전자가 D에서 A로 이동해 간 정도는 무시할 정도로 매우 작다. 달리 말하면, 바닥상태에서 전자밀도는 D에서 A로 거의 흘러가지 않는다.

그러나 Mulliken의 이러한 바닥상태에서의 CT 착물에 대한 설명은 맞지 않는다. 많은 실험 결과를 종합해 보면 실제로는 이미 바닥상태에서 상당한 수준의 전자밀도가 D에서 A로 이동한다. 즉 상당한 수준의 D에서 A로의 부분 전하이동 (partial CT)이 일어나며 그 정도는 D의 전자밀도가 증가할수록, 즉 전자주개 성질 (donor strength)이 증가할수록 더 많이 일어난다. 이러한 방증은 여러 가지 실험결과에서 나타난다. 특히 방향족 화합물(aromatic compound, ArH)과 nitrosonium NO⁺ 이온 간의 전하이동 착물의 경우를 보면 [식 (7)] 벤젠(Bz)고리에 전자밀도를 밀어 넣어주는 경향이 있는 메틸그룹(-CH₃) 수가 증가하면 NO⁺의 스트레칭 진동수(stretching frequency)가 현저히 감소한다. 이를테면 전자주개 화합물(D)이 메시틸렌(mesitylene, 1,3,5-trimethyl benzene), 듀렌(Durene, 1,2,4,5-tetramethyl benzene), 펜타메틸벤젠(pentamethyl benzene), 헥사메틸벤젠(hexamethyl benzene) 등으로 벤젠 고리에 메틸그룹(CH₃-)의 수가 점차적으로 늘어나면 바닥상태에서도 NO⁺에 전자밀도가 높아져서 적외선 분광계에서 측정하면 NO⁺의 스트레칭 진동수가 점차적으로 감소한다[표 2].⁴



[표 2] 식 (7)에 나타낸 CT 착물의 고체상태 및 용액상에서의 NO⁺의 스트레칭 진동수*

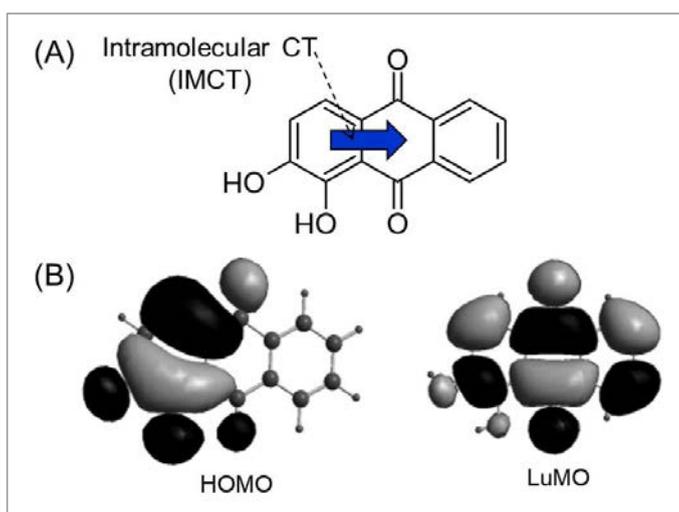
Aromatic Donor (D)	Solid state	In solution
Mesitylene(1,3,5-trimethyl benzene)	2016	1967
Durene(1,2,4,5-tetramethyl benzene)	1986	1929
Pentamethyl benzene	1927	1904
Hexamethyl benzene	1899	1880

* In wavenumber (cm⁻¹)

이때 NO⁺ 이온의 스트레칭 진동수가 감소하는 이유는 NO⁺ 이온의 전자받개 오비탈 또는 LUMO(lowest unoccupied molecular orbital)가 CO 분자의 경우처럼 반결합(antibonding) 성향이 매우 높아서 비워져있는 오비탈에 전자 밀도가 증가하면 할수록 분자 전체적으로 볼 때 반결합 오비탈에 전자밀도가 증가하는 셈이므

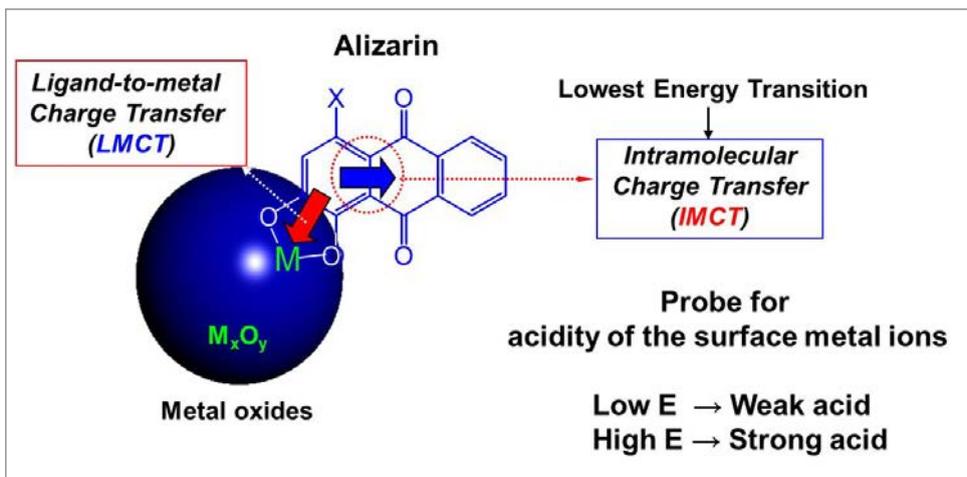
로 결국 전체적으로 결합이 약해져서 NO^+ 의 스트레칭 진동수가 감소하게 되는 것이다. 달리 표현하면 적외선 분광계로 측정된 NO^+ 의 스트레칭 진동수가 감소하는 현상은 방향족 전자주개로부터 전자받개인 NO^+ 의 반결합 오비탈 속으로 전자밀도가 밀려들어 가기 때문이며, 방향족 전자주개의 전자주개 성질이 증가하면 이에 비례하여 더 많은 양의 전자밀도가 NO^+ 의 반결합 오비탈 속으로 흘러 들어가기 때문임을 보여준다. 위 현상은 초창기에 Mulliken이 CT 착물에 대해서 기술한 이론에 반하여 이미 바닥상태에서도 상당한 양의 전자밀도가 D로부터 A로 흘러 들어가고 있다는 사실을 알 수 있게 해준다.

무기광화학 분야에선 수많은 종류의 고체 금속 산화물이 참여하는 광화학 반응이 등장한다. 그리고 이러한 광화학 반응 중의 상당수는 고체 금속 산화물의 표면에 흡착된 여러 가지 분자들에 의해 반응 양태가 달라진다. 따라서 고체 금속산화물들 표면의 전자주개 또는 전자받개 성질을 이해할 필요가 있으며 금속산화물들의 종류가 달라짐에 따라 전자주개 또는 전자받개 성질이 어떻게 변하는지 일목요연하게 알 필요가 있다. 이러한 지식이 결국 금속 산화물을 이용한 다양한 광화학 반응을 이해할 수 있게 해주며 유용한 광화학 반응을 개발하는 데 도움을 줄 것이다.



[그림 1] 알리자린 분자 내 존재하는 분자내 전하이동 (A)과 HOMO 및 LUMO 오비탈의 전자분포 (B)

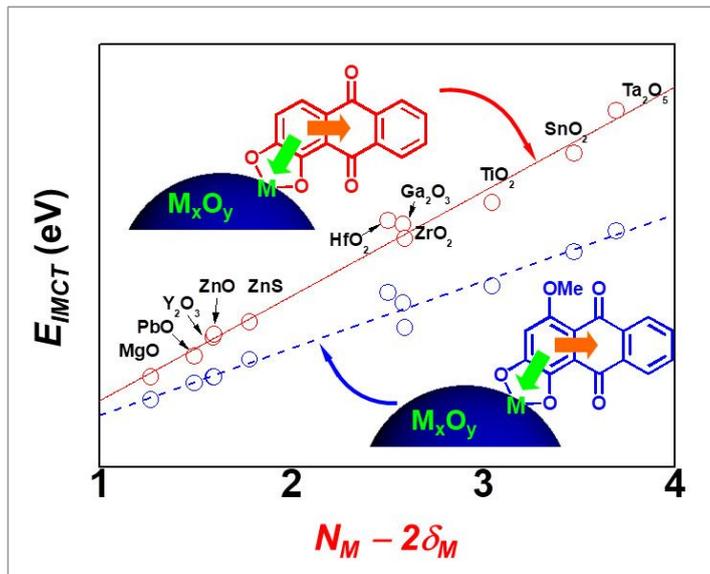
알리자린 분자 내에는 카테콜(catechol) 단위가 있는 링에서 분자 전체적으로 퍼지는 분자내 전하이동(intramolecular charge transfer, IMCT) 현상이 존재한다 [그림 1]. 한편 알리자린은 vicinal diol에 의한 킬레이션(chelation) 현상을 이용해 M_xO_y 형 binary 금속 산화물의 표면에 화학흡착을 잘 한다[그림 2]. 이런 경우에는 알리자린과 금속이온이 배위화합물(coordination compound)을 이루게 되므로 알리자린이 리간드가 되고 금속 표면의 금속이온(M^{n+})은 중심금속 이온(central metal ion)이 된다. 이렇게 되면 알리자린과 금속 표면 간에 ligand-to-metal CT (LMCT) 관계가 형성된다. 그 결과 알리자린이 금속 산화물에 화학흡착을 하게 되면 IMCT와 LMCT 두 개의 경쟁적인 CT 전이를 일으키게 된다. 이 두 개의 CT 중 IMCT가 더 낮은 에너지를 요구하는 CT 전이이므로 자외선-가시광선 분광계로 알리자린이 흡착한 금속 산화물 분말의 스펙트럼을 측정하면 IMCT 전이가 보통 가시광선 영역에서 나타나고 LMCT는 자외선 영역에서 나타난다. 이때 금속산화물 표면의 금속이온의 전자받개 성질이 강하면 즉 금속이온의 산성도가 강하면 알리자린 내 카테콜 링에 편재되어있는 HOMO 오비탈 에너지 준위가 낮아져서 IMCT 전이를 위한 소요 에너지가 더 크게 증가한다. 각 금속 산화물에 대해서 이러한 IMCT 전이 에너지를 측정하면 각 금속 산화물 표면에 존재하는 금속 이온들의 상대적인 전자받개 세기를, 즉 금속 이온들의 상대적인 산성도를 측정할 수 있다.⁵



[그림 2] 금속 산화물에 화학 흡착된 알리자린이 일으키는 두 가지 경쟁적인 전하이동 전이: LMCT와 IMCT

흥미롭게도 알리자린을 흡착시킨 다양한 이종원소(binary) 금속 산화물의 IMCT 밴드 에너지들은 $N_M - 2\delta_M$ 과 직선적인 비례관계를 보인다[그림 3]. 메톡시 그룹이 부착된 알리자린의 경우에도 동일한 직선적인 관계를 보인다. 여기서 N_M 은 이종원소 금속 산화물 M_xO_y 에서 M이 갖는 형식적 전하(formal charge)를 나타낸다. 이를테면 무기광화학에서 활발하게 사용되는 이종원소 금속 산화물인 TiO_2 의 형식적 전하는 +4가 된다. 즉, TiO_2 의 N_M 은 +4가 된다. 이는 TiO_2 내에서 Ti 원자와 O 원자가 완전한 이온성 결합을 하고 있는 상태라고 볼 때 Ti 원소가 갖게 되는 전하 상태이기도 하다. 그런 관점에서 N_M 을 이온성 전하라고 부를 수 있다.

상보적인 관점에서 TiO_2 를 완벽한 공유결합성 물질로 생각해 볼 수도 있다. 이 경우 두 가지 다른 원소 즉 Ti 원자와 O 원자가 서로 다른 전기음성도를 갖는데 일반적으로 금속 원자보다는 산소 원자의 전기음성도가 더 세므로 금속 원자는 부분적인 양전하(δ^+)를 띄고 산소 원자는 부분적인 음전하(δ^-)를 띤다. 이때 공유결합 개념에서 발생하는 부분 전하 δ^+ 와 δ^- 를 공유결합 전하라 정의할 수 있다. 그간 여러 종류의 전기음성도 스케일이 제안되어 왔으나 부분적인 전하를 수치로 나타낼 수 있는 전기음성도 스케일은 샌더슨(Sanderson)의 전기음성도 스케일 밖에



[그림 3] 알리자린과 메톡시 알리자린을 프로브 분자로 사용하여 얻은 IMCT 에너지와 $N_M - 2\delta_M$ 간 또는 이온성 전하에서 공유결합성 전하를 보정해 준 값과의 선형 관계

없다.⁶ 특히 Sanderson의 전기음성도는 원소의 산화 상태가 변할 때마다 그 산화 상태에 상응하는 고유한 전기음성도를 부여하므로 다른 전기음성도 스케일에 비하여 더욱 유용하며 그런 관점에서 보면 샌더슨의 전기음성도 스케일은 더욱 독특하고 합리적이다. 그리고 샌더슨의 전기음성도 개념은 전자밀도가 전자주개에서 전자받개로 흘러 들어가다가 더 이상 흘러 들어가지 못할 때 두 원소 사이의 전기음성도가 같아진다는 합리적인 개념을 포함하고 있다. 이러한 개념을 샌더슨의 전기음성도 동일화 원리(Sanderson's electronegativity equalization principle)라 부른다.

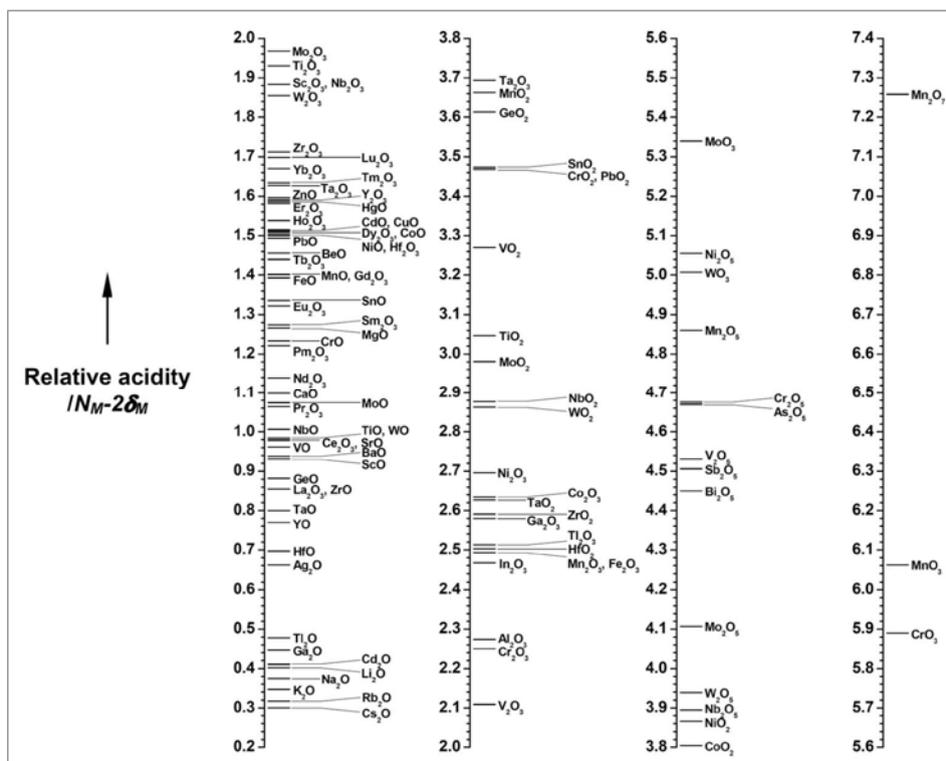
이처럼 인접한 두 원소 사이에 전기음성도가 같아진 상태에서 두 원소가 갖게 되는 부분 전하(partial charge) 즉 공유결합성 전하는 샌더슨이 경험적으로 완성한 [식 (8)]을 이용해 산출해 낸다.

$$\delta_M = \frac{(S_{M^{n+}})^{x+y} \sqrt{(S_{M^{n+}})^x (S_O)^y} - S_{M^{n+}}}{2.08 \sqrt{S_{M^{n+}}}} \quad (8)$$

위 식에서 $S_{M^{n+}}$ 와 S_O 는 각각 M^{n+} 와 O의 샌더슨 스케일의 전기음성도를 나타낸다. x와 y는 이종원소 금속 산화물 M_xO_y 에 있어서 금속 원자와 산소의 정량적인 비례 값인 x와 y를 의미한다. 결과론적으로 보면 이종원소 금속 산화물의 표면에 위치한 금속 이온들의 전자받개 성질, 즉 산성도는 그 이종금속 금속화합물을 이온성 결합 물질로 볼 때 금속이온에 부과되는 정량적 전하(stoichiometric charge) 값에서 이 금속화합물을 공유결합성 물질로 간주할 때 그 금속이온에 부과되는 공유결합성 전하 절댓값의 두 배를 감소시킨 값으로 나타난다는 것을 보여준다. 달리 표현하면 이종금속 산화물에서 각 이온에 걸리는 전하는 이온결합성 전하와 그 반대로 걸리는 공유결합성 전하의 두 배가 상쇄되어서 걸린다는 점이다. 이러한 관계는 무기화합물에서 큰 분야를 차지하는 금속화합물의 결합에 대해서 깊이 있게 이해하는데 중요한 개념이 된다.

위 관계로부터 수많은 이종원소 금속 산화물 표면에 존재하는 금속 이온들의 상대적인 산성도 또는 전자받개 성향을 정량적 수치를 사용해 서로 비교할 수 있

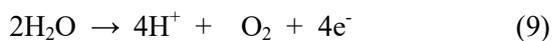
게 되었다[그림 4]. 이 수치들은 다양한 이종원소 금속산화물들을 이용하여 새로운 반응 시스템을 개발할 때 참고 자료로 매우 유용하다. 뿐만 아니라 아직도 값을 정하지 못한 다양한 원소의 산티는 전기음성도 값을 정해주는 데에도 중요한 역할을 한다. 위 방법으로 란탄계열의 금속 3가 이온들의 전기음성도가 정해졌다.



[그림 4] 다양한 이종원소 금속산화물의 표면에 존재하는 금속 이온들의 산성도 (전자받개 세기) 비교⁵⁾

2. 천연광합성의 물산화 촉매(water oxidation catalyst, WOC) 센터에 대한 이해

물분해 반응은 다음과 같이 두 단계의 반응으로 나누어져 있다[식 (9), (10)].



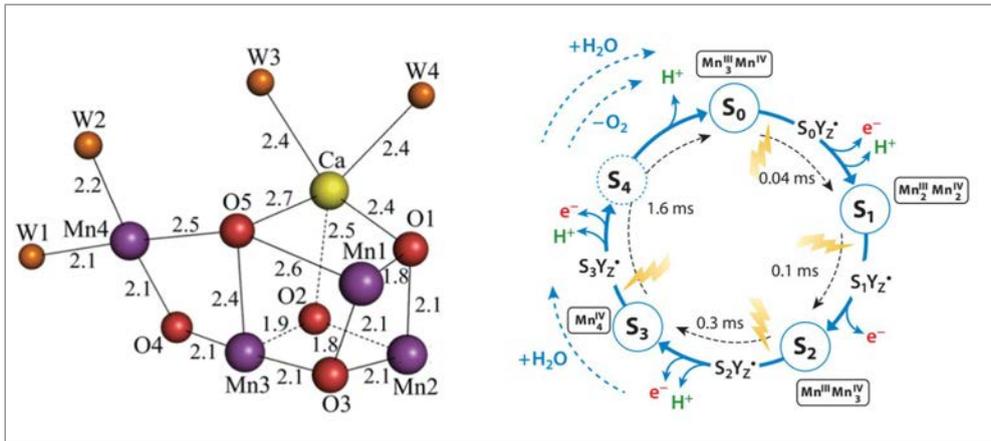
위 두 가지 반응중에서 물산화 반응[식 (9)]이 반응속도론적 및 열역학적 관점에서 수소이온 환원반응[식 (10)]보다 훨씬 더 어렵다. 특히 산소는 분자 상태가 원자 상태보다 에너지가 훨씬 낮다. 따라서 물을 분해하여 산소를 발생시키기 위해선 촉매반응 시스템에서 2개의 산소 원자(O)를 발생시킨 후 발생된 두 개의 산소 원자가 결합하여 한 개의 산소분자(O₂)를 생성하는 반응경로는 채택될 수 없다. 아예 처음부터 산소 분자(O₂)가 생성되는 경로를 채택해야 한다. 그렇지 않을 경우 산소 원자(O) 생성반응 경로가 넘어가야 할 활성화 에너지 언덕(energy barrier)이 너무 높기 때문이다.

물 분해 촉매 사이클은 [식 (9)]에 나타낸 바와 같이 2개의 물 분자로부터 4개의 전자를 빼어내어 산소 분자(O₂) 1개를 발생시켜야 하는 4 전자 산화 반응이다. 즉 물산화 반응은 2개의 물 분자로부터 4개의 전자를 빼어내야 하는 다전자 산화 반응(multi electron oxidation)이므로 반응속도론적으로(kinetically) 느릴 수밖에 없는 다단계 반응이다. 더군다나 2개의 물 분자로부터 4개의 전자를 빼어낼 때 4개의 수소이온(H⁺)도 동시에 빼어내야 한다. 그러므로 [식 (9)]는 다중수소이온 제거(multi proton removal) 반응이기도 하다. 그런데 4 전자 산화 반응과 4 수소이온 제거 반응이 동시에 일어나는 촉매시스템은 확률적으로 기대하기 어렵다. 또한 4 전자 산화 반응과 4 수소이온 제거 반응이 8단계를 거쳐 개별적으로 일어나는 것도 확률적으로 어렵다. 결론적으로 물산화 반응은 2개의 물 분자로부터 전자만 빼어내는 반응도 있고 전자와 수소를 동시에 빼어내는 수소이온 동반 전자 제거(proton-coupled electron removal) 반응이 일어날 수도 있다. 그러므로 2개의 물 분자로부터 4개의 전자와 4개의 수소이온을 제거하여 산소 분자를 발생하는 [식 (9)]는 4단계 이상의 다단계 반응이므로 반응속도론적인 관점에서 보면 빠른 속도를 기대하기 매우 어려운 반응이다.

천연광합성의 경우 물산화 반응은 광합성 시스템 II에 있는 물산화 촉매(water oxidation catalyst, WOC) 센터인 Mn₄CaO₅가 담당하고 있다[그림 5 (좌)]. 이 Mn₄CaO₅센터 중 초기 상태(S₀)일 때 Mn1의 산화 상태는 IV이며 Mn2, Mn3, Mn4 센터들의 산화 상태는 III이다.

이 물산화 촉매에서 Mn4에 W1과 W2로 표시된 두 개의 물 분자가 배위되어 있고 Ca 센터에도 W3와 W4로 표시된 두 개의 물 분자들이 배위되어 있다. 이

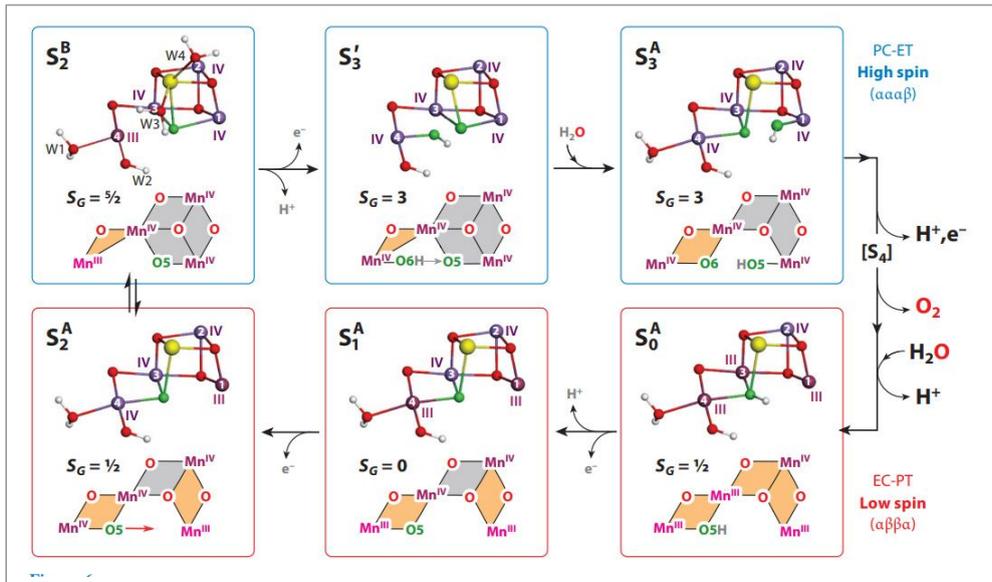
4개의 물 분자 중에서 W1과 W2 두 물 분자는 궁극적으로 산화되어 산소를 발생하는 데 사용되고 W3는 Mn4가 새로운 물 분자를 필요로 할 때 보충해 주는 역할을 하는 것으로 제안되어 있다.⁷ [그림 5 (우)]의 Kok 사이클에 나타난 것처럼 Mn_4CaO_5 를 사용한 물산화 촉매반응은 5단계를 거쳐서 진행된다. 첫 번째, 세 번째, 네 번째 단계에서는 수소이온 동반 전자 제거 반응이 일어나며 두 번째 단계에선 전자 제거 반응만 일어나며 다섯 번째 단계에선 수소이온 전자 제거 반응만 일어난다. 이런 일련의 과정을 거쳐서 두 개의 물 분자로부터 전체적으로 4개의 전자와 4개의 수소이온을 제거한다. 또한 전자제거가 일어나는 1-4단계까지 각 단계마다 한 개의 광자(proton)가 필요하며 단계별 소요 반응시간은 0.04, 0.1, 0.3, 1.6 ms로 알려졌다.



[그림 5] 광합성시스템 II에 위치한 Mn_4CaO_5 물산화촉매(좌)의 구조와 콕사이클 (Kok cycle) (우)⁷

Kok 사이클을 따라 물산화 촉매반응이 진행되는 동안 Mn_4CaO_5 WOC 센터의 구조와 각 Mn 센터의 산화 상태 및 스핀 상태도 계속 변화하며 이에 대한 많은 연구가 진행되어왔다. [그림 6]에 나타난 것처럼 Mn_4CaO_5 의 구조는 S_0 - S_2^A 까지의 단계에선 열린형 큐브(open cubane) 구조를 취하며 S_2^B 와 S_3 단계에선 닫힌형 큐브(closed cubane) 구조를 취하고 있다가 S_3^A 단계에선 잠시 열린 구조를 취하다가 S_4 단계에선 다시 닫힌 구조를 취한다. 각 Mn의 산화 상태와 스핀 상태도 [그림 6]에 자세히 설명되어 있다. 이처럼 천연광합성의 WOC 센터의 역할과 Kok 사이

클 단계별 구조와 각 Mn의 산화 상태 및 스핀 상태에 대해서 많은 정보가 알려져 왔으며 앞으로도 이 분야에 대한 좀 더 정밀한 이해를 얻기 위한 노력이 지속될 전망이다.

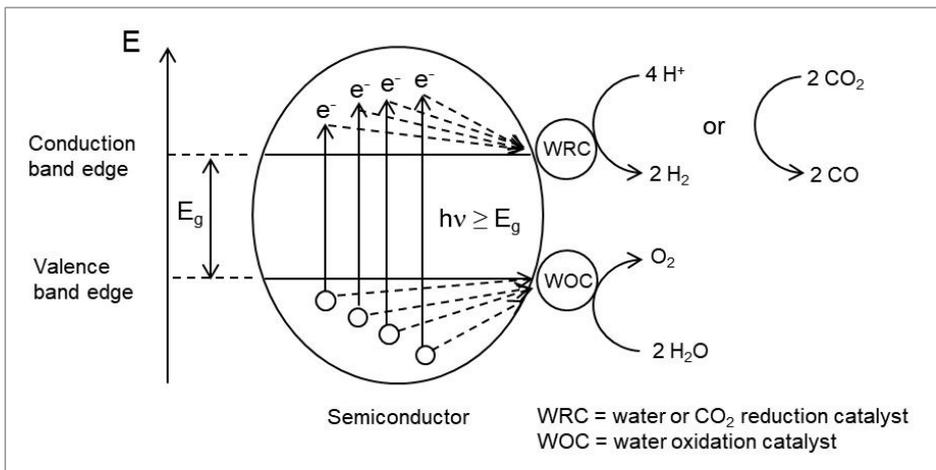


[그림 6] Kok 사이클에서 S₀에서 S₃상태로 변화과정 중 나타나는 Mn₄CaO₅ WOC 센터의 구조와 각 Mn 센터의 산화 상태 및 스핀 상태의 변화⁷

위와 같은 WOC 센터와 Kok 사이클에 대한 정보와 함께 의문이 드는 문제가 있다. 앞서 기술한 바와 같이 Kok 사이클 각 단계별 소요 반응시간은 0.04, 0.1, 0.3, 1.6 ms로 알려졌다. 그러나 태양 빛이 1초당 한 WOC 센터에 도달하는 photon 수는 대략 170 ms당 한 개이다. 그렇다면 위와 같이 빠른 속도로 Kok 사이클을 진행 시킬 수가 없다. 이러한 수치적 불일치는 천연광합성 센터가 훨씬 더 넓은 면적에 분포한 수많은 수의 안테나 센터를 통해서 photon을 받아서 WOC 센터에 공급해 주기 때문에 가능해진다. 따라서 수많은 빛 수용체(photo receptor)들이 어떻게, 어떤 과정으로, 어떤 속도로 받아드린 photon들을 WOC 센터로 전달하는 가에 대한 많은 연구가 있어 왔으며 좀 더 정밀한 이해를 구하기 위해 앞으로도 이 분야에 많은 연구가 지속될 전망이다.

3. 물분해 광촉매

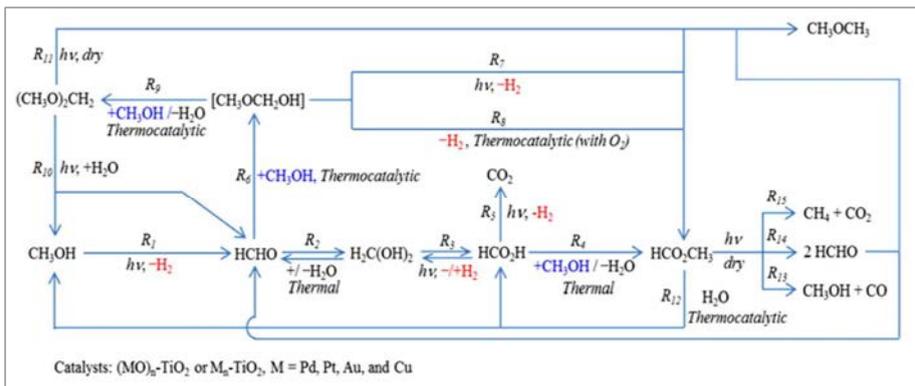
태양에너지를 화합물 에너지 특히 수소로 전환하기 위한 하나의 방법으로 다양한 반도체 성질을 띠는 금속산화물을 물 속에 분산 시킨 후 이들을 태양광으로 쬐여주어 물을 수소와 산소로 완전 분해(overall water splitting)하는 연구들이 활발하게 진행되어 왔으며 일본 동경대의 K. Domen 교수와 동경기술대학의 A. Kudo 교수 연구진이 이러한 분야의 연구를 주도하여 왔다. 그동안 수없이 많은 반도체 금속산화물들의 촉매 가능성이 시험되어 왔다. 기본 원리는 [그림 7]에 나타내었다. 이때 이들 반도체 촉매의 효율을 높이기 위해 전자(e^-)를 모아서 수소를 생성해 주는 물환원 조촉매(WRC)와 홀(h^+)들을 모아서 물을 산화시키는 조촉매(WOC)가 반드시 필요하다.



[그림 7] 반도체 촉매를 이용한 물분해 및 CO₂ 환원 반응 원리

반도체를 이용한 물분해 반응은 Fujishima와 Honda가 TiO₂에 자외선을 쬐인 결과 물이 분해되어 수소와 산소가 발생하는 현상을 발견한 이후 발전하기 시작하였다.⁸ 초창기에는 다양한 반도체 촉매의 물산화 반응과 수소환원 반쪽 반응이 개별적으로 개발되어 왔다. 이를테면 물산화 광촉매를 개발하기 위해서 광촉매와 함께 은이온(Ag⁺)을 넣어주어 밴드갭 이상의 에너지를 갖는 빛을 받아 valence band 에서 conduction band로 올라온 전자를 트랩하여 다량의 홀을 valence band

에 가둔 후 이 홀들이 모여 물을 산화시키는 것이다. 언뜻 보면 그럴듯해 보이나 이 분야는 실질적으로 유용한 광촉매 개발에 전혀 도움이 안된다. 왜냐하면 실제 반응에선 conduction band에 올라온 전자들이 다시 valence band로 돌아가는 이른바 recombination이 매우 빠르게 일어나기 때문이다. 그리고 홀이 결정 격자 내에서 표면으로 이동해 가는 홀이동 속도(hole migration rate)는 일반적으로 전자이동 속도(electron migration rate)보다 훨씬 느리기 때문에 Ag^+ 이온 같은 별도의 강력한 희생 전자 트랩(sacrificial electron trapping agent)을 사용하지 않는 경우 전자들은 다시 홀들을 만나 홀-전자 재결합(hole-electron recombination)을 일으키게 된다. 뿐만 아니라 물산화 반응은 2개의 물 분자로부터 4개의 전자와 4개의 수소 이온을 제거하는 반응이므로 4개의 홀과 4개의 H^+ 트랩 사이트, 즉 4개의 basic sites 가 동시에 작동하는 매우 복잡한 반응이다. 따라서 단순히 2개의 수소이온 환원 반응인 수소형성 반응보다 매우 느리다. 따라서 실제 반응의 경우에는 다량의 홀을 valence band에 저장하기 힘들므로 Ag^+ 등을 비롯한 전자트랩 또는 전자 스캐빈저(electron scavenger)를 이용한다. 이러한 모의 물산화 반쪽 반응은 실제로 유용한 물분해 광촉매 개발에 전혀 도움이 되지 않음에도 불구하고 이러한 유형의 연구는 아직도 시행되고 있다.



[그림 8] 수분과 함께 또는 없이 금속 M이 표면에 도핑된 TiO_2 에서 메탄올 증기를 흘려줄 때 일어나는 다양한 반응과 이들의 연결성 및 다양한 생성물을 보여주는 플로우 차트⁹

이와 마찬가지로 초창기에는 홀을 트랩하여 수소형성 반응성을 보는 연구들이

많은 주목을 받았다. 이를테면 물보다 산화되기 쉬운 메탄올 등 알코올을 수용액 속에 다량 첨가하여 빛을 쬐어서 생성된 홀들을 빠른 속도로 제거해 주어 수소생성을 돕는 연구들이 발표되었다. 그러나 메탄올을 물속에서 전형적인 반도체 광촉매인 TiO_2 속에 형성된 홀로 분해하면 수소를 포함하여 9가지 이상의 화합물들이 생성됨이 알려졌다[그림 8].⁹ 따라서 메탄올을 희생 전자주개로 사용하여 홀을 트랩 한 후 수소를 생성하는 연구는 실질적으로 의미가 없는 연구이다.

사실 위와 같은 유형의 광촉매 반응은 수계에 있는 유기물과 미생물을 제거하여 수질을 개선하기 위한 수처리 목적으로 1990-2010년대에 활발히 연구되었던 분야이기도 하다.^{10,11} 이 환경 촉매 분야는 이 시기에 활발히 연구되었지만 요즘에는 더 이상 주목을 받지 못하고 있으며 앞으로도 그럴 것이다.

최근에는 SrTiO_3 를 완전물분해(overall water splitting) 촉매의 기본 플랫폼으로 활용하는 논문들이 주로 연구되고 있다. 그러나 SrTiO_3 는 밴드갭이 3.2 eV로서 388 nm 보다 짧은 자외선 영역만 흡수하므로 태양에너지를 수소로 전환하는 효율[solar-to-hydrogen(STH) conversion efficiency]이 0.1% 정도로 매우 작다. 더군다나 이 물질의 홀-전자 재결합 속도가 높아서 효율증대가 어렵다.¹² Al을 도핑한 $\text{SrTiO}_3(\text{Al}:\text{SrTiO}_3)$ 의 경우 전하 운반체(charge carrier)들이 살아있는 시간(lifetime)을 크게 늘려준다. 즉 전하 운반체 들의 결정내 확산 거리를 늘려주어 빛을 받아서 생성된 전자가 표면에 부착된 환원 조촉매인 Rh 나노 입자까지 도달하는데 기여를 한다.

Al을 도핑하더라도 SrTiO_3 는 태양광 중 자외선 영역만 흡수하므로 Ta_3N_5 ,¹³ $\text{Y}_2\text{Ti}_2\text{O}_5\text{S}_2$,¹⁴ SrTaO_2N ¹⁵ 등 순수 산화물의 O 원자 일부 또는 전부를 N과 S으로 치환한 nitride, oxynitride, oxysulfide 등이 시험되어 왔다. 그러나 N이나 S가 도핑된 물질들의 밴드갭은 SrTiO_3 보다 훨씬 낮아지지만 물산화 도중 자신이 산화되는 경향이 커서 불안정하다.

실질적으로 $\text{Al}:\text{SrTiO}_3$ 를 완전물산화 촉매로 코팅한 100 m² 면적의 광반응기를 사용하여 야외에서 1년 동안 수소와 산소 혼합물을 발생한 후, 얻어진 산소를 제거하고 수소만 얻은 뒤, 포집된 수소와 미리 구입한 CO_2 를 Ni/ZrO_2 상업용 촉매를 사용하여 메탄으로 전환한 연구결과와 이탈리아 Ispra에서 12.19 m² 광반응기 면적으로 3일간 얻은 결과를 종합한 연구결과가 발표되었다.¹⁶ 이 대용량 파일럿

스케일 실험에서 STH 효율은 0.54%로 보고되었다. 그러나 이 STH 효율에 사용된 펌프와 수소-산소 분리 에너지, 컴퓨터 등 사용에너지를 감안하지 않았다. 그러므로 실질적인 STH는 훨씬 더 낮을 것이다.



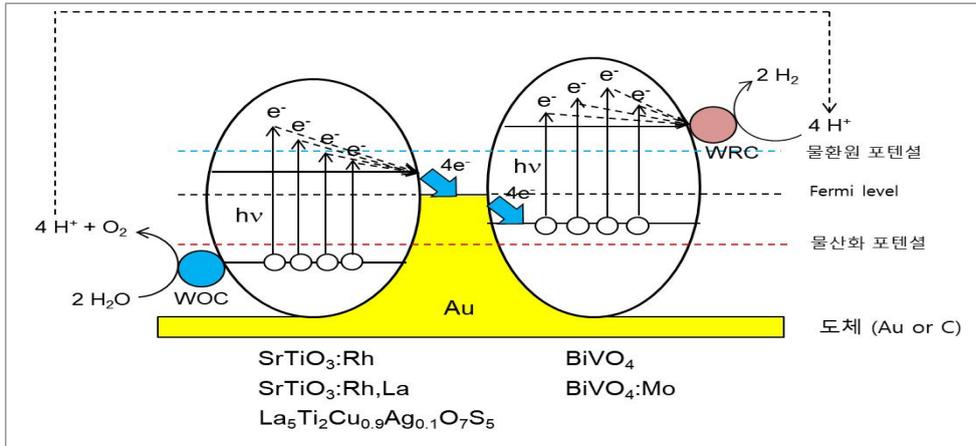
[그림 9] 일본 동경대 K. Domen 교수 연구진에 의해 유럽혁신위원회(European Innovation Council)의 공동연구센터(Joint Research Center, JRC)의 지원으로 이탈리아 Ispra에 설치한 반도체 입자를 이용한 광반응기 면적 12.19 m²인 완전물분해 장치의 파일럿 플랜트¹⁶

더군다나 이 파일럿 플랜트의 경우 매 광반응 반응기마다 파이프라인이 부착되는데 면적이 늘어나서 이러한 반응장치가 수없이 많아지게 되면 파이프라인 또한 거미줄처럼 얽혀서 대면적으로 전개시키고 연결되어야 한다. 더군다나 물 공급라인과 생성된 수소-산소 혼합물을 분리해야 하고, 회수라인을 관리해야 하는 등 반응기 설치와 관리 프로세스에 많은 문제가 남아있다. 무엇보다도 효율이 25% 정도에 도달하는 기존의 실리콘 태양전지 효율과 전기에너지의 70% 정도를 수소로 전환하는 물 전기분해 장치와 결합하면 STH 효율이 17%를 상회하는 점을 감안하

면 같은 양의 수소를 생성하기 위해 이 광반응장치의 면적은 태양광 패널이 차지하는 면적의 약 34배 정도의 땅 면적이 필요하게 된다. 또한 더 넓은 면적에 파이프라인 설치와 관리의 복잡성을 감안할 때 반도체 입자가 부착된 패널형 광반응기를 이용하여 물을 완전분해하는 이 방법론은 경쟁력이 전혀 없어 보인다. 더군다나 유리판 위에 부착된 반도체 입자들이 여름철 주간과 겨울철 야간의 추위에 의해서 팽창과 축소를 지속하면 반도체 입자들이 유리판에서 탈착되어 나온다. 즉 이 반응기 패널들의 안정성도 문제가 많지만, 아직 이 분야를 걱정할 단계가 아니다. 따라서 이 분야가 그린에너지 문제를 해결해 줄 것이란 전망은 전혀 없어 보인다. 이 분야 연구진들은 이 문제를 심각하게 고려하여 시간과 물자를 좀 더 실용화 가능성이 있는 분야에 투입하여야 할 것이다.

최근에는 무기광촉매 단결정 내에서 결정 면에 따라 열역학적과 반응속도론적으로 전자와 홀이 선호하는 방향을 찾아내고 나아가 전자와 홀이 각 결정면 방향으로 확산되어 갈 때 방향별 확산 속도를 측정하는 연구가 활발히 진행되고 있다.¹⁷⁻¹⁹ 또한 홀과 전자가 선택적으로 모이는 결정면 또는 사이트에 물산화 촉매와 물환원 촉매 또는 CO₂ 환원 나노촉매를 선택적으로 부착시켜 단일 반도체 촉매 입자로서 물완전분해 또는 물로 CO₂를 환원시켜 유기물을 얻는 연구도 진행되고 있다. 이 분야는 학술적으로 의미가 있으며 반도체 무기광촉매를 이해하고 나아가 효율이 더 높은 무기광촉매 개발에 도움을 주어왔다. 그러나 Domen 교수의 파일럿 스케일 연구 결과에서 보듯이 이 분야는 근본적으로 STH 효율이 매우 낮고 대면적으로 파이프라인을 전개하고 물과 수소-산소 혼합물을 회수하는 문제점이 커서 실용화가 원천적으로 불가능한 분야라는 점을 항상 염두에 두어야 한다. 그리고 최근 들어서 이 분야 발전속도는 정체가 되어 있고 많은 연구진이 단순히 관성적으로 광촉매 입자들을 데코레이션 하는 차원의 가지치기 연구를 지속하고 있어서 무기광촉매를 환경 촉매로 여기던 분야처럼 머지않아 역사의 뒤편길로 접어들 것이다.

두 가지 서로 상반되는 기능을 가진 조촉매가 부착된 단일 반도체 입자를 활용한 완전물분해의 경우 STH 효율이 너무 낮으므로 효율을 높이기 위한 방편으로 물산화 반쪽 기능이 더 뛰어난 반도체 입자와 물환원 반쪽 기능이 더 뛰어난 반도체를 동시에 가동시켜 이른바 Z-스킴으로 물을 완전분해하는 방법도 오랜기간 연구되어 왔다[그림 10].²⁰

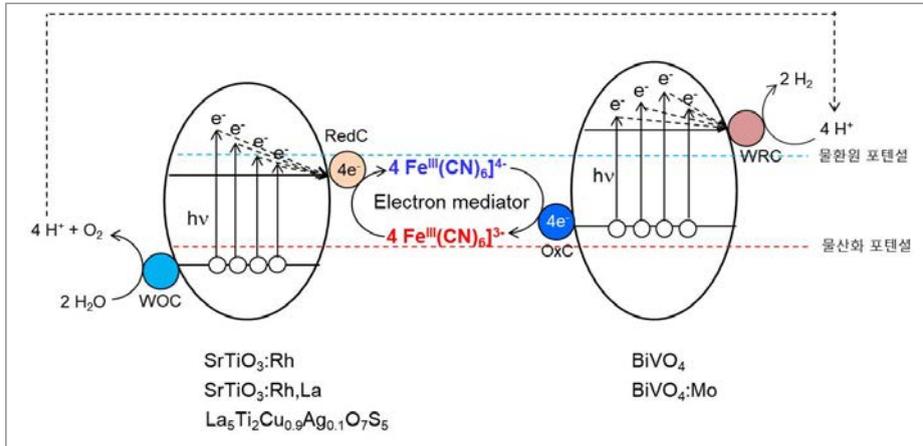


[그림 10] 두 종류의 반도체 촉매 입자들을 금과 탄소 등 전도성 물질을 매개체로 하여 Z-스킴에 의거한 완전물산화 반응 시스템과 이 반응에 주로 사용되어 온 반도체 물질들과 도핑 물질들

이 Z-스킴 시스템은 좀 더 낮은 에너지를 갖는 빛을 흡수하여 물을 분해할 수 있어서 STH 효율이 증가할 가능성은 있으나 다른 한편으로는 2배의 광자(photon)를 받아드려서 물 분자를 분해한다는 면에서 오히려 STH 효율이 감소하는 요인으로 작용한다. 지금까지 이 시스템이 얻은 최대 효율은 1.2% 이하로 얻어졌다. 그리고 이러한 광반응 패널의 안정도도 좋지 않아서 실용화 전망이 어둡다. 지금까지 다양한 반도체 물질들이 사용되어 왔는데 물산화 촉매로서 Rh이 도핑된 SrTiO₃(SrTiO₃:Rh)와 Rh과 La이 함께 도핑된 SrTiO₃(SrTiO₃:Rh,La)도 사용되어 왔으며 좀 더 복잡하게 물질인 La₅Ti₂Cu_{0.9}Ag_{0.1}O₇S₅도 사용되어 왔다. 물환원 쪽은 Mo도핑된 BiVO₄와 BiVO₄:Mo이 주로 사용되어 왔다.

위에서 사용된 금이나 전도성 탄소판 위에 두 종류의 기능이 서로 다른 반도체 입자를 부착시켜서 광반응 패널을 제작하여 성능을 관찰하는 대신에 이들 반도체 입자들을 단지 물 속에 함께 분산시킨 후 전자전달체(electron mediator)로서 [Fe^{III}(CN)₆]³⁻/[Fe^{II}(CN)₆]⁴⁻ 커플을 넣어주어 물의 완전분해를 유발하는 연구도 오랫동안 진행되어 왔다[그림 11].

입자가 분산된 용액을 이용한 물분해 광촉매 반응들은 입자들에 의한 빛의 산란 효과 때문에 용액의 깊이가 깊을 수 없다. 이들은 전도성 물질에 반도체 입자들을 부착시킬 필요가 없어서 유리한 점은 있으나 반도체 입자들이 갖는 심각한



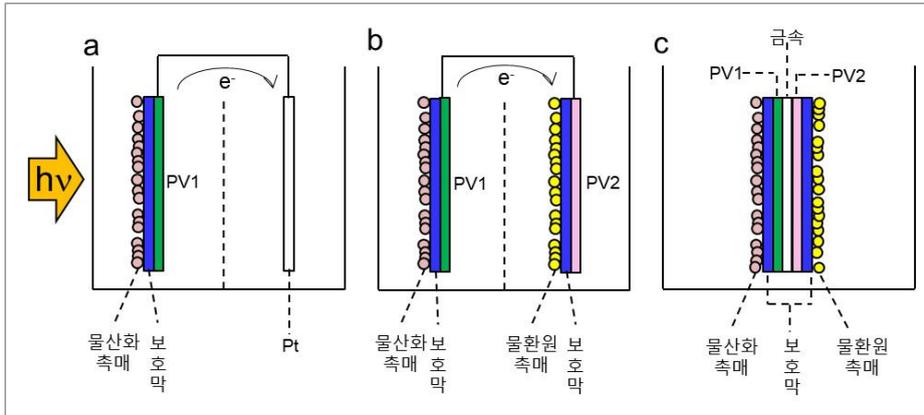
[그림 11] 두 종류의 반도체 촉매 입자들을 $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ 전자전달체를 매개체로 하여 Z-스킴에 의거한 완전물산화 반응 시스템과 이 반응에 주로 사용되어온 반도체 물질들과 도핑 물질들

한계점들 때문에 실용화될 전망이 전혀 없고, 교육적인 차원에서 의미가 있다. [그림 11]에서 물환원 촉매(WRC)가 $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ 를 환원시키게 되면 흡수된 빛 에너지가 낭비가 되므로 이런 경로를 차단할 수 있는 WRC를 개발하는 연구도 있을 수 있으나 이 분야의 실용화 가능성은 매우 낮다.

4. 광전기화학 셀

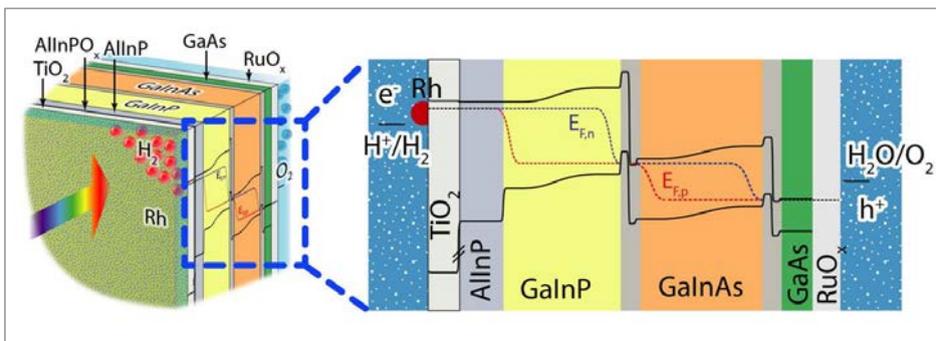
광전기화학 셀은 기본적으로 태양전지(solar cell 또는 photovoltaics, PV)에 물산화 촉매 [그림 12a] 또는 물환원 촉매, 또는 두 개의 태양전지에 각각 물산화 촉매와 물환원 촉매를 부착한 후 전선으로 연결하거나 [그림 12b], 아예 전선 없이 직접 연결한 일체형 셀을 말한다[그림 12c].

이 개념은 태양전지에서 생산된 전기와 수전해(water electrolyze)를 하는 경우에 높은 전류가 케이블 등을 거쳐서 수전해 전극으로 유입될 때 많은 에너지가 손실되므로 어차피 물을 분해하여 수소를 생산할 것이라면 전선을 통해서 전기에너지를 먼 거리로 이동한 후 수전해 하지 말고 아예 태양전지 패널에서 생성되는 전기에너지를 촉매를 통해 즉석에서 물을 분해하자는 아이디어에서 출발하였다. 특히 [그림 12c] 처럼 전선이 전혀 없는 PEC를 모노리틱(monolithic) 광전기화학,



[그림 12] 다양한 조합의 물분해 광전기화학 셀

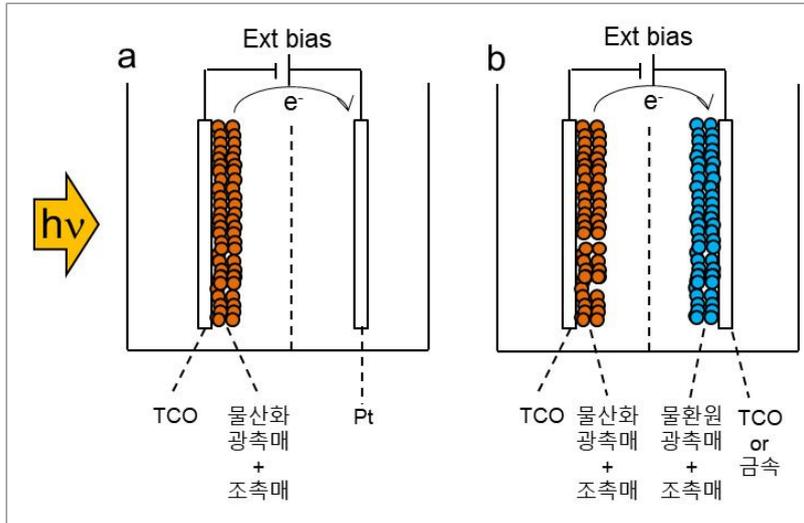
일체형 광전기화학 셀이라 부른다. 이 일체형 셀은 [그림 10]에 나타낸 Z-스킴에 의한 완전물산화 반응 시스템과 원리가 매우 흡사하다. 지금까지 얻어진 최대의 효율은 1 M HClO₄ 용액에서 (pH = 0) Rh/TiO₂/oxide/AlInP-GaInP/GaInAs/GaAs/RuO₂으로 구성된 일체형 광전기화학 셀을 통해 얻어졌으며 초기 전류밀도는 15.7 mA/cm² 이며 STH는 19.3%에 이른다[그림 13].²¹ 그러나 이 시스템은 매우 불안정하여 30분만 경과하여도 전류밀도가 10 mA/cm² 정도로 급격히 감소한다. 중성 전해질 용액에서는 좀 더 안정하지만 전류밀도가 더 감소한다. 수소-산소를 분리하기 위해 멤브레인을 장착하면 전류밀도가 더욱 감소한다. 이 셀의 면적은 1 cm² 이다.



[그림 13] Rh/TiO₂/oxide/AlInP-GaInP/GaInAs/GaAs/RuO₂으로 구성된 일체형 광전기화학 셀²¹

일반적으로 광전기화학 셀이 경제성을 확보하려면 산업용 모듈의 STH가 최소 10%를 넘어야 하는데 실험실 스케일에서 10%를 넘긴 셀로는 위 장치가 유일하다. 일반적으로 실험실 규모의 셀을 모듈 스케일로 면적을 확장하면 실험실에서 얻은 STH 효율의 3분의1 이하로 감소한다. 그러므로 최고값의 STH를 얻은 위 일체형 셀도 모듈 면적으로 셀면적을 증가시키면 STH가 6% 이하로 감소할 것이 예상된다. 더군다나 위 일체형 광전기화학 셀은 3층(triple junction)의 매우 값비싼 III-V족 PV(AlInP-GaInP/GaInAs/GaAs)로 구성되어 있으며 역시 값비싼 Rh과 RuO₂를 물환원 및 물산화 촉매로 기용하고 있다. 즉 이 장치는 가격 면, 안정성 면과 모듈에서의 효율 등을 모두 감안하면 실용화될 가능성이 전혀 없다. 위의 경우처럼 PV에 촉매를 코팅하는 광전지화학 셀의 경우 PV를 보호하기 위한 보호막(protective layer)을 반드시 코팅해야 한다. 이런 점 때문에 [그림 12]에 나타낸 모든 셀에서도 보호막이 있다. 보호막으로서 보통 박막의 알루미늄(Al₂O₃)나 타이타니아(TiO₂)를 사용하는데, 보호막이 너무 얇으면 보호 기능이 약하고, 너무 두꺼우면 전자 터널링이 잘 일어나지 않을 뿐 아니라 빛을 차단하여 효율이 감소한다. 궁극적으로 시간이 경과함에 따라 보호막에 생긴 미세한 균열을 통해 PV의 부식이 진행되며 결국엔 상당한 수준의 부식이 일어난다. 또한 시간이 경과함에 따라 보호막이 PV와 화학반응을 일으키어 PV 성능저하도 피할 수 없다. 특히 태양전지의 경우 20년간 사용 후에도 성능이 80%이상 유지되는데 반하여 이러한 광전지화학 셀은 반년 이상 견딘 셀이 없다. 실용화를 위해선 장시간 안정성이 무엇보다 중요한데, 광전기화학 셀은 효율은 고사하고 안정성마저 확보되기 불가능해 보인다. 더군다나 일반 태양전지는 광대한 면적에 적용하더라도 단순히 전선만 연결하면 되지만 물분해 광전지화학 셀은 광대한 면적에 물 공급, 생성된 수소 회수와 산소 회수를 위해 세 종류의 파이프라인을 전개하고 서로 연결하여야 하는 등 설치와 컨트롤, 유지보수 및 관리에도 큰 비용문제와 기술적인 문제가 있다. 종합적으로 볼 때 물분해 광전지화학 셀은 실용성화 될 전망이 없어 보인다.

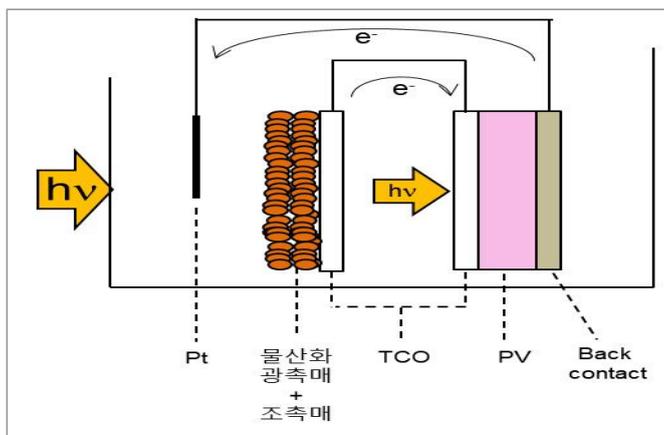
이와 관련하여 아예 반도체 물산화 또는 물환원 광촉매들을 FTO(F-doped tin oxide) 등 투명한 전도성 판(transparent conducting oxide, TCO)에 코팅한 후 태양광 빛을 조사하여 물을 분해하는 방법도 집중적으로 연구되어 왔다[그림 14a,b].



[그림 14] 외부 전압을 필요로 하는 광전기화학 물분해 장치

위 장치에서 양쪽 모두 광촉매 입자들이 코팅된 광전극을 사용할 경우 외부전압의 도움 없어도 최대 2.5 mA/cm^2 의 미세한 전류가 흐를 수 있다는 흥미로운 결과를 보여주기도 했다[그림 14b].²² 이 때 사용된 물산화 광촉매는 $\text{H}_2\text{Mo:BiVO}_4/\text{NiFeO}_x$ 이며 물환원 광촉매는 $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ga}_2\text{O}_3/\text{TiO}_2/\text{RuO}_x$ 이고 전해질의 pH는 9이다. 비록 이러한 연구들은 광전기화학 물분해 장치에 사용할 물산화 및 물환원 촉매 개발에 유용하기는 하나 물분해 광전기화학 셀 자체의 실용성에 대한 깊은 회의가 드는 시점에서 굳이 많은 시간과 재료를 계속 투입해야 하나 하는 의문이 드는 분야이다. 그리고 이 분야의 경우 작은 디바이스적 또는 기술적 조작에 너무 많은 시간과 물자가 투입되고 있으며 학문적인 깊이를 확장하고 발전시키는 데에는 기여하지 못하고 있다. 따라서 한때 수많은 연구진이 몰렸던 염료감응 태양전지 분야처럼 이 분야도 빛을 발하지 못하고 역사의 뒤안길로 접어들 가능성이 크다.

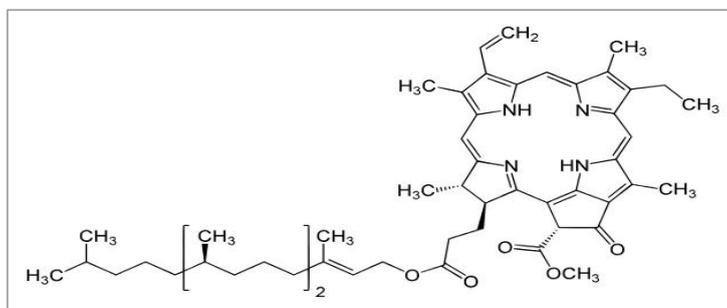
[그림 14]에서 외부전압이 소요되는데 외부전압을 인가해 주는 대신에 자체적으로 PV를 장착하여 물산화 광촉매 작용을 도와주는 방식도 연구되고 있다[그림 15]. 그리고 다양한 엔지니어링 차원의 아이디어들이 선보이고 있다. 이렇게 빛을 활용하는 전극 또는 디바이스가 두 가지 이상이 되는 광전기화학 장치들을 탠덤(tandem) 장치라 부른다. 필자 생각으로 이런 분야의 연구를 지속하는 것은 연구 인력과 비용과 시간의 낭비라고 생각한다.



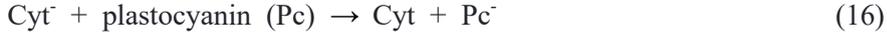
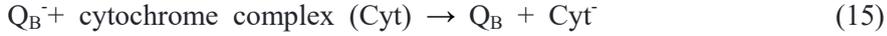
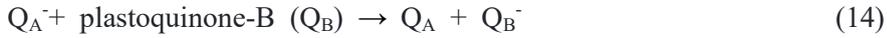
[그림 15] 외부 전압 대신에 자체 장착된 PV를 활용하는 탠덤 광전기화학 물분해 장치

5. 분자 촉매를 이용한 인공광합성

천연광합성의 경우 물산화 반응은 광합성센터-II(Photosystem II, PS-II)에서 일어난다. 빛을 받은 초기에는 680 nm파장의 빛을 흡수하는 P680(4개의 chlorophyll a가 연합하여 형성한 tetramer)이 흥분된 상태(P680*)에 도달한다[식 (11)]. P680*은 바로 옆에 있는 pheophytin a [그림 16]에게 전자를 전달한 후 P680⁺가 된다[식 (12)]. pheophytin a에 전달된 전자는 일련의 반응[식 (13)-(16)]을 거쳐 plastocyanin에 안정적으로 저장된다.



[그림 16] pheophytin a 구조

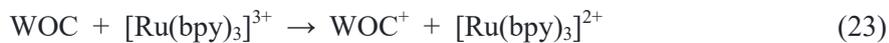
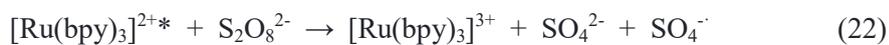


남아 있는 P680⁺는 산화력이 약 1.2-1.3 V 되는데 Mn₄CaO₅에 인접해 있는 D₁ 단백질의 161번 말단기인 tyrosine(D₁¹⁶¹-C₆H₅-OH)을 산화시켜 cation radical을 생성한다[식 (17)]. [D₁¹⁶¹-C₆H₅-OH]⁺은 deprotonation을 통해 중성인 [D₁¹⁶¹-C₆H₅-O][·]을 형성한다[식 (18)]. 중성인 [D₁¹⁶¹-C₆H₅-O][·]은 인접한 Mn₄CaO₅를 산화시켜 4가지 S 상태 중의 하나로 변환시킨다[식 (19)]. [D₁¹⁶¹-C₆H₅-O][·]는 H⁺를 회복하여 다시 D₁¹⁶¹-C₆H₅-OH 상태로 돌아간다[식 (20)].

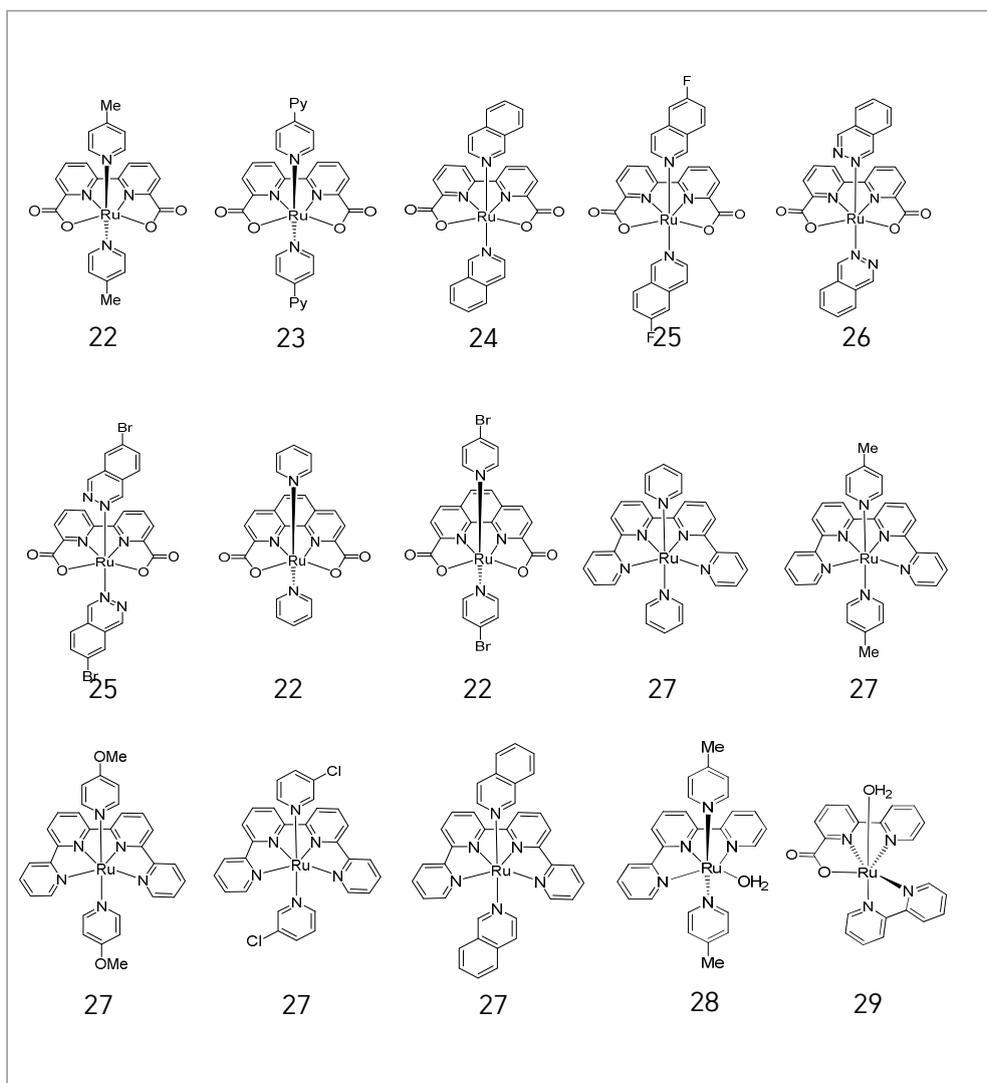


천연광합성에서 일어나는 일련의 반응을 요약하면 한 개의 빛 광자를 받아서 물산화 촉매인 Mn₄CaO₅의 각 S 상태에서 그다음 상태로 산화시킬 강력한 산화제인 [D₁¹⁶¹-C₆H₅-O][·]를 생성한다.

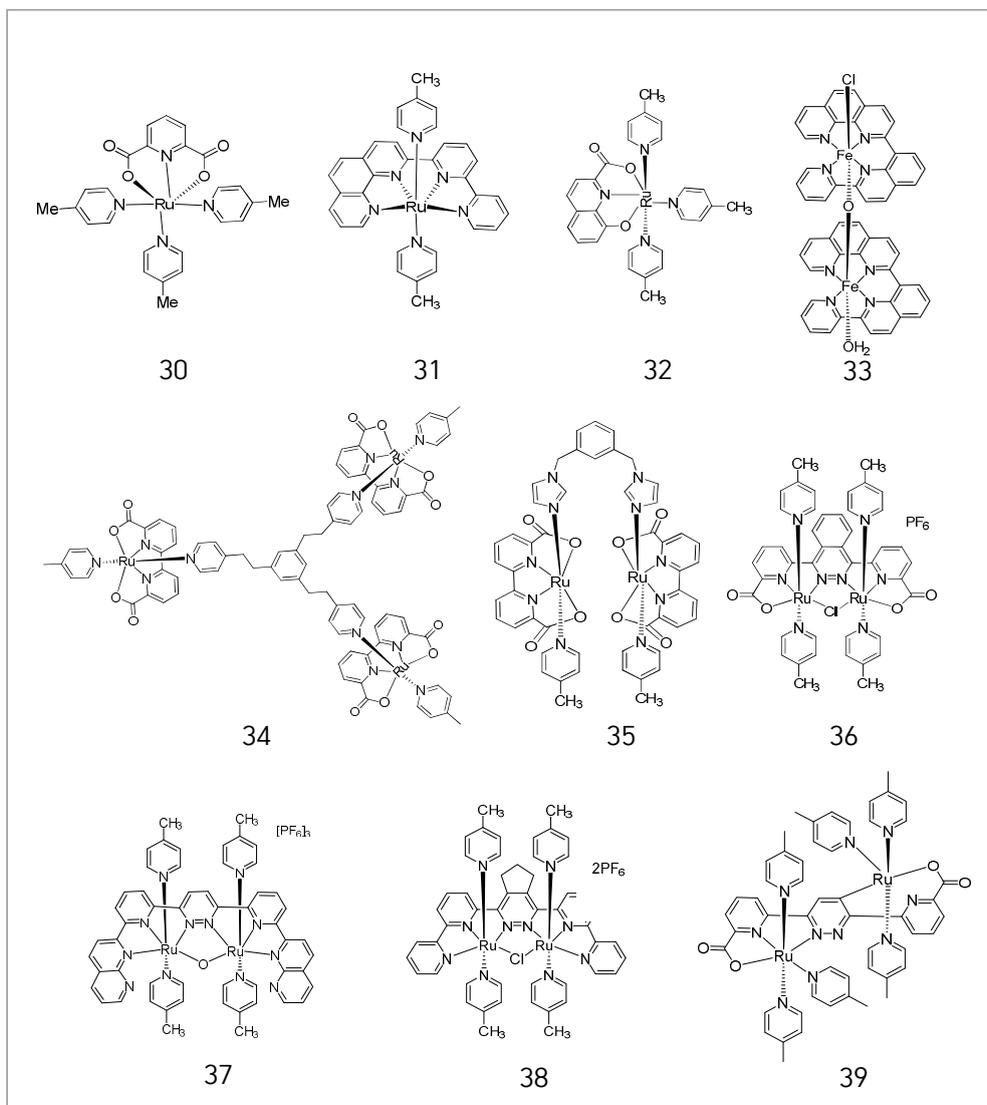
마찬가지로 분자 촉매를 사용하여 인공적으로 물산화를 일으키려면 4개의 photon을 받아서 물산화 분자 촉매로부터 4개의 전자를 빼낼 강력한 산화제를 생성해야 한다. 지금까지 이러한 산화제는 광감응제(photosensitizer, PS)와 persulfate (S₂O₈²⁻)조합을 사용하여 왔다. 대표적인 PS로서 [Ru(bpy)₃]²⁺가 주로 사용되어 왔다. 우선 [Ru(bpy)₃]²⁺가 빛을 받아 흥분된 상태에 도달하면 [식 (21)], S₂O₈²⁻에 의하여 산화되어 [Ru(bpy)₃]³⁺가 된다[식 (22)]. [Ru(bpy)₃]³⁺/[Ru(bpy)₃]²⁺ 포텐셜은 1.26 V (vs. NHE) 이므로 [Ru(bpy)₃]³⁺는 포텐셜면에서도 P680⁺와 유사하다. [Ru(bpy)₃]³⁺는 물산화 촉매인 WOC를 산화시켜서 WOC의 활성화를 개시한다[식 (23)].



그간 다양한 WOC 분자들이 소개되고 그들의 물산화 성능이 평가되어 왔는데 주종은 Ru 화합물이다[그림 17,18].

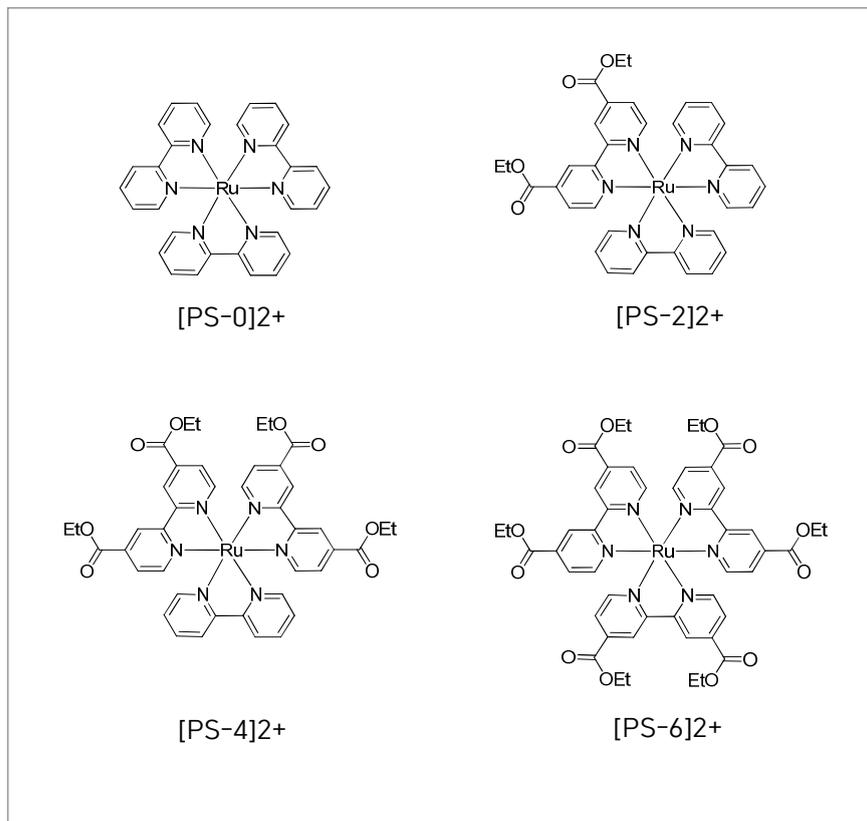


[그림 17] 물산화 촉매(WOC)로 보고된 다양한 Ru complex 분자들 I
(각 구조 밑의 숫자는 참고문헌 번호)



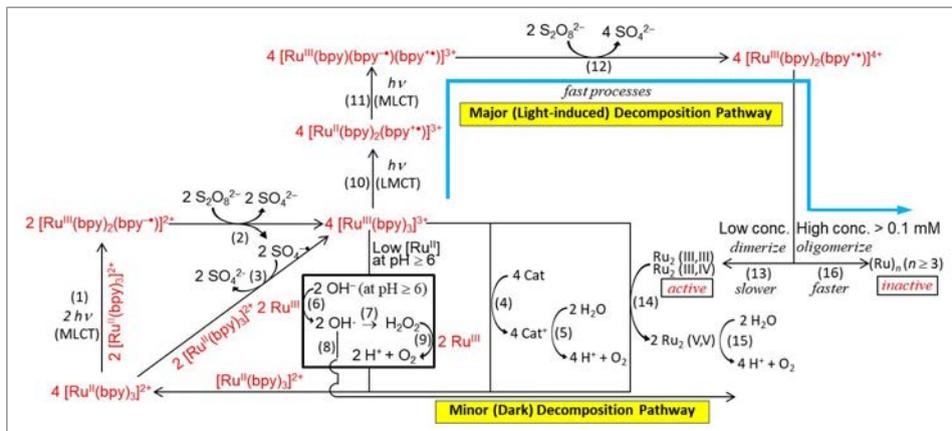
[그림 18] 물산화 촉매(WOC)로 보고된 다양한 Ru 및 Fe complex 분자들 II
(각 구조 밑의 숫자는 참고문헌 번호)

Ru complex계 광감응제(PS)로서는 $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ 와 그의 유도체들이 많이 사용되어 왔다.⁴¹



[그림 19] 광감응제(photosensitizer, PS)로서 사용되어온 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 계 분자들 $[\text{PS}-n]^{2+}$ 에서 n 은 CO_2Et 그룹의 수를 의미함.⁴¹

지금까지 알려진 WOC들의 물산화 광반응 성능을 보면 관측된 최대 전환수 (turnover number, TON)는 13,000 정도이며⁴¹ 최대 전환빈도(turnover frequency, TOF)는 초당 23(23 Hz) 정도 밖에 안된다.⁴² 천연광합성의 최소 TON이 360,000 이고 TOF가 100-400 Hz인 점을 감안하면 인공적인 물산화 분자 촉매의 TON과 TOF가 매우 작은 이유는 반응 도중에 WOC와 PS가 빠른 속도로 분해되기 때문이다. 한 가지 가능한 이유는 [식 (22)]에서 볼 수 있듯이 광반응 도중 빛이 들어갈 때 마다 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 이 생성되며 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 은 강한 라디칼 산화제 이므로 WOC와 PS가 손상될 수 있다. 대표적인 PS 분자인 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 가 광반응 조건에서 빠른 속도로 분해되는 과정을 [그림 20]에 나타내었다.⁴³



[그림 20] S₂O₈²⁻가 다량으로 존재하는 조건에서 [Ru(bpy)₃]²⁺가 빛을 받아서 분해되는 경로⁴³

즉, 빛을 받으면 [Ru(bpy)₃]²⁺의 중심금속인 Ru^{II}로부터 리간드인 bipyridine의 π* 오비탈로 metal-to-ligand CT(MLCT)가 일어난다. 이렇게 해서 생성된 [Ru^{III}(bpy)₂(bpy⁻)]²⁺는 S₂O₈²⁻에 의해 산화되어 [Ru^{III}(bpy)₃]³⁺가 된다. 이 분자의 경우 Ru^{III}가 이제 전자받개가 될 수 있으므로 빛을 받아 리간드인 bpy로부터 ligand-to-metal CT(LMCT)를 일으키어 양이온 라디칼인 [Ru^{II}(bpy)₂(bpy⁺)]³⁺를 형성한다. 이 양이온 라디칼은 다시 빛을 받아서 MLCT를 통해 [Ru^{III}(bpy)(bpy⁻)(bpy⁺)]³⁺를 생성하고 이 zwitterion은 S₂O₈²⁻에 의해 산화되어 [Ru^{III}(bpy)₂(bpy⁺)]⁴⁺를 생성한다. 농도가 적을때 이 분자는 dinuclear Ru₂(III,III) 또는 Ru₂(III,IV)를 생성한다. 이 dinuclear Ru₂ 화합물들은 계속 산화되어 결국 Ru₂(V,V)상태가 되어 물을 산화시킨다. 그러나 빛이 강하고 [Ru(bpy)₃]²⁺와 S₂O₈²⁻ 농도가 높으면 [Ru^{III}(bpy)₂(bpy⁺)]⁴⁺ 농도가 많아지게 되고 이 경우 활성이 없는 Ru 올리고머 또는 폴리머를 형성한다. 이 반응은 빠르게 진행되므로 [Ru(bpy)₃]²⁺의 농도는 급격히 감소한다. 즉 [Ru(bpy)₃]²⁺와 S₂O₈²⁻를 함께 사용하여 WOC의 성능을 측정하는 방법은 PS를 분해시킬 뿐 아니라 WOC도 분해시켜 WOC의 성능을 제대로 평가할 수 없다. 따라서 [Ru(bpy)₃]²⁺와 S₂O₈²⁻ 조합은 천연광합성의 P680⁺와 D₁¹⁶¹-C₆H₅-OH역할을 제대로 수행하지 못한다.

천연광합성의 경우에는 Mn₄CaO₅ WOC센터를 활성화 시킬 최종 산화제인 D₁¹⁶¹-C₆H₅-O⁻ 라디칼을 형성하기 위해 P680에서부터 출발한 전자가 궁극적으로

plastocyanin으로 전달되어 전하가 물리적으로 멀리 분리되고 또한 전자의 에너지 상태가 매우 낮아져서 전하 재결합이 방지된다. 즉 천연광합성의 경우에는 수십억 년의 진화를 통해 진화하여 전하 분리(charge separation)를 매우 정교하게 비가역적으로 그리고 효과적으로 일으키게 되었다. 이에 반해서 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 와 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 조합은 빛을 받아서 WOC를 여러번 산화시켜 물을 산화시킬 수 있는 상태로 활성화시킬 수 있는 천연광합성의 $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-O}$ 역할을 하는 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 를 비가역적으로 생성할 수 있지만 문제는 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 를 생성할 때마다 SO_4^- 을 동시에 생성하여 SO_4^- 이 WOC와 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 의 리간드를 손상시킨다는 점이다. 또한 천연광합성의 경우처럼 P680⁺이나 $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-O}$ 과 같이 빛에 더 이상 감응하지 않는 분자들을 사용하지 않고 빛에 의해 계속 감응하고 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 와 계속 반응하여 dinuclear $\text{Ru}_2(\text{III,III})$, $\text{Ru}_2(\text{III,IV})$, $\text{Ru}_2(\text{V,V})$, Ru 올리고머, 그리고 Ru 폴리머 등을 계속 생성한다는 점이다. 천연광합성의 경우에는 WOC인 Mn_4CaO_5 센터 주위에 딱 한 세트의 P680과 $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-OH}$ 를 배치하고 이들을 단백질 포켓으로 둘러싸서 Mn_4CaO_5 센터로부터 P680과 $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-OH}$ 를 고립시키는데 반하여 균일 용액에서의 경우에는 WOC 주위에 수없이 많은 세트의 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 와 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 가 있다. 천연과 인공 이 두 광합성 시스템의 극명한 수준 차이를 통해 자연의 화학지식 활용에 관한 무한한 깊이와 해안, 지혜를 느낄 수 있다.

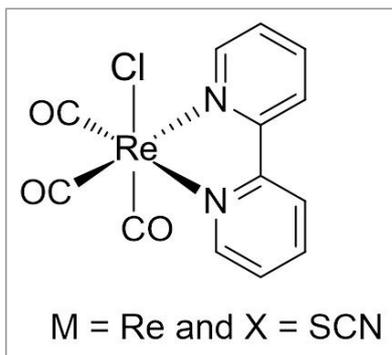
인공적으로 분자 촉매를 활용하여 물을 산화시키는 반응을 진행함에 있어서 현 단계의 인공적인 것이 자연의 한계를 넘을 수 없는 중요한 포인트가 있다. 바로 photon flux bottleneck 현상이다. 앞서도 언급한 바와 같이 [그림 5(우)]에 있는 콕 사이클(Kok cycle)을 보면 전자 제거가 일어나는 1-4단계까지 각 단계마다 한 개의 광자(proton)가 필요하며 단계별 소요 반응시간은 0.04, 0.1, 0.3, 1.6 ms이다. 그러나 태양 빛이 1초당 한 WOC센터에 도달하는 photon수는 대략 170 ms당 한 개이다. 그렇다면 위와 같이 빠른 속도로 Kok 사이클을 진행시킬 수가 없다. 1초당 한 WOC센터에 도달하는 photon수는 대략 170 ms당 한 개임에도 불구하고 Kok 사이클 각 단계가 빠르게 진행될 수 있는 이유는 천연광합성의 경우 넓은 면적에 펼쳐진 안테나 시스템을 통해 수집한 다수의 photon을 Mn_4CaO_5 센터 주위에 있는 P680에 몰아주기 때문에 가능하다. 그러나 인공광합성용 분자 촉매 WOC 옆에 위치한 $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 가 위치한 좁은 영역에는 170 ms당 한 개 정도의 photon

이 도달할 뿐이므로 1 ms 이하의 매우 짧은 시간 안에 1 개의 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 를 WOC 분자에게 공급해 줄 수 없다. 그렇게 되면 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 에게 전자를 뺏겨서 활성화 된 중간체 마다 1 ms 이하의 빠른 시간 안에 다시 전자를 뺏겨서 다음 단계로 진출하지 못하게 되므로 사이드 반응을 통해 비활성화될 가능성이 높아진다. 따라서 인공광합성을 위해 개발된 모든 물산화 분자 촉매는 식물의 엽록소에서 처럼 수많은 안테나 분자를 부착시킬 정도로 분자 합성이 고도화 되기 전까지는 photon flux bottleneck 현상이라는 자연의 장벽에 걸려서 TOF와 TON이 자연 광합성 만큼 빨라질 수 없다. 그래서 빛과 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 그리고 비가역성 희생 전자반개($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) 조합을 사용하지 않고 과량의 Ceric ammonium nitrate $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6, \text{Ce}^{\text{IV}}, \text{CAN}]$ 를 $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 대용으로 사용하거나 전기화학적으로 모든 중간체로부터 전자를 빼낼 수 있는 포텐셜에서 끊임없이 WOC와 중간체들로부터 전자를 빼내면 WOC의 물산화 TOF와 TON이 크게 증가한다. 이를테면 Llobet 연구진은 pH = 10에서 전기화학적으로 산화시키는 조건에서 50,000 Hz의 TOF를 얻었다.⁴⁴ 그러나 아무리 Ce^{IV} 와 전극을 사용하여 높은 TOF와 TON을 얻더라도 실제로 태양에너지와 분자 WOC를 이용해 물을 산화하는 반응 조건과는 매우 상이하다. 즉 자명한 것은 단순히 우수한 WOC만 개발하여야 하는 것이 아니라 P680, $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-OH}$, 안테나 시스템을 추가하여 4중세트(WOC, P680, $\text{D}_1^{161}\text{-C}_6\text{H}_5\text{-OH}$, 안테나 시스템)를 함께 개발하여야 한다. 지금으로부터 수백 년이 흘러도 이런 수준까지 합성화학이 발전할 수 있을 것 같지 않다. 따라서 분자 촉매를 사용한 대단위 스케일의 실용적인 인공광합성은 인간의 합성 실력이 신의 수준 즉 자연의 수준에 도달하기 전에는 그 구현이 불가능하다고 생각하는 게 필자의 전망이다.

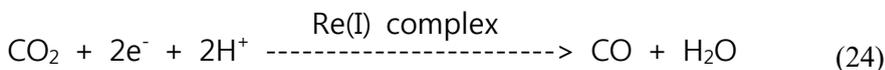
분자를 사용한 인공광합성의 궁극적인 목표는 경제적인 방법으로 물의 산화를 대량으로 일으키는 방법을 개발하는 게 우선이지만 나아가 물의 산화를 통해 생성시킨 대량의 전자($4 e^-$)와 양성자(4H^+)를 CO_2 와 반응시켜 CH_4 , CH_3OH 등 연료를 대량으로 합성하거나 전자($4 e^-$)와 양성자(4H^+)를 결합시켜 수소를 생산하는 데 있다. 즉 천연광합성의 photosystem I에서의 경우처럼 생명체가 직접 사용할 수 있는 단계의 고체연료인 탄수화물까지 만들지는 못하더라도 당장 대단위로 사용할 수 있는 H_2 , CH_4 , CH_3OH 등 연료를 생산하는 데 있다.

1984년 J. M. Lehn 이 전기화학적으로 CO_2 를 CO 로 환원시키는 데 도움을 주는

Re(I) 화합물 [그림 21]을 발표한 이래 많은 연구진이 이 분자의 특성을 연구하였으며 수많은 연구진이 이 분자 촉매를 모태로 하여 다양한 형태로 변형시켜 응용해 왔다. 특히 동경공대의 Osamu Ishitani 연구진은 이 분자를 활용한 다양한 연구 결과를 선보였다.



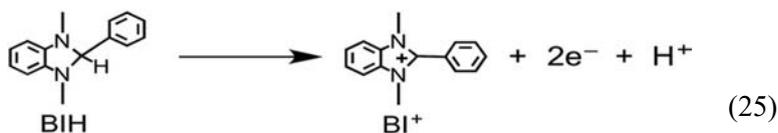
[그림 21] 1984년 J. -M. Lehn 연구진이 발표한 CO₂를 CO로 전환하는 활성이 뛰어난 Re(I) 촉매. *fac-Re(bpy)(CO)₃Cl*⁴⁵



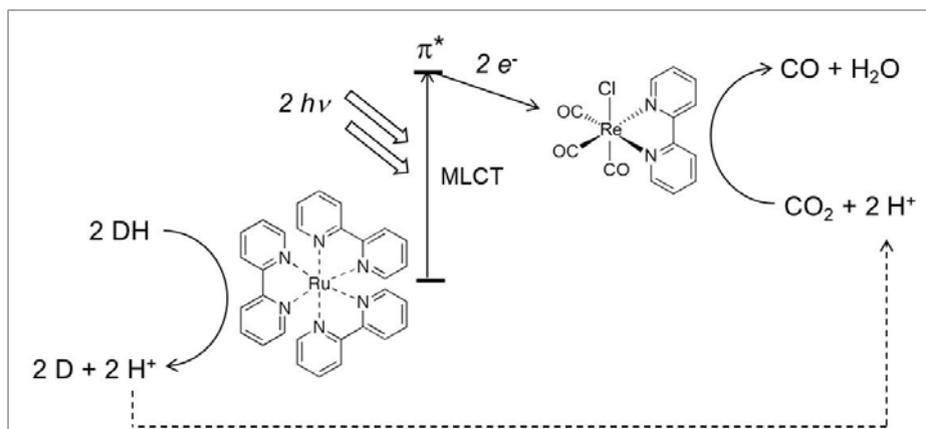
이 Re(I) 촉매가 CO₂를 CO로 전환하기 위해서는 2개의 전자, 2개의 양성자가 필요하다[식 (24)].

광화학적으로 CO₂를 CO로 전환하기 위해서는 2개의 광자(2 hv), 1 또는 2개의 PS 분자, 2개의 희생 전자주개(sacrificial electron donor, 2 D), 2개의 양성자(2 H⁺)가 필요하다[그림 22].

따라서 위 반응을 효과적으로 진행시키기 위해서는 희생 전자주개(D) 2개로부터 2개의 전자(2 e⁻)와 2개의 양성자(2 H⁺)를 공급해 주어야 한다. 그동안 희생 전자주개(D)로서 triethane(TEA), triethanol amine(TEOA), 1,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole(BIH) 등을 사용한 결과 하이드라이드(H⁻) 주개인 BIH가 매우 효과적인 전자주개임이 알려졌다[식 (25)].



효과적인 반응을 위하여 아예 PS와 Lehn Re(I) 촉매를 다양한 연결자로 연결한 초분자(supramolecular) 촉매 시스템들도 선보여 왔다[그림23].^{46,47}

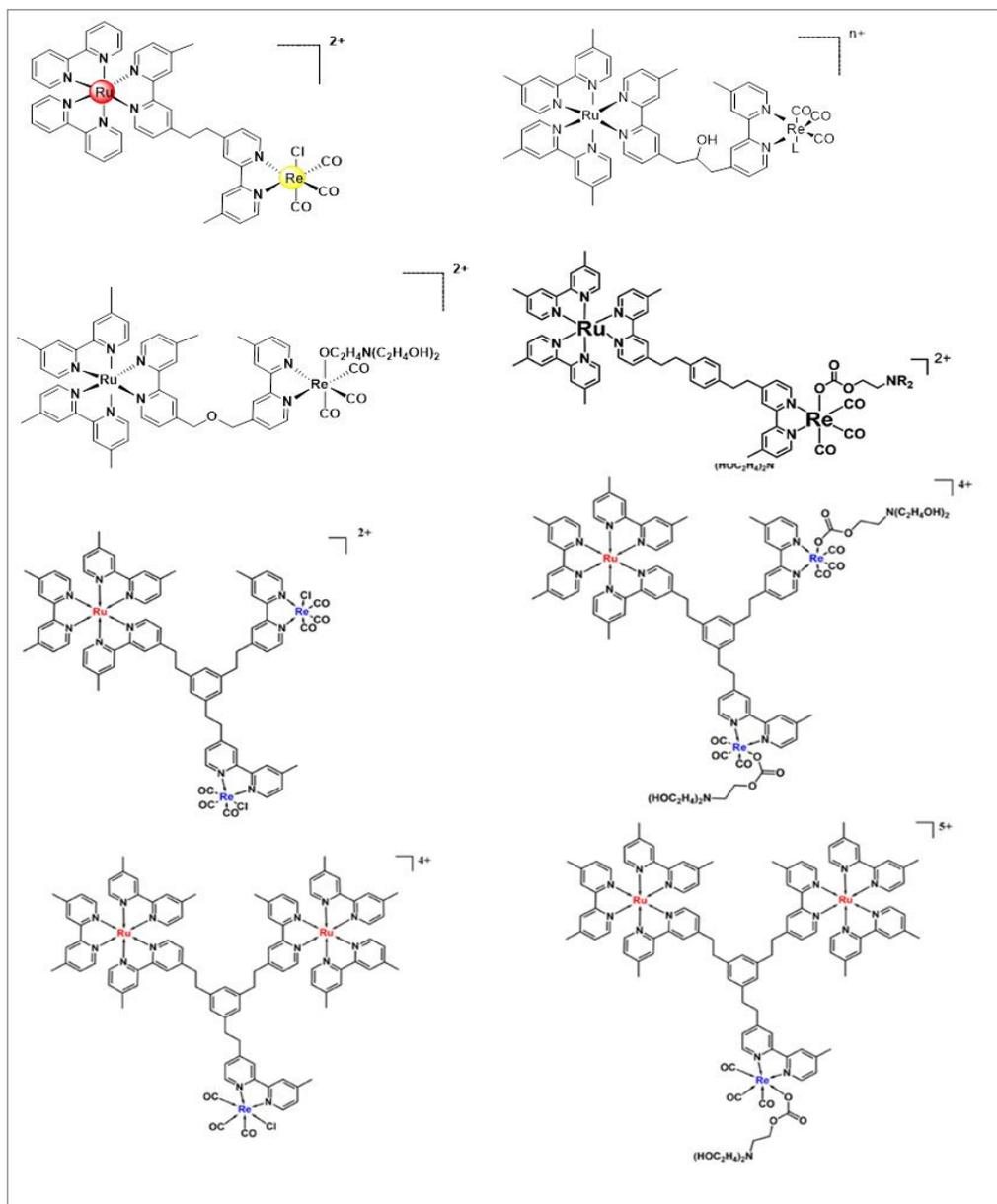


[그림 22] J.-M. Lehn의 Re(I) 촉매를 이용하여 CO₂를 CO로 전환할 때 필요한 요소 및 반응 스킴

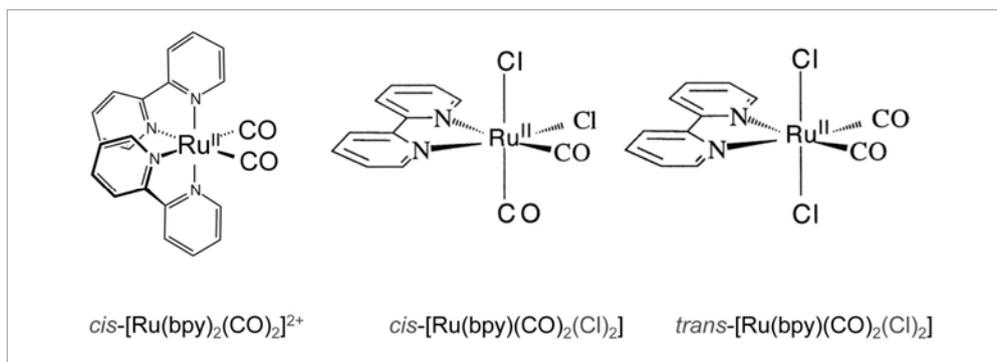
실제로는 [그림 21]에 나타낸 분자들보다 다양한 초분자 화합물들이 있다. 이런 화합물들은 실제로 합성을 하게 되면 수득률도 매우 낮다. 그럼에도 불구하고 BIH를 사용하여 CO₂를 CO로 전환함에 있어서 TON이 3,000 미만으로 얻어져서 이 초분자 반응시스템이 광반응 조건에서 안정하지도 않음을 보여준다. 이런 합성하기 난해한 PS-Cat 초분자 시스템을 사용하는 경우에도 결국 BIH와 같이 힘들게 합성한 분자를 희생 전자주개로 사용하여 CO₂를 고작 CO로 전환하는 정도의 수준에 머물러 있다. 그렇다고 이러한 반응시스템이 천연광합성의 Photosystem II를 이해하는데 도움을 주는 것도 아니다.

J.-M. Lehn 연구진은 1984년에 *fac*-Re(bpy)(CO)₃Cl 착물이 CO₂를 CO로 전환하는 우수한 촉매작용을 한다는 사실을 밝힌 데 이어 1990년에는 [그림 24]에 나타낸 세 가지 Ru 화합물들도 [Ru^{II}(bpy)₃]²⁺를 PS로 사용하면 희생 전자주개가 있을

때 CO_2 를 HCOOH 와 CO 로 전환하는 우수한 성질이 있음을 밝혔다.⁴⁸



[그림 23] Ishitani 연구진에서 발표한 다양한 PS-Re(I) Cat 초분자 시스템들 (Supramolecular system)^{46,47}

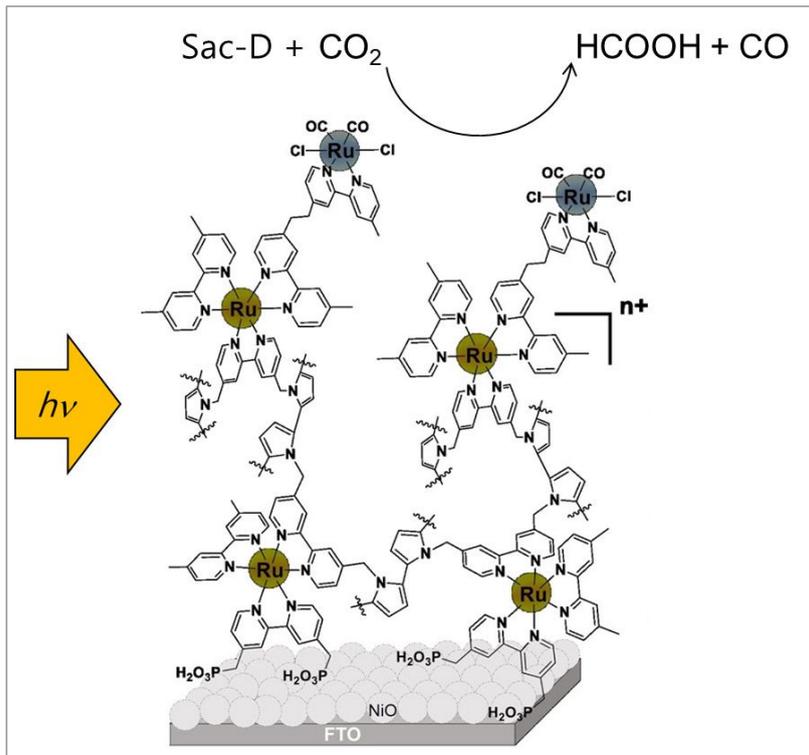


[그림 24] PS와 희생 전자주개 존재하에 빛에 의해 CO_2 를 HCOOH와 CO로 전환하는 Ru 화합물들⁴⁸

원래 Lehn 연구진이 촉매로 사용한 mono bpy Ru 착물은 $cis-[Ru(bpy)(CO)_2(Cl)_2]$ 이었으나 trans 이성체는 반응 도중에 같은 중간체를 형성하므로 $trans-[Ru(bpy)(CO)_2(Cl)_2]$ 의 촉매 반응성도 Lehn 연구진이 밝힌 것으로 볼 수 있다. 그간에 $fac-Re(bpy)(CO)_3Cl$ 과 함께 위 세가지 Ru 화합물과 그 유도체들도 Ishitani 연구진 등 수많은 연구진에 의해 CO_2 를 CO와 포름산 HCOOH를 생성하는 촉매로 활용되어왔다. Re(I) 화합물과 마찬가지로 위 Ru(II) 화합물들도 다양한 초분자 시스템으로 확장되어왔다. 최근에는 5절에서 다루었던 광전기화학 셀과 이러한 PS-Re(I) 또는 PS-Ru(II) 초분자체가 연합하는 반응시스템이 많이 연구되고 있다[그림 25].⁴⁹

J. -M. Lehn 연구진이 1984년 $fac-Re(bpy)(CO)_3Cl$ 화합물의 촉매특성을 발표하고 1990년 $cis-[Ru(bpy)_2(CO)_2]^{2+}$, $cis-[Ru(bpy)(CO)_2(Cl)_2]$, $trans-[Ru(bpy)(CO)_2(Cl)_2]$ 의 촉매특성을 발표한 후 무려 30-40년이 지나는 동안에도 본질은 변한 게 하나도 없다. 즉 40년 전이나 30년 전이나 지금이나 훨씬 더 비싼 희생 전자주개를 사용하여 CO_2 에서 CO 또는 HCOOH를 생산하고 있다. 그러니까 40년 전이나 지금이나 희생 전자주개를 활용하여 CO_2 -to-CO or CO_2 -to-HCOOH 전환반응을 일으키는 수준을 벗어나지 못했다. TON이나 TOF 면에서도 나아진 게 없다. 다만 위 반응을 일으키는 도구(tool)들 즉 촉매 분자들이 좀 더 다양해졌고, 촉매 분자들과 PS 분자들을 다양한 방법으로 연결한 PS-Cat 초분자들을 등장시키는 유행을 창조하여 CO_2 -to-CO or CO_2 -to-HCOOH 전환반응을 더 복잡한 도구들로 진행할 뿐이다. PS-Cat 초분자들을 광전기화학 셀과 연합하는 시도가 있어 왔으나 여전히 안

정성은 제자리걸음이고 실용성과는 거리가 멀어도 너무 멀다. 따라서 분자 촉매를 매개체로 하여 태양에너지로 CO_2 를 연료로 전환하려고 시도해 온 이 분야는 본질 관점에서 보면 완전히 실패했다고 본다. 이미 5절에서 설명한 것처럼 광전지 셀 분야는 전망이 대단히 나쁜데 역시 전망이 없는 분자 촉매를 이용한 인공광합성 분야가 결합하는 셈이므로 전망이 더욱 없다.



[그림 25] 광전기화학 셀과 CO_2 를 CO 로 전환하는 PS-Cat 초분자가 합쳐진 인공광합성 시스템⁴⁹

또한 지난 수십 년 동안 5절 전반부에서 다루었던 빛과 분자 촉매를 이용한 물 산화 반응 시스템과 후반부에서 논의한 빛과 분자 촉매를 이용한 CO_2 의 환원 분야의 결합은 아예 시도조차 되지도 못한 상태이다. 즉 초분자 시스템을 이용한 인공광합성 분야는 지난 40여 년간 많은 노력이 있어왔지만 천연광합성의 경우처럼 Photosystem II와 Photosystem I의 결합이 시도조차 되지도 못하는 상태에서 물 산화 반응 반쪽반응과 CO_2 환원 반쪽반응이 각각의 도구를 단지 다양화 해왔을

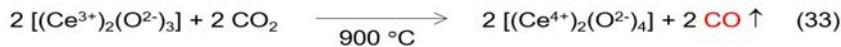
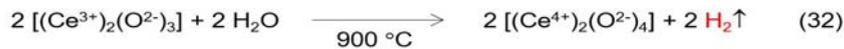
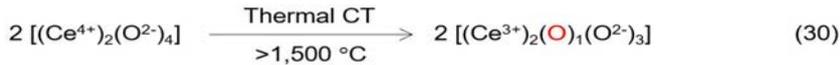
뿐이다. 자동차로 비유한다면 양쪽 분야가 단지 공회전만 해왔을 뿐 돌파구(breakthrough)를 찾지 못하여 앞으로 나아가지 못했으며 앞으로도 계속 그럴 것이라 전망된다. 이 분야는 당면한 지구온난화 문제를 풀기 위한 수단으로 기대하기 힘들다. 그렇다고 천연광합성을 더욱 이해하는 데 도움을 주지도 못하여 왔으며 앞으로도 그럴 것이다. 필자의 생각으로는 획기적인 아이디어가 없는 한 이 분야는 차라리 하루속히 역사의 뒀안길로 보내고 그 역량을 좀 더 가능성 있는 분야에 투입하는 것이 바람직하다는 생각이 든다.

6. 태양열을 이용한 물분해 및 CO₂ 환원

천연광합성, 반도체 무기광촉매, 광전기화학 셀, 분자 촉매를 이용한 인공광합성, 심지어는 태양전지도 태양에서 지구로 도달하는 빛 중에 자외선과 가시광선 영역의 빛을 사용한다. 이들은 태양 빛의 50%에 해당되므로 나머지 50%를 차지하는 적외선은 활용되지 못해 왔다. 그러므로 이론적으로 자외선과 가시광선 그리고 적외선마저도 모두 사용하게 되면 태양에서 지구에 도달하는 에너지의 100%를 활용하게 된다. 이러한 점을 모티브이션으로 삼아 물로부터 수소를 얻고 CO₂로부터 CO를 얻고자 하는 시도를 해온 분야가 있는데 이 분야를 태양열 화학(solarthermal chemistry) 분야라 부른다. 이 분야에선 다양한 금속 산화물을 초고온으로 가열하여 금속산화물 내의 격자산소 음이온(O²⁻)으로부터 금속이온(M^{m+})으로의 열유발 전하이동(Heat-induced charge transfer, HCT 또는 Thermal CT, TCT) 반응을 이용하여 고온에서 산소를 빼어내어 환원된 금속이온 자리를 형성함과 동시에 산소결핍을 일으키는 것이다[식 (26), (27)]. 이렇게 해서 생성된 산소 결핍된 금속 산화물은 금속이온 입장에서 보면 환원된 것이다. 온도를 낮춘 후 물분자를 넣어주면 환원된 금속이온은 다시 원래대로 산화되고 수소분자가 방출된다[식 (28)]. 같은 이치로 CO₂를 넣어주면 CO가 발생하면서 [식 (29)] 원래의 금속 산화물이 재생된다. 이렇게 해서 다시 재생된 금속 산화물에 높은 온도를 가해주면 다시 또 격자산소가 산소분자로 방출되고 금속이온들은 1전자 환원된다[식 (26)].



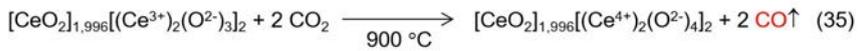
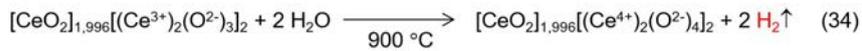
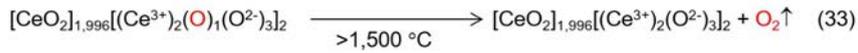
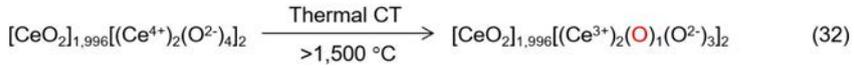
구체적으로 가장 많이 연구된 매개 물질인 CeO_2 를 예로 들면 [식 (30)]에서 [식 (33)]에 걸친 반응식으로 나타낼 수 있다.⁵⁰



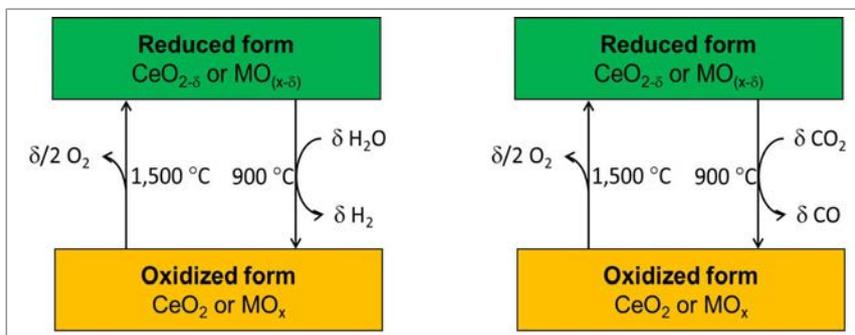
즉, CeO_2 는 1,500 °C 이상의 온도에서 가열해 주면 격자산소(O^{2-})로부터 Ce^{4+} 이온으로의 열유발 전하이동이 일어나서 산소 원자 하나마다 두 개의 Ce^{4+} 는 Ce^{3+} 로 환원되고 [식 (30)], 4개의 Ce^{4+} 가 Ce^{3+} 로 환원되면 산소분자(O_2) 하나가 방출된다 [식(31)]. 그러므로, 산화된 형태의 기본 반응단위는 $2[(CeO_2)_2]$ 가 된다. 이렇게 해서 생성된 환원된 형태의 기본 반응 단위인 $2[(Ce^{3+})_2(O^{2-})_3]$ 또는 $2[Ce_2O_3]$ 는 900 °C에서 물 두 분자($2H_2O$)와 반응하여 수소 두 분자($2H_2$)를 생성하거나 [식 (32)] 두 분자의 CO_2 와 반응하여 CO 두 분자를 생성하면서 원래의 산화된 형태의 기본 반응단위 $2[(Ce^{4+})_2(O^{2-})_4]$ 를 재생한다. 재생된 $2[(Ce^{4+})_2(O^{2-})_4]$ 는 다시 1,500 °C로 가열하여 산소 분자를 방출시키며 환원된 형태의 $2[(Ce^{3+})_2(O^{2-})_3]$ 기본 반응 단위를 생성시키고 다시 온도를 900 °C로 낮추어 물과 또는 CO_2 와 반응시키면 촉매 사이클을 돈다.

고열로 금속 산화물내 열유발 전하이동을 이용하여 H_2 와 CO 를 생성하는 위 방법의 가장 큰 문제점 중의 하나는 1,500 °C에서 약 0.1% 정도의 산화된 기본 반응 단위, 즉 극소수의 CeO_2 단위가 위와 같은 열유발 전하이동 반응을 일으킬 뿐 대

부분은 그대로 있다는 점이다. 이를테면 0.1%의 기본 반응 단위 $2[\text{CeO}_2]_2$ 가 반응에 참여하는 경우에 일어나는 경우는 [식 (32)-(35)]에 나타내었다.



대부분의 $2[\text{CeO}_2]$ 는 열에너지를 받아드렸다가 반응에 기여하지 않은 채 다시 열을 방출하여 저온 상태($1,000 ^\circ\text{C}$)로 가고 다시 외부 열을 흡수하여 고온상태($1,500 ^\circ\text{C}$)가 되어 에너지 낭비가 극심하다. 온도를 더 올리면 더 많은 양의 환원된 형태의 $2[(\text{Ce}^{3+})_2(\text{O}^{2-})_3]$ 기본 반응단위가 생성될 것이나 $1,500 ^\circ\text{C}$ 는 이미 다루기 힘든 매우 높은 온도이다. 이미 이 온도에서도 CeO_2 소결(sintering)이 빠르게 진행되어 초반에 넣어준 미세한 입자들이 덩어리가 되어 반응성이 현저히 저하된다. 그 후로 $\text{CeO}_2\text{-ZrO}_2$ 등 매우 다양한 조합의 금속 산화물들이 테스트 되었으나 아직 해결해야 할 문제점들이 많다. 이 분야를 간단한 스킴으로 나타내면 [그림 26]과 같다. 이러한 반응에 필요한 열에너지는 태양광을 반사시켜 자동으로 일정 방향으로 보내는 다량의 헬리오스탯(heliostat)이라는 거울을 이용하여 공급한다 [그림 27].



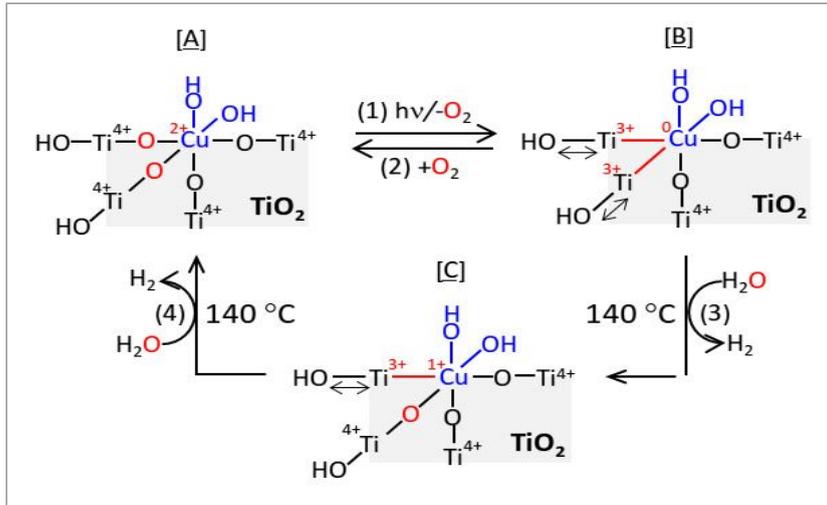
[그림 26] 금속 산화물과 열유발 전하이동을 이용한 수소 및 CO 생산원리



[그림 27] 다량의 헬리오스탯을 사용하여 1500 °C 이상으로 온도를 올릴 수 있는 태양열 화학반응 장치. The Crescent Dunes Solar Energy Project in Tonopah Nevada

전술한 바와 같이 고열을 이용하고 산소결핍을 이용한 수소 및 CO 생산은 여러 가지 문제가 많다. 또한 헬리오스탯이라는 매우 고가의 거울을 사용해야 한다.

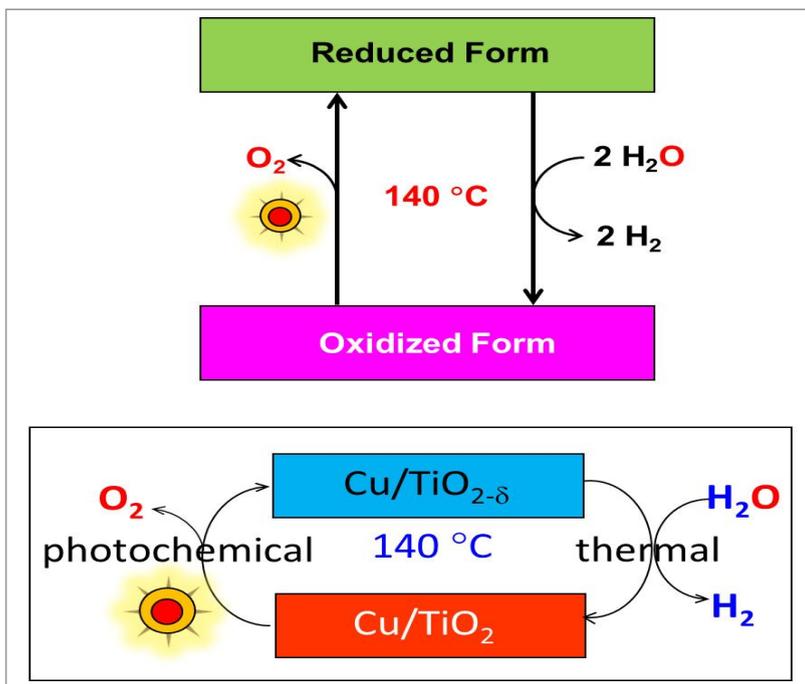
위와 같은 다양한 문제점을 획기적으로 개선한 태양광-태양열 복합 반응시스템 (Solar Photochemical-Thermal Reaction system)이 개발되었다.⁵¹ 이 반응 시스템에서는 금속 산화물 내에서 격자산소(O^{2-})로부터 금속이온(M^{n+})으로의 전하이동을 열유발 전하이동(Heat-induced CT, HCT) 대신에 광유발 전하이동(Photoinduced CT, PCT)을 이용한다. 획기적이게도 이 PCT는 상온에서도 일어난다. 따라서 일견 HCT는 고열에 의한 열화학 분야이므로 본 무기광화학 분야의 주제와 일치하지 않는다고 볼 수도 있으나 광의적인 개념으로선 포함시킬 수 있다. 그러나 태양광-태양열 복합 반응(Solar Photochemical-Thermal Reaction)의 경우는 PCT가 핵심 반응이므로 본 무기광화학 분야의 주제와 정확하게 일치한다.



[그림 28] Cu/TiO₂을 이용한 저온 (상온과 140 °C)에서 물을 수소로 전환시키는 반응 경로⁵¹

이 반응의 핵심은 구리(Cu)가 일부(1-3%) 도핑된 TiO₂(Cu/TiO₂)를 반응 매개체로 사용하는 것이다. 이 반응이 일어나는 경로는 [그림 28]에 나타내었다.

즉 Cu²⁺가 위치한 TiO₂ 센터에서 가시광선을 흡수하여 Ti⁴⁺-O-Cu²⁺ 결합 두 개가 산소분자를 방출하며 zero-valent Cu 센터(Cu⁰)와 2개의 Ti³⁺ 센터를 생산한다. 이 반응은 평형 반응이므로 산소를 제거해 주지 않으면 원래의 상태로 돌아간다. 이렇게 해서 생성된 2개의 (Ti³⁺-Cu⁰) 센터는 140 °C에서 각각 개별적으로 물 분자와 반응하여 수소를 생산한다. 원래 상태로 돌아온 Ti⁴⁺-O-Cu²⁺ 결합 두 개는 140 °C에서 태양광을 쬐어주거나 온도를 상온으로 낮추어 줄 수 있으나 공정 편의상 140 °C를 유지하며 태양광을 쬐어주어 산소를 제거한다. 원래 TiO₂는 자외선을 받으면 산소를 방출하여 Ti³⁺ 센터들을 생성한다. 그러나 산화력이 더욱 강한 Cu²⁺가 존재하면 Ti⁴⁺와 Cu²⁺ 사이에 긴 격자 산소는(Ti⁴⁺-O-Cu²⁺) 스트레인을 받아서 좀 더 낮은 에너지를 가시광선에 의해서 PCT를 일으키게 되는데 흥미롭게도 격자산소의 두 개의 전자가 각각 Ti⁴⁺와 Cu²⁺로 공평하게 배분된다. 2개의 격자 산소가 PCT를 일으키므로 결국 2개의 Ti³⁺ 센터를 생성하지만 Cu의 경우에는 Cu⁰ 상태까지 도달하는 점이다. 이 반응을 간단한 스킴으로 나타내면 [그림 29]와 같다.



[그림 29] Cu/TiO₂를 이용한 태양광-태양열 복합 반응방식으로 140 °C에서 물을 분해하여 수소를 생산하는 원리

감사의 글

본 고를 작성할 수 있도록 초청해 주시고 작성이 끝날 때까지 기다려 주신 편집진에게 깊은 감사의 말씀을 올립니다. 그리고 본 고의 작성에 도움을 준 황보민양과 Indira Pokhrel 양에게 감사를 전합니다.

참고문헌

- (1) Scaiano, J. C. *Photochemistry Essentials*, ACS In Focus. 2022.
- (2) Mulliken, R. S. Structures of Complexes Formed by Halogen Molecules with Aromatic and with Oxygenated Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 601.
- (3) Mulliken, R. S.; Person, W. B. *Molecular Complexes*; Wiley: 1969.

- (4) Kim, E. K. and Kochi, J. K. Charge-transfer structures of aromatic electron donor-acceptor complexes leading to electron transfer with the electrophilic nitrosonium cation. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, *113*, 4962-4974.
- (5) Jeong, N. C.; Lee, J. S.; Tae, E. L.; Lee, Y. J.; Yoon, K. B. Acidity scale for metal oxides and Sanderson's electronegativities of lanthanide elements. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, *47*, 10128-10131.
- (6) Sanderson, R. T. Electronegativity and bond energy. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, *105*, 2259-226.
- (7) Cox, N.; Pantazis, D. A.; Lubitz, W. Current Understanding of the Mechanism of Water Oxidation in Photosystem II and Its Relation to XFEL Data. *Annu. Rev. Biochem.*, 2020, *89*, 795-820.
- (8) Fujishima and Honda, K. Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature.*, 1972, *238*, 37-38
- (9) Koirala, A. R.; Docao, S.; Lee, S.B. ; Yoon, K. B. Fate of methanol under one-pot artificial photosynthesis condition with metal-loaded TiO₂ as photocatalysts. *Catal. Today*, 2015, *243*, 235-250.
- (10) Hoffmann, M. R.; Martin, S. T.; Choi, W.; and Bahnemann, D. W. Environmental Applications of Semiconductor Photocatalysis. *Chem. Rev.*, 1995, *95*, 69-96.
- (11) Robertson, P. K. J.; Robertson, J. M. C.; Bahnemann, D. W. Removal of microorganisms and their chemical metabolites from water using semiconductor photocatalysis. *J. Hazardous Mater.* 2012, *211-212*, 161-171.
- (12) Murthy, D. H. K.; Nandal, V.; Furube, A.; Seki, K.; Katoh, R.; Lyu, H.; Hisatomi, T.; Domen, K. and Matsuzaki, H. Origin of Enhanced Overall Water Splitting Efficiency in Aluminum-Doped SrTiO₃ Photocatalyst. *Adv. Energy Mater.* 2023, 2302064.
- (13) Wang, Z.; Seo, J.; Hisatomi, T.; Nakabayashi, M.; Xiao, J.; Chen, S.; Lin, L.; Pan, Z.; Krause, M.; Yin, N.; Smith, G.; Shibata, N.; Takata, T.; and Domen, K. Efficient visible-light-driven water oxidation by single-crystal Ta₃N₅

- nanoparticles. *Nano Res.* 2023, 16, 4562-4567.
- (14) Nakabayashi, M.; Nishiguchi, K.; Liang, X.; Hisatomi, T.; Takata, T.; Tsuchimochi, T.; Shibata, N.; Kazunari, D. and Ten-no, S. L. Characterization of Planar Defect in Layered Perovskite Photocatalyst Y₂Ti₂O₅S₂ by Electron Microscopy and First-Principles Calculations. *J. Phys. Chem. C.*, 2023, 127, 7887-7893.
- (15) Chen, K.; Xiao, J.; Vequizo, J. J. M.; Hisatomi, T.; Ma, Y.; Nakabayashi, M.; Takata, T.; Yamakata, A.; Shibata, N. and Domen, K., Overall Water Splitting by a SrTaO₂N-Based Photocatalyst Decorated with an Ir-Promoted Ru-Based Cocatalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145, 3839-3843.
- (16) Yamada, T.; Nishiyama, H.; Akatsuka, H.; Nishimae, S.; Ishii, Y.; Hisatomi, T. and Domen, K. Production of Methane by Sunlight-Driven Photocatalytic Water Splitting and Carbon Dioxide Methanation as a Means of Artificial Photosynthesis. *ACS Eng. Au.*, 2023, 3, 352-363.
- (17) Li, C.; Koenigsmann, C. ; Ding, W.; Rudshiteyn, B.; Yang, K. R.; Regan, K. P.; Konezny, S. J.; Batista, V. S.; Brudvig, G. W.; Schmuttenmaer, C. A. and Kim, J.-H. Facet-Dependent Photoelectrochemical Performance of TiO₂ Nanostructures: An Experimental and Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 1520-1529.
- (18) Maleki, F.; Liberto, G. D. and Pacchioni, G. pH- and Facet-Dependent Surface Chemistry of TiO₂ in Aqueous Environment from First Principles. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2023, 15, 8, 11216-11224.
- (19) Dudziak, S.; Kowalkińska, M. and Zielińska-Jurek, A. *Crystal Facet Engineering of TiO₂ from Theory to Application*, IntechOpen, 2023, DOI: 10.5772/intechopen.111565, 08.
- (20) Tani, T.; Yamaguchi, Y.; Nishimi, T.; Uchida, T. and Kudo, A. Examination of photocatalytic Z-scheme system for overall water splitting with its electronic structure. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2023, 25, 11418.
- (21) Cheng, W.-H.; Richter, M. H.; May, M. M.; Ohlmann, J.; Lackner, D.; Dimroth,

- F.; Hannappel, T.; Atwater H. A. and Lewerenz, H.-J. Monolithic Photoelectrochemical Device for 19% Direct Water Splitting. *ACS Energy Lett.*, 2018, 3, 1795-1800.
- (22) Pan, L.; Kim, J. H.; Mayer, M. T.; Son, M.-K.; Ummadisingu, A.; Lee, J. S.; Hagfeldt, A.; Luo, J. and Grätzel, M., Boosting the performance of Cu₂O photocathodes for unassisted solar water splitting devices. *Nat. Catal.*, 2018, 1, 412-420.
- (23) Tong, L.; Duan, L.; Xu, Y.; Privalov, T.; Sun, L. Structural modifications of mononuclear ruthenium complexes: a combined experimental and theoretical study on the kinetics of ruthenium-catalyzed water oxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 445-449.
- (24) Jiang, Y.; Li, F.; Huang, F.; Zhang, B.; Sun, L. Chemical and photocatalytic water oxidation by mononuclear Ru catalysts. *Chinese Journal of Catalysis*, 2013, 34, 8, 1489-1495.
- (25) Duan, L.; Bozoglian, F.; Mandal, S.; Stewart, B.; Privalov, T.; Llobet, A.; Sun, L. A molecular ruthenium catalyst with water-oxidation activity comparable to that of photosystem II. *Nat. Chem.*, 2012, 4, 418-423.
- (26) Wang, L.; Duan, L.; Wang, Y.; Ahlquist, M. S. G.; Sun, L. Highly efficient and robust molecular water oxidation catalysts based on ruthenium complexes. *Chemical Communications*, 2014, 50(85), 12947-12950.
- (27) Duan, L.; Moyses Araujo, C.; Ahlquist, M. S. G.; Sun, L. Highly efficient and robust molecular ruthenium catalysts for water oxidation. *PNAS*, 2012, 109, 15584-15588
- (28) Liu, Y.; Ng, S.-M.; Yiu, S.-M.; Lam, W. W. Y.; Wei, X.-G.; Lau, K.-C. and Lau, T.-C., Catalytic Water Oxidation by Ruthenium(II) Quaterpyridine (qpy) Complexes: Evidence for Ruthenium(III) qpy-N,N'''-dioxide as the Real Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 126, 14696-14699.
- (29) Duan, L.; Xu, Y.; Tong, L.; Sun, L. CeIV- and Light-Driven Water Oxidation by [Ru(terpy)(pic)₃]²⁺ Analogues: Catalytic and Mechanistic Studies. *Chem. Sus. Chem.*, 2011, 4, 238-244.

- (30) Tong, L.; Inge, A. K.; Duan, L.; Wang, L.; Zou, X.; Sun, L. Water Oxidation Catalysis: Influence of Anionic Ligands upon the Redox Properties and Catalytic Performance of Mononuclear Ruthenium Complexes. *Inorg Chem.*, 2013, 52, 2505–2518.
- (31) Duan, L.; Xu, Y.; Gorlov, M.; Tong, L.; Andersson, S.; Sun, L. Chemical and Photochemical Water Oxidation Catalyzed by Mononuclear Ruthenium Complexes with a Negatively Charged Tridentate Ligand. *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 4659-4668.
- (32) Tong, L.; Zong, R.; Zhou, R.; Kaveevivitchai, N.; Zhang, G.; Thummel, R.P. Ruthenium catalysts for water oxidation involving tetradentate polypyridine-type ligands. *Faraday Discussions*, 2015, 185, 87-104.
- (33) Tong, L.; Wang, Y.; Duan, L.; Xu, Y.; Cheng, X.; Fischer, A.; Ahlquist, M. S. G.; Sun, L. Water Oxidation Catalysis: Influence of Anionic Ligands upon the Redox Properties and Catalytic Performance of Mononuclear Ruthenium Complexes. *Inorg. Chem.*, 2012, 51, 3388-3398.
- (34) Wickramasinghe, L. D.; Zhou, R.; Zong, R.; Vo, P.; Gagnon, K. J.; Thummel, R. P. Iron Complexes of Square Planar Tetradentate Polypyridyl-Type Ligands as Catalysts for Water Oxidation. *J Am Chem Soc.*, 2015, 137, 13260-13263.
- (35) Zhang, L. L.; Gao, Y.; Liu, Z.; Ding, X.; Yu, Z.; Sun, L. C. A trinuclear ruthenium complex as a highly efficient molecular catalyst for water oxidation. *Dalton Transactions*, 2016, 45, 3814-3819.
- (36) Jiang, Y.; Li, F.; Zhang, B.; Li, X.; Wang, X.; Huang, F.; Sun, L. Promoting the Activity of Catalysts for the Oxidation of Water with Bridged Dinuclear Ruthenium Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 3398-3401.
- (37) Xu, Y.; Fischer, A.; Duan, L.; Tong, L.; Gabrielsson, E.; Åkermark, B.; Sun, L. Chemical and Light-Driven Oxidation of Water Catalyzed by an Efficient Dinuclear Ruthenium Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8934-8937.
- (38) Zong, R.; Thummel, R.P. A New Family of Ru Complexes for Water Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 12802-12803.

- (39) Xu, Y.; Duan, L.; Åkermark, T.; Tong, L.; Lee, B.L.; Zhang, R.; Åkermark, B.; Sun, L. Synthesis and Catalytic Water Oxidation Activities of Ruthenium Complexes Containing Neutral Ligands. *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 9520-9528.
- (40) Xu, Y.; Åkermark, T.; Gyollai, V.; Zou, D.; Eriksson, L.; Duan, L.; Zhang, R.; Åkermark, B.; Sun, L. A new dinuclear ruthenium complex as an efficient water oxidation catalyst. *Inorg. Chem.*, 2009, 48, 2717-2719.
- (41) Pokhrel, I.; Reddy, G. D.; Kwon, T.; Choi, E.; Chun, Y. S.; Lee, S. T.; Sung, B. J.; Lee, D. H.; Oh, H. B. and Yoon, K. B. Insights into the directions to increase turnover frequency and turnover number during photochemical water oxidation with molecular Ru catalysts. *Energy Environ. Sci.*, 2022, 10, 4259-4288.
- (42) Schindler, D.; Meza-Chincha, A. L.; Roth, M. and Wurthner, F. Structure-Activity Relationship for Di- up to Tetranuclear Macrocyclic Ruthenium Catalysts in Homogeneous Water Oxidation. *Chem. –Eur. J.*, 2021, 27, 16938-16946.
- (43) Akhtar, U. S.; Tae, E. L.; Chun, Y. S.; Hwang, I. C.; Yoon, K. B. Insights into Decomposition Pathways and Fate of Ru(bpy)₃²⁺ during Photocatalytic Water Oxidation with S₂O₈²⁻ as Sacrificial Electron Acceptor. *ACS Catal.*, 2016, 6, 8361-8369.
- (44) Matheu, R.; Ertem, M. Z.; Benet-Buchholz, J.; Coronado, E.; Batista V. S.; Sala, X. and Llobet, A. Intramolecular Proton Transfer Boosts Water Oxidation Catalyzed by a Ru Complex. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 10786-10795.
- (45) Hawecker, J.; Lehn, J.-M. and Ziessel, R.J. Electrocatalytic reduction of carbon dioxide mediated by Re(bipy)(CO)₃Cl (bipy = 2,2'-bipyridine). *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 328-330.
- (46) Santoro, A.; Cancelliere, A. M.; Kamogawa, K.; Serroni, S.; Puntoriero, F.; Tamaki, Y.; Campagna, S. and Ishitani, O., Photocatalyzed CO₂ reduction to CO by supramolecular photocatalysts made of Ru(II) photosensitizers and Re(I) catalytic subunits containing preformed CO₂TEOA adducts. *Scientific Reports*,

2023, *13*, 11320.,

- (47) Kamogawa, K.; Santoro, A.; Cancelliere, A. M.; Shimoda, Y.; Miyata, K.; Onda, K.; Puntoriero, F.; Campagna, S.; Tamaki, Y. and Ishitani, O. Highly Efficient Supramolecular Photocatalysts for CO₂ Reduction with Eight Carbon–Carbon Bonds between a Ru(II) Photosensitizer and a Re(I) Catalyst Unit. *ACS Catal.* 2023, *13*, 9025-9032
- (48) Lehn, J.-M.; Ziessel, R.J. Photochemical reduction of carbon dioxide to formate catalyzed by 2,2′-bipyridine- or 1,10-phenanthroline-ruthenium(II) complexes. *Organometal. Chem.*, 1990, *382*, 157-173.
- (49) Kuttassery, F.; Ohsaki, Y.; Thomas, A.; Kamata, R.; Ebato, Y.; Kumagai, H.; Nakazato, R.; Sebastian, A.; Mathew, S.; Tachibana, H.; Ishitani, O. and Inoue, H. A Molecular Z-Scheme Artificial Photosynthetic System Under the Bias-Free Condition for CO₂ Reduction Coupled with Two-electron Water Oxidation: Photocatalytic Production of CO/HCOOH and H₂O₂. *Angew. Chem.*, 2023, *135*, e202308956.
- (50) Chueh, W. C.; Falter, C.; Abbott, M.; Scipio, D.; Furler, P.; Haile, S. M. and Steinfeld, A. High-flux solar-driven thermochemical dissociation of CO₂ and H₂O using nonstoichiometric ceria. *Science*, 2010, *330*, 1797-1801.
- (51) Docao, S.; Koirala, A. R.; Kim, M. G.; Hwang, I. C.; Song, M. K. and Yoon, K.B. Solar photochemical–thermal water splitting at 140 °C with Cu-loaded TiO₂. *Energy Environ. Sci.*, 2017, *10*, 628-640.

제12장 무기고체화학의 원리, 동향과 전망

황성주*

I. 무기고체화학의 개요

무기고체화학은 구성원자들이 응집되어 있는 고체 상태로 존재하는 무기고체 화합물의 화학적 특성 및 반응 등을 대상으로 하는 화학의 한 분야이다. 무기고체 화학은 유기화학, 물리화학을 비롯한 대부분의 화학분야들이 독립된 개별 분자를 대상으로 하는 데에 비해 매우 큰 수의 원자, 이온, 분자들이 결집되어 집합을 이루고 있는 고체상태의 화합물을 다룬다는 점에 큰 차이점을 지닌다. 따라서 독립된 개별 분자가 아닌 많은 수의 분자가 집단을 구성하고 있는 상태에서 발견되는 물리화학적 성질을 이해하기 위한 차별화된 접근법을 필요로 한다.

일례로 독립된 개별분자의 경우 그 전자구조가 분자오비탈로 효과적으로 기술될 수 있는 데에 비해 다수의 원자들이 모여 격자를 이루는 무기고체화합물에서는 분자오비탈이 중첩되어 밴드구조를 형성하므로 이들의 전자구조는 밴드모델을 바탕으로 설명되어야 한다. 또한 결합에 있어서도 개별분자의 경우 구성원소가 대부분 공유결합을 기반으로 연결되어 있는 데에 반해 무기고체화합물은 다양한 원소들을 구성성분으로 가질 수 있어 이들의 전기음성도, 전하밀도, 원자반경 등의 특성에 따라 고체 격자 내에서 공유결합, 이온결합, 반데르발스결합이 형성될 수 있다. 이에 따라 무기고체화합물에서 훨씬 다양한 화학적 물리적 성질이 발견될 수 있다. 따라서 무기고체화합물에서의 결합특성 및 화학조성 조절 전략에 기반한 신기능성 화학소재의 개발 가능성은 무궁무진하다고 말할 수 있다. 효율적인 무기고체화합물의 설계와 합성을 위해서는 무기고체화학적 원리에 기반한 결합특성, 물성 및 반응성에 대한 깊이 있는 이해가 필수적이라고 판단된다.

* 연세대학교 교수

최근 화학, 에너지, 전자, 전기, 기계, 환경 등 다양한 산업분야에 걸쳐 무기고체 화합물은 핵심소재로서의 자리를 확고히 하고 있으며 그 중요성이 나날이 배가되고 있는 실정이다. 더욱이 20세기 말에 일어난 나노과학 혁명 이래로 미래 핵심소재로서 자리매김하고 있는 나노소재 역시 기본적으로 무기고체화합물이라는 점에서 무기고체화학의 원리 및 이론에 대한 폭넓은 이해가 나노화학의 영역에서도 필수적이라는 점을 쉽게 예상할 수 있다. 현재 나노화학연구의 동향을 살펴보면 주 연구대상이 초기의 금속 나노입자에서 다양한 무기고체화합물로 확장되며 폭넓은 연구가 이루어지고 있다. 금속 나노입자의 특성은 물리화학적 지식으로 효과적으로 기술될 수 있었으나 무기고체화합물 나노입자의 경우에는 결합, 반응성, 전자구조에 있어 전형적인 무기고체화합물의 특성을 보인다는 점에서 무기고체화학에 대한 이해가 연구 수행에 필수적이다. 그러나 이러한 무기고체화학에 대한 이해가 충분치 않은 상태에서 이루어진 나노구조체 연구도 많이 보고되고 있다는 점에서 무기고체화학 원리에 대한 충실한 교육의 필요성이 시급히 요구되고 있다. 본고에서는 무기고체화학의 기본 원리에서 출발하여 실제 관련 연구 수행 시 필요한 연구방법론 소개와 함께 최근 무기고체화학 관련 연구 동향과 전망을 제시하고자 한다.

II. 무기고체화합물의 결합특성과 물성

1. 결정구조

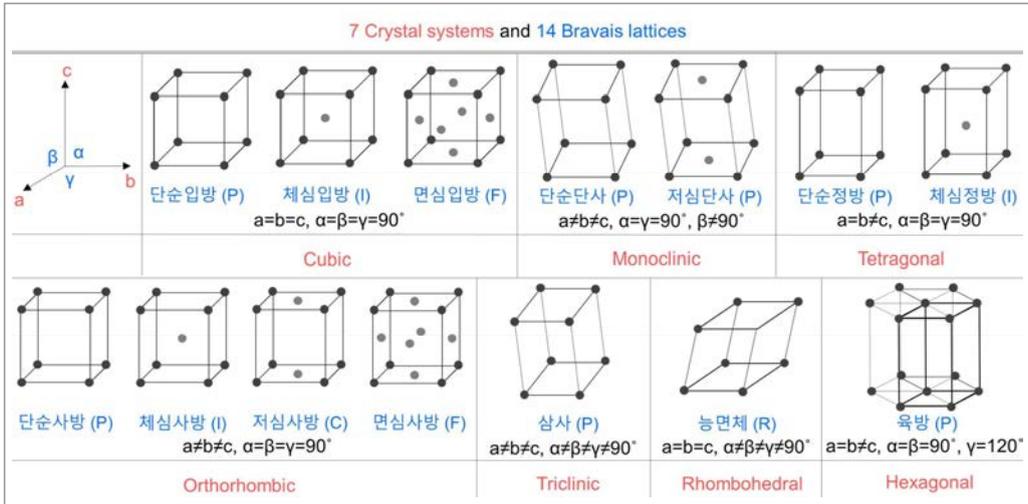
화학 전 분야에 있어 원자간 전자이동에 따른 결합형성 거동의 이해는 화합물의 물성 제어에 있어 가장 기본적인 기반을 제공한다. 화학결합의 특성은 구성원자의 종류와 함께 원자간 거리 및 배열에 따라 크게 좌우된다. 따라서 무기고체화합물의 결정구조에 대한 정보는 이들의 결합특성 및 물성 이해를 위한 중요한 기반을 제시한다. 독립된 개별 분자의 경우 중심원자의 혼성 오비탈 종류와 이에 따라 결정되는 전자배치, 그리고 전자쌍간 반발을 통해 분자구조가 결정되며 이는 실험적인 구조 분석 없이도 최외곽껍질 전자쌍 반발(valence shell electron pair

repulsion, VSEPR) 원리를 통해 상당한 정확도로 예측될 수 있다. 이에 비해 무기 고체화합물은 구성성분간의 다양한 상호작용 및 원자배열에 따른 격자에너지의 변화를 통해 훨씬 다양한 구조를 지니므로 화학조성 정보만으로 결정구조를 예측하는 것은 불가능에 가깝다. 따라서 무기고체화합물의 결정구조를 효과적으로 결정하고 분석하는 것은 이들의 결합특성 및 물성을 이해하는데 가장 핵심적인 기초를 제공한다.

전술한 바와 같이 무기고체화합물은 원자, 이온, 분자 등이 집합을 이루면서 고체상으로 존재한다. 무기고체화합물은 구성원소 배열의 규칙성에 따라 결정질(crystalline) 및 비정질(amorphous)로 분류되며 대부분의 무기고체화합물은 규칙적인 원자 배열을 가지는 결정질에 해당한다. 이들 결정질 화합물의 결정구조는 반복 단위구조에 해당하는 단위세포(unit cell)로 기술될 수 있다. 단위세포는 평행이동을 통해 전체 결정을 재구성할 수 있어야 하며 동시에 전체 결정이 갖는 대칭요소(symmetry element)를 모두 포함해야 한다. 이러한 단위세포는 각 축방향의 단위길이인 a , b , c 격자상수와 각 축간의 각도에 해당하는 α , β , γ 격자상수로 정의된다. 이들 격자상수의 조건에 따라 모든 결정구조는 7 결정계(crystal system)로 분류된다[그림 1]. 즉, 7 결정계는 입방정계(cubic; $a=b=c$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$), 정방정계(tetragonal; $a=b\neq c$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$), 사방정계(orthorhombic; $a\neq b\neq c$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$), 육방정계(hexagonal; $a=b\neq c$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$), 능면정계/삼방정계(rhombohedral/trigonal; $a=b=c$, $\alpha=\beta=\gamma\neq 90^\circ$), 단사정계(monoclinic; $a\neq b\neq c$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta\neq 90^\circ$), 삼사정계(triclinic; $a\neq b\neq c$, $\alpha\neq\beta\neq\gamma\neq 90^\circ$)이다. 격자상수 조건과 더불어 결정계에 대한 보다 근본적인 분류조건은 이들이 가지고 있는 대칭요소이다. 예를 들어 입방정계의 경우 4개의 3차 회전축(C_3)이 존재하여야 한다.

이들 단위세포에 대한 격자점 배열 방식(centering type)은 원시격자(primitive), 체심격자(body-centering), 면심격자(face-centering), 저심격자(base-centering)의 4개가 존재한다. 7 결정계와 4가지 격자점 배열방식을 함께 고려하면 단위세포의 형태와 격자점 배열양식에 따라 분류되는 브라베 격자(Bravais lattice)가 얻어진다. 각 결정계에 모든 격자점 배열방식이 가능하다면 $28(=7\times 4)$ 개의 브라베 격자가 존재할 것이나 실제로는 더 작은 단위세포로 변환되거나 결정계 조건에 위반되어 허용되지 않는 격자점 배열방식이 있기 때문에 14개의 브라베 격자만이 존재한다

[그림 1]. 각 결정계 중 4가지 종류의 격자점 배열방식이 모두 허용되는 경우는 사방정계(orthorhombic) 뿐이다.



[그림 1] 7 결정계와 14 브라베 격자

브라베 격자 분류법보다 더 자세한 결정구조 분류법은 각 단위세포에 존재하는 대칭요소(crystal element)에 따라 분류하는 32개 결정학적 점군(crystallographic point group)이다. 군론(group theory)을 기반으로 물체에 존재하는 대칭요소에 따라 대칭성을 분류하는 점군(point group)은 분자화합물의 대칭성 이해에 있어 매우 중요한 것이며 이를 기반으로 분자진동 모드의 종류와 갯수 및 이들의 라만/적외선 분광활성 여부, 혼성화 참여오비탈의 종류, 공액계(conjugated system)에서의 전자레벨 에너지 분포 등과 같은 중요한 화학적 정보를 얻어낼 수 있다. 이러한 점군분류는 결정에 대해서도 적용할 수 있으며 이로부터 X선 회절 조건이나 결합 특성을 결정하는 중요한 정보를 얻을 수 있다. 점군을 결정하기 위해서는 결정 내에 존재하는 5개의 대칭요소, 즉 항등(identity), n차 회전축(n-fold rotation axis), 거울면(reflection plane), 반전중심(inversion center), n차 회전-반전축(n-fold rotation-inversion)을 확인하여야 한다. 근본적으로 모든 각도($360^\circ/n$)의 회전 조작과 연관된 n차 회전축이 존재 가능한 개별 분자와는 달리 모든 3차원 공간을 단위세포가 연속적으로 점유하고 있는 결정격자의 특성상 5개의 n차 회전축($n = 1, 2, 3, 4, 6$)

만이 가능하다. 따라서 무한한 종류의 점군이 존재할 수 있는 분자화합물과는 달리 3차원 무기고체화합물에서 가능한 점군의 수는 32개이다. 결정학적 점군을 표시할 경우에는 분자화합물의 점군을 표시할 때 널리 사용되는 쉐플리스 표기법(Schoenflies notation)이 아닌 헤르만-모갱 표기법(Hermann-Mauguin notation)을 주로 사용한다. 헤르만-모갱 표기법에서는 각 결정계에서 점군 기호의 자리 순서에 따라 지정된 결정 내 방향이 있어 점군 기호만으로도 각 방향에 따라 놓여있는 회전축이나 직교하는 거울면의 종류를 확인할 수 있기 때문에 보다 많은 정보를 제공하기 위하여 결정학적 점군은 주로 헤르만-모갱 표기법을 이용하여 표시한다.

결정구조를 분류하는 가장 자세한 분류법은 230개 공간군(space group)이며 일반적으로 무기고체화합물의 결정구조를 결정하기 위해서는 결정구조가 해당하는 공간군을 반드시 정해야 한다. 공간군 기호는 단위세포가 갖는 격자점 배열방식(centering)에 해당하는 대문자 기호와 결정 내 방향에 따라 존재하는 대칭요소를 나타내는 소문자/숫자 기호가 결합되어 구성된다. 무기고체화합물에서는 개별 분자화합물이 갖는 5종류의 대칭요소와 더불어 단위세포가 무한히 연속되어 있는 결정구조의 특성상 병진운동 성분이 회전축 및 거울면과 결합된 두 가지 추가적인 대칭요소인 나사축(screw axis)과 미끄럼면(glide plane)이 존재한다. 이들 두 가지 대칭요소는 독립적으로 존재하는 개별 분자에서는 존재하지 않는다. 230개 공간군에는 결정학적 점군과 격자점 배열방식의 조합에 의해 생성된 73개 시몰픽 공간군(symmorphic space group)과 함께 나사축이나 미끄럼면의 대칭요소를 포함하는 157개 비시몰픽 공간군(nonsymmorphic space group)으로 구성된다. 무기고체화합물의 결정구조는 공간군의 종류, 격자상수, 구성원소들의 부분좌표를 이용하여 정확히 기술할 수 있다. 이러한 결정구조 정보를 바탕으로 구성원자들 간의 거리와 각도를 정할 수 있으며 결합거리와 반데르발스/공유/이온 반지름의 합과 비교함으로써 결정 내 특정 원자 간의 결합특성을 예측할 수 있다.

일반적으로 특정 조건에서 안정한 결정구조의 형태는 깁스자유에너지(Gibbs free energy)를 최소화하는 방향으로 결정된다. 본-하버 사이클(Born-Haber cycle)로부터 알 수 있듯이 엔탈피 측면에서 격자 형성을 방해하는 열역학적으로 가장 불리한 요소는 양이온 형성시 소비되는 이온화에너지(ionization energy)이며 이를 극복하게 해주는 가장 중요한 열역학적 안정화 요소는 격자에너지(lattice energy)

이다. 이러한 격자에너지 기여를 최대화하기 위해서는 결정 내 구성이온간의 정전기적 상호작용을 최적화하여야 하며 이를 위하여 이온들의 충전율(packing ratio)을 최대화하려는 경향으로 결정격자를 구성한다. 여러 가지 이온들로 공간을 효과적으로 채워 안정한 무기고체화합물 격자를 형성하기 위해서는 일단 구성성분 중 큰 크기를 갖는 이온이 최조밀 쌓임(closest packing)을 해야 한다. 최조밀 쌓임은 층간 적층 패턴에 따라 입방 최조밀 쌓임(cubic closest packing, ccp)와 육방 최조밀 쌓임(hexagonal closest packing, hcp)의 두 가지가 존재한다. 두 가지 구조가 공통적으로 가장 높은 충전율을 갖기 때문에 이들 간의 에너지 차이는 미미하다. 일반적으로 음이온이 양이온보다 크기 때문에 음이온이 최조밀 쌓임구조를 구성하며 이때 형성되는 틈새자리(interstitial site)에 작은 크기의 양이온이 들어가서 안정화된다. 양이온과 음이온의 크기 비(r^+/r^-)가 클 경우는 6배위수를 갖는 팔면체 자리(octahedral site)에 들어가며 이보다 작은 양이온의 경우 4배위수를 갖는 사면체 자리(tetrahedral site)에 안정화된다. 대표적인 무기고체화합물의 구조인 암염(rocksalt) 구조, 첨아연광(zinc blende) 구조 등은 대부분 이러한 원리에 따라 구성된다. 일반적이지는 않으나 양이온과 음이온의 크기 비(r^+/r^-)가 0.732보다 클 경우는 8이상의 양이온 배위수를 가지게 되며 이때 음이온은 최조밀 쌓임을 유지할 수 없게 된다. 이러한 대표적인 결정구조가 염화세슘(CsCl) 구조이다. 이와는 반대로 음이온에 비해 양이온이 현저히 작을 경우 배위수의 3의 삼각형 자리(trigonal site)에 안정화되는 경우도 있다. 흔하지는 않으나 양이온이 음이온보다 큰 경우 양이온이 최조밀 쌓임구조를 이루며 음이온이 틈새자리에 안정화되어 구조를 이룬다. 이러한 구조의 대표적인 사례는 형석(fluorite) 구조이다. 경우에 따라 음이온과 상대적으로 큰 양이온이 함께 최조밀 쌓임구조를 이루는 경우도 있다. 일례로 최근 활발히 연구되고 있는 ABX_3 페로브스카이트 구조에서는 음이온(X)이 상대적으로 큰 크기를 갖는 A자리 양이온과 함께 입방 최조밀 쌓임을 하며 상대적으로 작은 크기를 갖는 B자리 양이온이 팔면체 자리에 안정화되어 있다.

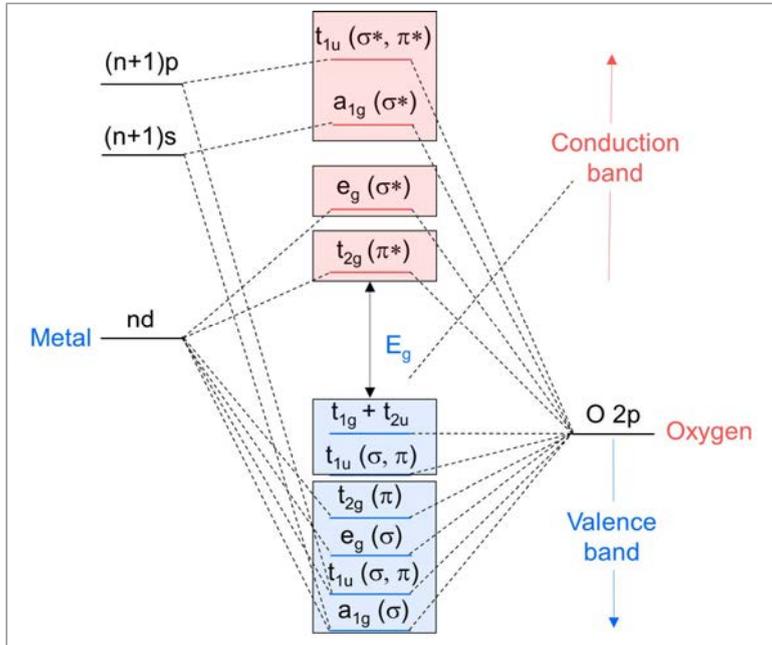
대부분의 무기고체화합물에서 양이온이 음이온으로 이루어진 최조밀 쌓임구조 내에서 팔면체나 사면체의 국부구조를 가지기 때문에 물성 이해를 위해서는 금속 양이온의 국부구조와 배위수를 결정하는 것이 중요하다. 이러한 결정구조 분석을 위해서는 고전적인 회절 분석법이 가장 보편적으로 사용되는 방법이다. 단결정

(single crystal) 시료가 확보된 경우에는 단결정 X선 회절(X-ray diffraction, XRD) 분석을 통해 배경 정보 없이도 용이하게 결정구조를 정할 수 있다. 일반적으로 다결정(polycrystal) 시료의 경우 분말 X선 회절 패턴 분석을 통해 결정상을 확인할 수 있으며 적합한 결정구조 모델이 확보되어 있는 경우는 리트벨트 분석(Rietveld refinement)을 통해 보다 자세한 결정구조 정보를 결정할 수 있다. 낮은 원자번호를 갖는 경량원소의 위치 결정 및 유사 원자번호를 갖는 인접 원소간의 구별을 위해서는 X선과 달리 회절력이 전자밀도에 비례하지 않는 중성자 회절 분석(neutron diffraction)이 유용하다. 큰 구조 무질서도를 갖는 저결정성 무기고체화합물의 국부구조 분석을 위해서는 가속기 X선을 이용하는 엑스선분석법(extended X-ray absorption fine structure, EXAFS)이나 쌍분포분석법(pair distribution pair, PDF)이 유용하게 활용된다.

2. 전자구조

결정구조와 더불어 무기고체화합물의 화학적 성질 및 반응성 이해를 위해서는 전자밀도와 전자레벨 에너지와 같은 전자구조 정보가 필수적이다. 독립된 개별 분자화합물의 경우 공유결합에 따라 원자오비탈(atomic orbital)이 융합되어 형성되는 분자오비탈(molecular orbital) 이론으로 성공적으로 전자구조를 기술할 수 있다. 이때 분자화합물의 반응성은 프런티어 오비탈인 HOMO(highest occupied molecular orbital)와 LUMO(lowest unoccupied molecular orbital)의 에너지에 의해 좌우된다. 이에 비해 많은 수의 원자나 분자가 결집되어 격자를 형성하는 무기고체화합물의 경우에는 각 구성성분의 원자오비탈이나 분자오비탈이 중첩되어 밴드를 형성하며 이들 밴드의 위치나 폭 등이 전자구조 특성을 결정한다. 반도체 화합물의 경우 HOMO와 LUMO에 상응하는 밸런스밴드(valence band)와 전도밴드(conduction band)를 가진다[그림 2]. 이들의 에너지 차이인 밴드갭(band gap)이 반도체 화합물의 전기적 및 광학 성질을 결정한다. 일반적으로 열에너지에 의해 밸런스밴드의 전자가 일부 전도밴드로 여기하며 이들 여기전자의 농도에 의해 전기전도도가 결정된다. 반도체 소재도 반도체 화합물과 유사한 밴드구조를 지니나 열에너지로 여기가 불가능한 정도의 큰 밴드갭을 가진다. 이에 비해 전도성 화합물의 경우 밴드

간의 겹침으로 인해 밴드갭이 존재하지 않으며 부분적으로 전자가 채워진 밴드를 가지고 있어 우수한 전기전도도를 갖는다.



[그림 2] 팔면체 국부구조를 갖는 전이금속 산화물에서 분자 오비탈과 밴드구조의 연관성

일반적으로 무기고체화합물은 다양한 양이온 성분을 가질 수 있기 때문에 구성 성분의 전기음성도(electronegativity)에 따라 공유결합이외에도 이온결합을 형성하는 경우가 많다. 주지하는 바와 같이 두 가지 원자 간의 전기음성도 차이에 따라 공유결합이나 이온결합을 이룬다. 이온의 전기음성도는 주기율표상의 위치와 더불어 산화상태에 따라 크게 변화된다. 일반적으로 전이금속 원자는 산소, 질소 등 음이온을 형성하는 비금속 원자에 비해 중성상태에서는 작은 전기음성도를 가진다. 그러나 무기고체화합물 내에서 전이금속 이온은 높은 산화상태를 가져 증가된 전기음성도를 가지며 동시에 비금속 이온들은 음의 산화상태를 가져 오히려 중성상태에 비해 감소된 전기음성도를 가지므로 전이금속 양이온과 비금속 음이온간의 전기음성도 차이가 작아져 강한 공유성을 갖는 금속-비금속 결합을 이룬다. 특히 +3가 이상의 높은 산화상태를 갖는 전이금속 양이온과 산소 등의 비금속

음이온간의 전기음성도의 차이가 작기 때문에 상당한 공유성을 갖는 화학결합을 이루게 된다. 이러한 전이금속-비금속 공유결합이 무기고체화합물의 반응성을 좌우하는 페르미레벨(Fermi level) 근처의 전자구조를 주로 결정한다. 이에 비해 알칼리 금속이나 알칼리 토금속과 같이 큰 반지름과 낮은 산화상태를 갖는 양이온은 낮은 전기음성도를 가져 비금속 음이온과의 전기음성도 차이가 커서 큰 이온 결합성을 갖는 결합을 형성한다. 따라서 이러한 양이온들은 대부분의 경우 단순히 무기고체 격자 내에서 넓은 공간을 채워주며 격자 충진을 담당하는 스페이서(spacer)로 작용하며 이들의 오비탈은 높은 위치에 존재하기 때문에 페르미레벨 근처의 전자구조에 큰 영향을 미치지 않는다. 따라서 무기고체화합물의 전자구조는 전이금속 오비탈들과 비금속 오비탈들 간의 상호작용에 의해 결정된다. 전술한 바와 같이 일반적으로 전이금속 양이온은 무기고체화합물 격자 내에서 팔면체나 사면체 자리에 안정화된다. 그림 2에 제시되어 있듯이 팔면체 국부환경 하에서는 비금속 음이온과의 공유결합에 의해 d 오비탈이 t_{2g} 와 e_g 오비탈로 갈라지며 음이온의 p 오비탈은 상대적으로 낮은 위치에 안정화된다. 이와 반대로 사면체 자리에 위치한 금속 이온의 경우 d 오비탈이 반대 에너지 순서를 갖는 e 오비탈과 t_2 오비탈로 갈라진다. 전술한 바와 같이 무기고체 화합물에서는 금속-비금속 결합에 의해 전자구조가 결정되기 때문에 금속 양이온 d 밴드와 비금속 음이온 p 밴드에 의해 좌우된다. 그림 2에 도시되어 있는 바와 같이 일반적으로 금속 산화물의 경우 전도밴드는 주로 금속 d 밴드에 의해 결정되며 밸런스밴드는 주로 산소 p 밴드에 의해 결정된다. 이때 3d 전이금속의 경우 원자번호가 커질수록 전이금속 d 밴드의 에너지가 낮아지므로 산소 p 밴드와의 겹침이 향상되어 중첩된 밴드를 이루므로 금속성의 밴드구조를 갖게 되어 전기전도도가 향상되는 경향을 보인다.

밴드모델에 의하면 NiO와 같은 전이금속 산화물의 경우 d 오비탈이 일부 채워져 있어 우수한 전기전도도를 가질 것으로 예상되나 실제로는 매우 낮은 전기전도도를 갖는다. 이는 밴드모델에서 전자 전도 시 유발되는 전자간 상호 작용을 고려하지 않았기 때문이다. NiO에서 인접한 니켈 이온간에서 전자가 이동할 경우 전자가 이동한 니켈 이온의 산화상태가 낮아지고 원래의 니켈 이온의 산화상태는 높아지게 된다. 즉, 다음과 같은 전자구조를 갖게 된다: $(Ni^{2+}O^{2-})_2 \rightarrow (Ni^{3+}O^{2-}) + (Ni^{1+}O^{2-})$. 이때 이동한 3d 전자가 원래 존재하는 3d 전자와의 반발을 유도하여 전

자 에너지를 불안정화시켜 쿨롱 반발포텐셜(repulsive Coulomb potential U)에 의해 d 밴드가 전하갭(charge gap)에 의해 갈라지게 된다. 이 결과 낮은 부밴드(sub-band)에만 전자가 완전히 채워지고 높은 부밴드는 비워져 있는 반도체 타입의 밴드구조를 갖게 되어 낮은 전도도를 갖게 되는 것이다. 이러한 화합물을 모트-허바드(Mott-Hubbard) 절연체라고 칭한다. 이때 전이금속의 원자번호가 증가하여 d 밴드의 위치가 음이온 p 밴드와 겹칠 수 있을 정도로 충분히 낮아질 경우 전자간 반발에도 불구하고 금속타입의 밴드구조가 형성되어 높은 전기전도도를 가질 수 있다.

일반적으로 공유결합성이 증가할수록 밴드폭(band width)이 증가하는 경향을 보이며 이 결과 밴드간의 에너지 차이인 밴드갭이 감소되어 전기전도도가 증가된다. 산소 음이온에 비해 작은 원자번호를 갖는 2주기 원소인 질소나 탄소 음이온은 상대적으로 낮은 전기음성도를 가져 금속이온과 강한 공유결합을 형성할 수 있다. 증가된 공유결합성의 결과로 일반적으로 금속 질화물이나 금속 탄화물은 금속 산화물에 비해 더 넓은 밴드폭과 감소한 밴드갭을 가져 높은 전기전도도를 갖는다. 이에 비해 불소와 같은 할로젠 원소는 산소에 비해 큰 전기음성도를 가져 증가된 이온결합성을 보이며 따라서 금속 할로젠화물은 낮은 전기전도도를 갖는다. 또한 산소와 같은 족의 아래에 위치한 칼코젠(S, Se, Te) 원소의 경우 낮은 전기음성도로 강한 공유결합을 형성할 수 있으며 동시에 상대적으로 높은 p 밴드 위치를 가져 금속 d 밴드와 효과적인 겹침을 할 수 있으므로 금속 타입의 밴드구조를 가져 우수한 전기전도도를 갖는다.

3. 합성법

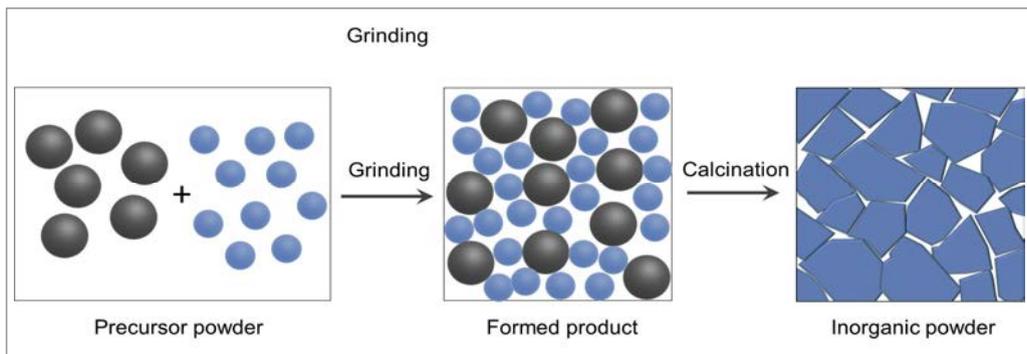
무기고체화합물들이 이들이 갖는 결정구조나 화학조성에서의 높은 다양성 만 큼이나 이들을 합성하기 위한 수많은 합성법들이 개발되어져 왔다. 이들 무기고체 화합물의 성공적인 합성을 위해서는 구성이온들이 특정 형태의 격자로 응집될 수 있도록 유도하는 것이 중요한 요소이다. 이를 위해서 특정 구조가 안정화될 수 있는 열역학적 조건을 결정하는 것이 가장 중요하며 이와 더불어 구성원소들의 확산에 장시간이 걸리는 무기고체화합물 합성의 특성상 합성 시간을 단축시키기 위

해서는 전구체 이온들의 이동도를 최적화하는 것이 필요하다.

대표적인 무기고체화합물의 합성법으로는 고상합성법(solid state reaction)이 있다. 전형적인 고상합성법에서는 금속성분 전구체로서 금속 산화물이나 금속 탄산염을 주로 사용하며 불밀이나 막자사발을 이용하여 전구체 분말을 분쇄 혼합한 후 전기로에서 열처리함으로써 합성한다[그림 3].¹ 일반적으로 공기 하 열처리를 통해서는 금속 산화물이 합성되며 금속 질화물, 칼코겐화물, 할로겐화물 등 산소 이외의 다른 음이온을 갖는 무기고체화합물을 합성하기 위해서는 이들 음이온을 포함하는 전구체를 진공 봉입된 반응기에서 반응을 진행하여야 한다. 또 다른 방법으로는 금속 산화물을 NH_3 , H_2S , CS_2 , HF 분위기하에서 고온 열처리함으로써 산소와 음이온간의 치환을 통해 금속 질화물, 황화물, 불화물 등을 합성할 수 있다.^{2,3} 또한 고상합성법에서는 무기고체화합물의 금속 산화상태를 열처리 온도와 분위기 제어를 통해 조절할 수 있다. 열역학적 관점에서 고온 열처리 도중 무기고체화합물 격자 내 산소이온과 주위 산소기체 간의 평형상태가 이루어진다. 이때 깁스자유에너지($\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$)에서 엔트로피의 기여($T\Delta S^\circ$)는 온도가 높아짐에 따라 증가되기 때문에 이에 따라 고온에서는 격자에 안정화되어 있는 산소음이온이 높은 엔트로피를 갖는 산소기체로 탈출하게 된다. 따라서 열처리 온도를 증가시킬 경우 화합물 내 산소 농도가 감소하며 이를 통해 낮은 산화상태를 갖는 전이금속 산화물을 합성할 수 있다. 반대로 저온 합성시에는 높은 산소농도를 안정화시켜 보다 높은 산화상태를 갖는 산화물을 합성할 수 있다. 열처리 온도 조절과 더불어 합성 시 분위기(atmosphere) 제어를 통해 무기고체화합물의 음이온 농도를 조절할 수 있다. 0.2 기압의 산소분압을 갖는 대기에 비해 산소기체 하에는 더 높은 1기압의 산소 분압을 가져 금속산화물의 산소농도를 증가시킬 수 있으며 이를 통해 전이금속 이온의 높은 산화상태를 안정화시킬 수 있다. 반대로 질소나 아르곤 분위기 하에서는 산소분압이 0기압이기 때문에 금속산화물의 산소농도를 감소시키므로써 전이금속 이온의 산화상태를 낮출 수 있다. 나아가 H_2 와 같은 산소와의 높은 반응성을 갖는 기체 분위기에서 열처리할 경우 실제적인 산소분압은 마이너스 기압을 갖게 되어 보다 낮은 금속이온의 산화상태를 안정화시킬 수 있다.

반응속도론의 관점에서 고체 상태인 전구체를 사용하는 고상합성법은 매우 느

린 반응속도를 보이며 따라서 일반적으로 장시간의 반응 시간을 요구한다. 이러한 단점을 극복하기 위한 방안으로는 합성물과 유사한 결정구조를 갖는 전구체를 사용함으로써 목표로 하는 결정격자 형성을 위해 필요한 이온의 이동을 최소화하는 방안이 있으며 이와 더불어 높은 합성온도를 적용함으로써 이온의 확산에너지를 충분히 공급하는 방법이 있다. 하지만 고온에서의 반응은 일부 전구체의 휘발로 인한 화학양론의 변형 및 용융의 위험성을 갖는다. 고상반응시 격자 형성 반응이 전구체 그레인 간의 계면에서 이루어진다는 점을 감안하면 반응 도중 중간체의 파쇄 및 재혼합을 통한 새로운 전구체간 계면 형성이 고상반응 속도 향상의 중요한 방법으로 사용될 수 있다. 또한 목표로 하는 합성물 분말을 전구체와 혼합하여 고상반응 도중 결정형성의 결정핵 역할을 하도록 함으로써 반응속도를 향상시킬 수 있다.



[그림 3] 고상합성법의 개요

이러한 고상합성의 낮은 반응속도는 본질적으로 전구체간의 낮은 혼합 수준에 기인한다. 일반적인 분쇄 혼합 후에도 전구체 분말은 여전히 수백 나노미터 수준의 크기를 유지하며 이는 전구체 성분들이 분쇄 혼합 후에도 상당한 거리로 분리되어 있음을 의미한다. 따라서 실제 합성이 일어나기 위해서는 전구체 이온들이 충분한 거리를 확산해야 반응이 일어날 수 있다. 이러한 고상합성법의 본질적인 한계점을 극복하기 위한 방법으로는 공침법(coprecipitation) 및 졸겔법(sol-gel)을 이용한 보다 균일한 전구체 혼합법이 있다.^{4,5} 공침법의 경우 수용성 염을 전구체로 사용하여 구성성분 금속이온들이 균일하게 용해되어 있는 혼합용액을 만들고

이들을 침전시켜 고화(solidification)시킨 후 고온 열처리 과정을 통해 합성하는 방법이다. 균일하게 혼합된 전구체를 열처리할 경우 구성성분 이온 간의 거리를 분자수준으로 줄여 반응속도 및 시간을 크게 개선할 수 있다. 그러나 성공적인 공침법 적용을 위해서는 구성 이온들의 용해도가 유사해야 하며 이들 간 용해도 차이가 클 경우 침전과정에서 각 성분이 다시 분리된다는 문제가 발생한다. 이러한 공침법의 한계는 킬레이트(chelate) 리간드를 이용하는 졸겔법을 이용하여 극복할 수 있다. 두 개 이상의 배위결합자리를 갖는 킬레이트 리간드를 여러 금속이온이 용해되어 있는 혼합용액에 첨가함으로써 다양한 금속 이온들이 하나의 킬레이트 리간드에 결합되어 있는 전구체 착물을 합성할 수 있으며 이후 용매의 증발을 통해 고화시키고 열처리함으로써 고상합성반응을 진행할 수 있다. 이 경우 공침법과 달리 킬레이트 리간드와의 배위결합을 통해 여러 가지 금속이온이 분자수준에서 안정적으로 결합되어 있으므로 용해도 차이가 큰 금속이온 조합들에 대해서도 적용할 수 있는 방법이다. 다만 낮은 pH에서는 킬레이트 분자의 배위결합자리가 양성자 이온에 의해 결합되어 있으므로 이들이 해리되어 금속이온과 배위결합에 참여할 수 있도록 pH를 높여줄 필요가 있다. 하지만 너무 높은 pH에서는 금속 이온과 수산화 이온 간의 반응이 우세하여 킬레이트와의 착물형성 보다 금속 수산화물 침전 형성 반응이 일어난다. 따라서 졸겔반응 시에는 고화과정을 포함한 전체적인 전구체 합성 과정에 걸쳐 정밀한 pH 조절이 성공적인 합성의 핵심 요소이다. 또한 졸겔 전구체 용액의 고화 과정에서 유기성분의 발열반응을 통한 반응 온도의 급격한 상승이 일어날 수 있다. 이 경우 휘발성 높은 성분의 증발로 인한 화학양론의 변형 가능성 있으므로 졸겔법을 알칼리 금속과 같은 휘발성 높은 성분을 포함한 무기고체화합물 합성에 적용할 경우 세심한 온도조절이 필요하다.

고상합성법의 경우 고온 열처리를 통해 합성되므로 열역학적으로 가장 안정한 상만이 얻어지며 소결효과로 큰 그레인 크기와 작은 비표면적을 갖는 시료가 얻어진다. 따라서 다공구조를 갖는 준안정상(metastable phase)은 고상합성법을 통해 얻을 수 없으며 이에 대한 대안인 저온 소프트화학 합성법(Chimie douce synthesis)을 통해 얻어질 수 있다.⁶ 대표적인 저온합성법으로는 용액 상에서의 전구체의 침전을 통한 용액상 결정성장법(solution-based crystallization)이 있다. 이러한 용액상 결정성장 반응의 경우 전구체 이온이 원자수준에서 균일하게 혼합되므로 짧은

반응시간에서 합성을 이루어낼 수 있다는 장점이 있다. 일반적으로 수용액 조건에서 이루어지는 침전반응은 금속이온과 수산화 이온간의 배위를 통해 일어나며 이를 통해 격자 내 물분자가 포함되어 있는 다공구조나 저차원 구조 화합물이 합성될 수 있다. 상압 하 침전반응과 더불어 용액상 고압합성법인 수열반응법(hydrothermal reaction)이 광범위하게 사용되고 있다.⁷ 이 방법에서는 수열반응기 하에서 물의 끓는점 이상의 반응온도에서 합성을 진행함으로써 물분자를 활성화시켜 전구체 이온의 용해도를 증가시키고 동시에 결정형성 반응을 촉진하는 효과를 가져올 수 있다. 최근에는 이러한 수열반응은 다양한 저차원 나노구조체의 합성에도 널리 사용되고 있다. 이 경우 반응 조건 제어를 통해 다양한 결정형태와 결정구조를 갖는 소재들을 합성할 수 있다는 장점이 있다. 얻어진 소재들은 나노미터 스케일의 제한된 결정크기와 함께 높은 다공성을 가져 우수한 촉매, 전극, 및 센서 기능을 갖는다. 합성물의 종류에 따라 물 이외에 다양한 용매를 사용하여 합성을 수행할 수 있는 용매열반응법(solvothermal reaction)도 널리 사용된다. 이 경우 일반적으로 물에 비해 높은 증기압을 갖는 유기용매를 사용하므로 반응조건의 면밀한 조절을 통한 안정성 확보가 중요하다.

고체상 및 액체상 반응이외에도 전구체의 기화를 통한 결정형성을 유도하는 기상합성법도 무기고체화합물의 합성에 널리 이용되고 있다.⁸ 일반적으로 기화된 전구체는 원자 또는 분자로 분리되기 때문에 큰 반응성을 가지고 있어 높은 결정성을 갖는 무기고체화합물의 합성이 가능하다. 널리 알려진 진공밀봉된 반응기 안에서 증기상이동반응(vapor transport reaction) 이외에도 최근에는 전기로에서 캐리어 기체를 통해 기화된 전구체의 이동을 통해 반응이 일어나는 화학증기증착(chemical vapor deposition) 반응을 통해 다양한 저차원 나노구조 무기고체화합물의 합성이 이루어지고 있다.

전술한 무기고체화합물의 합성법에서는 활성화에너지를 극복하기 위하여 주로 열에너지를 공급하는 데에 반해 전기화학적 합성법에서는 전기화학 포텐셜 조절을 통해 에너지를 공급할 수 있다. 깁스 자유에너지가 평형상수의 로그($\Delta G^\circ = -RT \ln K$)에 비례하는 데에 비해 포텐셜에는 선형($\Delta G^\circ = -nFE^\circ$)으로 비례하므로 전기화학적 합성법에서는 포텐셜을 증가시킴으로써 용이하게 매우 큰 반응에너지를 공급할 수 있다. 산화 포텐셜을 인가하는 조건에서는 주로 높은 산화상태를 갖는 고체

금속산화물이 합성되며 환원 포텐셜을 적용하는 경우에는 중성 금속이나 낮은 산화상태를 갖는 산화물이 합성된다. 리튬이차전지에서 이루어지는 반응과 같이 층상구조 소재에 대해 포텐셜을 인가하여 이온종의 층간삽입-탈리(intercalation-deintercalation)를 유도할 수 있다.

높은 산화상태를 갖는 전이금속 이온을 격자에 안정화시키기 위하여 음이온/양이온 비를 증가시키는 것이 필요하다. 산화물의 경우 산소함량을 최대화시킴으로써 높은 산화상태를 갖는 전이금속 이온을 안정화시킬 수 있다. 따라서 산소 고압 조건하에서의 반응을 통해 Fe(IV), Cu(III), Mn(V)와 같은 비정상적으로 높은 산화상태의 전이금속 이온을 안정화시킬 수 있다. 일례로 반응물과 KClO_3 을 혼합한 후 유압 프레스를 이용하여 압력을 인가하여 10^5 kbar 이상의 산소 고압 환경을 유도할 수 있다. 이러한 고압 조건 하에서 $\text{KClO}_3 \rightarrow \text{KCl} + 3/2\text{O}_2$ 분해반응이 일어나며 이때 매우 큰 산소분압이 발생하여 얻어진 금속산화물이 매우 높은 산소함량을 가지게 되며 이를 통해 비정상적으로 높은 금속의 산화상태를 안정화시킬 수 있다.

일반적인 무기고체 화합물의 합성법은 여러 개의 그레인으로 이루어진 다결정 시료를 제공한다. 그러나 다결정 시료와는 달리 단일 그레인으로 이루어진 단결정 시료를 합성할 경우 결정축 방향에 따른 본질적(intrinsic)인 물리 화학적 특성의 측정이 가능하며 실제 응용에 있어서도 전도 특성 등 다양한 물리적 특성을 최적화할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 단결정의 합성은 기존의 다결정 시료 합성과는 달리 결정핵에 대해 규칙적인 구성성분 이온의 부착에 의해 이루어지는 결정 성장을 통해서만 이루어질 수 있다. 대표적인 단결정 성장법은 전구체를 용융시키고 용융 온도 부분을 지속적으로 이동시킴으로써 용융염-결정(melt-crystal)의 계면에서 단결정 성장이 일어나게 하는 방법이다. 이러한 원리에 기반한 결정성장 합성법으로는 Czochralski, Bridgman, Stockerbarger, Zone melting, Verneuil frame fusion 방법이 있다. 이와는 달리 수열조건 하 전구체 포화용액으로부터 단결정 성장을 유도하는 수열합성법도 널리 사용되고 있으며 기상전구체로부터 단결정 성장을 유도하는 증기상 이동반응법이 있다.

Ⅲ. 무기고체화학의 연구동향

1. 마이크로결정성 및 나노결정성 무기고체 화합물

최근 무기고체화학 분야에서는 마이크로미터 결정 크기를 갖는 벌크소재에 대한 연구와 더불어 나노소재에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 일반적으로 고온에서 이루어지는 고상합성의 경우 큰 결정크기를 갖는 벌크 마이크로결정이 얻어지며 이러한 고온반응은 제한된 결정크기를 갖는 나노소재의 합성에는 부적합하다. 이러한 나노구조체의 경우 용액상 결정성장법을 비롯한 저온 소프트화학 합성법을 이용하여 합성할 수 있다.

무기고체화합물의 기능성을 최적화하기 위하여 각 응용분야에 따라 마이크로 결정성과 나노결정성을 선택적으로 합성하여야 한다. 예를 들어 유전손실 및 저항 증가를 방지해야 하는 유전체(dielectrics), 압전체(piezoelectrics), 초전도체(superconductor) 등의 전기 및 전자소자 관련 응용에 있어서는 그레인 경계(grain boundary) 형성이 최소화되며 전자 및 이온 전도특성이 최적화될 수 있도록 벌크 마이크로결정의 형태로 합성하는 것이 유리하다. 또한 리튬이온전지용 양극소재의 경우도 리튬 이온의 안정적인 층간삽입 및 탈리를 통해 충방전 포텐셜 변화 최소화 및 사이클 특성 향상을 위해서는 마이크로 결정으로의 합성이 바람직하다. 이에 비해 표면 구조 및 표면반응성이 기능성에 큰 영향을 미치는 촉매 및 센서 응용을 위해서는 나노결정 형태로의 무기고체화합물 합성이 유리하다. 리튬이온전지용 음극소재의 경우는 리튬 이온의 표면 흡착 및 전극소재의 상전이가 충방전 메커니즘에 기여를 할 수 있기 때문에 나노결정들이 활발하게 활용되고 있다. 이러한 나노결정의 경우 표면을 형성하는 결정면(crystal facet)의 종류에 따라 표면 반응성을 조절할 수 있기 때문에 저온에서의 결정형성 조건 제어 및 캡핑제(capping agent) 조절을 통해 결정면 및 결정형태를 제어하는 합성법이 개발되고 있다.

표면구조와 더불어 결합구조도 무기고체화합물의 기능성에 심대한 영향을 미친다. 깃스자유에너지에서의 엔트로피 기여($\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$) 때문에 모든 무기 고체화합물은 반드시 격자 결합을 가진다. 즉, 결합이 없는 완벽히 정렬된 격자의

경우 결합의 형성이 최대화되어 엔탈피 안정화 효과가 최대화될 수 있으나 엔트로피의 측면에서 매우 불리하다. 이러한 낮은 엔트로피에 기인한 격자 불안정화 효과를 억제하기 위하여 실제 고체화합물에서는 적절한 수준에서의 엔탈피 저하만을 유발하는 농도의 격자결합이 생성된다. 원래의 격자 자리에서 구성원자가 제거된 경우 쇼트키 결함(Schottky defect)이 생성되며 격자자리 사이의 틈새자리에 원자가 안정화되어 있는 경우 프렌켈 결함(Frenkel defect)이 생성된다. 이러한 결함자리는 불포화 배위환경을 형성하기 때문에 기존의 격자자리 원소에 비해 향상된 반응성을 가진다. 따라서 표면 결합도입은 표면 반응성 향상을 통해 촉매 및 전극 기능성을 향상시켜 준다. 또한 이러한 결함의 존재는 격자 내 이온 이동을 촉진할 수 있기 때문에 고체전해질(solid electrolyte)용 이온전도체 합성에도 중요한 설계 요소이다. 나아가 반도체 소재 내 열전도도를 선택적으로 감소시켜 주어야 하는 열전소재(thermoelectrics)의 경우도 적절한 농도의 격자결합 도입은 열전 효율 최적화에 중요한 수단을 제공해준다.

2. 무기고체화합물의 구조 차원성

무기고체화합물의 물리화학적 특성과 기능성은 구조 차원성(structural dimensionality)에 크게 좌우된다. 탄소나노튜브 및 그래핀 나노시트의 합성이 보고된 이래 1, 2차원 나노구조체에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 일반적으로 3차원 구조에 비해 1, 2차원 구조는 낮은 배위수를 갖기 때문에 격자엔탈피 측면에서 불리하다. 따라서 낮은 차원성을 갖는 결정구조를 안정화하기 위해서는 저차원 구조로 전이됨에 따른 격자엔탈피의 감소가 화학결합 세기 증가 등의 다른 요소에 의해 상쇄되어야 한다. 이온결합의 경우 개별 결합의 세기는 이온간의 거리와 전하에 주로 의존한다. 따라서 원칙적으로 결합수에 해당하는 배위수 변화에 따라 개별 이온 결합 세기의 변화는 크지 않다. 이러한 이유로 이온성 결정의 경우 정전기적 인력에 기인한 격자에너지 안정화 효과를 최대화할 수 있는 큰 배위수를 갖는 3차원 구조를 선호한다. 이에 비해 공유결합의 경우 구성이온간의 오비탈 겹침을 통한 전자밀도의 공유 정도에 따라 결합세기가 결정된다. 따라서 배위수가 감소하여 금속이 이루는 결합의 개수가 적어질 경우 개별 결합에 참여할 수 있는 전자밀도

의 양이 증가하여 개별 결합의 세기가 현저히 증가한다. 이러한 배위수 감소에 따른 결합세기 증대 효과를 고려하면 공유결합성이 큰 화합물일수록 낮은 배위수를 갖는 저차원 구조를 가질 수 있다. 실제로 대부분의 금속산화물이 3차원 구조를 선호하는 데에 비해 더 큰 공유결합성을 갖는 금속칼코겐화물의 경우 2차원 층상 구조를 선호한다. 따라서 저차원 구조 무기고체화합물을 합성하기 위해서는 결합의 공유성을 증가시키는 전략이 효과적이다. 또한 구성이온의 배열을 통한 고체격자 형성시 구성 이온들의 크기 차이가 현저할 경우 교대로 다른 크기의 이온이 격층 배열(layer-by-layer ordering)된 2차원 층상구조나 1차원 선형구조가 형성될 수 있다. 따라서 큰 이온 반경을 갖는 Rb, Cs, Ba 등의 알칼리금속이나 알칼리토 금속 이온의 격자내로의 도입을 통해 저차원 무기고체화합물을 형성할 수 있다.

3. 무기고체화합물의 응용

무기고체화합물은 이들이 갖는 결정구조 및 화학조성의 다양성 만큼이나 여러 가지 물성을 보이며 폭넓은 응용분야에 활용되고 있다. 예를 들어 촉매활성, 전극활성, 유전성, 압전성, 초전도성, 열전성, 다공성, 센싱활성, 광학활성, 바이오 활성 등 매우 광범위한 범위에 걸친 기능성을 갖는다. 지면의 한계상 본고에서는 최근 폭발적인 연구가 이루어지고 있는 신재생에너지, 환경정화, 전자소자 분야 응용에 대해서만 개괄적으로 소개하고자 한다[그림 4].

1) 촉매 분야

현재 신재생에너지 및 환경정화 기술의 핵심요소 소재로 촉매화합물에 대한 활발한 연구가 수행되고 있다. 용매와 분자수준에서 혼합되어 있는 균일상 촉매(homogeneous catalyst)로 작동하는 개별 분자촉매들과는 달리 무기고체화합물 기반 촉매는 용매와 다른 상에서 존재하는 불균일상 촉매(heterogeneous catalyst)로서 작동한다. 대표적인 촉매 종류로는 촉매반응의 동력원에 따라 전기화학촉매(electrocatalyst), 광촉매(photocatalyst), 산화환원촉매(redox catalyst) 등이 있다.

(1) 전기화학촉매

최근 전기화학촉매는 연료전지(fuel cell), 수전해(water electrolyzer), 금속-공기 전지(metal-air battery), 이산화탄소 전환(CO₂ conversion) 등 신재생에너지 생산 및 저장 기술에서 핵심소재로서 전세계적으로 활발한 연구가 이루어지고 있다 [그림 4]. 기존 상용촉매에서 Pt, Au 등 금속나노입자들이 사용되었으나 이들 귀금속의 비싼 가격과 제한된 부존량의 문제점을 해결하기 위해서 최근에는 전이금속 산화물이나 황화물과 같이 무기고체화합물을 대체 촉매로 개발하는 연구가 활발히 수행되고 있다. 대표적인 전기화학촉매 반응으로는 수소발생반응(hydrogen evolution reaction, HER), 산소발생반응(oxygen evolution reaction, OER), 산소환원반응(oxygen reduction reaction, ORR), 이산화탄소환원반응(CO₂ reduction reaction, CO₂RR) 등이 있다. 물분자의 환원을 통한 수소발생 반응은 수전해를 통해 그린수소를 생산할 수 있는 반응으로서 무궁무진한 경제적 잠재력을 가져 HER 촉매에 대해 활발히 연구가 이루어지고 있다. 경제성 있는 HER 소재를 개발하기 위하여 큰 표면/부피비를 갖는 Pt 나노입자를 전도성 무기 매트릭스 위에 분산시켜 귀금속 촉매의 양을 낮추려는 시도가 수행되고 있다.⁹ 이와 더불어 귀금속을 포함하지 않는 무기고체화합물을 HER 촉매로 적용하려는 연구가 이루어지고 있으며 다양한 금속칼코겐화물, 금속질화물, 금속인화물들이 우수한 HER 촉매 활성을 보임이 보고되었다. 특히 MoS₂로 대표되는 전이금속 이칼코겐화물(transition metal dichalcogenide, TMD)에 대해 집중적인 연구가 이루어지고 있으며 그 결과 나노구조화 및 층상구조의 edge site 증대를 통해 촉매활성이 효과적으로 향상될 수 있음이 알려졌다.¹⁰ 이외에도 단일금속원자 촉매와 금속-유기 골격체(metal organic framework, MOF)를 비롯한 보다 다양한 무기고체화합물을 HER 촉매로 개발하려는 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹¹

OER 반응도 HER 반응과 더불어 수전해 기술의 핵심반응으로 고효율 OER 촉매를 개발하려는 연구가 활발히 수행되고 있다. 기존의 귀금속 기반 IrO₂, RuO₂ 소재를 대체하기 위하여 다양한 비귀금속계 전이금속산화물 및 전이금속수산화물을 OER 촉매로 적용하기 위한 시도가 이루어지고 있다. 특히, Ni, Fe, Co 등 전이금속을 포함하는 층상이중층수산화물(layered double hydroxide, LDH)들이 우수

한 OER 촉매로서 개발되고 있다.¹² 이들의 촉매활성을 보다 향상시키기 위해서 조성조절, 나노구조화, 결정면 제어, 혼성화 등의 전략을 이용한 연구가 활발히 수행되고 있다. OER 촉매 성능을 최적화하기 위해서는 촉매 반응물과 생성물의 흡착력을 동시에 적절히 제어하는 것이 필요하다.

ORR 반응은 산소와 수소 및 전자가 만나 물이 되어 나오는 과정의 반쪽 반응으로 연료전지에서의 핵심 촉매 반응이다. 연료전지의 산화전극에서 일어나는 수소산화반응에 비해 환원전극에서 일어나는 ORR 반응은 속도가 현저히 느리기 때문에 고성능의 연료전지를 개발하기 위해서는 높은 효율의 ORR 촉매 개발이 요구된다. 따라서 효율적인 새로운 촉매 시스템을 디자인 하고 기존 Pt 기반 촉매를 대체하기 위하여 다양한 금속 산화물, 금속질화물 등이 적용되고 있으며 우수한 활성을 갖는 소재들이 속속 보고되어 있다.¹³

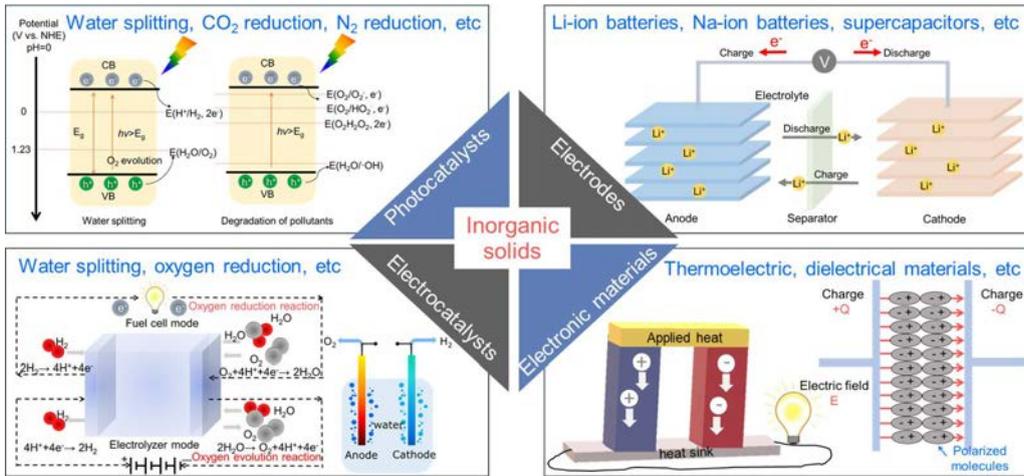
CO₂RR 반응은 온실가스인 CO₂ 저감을 통해 기후변화에 대응하고 화석연료에 의존하지 않고 유용한 유기화합물을 개발하기 위한 기반을 제공한다. HER, ORR 촉매와 유사하게 우수한 환원력을 지닌 금속산화물, 질화물, 인화물들이 적용되고 있다. 전기화학적 CO₂ 환원을 통해 탄소를 하나 포함하는 C1 화합물을 생성하고자 하는 연구가 폭넓게 수행되어져 왔으며 이 결과 다양한 금속 화합물 기반 CO₂RR 촉매들이 개발되어 오고 있다. 최근에는 보다 큰 경제적 가치를 갖는 2개 이상의 탄소를 포함하는 멀티탄소 화합물을 생성하는 촉매를 개발하기 위하여 적절한 세기의 금속-탄소 결합을 이룰 수 있어 멀티탄소 화합물의 생산을 가능하게 하는 구리 금속 기반 화합물에 대해 집중적인 연구가 이루어지고 있다.¹⁴

(2) 광촉매

광촉매는 밴드갭보다 큰 에너지를 갖는 빛을 흡수하여 밸런스밴드에 있는 전자가 전도밴드로 여기되어 정공(hole)과 여기전자(excited electron)를 생성하며 이를 통해 산화환원 촉매반응을 유도하는 소재이다[그림 4].¹⁵ 광촉매 반응에 있어 전자-정공 분리가 가장 기본적인 출발과정인 만큼 반도체성을 갖는 무기고체화합물이 광촉매로 사용될 수 있다. 밸런스밴드에 생성되는 정공을 이용한 반응은 정공이 갖는 높은 산화력을 이용하는 산화반응으로 대표적인 예로는 휘발성 유기물(volatile organic compound, VOC) 분해반응과 OER 반응 등이 있다. 대다수의 VOC 오염

물질은 유기화합물이나 바이오화합물로서 정공에 의해 산화되어 분해될 수 있으므로 광촉매가 효과적인 환경정화 소재로 널리 사용된다. 또한 물분자내의 산소음이온을 산화시켜 중성 산소분자를 생성하는 OER 반응은 인공광합성 및 수전해의 반쪽 반응으로 높은 중요성을 가지며 효율적인 OER 활성을 갖는 광촉매들이 다양하게 개발되고 있다. 반면에 전도밴드에 여기된 전자는 높은 환원력을 가지므로 HER, CO₂RR, 질소환원반응(nitrogen reduction reaction, NRR) 등 다양한 환원 반응을 유도할 수 있다. 이들 반응들은 태양광 에너지를 이용한 수소에너지 생산, 온실가스 제거 및 변환, 암모니아 생성 기술에 핵심이 되는 중요한 반응으로 이들에 활성을 가지는 광촉매들이 활발히 연구되고 있다.

TiO₂로 대표되는 금속 산화물은 대체로 큰 밴드갭을 가져 자외선 활성을 가지는 경우가 많다. 이들은 우수한 광안정성을 지니나 태양광의 대부분을 차지하는 가시광을 활용할 수 없다는 문제점을 가지고 있어 화학치환, 결함도입, 혼성화 등의 전략으로 밴드갭을 조절하여 가시광 활성을 유도하려는 연구가 활발히 수행되고 있다.¹⁶ 고효율 가시광 촉매활성을 부여하기 위해서는 단순한 밴드갭 축소이외에도 원하는 산화환원 반응을 유도하기 위하여 밸런스밴드와 전도밴드의 위치를 정밀하게 제어하는 것이 필수적이다. 따라서 고성능 가시광촉매 개발을 위해서는 무기고체화학적 원리에 기반한 반도체 무기고체화합물의 전자 구조 설계 연구가 필요하다. 산화물에 비해 높은 공유결합성을 갖는 칼코겐화물 계열 광촉매 화합물은 보다 작은 밴드갭을 가져 우수한 가시광 흡수능을 보인다. 또한 산소 2p 오비탈에 비해 칼코겐 원소의 np 오비탈은 높은 에너지를 가지므로 칼코겐화물의 전도밴드도 높은 에너지와 우수한 환원력을 가져 HER, CO₂RR 등 환원반응에 유리하다는 장점을 가지고 있다. 하지만 높은 밴드 포지션으로 인해 쉽게 산화되어 광침식(photocorrosion)이 일어난다는 단점을 보여 광안정성을 향상시키는 것이 중요한 연구주제이다. 최근 다른 반도체 소재와의 혼성화를 통해 금속 칼코겐화물의 광안정성과 광촉매 활성을 동시에 개선하려는 시도도 활발히 이루어지고 있다. 이러한 광촉매 활성을 지닌 소재들은 광전기화학전지(photoelectrochemical cell)나 태양전지(photovoltaic cell)용 전극으로도 이용될 수 있어 신재생에너지 생산 기술의 핵심소재로 각광받고 있다.



[그림 4] 무기고체화합물의 에너지 응용

(3) 산화환원촉매

산화환원력을 갖는 무기고체화합물을 헤테로촉매로 개발하는 연구는 무기고체 화학에 있어 이전부터 연구되어 온 주제로 현재까지 다양한 산화환원촉매들이 다수 개발되어 있으며 성공적으로 상용화된 바 있다. 크게 산화환원촉매는 제올라이트로 대표되는 다공성 구조를 갖는 알루미늄 실리콘 산화물 기반 소재와 산화환원 활성을 갖는 전이금속 기반 화합물들로 분류될 수 있다. 전자의 경우 +4가 실리콘 이온은 +3가 알루미늄 이온으로 치환됨에 따라 전기중성을 유지하기 위해 표면에 양성자 이온이 부착된 고체산(solid acid)이며 이들이 갖는 강한 산화력을 이용하여 원유 크래킹 반응과 같이 공유결합을 끊거나 변화시키는 과정에 적용될 수 있다. 이에 반해 전이금속 화합물의 경우 여러 가지 산화상태를 가질 수 있는 전이금속이온의 특성으로부터 촉매 반응물을 산화환원시키는 촉매로서 산화물, 인화물, 칼코겐화물 등 매우 다양한 조성과 구조를 갖는 촉매들이 개발되어 왔다.

2) 전극 및 고체 전해질 분야

(1) 이차전지

최근 리튬이온전지로 대표되는 충전이 가능한 이차전지(secondary battery)는

대표적인 에너지 저장장치로 각광받고 있으며 나날이 배가되는 산업적 중요성으로 인해 관련 연구가 전세계적으로 폭발적으로 이루어지고 있다. 이차전지에 적용되는 핵심 무기고체화합물은 양극(cathode) 및 음극(anode) 소재이다[그림 4]. 양극소재로는 LiCoO_2 와 같은 리튬 금속산화물들과 LiFePO_4 와 같은 산소산 음이온을 포함하는 리튬 금속산소산염 화합물들이 사용되고 있다.¹⁷ 높은 작동전압과 평탄한 작동포텐셜을 제공해야 하는 양극소재의 특성상 큰 이온화에너지를 갖는 $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{4+}$, $\text{Ni}^{3+}/\text{Ni}^{4+}$, $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$ 과 같은 높은 산화상태를 갖는 3d 전이금속 이온을 구성 성분으로 가져야 하며 리튬 이온이 안정적으로 삽입-탈리 반응이 일어날 수 있도록 2차원 및 1차원 리튬이온 확산경로를 갖는 구조를 가져야 한다. 최초로 상용화된 LiCoO_2 양극소재의 경우 산소가 입방 최소밀 쌓임구조를 하며 Li와 Co 이온이 격층으로 팔면체 자리에 안정화되어 있는 층상구조를 이룬다. 최근 LiCoO_2 의 높은 가격과 낮은 저장용량을 개선하기 위해서 Co를 Ni, Mn으로 대체하고자 하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 최근 리튬이온전지의 대체재로서 연구가 활발히 이루어지고 있는 나트륨이온전지나 포타슘이온전지의 경우에도 층상 리튬금속산화물의 Li^+ 자리에 Na^+ 이나 K^+ 이온이 치환된 층상구조 금속산화물을 전극으로 사용한다. 각 층의 배열에 따라 단위세포의 대칭성이나 알칼리 금속 주변 국부구조 등에 있어 약간의 변이가 있으나 대부분의 금속 산화물계 양극소재는 유사한 층상구조를 갖는다. 금속 산소산염 기반 양극소재의 경우 강한 공유결합을 갖는 PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , SiO_4^{4-} 등의 클러스터 음이온을 포함하며 이들과 금속이온 간의 경쟁결합(bond competition) 효과를 통해 금속-산소 결합의 이온성이 증대되어 산화물에 비해 높은 작동전압을 가지게 된다.¹⁸ 이들은 금속산화물과 달리 2차원 리튬이온 확산경로가 아닌 1차원 터널 확산경로를 갖는 경우가 많으며 산소산염의 존재로 인해 전자흐름이 방해되어 낮은 전자전도도를 갖는다는 약점이 보인다. 현재 나노구조화, 컴포지트화, 결정형태 및 결정성 제어, 표면 코팅 등의 전략을 통해 보다 우수한 전극을 개발하기 위한 연구가 활발히 수행되고 있다.

음극의 경우 낮은 작동전압을 갖기 때문에 층간삽입-탈리 반응이외에도 전환반응(conversion), 합금-비합금화 반응(alloying-dealloying)과 같은 다양한 작동메커니즘을 이용한 물질 설계가 가능하다. 현재 상용화된 대부분의 리튬이온전지에서 층간삽입 메커니즘에 의해 작동하는 흑연계 음극이 사용되고 있으나 작은 저

장용량 및 느린 충전 속도 등의 한계점을 가지므로 보다 우수한 성능을 갖는 음극소재를 개발하기 위한 연구가 활발히 수행되고 있다. 실리콘으로 대표되는 원소계 음극소재 이외에도 금속 산화물, 금속 칼코겐화물, 금속 질화물 등이 음극으로 적용되고 있다.¹⁹ 층상구조 MoS_2 나 스핀넬구조 $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ 와 같이 층간삽입반응 기반 작동 메커니즘을 보이는 음극소재들도 개발되어 있으나 최근에는 전환, 합금-비합금화 작동메커니즘을 통해 작동하는 비층상계 무기고체 화합물 음극소재들도 다양하게 보고되고 있다. 이들은 흑연에 비해 훨씬 큰 저장용량을 보이고 있으나 상대적으로 높은 작동전압 및 나쁜 사이클 특성 등의 단점이 있어 이들을 개선하려는 연구들이 활발히 수행되고 있다.

이러한 전극소재와 더불어 전고체전지(all-solid-state battery) 개발을 위한 고체 전해질 소재 연구들도 왕성하게 수행되고 있다. 이러한 고체전해질은 우수한 이온 전도성과 함께 낮은 전자전도성을 가져야 한다. 대표적인 소재로는 전이금속 칼코겐화물 및 할로겐화물들이 개발되어 있으며 이들의 이온전도성을 액체전해질 수준으로 증가시키기 위해 연구가 수행되고 있으며 이와 더불어 전기화학적 안정성 및 전극과의 계면 상호작용을 최적화하기 위한 다양한 시도가 이루어지고 있다.²⁰

(2) 슈퍼캐패시터

이차전지와 더불어 슈퍼캐패시터(supercapacitor)는 높은 충전 속도와 뛰어난 사이클 특성을 갖는 전기에너지 저장장치로 각광받고 있다. 전극소재의 산화환원 반응에 의해 충전이 일어나는 이차전지와는 달리 고전적인 캐패시터는 표면에서의 분극현상을 통해서만 전기에너지를 저장할 수 있어 전하저장용량이 현저히 작다는 단점이 있다. 이러한 한계점을 극복하게 하는 전기저장장치로서 슈퍼캐패시터는 표면에서의 분극현상과 더불어 표면 근처의 전극 소재가 일부 산화환원됨으로써 전하를 저장하기 때문에 기존 캐패시터에 비해 훨씬 향상된 저장용량을 가지면서도 이차전지에 비해 뛰어난 출력특성과 사이클 특성을 갖는다[그림 4]. 표면분극에만 의존하여 작동하는 전하이중층캐패시터(electrical double layer capacitor, EDLC)의 경우에는 다공성 탄소소재들이 주로 사용되나 전극소재의 산화환원이 전하저장에 함께 기여하는 슈퍼캐패시터(전기화학 캐패시터(electrochemical capacitor), 슈도캐패시터(pseudocapacitor))용 전극으로는 RuO_2 , MnO_2 와 같은 전

이금속 화합물들이 사용된다.²¹ 기본적으로 표면 현상을 통해 전지 에너지를 저장하는 슈퍼캐패시터의 특성상 이들 무기고체화합물 전극소재의 기능성을 최적화하기 위하여 큰 비표면적을 갖는 나노구조나 다공체로서 합성하고자 하는 연구가 활발히 수행되고 있다. 이와 더불어 다공성 전도성 지지체에 이들 무기고체 전극소재를 나노크기 결정으로 고정화시키려는 연구전략도 폭넓게 적용되고 있다.

3) 전기/전자소자 분야

(1) 유전체/압전체

높은 유전상수를 갖는 유전체는 캐패시터를 비롯한 다양한 전자소자의 기본 재료로서 폭넓게 활용되고 있다[그림 4]. 높은 유전상수의 구현을 위해서는 국부구조 변형을 통해 큰 자기모멘트를 갖는 무기고체화합물의 합성이 필요하다. 현재 상용화되어 있는 유전체들로는 BaTiO_3 와 같이 Ta, Nb, Ti 등을 주성분으로 하는 페로브스카이트 구조 금속 산화물들이 개발되어 있다. 이외에도 자기모멘트의 존재가 유전성 발현에 핵심적인 요소인 만큼 우르짜이트광(wurzite) 구조 ZnO 와 같이 비대칭적인 결정구조를 갖는 무기고체화합물들이 유전체로서 개발되고 있다.²² 화학치환이나 결함도입을 통해 구조적 비대칭성을 증가시켜 유전특성을 최대화하고자 하는 전략을 바탕으로 활발히 연구가 수행되고 있다. 특히 유전상수는 유전체 층의 두께와 반비례한다는 측면에서 나노입자나 나노와이어와 같은 나노소재를 유전체로 개발하려는 전략으로 연구가 수행되고 있다. 특히 박리화되어 있는 2차원 나노시트의 경우 분자수준의 두께를 갖는 소재로 기존 나노입자 소재에 비해 현저히 큰 유전상수를 갖는 소재로 활용될 수 있다.

압전체의 경우 전기장을 인가하여 부피 변화를 유도하거나 압력/부피 변화를 인가할 경우 전기 에너지를 생성하는 소재이다. 이들 압전특성도 역시 자기모멘트가 존재하는 낮은 대칭성을 갖는 무기고체화합물에서 발견될 수 있으므로 $\text{Pb}(\text{Zr},\text{Ti})\text{O}_3$ 나 $\text{Pb}(\text{Mg},\text{Nb})\text{O}_3$ 와 같은 페로브스카이트 구조 금속산화물들이 압전체로 개발되어 액추에이터에 적용되고 있다.²³ 최근에는 새로운 개념의 에너지 하베스

팅 기술로서 압전체를 이용하여 일상에서의 압력 에너지를 전기에너지로 변화하려는 연구들이 활발히 수행되고 있다.

(2) 열전소재

열전소재는 n형-p형 반도체가 직렬로 연결된 형태에서 온도차가 인가될 경우 전기에너지가 발생하는 열전효과(thermoelectric effect)를 발현하거나 이와 반대로 전기에너지를 인가하였을 경우 온도차가 발생하는 펠티어효과(Peltier effect)가 발현되는 소재이다[그림 4]. 이를 통해 열에너지를 전기에너지로 변환할 수 있어 폐열, 지열 등을 이용하는 온도차 기반 발전기술에 구현할 수 있으며 반대로 전기에너지를 열에너지로 변환함으로써 할 수 있어 냉매나 압축기가 필요 없는 무진동 무소음 냉각장치 개발이 가능하다. 이러한 열전소재의 효율은 ZT 지수($ZT = S^2\sigma/T\kappa$)에 따라 결정되므로 열기전력(S)의 제곱과 전기전도도(σ), 절대온도(T)에 비례하며 열전도도(κ)에 반비례한다. 현재까지 개발된 대표적인 열전소재로는 Bi_2Te_3 , SbTe 등으로 대표되는 금속칼코겐화물, 2원계 skutterudite MX_3 ($M = \text{Co}, \text{Rh}, \text{Ir}; X = \text{P}, \text{As}, \text{Sb}$) 화합물, $\text{ZnO-In}_2\text{O}_3$, Al-doped ZnO , NaCo_2O_4 등의 전이금속산화물이 있다. 일반적인 무기고체화합물에서는 전기전도도와 열전도도는 비례하며 전기전도도와 열기전력이 반비례하는 경향이 있어 세 가지 성분을 최적화하여 ZT 기수를 최대화하는 데에 있어 많은 난점이 존재한다. ZT 지수를 획기적으로 증가시키기 위해서는 세 가지 전도특성간의 상관성을 깰 수 있는 물질설계 전략의 제시가 필요하다. 현재 전자구조 제어를 통한 열기전력과 전기전도도의 향상과 더불어 나노구조화, 결정배향 조절, 그레인 경계 증가, 강한 격자 진동의 래틀러(rattler) 성분 도입 등을 통해 열전도도를 감소시키려는 전략으로 열전성능을 최적화하려는 연구가 활발히 이루어지고 있다.²⁴

(3) 초전도체

초전도 현상은 격자진동인 포논(phonon)의 매개를 통해 두 개의 전자가 쿠퍼쌍(cooper pair)을 이루면서 전자산란이 억제되어 전기저항이 전이온도 이하에서 소멸하는 현상이다. 기존 합금계 소재에서 초전도 현상이 관찰되어 왔으나 1986년 $\text{La}_{2-x}\text{Sr}_x\text{CuO}_4$ 화합물에서 40 K의 초전도현상이 관찰된 이래 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 를 비롯

한 다양한 구리산화물에서 고온초전도 현상이 보도된 바 있다. 특히 러덜레스덴-포퍼(Ruddlesden-Popper) 구조를 갖는 Bi-Sr-Ca-Cu-O, Tl/Hg-Ba-Ca-Cu-O 등의 층상 페로브스카이트 화합물에서 높은 전이온도의 초전도현상이 관찰되었다.²⁵ 이들 층상구조 산화물에서 단위세포 내 구리산화물 층의 개수가 증가함에 따라 초전도 전이온도의 증가가 관찰되었으며 이에 따라 층간 상호작용이 초전도 현상에 기여하는 것으로 제안되었다. 현재에도 상온 초전도체 개발을 통해 송전손실 방지 기술, 자기부상 기술, 고전기장 기반 기술 등 혁명적인 산업기술의 구현이 가능하다는 점에서 꾸준한 연구가 이루어지고 있다. 최근 상온에 가까운 전이온도를 갖는 무기고체화합물 소재들이 보고되고 있으나 이 경우 초고압 조건이 필요하거나 낮은 재현성을 갖는 등 초전도체의 폭넓은 산업적 활용에는 여전히 많은 난점이 존재한다. 향후 전자간 반발과 엔트로피 효과를 극복하여 고온 상압에서도 쿠퍼쌍을 형성하여 상온 초전도체를 개발할 수 있도록 전자간 상호작용을 최대화할 수 있는 결정구조 및 조성 조절 전략의 제시가 필요한 상황이다.

IV. 무기고체화학의 쟁점과 전망

최근 심화되는 기후변화와 화석연료 고갈 문제를 해결하기 위한 대안으로 신재생에너지 기술에 대한 전세계적 관심이 증대되고 있다. 신재생에너지 생산 및 저장 기술의 핵심 소재로서 고효율의 전극, 전해질, 촉매 기능을 갖는 무기고체화합물을 개발하고자 하는 연구 노력에 국내외에 걸쳐 경주되고 있다. 더욱이 나노소재 개발 연구의 대상이 금속 및 탄소 등 단일성분으로 이루어진 원소기반 나노소재에서 다성분으로 이루어진 무기고체화합물기반 나노소재로 옮겨지고 있다. 따라서 이들 에너지 기능성 및 나노구조 소재에 대한 형성원리와 물성에 대한 근본적인 이해 및 신물질 설계에 기반을 제공하는 무기고체화학의 중요성이 나날이 배가되고 있다.

무기고체화합물의 경우 원소, 이온, 분자들이 집단을 이루어 응집되어 고체상 화합물을 이루고 있기 때문에 무기고체화학은 개별분자를 대상으로 하는 여타 화학분야와 연구방법론에 있어 크게 차별화된다. 실제 개별 분자의 경우 치환, 삽입

등의 반응을 통해 특정 결합을 조절할 수 있는 방법론이 잘 정립되어 있는 데에 비해 무기고체화합물에 대해서는 이러한 방법론이 부재한 상황이다. 보다 정밀한 물성 제어를 위해서는 분자수준에서의 결합에 대한 정밀한 제어가 필수적이다. 그러나 원소들이 응집되어 열역학적으로 안정한 구조를 형성하고 있는 무기고체화합물의 특성상 이미 형성되어 있는 소재의 개별결합을 제어하는 것에는 많은 한계점이 있는 것이 사실이다. 따라서 이에 대한 해결책으로는 결합이 조절된 전구체 분자나 이온들을 자기조립하는 방식으로 무기고체화합물의 결합제어 전략을 개발할 수 있을 것으로 예상된다. 이러한 전략은 이미 금속-유기 골격체의 합성에 일부 적용되고 있다. 금속 이온과 킬레이트 유기 리간드 분자로 이루어진 금속-유기 골격체 소재와 금속 산화물과 같은 무기고체 화합물간에는 결합 특성 및 결정구조 구성원리에 있어 큰 차이점이 상존하는 만큼 해결해야 할 걸림돌이 다수 존재할 것으로 예상되나 향후 이러한 전략을 통해 무기고체화합물의 개별 결합에 대한 제어를 위한 방법론의 개발이 가능할 것으로 예상된다.

무기고체 화합물의 경우 화학조성의 다양성에서 기인하는 넓은 구조 스펙트럼의 존재로 인해 이들의 결합 특성 및 물성의 예측과 기능성 발현 메커니즘 규명을 위해서는 결정구조 규명이 필수적이다. 단결정 시료가 존재하는 경우 결정구조에 대한 배경 정보 없이도 단결정 X선 회절 분석을 통해 용이하게 결정구조를 결정할 수 있다. 그러나 나노소재를 비롯한 대부분의 무기고체화합물은 단결정이 아닌 다결정 상태로 얻어진다. 이러한 다결정 시료의 경우는 제한적인 정보만을 제공하는 분말 X선 회절 분석으로는 배경지식 없이 결정구조를 정밀하게 결정하는 데에는 많은 난점이 있으며 일반적으로 기존 데이터베이스와의 비교를 통한 결정상의 확인만이 가능하다. 최근에는 분말 X선 회절 패턴을 직접법(direct method)을 이용하여 분석하여 미지 분말시료의 결정구조를 규명하는 기법이 개발되고 있다. 하지만 회절피크의 수가 제한적인 분말 X선 회절 데이터의 특성상 피크 인덱싱에 많은 어려움이 있는 것이 사실이다. 향후 분말 X선 회절 측정에 기반한 구조 분석 기법을 폭넓게 보급하기 위해서는 미지 시료의 분말 X선 회절 피크 인덱싱 및 구조 분석 효율을 향상시키기 위한 알고리즘 및 분석 프로그램 개발이 필요하다.

벌크 마이크로 결정을 주 대상으로 하는 고전적인 무기고체화학 영역에서는 이제까지 주로 결정구조를 바탕으로 한 전자구조 예측을 기반으로 여러 가지 물성

을 설명하고 예측해왔다. 그러나, 최근 나노구조 무기고체화합물에 대한 연구가 활발히 수행되면서 표면구조나 결함구조가 물성과 기능성에 심대한 영향을 미친다는 결과가 속속 보고되고 있다. 따라서 향후 표면 원자배치와 결함구조간의 상관성을 종합적이고 일관적으로 설명할 수 있는 이론의 확립이 요구된다. 이러한 이론 연구를 뒷받침하기 위한 표면 및 결함구조의 정밀 제어 합성법의 개발이 필요하며 이를 통해 산출된 적절한 모델화합물에 대한 체계적인 이론적 실험적 연구의 수행이 필요하다.

신재생에너지 기술 및 환경정화 기술, 인공지능 및 가상현실 기술을 뒷받침하는 핵심소재로서 무기고체화합물의 중요성은 나날이 증대할 것으로 예상된다. 특히 기계학습법(machine learning) 기반으로 하는 고효율 산출(high throughput) 소재 설계 기술은 향후 다양한 고성능 무기고체 기능성 소재 개발에 중요한 기여를 할 것으로 예상된다. 그러나 현재 이루어지고 있는 많은 기능성 소재 개발이 무기고체화학적 기초 원리에 기반하여 이루어진다고 보다 시행착오에 기반하여 기존 결과를 개선하는 에디슨적인 접근법에 기초하여 수행되고 있다. 이러한 물질 설계 및 물성 해석의 한계점을 감안하면 향후 무기고체화학의 중요성이 보다 부각될 것으로 예상하며 이러한 신물질 개발 연구에 있어서 화학적 기초 원리를 제시하고 확립하기 위한 무기고체화학자들의 기여가 요구된다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 김효연 박사에게 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) West, A. R. *Solid State Chemistry and Its Applications*; John Wiley, 1984.
- (2) Sato, N.; Shinohara, G.; Kirishima, A.; Tochiyama, O. Sulfurization of Rare-Earth Oxides with CS₂. *J. Alloys Compd.* 2008, 451, 669-672.
- (3) Jin, X.; Lee, T.; Tamakloe, W.; Patil, S. B.; Soon, A.; Kang, Y.-M.; Hwang,

- S.-J. In Situ Defect Engineering Route to Optimize the Cationic Redox Activity of Layered Double Hydroxide Nanosheet via Strong Electronic Coupling with Holey Substrate. *Adv. Sci.* 2022, 9, 2103368.
- (4) Sharma, S.; Singh, V.; Kotnala, R. K.; Dwivedi, R. K. Comparative Studies of Pure BiFeO₃ Prepared by Sol-Gel Versus Conventional Solid-State-Reaction Method. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* 2014, 25, 1915-1921.
- (5) Radha, R.; Gupta, U. N.; Samuel, V.; Muthurajan, H.; Kumar, H. H.; Ravi, V. A Co-precipitation Technique to Prepare BiNbO₄ Powders. *Ceram. Inter.* 2008, 34, 1565-1567.
- (6) Jo, Y. K.; Kim, I. Y.; Gunjekar, J. L.; Lee, J. M.; Lee, N.-S.; Lee, S.-H.; Hwang, S.-J. Unique Properties of 2D Layered Titanate Nanosheets as a Building Block for the Optimization of the Photocatalytic Activity and Photostability of TiO₂-Based Nanohybrids. *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 10011-10019.
- (7) Feng, S.; Xu, R. New Materials in Hydrothermal Synthesis. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 239-247.
- (8) Malekzadeh, M.; Swihart, M. T. Vapor-Phase Production of Nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* 2021, 50, 7132-7249.
- (9) Jin, X.; Lee, K.-G.; Lee, T.; Lee, G.; Oh, S. M.; Soon, A.; Hwang, S.-J. Composition-Controlled Ultrathin Holey TiO_{1-x}N_x Nanosheets as Powerful Hybridization Matrices for Highly Mass-Efficient Electrocatalysts. *Chem. Eng. J.* 2022, 437, 135415.
- (10) Tsai, C.; Abild-Pedersen, F.; Nørskov, J. K. Tuning the MoS₂ Edge-Site Activity for Hydrogen Evolution via Support Interactions. *Nano Lett.* 2014, 14, 1381-1387.
- (11) Aggarwal, P.; Sarkar, D.; Awasthi, K.; Menezes, P. W. Functional Role of Single-Atom Catalysts in Electrocatalytic Hydrogen Evolution: Current Developments and Future Challenges. *Coord. Chem. Rev.* 2022, 452, 214289.
- (12) Lv, L.; Yang, Z.; Chen, K.; Wang, C.; Xiong, Y. 2D Layered Double Hydroxides for Oxygen Evolution Reaction: From Fundamental Design to Application. *Adv.*

Energy Mater. 2019, 9, 1803358.

- (13) Shao, M.; Chang, Q.; Dodelet, J.-P.; Chenitz, R. Recent Advances in Electrocatalysts for Oxygen Reduction Reaction. *Chem. Rev.* 2016, 116, 3594-3657.
- (14) Nitopi, S.; Bertheussen, E.; Scott, S. B.; Liu, X.; Engstfeld, A. K.; Horch, S.; Seger, B.; Stephens, I. E. L.; Chan, K.; Hahn, C.; Nørskov, J. K.; Jaramillo, T. F.; Chorkendorff, I. Progress and Perspectives of Electrochemical CO₂ Reduction on Copper in Aqueous Electrolyte. *Chem. Rev.* 2019, 12, 7610-7672.
- (15) Kudo, A.; Miseki, Y. Heterogeneous Photocatalyst Materials for Water Splitting. *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 253-278.
- (16) Jo, Y. K.; Lee, J. M.; Son, S.; Hwang, S.-J. 2D Inorganic Nanosheet-Based Hybrid Photocatalysts: Design, Applications, and Perspectives. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* 2019, 40, 150-190.
- (17) Murdock, B. E.; Toghiani, K. E.; Tapia-Ruiz, N. A Perspective on the Sustainability of Cathode Materials used in Lithium-Ion Batteries. *Adv. Energy Mater.* 2021, 11, 2102028.
- (18) Aravindan, V.; Gnanaraj, J.; Lee, Y.-S.; Madhavi, S. LiMnPO₄-A Next Generation Cathode Material for Lithium-Ion Batteries. *J. Mater. Chem. A* 2013, 1, 3518-3539.
- (19) Mahmood, N.; Tang, T.; Hou, Y. Nanostructured Anode Materials for Lithium Ion Batteries: Progress, Challenge and Perspective. *Adv. Energy Mater.* 2016, 6, 1600374.
- (20) Zhao, Q.; Stalin, S.; Zhao, C.-Z.; Archer, L. A. Designing Solid-State Electrolytes for Safe, Energy-Dense Batteries. *Nat. Rev. Mater.* 2020, 5, 229-252.
- (21) Gu, T.-H.; Kwon, N. H.; Lee, K.-G.; Jin, X.; Hwang, S.-J. 2D Inorganic Nanosheets as Versatile Building Blocks for Hybrid Electrode Materials for Supercapacitor. *Coord. Chem. Rev.* 2020, 421, 213439.
- (22) Hao, X. A Review on the Dielectric Materials for High Energy-Storage Application. *J. Adv. Dielectr.* 2013, 3, 1330001.

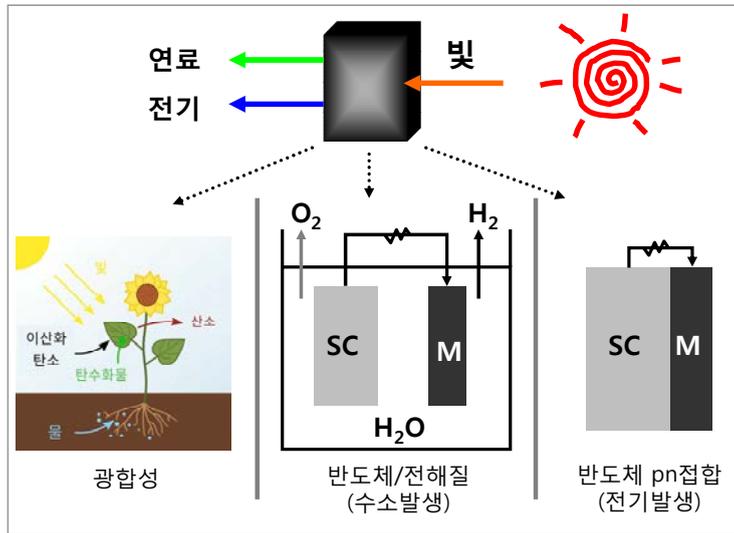
- (23) Bellaiche, L.; Vanderbilt, D. Virtual Crystal Approximation Revisited: Application to Dielectric and Piezoelectric Properties of Perovskites. *Phys. Rev. B* 2000, *61*, 7877.
- (24) Zhang, Q.; Deng, K.; Wilkens, L.; Reith, H.; Nielsch, K. Micro-Thermoelectric Devices. *Nat. Electron.* 2022, *5*, 333-347.
- (25) Choy, J.-H.; Hwang, S.-J.; Park, N.-G. Intracrystalline Structure of Molecular Mercury Halide Intercalated in High- T_c Superconducting Lattice of $\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_y$. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 1624-1633.

제13장 광에너지변환 무기재료 화학

박남규*

I. 광에너지변환 태양전지 원리 및 효율

빛(광)에너지는 다른 에너지의 형태로 변환 가능하다, 빛에너지의 변환은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 연료와 전기에너지로의 변환이다[그림 1]. 예를 들면 탄수화물이나 수소에너지는 빛을 이용하여 만들 수 있는데, 연료 생성에 해당한다. 전기에너지도 빛을 이용하여 발생할 수 있다. 이와 같은 변환이 가능하기 위해서는 소자가 필요하다. 수소에너지는 반도체와 전해질을 갖는 소자가 필요하며,



[그림 1] 빛에너지 변환 기술. 빛은 소자 (검정색)를 통해 연료 또는 전기에너지를 발생 (왼쪽) 광합성을 통한 탄수화물 생산, (중간) 반도체/전해질로 구성된 소자를 통한 수소에너지 발생, 그리고 (오른쪽) 반도체 pn 접합 소자를 통한 전기에너지 발생.

* 성균관대학교 교수

전기에너지는 p-형과 n-형 반도체 접합으로 만들어진 태양전지라는 소자가 있어야 가능하다.

태양전지는 빛을 흡수하여 직접 전기를 발생하는 소자로서, 화학반응 없이 빛이 존재하는 한 지속적으로 전기를 발생할 수 있다. 태양전지에 입사되는 빛에너지에 대하여 발생하는 전기에너지의 비를 에너지변환 효율로 정의하고 있다. 즉 100 mW/cm^2 의 빛 에너지를 태양전지가 흡수하여 20 mW/cm^2 의 전기에너지를 발생하면 에너지 변환 효율은 20%가 된다. 효율은 전류밀도, 전압 및 필팩터의 곱으로 결정된다. 이 세가지 광변환 변수가 클수록 태양전지는 높은 효율을 가지게 된다.

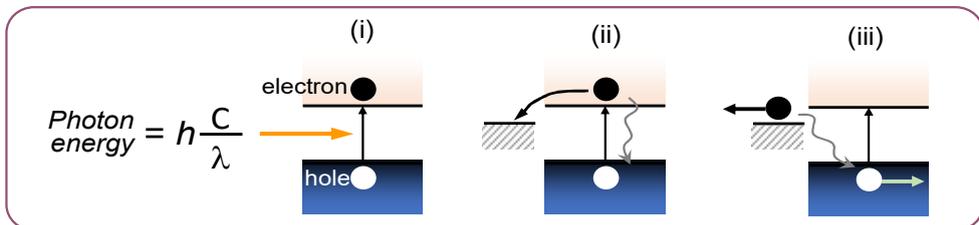
태양전지의 역사는 19세기로 거슬러 올라가, 프랑스 물리학자 알렉산드르-에드몬드 베크렐(Alexandre-Edmond Becquerel)에서 시작된다. 베크렐은 그의 나이 19살인 1839년 분리된 두 개의 컨테이너에 산성용액을 넣고 2개의 Pt 금속전극을 각각 집어 넣고 한 쪽 전극에 빛을 조사하니 전류가 흐르고 전압이 발생하는 것을 관찰하였다.¹ 광전압효과(photovoltaic effect)를 처음 발견한 것이다. 100년이 지난 뒤 1945년 4월 25일 미국 Bell Lab은 실리콘 반도체를 이용하여 상용 가능한 태양전지를 발표하였다.² 다양한 무기 반도체에서 광전압 효과가 발견되었으며, 지금까지 연구된 광전변환 가능한 소재와 공인인증 기관에서 검증된 변환효율을 [표 1]에 요약 하였다.³

[표 1] 태양전지용 소재와 태양전지 변환효율³

소재	효율 (%)	광전압 (V)	광전류밀도 (mA/cm ²)	필팩터 (%)
실리콘 (결정)	26.7	0.738	42.65	84.9
GaAs	29.1	1.1272	29.78	86.7
InP	24.2	0.939	31.15	82.6
CIGS	23.6	0.7671	38.30	80.5
CdTe	22.3	0.8985	31.69	78.9
실리콘 (비정질)	10.2	0.896	16.36	69.8
페로브스카이트	26.0	1.190	26.00	84.0
유기	19.2	0.9135	26.61	79.0
염료감응	13.0	1.0396	15.55	80.4

[표 1]에서 보는 바와 같이, 유기물계 광흡수층과 비정질 실리콘을 제외하고는 모두 20% 이상의 변환효율을 보이고 있다. 대부분의 무기 소재들에서 높은 변환효율이 가능한 것은 유기물에 비하여 상대적으로 큰 흡광계수를 가지고 있기 때문이다.

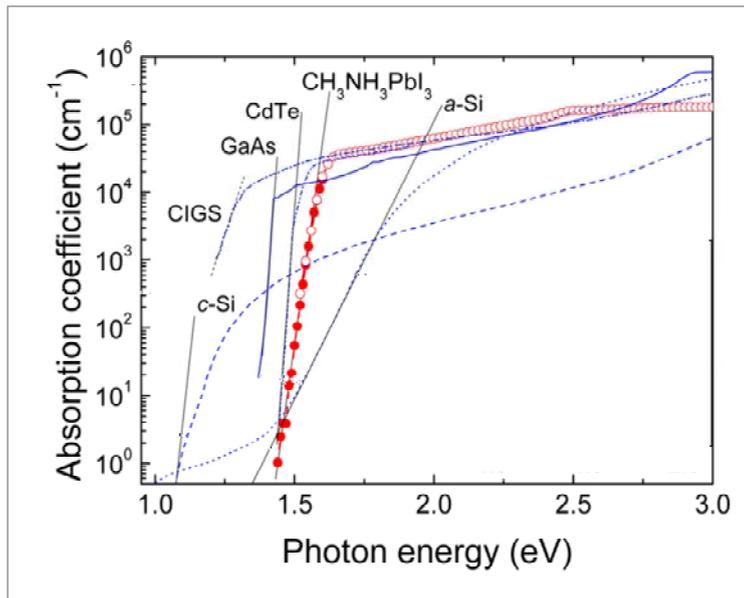
태양전지의 작동원리의 이해는 효율이 높은 태양전지의 설계로 이어질 수 있다. [그림 2]에서 광 흡수체는 입사광을 흡수하여 가전도대(valence band) 전자를 전도대(conduction band)로 여기 시키는 과정 [그림 2(i)], 여기 된 전자를 소자의 외부 도선으로 보내기 위하여 광 흡수체로부터 분리하는 과정 [그림 2(ii)], 그리고 분리된 전자가 전극에 수집되는 과정 [그림 2(iii)]을 거쳐 태양전지의 전류를 얻게 된다. 전하분리과정 [그림 2(ii)] 에서 광 흡수체가 p-형 반도체일 경우 n-형 반도체를 접합하여 pn 접합구조가 필요하며, 광 흡수체가 본성 반도체(intrinsic semiconductor) 경우에는 전자와 정공을 모두 분리하기 위하여 n-형과 p-형의 반도체가 모두 광흡수체에 접합되어야 한다.



[그림 2] 태양전지 작동원리: (i) 광흡수체가 광 에너지를 받아 가전도대 (VB)의 전자 (electron)가 여기되는 과정. (ii) 여기된 전자를 분리하기 위하여 pn 접합 구조 필요함. (iii) 분리된 전자와 정공 (hole)을 수집하기 위한 전하이동 과정. 광 에너지는 플랑크상수 (h), 광속도 (C) 그리고 빛의 파장 (λ)으로 알 수 있다.

태양전지의 작동원리로부터 태양전지의 효율 예측이 정성적으로 가능하다. 광 흡수체가 빛을 흡수하는 과정에서 매질이 빛을 흡수하는 정도를 나타내는 흡광계수는 매우 중요한 역할을 한다. 흡광계수(absorption coefficient, α)는 소광계수(extinction coefficient) (k)에 비례하고 파장에 반비례하는 값인데, k 는 광 흡수의 강도와 관련 있으므로 흡광계수가 크다는 것은 광 흡수가 강하여 쉽게 전자를 여기 시킬 수 있다. 따라서 적절한 밴드갭(1-2 eV)을 갖는 광 흡수체를 선정할 때 흡광계수를 고려하는 것이 중요하다. 또한 여기 전자가 분리될 때 전자의 수명

(carrier lifetime, τ)이 긴 것이 중요하며, 분리 후 빠른 전자 이동(carrier mobility, μ)이 필요하다. 즉 태양전지의 에너지 변환효율은 $\alpha \times \tau \times \mu$ 에 비례하게 된다.⁴ 결정질 실리콘을 제외하고 대부분의 무기 반도체 광 흡수물질은 10^4 cm^{-1} 이상의 흡광계수를 가지는 반면 [그림 3], 루테튬기반의 유기금속 염료 경우는 10^3 cm^{-1} 정도 낮은 흡광계수를 보인다.



[그림 3] 다양한 무기 반도체 소재의 상온 흡광계수(absorption coefficient). c-Si 및 a-Si 는 결정질 실리콘 및 비정질 실리콘. 각 소재의 기울기는 Urbach tail을 나타냄.⁵

II. 태양전지용 재료의 연구동향

태양전지 연구 동향을 기술별로 구분하여 살펴보면, 흔히 제1세대로 불리는 실리콘 태양전지와 제2세대 박막태양전지로 구분된다. 제1세대는 웨이퍼를 기반으로 태양전지를 제작할 경우이며, 제2세대는 전도성 기판을 사용하여 박막의 광 흡수층을 제작한다. 태양전지의 이론효율은 1광자 흡수에서 1광자 생성할 경우 33% 정도가 최고효율이다. 33% 이상되는 효율도 가능한데, 이 경우는 1광자 흡수에서

2 전자 이상을 생성할 경우이다. 이러한 다중전자발생(multi exciton generation) 기술을 제3세대 태양전지 기술로 구분한다. 제3세대 기술은 양자화된 에너지를 이용하기 때문에 양자 태양전지라고도 한다. 본 연구동향에서는 제1세대와 제2세대 기술을 중점으로 논의하고자 한다.

1. 실리콘

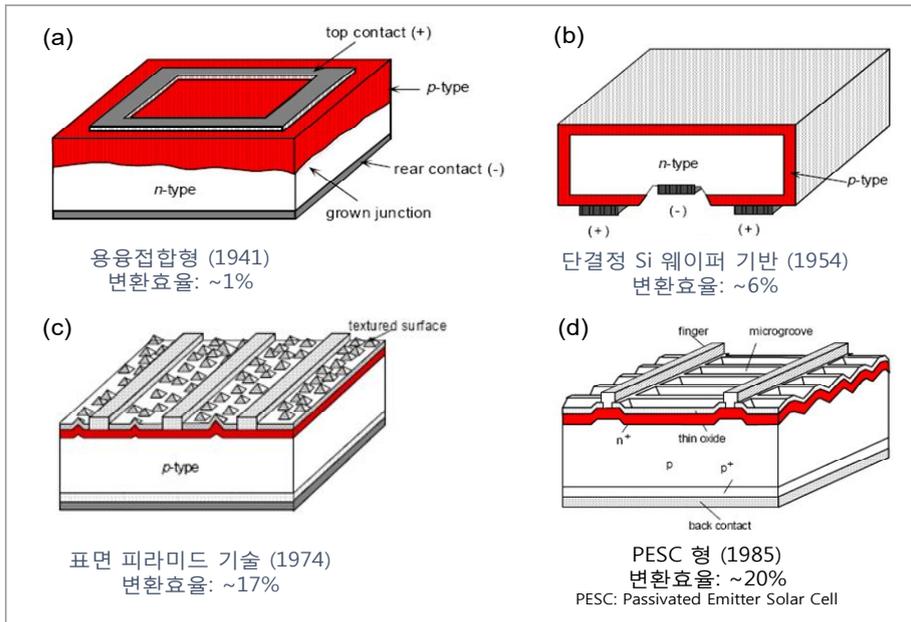
1) 실리콘 태양전지 개발 역사 및 효율 진보

(1) 실리콘 태양전지 역사

결정질 실리콘은 밴드갭이 약 1.12 eV 로, 밴드갭 측면에서만 보면 매우 이상적인 태양전지 물질이다. 결정질 실리콘이 처음 태양전지에 사용된 것은 1941년이다. 미국특허(US2443542) “light-sensitive electric device including silicon”에 의하면 용융과정에서 자연적으로 형성된 p-zone 과 n-zone을 갖는 실리콘을 사용하여 실리콘 태양전지를 제작하여 약 1%의 변환효율을 보고하였다. 1954년 벨연구소(Bell Laboratories)는 단결정 실리콘 웨이퍼를 기반으로 한 소자를 발표하여 약 6% 효율을 보고하였다. 1954년 발표된 기술이 현재 우리가 사용하는 실리콘 태양전지의 시초가 된다고 볼 수 있다. 1970년대 들어와서는 다양한 기술개발이 일어났는데, 입사하는 빛의 사용을 극대화하기 위하여 표면 반사를 최소화하는 소자 구조를 통해 효율을 17%까지 향상시켰다. 상부전극을 산화물 박막 등으로 계면 처리하여 처음으로 20% 이상의 효율이 가능한 실리콘 태양전지가 1985년에 보고되었다. 효율 상승을 견인한 주요 실리콘 태양전지 소자 기술을 [그림 4]에 나타내었다.⁶

(2) 실리콘 구조, 물리화학적 특성 및 태양전지 구조

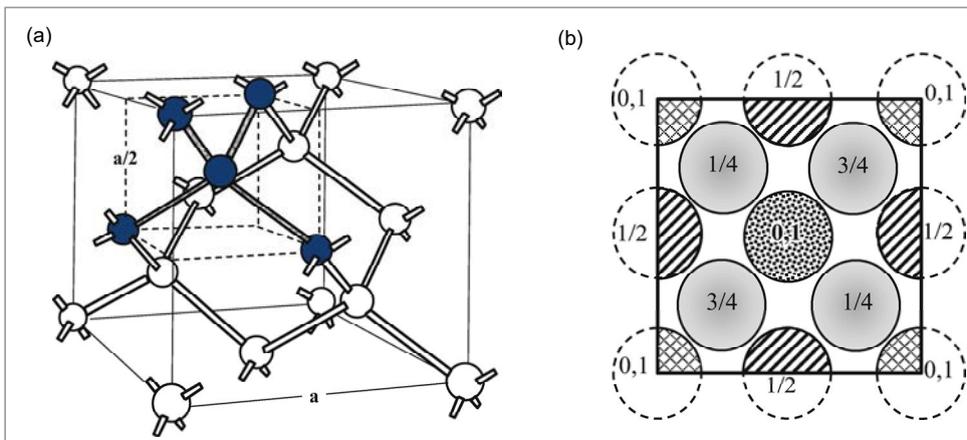
실리콘 결정은 입방구조를 가지고 있다. [그림 5(a)]에서 보는 바와 같이 실리콘 단위 셀(unit cell)는 다이아몬드 구조를 나타내고 있다. 다이아몬드 구조는 FCC(face centered cubic) 구조에 사면체 구조가 내부에 번갈아 위치하는 구조로서, 단



[그림 4] 실리콘 태양전지 소자 변천사. (a) 1941년 발표된 용융접합형 소자, (b) 1954년 Bell 연구소에서 발표한 단결정 웨이퍼 기반의 소자, (c) 표면 피라미드형 구조를 이용 빛의 반사를 최소화하여 큰 효율증가를 가져온 소자, 그리고 (d) 산화물 박막으로 표면 처리된 기술을 이용한 PESC 소자.⁶

위 셀에 원자의 개수는 8개이며, 원자충전율(atomic packing factor)은 34%이다.

[그림 5(b)]의 평면구조로부터 실리콘 원자의 위치를 알 수 있다.



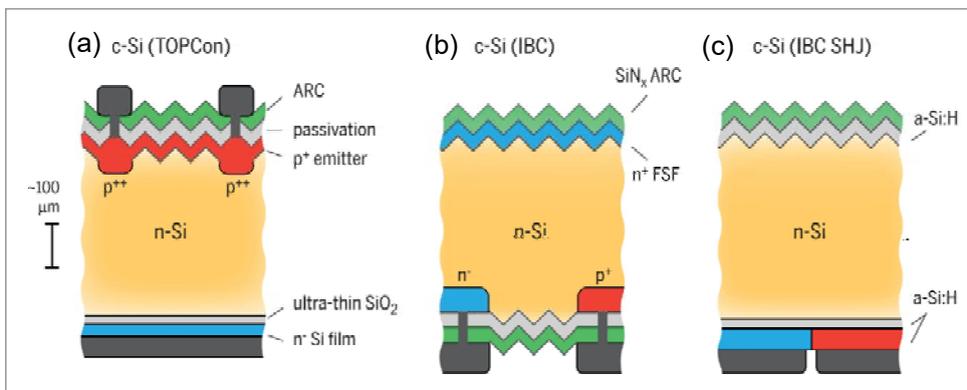
[그림 5] (a) 격자상수 a 를 갖는 입방 실리콘 결정 단위 셀. (b) 평면으로 본 단위 셀내 실리콘 원자 위치⁷

실리콘 결정의 밴드갭은 약 1.1 eV로 알려져 있는데 이것은 상온 근처에서의 값이다. 즉 실리콘 결정의 밴드갭은 식 1에서와 같이 온도(K: 절대온도) 의존성이 있다.⁸

$$E_g = 1.187 - 3.6 \times 10^{-4} T \text{ (eV)} \quad (1)$$

순수한 실리콘은 p-형도 n-형도 아닌 본성(intrinsic) 실리콘이다. p-형 또는 n-형을 만들기 위해서는 도핑 기술이 필요하다. 실리콘(4족 원소, 원자번호: 14)보다 최외각 전자가 하나 더 많은 인(phosphorous)과 같은 5족 원소를 일부 사용하면 n-형 실리콘을 만들 수 있다. 반대로, 전자가 부족한 3족 원소(예, 알루미늄, Al)를 실리콘 자리에 치환하면 p-형 실리콘이 가능하다. 예를 들면 $5 \times 10^{17}/\text{cm}^3$ 농도의 인을 도핑하게 되면 열적 평형조건에서 약 $400/\text{cm}^3$ 홀 농도가 만들어진다.

소자 구조의 개발을 통해 25% 이상의 고효율 실리콘 태양전지가 가능하게 되었는데, [그림 6]에서와 같이 전면부와 후면부의 계면 처리를 통한 TOPCon 구조에서 25.1% 효율이 보고되었다.⁹ 소자 후면부에 맞물린 전극구조(interdigitated back contact: IBC) 디자인을 기반으로 25.6% 효율이 발표되었다.¹⁰ IBC 구조를 변형한 IBC SHJ 구조에서 박막 비정질 실리콘 접합(Hydrogenated Silicon Junction)을 이용하여 고전압 생성이 가능하게 되었다.



[그림 6] 고효율 실리콘 태양전지 구조 (a) TOPCon 구조, (b) IBC 구조 및 (c) IBC SHJ 구조. ARC: anti reflection coating¹¹

(3) 실리콘 태양전지 국내 연구 동향

국내 경우 실리콘 태양전지는 2000년부터 연구개발을 활발하게 진행하기 시작하였다. 한국에너지기술연구원, 성균관대학교, 고려대학교 등에서 실리콘 태양전지 연구를 수행하였으며, 학술지에 다수의 연구 결과를 발표하고 있다. 반도체 관련 다수의 대기업이 참여하여 연구개발과 산업화에 기여 하였지만, 중국 제품의 저가 전략에 대응하지 못하고 한두군데를 제외하고는 대부분의 기업이 사업을 중단하게 되었다.

2. 박막태양전지용 재료

1) CIGS(copper indium gallium selenide)

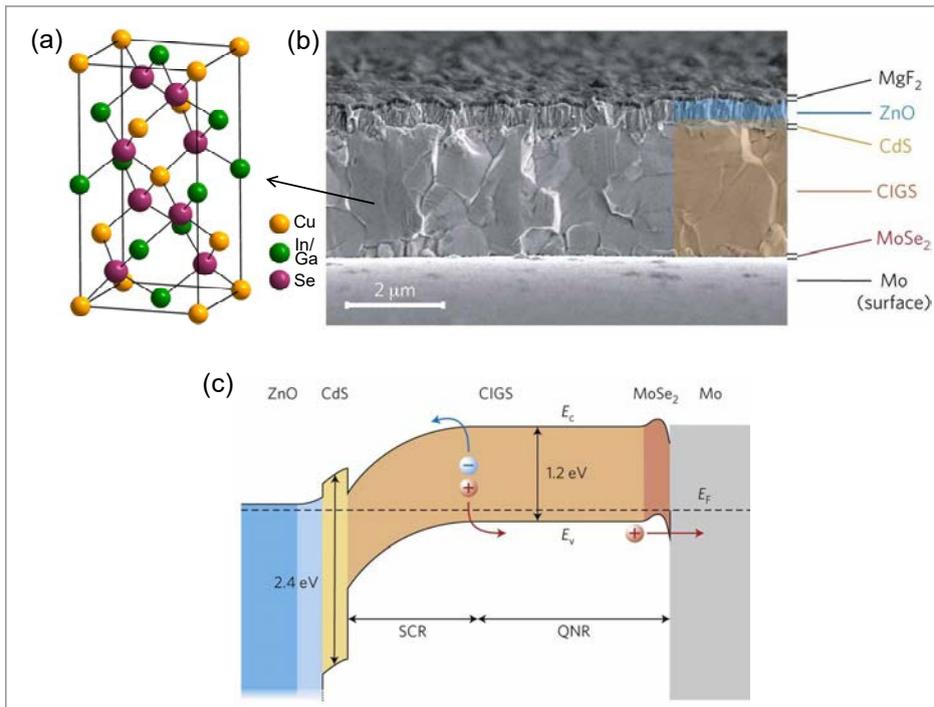
(1) CIGS 태양전지 역사

CIGS는 Copper Indium Gallium Selenide의 약자이다. CuInSe_2 (CIS) 화학식을 갖는 chalcopyrite 구조 화합물의 인듐자리에 갈륨이 치환된 형태가 CIGS이다. 갈륨의 치환정도는 밴드갭 변화에 영향을 준다. 즉 $\text{Cu}(\text{In}_{1-x}\text{Ga}_x)\text{Se}_2$ 조정에서 x 값이 증가할수록 밴드갭이 커지게 된다. $x=0$ 경우, 즉 CuInSe_2 는 밴드갭이 1.04 eV 이며, $x=1$, 즉 CuGaSe_2 는 밴드갭이 1.7 eV 이다. 1953년 CIS가 처음으로 합성되었고,¹² 21년 후인 1974년 단결정 CIS를 이용하여 효율 12% 태양전지가 보고되었다.¹³ 박막 필름화 기술의 발전과 갈륨 치환을 이용한 밴드갭을 조절(최적 밴드갭은 약 1.14 eV) 기술을 통해 효율 22% 이상의 박막 CIGS 태양전지가 2016년 보고되었다.¹⁴

(2) CIGS 결정구조, 박막제조 및 광전자 특성

CIGS 결정구조는 c-축으로 다이아몬드 구조를 겹친 형태이다[그림 7(a)]. 이러한 결정구조를 황동광(chalcopyrite) 이라고 명명한다. CIGS 는 흡광계수는 10^5 cm^{-1} 이상이며, 직접전이형 반도체이다. CIGS 태양전지는 일반적으로 몰리브덴

(Mo) 금속 기판에 p-형 CIGS 박막 필름을 형성하고, n-형 CdS 와 투명전도성 전극을 코팅하여 제작한다[그림 7(b)]. CIGS 박막 필름을 제조하는 다양한 방법(습식 및 건식)이 보고되었지만, 일반적으로 진공증착을 통해 얻은 필름에서 가장 높은 효율이 보고되고 있다. 사용하는 원소가 3성분계 이상이므로 동시에 진공 증착하는 방법을 사용하여야 한다.¹⁵ 앞서 기술하였지만, 인듐과 갈륨의 조성비에 따라 밴드갭이 달라지기 때문에 동시 진공과정에서 인듐/갈륨 조성비가 일정하게 만드는 공정 기술이 필요하다. CIGS 태양전지의 밴드 에너지 구조를 [그림 7(c)]에 나타내었다. n-형 CdS 와 접합하는 부근에 공간전하영역(space charge region)이 형성되어 전자가 전극으로 수집되기 쉽게 되고, 후면 전극에 제작 공정 중 형성된 MoS₂ 는 준 옴 접촉(quasi ohmic contact) 특성으로 정공이 용이하게 수집될 수 있도록 도와준다.



[그림 7] (a) CIGS 결정구조¹⁶ (b) CIGS 태양전지 단면 SEM 사진 및 (c) 제로 바이어스 전기장에서 CIGS 태양전지 밴드 구조¹⁷

(3) CIGS 태양전지 국내 연구 동향

CIGS 태양전지는 한국에너지기술연구원, 한국과학기술원(KAIST), 한국과학기술연구원(KIST), 한국전자통신연구원(ETRI) 등에서 연구개발을 활발히 진행하고 있다. 초기에는 많은 대기업이 참여하였으나, 실리콘 태양전지 시장에 비해 상대적으로 낮은 시장성으로 인하여 사업을 중단하는 기업이 늘었으며, 중견기업과 벤처기업 등에서 연구개발 및 사업화를 추진하고 있다.

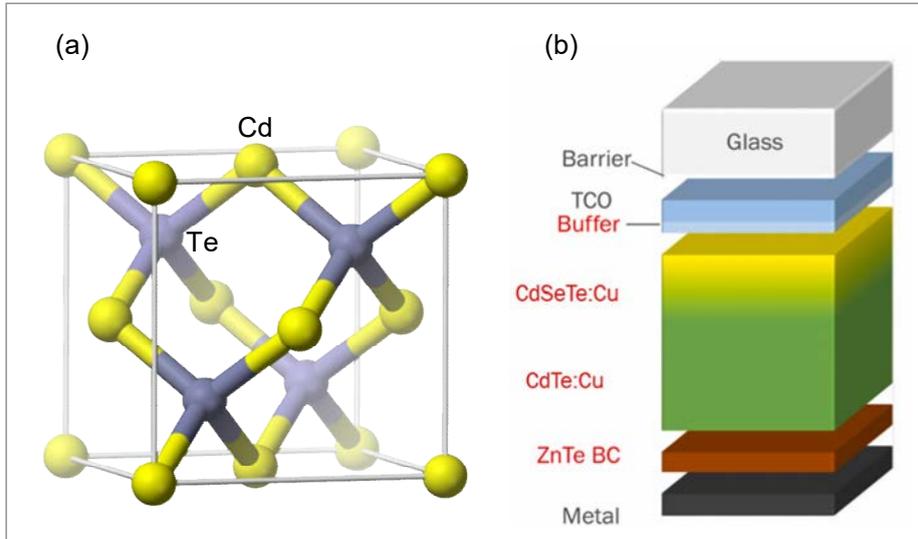
2) CdTe

(1) CdTe 태양전지 역사

1950대 CdTe 에 대한 반도체 및 전도도 등에 대한 기초연구를 시작으로, 1963년 미국 General Electric(GE) 에서 효율 6% 수준의 CdTe 태양전지를 보고하였다.¹⁸ 1980년대 들어와 Kodak, Monosolar, AMETEK 등 기업을 중심으로 연구개발을 진행, CdTe 태양전지 효율이 10%이상 증가하였다.¹⁹ 1990년도 초 CdCl₂를 이용한 후처리 공정을 통해 효율을 15% 이상으로 향상시켰다.²⁰ 이후 First Solar 기업이 CdTe 기술개발에 선두 주자로 나서기 시작하여 효율은 20% 이상으로 쿼터 점프하면서 First Solar 는 CdTe 시장을 선점하게 된다.²¹

(2) CdTe 결정 구조 및 소자 구조

CdTe는 기본적으로 다이아몬드 구조와 유사한 zinc blend 구조를 갖는다[그림 8(a)]. 밴드갭은 약 1.5 eV이며 직접전이를 하는 반도체이다. 22% 효율을 보이는 CdTe 태양전지는 그림 8b에서와 같이 빛을 흡수하는 전면부 가까이 CdSe_{1-x}Te_x와 같이 Se 이 Te 일부를 치환한 조성을 갖도록 광흡수층을 디자인 하였다. 또한 Cu 도핑을 통해 CdTe 의 p-형 성질을 강화라 수 있다.



[그림 8] (a) CdTe 결정구조 (b) CdTe 태양전지 소자 구조. TCO: 투명 전도성 산화물, BC: back contact²¹

3) III-V 족 GaAs

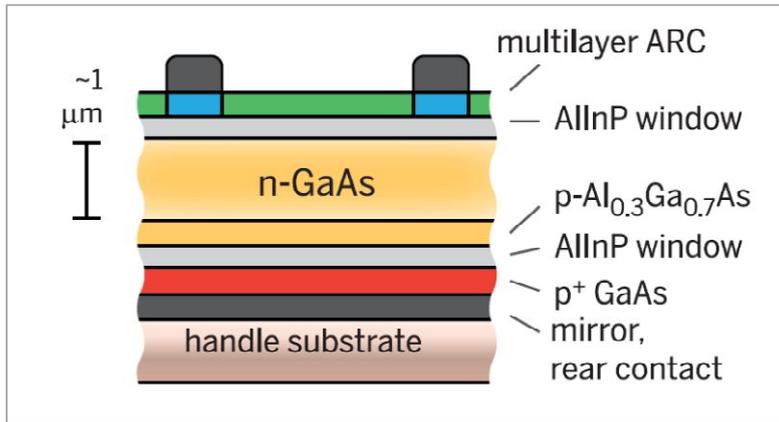
(1) GaAs 태양전지 기술 동향

GaAs 화합물 반도체는 현재까지 알려진 태양전지 재료 중 단일 접합 소자 구조에서 가장 높은 효율을 보인다. 1950년대 중 후반에 GaAs 재료에 대한 이론 및 실험 연구를 기초로 1970년대부터 태양전지에 적용되어 연구되기 시작했으며, 일본 코나가이(Konagai) 교수 그룹에서 화학적 에칭을 이용한 GaAs 필름 박리 기술을 발표하면서 고효율이 가능하게 되었다.²²

(2) GaAs 결정 구조 및 소자 구조

GaAs는 직접전이형 반도체로 밴드갭이 약 1.4 eV 이다. GaAs 도 CdTe 와 같이 zinc blend 결정 구조를 갖는다. 300 K 온도에서 전자 이동도는 약 $8500 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ 로 실리콘의 전자 이동도 보다 6배 이상 빠르다. 가장 높은 효율을 갖는 GaAs 태양전지는 n-형 GaAs 와 p-형 $\text{Al}_{0.3}\text{Ga}_{0.7}\text{As}$ 접합으로 구성된다[그림 9]. 구조에서 보는 바와 같이 매우 다양한 중간층(interlayer)들이 존재한다. 중간층의 존재는 광전

자의 전달과 수집을 원활하게 하고, 재결합을 방지하여 효율을 극대화하는 데 도움을 줄 수 있다. GaAs의 우수한 광전자 특성으로 인하여 태양전지 외 다양한 광전자 분야에도 응용되고 있다.



[그림 9] 고효율 GaAs 태양전지 구조¹¹

4) 유기금속 염료

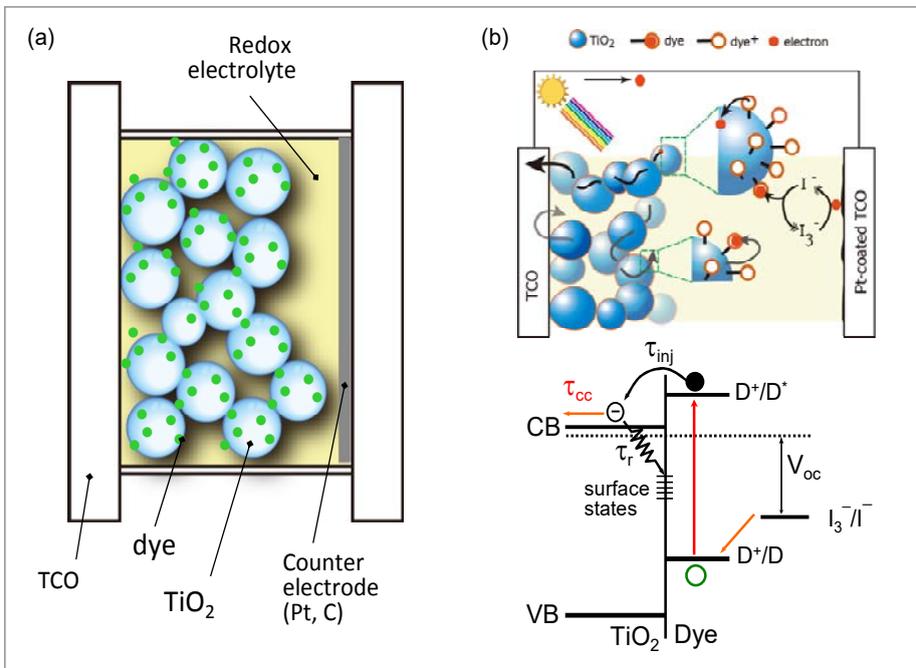
(1) 염료감응 태양전지 역사

유기 금속(주로 루테튬) 염료를 기반으로 나노입자 TiO₂ 필름과 산화-환원 전해질로 구성된 염료감응 태양전지(dye-sensitized solar cell)는 1991년 그라철헤(Grätzel) 교수(스위스 EPFL) 연구 그룹에 의해 처음 발표되었다.²³ 염료감응 태양전지는 무기 반도체와는 달리 액체전해질을 사용하기 때문에 광전기화학 태양전지로 분류된다. 초기 효율은 약 7%에서 염료의 개발, 전해질 개선, 나노구조 산화물 개발, 한개 이상의 염료를 동시 흡착하는 기술 등을 통하여 2023년 현재 15.2% 효율이 보고되었다.²⁴

(2) 유기금속 염료와 염료감응 태양전지 구조 및 작동원리

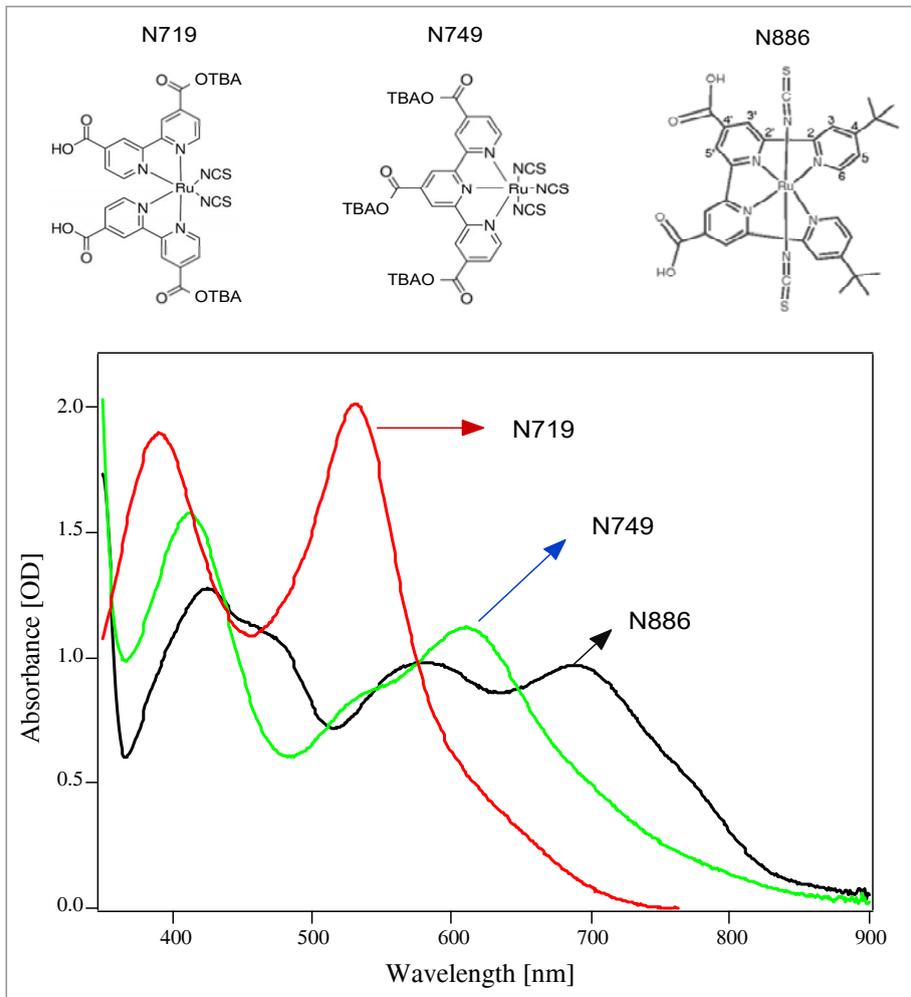
염료감응 태양전지 구조와 작동원리를 [그림 10]에 나타내었다. 염료감응 태양전지는 앞서 기술한 실리콘 태양전지나 무기 반도체 박막 태양전지 제조공정에

비해 훨씬 더 간단하게 만들 수 있다. 투명전도성 기판에 나노입자 TiO_2 필름을 형성하고, 염료가 용해된 용액에 담가 TiO_2 표면에 염료를 화학 흡착시켜 음(마이너스) 전극을 제작한다. 반대편 양(플러스) 전극은 Pt 이나 탄소를 전도성 기판에 코팅하여 제작한다. 두 전극을 샌드위치하고 전극사이에 산화환원 전해질(주로 LiI 와 I_2 가 용해된 용액, I_3^- 와 I^- 가 존재)을 주입하여 염료감응 태양전지를 완성한다[그림 10(a)]. 염료가 흡착된 TiO_2 전극으로 빛이 입사되면 염료의 HOMO 전자가 여기 되고 LUMO 준위의 광전자는 TiO_2 전도띠로 주입된다[그림 10(b)], TiO_2 로 주입된 광전자는 확산에 의해 TiO_2 필름을 통해 투명전도성 기판에 수집되어 광전류를 생성한다. 산화된 염료의 환원은 산화환원 전해질에 의해 가능하게 되는데, [그림 10(b)]에서와 같이, Pt 상대 전극에 도달한 전자는 I_3^- 를 환원시켜 I^- 가 되고 I^- 는 산화된 염료를 환원시키고 다시 I_3^- 로 환원되는 과정에 의해 염료가 환원되게 된다. 광전압은 개방 단자(open circuit)에서 TiO_2 페르미에너지 준위와 산화환원 전해질 포텐셜 차이에 의해 결정된다.



[그림 10] (a) 염료감응 태양전지 구조. (b) 염료감응 태양전지 작동원리 및 에너지 구조. 에너지 다이어그램에서 τ_{inj} , τ_{cc} 및 τ_r 는 injection, charge collection 그리고 recombination 시간상수^{25,26}

다양한 염료가 개발되었다. 특히 루테늄을 포함하는 유기금속 염료가 주로 사용되었는데, 대표적인 유기금속 염료는 N719(Di-tetrabutylammonium cis-bis(isothiocyanato)bis(2,2'-bipyridyl-4,4'-dicarboxylato)ruthenium(II)), N749(Tris(N,N,N-tributyl-1-butanaminium)[[2,2''6'',2''-terpyridine]-4,4',4''-tricarboxylato(3-)-N1,N1',N1'']tris(thiocyanato-N)hydrogen ruthenate) 그리고 N886 (*trans*-[Ru(L)(NCS)₂], L = 4,4'''-di-*tert*-butyl-4',4''-bis(carboxylic acid)-2,2':6',2''':6'',2'''-quaterpyridine)가 알려져 있다[그림 11]. 리간드의 종류에 따라 6배위를 하는



[그림 11] 루테늄계 유기금속 염료 N719, N749 및 N886 구조 및 가시광 흡수 스펙트럼²⁹

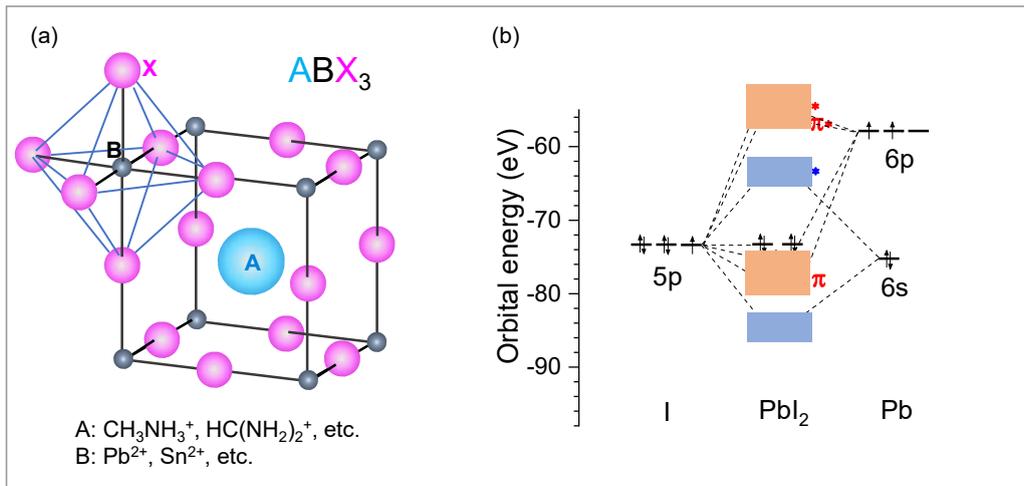
중심 금속 루테튬의 $t_{2g}-e_g$ 에너지 차이가 발생하여 흡수 스펙트럼이 달라진다. N719 는 주로 700 nm까지 빛을 흡수하여 붉은색 염료로 불리고, N749와 N886은 900 nm까지 가시광 전 영역을 흡수하기 때문에 흑색 염료(black dye)로 불린다. 일반적으로 염료감응 태양전지를 제작할 때 TiO_2 필름에 단일 염료가 흡착된다. 흡수 파장이 서로 다른 염료를 크로마토그래피 원리를 이용해 염료를 선택적으로 흡착하고 탈착할 수 있는 이동상(mobile phase)과 정지상(stationary phase) 물질을 개발, 서로 다른 색상의 염료를 선택적으로 수직 배열하는 기술이 개발되어 가시광 전체를 흡수할 수 있는 판크로마틱 염료감응 태양전지가 보고되었다.²⁷ 판크로마틱 기술을 활용하면 광전류밀도 향상에 도움이 된다. 더 많은 염료에 대한 정보를 얻기 위해서는 참고문헌 [28]을 참고하기 바란다.²⁸

5) 할라이드 페로브스카이트

(1) 페로브스카이트 태양전지 역사

페로브스카이트는 ABX_3 화학식을 갖는 결정이다. A 이온은 X 음이온과 12 배위를 하고, B 양이온은 X 음이온과 6배위를 한다[그림 12]. $CaTiO_3$ 화학식을 갖는 페로브스카이트 물질이 1839년 우랄산맥에서 처음 발견되었다. 페로브스카이트 태양전지에 사용되는 $CH_3NH_3PbI_3$ (MAPbI₃) 는 1978년 독일의 베버(Weber)에 의해 100 °C 수용액에서 처음 합성되었다³⁰. 하지만 2009년까지 광흡수체에 대한 연구는 전무하였다. 2009년 염료감응 태양전지에서 유기금속 염료 대신 페로브스카이트를 광감응 무기 염료로 처음 사용하여 효율 3.8%가 보고되었다.³¹ 2년 뒤 2011년에 극성이 낮은 전해질 용매 사용과 페로브스카이트 전구체 농도 변화를 통하여 6.5% 이상의 효율이 두 번째로 발표되었다.³² 하지만, 앞선 두 연구 논문은 페로브스카이트를 광흡수체로 사용하였지만, 액체 전해질을 사용하는 염료감응 태양전지 구조에 적용하였기 때문에 페로브스카이트의 용해성(전해질 용액에서 쉽게 녹는 성질)으로 인한 안정성 문제로 인하여 후속 연구가 불가능하였다. 페로브스카이트의 안정성이 크게 향상된 연구(9.7% 효율과 500시간 안정성 결과)가 2012년 박남규 교수(성균관대) 그룹에서 최초로 발표되어 페로브스카이트 태양전

지라는 새로운 연구 분야가 탄생하게 된다.³³ 2012년 고체 페로브스카이트 태양전지 발표 이후 연구 논문이 기하급수적으로 증가하여 2023년 7월 현재 누적 논문 수는 33,900여편에 달한다. 2012년 9.7% 효율은 태양전지 구조, 페로브스카이트 필름 제작 공정 및 페로브스카이트 조성 연구를 통하여 2023년 7월 현재 26%로 효율이 급속하게 상승하였다.³



[그림 12] (a) ABX₃ 화학식을 갖는 페로브스카이트 결정 구조³⁴ (b) Pb와 I원자 오비탈 에너지로부터 구축한 Pb-I 분자 오비탈. HOMO가 반결합(antibonding) 특성을 가짐³⁵

(2) 페로브스카이트 재료 및 태양전지 구조

초기 페로브스카이트 태양전지용 광흡수체는 밴드갭이 약 1.55 eV 인 MAPbI₃를 사용하였다. 12 배위를 하는 유기 양이온은 MA 외 다른 유기 또는 무기물로 치환할 수 있으며, Pb²⁺ 이온은 이온 반경이 비슷한 2가 양이온으로 치환할 수 있다. 페로브스카이트 ABX₃ 결정상은 tolerance factor(*t*)에 의해 예측할 수 있다[식 2].

$$t = (r_A + r_X) / [\sqrt{2}(r_B + r_X)] \quad (2)$$

적절한 이온 반경을 갖는 이온을 선택하면 페로브스카이트 결정상을 만들 수 있다. 예를 들면, APbX₃에서 *t*가 0.8에서 1.0 사이면 페로브스카이트 결정을 예상

할 수 있는데, [표 2]에서와 같이 $X = I$ 경우 이온 반경이 1.64 – 2.59 Å 인 A 양이온을 선택하면 된다.³⁴ 메틸암모늄 양이온을 구형으로 가정할 경우 $t = 0.83$ 이 되어 $MAPbI_3$ 는 페로브스카이트 결정상을 갖게 된다.

[표 2] $APbX_3$ 물질에서 페로브스카이트 결정상을 갖기 위한 A 이온 반경 예측

이온반경 (Pb^{2+})*	이온반경 (X^-)*	$t = 0.8$ 이온반경 (A^+)**	$t = 1.0$ 이온반경 (A^+)**
1.19 Å	1.81 Å (Cl-)	1.58	2.43
	1.96 Å (Br-)	1.60	2.50
	2.20 Å (I-)	1.64	2.59

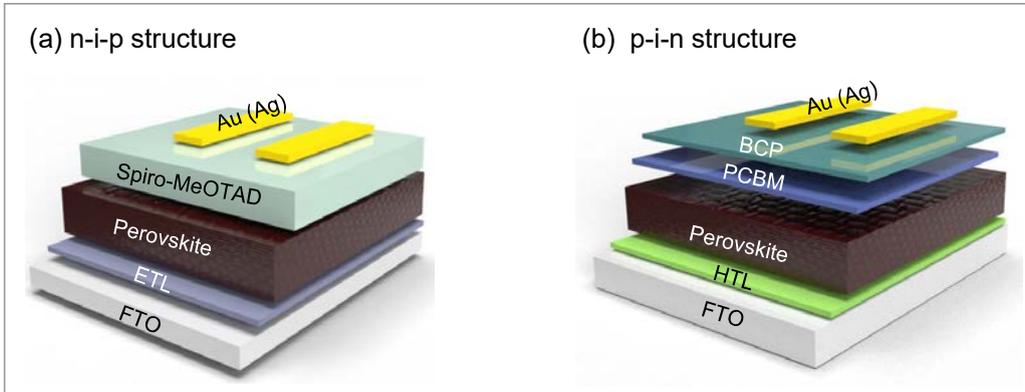
* 배위수 6일 때 유효 이온 반경

** $r_A = t \times [\sqrt{2}(r_B + r_X)] - r_X$

MA 대신 FA(포름아미디늄) 양이온을 사용하면, 밴드갭이 1.47 eV 로 감소하여 더 장파장의 빛을 사용할 수 있다. 하지만 FA 이온이 MA 이온보다 이온 반경이 커 $t > 1$ 되기 때문에 상온에서 페로브스카이트 상을 유지하기 어렵다. $FAPbI_3$ 페로브스카이트 상을 안정화 하기 위하여는 FA 이온보다 조금 작은 이온 반경을 가지는 Cs^+ 이온을 소량 치환하면 된다.³⁶ 25% 이상의 효율을 보이는 소자는 페로브스카이트 결정상이 안정화된 $FAPbI_3$ 조성을 기반으로 하고 있다.

페로브스카이트 태양전지는 초기 나노 TiO_2 표면에 수 나노 크기를 갖는 페로브스카이트를 흡착하여 광 흡수층으로 사용하였으나, 차츰 박막 형태로 발전하였다. 빛을 받아 들이는 면이 전자 전달 층이면 n-i-p 구조라고 하고, 홀 전달 층일 경우 p-i-n 구조라고 한다[그림 13]. n-i-p 구조에서 전자 전달 층으로 사용하는 물질은 TiO_2 , SnO_2 , ZnO 등이다. SnO_2 경우는 페로브스카이트 전도대의 에너지 준위를 고려하여 결정질 보다는 비정질에 가깝다. 홀 전달 층으로 사용하는 물질은 분자형 spiro-OMeTAD(2,2',7,7'-Tetrakis[N,N-di(4-methoxyphenyl)amino]-9,9'-spirobifluorene) 또는 고분자형 PTAA(poly triaryl amine) 등이다. p-i-n 구조는 n-i-p 에 비해 열안정성이 우수한데, 홀 전달 층으로 유기물 PEDOT:PSS(Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate) 또는 무기 소재로 NiO 등이 사용된다. 전자 전달 층에는 PCBM 이 주로 사용된다. 페로브스카이트 소자는 용액공정과 저온 소성 공정으로 고효율이 가능한 기술이다. 페로브스카이트 태양전지를 실리콘

태양전지와 텐덤화 하면 실험실 수준에서 33.7%의 매우 높은 효율이 가능하다.³



[그림 13] 페로브스카이트 태양전지 구조: (a) n-i-p 구조, (b) p-i-n 구조

(3) 페로브스카이트 태양전지 국내 연구 동향

페로브스카이트 태양전지는 박남규 교수(성균관대) 연구 그룹이 안정한 고체형 소자를 처음 발견한 이후 석상일 교수(UNIST) 연구 그룹에서 공인 효율을 여러 차례 경신하여 효율 25.8% 기술을 확보하였다. 한국화학연구원, 한국에너지연구원, 성균관대, 서울대, 고대 등에서 활발한 연구를 수행하고 있다. 기업으로는 한화큐셀에서 페로브스카이트/실리콘 텐덤 기술을 상용화하기 위한 연구개발을 수행하고 있다.

Ⅲ. 광에너지변환 무기재료의 쟁점과 전망

전세계적으로 탄소중립(탄소 배출과 탄소 포집이 같아지는 시점)에 대한 관심 증대로 탄소 배출이 없는 태양전지, 풍력발전 등 신재생 에너지에 대한 연구 개발이 활발하게 진행되고 있다. 국제에너지기구(International Energy Agency)에 의하면 2050년까지 탄소중립을 달성해야 한다고 한다. 그렇지 않으면 지구온난화에 따른 기후 위기가 초래될 수 있다고 경고하고 있다. 탄소중립을 위해서는 탄소 배출을 지속적으로 줄여 나가야 한다. 즉 이산화탄소 배출이 많은 화석연료를 에너

지 생산의 원료로 더 이상 사용하지 않아야 한다고 한다.

전세계 에너지 생산 중 전기에너지가 차지하는 부분은 50%에 가깝다. 이산화탄소 배출이 없는 태양전지는 아주 우수한 대안이다. 태양전지에 의한 누적 전기 생산은 2022년 1.1테라와트(TW)에 도달했다. 하지만 2050년 20테라와트 목표를 맞추기 위해서는 아주 적은 양이다. 2050년의 목표를 달성하기 위해서는 매년 약 700기가와트(GW)를 설치해야 한다. 2022년 한해 실리콘 태양전지 설치량이 약 200-250 GW를 고려하면, 연간 700 GW 설치량에 도달하기 위해서는 설치량을 대폭 증가해야 한다. 실리콘 태양전지보다 더 높은 효율이면서 동시에 발전단가는 더 낮은 새로운 기술의 등장이 절실하다.

높은 효율과 낮은 발전 단가라는 두 마리 토끼를 잡기 위해서는 태양전지용 재료가 중요하다. 페로브스카이트 태양전지의 등장은 이러한 질문에 답 주기에 충분하다. 150 °C 이하의 낮은 온도에서 수십 초 이내에 용액공정으로 만들어질 수 있는 페로브스카이트 필름은 26% 효율이라는 아주 높은 광전변환 특성을 보인다. 공정 면에서 매우 경제적이면서 이미 실리콘 태양전지와 같거나 더 높은 효율을 가지기 때문에 연간 700 GW 태양전지 시장의 요구를 충족시킬 수 있는 새로운 기술이다. 이처럼 광전변환 기술에서 광흡수체의 발견은 매우 중요하다. 페로브스카이트는 다른 무기 재료와는 달리 defect tolerant(결함이 존재해도 성능에 큰 영향을 끼치지 않는다는 의미) 성능을 가진다. 이는 페로브스카이트의 Pb-I 화학결합 특성(가전자띠의 반결합 특성)과 이러한 화학결합이 페로브스카이트라는 결정에 안정화 되어 있기 때문이다. 즉 화학결합-결정구조-물성의 상관관계의 중요성을 보여주는 좋은 사례이다. 페로브스카이트 보다 더 우수한 물질의 발견이 가능하다는 것이다. 반결합 특성을 갖는 화학결합 원소를 찾아서 물리화학적 특성을 구현할 수 있는 적절한 결정 구조를 찾는다면 페로브스카이트 보다 더 우수한 광전변환 재료가 가능할 수 있을 것으로 본다.

감사의 글

본고는 한국연구재단 리더과제(NRF-2021R1A3B1076723) 지원을 받아 작성되었다.

참고문헌

- (1) Becquerel, E. Mémoire sur les effets électriques produits sous l'influence des rayons solaires. *Comptes Rendus*, 1839, 9, 561-567.
- (2) Chapin, D. M.; Fuller, C. S.; Pearson, G. L. A New Silicon p-n Junction Photocell for Converting Solar Radiation into Electrical Power. *J. App. Phys.* 1945, 25, 676-677.
- (3) Green, M. A.; Dunlop, E. D.; Yoshita, M.; Kopidakis, N.; Bothe, K.; Siefert, G.; Hao, X. Solar Cell Efficiency Tables (Version 62), *Prog Photovolt Res Appl.* 2023, 31, 651-663.
- (4) Kirchartz, T.; Rau, U. What Makes a Good Solar Cell? *Adv. Energy Mater.*, 2018, 8, 1703385.
- (5) Wolf, S. D.; Holovsky, J.; Moon, S.-J.; Löper, P.; Niesen, B.; Ledinsky, M. Haug, F.-J.; Yum, J.-H.; Ballif, C. Organometallic Halide Perovskites: Sharp Optical Absorption Edge and Its Relation to Photovoltaic Performance, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2014, 5, 1035-1039.
- (6) Green, M. A. Silicon Solar Cells: Evolution, High Efficiency Design and Efficiency Enhancements, *Semicond. Sci. Technol.*, 1993, 8, 1-12.
- (7) El-Kareh, B.; Hutter, L. N. Review of Single-Crystal Silicon Properties. In: *Silicon Analog Components*. Springer, Cham, 2020
- (8) Morin, F. J.; Maita, J. P. Electrical Properties of Silicon Containing Arsenic and Boron. *Phys. Rev.* 1954, 96, 28-35.
- (9) Glunz, S. W. *et al.*, The Irresistible Charm of a Simple Current Flow Pattern — 25% with a Solar Cell Featuring a Full-area Back Contact. In *Proc. the 31st European Photovoltaic Solar Energy Conference and Exhibition*, 2015, 259-263.
- (10) Panasonic press release: Panasonic HIT® solar cell achieves world's highest energy conversion efficiency of 25.6% at research level (10 April 2014); <http://news.panasonic.com/press/news/official.data/data.dir/2014/04/en140410-4/en140410-4.html>.

- (11) Polman, A.; Knight, M.; Garnett, E. C.; Ehrler, B.; Sinke, W. C. Photovoltaic Materials: Present Efficiencies and Future Challenges, *Science* 2016, 352, aad4424.
- (12) Hahn, H.; Frank, G.; Klingler, W.; Meyer, A. D.; Storger, G. Untersuchungen über ternäre Chalkogenide. V. Über einige ternäre Chalkogenide mit Chalkopyritstruktur, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1953, 271, 153-170.
- (13) Wagner, S.; Shay, J. L.; Migliorato, P.; Kasper, H. M. CuInSe₂/CdS Heterojunction Photovoltaic Detectors, *Appl. Phys. Lett.*, 1974, 25, 434-436.
- (14) Kamada, R.; Yagioka, T.; Adachi, S.; Handa, A.; Tai, K. F.; Kato, T.; Sugimoto, H. New World Record Cu(In,Ga)(Se,S)₂ Thin Film Solar Cell Efficiency Beyond 22%, *Proc. IEEE 43rd Photovoltaic Specialists Conference*, Portland, OR, 2016, 1287-1291.
- (15) Huang, C. H.; Lin, C. P.; Jan, Y. L. Characteristics of CIGS Photovoltaic Devices Co-evaporated with Various Se Flux Rates at Low Temperatures, *Semicond. Sci. Technol.*, 2016, 31, 085004.
- (16) Xie, H.; Hao, S.; Bailey, T. P.; Cai, S.; Zhang, Y.; Slade, G.; Snyder, J. Dravid, V. P.; Uher, C.; Wolverton, C.; Kanatzidis, M. G. Ultralow Thermal Conductivity in Diamondoid Structures and High Thermoelectric Performance in (Cu_{1-x}Ag_x)(In_{1-y}Ga_y)Te₂, *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 5978-5989.
- (17) Chirilă, A.; Buecheler, S.; Pianezzi, F.; Bloesch, P.; Gretener, C.; Uhl, A. R.; Fella, C.; Kranz, L.; Perrenoud, J.; Seyrling, S.; Verma, R.; Nishiwaki, S.; Romanyuk, Y. E.; Bilger, G.; Tiwari, A. N. Highly efficient Cu(In,Ga)Se₂ solar cells grown on flexible polymer films, *Nat. Mater.*, 2011, 10, 857-861.
- (18) Cusano, D. A. CdTe Solar Cells and PV Heterojunctions in II-VI Compounds. *Solid State Elec.*, 1963, 6, 217-218.
- (19) Zweibel, K. Thin Films Past Present and Future, *NREL/TP-413-7486* (1995)
- (20) Britt, J.; Ferekides, C. Thin-film CdS/CdTe Solar Cell with 15.8% Efficiency, *Appl. Phys. Lett.* 1993, 62, 2851-2852.
- (21) Scarpulla, M. A. *et al.*, CdTe-based Thin Film Photovoltaics: Recent Advances,

- Current Challenges and Future Prospects, *Solar Energy Mater. Solar Cells*, 2023, 255, 112289.
- (22) Konagai, M.; Sugimoto, M.; Takahashi, K. High Efficiency GaAs Thin Film Solar Cells by Peeled Film Technology. *J. Cryst. Growth*. 1978, 45, 277-280.
- (23) Oregan, B.; Grätzel, M. A Low-cost, High-efficiency Solar-cell Based on Dye-sensitized Colloidal TiO₂ Films, *Nature*, 1991, 353, 737-740.
- (24) Ren, Y.; Zhang, D.; Suo, J.; Cao, Y.; Eickemeyer, F. T.; Vlachopoulos, N.; Zakeeruddin, S. M.; Hagfeldt, A.; Grätzel, M. Hydroxamic Acid Pre-adsorption Raises the Efficiency of Cosensitized Solar Cells, *Nature*, 2023, 613, 60-65.
- (25) Park, N-G.; Kim, K. Transparent Solar Cells Based on Dye-sensitized Nanocrystalline Semiconductors, *Phys. Stat. Sol. (a)*. 2008, 205, 1895-1904.
- (26) Park, N.-G. Light Management in Dye-sensitized Solar Cell, *Kor. J. Chem. Eng.*, 2010, 27, 375-384.
- (27) Lee, K.; Park, S. W.; Ko, M. J.; Kim, K.; Park, N.-G. Selective Positioning of Organic Dyes in a Mesoporous Inorganic Oxide Film, *Nat. Mater.* 2009, 8, 665-671.
- (28) Hagfeldt, A.; Boschloo, G.; Sun, L.; Kloo, L. Henrik Pettersson, Dye-Sensitized Solar Cells, *Chem. Rev.* 2010, 110, 6595-6663.
- (29) Barolo, C. *et al.*, Synthesis, Characterization, and DFT-TDDFT Computational Study of a Ruthenium Complex Containing a Functionalized Tetradentate Ligand, *Inorg. Chem.* 2006, 45, 4642-4653.
- (30) Weber, D. CH₃NH₃PbX₃, a Pb(II)-System with Cubic Perovskite Structure, *Z. Naturforsch.* 1978, 33b, 1443-1445.
- (31) Kojima, A.; Teshima, K.; Shirai, Y.; Miyasaka, T. Organometal Halide Perovskites as Visible-Light Sensitizers for Photovoltaic Cells, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6050-6051.
- (32) Im, J.-H.; Lee, C.-R.; Lee, J.-W.; Park, S.-W.; Park, N.-G. 6.5% Efficient Perovskite Quantum-dot-sensitized Solar Cell, *Nanoscale*, 2011, 3, 4088-4093.
- (33) Kim, H.-S. *et al.*, Lead Iodide Perovskite Sensitized All-Solid-State Submicron

Thin Film Mesoscopic Solar Cell with Efficiency Exceeding 9%, *Sci. Rep.*, 2012, 2, 591.

- (34) Park, N.-G. Perovskite Solar Cells: an Emerging Photovoltaic Technology, *Mater. Today*, 2015, 18, 65-72.
- (35) Kim, J. Y.; Lee, J.-W.; Jung, H. S.; Shin, H.; Park, N.-G. High-Efficiency Perovskite Solar Cells, *Chem. Rev.* 2020, 120, 7867-7918.
- (36) Lee, J.-W.; Kim, D.-H.; Kim, H.-S.; Seo, S.-W.; Cho, S. M.; Park, N.-G. Formamidinium and Cesium Hybridization for Photo- and Moisture-Stable Perovskite Solar Cell, *Adv. Energy Mater.* 2015, 5, 1501310.

제14장 무기나노입자화학 분야의 동향과 전망

임동권* · 남좌민**

I. 서론

무기나노입자 소재는 무기물 원소를 주된 구성요소로 하여 형성된 나노스케일 크기[나노미터(nm)]의 입자 소재로 정의한다. 그러나, 무기나노입자 소재는 100% 무기물로만 구성된 것은 아니며, 무기나노입자 소재의 제조과정에서 유기물질의 사용은 필수적이다. 또한, 응용 방법에 있어서도 표면 개질 등에 유기물 소재와 함께 사용되는 경우가 빈번함을 주지할 필요가 있다. 나노입자 소재는 입자의 어느 한 차원이 나노스케일 차원을 가진 소재를 의미한다. 구형의 형태를 기본으로 하여 와이어 형태 및 입자 내에서 다양한 미세구조를 추가적으로 가지는 형태가 될 수도 있다. 나노스케일은 10^{-9} m를 의미하며, 나노스케일은 1.0 nm에서 100 nm 크기 범위에 속하는 경우를 주로 의미한다.

무기나노입자 소재가 특별한 관심과 활발한 연구대상이 되고 있는 이유는 동일한 원소로 구성된 물질이라 하더라도 나노스케일의 크기로 존재할 때와 bulk scale의 크기로 존재할 때는 물리적, 화학적 성질이 크게 다르게 나타난다는 점이다. 나노스케일 내에서도 크기와 모양 차이에 의한 물리화학적 성질의 변화가 크게 나타난다는 점도 주목해야 한다. 기본적으로, 나노스케일의 물질은 bulk scale과 비교하여 표면적이 크게 증가하고 물질의 고유한 성질을 나타내는 구성원자들의 표면 분포수 또한 증가하기 때문에 물질의 활성이 높아진다. 물질의 구성원소들에 따른 고유한 물리화학적 성질이 나노스케일에서는 확연히 다르게 달라진다. 예를 들면, 금 원소는 bulk scale에서는 고유한 황색의 색깔과 광택을 가지고 있으며, 화학적 반응성이 매우 낮은 귀금속(noble metal) 물질이다. 그러나, 약 20 nm 크기

* 고려대학교 교수

** 서울대학교 교수

의 구형 입자 용액상으로 합성이 된 경우에는 매우 특징적인 red wine 색깔을 나타낸다. 이와 함께 금 나노입자는 여러 가지 화학반응의 촉매로도 활용이 가능할 정도로 화학적 반응성도 크게 증가한다. 또 다른 예로, 반도체 나노입자인 양자점 (quantum dot)은 동일한 구성 성분임에도 불구하고 입자의 크기에 따라서 밴드갭이 달라진다. 이 때문에 입자의 크기에 따라서 방출되는 형광의 파장이 다르게 나타나며, 이러한 형광특성은 유기물 형광분자의 광학적 특성과는 매우 다르게 나타난다. 무기물이기 때문에 광표백 등의 단점을 가진 유기형광 분자에 비교하여 형광 신호의 안정성이 매우 우수하다.

이러한 나노소재들의 새롭고 고유한 성질들은 물질이 나노크기가 되었을 때 나타나는 높은 표면적 특성과 함께 활용되어 기존의 다른 소재들로는 구현할 수 없었던 새로운 기술 분야의 개척과 활용이 가능하다. 무기나노입자 소재는 [표 1]에 표시된 바와 같이 크게 귀금속 원소를 포함하는 귀금속 나노소재와 비귀금속 원소들로 구성된 나노소재로 구분을 할 수 있으며, 용도에 따라서 이들 두가지 소재를 복합적으로 구성한 나노소재로 활용하는 경우도 빈번하다. [표 1]에 정리된 바와 같이 무기나노입자 소재는 구성원소에 따라서 나노크기에서 나타나는 고유한 물리화학적 성질들이 매우 다양하기 때문에 이를 활용한 응용범위 또한 광범위하다. 나노스케일이 아닌 기존 소재와 기술로는 극복할 수 없었던 각 분야에서의 기술적 한계를 뛰어넘는 응용이 다양한 분야에서 이루어지고 있다. 특히, 생명공학, 의학을 포함하는 바이오 분야, 에너지 분야 및 차세대 반도체 분야 등 중요한 산업 분야에서 광범위하게 이미 적용이 되고 있으며, 아직 실용화 수준에 이르지 못한 다양한 나노소재들의 경우에도 전세계적으로 활발히 연구가 진행되고 있다.

[표 1] 대표적 무기나노입자 소재들의 구분과 성질, 응용 예¹

분류	명칭(원소기호 또는 약어)	물리화학적 성질 (Nanoscale)	응용 분야
귀금속 나노입자 소재	Gold (Au)	가시광선 영역에서의 표면플라즈몬공명(Surface plasmon resonance)	In vitro 바이오 센서
	Silver (Ag)	가시광선 영역에서의 표면플라즈몬공명(Surface plasmon resonance)	In vitro 바이오 센서 신호 증폭

분류	명칭(원소기호 또는 약어)	물리화학적 성질 (Nanoscale)	응용 분야
	Copper (Cu)	촉매 특성, 항균 효과	바이오센서, 항균필름
	Platinum (Pt)	촉매 특성	연료전지 촉매, 센서
	Palladium (Pd)	촉매 특성	커플링 반응, 수소화 반응 촉매, 센서
비귀금속 나노입자 소재	Cadmium Selenide (CdS)	반도체, 양자점, 형광특성	형광특성 활용분야 (바이오이미징, 디스플레이, 광촉매)
	탄탄계 나노입자	상향변환 발광 특성	형광특성 활용분야 (바이오이미징, 디스플레이, 광촉매)
	Iron oxide (Fe ₂ O ₃ /Fe ₃ O ₄)	초상자성 (Superparamagnetic 특성)	핵자기공명 이미징 (imaging) 조영제, 자성 분리 목적, 바이오센서, 정보 저장매체
	Manganese oxide (MnO)	Magnetic property	핵자기공명 이미징 (imaging) 조영제
	Manganese oxide (MnO ₂)	Redox potential, 슈퍼커패시터	배터리, 바이오센서
	Silica (SiO ₂)	높은 생체적합성 및 안전성, 무해성, 다공성	약물전달시스템

II. 무기나노입자 소재의 연구동향

무기나노입자 소재는 bottom-up 방식에 속하는 습식(용액상) 합성법으로 주로 합성된다. 용액상 합성법은 입자의 대량 합성은 가능하나, top-down 방식의 구조형성방법과 비교하여 정교한 초미세 구조제어가 어려운 단점이 있으나, 합성기술의 비약적인 발전으로 크기와 모양의 제어는 물론, 복잡한 입체구조를 가진 입자의 합성도 가능해지고 있다. 구성 원소의 종류와 상태에 따라 합성원리의 차이가 있기 때문에 귀금속 나노입자와 비귀금속(금속산화물)으로 구분하여 설명한다. 또한, 무기물의 원소의 종류가 다양하여 응용 분야가 매우 넓다. 특히 활용도가 높고

중요한 분야로서 바이오분야, 에너지 분야, 기타분야로 분류하여 기술 동향을 여
기서는 서술하고자 한다.

1. 무기나노입자 합성

1) 귀금속 나노입자

귀금속 나노입자의 생성원리는 기본적으로 산화환원반응을 기반으로 하고 있
다. 대표적인 귀금속 나노입자인 금 나노입자는 Au 원소가 포함된 전구체(주로 수
용성 염의 형태인 HAuCl_4 가 사용됨)의 산화수는 $3+$ 상태이다. 환원제를 가하여
 Au^{3+} 의 산화상태를 Au^0 상태로 변형되는 과정에서 Au^0 의 수에 따라서 얻어지는
입자의 크기가 달라진다. 대표적인 환원제로는 시트르산이 사용되며, 시트르산은
환원제로도 작용할 뿐만 아니라, 합성된 금 나노입자 표면에 결합하여 강한 음전
하 성질을 가지도록 한다. 강한 음전하 표면 성질로 인하여 금나노입자는 입자간
강한 반발력이 생기게 되고 수용액 상에서 안정한 콜로이드상을 유지할수 있게
된다. 1951년 Turkevich, 1973년 G. Frens 등에 의해서 보고된 합성방법이 현재까
지도 널리 활용되고 있다.^{2,3} 구형의 입자 형태가 아닌, 막대형, 큐브형, 셀형태 등
다양한 입체구조를 가진 나노입자는 입자 합성시에 보조적으로 사용되는 계면활
성제등이 나노입자 결정 성장시 특정면과의 강한 상호작용으로 비등방성으로 결
정이 성장하는 원리를 기반으로 합성된다. 그 외에도 주형(template)를 기반으로
나노구조를 형성하고, template를 제거하는 방법으로 보다 복잡한 구조의 나노입
자 형성이 가능하다. 금나노셀 구조는 실리카 나노입자를 주형으로 하여 표면에
금셀 구조를 형성한다.⁴ 반응에 참여하는 화학종의 미세한 조절을 통해 정교한 입
자 구조이 제어도 가능하다. 예를 들면, Au cube의 edge의 sharpness등이 가능하
다.⁵ 특히, 최근에는 금셀의 형성과정에서 키랄성 아미노산을 적용하여 금셀의 키
랄성이 조절된 나노구조 물질(helicoid)를 합성 보고한 바 있다.⁶ 이종원소들간의
합금 형태 또는 접합된 형태의 정교한 제어가 가능한 용액상 합성법도 제시된 바
있다.⁷ 보다 더 최근에는 분자 형태로 기계결합을 형성하여 만들어진 catenane(카
테난) 구조에서 영감을 받아 무기나노입자 형태에서도 최초로 나노기계결합을 형

성하여 금 나노카테난 구조를 합성한 연구 결과가 발표되었다.¹⁰ 금 나노카테난은 조절 가능하면서 강한 카이랄 특성을 나타낼 수 있음이 보고되었다.

은 나노입자의 합성은 금 나노입자의 합성방법과 원리는 동일하다.⁸ 그러나 은 나노입자는 금나노입자에 비교하여 입자 안정성이 낮아서 정확한 반응 조건 조절이 필요하다. 은 나노입자는 주로 알코올 용매하에서 알코올 분해로 생성된 전자가 환원력을 제공하여 은나노입자가 생성되는 방법도 활용되고 있으며, 화학적 환원제를 직접 사용하는 경우도 있다.

귀금속 나노입자는 일반적으로 10 nm 이상의 크기일 때, 가시광선영역 이상의 빛과 상호작용을 강하게 하는 특성(LSPR)을 가지고 있다. 한편, 10 nm 미만, 특히 5 nm 미만의 나노입자는 LSPR 특성을 나타내지 않으며 매우 작은 수의 Au⁰로 구성되어 있어 나노클러스터라고 불리우고 나노입자적 성질 보다는 원자/분자적 특성에 더욱 가까운 물리화학적 성질이 관찰된다. 예를 들면, 5 nm 미만의 Au 나노클러스터는 형광 특성을 나타낸다.⁹ 화학반응의 촉매로도 사용된다. 나노클러스터의 합성법은 비교적 간단하다. 나노입자의 형성과정은 환원 반응 초기단계의 빠른 핵 형성, 이후 느린 속도의 핵의 성장 과정을 통해서 입자가 합성된다. 따라서 나노클러스터의 경우, 마치 핵의 형성 단계에서 반응을 멈추게 하는 것과 동일한 반응 조건을 가하여 합성 가능하다. 예를 들면, 환원력이 강한 환원제를 사용하고, Au 핵과 강한 결합을 하는 종류의 기능기(thiol기 (-SH) 등)를 포함하는 리간드를 사용하는 방법으로 핵의 성장을 억제하는 것이 가능하다. 결과적으로 매우 작은 (< 5 nm) 크기의 나노클러스터의 합성이 가능하다.

구리(copper), 플래티늄(platinum), 팔라듐(palladium) 등의 나노입자 합성의 경우에도 전구체의 환원 반응을 통해 주로 합성하고 있으며, 환원제의 반응성에 따른 반응속도와 보조적으로 사용되는 계면활성제 등의 종류에 따라서 입자의 크기와 모양이 결정된다. 귀금속들 간의 서로 다른 환원 전위와 표면 개질 방법 등을 적절히 활용하는 경우, 입체적인 구조의 제어가 가능한 새로운 나노입자 구조의 합성도 가능하다. 고리형 분자구조를 가진 catenane의 구조를 가진 나노구조 및 키랄성 나노구조로서의 특성에 관한 연구가 최근 보고된 바 있다.¹⁰ 촉매활성에 관한 이해를 더욱 높이기 위해서는 용액상에서의 나노결정들의 성장 과정에 관한 정교한 이해를 가능하게 해 주는 새로운 용액상에서 실시간으로 분석법도 최근

보고되고 있다.¹¹

이와 같이, 무기나노입자의 합성분야에서는 최근 20여년 동안 매우 정교한 수준의 합성기술 영역으로 발전하고 있고 합성 수율도 비약적으로 올라가고 있으며 유용한 특성도 다양한 분야에 실제로 활용이 가능한 수준까지 발전하고 있다. 용액상 실시간 분석법의 등장으로 인해 합성 메커니즘에 대한 정교한 이해가 가능해지고 있으며, 기존에 알지 못했던 새로운 발견들이 빠르게 보고되고 있다.

2) 비귀금속 나노입자

양자점은 크기가 10 nm 미만의 나노입자로서 수용액에서 제조하는 경우, 균일한 크기의 입자 합성이 어렵다. 균일한 크기와 조정을 가진 입자의 합성이 매우 중요하다.¹² 크기에 따라서 물질의 광학적 성질이 크게 달라지기 때문이다. 따라서, 양자점의 경우, 수백도에 이르는 높은 온도에서 열분해 반응을 통한 빠른 핵생성 반응(burst nucleation) 과정으로 주로 합성된다. 수백도에 이르는 높은 온도를 위해서는 분자량이 높은 탄화수소 용매를 사용한다. 따라서 양자점 전구체는 수용성이 아닌, 비극성 용매에 용해가 가능형태의 전구체를 사용하여야 한다. 예를 들면, zinc oleate 와 같이 소수성기를 가진 유기분자와 Zn 간에 염을 형성한 물질을 고온에서 빠르게 열분해 하는 방법으로 작은 크기의 입자를 합성한다. 란탄계 상향변환 나노입자의 경우에도 고온 열분해 하는 방식으로 합성된다. 열분해 방법은 소수성 기를 가진 양자점을 균일한 크기로 합성하는 것이 가능한 장점이 있지만, 소수성 기 때문에 수용액에는 잘 분산되지 않는다. 수용액에 분산되는 양자점을 활용하기 위해서는 추가적인 표면 개질 과정이 필요하게 된다.

이와는 별도로 금속, 비금속 산화물 나노입자의 경우는 나노입자의 제조 원리가 조금 다르다. 산화물 나노입자는 주로 전구체의 가수분해 반응을 통해 합성된다. 예를 들면, 철산화물은 Fe_3O_4 와 $\gamma-Fe_2O_3$ 결정구조의 혼합물로서 Massart Method라고 알려진 방법으로 수용액 상에서 합성된다.¹³ 전구체의 가수분해 과정과 protonation 과정으로 합성이 가능하다. 철 산화물의 경우에도 앞서 설명한 양자점의 경우처럼 수용액에서 합성하는 경우 입자의 크기가 균일하지는 않다. 그러나, 양자점에 비교하여 크기에 따른 성질의 변화가 상대적으로 약하기 때문에 크

기 조절이 핵심적이지는 않다. 철산화물의 경우에도 양자점과 같은 방법으로 열분해 반응을 통한 합성이 가능하다. 하지만, 마찬가지로 수용액에 분산된 철산화물 나노입자를 활용하기 위해서는 추가적인 표면 개질과정이 필요하다.

약물전달기술 분야에 활용되고 있는 실리카 나노입자의 합성방법은 전구체(주로 tetraethoxysilane(TEOS))의 산 또는 염기 촉매조건에서 가수분해 반응과 이후 중합반응 과정을 거쳐서 구형의 나노입자를 합성한다. Stöber method로 잘 알려져 있다.¹⁴ 계면활성제가 존재하는 반응 조건에서 가수분해와 중합 반응을 진행하는 경우에는 내부에 다공성의 공간을 가진 메조포러스 실리카 나노입자가 형성된다. 이산화 티타늄(TiO_2) 나노입자의 대표적인 합성과정도 실리카 나노입자의 합성과정과 동일한 과정으로 가수분해와 중합과정을 통해 합성이 되고 있다. 이산화티타늄의 경우 다양한 산화수와 결정구조를 가지는 특징이 있으며, 가수분해 외에도 열분해 방법, 직접 산화방법 등 다양한 합성방법을 적용할 수 있다. 금속 산화물 나노결정은 내부에 여러 가지 형태의 grain boundary가 존재하며, 물질의 활성화에 중요한 역할을 한다. 이러한 grain boundary를 조절하는 것은 나노구조의 크기와 모양, 균일도를 조절과 함께 매우 중요하다. 최근에는 이러한 내부구조의 조절이 가능한 합성 방법론도 보고되고 있어 비귀금속 나노입자의 합성 기술이 더욱 고도화되고 있다.¹⁵

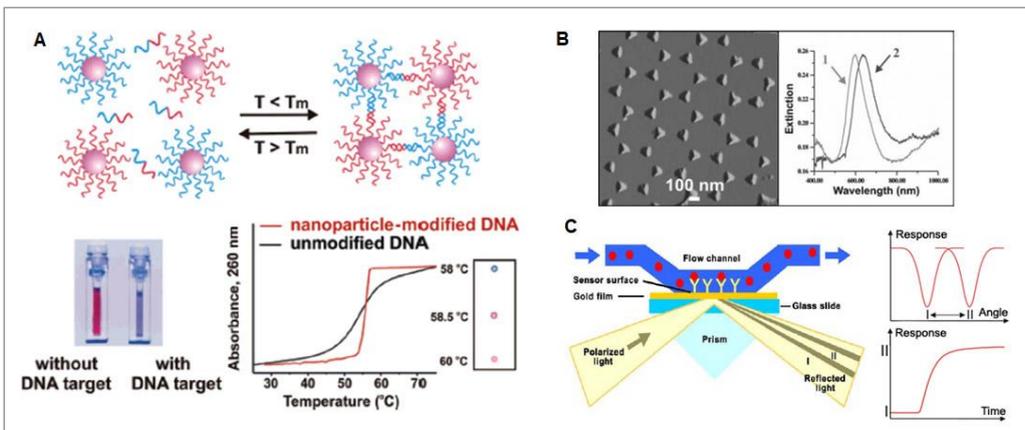
2. 바이오 응용 분야

1) 체외 진단

바이오 분야에 활용되는 무기나노입자 소재들은 표1에서 열거한 나노입자 소재들이 대부분 활용되고 있을 정도로 다양한 형태로 활용되고 있다. 그중에서 가장 활용 범위가 넓은 나노입자 소재는 금나노입자로 진단기술 분야와 치료기술 분야를 포함하는 바이오 분야 전영역에서 다양한 형태로 활용되고 있다. 금 나노입자는 가장 특징적으로 수십 나노미터 크기의 용액으로 제조하는 경우, 마치 적색 포도주와 같은 뚜렷한 용액색깔을 나타낸다. 이러한 용액 색깔은 수십나노미터 크기의 금 나노입자가 가시광선 영역의 빛을 흡수 및 산란을 하는 국부 표면 플라즈몬

공명(localized surface plasmon resonance(LSPR)) 특성을 가지고 있는 물질이기 때문에 나타나는 광학적 현상이다. 은 나노입자 또한 LSPR 특성을 가지고 있으며, 보다 높은 에너지 영역대(주로 400 nm)에서 LSPR 특성이 나타난다. 따라서 금 나노입자와 은나노입자는 상호보완적으로 활용이 가능한 장점이 있다. 특히, 나노입자의 크기, 모양, 입자주변의 굴절계수(refractive index)의 변화에 따라서 LSPR 특성이 매우 민감하게 변한다. 나노입자들간의 거리에 따라서도 LSPR 특성이 변하며, 이는 UV-Visible spectrum의 최대흡광 파장의 편이(shift)등을 쉽게 관찰된다 [그림 1(A)].

이러한 성질은 다양한 형태의 바이오센서의 원리로 활용되어왔다. 예를 들면 [그림 1(B)]에서 삼각형 구조의 은 나노입자가 균일한 간격으로 배치된 기판의 UV-Visible Spectrum은 삼각형 은 나노입자의 표면에 존재하는 용매의 종류에 따라서 스펙트럼의 편이가 발생한다. 이러한 편이는 매우 민감하고, 실시간으로 나타나기 때문에 바이오분야에서의 새로운 연구도구로 활용이 가능하다. 예를 들면, 생명과학 분야에서는 바이오펜질 들간의 상호작용을 관찰할 수 있는 연구방법론이 매우 중요하다. 단백질-단백질 상호작용에 대한 연구, 단백질과 신약후보물질 간의 상호작용에 대한 연구등에 나노입자 어레이 기판을 활용하여 실시간으로 용액상에서 관심 분자들간의 상호작용에 대한 연구에 매우 적합하다. 나노입자 어레이 기판 뿐 아니라, 금 박막 구조의 기판도 활용되고 있으며, 박막 구조에 홀 어레이 형태의 구조를 추가하여 스펙트럼의 편이를 더욱 민감하게 개선하여 특정 표



[그림 1] 플라즈모닉 나노입자의 광학적 성질 변화 및 응용 예¹⁶

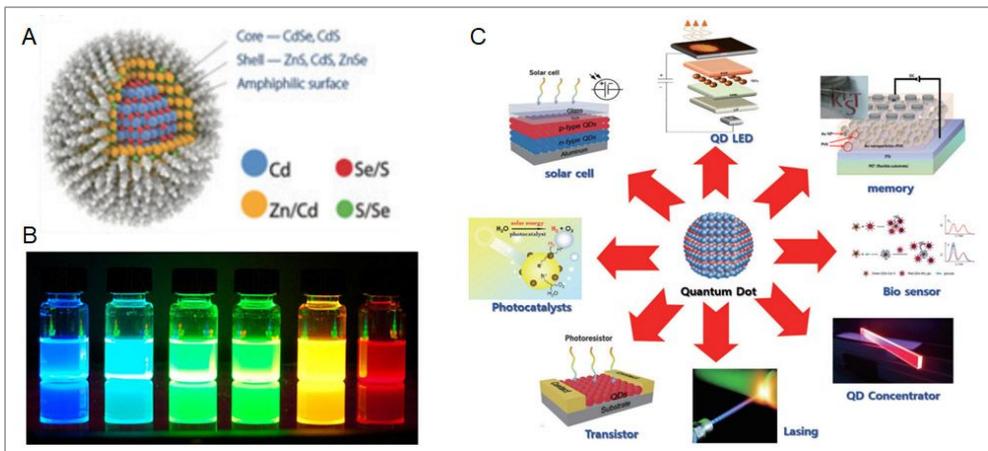
적 바이오분자(질병연관 엑소좀 등)를 검출하는 방법으로도 활용이 가능하다. 이러한 원리를 기반으로 전체적인 기기 형태로 구성한 제품이 Biacore에서 최초로 개발되어 전세계 연구실에서 기기(Biacore(TM))를 공급하고 있으며, 생명공학 연구 및 신약 개발 연구에 활용되고 있다[그림 1(C)].¹⁷

금 나노입자는 황(S), 아민(N), 산소(O)기등과 공유성 배위결합을 통한 강한 결합이 가능하며, 정전기적 인력 등을 통해서도 여러 가지 중요한 바이오물질(예를 들면, DNA, 단백질)들의 표면 결합이 가능하다. 특히, 매우 많은 수의 DNA, 단백질 등이 나노입자 표면에 결합이 다양한 방법으로 가능하다. 나노입자 표면에 다량 결합된 DNA, 단백질은 마치 velcro ball처럼 표적 DNA 또는 단백질에 강하고 선택적인 결합을 빠르고 효율적으로 할 수 있다. 이러한 특성을 활용하여 DNA 또는 단백질이 부착된 금 나노입자는 바이오 assay(질병 진단) 목적으로 널리 사용이 되고 있다. 특히, 2019년에 발생한 코로나바이러스로 인한 비상 방역 상황에서 증합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)과 신속진단 kit를 기반으로 하는 자가 신속진단기법이 광범위하게 활용된 바 있다. PCR은 높은 민감도와 정확도 성능을 가지고 있지만, 대량의 검체를 빠르고 즉각적으로 결과를 확인하는 형태(point-of-care(POC))로의 활용은 어렵다. 항원항체반응을 이용한 신속 진단키트(Rapid Kit)는 매우 빠르고 쉽게 바이러스 감염 여부를 저비용으로 확인할 수 있는 장점이 있어서 PCR과 비교하여 진단 정확도는 낮지만 널리 사용되어 왔다. 신속 진단 kit에서는 결과 확인용으로 사용되는 두 개의 붉은색 라인은 육안으로 관찰 가능하며, 뚜렷한 적색은 금 나노입자가 해당 밴드에 바이러스 항원항체 반응을 통해서 많은 수의 입자들이 모인 결과로 인한 것이다. 이뿐만 아니라, 기존에 임신여부를 확인하기 위한 진단키트 소재로도 널리 활용된 바 있다. 이러한 종류의 신속진단 키트는 80년대에 개념이 발표되고, 현재 전세계적으로 널리 사용되고 있을 정도로 기술적 성숙도가 높은 응용 분야로 판단된다.

신속진단 키트와는 별개로 표적 DNA 검출방법으로도 금 나노입자의 활용도 가능하다. 표적 염기서열에 상보적인 짧은 염기서열 말단에 티올(-SH)기를 결합시켜 금 나노입자에 많은수의 염기서열을 안정적으로 결합시킬 수 있다. 나노입자에 결합된 DNA가 표적 염기서열과 상보적 결합을 하는 경우, 나노입자들간의 거리가 가까워 지고 이로 인해서 금나노입자 용액의 색깔이 적색에서 보라색으로

변한다. 이러한 색깔 변화는 육안으로 관찰이 가능하며 비색변화 assay(colorimetric assay)라고 한다.¹⁶ 입자들간의 응집되는 정도를 광학적 기기를 사용하는 경우, 검출 민감도가 fM 이하의 표적 염기서열을 검출할 수 있는 정도로 검출한계 개선이 가능하다. 특히 은 나노입자, 나노셀 형성 반응과 함께 사용하는 경우 전기적 신호의 증폭 방법, 라만분광 신호의 증폭 등 다양한 방식의 신호 증폭 메커니즘으로 활용 가능하다.¹⁸⁻²² 이를 통해 민감도를 더욱 개선할 수 있으며, 최근에는 검출한계가 PCR의 검출한계에 필적하는 aM 수준에 도달 가능한 보고들도 지속되고 있다. 이와 같이 귀금속 나노입자 범주에 속하는 금, 은 나노입자는 바이오센서분야에 광범위하게 사용되고 있다.

주기율표에서 2족과 4족, 또는 3족과 5족 원소들을 포함한 이종원소로 구성된 나노입자인 양자점은 10 nm 미만의 크기가 작은 반도체 물질로서 UV 영역의 빛을 흡수하여 가시광선 영역의 빛을 방출하는 반도체성 형광물질이다.¹² 동일한 구성 성분이라 하더라도 입자의 크기에 따라서 밴드갭의 크기가 달라지며, 이로 인해 방출되는 빛의 파장이 달라진다. 양자점은 무기물질이기 때문에 유기물 형광분자에서처럼 매우 빠른 광표백 현상 등이 없으며, 방출되는 빛의 파장 범위가 매우 좁기 때문에 장시간 관찰과 다양한 파장 범위의 동시관찰이 필요한 응용분야에서 특히 활용도가 높다. 따라서 양자점은 생명공학에서 중요한 연구 분야중에 하나인 세포 이미징 분야에서 기존 유기형광분자를 대신하는 신호물질로 널리 활용되고 있으며, 고민감도를 가지면서 다중검지가 가능한 바이오센서 분야에서도 다양하



[그림 2] 양자점의 광학적 특성 및 응용 예²³

게 활용되고 있다. 높은 빛 안정성 및 좁은 발광 파장영역 등의 장점등을 활용하여 광촉매 및 display 분야 등에 널리 활용되고 있다[그림 2]. (이 부분은 기타 분야에서 더 자세히 상술할 것임).

상향변환 발광 현상은 작은 에너지를 가진 두 개의 광자가 물질에 흡수된 후 큰 에너지를 가지는 한 개의 광자를 방출되는 현상으로서 란타늄 원소가 도핑된 나노입자는 기저준위와 여기준위 사이에 여러 에너지 준위를 생성시켜 낮은 출력의 레이저로도 가시광 발광을 시킬수 있다.²⁴ 일반적으로 이터븀(Yb), 어븀(Er), 툴륨(Tm), 홀뮴(Ho)등이 사용된다. 상향변환 발광 특성 나노입자(Upconversion Nanoparticle)는 에너지 낮은 근적외선 영역의 빛을 흡수하여, 에너지가 높은 가시광선 영역의 빛을 방출하는 특성을 가지고 있다. 물질의 조성을 달리하여 가시광선 영역의 모든 파장대에서 발광특성을 구현할 수도 있다. 무기물질이기 때문에 유기형광체보다 광안정성이 우수한 특징이 있으며, 근적외선 영역의 빛을 여기 파장으로 사용하기 때문에 세포이미징 등의 응용에 있어서 autofluorescence로 인한 간섭문제를 피할 수 있는 장점이 있다.²⁵ 바이오센서 용도의 신호물질로도 널리 응용연구가 되고 있으며, 가시광선 영역의 빛 방출 특성을 활용하여 양자점과 함께 디스플레이 용도로도 응용이 되고 있다.

한편, 체외진단 분야 및 생명공학 분야에는 귀금속 나노입자외에서 철산화물(Iron oxide) 나노입자도 활용도가 높다. 철산화물은 Fe_3O_4 , Fe_2O_3 의 혼합물 상태로 존재하며 수십 나노미터 크기의 나노입자 상태에서는 외부자장이 가해지지 않는 경우에는 자화 방향이 무작위로 존재하여 자성을 가지고 있지 않기 때문에, 용액 중에 잘 분산된 상으로 존재한다. 그러나, 외부자장이 가해지는 경우에만 자화되어 자성을 가지게 되어 외부자장에 끌리게 된다. 이러한 성질을 활용하는 경우 체외진단 및 체내진단 분야, 세포사멸 기작 조절 등 다양한 방식으로 활용가능하다.²⁶ Iron oxide가 다량 봉입된 폴리스티렌 마이크로 입자는 생명공학 분야 바이오 assay등을 위해 매우 빈번하게 표적물질의 분리, 정제과정에 활용된다. 폴리스티렌 마이크로 입자에 표적과 결합이 가능한 DNA, 단백질 등을 결합시켜 표적 바이오 분자를 매우 빠르게 분리 및 세척을 하는 목적으로 활용되고 있다. 산화철 나노입자는 자기적 특성이 민감하게 변하는 giant magnetoresistive 특성이 있기 때문에 항원측정방법인 ELISA와 유사한 방식으로 단백질 표적을 검출하는 방법으

로 상용화 되어 있다. Immunomagnetic reduction(IMR) assay로 알려진 방법으로 MagQu Co Ltd(대만회사)에서 기기는 상용화 되어 질환 관련 단백질 표적을 고감도로 검출하는 데 사용되고 있다. 한편 철산화물은 자기공명영상(MRI)의 신호증강 조영제로도 활용이 가능하며, 외부 자장을 가하여 열을 발생시키기 특성(Magnetic hyperthermia)을 이용한 종양 치료법에도 적용 가능하다.²⁷ 체내 진단 및 치료 분야에서 설명을 추가로 부가할 것이다.

2) 체내 진단 분야

인체 내 해부학적 구조 확인을 통한 질병 진단 목적으로 현재 다양한 영상방법들이 활용되고 있다. 초음파, X-ray, 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 핵의학영상(Nuclear medicine imaging) 등의 방법들이 사용되고 있으며 높은 해상도의 영상들을 얻기 위해서는 신호증강을 위한 조영제(contrast agent)가 필수적으로 사용되고 있다. 기존에 임상에서 사용중인 조영제들은 대부분 유기물질을 기반으로 하여 각 조영 방법에 따른 유효원소를 공유결합 시키거나. 킬레이션 방법으로 유기물질에 결합시켜서 사용되고 있다. 생체 내 부작용 문제와 짧은 체내 반감기 등이 극복해야 할 문제점으로 인식되고 있다. 무기나노입자 소재들도 여러 가지 조영 방법에 따른 응용이 가능하기 때문에 활발한 개념연구와 임상적으로 사용되고 있다. 특히, 체내에 나노입자가 들어갔을 때 다양한 생체 내 물질이 입자 표면에 달라붙어 입자의 형태, 크기, 표면 전하, 표면 특성 등이 다 변화가 일어나는 coronation 이슈가 중요하게 부각이 되고 있는데 이러한 부분에 대한 이해와 조절이 없이는 나노입자의 보다 더 넓고 다양한 체내 활용에 많은 제약이 있을것으로 판단이 된다.

플라즈몬 나노입자의 강한 빛 산란 특성과 광열 특성 등은 바이오이미징 영역에서 다양한 조영 신호 증강 물질로 활용이 가능하다. 예를 들면, 기존의 X-선 기반의 CT 조영제로는 원자번호 53번인 비금속 원소인 요오드(iodine)가 결합된 화합물(Iopromide, Iodixanol 등)이 사용된다. 요오드 기반의 조영제는 요오드에 의한 과민 반응, 짧은 체내 머무름 시간 등 여러가지 단점이 있다. 금 나노입자는 강한 X-선 산란 특성이 있기 때문에 금 나노입자 기반 조영제는 Iopromide와 비교

하여 1.9배 높은 CT 신호 세기와 함께 긴 체내 머무름 시간 및 낮은 독성 등의 장점이 있음이 보고된 바 있다.²⁸ 한편, 금나노입자의 광열 특성을 활용하는 경우 CT 조영신호의 증강 뿐 아니라, 광음향신호영상(photoacoustic imaging)의 증강에도 활용이 가능하다. 광음향신호는 빛을 가하여 흡수된 물질에 생성되는 열에너지가 주변 매질로 열팽창을 일으키면서 발생하는 음향신호를 활용하여 생체조직의 해부학적 영상을 얻는 방법으로서 초음파 보다 높은 해상도의 조직영상이 가능한 장점이 있다. 근적외선 영역을 빛을 가하여 발생하는 높은 열에너지를 발생시키는 특성을 활용하여 다양한 구조와 조성의 금나노구조가 광음향영상 신호의 증강에 적용한 연구내용이 보고되었다.

자기공명영상(MRI)를 이용한 의료영상 진단법에서도 무기나노입자 조영제가 활발히 연구 및 임상 적용을 위한 단계가 진행되고 있다.²⁹ 현재 가돌리늄(gadolinium) 기반의 유기분자 킬레이트가 임상적으로 사용되고 있지만, 종양특이도가 낮으며 짧은 체내반감기, 부작용 등의 문제점이 있다. 나노입자 형태의 조영제는 생체내에서의 거동이 유기물질과는 크게 다르며, 입자의 크기, 표면기의 존재 등에 따라 생체내에의 약물동태학적 특징이 달라진다. 대표적으로 산화철 나노입자 형태로 FDA의 승인을 득하여 임상적으로 사용되던 페리텍스로 알려진 T2 조영제가 있었으나, 간 흡수율이 높아서 현재는 널리 사용되지 못하고 있다. 자기공명영상 조영제로는 가돌륨(Gd^{3+}), 망간(Mn^{2+}), 산화철 기반의 나노입자들이 활발하게 연구되고 있다. 가돌륨(Gd^{3+})는 T1 조영제로 유기물질과 킬레이트 형태로 임상에 적용되고 있으며, 무기화합물에 Gd^{3+} 를 강하게 결합시켜 나노입자 형태로 구성할 수 있다. T1 조영신호가 강하며, 생체내 반감기가 길어지는 장점을 활용하여 종양을 이미징 하는데 더욱 적합하다. 산화망간(MnO) 나노입자도 T1 조영제로 활용 가능성이 보고된 바 있다. 철 기반의 나노입자는 생체 내 무해성이 높은 특징이 있다. 철 원소는 인체 내 적혈구 등에 존재하기 때문에 생체 내에 이미 풍부하게 존재하는 원소이기 때문이다. 나노입자 형태로 만드는 경우 초상자성 특성을 가지고, 강한 T2 조영제로 활용이 가능하다.

핵의학영상 분야에는 방사성 동위원소를 사용하는 positron emission tomography (PET) 또는 single-photon emission computed tomography(SPECT) 등이 있으며, 양전자를 방출하는 동위원소가 사용되며, 동위원소 붕괴시 발생하는 감마선을 검출

하여 영상 목적을 달성한다. ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{88}Zr 등 다양한 동위원소 종을 사용하여 나노입자 형태로 구성하여 조영 증강제로 활용한 예들이 보고되고 있다. 또한 방사선 동위원소를 금 나노입자 표면에 공유결합 또는 물리적흡착등의 방법으로 결합시키고, 추가적인 셸구조 형성을 통해 방사선 동위원소를 나노입자 내부에 봉입시키는 방법으로 신호세기가 매우 증강된 그리고 신호물질이 나노입자 내부에서 빠져나오지 않는 높은 안정성을 가진 나노입자 소재로의 구성도 보고된 바 있다.³⁰

3) 질병 치료 분야

무기나노입자 소재는 질병을 치료하는 응용영역에서도 활용이 가능하다. 아직 임상 완료 및 실제 의료현장에서의 사용되는 예는 없다. 그러나 기존 저분자 유기화합물 기반 약물, 단백질 약물들의 단점들을 극복할 수 있는 방안을 제공할 수 있다. 특히 앞서 설명한 체내 진단분야에 적용되는 나노입자 소재에다가 항암제 약물들을 담지 또는 결합시켜서 종양조직에 나노입자들이 선택적으로 분포할 수 있도록 하고, 나노입자에서 나타나는 영상 신호 확인을 통해 종양의 크기 변화를 관찰하는 방법으로 약물의 치료효과를 높이고 동시에 약물의 치료효과를 추적하는 방법으로 종양의 치료효과를 높이는 데 활용 가능하다.

약물전달기술 분야에 활용되는 무기나노입자 소재는 독성이 없어야 하며 가능한 많은 양의 저분자 유기화합물, 핵산, 단백질 등을 담지할 수 있어야 하고 동시에 나노입자 소재로부터의 방출 특성을 조절 가능한 경우 특히 유용하다. 실리카 나노입자는 생체적합성이 매우 높으며 제조 방법에 따라 다공성, 표면기의 조절이 용이하기 때문에 약물전달기술 분야에 널리 활용되고 있다. 특히, 핵산물질(DNA, RNA)은 유전자 치료제 및 백신 등으로 활용이 가능하나, 생체 내 안정성이 매우 낮기 때문에 핵산물질이 세포 내에 도달하여 기능을 할 때까지 안정성을 높여야 한다. 이를 위해서 전통적으로 아데노바이러스 등의 viral carrier 등이 활용되고 있으나, 다양한 부작용에 대한 우려가 존재한다. 최근 코로나바이러스 백신에서 활용되는 지질나노입자 등은 유기물 기반 나노입자 소재이다. 실리카 나노입자는 이를 대신할 수 있는 무기물나노입자 소재로 활발한 연구가 진행되고 있다. 특히,

최근 분해가능한 실리카 나노입자를 기반으로 하는 RNA 치료제 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 앞서 열거한 금 나노입자, 자성 나노입자 모두 전달체로서 활용이 가능하다. 실리카 나노입자이 경우 다공성 특성으로 인한 약물로딩량이 높으며, 생체적합성이 특히 우수한 장점을 가지고 있다.³¹

반면, 플라즈모닉 나노입자는 모양에 따라서 가시광선 영역과 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 강한 열에너지로 전환된다. 특히 700 - 900 nm 영역의 근적외선 빛은 인체에 의한 흡수가 최소화되는 파장 범위로서 단파장의 빛보다 인체에 대한 유해성이 낮고, 인체내 깊은 조직 부위까지 도달이 가능하기 때문에 빛을 가하여 발생하는 열에너지를 이용하여 종양 치료등의 분야에 응용 가능하다. 이러한 특징을 활용하는 경우 금 나노입자 표면에 결합된 항암제(anticancer drug)를 선택적으로 방출시킬 수 있다. 또한 광증감제(photosensitizer)를 나노입자와 함께 표적 종양 부위에 축적되도록 할 수 있다. 광증감제는 외부에서 가해진 빛에너지에 의해 광증감제가 활성화되어 주변에 존재하는 산소, 물분자 등을 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)으로 전환 시키며 활성산소종은 높은 독성을 나타내면서 주변에 존재하는 암세포를 사멸시키고, 종양의 크기를 축소시키는 방법으로 암의 치료가 가능하다. 이를 기반으로 치료하는 방법을 광역학 치료(photodynamic therapy, PDT)라고 한다.³²

철(iron) 나노입자도 광열치료에 적용 가능하다. 산화철 나노입자는 교류 외부 자기장(magnetic field)를 가하는 경우, 자화 회복과정에서 국부적 열이 발생하게 되며 이를 활용하여 암세포의 사멸을 유도하고, 결과적으로 종양의 크기를 줄일 수 있다. 특히 자기장은 생체조직의 투과 깊이가 빛을 사용하는 경우보다 더욱 깊은 인체 부위에 전달이 가능하기 때문에 플라즈모닉 나노입자를 사용한 것보다 장점이 되고 있다.³³

4) 기타 바이오 응용 분야

(1) Photonic PCR

PCR 과정은 polymerase가 짧은 primer 서열이 상보결합 되어있는 특정 염기서

열을 초기에 인식하고 반복적인 승온 및 냉각과정을 거쳐서 표적염기서열이 기하급수적으로 복제되는 과정에 기반한다. 이후 표적염기서열과 상보적인 서열을 가지고 있는 형광물질을 활용하여 표적염기서열이 시료 내에 존재 여부를 확인하는 방법으로 진행된다. 따라서 기존 PCR 기기는 전기적인 방법으로 발열 및 냉각시키는 방법으로 온도 상승과 냉각을 진행하였다. 플라즈모닉 나노입자 특히 금 나노입자는 빛을 흡수하여 열을 발생시키는 광열효과가 있기 때문에, 이러한 원리를 바탕으로 빛으로 온도조절을 하여 PCR 과정을 진행할 수 있다.³⁴ 기존의 방법보다 더욱 빠르고 간편하게 승온-냉각과정을 진행할 수 있으며, 표적특이도가 높은 DNA 복제 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 최근에는 이러한 원리를 발전시켜 소형화된 PCR 장비로 개발되어 빠른 유전자 증폭 및 형광 신호 검출이 가능한 기기로 구성되어 point-of-care 용도의 표적 핵산을 검출할 수 있는 새로운 플랫폼 기술로 발전하고 있다. 이러한 원리를 기반으로 SARS-CoV-2-RNA를 빠르게 검출할 수 있다는 결과가 보고 된 바 있다.³⁵

(2) UV protection

태양광에는 UV 영역 및 가시광선, 근, 원적외선 영역의 파장이 지표에 도달하고 있으며, UV 영역의 빛은 높은 에너지로 인해 피부의 노화 촉진, 피부암의 발생 원인이 되고 있다. 무기물 나노입자 소재들 중에서 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자는 지구상에 풍부하게 존재하는 Ti 원소의 산화물이며, 인체에 무해한 성질로서 UV영역의 빛을 효과적으로 흡수하는 물질이다. 이러한 특징을 바탕으로 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자는 자외선 차단제의 유효성분으로 사용되고 있다.³⁶ 전세계 이산화티타늄 시장은 2016년 106억 달러에서 연평균 성장률 5.8%로 증가하여, 2021년에는 141억 달러에 이를 것으로 전망되며, 나노입자 소재로는 자외선 차단제, 및 섬유등의 분야 위주로 활용되고 있다. UV 영역의 빛 흡수 특성을 활용하고, 다양한 나노 구조 형성, 화학 구조 변형 등을 통해 지속가능한 에너지 생산을 위한 촉매, 오염물 분해등의 환경정화에도 활용되고 있다(에너지 분야 응용 설명참고). 이산화티타늄(TiO_2) 외에도 아연(Zinc oxide) 나노입자도 선스크린(Sunscreen) 분야에 활용되고 있다.

3. 에너지 분야 응용

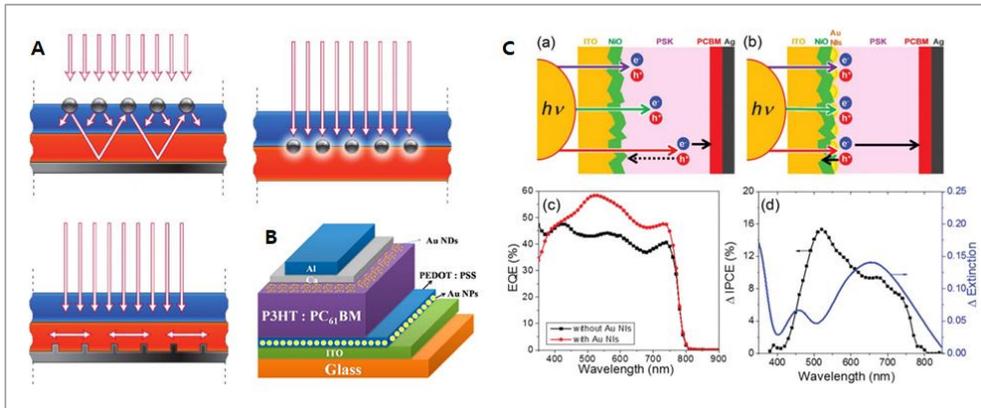
1) 태양광 활용

(1) Plasmonic photovoltaics

태양전지는 흡수된 태양광을 광전효과에 기반하여 전하의 흐름을 만들어 내는 과정을 활용하는 것이며, 오늘날 신재생에너지의 한 형태로 활용되고 있다. 전통적인 실리콘(Si) 기반 태양 전지는 이미 활발하게 여러 분야에 상업적으로 사용되고 있는 기술 분야이며, III-V족 박막 태양전지(thin-film solar cell), 염료감응형 유기 태양전지(dye-sensitized solar cell, DSSC), 유기물 태양전지(organic photovoltaics, OPV), 양자점 태양전지(quantum dot solar cell), 페로브스카이트 태양전지(perovskite solar cell)에 이르는 다양한 종류의 태양전지가 연구되고 있다. 태양전지에 있어서 가장 중요한 성능 지표는 광전환 변환효율(photo conversion efficiency)이며, 내구성, 가격 경쟁력, 대량 생산성, 무게 등의 지표들도 중요하다. 광전환 변환효율(photo conversion efficiency) 외에도 외부양자효율(external quantum efficiency) 및 전류밀도-전압 곡선으로 광전환효율을 주로 나타내고 있는데, 외부양자효율은 태양전지에 입사된 광자 수 대비, 소자 내에서 생성되는 전하의 비율을 나타내는 데이터로 넓은 파장대의 빛 에너지를 흡수하는 경우 높은 외부 양자효율을 나타낸다.

현재 실리콘 기반의 태양전지의 외부양자효율이 약 40% 정도 수준에서 상용화되고 있지만, 더욱 높은 효율의 달성이 필요하다. 이를 위해 플라즈모닉 나노입자는 가시광선, 근적외선 영역의 빛을 흡수, 산란하는 특성을 가지고 있기 때문에 이를 활용하여 양자효율을 높이는데 적용 가능하다. [그림 3(A)]에 표시한 바와 같이 먼저 소자 내로 입사한 빛을 산란시켜서 소자 내에서 이동 경로를 증가시켜 빛이 소자 내에서 더 오래 머무르게 하는 역할로 결국 소자가 더 많은 빛을 흡수하게 하는 역할을 한다.^{37,38} 두 번째로 플라즈모닉 나노입자의 SPR 효과로 인해 입자 표면에 국부적으로 빛이 집중되는 현상을 통해 SPR이 일어나는 파장대의 빛의 전자기장을 증가시켜 더욱 많은 전류의 발생이 가능하도록 도와준다. 세 번째

는 플라즈몬 구조를 소자의 바닥에 형성시켜서 입사된 빛 에너지가 소자 계면에서 더 높은 효율로 흡수될 수 있도록 도와준다. 그림 3-B에 표시된 형태로 소자가 구성되며, [그림 3(C)]에서 처럼 플라즈몬 나노입자 및 구조에 의해 태양전지의 효율을 개선할 수 있는 방법으로 응용된다.



[그림 3] 플라즈모닉 나노입자가 태양전지 효율개선에 적용되는 원리^{37,38}

이때 나노입자의 크기, 모양의 선택, 표면 작용기의 조절, 입자들의 응집 방지, 나노입자 도입층(광활성층)의 위치 등이 중요하게 고려되어야 한다.

(2) 나노 촉매 및 태양광 촉매

화학 반응의 속도를 빨라지게 하는 촉매는 크게 균일상 촉매와 불균일상 촉매, 효소 촉매로 구분된다. 불균일계 촉매는 주로 고체로 이루어져 있으며, 촉매 반응에 사용후 회수가 용이한 장점 등을 가지고 있어, 전체 촉매 시장에서 80% 정도로 사용되고 있다.³⁹ 다양한 종류의 무기원소들이 중요한 기초화학물의 제조과정에 사용되어 왔다. 예를 들면, 철 촉매 기반 Haber-Bosch공정에 의한 암모니아 합성, 코발트 촉매기반 Fisher-Tropsch 공정을 통한 탄화수소 합성, 제올라이트 담지 백금 촉매를 활용한 오일 크래킹, 귀금속계 삼원 촉매를 이용한 배기가스 정화반응 등 다양한 분야에 활용되고 있다. 불균일계 촉매는 대부분 나노입자로 이루어져 있으며, 입자들의 응집을 막기 위해 다양한 지지체에 담지하여 입자 안정성을 높이고 있다. 1970년대 부터의 표면화학에 대한 체계적인 연구를 통해 나노입자

촉매반응의 활성점, 반응기작 등이 밝혀지고 있으며, 특히 표면의 구조에 따라 촉매활성이 좌우된다는 사실이 알려져 있다. 예를 들면, 계산, 굽은자리, 돌출원자 등 다양한 형태의 결합구조가 높은 촉매활성에 기여한다는 사실이 밝혀진 바 있다. 그러나, 이러한 보고에도 불구하고, 촉매활성에 관한 연구 모델의 불일치로 인해 추가적인 연구가 필요하다. 촉매활성에 관한 기존의 연구는 고진공 상태에서의 분석결과이지만, 실제 촉매는 고진공 상태가 아니며 용매에 둘러싸인 환경에서 반응에 참여한다. 최근에는 여러 가지 실시간 분석기법의 발전으로 촉매활성에 관한 연구를 더욱 정확하고 체계적으로 진행되고 있다.

콜로이드 나노입자 합성기술의 발전으로 나노입자의 균일한 크기, 모양, 조성 등의 조절이 가능한 다양한 방법이 개발되고 있다. 지지체가 존재하는 상태에서 나노입자 촉매를 제조하는 경우 나노입자 촉매의 크기, 모양, 조성의 정확한 제어가 어렵기 때문에 콜로이드 나노입자를 먼저 제조한 다음 지지체에 고정하는 방법으로 활용되고 있으며, 불균일계 열촉매, 광촉매, 전기촉매 등 다양한 촉매활용 분야에서 사용되고 있다.

최근에는 특히 나노입자 촉매의 활성을 더욱 높이는 방법으로서 원자 분산촉매 (atomically dispersed catalyst) 또는 단원자 촉매(single atom catalyst)에 대한 연구가 활발하다. 원자 분산 촉매는 입자의 크기가 수 나노미터 정도로 크기가 작으며, 표면에 존재하는 모든 원자가 촉매활성점으로 작용할 수 있기 때문에 높은 촉매 활성이 기대되며, 따라서 금속촉매의 사용량을 극소화할 수 있다. 나노입자 촉매와 비교하여 높은 촉매활성을 나타내는 보고들이 다양한 종류의 모델 반응들에서 활발하게 보고 되고 있다.

여러 가지 촉매 활용 분야들 중에서 광촉매 분야는 태양광을 활용하는 경우, 더욱 친환경적인 에너지 활용법이 될수 있다. 태양광을 이용한 촉매(광촉매)는 산업적으로 다양한 영역에서 활용되고 있다. 예를 들면 유기물 분해 및 오염물 정화 작용 등에 이미 활용되고 있으며, 궁극적으로 태양광을 활용한 물 분해 반응을 통해 수소와 산소를 발생하는 영역에 이르기까지 미래 신재생에너지 분야에 중요한 연구 주제이다. 1970년대 일본 연구그룹에 의해 제안된 이산화티타늄(TiO_2)은 태양광을 이용한 물분해 반응을 포함한 다양한 영역에서 활용되고 있는 광촉매이며, 다양한 나노구조, 결정구조들을 활용하여 촉매 효율을 개선하는 데 이용되고 있

다. TiO_2 의 가장 큰 단점은 태양광 중에서 흡수가능한 파장 영역이 UV 영역(200 - 400 nm)으로 제한된다는 점이다. 태양광의 상당 부분인 가시광선 영역의 빛을 활용하지 못하는 단점을 가지고 있다는 의미이다. 따라서 SPR 특성을 나타내는 플라즈모닉 나노입자를 활성촉매(active catalyst)와 함께 활용하는 경우, TiO_2 가 흡수하지 못하는 파장대의 빛에너지를 추가로 촉매반응에 활용할 수 있게 된다. 태양광을 이용한 물의 직접 분해과정이 가장 이상적인 수소 생산 방법이 될 수 있지만, 아직 양자수율이 낮은 단계이다. 보다 현실적인 방법으로는 물의 전기분해를 통한 수소 생산 방법이 있다. 따라서 앞절에서 열거한 실리콘 태양전지를 이용하여 태양광에서 전기에너지를 얻고, 전기에너지를 사용하여 물을 분해하는 방법도 가능하다. 이들 에너지 전환단계를 감소시키는 방법으로서 광전기화학적 물 분해 반응이 있다. 이는 광반응성을 갖는 전극에 태양광과 외부 바이어스를 가하여 전기화학반응을 일으킨다. 광전극의 빛흡수 극대화를 통해 광전극의 성능을 높일 수 있기 때문에 양자점, TiO_2 , 금나노입자등이 다양한 구조와 형태로 연구에 활용되고 있다.

플라즈모닉 나노입자는 가시광선 영역의 빛을 흡수하여 크게 두 가지 메커니즘(indirect photocatalyst, direct photocatalyst)으로 광촉매 분야에서 활용이 가능하다. 간접(indirect) 기여 메커니즘은 플라즈몬 나노입자 표면에 높게 형성된 전자기장으로 인해 인접한 위치에 있는 활성 촉매의 전자-홀 생성을 촉진하는 과정이며, 활성 촉매의 전자와 홀의 재결합을 방지하는 시스템인지 광촉매의 빛 흡수 및 이용률을 높이는 시스템인지 따른 분류가 가능하다. 직접(direct) 기여 메커니즘은 플라즈몬 나노입자가 직접 빛 흡수 및 촉매작용을 수행하는 역할(direct photocatalyst)로 작용하는 경우이며, 입사된 빛에 의해 형성된 높은 에너지의 hot electron에 의한 직접적인 반응에의 참여가 대표적인 활용 형태들이다.

플라즈모닉 나노입자의 태양광 흡수 특성은 상기 설명한 태양전지, 태양광 촉매 외에도 생성된 열에너지를 활용하는 방법도 가능하다. 앞서 설명한 광열효과(photothermal effect)와 동일한 원리로 입사된 빛에너지는 나노입자 또는 구조가 흡수하게 되고, 이 에너지는 몇 단계의 양자적 에너지 전환과정을 거쳐 최종적으로 나노구조 표면에 열에너지 형태로 전환된다. 열에너지는 주변 매질에 전달되어 매질의 온도를 높이는 기능을 한다. 예를 들면, 수용액에 분산된 금 나노입자는

태양광을 흡수하여 물의 온도를 높여 증기로 변화시키는 과정을 촉진시킨다. 화석 연료, 원자력을 사용하여 수증기를 발생시키고 이를 이용하여 터빈을 돌려 전기를 생산하는 방식과 유사하게 태양광을 이용하여 전기를 생산하는 방식이 원리적으로 가능하다. 생성된 증기를 다시 응축시켜 정수된 물을 얻거나 생성된 고온의 증기를 이용하여 멸균하는 데 활용하는 등 다양한 형태의 응용이 가능하다. 특히, 증기 멸균 응용은 2013년 Halas에 의해 보고된 이후 후속 논문들이 보고되고 있다.⁴⁰

(3) 열전 소재

열전 소재의 에너지 변환 효율은 열전 소재의 성능 지수에 의해 결정된다. 열전 소재의 성능지수는 $ZT(ZT=S^2 sT/\kappa)$, S: 제백계수, s: 전기전도도, T:절대온도, κ : 열전도도)로 나타낸다. 따라서, 열전 소재는 높은 성능 지수 달성을 위해 높은 제백계수와 전기전도도, 그리고 낮은 열전도도를 동시에 만족해야 한다.⁴¹ 최근 나노구조체의 도입으로 크게 향상된 ZT값은 이러한 전기전도도, 제백계수, 열전도도 간의 커플링 극복에 기인한 것이며 주로 전기전도도와 열전도도의 독립적 조절에 의한 것이다. 1993년 미국 MIT의 Mildred Dresselhaus 교수팀은 양자우물(quantum well) 구조에서의 열전 특성이 혁신적으로 증가한다는 이론 연구 결과를 발표하였고,⁴² 현재까지 많은 그룹들이 나노구조체가 도입된 열전소재를 만들어 상승된 열전 성능지수 결과를 보고하였다. 이는 전기전도도와 열전도도의 독립적 제어에 기반한 기술로, 나노구조체 도입에 의해 형성된 열전 물질 내 수 많은 계면들은 열전도의 매개체인 포논(phonon)을 산란시켜 열전도도를 저감시킨다. 이는 전자나 홀과 같은 전하운반체(charge carrier)와 포논의 평균 자유 경로(mean free path)와 밀접한 관련이 있는데, 상온에서 일반적인 반도체 물질의 포논의 평균 자유 경로는 약 수 nm~ 수십 μm 정도로 10 nm 이하인 전자의 평균 자유 경로에 비해 월등히 크기 때문에, 나노구조체의 크기를 적절히 제어하게 되면 계면에서 포논만 선택적으로 산란시킬 수 있게 되고 이로부터 전기전도도의 감소 없이 열전도도를 감소시켜 열전 성능지수를 상승시킬 수 있다. 하지만, 최근의 눈부신 발전에도 불구하고 나노구조 열전 소재의 성능지수는 몇 년간 어느 정도 한계를 보이고 있다. 이는 나노 구조 열전 소재의 저변이 크게 확대되었음에도, 최근의 연구가 단일종

의 나노구조 도입 등과 같은 획일적인 전략 기반의 연구가 대부분이었기 때문이다. 특히, 현재 열전 성능 지수가 상승된 나노 구조 열전 소재 중 대부분이 열전도도 저감 효과에 의존하고 있으며, 전기적 특성-열전 파워팩터를 상승시키는 연구는 극히 제한적이었다. 현재 다양한 이론적 연구 결과들이 제안되어 있으나 이를 구현하기 위해서는 매우 복잡한 나노스케일의 구조 제어가 요구된다. 열전도도 저감 효과 역시 격자열전도도 기반 50% 수준에 머물고 있는데, 마찬가지로 단일 나노구조 위주의 연구가 대부분이었기 때문이다. 따라서, 수 나노미터 스케일에서 크기, 조성, 에너지 띠 구조 등을 정교하게 제어하는 극미세 나노구조 제어 공정의 측면에서, 콜로이드 화학 기반 나노입자 합성법은 그 가치를 지닌다. 일반적으로 콜로이드 합성법으로 제조된 수 nm 크기의 나노입자는 용액 또는 분말 형태로 제조되고, 용액으로 제조된 나노입자의 경우 스핀 코팅, 딥 코팅 등의 용액 공정을 통한 박막형 열전소재로 제조된다. 분말형 나노입자의 경우 열간가압(hot-press) 소결 공정을 통해 일반적인 벌크형 열전 소재로 제조된다. 대표적인 열전 소재들인 Bi_2Te_3 , Sb_2Te_3 , PbTe , Ag_2Te , Cu_2Se 등이 주로 다루어지고 있으며, 특히 상온 열전 소재인 Bi_2Te_3 및 Sb_2Te_3 계 소재 군이 가장 활발히 연구되고 있다.

4. 기타 분야

1) 배터리 소재

리튬 이온 2차 전지는 리튬 이온의 삽입과 탈리에 용이한 층상구조를 갖는 리튬전이금속 산화물로 이루어진 양극과 이에 밸런스가 맞는 탄소재질의 음극, 고분자 재질의 분리막 또는 리튬 염으로 구성된 액상 및 고상의 전해질로 구성된다. 양극제로는 LiCoO_2 , $\text{Li}[\text{Ni}, \text{Co}, \text{Mn}] \text{O}_2$ 계 소재, Li-Mn spinel(LiMn_2O_4), Olivine계 양극재(LiFePO_4) 등이 사용되고 있다. 이들 양극 소재를 나노입자화 전해액과 전극 간의 계면을 넓혀 충방전 속도 향상, 전도도 향상, 수명향상 등에 관한 연구가 활발하다. 탄소재질의 음극 소재는 급속 충방전 시 성능 및 수명저하의 한계점을 가지고 있다. 이를 극복하기 위해 리튬 이차전지용 음극재료로써 $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ 스피넬계 산화물이 크게 주목을 받고 있으며, 탄소 재질 음극 소재의 단점을 극복 가능

한 우수한 성질을 가지고 있다고 보고되고 있다.⁴³

한편, 미세 다공성 평막인 고분자 재질의 분리막은 매우 중요한 구성 요소 중 하나로, 양극과 음극의 물리적 접촉에 따른 전기적 단락(electrical short)을 방지하며, 다량의 전해질을 담지하고 리튬 이온을 자유롭게 이동시키는 역할을 담당한다. 리튬 이온 2차 전지용 분리막에 관한 연구는 수 nm에서 수 μm 범위의 기공 크기를 갖는 미세 다공성 고분자 박막을 제조하는게 핵심이다. 이러한 분리막의 재질로는 주로 유기 용매와 반응성이 낮고 저가인 폴리에틸렌(PP), 폴리프로필렌(PE)과 같은 우수한 기계적 특성, 화학적 안정성, 우수한 사이클 특성과 더불어 적절한 생산 비용으로 폴리올레핀계 수지가 널리 활용이 되고 있다. 폴리올레핀계 분리막은 고용량/고출력/고안정성의 리튬 이온 2차 전지의 적용에 있어서 상대적으로 소수성인 표면 때문에 액체 전해질과 용해성이 낮고 높은 유전율을 갖는 유기 용매를 담지하는 능력이 부족하여 리튬 이온의 이동성을 낮게 하는 문제가 있다. 또한, 고온에서 쉽게 치수 안정성(dimensional stability)이 감소하여 내부단락을 동반한 발화 및 폭발을 일으킬 수 있는 가능성이 제기되고 있다. 그러므로 리튬 이온 2차 전지의 고용량화 및 고안정성을 위해서는 분리막의 이온 전도성뿐만 아니라 기계적 물성, 치수 안정성을 동시에 가진 새로운 개념의 분리막의 개발이 요구된다. 최근에 고분자 분리막의 낮은 기계적 물성뿐만 아니라 열적 안정성을 확보하기 위하여 무기 나노 입자(TiO_2 , SiO_2 , Al_2O_3 , MgO)를 도입하려는 시도가 진행 중이다. 무기물 재료 사용의 이점은 친수성의 성질이 있어 전해질에 대한 젖음성이 뛰어나고 전기화학적 안정성 및 열적 안정성 뿐만 아니라 기계적 물성을 향상시키는 효과가 있음을 여러 문헌을 통해 입증되고 있어 리튬 이온 2차 전지의 대형화 및 고안정성의 대안의 하나로 평가받고 있다.⁴⁴

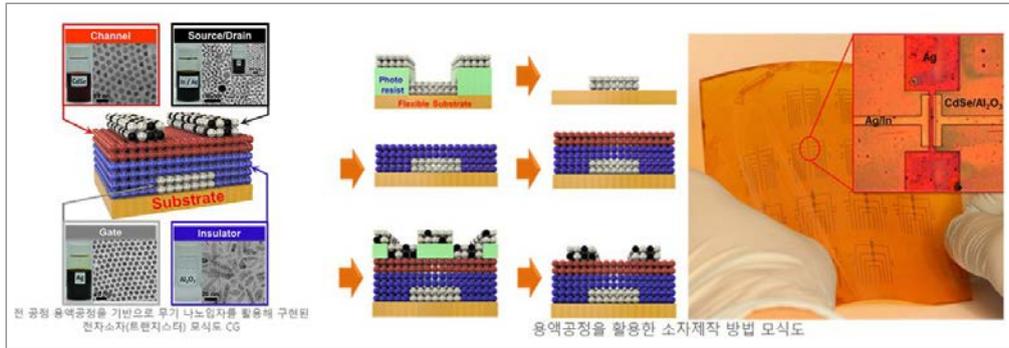
2) LED 및 Display 응용

LED는 백열등(5%), 형광(40%)등에 비교하여 에너지 변환효율이 90%에 이르며, 파장등의 조절이 가능하기 때문에 단순 조명 기능 뿐만 아니라 파장 조절을 통한 다양한 응용이 가능한 장점이 있다. 조명용 백색 LED 뿐 아니라 디스플레이 소자 분야에서 실용화되고 있다. 특히, 발광성 무기 나노입자는 유기물 형광염료

와 비교하여 효율, 수명, 색 재현성이 우수하기 때문에 활발한 연구 및 상용화가 진행되고 있다.⁴⁵

휴대용 전자기기 및 초박형 디스플레이드, 투명 디스플레이 등 디스플레이 시장의 급격한 팽창으로 차세대 발광소재에 대한 연구가 학계 및 기업에서 활발히 진행되고 있다. 백라이트가 필요한 LCD 방식과 발광소재에 직접 전류를 가하여 빛을 내는 전계 발광방식이 있다. 현재 삼성전자 등 기업에서 활용하는 양자점 기반의 디스플레이는 LCD 방식에 컬러 필터를 가하는 방식으로 색감 개선 등에 활용되고 있다. 무기물 나노입자 소재는 높은 양자수득률과 우수한 색감, 장시간 사용 안정성 등의 장점이 있기 때문에 유기물 발광소재에 비교하여 우수한 특징을 가지고 있다. 가장 우수한 발광효율과 안정성을 가진 CdSe 양자점은 청색, 적색 발광소자의 밝기가 4200, 31000 cd/m²으로 보고되고 있다. 그러나, Cd를 기반으로 하기 때문에 상용화는 어려운 단점이 있었다. 중금속인 Cd를 대체할 수 있는 소재로 copper indium sulfide(CIS), silicon, InP 양자점, InP@ZnSeS 양자점들이 연구 및 보고되고 있다. 또한, 전계발광소재들로 삼성전자 등의 기업에서 활발한 연구가 진행되고 있으며 기존 기술보다 성능이 우수한 디스플레이 소재로 활용될 것으로 예상된다.

특히, 최근에는 플렉서블(flexible) 디스플레이 등 첨단 전자산업의 핵심인 전자소자(박막 트랜지스터, TFT)의 모든 구성요소를 용액공정이 가능한 무기 나노입자로 구현한 연구가 국내 연구자에 의해 세계 최초로 발표된 바 있다. 박막 트랜지스터(TFT, Thin Film Transistor)는 LCD 및 OLED의 최소 영상 구성단위인 화소(pixel)의 기본 구동을 제어하는 소자다. 여러 얇은 박막으로 형성되며 기본적으로 gate, source, drain으로 구성된 세 개의 금속전극과 절연층, 그리고 전기가 흐르는 통로인 반도체층으로 구성된다. 용액공정(solution process)에 기반을 두고 유기용매 등을 이용해 액체화하여 스핀코팅(spin-coating), 잉크젯 프린팅(ink-jet printing) 등과 같은 방법으로 기판 위에 증착하는 방식이다. 진공증착 방식은 진공 중에서 금속이나 화합물을 증발시켜, 증발원과 마주 보고 있는 기판의 표면에 박막을 만드는 것을 말한다. 용액공정은 진공증착 방식에 비해 설비 투자비용이 낮고, 소규모 장비로 더 빠른 공정이 가능하여 2016년에 사이언스지에 발표된 바 있다 [그림 4].⁴⁶



[그림 4] 유연기판 소재에 구성된 무기나노입자 기반 발광 소자⁴⁶

Ⅲ. 무기나노입자 소재의 쟁점과 전망

체외진단분야에 사용되는 무기나노입자 소재는 주로 금 나노입자, 금 나노박막 구조의 독특한 광학적 현상을 이용하는 형태로 활용되고 있으며, 이미 국내외에서 표적 단백질 및 핵산을 검출할 수 있는 센싱 기술(특히, 현장 및 간편 진단키트 형태)로 활발하게 이용되고 있다. 이번 코로나 사태로 더욱 널리 활용이 되기 시작했으며 앞으로 여러 개의 표적 단백질과 핵산을 보다 더 고감도로 현장진단 하는데 다양하게 활용이 될 것이며 여러 가지 질병 타겟에 대해 적용이 되기 시작할 것으로 예상된다. 현재 널리 활용되고 있는 형광신호 기반의 한계점을 극복 가능한 새로운 광학신호로 라만 분광학 등에 관한 연구도 활발히 진행이 되고 있다. 라만 신호의 증폭에는 플라즈모닉 금속 나노입자의 사용이 필수적이며, 매우 정교한 단일입자의 구조 제어 뿐 아니라 입자들 간의 간격이 조절된 플랫폼이 필요한 기술 분야이다. 또한, 10^6 이상의 신호증폭이 요구되는 만큼 신호를 정량적으로 발생시키고 분석이 가능한 정량 SERS 분야가 상용화까지 가는데 있어서 가장 중요한 허들이라고 할 수 있다.¹⁴ 초정밀/초고해상도 나노기술의 발전 및 AI에 기반한 데이터 해석 기법의 발전으로 과거에는 진단이 부정확하거나 불가능한 다양한 질환 영역에서의 정확한 진단을 위한 기반 기술로의 발전을 예상할 수 있다. 분자정보의 보다 스마트한 결과의 해석 및 분석을 하는데 있어서 최근에는 DNA가 결합된 금 나노입자의 지질막 상에의 분자간 상호작용에 의한 거동을 단일 입자 수준

으로 동시에 분석하여 컴퓨팅 연산 논리로 구성이 가능한 연구결과도 서울대 남좌민 교수 연구실에서 발표하였다.^{47,48}

한편, 체내 진단을 위한 조영제 분야는 임상 검증등을 통한 장기간의 연구개발 기간이 필요한 영역이기 때문에 상대적으로 임상을 통한 실용화가 더딘 분야이다. 현재 임상에서 사용되고 있는 유기분자 기반의 조영제 또한 부작용과 빠른 배출 등의 단점들을 가지고 있으며, 조영제를 나노입자 형태로 합성하여 보다 다 강한 신호를 내면서 이러한 문제점을 극복할 수 있는 새로운 대안으로 활용할 수 있다. 그러나, Ferridex 등의 예에서 볼 수 있듯이 나노입자 조영제 또한 생체 내에서의 거동에 대한 독성을 포함한 여러 가지 한계가 존재한다. 따라서, 조영 방법에 따른 다양한 무기나노입자 조영제는 높은 신호세기, 독성 등 조영제로서 갖추어야 할 기본적인 특성 뿐 아니라, 목적에 맞는 생체 내 거동 등에 관한 충분한 기초연구가 병행되고 임상에서 증명되는 과정이 선결 요건으로 보인다. 금속 무기나노입자 소재는 기존의 유기물 소재로는 적용이 어려운 광열치료, 자기온열치료 등이 가능하도록 해준다. 특히, 자기온열치료는 이미 FDA 허가를 득한 선례가 있는 산화철 나노입자를 이용하는 경우이기 때문에 비교적 독성 문제에 대한 우려가 낮다. 이러한 가능성에도 불구하고 교류자기장을 이용한 암세포 사멸 등의 종양치료에 효과적으로 적용하기 위해서는 무엇보다 향상된 범위에서 자성 나노입자를 조절할 수 있는 특화된 magnetic field gradient가 필요하고 나노입자의 구조와 크기 생체 내에서의 이동을 조절할 수 있는 다양한 기술이 요구된다. 나노물질을 이용한 다양한 임상학적 진단방법도 생명공학분야에서 기존 진단기술에 비해 상대적으로 측정 감도가 크게 향상 되었으나, 보다 복잡한 생체시료(blood, urine, serum 등)에 간편하고 손쉽게 적용할 수 있는 방법으로 진화해야 할 것으로 보인다. 이와 더불어 진단타겟 물질의 정성 및 정량적 측정 이외에 생체물질의 활성/비활성 여부와 다른 생체물질과의 상호작용 여부를 정확하게 실시간으로 감지하고 분석할 수 있는 능력은 차후 나노입자를 이용한 생물학적 응용분야에서 해결해야 할 가장 중요한 과제이다.

COVID-19를 극복은 백신기술을 주요 기반으로 해서 이루어지게 되었다. 지질 나노입자를 이용한 mRNA 백신의 장점을 활용하고 기존의 부작용 등의 단점을 극복하기 위한 소재로서 무기나노입자 소재가 주목을 받고 있다. 특히, 여러 강한

신호를 내고 기능성을 가지면서 독성이 아주 적은 금 나노입자를 비롯하여 실리카 나노입자는 다공성과 무독성 등의 장점 때문에 RNA 백신 개발에 활용될 가능성이 높아지고 있다. 생체영상 신호 조영제와 함께 사용되어 질병의 치료와 함께 질환의 경과를 동시에 모니터링 할 수 있는 기반기술로 지속적으로 연구 개발될 것으로 사료된다.

무기나노입자 소재는 에너지 분야 응용에 태양광의 흡수율을 높이는 데 활용되는 것 뿐만 아니라, 다양한 불균일 촉매와 함께 복합구조로 활용되어 다양한 종류의 모델반응에 다양하게 적용될 것으로 보인다. 복합구조로 사용하는 경우, 촉매 구성원소들 간의 interface에서 일어나는 일들에 대한 정확한 이해와 조절이 필요해 보인다. 이를 통해 기대한 바와 같이 양자효율을 개선 시킬 수 있는 방향으로의 발전이 가능할 것이다. 앞으로 실시간 나노분석 기술을 기반으로 촉매 활성에 관한 정확한 메커니즘에 관한 연구가 많이 필요할 것이다.

콜로이드 형태의 양자점 나노입자는 우수한 발광 특성을 바탕으로 실용화 연구가 활발하다. 친환경적인 특성의 새로운 양자점의 합성 및 물리화학적 분석과 함께 더 발전된 소재 개발 및 소자 구현이 요구되고 있다. 현재 학계를 중심으로 연구가 진행이 되면서도 다양한 기업체에서도 관심을 가지고 연구와 상용화를 동시에 추진을 하고 있으므로 현재보다 미래가 더 기대되는 분야라고 할 수 있다.

란탄계 원소를 기반으로 하는 무기나노입자 소재도 발광 특성을 활용하여 태양전지용 파장 전환 소재 뿐 아니라 바이오 이미징용 프로브, 디스플레이용 형광체 등 다양한 분야에 응용연구가 진행되어 왔다. 하지만, 다양한 응용분야에 적용하기 위해서는 해결되어야 할 문제점들도 가지고 있다. 란탄계 원소는 낮은 몰 흡광계수와 매우 협소한 흡광 파장 범위를 갖기 때문에 넓은 파장대에서 사용해야 하는 태양전지용 파장 전환 소재의 적용에 적용하기 어려운 단점이 있다. 나노 입자의 구조 및 조성의 조절, 광대역 흡광 안테나의 도입, 광결정이나 프라즈모닉 구조체 도입 등을 통하여 란탄계 파장 전환 소재가 갖는 단점을 극복한다면 더욱 다양한 분야에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- (1) Kim, E. S. et al., Functionalizing Nanoparticles with Biological Molecules: Developing Chemistries that Facilitate Nanotechnology. *Chem. Rev.* 2013, 113, 1904-2074.
- (2) John. Turkevich. et al., A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday Soc.*, 1951, 11, 55-75.
- (3) Frens. G., Controlled Nucleation for the Regulation of the Particle Size in Monodisperse Gold Suspensions. *Nature Physical Science* 241, 1973, s20-22.
- (4) Oldenburg S. J., et al., Nanoengineering of optical resonances. *Chem. Phys. Lett.* 288, 1998, 243-247.
- (5) Park, J.-E, Precisely Shaped, Uniformly Formed Gold Nanocubes with Ultrahigh Reproducibility in Single-Particle Scattering and Surface-Enhanced Raman Scattering. *Nano Lett.* 2018, 18, 10, 6475-6482.
- (6) Lee, H. et al., Amino-acid – and peptide-directed synthesis of chiral plasmonic gold nanoparticles. *Nature*, 2918, 360-365.
- (7) Lin, M. et al., One-Pot Heterointerfacial Metamorphosis for Synthesis and Control of Widely Varying Heterostructured Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 9, 3383-3392.
- (8) Lee, P. C. et al., Adsorption and Surface-Enhanced Raman of Dyes on Silver and Gold Sols. *Journal of Physical Chemistry*, 86, 1982, 3391-3395.
- (9) Pyo K. et al., Ultrabright Luminescence from Gold Nanoclusters: Rigidifying the Au(I)-Thiolate Shell. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 25, 8244-8250.
- (10) Kim, Y. et al., Mechanically interlocked gold nanocatenanes. *Nature Synthesis*, 2022, 1, 649-657.
- (11) Kim, B. H. et al., Critical difference in 3D stomic structure of individual ligand-protected nanocrystals in solution. *Science*, 2020, 368 (6486), 60-67.
- (12) Kwon, S. G., et al., Colloidal Chemical Synthesis and Formation Kinetics of Uniformly Sized Nanocrystals of Metals, Oxides, and Chalcogenides. *Acc.*

- Chem. Res.* 2008, 41, 12, 1696-1709.
- (13) Massart R. et al., Monodisperse magentic nanoparticles: preparation and dispersion in water and oils. *J. Chem. Phys.* 1987, 84: 967-973.
- (14) Stöber, W. et al., Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science.* 1968. 26 (1): 62-69.
- (15) Oh, M. H. et al., Design and synthesis of multigrain nanocrystals via geometric misfit strain. *Nature*, 2020, 577, 359-363.
- (16) Elghanian, R. et al., Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distancedependent optical properties of gold nanoparticles. *Science.* 1997. 277, 1078.
- (17) Myszka, D. et al., Extending the Range of Rate Constants Available from Biacore: Interpreting Mass Transport-Influenced Binding Data. *Biophysical Journal*, 1998, 75(2), 583-594.
- (18) Cao, Y. W. et al., Nanoparticles with Raman Spectroscopic Fingerprints for DNA and RNA Detection, *Science*, 2002, 297, 1536-1540
- (19) Park, S.-J. et al., Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes. *Science*, 2002, 295.
- (20) Lim, D.-K. et al., Nanogap-engineerable Raman-active nanodumbbells for single-molecule detection. *Nat Mater*, 2010, 9 (1), 60-67.
- (21) Nam, J.-M. et al., Plasmonic Nanogap-Enhanced Raman Scattering with Nanoparticles. *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 12, 2746-2755.
- (22) Son, J. et al, Toward Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering with Plasmonic Nanoparticles: A Multiscale View on Heterogeneities in Particle Morphology, Surface Modification, Interface, and Analytical Protocols, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144, 22337-22351.
- (23) Son, D. I. Quantum dot and their applications. 2017. doi.org/10.5757/vacmac.4.4.4
- (24) Auzel, F. Upconversion and anti-Stokes processes with f and d ions in solids. *Chemical Reviews.* 2004, 104 (1): 139-73.

- (25) Park, Y. I. et al., Nonblinking and Nonbleaching Upconverting Nanoparticles as an Optical Imaging Nanoprobe and T1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Adv. Mater.* 2009, 21(44), 4467-4471.
- (26) Cho M.H. et al., A Magnetic Switch for the Control of Cell Death Signalling in In Vitro and In Vivo Systems. *Nat Mater.*, 2012, 11(12), 1038-1043.
- (27) Lee, J.-H. et al., Artificially Engineered Magnetic Nanoparticles for Ultra-Sensitive Molecular Imaging. *Nat. Med.*, 2007, 13(1), 95-99.
- (28) Kim, D. et al., Antibiofouling Polymer-Coated Gold Nanoparticles as a Contrast Agent for in Vivo X-ray Computed Tomography Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 24, 7661-7665.
- (29) Na, H. B. et al., Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents. *Adv. Mater.*, 2009, 21(21), 213-2148.
- (30) Lee, S. B. et al., Radionuclide-embedded gold nanoparticles for enhanced dendritic cell-based cancer immunotherapy, sensitive and quantitative tracking of dendritic cells with PET and Cerenkov luminescence. *NPG Asia Mater.* 2016, 8, e281.
- (31) Manzano, M.; Vallet-Regí, M. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug delivery. *Adv. Funct. Mater.* 2020, 30, 190263.
- (32) Ardeshir R. Rastinehad et al., Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *PNAS*, 2019, 116 (37), 18590-18596.
- (33) Jang, J. T. et al., Critical Enhancements of MRI Contrast and Hyperthermic Effects by Dopant-Controlled Magnetic Nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48 (7), 1234-1238.
- (34) Kim, M. et al., Plasmonic Photothermal Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv. Science*, 2019, 6(17), 1900471.
- (35) Cheong, J. et al., Fast detection of SARS-CoV-2 RNA via the integration of plasmonic thermocycling and fluorescence detection in a portable device. *Nat. Biomed. Eng.* 2020, 4, 1599-1167.

- (36) Trivedi M. Titanium Dioxide in Sunscreen. IntechOpen. 2017, DOI: 10.5772/intechopen.68886.
- (37) Atwater, H. A et al., Plasmonics for Improved Photovoltaic Devices. *Nat. Mater.* 2010, 9, 205-213.
- (38) Ueno, K. et al., Solid-State Plasmonic Solar Cells. *Chem. Rev.* 2018, 118, 2955-2993.
- (39) 안광진, 금속나노입자를 이용한 촉매 연구, *화공학회 기술정보지*, 2017, 35(5), 524-528.
- (40) Neumann, O. et al., Solar Vapor Generation Enabled by Nanoparticles. *ACS Nano* 2013, 7, 1, 42-49.1
- (41) 손재성, 나노입자 기반 열전 소재 연구 동향. *화공학회 기술정보지*, 2017, 35(5), 520-523.
- (42) Hicks, L. D. et al., Effect of quantum-well structures on the thermoelectric figure of merit. *Phys. Rev. B*, 1993, 47. 12727.
- (43) POMERANTSEVA E. et al., Energy storage: The future enabled by nanomaterials. *Science*. 2019. 336(6468), DOI: 10.1126/science.aan8285.
- (44) Gogotsi, Y. et al., What Nano Can Do for Energy Storage. *ACS Nano* 2014, 8, 6, 5369-5371.
- (45) 박종남, 반도체 나노입자(양자점) 기반 발광소자 연구 동향, *화공학회 기술정보지*, 2017, 35(5), 514-519.
- (46) Choi, J.-H. et al., Exploiting the colloidal nanocrystal library to construct electronic devices. *Science*, 2016, 352(6282), 205-208.
- (47) Seo, J. et al, Nano-Bio-Computing Lipid Nanotablet, *Science Advances*, 2019, 5, eaau2124
- (48) Kim, S, Nanoparticle-based computing architecture for nanoparticle neural networks. *Science Advances*. 2020, 6, eabb3348.

제15장 계산 유기금속화학 연구 동향

박지용* · 백무현**

I. 서론

2000년대 이후 양자 계산화학을 통해 유기금속 촉매 반응을 완전히 모델링하여 촉매 반응 전 과정을 시뮬레이션할 수 있게 되었다.^{1,2} 컴퓨터는 1950년대 최초로 등장한 이후 계산 속도와 자료 저장 능력이 기하급수적으로 발전하고 있다. 양자 계산화학의 등장 이전, 분자 궤도 이론, 리간드 및 크리스탈 필드 (결정장) 이론은 배위 화합물과 고체 상태 물질의 전자 구조를 이해하는 데 기본적인 역할을 담당했다. 분자 궤도 이론은 폴링, 멀리켄 등에 의해 체계화되고 후쿠이, 호프만 등에 의해 완성되어 공유 결합의 성질을 이해하는 기본적인 이론적 틀로서 자리잡았다.³ 리간드 필드 이론은 금속 이온과 주변 리간드 간의 상호작용을 설명하여 전자적 전이와 분광학적 특성을 설명한다. 이와 함께 크리스탈 필드 이론은 리간드 환경이 금속 d-궤도 함수의 전자 구조에 미치는 영향에 초점을 맞추어 배위 화합물의 성질을 설명한다.⁴ 이러한 이론적 구조들은 무기 화합물의 행동을 이해하는 데 기반이 되었지만, 정성적인 이론으로서의 한계가 존재한다. 이에 따라 현실 세계의 시스템의 복잡성을 다루기 위해 더 포괄적이며 정량적인 접근 방법의 필요성이 대두되었다.

분자의 양자역학을 무기화학에 통합함으로써, 무기 화합물의 전자 구조와 반응성을 이해하는 데 있어 비약적인 발전이 이루어졌다.⁵ 컴퓨터의 발전과 함께 양자역학의 원리에 기반하여 분자의 전자 구조를 예측하는 양자 계산화학이 등장하고 발전했다. 하트리-폭 이론(HF), 밀도범함수이론(DFT), 후속 HF 방법들(MP2, CCSD 등) 그리고 완전활동공간 자체일관성장(CASSCF)과 같은 양자역학적 계산법들은

* 한국과학기술원 연구교수

** 한국과학기술원 교수

무기 분자 연구에서 매우 유용한 도구가 되었다.^{6,7} 이러한 방법들을 활용하여 연구자들은 분자의 구조, 공유 결합의 전자 구조, 분광학적 특성 및 반응 기작을 높은 정확도로 예측할 수 있게 되었다.

2000년대 이후 컴퓨터의 계산 속도와 저장 용량이 크게 발전하고, 밀도 범함수 이론(Density functional theory)이 널리 받아들여지며, 본격적으로 유기 화학 반응 및 유기금속 촉매 반응에 참여하는 분자 전체를 시뮬레이션하는 것이 가능해졌다.⁸ 1990년대까지 컴퓨터의 계산 속도와 저장공간의 제약으로 인해 양자 계산화학에서 다룰 수 있는 분자의 크기에 제한이 따랐다. 이에 따라 화학 반응을 시뮬레이션할 때 반응에 참여하는 분자의 크기를 줄여야 하는 한계가 있었다. 촉매 반응에 대한 완전한 컴퓨터 시뮬레이션이 가능해진 이후, 이전에는 현실화하기 어려웠던 전이금속 촉매 반응에 대한 구체적인 이해가 가능하게 되었다. 이와 함께 실험 결과를 설명하는 사후 연구 도구로서 컴퓨터 시뮬레이션을 활용하는 전통적인 양자 계산화학 연구에 그치지 않고, 현재에는 실험을 수행하기 전에 결과를 예측하고, 더 나아가 사용 목적에 최적화된 촉매를 설계하는 것이 가능한 단계에 접어들고 있다. 본 논저에서는 양자 계산화학 연구 방법을 활용한 최신 연구 동향을 정리하고 향후 컴퓨터 시뮬레이션을 활용한 유기금속 촉매반응 연구 발전 방향에 대해 논의하고자 한다.

II. 연구동향

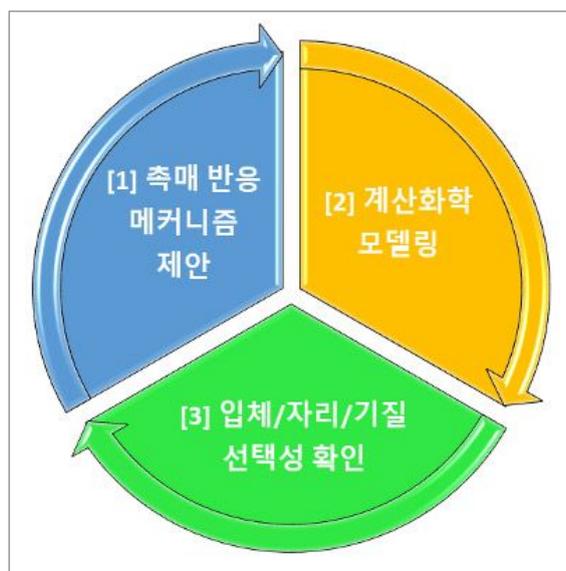
1. 현대적인 양자 계산화학의 도래

전술한 바와 같이, (2000년대 이후) 컴퓨터 기술의 진보와 양자 계산화학 이론의 발전으로 유기금속 촉매 반응의 전 과정을 시뮬레이션하는 것이 가능하게 되었다. 이전에는 컴퓨터의 계산 능력의 한계에 의한 제약 때문에 연구 대상인 촉매와 기질 중 반응에 직접 참여하는 일부만을 컴퓨터로 묘사할 수 있었다. 2000년대 이후 (1) 컴퓨터의 계산 속도와 저장 용량이 비약적으로 발전하였고, (2) 사용자 편의성이 증대된 양자 계산화학 프로그램이 대중화되었으며 [표 1], (3) 밀도 범함

수 (Density functional theory: DFT) 기반 전자구조 계산법이 널리 받아들여져 본격적으로 전체 반응 과정에 대한 컴퓨터 시뮬레이션이 가능하게 되었다.

[표 1] 양자 계산화학 연구에 사용되는 대표적인 계산 화학 소프트웨어

이름	상용/무료	웹사이트
ADF	상용	https://www.scm.com/
Gaussian	상용	http://www.gaussian.com/
Jaguar	상용	https://www.schrodinger.com/jaguar
Q-Chem	상용	http://www.q-chem.com/
Spartan	상용	http://www.wavefun.com/
GAMESS-US	무료 (academic license)	http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess
ORCA	무료 (academic license)	https://orcaforum.kofo.mpg.de/
NW Chem	무료 (open source)	https://www.nwchem-sw.org
PSI4	무료 (open source)	https://psicode.org/



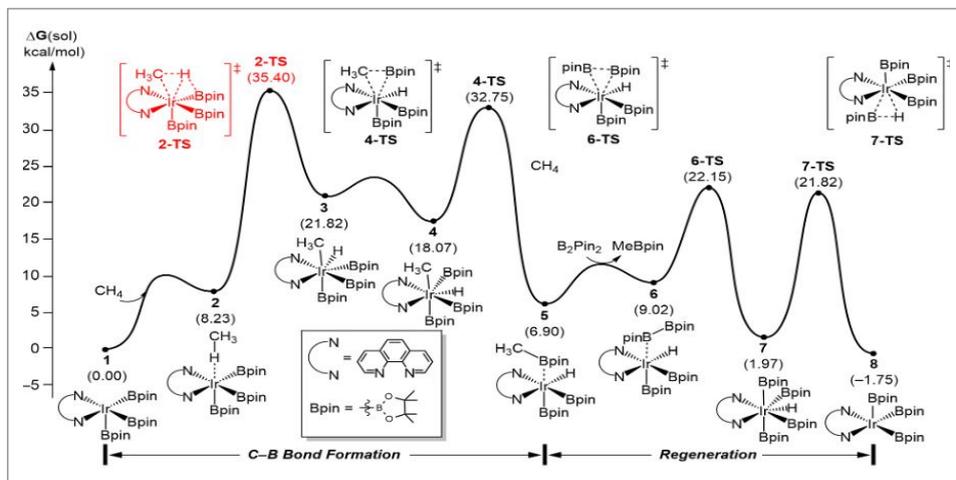
[그림 1] 계산화학 방법을 적용한 반응 메커니즘 연구 과정

양자 계산화학 연구 방법을 이용하여 유기 및 유기금속 반응의 전체 경로를 시뮬레이션할 수 있게 되었다. 아래에서는 반응 경로를 연구하고 이를 통하여 반응 메커니즘을 정량적으로 설명하고 이해하는 과정을 설명하고자 한다[그림 1]. 계산 화학 연구 방법을 적용하기에 앞서, 먼저 촉매 반응 메커니즘을 제안한다. 이때 연구자는 기존의 연구 결과들을 토대로 가능성이 높은 반응 경로들을 제안하게 된다. 그다음 계산화학 모델링을 통하여 반응 과정의 기질(reactant), 촉매(catalyst), 중간체(intermediate), 전이상태(transition state), 및 반응 생성물(product)의 구조를 예측한다. 이와 함께 각 중간체 및 전이상태의 깃스 자유에너지를 계산하고, 이를 반응 속도론과 결합하여 각 반응 단계의 속도 상수를 예측할 수 있다. 이때 정 반응과 부반응의 반응 속도 차이를 확인하여 기질, 자리 및 입체 선택성이 나타나는 이유를 확인하게 된다. 궁극적으로 계산화학 방법을 적용하여 얻은 정보를 토대로 촉매의 성질을 조절하여 활성도와 선택성을 높인 새로운 촉매를 설계할 수 있다.

2. 양자 계산화학 연구 방법을 이용한 유기 금속 촉매 반응의 이해

아래에서는 양자 계산화학 연구 방법을 적용하여 전이 금속을 포함하는 유기 금속 배위 화합물의 전자 구조 및 성질과 배위 화합물이 참여하는 화학 반응의 반응성을 이해하고 예측하는 연구 현황에 관해 설명하고 향후 연구 방향에 대해 전망해 보고자 한다. 특히 N_2 , O_2 , CH_4 등 저분자 화합물을 활성화하여 유용한 물질로 변환하는 연구와 두 분자 사이에 새로운 공유 결합을 형성하여 높은 부가가치를 지니는 복잡한 화합물을 생성하는 교차-짝지음 반응(cross-coupling reaction)에 있어 양자 계산화학 연구 방법이 적용되는 구체적인 사례들을 알아보기로 한다.

메탄(CH_4)은 주변에서 매우 흔한 분자 중 하나로서 각종 석유화학 제품의 부산물과 미생물 발효의 결과로 전 지구적으로 연간 6억 톤가량 배출되고 있다.¹⁰ 메탄은 근래 들어 지구 온난화 주요 원인 중 하나로서 알려지게 되었다. 따라서 메탄 방출량을 줄이려는 방법으로 화학적 변환을 거쳐 유용한 물질로 전환하기 위한 노력이 계속되고 있다. 그러나 sp^3 탄소와 수소 사이 강한 결합력으로 인해 이온화

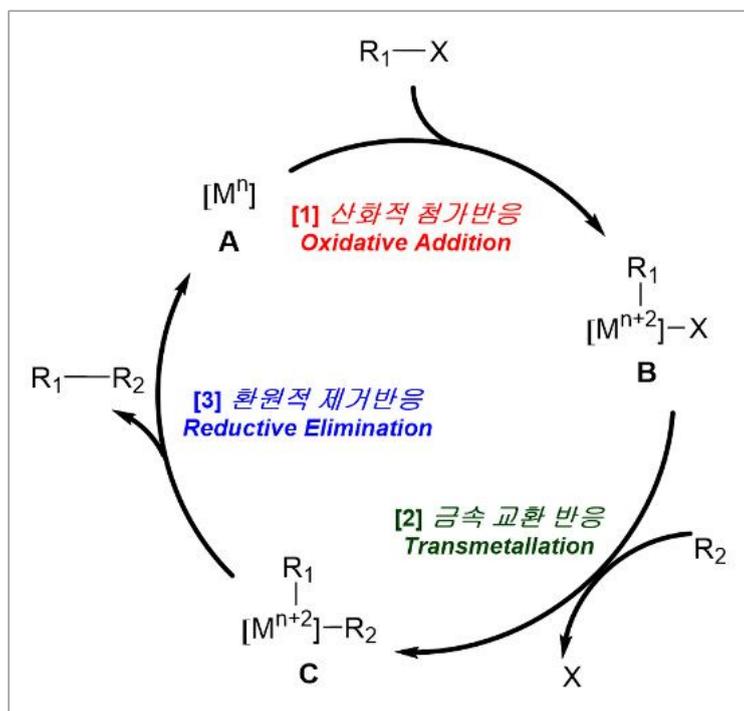


[그림 2] 이리듐 촉매를 사용한 메테인의 보릴화 반응의 반응 에너지 표면⁹

에너지가 높으며 극성이 없어 용매에 용해도가 낮은 특성 때문에 다른 화합물로 변환하기 어렵다. 메탄을 활성화하는 촉매들은 알려졌지만, 높은 온도와 압력 그리고 강산/강염기 등 높은 활성도의 첨가물을 필요로 한다. 따라서 메탄의 sp^3 C-H 결합 활성화는 촉매 화학의 중요한 연구 주제로 여겨진다. 2016년 본 연구실은 University of Pennsylvania의 Prof. Mindiola 그룹과의 공동 연구를 통하여 메테인에 보릴기를 도입하는 이리듐 촉매를 개발하였다.^{9,11} 개발된 촉매 반응은 상대적으로 낮은 150도, 3500 KPa 압력 조건에서 52%의 수율과 100회의 촉매 변환수(turnover number)를 달성할 수 있었다. [그림 2]는 밀도 범함수 계산에 기반한 이리듐 촉매를 이용한 메탄의 보릴화 반응의 에너지 표면을 나타낸다. 이를 근거로 촉매 반응 과정을 이해하게 되었다. 반응 초기 리간드 교환 반응으로 활성 촉매 1이 생성된다. 이리듐의 촉매에 메탄이 접근하여 약한 결합을 형성한 화합물 2를 형성한다. 산화적 첨가반응을 통하여 중간체 3를 형성한다. 산화적 첨가 반응 단계의 활성화 에너지는 35.4 kcal/mol로 가장 높은 활성화 에너지를 갖는 것으로 예측되며, 이는 전체 반응의 속도 결정 단계임을 의미한다. 중간체 3은 수소 음이온과 Bpin의 위치가 바뀌는 이성질체화를 거쳐 중간체 4를 만들고, 환원적 제거 반응을 거쳐(4-TS) 보릴화 메테인(MeBpin)을 얻는다. 이후 촉매 재생 단계를 거쳐 촉매 주기를 완성한다. 이 과정은 비스피나콜라토디보론(B_2Pin_2)의 산화적 첨가 반응(6-TS)과 하이드로피나코보라인을 얻는 환원적 제거 단계 7-TS로 이루어

진다.

양자 계산화학 연구 방법을 얻은 메탄의 보릴화 촉매반응 경로에 대한 이해를 바탕으로 새로운 리간드를 제안하였고 성공적인 결과를 얻을 수 있었다. 해당 촉매 반응의 속도 결정 단계인 산화적 첨가 반응 단계에서 soft Lewis acid인 이리듐의 전기적 분극을 질소 기반의 hard Lewis base인 페난트롤린 리간드가 지지하지 못할 것으로 예측할 수 있었다. 이를 토대로 해당 반응을 개선시키기 위해 페난트롤린 리간드 대신 soft Lewis acid인 인 기반 리간드(1,2-bis(dimethylphosphino)ethane, dmpe)를 사용하는 새로운 시스템을 제안하였으며, 실험적으로도 dmpe 리간드를 적용했을 때 더 높은 수율과 촉매 변환 수를 달성할 수 있었다.



[그림 3] 유기금속 촉매를 사용하는 교차 짝지음(cross-coupling) 반응의 일반적인 반응 경로

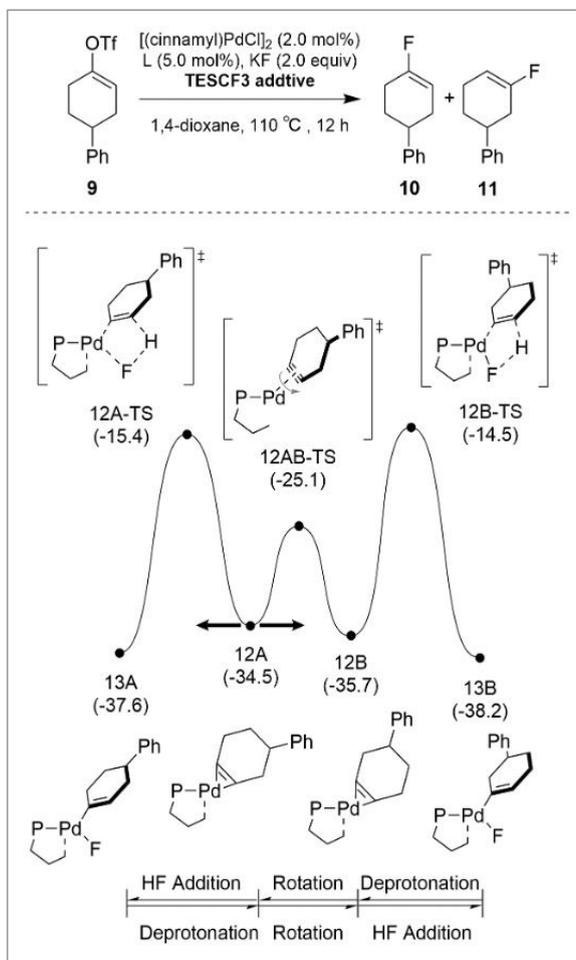
교차-짝지음(cross-coupling) 반응은 두 가지 작용기를 결합하여 C-C, C-O, C-N, C-Si, C-S 결합을 생성하여 새로운 분자를 만드는 합성법이다.¹² 이 반응을 통하여 복잡도가 낮은 작용기를 결합하여 활용도와 부가가치가 높은 화합물을 합성할 수

있다. 또 기존의 합성법과 비교할 때 합성 단계의 수를 크게 줄일 수 있으므로 편리성과 경제성이 뛰어나다 할 수 있다. 이에 따라 1980년대 이후 수많은 관련 연구가 이루어져 왔으며, 2023년 현재에도 전 세계에서 매우 활발한 연구가 진행 중이다.

[그림 3]은 교차-짜지음 반응의 일반적인 촉매 순환(catalytic cycle)을 설명한다. 첫 번째 단계로서, 유기 리간드와 배위 결합한 금속핵 A에 첫 번째 기질 R_1-X 의 산화적 첨가 반응을 일으킨다. 이 단계의 결과 금속 핵의 산화수가 증가한 중간체 B를 생성한다. 두 번째 단계에서, 두 번째 기질인 R_2 와 배위 결합한 중간체 C를 생성한다(금속 교환반응). 마지막 단계에서 환원적 제거 반응에 의해 배위 결합했던 두 기질 사이 새로운 결합이 생성되며 동시에 반응 생성물 R_1-R_2 을 얻는다.

양자 계산화학 연구 방법을 통하여 다양한 교차-짜지음 반응의 구체적인 반응 과정, 중간체의 구조와 성질, 반응 속도 및 입체/자리 선택성 선택 단계의 특성들에 관한 자세한 연구가 진행됐다. 아래 두 사례를 통해 양자 계산화학 연구 방법을 통한 유기금속 촉매 반응의 주요한 특성을 이해하는 방법을 설명하고자 한다.

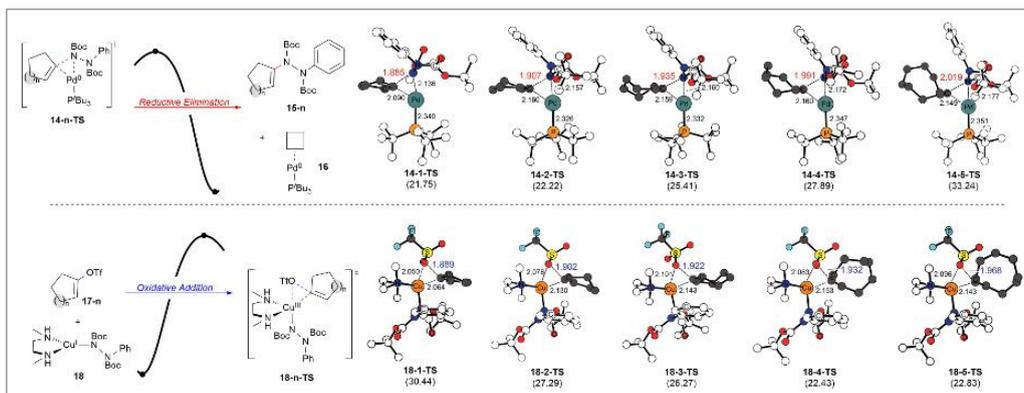
교차-짜지음 반응의 선택성을 규명하는 첫 번째 사례로서 팔라듐 촉매를 사용한 C-F 교차-짜지음 반응의 자리 선택성에



[그림 4] Pd 촉매를 사용한 C-F 교차-짜지음 반응에서 낮은 자리 선택성¹³

관한 연구를 소개하고자 한다. MIT 대학의 S. Buchwald 교수 연구실의 실험 결과에서, 바이닐 트리플레이트 9을 기질로 0가 Pd 촉매를 사용한 반응에서 10, 11 두 가지 자리 이성질체를 얻게 됨을 알게 되었다.¹³ 양자 계산화학 모델링 결과 기질이 산화적 첨가반응을 거친 중간체 12A에서 팔라듐에 배위 결합한 싸이클로헥센이 쉽게 회전하여 12B로 변환됨을 확인하였다[그림 4]. 이후 환원적 제거 단계의 활성화 에너지 차이가 없으므로 기질 회전에 의해 라선헬한 실험 결과를 얻게 됨을 이해할 수 있다. 이에 비해 사일릴트리플루오로메틸(Triethylsilyl trifluoromethyl: TESCF₃)를 당량 첨가할 경우, 촉매 리간드에 플루로메틸이 친핵 첨가반응을 일으키며, 변형된 리간드는 기질의 회전을 억제하여 높은 자리 선택성을 얻음을 알게 되었다.

양자 계산화학적 분석에 근거하여 자리 선택성을 높이는 전략을 제안할 수 있다. 첨가물의 역할은 배위 결합하는 리간드에 친핵 첨가반응을 일으켜 입체 장애(steric effect)를 통해 기질의 회전을 억제한다. 따라서 새로운 리간드를 도입하여 첨가물을 대체함으로써 자리 선택성을 얻을 수 있음을 기대할 수 있다.



[그림 5] Pd(0) 와 Cu(I) 촉매를 사용한 C-N 교차 짝지음 반응에서 기질 변화에 따른 속도 결정 단계의 활성화 에너지 변화¹⁴

교차-짝지음 반응의 선택성을 규명하는 두 번째 사례로서 한양대학교 조천규 교수 연구실과 협업을 통해 2021년 ACS Catalysis에 발표한 연구 결과를 소개하고 논의하고자 한다.¹⁴ 본 연구에서는 인돌을 포함하는 접합 고리 분자의 새로운 합성법으로 전이금속 촉매를 이용한 C-N 교차-짝지음 반응을 통한 아릴-하이드라

진 중간체를 활용하는 방법을 제안했다. 이때 팔라듐 0가 촉매는 사이클로펜틴 및 사이클로헥센과 아릴-하이드라진 사이 교차-짝지음을 유도하고, 구리 1가 촉매는 탄소수 7 이상의 큰 사이클로알켄의 반응을 촉진함을 발견하였다.

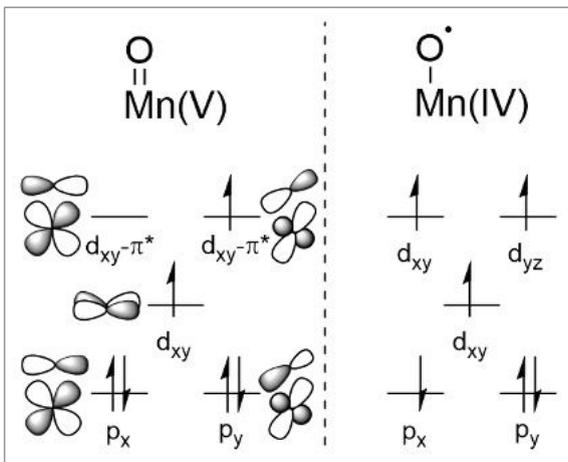
본격적인 양자 계산화학 연구를 통하여 두 촉매의 기질 선택성 차이를 설명할 수 있었다. 먼저 두 촉매에 의한 교차-짝지음 반응 전체 과정을 양자 계산화학 방법으로 분석하여 촉매 반응의 속도 결정 단계를 확인할 수 있었다. 이 결과 팔라듐 촉매 반응의 경우 환원적 제거 반응이 속도 결정 단계임을 확인하였고, 구리 촉매의 경우 산화적 첨가 반응이 속도 결정 단계임을 알게 되었다. 속도 결정 단계의 전이상태 구조를 분석하여 서로 다른 반응성의 원인을 파악하였다[그림 4]. 팔라듐 촉매의 경우 환원적 제거 반응 단계에서 사이클로알켄의 크기가 커짐에 따라 생성되는 C-N 결합의 강도가 줄어드는 경향성을 확인하였다. 반면 구리 촉매에서는 산화적 첨가 반응 단계에서 트라이플레이트 이탈 그룹과 사이클로알켄 사이 결합력이 사이클로알켄 크기에 반비례 하는 경향을 확인하였다.

양자 계산 화학적 연구 결과를 바탕으로 교차-짝지음 반응의 반응성 디자인을 위한 원리를 파악할 수 있었다. 즉, 팔라듐 0가 촉매와 같이 산화되기 쉬운 촉매의 경우 환원적 제거 단계가 속도 결정 단계가 되며, 이때 새로 생성되는 결합이 강할수록 반응성이 높아진다. 반면 구리 1가와 같이 환원되기 쉬운 촉매의 경우, 이탈기를 제거하기 쉬울수록 반응성이 높아지는 것이다.

3. 유기 금속 화합물의 전자 구조: 금속-주족 원소 결합과 리간드 비결백성

전이금속 중 주기율표의 4주기에 속하는 원소들을 포함하는 유기 금속 화합물의 경우 금속의 d-궤도에 전자를 채우는 방법에 따라 스핀 다중도(spin multiplicity) 사이 미분화(degeneracy)를 고려해야 하는 경우가 발생한다. 또한 후술할 산화-환원 비결백성 리간드를 포함하는 화합물의 경우 중심 금속의 산화수 등 화합물의 성질을 규명하는데 어려움이 따른다. 이런 경우 양자 계산화학 방법을 활용하여 실험 결과를 명확히 해석하고 연구하고자 하는 분자의 전자 구조와 반응성을 이해할 수 있다.

금속-옥소(M=O) 작용기는 산소 분자의 활성화와 알켄의 환원 등에 있어 중요

[그림 6] 망간-옥소 작용기의 전자구조¹⁵

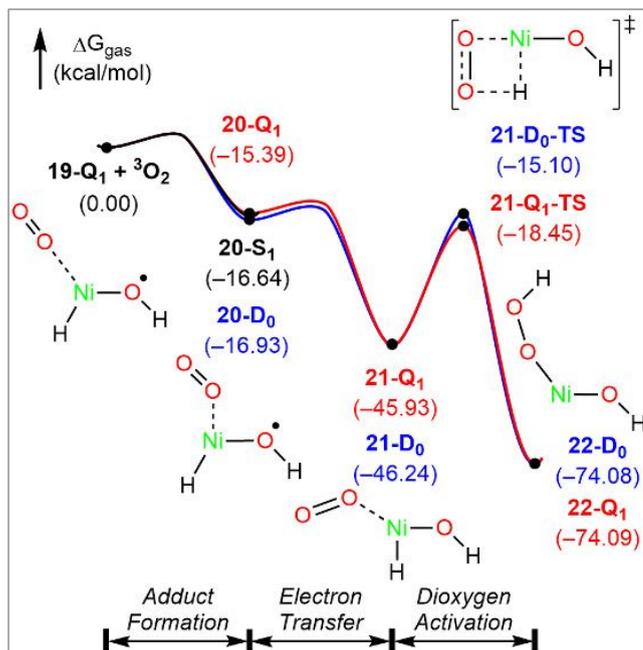
한 중간체이다. 여러 계산화학 연구를 통하여 금속-옥소 작용기의 전자 구조에 대한 이해도를 높이고 있다. 이중 망간-옥소 (Mn(V)=P) 작용기에 대하여 제일원리 계산과 밀도 범함수 계산을 비교하여 실험적으로 의미 있는 유기금속 화합물에서 망간-옥소 작용기의 스핀 다중도와 산화수를 이해할 수 있었다.¹⁵ 망간-옥소 작용기는 크게 극성 결합과 공유 결합으로

분류할 수 있으며, 극성 결합의 경우 Mn(IV)-O 에 해당하는 전자 배치를 보이며, 공유 결합일 때 일반적인 Mn(V)=O 에 해당하는 전자 구조를 나타낸다[그림 6].

산화-환원 비결백성 리간드(redox non-innocent ligand)는 금속 원자와 배위결합하는 리간드 중 산화-환원 반응에 참여하는 리간드를 말한다. 산화-환원 비결백성 리간드를 포함하는 유기 금속 화합물의 경우 반응 중 금속핵의 산화수를 결정하는데 어려움이 따르고, 이와 함께 일반적이지 않은 반응성을 나타내곤 한다. 리간드 비결백성의 잘 알려진 사례로 Cytochrome P450에 의해 유도되는 메탄의 수산화 반응을 예로 들 수 있다. 반응 중 포피린(porphyrine)에 배위결합한 3가 철 Fe(III) 과 산소 원자 사이의 이중 결합이(Fe=O) 생성되나, 철 원자의 산화수는 V가 아닌 IV로 밝혀졌다. 그 이유는 포피린이 산화되며 양이온 라디칼 상태로 바뀌기 때문임이 알려졌다.¹⁶

본 연구실에서 최근 발표한 $[\text{Ni(H)(OH)}]^+$ 를 이용한 산소 분자의 활성화 과정에 대한 연구를 통해 리간드 비결백성을 탐구하는데 양자 계산화학의 역할을 설명해 본다.¹⁷ 기존 연구 결과로 부터 산소 분자가 니켈 화합물과 결합한 후 환원되며 퍼옥소 작용기를 형성함을 알게 되었다. 그러나 하이드록시 작용기가 리간드 비결백성을 나타낼 수 있다는 점에서 산소 분자의 활성화 중간 단계의 정확한 전자 구조를 이해하는데 어려움이 따른다. 본 연구에서는 제일 원리 계산 방법인 완전 활동공간 자체일관성장 이론(CASSCF)과 후속 HF 계산 방법(CCSD(T))을 결합하

여, 분자의 구조 및 전자 구조를 연구할 수 있었다. 계산 결과로부터 산소와 니켈 원자 사이 전자 전달이 일어나기 전 하이드록시 작용기가 먼저 전자를 전달하는 중간체를 형성함을 확인할 수 있었다(그림 7). 삼중항으로 존재하는 산소와 사중항으로 존재하는 니켈 화합물이 결합하며 반응을 시작한다($19-Q_1 + {}^3O_2$). 산소 분자가 배위결합 한 결과는 열역학적으로 출열 반응이며 이중항($20-D_0$)을 포함한



[그림 7] $[Ni(H)(OH)]^+$ 화합물을 사용한 O_2 활성화 반응¹⁷

여러 스핀 다중항의 중첩일 것으로 예상된다. 전자 전달 과정을 거치면 3가 니켈-옥소($Ni(III)$ -superoxo) 화합물을 생성한다($20-Q_1$ 과 $20-D_0$). 마지막으로 산소 분자의 첨가 반응이 진행되어 퍼옥소-니켈 화합물을 얻는다($21-D_0$ 과 $21-Q_1$). 이러한 결과는 산소 분자의 활성화 과정에서 비결백성 리간드가 전자 보관소 역할을 수행하여 결과적으로 산소 분자의 환원을 촉진함을 보여준다.

4. 양자 계산화학을 이용한 생무기화학 연구

생무기화학은 생명체 내에 존재하는 금속 원자를 포함하는 효소들의 구조, 활성을 연구하고 나아가 새로운 응용 방법을 찾는 연구 분야이다. 사이토크롬 P450(cytochrome P450), 탄산 무수화 효소(carbonic anhydrase), 철-황 단백질(iron-sulfur protein) 등 생명체 내의 여러 효소들은 금속 원소를 포함하는 반응 활성자리를 지니고 있다. 이러한 효소들은 아미노산으로만 구성된 효소가 수행할 수 없는 생명 활동에 필수적인 화학 반응을 유도한다. 양자 계산화학 연구 방법을

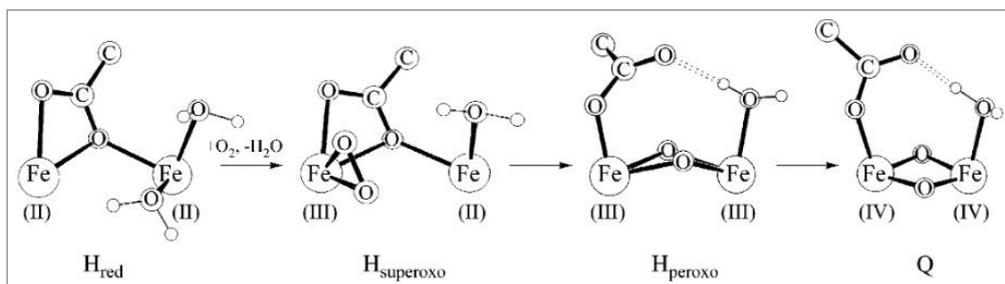
활용하여 효소내 금속 원자 주변에서 일어나는 공유 결합의 형성과 분리, 반응 과정에서 전자 전달 과정에 대한 정량적이고 구체적인 이해가 가능하게 되었다.

최근의 컴퓨터 계산 능력의 발전과 함께 금속을 포함하는 효소 반응 자리(active site)에 더 사실적인 계산 모델을 도입할 수 있게 되었다. 효소를 구성하는 전체 원자들을 양자 화학적으로 다루기에는 여러가지 기술적인 어려움이 따른다. 따라서 금속 원자 주변의 적은 수의 주족 원소들만 양자 화학적으로 다루고, 그 나머지는 간략화한 모델로 묘사하게 된다. 이러한 연구 방법을 혼성 양자역학/분자역학(Hybrid QM/MM) 계산법이라고 부른다.¹⁸ 현대적인 슈퍼컴퓨터의 발전에 따라 최근에는 금속 원자와 그 주위 100개 이상 주족 원자를 손쉽게 양자역학적으로 기술할 수 있게 되었다. 이러한 규모의 양자 역학적 모델은 2000년대 초반에는 극소수의 연구자들만이 접근 가능했던 규모의 계산 모델이다. 최신의 연구 결과들에 따르면, 이렇게 더 큰 양자역학 모델링을 도입할 때 비로소 재현 가능하며 신뢰할 만한 연구 결과를 얻을 수 있음을 보여주고 있다.¹⁹

생무기화학 연구에 있어 양자 계산화학 연구 방법을 적용하여 복잡한 반응 과정에 대한 정량적인 반응 모형을 구축하는 데 성공한 연구 중 하나는 메탄 모노옥시게나아제(Methane Monooxygenase, MMO)에 의한 메탄 수산화 효소의 반응 기작에 대한 양자 계산화학적 연구이다. 효소에 의한 메탄 수산화 반응은 1990년대 초부터 중요한 실험적 발견이 이어지며 구체적인 반응 원리에 대한 이해가 깊어져 왔다.[20] 메탄 수산화가 다양한 응용을 위해 이용될 수 있는 반응이라는 점에서 MMO의 구조와 촉매 기작에 대한 연구는 중요한 가치를 지닌다. 예를 들어 메탄 수산화 반응의 주요 생성물인 메탄올이 기체 상태의 메탄보다 저장 및 운송이 쉬우며, 다른 고부가가치 화합물을 만드는 원료로 쉽게 사용될 수 있다. 또한 지구 온난화 원인 물질인 메탄을 제거할 수 있다는 점에서 생무기화학 연구자들에게 중요한 문제로 받아들여지고 있다.

메탄 모노 옥시게나아제의 X-선 회절 결정 구조가 발견되면서 촉매 활성화되는 부위로 두 개의 철 이온으로 둘러싸인 글루타메이트 및 히스티딘 리간드가 확인되었다. 철 이온과 그 주변의 배위 구조를 포함하는 다양한 크기의 컴퓨터 모델을 사용하여 메탄 수산화 효소 반응의 메커니즘을 조사하였고, 결론적으로 널리 받아들여지는 메커니즘을 이해하게 되었다. 계산 결과, 산소 분자 (O_2)가 효소의 활성

자리에 존재하는 두 개의 철 원자 사이에 위치한 후 환원되어 형식적으로 옥실 라디칼이 된다. 이 과정에서 철 원자는 산화되어 4가 철 (Fe(IV))이 된다[그림 8]. 생성된 옥실 라디칼은 메탄 기질로부터 수소 원자를 떼어내는 것을 확인하였다.²² 이러한 라디칼로이드 옥실 (oxyl radical)이 반응에 관여함으로써 화학적으로 대단히 안정적인 메탄의 C-H 결합이 어떻게 활성화되는지 직관적으로 이해할 수 있는 개념을 제시하게 되었다.



[그림 8] 철 원자 두개를 포함하는 메탄 모노 옥시게나아제의 활성자리에서 산소 분자의 활성화 과정²¹

5. 양자 계산화학을 적용할 때 고려할 점들

살펴본 바와 같이 지난 20여 년간 양자 계산화학에 기반한 유기 금속 촉매 화학 연구는 괄목할 만한 성장을 이루었다. 이전까지 소수의 이론 화학자의 전유물이었던 계산화학 연구 방법은, 최근 들어 다양한 배경을 지닌 여러 연구자가 손쉽게 적용할 수 있는 연구 도구가 되었다. 또한 밀도 범함수 이론을 포함한 최신의 이론적인 도구와 현대적인 고성능 컴퓨터를 결합하여 복잡한 촉매 반응 전 과정을 시뮬레이션 할 수 있게 되었다. 이러한 발전에 힘입어, 그간 실험적 사실을 확인하고 설명하는 도구였던 양자 계산화학 연구 방법을, 실험을 설계하고 결과를 예측하는 도구로서 적극적으로 사용하려는 시도들이 다수 등장하고 있다. 아래에서는 이와 같은 양자 계산화학에 기반한 연구를 시작하기 앞서 주의해야 할 점들에 대하여 논의하고자 한다.

분자 구조에 대한 이해: 큰 리간드를 포함하는 촉매, 올리고머 등 구조적 복잡

도가 높은 기질 분자등 구조적인 자유도가 높은 분자들의 반응을 연구하면 분자 구조에 대하여 충분한 고민이 필수적이다. X-선 회절법의 등에 의한 연구 하고자 하는 분자의 구체적인 의한 구조 정보는 반응을 모델링하는데 유용한 출발점이 된다. 이와 함께 시뮬레이션과 유전 알고리즘을 활용한 분자 구조 예측 방법이 개발되어 양자 계산화학 연구자들 사이에 널리 사용되는 추세이다(CREST).²³

적합한 양자화학 계산 방법 선택: 유기 금속 촉매 반응을 다루는 상당수의 연구 논문에서 B3LYP와 M06 등의 정확성과 유용성이 잘 알려진 밀도 범함수를 사용하고 있다. 특히 Axel Becke 가 개발한 B3LYP^{24,25}와 Truhlar 등이 개발한 M06²⁶ 등은 계산량 대비 정확도와 신뢰성이 높으므로, 여러 유기 금속 촉매반응 연구에 성공적으로 적용됐다.²⁷ 최근에도 더 정확한 밀도 범함수를 개발하기 위한 노력이 지속되고 있으며, 특히 유기 금속화학 문제에 최적화된 밀도 범함수가 꾸준히 개발되는 중이다. 그러나 B3LYP과 M06 이외에 금속 종류에 구애받지 않고 광범위하게 쓰일 수 있으며 신뢰성이 높은 밀도 범함수는 분명히 알려지지 않았다. 따라서 해결하려는 문제에 따라 적절한 밀도 범함수를 선택하기 위해서는 이전 연구에 대한 충분한 고찰이 반드시 전제되어야 한다. 전자 구조에 대한 계산에 더하여 예측의 정확도를 향상하는 추가적인 보정을 고려할 수 있다. 비공유 상호작용을 더 정확하게 기술하는 Grimme의 경험론적 분산력 보정(D3 correction) 및 counterpoise 보정을 적용할 때 더 정확한 분자간 비공유 결합 에너지를 예측할 수 있다.^{28,29} 분자의 크기가 커질수록 분자내 그리고 분자 사이 비공유 상호작용이 분자 구조와 반응에 더 큰 영향을 미친다. 따라서 비공유 상호작용을 더 정확히 기술하기 위한 보정들을 적극적으로 적용하는 것을 권장하고 있다.

한편 전술한 리간드 비결백성의 예에서와 같이, 전자 구조에 다중참조(multi-reference) 성질이 두드러지게 나타날 경우, 일반적인 밀도 범함수 방법으로는 서로 다른 고유 상태를 구별하지 못하는 한계가 있다. 이 경우 완전활동공간 자체일관성장 이론(complete activate space self-consistent field, CASSCF) 와 같은 제일원리 계산법을 고려할 수 있다.³⁰ 그러나 제일원리 계산법은 연구자의 계산법에 대한 충분한 경험과 연구하는 분자의 전자 구조와 반응에 참여하는 활성 오비탈에 대한 사전 지식을 요구한다는 점에서 면밀한 주의를 요구한다.

열역학적 인자들에 대한 고민: 촉매 반응의 각 단계의 활성화 에너지를 예측하

는 것은 촉매 화학 반응의 반응성 예측에 있어 가장 중요한 요소가 된다. 균질 상 반응과 관련하여 실험과 직접 연관 지을 수 있는 계산량은 깁스 자유에너지(ΔG)이며, 여기에는 분자의 전자적 에너지와 함께 양자역학적 영점 에너지 (zero-point energy), 병진-회전 에너지(trans-rotational free energy) 및 용매화 에너지(solvation free energy)에 대해 고려해야 한다. 또한 경우에 따라 촉매의 비활성 상태(resting state)의 구조와 열역학적 자유 에너지를 계산 모델에 도입하여야만 반응 정확한 활성화 에너지를 구할 수 있다.²

실험과 이론 연구의 건설적 통합: 마지막으로 실험 연구자와 이론 연구자 사이 상호작용의 중요성을 강조하고자 한다. 양측이 서로의 결과를 이해하고자 노력해야 하며, 또한 각자 연구 방법의 한계를 인정하는 자세가 필요하다.

참고문헌

- (1) Ahn, S., Hong, M., Sundararajan, M., Ess, D. H. & Baik, M.-H. Design and Optimization of Catalysts Based on Mechanistic Insights Derived from Quantum Chemical Reaction Modeling. *Chem. Rev.*, 2019, 119, 6509-6560
- (2) Ryu, H. et al. Pitfalls in Computational Modeling of Chemical Reactions and How To Avoid Them. *Organometallics*, 2018, 37, 3228-3239
- (3) Albright, T. A., Burdett, J. K. & Whangbo, M.-H. *Orbital Interactions in Chemistry*. John Wiley & Sons, 2013
- (4) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 7th Ed.*, John Wiley & Sons, 2019
- (5) Solomon, E. I., Scott, R. A. & King, R. B. *Computational Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2013
- (6) Dykstra, C., Frenking, G., Kim, K. & Scuseria, G. *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*. Elsevier, 2005
- (7) Pople, J. A. Quantum Chemical Models (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, 1999, 38, 1894-1902

- (8) Becke, A. D. Perspective: Fifty Years of Density-Functional Theory in Chemical Physics. *J. Chem. Phys.*, 2014, *140*, 18A301
- (9) Ahn, S. et al. Rational Design of a Catalyst for the Selective Monoborylation of Methane. *ACS Catal.*, 2018, *8*, 10021-10031
- (10) Saunio, M. et al. The Global Methane Budget 2000-2017. *Earth Syst. Sci. Data*, 2020, *12*, 1561-1623
- (11) Smith, K. T. et al. Catalytic Borylation of Methane. *Science*, 2016, *351*, 1424-1427
- (12) Campeau, L.-C. & Hazari, N. Cross-Coupling and Related Reactions: Connecting Past Success to the Development of New Reactions for the Future. *Organometallics*, 2019, *38*, 3-35
- (13) Ye, Y., Kim, S.-T., King, R. P., Baik, M.-H. & Buchwald, S. L. Studying Regioisomer Formation in the Pd-Catalyzed Fluorination of Cyclic Vinyl Triflates: Evidence for in situ Ligand Modification. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, 2023, *62*, e202300109
- (14) Kim, J.-Y. et al. Switching Chemoselectivity Based on the Ring Size: How to Make Ring-Fused Indoles Using Transition-Metal-Mediated Cross-Coupling. *ACS Catal.*, 2021, *11*, 12821-12832
- (15) Ashley, D. C. & Baik, M.-H. The Electronic Structure of [Mn(V)=O]: What is the Connection between Oxyl Radical Character, Physical Oxidation State, and Reactivity? *ACS Catal.*, 2016, *6*, 7202-7216
- (16) Nam, W. High-Valent Iron(IV)-Oxo Complexes of Heme and Non-Heme Ligands in Oxygenation Reactions. *Acc. Chem. Res.*, 2007, *40*, 522-531
- (17) Kim, J.-H., Buyuktemiz, M., Alıcı, G., Baik, M.-H. & Dede, Y. The Role of the Redox Non-Innocent Hydroxyl Ligand in the Activation of O₂ Performed by [Ni(H)(OH)]. *Chem. Eur. J.*, 2023, *29*, e202203128
- (18) Van der Kamp, M. W. & Mulholland, A. J. Combined Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods in Computational Enzymology. *Biochemistry*, 2013, *52*, 2708-2728

- (19) Kulik, H. J., Zhang, J., Klinman, J. P. & Martínez, T. J. How Large Should the QM Region Be in QM/MM Calculations? The Case of Catechol O-Methyltransferase. *J. Phys. Chem. B.* 2016, *120*, 11381-11394
- (20) Merckx, M. et al. Dioxygen Activation and Methane Hydroxylation by Soluble Methane Monooxygenase: A Tale of Two Irons and Three Proteins. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, 2001, *40*, 2782-2807
- (21) Gherman, B. F., Baik, M.-H., Lippard, S. J. & Friesner, R. A. Dioxygen Activation in Methane Monooxygenase: A Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, *126*, 2978-2990
- (22) Huang, S.-P., Shiota, Y. & Yoshizawa, K. DFT Study of the Mechanism for Methane Hydroxylation by Soluble Methane Monooxygenase (sMMO): Effects of Oxidation State, Spin State, and Coordination Number. *Dalton Trans.*, 2013, *42*, 1011-1023
- (23) Pracht, P., Bohle, F. & Grimme, S. Automated Exploration of the Low-Energy Chemical Space with Fast Quantum Chemical Methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, *22*, 7169-7192
- (24) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry 3. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.*, 1993, *98*, 5648-5652
- (25) Lee, C. T., Yang, W. T. & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, *37*, 785-789
- (26) Zhao, Y. & Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.*, 2008, *120*, 215-241
- (27) Lai, W., Yao, J., Shaik, S. & Chen, H. Which Density Functional Is the Best in Computing C-H Activation Energies by Pincer Complexes of Late Platinum Group Metals? *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, *8*, 2991-2996

- (28) Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S. & Krieg, H., A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.*, 2010, *132*, 154104
- (29) Liu, B. & McLean, A. D. The Interacting Correlated Fragments Model for Weak Interactions, Basis Set Superposition Error, and the Helium Dimer Potential, *J. Chem. Phys.* 1989, *91*, 2348-2359”
- (30) Carsky, P. & Urban, M. *Ab Initio Calculations: Methods and Applications in Chemistry*. Springer, 1980

제16장 천연물 전합성의 동향과 전망

한순규*

I. 천연물 전합성의 개요

1. 천연물 전합성이란?

천연물 전합성(total synthesis) 생체에서 생합성 되는 (대개는) 복잡한 구조를 갖고 다양한 생리활성을 가지는 이차대사물을 화학적으로 합성하는 연구 분야로 여러 단계의 화학반응을 통해 목표 천연물의 합성을 화학적으로 달성해나간다. 이때 모든 단계의 화학반응을 성공시켜 최종 목표 분자를 합성해야만 과제가 끝나는 학문적 특성으로 인하여 연구의 호흡이 화학의 다른 분야에 비해서 상대적으로 길다. 하지만 복잡한 구조의 천연물을 합성하는 과정은 이미 보고된 화학반응의 유용성의 가름자가 되기도 하고, 새로운 반응 개발의 동력을 제공하기도 한다. 이러한 연유로 전합성 연구를 “유기화학의 꽃”이라고 부르기도 한다.

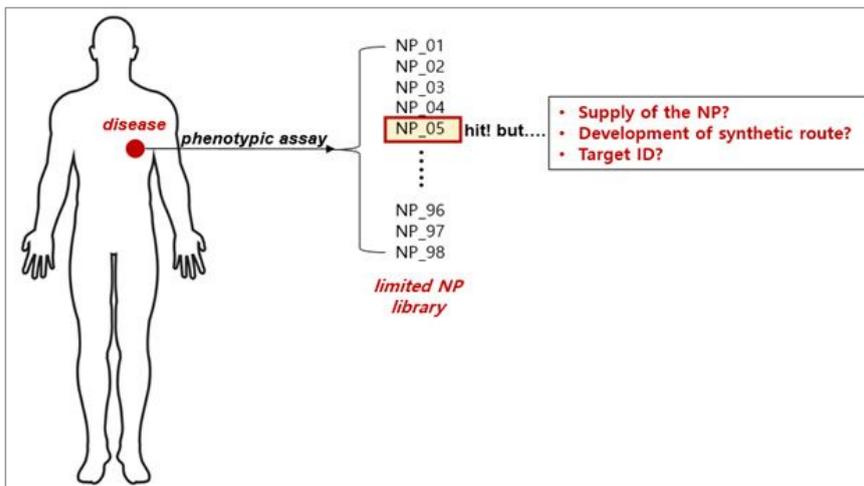
2. 천연물 전합성의 쟁점

전술한 바와 같이 천연물 전합성이라는 연구분야의 학문적 중요성에도 불구하고 일의 능률이 강조되는 현대사회에서 전합성에 대한 비판적 시각이 있는 것이 사실이다. 상당히 많은 물적 및 인적 자원이 투입되는 연구임에도 불구하고 전술한 긴 연구호흡으로 말미암아 논문 및 특허로 대변되는 학문적 결실의 생산성이 상대적으로 낮고, 무엇보다도 그 많은 노력을 들여 합성에 성공한 천연물의 후속 연구가 제대로 이루어지지 않는 문제가 제기되어 왔다. 쉽게 말해 천연물 전합성

* 한국과학기술원 화학과 교수

은 “가성비”가 좋지 않다는 비판에서 자유롭지 못했다. 국민의 시선에서 그 많은 연구비와 노력을 들여서 천연물을 합성했으면 그를 통한 신약개발이 이루어지는 등의 삶의 질을 직접적으로 향상시킬 수 있는 가시적인 성과를 기대하게 되는데 그 동안 천연물 합성 연구자가 그런 기대에 부응하지 못한 것도 일부분 사실이다.

역사적으로 천연물은 신약개발 프로세스에서 매우 중요한 위치를 차지해 왔다. 천연물은 일반적인 합성화합물 라이브러리보다 높은 분자량과 sp^3 탄소 함유량을 보인다. 특히 다환천연물(polycyclic natural product)의 경우 구조적 단단함으로 말미암아 항암제 및 감염병 치료제 개발 분야에서 합성화합물 라이브러리가 도달하지 못하는 생리활성을 보여왔을 뿐만 아니라 효소활성 포켓을 넘어 다양한 단백질-단백질 상호작용(PPI) 혹은 단백질-핵산 상호작용(PNI)을 표적 하는 것이 가능하다. 일례로 1981년부터 2019년 사이 미국 FDA에 승인된 185개의 저분자 항암제 중 120개가 천연물, 천연물 유도체, 혹은 천연물의 약물작용발생단(pharmacophore)을 포함하는 합성화합물이었다.¹ 하지만 천연물을 기반으로 한 신약개발은 현실적인 어려움이 있다. 우선 그 구조적 복잡성과 물질 확보의 어려움으로 말미암아 대 단위 천연물 라이브러리를 구축하기 힘든 문제가 있다. 구조가 특정된 천연물의 약학적 활성을 찾는 것 또한 쉽지 않은 일이다. 또 세포실험 단계에서 표현형 스크리닝(phenotypic screening)을 통해 약효를 가지는 천연물을 특정하더라도 그 천



[그림 1] 천연물 기반 신약개발의 어려움

연물의 표적 발굴(target identification, target ID)의 어려움은 신약개발의 큰 장애 요인이었다[그림 1].

천연물 전합성 학자의 입장에서조차 어렵게 합성한 천연물을 통한 신약개발 연구는 제한적이었다. 특정 단백질 혹은 생체시스템에 대한 어세이 시스템을 갖춘 연구자에게 천연물을 보내 생리활성을 테스트하는 수준의 활용이 대부분이었다. 하지만 합성 천연물이 무작위로 테스트한 표적에 대하여 생리활성을 가질 확률은 극히 낮을 수밖에 없다. 따라서 이미 약학적 연구가 활발히 진행된 천연물을 합성하지 않는 이상, 천연물 합성 연구와 신약개발 사이에는 상당한 괴리가 있어 왔다.

3. 천연물 전합성과 천연물의 표적단백질 발굴

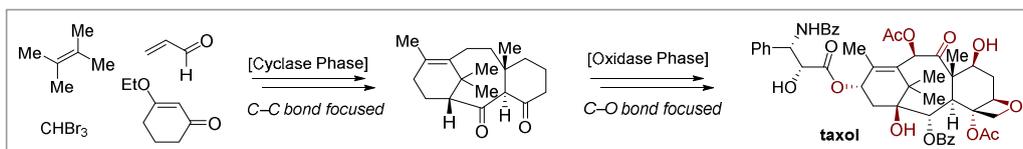
저분자 화합물의 표적단백질을 발굴하기 위한 다양한 기술들이 개발되었다. 특히 표적을 발굴하고자 하는 저분자 화합물에 다양한 작용기를 달아 이를 탐침자(probe)로 활용하는 다양한 기법들이 개발되었다. 친화도 기반의 탐침자를 이용한 방법(affinity-based pull-down), 친화도 및 광결합을 이용한 탐침자 이용과(photoaffinity-based probe), 생리 활성 물질과의 경쟁을 통한 가시화 방법(fluorescence difference In two-gel electrophoresis), 그리고 활성도 기반의 탐침자를 이용한 방법(activity-based protein profiling)등이 개발되었다. 최근 이와 같은 표적단백질 발굴 기술을 천연물에 적용하여 천연물 기반 탐침자를 합성하여 표적단백질 발굴에 사용하는 몇몇 연구가 보고되었다. 구조적으로 복잡한 천연물의 전합성 경로를 구축함으로써 화합물의 다양한 부위에 작용기를 달 수 있는 여지가 생겼고, 표적에 대한 생리활성을 유지하는 천연물 기반 탐침자의 합성이 가능하게 되었다. 본 전합성 연구의 동향과 전망에서는 최근 이루어진 전합성에 기반한 천연물 탐침자 합성을 통해 표적단백질을 발굴한 최신 연구를 소개하고자 한다. 아울러 천연물 기반 탐침자 합성과 더불어 전합성 연구의 트렌드를 반영한 예시를 소개하고자 한다. Portimine A와 B의 연구사례에서는 두 단계 합성전략을, cepafungin I의 연구사례에서는 생축매를 통한 합성전략을, 마지막으로 ainsliatrimmer A의 연구사례를 통해서 이합체 천연물의 합성에 대해서 소개하고자 한다.

II. 천연물 전합성 기반 표적단백질 발굴의 연구동향

1. Portimine A와 B의 연구사례

1) 두 단계 합성(two-phase synthesis)

터펜(terpenes)의 생합성에서는 다이메틸알릴 피로인산(DMAPP, dimethylallyl pyrophosphate)과 아이소펜테닐 피로인산(IPP, isopentenyl pyrophosphate)을 빌딩 블록으로 제라닐 피로인산(geranyl pyrophosphate, C10), 파네실 피로인산(farnesyl pyrophosphate, C15), 제라닐제라닐 피로인산(geranylgeranyl pyrophosphate, C20) 등의 선형의 생합성 중간체가 만들어지고, 이 선형의 중간체가 생합성 효소의 작용으로 천연물의 탄소 골격을 합성하는 고리화 단계(cyclase phase)를 거친다. 이렇게 얻어진 탄소 골격체는 다양한 효소에 의한 산화단계(oxidase phase)를 거쳐서 최종 천연물로 생변환된다. Phil Baran 교수는 터펜의 두 단계 생합성 논리를 화학합성에도 적용하는 두 단계 합성 전략을 제시하였다.² 이와 같은 두 단계 천연물 합성 전략은 그간 개발된 다양한 산화 방법론의 개발이 있었기에 가능하다는 측면에서 시대정신을 잘 반영한다. 최근 Baran 연구실에서는 FDA 승인 항암제인 taxol을 두 단계 합성 전략을 통해 합성해낸 바 있다[그림 2].³



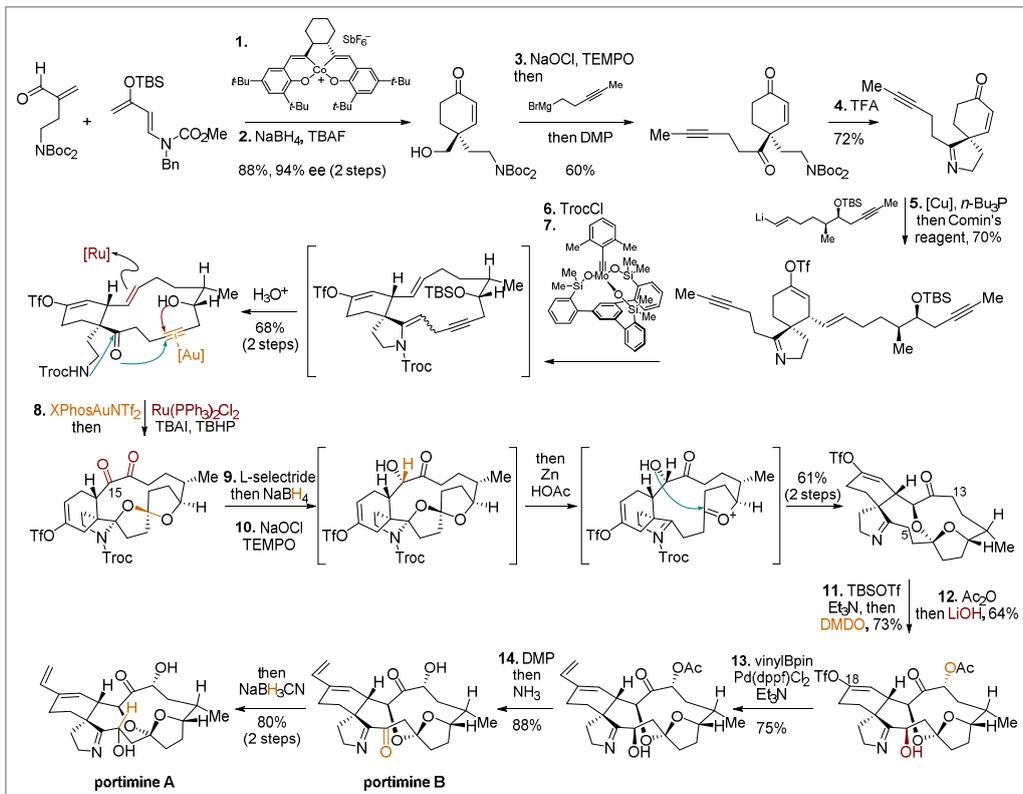
[그림 2] Baran 연구실의 두 단계 합성을 통한 Taxol의 전합성³

2) Portimine A와 B의 전합성

Baran 연구실은 두 단계 합성 전략을 통해 portimine A 및 B의 전합성을 보고하였다[그림 3].⁴ 합성은 에날 유도체와 Rawal의 다이엔 간의 비대칭 Diels-Alder 반응으로 시작되었다. 이 화합물은 선형의 Grignard 친핵체의 알데하이드 작용기로서의 1,2-첨가반응과 선형의 유기구리 화합물의 입체 장애가 덜한 쪽으로의 1,4-콘

주게이션 첨가반응을 통해서 최종 천연물의 모든 탄소를 포함하는 화합물로 변환되었다. 이 화합물의 이민 작용기를 Troc 보호기로 막은 후 얻어진 양쪽 말단에 메틸화된 아세틸라이드 작용기를 포함하는 화합물은 Alois Fürstner 연구실에서 개발된 알카인의 고리닫힘 상호 교환 반응(ring closing metathesis)을 통해서 거대 고리구조 화합물로 변환할 수 있었다.⁵

얻어진 거대고리 화합물은 산 처리를 통해 알켄 작용기와 알카인 작용기를 갖는 케톤 화합물로 변환되었다. 분자 내 알카인 작용기는 금속매하에서 스파이로케탈 작용기로 변환되었고, 알켄 작용기는 루테늄 촉매와 부틸하이드로퍼옥사이드가 더해진 반응조건에서 다이케톤 구조로 변환되었다. C15의 케톤 작용기를 입체 선택적으로 환원시킨 후 해당 중간체를 아연과 카복실산으로 처리한 결과 Troc 작용기가 떨어지면서 스파이로케탈 구조가 풀려 이민과 옥소카베늄 이온을 포함하는 중간체가 형성되었고, C15에 위치한 하이드록실 작용기가 해당 옥소카베늄

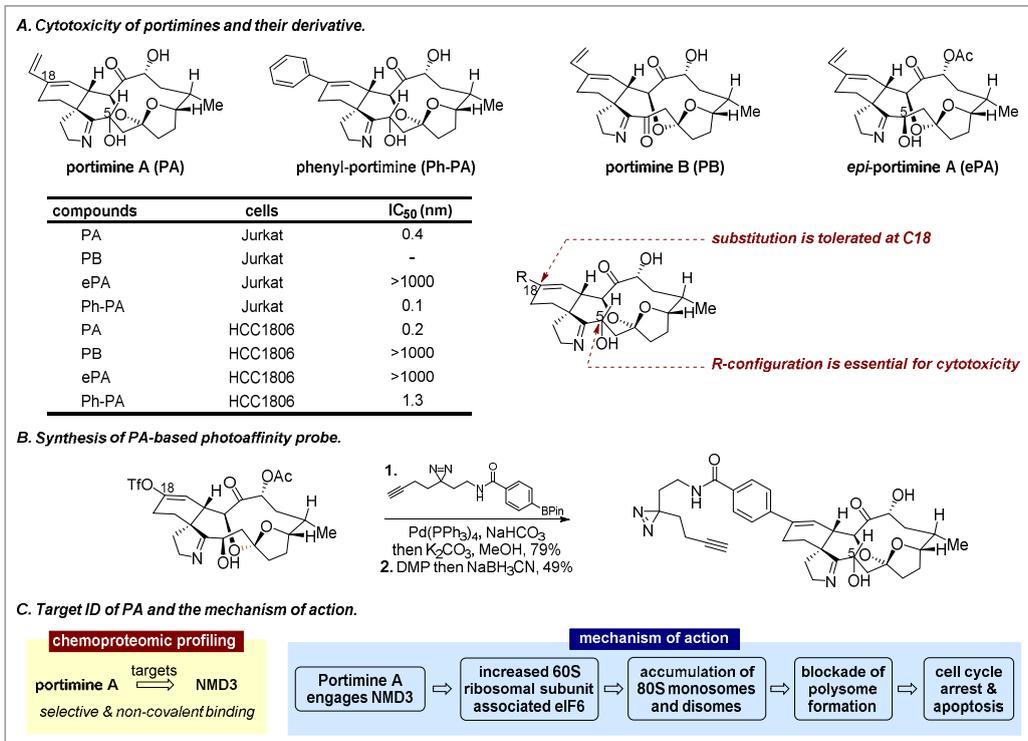


[그림 3] Baran 연구실의 portimine A 및 B의 전합성

작용기를 공격하여 재배열된 스파이로케탈 화합물이 합성되었다. 이후에 Rubottom 산화반응과 Boekelheide 타입의 재배열 반응을 통해 C5와 C13 위치에 산화를 단행한 후에 Suzuki-Miyaura 교차 짝지음 반응을 통해서 C18에 바이닐 작용기를 도입하였다. 마지막으로 C5 하이드록실 작용기의 산화와 탈아세틸화 반응을 통해서 portimine B를 합성하고, 이어지는 C5 케톤 작용기의 입체선택적 환원 반응을 통해서 portimine A의 합성도 완성하였다.

3) Portimine A의 표적단백질 발굴 및 세포독성 기작 탐구

Portimine A의 전합성 경로의 구축은 이 천연물에 기반한 친화도 및 광결합을 이용한 탐침자의 디자인 및 합성을 가능케 하였다. 탐침자 디자인에 있어서 가장 중요한 것은 탐침자가 천연물의 생리활성을 유지하는 것이다. Baran 교수가 이끄는 연구진은 구조-활성 관계 연구를 통해 C18에 비닐 작용기 대신 페닐 작용기를



[그림 4] Portimine A의 표적단백질 발굴 및 세포독성 기작 탐구

도입해도 화합물의 세포독성이 유지된다는 사실을 관찰하였다[그림 4A]. 아울러, C5-OH 작용기의 “R”-입체화학이 생리활성에 필수적임을 알아냈다. 이와 같은 관찰을 바탕으로 알카인과 다이아지린을 포함하는 탐침자를 전합성 경로의 중간체로부터 Suzuki–Miyaura 교차짝지음 반응을 통해서 합성하였고(Figure 4B), tandem mass tags(TMT) 기반 단백질체학 분석법을 통해 portimine A가 선택적이고 비공유적인 결합 방식으로 NMD3 단백질에 결합하는 것을 밝혔다. NMD3 단백질이 60S 리보솜의 maturation에 관여한다는 사실에 주목하여 추가적인 세포실험을 통해 portimine A가 NMD3 단백질에 결합함으로써 60S maturation과 80S 모노솜의 조립에 필수적인 eIF6(eukaryotic translation initiation factor 6)이 60S 쪽에만 집중되게 하여 80S의 축적을 야기하여 폴리솜의 형성을 저해하고, 결과적으로 세포사멸(apoptosis)를 야기함을 보였다.

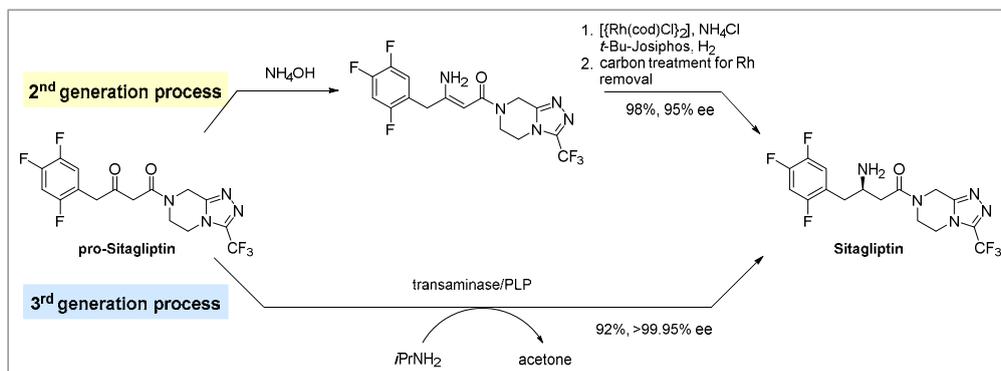
2. Cepafungin I의 연구사례

1) 생촉매를 통한 유기합성

본 챕터에서는 천연물의 화학적 합성에 대해서 집중적으로 다루고 있다. 그런데 천연물의 근원에 대해서 생각해보면 생체는 다양한 효소를 통해서 복잡한 천연물을 생합성한다. 그렇다면 생합성 효소를 화학합성에 응용할 수 있지 않을까 하는 질문을 할 수 있다. 실제로 이러한 시도는 해당 효소에 대한 어떠한 구조적 정보나 아미노산의 시퀀스 정보가 없던 100여년 전에도 시도되었다.⁶ 실제로 리파아제를 통한 이차 알코올의 반응 속도론적 분할(kinetic resolution)은 유기합성 분야에서 활발히 사용되고 있다.⁷ 생화학, 유전학, 생합성학, 화학생물학등 관련 연구분야의 눈부신 발전은 그 전에는 불가능하리라 여겨지던 유기화학 반응의 화학효소적 접근을 가능하게 하였다. 특히 2018년 Frances Arnold 교수에게 노벨상 수상의 영광을 안겨준 유도진화(directed evolution) 연구는 생촉매 개발에 큰 기여를 하였다.⁸

생촉매의 우수성을 보여준 대표적인 예로 Merck의 Sitagliptin(상품명 Januvia, 당뇨병 치료제) 공정개발을 들 수 있다.⁹ Sitagliptin의 공정화학 개발에서 가장 핵

심이 되는 문제는 어떻게 거울상 입체선택적으로 아민 작용기를 도입할 수 있는
 냐는 것이었다[그림 5]. 1세대 공정개발(본 챕터에서는 다루지 않음)에 이어 2세
 대 공정에서 Merck의 연구진은 pro-Sitagliptin을 암모늄하이드록사이드와 반응시
 켜 에나민 화합물을 얻은 뒤 직접 개발한 로둠 촉매에 기반한 비대칭 수소화 반응
 을¹⁰ 통해서 Sitagliptin의 합성 공정을 완성하였다. 2세대 공정은 1세대 공정에 비
 해서 최종 의약품 1 kg당 생산 부산물을 250 kg에서 50 kg으로 획기적으로 낮출
 수 있었고, 수용액 부산물도 완전히 제거되어 단가도 낮추면서 동시에 훨씬 친환경
 경적인 공정이었다.¹¹ 하지만 더욱 향상된 Sitagliptin의 제조공정에 대한 연구는
 계속되었고 Merck와 Codexis의 연구진은 pro-Sitagliptin을 Sitagliptin으로 한 단계
 만에 변환할 수 있는 생촉매 시스템의 개발에 착수한다. 그 결과 자연적인 트랜스
 아미네이스 효소로부터 시작하여 컴퓨터를 이용한 모델링과 유도진화 기술을 사
 용하여 최초 효소로부터 27개의 변이를 가지는 생촉매가 개발되었고, 6 g/L의 생
 촉매 농도에서 200 g/L의 pro-Sitagliptin을 92% 수율과 99.95% ee로 Sitagliptin으
 로 변환하는 공정을 개발하였다.¹² 2세대 공정에 비해 생촉매를 활용한 3세대 공
 정은 13% 높은 전체 공정 수율을 보였고, 53% 향상된 생산성을 보였다.

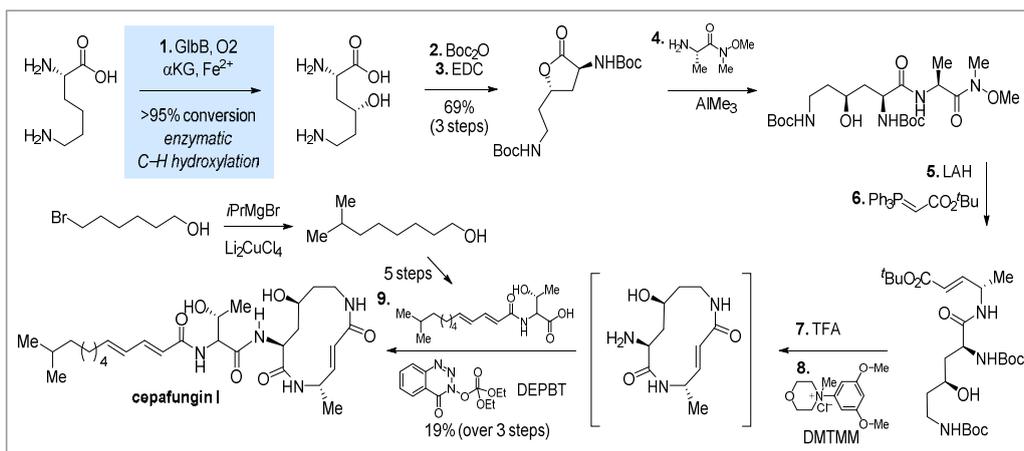


[그림 5] Merck사의 Sitagliptin 제조 공정개발

2) Cepafungin I의 화학효소 기반 전합성

Phil Baran의 연구실에서 박사학위를 받고 Frances Arnold의 연구실에서 박사후
 연구원으로 재직하였던 Han Renata 박사는 독립된 연구자가 된 후에는 생촉매를

이용한 천연물 전합성 연구를 활발히 수행하고 있다.¹³ Renata 교수가 이끄는 연구진은 2019년 glidobactin의 생합성 유전자 클러스터로부터 GlbB(lysine 4-hydroxylase) 효소의 기능적 규명을 하고 이를 생촉매로 이용하여 L-lysine으로부터 4-hydroxylysine을 입체선택적으로 합성하는 기술을 개발하였다.¹⁴ Renata 그룹의 연구진은 4-hydroxylysine을 syrbactins 천연물군에 속하는 cepafungin I의 합성 원료로 사용하여 전합성을 완성하였다.¹⁵ Cepalofungin 천연물군은 항균작용과 P388 백혈병 마우스에서 극히 높은 항암 효과를 보여 주목받는 중요한 화합물이다. Renata 그룹의 연구진은 GlbB를 GroES/EL 사폐론과 함께 발현시켰을 때 이종생산(heterologous production)의 효율이 향상됨을 관찰하였고, 6-7 g의 lysine을 1 L의 세포분쇄물(cell lysate)를 통해 전부 4-hydroxylysine으로 변환할 수 있었다[그림 6].



[그림 6] Renata 연구실의 화학효소 기반 cepafungin I의 전합성

생촉매를 통해 대용량으로 확보한 4-hydroxylysine은 아민 작용기의 Boc 보호와 EDC를 통한 에스터화 반응을 통해 γ -락톤으로 변환되었다. 이어 트라이메틸알루미늄의 존재하에서 L-alanine의 Weinreb 아마이드 유도체로 앞서 합성한 락톤 고리를 열어 아마이드 결합을 형성하고 이후 Weinreb 아마이드 작용기를 LAH를 통해 알데하이드로 환원 후 이를 Wittig 시료와 반응시켜 선형의 생성물을 합성하였다. 얻어진 화합물의 Boc 보호기의 산 조건에서의 제거 후 거대고리화 반응을 위해서 다양한 반응조건이 시도되었지만 일반적인 펩타이드 결합 조건에서는

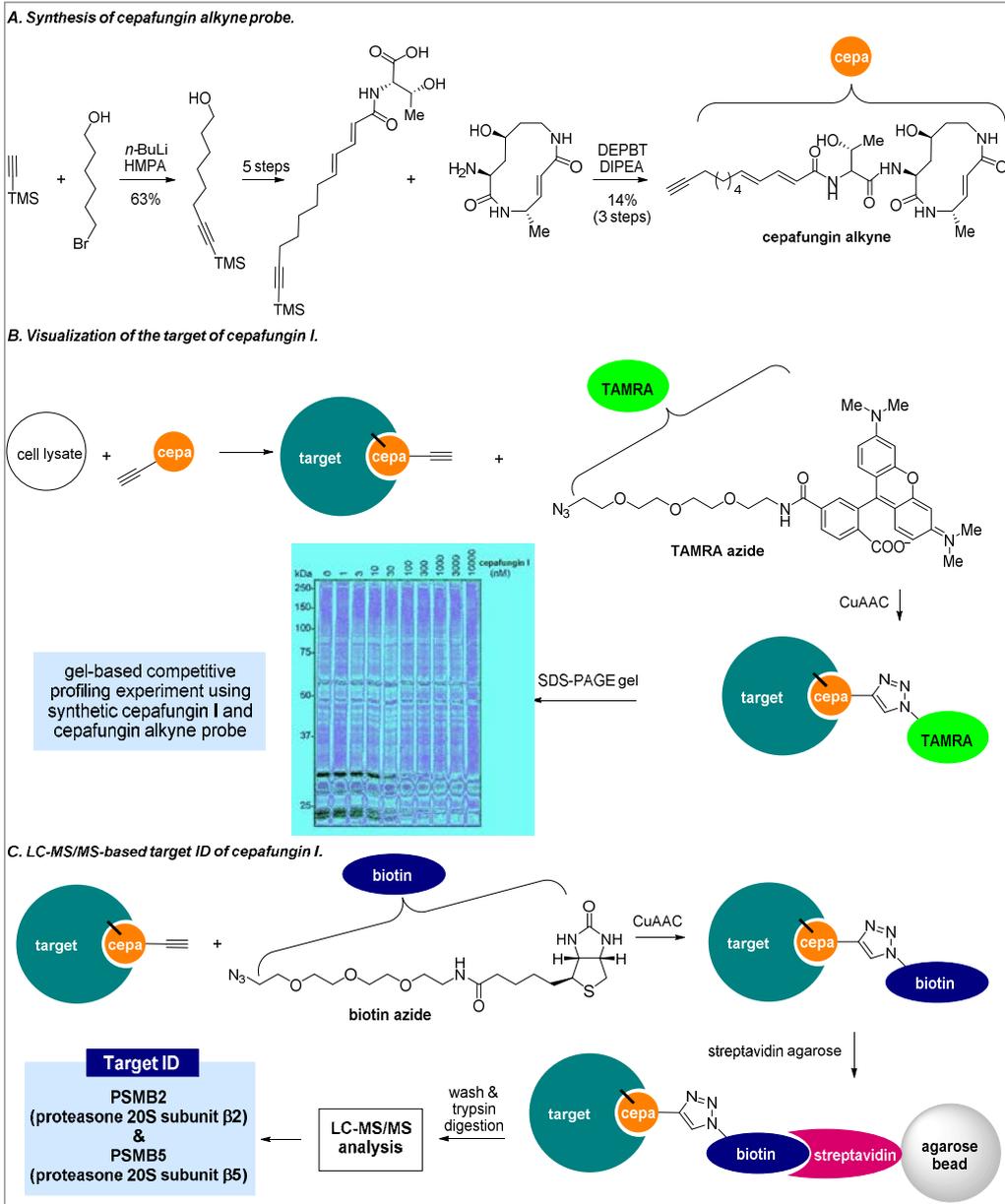
30% 내외의 수율만이 얻어졌다. 연구진의 끊임없는 탐구 끝에 DMTMM(4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride)을 통해서 거대고리 락탐을 60%의 수율로 합성할 수 있었다. 일차아민 작용기를 포함하는 거대고리 락탐 화합물은 6-bromohexan-1-ol로부터 여섯 단계를 거쳐 합성한 카복실산 유도체와 DEPBT(3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one)의 존재 하에서 아마이드 결합을 효율적으로 형성하였고 이를 통해 cefafungin I의 전합성을 완성하였다.

3) Cefafungin I의 표적단백질 발굴

Renata 그룹은 cefafungin I의 전합성 경로를 구축한 후 Alexander Adibekian 그룹과의 공동연구를 통해 합성한 천연물의 표적단백질을 규명하는 연구를 진행하였다. 이를 위하여 cefafungin 천연물의 긴 사이드 작용기 말단에 알카인 작용기를 도입한 탐침자를 합성하였다[그림 7A]. TMS 아세틸라이드를 *n*-BuLi와 반응시켜 리튬 아세틸라이드 화합물을 얻은 후 이를 6-bromohexan-1-ol과 반응시켜 알킬화된 생성물을 얻었다. 이 화합물은 5 단계를 거쳐 선형의 카복실산 화합물로 변환되었다. 이 카복실산 유도체는 앞서 합성한 거대고리락탐[그림 6]과 DEPBT 시료를 통해 펩타이드 결합 반응을 단행하여 cefafungin 알카인 화합물로 변환되었고 이는 cefafungin I의 표적단백질 규명을 위한 탐침자로 활용되었다.

합성한 cefafungin 알카인은 RPMI 8226 세포분쇄물과 반응시켜 표적단백질과의 결합을 유도하였다. 이후 반응용액을 TAMRA 아자이드 및 구리 촉매와 반응시켜 표적단백질과 결합한 cefafungin 알카인과 TAMRA 아자이드 사이의 클릭 반응을 단행하였다. 참고로 알카인과 아자이드 사이의 클릭 화학 개발에 대한 공로를 인정받아 Barry Sharpless 교수, Morten Meldal 교수, Carolyn Bertozzi 교수가 2022년에 노벨화학상을 공동수상하였다.¹⁶ 이제 표적 단백질은 cefafungin 골격 및 트리아졸을 통해 형광체인 TAMRA와 연결되었다. 반응용액을 SDS-PAGE gel을 통해 분리하고 in-gel 형광 스캐닝을 통해 분석한 결과 수개의 밴드만이 보였고 이는 cefafungin I가 상당히 높은 표적단백질 선택성을 가짐을 시사하였다. Cefafungin 알카인이 cefafungin I의 클릭 가능한 유도체로 쓰일 수 있는지 확인

하기 위하여, 젤 기반 경쟁적 프로파일링 실험이 단행되었다. 즉 RPMI 8226 세포 분쇄물을 다양한 농도의 cepafungin I와 먼저 반응시킨 후 10 μM의 cepafungin 알카인 탐침자와 반응시킨 후 전술한 TAMRA 콘쥬게이션을 단행한 후 SDS-PAGE 젤을 올렸다. 그 결과 [그림 7B]에서와 같이 몇몇 단백질만이 cepafungin



[그림 7] Cepafungin I의 표적단백질 규명

I에 대한 농도 의존성을 보였고 이는 이 천연물의 표적단백질에 대한 높은 선택성을 보여줌과 동시에 cefungin 알카인 유도체가 탐침자로 쓰일 수 있음을 의미하였다.

마지막으로 표적단백질의 정확한 규명을 위해 RPMI 8226 세포분쇄물과 cefafungin 알카인 탐침자를 반응시킨 용액을 바이오틴(biotin) 아자이드와 구리촉매하에서 클릭 화학을 통해서 반응하여 표적단백질이 cefafungin 골격체와 트라이아졸을 통해서 바이오틴과 이어진 유도체를 얻었다. 해당 유도체가 존재하는 반응용액은 스트렙타비딘(streptavidin) 아가로스를 지나게 하여 아가로스 비드에 표적단백질이 고정될 수 있게 하였다. 여러번의 세척 후 트립신 소화(trypsin digestion) 후 얻어진 단백질을 고분해 텐덤질량분석기(LC-MS/MS)를 통해 cefafungin 알카인의 표적단백질은 PSMB2(proteasone 20S subunit β 2)와 PSMB5(proteasone 20S subunit β 5)임을 밝힐 수 있었다. 실제로 추가 실험을 통해 대부분의 프로테아좀 저해제가 그렇듯 cefafungin I를 처리한 세포는 다수의 유비퀴틴화된 단백질이 축적되는 양상을 보였고, 이를 통해 세포의 기능저하 및 세포사멸이 유도되었다.

3. Ainsliatrimmer A의 연구사례

1) 이합체 천연물의 합성

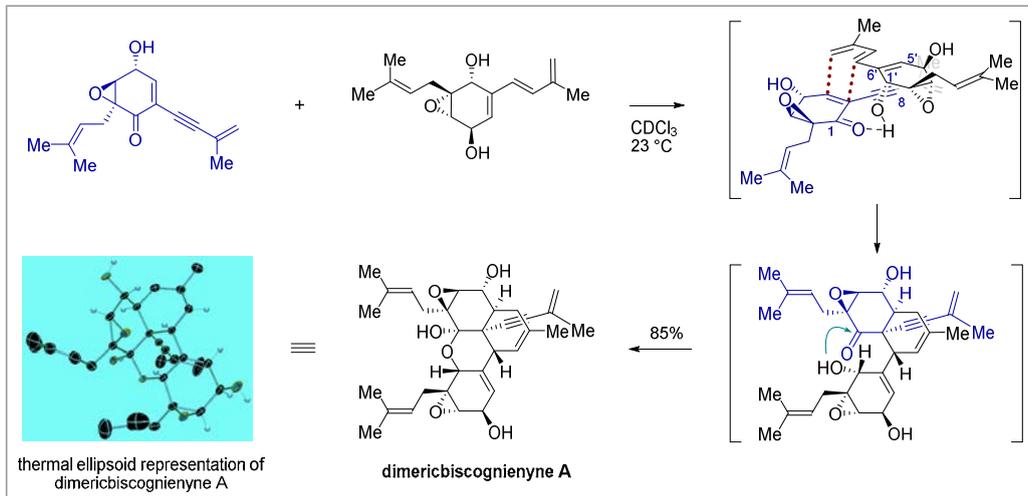
(1) 이합체 천연물 합성의 소개

생체는 한정된 생합성 자원을 가지고 최대한 다양한 이차 대사물의 다양성을 확보하는 방안으로 이합체화라는 전략을 구사한다. 즉 단위체 천연물을 다양한 방식으로 이합체화하여 생합성되는 천연물의 레파토리를 다양하게 하는 것이다. 이를 통해 환경적 스트레스 및 천적으로부터 자신을 보호하는 것이다. 하지만 합성적인 측면에서 이합체 천연물의 합성은 난이도가 아주 높다. 당장 이합체 천연물은 단위체보다 구조가 배로 복잡하기 때문에 분석에 어려움이 있고, 단위체를 어떤 방식으로 선택적으로 그리고 효율적으로 이합체화할 수 있을지가 명확하지 않은 경우가 많다. 아울러 이합체 천연물의 연구는 단위체 천연물의 대용량 확보가

가능해야만 수월하게 수행할 수 있다는 특징이 있다.

(2) Dimericbiscognienyne A의 전합성

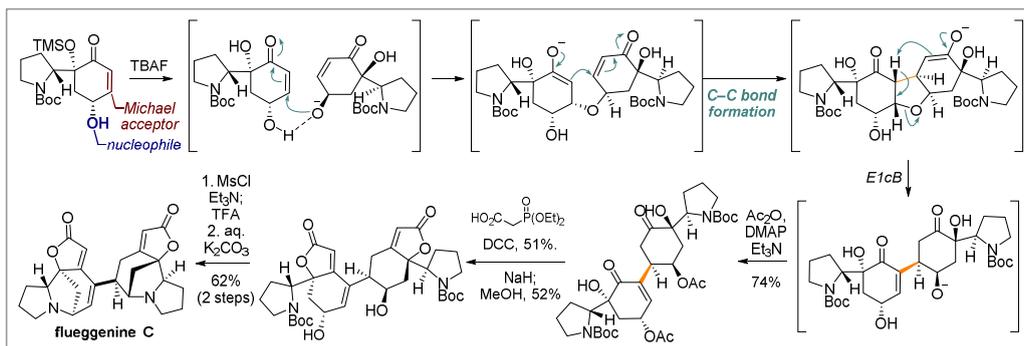
필자는 2014년 한국과학기술원에서 독립된 연구자로서 천연물 합성 관련 연구를 수행하면서 다양한 이합체 천연물의 합성에 꾸준히 관심을 가져왔다. 2018년에 필자의 연구실은 Diels-Alder 반응에 기반한 이합체화 전략을 통하여 세계 최초로 dimericbiscognienyne A의 전합성에 성공하였다.¹⁷ 그림 8에서와 같이 다이노파일과 다인이 위치 및 입체선택적으로 Diels-Alder 반응을 진행함을 보였다. 밀도범함수 이론(DFT) 기반 계산을 통해 다이노파일의 곁가지에 있는 알카인 작용기와 다인 화합물의 C5'과 C6' 사이의 알켄 작용기 사이의 π - π 상호작용과 다인의 C1' 위치의 하이드록실 작용기와 다이노파일의 C1의 케톤 작용기 사이의 수소결합이 성공적인 [4+2] 고리화 첨가반응에 중요하게 작용함을 밝혔다. 성공적인 고리화 첨가반응 후 하이드록실 작용기가 케톤에 1,2-첨가 반응을 하여 헤미아세탈 작용기를 형성하여 dimericbiscognienyne A의 합성 시퀀스가 완성되었다. 천연물의 구조는 단분자 X-선 회절 분석을 통하여 검증하였다.



[그림 8] 한순규 교수 연구실의 dimericbiscognienyne A의 전합성

(3) Flueggenine C의 전합성

필자의 연구실은 세계 최초로 분자 간 Rauhut-Currier(RC) 반응을 전합성에 적용하여 이합체 세큐리네가 천연물인 flueggenine C의 전합성을 완성하였다.¹⁸ RC 반응은 친핵체 촉매의 존재 하에서 두 Michael 수용체 사이의 탄소-탄소 결합 형성에 관한 named reaction이다. 하지만 역사적으로 RC 반응은 낮은 반응성과 입체선택성으로 말미암아 전합성에 활용한 예는 극히 드물었다. 특히 분자 간 RC 반응을 전합성에 적용한 예는 없었다. 본 연구진은 RC 반응의 근본적인 한계를 극복하고자 Michael 수용체 기질에 친핵체를 탑재하는 전략을 고안하였다. 실제로 [그림 9]에서와 같이 γ -하이드록시에는 화합물을 TBAF로 처리한 결과 γ -하이드록실 친핵체가 하이드록실 작용기의 유도작용을 통해 입체선택적으로 다른 에논 화합물에 1,4-공유제이션 첨가반응을 하였고 그렇게 하여 형성된 에놀레이트 중간체는 입체선택적으로 분자 내 텐덤 Michael 첨가 반응을 하였다. 그렇게 형성된 에놀레이트는 분자 내 탈양성자 반응을 통해서 E1cB 반응을 유도하였다. 마지막으로 반응 용액에 아세트산 무수물, DMAP 및 트라이에틸아민을 첨가함으로써 두 개의 이차 알코올이 아세틱엔하이드라이 이합체 RC 화합물을 74%의 수율로 획득할 수 있었다.



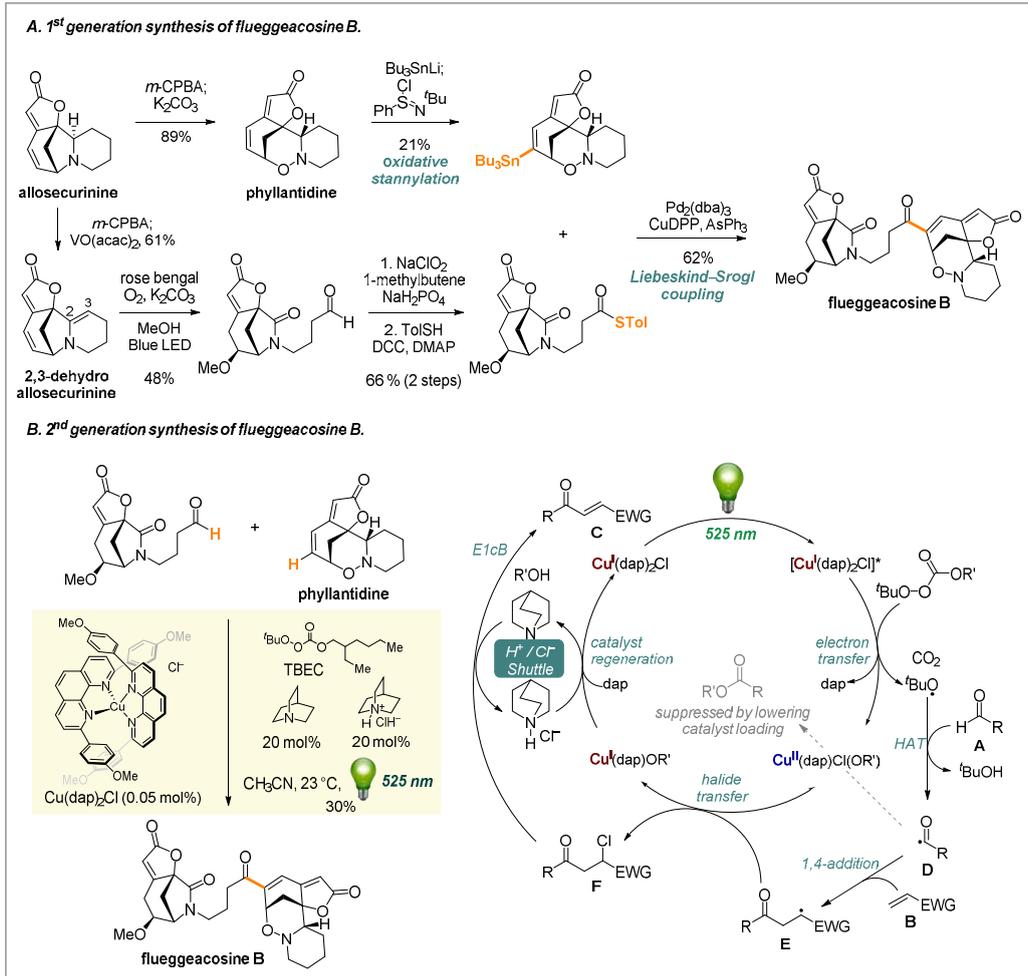
[그림 9] 한순규 교수 연구실의 가속화된 Rauhut-Currier 반응을 통한 flueggenine C의 전합성

RC 기반 이합체 화합물의 두 개의 삼차 알코올 작용기는 다이에틸포스포노아세트산 화합물과 DCC를 통해 51%의 수율로 에스터 작용기로 변환되었고 이어지는

염기 처리를 통해 분자 내 Horner–Wadsworth–Emmons 반응을 52%의 수율로 성공시킬 수 있었다. 생성물에 존재하는 두 개의 이차알콜 작용기는 트라이플루오로메탄술폰화 반응을 통해서 좋은 이탈기로 변환하였고, 이어서 트라이플루오로아세트산 처리를 통해서 Boc 보호기를 제거하였다. 마지막으로 염기 조건에서 분자 내 *N*-알킬화 반응을 통해 flueggeosine C의 전합성을 완성하였다.

(4) Flueggeosine B의 합성

본 필자가 이끄는 연구진은 높은 산화상태를 갖는 이합체 세큐리네가 천연물의 합성에도 꾸준히 관심을 가져왔다.¹⁹ 그 중 eEF2 기반 단백질 합성을 업레귤레이트하여 신경세포 분화와 신경돌기 확장을 촉진하여 신경성 퇴행질환등의 질병치료에 사용가능한 flueggeosine B의 합성에도 관심을 가졌다.²⁰ 그 결과 본 필자가 이끄는 연구진은 2022년 세계 최초로 flueggeosine B의 화학합성을 완성하였다[그림 10].²¹ 1세대 합성경로에서는 팔라듐 촉매 기반의 Liebeskind–Srogl 교차 짝지음 반응을 이합체화 반응으로 사용하였다. 우리 나라 산천에서 자생하는 광대싸리나무에서 추출한 allosecurinine을 *m*-CPBA를 통해 산화한 후 염기 처리를 한 결과 1,2-Meisenheimer 반응을 통해서 phyllantidine을 89%의 수율로 얻을 수 있었다. 그렇게 얻어진 phyllantidine에 트라이부틸틴 음이온 친핵체를 1,6-콘쥬게이션시켜 얻은 다이엔올레이트를 Mukaiyama 산화제로 산화시켜 δ -위치에 트라이부틸틴이 존재하는 phyllantidine 유도체를 합성할 수 있었다. 한편 allosecurinine은 *m*-CPBA와의 반응을 통해서 allosecurinine의 *N*-oxide 유도체를 VO(acac)₂와 반응시킨 결과 *syn*-선택적 Polonovski 반응을 유도하여 2,3-dehydroallosecurinine을 합성할 수 있었다.²² 2,3-Dehydroallosecurinine은 에나민 작용기의 산화적 탄소-탄소 결합 절단 후 생성된 알데하이드 작용기를 카복실산으로 산화시킨 후 4-메틸벤젠 사이올과의 DCC 및 DMAP 존재하에서의 커플링 반응을 통해서 싸이오에스터 화합물로 변환하였다. 그렇게 얻은 싸이오에스터 화합물은 전술한 주석 화합물과 팔라듐 촉매와 CuDPP 존재하에서 Liebeskind–Srogl 교차 짝지음 반응을 진행하여 62%의 수율로 세계 최초로 flueggeosine B의 합성을 완성할 수 있었다. 본 합성을 통해서 flueggeosine B의 입체구조를 개정하는 성과도 있었다.



[그림 10] 한순규 교수 연구실의 flueggeacosine B 합성

비록 flueggeacosine B의 합성에 성공하였지만, 1세대 합성경로가 이상적이지는 않았다. 무엇보다도 allosecurinine으로부터 유도되는 phyllantidine을 유기주석 유도체로, 그리고 2,3-dehydroallosecurinine으로부터 산화적 절단 반응을 통해서 얻어지는 알데하이드 화합물을 싸이오에스터 유도체로 변환해야 하는 것은 효율성의 측면에서 좋지 않았다. 이 문제를 해결하기 위하여 본 연구진은 아직까지 개발된 적 없는 알데하이드와 전자부족 알켄 사이의 탈수소 교차짝지음 반응을 개발하기로 하였다. 가시광선을 이용한 광촉매 및 이를 통한 라디칼 중간체의 형성을 이용한 화학은 2000년대 후반부터 본격적인 연구가 수행된 이래 비약적으로 발전한 연구분야이다.²³ 본 필자의 연구실도 온화한 조건에서 라디칼 중간체를 형성할

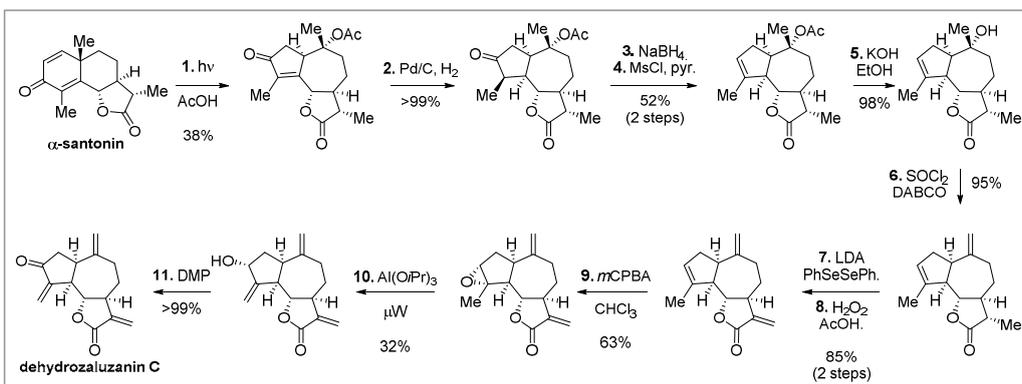
수 있다는 장점을 바탕으로 가시광선 기반 광촉매를 통한 반응 개발에 착수하였다. 수많은 가설 설정과 실험적 검증을 거쳐 2,3-dehydroallosecurinine의 산화적 절단 반응을 통해 얻은 알데하이드와 phyllantidine을 $\text{Cu}(\text{dap})_2\text{Cl}$ (0.05 mol%), TBEC, 퀴누클리딘 및 퀴누클리딘 염과 525 nm의 초록색 가시광선에서 반응시킨 결과 flueggeacosine B를 30%의 수율로 얻을 수 있었다.²¹ 본 반응의 기작은 그림 10B에 묘사되어 있다. 빛에 의해 들뜬 $\text{Cu}(\text{I})$ 촉매가 TBEC를 환원시켜 *t*-butoxy 라디칼 중간체를 형성하고, 이것이 알데하이드의 수소를 떼내어 아실 라디칼 중간체를 형성하게 된다. 아실 라디칼 중간체는 전자 부족 알켄에 Giese 반응을 통해서 첨가 반응을 하고 그렇게 생성된 라디칼 중간체는 $\text{Cu}(\text{II})$ 촉매와 할라이드 교환반응을 통해 β -클로로케톤 중간체로 변환된다. 이는 퀴누클리딘 염기에 의한 제거 반응을 통해 최종 생성물로 변환되고, 퀴누클리딘 염은 $\text{Cu}(\text{I})$ 촉매와의 리간드 교환 반응을 통해 활성화 상태의 촉매를 재생성하게 된다. 새롭게 개발한 본 반응을 통해 2세대 flueggeacosine B의 합성은 allosecurinine으로부터 4단계만에 완성할 수 있었다.

2) Ainsliatrimmer A 및 그 요소 화합물의 합성

(1) Dehydrozaluzanin C의 합성

Xiaoguang Lei 교수가 이끄는 연구팀은 세스퀴터펜 락톤의 이합체 및 삼합체 천연물의 합성에 관심을 가져왔다. 하지만 모든 이합체 및 소중합체 천연물의 연구가 그렇듯 이를 위해서는 탄탄한 단위체의 합성경로 구축이 선행되어야 했다. Lei 교수의 연구팀은 시중에서 쉽게 구할 수 있는 α -santonin을 시작물질로 dehydrozaluzanin C의 합성을 완성하였다[그림 11].²⁴ α -Santonin의 광반응을 통한 분자 재배열로 아세테이트 화합물을 38%의 수율로 얻었다. 연구진은 생성물의 에논 작용기의 촉매적 수소화 반응, 케톤 작용기의 환원, 그리고 이어지는 탈수 반응을 통해서 이중결합을 포함하는 [5.7.5] 삼환체 화합물을 얻을 수 있었다. 해당 아세테이트 화합물은 가수분해와 탈수 반응을 통해서 다이엔 화합물로 변환되었고, 락톤의 α -위치의 탈수소화 반응을 통해서 트라이엔 화합물을 합성하였다. 이 화합

물은 세 개의 치환기를 갖는 알켄 작용기의 에폭시화 반응, 에폭시 열림 수반 제거 반응, 그리고 알릴릭 알콜 화합물의 산화를 통해서 dehydrozaluzanin C로 변환되었다. α -Santonin으로부터 11 단계만에 dehydrozaluzanin C를 합성할 수 있는 효율적인 합성경로를 구축하였기에 후술할 이합체 및 소중합체 천연물의 합성이 가능하였다.



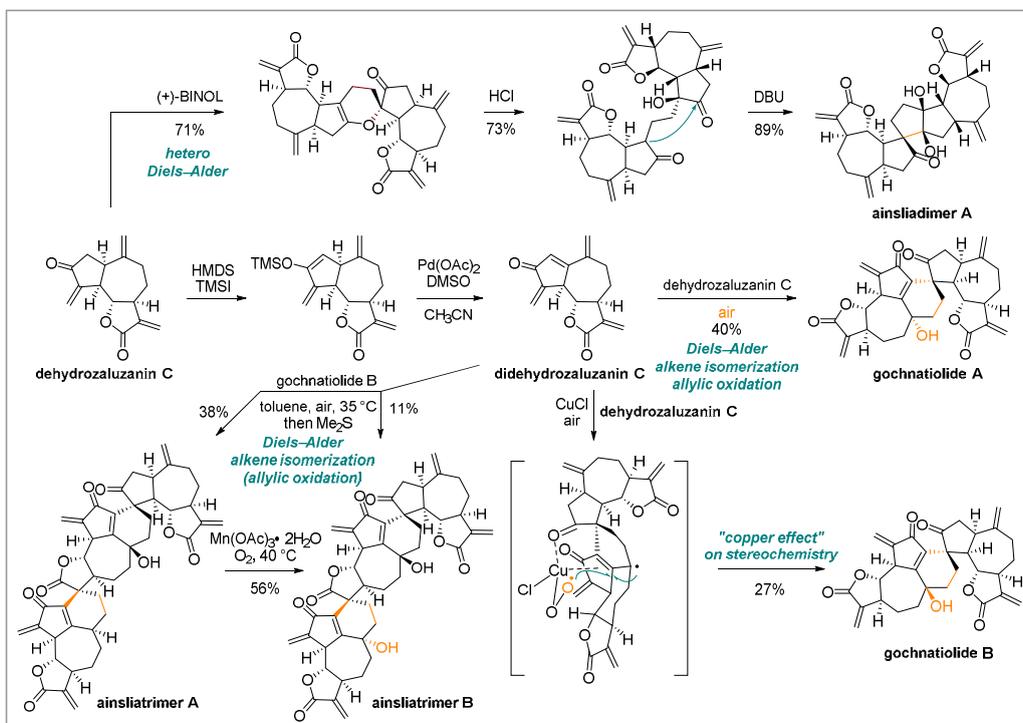
[그림 11] Lei 연구실의 dehydrozaluzanin C 합성

(2) Ainsliadimer A, gochnatiolides A, B, ainsliatrimers A 및 B의 합성

효율적인 dehydrozaluzanin C의 합성경로 구축을 바탕으로, Lei 교수가 이끄는 연구진은 우선 ainsliadimer A의 합성에 돌입하였다. 연구진은 많은 연구 끝에 dehydrozaluzanin C를 (+)-BINOL과 반응시켰을 때 헤테로 Diels-Alder 반응이 효율적으로 이루어짐을 관찰하였다. BINOL과 같은 수소 결합 주체가 없는 반응 조건에서는 극소량의 고리화첨가반응 생성물만이 형성되었다는 점은 주목할만 하다. 즉 다이노파일의 케톤 작용기의 BINOL에 의한 활성화가 반응의 성공에 필수적인 것이다. 이후 생성 화합물을 염산으로 처리한 결과 고리형태 에놀 에터 작용기의 가수분해가 이루어졌다. 이후 얻어진 다이케톤 화합물을 DBU와 반응시킨 결과 분자 내 알돌 반응을 통해서 ainsliadimer A가 89%의 수율로 얻어졌다[그림 12].²⁴

Lei 그룹의 다음 합성 목표 천연물은 gochnatiolide A였다. 이 또한 Diels-Alder 반응을 통해서 합성하고자 계획하였는데, 이를 위해서는 dehydrozaluzanin C의 케톤 작용기의 α -위치에 한 번 더 탈수소화 반응이 진행되어야 했다. 이를 위해서

연구진은 dehydrozaluzanin C의 케톤 작용기를 실릴에놀 에터 유도체로 변환한 후 Saegusa 산화 반응을 단행하였다. 해당 반응을 아세트나이트릴 용매에서 6 당량의 DMSO를 첨가하여 진행하였을 때 didehydrozaluzanin C를 효율적으로 분취할 수 있었다.²⁵ Didehydrozaluzanin C 화합물을 dehydrozaluzanin C와 반응시켰을 때 gochnatiolide A를 40%의 수율로 얻을 수 있었다. 해당 변환은 분자 간 Diels–Alder 반응, 이중 결합의 자리 옮김, 그리고 이어지는 알릴릭 산화 반응을 통해서 이루어졌다. 마지막 알릴릭 산화 반응은 삼차원적으로 방해요소가 적은 방향에서 진행되었다.²⁶ Lei 그룹은 gochnatiolide B의 합성에도 관심이 있었는데 이를 위해서는 didehydrozaluzanin C와 dehydrozaluzanin C와의 [4+2] 고리화첨가반응과 알켄 자리옮김 반응 후 알릴릭 산화반응이 입체방해가 더 큰 방향에서 이루어져야만 했다. 이 문제를 해결하기 위해 연구진은 CuCl의 존재 하에서 알릴릭 산화 반응을 단행하였다. 그 결과 케톤 작용기가 구리와 배위하여 산소 원자를 반대 방향에서 제공할 수 있었다. 이를 통해서 27%의 수율로 gochnatiolide B의 합성을 완



[그림 12] Lei 연구실의 ainsliadimer A, gochnatiolides A, B, ainsliatrimers A 및 B의 합성

성할 수 있었다.

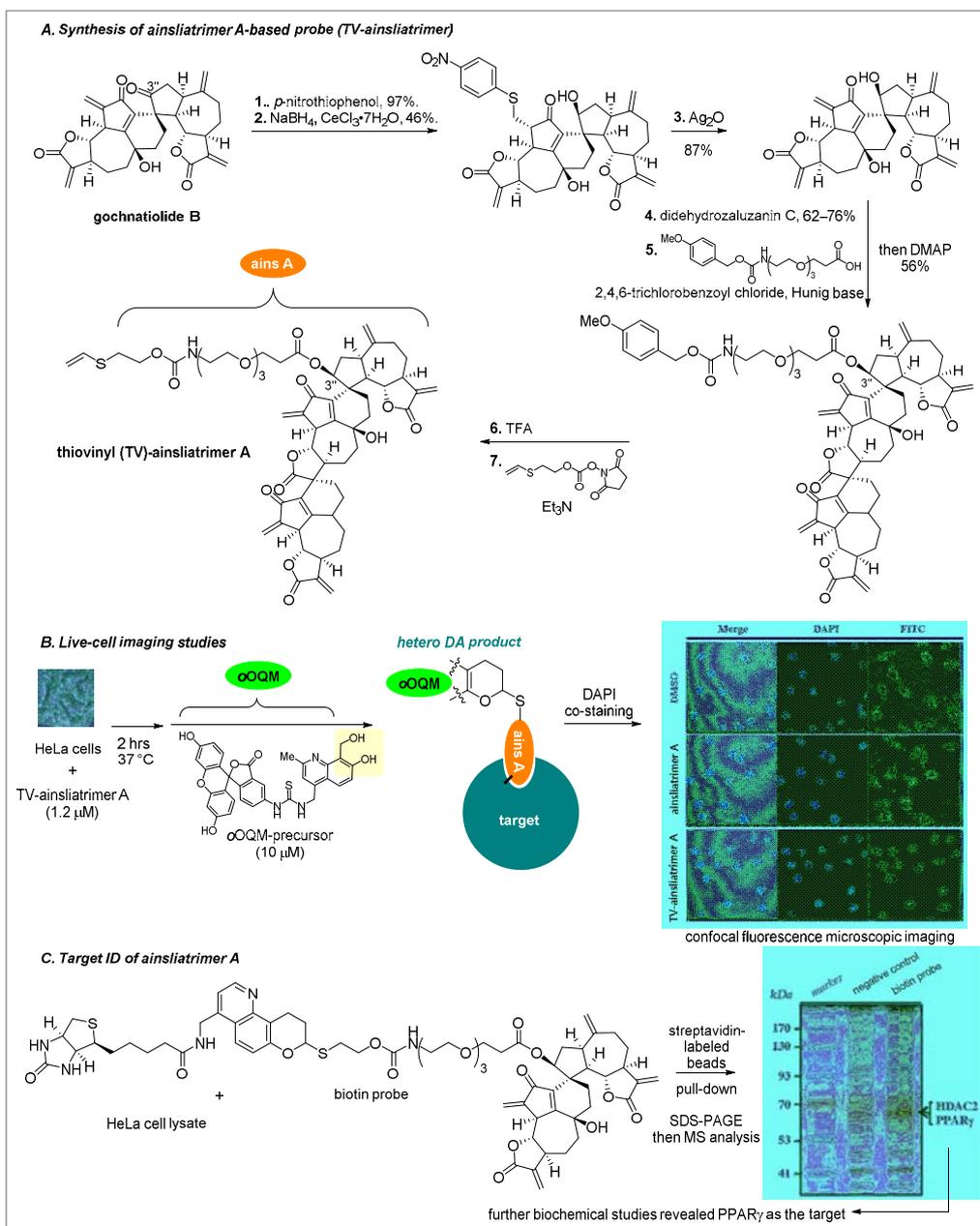
마지막으로 Lei 그룹은 삼합체 천연물인 ainsliatrimmer A와 B의 합성에 도전하였다. 수많은 시행착오 끝에 연구진은 didehydrozaluzanin C를 gochnatiolide B와 아주 묽은 톨루엔 용액(0.005 M)에서 공기가 통하는 반응 조건에서 반응시킨 후 다 이메틸설파이드로 처리하면 각각 38%와 11%의 수율로 ainsliatrimmer A와 B를 얻을 수 있음을 관찰하였다. 한편 ainsliatrimmer A를 $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ 및 산소와 함께 반응시켰을 때 ainsliatrimmer B를 56%의 수율로 얻을 수 있었다.

(3) Ainsliatrimmer A의 표적단백질 발굴

Lei 그룹은 ainsliatrimmer A의 전합성을 완성한 후 항암효과를 가지는 이 천연물의 표적단백질을 발굴하는 연구를 진행하였다.²⁷ 이를 위해서 우선 ainsliatrimmer A에 기반한 탐침자를 합성하였다. 연구진은 ainsliatrimmer A의 C3'' 위치의 케톤 작용기가 알콜로 환원된 후에도 해당 화합물이 높은 항암효과를 유지함을 관찰하였다. 이를 바탕으로 C3'' 위치에 탐침자 합성을 위한 유도화를 진행하기로 하였다. 처음에는 ainsliatrimmer A 자체를 유도화하는 시도를 하였으나 C3'' 케톤 작용기에 대한 선택적 환원이 쉽지 않아 gochnatiolide B의 C3''의 케톤 작용기를 먼저 선택적으로 환원하였다. 이를 위해 gochnatiolide B의 에논 작용기는 *p*-nitrothiophenol을 통해 마스킹을 한 후 Luche 환원 조건에서 C3'' 케톤을 입체선택적으로 환원 후 Ag_2O 시료를 통해 에논 작용기를 복원하였다. 이후 didehydrozaluzanin C와의 분자간 Diels-Alder 반응을 통해서 ainsliatrimmer A의 골격을 형성하였다. 궁극적으로는 thio vinyl 작용기를 포함하는 ainsliatrimmer A 유도체를 합성하고자 하였으나 이 작용기를 포함하는 링커와 ainsliatrimmer A의 3'' 알콜 유도체 간의 에스터화 반응이 성공적이지 않아 Moz-보호기를 포함하는 링커를 먼저 단 후에 Moz 보호기를 제거 후 thio vinyl 작용기를 도입하였다. 그렇게 TV(thio vinyl)- ainsliatrimmer A를 합성할 수 있었다[그림 13A].

TA-ainsliatrimmer A의 합성 후 Lei 교수가 이끄는 연구진은 살아 있는 세포에서의 탐침자를 이용한 표적단백질의 이미징 연구를 진행하였다. 여기서 중요한 점은 TA-ainsliatrimmer A의 항암 효과가 그대로 유지되었다는 사실이다. 우선 HeLa 세포를 TV-ainsliatrimmer A와 2시간 동안 섭씨 37도에서 반응하도록 하였다. 이후

fluorescein isothiocyanate로부터 합성한 orthoquinone methide를 포함하는 *o*OQM 을 세포반응 용액에 첨가하여 thio vinyl 작용기와 orthoquinone methide 사이의 hetero Diels–Alder 반응이 진행되도록 유도하였다. 즉 타겟이 fluorescein 기반 형



[그림 13] Ainsliatrimmer A의 표적단백질 발굴

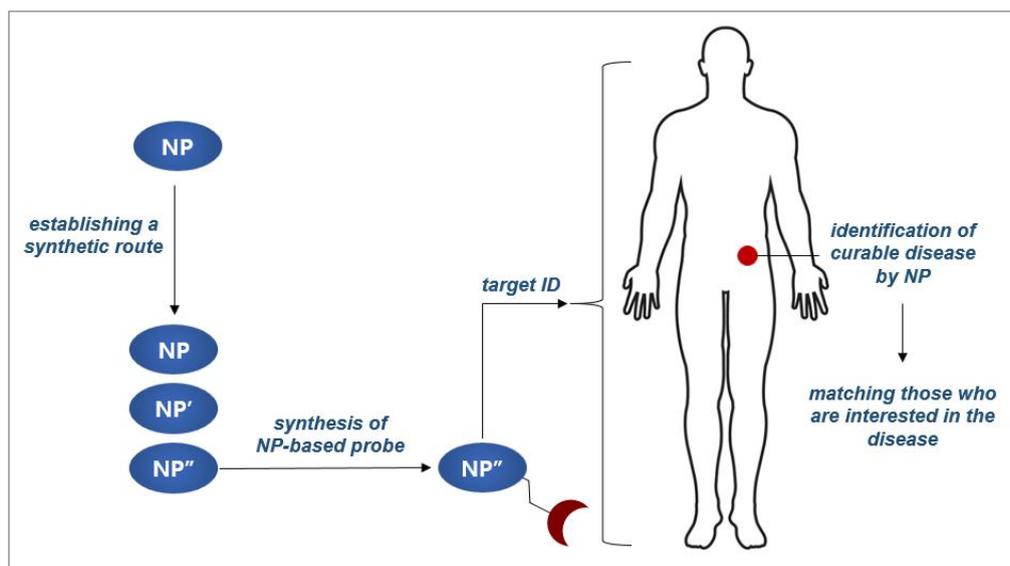
광을 띠도록 한 것이다. 핵에 대해서 파란색 형광을 띠도록 설계된 DAPI 염료와 함께 스테이닝을 한 후 공초점 형광 현미경(confocal fluorescence microscope)을 통하여 세포를 관찰하였다. 그 결과 TV-ainsliatrimmer A 처리한 세포들은 세포핵 안이 fluoroscein을 통한 형광을 보인 반면, 대조 실험으로 ainsliatrimmer A를 사용한 실험에서는 fluoroscein에 의한 형광이 핵에서 관찰되지 않고 세포질에서만 관찰되었다. 이를 통해서 ainsliatrimmer A의 타겟은 핵에 존재함을 알 수 있었다[그림 13B].

Ainsliatrimmer A의 정확한 표적단백질을 규명하기 위해 [그림 13C]에서와 같이 biotin이 콘주게이션된 ainsliatrimmer A 탐침자를 합성하였고 이를 streptavidin-labeled beads를 통해 풀다운하였다. 이후 침전된 단백질에 대해서 SDS-PAGE gel을 걸었고, 대조군 화합물에 비해 선택적으로 염색된 밴드에 대해 정량질량분석을 한 결과 peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ)와 histone deacetylase 2 (HDAC2)가 유력한 표적단백질 후보군으로 추려졌다. 추가적인 표적단백질 낙다운 실험을 통해 최종적으로 PPAR γ 가 ainsliatrimmer A의 표적단백질임을 규명할 수 있었다. 또한 ainsliatrimmer A가 PPAR γ 의 작용제(agonist)로 작용하여 세포사멸을 유도함을 알 수 있었다.

III. 천연물 전합성 연구의 전망

많은 인적 및 물적 자원이 투입되는 전합성 연구에 대해 국민은 높은 기대를 하고 있다. 본 챕터를 통해서 필자는 전합성 연구자가 어떻게 그러한 국민의 기대에 부응할 수 있는지 예시를 보이려고 했다. 첫째는 더욱 효율적이고 선택적인 반응성의 발견과 개발, 그리고 참신한 합성전략의 수립을 통해 합성 과정 자체를 진일보해야 할 것이다. 사실 이것이 전합성 연구의 핵심가치이고 이와 같은 기초는 앞으로도 이어질 것이다. 둘째는 어렵게 합성한 천연물의 기능에 대한 탐구를 전합성을 마친 후에도 계속적으로 진행해야 할 것이다. 본 챕터에서 소개하였듯이 구조적으로 복잡한 천연물의 전합성 경로를 구축했다는 것은 목표 천연물 외에도 다양한 유도체의 합성이 가능함을 시사한다. 즉 본래 천연물의 생리활성을 유지하는 표적 발굴을 위한 탐침자 합성이 가능하다. 합성화학과 화학생물학의 진보가

계속되고, 두 연구 영역 간의 활발한 소통이 이루어진다면 전합성을 완성한 천연물의 표적 발굴이 아주 쉽게 이루어지는 세상이 올 것이 기대된다. 합성한 천연물의 표적을 바로 매칭할 수 있는 세상에서는 천연물 기반 신약개발 프로세스에 혁신이 일어날 것이다. 천연물과 그 표적에 대한 정보가 축적되면, 특정 질병에 대해 관심 있는 연구자가 치료제로 쓰일 수 있는 천연물을 바로 매칭할 수 있게 될 것이다[그림 14]. 한편 신약개발 뿐 아니라 특정 생체시스템(단백질등)을 연구하는 생물학자도 해당 시스템에 대한 탐침자 확보가 용이해져 연구 수월성이 혁혁히 증대될 것이다.



[그림 14] 천연물의 표적 발굴을 통한 신약개발 및 생물학 연구의 혁신

참고문헌

- (1) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
- (2) Chen, K.; Baran, P. S. Total Synthesis of Eudesmane Terpenes by Site-Selective

- C–H Oxidations. *Nature*, **2009**, *459*, 824-828.
- (3) Kanda, Y.; Nakamura, H.; Umemiya, S.; Puthukanoori, R. K.; Murthy Appala, V. R.; Gaddamanugu, G. K.; Paraselli, B. R.; Baran, P. S. Two-Phase Synthesis of Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10526-10533.
- (4) Tang, J.; Li, W.; Chiu, T.-Y.; Martínez-Peña, F.; Luo, Z.; Chong, C. T.; Wei, Q.; Gazaniga, N.; West, T. J.; See, Y. Y.; Lairson, L.; Parker, C.; Baran, P. S. Synthesis of Portimines Reveals the Basis of Their Anti-Cancer Activity *Nature*, **2023**. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06535-1>.
- (5) Hillenbrand, J.; Leutzsch, M.; Yiannakas, E.; Gordon, C. P.; Wille, C.; Nöthling, N.; Copéret, C.; Fürstner, A. “Canopy Catalysts” for Alkyne Metathesis: Molybdenum Alkylidyne Complexes with a Tripodal Ligand Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11279-11294.
- (6) Winkler, C. K.; Schrittwieser, J. H.; Kroutil, W. Power of Biocatalysis for Organic Synthesis. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 55-71.
- (7) de Miranda, A. S.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. Lipases: Valuable Catalysts for Dynamic Kinetic Resolutions. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 372-393.
- (8) Arnold, F. H. Directed Evolution: Bringing New Chemistry to Life. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4143-4148.
- (9) Desai, A. A. Sitagliptin Manufacture: A Compelling Tale of Green Chemistry, Process Intensification, and Industrial Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1974-1976.
- (10) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong, J.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. Highly Efficient Synthesis of β -Amino Acid Derivatives via Asymmetric Hydrogenation of Unprotected Enamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918-9919.
- (11) Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D. Highly Efficient Asymmetric

- Synthesis of Sitagliptin. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798-8804.
- (12) Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brands, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science*, **2010**, *329*, 305-309.
- (13) Stout, C. N.; Renata, H. Reinvigorating the Chiral Pool: Chemoenzymatic Approaches to Complex Peptides and Terpenoids. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1143-1156.
- (14) Amatuni, A.; Renata, H. Identification of a Lysine 4-Hydroxylase from the Glidobactin Biosynthesis and Evaluation of Its Biocatalytic Potential. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1736-1739.
- (15) Amatuni, A.; Shuster, A.; Adibekian, A.; Renata, H. Concise Chemoenzymatic Total Synthesis and Identification of Cellular Targets of Cepafungin I. *Cell Chem. Biol.* **2020**, *27*, 1318-1326.
- (16) Castelvechi, D.; Ledford, H. Chemists Who Invented Revolutionary “Click” Reactions Win Nobel. *Nature*, **2022**, *610*, 242-243.
- (17) Kim, G.; Kim, M. J.; Chung, G.; Lee, H.-Y.; Han, S. (+)-Dimericbiscognienyne A: Total Synthesis and Mechanistic Investigations of the Key Heterodimerization. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6886-6890.
- (18) Jeon, S.; Han, S. An Accelerated Intermolecular Rauhut–Currier Reaction Enables the Total Synthesis of (–)-Flueggeine C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6302-6305.
- (19) Kang, G.; Park, S.; Han, S. Synthesis of High-Order and High-Oxidation State Securinega Alkaloids. *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 140-156.
- (20) Wu, Z.-L.; Huang, X.-J.; Xu, M.-T.; Ma, X.; Li, L.; Shi, L.; Wang, W.-J.; Jiang, R.-W.; Ye, W.-C.; Wang, Y. Flueggeacosines A–C, Dimeric Securinine-Type Alkaloid Analogues with Neuronal Differentiation Activity from *Flueggea Suffruticosa*. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7703-7707.

- (21) Kang, G.; Han, S. Synthesis of Dimeric Securinega Alkaloid Flueggeacosine B: From Pd-Catalyzed Cross-Coupling to Cu-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8932-8937.
- (22) Lee, S.; Kang, G.; Chung, G.; Kim, D.; Lee, H.-Y.; Han, S. Biosynthetically Inspired Syntheses of Secu'amamine A and Fluvirosaones A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6894-6901.
- (23) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- (24) Li, C.; Yu, X.; Lei, X. A Biomimetic Total Synthesis of (+)-Ainsliadimer A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4284-4287.
- (25) Li, C.; Dong, T.; Dian, L.; Zhang, W.; Lei, X. Biomimetic Syntheses and Structural Elucidation of the Apoptosis-Inducing Sesquiterpenoid Trimers: (-)-Ainsliatrimers A and B. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1163-1167.
- (26) Li, C.; Dian, L.; Zhang, W.; Lei, X. Biomimetic Syntheses of (-)-Gochnatiolides A-C and (-)-Ainsliadimer B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12414-12417.
- (27) Li, C.; Dong, T.; Li, Q.; Lei, X. Probing the Anticancer Mechanism of (-)-Ainsliatrimers A through Diverted Total Synthesis and Bioorthogonal Ligation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12111-12115.

제17장 비대칭 유기 촉매 반응

류도현* · 심수용**

I. 유기촉매 및 비대칭 유기 촉매 반응의 역사

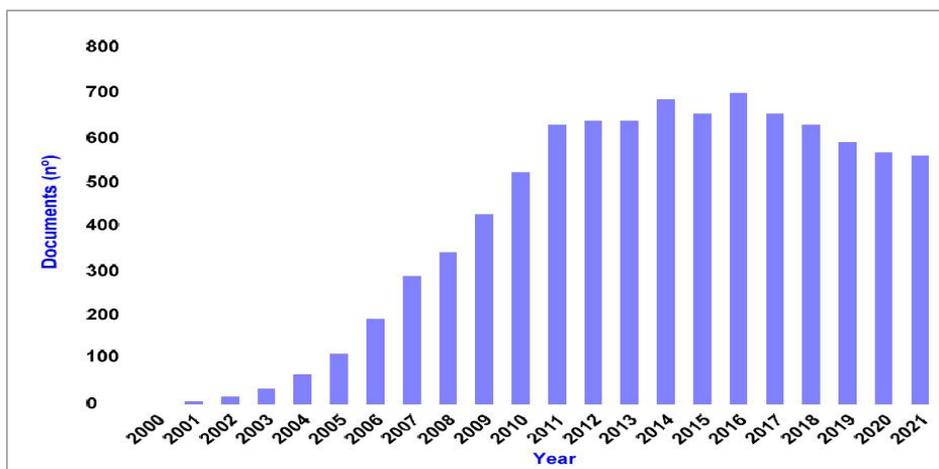
작은 카이랄 유기 분자를 입체 선택적인 반응을 위한 촉매로 사용하는 비대칭 유기 촉매 반응은 효소 및 금속 기반 촉매 외에 비대칭 촉매의 세 번째 기본 기둥으로 확립되었으며, 순수한 학문적 연구를 수행하는 과학자들과 산업적 규모의 프로젝트에서도 중요한 위치를 차지하고 있다. 비대칭 유기 촉매는 정의상으로 입체 화학적 정보를 유도하는 반응을 가속화하기 위한 작은 유기 분자를 뜻한다. 이는 금속 화합물이나 생체 분자와 같은 촉매 시스템을 다루는 것에 익숙했던 화학자들에게 혁신적인 개념적 전환이었다. 유기 촉매의 성공은 효소 및 금속 촉매와 비교한 몇 가지 장점에서 비롯된다. 실제로 효소는 생리적 환경에서 훌륭하게 작동하고 안전하지만, 매우 비싸고 용매, 온도 등의 정상적인 유기 조건에서는 잘 작동하지 않을 수 있으며 기질에 대해 매우 특이적이어서 제한된 범위에서 작용할 수 있다는 단점을 가지고 있다. 반면, 금속 촉매는 매우 효율적이지만 인간과 환경에 유해한 화합물이며, 따라서 최종 상업화 단계에서 주의하여 제거되어야 한다. 많은 수의 금속 촉매는 공기나 습기에 민감하며, 따라서 금속 촉매의 사용은 산업 공장에서 수행하기에 비용이 많이 들고 종종 특수한 조건이 요구된다. 안정적이고 취급하기 쉬운 유기 촉매의 내재된 장점에 기반하여, 오늘날 많은 연구 그룹이 비대칭 유기 촉매의 사용에 흥미를 가지고 연구에 전념하고 있으며, 특히 의약품 제조와 관련된 많은 산업 현장에서 유기 촉매 반응을 핵심 단계로 이용한다.

독특한 개념과 방법이 도입되어 오면서 이 분야는 지난 20년 동안 급속한 발전을 이루었으며, 비대칭 유기 촉매 반응의 유용성 및 중요성은 수많은 권위 있는

* 성균관대학교 화학과 교수

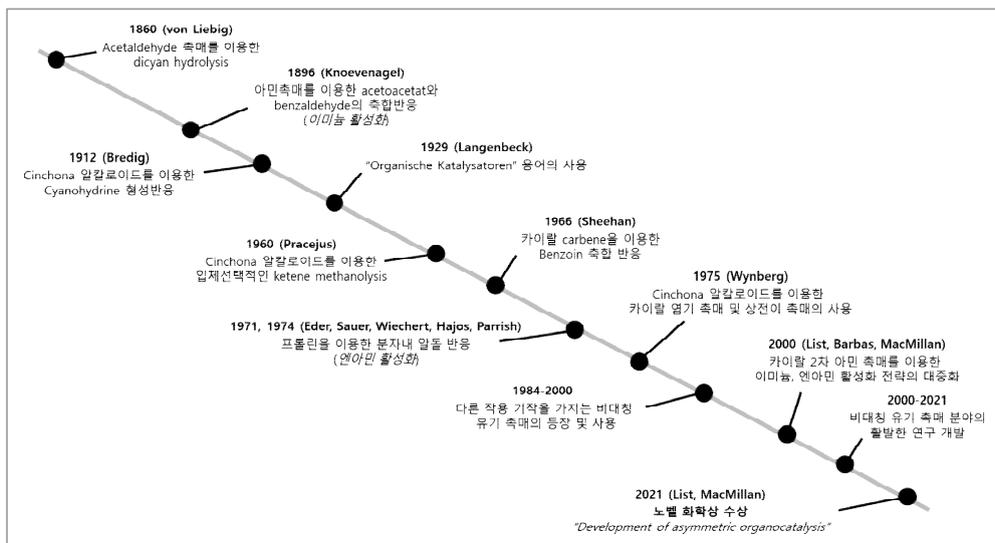
** 한국화학연구원 연구원

상을 통해 공식적으로 인정받았다. 대표적인 예로는 2021년에 벤자민 리스트(Benjamin List)와 데이비드 맥밀란(David MacMillan)이 ‘비대칭 유기 촉매 개발’의 공로를 인정받아 노벨 화학상을 받은 사례이다. 노벨 위원회는 다음과 같은 표현을 통해 이번 노벨상 수상의 중요성 및 의의를 강조하였다. “이러한 반응을 이용하여, 연구자들은 이제 새로운 의약품에서 태양 전지에서 빛을 포착할 수 있는 분자에 이르기까지 무엇이든 더 효율적으로 만들 수 있다. 이러한 방식으로 유기 촉매는 인류에게 가장 큰 이익을 가져 주고 있다”. 또한 노벨 화학위원회 의장인 요한 아크비스트(Johan Åqvist)는 “두 과학자가 수립한 촉매 작용에 대한 개념은 독창적이지만 매우 간단하다. 사실 많은 사람들이 왜 우리가 더 일찍 생각해내지 못했는지 궁금해 할 정도였다”고 말했다. 이번 노벨상 수상 발표는 비대칭 유기 촉매가 비교적 오래되지 않은 연구 분야였고 유기 화학에서 촉매를 주제로 한 이전의 노벨상(팔라듐 촉매를 이용한 크로스-커플링 반응)이 불과 10년 전에 수여되었기 때문에 화학계에 큰 영향을 미쳤다. 이 새로운 연구 분야의 시작은 2000년에 맥밀란과 리스트가 각각 중요한 논문을 발표한 시점으로부터 시작되었으며, 이후에 폭발적인 성장이 이루어졌다. 2000년 이후, Scopus에서 ‘organocatalysis’ 또는 ‘organocatalytic’을 제목, 초록 또는 키워드에 포함한 논문을 검색한 결과, 9000개 이상의 논문이 검색되었다[그림 1].



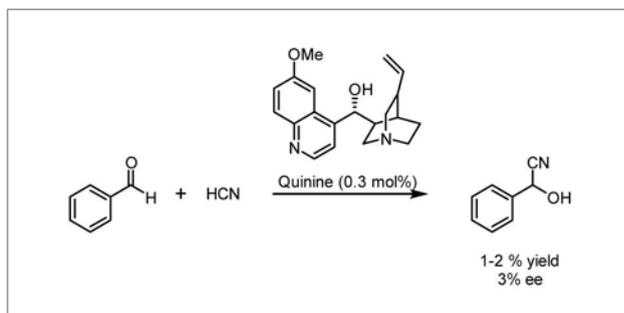
[그림 1] 유기 촉매 연구의 폭발적인 성장. “organocatalysis” 혹은 “organocatalytic”을 제목, 초록 혹은 핵심단어로 언급한 논문의 수 (Scopus 검색, 2022년 10월 기준) (Milelli, 2023에서 발췌)¹

역사적으로, 유기 분자는 오래전부터 촉매로 사용되어 왔다. 1860년에 유스투스 폰 리빅(Justus von Liebig)이 다이시안(dicyan)을 아세트알데하이드(acetaldehyde) 수용액의 존재 하에서 옥사마이드(oxamide)로 가수분해 시킬 수 있다는 사실을 발견하였다.² 또한 1896년에 노에베나겔(Knoevenagel)은 2차 아민을 촉매로 사용하여 아세토아세테이트(acetoacetate)와 벤즈알데하이드(benzaldehyde)간의 축합반응(condensation reaction)을 용이하게 하는 것을 보고하였는데, 이 반응은 알데하이드의 *in-situ* 이미늄(iminium) 활성화를 통해 진행되는 것이다.³ 1929년에 랑겐벡(Langenbeck)은 리빅의 다이시안 가수분해에서의 아세트알데하이드의 역할을 설명하기 위해 “Organische Katalysatoren”라는 독일어 용어를 사용했다.⁴



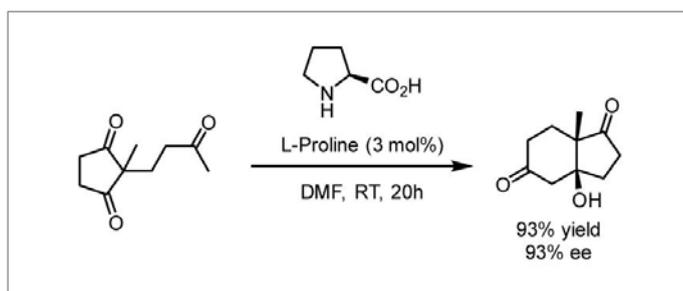
[그림 2] 비대칭 유기 촉매 분야 역사의 대표적인 이정표

작은 유기 분자를 이용하여 비대칭 축매 반응을 개발한 첫 예시는 1912년에 보고되었다. 브레딕(Bredig)과 피스크(Fiske)는 카이랄 신코나 알칼로이드(cinchona alkaloid)가 이용되어 시안화 수소(hydrogen cyanide)가 벤즈알데하이드(benzaldehyde)에 첨가되어 사이아노하이드린(cyanohydrin)을 형성하는 입체선택적인 반응을 축매화 할 수 있음을 보여주었다. 하지만 생성물의 거울상 순도(enantiomeric excess, ee)값은 낮았다[그림 3].⁵



[그림 3] 비대칭 유기 촉매 반응의 첫 예시

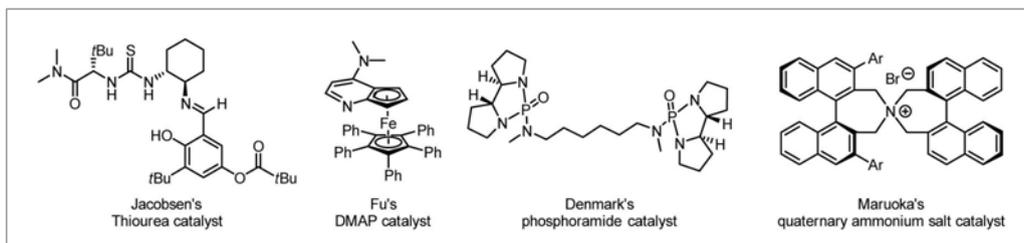
현대 비대칭 유기 촉매 반응 분야에 지대한 영향을 미친 이정표 중 하나는 1970년대 초에 쉐링(Schering)의 에더(Eder), 사워(Sauer), 비헤르트(Wiechert)⁶와 훔만라로슈(Hoffmann-La Roche)의 하조스(Hajos)와 파리시(Parrish)⁷가 독립적으로 보고한 프롤린(proline) 촉매를 이용한 분자 내 알돌 고리화 반응(intramolecular aldol cyclization)을 통한 스테로이드 전구체의 합성이다[그림 4]. 놀랍게도 이 방법론은 리스트(List), 바바스(Barbas) 및 Lerner(레너)가 오늘날 잘 수용되는 엔아민(enamine) 활성화 메커니즘을 통해 진행되는 프롤린 촉매를 이용한 분자 간 알돌 반응에 대한 이정표적인 연구 결과를 발표할 때까지 거의 30년 동안 더 연구되지 않았다.⁸



[그림 4] 프롤린 촉매를 이용한 비대칭 유기 촉매 반응의 역사적인 예시

1970년대 후반부터 1980년대 초반까지 와인베르그(Wynberg) 연구 그룹을 중심으로 보고된 (반응 메커니즘이 다른) 획기적인 연구 결과⁹⁻¹¹는 카이랄 염기 촉매인 신코나 알칼로이드(cinchona alkaloid)와 4차 암모늄 염(quaternary ammonium salt)을 이용한 카이랄 상 이동 촉매(phase transfer catalyst)¹²⁻¹³ 사용의 길을 열었

다. 1990년대에는 비대칭 유기 합성을 위해 더욱 정교하게 조작된 많은 카이랄 유기 촉매 분자가 많은 연구진들에 의해 개발되어 보고되었다. 대표적인 예로는 제이콥슨(Jacobsen)의 카이랄 싸이오우레아(thiourea) 촉매,¹⁴ 푸(Fu)의 카이랄 DMAP 촉매,¹⁵ 덴마크(Denmark)의 카이랄 포스포아마이드(phosphoramidate) 촉매,¹⁶ 마루오카(Maruoka)의 카이랄 4차 암모늄 염(quaternary ammonium salt) 촉매¹⁷ 등이 있다 [그림 5]. 이들 초기 연구 결과들은 모두 카이랄 유기 분자가 비대칭 변환의 유용한 촉매로서 높은 잠재력이 있음을 보여주었으나, 이러한 방법과 촉매들은 특정 분야 내에서 개별적인 발전으로 인식되었으며, 다양한 응용 분야에 보다 일반적으로 적용할 수 있는 촉매 개념의 기초를 마련하지는 못했다.



[그림 5] 제이콥슨, 푸, 덴마크, 마루오카 연구진이 개발하여 보고한 비대칭 유기 촉매

2000년에 리스트와 맥밀란 연구진의 연구로 인해 단순한 카이랄 이차 아민을 촉매로 사용한 엔아민(enamine) 및 이미늄(iminium) 촉매 반응의 개념이 소개되어 비대칭 유기 촉매 반응의 새로운 시대가 시작되었다.^{8,18} 두 연구결과와 그 안에 제시된 활성화 개념은 학계가 비대칭 유기 촉매 반응에 대해 생각하는 방식을 근본적으로 바꾸었다. 이는 단순하고 저렴한 아민 촉매의 힘 뿐만 아니라, 카이랄 유기 촉매의 전반적인 사용의 폭발적인 잠재력을 과학자들이 깨달았기 때문이다. 최근 20년 동안, 유기 촉매 반응은 많은 연구 그룹의 관심을 끌었으며, 이 연구 분야는 폭발적으로 발전하였다. 지난해의 화학 분야 노벨상 수상은 비대칭 유기 촉매 반응이 화학(특히 유기화학)에서 성공적으로 확립된 분야임을 증명하는 결과이다.

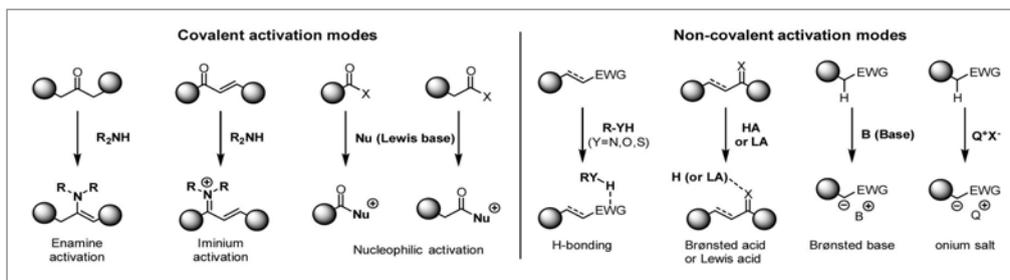
II. 확립된 유기 촉매 반응

비대칭 유기 촉매 반응은 개념적으로 다양한 활성화 방법과 촉매 종류로 분류할 수 있다. 일반적인 분류법 중 하나는 유기 촉매를 산/염기 특성에 따라 분류하는 것이다. 또한 출발 물질과 반응물의 상호작용 방식에 따라 구분할 수 있으며, 이는 기질에 공유 결합으로 결합하는 촉매와 비공유 결합 상호작용을 통해 기질을 활성화하는 촉매로 더욱 상세히 구분할 수 있다[그림 6].

유기 촉매의 분류		
산/염기 특성에 따라	활성화 방식에 따라	
	공유결합을 통해	비공유결합을 통해
Lewis acid	Enamine	Acid/base
Lewis base	Iminium	H-bonding
Brønsted acid	Nucleophilic catalysis	Ion-pairing (PTC)
Brønsted base	SOMO catalysis	Halogen-bonding

[그림 6] 유기 촉매의 특성 및 상호작용에 따른 분류

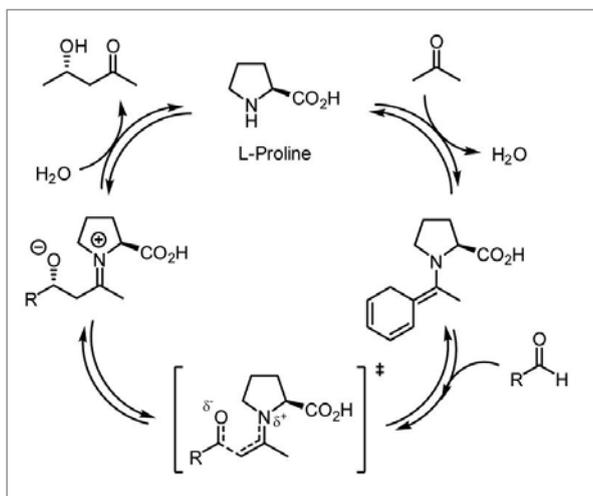
현재, 비대칭 유기 촉매 분야에서는 엔아민 및 이미늄 활성화를 통한 촉매, 브뢴스테드(Brønsted) 산/염기 촉매, 친핵성 루이스(Lewis) 산/염기 촉매, 수소 결합 촉매, 그리고 이온 쌍(ion-pairing)을 이루는 사분자암모늄 염 상 이동(quaternary ammonium phase transfer) 촉매와 같은 기본적인 활성화 및 촉매 방식이 확립되었다. 이러한 활성화 방식은 다양한 입체 선택적 변환을 가능하게 하며, 이제는 잘 확립된 이러한 개념들은 학문적인 응용 뿐만 아니라 산업적인 응용에도 광범위하게 사용되고 있다[그림 7].



[그림 7] 유기 촉매의 다양한 활성화 방식

1. 엔아민(Enamine) 촉매 반응

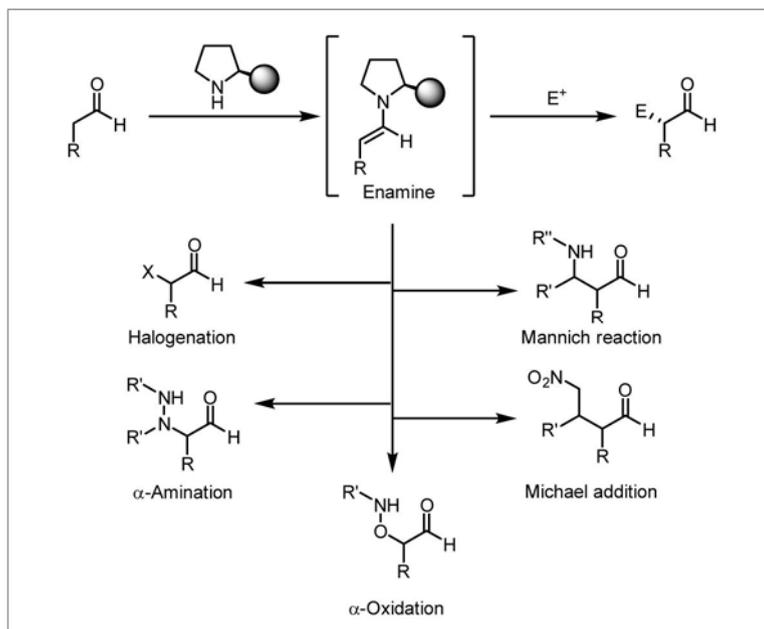
카이랄 유기 촉매를 이용한 입체선택적인 분자간 알돌 반응(케톤 화합물의 알데하이드로의 친핵성 첨가 반응)이 2000년에 보고되었고, 이는 비대칭 유기촉매 반응의 길을 열었다.⁸ 촉매 반응 사이클은 케톤과 이차 아민인 L-프로린과의 축합 반응으로 시작하여 엔아민 중간체를 형성하는 것으로 시작한다. 엔아민은 친전자체(electrophile)인 알데하이드와 반응하고, 가수분해(hydrolysis) 후 알돌 생성물을 생성한다. 이 후, L-프로린이 방출되어 새로운 촉매 사이클에 참여한다[그림 8].



[그림 8] 프로린 촉매를 이용한 아세톤과 알데하이드의 분자간 알돌 반응의 간략한 반응 메커니즘

반응 실행의 간편함과 높은 수득률 및 입체선택성으로 인해 엔아민을 친핵체(nucleophile)로 사용하는 다른 많은 합성법의 개발이 이어졌다.¹⁹ 특히 카보닐 화합물(알데하이드 및 케톤)의 α -기능화(α -functionalization)를 수행하기 위해 많은 촉매가 개발되어 사용되었다[그림 9].

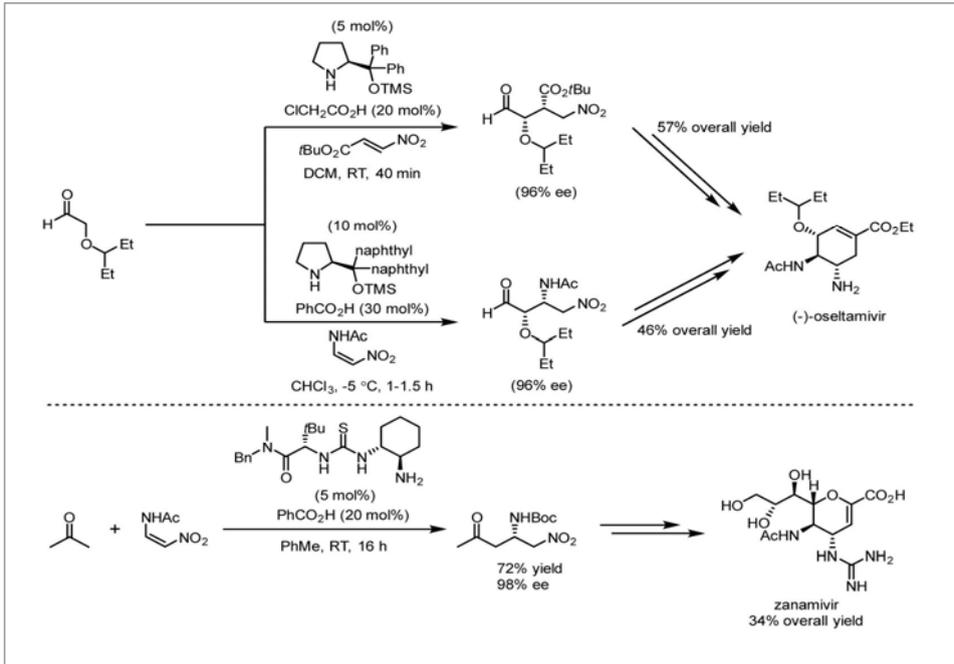
엔아민 활성화 전략을 이용하는 아민 촉매의 가장 중요한 특징 중 하나는 유사한 반응 조건에서 다른 유형의 반응을 수행할 수 있다는 것이다. 따라서 엔아민을 마이클 수용체(Michael acceptor)에 노출시키면 단순한 마이클 첨가 반응을 통해 α -기능화된(α -functionalized) 알데하이드 또는 케톤을 합성할 수 있다. 이 합성 방



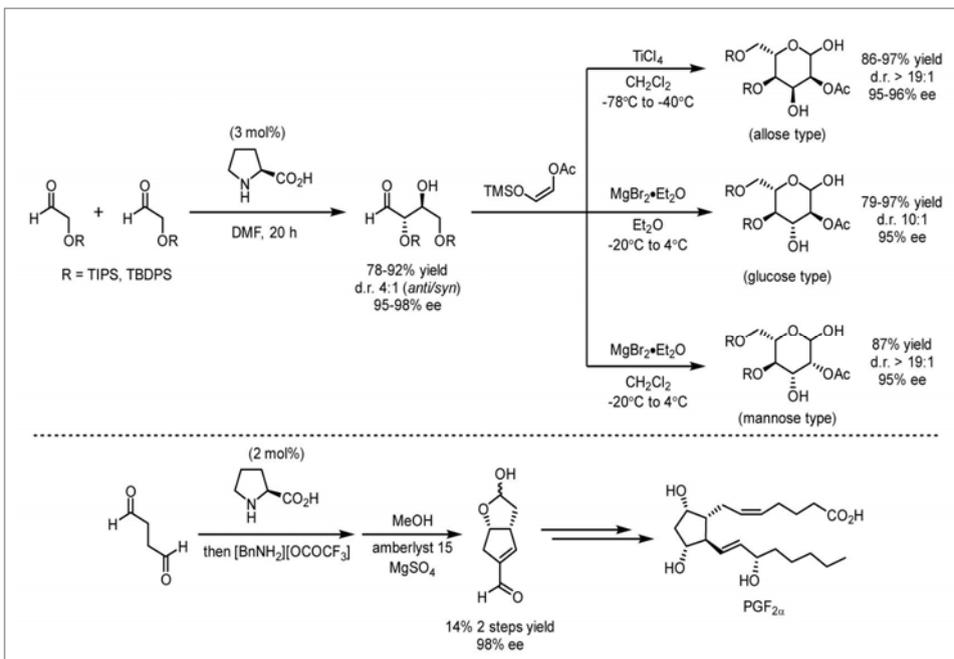
[그림 9] 엔아민 중간체를 이용한 α -기능화 반응의 대표적인 예시

법은 니트로알켄(nitroalkene)을 마이클 수용체로 사용하여 인플루엔자 항바이러스제인 오셀타미비르(oseltamivir)²⁰⁻²¹와 자나미비르(zanamivir)²²를 합성하는데 적용되었다. 프롤린 촉매 유도체인 요르겐슨-하야시(Jørgensen-Hayashi) 촉매와 이중기능성(bifunctional) 일차 아민 촉매가 오셀타미비르와 자나미비르의 합성에 각각 이용되었다[그림 10].

비대칭 유기 촉매를 주요 도구로 사용하여 발견한 잠재적인 응용 분야 중 하나는 서로 다른 알데하이드들 간의 교차-알돌 반응(cross-aldol reaction)이다[그림 11]. 이 반응은 폴리케타이드(polyketide)의 합성에 매우 유용한 화합물인 알돌 생성물에 직접 접근할 수 있기 때문에 중요하다. 맥밀란과 동료들은 2002년에 비대칭 유기촉매(L-proline)를 사용한 입체선택적인 교차-알돌 반응을 핵심 단계로 사용하여 당 유도체들의 2단계 합성법을 개발하여 보고하였다. 개발된 간단한 합성법을 활용하여, 여러 타입의 골격을 가지는 당 화합물들을 직접적으로 합성할 수 있음이 보고되었다.²³⁻²⁴ 프롤린을 촉매로 사용한 입체선택적인 교차-알돌 반응은 생리 활성 호르몬 중 하나인 프로스타글란딘 PGF_{2 α} 의 효율적인 합성의 핵심 단계로 사용되어 그 유용성을 다시 한 번 입증하였다.²⁵

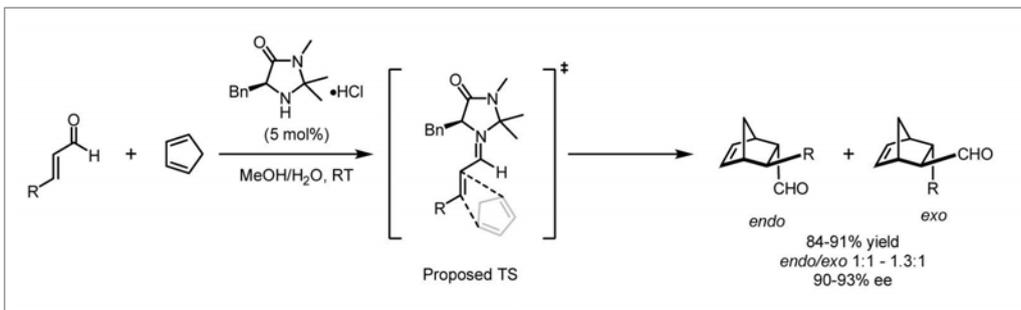


[그림 10] 비대칭 유기 촉매 반응을 이용한 oseltamivir와 zanamivir의 합성

[그림 11] L-proline촉매를 이용한 당 유도체들의 합성과 프로스타글란딘 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 의 합성

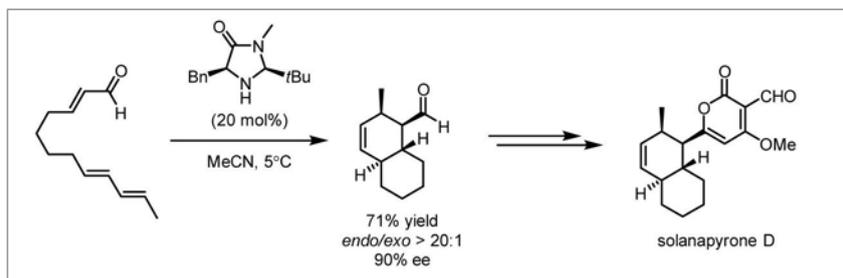
2. 이미늄(Iminium) 촉매 반응

리스트, 레너 그리고 바바스가 엔아민 촉매 작용을 재발견한 직후, 맥밀란과 동료들은 앞서 언급한 고리첨가반응을 수행하기 위한 딜스-알더(Diels-Alder)-매개 촉매로 2차 아민을 사용하는 이미늄 이온(Iminium ion) 촉매 작용의 발견을 보고하였다[그림 12].¹⁸ 이 반응에서 불포화 이미늄 이온은 촉매적으로 생성된 친다이엔체(dienophile)이다. 촉매의 구조는 방해가 덜한 면에서 다이엔(diene)의 접근을 촉진하여 형성된 생성물의 거울상 선택성(enantioselectivity)을 거의 완벽하게 제어한다.



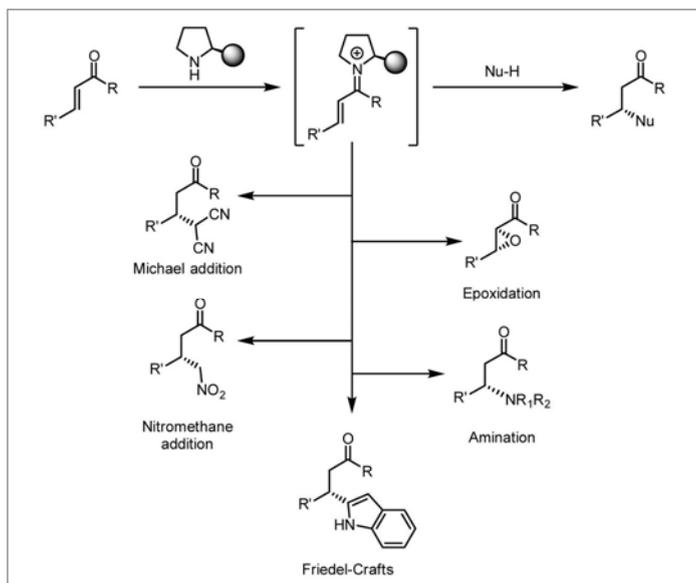
[그림 12] 비대칭 유기촉매를 이용한 첫 딜스-알더 반응의 예

맥밀란의 첫 보고 이후, 이 유기 촉매를 사용한 직접적인 응용은 즉시 개발되었는데, 이는 이미늄 이온 활성화를 활용한 분자 내 딜스-알더(intramolecular Diels-Alder, IMDA)반응이다. 이러한 유형의 고리 첨가(cycloaddition) 반응을 통해 복잡한 구조를 가지는 화합물을 높은 원자 경제성(atom economy)과 탁월한 입체선택성과 함께 합성할 수 있다. 대표적인 예시로, 불포화된 알데하이드는 2차 아민 촉매인 이미다졸리돈(imidazolidinone) 촉매의 존재 하에서 고리화되어 입체 선택성이 높은 기능화된 고리 화합물을 형성한다[그림 13].²⁶ 이 새로운 합성법은 해양 생물 대사 생성물인 solanapyrone D의 비대칭적인 19단계 합성에 필요한 중간체를 제공하며, 이는 곰팡이로부터 분리된 식물 독성 폴리케티드(polyketide)이다.



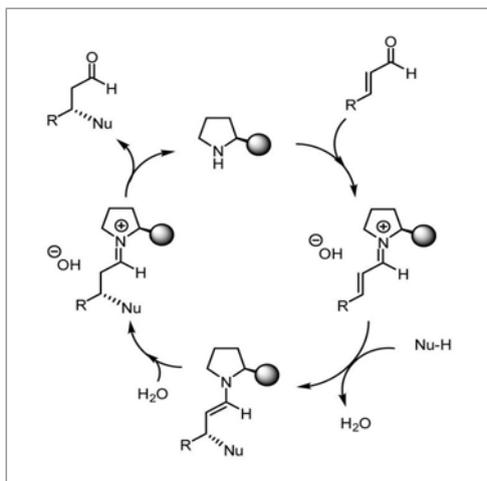
[그림 13] 이미늄 이온 활성화를 활용한 분자 내 딜스-알더 반응을 통한 solanapyrone D의 비대칭합성

지난 20년간, 딜스-알더 반응 및 이전에 언급된 다른 고리첨가 반응과 함께, 이민 활성화 프로토콜은 광범위하게 개발되었다. 이러한 과정에서 생성된 이민 이온은 친디엔체 대신에 다른 친핵체(nucleophile)와 반응하기 위한 친전자체(electrophile)로 사용될 수 있다. 활성화된 메틸렌 화합물, 아조메틴 일라이드(azomethine ylides), 에폭시화 반응(epoxidation), (aza-)Michael additions, 환원 반응, 프리델-크라프트스(Friedel-Crafts) 반응 그리고 다른 마이클 첨가 반응이 성공적으로 개발되었다[그림 14].



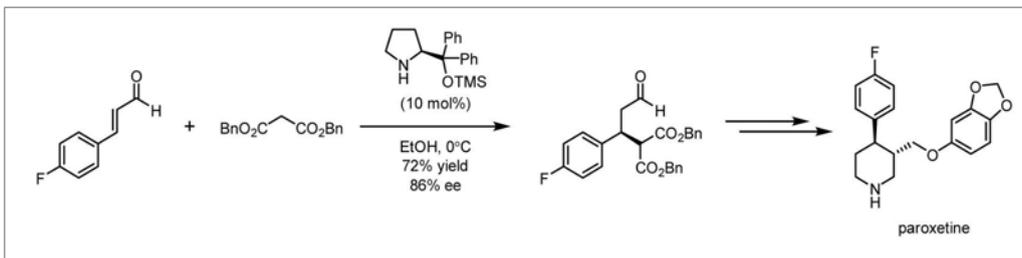
[그림 14] 이미늄 이온 활성화를 이용한 다양한 친전자체 첨가 반응의 예

이전의 예시와 유사한 촉매 사이클이 제안된다[그림 15]. 먼저, 카이랄 아민 촉매(1차 또는 2차 아민)와 α,β -불포화 화합물 간의 가역성 공유 결합 반응을 통해 이민-이온 중간체가 형성된다. 이 때, π -시스템의 LUMO 에너지는 카보닐 시작물질과 비교하여 낮아지고 이는 α,β -불포화 카보닐 화합물의 β -위치에의 친전자체의 공격에 대한 반응성을 향상한다. 이후 친전자체의 1,4-첨가반응 후 카이랄 아민 촉매가 다시 재생성되며 촉매가 작동한다.



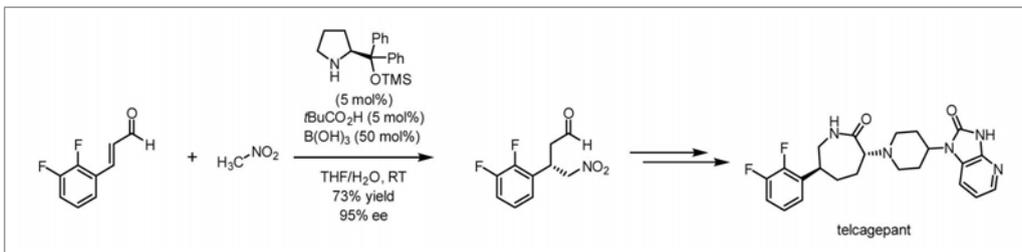
[그림 15] 이민 활성화 전략을 이용한 반응 메커니즘

이민-이온 활성화 전략을 이용한 다양한 천연물과 의약품의 비대칭 합성의 성공을 바탕으로 이 비대칭 합성법은 현대 비대칭 유기 합성 분야에서 중요한 도구로 자리매김하였다. 대표적인 예로, 요르겐슨(Jørgensen) 연구진은 이민-이온 활성화 전략을 이용하여 세로토닌 재흡수 억제제인 (-)-paroxetine의 비대칭 합성을 성공적으로 개발하여 보고하였다.²⁷ *trans*로 배향된 작용기를 가진 페닐 피페리딘(phenyl piperidine) 골격을 합성하기 위해, 연구진은 요르겐슨-하야시 촉매를 이용한 말로네이트의 α,β -불포화 알데하이드 1,4-첨가반응을 수행하였다. 높은 수율과 입체선택성으로 합성된 비대칭 첨가 반응의 생성물로부터 (-)-paroxetine의 합성은 6단계만에 수행될 수 있었고, 이는 12-14 단계가 요구되는 이전의 합성법보다 더욱 효율적인 합성법임을 입증하였다.



[그림 16] 이미늄 활성화 전략을 이용한 (-)-paroxetine의 합성

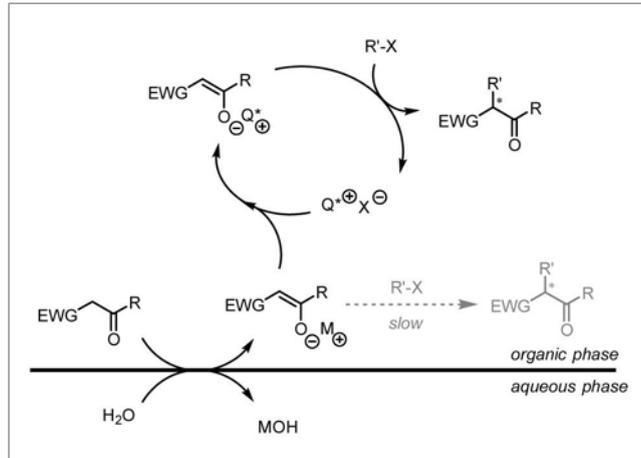
Merck사의 연구진들은 편두통 치료를 위해 개발된 calcitonin gene-related 펩타이드 수용체 길항제인 telcagepant의 합성을 통해 이민-활성화 유기촉매반응을 산업적 규모에서 처음으로 적용한 사례를 보고하였다.²⁸ 이 약물의 합성을 위해, 요르겐슨-하야시 유형의 촉매를 사용하여 α,β -불포화 알데하이드에 니트로메탄의 비대칭 1,4-첨가반응을 수행하였다.



[그림 17] 이미늄 활성화 전략을 이용한 telcagepant의 합성

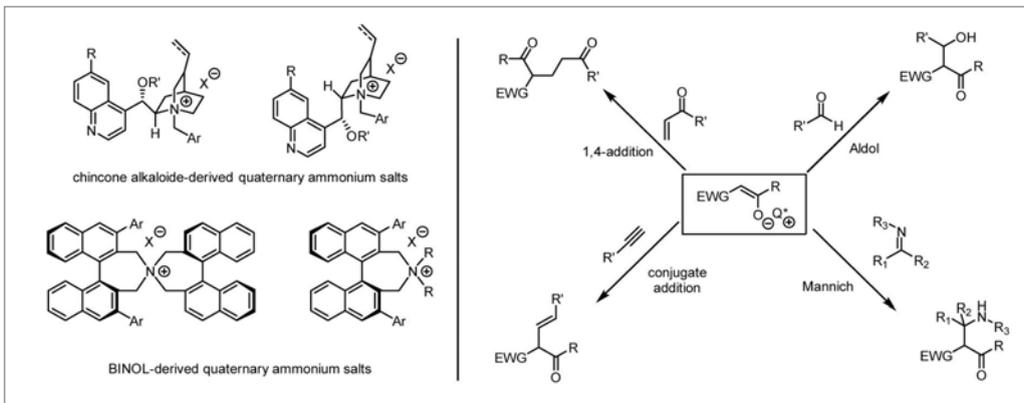
3. 상 이동 촉매(Phase transfer catalyst)

상 이동 촉매(Phase transfer catalyst, PTC)는 수용액-유기용액 이상(biphasic) 시스템에서 유기 변환을 촉매화하기 위해 작은 유기 분자를 사용하는 것을 말한다. 소량의 촉매가 기질 중 하나를 한 상에서 다른 상으로 이동시켜 탈양성자화(deprotonation)를 촉진하여 반응을 용이하게 할 수 있다는 것이 잘 알려졌다. 정확한 메커니즘이 완전히 명확하게 밝혀지진 않았지만 유력한 메커니즘은 제시되어 있다[그림 18].



[그림 18] 상 이동 촉매 반응의 메커니즘

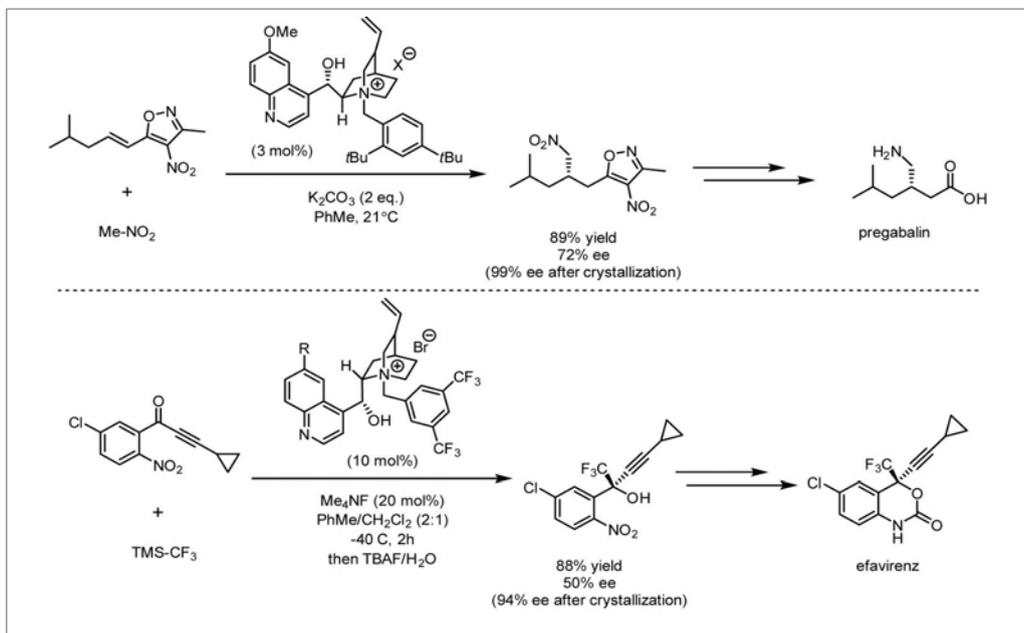
촉매 사이클은 무기염을 이용한 시작물질의 수용액 상에서의 탈양성자화 (deprotonation)로부터 시작된다. 상 이동 촉매는 기질을 수용액-유기용액상의 중간으로 운반하는 역할을 한다. 그런 다음 금속-촉매 교환과정이 일어나며, 생성된 엔올레이트(enolate)의 알킬화가 이어진다. 이 단계는 금속 기반 엔올레이트의 직접적인 알킬화 반응보다 빠르게 진행된다. 촉매가 비대칭 촉매이면 반응 결과로 카이랄한 생성물을 얻을 수 있다. 이 유형의 반응에 사용되는 촉매는 일반적으로 사차 암모늄 염을 기반으로 한다[그림 19]. Cinchone-유도 알칼로이드 혹은 BINOL 유도 암모늄 염 촉매는 비대칭 반응을 위한 효과적인 카이랄 환경을 생성하기 위



[그림 19] 상 이동 촉매의 대표적인 예시와 상 이동 촉매를 통해 생성된 카이랄 엔올레이트의 다양한 알킬화 반응

해 용이하게 구조적으로 수정될 수 있으며 다양한 비대칭 유기촉매반응에 광범위하게 사용되었다. 유사한 메커니즘에 따라 지난 수십 년 동안 다른 많은 반응이 개발되었다. 따라서, 마이클 수용체, 알데하이드, 이민, 할로알켄 등이 상응하는 엔올레이트를 알킬화하는데 성공적으로 사용되었다[그림 19].

PTC를 사용하여 여러 가지 약제가 성공적으로 합성되었다[그림 20]. 예를 들어, Pfizer에서 최초로 제조된 항경련 및 항불안 약인 pregabalin의 비대칭 합성 중 핵심 단계로서, 신코니딘(cinchonidine)-유래 사차 암모늄 염 촉매는 마이클 수용체에 니트로메탄(nitromethane)을 입체선택적으로 첨가하는 알킬화 반응을 성공적으로 수행할 수 있음이 입증되었다.²⁹



[그림 20] 상 이동 촉매를 이용한 의약품의 합성

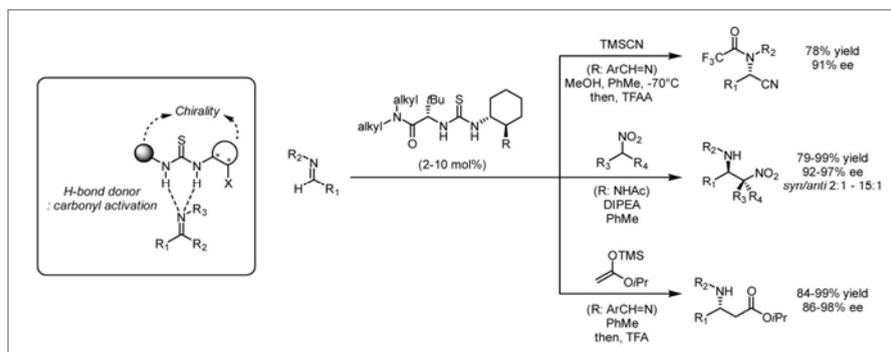
또한 PTC는 활성화된 메틸렌 화합물에서 파생된 엔올레이트의 알킬화 반응에의 사용에만 제한되지 않는다. Efavirenz의 비대칭 합성에서 입증된 것처럼 다른 친핵체의 활성화를 통한 비대칭 반응에도 광범위하게 적용되었다. 이 경우, 퀴닌-유래 4차 암모늄염을 사용하여 에논(enone)에 트리플루오로메틸트리메틸실란(trifluoromethyltrimethylsilane)을 첨가하는 촉매작용을 하는데, 이 반응을 통해 생

성물이 우수한 수율과 입체선택성으로 얻어지고 여러 단계를 거쳐 최종 항레트로 바이러스 약품인 efavirenz로 변형될 수 있음이 입증되었다.³⁰

4. 수소 결합 촉매

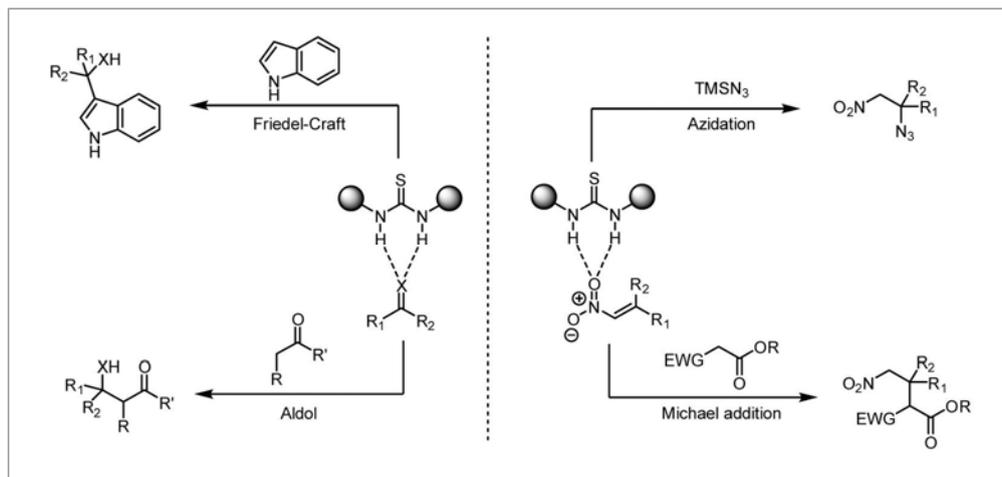
카이랄 소분자 수소 결합 공여체(chiral small molecule hydrogen-bond donor)에 의한 친전자체 활성화는 1980년대 중반 시작된 선구적인 연구에서 발견되어 보고되었다. 하지만 수소결합 비대칭 유기 촉매를 사용한 비대칭 스트레커 반응(Strecker reaction)을 독립적으로 보고한 제이콥슨¹⁴과 코리³¹의 중요한 연구 결과 이후에 수소결합 비대칭 유기 촉매는 비대칭 촉매의 중요한 패러다임으로 부상하였다.

이후, 지난 20년 동안 수소결합 공여체의 유용한 유기 변환 촉매 능력은 다양한 촉매 구조의 설계를 통해 많은 수의 새로운 입체 선택적 반응의 개발을 가능하게 했다.³²⁻³⁴ 그 중 싸이오우레아(thiourea)는 가장 활발히 개발되어 비대칭 유기 합성에 적용된 촉매이다. 촉매 활성화는 싸이오우레아가 친전자체를 효과적으로 활성화할 수 있는 능력에 기인한다. 이는 이민과 이중 수소결합을 통해 상호작용함으로써 이민을 친핵체의 공격에 대해 효과적으로 활성화하는 데서 비롯된다. 또한 입체선택성은 촉매의 아마이드 부분의 큰 입체효과로 인해 발생한다. 싸이오우레아-기반의 촉매는 입체선택적인 싸이아노실릴화 반응,¹⁴ 헨리 반응(Henry reaction),³⁵ 무카이야마-만니히 반응(Mukaiyama-Mannich reaction)³⁶ 등의 다양한 반응을 굉장히 효율적으로 촉진한다고 보고되었다[그림 21].



[그림 21] 싸이오우레아-기반 촉매의 작동 원리 및 이를 이용한 알디민에 대한 입체선택적인 1,2-첨가반응의 예시

알디민뿐만 아니라 다른 카보닐 함유 화합물도 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts) 반응, 알돌 및 만니히 반응을 비롯한 여러 반응에서 친전자체로 사용되었다. 또한, 니트로알켄과 같은 전자가 부족한 알켄은 마이클 첨가 반응에서 마이클 수용체로 활용되었다[그림 22].



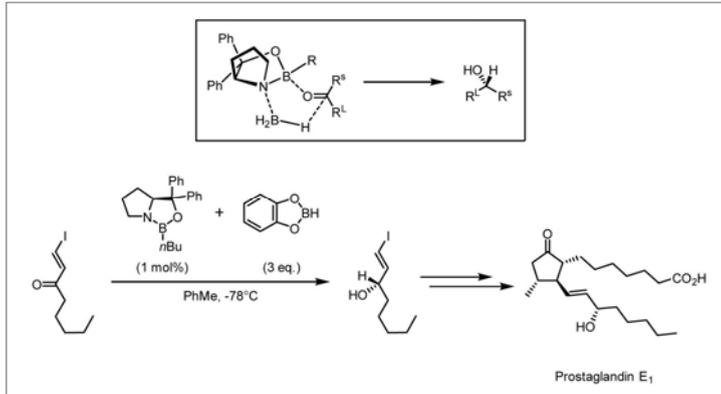
[그림 22] 사이오유레아-기반 촉매를 이용한 카보닐, 니트로알켄 화합물에 대한 첨가반응의 예시

5. 붕소 중심 촉매

비어있는 p-오비탈의 존재로 인해 3가 붕소 화합물은 오랫동안 루이스산 촉매로 사용되어 왔다.³⁷⁻³⁸ 수십 년 동안 BX_3 ($X = F, Cl, Br$) 및 $B(C_6F_5)_3$ ³⁹⁻⁴⁰ 다양한 화학적 변환을 촉진하기 위해 광범위하게 사용되었다. 특히, 1976년 카이랄 붕소 기반 촉매를 이용한 입체선택적인 딜스-앨더(Diels-Alder) 반응에 대한 첫 번째 보고 이후⁴¹, 수많은 카이랄 붕소 기반 촉매가 다양한 고리화 첨가, 고리화, 카보닐 환원 및 재배열 반응을 촉매하기 위해 광범위하게 설계되고 사용되었다.^{37,42}

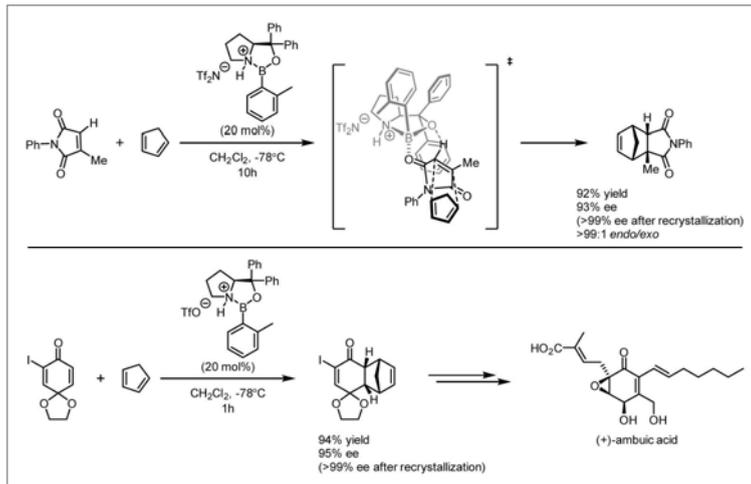
프롤린 유래 카이랄 옥사자보롤리딘에 의해 촉매되는 선구 카이랄(prochiral) 케톤의 비대칭 환원 반응은 Itsuno와 Corey가 각각 1981년과 1987년에 독립적으로 개발하였다.⁴³⁻⁴⁴ 일반적으로 Corey-Itsuno 환원 반응 또는 Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 환원 반응이라고 하는 이 프로세스는 이후 수십 년 동안 보고된 수많은 합

성 프로그램에서 효과적인 것으로 입증되었다[그림 23].⁴⁵⁻⁴⁶



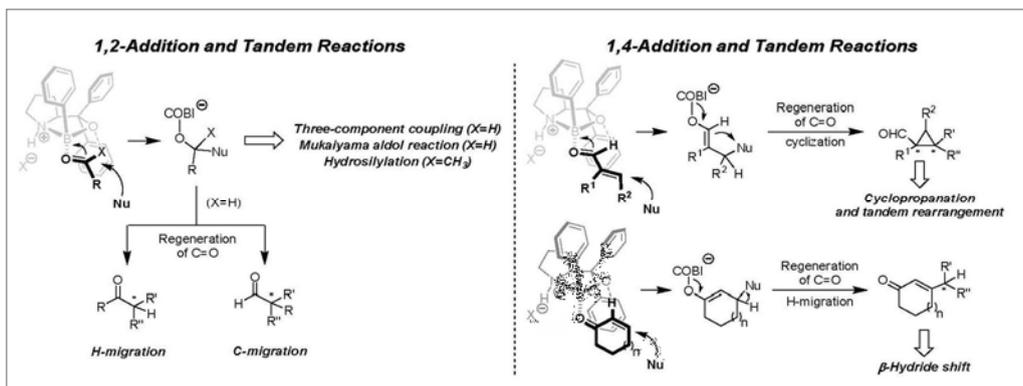
[그림 23] CBS 환원 반응의 메커니즘과 이를 응용한 프로스타글란딘 E₁ 합성의 예⁴⁷

2002년 Corey에 의해 처음 보고된 이후⁴⁸ 카이랄 옥사자보롤리디늄 이온(COBI)은 강한 루이스 산으로 사용되었다.⁴⁹⁻⁵¹ 브뤼스테드 산 또는 루이스 산에 의해 활성화된 COBI 촉매는 브뤼스테드 또는 루이스 산의 부착으로 산도를 향상시켜 개별 산 촉매보다 더 높은 촉매 활성 및 입체 선택성을 나타낸다. 높은 입체선택적 순도를 보이는 다양한 고리 화합물의 합성을 촉진하는 입체선택적인 딜스-앨더 반응은 COBI 촉매를 이용하여 광범위하게 개발되었다[그림 24].



[그림 24] COBI 촉매를 이용한 입체선택적인 딜스-앨더 반응의 대표적인 예^{52,53}

또한, 고리화 반응 뿐만 아니라 카보닐 화합물에 대한 다양한 비대칭 친핵성 1,2- 또는 1,4-첨가반응들이 COBI 촉매로 개발되어, COBI 촉매는 비대칭 합성에서 매우 효과적인 유기촉매임이 입증되었다[그림 25].⁵⁴⁻⁵⁵



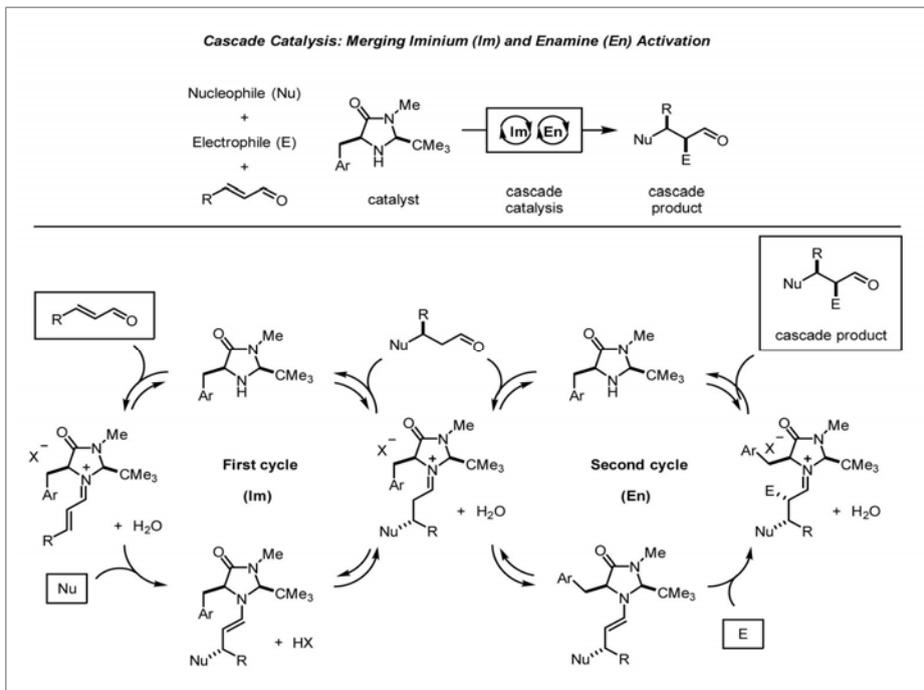
[그림 25] COBI 촉매를 이용한 비대칭 1,2- 혹은 1,4-첨가반응⁵⁴⁻⁵⁵

Ⅲ. 최신 연구 동향 및 전망

과거 몇 년간, 유기 촉매 반응에서 확립된 다양한 활성화 모드들이 결합되어 더 복잡한 화학적 변환을 달성하였다. 이에 따라, 상호작용적인(synergistic), 다성분(multicomponent) 및 연쇄(cascade) 반응이 설계되어, 더 복잡한 화합물을 합성할 수 있게 되었다.⁵⁶ 자연에서 영감을 받은 맥밀란 연구 그룹은 2005년에 단일 아민 촉매의 이중 반응성을 이용하여 연쇄 이민-엔아민 활성화의 잠재력을 최초로 입증하였다[그림 26].⁵⁷

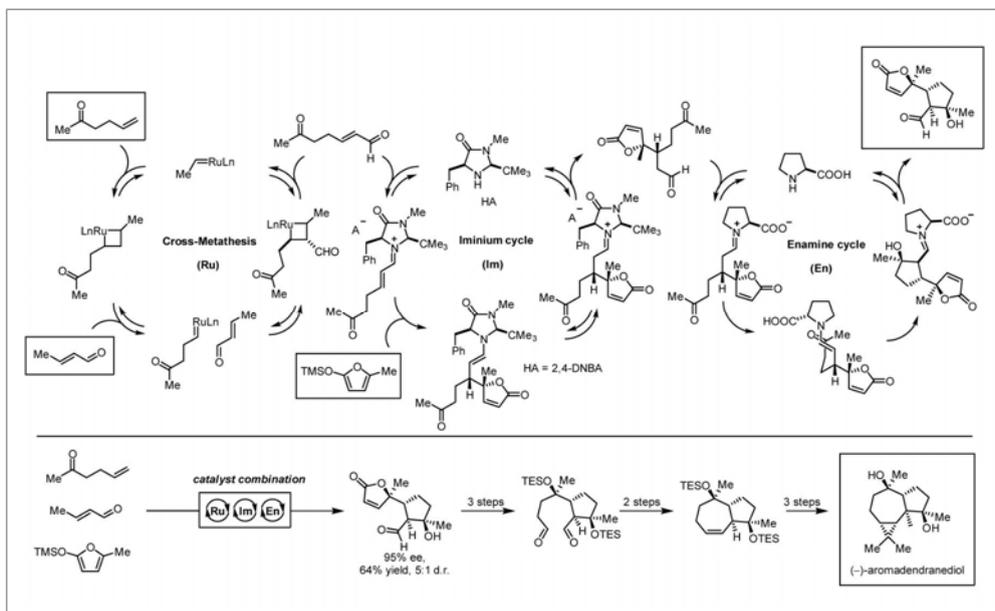
이후, 이러한 방식으로 높은 가치를 지니는 화합물과 천연물의 합성을 위한 새로운 전략들이 계속해서 개발되었다. 이러한 방법은 두 촉매의 단순한 조합에서 공유결합 및 비공유결합 촉매를 모두 포함하는 보다 복잡한 합성 단계를 거치는 합성법을 포함한다.

유기 촉매가 처음에는 금속 촉매의 대안 또는 보완적인 방법으로 도입되었지만, 여전히 종종 특정 기질에 대한 낮은 활성도나 비효율성의 문제가 있다. 이를 극복하고 보다 넓은 범위의 응용을 가능하게 하기 위해, 유기 촉매와 전이 금속 촉매

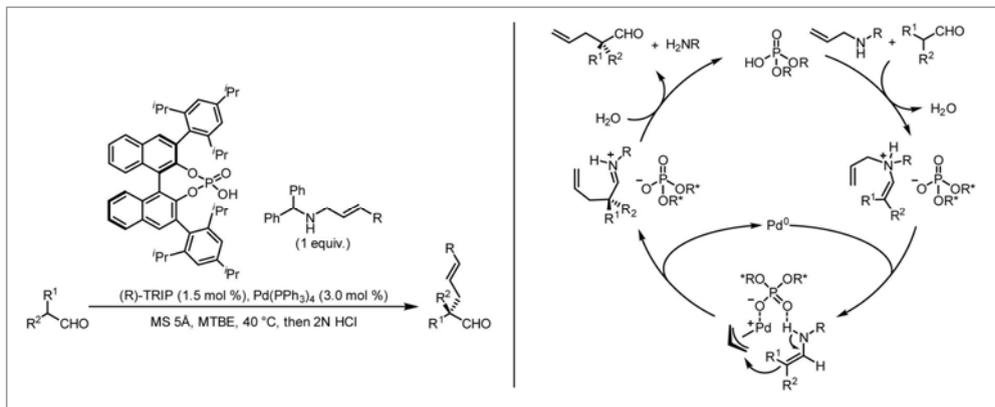


가 융합되어 새로운 비대칭 합성법을 제공하였다.⁵⁸⁻⁵⁹ 금속 활성화를 다중 연쇄 반응에 통합하는 것은 이미 맥밀란의 연구 그룹에 의해 보여진 것처럼 훌륭한 잠재력을 보였다. 맥밀란 그룹에 의해 개발되어 보고된 루테튬-메타테시스-이미늄-엔아민 삼중 연쇄 반응을 활용한 테르페노이드 천연물인 (-)-아로마텐드라네디올의 합성을 통해, 다중 연쇄 반응에 금속 촉매를 이용한 기질의 활성화를 통합시키는 전략의 잠재력이 입증되었다[그림 27].⁶⁰

게다가, asymmetric counteranion directed catalysis(비대칭 짝음이온 촉매, ACDC)와 음이온 결합 전략을 포함하는 유기 촉매와 금속 촉매간의 정전기적(electrostatic) 상호작용은 촉매 시스템의 섬세한 조절을 가능하게 한다. 대표적인 예로는 리스트 및 동료들이 보고한 카이랄 짝음이온-팔라듐 촉매를 사용한 알데하이드의 비대칭 알릴화 반응[그림 28]⁶¹과 Zhang 연구 그룹이 이용한 싸이오유레아 수소결합-공여체-비스포스핀 리간드를 사용한 옥소카베늄 이온의 이리듐 촉매 수소화 반응이 있다.⁶²



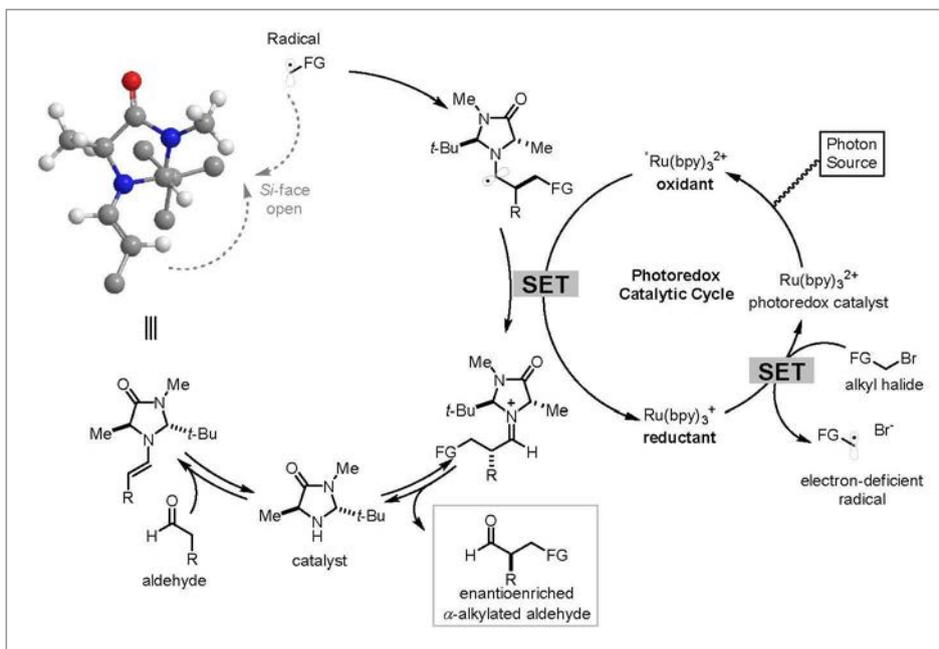
[그림 27] 비대칭 유기 촉매를 이용한 삼중 연쇄 반응 및 이를 응용한 천연물 (-)-아로마덴드라네디올의 합성⁶⁰



[그림 28] 카이랄 짝음이온-팔라듐 촉매를 이용한 알데하이드의 비대칭 알릴화 반응⁶¹

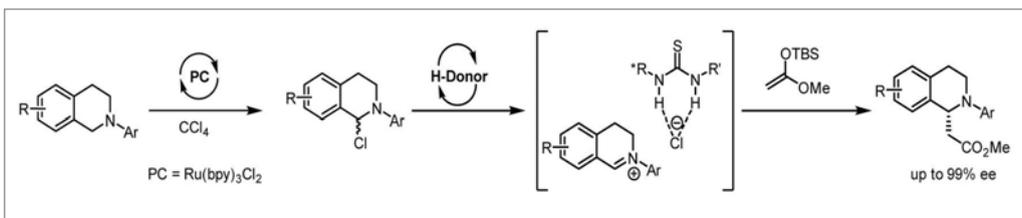
유기 촉매가 고전적인 금속 촉매 개념과 성공적으로 융합된 예시들 외에도, 전기촉매(EC) 또는 광촉매(PC)와 같은 현재 새롭게 등장하는 다른 활성화 방식과의 결합은 높은 잠재력을 지니고 있다. 특히 광촉매학의 기하급수적인 진화는 유기 촉매 영역에서도 큰 관심을 끌고 있다.⁶³ 2008년, 니세비치(Nicewicz)와 맥밀란은

엔아민 촉매와 금속 기반 광산화환원(photoredox) 촉매를 결합하여, 알데하이드의 직접 알킬화와 같은 어려운 화학적 변환을 가능케하는 새로운 강력한 도구를 최초로 보고하였다[그림 29].⁶⁴



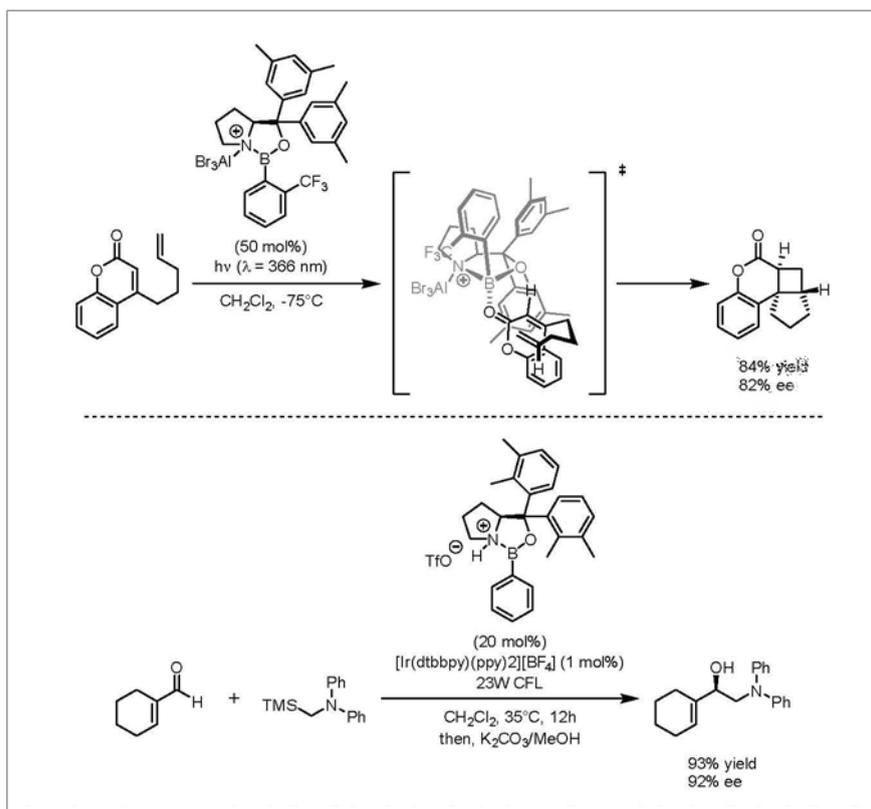
[그림 29] 이미늄 활성화 전략과 광산화환원 촉매를 이용한 입체선택적인 합성법의 개발⁶⁴

또한, 비공유결합 유기 촉매반응 분야에서, 2014년에 제이콥슨과 Stephenson은 할로젠 추출/음이온 결합 촉매를 통한 광산화환원 촉매와 비대칭 수소결합 공여 촉매의 효율적인 연속적인 조합을 보여줌으로써 헤테로사이클 화합물의 기능화에 대한 전략을 제시하였다[그림 30].⁶⁵



[그림 30] 사이오유레아 촉매와 광산화환원 촉매를 이용한 입체선택적인 합성법의 개발

그뿐만 아니라, 최근에는 Bach⁶⁶ 그리고 Yoon⁶⁷⁻⁶⁸ 연구 그룹이 COBI 촉매의 존재 하에서 광화학적 특성인 흡광계수와 삼중 에너지와 같은 것들을 변경하여, 입체선택적인 [2+2] 광고리첨가 반응을 개발하였다. 또한 루이스 산 촉매와 이리듐 (iridium) 기반의 photosensitizer를 이용한 α,β -불포화 카보닐 화합물과 α -silylamine의 반응에서 1,4-첨가 반응 생성물이 생성됨을 보고한 Yoon 연구 그룹과는 달리,⁶⁹ Ryu 연구 그룹은 COBI 촉매가 비대칭 1,2-첨가 반응 생성물의 생성을 촉진할 수 있음을 보고하여 COBI 촉매가 광촉매 반응과 시너지 효과를 보여줄 수 있음을 입증하였다[그림 31].⁷⁰ 또한 방향족 알데하이드도 개발된 반응 조건에 성공적으로 적용되어 높은 수율과 입체선택성으로 2차 알콜 화합물을 얻을 수 있음을 보여주었다.



[그림 31] COBI 촉매와 광촉매의 시너지 효과를 이용한 합성법의 개발

비대칭 유기 촉매 반응은 지난 20년 동안 놀라운 발전을 이루어 냈으며, 앞으로의 발전을 통해 새로운 방향과 가능성이 개척될 것이다. 이를 통해 아직은 실현되지 않았던 화학적 응용과 변환을 가능하게 할 것이다. 지난 과거에도 새로운 촉매의 도입이 새로운 화학적 변환과 새로운 개념으로 이어짐이 잘 입증되었기 때문에 새로운 촉매의 합리적인 설계가 비대칭 유기 합성 분야의 발전에 근본적인 역할을 할 것임은 의심할 여지가 없다. 미래의 응용 측면에서 비대칭 유기 촉매는 촉매 분야에서 더 많은 새로운 방향을 열어줄 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 지금까지는 이 분야의 주요 초점이 다소 복잡한 작은 유기 분자의 활용과 합성, 그리고 주로 작은 초기 전구체의 합성에 있었다. 하지만 비대칭 유기 촉매는 복잡한 분자에 선택적인 후기 단계 기능화(late-stage functionalization)를 가능케 하는 효율적인 유기 합성 도구가 될 잠재력을 지니고 있다. 이는 더 효율적인 (보호기 없는) 접근 방식의 개발에 크게 기여할 것이다.

참고문헌

- (1) Reyes, E.; Prieto, L.; Milelli, A. Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists. *Molecules*, **2023**, *28*, 781.
- (2) von Liebig, J. Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan. *Ann. Chem. Pharm.* **1860**, *113*, 246-247.
- (3) Knoevenagel, E. Ueber eine darstellungsweise des benzyldenacetessigesters. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172-174.
- (4) Langenbeck, W. Über organische Katalysatoren. III. Die Bildung von Oxamid aus Dicyan bei Gegenwart von Aldehyden. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *469*, 16-25.
- (5) Bredig, G.; Fiske, P. S. Durch Katalysatoren bewirkte Asymmetrische Synthese. *Biochem. Z.* **1912**, *687*, 7-23.
- (6) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*,

496-497.

- (7) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- (8) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- (9) Wynberg, H.; Helder, R. Asymmetric induction in the alkaloid-catalysed Michael reaction. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057-4060.
- (10) Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R.W.P.M.; Wiering, J.S.; Wynberg, H. Catalytic asymmetric induction in oxidation reactions. The synthesis of optically active epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1831-1834.
- (11) Hiemstra, H.; Wynberg, H. Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral .beta.-hydroxy amines. A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430.
- (12) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. Efficient catalytic asymmetric alkylations. 1. Enantioselective synthesis of (+)-indacrinone via chiral phase-transfer catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
- (13) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. The stereoselective synthesis of .alpha.-amino acids by phase-transfer catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.
- (14) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- (15) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)pyridine. Use of the Fe(C₅Ph₅) Group in Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
- (16) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. Chemistry of Trichlorosilyl Enolates. 1. New Reagents for Catalytic, Asymmetric Aldol

Additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404-7405.

- (17) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. Molecular Design of a C₂-Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.
- (18) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels—Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- (19) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.
- (20) Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D. Organocatalytic Michael Addition of Aldehydes to Protected 2-Amino-1-Nitroethenes: The Practical Syntheses of Oseltamivir (Tamiflu) and Substituted 3-Aminopyrrolidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656-4660.
- (21) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. High-Yielding Synthesis of the Anti-Influenza Neuramidase Inhibitor (-)-Oseltamivir by Three “One-Pot” Operations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304-1307.
- (22) Tian, J.; Zhong, J.; Li, Y.; Ma, D. Organocatalytic and Scalable Synthesis of the Anti-Influenza Drugs Zanamivir, Laninamivir, and CS-8958. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13885-13888.
- (23) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions. *Science*, **2004**, *305*, 1752-1755.
- (24) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.
- (25) Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF₂ in seven steps. *Nature*, **2012**, *489*, 278-281.
- (26) Hagiwara, H.; Kobayashi, K.; Miya, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Okamoto, T.; Kobayashi, M.; Yamamoto, I.; Ohtsubo, S.; Kato, M.; Uda, H. First total syntheses of the phytotoxins solanapyrones D and E via the domino Michael protocol. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5969-5976.

- (27) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to α,β -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309.
- (28) Xu, F.; Zacuto, M.; Yoshikawa, N.; Desmond, R.; Hoerner, S.; Itoh, T.; Journet, M.; Humphrey, G.R.; Cowden, C.; Strotman, N.; Devine, P. Asymmetric Synthesis of Telcagepant, a CGRP Receptor Antagonist for the Treatment of Migraine. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829-7841.
- (29) Moccia, M.; Cortigiani, M.; Monasterolo, C.; Torri, F.; Del Fiandra, C.; Fuller, G.; Kelly, B.; Adamo, M. F. A. Development and Scale-up of an Organocatalytic Enantioselective Process to Manufacture (S)-Pregabalin. *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 1274-1281.
- (30) Kawai, H.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. A New Synthetic Approach to Efavirenz through Enantioselective Trifluoromethylation by Using the Ruppert-Prakash Reagent. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5959-5961.
- (31) Corey, E. J.; Grogan, M. J. Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- (32) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.
- (33) Connon, S. J. Asymmetric catalysis with bifunctional cinchona alkaloid-based urea and thiourea organocatalysts. *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510.
- (34) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- (35) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. Highly Enantioselective Thiourea-Catalyzed Nitro-Mannich Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468.
- (36) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.

- (37) Deloux, L.; Srebnik, M. Asymmetric boron-catalyzed reactions. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763-784.
- (38) De Vries, T. S.; Prokofjevs, A.; Vedejs, E. Cationic Tricoordinate Boron Intermediates: Borenium Chemistry from the Organic Perspective. *Chem. Rev.* **2012**, *7*, 4246-4282.
- (39) Oestreich, M.; Hermeke, J.; Mohr, J. A unified survey of Si-H and H-H bond activation catalysed by electron-deficient boranes. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202-2220.
- (40) Erker, G. Tris(pentafluorophenyl)borane: a special boron Lewis acid for special reactions. *Dalton Trans.* **2005**, 1883-1890.
- (41) Guseinov, M. M.; Akhmedov, I. M.; Mamedov E. C. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ В РЕАКЦИЙ ДИЕНОВОВОГО СИНТЕЗА. *Azerb. khim. Zhur.* **1976**, 46-48.
- (42) Nori, V.; Pesciaioli, F.; Sinibaldi, A.; Giorgianni, G.; Carlone A. Boron-Based Lewis Acid Catalysis: Challenges and Perspectives. *Catalysts*, **2022**, *12*, 5.
- (43) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. Asymmetric reduction of aromatic ketones with chiral alkoxy-amineborane complexes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315-317.
- (44) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- (45) Cho, B. T. Recent advances in the synthetic applications of the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7621-7643.
- (46) Corey, E. J.; Helal, C. J. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- (47) Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J.-J. An Efficient Asymmetric Synthesis of Prostaglandin E₁. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655-2662.
- (48) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. Asymmetric Diels–Alder Reactions

Catalyzed by a Triflic Acid Activated Chiral Oxazaborolidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808-3809.

- (49) Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.
- (50) Corey, E. J. Enantioselective Catalysis Based on Cationic Oxazaborolidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2100-2117.
- (51) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. “Designer Acids”: Combined Acid Catalysis for Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924-1942.
- (52) Mukherjee, S.; Corey, E. J. Highly Enantioselective Diels–Alder Reactions of Maleimides Catalyzed by Activated Chiral Oxazaborolidines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 632-635.
- (53) Jung, S. H.; Hwang, G.-S.; Lee, S. I.; Ryu, D. H. Total Synthesis of (+)-Ambuic Acid: α -Bromination with 1,2-Dibromotetrachloroethane. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2513-2518.
- (54) Shim, S. Y.; Ryu, D. H. Enantioselective Carbonyl 1,2- or 1,4-Addition Reactions of Nucleophilic Silyl and Diazo Compounds Catalyzed by the Chiral Oxazaborolidinium Ion. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2349-2360.
- (55) Kim, J. Y.; Shim, S. Y.; Ryu, D. H. Asymmetric Catalysis with Chiral Oxazaborolidinium Ions (COBIs): Cyclization to Radical Reactions. *Aldrichimica Acta*, **2023**, *56*, 13-24.
- (56) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167-178.
- (57) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organo-Cascade Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053.
- (58) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. Asymmetric Organocatalysis Combined with Metal Catalysis: Concept, Proof of Concept, and Beyond. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365-2377.
- (59) Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. Organo/Transition-Metal Combined Catalysis

- Rejuvenates Both in Asymmetric Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2415-2437.
- (60) Simmons, B.; Walji, A. M. MacMillan, D. W. C. Cycle-Specific Organocascade Catalysis: Application to Olefin Hydroamination, Hydro-oxidation, and Amino-oxidation, and to Natural Product Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349-4353.
- (61) Mukherjee, S.; List, B. Chiral Counteranions in Asymmetric Transition-Metal Catalysis: Highly Enantioselective Pd/Brønsted Acid-Catalyzed Direct α -Allylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337.
- (62) Yang, T.; Sun, Y.; Wang, H.; Lin, Z.; Wen, J.; Zhang, X. Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Oxocarbenium Ions: A Case of Ionic Hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6108-6114.
- (63) Silvi, M.; Melchiorre, P. Enhancing the potential of enantioselective organocatalysis with light. *Nature*, **2018**, *554*, 41-49.
- (64) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science*, **2008**, *322*, 77-80.
- (65) Bergonzini, G.; Schindler, C. S.; Wallentin, C.-J.; Jacobsen, E. J.; Stephenson, C. R. J. Photoredox activation and anion binding catalysis in the dual catalytic enantioselective synthesis of β -amino esters. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 112-116.
- (66) Schwinger, D. P.; Bach, T. Chiral 1,3,2-Oxazaborolidine Catalysts for Enantioselective Photochemical Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1933-1943.
- (67) Daub, M. E.; Jung, H.; Lee, B. J.; Won, J.; Baik, M.-H.; Yoon, T. P. Enantioselective [2+2] Cycloadditions of Cinnamate Esters: Generalizing Lewis Acid Catalysis of Triplet Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9543-9547.
- (68) Genzink, M. J.; Kidd, J. B.; Swords, W. B.; Yoon, T. P. Chiral Photocatalyst Structures in Asymmetric Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, *122*,

1654-1716.

- (69) Espelt, L. R.; McPherson, I. S.; Wiensch, E. M.; Yoon, T. P. Enantioselective Conjugate Additions of α -Amino Radicals via Cooperative Photoredox and Lewis Acid Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452-2455.
- (70) Kim, J. Y.; Lee, Y. S.; Choi, Y.; Ryu, D. H. Enantioselective 1,2-Addition of α -Aminoalkyl Radical to Aldehydes via Visible-Light Photoredox Initiated Chiral Oxazaborolidinium Ion Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10585-10591.

제18장 가시광을 이용한 유기반응 동향과 전망

홍승우*

I. 광화학의 개요

많은 화학 반응들이 지금까지 개발되었지만, 대부분의 전통적인 유기 반응은 높은 온도나 유해한 화학 물질이 필요한 경우가 많았다. 복잡한 물질을 합성하는데 필요한 다수의 합성 단계와 낮은 위치 선택성 문제는 전체적인 합성 효율성을 감소시키고, 이로 인해 상당한 양의 시간과 비용이 소모되기도 한다. 현재 전 세계적으로 환경 문제의 중요성이 인식되고 있으며, 화학 산업과 학계 역시 이를 인지하고 독성 폐기물의 감소와 친환경적 반응 개발에 매진하고 있다. 이러한 문제를 근본적으로 해결하기 위해서는, 친환경적인 촉매 반응 개발에 대한 연구가 필요하다. 이런 연구들은 필수적인 유기물질을 합성하는데 있어서 전통적인 방법으로는 극복할 수 없는 지속 가능성 문제를 해결하는 데 큰 역할을 할 수 있다.

일반적으로 분자들은 빛에 노출되면 전자상태가 들뜨게 되며, 이 때 전자 분포는 기본적인 바닥상태에서의 분포와는 크게 달라진다. 이 변화는 분자의 화학적 성질과 반응성을 바꾸어, 바닥상태에서는 볼 수 없던 새로운 반응성을 제공할 수 있다. 유기 광반응은 이런 화학적 성질과 반응성을 변화를 이용하여 새로운 반응성을 활용하는 방법이라고 할 수 있다. 이전에 유기화학자들은 주로 짧은 파장의 자외선을 사용해 다양한 결합을 분해하거나 변환하는 반응을 연구해 왔는데, 이런 방식은 대부분의 유기 분자 결합 에너지가 가시광선 파장의 에너지로는 활성화나 분해되기가 어렵기 때문이다. 그러나 자외선을 방출하는 기기는 매우 비싸며, 자외선은 인간의 DNA에 해를 끼치는 강력한 에너지를 가지고 있어 사용에 많은 제약이 있다. 특히, 자외선의 에너지가 너무 강하여 선택성이 낮아 원하는 화학 결합

* 한국과학기술원 화학과 교수

에만 반응을 선택적으로 유도하는 것이 어렵다는 근본적인 문제가 있다.

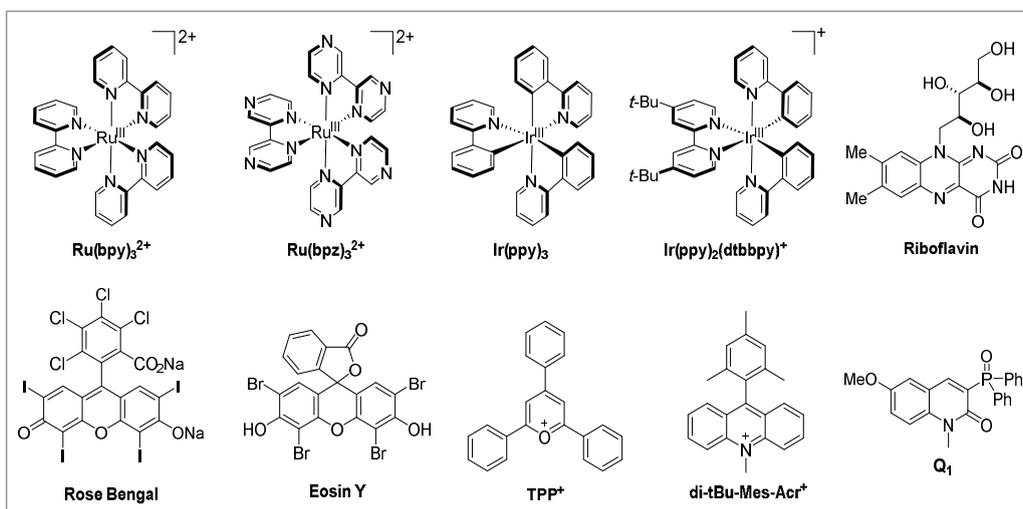
이러한 선택성 문제를 극복하기 위해, 최근 들어 가시광선을 쉽게 흡수할 수 있는 폴리피리딜 금속 복합체나 다중 켈주게이션을 갖는 유기 염료가 광촉매로서 도입되기 시작했다. 이런 혁신 덕분에, 가시광선을 활용하는 유기 광화학 반응에 대한 관심과 연구는 현재 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있다. 특히, 쉽게 이용할 수 있고, 비용이 부담되지 않으며, 산업 폐기물을 발생시키지 않는 태양광과 같은 가시광선은 유기화학자들에게 매우 매력적인 에너지 소스로 각광을 받고 있다. 따라서, 가시광을 이용한 유기화학반응은 특별한 장비나 기술 없이 일반적으로 사용할 수 있는 광원(예: 백열등 또는 LED 전구)을 이용해 온화한 조건에서 반응을 진행할 수 있다는 이점이 있다. 동시에, 유독한 시약이나 값비싼 촉매 사용을 줄이려는 녹색화학의 필요성이 증가함에 따라, 가시광을 이용한 유기 광반응은 이 분야의 중요한 연구 주제로 부상하고 있다. 또한 유기화학뿐만 아니라 고분자 및 재료 화학에서도 가시광을 활용하는 연구가 확장되고 있다.

가시광선을 활용하여 환경 친화적인 반응을 개발하는 연구는 화학 분야 전반에 걸쳐 주목받고 있는데, 실제로 최근 10년 동안 빛을 이용한 다양한 반응에 대한 보고가 빠르게 증가하고 있다. 이에 발맞춰 새로운 광촉매, 광원, 반응기의 개발을 통한 유기반응 효율성 향상을 위한 노력도 계속 이어지고 있다. 결론적으로 가시광선은 환경 친화적인 에너지원으로서, 강력한 화학 산화/환원제를 대체하고 유기 반응의 지속 가능한 진보를 추구하는데 큰 기여를 하고 있다. 이런 연구들은 4차 산업혁명 시대에 걸맞은 지속가능한 화학 합성 방법을 제공하여 인류에게도 크게 기여 할 것으로 기대된다. 이번 단원에서는 광촉매의 다양한 작용 기전과 가시광을 이용한 대표적인 친환경 유기반응에 대해서 소개하고자 한다. 독자들에게 이 내용이 유기 광반응 관련 연구 동향을 이해하는데 도움이 되기를 바란다.

II. 광촉매의 종류

광촉매는 빛에 의해 활성화되며, 이 상태에서 화학반응을 가속화하는 중요한 역할을 담당할 수 있다.¹ 가시광 촉매 반응은 일반적으로 전자 이동과 에너지 이

동 메커니즘을 통해 다양한 유기화학적 반응들을 촉진한다. 최근에는 가시광선을 활용하는 다양한 광촉매가 개발되었으며, 이러한 광촉매는 일반적으로 전이 금속 기반 또는 유기물 기반으로 분류할 수 있다[그림 1]. 폴리피리딘 리간드를 가진 이리듐이나 루테튬 등의 전이금속을 기반으로 하는 금속 광촉매는 빛을 받아 금속 리간드 전하 이동(metal ligand charge transfer, MLCT) 메커니즘에 따라 원래 바닥상태의 전자가 활성화된다. 이들은 긴 수명과 높은 양자 효율 등의 장점을 지니지만, 광촉매 복합체 합성에 비용이 많이 들고 독성이 있으며, 남은 금속 제거 등의 문제점을 안고 있다. 이런 이유로 전이금속 촉매의 여러 가지 문제를 해결하기 위해 최근에는 유기 화합물 기반의 광촉매(organic photocatalyst)를 이용한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 유기물 기반의 광촉매는 비용적인 측면에서 매우 효율적이며, 분자 설계와 합성이 단순하기 때문에 다양한 광화학적 특성을 지닌 촉매 개발에 이상적이다. 이러한 유기 광촉매는 원래 염료로 사용되던 메틸렌 블루나 이오신 계열 같은 잘 알려진 화합물들, 그리고 금속 촉매와 비슷한 반응성을 나타내는 아크리디늄 염 기반의 촉매들이 대표적이다.^{2,3}



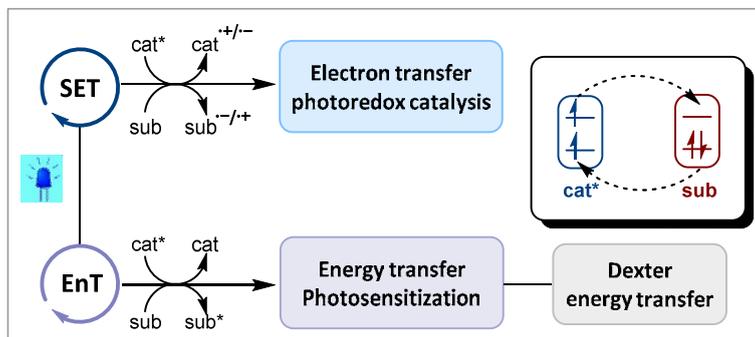
[그림 1] 유기광반응에 사용되는 대표적인 광촉매

Ⅲ. 광촉매를 활용하는 반응

1. 전자 이동 반응 메커니즘

1) 전자 이동의 기전의 두 가지 방식

광촉매를 이용한 유기 반응 메커니즘은 ‘전자 이동’, ‘에너지 전달’, 그리고 수소 원자 이동 메커니즘, 이렇게 크게 세 가지로 구분할 수 있다. 여기서 ‘전자 이동’ 메커니즘은 광산화-환원 촉매반응으로도 잘 알려져 있다. 지난 수년 동안 가시광 반응의 급속한 진전은 대부분 ‘전자 전달’ 메커니즘에 의해 주도되었으며, 최근에는 ‘에너지 전달’ 메커니즘을 기반으로 한 반응들이 점차 증가하고 있는 추세이다[그림 2].

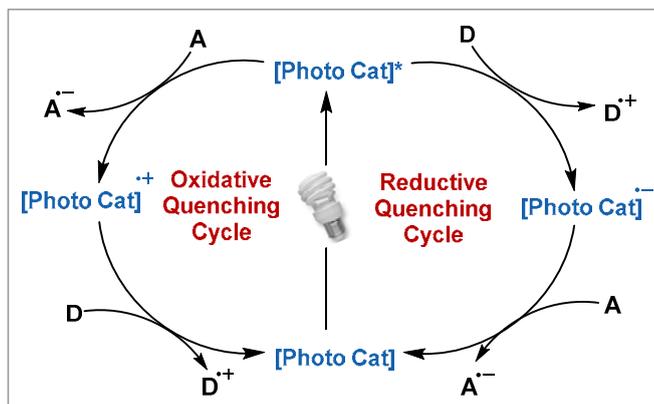


[그림 2] 광촉매의 전자 이동과 에너지 전달 메커니즘

산화 혹은 환원된 촉매는 해당 기질에 단일 전자 산화 혹은 환원 반응을 통해 원래의 상태로 되돌아가고 촉매 작용을 완료한다. 전이금속 기반 촉매들의 장점은 활성 상태에서의 긴 수명과 높은 양자 효율이며, 리간드의 구조를 변형시켜 다양한 산화-환원 전위(redox potential)를 가진 광촉매를 활용한 반응 개발이 가능하다.^{4,6}

전자 이동 메커니즘의 경우, 광촉매는 빛에 의해 활성화되고, 단일 전자 산화 또는 환원 반응을 통해 다시 안정 상태로 되돌아가는 과정에서 촉매의 역할을 수행한다. 이때, 촉매는 산화성 소광(oxidative quenching) 또는 환원성 소광(reductive

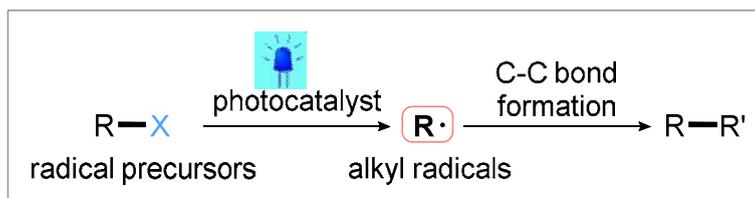
quenching) 메커니즘을 따르는데, 이는 촉매가 산화제 또는 환원제로서 작용하는 방식에 따라 결정된다[그림 3].



[그림 3] 광촉매의 전자 이동의 기전의 두가지 방식

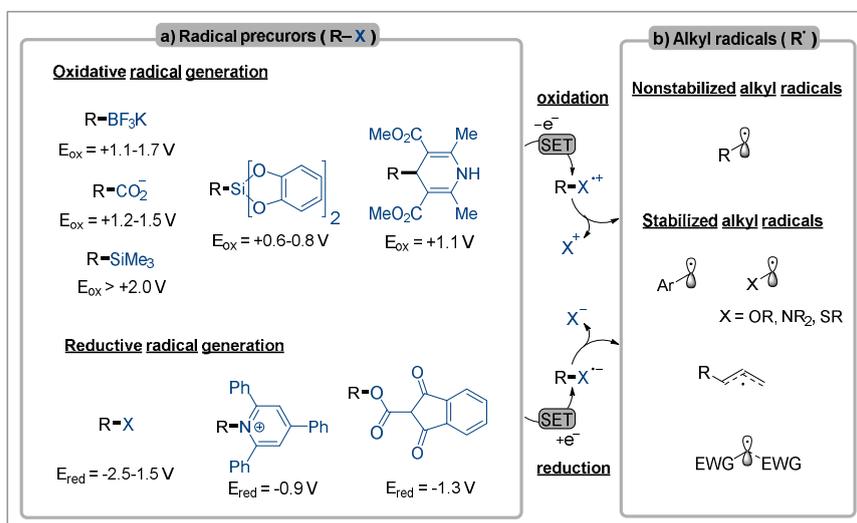
2) 라디칼 전구체

고전적인 라디칼 화학과 광화학에서 많은 라디칼 전구체들이 개발되었으며, 이들은 가시광선 광촉매 화학에서 선택적으로 다양한 라디칼 생성에 사용되고 있다 [그림 4]. 가령 알킬 라디칼 전구체는 광촉매의 전자 이동 메커니즘을 통해 알킬 라디칼을 생성하는데, 이를 단일 전자 산화 반응을 통해 라디칼을 생성하는 전구체와 단일 전자 환원 반응을 통해 라디칼을 생성하는 전구체로 구분할 수 있다. 예를 들어 산화 반응을 통해 라디칼을 생성하는 전구체들에 대해 먼저 살펴보면, 이들은 전자가 풍부한 작용기를 가지고 있어 산화 반응을 용이하게 한다.



[그림 4] 광촉매의 전자 이동을 이용한 라디칼 생성

이들 라디칼 전구체들은 산화 또는 환원 반응을 통해 알킬 라디칼을 생성하며, 각각은 다른 산화-환원 전위를 갖는다. 동일한 라디칼 전구체라도, 치환된 알킬기의 종류에 따라 산화-환원 전위는 달라진다. 안정적인 알킬 라디칼을 쉽게 생성하려면 생성되는 라디칼이 안정해야 하며, 상대적으로 덜 안정한 1, 2, 3차 알킬 라디칼의 생성은 뛰어난 활성을 가진 라디칼 전구체가 필요하다. 알킬 라디칼의 간편한 생성을 위해서는, 산화 반응은 전자가 풍부한 알킬기가 치환된 라디칼 전구체를, 환원 반응은 전자가 결핍된 알킬기가 치환된 라디칼 전구체를 사용한다.



[그림 5] 라디칼 전구체 종류 및 라디칼의 생성

다양한 라디칼 전구체가 개발되어 있지만 이 단원에서는 대표적인 알킬라디칼 전구체에 대해서 간단히 설명하고자 한다. 그동안 개발된 주요 전구체를 보면 알킬 트라이플루오르보레이트, 카복실산음이온, 알킬 비스(카테콜)실리케이트, 알킬 실레인, 알킬로 치환된 다이 하이드로피리딘 등이 널리 사용되고 있다[그림 5].⁷⁻⁹ 이들 라디칼 전구체들은 광촉매의 도움을 받아 전자를 상실하면서 양이온 라디칼 또는 라디칼을 형성하고, 이 후 단계에서 라디칼 전구체가 안정한 양이온 또는 중성 이탈기를 제거하여 알킬 라디칼을 만들어낸다. 알킬 트라이플루오르보레이트는 다양한 상업용 제품으로서 쉽게 이용 가능하고, 알킬 보로닉산에서 손쉽게 제조될 수 있다. 이들의 산화 전위는 대략 +1.1-1.7 V vs SCE 범위에 있다. 카복실산

음이온은 일반적인 카복실산에서 쉽게 변환 가능하며, 이들의 산화 전위는 대략 +1.2-1.5 V vs SCE 범위에 있다. 알킬 비스(카테콜)실리케이트는 가장 낮은 산화 전위를 가지며, 이로 인해 불안정한 1차 알킬 라디칼의 형성에 효과적이다. 그러나 2 당량의 카테콜이 치환되어 있어 원자 경제성 측면에서 볼 때 불리하다. 알킬 실레인은 중성 상태이며, 원자 경제성 측면에서 상대적으로 우수하다. 그러나 높은 산화 전위 때문에 2, 3차 알킬 라디칼 생성은 어렵다는 단점이 있다. 안정한 알킬 라디칼 생성에 적합한 알킬 실레인은 적절한 산화 전위를 갖도록 해야 반응이 용이하게 진행된다. 알킬로 치환된 다이하이드로피리딘은 다양한 알데하이드, 베타 케토 에스터, 암모니아의 축합 반응을 통해 생성될 수 있다.

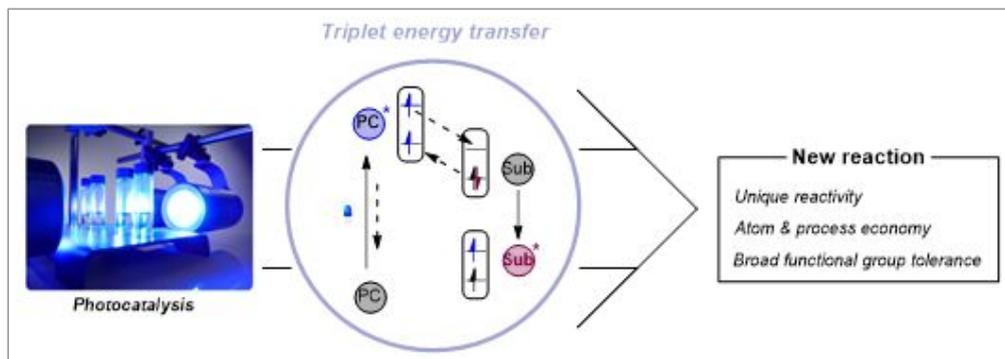
알킬 할로젠화물, 알킬 피리디늄염, NHPI 에스터 등은 단일 전자 환원을 통해 라디칼을 생성하는 전구체들이다. 이들은 광촉매에 의해 환원되면서 알킬 라디칼을 형성한다. 알킬 할로젠화물은 쉽게 구매하거나 합성 가능하지만, 환원은 상대적으로 어렵다. 알킬 피리디늄염은 낮은 환원 전위를 가지므로 다양한 알킬 라디칼을 쉽게 형성할 수 있다. 그러나 알킬 피리디늄염은 피리디늄과 아민의 축합 반응을 통해 생성되므로 원자 경제적 측면에서는 다소 비효율적이다. N-하이드록시프탈이미드 에스터(NHPI esters)는 카복실산과 NHPI의 에스터화 반응으로 생성되며, 이들은 적절한 환원 전위를 가지고 있어 유기 광반응에서 알킬 라디칼 전구체로서 활용 가능성이 높다.

2. 에너지 전달 반응 메커니즘

1) 에너지 전달 방식

전자 전달 반응에서는 산화-환원 전위가 반응성을 크게 결정지으나, 에너지 전달 메커니즘에서는 광촉매와 반응물질의 활성화 에너지 준위가 핵심적인 요소다. 이 메커니즘에서는, 가시광에 의해 활성화된 촉매가 반응기질에 에너지를 전달하여 활성화시킨다.^{10,11} 에너지 전달은 크게 포스터와 텍스터의 방식으로 구분된다. 포스터 방식에서는 활성화된 광촉매와 반응물질 사이의 에너지 교환이 이루어지며, 이를 위해서는 촉매의 발광 파장과 반응물질의 흡수 파장이 중첩되어야 한다.

이를 만족하면 에너지는 장거리까지 전달될 수 있다. 반면 텍스터 방식에서는 활성화된 촉매의 들뜬 전자가 반응물질로 직접 이동하여 에너지를 전달한다. 이때는 촉매와 반응물질 사이의 거리가 가깝고 반응 농도가 진해야 한다. 이 방식은 단일항-단일항과 삼중항-삼중항 에너지 전달로 나누어진다. 최근 개발된 대부분의 에너지 전달 기반 가시광 반응은 루테튬, 이리듐 등의 폴리피리딜 리간드를 활용한 금속 촉매의 오랜 수명을 가진 삼중항 상태를 활용하며, 텍스터 삼중항-삼중항 에너지 전달 원리를 적용한다. 이런 에너지 전달 메커니즘을 활용하는 다양한 유기 반응들이 등장하고 있으며, 이 중 대표적인 예로는 [2+2] 고리화 반응, 알켄의 E/Z 이성질체화 반응, 활성산소에 의한 산화 반응 등이 있다.



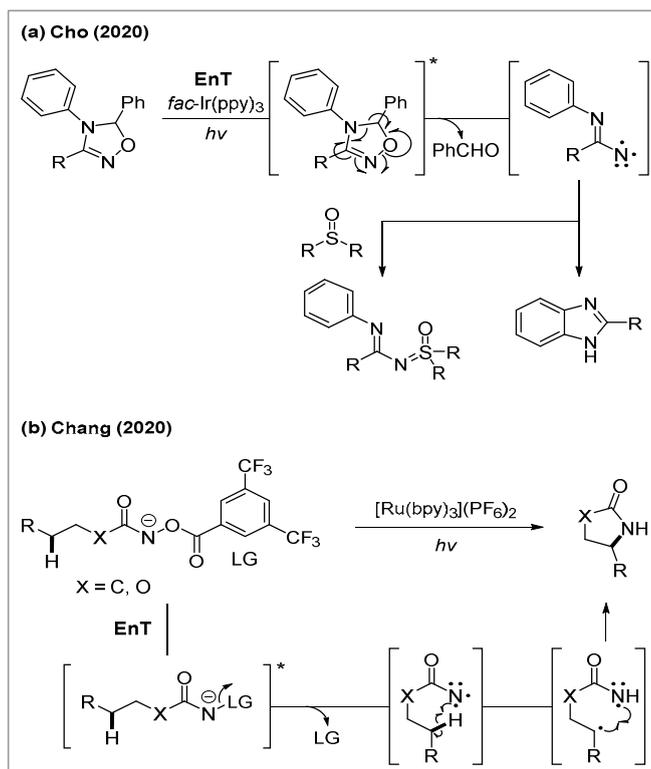
[그림 6] 에너지 전달 반응 메커니즘

2) N-O 결합의 분해를 이용한 나이트렌 형성

삼중항 상태의 활성 분자 내에서 이탈기 존재시, N-O결합의 분해를 통한 나이트렌의 효율적인 생성이 가능하다. Cho 그룹은 이리듐 촉매를 활용하여 오각 헥테로고리 화합물인 옥사디아아졸린을 에너지 전달 메커니즘을 이용해 활성화시키고, 이 중간체의 N-O/C-N 결합을 분해해 벤즈알데하이드를 제거하며 나이트렌 중간체를 형성하였다.¹²

설폭사이드를 나이트렌 수용체로 사용하면, 나이트렌과 설폭사이드 사이에서 N-S 결합 형성 반응을 통해 설폭시민이 생성된다. 하지만 외부 반응물이 없을 때에는, 분자 내에서 C-N 결합 형성 반응을 통해 벤즈이미다졸이 선별적으로 생성

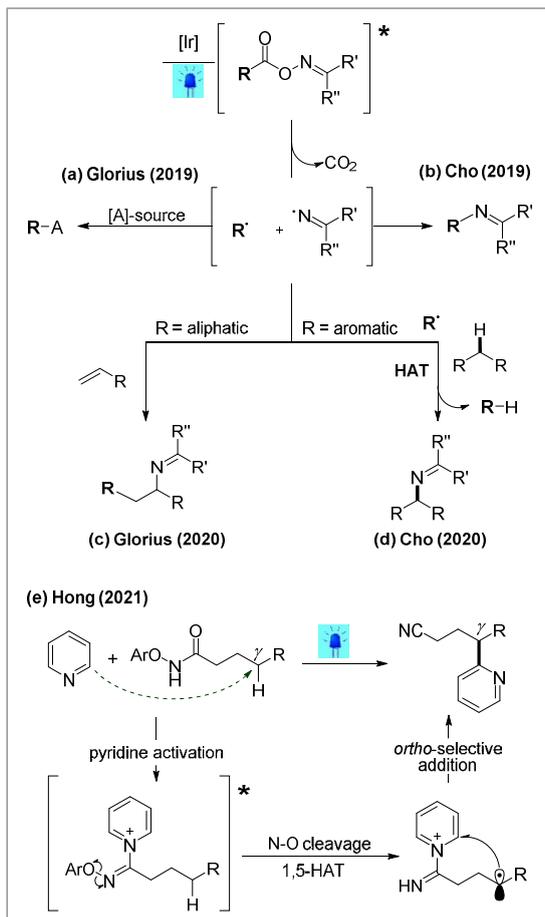
되었다[그림 7a]. Chang 연구팀은 루테늄 촉매를 이용하여 하이드록사메이트를 활성화시키고, 비대칭 분해를 통해 벤조일 부분을 제거하면서 나이트렌을 생성하였다. 생성된 나이트렌이 1,5-수소전달 반응과 라디칼-라디칼 결합 반응을 통해 2-옥사졸리디논이나 γ -락탐이라는 최종 생성물이 만들어졌다[그림 7b].¹³



[그림 7] N-O 결합의 분해를 이용한 나이트렌 형성

3) 옥심에스터 N-O 결합의 분해를 이용한 이미노 라디칼 형성

옥심에스터 화합물은 전자 전달 메커니즘을 통해 이미노 라디칼 공급원으로 널리 사용되고 있다. 최근에는 에너지 전달 메커니즘을 통해 이 화합물을 활성화하여 이미노 라디칼을 공급하는 연구 결과가 보고되었다. 특히, 에너지 전달 메커니즘에서는 N-O 균일 분해 반응으로 인해 이미노 라디칼과 산소 라디칼이 함께 형성되며, 탈카복실 반응을 통해 탄소 라디칼 또한 생성될 수 있다[그림 8].¹⁴⁻¹⁷



[그림 8] 옥심에스터 N-O 결합의 분해를 이용한 이미노 라디칼 형성

Glorius 팀은 에너지 전달 메커니즘을 통한 옥심에스터 반응을 최초로 보고하였고, 탄소 라디칼을 이용해 다양한 물질과의 분자 간 반응을 수행하였다[그림 8a,c]. Cho 그룹은 옥심에스터로부터 생성되는 이미노 라디칼과 탄소 라디칼 간의 선택적인 C-N 라디칼 짝짓기 반응을 조사하였다[그림 8b]. 이때, R이 방향족 치환기일 경우, 생성된 방향족 라디칼을 수소 이탈 시약으로 활용해 새로운 분자 간 C-N 결합 반응을 유발할 수 있었다[그림 8d].

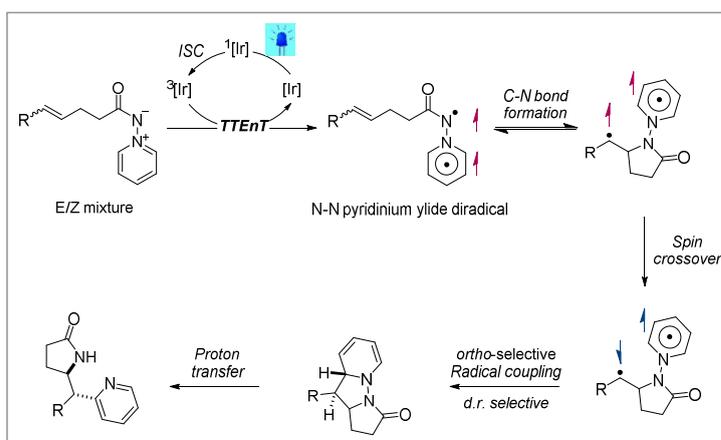
수소원자 이동이 가능하고, 결과적으로 선택적인 분자 간 C-N 라디칼 짝짓기 반응이 진행될 수 있었다. 피리딘은 다양한 의약품, 농약, 그리고 자연에서 발견되는 화합물에 포함된 중요한 구성 요소인데,

Hong 연구팀은 에너지 전달 메커

니즘을 이용한 원격 C-H 피리딜화 방법을 제안하였다. 이는 새로운 유형의 광 흡수 O-아릴 옥심 피리디늄 염을 설계함으로써 뛰어난 선택성을 보여주었다[그림 8e].¹⁸ 이 옥심 피리디늄 중간체는 가시광선에 의해 활성화되면 N-O 결합을 분해하여 이미닐 라디칼을 생성하는데, 이는 외부 광촉매가 필요 없다는 이점이 있다. 옥심 피리디늄 염의 빛 흡수 능력과 N-O 결합의 분해 효율성은 O-아릴 링에 대한 전자 치환 효과를 통해 조정할 수 있었다. 이러한 과정으로 생성된 이미닐 라디칼들은 피리딜 링을 감마 위치에 설치할 수 있었고, 이를 통해 합성적으로 가치 있는 C2-치환 피리딘 유도체를 제조할 수 있었다.

최근에 Hong 그룹에서는 에너지 전달 매커니즘을 활용하여 전자 부족한 피리딘에 아미드 그룹을 부착하여 생성되는 N-N 피리디늄 염이 낮은 삼중항 에너지를 가질 것으로 계산화학 시뮬레이션을 통해 예측하고 이를 규명하였다.¹⁹ 특히, 환원-산화 활성 전구체를 사전에 설치하지 않고도, 전하 이동 반응성을 가진 N-N 피리딘 일라이드(ylide)에 직접 에너지 전달 기작을 통해 디라디칼로 활성화하여 문제 해결을 위한 돌파구를 찾았다[그림 9]. 이렇게 생성된 디라디칼 중간체는 N-라디칼의 전통적인 라디칼 교차 순환과는 다르게, 기존 그룹을 절단하거나 외부 시약의 첨가 없이도 라디칼 생성 과정을 거칠 수 있다는 점에서 매우 유용하다. 연구팀은 실험을 통해 피리디늄 일라이드의 삼중항 상태를 확인하였고, 알켄과의 선택적인 라디칼 [3+2] 고리첨가 반응을 통해 락탐과 피리딘 화합물을 동시에 생성하는 새로운 반응성을 최초로 보고하였다. 이는 약효를 갖는 락탐과 피리딘의 선택적인 제조를 가능하게 하는 기술로서, 기존의 라디칼 이동 전략과는 다른 산화-환원과 무관한 삼중항 에너지 전달을 이용하여 넓은 범위의 기능 그룹에 적용 가능함을 입증하였다. 이 방법은 아민에 치환기가 도입되지 않은 락탐을 생성할 수 있기 때문에 N-헤테로사이클 합성에서 치환기 제거 단계가 필요하지 않다는 장점을 갖는다. 또한, 이 방법은 피리딘 뿐만 아니라 피리딘진, 퀴놀린, 이소퀴놀린 등 다양한 헤테로아렌에도 확장될 수 있으며, 리간드 구축 블록인 2,2'-비피리딘과 트라이피리딘을 성공적으로 도입할 수 있었다. 이 연구에서는 피리딘 일라이드가 광촉매의 에너지 전달

기작과 상호작용하여 카보닐 N-N 일라이드 구성부분에만 관여하므로, 탄소 원자 하나가 증가한 6원환 락탐 등 다양한 고리 구조의 합성도 가능하며, 이는 약물 개발에서 사용되는 화합물 라이브러리에 빠



[그림 9] 에너지 전달 매커니즘을 이용한 선택적인 라디칼 [3+2] 고리첨가 반응

르게 접근할 수 있도록 한다.

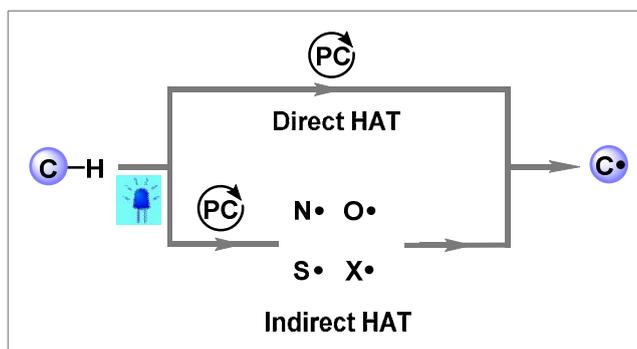
3. 수소 원자 이동 반응 메커니즘

1) 광촉매를 이용한 수소 원자 이동 방법

수소 원자 이동 전략(hydrogen atom transfer)은 알켄 탄소에서 수소 원자를 분리하는 방식으로, 주로 탄소-수소 결합을 기능화하는데 널리 활용될 수 있다. 일반적으로 탄소(sp³)-수소 결합을 기능화하는 반응에서 위험한 화학 물질이 사용되거나, 가혹한 반응 조건이 필요했던 상황이 많았다. 하지만 최근의 기술 발전 덕분에 가시광을 활용한 광촉매 반응을 통해, 상대적으로 온화한 조건에서도 탄소(sp³)-수소 결합을 기능화하는 반응을 실현시키고 유용한 유기 분자를 합성할 수 있는 방법이 개발되었다. 하지만, 복잡한 유기 분자에는 유사한 탄소-수소 결합이 많이 있어, 위치에 따른 선택적 기능화는 여전히 까다로운 문제로 인식되고 있다. 원료의 반응성을 조절하여 위치에 따른 선택적 탄소-수소 결합 기능화를 성취하는 방법들이 점점 늘고 있지만, 이런 접근법은 가능한 화합물 범위에 제한을 가하며, 선택적 반응을 위해서는 전자 밀도를 조절하는 치환기의 치환이 필요하다는 한계가 있다.^{20,21} 이런 한계를 극복하기 위해 새로운 촉매 시스템의 개발과 조절이 중요한 요소로 여겨지며, 이에 대한 연구가 전 세계적으로 활발하게 진행되고 있다. 이 문단에서는 광촉매 반응에서의 수소 원자 이동 전략을 활용한 위치 선택적 탄소-수소 결합 기능화에 대한 설명을 기술하려 한다.

광촉매를 활용한 수소 원자 이동 전략은 주로 두 가지 유형으로 구분할 수 있다. 첫 번째는 직접적인 수소 원자 이동 전략으로, 이는 빛에 의해 활성화된 광촉매가 원료 기질의 수소 원자를 바로 분리하는 방식을 말한다[그림 10].²²⁻²⁴ 이 방법에 적합한 광촉매로는 방향족 케톤, 다중 산소 금속 복합체 등이 알려져 있으며, 최근에는 이오신 Y, 안트라퀴논 등의 유기 광촉매를 이용한 직접적인 수소 원자 이동 메커니즘을 통한 탄소-수소 결합 활성화 방법이 보고되고 있다. 두 번째 방식은 간접적인 수소 원자 이동을 이용하는 전략으로, 이는 가시광에 의해 활성화된 촉매가 수소 원자 추출 작용기를 활성화시키고 이를 통해 반응을 주도하는 방

식이다. 이 경우에는 주로 헤테로 원자 라디칼이 수소 원자 추출 작용기로 사용된다. 헤테로 원자와 수소의 결합 에너지가 탄소-수소 결합 에너지보다 더 높기 때문에, 이러한 방법을 통해 수소 원자 이동이 열역학적으로 유리하게 이루어질 수 있다. 이 두 가지 전략 모두 광촉매 반응에서의 수소 원자 이동 전략을 이용해 위치 선택적 탄소-수소 결합 기능화를 가능케 한다. 이를 통해, 유기 분자 합성에 있어서 더 다양하고 유연한 접근 방법을 제공하며, 특히 복잡한 유기 분자의 경우에는 위치 선택적 기능화를 통해 더 많은 화학적 특성을 제공할 수 있다. 이에 대한 연구는 전 세계적으로 지속적으로 진행되고 있으며, 앞으로 더 발전된 기술과 방법을 통해 더 다양한 화합물의 합성이 가능해질 것으로 예상된다.

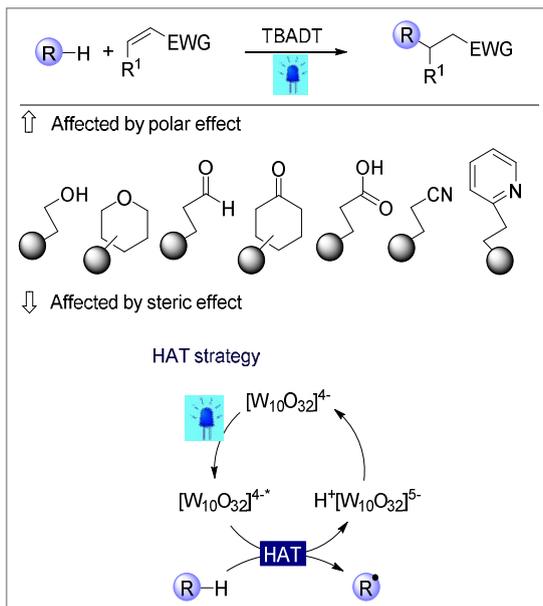


[그림 10] 광촉매를 이용한 수소 원자 이동 전략

2) 텅스텐 음이온 촉매를 사용한 수소 원자 이동

$C(sp^3)$ -H 결합 활성화는 유기합성에서 필요한 단일 또는 복수의 선기능화 단계 (pre-functionalization)를 생략함으로써, 반응 개발에 있어서 다양한 이점을 제공한다. 가시광선을 사용한 다양한 탄소(sp^3)-수소 결합의 선택적인 기능화는 유기 합성 분야에서 매우 도전적이고 가치있는 목표이다. 따라서 유기 광반응 분야에서도 $C(sp^3)$ -H 결합 활성화를 통한 다양한 작용기의 위치 선택적 도입을 가능하게 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구는 유용한 생리활성 구조의 합성을 목표로 한다. 전이금속 촉매를 이용한 탄소-수소 기능화 반응은 최근 유기화학 연구의 핵심적인 관심사로 부상했고, Ryu 그룹의 연구가 이와 관련된 연구분야에서

크게 기여하였다. 텅스텐-산소 음이온(decatungstate anion) 시약을 활용한 탄소-수소 기능화 반응에 대한 여러 시도가 성공적으로 이루어졌다. 특히, 이 연구에서는 다양한 작용기를 가진 화합물에 대한 위치 선택적 기능화 반응에 초점을 맞추었다. Ryu 그룹의 연구 결과로는, 촉매의 두 가지 중요한 특성을 이용하여 위치 선택성을 제어할 수 있었다.²⁵ 첫번째로, 극성 효과를 활용하여 탄소-수소 결합을 선택적으로 끊는 단계의 전략을 적용하였다. 일반적으로, 텅스텐 음이온과 결합된 산소는 전자가 부족하며, 이를 이용하여 전자 밀도가 상대적으로 부족한 탄소-수소 결합의 끊어짐을 어렵게 만드는 방식으로, 원하는 위치에 작용기를 도입하는데 성공하였다. 두 번째로, 텅스텐-산소 음이온 구조물의 물리적 크기를 활용한 입체 효과(steric effect)를 활용하였다. 이 촉매의 크기 특성은 입체적으로 큰 탄소-수소 결합을 덜 잘 끊어내는 특징을 보였으며, 이를 통해 위치 선택성을 제어하였다.



[그림 11] 텅스텐-산소 음이온 합성물 광촉매를 이용한 위치 선택적 탄소-수소 기능화

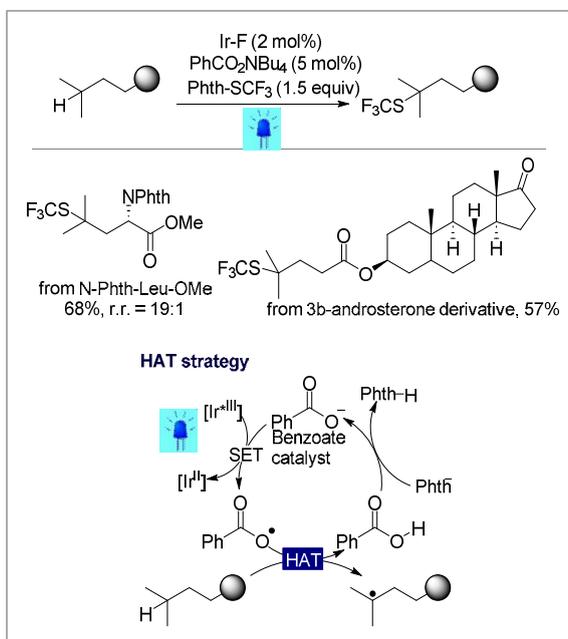
이러한 두 가지 전략을 사용하여, Ryu 그룹은 다양하고 복잡한 유기 분자의 기능화에 성공한 예시를 제시하였다. 특히 이들의 연구는 기능화 반응을 통한 유기 분자의 변형 및 합성에서 중요한 역할을 하는 위치 선택성의 조절이 가능하다는 것을 증명하였다. 따라서 이 연구는 탄소-수소 기능화 반응에서 이러한 전략의 중요성을 재확인하였으며, 이를 통해 더욱 다양하고 정교한 유기 분자의 합성에 기여할 것으로 예상된다[그림 11].

3) 이리듐과 벤조산염 촉매를 사용한 수소 원자 이동

Glorius 그룹은 기존의 알릴 자리(BDE = 88.8 kcal/mol), 벤질 자리(BDE = 89.7

kcal/mol), 알파-헤테로원자 자리(BDE = ~92 kcal/mol)보다 더욱 도전적인 활성화 되지 않은 탄소(sp³)-수소 결합 (BDE = 96~98 kcal/mol)을 온화한 반응 조건에서 활성화할 수 있는 수소 원자 이동 촉매 반응에 주목하였다. 이를 위해 전자가 많은 탄소(sp³)-수소 결합을 선택적으로 활성화하기 위한 친수소화(hydridophilic) 유기촉매를 개발하고자 노력하였고, 2016년에 벤조산염이 이러한 유기촉매로서 활용될 수 있음을 발표했다.²⁶ 벤조산염은 광촉매와의 홀전자 이동을 통한 산화, 기질과의 수소 원자 이동, 프탈이미드 음이온에 의한 탈양성자 과정을 거쳐 재생되어 다시 촉매로서 사용될 수 있다.

이 촉매시스템을 이용해 현대 약물 개발에서 잠재력을 지닌 트리플루오로메틸티오(-SCF₃) 그룹을 탄소(sp³)-수소 결합에 도입하는 반응 연구를 진행하였고, 결국에는 프탈이미드-SCF₃ 시약을 이용한 광촉매 반응을 성공적으로 이루어냈다. 이 방법을 통해, 다양한 작용기를 갖는 기질에서 전자가 가장 풍부한 탄소-수소 결합을 선택적으로 활성화하여 트리플루오로메틸티오화할 수 있었으며, 생물학적으로 활성을 지닌 복잡한 분자들에서도 위치 선택적으로 전자가 풍부한 탄소(sp³)-수소 결합을 활성화하여 후기 단계 기능화에 이 반응을 효과적으로 사용하였다 [그림 12].

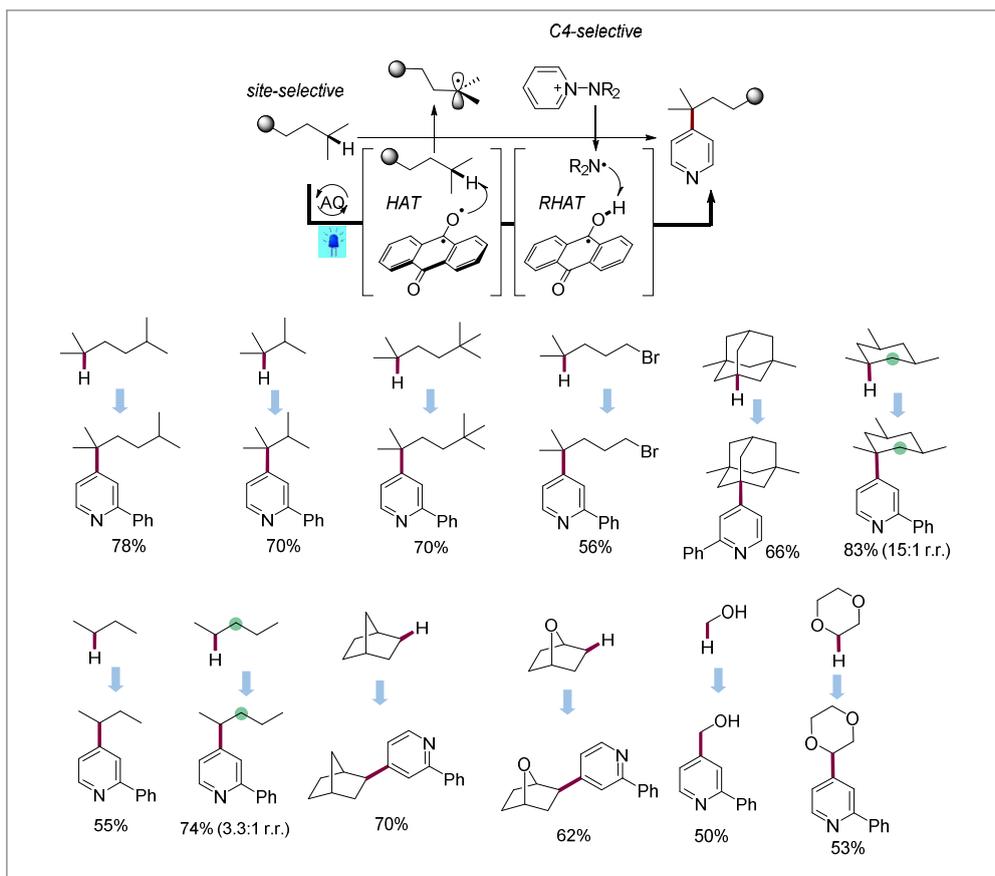


[그림 12] 벤조산염을 이용한 알케인의 선택적인 탄소-수소 결합 활성화

4) 안트라퀴논 촉매와 아미딜 라디칼을 사용한 수소 원자 이동

위치 선택적 탄소-수소 결합의 기능화는 다양한 화학 연구에서 매우 도전적이

며 유익한 주제로 여겨져 오고 있지만, 이와 같은 시도에서 전이금속 촉매를 사용하여 특정 위치의 $C(sp^3)\text{-H}$ 를 활성화시키는 반응들의 경우 비교적 큰 에너지가 필요하거나 구조적인 한계로 인해 후기 작용기 도입과 같은 복잡한 생리활성 물질 합성에서 어려움을 겪는 경우가 많다. 때문에 이를 극복하기 위해 보다 온화한 조건으로 반응을 진행할 수 있는 유기광촉매의 사용이 주목받고 있다. Hong 그룹은 삼중항 상태에서 존재하는 라디칼을 활용하여 수소 원자를 분리하는 과정에 대한 연구를 보고하였다[그림 13].²⁷ 광화학 반응의 이용과 위치 선택적 탄소-수소 활성화를 중심으로 한 라디칼 자리이동 현상을 적용함으로써, 헤테로원자 라디칼과 안정한 탄소 라디칼 생성에 관련된 제한사항들을 극복하려고 하였다. 이 연구에서는, 삼중항 상태로 들뜬 안트라퀴논과 아미딜 라디칼의 역수소 수소 원자전달



[그림 13] 삼중항 상태에서 존재하는 라디칼 활용 수소 원자 분리 기전과 안트라퀴논을 이용한 위치 선택적 탄소-수소 기능화

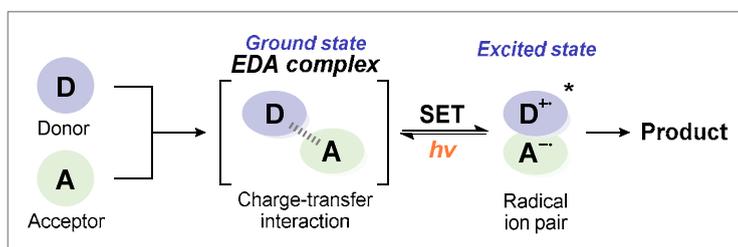
(reverse hydrogen atom transfer) 메커니즘을 활용하여, 보다 온화한 금속이 없는 반응 조건에서 불활성 탄화수소의 위치 선택적 탄소-수소 피리딜화 방법을 개발하였다. 빛에 의해 활성화된 케톤을 수소 원자를 추출하는 데 사용함으로써, 알킬 라디칼의 생성을 촉진하였고 우수한 라디칼 수용체인 피리디늄염을 사용하였다. 특히, N-아미도피리딘 염의 사용을 통해, 피리딘의 4번 탄소 위치로의 치환 반응이 선택적으로 일어나는 것을 확인하였다. 또한, 이 촉매 시스템은 화학 원료에서 고부위 선택성을 가진 다양한 선형, 분기 및 순환 알칸, 그리고 더욱 복잡한 분자에도 높은 부위 선택성으로 적용될 수 있었다. 이는 금속 촉매를 필요로 하지 않기 때문에, 다양한 의약품 합성 분야에 활용 가능하였다. 더 나아가, 생물학적 활동을 가진 복잡한 분자에도 적용이 가능하며, 후기 단계의 기능화에까지 그 사용 가능성을 확장하여 향후 합성 화학에서의 원료 개선 과정을 간소화할 수 있을 것으로 기대된다.

IV. 촉매가 필요 없는 가시광 반응 개발 연구

1. 전자 주개-받개 복합체 형성

위에서 기술했듯이 가시광을 이용한 광산화반응은 위치에 따라 선택적으로 작용기를 도입할 수 있는 기법으로, 이는 기존의 전통적인 유기화학 반응에서는 구현하기 어려운 반응을 가능하게 한다. 이러한 가시광 반응의 일반적인 실행 방식은 광촉매를 활용하는 것이지만, 친환경적인 반응 개발이라는 이상적인 목표는 촉매와 시약의 사용을 최소화하는 것이다. 따라서 최근에는 광촉매를 사용하는 시스템을 넘어, 새로운 광화학적 전략에 근거한 반응 개발에 주목하고 있다. 실질적으로, 광촉매 없이도 기질 자체의 들뜸 상태 반응을 통해 가시광 반응을 수행하는 방법이 존재한다. 이 문단에서는 대표적인 전자 주개-받개 복합체(Electron Donor-Acceptor complex, EDA complex)를 예로 들어 소개하고자 한다[그림 14].²⁸ 전자 수용체(electron acceptor)와 전자 기부체(electron donor) 간의 적절한 상호작용은 전자 주개-받개 복합체를 형성하며, 이 복합체는 각각의 성분이 갖지 못한 새로운

광화학적 특성을 부여한다. 즉, 이 복합체의 형성을 통해 기질이 광촉매의 역할을 대체할 수 있다. 이러한 복합체는 개별 구성 요소들이 가시광을 효율적으로 활용하지 못하는 반면, 복합체 자체는 가시광을 효과적으로 흡수하고 활용할 수 있다. 전자 기부-수용 복합체는 빛 에너지를 흡수하여 들뜬 상태가 되고, 이는 분자 간 단전자 이동을 통해 상온에서 반응성이 높은 라디칼 중간체를 생성한다. 이 방법은 외부 촉매가 필요 없는 점에서 경제적이며, 반응물 자체가 온화한 에너지원인 가시광선을 새로운 유기 반응의 에너지원으로 활용하는 장점이 있다.

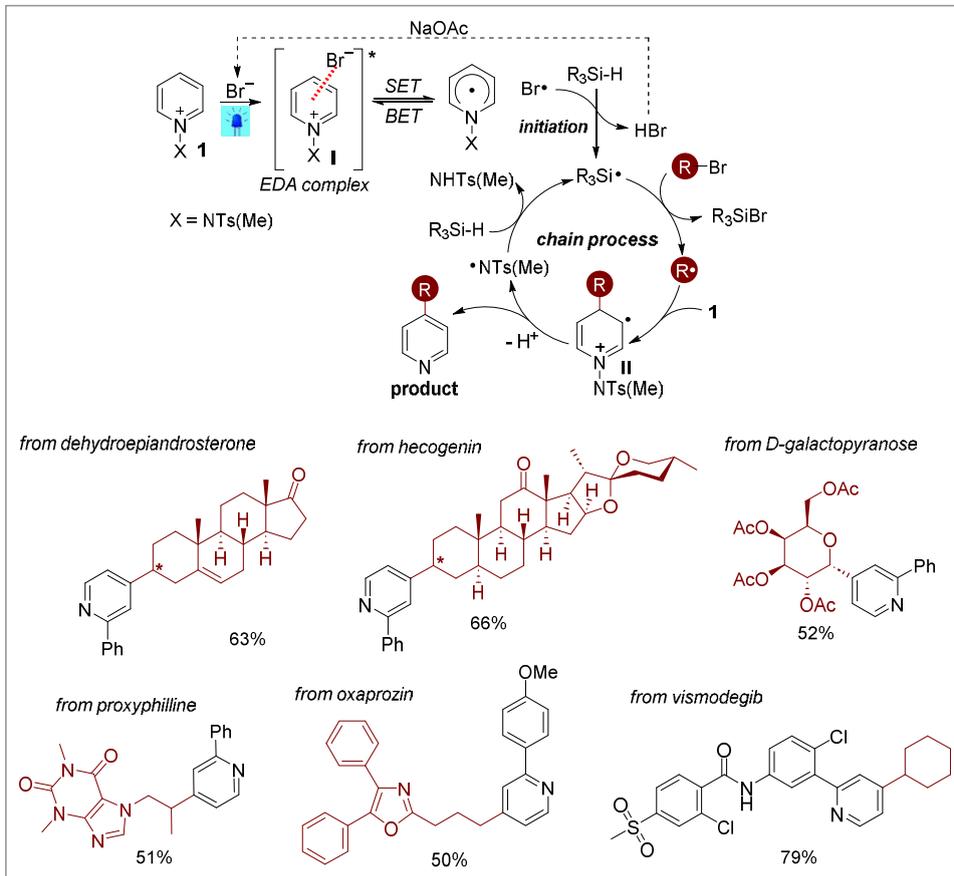


[그림 14] 전자 주개-받개 복합체를 이용한 라디칼 생성 전략

2. 전자 주개-받개 복합체를 이용한 알킬화 반응

Hong 그룹은 광촉매를 사용하지 않는 조건에서 N-아미도피리디늄 염과 다양한 알킬 브로마이드 사이의 광화학적 교차 결합에 대한 일반적인 전략을 제시하며, 이를 통해 다양한 C4-알킬화 피리딘을 합성하는 연구를 보고하였다[그림 15].²⁹ 가시광을 흡수할 수 있는 기질, 즉, N-아미도피리디늄 염과 전자 제공 분자인 브롬 음이온을 이용하여 전자 주개-받개 복합체를 새롭게 고안하고 유도함으로써 반응을 개발하고자 하였다. 예상대로 가시광 조건 하에서 두 개의 기질은 성공적으로 전자 주개-받개 복합체를 형성함으로써, 최종 목표 화합물을 성공적으로 합성할 수 있었다. 이때, 전자를 받는 쪽은 피리딘염이었는데, 잡플랏(Job's plot)과 같은 메커니즘 검증 실험을 통해서 1:1의 비율로 복합체를 이루고 있음을 증명하였다. 특히 실릴(silyl) 라디칼을 생성하고 알킬화 과정을 추진할 수 있어 전체적인 광 활성 반응에 있어 중요한 역할을 하였다. 피리디늄 염과 브롬 음이온 간의 전자 주

개-받개 복합체를 이용해 광촉매 없이 피리디늄 염을 활성화하여 라디칼 연쇄반응을 통해 C4-선택적인 피리딘의 알킬화 반응을 성공적으로 수행하였고, 이를 생리활성을 가진 복잡한 분자에도 적용하여 후기-단계 기능화에까지 응용성을 확장하였다. 나아가 개발된 위치선택적 광화학반응을 통해 다양한 기능성 분자 라이브러리에 대한 빠른 접근을 가능하게 하였다. 이는 외부 촉매를 필요로 하지 않는다는 점에서 경제적이며, 반응물 자체가 온화한 자원인 가시광선을 새로운 유기 반응의 에너지원으로 사용할 수 있도록 한다는 점이 기대된다.



[그림 15] 전자 주개-받개 복합체를 이용한 C4-선택적인 피리딘의 알킬화 반응

V. 쟁점과 전망

지금까지 가시광을 이용한 다양한 유기 광반응에 대한 연구를 살펴보았다. 유기 광반응은 빛을 활용하는 특성으로 인해 지속 가능하고 환경 친화적인 방법이다. 유기 광반응의 특성은 온화한 조건에서 빛을 사용하여 분자를 활성화시키고, 이를 통해 다양하고 유용한 유기분자를 친환경적으로 합성하는 것이 가능하다는 장점이 있다. 이 방법은 산업적으로 적용하기 쉽고, 기존에 해결되지 않았던 문제들에 대한 효과적인 대안을 제시하는 장점을 가지고 있다. 전통적인 유기반응은 대량의 첨가물이 필요한 반면, 유기 광반응은 빛을 활용하므로, 반응 후에 발생하는 부산물이 적고, 그 결과 정제 과정이 간편하다. 최근에는 가시광선이나 태양광과 같은 친환경적인 빛 에너지를 활용한 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한, 유기 광반응은 반응을 조절하기 매우 쉬워, 빛을 제공하면 반응이 시작되고, 빛을 제거하면 반응이 중지되므로, 간단한 조작만으로 반응을 조절할 수 있다.

이 분야의 연구는 매커니즘에 대한 깊이 있는 통찰력을 바탕으로, 더욱 창의적이고 환경 친화적인 새로운 유기합성 방법들에 대한 탐구가 진행될 것으로 전망된다. 특히, 광촉매를 사용한 알케인의 비활성화된 부분에 대한 직접적인 활성화 전략은 온화한 조건에서 특정 탄소-수소 결합을 선택적으로 활성화하는 방법으로, 여러 가지 유용한 화합물의 합성에서 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 이런 연구 개발은 위치에 따른 선택적 기능화 및 약물 후기-단계 기능화에서 중요한 도구로서 점점 자리잡고 있다. 최근에는 에너지 전달 매커니즘을 활용한 반응 개발이 전 세계적으로 활발하게 이루어지고 있어 새로운 반응 개발에 대한 기대가 더욱 커지고 있다. 향후 라디칼 형성의 새로운 방법론과 이를 활용한 창의적인 새로운 합성 방법들에 대한 연구로 연결되어, 유기 반응 연구에 새로운 방향성을 제시할 것으로 기대된다. 따라서 가시광 반응을 이용한 유기화학 연구는 앞으로도 새로운 합성 전략 개발에 핵심적인 역할을 할 것이다. 특히 이 방법은 자연에 풍부한 피드스톡을 활용하여 다양한 유용한 화합물을 생성하는 데 큰 도움을 주며, 다양한 라디칼 형성 및 활용에 대한 연구는 더욱 복잡하고 다양한 유기합성 분야에 적용될 것으로 예상된다. 또한, 최근에는 전기화학을 유기 광반응과 결합하는 새로운 반응성을 활발하게 탐색하고 있다. 이러한 방법을 통해 친환경적인 녹색 화학 합

성 방법을 개발하여 환경 문제의 해결책을 제시하며, 이는 산업적으로도 쉽게 적용될 것으로 보인다.

가시광 반응 개발에서 입체화학의 제어는 아직 해결되지 않은 문제로 남아 있으며, 이는 앞으로의 연구에서 중요한 도전 과제로 작용할 것이다. 따라서, 비대칭 촉매의 활용은 가시광 반응에 있어서 미래 연구의 핵심 주제로 부상할 수 있으며, 이는 향후 매우 큰 잠재력을 가진 연구 영역이 될 것으로 예상된다. 또한, 금속 광촉매의 비용, 독성, 그리고 희귀 원소 사용 등으로 인해 이를 대체할 새로운 활성화 전략이 요구되고 있다. 저렴하고 안전한 대체 유기 광촉매의 개발은 산업적 적용을 더욱 용이하게 만들어, 이로 인해 가시광 반응의 더 넓은 사용과 효율적인 활용이 가능해질 것이다. 이러한 연구 결과는 새로운 광촉매 및 반응성 모드의 개발과 발견을 제공함으로써 이 분야의 연구자들에게 흥미로운 도전을 제공하며, 광화학 기술의 다양한 응용분야에 대한 신선한 아이디어를 제시할 것으로 기대된다.

감사의 글

이 글을 작성하는데 도움을 준 김묘정 박사(IBS)에 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- (2) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- (3) Kim, M.; Hong, S.; Jeong, J.; Hong, S. Visible-Light-Active Coumarin- and Quinolinone-Based Photocatalysts and Their Applications in Chemical Transformations. *Chem. Rec.* **2023**, e202200267.
- (4) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W.

- C. The merger of transition metal and photocatalysis. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
- (5) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Badir, S. O.; Molander, G. A. Alkyl Carbon–Carbon Bond Formation by Nickel/Photoredox Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152-6163.
- (6) Kim, M.; Koo, Y.; Hong, S. *N*-Functionalized Pyridinium salts: A New Chapter for Site-Selective Pyridine C–H Functionalization via Radical-Based Processes under Visible Light Irradiation. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 3043-3056.
- (7) Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. Single-Electron Transmetalation in Organoboron Cross-Coupling by Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Science*, **2014**, *345*, 433-436.
- (8) Kim, H.; Lee, C. Visible-Light-Induced Photocatalytic Reductive Transformations of Organohalides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303-12306.
- (9) Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Engaging unactivated alkyl, alkenyl and aryl iodides in visible-light-mediated free radical reactions. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854-859.
- (10) Zhou, Q.-Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586-1604.
- (11) Farney, E. P.; Yoon, T. P. Visible-Light-Sensitization of Vinyl Azides by Transition-Metal Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 793-797.
- (12) Park, D. D.; Min, K.H.; Kang, J.; Hwang, H. S.; Soni, V. K.; Cho, C.-G.; Cho, E. J. Transforming Oxadiazolines through Nitrene Intermediates by Energy Transfer Catalysis: Access to Sulfoximines and Benzimidazoles. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1130-1134.
- (13) Jung, H.; Keum, H.; Kweon, J.; Chang, S. Tuning Triplet Energy Transfer of Hydroxamates as the Nitrene Precursor for Intramolecular C(sp³)–H Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5811-5818.
- (14) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy

transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190-7202.

- (15) Patra, T.; Mukherjee, S.; Ma, J.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Visible-Light-Photosensitized Aryl and Alkyl Decarboxylative Functionalization Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10514-10520.
- (16) Soni, V. K.; Hwang, H. S.; Moon, Y. K.; Park, S.-W.; You, Y.; Cho, E. J. Generation of N-Centered Radicals via a Photocatalytic Energy Transfer: Remote Double Functionalization of Arenes Facilitated by Singlet Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10538-10545.
- (17) Soni, V. K.; Lee, S.; Kang, J.; Moon, Y. K.; Hwang, H. S.; You, Y.; Cho, E. J. Reactivity Tuning for Radical–Radical Cross-Coupling via Selective Photocatalytic Energy Transfer: Access to Amine Building Blocks. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10454-10463.
- (18) Kweon, B.; Kim, C.; Kim, S.; Hong, S. Remote C–H Pyridylation of Hydroxamates through Direct Photoexcitation of *O*-Aryl Oxime Pyridinium Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26813-26821.
- (19) Lee, W.; Koo, Y.; Jung, H.; Chang, S.; Hong, S. Energy-Transfer-Induced [3+2] Cycloadditions of N–N Pyridinium Ylides *Nature Chem.* **2023**, doi.org/10.1038/s41557-023-01258-2.
- (20) Le C.; Liang Y.; Evans R.W.; Li X.; MacMillan D. W. C. Selective sp^3 C-H alkylation via polarity-match-based cross-coupling. *Nature*, **2017**, *547*, 79-83.
- (21) Jeffrey J. L.; Terrett J. A.; MacMillan D. W. C. O-H hydrogen bonding promotes H-atom transfer from α C-H bonds for C-alkylation of alcohols. *Science*, **2015**, *349*, 1532-1536.
- (22) Capaldo L.; Merli D.; Fagnoni M.; Ravelli D. Visible Light Uranyl Photocatalysis: Direct C-H to C-C Bond Conversion. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3054-3058.
- (23) Shen Y.; Gu Y.; Martin R. sp^3 C-H Arylation and Alkylation Enabled by the Synergy of Triplet Excited Ketones and Nickel Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*

2018, 140, 12200-12209.

- (24) Fan X.-Z.; Rong J.-W.; Wu H.-L.; Zhou Q.; Deng H.-P.; Tan J. D.; Xue C.-W.; Wu L.-Z.; Tao H.-R.; Wu J. Eosin Y as a Direct Hydrogen-Atom Transfer Photocatalyst for the Functionalization of C-H bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8514-8518.
- (25) Ravelli D.; Fagnoni M.; Fukuyama T.; Nishikawa T.; Ryu I. "Site-Selective C-H Functionalization by Decatungstate Anion Photocatalysis: Synergistic Control by Polar and Steric Effects Expands the Reaction Scope." *ACS Catal.* **2018**, 8, 701-713.
- (26) Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. Visible-Light-Promoted Activation of Unactivated C(sp³)-H Bonds and Their Selective Trifluoromethylthiolation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 16200-16203.
- (27) Lee, W.; Jung, S.; Kim, M.; Hong, S. Site-Selective Direct C-H Pyridylation of Unactivated Alkanes by Triplet Excited Anthraquinone. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 3003-3012.
- (28) Lima, C. G. S.; Lima, T. de M.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixo. Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1389-1407.
- (29) Jung, S.; Shin, S.; Park, S.; Hong, S. Visible Light-Driven C4-Selective Alkylation of Pyridinium Derivatives with Alkyl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 11370-11375.

제19장 탄소-수소 결합 활성화를 이용한 질소그룹 도입 촉매반응

장석복*

I. 아미노 그룹 도입 촉매반응의 개요

탄소-질소 결합형성을 가능하게 하는 선택성과 효율성이 동시에 높은 촉매반응의 개발은 합성화학과 제약산업에서 매우 중요한 과제인데, 그 이유는 질소를 포함하는 유기화합물이 생리활성을 지니는 천연물이나 의약품 중간체 혹은 제약등에서 가장 흔하게 나타나는 공통의 골격 구조를 이루는 단위체이기 때문이다.^{1,3} 특히 벤젠 유도체를 포함하는 아릴-질소 결합 형성을 위해서는 1990년대에 개발된 Pd 촉매를 사용하는 Buchwald-Hartwig 짝지음 반응이 대표적으로 광범위하게 그리고 실용적으로 사용되어 왔다.^{4,5} 하지만, 이 반응에서는 미리 작용기화된(헤테로)아릴 할라이드를 반응제로 사용해야 하는데 이를 위해서는 보다 저렴하며 쉽게 이용 가능한 벤젠등의 전구체로부터 얻는 전환이 필요로 한다. 이런 관점에서 탄화수소등의 화합물에 다수 존재하는 탄소-수소 결합을 활성화시켜 직접 탄소-질소 결합형성 반응을 유도하는 탄소-수소 아민화 반응(C-H amination)은 짝지음 반응의 문제점을 극복할 수 있는 대안으로서 최근 집중적인 관심을 받고 있다.⁶ 이를 위해 고려할 중요한 요소 중 하나는 효율적이며 실용적인 질소그룹 전구체를 개발하여 촉매반응에 적용하는 것이다. 특히 다이옥사졸론(dioxazolone)이라는 아미노 그룹 전구체가 최근 활발히 이용되고 오고 있다. 이 화합물은 자연계에 풍부히 존재하거나 쉽게 얻을 수 있는 카르복실산으로부터 두 단계에 걸쳐 용이하게 얻을 수 있는 장점을 지니고 있다. 또한 다이옥사졸론은 열적으로 비교적 안정한 화합물로 다루기가 용이하다. 이 화합물부터 이산화탄소가 제거되면 반응성이

* 한국과학기술원 화학과 교수

높은 아실나이트렌을 제공하게 되는데, 전이금속 촉매의 작용으로 이 중간체가 탄소-수소 결합에 삽입되어 탄소-질소 결합을 만들어내게 되는 과정을 거치게 된다. 최근 다양한 전이금속 촉매 시스템이 이 과정을 효율적이고 입체/거울상 선택적으로 수행할 수 있음이 보여져 C-H amination 반응이 새로운 높은 수준으로 개발되는 전기가 마련되고 있다.

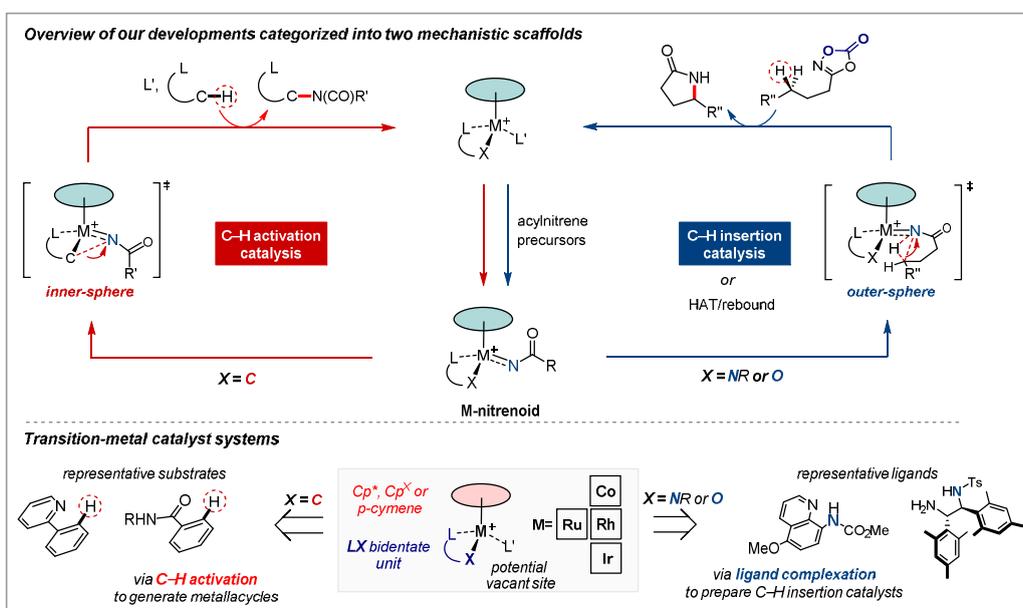
본 총설에서는 탄소-수소 결합 활성화를 통한 직접적인 탄소-질소 결합 형성 반응의 과정을 메커니즘을 기준으로 나누어 보고 현재까지 본 연구진에서 개발한 촉매시스템들을 살펴보고 한다. 아미노그룹 전구체의 특성을 메커니즘 관점에서 비교하여 다이옥사졸론 화합물이 제공하는 독특한 특징을 기술하며, 이를 기반으로 개발된 주목할 만한 탄소-질소 결합 반응의 주목할 만한 예들을 기술할 것이다. 그리고 아실나이트렌 중간체의 구조를 규명하는 메커니즘 연구 결과를 반응성과 연계하여 설명하려고 한다.

II. 탄소-수소 활성화를 통한 질소 도입과정의 메커니즘

탄소-수소 결합 활성화를 통한 탄소-질소 형성 반응은 크게 두 가지의 메커니즘 경로로 나눌 수 있다. 촉매의 전이금속과 결합된 아미노그룹 전구체가 열 혹은 빛에 의해서 핵심 중간체인 메탈-나이트렌으로 변환된 후 이것의 반응성이 촉매의 구조에 따라 조절 혹은 선택될 수 있게 된다[그림 1]. 만약 메탈-탄소 고리화합물로부터 출발한다면($X = C$) 나이트렌 중간체가 이웃한 탄소 중심으로 이동하여 탄소-질소 결합이 형성될 수 있다. 이러한 내부권(inner-sphere) 경로에 의해 얻어지는 생성물은 아민화되는 위치가 정확히 예측되고 고정된다는 장점이 있다. 하지만, 이와 같은 반응경로를 지나는 반응에서는 메탈-탄소 고리화합물을 만들기 위한 유도그룹(directing group)이 반응기질 내에 위치해야 하는 전제 조건이 필요하다. 또한, 반응 후 이 유도그룹을 제거해야 할 경우 추가적인 전환 과정이 요구된다는 단점을 가지고 있다.

메탈-나이트렌 중간체에서 탄소가 헤테로 원자로 친환된 경우($X = NR$ 혹은 O), 적당한 거리에 위치한 탄소-수소 결합에 나이트렌이 삽입되는 외부권(outer-sphere)

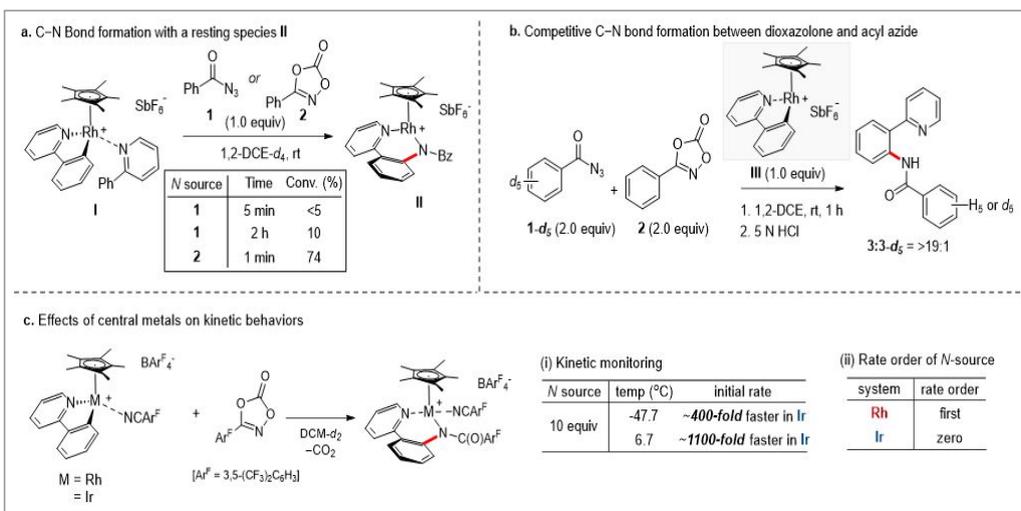
메커니즘 경로를 거치게 된다. 이 경우, 세부적으로 두 가지의 가능성이 있는데 하나는 이 과정이 한 단계로 일어나는 C-H insertion이 있고, 다른 하나는 적당한 거리의 탄소에 결합된 수소원자가 메탈에 의해 제거되어 라디칼 중간체를 생성시킨 후 라디칼-라디칼 재결합을 하게되는 두 단계 과정이 있다. 이 반응에서는 반응기질에 유도그룹의 존재가 필요하지 않으나 수소 제거 단계에서 위치 선택성이 완벽하지 못한 경우가 많은 문제점을 흔히 보인다. 본 연구진에서는 이러한 두 가지 경로의 탄소-질소 결합을 각각 가능하게 하는 다양한 촉매 시스템을 개발하여 왔는데 그 일부의 구조를 [그림 1]에 표시하였다.⁷⁻⁸



[그림 1] 탄소-수소 결합 활성화를 통한 질소 도입 과정의 메커니즘 및 촉매시스템

아미노그룹 전이 반응에서 아실나이트렌 전구체로 현재 가장 많이 사용되는 아실아지드 화합물은 대부분 불안정할 뿐 아니라 이의 촉매 반응성도 높지 않은 한계를 지니고 있다. 이를 극복하기 위해 보다 안정하면서도 반응성이 높은 새로운 아실나이트렌 전구체를 개발하려는 노력이 이루어져 왔다. 그 가운데 다이옥사졸론은 카르복실산으로부터 쉽게 얻을 수 있으며 또한 DSC(시차 주사 열량계) 측정을 통해 열적 안정성이 높다는 등의 장점을 지니고 있음을 관찰할 수 있었다.⁹⁻¹⁰

또한, 다이옥사졸론의 촉매 반응성이 아실아지드에 비해 월등히 높음을 실험적으로 관찰할 수 있었다[그림 2]. Cp*Rh(III)과 2-phenylpyridine으로부터 얻어진 rhodacycle을 두 가지 아실나이트렌 전구체와의 당량 반응을 비교하면 탄소-질소 결합이 형성되는 착화합물을 얻는데 다이옥사졸론의 반응성이 아실아지드에 비해 월등히 높음을 알 수 있다[그림 2a]. 수소 동위원소로 치환된 벤조일아지드와 페닐다이옥사졸론과 경쟁 반응을 비교하면 후자의 반응성이 전자에 비해 매우 높음을 다시 확인할 수 있었다[그림 2b]. 이를 바탕으로 2015년 본 연구진에서 다이옥사졸론을 아실나이트렌 전구체로 C-H amination 반응에 처음으로 도입한 이후 2023년 현재까지 150여개 연구그룹에서 이를 활용한 아미노그룹 전이 반응을 개발시켜 오고 있다.¹¹

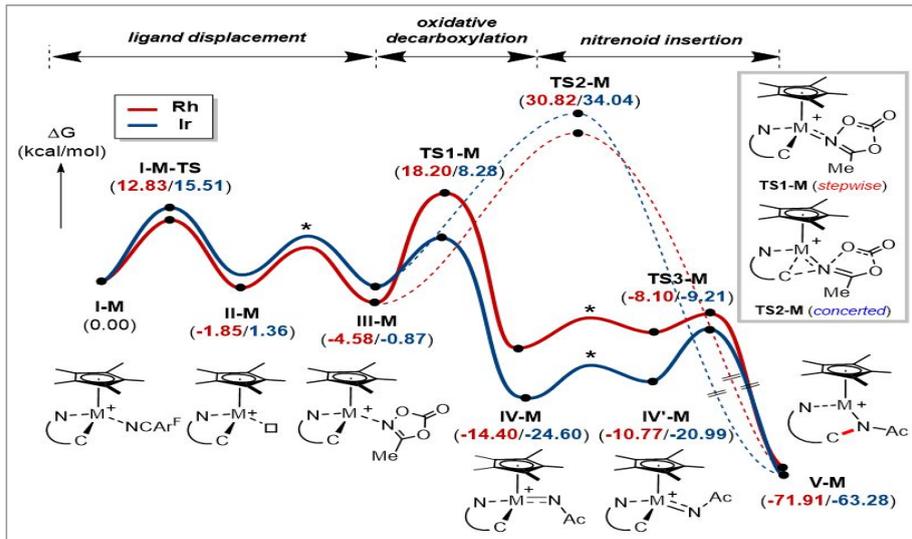


[그림 2] 두 가지 아실나이트렌 전구체(아실아지드/다이옥사졸론)의 반응성 비교

다이옥사졸론을 사용하는 아미노화 반응에서 또한 주목할 점은 동일한 조건에서 전이금속 화합물의 중심 금속에 따라 반응성 차이가 크게 달라짐을 관찰하였으며 이의 물리유기화학적 원인을 규명하였다는 것이다[그림 2c].¹² 탄소-질소 결합형성 과정에서 이리듐 착화합물의 반응성은 로듐에 비해 400배(-47.7 °C)에서 1100배(6.7 °C) 까지 높으며, 반응차수 역시 두 가지 메탈 사이에서 차이가 남을 관찰하였다. 이는 이리듐이 로듐에 비해 상대적으로 높은 relativistic effect를 띠어

더 강한 루이스산 성질을 가지게 되는 것에서 기인한다고 설명할 수 있다. 결국 이리듐의 촉매 반응성이 로듐에 비해 뛰어나게 되는 결과를 가져오게 된다. 이는 이후 보다 효율적인 촉매시스템을 디자인하는데 중요한 정보를 제공하여 다양한 아미노그룹 전이 촉매반응을 개발할 수 있는 초석을 제공하였다.¹³⁻¹⁴

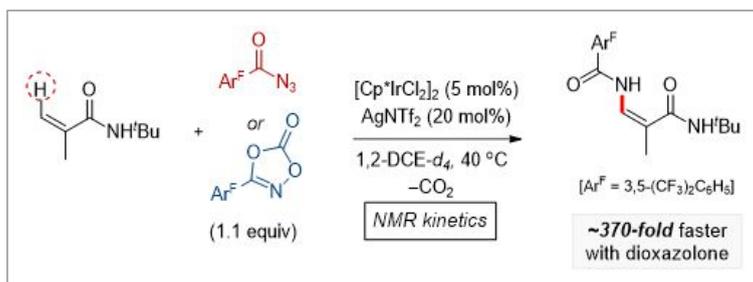
이전의 메커니즘 연구를 통해 아미노 그룹이 전이되는 촉매 반응과정의 일반적인 경로가 알려져 왔으나 가장 중요한 단계인 탄소-질소 결합형성의 세부적인 에너지 프로파일은 규명되지 않았었다. 본 연구진은 다이옥사졸론을 사용한 아미노화 반응의 모델 연구를 실험 및 밀도범함수(Density functional theory) 계산을 통해 모든 과정의 세부적인 경로를 규명할 수 있었다[그림 3].¹² 이리듐 및 로듐을 매개로 한 아미노 그룹 전이 당량 반응을 다이옥사졸론을 사용하여 탐색한 결과 세 단계로 구성되어 있음을 규명하였는데, 리간드 치환, 산화적인 이산화탄소 제거 단계, 그리고 마지막으로 나이트렌 삽입 과정이 이에 해당된다. 특히, 마지막 과정에서는 stepwise process를 거치는 나이트렌 그룹의 이동이 concerted pathway에 비해 에너지적으로 선호됨을 알 수 있었다. 주목할 점은 Ir-nitrenene 형성이 로듐 시스템에 비해 낮은 활성화 에너지를 보여주어($\Delta\Delta G^\ddagger = 13.6$ kcal/mol) 이리듐 촉매 반응이 용이하게 진행됨을 예측하고 있으며, 실제 실험 결과와 정확하게 일치하고 있다.



[그림 3] 탄소-질소 결합 형성 과정의 에너지 프로파일

이 연구로부터 얻을 수 있는 또 하나의 중요한 정보는 속도결정 단계가 중심 전이금속에 따라 변화된다는 것인데, 산화적인 이산화탄소 제거 과정이 로툼에서는 가장 느린 단계인 반면 이리툼에서는 첫 과정인 리간드 치환 단계가 속도를 결정함을 보여준다. 이러한 계산화학 결과는 NMR등을 통해 얻은 실험과 모든 면에서 일치하고 있는데 이를 통해 새로운 촉매시스템을 다자인하거나 기존의 것을 개선시키는 과정에 큰 도움을 줄 수 있었다.

중심 전이금속이 반응성에 큰 영향을 미치는 결과와 더불어, 아미노그룹의 전구체 또한 반응속도론과 밀접한 관련을 보이는 결과를 얻었다[그림 4]. 올레핀 탄소-수소의 아미노화 반응에서 다이옥사졸론이 아실아자이드에 비해 약 370배 빠른 반응성을 보여주고 있다.¹⁵



[그림 4] 올레핀 탄소-수소의 아미노화 반응 비교

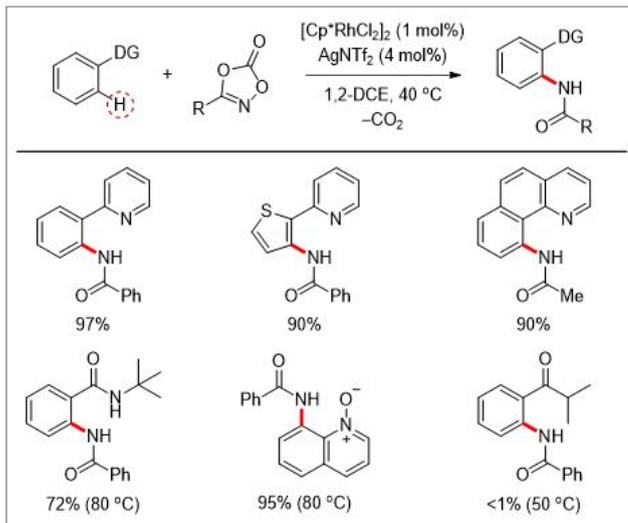
Ⅲ. 탄소-수소 아미노화 반응 개발 및 합성응용

1. Inner-Sphere C-H Amination

나이트렌 이동 반응 메커니즘을 기반으로 탄소-수소 결합 활성화를 통한 아미노그룹 전이 과정을 이해한 후 촉매 반응에서의 적용기질 범위를 탐색하였다. [그림 5]는 로툼 촉매 시스템을 이용하여 아미노 반응이 효율적으로 수행된 유도 그룹을 지니는 반응기질의 예를 나타내고 있다.¹⁶ 피리딜 그룹을 유도그룹으로 하는 페닐 혹은 헤테로고리 화합물의 sp² 탄소-수소 결합이 다이옥사졸론과의 반응으로

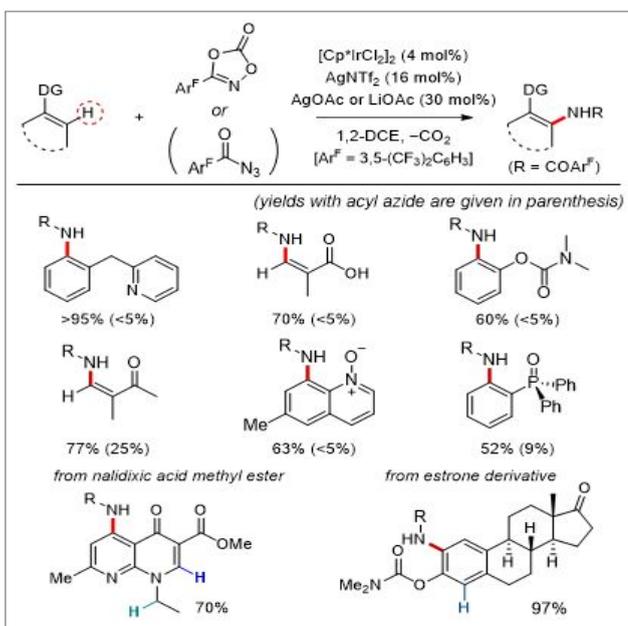
아미노화된 생성물을 거의 정량적으로 제공함을 보여준다. 동일한 조건에서 벤즈아미드와 퀴놀린 N-oxide 화합물의 아미드화 반응 역시 매우 효율적으로 진행된다. 하지만, 케톤은 유도작용기로서의 효율이 낮아 아미드화 반응이 거의 진행되지 않는다.

이리듐 촉매시스템을 이용한 탄소-수소의 아미드화 반응에 대한 반응기질 연구도 광범위하게 수행하였는데 특히 다이옥사졸론과 아실아지드의 비교반응 결과를 [그림 6]에 제시하고 있다.¹⁷⁻¹⁸ 일반적으로 다이옥사졸론은 아실아지드에 비해 반응성이 매우 높으며 반응기질 역시 보다 광범위함을 보여준다. 흥미롭게도 이 반응을 통해 올레핀의 sp^2 탄소-수소 결합도 용이하게 아민화를 이끌어 낼 수 있다. 이리듐 촉매 시스템은 로듐보다 온화한 조건하에서 더 다양한 반응기질에 적용이 가능하며 생성물의 수율 역시 높게 제공하고 있음을 알 수 있다.



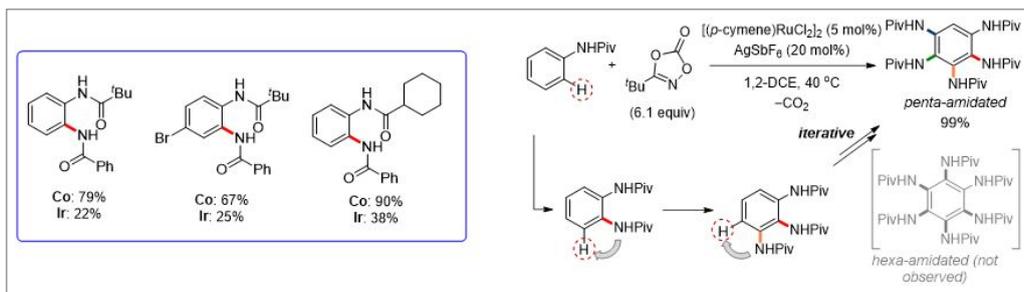
[그림 5] 유도그룹을 매개로 한 탄소-수소 결합의 질소화 로듐 촉매반응

특히 다이옥사졸론과 아실아지드의 비교반응 결과



[그림 6] 유도그룹을 매개로 한 탄소-수소 결합의 질소화 이리듐 촉매반응

이러한 inner-sphere C-H amination 반응은 이리듐이나 로듐 촉매 뿐 아니라 3주기 전이금속인 코발트 촉매로도 유도할 수 있는데, 어느 특정한 유도그룹을 지니는 반응기질에 대해서는 코발트 시스템이 더 효율적인 예를 보여주기도 한다.¹⁹ 예를 들면 벤즈아마이드 반응기질은 코발트가 이리듐보다 더 높은 생성수율을 줄 수 있음을 보이고 있다[그림 7]. 이는 자연계에 보다 풍부히 존재하고 저렴한 3주기 전이금속을 촉매로 사용하는 실용적인 아민화 반응 개발이 가능할 수 있음을 보여주는 고무적인 결과이다. 유도그룹이 존재하는 반응기질이 아민화되어 생기는 생성물이 다시 아민화 반응이 연이어 일어나는 일련의 연속적인 과정을 루테튬 촉매 시스템을 사용하여 수행할 수 있음을 증명하였다.²⁰⁻²¹

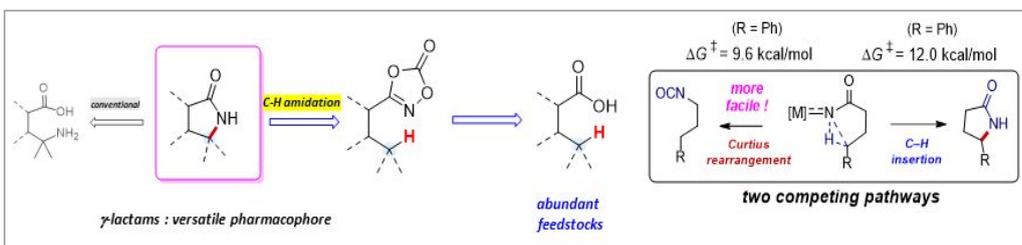


[그림 7] 코발트 및 루테튬 촉매시스템의 아미노그룹 전이 촉매 반응성 연구

2. Outer-Sphere C-H Amination

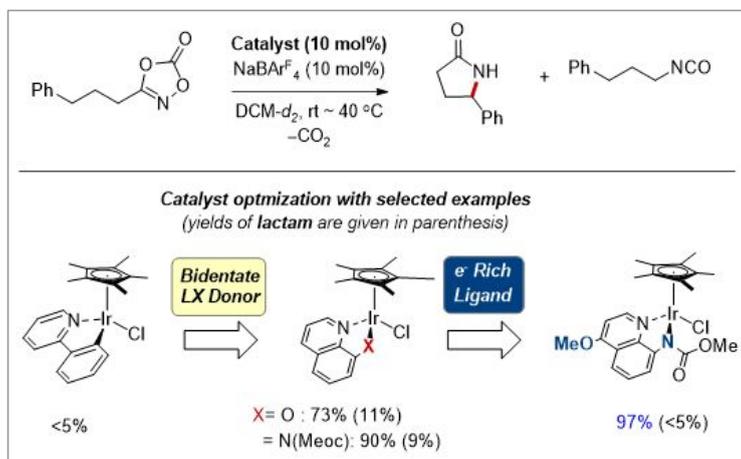
반응기질에 유도그룹을 지녀야 하는 inner-sphere 경로를 통한 탄소-수소 결합의 질소화반응은 그 위치선택성이 높으나 반응 후 유도그룹을 제거해야 하는 별도의 과정이 필요하여 적용될 수 있는 반응기질의 범위가 다소 제한적이라는 한계를 가진다. 이러한 면을 극복할 수 있는 질소화 반응은 outer-sphere 경로를 적용시키는 것이다. 이 반응은 오랫동안 알려져 왔으나 그 적용 범위가 한계를 지니고 있으며 위치선택성이 높지 않은 상태였다. 본 연구진은 outer-sphere 메커니즘을 기반으로 하는 탄소-질소 활성화 아민화 반응 개발을 위해 알킬그룹을 지니는 다이옥사졸론을 모델 기질로 선정해 초기 연구를 수행하였다[그림 8].²² 감마 락탐은 전통적으로 감마 아미노산의 축합반응으로 만들 수 있는데, 탄소-수소 활성화를

이용하여 이 화합물을 합성할 수 있는 효율적이며 선택적인 촉매반응이 개발된다면 합성화학이나 제약산업 등에서 응용될 수도 있는 유용한 합성 전략이 될 것으로 기대된다. 하지만, 이 반응을 계산화학적으로 분석해보면 메탈-나이트렌 중간체가 생성되더라도 원하는 탄소-수소 삽입 과정보다는 경쟁적인 커티우스 형태의 재배열 반응이 열역학적으로 선호되는 어려움이 예측되었다.



[그림 8] 탄소-질소 결합 형성을 통한 감마-락탐 형성반응의 디자인

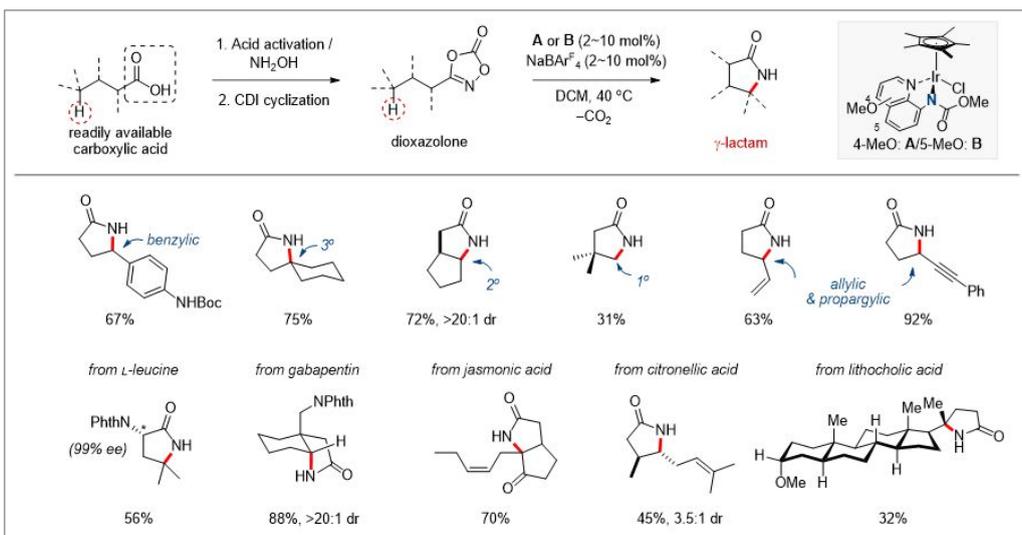
이러한 불리한 열역학적 요소를 극복하기 위한 촉매 디자인을 수행하였는데, 리간드의 전자적 성질을 조절하는 동시에 입체적인 튜닝도 동시에 진행하여 원하는 반응을 유도할 수 있었다[그림 9]. 알킬다이옥사졸론을 모델 반응기질로 삼아 이리듐 중심 금속에 Cp*와 LX-형태의 coligand를 지니는 촉매시스템을 디자인하면서 입체성과 전자성질을 조절하는 연구를 성공적으로 진행시킬 수 있었다. 이들



[그림 9] 감마-락탐 형성 반응 촉매시스템의 최적화

통해 원하는 감마-락탐이 정량적으로 얻어지면서 원하지 않는 반응경로를 거쳐 얻게 되는 아이소시아네이트의 생성을 최소화시킬 수 있었다.

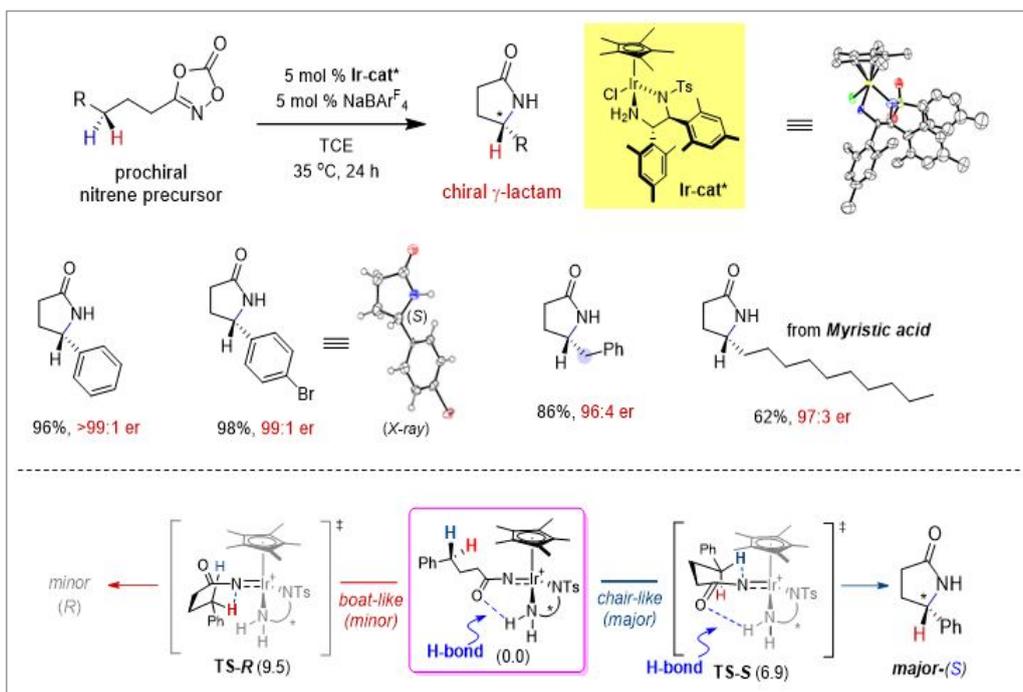
최적화된 이리듐 촉매시스템을 적용하여 다양한 감마-락탐을 생성시킬 수 있음을 관찰하였다[그림 10].²² 다이옥사졸론은 자연계에 풍부하거나 쉽게 구할 수 있는 카르복실산으로부터 두 단계에 걸쳐 얻을 수 있으므로, 이 반응은 합성적으로나 제약산업적인 면에서도 응용 가능성이 높다고 평가된다. 이리듐 촉매 조건 하에서 매우 다양한 다이옥사졸론의 분자 내 반응으로 원하는 감마-락탐 생성물을 높은 수율로 얻을 수 있었는데, 상대적으로 더 활성화된 벤질, 알릴, 프로파질 위치의 수소뿐만 아니라 반응성이 낮은 알킬 위치에도 질소화 반응이 잘 적용되었다. 천연화합물 혹은 약 등으로부터 얻을 수 있는 카르복실산으로부터 만들어진 다이옥사졸론의 질소화 반응이 매우 효율적임을 증명하였다.



[그림 10] 탄소-수소 활성화를 통한 감마-락탐 형성 촉매반응의 적용 기질 범위

이리듐 촉매의 설계를 통해 탄소-수소 결합에 아미노그룹 전이를 성공적으로 진행시켜 감마-락탐 화합물을 얻은 후, 이 반응을 비대칭으로 개발하는 후속 연구를 진행하였다. 이를 위해 카이랄 리간드를 지니는 촉매시스템을 설계하였으며 이후 반응 최적화를 통해 감마-락탐을 높은 거울상 이성질체 비율로 얻을 있는 조건을 확립하였다[그림 11].²³ 다양한 반응기질이 높은 입체선택성을 보이며 원하는

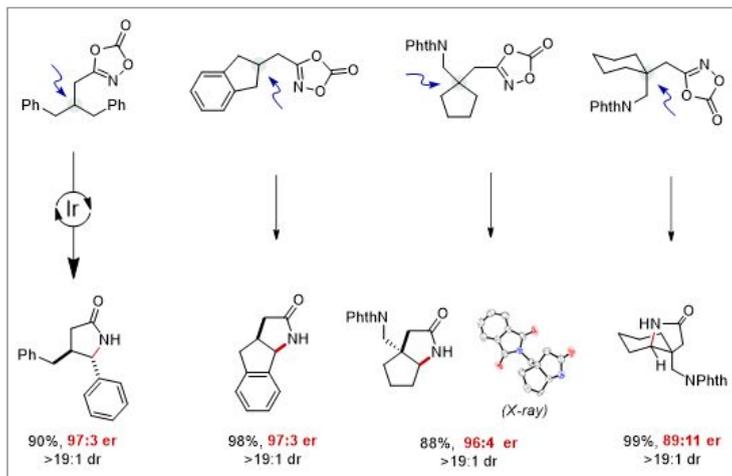
카이랄 감마-락탐을 생성할 수 있음을 보였는데, 이러한 높은 입체선택성은 이리듐-나이트렌 생성 단계 및 탄소-수소 결합 삽입의 두 과정 모두에서 분자내 수소 결합이 중요한 역할을 수행함을 메커니즘 연구를 통해 규명하였다.²⁴⁻²⁶



[그림 11] 비대칭 탄소-수소 활성화를 통한 카이랄 감마-락탐 형성 촉매반응

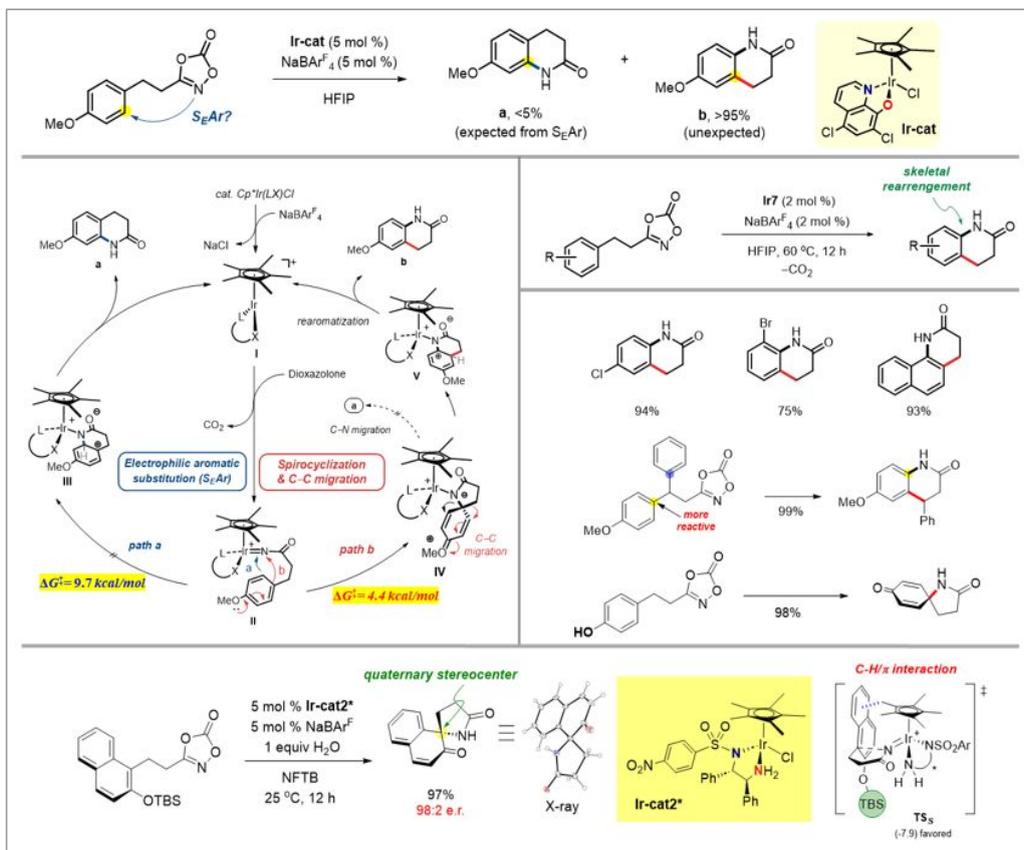
이 반응은 단일의 카이랄 탄소 센터를 만들어 낼뿐만 아니라 반응기질이 C2-대칭성을 가지는 meso 반응기질의 경우, 카이랄 촉매의 적용에 의해 2개의 연속적인 카이랄 탄소 센터가 고리 안에 생성되는 반응을 유도할 수 있음을 증명하였다 [그림 12]. 여러 형태의 반응기질에 대해 매우 높은 입체선택성을 보여주었다.

알킬 그룹에 있는 sp³ 탄소-수소 결합의 활성화를 통한 아미노그룹 도입은 sp³ 탄소-질소 결합을 형성하는 반면 중간체인 메탈-나이트렌이 아릴 반응기질의 sp² 탄소-수소 결합에 삽입되면 sp² 탄소-질소 결합을 지니는 아릴린 생성물 유도체가 얻어질 수 있다. 만약 이 반응을 성공적으로 개발하게 되면 outer-sphere C-H amination 반응의 적용기질을 획기적으로 넓힐 수 있으며 동시에 얻을 수 있는 생성물의 범위도 확장시킬 수 있다.



[그림 12] 대칭적인 반응기질의 고리화를 통한 카이랄 감마-락탐 형성 촉매반응

이런 관점에서, 적당한 거리에 페닐 그룹을 지니는 다이옥사졸론을 모델 기질로 삼아 이리듐 촉매를 적용시켜 보았다[그림 13].²⁷ 놀랍게도 예상되는 생성물이 아닌 구조적으로 재배열된 벤조락탐 화합물이 거의 정량적으로 얻어짐을 관찰하였다. 이러한 결과로부터 이 반응은 이리듐-나이트렌 중간체(III)가 처음 예상했던 S_EAr 반응경로(path a)를 거치는 것이 아님을 유추할 수 있었다. 대신 spirocyclization을 통하는 반응경로(path b)가 작동하며, spirolactam 중간체(IV)의 C-C migration을 통해 구조가 재배열되는 생성물(b)을 제공하는 것으로 반응경로를 제안할 수 있었다. 실제 계산화학을 통해 이러한 경로가 열역학적으로 S_EAr 에 비해 선호됨을 확인하였다. 이 반응은 다양한 기질에 대해 적용되는데, 특히 *para*-hydroxy 그룹을 가지는 기질로부터 중간체로 제안한 spirolactam을 실제 얻을 수 있게되어 이 반응경로가 적용됨을 확인하였다. 또한, 비대칭 반응으로 유도할 수 있는 카이랄 촉매를 최적화하여 chiral spirolactam 화합물을 얻는 방법도 제시하였다.²⁸

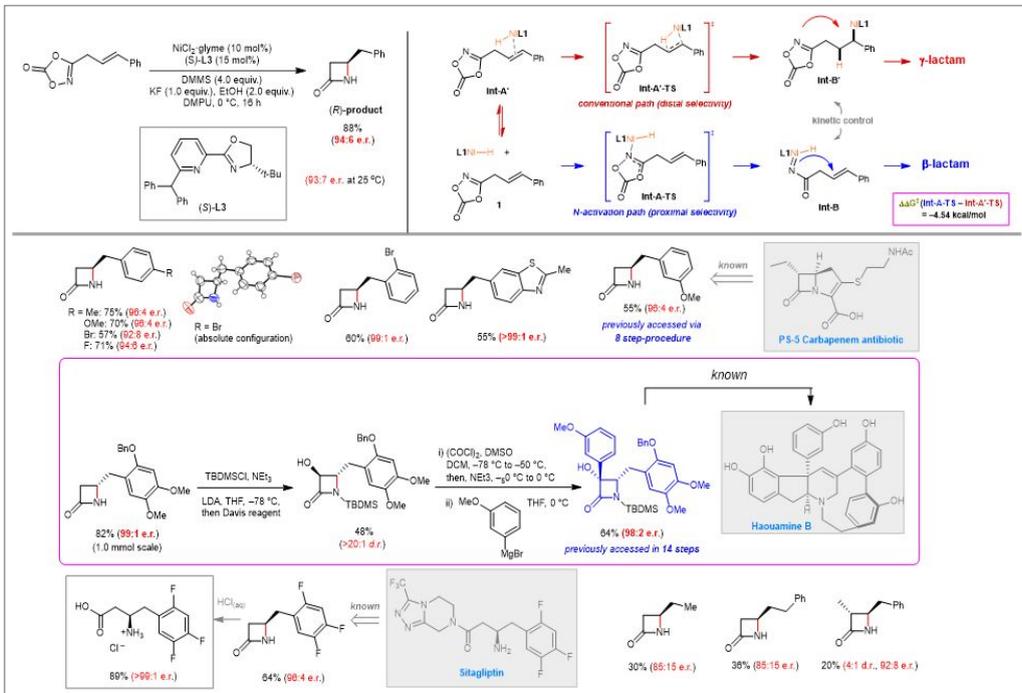
[그림 13] sp^2 탄소-수소 활성화를 통한 아민화 고리형성 촉매반응

위에서 본 연구진이 개발한 아미노그룹 전이 반응을 수행할 수 있는 촉매시스템을 기술하였는데 주로 4주기 혹은 5주기의 귀금속 전이금속을 기반으로 하고 있다. 비록 이 촉매들이 반응성이 높고 입체 선택성이 뛰어난 결과를 보여주고 있지만, 보다 저렴하고 자연계에 풍부한 3주기 전이금속 촉매시스템의 개발 및 적용에 대한 필요성은 높다.²⁹⁻³² 이런 관점에서 니켈을 기반으로 한 아민화반응 촉매를 개발하였으며, 구조상 만들기 어려운 베타-락탐을 만들 수 있는 방법을 제시하였다[그림 14].³³ 카이랄 베타-락탐은 페니실린이나 카바페넴등의 항생제등의 중요한 구조 단위체로서 이의 비대칭 합성은 많은 유기 화학자들에 의해 시도되어 왔다.

본 연구에서는 니켈-하이드라이드 촉매시스템이 카이랄 리간드 존재 하에 알케닐 다이옥사졸론의 비대칭 고리화 반응으로 베타-락탐을 높은 거울상 비율로 얻

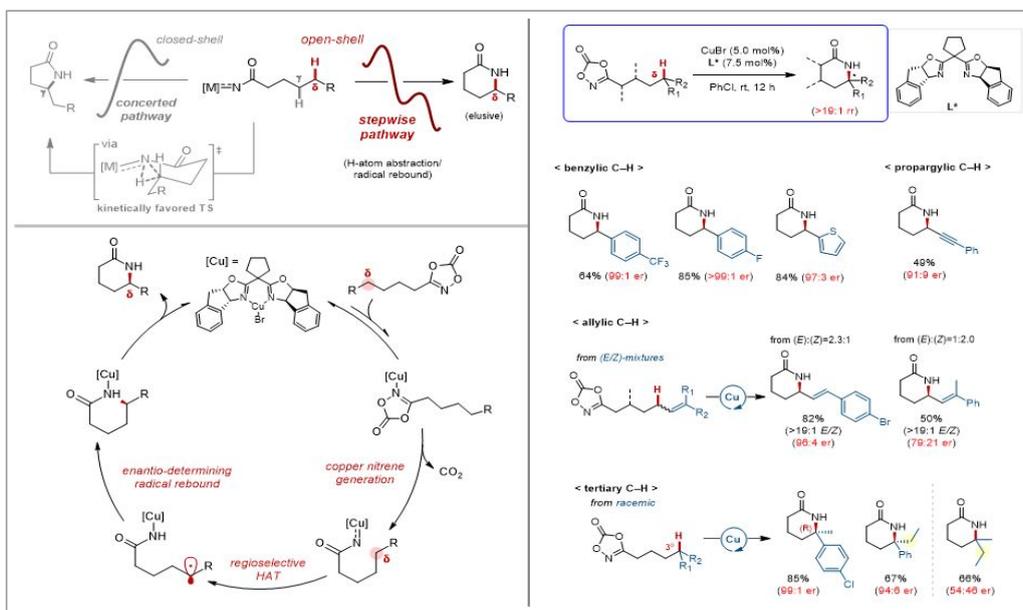
을 수 있음을 보여주었다. 일반적인 니켈-하이드라이드는 올레핀에 먼저 배위한 후 이중결합에 삽입하는 과정을 거치는 것으로 알려져 있는데, 이러한 반응 경로를 따라갈 경우 5각형의 감마-락탐이 형성하게 된다. 본 연구에서는 이러한 반응 경로의 순서를 뒤 바꾸도록 유도하여, 먼저 니켈 촉매가 다이옥사졸론을 활성화시켜 나이트렌을 형성 한 후 올레핀의 이중 결합에 삽입하는 경로를 따르게 하여 베타-락탐 형성을 최적화하였다. 실제 계산화학적 에너지 프로필이 이러한 실험 결과와 일치함을 보였다.

이렇게 얻은 반응 조건을 다양한 알케닐 다이옥사졸론에 성공적으로 적용시켜 카이랄 베타-락탐을 높은 거울상 이성질체 비율로 얻을 수 있었다. 반응기질의 입체적인 혹은 전자적인 성질의 변화에 무관하게 이 반응은 높은 입체선택성을 보여주어 범용성이 넓음을 증명하였다. 얻어진 카이랄 베타-락탐은 그 응용성이 높아 다양한 생리활성 화합물이나 약 등의 합성에 필요한 전구체로서 적용할 수 있음을 보일 수 있었다.



[그림 14] 니켈 비대칭 촉매반응을 통한 카이랄 베타-락탐 형성

앞서 기술한 감마-락탐 형성 반응에서 탄소-수소 결합이 감마와 델타 위치에 동시에 존재하는 경우, 5각 고리인 감마-락탐이 우세하게 형성되었는데, 이는 감마-락탐의 형성 과정이 6각형 chair-like transition state를 따르는 concerted C-H insertion 과정이기 때문에, 델타-락탐을 형성하는 경로보다 반응 속도론적으로 우세하기 때문이다. 실제 본 연구진이 개발한 이리듐이나 로듐 촉매 시스템은 이러한 경우 5각형 고리 형성을 선택적으로 형성함을 보여주었다. 따라서, 6각형 고리 화합물인 델타-락탐을 얻을 수 있으려면 반응의 메커니즘을 변경시켜 일원자 라디칼 중간체를 형성시키고 뒤이어 고리화 과정을 거치는 stepwise pathway로 유도해야 한다고 제안하였다. 이러한 촉매시스템의 최적 후보로 구리 촉매를 상정하여 이 반응을 테스트하였으며 실제 6각형 고리 락탐이 선택적으로 얻어짐을 관찰하였다[그림 15].³⁴ 특히 주목할 점은 감마와 델타 수소가 동시에 존재하는 다이옥사졸론의 고리화 반응에서 델타-락탐만이 얻어짐을 보여준다는 것이었다. 제안한 것처럼 이 반응은 구리-나이트렌 중간체가 생성되고 1,5-수소이동 과정을 통해 라디칼 중간체가 얻어진 후 최종적으로 이것이 고리화 되는 두 단계를 거치는 것으로 반응경로가 규명되었다. 이는 다양한 메커니즘 실험으로 증명되었으며 또한 계산화학적



[그림 15] 구리 비대칭 촉매반응을 통한 카이랄 델타-락탐 형성

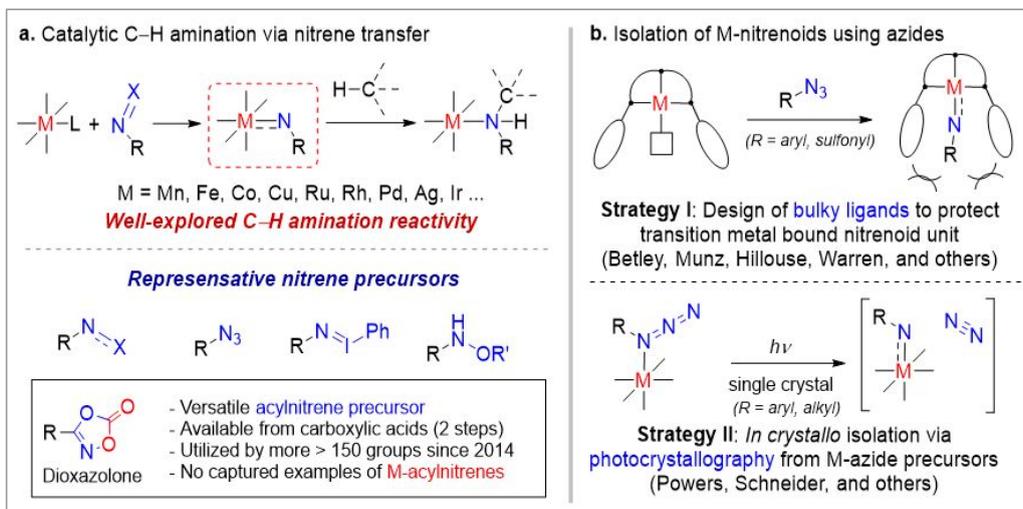
인 에너지 프로필과도 일치되는 결과로 나타났다.

카이랄 비스옥사졸린 리간드를 사용하여 이를 비대칭 델타-락탐 고리화 반응으로 개발하였다. 반응기질의 적용 범위가 넓어서 델타 위치의 수소가 벤질, 헤테로고리, 삼중 결합의 알카인, 혹은 이중 결합의 알켄을 지니는 모든 경우에서 얻어지는 델타-락탐의 거울상 선택성이 매우 높게 나타났다. 또한, 3차 탄소중심 센터를 지니는 라세믹 반응기질의 고리화 반응을 통해 카이랄 4차 탄소중심 델타-락탐을 높은 입체선택성으로 얻을 수 있었다.

IV. 메탈 나이트렌 중간체의 구조 및 반응성 규명

촉매 반응에서 핵심 중간체의 구조적, 전자적 특성을 파악하는 것은 반응 메커니즘을 밝혀내고 효율과 선택성이 개선된 새로운 촉매 시스템을 설계하는데 필수적이다. 앞서 기술한 것과 같이 본 연구 그룹에서는 전이금속 촉매와 다이옥사졸론을 활용한 질소 작용기 도입 연구를 활발하게 진행 중이다. 따라서 해당 아미노화 촉매반응의 효율을 높이기 위해서는 촉매 반응의 중요한 중간체로 간주되는 전이금속-아실나이트렌의 구조와 반응성을 이해하는 것이 필요하지만, 이러한 중간체의 매우 높은 반응성 때문에 전이금속-아실나이트렌 중간체를 실험적으로 관찰하는 것은 오랫동안 도전과제로 남아 있었다[그림 16a]. 일례로 앞 단원에서 논의한 촉매 반응의 개발과정에서 다양한 금속-나이트렌 중간체를 분리하거나 검출하고자 하는 노력을 하였지만, 해당 중간체의 빠른 반응성 때문에 모두 성공적이지 못했다.

비슷하게, 그림 16b에 나타나는 것처럼 아자이드와 전이금속 착물을 활용하여 금속-나이트렌 중간체를 얻어낸 경우가 있다. 이러한 선행 연구에서는 주로 금속-나이트렌 구조가 다른 기질과 반응하지 못하도록 거대한 리간드를 디자인하여 보호함으로써 얻어낸 경우인데, 예를 들어 Betley 교수 연구팀은 입체적으로 거대한 다이피린(dipyrrin) 리간드를 활용하여 구리-나이트렌 착물을 분리하는데 성공하였다.³⁵ 또한, Munz 교수 연구팀은 비슷한 리간드 설계 전략으로 팔라듐에 배위된 알킬/아릴 나이트렌³⁶ 혹은 설폰일 이미도³⁷ 화합물을 분리해 내었다. 리간드 설계

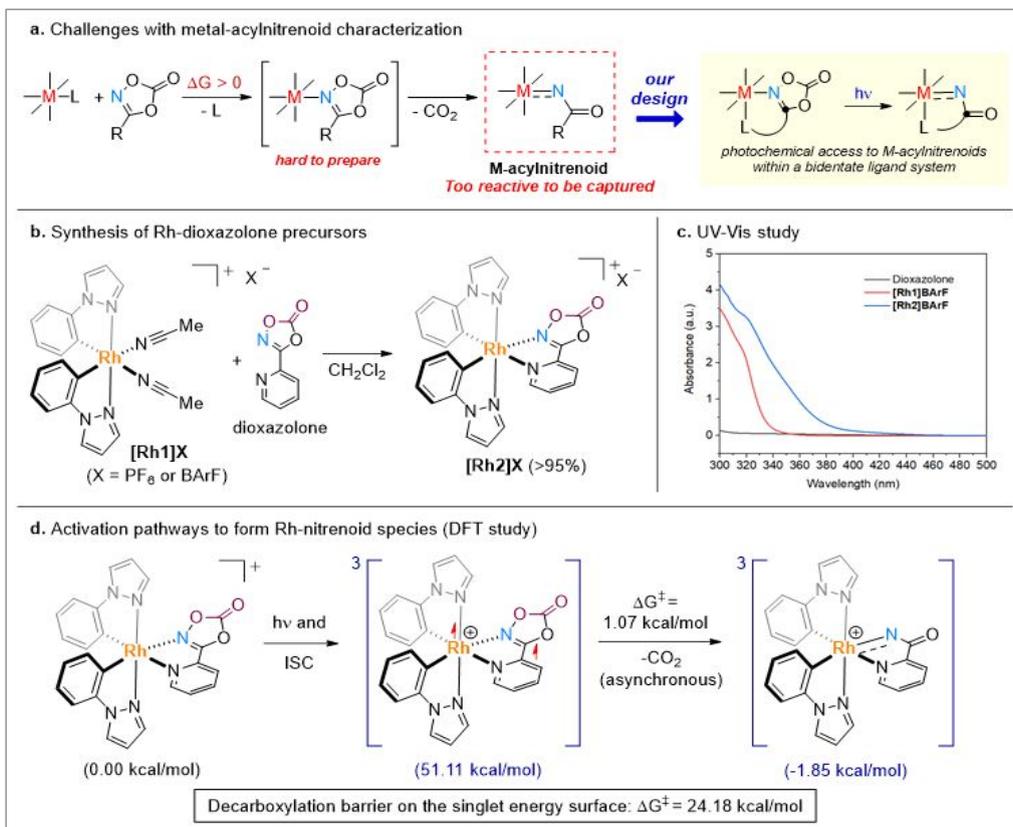


[그림 16] 금속-나이트렌 중간체 구조 규명을 위한 선행연구 개요

전략 외에도, Powers 교수 팀의 경우, 광결정학 접근을 통해 이를 가능케 하였는데, Rh₂-아자이드 복합체의 결정에 외부 광원을 쬐어주며 단결정 X선 회절분석을 진행하여 Rh₂-아릴/알킬 나이트렌의 구조를 얻어내기도 하였다.³⁸⁻³⁹ 하지만, 제시된 선행 연구는 모두 아자이드를 활용하며 알킬, 아릴, 설포닐 나이트렌의 구조를 얻어내었고, 다이옥사졸론을 활용한 아실나이트렌의 규명은 도전과제로 남아있었다.

전이금속-아실나이트렌 검출이 어려운 이유는 다음과 같은 두 가지 이유로 정리될 수 있다[그림 17a]. 우선 아실 작용기는 전자를 끄는 성질을 가지고 있어 다이옥사졸론과 같은 아실나이트렌 전구체는 금속과의 결합 성질이 약하다. 따라서, 전이금속에 배위되어 있는 다이옥사졸론 전구체를 얻어내는 것 역시 어렵다. 또한, 만약 전이금속-아실나이트렌 중간체가 생성이 되더라도, 커티우스 재배열과 같은 분자 내 전환 반응을 통해 아이소시아네이트로 변환될 수 있다. 따라서, 선행 연구와 같이 입체적인 리간드를 설계하는 것만으로 금속-아실나이트렌의 커티우스 재배열 반응을 막을 수 있을지는 미지수였다.

이러한 두 가지 근본적인 문제를 해결하기 위해, 본 연구그룹에서는 다이옥사졸론을 포함하는 두 자리 리간드를 활용하고자 하였다. 다이옥사졸론이 포함된 두 자리 리간드를 활용하면 금속과의 배위결합력이 증가할 것이라고 기대하였고, 커



[그림 17] 로듐-아실나이트렌 중간체 검출을 위한 전략 및 전구체 설계

티우스 재배열을 막는 데도 긍정적인 효과를 줄 수 있을 것이라고 판단하였기 때문에, 앞서 제기한 문제들을 동시에 해결할 수 있을 것이라고 기대하였다. 또한 새로운 촉매 시스템 설계를 통해 궁극적인 목표인 금속-아실나이트렌 중간체를 규명할 수 있을 것이라고 예측하였다.⁴⁰

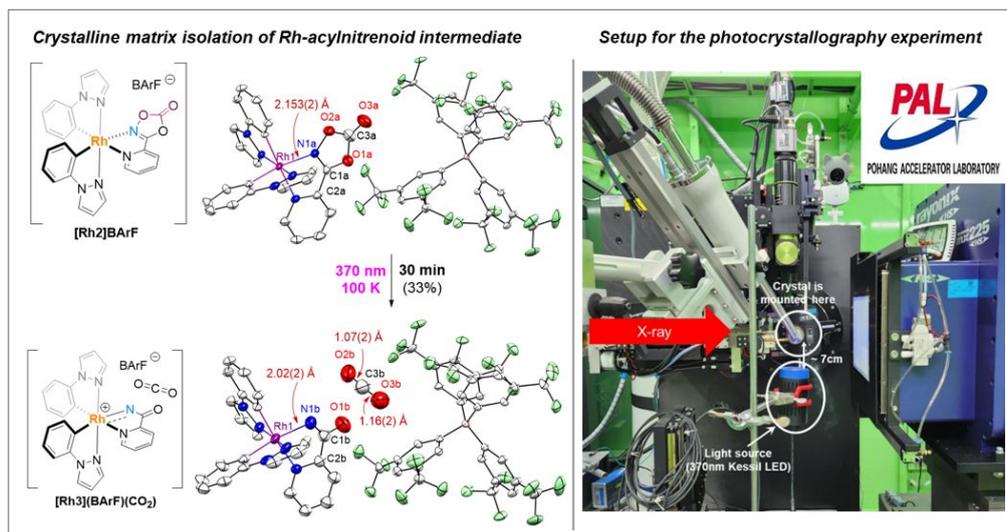
본 연구에서 규명하기로 목표한 금속-아실나이트렌 중간체는 용액상에서 반응성이 매우 높을 것으로 예상되기 때문에, 용액상에서 변화를 추적하는 것보다, 고체 상태에서 실험을 진행하는 것이 유리할 것이라고 판단하였다. 특히, 단결정 시료에 광결정학 실험을 진행하게 되면 빛에 의해 변화되는 시료의 구조를 추적할 수 있을 것이라 기대하였다. 따라서, 빛을 흡수하여 들뜨게 하여 원하는 전이금속-아실나이트렌 중간체를 형성하는 새로운 전이금속 촉매의 구조를 설계하는 것이 필요하였다. 빛을 흡수한 뒤 앞서 설계한 두 자리 다이옥사졸론 리간드를 활성화

시켜 금속-아실나이트렌으로 변환시키는 작물을 설계하는 것이 중요하였는데, 빛에 감응하여 촉매반응을 일으키는 것으로 알려진 Meggers 교수 연구팀의 로듐 촉매 시스템을 기반으로 새로운 팔면체형 로듐 작물을 고안하였다.⁴⁰

[그림 17b]에 나타나는 것처럼 두 개의 페닐피라졸(phenylpyrazole) 리간드가 금속-탄소 고리화 되어있는 로듐 작물 Rh1에 피리딘이 연결되어있는 다이옥사졸론 기질을 반응시키면 로듐에 배위되어있는 다이옥사졸론 작물 Rh2를 형성할 수 있었다. 해당 작물은 [그림 17c]에 나타나는 흡수 스펙트럼에 나타나는 것처럼 자외선-가시광선 영역의 흡광을 나타내었는데, Rh1의 경우에는 350nm 이하의 빛을 흡수하였지만, Rh2는 약 350-450nm 영역의 빛도 흡수하는 것을 관찰할 수 있었다. Rh2의 흡광 특성을 고려하여, 삼중항(triplet) 상태로 들뜬 이후의 반응 메커니즘을 DFT 계산을 활용하여 예상해 보게 되면, [그림 17d]에 나타나는 것과 같이 삼중항 상태의 Rh2 작물은 약 1.1 kcal/mol의 낮은 에너지 장벽으로 이산화탄소를 배출하며 로듐-아실나이트렌을 형성할 수 있는 것으로 예상되었다. 반면, 단일항(singlet) 상태에서 다이옥사졸론이 활성화 되어 나이트렌을 형성하는 경로는 약 24.2 kcal/mol로 상대적으로 높음을 계산을 통해 예측할 수 있었다.

따라서, 본 연구에서 제시하였던 것과 같이, 광결정학 분석을 활용하여 로듐-아실나이트렌의 형성을 추적하는 것이 충분히 가능할 것이라고 예상하였다. 로듐-다이옥사졸론 작물 Rh2는 양이온성을 띄기 때문에 다양한 짝이온과 이온쌍을 이루게 할 수 있는데, 그 중, 입체적으로 거대한 음이온인 BArF(tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate)가 짝이온으로 존재하는 로듐-다이옥사졸론 작물의 결정을 얻을 수 있었다. 해당 결정을 활용하여 포항 가속기 연구소의 방사광을 활용한 광결정 분석 실험을 진행하였다(BL2D-SMC 빔라인).⁴¹ [그림 18]에 제시한 세팅처럼 로듐-다이옥사졸론 결정을 100K의 저온 환경에 둔 채로 외부 광원인 370nm 램프를 쬐어주며 일정 시간 간격마다 엑스선 회절 분석을 진행하였다. 약 30분 정도 빛을 쬐어주게 되면 약 67%의 로듐-다이옥사졸론이 소모되고 33%의 로듐-아실나이트렌 작물이 형성되는 것을 관찰하였다. 특이한 점은, 방출된 이산화탄소 역시 해당 결정 구조 안에서 관찰되었다는 점인데, 이는 아마도 입체적으로 거대한 BArF 음이온에 의해 이산화탄소가 갇혀있기 때문으로 사료된다. 특히, 관찰된 이산화탄소의 C=O 결합길이는 각각 1.07(2), 1.16(2)Å 로, 알려진 결합길

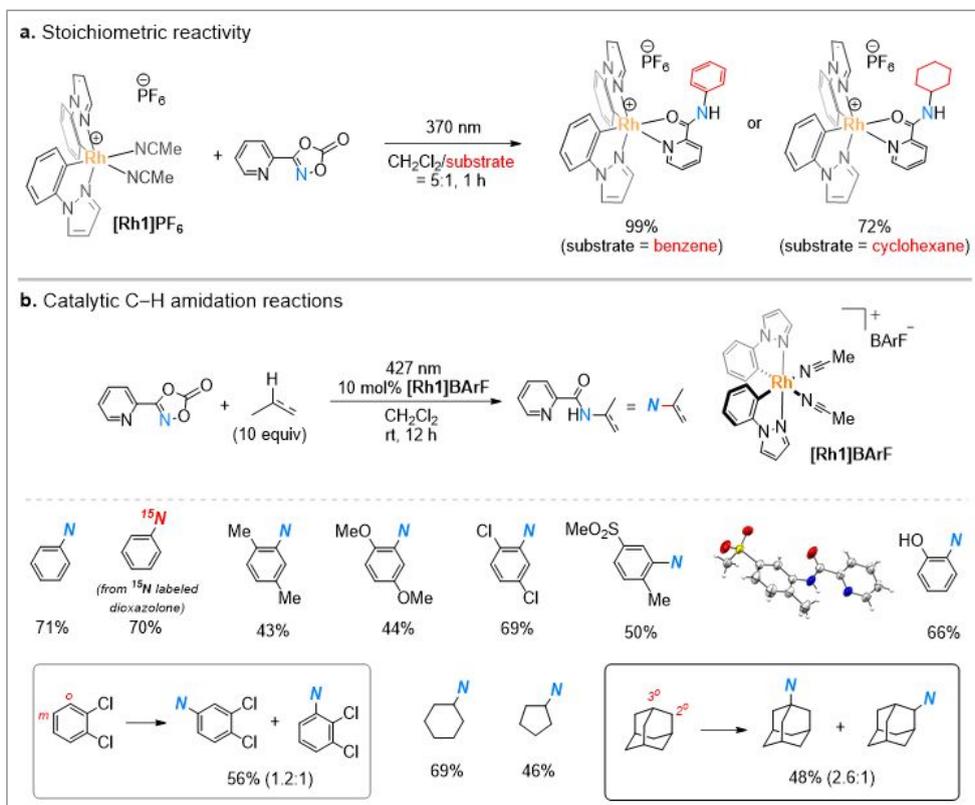
이인 1.155 Å과 매우 비슷하다.⁴²



[그림 18] 광결정학 분석을 통한 로듐-아실나이트렌의 형성 및 구조해석

광화학 반응 조건으로 얻어지는 로듐-아실나이트렌 중간체가 질소작용기 전달 과정의 핵심 촉매중간체인지 알아보기 위해 광화학 반응 조건에서 로듐-다이옥사졸론 착물이 탄화수소에 아מיד 작용기를 도입할 수 있는지 살펴보았다. [Rh2] PF₆ 착화합물을 CH₂Cl₂ 용매에 녹인 뒤 벤젠 혹은 사이클로헥세인 기질과의 반응성을 살펴보니, 370nm 광화학 반응 조건에서 각각 sp² 탄소-수소 및 sp³ 탄소-수소 결합 위치에 아מיד 작용기가 도입되었음을 관찰할 수 있었다[그림 19a].

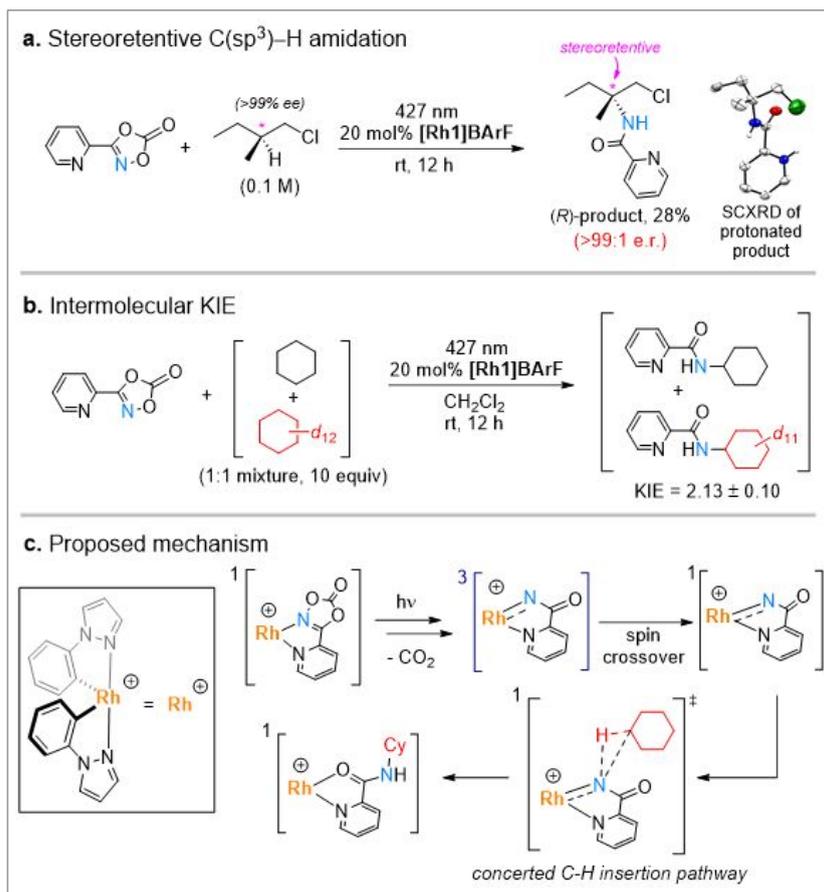
또한 해당 반응은 [Rh1]BARf 착물을 촉매로 활용할 때, 다이옥사졸론과 탄화수소 기질에 대한 탄소-수소 아미노화 촉매 반응으로까지 확장될 수 있었다[그림 19b]. 다이옥사졸론 기질은 벤젠 및 벤젠의 유도체와 반응하여 아닐린의 유도체를 합성하는데 적용될 수 있었다. 특히, 전자가 풍부한 탄소 위치에 상대적으로 아미노화 반응이 더 잘 일어나는 경향을 관찰할 수 있었는데, 이는 형성되는 로듐-나이트렌 중간체가 친전자성 반응성을 보이기 때문이다. sp² 탄소-수소 뿐만 아니라 sp³ 탄소-수소를 포함하는 다양한 기질에 대해서도 반응성을 관찰할 수 있었는데, 특히 아다만테인을 기질로 활용할 경우, 3차 탄소 위치에 상대적으로 높은 선택성을 보여 4차 탄소-질소 결합을 형성하는 것을 관찰할 수 있었다.



[그림 19] 설계된 로듐-나이트렌 전구체의 탄화수소의 아미노화 반응성

앞서 제시한 반응 경로에서 로듐-다이옥사졸론 착물이 빛에 의해 들뜨게 되어 삼중항 로듐-나이트렌 중간체가 형성될 것으로 생각하였는데, 해당 스핀 상태에서 단일항 상태로 스핀-교차(spin-crossover) 과정을 거쳐서 반응이 진행되는 것이 가능하다. 어떠한 상태의 로듐-나이트렌이 반응에 참여하는지 알아보기 위해 추가로 고안된 기질과의 반응성을 살펴보았다. 우선, 카이랄 3차 탄소-수소 결합을 가지는 기질에 대한 반응성을 관찰하였다[그림 20a]. 그 결과, 탄소-질소 결합 형성 과정에서 기존의 카이랄성이 그대로 유지되는 것을 관찰할 수 있었다. 만약 삼중항 중간체를 거친다면 탄소-수소 제거 및 라디칼 재결합 과정을 거치게 되어 카이랄 기질이 가지는 거울상 이성질체 비율이 달라져 라세믹 혼합물을 형성할 것으로 예상되는데, 현재 실험 결과에서는 생성물의 카이랄성이 유지되는 결과를 관찰하였다. 이는 탄소-수소 삽입 과정이 단일항 로듐-아실나이트렌 중간체를 통해 일어

나는 concerted 경로를 따라가는 것에 대한 실험적 증거로 볼 수 있다. 또한, 그림 20b에 나타난 것처럼 사이클로헥세인 및 중수소가 치환된 사이클로헥세인 혼합물을 기질로 활용할 경우 약 2.13의 낮은 속도론적 동위원소 효과(KIE, kinetic isotope effect)를 보이는 것 역시 [그림 20c]에 제시된 반응 메커니즘을 뒷받침하는 증거로 볼 수 있다.

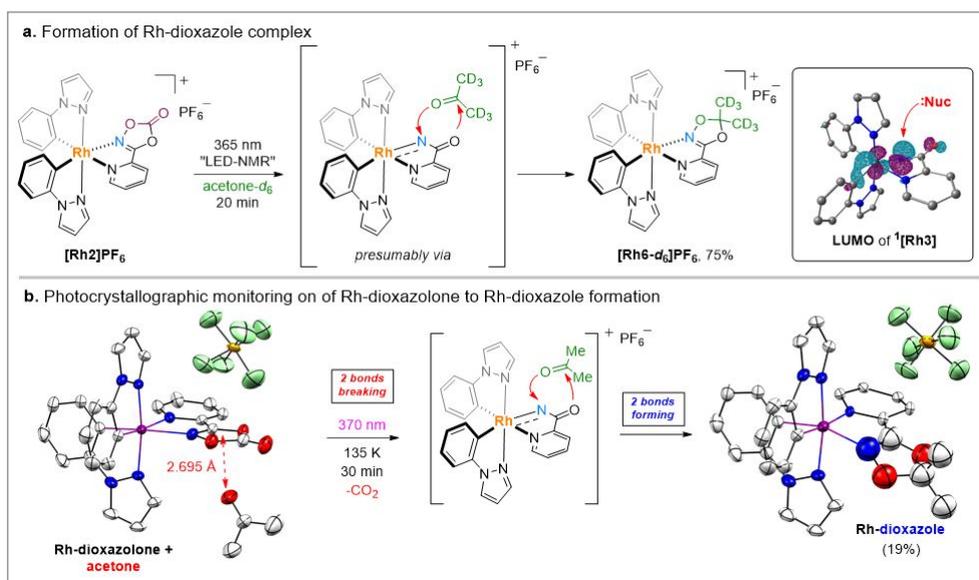


[그림 20] 로듐-아실나이트렌의 반응성에 대한 메커니즘적 고찰

앞서 제시한 것처럼, 로듐-아실나이트렌 중간체가 단일항 상태에서 반응이 일어나는 것이라면, 외부 친핵체와 쉽게 반응하여 새로운 결합을 형성하는 친전자성 반응성을 예상할 수 있다. 이러한 친전자성 반응성은 아세톤을 용매로 하였을 때 관찰할 수 있었는데, 로듐-다이옥사졸론 착물인 [Rh1]PF₆을 중수소 치환된 아세톤

용매에 녹여 365nm 광원을 광섬유로 쬐어주며 NMR 분석을 진행하게 되면, 로듐-다이옥사졸론 $[\text{Rh2-df}_6]\text{PF}_6$ 가 형성되는 것을 관찰할 수 있었다[그림 21a]. 이는, 빛을 받아 생성된 로듐-아실나이트렌 $[\text{Rh3}]$ 중간체가 아세톤과 반응하여 얻어지는 결과로 해석될 수 있다. 단일항 로듐-아실나이트렌 중간체 $^1[\text{Rh3}]$ 의 전자구조를 분석하여보면 LUMO에 Rh-N π^* 오비탈이 존재하는 것으로 보이는데, 아세톤 분자의 산소 원자가 친핵체로 작용하여 로듐-아실나이트렌 중간체의 비어있는 질소 중심 오비탈을 공격함으로 반응이 개시되는 것으로 설명할 수 있다.

추가적으로, 로듐-다이옥사졸론 결정을 아세톤 용매 하에서 키우게 되면, 아세톤이 광결정화 된 로듐-다이옥사졸론 결정을 얻을 수 있었다. 아세톤의 산소 원자와 다이옥사졸론의 중심 사이의 거리는 약 2.695 Å으로 매우 가깝다. 해당 결정을 활용하여 앞서 수행한 광결정학 분석을 진행하였는데, 135K 온도 조건에서 370 nm 외부 광원을 약 30분 정도 쬐어주며 엑스선 회절 분석을 진행하게 되면 약 19% 정도의 로듐-다이옥사졸 구조가 형성된 것을 관찰할 수 있었다[그림 21b]. 이는 고체 상태에서도 용액 상에서 일어나는 반응이 재현될 수 있다는 의미로, 아마도 빛에 의해 들뜬 로듐-다이옥사졸론 분자가 이산화탄소를 방출한 뒤 생성된 로듐-아실나이트렌 중간체와 주위에 있는 아세톤 분자가 빠르게 반응하여 로듐-다



[그림 21] 로듐-다이옥사졸 형성 반응 및 광결정학 분석

이옥사졸 구조를 형성하는 것으로 해석할 수 있다. 이는 로듐-아실나이트렌의 빠른 반응성과 친전자체로서의 성질을 규명하는 중요한 단서이다. 결론적으로, 본 연구를 통해 빛에 감응하는 로듐-다이옥사졸론 착물에 대한 광결정학 분석을 통해 로듐-아실나이트렌이 형성되고 및 반응하는 메커니즘을 마치 카메라로 찍듯 포착할 수 있었다.⁴³

V. 쟁점과 전망

질소를 포함하는 아자사이클릭 분자 혹은 비고리의 아미노 화합물은 대부분 중요한 생리활성을 지니고 있어 현재 시판되고 있는 의약품의 약 90% 이상에서 이 탄소-질소 결합이 존재하고 있다. 또한 많은 천연물 화합물에 이러한 아미노 고리 화합물 구조가 중요한 기본 골격으로 존재한다. 따라서, 학계나 산업계의 합성화학자들은 이러한 탄소-질소 결합형성을 가능하게 만드는 보다 효율적이며 선택적인 반응 개발을 시도해 오고 있다. 그 가운데, (헤테로)아릴 분자의 탄소-질소 결합은 중요한 타겟 합성방법으로 여겨져 왔는데 1990년대에 Buchwald와 Hartwig에 의해 각각 개발된 Pd 촉매를 사용하는 짝지음 반응이 광범위하며 실용적으로 사용되어왔다. 실제 제약을 포함한 산업계에서 이 촉매반응은 아마이드 형성반응 다음으로 많이 사용되고 있을 정도로 매우 중요한 합성도구로 여겨지고 있다. 하지만, 이 반응에서는 미리 작용기화된 (헤테로)아릴 할라이드를 반응제로 사용해야 하는데 이 반응기질은 보다 저렴하며 쉽게 이용 가능한 벤젠등의 전구체로부터 얻는 별도의 반응을 필요로 한다는 면을 지니고 있다.

이런 관점에서 탄화수소등의 화합물에 다수 존재하는 탄소-수소 결합을 활성화시켜 이 중간체를 탄소-질소 결합형성 반응에 이용하는 직접적인 탄소-수소 아민화 반응(C-H amination)은 짝지음 반응의 한계를 극복할 수 있는 대안이 될 수 있다. 따라서, 이러한 탄화수소의 직접적인 아민화 반응의 개발은 최근 학계를 중심으로 많은 관심을 받고 있다. 이를 위해 몇 가지의 중요한 고려사항이 있다. 반응성이 낮은 탄소-수소 결합을 활성화시킬 수 있는 효율적인 촉매 시스템이 필요하다. 온화한 조건에서 이러한 활성화가 가능하게 만들 수 있는 촉매여야 하며 아민

화 생성물에 의해 촉매의 효능이 저해되지 않아야 한다. 탄화수소에는 많은 종류의 1차, 2차 및 3차 등의 탄소-수소 결합이 있는데 이 가운데 특정한 형태의 결합만을 활성화시키고 다른 수소는 반응시키지 않을 수 있는 선택성도 매우 중요한 고려사항이다. 현재 개발된 주목할만한 여러가지 탄소-수소 활성화 아민화 반응은 대부분 4주기 및 5주기 전이금속에 의해 높은 촉매 효율성과 선택성을 보이고 있는데, 보다 저렴하고 풍부한 3주기 전이금속 촉매로 이를 수행하게 할 수 있는 시스템을 개발하는 것도 중요한 측면이다.

실용적이고 저렴한 아민화 반응을 이끌 수 있는 아미노그룹 반응제의 개발도 반드시 고려해야 할 사항이다. 가장 이상적으로는 활성화되지 않은 아민을 아미노그룹 전구체로 직접 사용하는 것이지만, 이 탄소-수소 활성화 반응은 열역학적으로 선호되지 않는 메커니즘을 거쳐야 한다는 한계를 극복해야 한다. 이의 대안으로 미리 활성화시킨 많은 아민 전구체들이 개발되어 사용되고 있다. 아지드가 대표적인데, 비록 아민화 반응으로부터 질소 분자만이 부산물로 나온다는 장점이 있으니 아지드 화합물 자체가 이미 활성화되어 있다는 면과 더불어 안정성 문제 역시 이 아지드의 실용적인 사용에 제한을 주기도 한다. 다이옥사졸론(dioxazolone)이라는 아미노그룹 전구체는 아민화 반응에서 이산화탄소를 부산물로 준다는 면에서 아지드 화합물과 비슷한 면을 지니고 있으나, 이의 주목할 만한 다른 장점들이 있어 최근 실용적인 아미노그룹 전구체로 각광을 받고 있다. 이 화합물은 자연계에 풍부히 존재하거나 쉽게 얻을 수 있는 카르복실산으로부터 두 단계에 걸쳐 용이하게 얻을 수 있는 합성면에서의 이점을 지니고 있다. 또한 다이옥사졸론은 대부분 열적으로 비교적 안정한 화합물로 다루기가 용이하다. 이산화탄소가 제거되면서 아실나이트렌을 제공하게 되는데, 전이금속 촉매의 작용으로 탄소-수소 결합에 삽입되어 탄소-질소 결합을 만드는 과정을 거치게 된다. 최근 다양한 전이금속 촉매 시스템이 이를 효율적이며 높은 입체/거울상 선택성으로 수행할 수 있음을 증명하여 C-H amination 반응이 이전에 기대할 수 없었던 높은 수준으로 개발되는 전기를 마련하게 되었다.

향후의 탄소-수소 활성화 아민화 반응 설계에서는 보다 저렴하며 자연계에 풍부한 3주기 전이금속 촉매 시스템의 개발이 중요한 고려사항인데, 이를 위해서는 높은 효율성 및 선택성을 보일 수 있는 리간드 디자인이 중요하다. 또한 거울상

이성질체를 선택적으로 제공할 수 있는 비대칭 아민화 반응이 가능한 카이랄 리간드의 개발도 중요한 고려사항이다. 이를 위해 실험과 계산화학적인 예측 모델을 적용하여 촉매시스템 개발에 걸리는 시간을 단축시킬 수 있는 보다 효율적인 접근도 필요하다. 마찬가지로, 촉매 반응의 핵심 중간체의 구조와 반응성을 규명해 내면 향후 더욱 효율적인 탄화수소 아민화 반응이 가능할 것으로 보인다. 이미 활성화된 아미노 그룹 전구체를 사용하는 아민화 반응의 패러다임을 변화시켜 사전 활성화되지 않은 아민 화합물 자체를 사용하는 촉매반응 시스템의 개발도 매우 중요한 향후 연구 방향이 될 것이다.

감사의 글

이 글을 작성하는데 도움을 준 정회민 박사(IBS)에 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- (2) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- (3) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. The medicinal chemist's toolbox for late stage functionalization of drug-like molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546-576.
- (4) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- (5) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with *in situ* Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.

- (6) Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. J.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C.; Sarpong, R.; Wilson, Z.; Brimble, M.; Johansson, M.; Ackermann, L. C-H Activation, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 43.
- (7) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. Transition-Metal-Catalyzed C–N Bond Forming Reactions Using Organic Azides as the Nitrogen Source: A Journey for the Mild and Versatile C–H Amination. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040-1052.
- (8) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. Transition Metal-Catalyzed C–H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247-9301.
- (9) Sauer, J.; Mayer, K. K. Thermolyse und photolyse von 3-substituierten Δ^2 -1.4.2-dioxazolinonen-(5), Δ^2 -1.4.2-dioxazolin-thionen-(5) und 4-substituierten Δ^3 -1.2.5.3-thiadioxazolin-s-oxiden. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319-324.
- (10) Bizet, V.; Buglioni, L.; Bolm, C. Light-Induced Ruthenium-Catalyzed Nitrene Transfer Reactions: A Photochemical Approach towards *N*-Acyl Sulfinimides and Sulfoximines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639-5642.
- (11) Park, Y.; Park, K. T.; Kim, J. G.; Chang, S. Mechanistic Studies on the Rh(III)-Mediated Amido Transfer Process Leading to Robust C–H Amination with a New Type of Amidating Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4534-4542.
- (12) Park, Y.; Heo, J.; Baik, M.-H.; Chang, S. Why is the Ir(III)-Mediated Amido Transfer Much Faster Than the Rh(III)-Mediated Reaction? A Combined Experimental and Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14020-14029.
- (13) van Vliet, K. M.; de Bruin, B. Dioxazolones: Stable Substrates for the Catalytic Transfer of Acyl Nitrenes. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4751-4769.
- (14) Hong, S. Y.; Hwang, Y.; Lee, M.; Chang, S. Mechanism-Guided Development of Transition-Metal Catalyzed C–N Bond-Forming Reactions Using Dioxazolones as the Versatile Amidating Source. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2683-2700.
- (15) Hwang, Y.; Park, Y.; Chang, S. Mechanism-Driven Approach To Develop a

- Mild and Versatile C–H Amidation through Ir^{III} Catalysis. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 11147-11152.
- (16) Park, Y.; Jee, S.; Kim, G.; Chang, S. Study of Sustainability and Scalability in the Cp*Rh(III)-Catalyzed Direct C–H Amidation with 1,4,2-Dioxazol-5-ones. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1024-1029.
- (17) Hwang, H.; Kim, J.; Jeong, J.; Chang, S. Regioselective Introduction of Heteroatoms at the C-8 Position of Quinoline N-Oxides: Remote C–H Activation Using N-Oxide as a Stepping Stone. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10770-10776.
- (18) Kim, J.; Chang, S. Iridium-Catalyzed Direct C–H Amidation with Weak-Coordinating Carbonyl Directing Groups under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2203-2207.
- (19) Park, J.; Chang, S. Comparative Catalytic Activity of Group 9 [Cp*M(III)] Complexes: Cobalt-Catalyzed C–H Amidation of Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14103-14107.
- (20) Park, J.; Lee, J.; Chang, S. Iterative C–H Functionalization Leading to Multiple Amidations of Anilides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4256-4260.
- (21) Saito, S.; Yamamoto, Y. Recent Advances in the Transition-Metal-Catalyzed Regioselective Approaches to Polysubstituted Benzene Derivatives. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2916.
- (22) Hong, S. Y.; Park, Y.; Hwang, Y.; Kim, Y. B.; Baik, M.-H.; Chang, S. Selective formation of γ -lactams via C–H amidation enabled by tailored iridium catalysts. *Science*, **2018**, *359*, 1016-1021.
- (23) Park, Y.; Chang, S. Asymmetric formation of γ -lactams via C–H amidation enabled by chiral hydrogen-bond-donor catalysts. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 219-227.
- (24) Xing, Q.; Chan, C.-M.; Yeung, Y.-W.; Yu, W.-Y. Ruthenium(II)-Catalyzed Enantioselective γ -Lactams Formation by Intramolecular C–H Amidation of 1,4,2-Dioxazol-5-ones. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3849-3853.
- (25) Wang, H.; Park, Y.; Bai, Z.; Chang, S.; He, G.; Chen, G. Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Amidation Controlled by Attractive Noncovalent

- Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7194-7201.
- (26) Zhou, Z.; Chen, S.; Hong, Y.; Winterling, E.; Tan, Y.; Hemming, M.; Harms, K.; Houk, K. N.; Meggers, E. Non- C_2 -Symmetric Chiral-at-Ruthenium Catalyst for Highly Efficient Enantioselective Intramolecular $C(sp^3)$ -H Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19048-19057.
- (27) Hwang, Y.; Park, Y.; Kim, Y. B.; Kim, D.; Chang, S. Revisiting Arene $C(sp^2)$ -H Amidation by Intramolecular Transfer of Iridium Nitrenoids: Evidence for a Spirocyclization Pathway. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13565-13569.
- (28) Lee, E.; Hwang, Y.; Kim, Y. B.; Kim, D.; Chang, S. Enantioselective Access to Spirolactams via Nitrenoid Transfer Enabled by Enhanced Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6363-6369.
- (29) Lee, J.; Kang, B.; Kim, D.; Lee, J.; Chang, S. Cobalt-Nitrenoid Insertion-Mediated Amidative Carbon Rearrangement via Alkyl-Walking on Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18406-18412.
- (30) Lee, J.; Jin, S.; Kim, D.; Hong, S. H.; Chang, S. Cobalt-Catalyzed Intermolecular C-H Amidation of Unactivated Alkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5191-5200.
- (31) Lyu, X.; Zhang, J.; Kim, D.; Seo, S.; Chang, S. Merging NiH Catalysis and Inner-Sphere Metal-Nitrenoid Transfer for Hydroamidation of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5867-5877.
- (32) Choi, H.; Lyu, X.; Kim, S.; Seo, S.; Chang, S. Endo-Selective Intramolecular Alkyne Hydroamidation Enabled by NiH Catalysis Incorporating Alkenylnickel Isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10064-10074.
- (33) Lyu, X.; Seo, C.; Jung, H.; Faber, T.; Kim, D.; Seo, S.; Chang, C. Intramolecular Hydroamidation of Alkenes Enabling Asymmetric Synthesis of β -Lactams via Transposed NiH Catalysis. *Nat. Catal.* **2023**, DOI : 10.1038/s41929-023-01014-2.
- (34) Kim, S.; Song, S. L.; Zhang, J.; Kim, D.; Hong, S.; Chang, S. Regio- and Enantioselective Catalytic δ -C-H Amidation of Dioxazolones Enabled by

- Open-Shell Copper-Nitrenoid Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 16238-16248.
- (35) Carsch, K. M.; DiMucci, I. M.; Iovan, D. A.; Li, A.; Zheng, S.-L.; Titus, C. J.; Lee, S. J.; Irwin, K. D.; Nordlund, D.; Lancaster, K. M.; Betley, T. A. Synthesis of a copper-supported triplet nitrene complex pertinent to copper-catalyzed amination. *Science*, **2019**, *365*, 1138-1143.
- (36) Grünwald, A.; Goswami, B.; Breitwieser, K.; Morgenstern, B.; Gimferrer, M.; Heinemann, F. W.; Momper, D. M.; Kay, C. W. M.; Munz, D. Palladium Terminal Imido Complexes with Nitrene Character. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8897-8901.
- (37) Grünwald, A.; Orth, N.; Scheurer, A.; Heinemann, F. W.; Pöthig, A.; Munz, D. An Isolable Terminal Imido Complex of Palladium and Catalytic Implications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16228-16232.
- (38) Das, A.; Chen, Y.-S.; Reibenspies, J. H.; Powers, D. C. Characterization of a Reactive Rh₂ Nitrenoid by Crystalline Matrix Isolation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16232-16236.
- (39) Das, A.; Wang, C.-H.; Van Trieste 3rd, G. P.; Sun, C.-J.; Chen, Y.-S.; Reibenspies, J. H.; Powers, D. C. *In Crystallo* Snapshots of Rh₂-Catalyzed C-H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19862-19867.
- (40) Huang, X.; Meggers, E. Asymmetric Photocatalysis with Bis-cyclometalated Rhodium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *52*, 833-847.
- (41) Shin, J. W.; Eom, K.; Moon, D. BL2D-SMC, the supramolecular crystallography beamline at the Pohang Light Source II, Korea. *J. Synchrotron Radiat.* **2016**, *23*, 369-373.
- (42) Simon, A.; Peters, K. Single-crystal refinement of the structure of carbon dioxide. *Acta Crystallogr. B*, **1980**, *36*, 2750-2751.
- (43) Jung, H.; Kweon, J.; Suh, J.-M.; Lim, M. H.; Kim, D.; Chang, S. Mechanistic Snapshots of Rhodium-Catalyzed Acylnitrene Transfer Reactions. *Science*, **2023**, *381*, 525-532.

제20장 헤테로원자 유기화학

김용해* · 윤소원**

I. 헤테로원자 유기화학의 개요

헤테로 원자를 포함한 화학의 분야의 비중은 매우 크다. N, O, S, Si, P, Se, Te, Sn, Sm, In 등 헤테로원자를 이용한 유기화학의 연구는 앞으로 더욱 활발해 질 전망이다. 이 장에서는 특히 S(sulfur)와 Sm(samarium)을 이용한 새로운 유기 합성법을 다룬다.

유황(Sulfur)은 흥미로운 원소이다. 주기율표에서 산소와 같은 16족에 속하는 원소로서 독특한 성질을 가지고 있다. 자연계의 동식물에 다양한 구조의 형식으로 존재하고 있다. 유기황 화합물에서 S 원자는 “+” 전하와 “-” 전하도 가질 수 있으며, 배위수도 1에서부터 6(배위)까지 다양한 형태를 이루고 있다. 탄소뿐만 아니라, 질소나 산소 등 여러 원소와 공유 단일 결합이나 다중 결합을 만든다. 그래서 산소와는 달리, 유황을 기반으로 하는 작용기는 매우 다양하다. 따라서 유기황 화학은 매우 흥미롭고, 많은 화학자들에 의해 연구되어져 왔다.¹⁻⁷

황(S)은 $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$ 의 전자궤도를 가지고 있고 주기율표에서 같은 16족에 속해 있는 산소(O)는 $1s^2 2s^2 2p^4$ 를 가지고 있다. O는 2s, 2p 원자궤도를 가지고 있는 반면, S은 3s, 3p를 가지고 있어서 상대적으로 핵전하의 영향이 작고 분극율이 크다. 따라서 전자를 받아들이거나, 전자를 주는 것이 O보다는 S 경우에 용이하다. 물(H₂O)에서 O를 S로 바꾼 H₂S(유화수소)는 녹는점이 -85.5 °C이고 끓는점은 -60.7 °C이며 상온에서 기체이다. 원소 주기율표에서 S의 아래쪽에 있는 셀레늄(Se)과 텔루륨(Te)의 H₂Se(셀렌화수소), H₂Te(텔루르화수소)도 기체이다. 한편, 자연상에 S, Se, Te 원소는 고체로 존재한다. 탄소와 산소의 공유결합 반경이 각각

* 대한민국학술원 회원

** 한양대학교 화학과 교수

0.76 Å(Csp^3), 0.66 Å인 것에 비해 S는 1.05 Å로써, 산소와 비교해서 1.6배나 된다. 이 때문에 C 원자와 S 원자가 결합할 때 원자간 궤도의 겹침이 작아지고, 원자 궤도로부터 분자 궤도를 형성할 때 에너지 준위와 궤도 형성에 영향을 준다. O와 S를 비교하면 물(H_2O)은 중성이고 유화수소(H_2S)는 산성이며 유독하다. 퍼옥사이드(peroxide, $R-O-O-R$)보다 다이설파이드(disulfide, $R-S-S-R$)가 훨씬 안정하다. 그리고 옥소늄(oxonium, R_3O^+)보다 설포늄(sulfonium, R_3S^+)이 훨씬 안정하다. S 작용기는 매우 다양해서 의약품, 정밀화학, 전자재료, 고분자재료 등에 많이 활용되고 있다. 유기황 화합물(organosulfur compounds)을 유기 합성과 유기 반응에 활용하기 위해 여러 종의 다양한 시약이 개발되어져 왔으나, 더 효율적이고 사용하기 쉬운 새로운 시약을 지속적으로 개발할 필요가 있다. S는 1배위(1가)에서부터 6배위(6가)까지 이르는 유기 화합물을 형성할 수 있으므로 다른 원소와 달리 예외적으로 다양한 화합물들을 만들 수 있다. 유황 화합물은 $RSOH$ (sulfenic acid), $RS(O)OH$ (sulfinic acid), RSO_3H (sulfonic acid) 등 여러 종류의 산이 존재한다.

본 연구 그룹에서는 여러 종의 산화제를 사용하여 새로운 산화 반응을 개발하였다. 슈퍼옥사이드($O_2^{\cdot -}$)의 활성화 반응, 설포닐과산화 중간체를 이용한 다양한 산화반응, N_2O_4 산화제를 이용한 S 화합물의 산화 반응의 개발과 함께 흥미로운 반응 메커니즘을 규명하였다. 또한 알킬암모늄 과산화설페이트의 합성과 이것을 이용한 새롭고 유용한 산화 반응을 개발하여 유기 합성에 이용하였다.

한편, 사마리움(Sm) 유기화학에서 사마리움 다이아이오다이드(samarium diiodide, SmI_2)는 1977년 Kagan 교수에 의해 처음 소개된 이후,^{8,9} 다양한 유기 반응을 위한 매우 유용한 단일 전자 이동(single electron transfer) 시약 중 하나로써 유기화학자들에 의해 널리 사용되어져 왔다.¹⁰⁻²¹ 2가의 Sm(II)는 더 안정한 산화 상태인 3가 Sm(III)로 쉽게 바뀌기 때문에 일전자 주개(one-electron donor) 물질로써 작용한다. SmI_2 는 THF 용액으로 사서 쓸 수 있는 시약이지만 여러가지 제조법도 잘 알려져 있다. 가장 널리 쓰이는 방법은 THF 용매 하에서 Sm 금속과 CH_2I_2 (diodomethane)의 반응에 의한 제조인데, 그 용액 색깔로 쉽게 산화 상태를 판별할 수 있다. 2가의 SmI_2 는 진청록색을 띠고 3가 상태로 산화가 일어나면 노란색으로 바뀐다.

다른 란타넘족 계열 금속들과 같이 사마리움(Sm)도 역시 강한 친산소성, 높은 환원 전위, 높은 전기 양성도를 띤다. 따라서 Sm 기반 시약들은 루이스 산이나

SmI_2 는 강력한 환원제이면서도 화학 선택성을 보이며, 적절한 리간드나 첨가제를 사용하여 작용기에 대한 반응성 및 화학·입체선택성을 미세하게 조절할 수 있다.^{30,31} 반응 조건이 사용자 친화적이고 간단하여 단일 전자 환원 반응 중 가장 수월한 반응 중 하나이기 때문에 산학연 연구에 널리 활용되고 있다. 또한 이 시약의 주목할만한 특징 중 하나는 단일 또는 이 전자 환원 (single-electron or two-electron reductions) 경로를 통해 작동하고, 구조와 입체 화학을 정교히 조절하며, 다른 환원제에 상보적인 결과를 준다는 점이다.

SmI_2 를 매개로 한 반응은 크게 두가지, 1) 작용기의 환원성 변환 반응과 2) 탄소-탄소 결합 형성을 위한 환원성 짝지음 반응으로 분류할 수 있다. 이 중 탄소-탄소 결합 형성을 위한 SmI_2 매개 짝지음 반응은 근 반세기에 가까운 시간동안 유기 합성에서 상당히 유용한 반응이 되었고, 특히 이러한 반응들은 여러가지 분자 골격의 합성과 빠른 분자 구축을 위한 복잡한 연속 반응에 상당한 응용성을 보여, 다른 시약으로는 합성이 불가능한 도전적인 탄소-탄소 결합 형성 반응을 가능케 하였다.

SmI_2 매개 유기 반응을 메커니즘으로 구분해보면 a) 단일 전자 메커니즘 기반 반응(single-electron processes)과 b) 이 전자 메커니즘 기반 반응(two-electron processes)으로 나눌 수 있다. 단일 전자 메커니즘 기반 반응은 라디칼 종 **I**이나 **III**을 수반하며, 이에는 카보닐 또는 이민-알켄 짝지음 반응, 피나콜(pinacol) 타입 짝지음 반응, 할로젠화물-알켄 짝지음 반응, 조각내기(fragmentation) 반응 등이 있다. 이 전자 메커니즘 기반 반응은 탄소 음이온 타입의 유기사마리움 중간체 **II**나 **IV**를 수반하고, Barbier 타입 반응, Reformatsky 및 aldol 타입 반응, 제거(elimination) 반응 등의 예가 있다.

본 저자는 타 환원제와 차별화되는 SmI_2 의 독특한 반응성을 이용하여 새로운 형태의 반응을 개발하는 연구에 관심을 가지고 수행하여 왔다. 그러한 결과로써 유기화학에서 가장 중요한 탄소-탄소 결합 및 탄소-헥테로 원자 결합 형성을 위한 카보닐 유도체의 분자 간 또는 분자 내 짝지음 반응, 고리 열림 반응, 기타 환원 반응 등 새로운 형태의 반응들을 개발할 수 있었다. 이어지는 각 장에서 본 연구자에 의해 개발된 SmI_2 를 매개로 한 유기 반응들을 차례로 소개하겠다.

II. 유기황 화학(Organosulfur Chemistry) 연구동향

1. S 화합물의 분류

유기황 화합물은¹⁻⁷ 산소 화합물과 달리 다양한 형식의 구조를 가지고 있다. 산소를 포함하는 유기 화합물의 산소 원자를 황 원자로 바꾸어서 황 화합물을 분류하는 것이 일부는 가능하지만, 유기황 화합물은 탄소와 산소의 결합으로는 만들 수 없는 형태로도 안정하게 존재할 수 있다. 이 화합물들은 금속 화합물과 같이 “배위수”를 이용하여 분류할 수 있다. “배위수”는 S 원자에 연결되어 있는 원자 또는 치환기의 수를 세서 결정한다. 즉, 단일 결합이나 이중 결합이라도 “배위수”는 1이라고 정의한다. 따라서, 티오카르보닐(C=S)도 1배위라고 한다. 다양한 “배위수”를 가진 유기황 화합물의 예는 아래 [그림 2]와 같다.

배위수	황 화합물의 예			
1	$\text{O}=\text{C}=\text{S}$ carbonyl sulfide	$\text{S}=\text{C}=\text{S}$ carbon disulfide	$\text{N}=\text{C}=\text{S}$ isothiocyanate	$\text{C}=\text{S}$ thiocarbonyl
2	$-\text{SH}$ thiol	$-\text{S}-$ sulfide	$-\text{SOH}$ sulfenic acid	$-\text{S}-\text{S}-$ disulfide
3	$\text{S}=\text{O}$ sulfoxide	$\text{S}=\text{N}$ sulfimide	$\text{O}=\text{S}-\text{OH}$ sulfinic acid	
4	$\text{O}=\text{S}(=\text{O})-$ sulfone	$\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{OH}$ sulfonic acid	$\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{O}-$ sulfonate	$-\text{S}-$ λ_4 -sulfurane
5	$>\text{S}=\text{O}$ λ_6 -sulfurane oxide			
6	$>\text{S}<$ λ_6 -sulfurane			

[그림 2] 여러 가지 배위수의 황 화합물

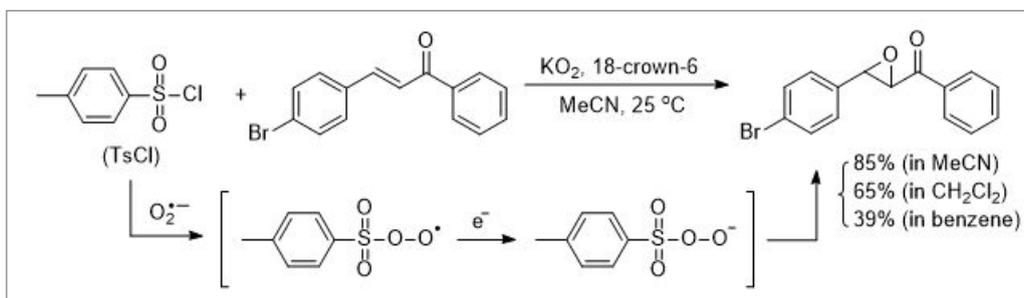
Carbonyl sulfide(OCS)는 자연에도 존재하는 불안정한 화합물로 끓는점 -50.2°C 의 기체다. Carbon disulfide(CS_2)는 끓는점 46.3°C 의 무색 액체이며, 용매로도 사용된다. Isothiocyanate는 sp 혼성 탄소의 양쪽에 질소 치환기와 황 원자가 이중

결합으로 연결되어 있다. 2배위의 황 화합물로서 알코올(ROH)과 에터(R-O-R')의 산소 원자를 황으로 바꾼 thiol과 sulfide, 그리고 과산화물(-O-O-)의 산소를 황으로 바꾼 disulfide가 알려져 있다. 과산화물은 반응성이 높은 것에 반해 disulfide의 안정성은 높고, 황 원자 사이에 황 원자를 더 삽입해서 trisulfide(-S-S-S-), tetrasulfide (-S-S-S-S-) 등 polysulfide 화합물로 변형 가능하다. 산소 화합물의 경우는 3배위 이상의 화합물들을 기본적으로 안정하게 다루기는 어렵다. 이에 반해서 유기 황화합물들은 다양한 유도체들이 여러 용도로 사용되고 있으며 특이한 결합 형식을 갖고 있다. 이 중에서도 3배위 화합물인 sulfoxide와 sulfimide를 살펴보면 각각 S=O와 S=N-가 유사하게 존재한다.

2. 슈퍼옥사이드($O_2^{\cdot -}$)의 활성화에 의한 산화 반응

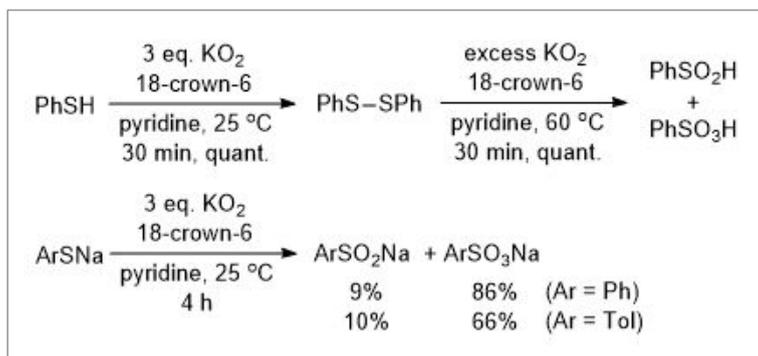
Superoxide dismutase(SOD)가 1969년에 Fridovich와 McCord에 의해 발견된 이래,³² 생화학분야 및 화학분야에서 연구 대상이 되어 왔다. 포타슘슈퍼옥사이드(KO_2)는 비극성 용매에는 용해도가 매우 적으나, 크라운에터 18-Crown-6 존재 하에서는 약간 용해도를 증가시킬 수 있다.

[그림 3]의 반응에서는 용매 효과(CH_3CN)와 크라운에터 효과가 크다는 것을 나타내고 있다. 에폭사이드 수율은 용매에 따라서 큰 차이가 났고,³³ TsCl와 크라운에터 없이는 반응이 거의 진행하지 않았다. 반응 메커니즘은 다음과 같이 중간체에 퍼옥시술폰네이트를 통해서 산화 반응이 일어나는 것으로 예상된다.



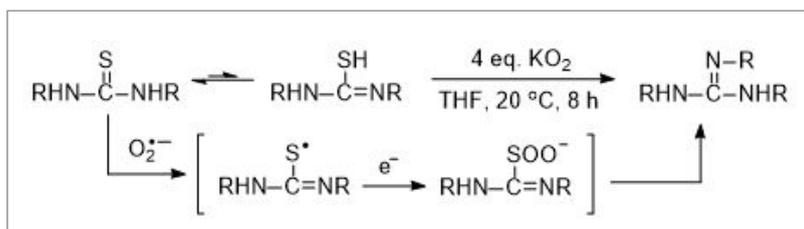
[그림 3] 슈퍼옥사이드에 의한 올레핀의 에폭시화 반응

Thiol(PhSH)의 산화 반응 경우, 상온 조건에서 정량적으로 disulfide(PhSSPh)를 생성하였다[그림 4].³⁴ 반응 온도가 60°C인 경우에는 30분 내에 sulfinic acid와 sulfonic acid가 정량적으로 얻어졌다. 그러나 thiol의 Na salt 반응에서는 sulfinic acid와 sulfonic acid의 Na salt까지 바로 산화되었다.



[그림 4] 슈퍼옥사이드에 의한 thiol과 그 Na 염의 산화 반응

N,N'-치환된 thiourea는 KO_2 에 의해 저온 반응에서 높은 수율로 탈황 (desulfurization) 반응을 거쳐 *N,N',N''*-치환된 guanidine 생성물이 얻어졌다[그림 5].³⁵ 공명구조로 존재하는 thiourea가 일 전자 전달에 의해 thiyl 라디칼로 바뀌고 이는 다시 퍼옥시 술포네이트를 거쳐 guanidine으로 변환되는 메커니즘이 제안되었다.

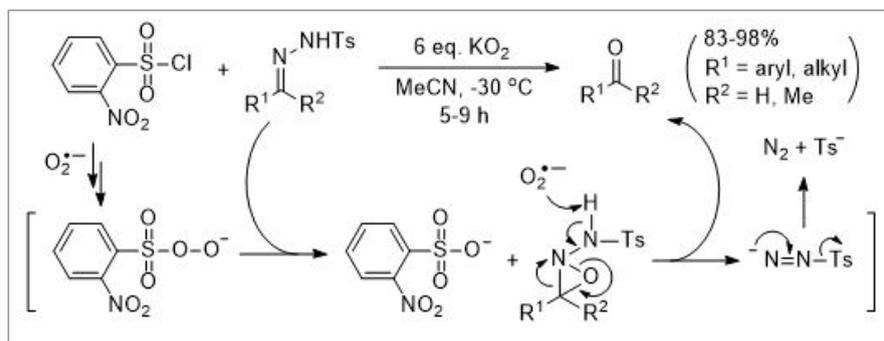


[그림 5] 슈퍼옥사이드에 의한 thiourea의 탈황 반응

3. 카보닐 화합물로 변환하는 토실히드라존의 산화 반응

토실히드라존(tosylhydrazones)은 카보닐 화합물의 보호기로서 매우 중요한 역할을 하고 있다. 또한 카보닐 화합물들의 정제 구조 규명 등에도 많이 사용되고 있다. 이러한 여러 종의 토실히드라존이 설포닐 클로라이드 및 슈퍼옥사이드(KO_2)

의 존재하에서 -30°C 저온에서 반응하여 알데하이드나 케톤으로 산화됨을 확인하였다[그림 6].³⁶ 이 반응에서 설포닐 클로라이드가 없으면 반응이 진행되지 않았다. 이 반응 역시 퍼옥시 중간체가 중요한 산화제의 역할을 하고 있다. 이 산화 반응은 하이드라존이 퍼옥시 중간체에 의해 옥사지리딘을 형성하며 반응이 진행되는 것으로 예측된다.

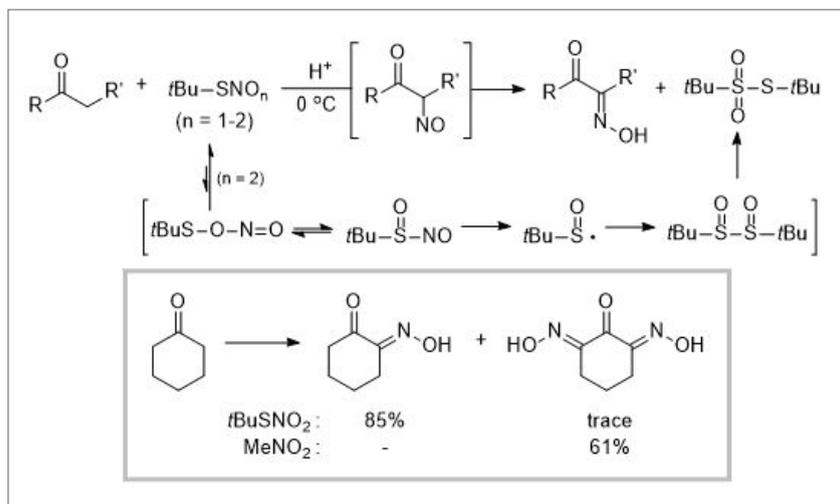


[그림 6] 슈퍼옥사이드에 의한 토실히드라존의 산화 반응

4. *t*-부틸 티오나이트레이트에 의한 케톤의 α -옥심화 반응

α -메틸렌($\alpha\text{-CH}_2$ -)을 가진 여러 종의 케톤이 *t*-부틸 티오나이트라이트(*t*-butyl thionitrate, *t*-BuSNO) 또는 *t*-부틸 티오나이트레이트(*t*-butyl thionitrate, *t*-BuSNO₂)와 0°C 에서 반응하여 α -옥시이미노케톤(α -oximinoketone)을 높은 수율로 생성하였다[그림 7].³⁷ α -옥시이미노케톤은 아미노산 합성의 중요한 중간체로 알려져 있기 때문에 이 반응의 유용성이 크다고 할 수 있다. 특히, 2개의 α -메틸렌을 가진 케톤의 경우 알려져 있는 타 반응에 비해 한쪽만 옥심화가 되는 모노옥심화(mono-oximation) 선택성이 높은 장점이 있다. 예를 들어, 시클로헥산의 옥심화 경우, 기존의 메틸나이트라이트를 사용하는 반응에서는 양쪽 메틸렌 위치에서 산화가 일어난 2,6-다이옥시이미노 시클로헥사논이 61% 얻어지는 반면, 이 반응에서는 한쪽 메틸렌 위치에서만 반응이 일어난 모노 2-옥시이미노헥사논을 85% 수율로 형성하였다. 일반적으로 이 반응에서 티오나이트라이트를 사용할 경우에는 티오나이트레이트보다 불안정하여 수율이 낮은 결과를 주었다.

t-부틸 티오나이트레이트는 sulfinyl nitrite와 평형을 이루고 안정한 thiosulfonic S-ester로 변환되는 것이 알려져 있다.³⁸ 따라서, 이것에 의해 케톤이 나이트로소 중간체로 변환되고 양성자 이동에 의해 옥심을 형성하는 것으로 이해된다. 이런 메커니즘을 바탕으로 볼 때, *t*-부틸 티오나이트레이트가 나이트라이트(nitrite)보다 케톤의 α -나이트로소화(nitrosation) 반응에 더 우수한 시약인 것 같다. 왜냐하면, S-N 결합의 절단이 O-N 결합보다 잘 일어나고, 또한 나이트로소화 단계에서 술폰닐기(sulfinyl)가 알콕시기(RO⁻)보다 더 좋은 이탈기이기 때문이다.



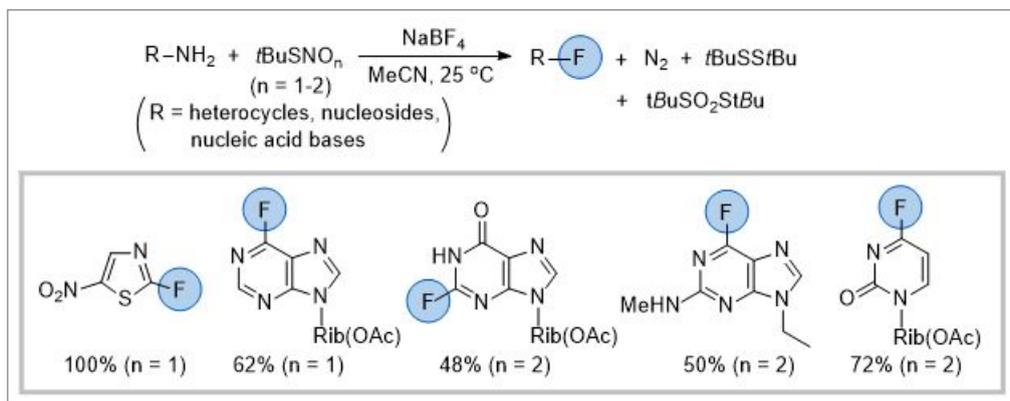
[그림 7] *t*-부틸 티오나이트레이트에 의한 케톤의 α -옥심화 반응

5. *t*-부틸 티오나이트레이트에 의한 탈아미노플루오르화 반응

아미노 치환기를 가진 헤테로고리 화합물과 핵산 염기, 뉴클레오사이드 화합물들이 *t*-부틸 티오나이트라이트 또는 티오나이트레이트와 NaBF₄ 존재하에서 탈아미노 반응을 거쳐 플루오르 치환기를 가진 화합물로 변환되는 반응을 개발하였다 [그림 8].³⁹ 플루오르를 포함한 핵산 및 헤테로고리 화합물들은 항생제, 효소 제어 효과, 항바이러스 효과 등을 나타내는 흥미로운 화합물들이다. 탈아민에 의한 플루오르화 반응들 중에는 HF, pyridinium poly(HF) 시약, 무수 HF-피리딘 혼합물을 이용한 반응 등이 있으나, 반응 조건이 까다롭고 폴리에틸렌이나 스테인레스 반응

용기를 사용해야 하는 불편함과 반응 수율도 낮다. 나이트로소 시약인 *t*-부틸 티오나이트라이트 또는 티오나이트레이트를 사용하여 탈아민 반응을 연구하던 중, 무수 NaBF₄의 존재하에서 여러 종의 아미노 치환 헤테로고리 화합물이 탈아미노 반응을 거쳐 플루오르 치환 화합물로 변환하는 새로운 반응을 발견하였다. 이 반응은 기존 반응에 비해 상온의 훨씬 온화한 반응 조건에서 유리 용기를 사용하며 비교적 좋은 수율을 제공하였다. 부산물로는 *t*-부틸다이설파이드와 *t*-부틸티오설파네이트가 얻어졌다.

t-부틸 티오나이트라이트 또는 티오나이트레이트는 좋은 나이트로소화 시약이다. 이들은 Cu(II) 할라이드 존재하에서 S-N 결합이 쉽게 절단되어 탈아민화 반응을 일으키기 때문에 좋은 다이아조화 (diazotization) 반응 시약으로 간주된다. 반응 메커니즘은 아직 확실하지 않으나, 이 반응도 다이아조늄 염을 거쳐 플루오르화 반응이 일어나는 것으로 추측된다.

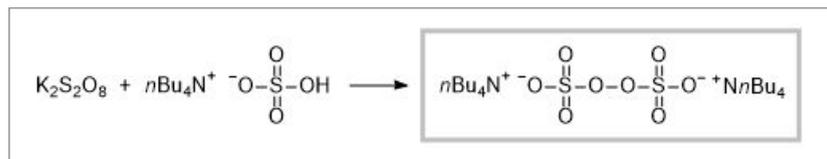


[그림 8] *t*-부틸 티오나이트레이트에 의한 탈아미노플루오르화 반응

6. 테트라부틸암모늄 퍼옥시다이설파이트의 개발과 응용

본 연구 그룹은 산화 반응에 대한 지속적인 흥미와 연구 결과로, 신규 산화제이자 라디칼 출처인 테트라부틸암모늄 퍼옥시다이설파이트(tetrabutylammonium peroxydisulfate)를 개발하였다[그림 9].⁴⁰ 포타슘 퍼옥시다이설파이트(K₂S₂O₈, 1 mole)와 테트라부틸암모늄 하이드로전설파이트(*n*Bu₄N⁺OSO₃H, 2 moles) 혼합물

을 물 용매에 녹인 후, CH_2Cl_2 용매로 추출한다. 추출한 용액을 농축 건조한 다음 물로 여러번 씻어낸다. 이후 25°C 에서 진공 건조하면 깨끗한 백색 고체 화합물이 얻어진다. 이 화합물은 CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , THF, acetone, CH_3CN , DMF 등 다양한 유기 용매에 잘 녹으며, 여러 가지 유기 반응에 사용되는 매우 유용한 시약이다.



[그림 9] Tetrabutylammonium Peroxydisulfate

7. 알코올과 테트라하이드로퓨란의 짝지음 결합 반응

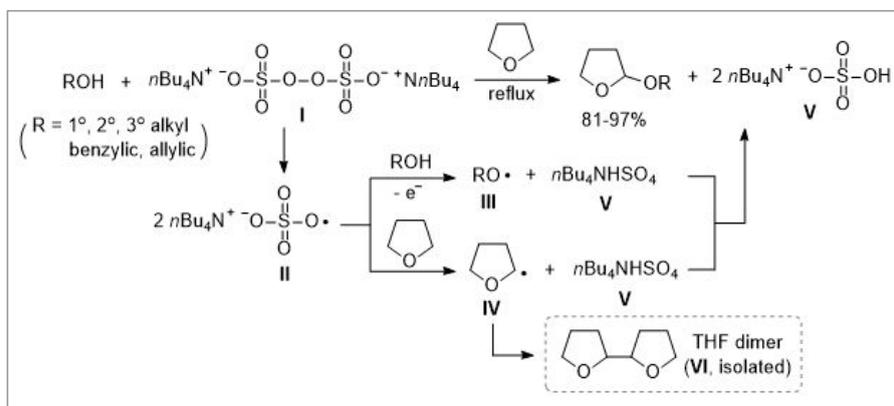
테트라부틸암모늄 퍼옥시다이설페이트를 이용한 반응의 대표적인 예로 다양한 알코올과 테트라하이드로퓨란(THF)의 짝지음 결합 반응을 소개한다[그림 10].⁴⁰ 유기 합성에서 테트라하이드로피라닐 에터는 매우 유용한 하이드록실기 (OH) 보호기로 사용되고 있다. 이는 6각형의 테트라하이드로피라닐기 보다 종종 선호되는 OH의 좋은 보호기이다. 이 보호기를 도입하기 위해서는 보통 산성 조건을 사용하는데, 산성에 민감한 기질의 경우에는 사용이 제한되기 때문에 보다 좋은 시약과 방법 개발이 필요하다.

본 연구 그룹에 의해 개발된 테트라부틸암모늄 퍼옥시다이설페이트(I)는 알코올의 테트라하이드로피라닐화 반응에 매우 효과적인 시약임이 밝혀졌다. 여러 가지 작용기를 가진 벤질 알코올, 알릴 알코올, 1차, 2차, 3차의 포화 지방족 알코올들이 이 시약과 용매 THF와의 반응에 의해서 2-테트라하이드로피라닐 에터로(THF-ether)로 변환되었다. 모든 경우에 상당히 높은 81-97%의 수율로 얻어졌다.

퍼옥시다이설페이트(peroxydisulfate)는 열이나 광반응에 의해 II와 같은 sulfate anion radical로 분해되는 것이 잘 알려져 있다. sulfate anion radical은 알코올로부터 일전자 이동(one electron transfer)을 통해 alkoxy radical을 형성하고 hydrogen sulfate anion으로 변환됨이 잘 알려져 있다. 이 반응에서 실제로 tetrabutylammonium

hydrogen sulfate(V)가 80% 수율로 얻어졌으며, 녹는점을 측정, 비교하여 그 구조를 확인할 수 있었다. I로부터 생성된 sulfate anion radical(II)에 의해 알코올과 THF로부터 alkoxy radical(III)과 tetrahydrofuran-2-yl radical(IV)이 각각 형성된 후 이 둘의 짝지음 반응에 의해 생성물이 형성되는 것으로 이해된다. Radical IV의 형성은 그것의 이합체(dimer) VI을 분리하여 IR, NMR, Mass 등 분광학적 방법으로 그 구조를 확인하여 증명할 수 있었고, THF 구조에서 전자 밀도가 높은 2번 탄소 위치에서 전자친화적인 sulfate anion radical(II)이 수소 원자를 제거하여 IV와 같은 라디칼이 형성된다고 예상된다.

이 반응의 가장 큰 특징은 중성 조건과 유기 용매인 THF에서 반응이 이루어진다는 점이다. 따라서 산성에 민감한 작용기인 아세탈(acetal)과 allylic hydroxy 역시 작용기의 손상 없이 높은 수율로 반응하였다. 산화되기 쉬운 벤질 알코올과 알릴 알코올 역시 부반응 없이 95% 이상의 매우 높은 수율로 반응하였다. 입체 장애가 큰 3차 알코올 *t*-BuOH도 94%의 높은 수율로 반응하였다. 한편, 수용액에서는 sulfate anion radical로부터 형성된 alkoxy radical이 알킬 라디칼로 더 조각난다고 알려져 있으나, 이 반응에서는 알킬 라디칼 형성에 의한 반응들도 전혀 일어나지 않았다. 올레핀 작용기가 있는 경우도 이중 결합의 에폭시화 없이 THF-ether만 얻어졌다. 또한 수용액에서 $K_2S_2O_8$ 에 의해 sulfide가 sulfoxide로 산화된다고 알려져 있으나 본 반응에는 그런 부반응이 관찰되지 않았다.



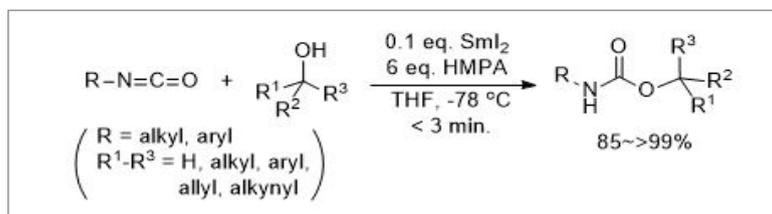
[그림 10] 알코올과 THF의 짝지음 결합 반응

III. 유기사마리움(Organosamarium) 화학

1. SmI₂를 매개로 한 아이소시아나이트 반응

카바메이트(carbamates) 합성을 위한 유기 반응으로 아이소시아나이트(isocyanates, RNCO)와 알코올의 유기화학 반응은 잘 알려져 있다. 하지만 3차 알코올의 경우에는 1차나 2차 알코올에 비해 그 반응성이 현저히 떨어져 아이소시아나이트와의 짝지음 반응 효율성이 떨어지고 부산물이 생성된다고 잘 알려져 있다.

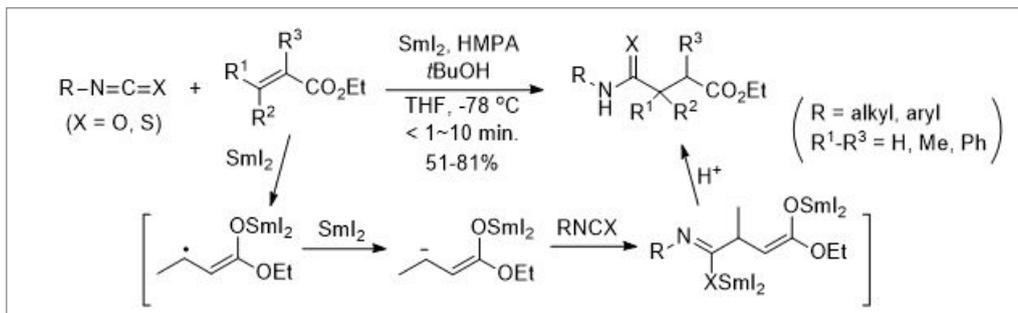
본 연구진은 아이소시아나이트가 SmI₂와 상호작용을 통해 활성화될 수 있을 것이라 짐작하고 해당 반응을 연구하였다. 그 결과 촉매량의 SmI₂와 첨가제로써 HMPA를 사용하여 저온에서 3분 이내로 매우 빠르게 반응이 진행하여 카바메이트가 고수율로 생성되는 프로토콜을 개발하였다[그림 11].⁴¹ 첨가제로써 HMPA 존재가 매우 중요하여 그것이 없으면 반응이 진행되지 않았다. 또한 3차 뿐 아니라 1차나 2차 알코올 모두 반응이 잘 진행되어 반응 기질 범위가 매우 광범위했다. 아이소시아나이트 역시 다양한 치환 형태의 기질들을 사용할 수 있었고 모두 훌륭한 수율로 반응이 진행하여 다양하고 복잡한 구조의 카바메이트가 수월하게 합성되었다. 이 반응의 메커니즘은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 SmI₂가 삼차 알코올 및 아이소시아나이트에 배위하여 각각 착물을 만들며 반응이 진행되는 것으로 예상된다.



[그림 11] SmI₂ 촉매에 의한 아이소시아나이트와 3차 알코올의 짝지음 반응

이와 관련하여 아이소시아나이트 및 아이소싸이오시아나이트(isothiocyanates, RNCS)와 α,β-불포화 에스터의 짝지음 반응도 개발하였다[그림 12].⁴² α,β-불포화

에스터는 SmI_2 와 반응하여 β 위치에 라디칼을 거쳐 음이온을 형성한다. 이 음이온은 유기사마리움 화합물([그림 1]의 **II** 또는 **IV**)과 같이 작용하여 카보닐기에 첨가되거나 짝지음 반응을 하는 것이 알려져 있다. 따라서 아이소사이아네이트 ($\text{X} = \text{O}$) 및 아이소싸이오사이아네이트($\text{X} = \text{S}$)와 반응하여 싸이오아마이드($\text{X} = \text{S}$)와 아마이드($\text{X} = \text{O}$)를 얻을 수 있을 것으로 예상하였다. 하지만 이 반응은 SmI_2 가 α, β -불포화 에스터의 자가 축합 반응은 물론 아이소(싸이오)사이아네이트의 여러 가지 부반응을 일으킬 수 있어 잠재적 경쟁 반응이 여러 가지가 존재한다는 문제가 있었다. 그러한 경쟁 부반응을 최소화하고 원하는 아마이드 생성물을 효율적으로 얻기 위해서는 HMPA와 *t*-BuOH을 첨가제로 사용하는 것이 매우 중요함을 알 수 있었다. β 위치에 치환기가 하나 있는 것은 매우 빠르게 반응이 좋은 수율로 진행되는 반면, β 위치에 치환기를 2개 가진 기질의 경우에는 상대적으로 반응 속도가 느리고 수율이 약간 감소하는 결과를 얻었다.



[그림 12] SmI_2 매개의 아이소(싸이오)사이아네이트와 α, β -불포화 에스터의 짝지음 반응

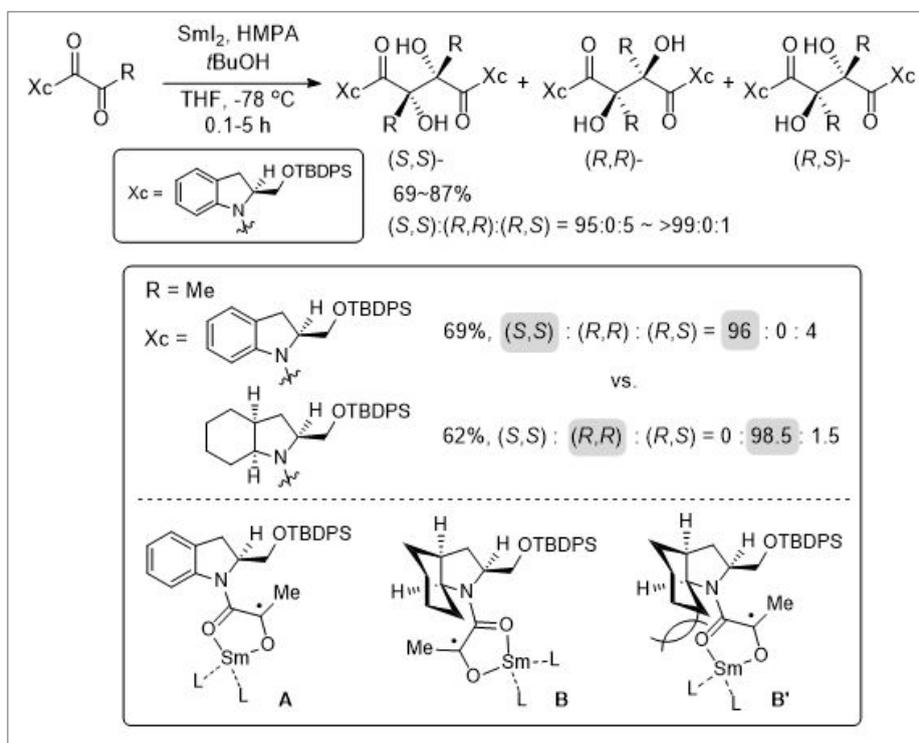
2. SmI_2 를 매개로 한 비대칭 피나콜 짝지음 반응

피나콜 짝지음(pinacol coupling) 반응은 알데하이드나 케톤의 분자간 결합에 의해 피나콜, 즉 1,2-다이올(1,2-diol) 분자가 형성되는 반응을 일컫는다.⁴³⁻⁴⁶ 하지만 비대칭 피나콜 짝지음 반응은 거의 알려져 있지 않고, C_2 -대칭 다이올을 입체 선택적으로 합성하기 위한 가장 좋은 방법으로 비대칭 다이하이드록실화(dihydroxylation) 반응이 있긴 하지만 이 역시 사치환 알켄의 반응 예는 드물고 그 선택성도 좋지

않다.⁴⁷⁻⁴⁹

SmI_2 를 매개로 한 카보닐 화합물의 피나콜 짝지음 반응과 그 비대칭 반응도 잘 알려져 있지만, 케톤의 분자간 비대칭 반응의 입체 선택성은 높지 않다고 보고되었다. 또한 키랄 2,3-다이알킬타타르산(2,3-dialkyltartaric acids)은 여러 비대칭 반응에서 키랄 촉매 및 보조기로써 응용 가능하고 천연물 합성의 키랄 중간체로 쓰일 수 있지만, 이 화합물을 광학적으로 순수하게 합성한 예는 보고된 바가 없었다.

본 연구실에서 수행한 비대칭 반응의 키랄 보조기로 주로 사용되었던 인돌린 아미노산 유도체를 이용하여, SmI_2 를 매개로 한 α -케토아מיד(α -ketoamides)의 비대칭 피나콜 짝지음 반응을 연구하고 키랄 2,3-다이알킬타타르산 유도체를 입체 선택적으로 합성하였다[그림 13].⁵⁰ HMPA와 *t*-BuOH을 첨가제로 사용하였을 때 입체선택성이 증가하였고 다양한 알킬이 치환된 (*S,S*)-2,3-다이알킬타타르산 유도체가 >98% de의 높은 부분 입체 선택성으로 얻어졌다. 이후 키랄 보조기는 쉽게 제거가 가능하였고, X-선 분석으로 절대 배열을 규명하였다.



[그림 13] α -케토아מיד의 SmI_2 매개 비대칭 피나콜 짝지음 반응

반응 메커니즘은, 반응물로부터 SmI_2 에 의해 생성된 케틸 라디칼 **A** 두 개가 라디칼 짝지음 반응을 할 때, 입체장애가 적은 S_i 면(S_i face)에서 반응이 일어나서, 생성될 수 있는 입체 이성질체 세 가지 중 (S,S)-형태의 입체 이성질체가 우세하게 형성되는 것으로 이해된다. 한편 키랄 보조기의 벤젠 고리 부분이 환원된 유도체를 사용한 경우에는 (R,R)-형태의 반대 거울상이 주로 얻어졌는데, 이는 의자 형태 사이클로헥산 고리와 아마이드 카보닐기 사이의 입체 장애에 의해 **B'** 보다는 **B**를 통해 반응이 진행되기 때문이라고 예상된다.

지금까지 합성하기 어려웠던 광학적으로 순수한 2,3-다이알킬타타르산 유도체를 (S,S)와 (R,R) 거울상 이성질체 모두 높은 거울상 이성질체 순도로 각각 합성할 수 있는 방법을 개발하였다는 점에서 매우 의미 있는 연구 결과라 할 수 있다.

3. SmI_2 를 매개로 한 β -케토아이소싸이오사이아네이트의 환원성 분자내 고리화 반응

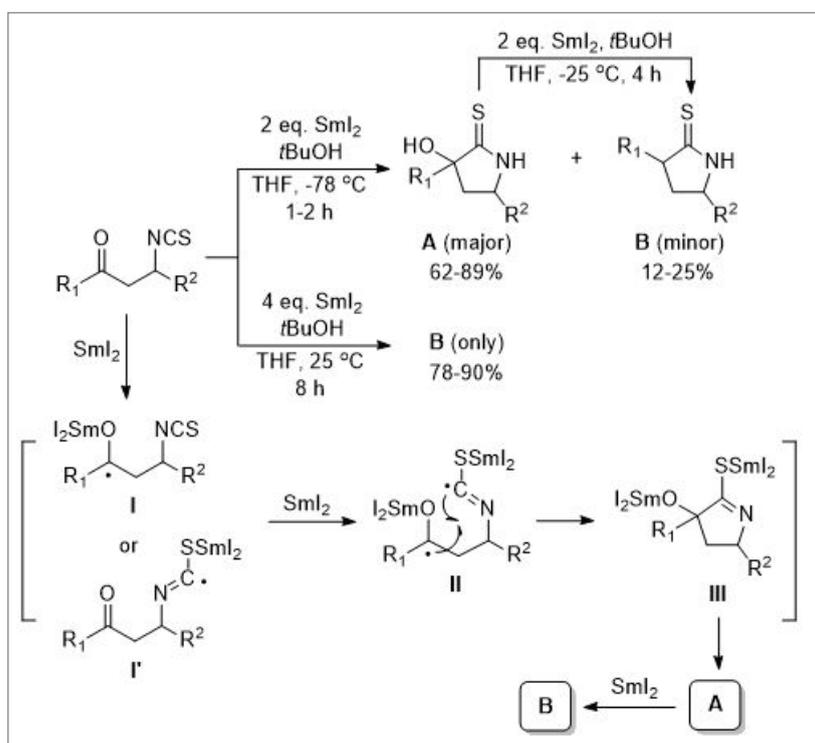
싸이오아마이드(thioamides)는 천연물의 헤테로 고리 합성에 유용한 중간체이기 때문에, 해당 락탐(lactams)과 아마이드(amides)로부터 싸이오락탐(thiolactams)과 싸이오아마이드를 합성하는 방법이 많이 개발되어져 왔다.⁵¹⁻⁵⁵ 하지만 싸이오락탐을 바로 제조하는 방법은 알려진 것이 거의 없었다.⁵⁶ 한편, 탄소-탄소 다중 결합으로 케틸 라디칼의 분자내 첨가 반응을 통해 고리 화합물이 형성된다는 것이 잘 알려져 있기 때문에, SmI_2 를 매개로 한 아이소싸이오사이아네이트(isothiocyanate)와 카보닐기 사이의 분자내 라디칼 반응을 고안하였다[그림 14].⁵⁷

β -케토아이소싸이오사이아네이트(β -ketoisothiocyanates)를 2 당량의 SmI_2 와 반응한 결과, α -하이드록시싸이오락탐(α -hydroxythiolactam, **A**)과 함께 소량의 싸이오락탐(**B**)이 생성되었다. SmI_2 를 4 당량으로 늘려서 반응하였을 때는 싸이오락탐(**B**)만 형성되었다. 따로 분리한 α -하이드록시싸이오락탐(**A**)을 SmI_2 와 반응하여, 이것의 하이드록시기(-OH)가 SmI_2 존재 하에 쉽게 탈산소(deoxygenation) 반응을 거쳐 싸이오락탐(**B**)이 생성됨을 확인할 수 있었다.

이 반응은 SmI_2 에 의한 케틸 라디칼 (**I**) 또는 싸이오이미도일(thioimidoyl) 라디칼 (**I'**) 생성을 시작으로, 케틸과 이미도일 라디칼을 모두 가지고 있는 중간체 **II**의

분자내 라디칼-라디칼 짝지음 반응을 통해 고리형 중간체 **III**이 형성된다. **III**은 *t*-BuOH에 의한 양성자화 반응과 토토머화(tautomerization)에 의해 α -하이드록시 싸이오락탐(**A**)으로 변환되고, 과량의 SmI_2 존재 시에는 이어지는 탈산소 반응에 의해 싸이오락탐(**B**)이 형성된다고 메커니즘을 제안하였다.

이 반응은 β -케토아이소싸이오시아네이트를 출발물질로 사용하여 α -하이드록시 싸이오락탐과 싸이오락탐 골격을 바로 합성할 수 있는 반응으로써 그 의미가 크며, 여러 천연물 합성에 응용될 수 있으리라 기대된다.



[그림 14] β -케토아이소싸이오시아네이트의 SmI_2 매개 환원성 분자내 고리화 반응

4. SmI_2 를 매개로 한 사이클로프로필 케톤의 환원성 고리 열림 반응

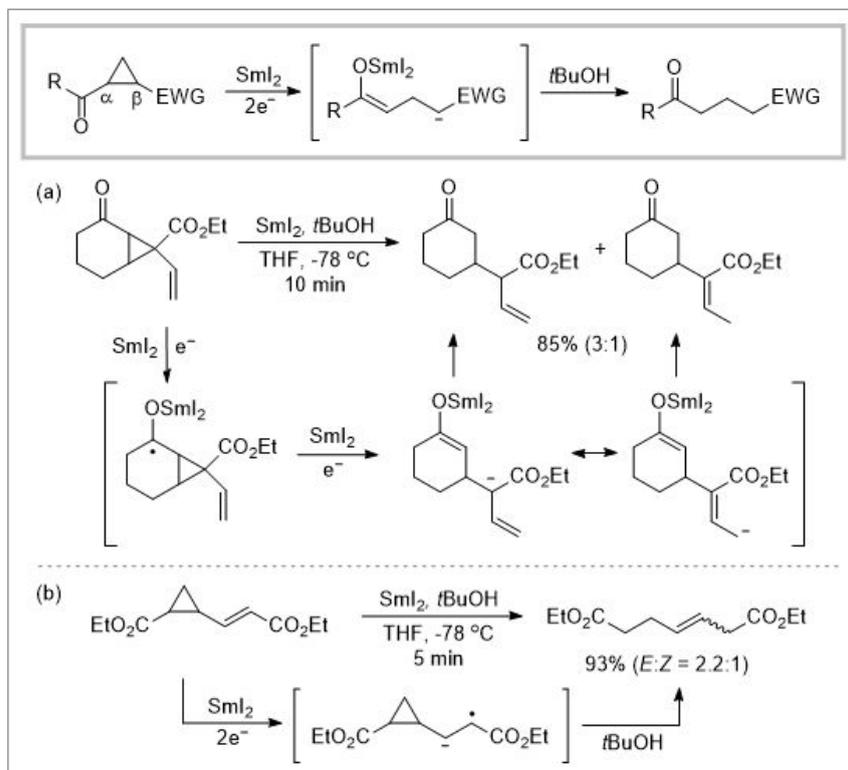
여러가지 예에서 볼 수 있듯이, 카보닐기는 SmI_2 에 의해 케틸 라디칼 음이온으로 환원되는데, 인접한 위치에 이러한 케틸 라디칼 음이온 중심을 가진 사이클로

프로판 (cyclopropanes)이나 사이클로부탄(cyclobutanes), 에폭사이드(epoxides)와 같은 고리 무리를 가진 화합물들은 고리 열림 반응(ring opening reaction)을 일으킬 수 있다고 잘 알려져 있다.⁵⁸⁻⁶⁶ 따라서 본 연구진이 SmI₂에 의한 관련 반응을 개발하고자 연구를 시작할 즈음, 유사한 반응이 보고된 바 있다.⁶⁷ SmI₂에 의해 사이클로프로필 케톤(cyclopropyl ketones)이 절단되는 반응인데, 그 경우에는 탄소 음이온(carbanion) 중간체의 불안정성 때문에 반응 수율이 매우 낮다는 단점이 있었다.

사이클로프로필 케톤의 β 위치에 탄소 음이온 성질이 많이 형성된다는 사실을 바탕으로, 본 연구진은 이 탄소 음이온 중간체의 안정성을 높이기 위해 전자 끌개(EWG = electron-withdrawing group)를 도입하는 전략을 수립하였다[그림 15].⁶⁸ 이러한 β 탄소에 붙은 EWG 작용기의 존재를 통해 사이클로프로판 고리의 Cα-Cβ 결합 절단이 활성화되고, 고리 열림 반응이 위치 선택적(regioselective)으로 일어날 것이라 기대할 수 있다.

[그림 15a]에서 보이는 것처럼, 접합 이고리(fused bicyclic) 사이클로프로필 케톤은 에스터 전자 끌개의 효과로 위치 선택적 고리 열림 반응을 통해 3:1 비율의 두가지 사이클로헥사논 유도체로 변환되었다. 이들은 각각 두가지 음이온 중간체로부터 형성되는데, 올레핀과 에스터가 콘쥬게이션 되어 있지 않은 왼쪽 화합물이 속도론적으로 우세한 생성물이고 콘쥬게이션 되어 있는 오른쪽 화합물은 열역학적으로 선호되는 구조이다.

한편 [그림 15b]와 같이 콘쥬게이션 비닐 사이클로프로판(conjugated vinyl cyclopropanes) 역시 성공적으로 동일 반응을 일으킬 수 있음을 확인하였다. SmI₂에 의한 α,β-불포화 에스터(α,β-unsaturated ester)의 1,4-환원 반응을 응용하여, 콘쥬게이션 사이클로프로판(conjugated cyclopropanes)이 환원성 절단 반응을 통해 중간체 음이온성 라디칼 중간체를 거쳐 고리가 열린 생성물을 높은 수율로 형성하였다. 사이클로프로판 고리의 β 탄소에 있는 전자 끌개 에스터 치환기의 존재가 콘쥬게이션 비닐 사이클로프로판의 고리 열림 반응의 위치 선택성 조절에 매우 중요한 역할을 하는 요인임을 알 수가 있다.

[그림 15] 사이클로프로필 케톤의 SmI₂ 매개 환원성 고리 열림 반응

IV. 헤테로원자 유기화학의 쟁점과 전망

지금까지 헤테로원자 중 S와 Sm을 이용한 다양한 유기 합성법을 살펴보았다. 다양한 산화 상태를 가질 수 있는 흥미로운 원소 S를 포함하는 분자는 화학 관련 분야에서 매우 중요하며 생명과학, 의약학, 제약, 재료과학, 식품과학, 농약 등 다양한 분야에 응용되기 때문에 그것의 효율적 합성법 개발과 더불어 반응성 및 특성의 심도있는 이해가 필요하다. 현재 모든 연구 분야의 지향하는 바가 유사하지만, 최신 유기합 화학의 연구 동향은 친환경적(green)이고 지속 가능(sustainable)한 반응 개발로 정의할 수 있다. 의약화학, 신약 개발, 우수한 광전 재료 개발은 유기합 화학과 효율적인 황화제 개발에 대한 연구를 요구하고 있다. 역으로 유기합 화학은 핵심 기초 분야와 신흥 분야에서 지속적으로 새로운 발전을 제공하고

있다.

황 화합물을 이용한 신규 반응의 개발은 유기 합성에서 매우 유망하고 강력한 도구가 될 수 있다. 새로운 반응성의 발견은 향후 더욱 통찰력 있는 연구 개발을 위한 원동력이 될 것으로 기대된다. 한편, 황 함유 생체 분자, 의약품, 소재 분자의 합성에 있어서, 이를 위한 온화한 조건의 황 공급원으로, S 원소, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 과 같은 안정적이고 무취의 저렴한 황 시약을 활성화하는 방법 개발은 지속 가능한 황 화학 연구의 장기적인 도전 과제이다. 보다 실용적이고 원자 경제적이며 안전하고 환경 친화적인 방법의 개발은 미래의 과제로 남아 있다. 유기황 화학의 지속적인 발전으로 그 산업적 응용은 지속 가능한 재료 및 에너지 순환이라는 철학과 함께 새로운 시대로 접어들게 될 것이다.

한편, SmI_2 가 처음 소개된 이후 지난 반세기 동안 이를 매개로 한 반응 개발에 있어 엄청난 발전이 있었으며 유기 합성에서 이 반응이 보여주는 유용성과 중요성은 상당하다. 다양한 작용기에 대해 내성이 좋고, 여러 가지 짝지음 반응물과 다양한 반응성을 보이며, 높은 환원 전위는 쉽게 구할 수 있는 첨가제나 리간드에 의해 조절이 가능하며, 비교적 반응 조작성이 간단하고, 복잡한 구조의 천연물이나 새로운 복잡 분자 물질의 빠른 형성을 가능하게 하는 장점이 있다. 종종 다른 방법으로는 얻을 수 없는 반응을 가능하게 하기도 한다.

SmI_2 의 초창기 연구들을 살펴보면, 그간 탄소 고리나 산소 포함 골격을 합성하는데 주로 사용되어져 왔었다. 앞서 소개한 케틸 라디칼 형성을 통해 탄소 고리 골격을 형성하는 환원성 고리화 반응은 이제 보편적인 합성 도구로써 간주되고 있으며, 카보닐 친전자체의 극반전 반응을 통해 산소 고리 화합물의 비대칭 합성도 가능하게 되었다. 더 나아가 탄소 고리의 비대칭 합성에서 SmI_2 반응의 잠재력은 더욱 증가되고 있는 반면, 질소 포함 헤테로 고리를 합성하는데는 상대적으로 덜 이용되어 왔었다. 이는 아마도 다음 두가지 요인, 1) 질소 기반 작용기의 높은 루이스 염기성 때문에 강하게 배위하여, SmI_2 를 이용한 효율적인 전자 이동과 고리화 단계에서 요구되는 리간드를 치환하는 점; 2) 질소 포함 카보닐기로의 직접적인 전자 이동은 더 높은 활성화 에너지를 요하는 점 등에 기인한 것으로 짐작된다. 하지만 이 역시 지난 20여 년간 많은 유기 화학자들의 노력으로 그 한계를 극복하고 다양한 질소 헤테로 고리 화합물 (*N*-heterocycles) 합성을 가능하게 하였다.

그 결과 다양한 천연물 합성에 응용된 예들을 쉽게 찾아볼 수 있다.

하지만 여전히 개선하고 해결해야 할 문제들은 존재한다. 고수율, 고선택성을 얻기 위해 여러 가지 첨가제 사용이나, 용매, 보조용매, 온도 등 미세한 반응 조건 조절이 필요한 경우들이 많다. 그리고 몇몇 예들이 존재하긴 하지만 촉매 반응과 비대칭 반응에서의 범용성 증가와 반응 범위의 확장 연구가 앞으로 더욱 필요하다. 새로운 리간드의 디자인, 특히나 보다 심오한 전자 전달 과정의 메커니즘 연구와 그 이해가 필요할 것으로 보인다. 이러한 근본적인 메커니즘 이해를 통해 첨가제 등의 역할과 미세한 반응성 조절, 새로운 타입의 반응 개발이 가능할 것이다.

앞서 소개한 유기황과 유기사마리움 화학은 언뜻 보기에 다소 유행이 지난 고전적인 화학으로써 진부해 보일지 모른다. 하지만, 유기 반응의 거의 대부분을 차지하고 있는 산화-환원 반응의 핵심 도구로써 근간을 이루며, 최근 새로운 도구로 개발되고 있는 다양한 촉매화학, 광화학, 전기화학 등을 이용한 산화-환원 반응 개발에 참신한 아이디어와 영감을 줄 수 있다. 또한 그 자체로써도 여전히 개선과 개발의 여지가 많아 최근까지도 많은 유기 화학자들에게 관심을 받으며 꾸준한 연구와 진보가 이뤄지고 있다. 각각이 유기합성 분야에서 차지하고 있는 비중과 중요성을 봤을 때, 여전히 새로운 반응 개발의 여지가 상당하고 아직도 연구하고 발전할 부분이 많이 남아 있는 분야이기 때문에, 각 분야의 연구와 발전은 끊임없이 지속될 것으로 기대된다.

참고문헌

- (1) Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*. Academic Press, **1978**.
- (2) Cremlyn, R. J. *An Introduction to Organosulfur Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd., **1996**.
- (3) Jiang, X. Sulfur Chemistry. *Top. Curr. Chem.* **2019**.
- (4) Liu, H.; Jiang, X. Transfer of Sulfur: From Simple to Diverse. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2546-2563.
- (5) Nguyen, T. B. Recent Advances in Organic Reactions Involving Elemental Sulfur.

Adv. Synth. Catal. **2017**, *359*, 1066-1130.

- (6) Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. Bond-Forming and -Breaking Reactions at Sulfur(IV): Sulfoxides, Sulfonium Salts, Sulfur Ylides, and Sulfinates Salts. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701-8780.
- (7) Wang, M.; Jiang, X. Prospects and Challenges in Organosulfur Chemistry. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 671-677.
- (8) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. New Preparation of Some Divalent Lanthanide Iodides and Their Usefulness in Organic Synthesis. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5-7.
- (9) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. Divalent Lanthanide Derivatives in Organic Synthesis. 1. Mild Preparation of SmI₂ and YbI₂ and Their Use as Reducing or Coupling Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- (10) Molander, G. A. Application of Lanthanide Reagents in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.
- (11) Molander, G. A.; Harris, C. R. Sequencing Reactions with Samarium(II) Iodide. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
- (12) Krief, A.; Laval, A.-M. Coupling of Organic Halides with Carbonyl Compounds Promoted by SmI₂, the Kagan Reagent. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777.
- (13) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. Samarium(II)-Iodide-Mediated Cyclizations in Natural Product Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403.
- (14) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. β -Elimination Reactions by Samarium Diiodide. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609.
- (15) Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. Samarium Diiodide Mediated Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
- (16) Nakata, T. SmI₂-Induced Reductive Cyclizations for the Synthesis of Cyclic Ethers and Applications in Natural Product Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1955-1972.
- (17) Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. Samarium Diiodide Induced Ketyl-(Het)Arene Cyclisations Towards Novel N-Heterocycles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*,

2199-2210.

- (18) Szostak, M.; Procter, D. J. Beyond Samarium Diiodide: Vistas in Reductive Chemistry Mediated by Lanthanides(II). *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9238-9256.
- (19) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. Selective Reductive Transformations Using Samarium Diiodide-Water. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 330-346.
- (20) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. Recent Advances in the Chemoselective Reduction of Functional Groups Mediated by Samarium(II) Iodide: A Single Electron Transfer Approach. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9155-9183.
- (21) Szostak, M.; Fazakerley, N. J.; Parmar, D.; Procter, D. J. Cross-Coupling Reactions Using Samarium(II) Iodide. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959-6039.
- (22) Shabangi, M.; Flowers II, R. A. Electrochemical Investigation of the Reducing Power of SmI₂ in THF and the Effect of HMPA Cosolvent. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137-1140.
- (23) Flowers II, R. A. Mechanistic Studies on the Roles of Cosolvents and Additives in Samarium(II)-Based Reductions. *Synlett*, **2008**, 1427-1439.
- (24) Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A., II. The Effect of Cosolvent on the Reducing Power of SmI₂ in Tetrahydrofuran. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429-4432.
- (25) Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. A Mild and Convenient Method for the Reduction of Organic Halides by Using a SmI₂-THF Solution in the Presence of Hexamethylphosphoric Triamide (HMPA). *Chem. Lett.* **1987**, 1485-1486.
- (26) Shotwell, J. B.; Sealy, J. M.; Flowers, R. A., II. Structure and Energetics of the Samarium Diiodide-HMPA Complex in Tetrahydrofuran. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5251-5255.
- (27) McDonald, C. E.; Ramsey, J. D.; Sampsell, D. G.; Butler, J. A.; Cecchini, M. R. Tripyrrolidinophosphoric Acid Triamide as an Activator in Samarium Diiodide Reductions. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178-5181.

- (28) Berndt, M.; Hölemann, A.; Niermann, A.; Bentz, C.; Zimmer, R.; Reissig, H.-U. Replacement of HMPA in Samarium Diiodide Promoted Cyclizations and Reactions of Organolithium Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1299-1302.
- (29) Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A., II. The Role of Proton Donors in SmI₂-Mediated Ketone Reduction: New Mechanistic Insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44-45.
- (30) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*. Kobayashi, S., Ed.; Springer: New York, **1999**, p 155.
- (31) Flowers, R. A., II; Prasad, E. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*. Gschneidner, K. A., Jr., Bünzli, J. C., Pecharsky, V. K., Eds.; Elsevier: New York, **2006**, Vol. 36, p 393 and refs 2i-j.
- (32) McCord, J. M.; Fridovich, I. J. Superoxide Dismutase: An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocytin). *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6049-6055.
- (33) Oae, S.; Tabata, T.; Kim, Y. H. Reaction of Organic Sulfur Compounds with Superoxide Anion (O₂⁻) IV. Evidence for Formation of Peroxysulfur Intermediates : Oxidation of Sulfoxides, Phosphines, and Olefins with Intermediary Peroxysulfur Species. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2712-2723.
- (34) Oae, S.; Takada T.; Kim, Y. H. Reaction of Organic Sulfur Compound with Superoxide Anion III Oxidation of Organic Sulfur Compounds to Sulfinic and sulfonic acids. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 37-44.
- (35) Kim, Y. H.; Yon, G. H. Novel Desulphurization of 1,3-Disubstituted Thioureas by Superoxide Anion (O₂⁻) One-Step Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Guanidines From 1,3-Disubstituted Thioureas. *Chem. Commun.* **1983**, 715.
- (36) Kim, Y. H.; Lee, H. K.; Chang, H. S. Facile conversion of Tosylhydrazone to the Carbonyl Compounds Using Peroxysulfur Intermediate. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4285-4288.
- (37) Kim, Y. H.; Park, Y. J.; Kim, K. Facile Direct α-Oximation of Ketones Using *t*-Butyl Thionitrate. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2833-2836.
- (38) Oae, S. ; Shimhama, K. ; Fujmori, K. ; Kim, Y. H. Physical Properties and

Various Reactions of Thionitrites and Related Substances. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 775-784.

- (39) Kim, Y. H.; Lee, C. H.; Chang, K. Y. Facile Direct Conversion of Amino-heterocycles to Fluoro-Heterocycles Using *t*-Butylthionitrite as *t*-Butylthionitrate with Sodium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3019-3022.
- (40) Jung, J. C.; Choi, H. C.; Kim, Y. H. Direct Facile Tetrahydrofurylation of Alcohols Through Radical Coupling with $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3581-3584.
- (41) Kim, Y. H.; Park, H. S. A Convenient Coupling Reaction of Isocyanates with *t*-Alcohols with Catalytic Amount of SmI_2 in the Presence of HMPA. *Synlett* **1998**, 261-262.
- (42) Kim, Y. H.; Park, H. S.; Kwon, D. W. Coupling Reaction of Isothiocyanates or Isocyanates with α,β -Unsaturated Esters Mediated by SmI_2 . *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4517-4524.
- (43) Wirth, T. "New" Reagents for the "Old" Pinacol Coupling Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61-63.
- (44) Barden, M. C.; Schwartz, J. Stereoselective "Pinacol" Coupling of 2,3-*O*-Isopropylidene-*d*-glyceraldehyde. **1997**, *J. Org. Chem.* *62*, 7520-7521.
- (45) Konradi, A. W.; Kemp, S. J.; Pedersen, S. F. Pinacol Cross Coupling of 2-[*N*-(Alkoxy carbonyl)amino] Aldehydes and Aliphatic Aldehydes by $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]_2[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]$. Synthesis of *syn,syn*-3-[*N*-(Alkoxy carbonyl)amino] 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316-1323.
- (46) Kammermeier, B.; Beck, G.; Jendralla, H.; Jacobi, D. Vanadium(II)- and Niobium(III)-Induced, Diastereoselective Pinacol Coupling of Peptide Aldehydes to C_2 -Symmetrical HIV-Protease Inhibitors. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 685-687.
- (47) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (48) Morikawa, K.; Park, J.; Anderson, P. G.; Hashiyama, T.; Sharpless, K. B.

- Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Tetrasubstituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463-8464.
- (49) Sharpless, K. B.; Akashi, K. Osmium Catalyzed Vicinal Hydroxylation of Olefins by *tert*-Butyl Hydroperoxide under Alkaline Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987.
- (50) Kim, S. M.; Byun, I. S.; Kim, Y. H. Diastereoselective Pinacol Coupling Reactions of α -Ketoamides Mediated by SmI₂: Synthesis of Enantiomerically Pure *R* and *S* Quaternary Tartaric Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 728-731.
- (51) Ilankumarana, P.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. A Facile Conversion of Amides and Lactams to Thioamides and Thiolactams using Tetrathiomolybdate. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8311-8314.
- (52) Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. Conversion of Amides and Lactams to Thioamides and Thiolactams Using Hexamethyldisilathiane. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348-354.
- (53) Takahata, H.; Banba, Y.; Mozumi, M.; Yamazaki, T. Thio-Claisen Rearrangement of Cyclic S-Allylthioimidates. *Heterocycles* **1986**, *24*, 947-950.
- (54) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Mills, S. G.; Sanner, M. A. Daphniphyllum Alkaloids. 10. Classical Total Synthesis of Methyl Homodaphniphyllate. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2531-2544.
- (55) Magnus, P.; Mendoza, J. S.; Stamford, A.; Ladlow, M.; Willis, P. Nonoxidative Coupling Methodology for the Synthesis of the Antitumor Bisindole Alkaloid Vinblastine and a Lower-Half Analogue: Solvent Effect on the Stereochemistry of the Crucial C-15/C-18' Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232-10245.
- (56) Bachi, M. D.; Denenmark, D. Intramolecular Addition of Carbon-Centered Tinthioimidoyl Radicals to Carbon-Carbon Double Bonds. Synthesis of γ - and δ -Thiolactams. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3442-3444.
- (57) Cho, M. S.; Lee, I. S.; Kang, S. H.; Kim, Y. H. Intramolecular, Reductive Cyclization of β -Ketoisothiocyanates Promoted by Using Samarium Diiodide. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 1452-1458.

- (58) Dauben, W. G.; Wolf, R. E. Reductive Opening of Acyclic Conjugated Cyclopropyl Ketones with Lithium in Liquid Ammonia. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 374-379.
- (59) Dauben, W. G.; Deviny, E. J. Reductive Opening of Conjugated Cyclopropyl Ketones with Lithium in Liquid Ammonia. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3794-3798.
- (60) Ruppert, J. F.; White, J. D. Tricyclo[5.3.0.0^{1,6}]decan-5-one and Tricyclo[5.4.0.0^{1,6}]undecan-5-one. Synthesis and Selective Transformation to Spiro and Fused Bicyclic Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1808-1813.
- (61) Murphy, W. S.; Wattanasin, S. Reductive Cleavage of Cyclopropyl Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 695-698.
- (62) Dekker, J.; Martines, F. J. C.; Kruger, J. A. Reductive Cleavage of Strained Ring Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2489-2490.
- (63) Griffin, G. A.; O'Connell, E.J.; Hammond, H. A. Photoreduction and Isomerization of the 1,2-Dibenzoylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1001-1002.
- (64) Dauben, W.G.; Schutte, L.; Wolf, R. E.; Deviny, E.J. **1969**, Investigations into Possible Intermediates in the Photoreduction of Conjugated Cyclopropyl Ketones in 2-Propanol. *J. Org. Chem.* *34*, 2512-2517.
- (65) Cossy, J.; Aclinou, P.; Bellosta, V.; Furet, N.; Baranne-Lafont, J.; Sparfel, D.; Souchard, C. Radical Anion Ring Opening Reactions via Photochemically Induced Electron Transfer. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1315-1316.
- (66) Degueil-Castaing, M.; Rahm, A.; Dahan, N. Reduction of Ketones by Tributyltin Hydride: The Effect of High Pressure on Steric Hindrance and Rearrangement Processes. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1672-1676.
- (67) Batey, R. A.; Mothenvell, W. B. Samarium(II) Iodide Promoted Radical Ring Opening Reactions of Cyclopropyl Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6649-6652.
- (68) Kim, Y. H.; Lee, I. S. Reductive Ring Opening of Cyclopropyl Ketones with Samarium(II) Diiodide. *Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 509-512.

제21장 카보레인 작용기화의 동향과 전망

이필호*

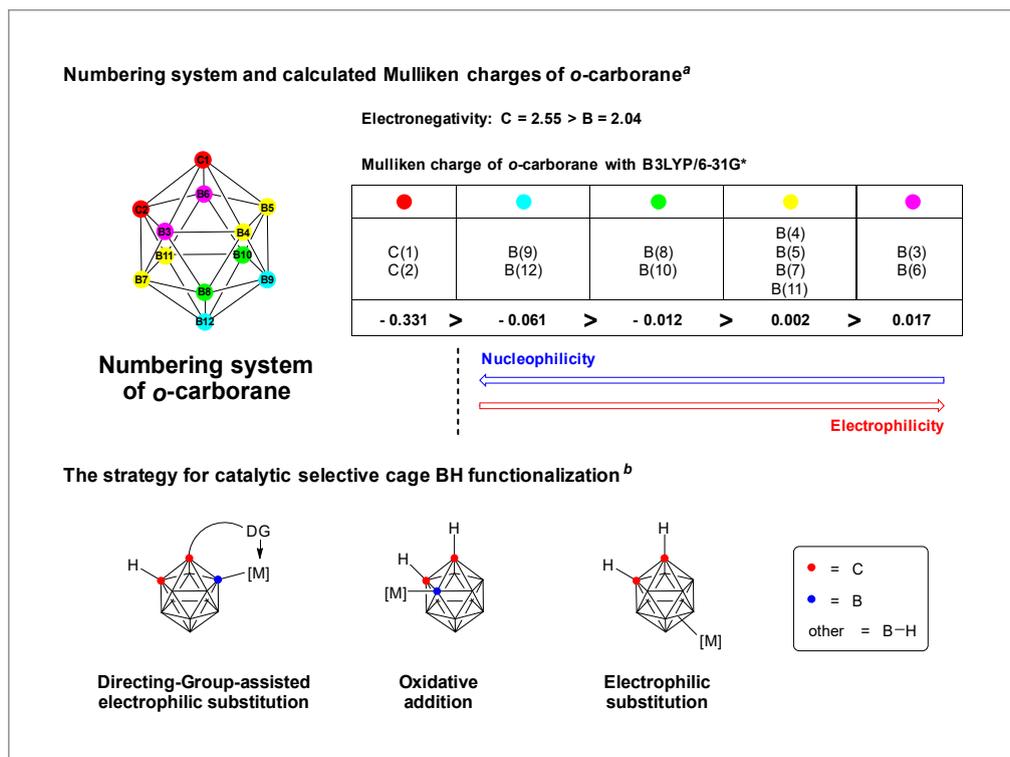
I. 카보레인 화학의 개요

이십면체인 카보레인은 구형 기하학적 특성을 가지며 시그마 결합에 의해 공액화된 3차원 방향족성 화합물로 내구성과 같은 독특한 성질을 가진 벤젠의 3차원 유사체로 인식된다. 이러한 특성들로 인하여 카보레인은 기능성 물질부터 다양한 리간드, 그리고 약효 물질 등의 분야에서 중요한 단위체로 작용한다. 이에 따라, 카보레인의 작용기화 연구는 많은 흥미를 불러일으키고 있다.^{1,2} 지난 수십 년간 다양한 목적을 위해 *o*-카보레인 유도체가 합성되었으며, 그 중 대부분은 쉽게 탈양성자화 되어 케이지 C-H 꼭지점(pKa ~ 23)에 치환기를 도입한 케이지-탄소-치환된 *o*-카보레인이다. 반면, 케이지-붕소-치환된 *o*-카보레인 유도체는 상대적으로 잘 알려져 있지 않다.

지금까지, *o*-카보레인의 하이드라이드 성격의 케이지 B-H 꼭지점들의 작용기화는 일반적으로 다양한 친전자체에 의한 친전자성 치환 반응을 통하여 이루어졌다. 이러한 반응은 *o*-카보레인의 전자 밀도 증가 추세와 일치한다 [B(3,6)-H \ll B(4,5,7,11)-H < B(8,10)-H < B(9,12)-H] [그림 1]. 따라서, 할로젠화 및 메틸화와 같은 위치 선택적인 친전자성 치환 반응은 보다 전자 밀도가 높은 케이지 B(9,12)-H 결합에서 진행될 수 있다. 강한 반응 조건 하에서 4,5,7,8,9,10,11,12-X₈-*o*-카보레인(X = I, Me)을 합성할 수 있다. 그러나, B(3,6)-H 꼭지점에서는 이러한 친전자성 치환반응이 진행되지 않는데, 해당 꼭지점은 가장 전자가 부족하기 때문이다. 그 결과, 붕소 할로젠화물을 이용한 다이카볼라이드(*nido*-7,8-C₂B₉H₁₁²⁻)의 캐피테이션반응(capititation)을 통해 B(3)-치환된 *o*-카보레인을 형성하는 방법이

* 강원대학교 화학과 교수

개발되었다. *nido*-7,8- $C_2B_9H_{12}^-$ 의 친전자성 이중 아이오딘화 후 캐피테이션은 4,7-*I*-*o*-카보레인을 형성한다. 반면, *closo*- $B_{10}H_{10}^{2-}$ 의 산으로 유발되는 열림은 $[B_{10}H_{13}]^+$ 중간체를 통해 4-아릴-*o*-카보레인을 형성할 수 있다. 또한, 아이오도데카보레인과 알카인의 반응을 통해 8-*I*-*o*-카보레인을 얻을 수 있다. B(3,6)-H 결합 작용기화를 위한 또 다른 합성 방법은 B-H 결합의 금속화 후 친전자체와의 반응이다. 당량의 전이 금속 화합물을 이용한 여러 연구에서 케이지 B(3,6)-H 결합 작용기화를 하였다. 한편으로, 이리듐 촉매를 이용한 B(3,6)-H 결합의 중수소화 및 케이지 B(3)-H 프로페닐화와 같은 촉매 기반의 B(3,6)-H 작용기화 방법도 보고되었다. 이리듐 촉매에 의해 가능해진 케이지 B(3)-H 결합 프로페닐화 반응에 대한 연구에서 한 가지 기질(프로파인)만 보고되었으며 제한된 효율성이 있었지만, 이 결과는 이리듐 촉매를 이용한 선택적인 케이지 B(3)-H 결합 활성화의 가능성을 보여준다.



[그림 1] a) *o*-카보레인의 번호 붙이기, 전기음성도와 Mulliken 하전. 모든 꼭짓점에 H가 붙어 있음. b) *o*-카보레인의 작용기화 전략

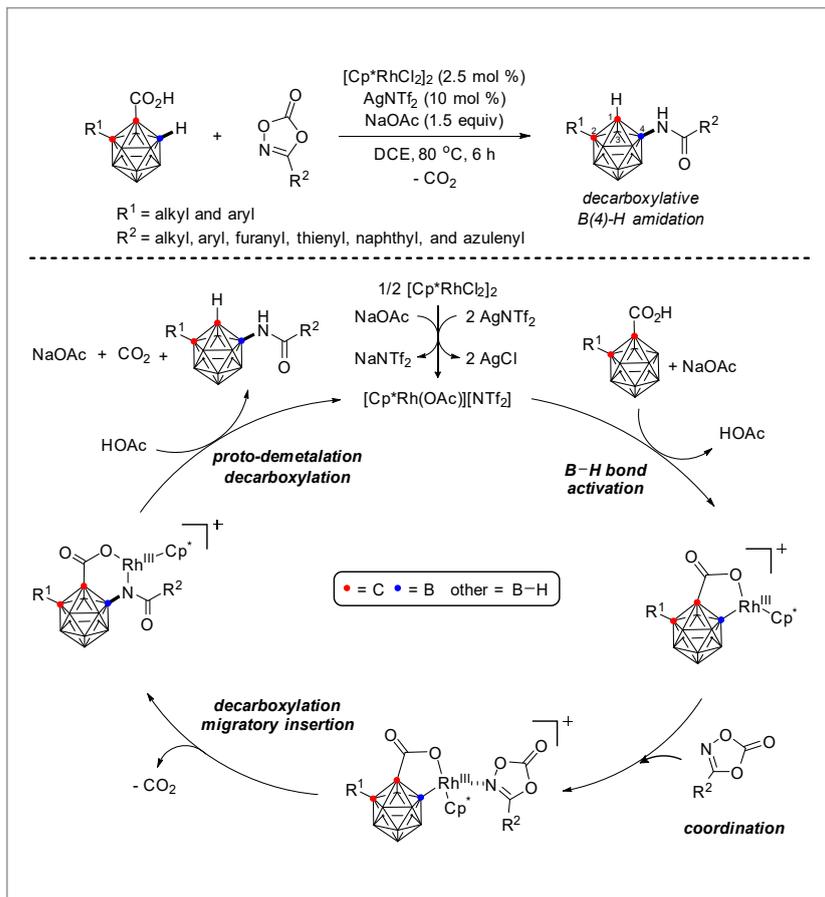
이전에 보고되었던 결과에 기초하여, 우리는 전이금속 촉매에 의한 *o*-카보레인 케이지 B-H 결합 활성화를 위한 일반적인 전략을 제안한다. 첫 번째로 가장 전자가 부족한 B(3,6)-H 꼭짓점 (C-H 꼭짓점 양쪽에 연결됨)을 활성화하기 위해 전자 풍부한 전이 금속을 촉매로 선택해야 하며, 이러한 금속은 산화성 첨가 반응을 선호한다. 두 번째로 상대적으로 전자 풍부한 B(8,9,10,12)-H 꼭짓점 (어느 쪽 C-H 꼭짓점과도 결합되지 않음)을 활성화하기 위해 전자가 부족한 전이 금속 촉매가 적합하며, 이러한 금속은 친전자성 치환 반응을 선호한다. 그리고 세 번째로 10개 B-H 결합에 대한 범위의 중간에 위치한 B(4,5,7,11)-H 결합 (오직 하나의 C-H 꼭짓점과 결합됨)을 활성화하기 위해 지향성 그룹과 친전자성인 전이 금속 촉매의 사용이 필요하다. 이러한 전략은 촉매를 사용한 케이지 B-H 작용기화를 위한 일련의 방법을 개발하는 데 성공적으로 적용되었다. 이 장에서는 최근 카보레인의 위치 선택적 및 입체 선택적인 케이지 B-H 작용기화에 대한 연구 결과들을 소개한다.

II. 카보레인 작용기화의 연구 동향

1. 지향성기의 도움을 받는 친전자성 치환 반응

1) 로듐 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

최근에 다이옥사졸론과 *o*-카보레인 산을 이용하여 로듐을 촉매로 사용한 케이지 B(4)-아미드화 반응이 발표되었다.³ 이 B-N 결합 반응에서 알킬, 할로, 사이아노, 나이트로 및 아미노 기와 같은 다양한 작용기가 잘 적용되었다. 링크로 연결된 기질도 이중 *o*-카보레인의 형성으로 이어졌다. 이 연구에서 5각의 로듐 고리 중간체를 포함한 메커니즘이 제안되었다. B-H 금속화, 다이옥사졸론의 배위, 탈카복실화 및 친전자성 아미드화의 연속적인 과정은 B(4)-아미드화된 카보레인 산 염을 형성한다. 이어서 양성자화와 탈카복실화가 이루어져 B(4)-아미드화된 카보레인 유도체가 생성된다[그림 2].

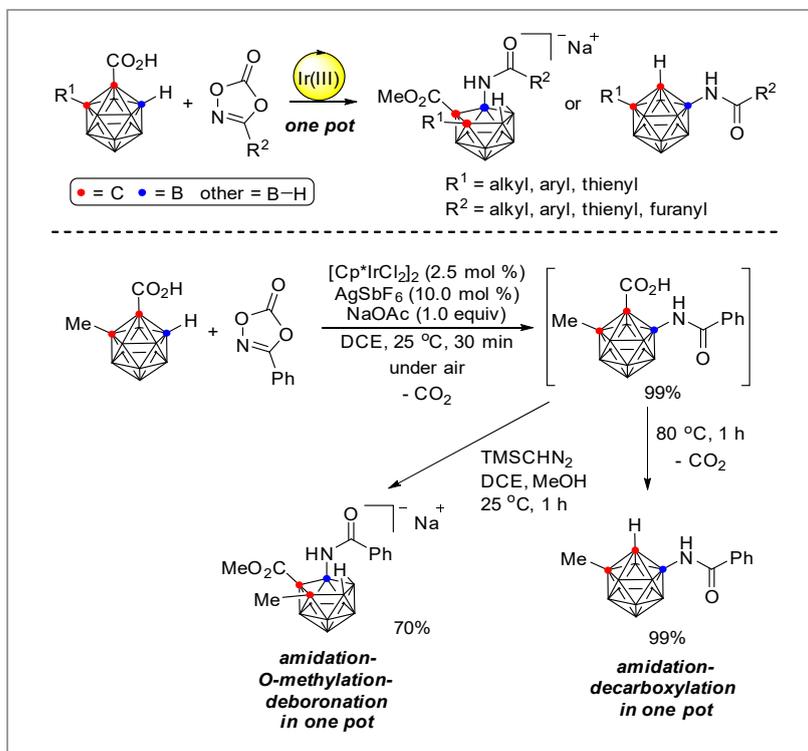


[그림 2] 로듐 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

2) 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

카복실산 지향기의 도움을 받으며 매우 온화한 조건에서 진행되는 B(4)-H 결합 활성화를 통한 이리듐 촉매 B(4)-아미드화 반응이 개발되었다.⁴ 이 합성법은 다이옥사졸론과 *o*-카보레인의 반응으로 아미드화된 *o*-카보레인과 연속적인 한 용기 B(4)-아미드화, *O*-메틸화, 그리고 B(3)-탈붕소화 반응으로 메톡시카보닐화된 니도-*o*-카보레인을 제공한다. 지향기로 사용된 카복실산은 B(4)-아미드화 후 탈카복실화가 일어나는 대신 TMSCHN₂에 의해 효율적으로 포착될 수 있다. 메커니즘 연구는 카복실산을 포착하는 *O*-메틸화가 먼저 일어나고, 그 후에 B(3)-탈붕소화가 일

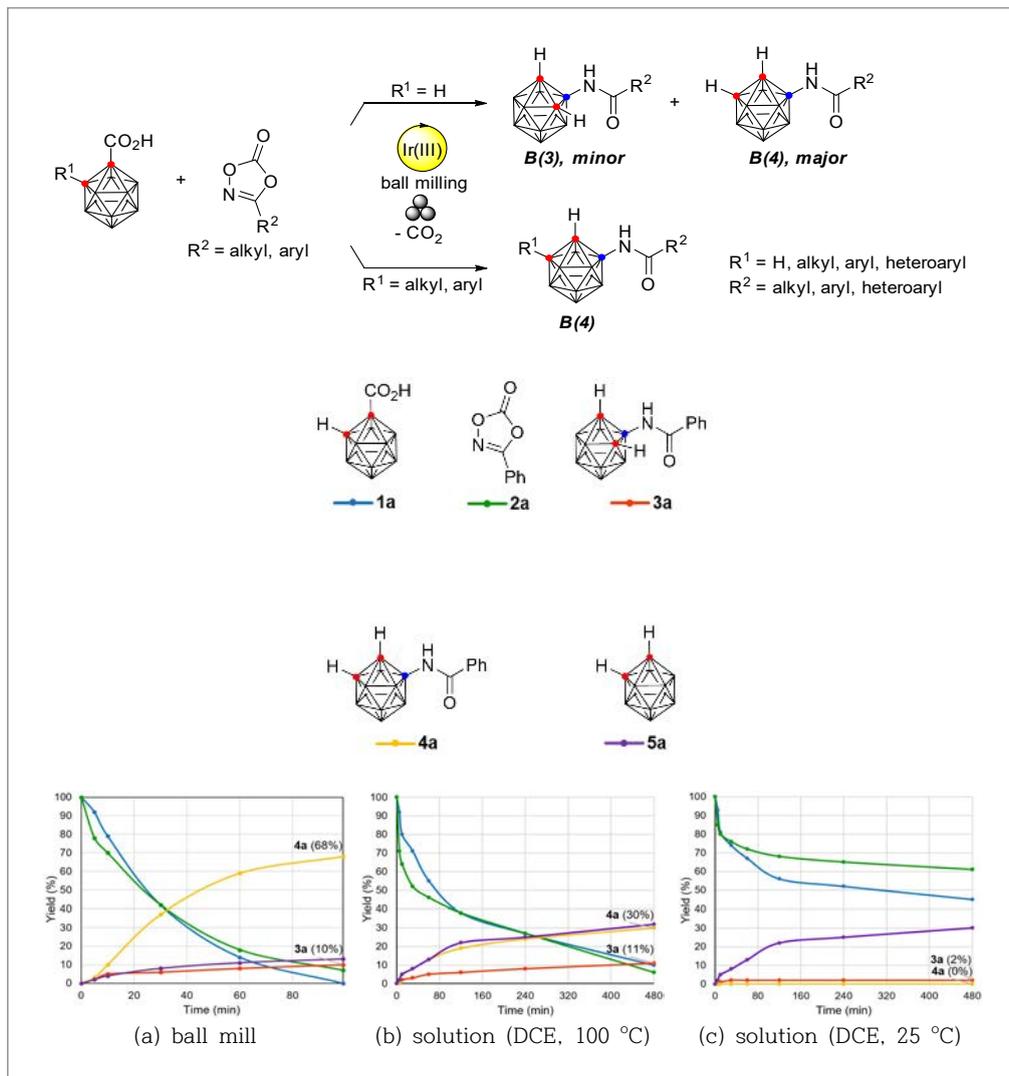
어난다는 것을 보여주었다[그림 3].



[그림 3] 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

3) 이리듐 촉매를 사용한 기계화학적 B(4)-아미드화 반응

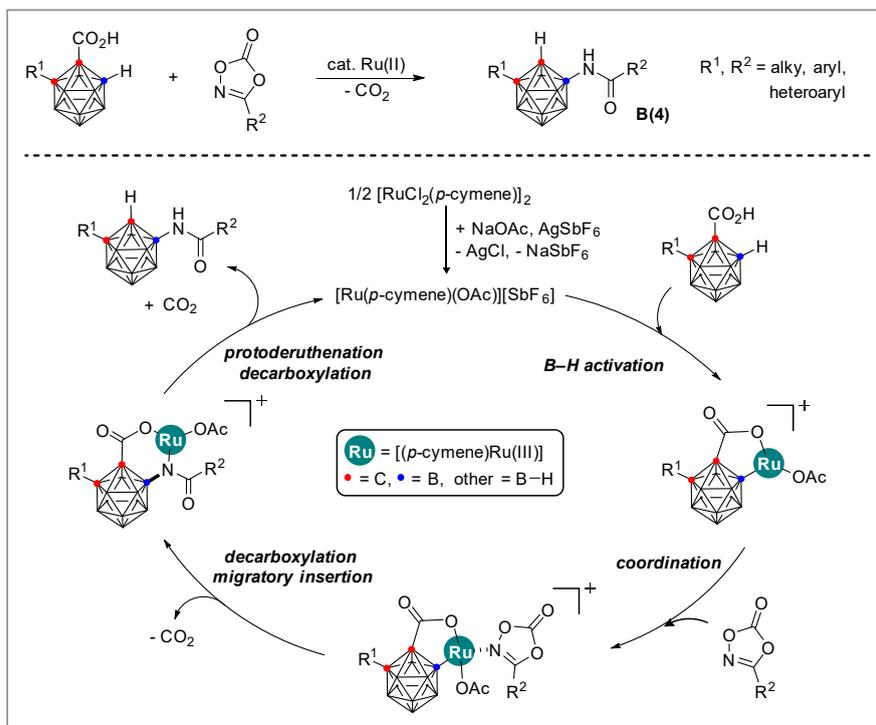
기계화학은 카보레인의 작용기화에 성공적으로 적용되었다. 다이옥사졸론과 비치환된 *o*-카보레인의 이리듐(III) 촉매에 의한 위치선택적인 기계화학적 B(3)-그리고 B(4)-아미드화와 반응이 개발되었다.⁵ 또한, 치환된 *o*-카보레인에 대해서도 기계화학적 이리듐(III) 촉매에 의한 위치 선택적인 B(4)-아미드화 반응이 일어났다. 기계화학적 B-아미드화는 유기 용매와 외부 가열 없이 원활하게 진행되기 때문에 일반적인 용매를 사용하는 반응에 대하여 친환경적이고 지속 가능한 대안으로 여겨진다. 이 연구는 불 밀링을 사용하는 *o*-카보레인의 선택적 작용기화 반응이 효과적인 합성 방법이라는 것을 의미한다[그림 4].



[그림 4] 이리듐 촉매를 사용한 기계화학적 B(4)-아미드화 반응

4) 루세늄 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

o-카보레인 산에서 카복실산의 도움을 받는 B(4)-H 결합 활성화에 의한 다양한 알킬-, 아릴-, 그리고 헤테로아릴-치환된 다이옥사졸론의 루세늄 촉매를 이용한 선택적인 B(4)-아미드화 반응이 개발되었다.⁶ 이 방법은 이산화탄소의 방출과 함께 다양한 B(4)-아미드화된 *o*-카보레인을 좋은 수율로 제공하였다[그림 5].



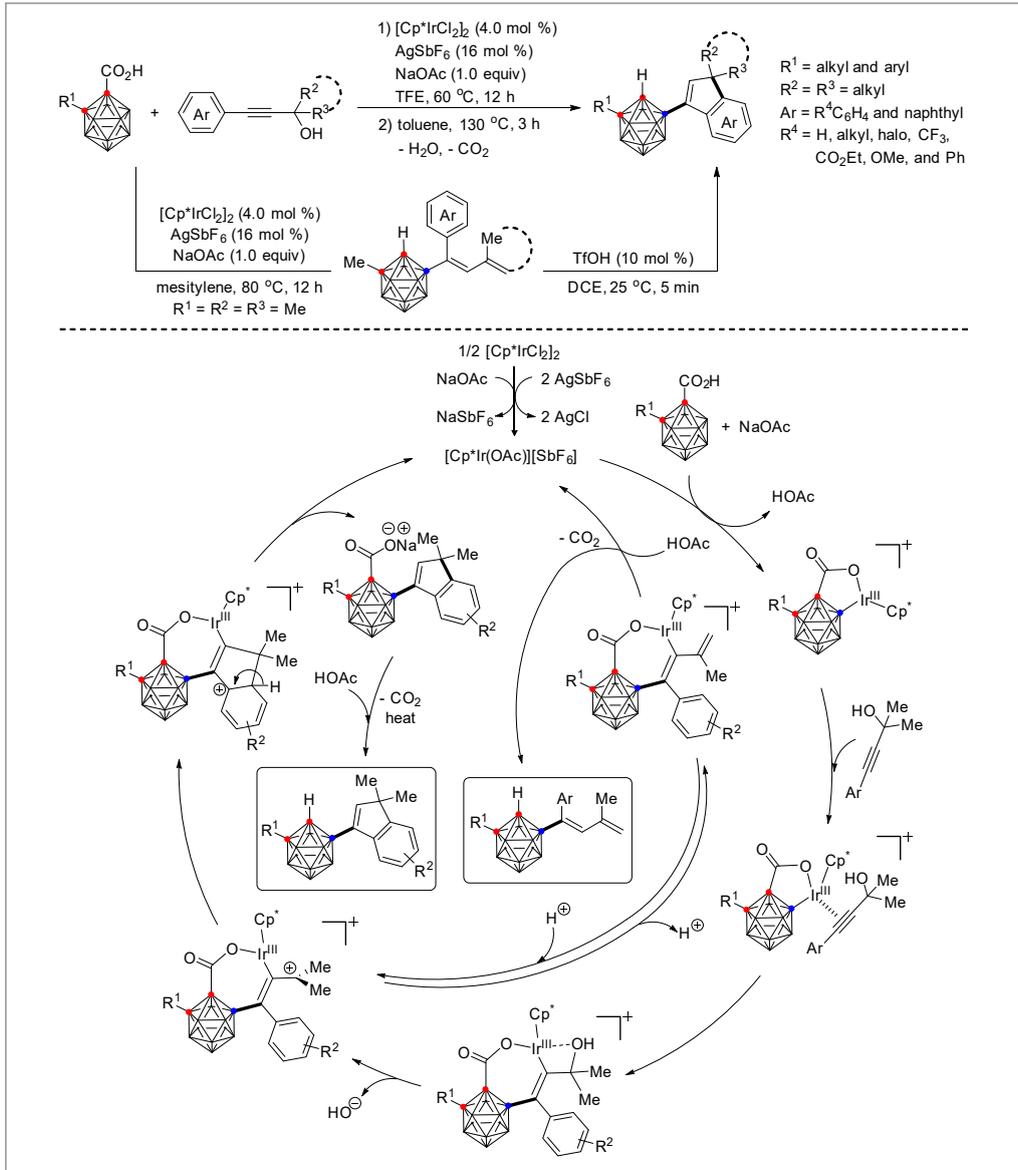
[그림 5] 루세늄 촉매를 사용한 B(4)-아미드화 반응

또한, *o*-카보레인의 B(4)-H 결합에서 반복적인 탈카복실화 아미드화 반응이 성공적으로 수행되었다.

5) 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-인데닐화 그리고 다이엔닐화 반응

2020년에 프로파질 알코올과 카보레인 산의 이리듐 촉매를 사용한 고리화 인데닐화 반응이 보고되었다.⁷ 이 반응은 이전에 얻을 수 없었던 B(4)-인데닐화된 *o*-카보레인을 높은 수율로 생성한다. 아다만틸, 할로젠, 에스터, 그리고 트리플루오로메틸을 포함한 프로파질 알코올들이 반응에 적용될 수 있다. TFE(2,2,2-트리플루오로에탄올) 용매를 메시틸렌으로 변경하면 B(4)-다이엔닐화된 *o*-카보레인 유도체를 얻을 수 있으며, 이는 트리플릭 산의 존재 하에서 쉽게 고리화된다. 제어 실험을 기반으로 가능한 반응 메커니즘은 위 그림과 같이 제안되었다. 친전자성 치환 후, 알카인 삽입에 이어 칠각 고리의 이리듐 고리 중간체를 생성한다. 하이드록

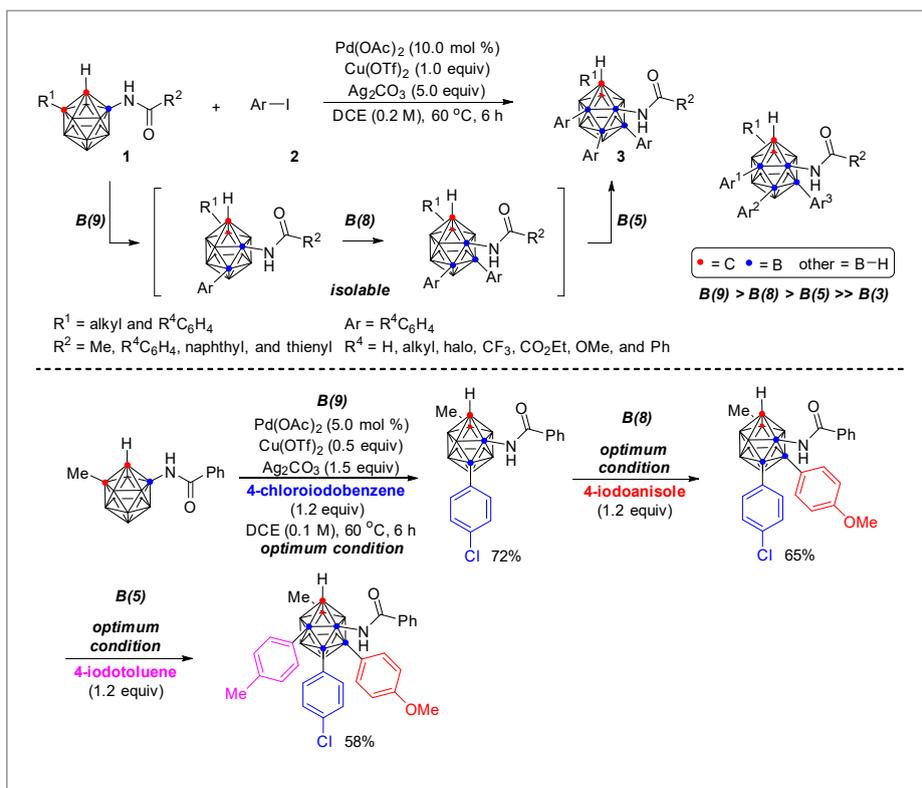
시기의 제거는 그에 대응하는 탄소 양이온을 생성한다. 결과적으로 생성된 탄소 양이온에 대한 분자 내 방향족 치환 후 방향족화, 양성자화 및 탈카복실화를 통하여 고리화 인데닐화된 생성물을 제공한다. 또는 순차적으로 탈수, 양성자화 및 탈카복실화를 통하여 다이엔닐화된 *o*-카보레인을 생성한다[그림 6].



[그림 6] 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-인데닐화 그리고 다이엔닐화 반응

6) 팔라듐 촉매를 사용한 B(5,8,9)-삼중아릴화 반응

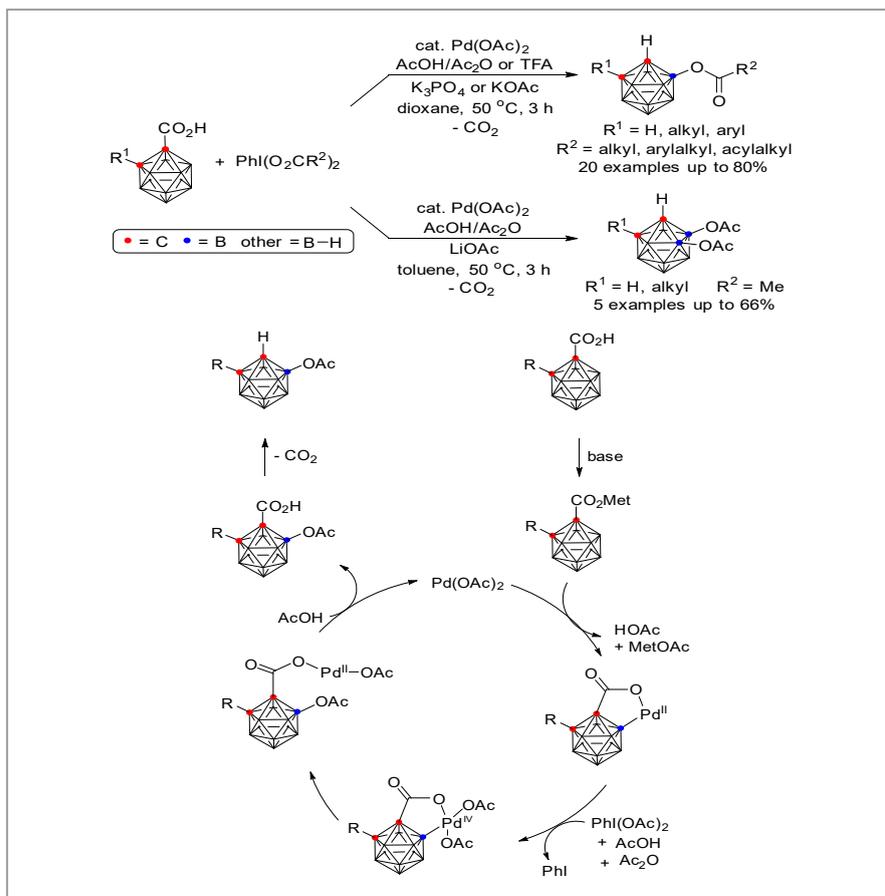
2019년 로둠을 촉매로 사용하여 *o*-카보레인과 다이옥사졸론을 이용한 아미드화 반응이 개발되었다.⁸ 추가적인 합성적 관점에서 보면 아실아미노기가 인접한 위치에 B-H 결합을 가지고 있기 때문에 반복적인 아릴화 반응이 가능할 것이라고 여겨졌다. 그 결과로 광범위한 B(4)-아실아미노-*o*-카보레인과 아릴 아이오다이드의 팔라듐 촉매를 사용한 반복적인 케이지 B-H 아릴화 반응이 개발되어 우수한 위치 선택성으로 B(5,8,9)-삼중아릴화된 B(4)-아실아미노-*o*-카보레인을 합성하였다. 또한, B(4)-아실아미노-*o*-카보레인과 세 가지 다른 아릴 아이오다이드를 사용하여 세 가지 다른 아릴기를 지닌 B(5,8,9)-삼중아릴화된 카보레인을 합성하였다. NMR 모니터링 및 X-선 결정 분석을 통해 B(5,8,9)-삼중아릴화 반응에서 아릴기의 도입 순서[B(9) > B(8) > B(5)]가 처음으로 규명되었다[그림 7].



[그림 7] 팔라듐 촉매를 사용한 B(5,8,9)-삼중아릴화 반응

7) 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아실옥실화 그리고 B(4,5)-이중아세톡시화 반응

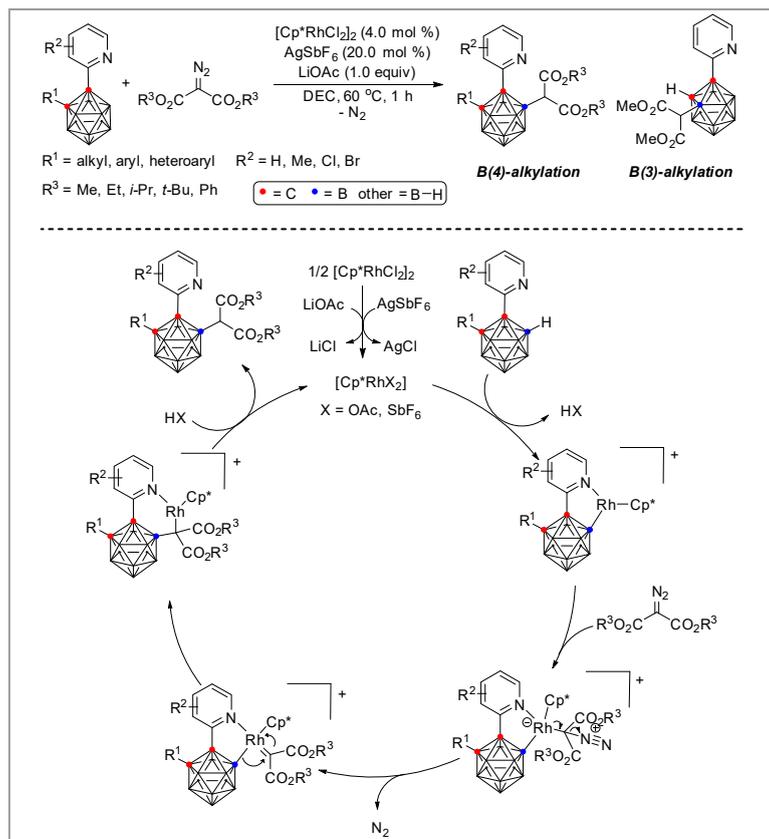
2021년에 B-O 결합 형성 반응이 보고되었다.⁹ Pd(OAc)₂ 촉매의 존재 하에 카보레인 산과 페닐아이오도늄 다이카복실산 염의 반응으로 중간 정도의 수율에서 높은 수율로 B(4)-H 단일 아실옥실화된 *o*-카보레인들이 생성되었다. 게다가, 이 촉매 체계로 B(4,5)-H 이중아실옥실화된 *o*-카보레인들도 한 용기 반응으로 얻어졌다. 또한, 반응 조건을 조절하여 단일아실옥실화와 이중아실옥실화의 선택성도 제어할 수 있었다. 제어된 중성자 표지 실험 결과, 아세톡실기의 기원은 모두 PIDA(페닐아이오도늄 디아아세테이트), AcOH, Ac₂O에서 비롯됨을 나타내었다. 이에 따라서 아래와 같이 반응 메커니즘을 제안하였다[그림 8].



[그림 8] 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아실옥실화 그리고 B(4,5)-이중아세톡시화 반응

8) 로듐 촉매를 사용한 B(4)- 그리고 B(3)-알킬화 반응

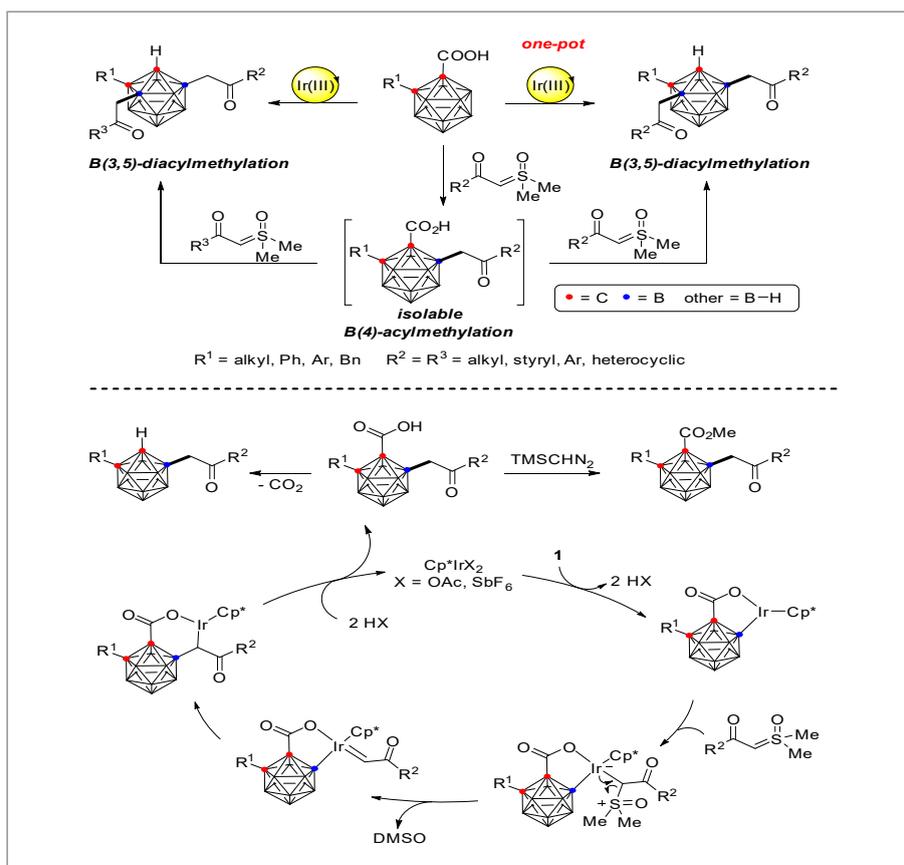
카보레인의 B-H 활성화 반응으로 다양한 작용기를 도입하는 연구가 진행되었으며 쉽게 이용할 수 있는 다이아조 화합물을 사용하여 B-알킬화된 *o*-카보레인의 합성법이 보고되었다.¹⁰ 카벤의 이동 삽입을 기반으로 한 효율적인 작용기화 반응들이 개발되어 있었기 때문에 카보레인에 적용하였다. 그 결과로 로듐을 촉매로 사용하여 다양한 피리딜 *o*-카보레인과 α -다이아조다이카복실레이트의 반응에서 질소 기체의 방출과 함께 B(4)-H 및 B(3)-H 알킬화 반응을 효율적으로 진행시키는 방법이 개발되었다. 이 방법은 높은 선택성, 광범위한 기질 범위 및 작용기 적용 가능성을 가지며 B(4)-H 및 B(3)-H 알킬화된 *o*-카보레인들을 좋은 수율로 제공하였다[그림 9].



[그림 9] 로듐 촉매를 사용한 B(4)- 그리고 B(3)-알킬화 반응

9) 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-아실메틸화 그리고 B(3,5)-이중아실메틸화 반응

o-카보레인의 효율적인 작용기화 반응을 개발하기 위한 지속적인 노력으로 C-H 활성화 반응과 설폭소늄 일라이드의 활용성이 관심을 받게 되었다.¹¹ 금속 고리 중간체가 설폭소늄 일라이드와 반응한다면 케이지 B-H 결합의 선택적인 아실메틸화 반응이 가능할 것으로 기대된다. 그 결과로 이리듐(III) 촉매를 사용한 설폭소늄 일라이드와 *o*-카보레인 산의 케이지 B(4)-H 결합에 대한 위치 선택적인 아실메틸화 반응이 에탄올에서 매우 온화한 조건으로 진행되어 다양한 B(4)-아실메틸화된 *o*-카보레인이 얻어졌다. 또한, 선택적인 순차적 B(4)- 그리고 B(6)-아실메틸화 반응을 통해 한번에 B(3,5)-다이아실메틸화된 *o*-카보레인을 합성할 수 있었다[그림 10].

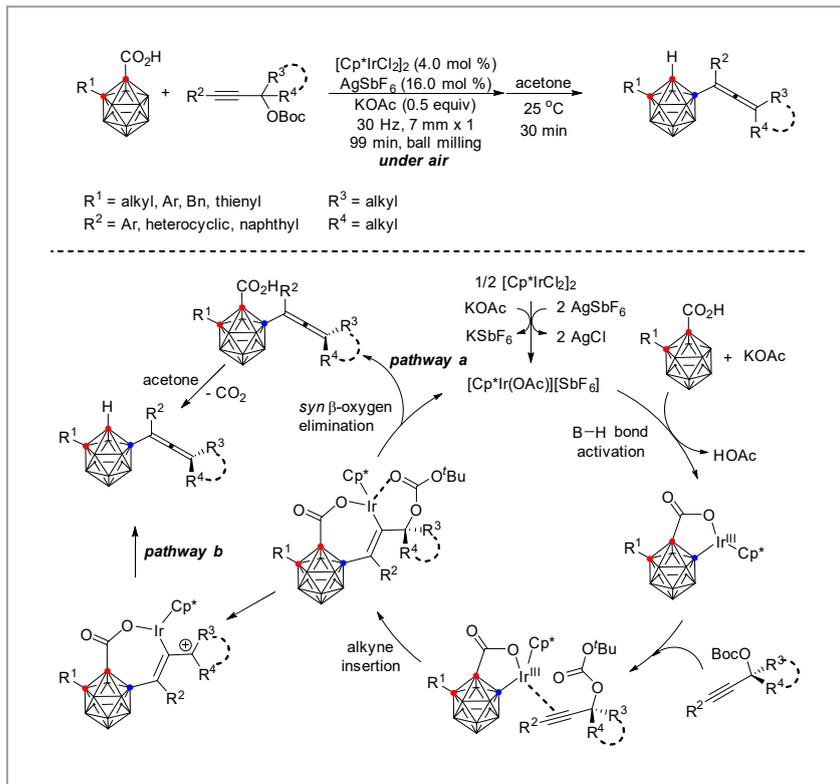


[그림 10] 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-아실메틸화 그리고 B(3,5)-이중아실메틸화 반응

뿐만 아니라 아실메틸화 후 생기는 카복실산 염을 TMSCHN₂와의 반응으로 메틸화하여 에스터로 변환된 생성물을 얻을 수 있었다.

10) 이리듐 촉매를 사용한 기계화학적 B(4)-알레닐화 반응

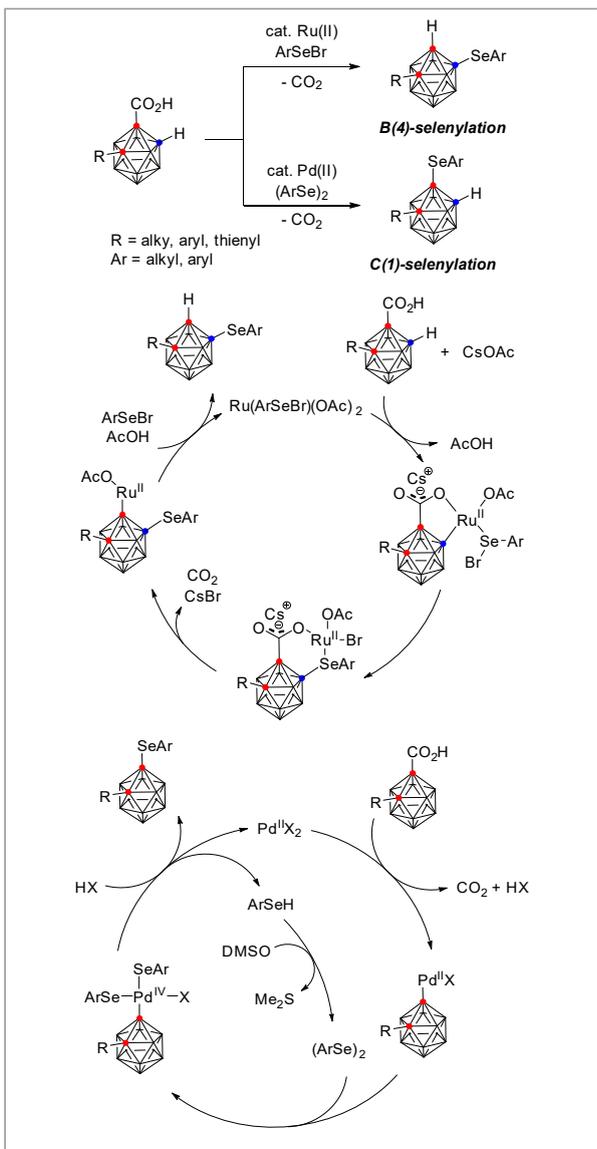
최근에 B-H 활성화화를 통하여 *o*-카보레인의 B(4) 위치에 알레닐기가 도입되는 반응이 보고되었다.¹² 볼 밀링 조건에서 다양한 B(4)-알레닐화된 *o*-카보레인이 쉽게 합성되었다. 알레닐기를 포함하는 생성물은 쉽게 대응하는 *o*-카보레인이 접합된 ϵ -락톤, B(4)-인데닐 *o*-카보레인, B(4)-1,3-다이에닐 *o*-카보레인 및 B(4)-아이오도인데닐 *o*-카보레인으로 변환되었다. 제어 실험 결과, B(4)-H 알레닐화 반응은 볼 밀링 조건에서만 발생한다는 것을 보여주었다. 아래 그림에서는 가능한 반응 메커니즘이 제안되었다[그림 11].



[그림 11] 이리듐 촉매를 사용한 기계화학적 B(4)-알레닐화 반응

11) 루세늄 촉매를 사용한 B(4)-셀레닐화 그리고 팔라듐 촉매를 사용한 C(1)-셀레닐화 반응

반응 위치를 조절할 수 있는 전이 금속 촉매를 사용한 *o*-카보레인의 B(4)- 또는 C(1)-셀레닐화 반응이 개발되었다.¹³ 루세늄(II) 촉매 반응은 *o*-카보레인 산과 셀레



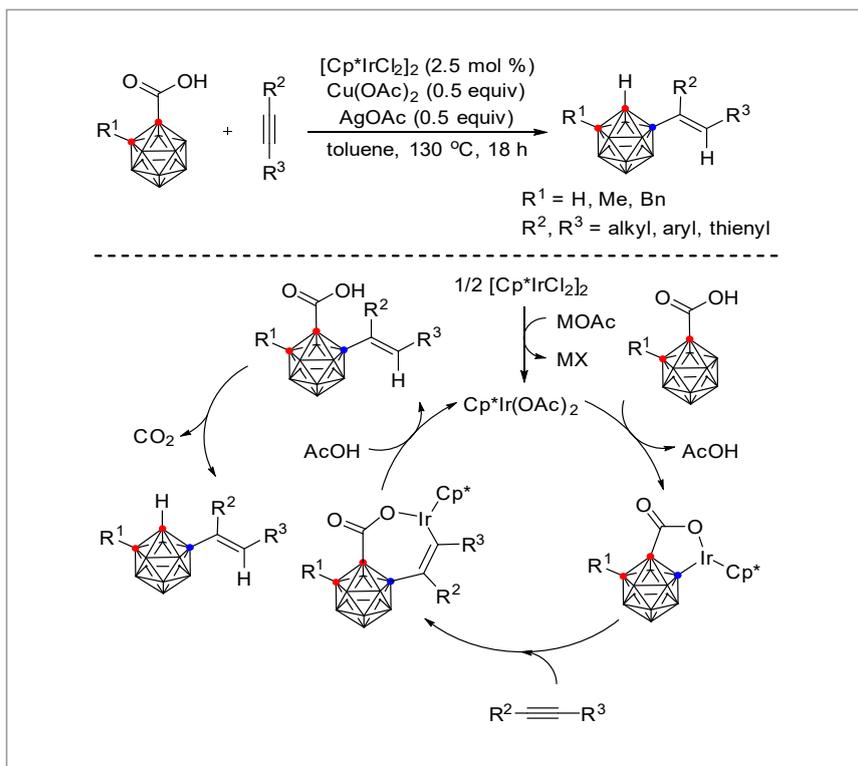
[그림 12] 루세늄 촉매를 사용한 B(4)-셀레닐화 그리고 팔라듐 촉매를 사용한 C(1)-셀레닐화 반응

닐 브로마이드로부터 이산화탄소의 방출과 함께 B(4)-셀레닐화된 *o*-카보레인을 선택적으로 생성한다. 대조적으로, 팔라듐(II) 촉매 반응은 *o*-카보레인 산과 다이아릴 다이셀레나이드로부터 이산화탄소의 방출과 함께 C(1)-셀레닐화된 *o*-카보레인을 생성한다. 이 분야에서 알려진 이전 결과들과는 다르게, 위 반응들은 넓은 기질 범위와 매우 높은 수율을 보여준다. 두 방법들을 조합하면 B(4)-C(1)-이중셀레닐화된 *o*-카보레인을 합성할 수 있다. 전자 밀도 함수(DFT) 계산으로 루세늄 촉매에서 진행되는 메커니즘을 규명하였으며 카보레인에서 일어나는 초기 단계의 셀레닐화 반응이 에너지적으로 합리적인 탈카복실화 단계에 필수적이라는 것이 밝혀졌다. 이러한 사실은 B(4) 위치의 셀레닐화 반응이 C(1) 위치의 탈카복실화보다 먼저

일어나도록 한다. 반면에 Pd 촉매에서 진행되는 반응은 C(1) 위치에서 쉽게 일어나는 탈카복실화를 통하여 C(1) 위치에 셀레닐화반응이 일어났다[그림 12].

12) 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-알케닐화 반응

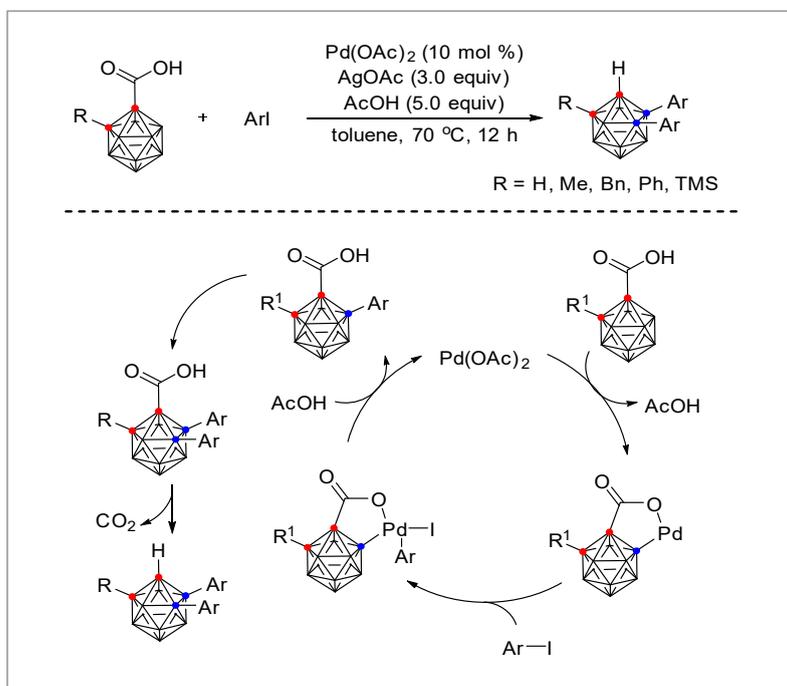
이리듐을 촉매로 사용하는 알카인의 수소화붕소첨가 반응이 개발되었다.¹⁴ 이와 같은 B-H 활성화 반응을 통하여 여러 가지 B(4)-알케닐화된 *o*-카보레인 유도체들을 높은 수율과 위치선택성으로 합성할 수 있다. 이 반응에서 카복실산은 한-용기 반응으로 쉽게 제거되는 지향성기로 사용된다. 핵심 중간체의 구조를 규명한 뒤에 연속적인 이리듐을 매개로하는 B-H 활성화, 알카인의 삽입, 수소화, 그리고 탈카복실화반응을 포함하는 가능한 메커니즘이 제시되었다[그림 13].



[그림 13] 이리듐 촉매를 사용한 B(4)-알케닐화 반응

13) 팔라듐 촉매를 사용한 B(4,5)-이중아릴화 반응

직접적인 케이지 B-H 결합 활성화를 통한 *o*-카보레인과 방향족 화합물들의 팔라듐 촉매 분자 간 짝지음 반응이 개발되었다.¹⁵ 이를 통하여 다양한 B(4,5)-이중아릴화된 *o*-카보레인들이 높은 수율과 선택성으로 얻어졌다. 반응 후에 제거될 수 있는 지향성기인 카복실산은 위치와 이중 선택성에 중요한 역할을 한다. 팔라듐 2가-4가-2가의 촉매가 반응 메커니즘의 단계적인 아릴화 반응에 관여하는 것으로 제안되었다[그림 14].

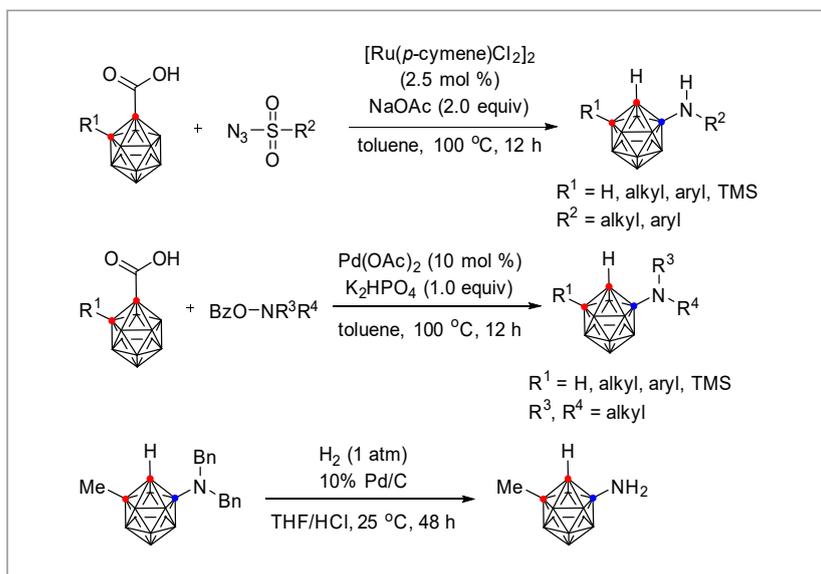


[그림 14] 팔라듐 촉매를 사용한 B(4,5)-이중아릴화 반응

14) 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아민화 반응

전이금속 촉매를 사용하여 *o*-카보레인의 케이지 B(4)-H 결합에 위치선택적인 아민화반응이 개발되었다.¹⁶ 아민화 시약으로 *O*-벤조일 하이드록시아민과 유기 아자이드가 처음으로 사용되었으며 여러 가지 삼차 또는 이차 카보라닐 아민을

제공한다. 두 아민화반응들은 온화한 반응 조건에서 외부 산화제의 첨가 없이 진행된다. 결과로 얻어지는 생성물인 4-N(CH₂Ph)₂-*o*-카보레인의 탈벤질 화반응으로 4-아미노-*o*-카보레인이 정량적으로 얻어진다. 이 연구를 통하여 이전에는 합성할 수 없었던 삼차, 이차, 그리고 일차 *o*-카보라닐 아민을 직접적으로 합성할 수 있으며 이는 의약 화학, 재료 화학 등의 분야에서 유용하게 이용될 것으로 기대된다 [그림 15].

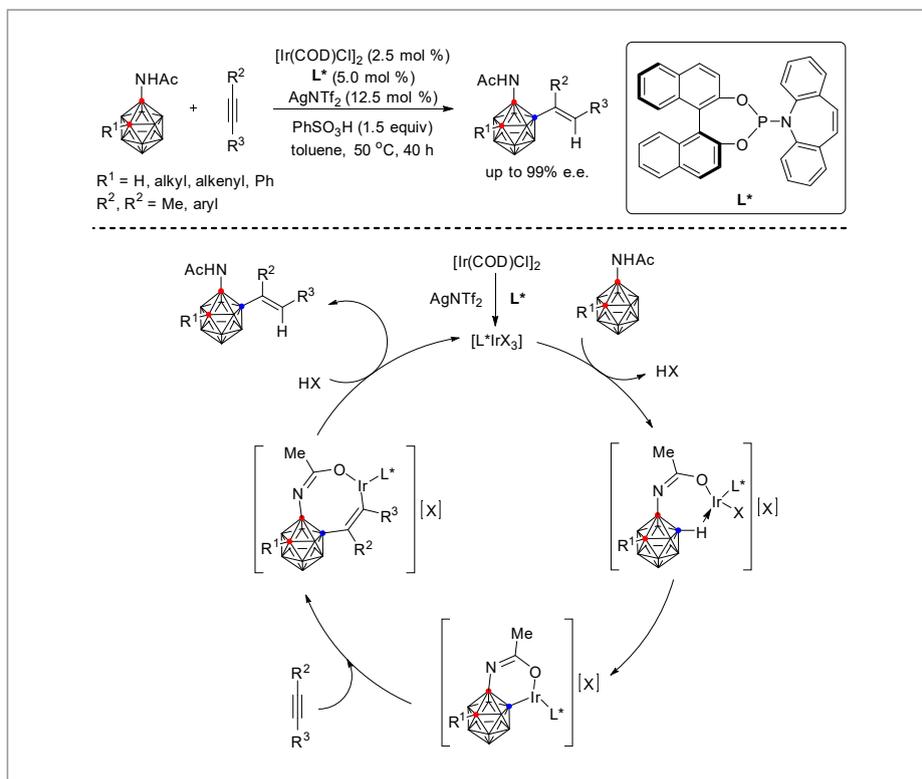


[그림 15] 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아민화 반응

15) 이리듐 촉매를 사용한 거울상선택적 B(4)-알케닐화 반응

이십면체인 카보레인이 의약이나 재료 화학 분야에서 다양하게 이용되기 때문에 다면체 위의 치환 패턴에 관련된 케이지의 카이랄성 (chirality)은 흥미로운 연구 주제이다. 이러한 관심 속에 2021년에 케이지에 카이랄성이 있는 *o*-카보레인의 비대칭 합성법이 개발되었다.¹⁷ 이리듐을 촉매로 사용한 분자 간 위치선택적인 B-H 알케닐화 반응으로 새로운 골격 구조를 갖는 *o*-카보레인을 온화한 반응 조건에서 효율적으로 쉽게 합성할 수 있다. 이 알케닐화 반응은 매우 높은 수율과 최대 99%의 e.e. 값을 주었다. 거울상선택성을 조절하는 모델이 밀도 함수 이론(DFT)

으로 계산되었다. 이를 통하여 카이랄 포스포아미다이트 리간드가 비대칭 알케닐화 반응에 필수적이라는 것을 증명하였다[그림 16].

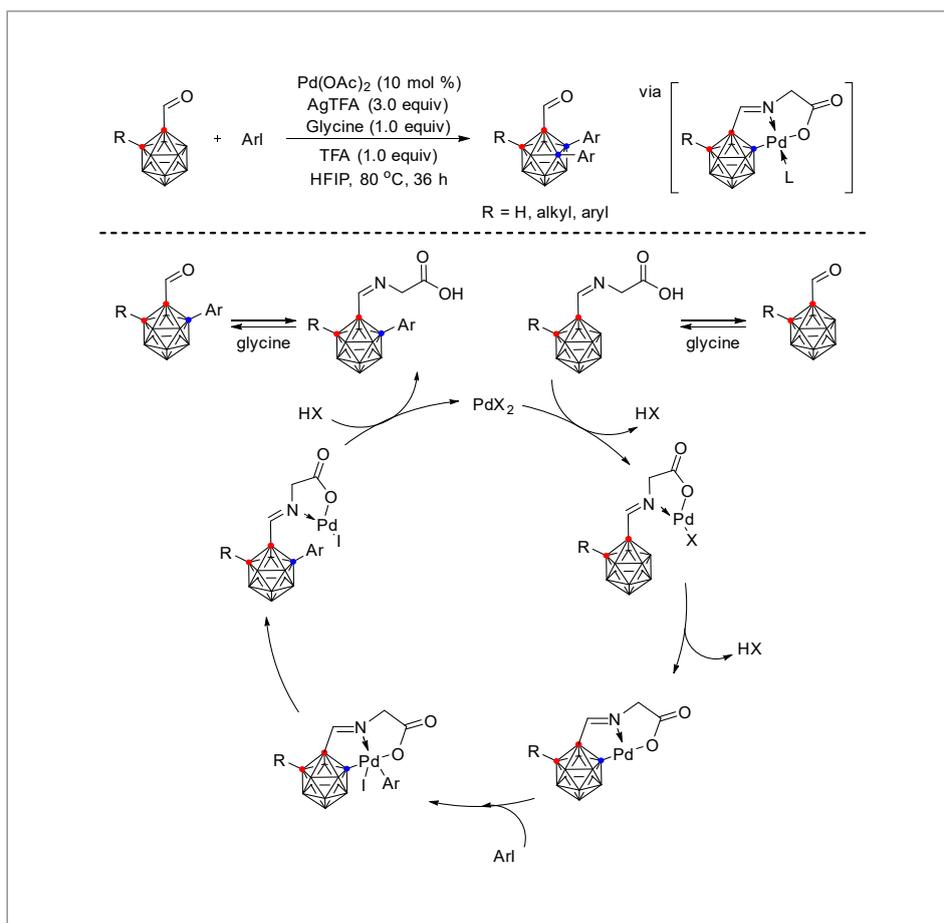


[그림 16] 이리듐 촉매를 사용한 거울상선택적 B(4)-알케닐화 반응

16) 일시적인 지향 전략에 의한 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아릴화 반응

카보라닐 알데하이드는 카보레인 유도체를 합성하기 위해 매우 중요한 화합물이다. 그러나, 알데하이드의 약한 배위 성격으로 인하여 카보라닐 알데하이드는 카보라닐 산에 비교하여 활용이 제한되어 있었다. 이 연구에서 팔라듐 촉매를 사용한 케이지 BH 결합 작용기화를 통한 *o*-카보라닐 알데하이드의 직접적인 아릴화 반응이 개발되었다. 지향성기를 인-시츄로 생성하는 글라이신의 도움으로 다양한 B(4,5)-이중 아릴화된 그리고 B(4)-단일아릴화된-*o*-카보라닐 알데하이드들이 높은 수율과 선택성으로 얻어졌다.¹⁸ 여러 가지 작용기들이 이 반응에 허용된다.

BH 아릴화된 생성물의 알데하이드 기는 쉽게 제거되거나 *o*-카보라닐 메탄올로 변환될 수 있다. BH 아릴화 반응의 가능한 반응 메커니즘은 제한 실험과 당량 반응, 그리고 핵심이 되는 이중고리 팔라듐 착물의 분리 결과에 기반하여 제안되었다[그림 17].

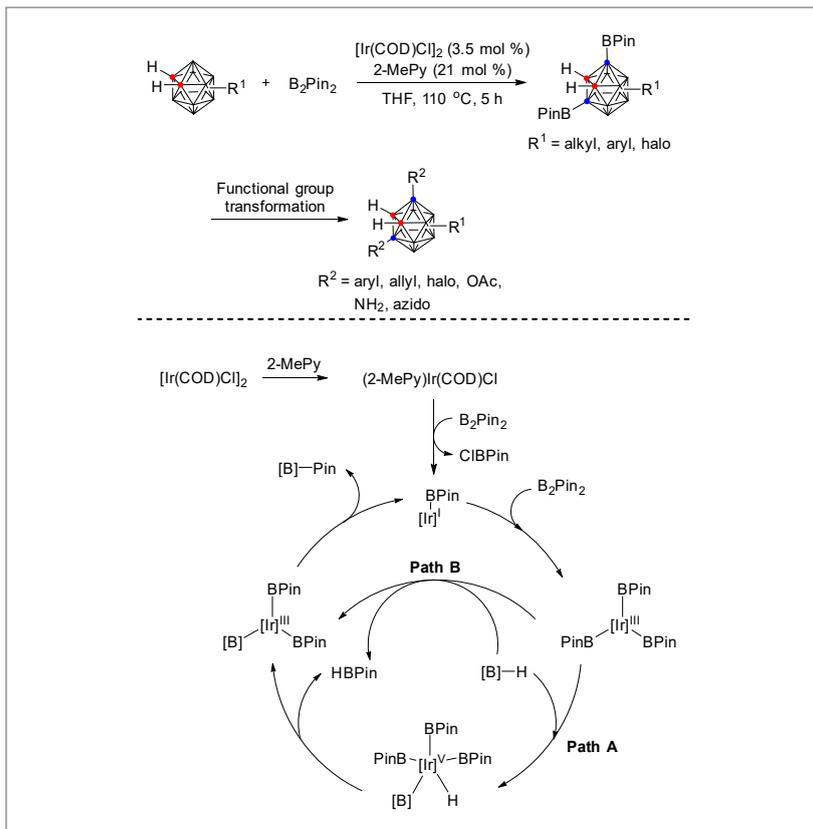


[그림 17] 일시적인 지향 전략에 의한 팔라듐 촉매를 사용한 B(4)-아릴화 반응

2. 산화성 첨가 반응

1) 이리듐 촉매를 사용한 B(3,6)-보릴화 반응

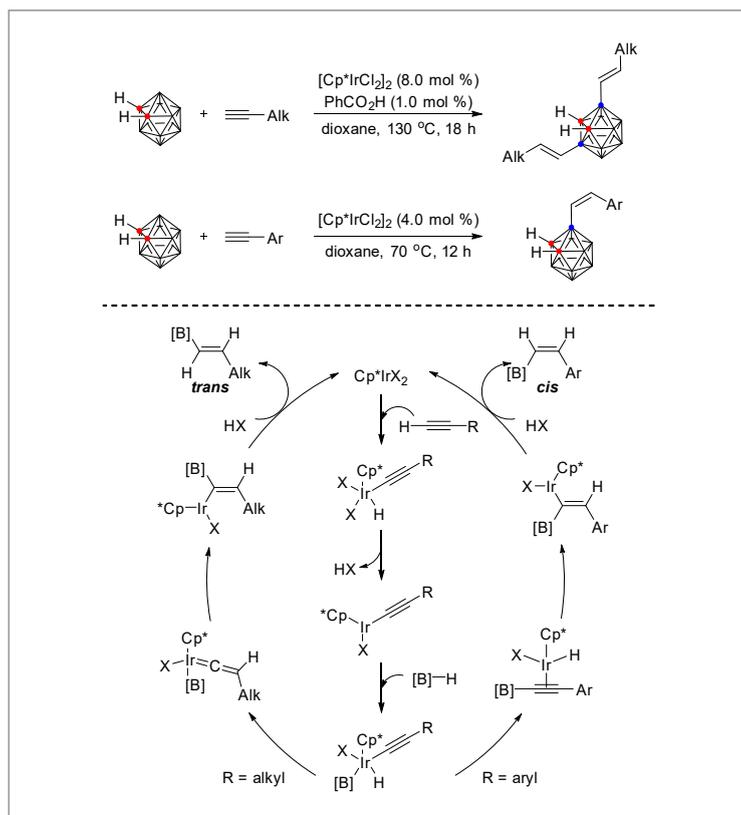
Bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2)을 사용하여 *o*-카보레인 케이지 B(3,6)-H 결합의 매우 효율적인 이리듐 촉매 보릴화 반응이 보고되었다.¹⁹ 이 반응은 우수한 수율과 위치 선택성을 보여준다. 또한, 부피가 큰 TBDMS(*tert*-butyldimethylsilyl) 기를 하나의 케이지 탄소에 도입하여 케이지 B(4)-H 선택적인 보릴화 반응이 가능하게 되었다. 이 결과로 얻어지는 3,6-(Bpin)₂-*o*-카보레인은 케이지 B-X (X = O, N, C, I, Br) 결합을 가지는 다양한 B(3,6)-작용기화된 *o*-카보레인의 합성에 유용하게 사용될 수 있다[그림 18].



[그림 18] 이리듐 촉매를 사용한 B(3,6)-보릴화 반응

2) 이리듐 촉매를 사용한 B(3,6)-알케닐화 반응

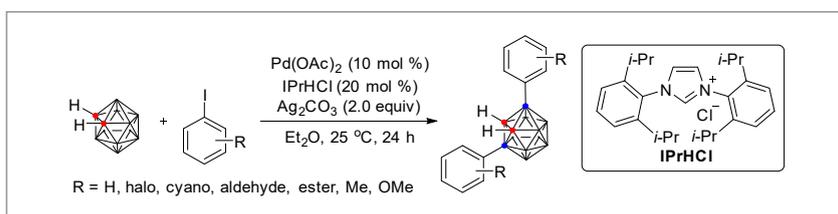
o-카보레인의 케이지 B-H 결합의 이리듐 촉매를 사용한 알카인의 수소화붕소 첨가 반응이 성공적으로 수행되어 다양한 3,6-트랜스-이중 알케닐-*o*-카보레인, 3-시스-알케닐-*o*-카보레인 및 3-시스-알케닐-6-트랜스-알케닐-*o*-카보레인이 높은 효율과 뛰어난 위치선택성으로 합성되었다.²⁰ 가장 전자 밀도가 낮은 B(3,6)-H 결합은 전자 밀도가 높은 금속으로의 산화성 첨가 반응을 선호하여 위치 선택성에 중요한 역할을 한다. 반면, 생성된 올레핀의 배열은 알카인의 치환기에 의해 결정된다. 알킬기는 트랜스 구조를 유도하며, 부피가 큰 아릴 치환체는시스 구조를 유도한다[그림 19].



[그림 19] 이리듐 촉매를 사용한 B(3,6)-알케닐화 반응

3) 팔라듐 촉매를 사용한 B(3,6)-아릴화 반응

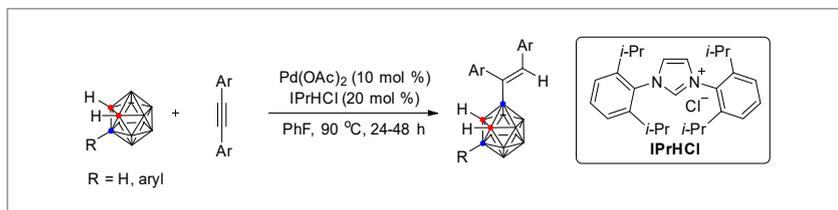
효과적인 인-시츄 Pd-NHC 촉매가 개발되어 *o*-카보레인 B(3,6)-H 결합의 위치 선택적 아릴화반응이 수행되었다.²¹ 온화한 조건에서 좋은 수율로 다양한 작용기를 가지는 대칭 및 비대칭 3,6-이중 아릴화된 *o*-카보레인이 합성되었다. 이 연구는 B(3,6)-H 결합의 선택적 작용기화에 대한 효과적인 방법을 제시하며, *o*-카보레인의 선택적 작용기화를 위한 짝지음 반응 설계에 중요한 의미를 가진다[그림 20].



[그림 20] 팔라듐 촉매를 사용한 B(3,6)-아릴화 반응

4) 팔라듐 촉매를 사용한 B(3,6)-알케닐화 반응

온화한 조건에서 내부 알카인의 수소화붕소 첨가를 위한 인-시츄로 형성되는 Pd-NHC 촉매에 의한 선택적 B(3,6)-H 활성화 반응이 개발되었다.²² 이 연구는 알케닐-*o*-카보레인의 합성을 위한 간편한 접근법을 제공하며, B(3,6)-H 결합의 선택적 작용기화에 대한 중요한 방법으로 활용될 수 있다[그림 21].

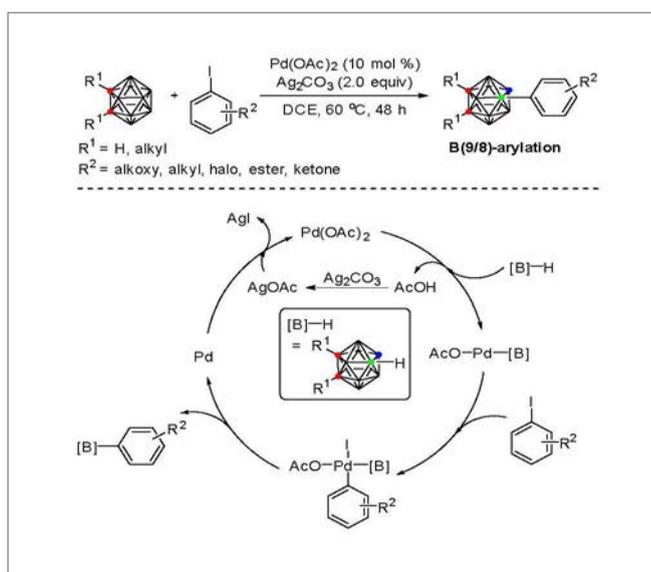


[그림 21] 팔라듐 촉매를 사용한 B(3,6)-알케닐화 반응

3. 친전자성 치환 반응

1) 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-아릴화 반응

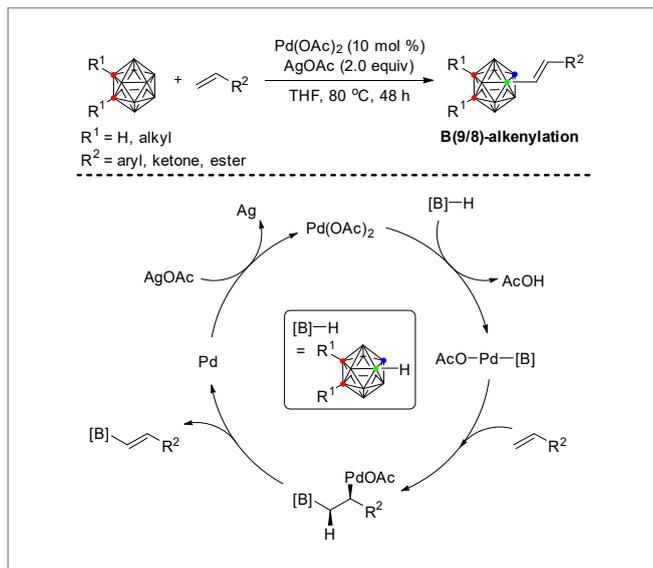
아릴 아이오다이드를 사용한 *o*-카보레인의 선택적 단일 아릴화를 위한 팔라듐 촉매 반응이 개발되었으며, 좋은 수율과 선택성으로 다양한 B(8)/B(9)-아릴화된 *o*-카보레인이 작용기 선택성을 가지고 합성되었다.²³ 팔라듐 이가 촉매에 의한 친전자성 B-H 활성화에 포함된 반응 메커니즘도 제안되었다[그림 22].



[그림 22] 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-아릴화 반응

2) 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-알케닐화 반응

팔라듐 촉매를 사용한 케이지 BH 결합의 Heck 유형 짝지음 반응을 통하여 *o*-카보레인의 B(8) 및 B(9)에 대한 위치 선택적 단일 알켄화 반응이 개발되었다.²⁴ 다양한 B(8)/B(9)-알케닐화된 *o*-카보레인이 다양한 작용기를 가지는 경우에도 높은 수율과 위치 선택성으로 합성되었다. 또한, 팔라듐 2가 촉매에 의한 친전자성 B-H 활성화 반응 메커니즘도 제안되었다[그림 23].



[그림 23] 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-알케닐화 반응

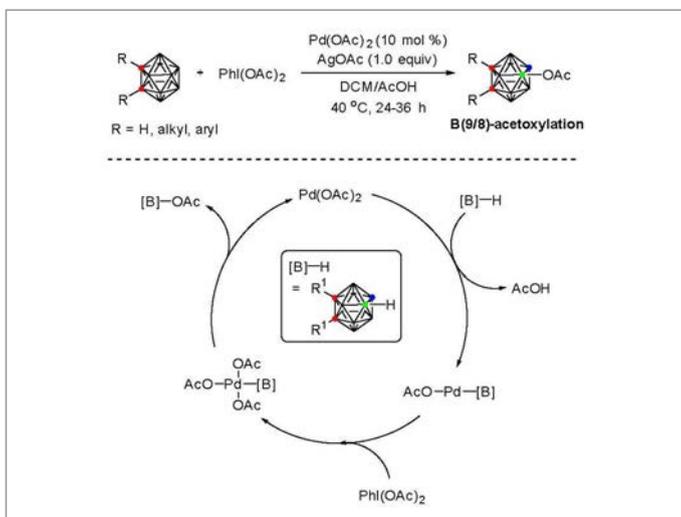
3) 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-아세톡시화 반응

팔라듐 촉매 및 은을 사용하여 *o*-카보레인의 선택적 단일 및 사중아세톡실화 반응이 개발되었다.²⁵ 이를 통해 다양한 작용기를 가지며 단일 및 사중아세톡실화된 *o*-카보레인이 좋은 수율과 선택성으로 합성되었다. B-H 결합의 친전자성 치환에 의한 팔라듐화 및 고리형 팔라듐화 단계가 포함된 반응 메커니즘이 제시되었다[그림 24].

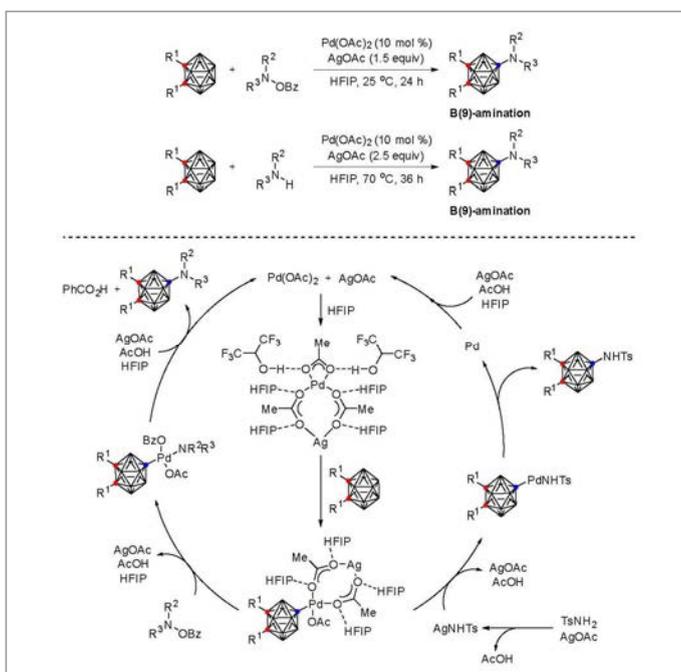
4) 팔라듐 촉매를 사용한 B(9)-아민화 반응

카보레인의 아민화는 유기 및 의약 합성에서 좋은 응용 가능성을 가지고 있다. 그러나 현재 이 변환에 사용되는 방법은 제한적이다. 이 연구에서는 다양한 질소 반응물을 사용하여 플루오로아이소소프로필 알코올(HFIP) 용매에서 팔라듐 2가를 촉매로 사용하여 B(9)-H 아민화 반응을 개발하여 위치 선택적으로 B-N 결합을 형성하는 실용적인 방법을 보고한다.²⁶ 은 염과 HFIP 용매는 이 방법에서 중요한 역할을 한다. 메커니즘 연구에서는 은 염이 루이스산으로 작용하여 PdAg(OAc)₃이라는 이중 이핵 활성 촉매를 형성함으로써 친전자성 팔라듐화 단계를 촉진하는

역할을 한다는 것을 증명하였다. HFIP의 강한 수소 결합 능력과 낮은 친핵성은 팔라듐 2가 촉매의 친전자성을 향상시킨다. 이러한 질소를 포함하는 카보레인들은 새로운 약물의 합성에 있어서 매우 중요하다[그림 25].



[그림 24] 팔라듐 촉매를 사용한 B(8/9)-아세톡시화 반응



[그림 25] 팔라듐 촉매를 사용한 B(9)-아민화 반응

III. 카보레인 작용기화의 쟁점과 전망

이십면체인 카보레인은 탄소-붕소 분자 클러스터의 한 종류로, 벤젠의 3차원 유사체로 인식된다. 3개의 구조 이성질체로 존재하는 카보레인 ($C_2B_{10}H_{12}$)은 상업적으로 이용 가능하기 때문에 많이 연구되고 있다. 이중 *o*-카보레인은 비편재화된 26개의 골격 전자를 가지며 σ -방향족성을 보일뿐만 아니라, 독특한 소수성 분자 표면을 가지는 구형 기하구조를 갖는다. 이러한 전자적 및 구조적 특성으로 인해 카보레인은 다양한 분야에서 유용한 응용성을 가지고 있다. 카보레인은 리간드로서 유기금속 및 배위 화학, 중성자 포획 치료제 및 약리 활성 물질, 초분자 설계, 나노소재, 그리고 광전자학에서 이용된다. 따라서 카보레인의 작용기화를 위해 많은 연구가 이루어졌다. 지난 반세기 동안, 많은 카보레인 유도체가 합성되었는데, 그 중 대부분은 간단한 구조에서 쉽게 수행할 수 있는 약한 산성의 케이지 C-H 결합 ($pK_a \sim 23$)에 의한 케이지 탄소-치환된 카보레인이다. 반면에, 총 10개의 화학적으로 유사한 붕소 꼭짓점들의 위치 선택적인 작용기화는 상대적으로 연구가 이루어지지 않았다.

일반적으로, B-H 결합의 하이드라이드 성격으로 인해, *o*-카보레인은 친전자성 치환 반응을 선호하며, *o*-카보레인 내의 전하 분포 순서에 따라 $B(9,12) > B(8,10) > B(4,5,7,11) > B(3,6)$ 순으로 진행된다. 이와 관련하여, 루이스 산을 매개로 한 친전자성 할로젠화 또는 알킬화 반응은 보통 케이지 B(9,12)-H 결합을 선호하여 일어난다. 반면, 가장 전자적으로 결핍된 B(3,6)-H 결합은 친전자성 치환 반응에서 비활성을 나타낸다. 따라서, 간접적인 방법이 자주 사용되며, *o*-카보레인의 탈붕소화 후 생성된 다이카블라이드를 붕소 할로젠화물과 캐피테이션(capitation) 반응시켜 B(3)-치환된 *o*-카보레인 유도체를 제조하는 방법이 사용된다.

그러나, 전이 금속으로 매개되는 *o*-카보레인의 B(3,6)-작용기화에 대한 연구가 이루어졌으며, 최근 리뷰에서 요약되었다. 전이 금속 촉매에 의한 케이지 B-H 중 수소화 및 이리듐 촉매에 의한 B(3)-H 프로페닐레이션이 Xie 그룹이 전이 금속 촉매를 매개로 하여 선택적 케이지 B-H 작용기화를 위한 일반적인 전략을 제안하기 전에 보고되었다. 이 전략에는 세 가지 방법이 있다: (1) 전자가 풍부한 전이 금속 촉매는 가장 전자가 부족한 B(3,6)-H 결합의 작용기화에 적합하다(두 케이지

탄소에 연결됨); (2) 친전자성인 전이 금속 촉매는 전자가 풍부한 B(8,9,10,12)-H 결합의 작용기화에 사용된다(어떤 케이지 탄소와도 결합되어 있지 않음); 그리고 (3) 전이 금속 촉매와 지향성기의 조합이 B(4,5,7,11)-H 작용기화를 위하여 필요하다(하나의 케이지 탄소에만 결합됨). 이러한 원칙은 *o*-카보레인의 조절된 작용기화를 위한 합성법 개발로 이어졌다.

최근 다양한 카보레인의 작용기화 방법들이 보고되었음에도 불구하고 입체 선택적 측면을 고려한 합성법 개발은 그 어려움으로 인해서 지금까지 두 가지만 보고되었다. 물론, *o*-카보레인의 구조가 구형이기 때문에 카보레인에 입체 선택성을 부여하기가 매우 어려울 것이라 예상된다. Xie 그룹은 최근 카이랄 리간드와 촉매를 이용하여 케이지 카이랄성을 조절하는 방법을 최초로 개발하였다. 또한, 이 그룹에서는 아세트 아미도 그룹을 지향성기로 이용하여 카보레인의 입체 선택적 알켄일화반응을 개발하였다. 지금까지의 카보레인의 반응 개발은 라세믹 버전으로 다양하게 진행되어 왔으나 앞으로는 입체선택적 반응 개발이 중요하게 될 것이라 생각하며 더 나아가 이를 이용한 카보레인을 포함한 생리활성 물질이나, 기능성 유기물질 개발이 주류를 이룰 것이라 전망한다.

더 나아가, 붕소 의약품을 사용하는 붕소중성자포획치료(Boron Neutron Capture Therapy)는 카보레인을 포함한 붕소 의약품을 체내 주입한 후 낮은 에너지의 중성자를 몸에 조사해 치료하는 방법이다. 이 방법은 암세포 내에 선택적으로 축적되는 붕소를 활용하는 것으로 붕소에 중성자를 조사하여 일종의 핵반응 에너지를 이용해 정상세포의 손상없이 암세포만을 파괴하는 방법으로 이론상으로는 완벽에 가까운 암 치료 방법이다. 따라서, 붕소중성자포획치료에 이용되는 효능이 개선된 신규한 카보레인의 합성법 개발도 앞으로 많은 연구가 이루어질 것이라 판단한다.

감사의 글

이 글을 작성하는데 도움을 준 이경섭 군 (강원대학교 화학과)에게 감사를 드립니다.

참고문헌

- (1) Quan, Y.; Xie, Z. Controlled functionalization of *o*-carborane via transition metal catalyzed B-H activation. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3660-3673.
- (2) Qiu, Z.; Xie, Z. A Strategy for Selective Catalytic B-H Functionalization of *o*-Carboranes. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 4065-4079.
- (3) Baek, Y.; Kin, S.; Son, J.-Y.; Lee, K.; Kim, D.; Lee, P. H. Rhodium-Catalyzed Amidation of the Cage B(4)-H Bond in *o*-Carboranes with Dioxazolones by Carboxylic Acid-Assisted B(4)-H Bond Activation. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10418-10425.
- (4) Han, G. U.; Baek, Y.; Lee, K.; Shin, S.; Noh, H. C.; Lee, P. H. Iridium-Catalyzed Cage B(4)-Amidation Reaction of *o*-Carboranes with Dioxazolones: Selective Synthesis of Amidated *o*-Carboranes and Amidated and Methoxycarbonylated *nido*-Carboranes. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 416-420.
- (5) Han, G. U.; Shin, S.; Baek, Y.; Kim, D.; Lee, K.; Kim, J. G.; Lee, P. H. Mechanochemical Iridium(III)-Catalyzed B-Amidation of *o*-Carboranes with Dioxazolones. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8622-8627.
- (6) Yang, H.; Noh, H. C.; Lee, P. H. Ruthenium-Catalyzed Selective B(4)-H Amidation of *o*-Carboranes with Dioxazolones. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e20220630
- (7) Baek, Y.; Cheong, K.; Ko, G. H.; Han, G. U.; Han, S. H.; Kim, D.; Kee, K.; Lee, P. H. Iridium-Catalyzed Cyclative Indenylation and Dienylation through Sequential B(4)-C Bond Formation, Cyclization, and Elimination from *o*-Carboranes and Propargyl Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9890-9895.
- (8) Baek, Y.; Cheong, K.; Kim, D.; Lee, P. H. Selective B(5,8,9)-Triarylation Reaction of *o*-Carboranes through Determination of the Order of Introduction of Aryl Groups into B(4)-Acylamino-*o*-carboranes. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1188-1193.
- (9) Ham, H.; Shin, S.; Ko, G. H.; Han, S. H.; Han, G. U.; Maeng, C.; Kim, T.

- H.; Noh, H. C.; Lee, K.; Kim, H.; Yang, H.; Lee, P. H. Direct and Regioselective Palladium(II)-Catalyzed B(4)-H Monoacyloxylation and B(4,5)-H Diacetoxylation of *o*-Carborane Acids with Phenyliodonium Dicarboxylates. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15153-15163.
- (10) Ko, G. H.; Lee, J. K.; Han, S. H.; Lee, P. H. Rhodium-Catalyzed B(4)-H and B(3)-H Alkylation Reaction of Pyridyl *o*-Carboranes with α -Diazodicarboxylates. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1507-1512.
- (11) Ko, G. H.; Um, K.; Noh, H. C.; Kim, J. Y.; Jeong, H.; Maeng, C.; Han, S. H.; Lee, P. H. Iridium(III)-Catalyzed B(4)-Acylmethylation and B(3,5)-Diacylmethylation from *o*-Carboranes and Sulfoxonium Ylides. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1604-1609.
- (12) Shin, S.; Um, K.; Ko, G. H.; Han, G. U.; Kim, D.; Lee, P. H. Iridium(III)-Catalyzed Regioselective B(4)-H Allenylation of *o*-Carboranes by Ball Milling. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3128-3133.
- (13) Lee, K.; Harper, J. L.; Kim, T. H.; Noh, H. C.; Kim, D.; Cheong, P. H.-Y.; Lee, P. H. Regiodivergent metal-catalyzed B(4)- and C(1)-selenylation of *o*-carboranes. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 643-649.
- (14) Quan, Y.; Xie, Z. Iridium Catalyzed Regioselective Cage Boron Alkenylation of *o*-Carboranes via Direct Cage B-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15513-15516.
- (15) Quan, Y.; Xie, Z. Palladium-Catalyzed Regioselective Diarylation of *o*-Carboranes By Direct Cage B-H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1295-1298.
- (16) Lyu, H.; Quan, Y.; Xie, Z. Transition Metal Catalyzed Direct Amination of the Cage B(4)-H Bond in *o*-Carboranes: Synthesis of Tertiary, Secondary, and Primary *o*-Carboranyl Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12727-12730.
- (17) Cheng, R.; Zhang, J.; Zhang, H.; Qiu, Z.; Xie, Z. Ir-catalyzed enantioselective B-H alkenylation for asymmetric synthesis of chiral-at-cage *o*-carboranes. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 7146-7154.

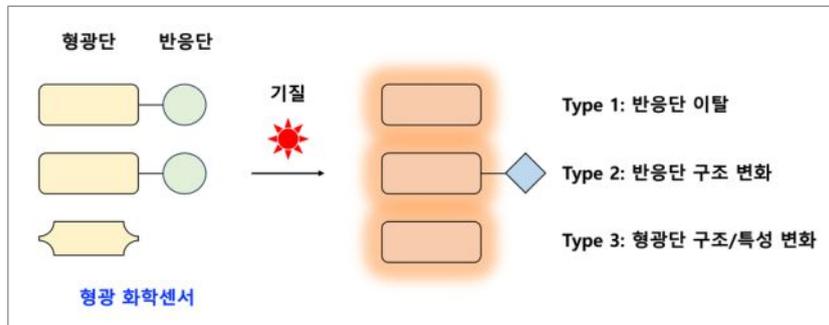
- (18) Zhang, X.; Zheng, H.; Li, J.; Xu, F.; Zhao, J.; Yan, H. Selective Catalytic B-H Arylation of *o*-Carboranyl Aldehydes by a Transient Directing Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14511-14517.
- (19) Cheng, R.; Qiu, Z.; Xie, Z. Iridium-catalysed regioselective borylation of carboranes via direct B-H activation. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14827-14833.
- (20) Cheng, R.; Qiu, Z.; Xie, Z. Iridium-Catalyzed Regioselective B(3)- Alkenylation/ B(3,6)- Dialkenylation of *o*-Carboranes via Direct B-H Activation. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7212-7219.
- (21) Xu, T.-T.; Cao, K.; Zhang, C.-Y.; Wu, J.; Ding, L.-F.; Yang, J. Old Key Opens the Lock in Carborane: The in Situ NHC-Palladium Catalytic System for Selective Arylation of B(3,6)-H Bonds of *o*-Carboranes via B-H Activation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9276-9279.
- (22) Cao, K.; Xu, T.-T.; Wu, J.; Zhang, C.-Y.; Wen, X.-Y.; Yang, J. The in Situ NHC-Palladium Catalyzed Selective Activation of B(3)-H or B(6)-H Bonds of *o*-Carboranes for Hydroboration of Alkynes: An Efficient Approach to Alkenyl-*o*-carboranes. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 1080-1085.
- (23) Cao, K.; Huang, Y.; Yang, J.; Wu, J. Palladium catalyzed selective mono-arylation of *o*-carboranes via B-H activation. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7257-7260.
- (24) Wu, J.; Cao, K.; Xu, T.-T.; Zhang, X.-J.; Jiang, L.; Yang, J.; Huang, Y. Palladium catalyzed regioselective monoalkenylation of *o*-carboranes via Heck type coupling reaction of a cage B-H bond. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 91683-91685.
- (25) Cao, K.; Xu, T.-T.; Wu, J.; Jiang, L.; Yang, J. Palladium catalyzed/silver tuned selective mono-/ tetra-acetoxylation of *o*-carboranes via B-H activation. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11446-11449.
- (26) Ma, Y.-N.; Gao, Y.; Ma, Y.; Wang, Y.; Ren, H.; Chen, X. Palladium-Catalyzed Regioselective B(9)-Amination of *o*-Carboranes and *m*-Carboranes in HFIP with Broad Nitrogen Sources. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8371-8378.

제22장 형광 화학센서 및 광치료연구 동향과 전망

김도경* · 윤주영**

I. 개요

형광 화학센서는 특정 기질 또는 환경에 감응하여 각기 다른 광학적 특징을 보이는 화합물로 정의할 수 있으며, 형광단(발색단) 및 반응단(결합 부위 또는 화학 반응 부위)로 구성된다[그림 1]. 형광 센서가 특정 분석 물질 또는 환경에 비가역적인 화학 반응에 참여하는 경우는 일반적으로 형광 화학량 측정기(fluorescent chemodosimeter)라고 명명하기도 한다.¹⁻⁴



[그림 1] 형광 화학센서 모식도

지난 20년 동안 형광 화학센서와 형광 화학량측정기라는 용어는 상호 교환적으로 사용되었으며 형광 프로브는 특히 생물학적 응용 분야에서 사용될 때 두 이름보다 더 일반적으로 사용된다.¹⁻⁴ 1970년대 후반과 1980년대에 Sousa,⁵ Bousa-Laurent,⁶ de Silva,⁷ Tsien,⁸ Czarnik^{9,10} 등에 의해 크라운(crown) 및 아자크라운 이썬(azacrown ether) 또는 기타 리간드가 형광단에 연결된 형광 화학 센서의 개발에

* 경희대학교 화학과 교수

** 이화여자대학교 화학과 교수

초점을 맞춘 선구적인 조사를 수행되었다. 이러한 화학 센서는 형광 신호에서 발생하는 변화를 통해 선택적 방식으로 금속 이온을 인식하는 특징을 보였다. 대부분의 경우, 리간드와 형광단 사이에 메틸렌(mythelene) 연결체가 통합되었고 형광은 아민 질소 또는 이써(ether) 산소에서 잔여 전자 쌍(lone-pair) 전자를 포함하는 광유도 전자 전달(PET) 소광 프로세스의 존재 또는 부재에 의해 조절되었다. 일반적으로 PET를 차단한 결과 금속 이온이 결합하면 형광 방출이 커지며 이는 킬레이션 강화 형광이라고 불린다. 그 결과 초기 단계에서 화학 센서의 개발은 호스트-게스트, 거대 고리 및 초분자 화학의 발전으로 인해 급성장되었다.¹¹

형광 화학 센서의 범위는 응집 유도 방출(AIE),¹² 2광자 여기 현미경(TPM),¹³ 그리고 최근에는 초고해상도 광자 현미경(SRM)과¹⁴ 같은 광물리적 메커니즘과 새로운 개념의 조합을 바탕으로 지속적으로 확장이 진행되고 있다. 아마도 이 분야에서 가장 극적인 발전은 분석 물질 선택 화학 반응을 기반으로 작동하는 화학량 측정기의 개발에 기인할 수 있다.¹⁵ 이 유형의 형광 센서는 호스트-게스트 화학에 기반한 형광 화학 센서가 가지지 않는 비가역성의 분명한 단점을 가지고 있지만, 종종 표적 분석물에 대해 매우 높은 선택성을 가짐을 특징으로 한다.

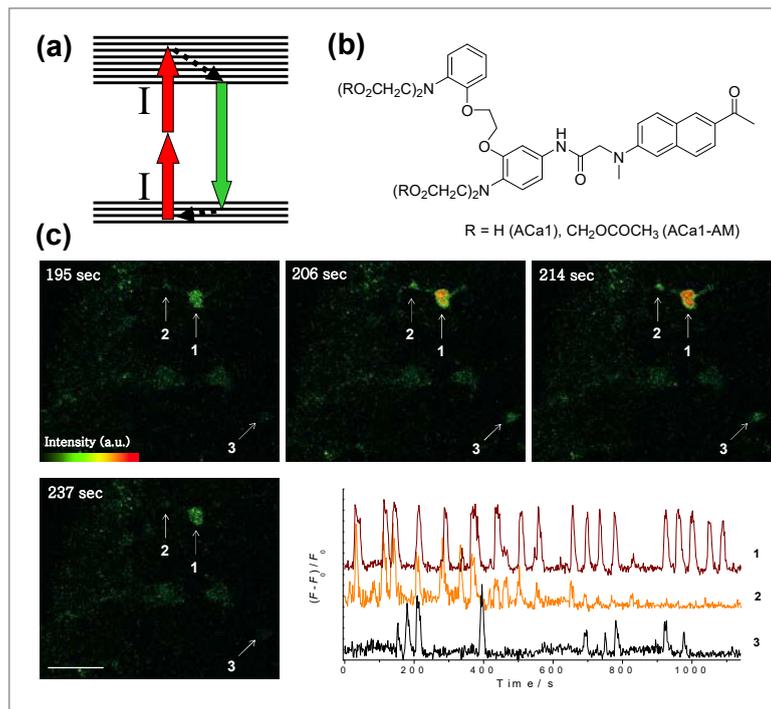
이러한 화학 센서의 역사를 바탕으로 현재 20여 년간 이 주제에 대한 주요 연구 결과들을 살펴보고, 향후 이 분야가 나아가야 할 방향에 대해 논의가 필요하다. 주요 내용은 금속 이온(양이온, 음이온), 반응성 산소종(ROS), 바이오티올, 세포 내 환경, 단백질/효소, 효소 가스과 같은 분석물의 유형별로 구분이 된다. 또한, 분석물 특정 결합 및 반응을 기반으로 센서를 설계하는 데 사용되는 개념에 대해 설명이 동반된다. 다음 챕터에서는 화학 센서 분야 국내 대표적 교수의 연구 업적을 요약해 알아본다.

II. 국내 주요 연구진의 연구 결과

1. 칼슘이온에 가역적으로 감응하는 이광자 형광 표지자 연구¹⁶

칼슘 이온은 다양한 생명 현상에서 신호전달의 이차메신저 혹은 신경전달물질

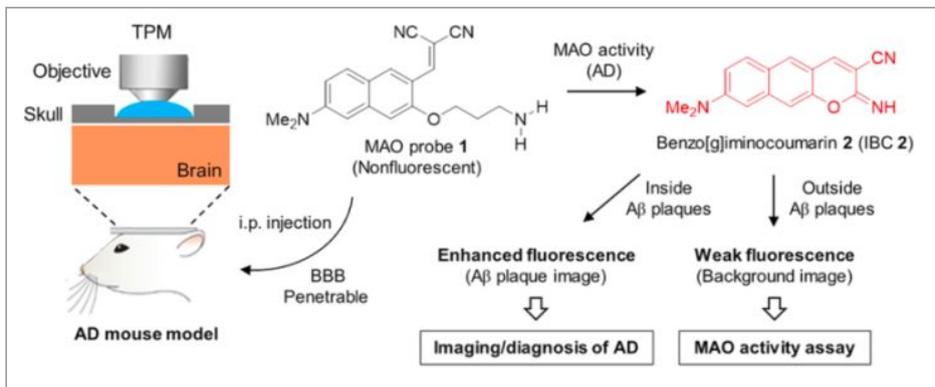
로써 필수적인 역할을 수행한다. 칼슘과 관련된 여러 생리활성과 질병의 기전을 이해하기 위해서는 생체 조직 내부에서 이들의 분포와 농도 변화를 실시간으로 관찰해야 된다. 조봉래 교수 연구실은 살아있는 세포와 뇌 조직의 100 μm 이상의 깊이에서 진행되는 칼슘 웨이브 (wave)를 실시간으로 관찰할 수 있는 이광자 형광 표지자(ACa1)를 합성하였다. 그림 2는 5 μM 의 Aca1-AM으로 염색한 뇌 조직의 hypothalamic area에 존재하는 astrocyte세포에서 진행되는 자발적인 칼슘 웨이브를 170 μm 깊이에서 실시간 동영상으로 찍어 이들의 활성 정도를 분석한 것이다. 이 그림에서 보듯이 칼슘 웨이브는 돌기(2)로부터 몸통(1)으로 진행되며, 다른 세포(3)에서도 칼슘 웨이브가 나타남을 알 수 있다. 본 연구결과는 칼슘이온에 가역적으로 감응하는 이광자 형광 표지자를 합성하여 생체 조직 내부에서 이들의 활성을 실시간 영상으로 분석한 최초의 예시이다.



[그림 2] (a) 이광자 형광의 원리. (b) Aca1의 구조. (c) 쥐의 뇌 조직을 10 μM 의 Aca1-AM으로 염색하여 170 μm 깊이에서 시간별로 찍은 이광자 현미경 이미지와 각 부위에서의 칼슘 웨이브 (wave)¹⁶

2. 알츠하이머병 진단 신규 바이오마커로 모노아민 산화효소 발굴¹⁷

모노아민 산화효소(Monoamine oxidase; MAOs)는 뇌의 신경전달 물질인 아민 화합물들의 항상성에 관여하는데, 이 효소의 활성이 알츠하이머병의 진행에 따라 어떻게 변하는지를 생체 내 형광 영상화를 통해 직접 관찰할 수 있는 형광 분자 프로브를 개발하였다. 안교한 교수 연구실에서는 형광 프로브를 이용하여 살아있는 쥐의 뇌를 이광자 형광 영상화를 통해서 알츠하이머병이 진행됨에 따라서 증가하는 아밀로이드-베타 응집체와 모노아민 산화효소의 활성 사이의 상관관계를 직접적으로 관찰하였으며 그 결과 이 효소의 활성이 알츠하이머병의 진행과 밀접한 상관관계를 가지고 증가함을 최초로 규명할 수 있었다[그림 3]. 이러한 연구 결과로부터 모노아민 산화효소를 알츠하이머병의 진단을 위한 새로운 생체 표지 물질로서 제안하였으며 이 결과는 향후 환자의 혈액 시료를 대상으로 그 상관관계를 규명하는 등, 조기에 알츠하이머병을 조기에 진단 할 수 있는 가능성을 제시하는 것으로서 국내 및 해외 관련 분야 언론의 조명을 받은바 있다.

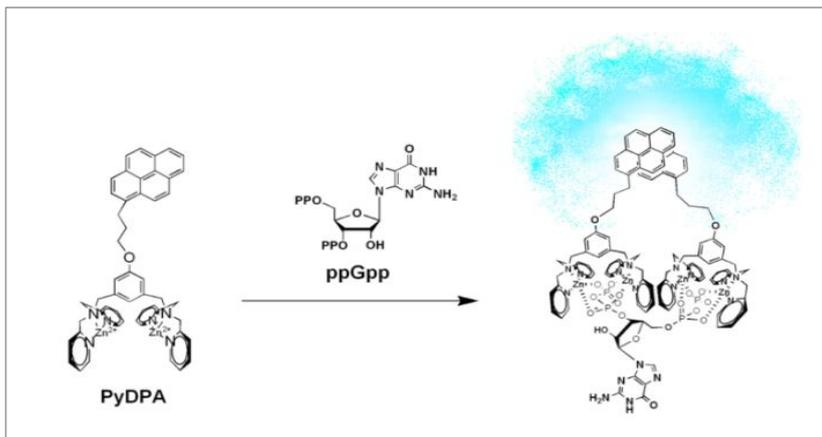


[그림 3] 알츠하이머병 진단 신규 바이오마커로 모노아민 산화효소 발굴 연구의 모식도¹⁷

3. 박테리아 ppGpp를 선택적으로 감지할수 있는 형광센서 개발¹⁸

대장균을 비롯한 박테리아나 식물은 생존 환경에 아미노산이나 글루코스 등의 필수영양물질들이 고갈되는 등의 긴급한 상황에 대비하기 위해 10분 내에 (p)ppGpp

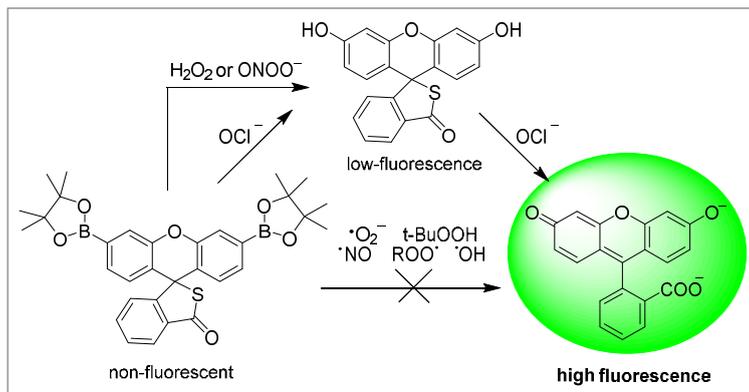
라는 박테리아 신호분자(alarmone)를 수 mM로 합성하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 생성된 ppGpp는 박테리아 내의 많은 생존 메커니즘의 시동을 거는 역할로, 박테리아가 극한의 환경에서도 생존할 수 있게 한다. 이 ppGpp라는 알라몬(alarmone)을 최초로 발견한 과학자는 미국 국립보건원(NIH)의 Michael Cashel 박사이며 Cashel 박사의 1969년도 연구 이후로 최근까지도 ppGpp의 검출은 주로 방사능 동위원소(^{32}P)와 TLC를 이용한 방법이나 혹은 HPLC를 이용한 방법 등으로 검출하였다. 이와 같은 ppGpp 검출방법은, 짧은 시간 안에 급박하게 생성되고 분해되는 ppGpp와 관련된 생물학을 연구하는 데에 큰 장애물로 여겨졌다. 홍콩인 교수 연구실에서는 ppGpp 프로브(PyDPA)가 ppGpp에 2:1로 결합 시 PyDPA에 붙어있는 파이렌(pyrene)이 수용액에서 서로 가까워져 엑시머(excimer) 형광을 형성함으로써 생체 내 인산함유 분자들 중에서 오직 ppGpp만을 선택적으로 검출할 수 있다는 연구 결과를 발표하였다[그림 4]. 이 형광 프로브를 이용하여 박테리아의 용해물(lysate)에서 ppGpp를 형광으로 검출하는데 성공하였으며 ppGpp가 박테리아의 리보솜에서 GDP와 ATP에 의해 합성되는 것을 실시간으로 모니터링 하는데 성공하였다. 이 형광 프로브는 이후로 관련 분야의 생물학 연구에 요긴하게 사용되었다.



[그림 4] 박테리아 ppGpp를 선택적으로 감지할수 있는 형광센서 PyDPA의 작동 원리¹⁸

4. 차아염소산(HOCl)을 선택적으로 이미징 할 수 있는 형광프로브 연구¹⁹

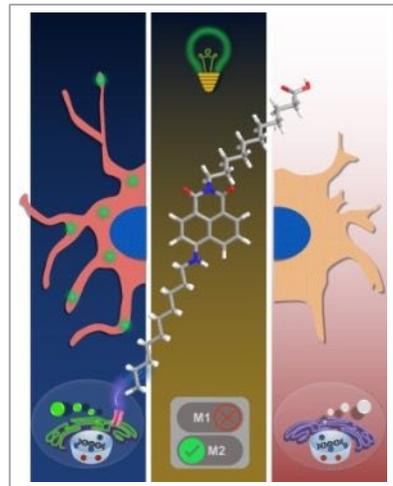
활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROS)의 한 가지인 차아염소산(Hypochlorous Acid, HOCl)은 숙주의 선천성 면역 중 미생물 침입에 대하여 살균 역할을 하지만 대식세포로부터 생성되는 차아염소산 생성 조절에 문제가 있을 경우 차아염소산의 높은 반응성으로 인해 퇴행성 신경 질환과 심혈관 질환, 면역 질환 등을 일으킬 수 있다. 차아염소산은 미엘로페록시다제(myeloperoxidase, MPO)에 의해 과산화수소(hydrogen peroxide, H₂O₂)와 염화이온(Cl⁻)으로부터 염증성 자극이 있을 때 생성이 되어 특히 여러 활성산소종 중 과산화수소 존재 하에서 발생된다. 이러한 차아염소산을 선택적으로 검출이 가능한 형광 프로브 개발이 매우 중요하다.²⁰ 윤주영 교수 연구실에서는 두가지 반응단을 가진 FBS 형광 프로브를 합성하여 다양한 활성산소종 및 활성 질소종 중 차아염소산에 대한 선택성을 관찰하였다. 그림 5와 같이 FBS의 보로네이트(boronate)그룹과 티올락톤(thiolactone)그룹이 차아염소산과 선택적으로 반응하여 플로로세인(fluorescein)을 생성함으로써 녹색 형광을 나타낼 수 있으며 과산화수소 및 과산화질산염(peroxynitrite, ONOO⁻)은 보로네이트와는 반응을 하여 FS를 만들어내지만 티올락톤을 가수분해 시키지는 못하여 형광변화를 보이지 못한다. 본 연구에서는 또한 FBS 프로브를 통해 초파리의 장내에서 세균에 의해 생성되는 차아염소산을 최초로 이미징하였다.



[그림 5] 차아염소산을 선택적으로 감지할수 있는 형광 프로브 FBS의 작동 원리 및 활성 산소종 및 활성 질소종에 대한 선택성¹⁹

5. 대식세포 가소성 모니터링을 구현하는 신규 형광센서 개발²¹

생체의 대식세포는 비활성 대식세포(M0)와 활성화 대식세포로 존재하며 활성화 대식세포의 아류형으로 M1과 M2 대식세포가 있다. 흥미롭게도 활성화 대식세포 M1과 M2는 서로 다른 기능을 가진다. M1 대식세포는 전-염증성(pro-inflammatory) 특징으로 우리 몸의 외부 물질을 공격하는 주요한 역할을 하는 것과 달리 M2 대식세포는 항-염증성(anti-inflammatory) 반응 및 암세포의 성장을 도와주는 역할을 한다. 이와 같은 상반된 성격을 가지고 있음에도 M2 대식세포와 M1 대식세포를 식별할 수 있는 형광 센서는 현재 부재하다. 장영태 교수 연구실에서는 M1 대식세포와 M2 대식세포의 대사 차이에 집중하였고 M2 대식세포에서 M1 대식세포 대비 지방산을 주요 영양체로 소비하는 특징을 확인하였다. 이를 기반으로 지방산 유도체를 지닌 형광 라이브러리를 자체 구축하였다. 80개의 화합물 중 M0, M1 대비 M2에 뛰어난 선택성을 보이는 화합물을 이미징 기반의 스크리닝을 통해 도출하였고, 이를 CDg18으로 명명하였다. CDg18이 지방산 유도체인 것을 감안하여, 지방산 수송체의 발현 정도를 M0, M1, M2 간 단백질과 유전자 레벨에서 확인을 하였고, 이 중 CD36과 SLC27A3가 M2 대식 세포에서 높게 발현됨을 확인하였다. 이에 두 수송체를 제어하는 각각의 억제제를 통해 CDg18의 주 수송체가 SLC27A3임을 확인 후, 유전자 가위 기법을 통해 이를 한번 더 검증하였다. 이와 같은 염색 기작을 통해 M2 대식세포 선택적으로 염색하는 형광 탐침자 CDg18와 본 연구팀에서 보고한 M1 대식세포 특이적 형광 탐침자 CDr17를 이용하여 M2 대식세포를 M1 대식세포로 재프로그래밍 하는 약물로 알려진 HS-1793을 M2 대식세포에 처리, 이를 모니터링 하였다[그림 6]. 이는 CDg18을 이용하여 M2 대식세포의 가소성을 모니터링할 수 있음을 보여주며 이를 통한 M2 대식세포의 재프로그래밍 약물 개발을 위한 표준물질로 이용

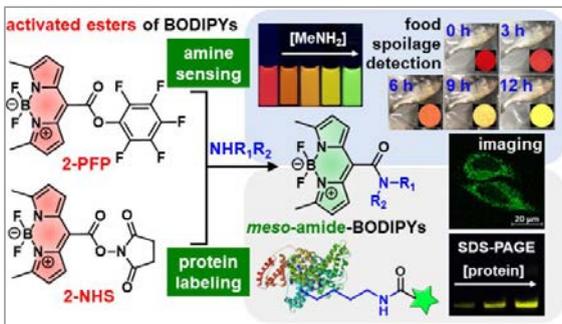


[그림 6] 대식세포 가소성 모니터링을 구현하는 신규 형광센서 개발 연구 모식도²¹

가능함을 시사한다.

6. 보디피 형광체 기반 아민 화합물 감지 프로브 개발 및 응용²²

아민 반응성 형광 프로브(amine-reactive fluorescent probe)는 아민 화합물의 센싱이나 형광 기반의 단백질 표지자(protein labels)로 매우 유용하게 사용될 수 있다. 이러한 형광 프로브로 아민과 높은 반응성을 가지는 이소티오시아네이트(isothiocyanate), N-하이드록시 숙신이미드 에스테르(*N*-hydroxysuccinimidyl(NHS) esters), 혹은 설포닐 클로라이드(sulfonyl chloride) 그룹 등이 형광체에 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 세척 과정을 통해 반응 하지 않은 형광 프로브들을 제거해 주어야 한다. 무엇보다 아민과의 반응성이 높은 활성화된 이러한 작용기들은 아민 뿐 만 아니라 비특이적 가수 분해 반응이나 친핵성이 높은 생체 내 다른 간섭물질과도 쉽게 반응한다는 문제점이 있다. 김영미 교수 연구실에서는 다양한 치환체가 도입된 보디피 (BODIPY) 형광체의 광학적 성질의 연구 결과를 바탕으로, meso 위치의 치환체의 작은 전자적 성질의 변화에도 흡수, 발광, 형광 수율의 큰



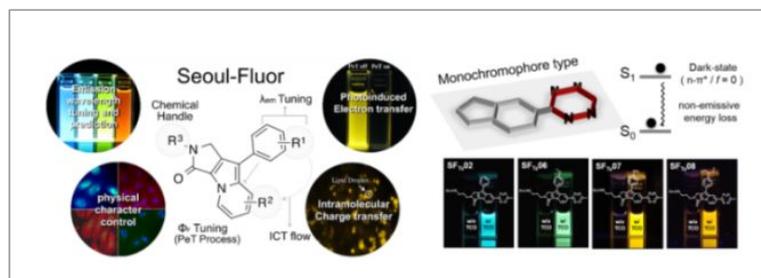
[그림 7] 보디피 형광체 기반 아민 화합물 감지 프로브 개발 및 응용 연구 모식도²²

변화를 일으킬 수 있는 활성화 에스테르 기반의 아민 반응성 형광 켜짐(turn-on) 형광 프로브들 (2-PFP, 2-NHS)을 개발하였다[그림 7]. 또한 형광 켜짐 아민 반응성 형광 프로브로 광범위한 응용 결과들을 보여주었다. 즉 용액 및 종이 스트립 형태로 색 변환과 형광 변색 기반의 (1) 아민 화합물의 센

싱 (2) 암모니아 가스의 누출 감지, (3) 실시간 생선 부패의 모니터링, (4) 용액상에서 특정 아미노산/단백질 정량 분석 (5) 젤 전기 영동 또는 살아있는 세포에서 형광 켜짐 기반의 단백질 표지 및 (6) 형광 이미징 연구를 위한 소기관 특이적 형광체 개발에 형광 켜짐 전구체로 사용 등 다양한 응용 가능성을 입증하였다.

7. 인돌리진 구조 기반 유기 형광 분자단 구축 연구²³

서울플로어(Seoul-Flour)는 2008년 박승범 교수 연구단에서 개발된 인돌리진 구조 기반의 유기형광 분자단이다.²⁴ 서울플로어는 중심 구조를 변환하거나 큰 구조적 변환을 통해서만 형광 방출파장을 조절할 수 있는 기존 형광물질들에 비하여, 인돌리진 중심 구조를 고정하며 각 자리 치환기의 변화만을 통해 가시광 전 영역에 걸친 다양한 형광 파장을 만들 수 있는 유용한 유기형광 골격이다. 각 위치에 대한 치환기의 전기적 효과를 양자 계산을 통해 분석하고, 이를 통해 원하는 파장을 방출할 수 있는 유기형광 분자단으로 발전시킬 수 있었다. 서울플로어는 다양한 형광 프로브와 센서, 분자 디자인법 등에 응용되어왔다[그림 8]. 테트라진(tetrazine)은 생물직교반응(bioorthogonal reaction)에 널리 사용되는 분자이면서도, 테트라진이 부착된 형광분자는 생물직교반응 전에는 형광이 소광되어 있는 특이한 성질을 가지고 있다. 이러한 테트라진을 기반으로 표적과 결합했을 때에만 형광 신호가 증폭되는 형광증폭 생물직교 프로브(fluorogenic bioorthogonal probe)들이 개발되어 왔다. 2017년까지 기존의 분자설계 방법들은 높은 발광증폭효율을 보이긴 했지만, 장파장 영역에서는 형광 증폭효율이 크게 감소하는 문제점을 갖고



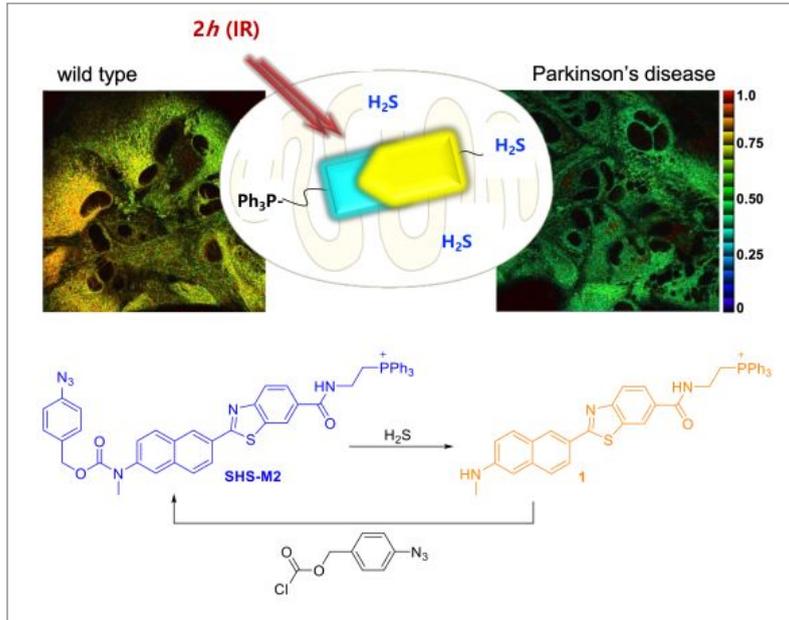
[그림 8] 서울플로어(Seoul-Flour) 형광 프로브 연구 개발의 모식도²³

있었다. 박승범 교수 연구팀에서는 기존의 형광 프로브 디자인 방식이었던 형광체-소광제 구획화 방식(bichromophore type)에서 벗어나 형광체와 테트라진 소광제의 분자단일화 방식(monochromophore type)이라는 새로운 접근방법을 고안하였고, 이를 서울플로어 구조에 접목시켜 형광 파장의 영역에 관계없이 최대 1000배 정도의 높은 효율로 형광 신호를 증폭시킬 수 있는 새로운 형광 증폭 바이오 프로브들을 발굴하였다. 이러한 현상들은 양자계산을 통해 효과적으로 소광 현상을 분석할 수 있었으며, 실제 세포 모델에서도 미세소관 및 미토콘드리아의 형광 이미징을 성공하여 실제 응용 가능성을 보였다.

8. 황화수소 감응 이광자 형광 프로브 개발 및 이의 응용²⁵

생체 조직의 내부 영상에 활용할 수 있는 이광자 프로브의 연구는 다양한 각도로 확장되고 있다. 이광자 프로브를 정밀분석 및 의약학 응용에 활용하기 위해서는 측정 대상 물질과 결합할 때 형광의 파장이 변하고, 두 파장에서의 형광의 세기를 비교함으로써 정량적인 측정이 가능한 비율기반(ratiometry) 프로브로 개조해야 한다. 또한 특정 질환을 조사하기 위해서는 질병과 수반되는 인자에 선택적이고 민감하게 감응하는 프로브를 확보해야 한다. 따라서 질병의 수반인자에 민감하게 감응하는 비율기반 이광자 프로브를 개발하고 이를 사용하여 정상과 질병을 뚜렷하게 구분하는 방법을 확립하는 연구가 필요하다. 김환명 교수 연구실에서는 황화수소(H_2S)에 민감하게 감응하여 형광의 색을 바꾸는 비율기반 이광자 형광 프로브를 개발하였다[그림 9]. 황화수소는 생체 내에서 신호를 전달하는 역할과 함께 산화 스트레스로부터 세포의 여러 기능을 보호하는 역할을 한다. 본 연구에서 개발한 SHS-M2는 세포 내 미토콘드리아 소기관에 선택적으로 위치하고, 황화수소와 선택적으로 감응하여 형광의 색을 푸른색에서 오렌지색으로 변화시킨다. 이를 이용하여 파킨슨 질병(Parkinson's disease, PD)의 모델 쥐(DJ-1 gene knockout mouse)에서 추출한 성상세포(astrocyte)에서 존재하는 황화수소를 비율영상으로 조사하는 방법을 제시하였다. 나아가 SHS-M2를 활용하여 정상 및 파킨슨 모형 쥐의 뇌 조직에서 황화수소 분포를 정밀하게 비교 조사하는데 성공함으로써 파킨슨 질병에 걸린 쥐의 성상세포 내부에 존재하는 황화수소는 정상보다 농도가 낮

은 것을 밝혀내었다. 이와 같은 결과는 이광자 비율기반 프로브가 질환을 연구하는데 매우 효율적으로 사용될 수 있음을 보인다.

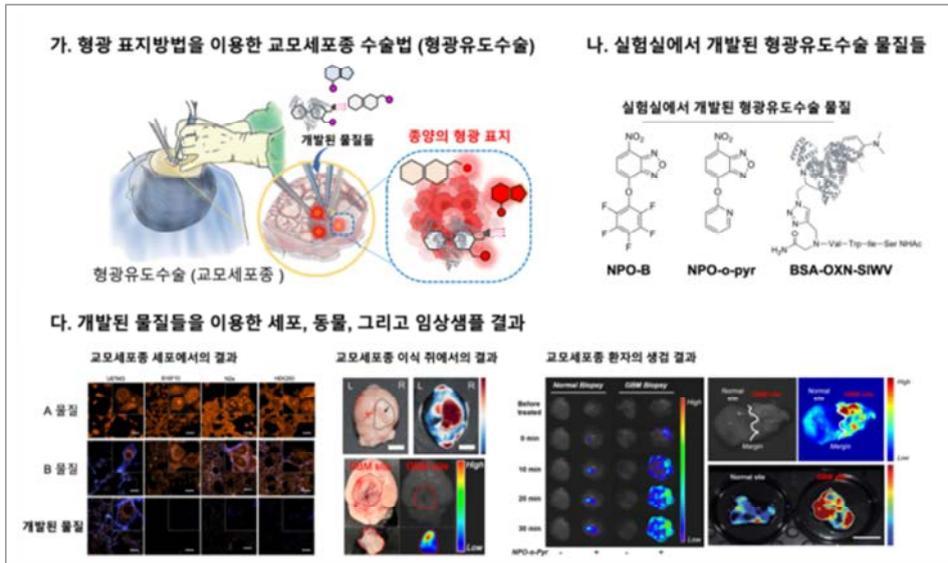


[그림 9] 황화수소 감응 이광자 형광 프로브 개발 및 이의 응용²⁵

9. 형광 프로브를 이용한 형광유도수술 기법 개발²⁶

형광 프로브는 외부의 에너지를 흡수한 들뜬 상태의 분자가 안정된 상태로 돌아올 때 에너지를 형광으로 방출하는 특징을 가진 물질이다. 이는 표적에 대한 높은 민감도와 특이도를 보여주어 시각적으로 표적을 탐지가 필요한 분야에 활용되고 있다. 의료계에서 ‘형광유도수술’ 기법은 형광 프로브를 이용하여 종양을 시각적으로 표지하고 표지된 종양을 절개함으로써 수술 시 제거되기 어려운 종양부분을 확실히 제거하거나, 국소절개를 유도하는 데 활용된다. 이 기법은 현재까지도 정밀절개 및 국소절개가 반드시 필요한 교모세포종 수술에 가장 많이 사용되고 있다. 그러나, 종양의 다형성, 형광 프로브의 비특이적 활성화, 생체 부작용 등의 한계점은 여전히 극복해야 할 과제이다. 김도경 교수 연구실에서는 최근 NPO-B, NPO-o-pyr와 같은 단분자부터 BSA-OXN-SIWV와 같은 펩타이드-단백질 결합체

까지 다양한 형광 프로브들을 개발하였다. 이는 교모세포종에 과발현되어있는 시스테인, 호모시스테인, 그리고 표면수용체들(Caveolin-1, gp60, SPARC)을 표적화하여 종양을 가시화 할 수 있는 형광유도수술 물질로서의 충분한 가능성을 보여주었으며, 세포, 종양-이식 쥐 모델, 그리고 임상샘플 수준에서 확인되었다.



[그림 10] 형광 프로브를 이용한 형광유도수술 기법 개발 연구 모식도²⁶

III. 화학센서의 실증적 응용

1. 형광 유도 수술

암의 외과적 절제술은 여전히 암의 치료에 있어서 가장 큰 비중을 차지하는 중요한 치료 방식이다. 여러 영상학적 진단 및 치료 방법의 발전에도 불구하고 외과적 절제술 자체는 백색광 아래에서 병리를 찾아내는 외과의의 능력에 의존되며, 전체 종양의 15-30 % 정도만 제거 가능하기 때문에 잔여 종양 세포의 존재는 종양 재발과 같은 심각한 부작용을 일으킬 수 있다.

형광 유도 수술은 종양 부위만을 감지할 수 있는 형광체를 이용하여 종양 부위

에 형광을 띄게 만들어 이를 확인하며 종양을 제거하는 수술 방법이다. 이러한 수술 방법은 기존 외과적 수술 후에 남겨지는 종양 부분을 최소화할 수 있으며, 정상 조직에 대한 불필요한 손상을 피함으로써 안전성을 향상시키며 수술 시간을 줄이고 2차 수술의 필요성을 줄일 수 있다는 장점을 가지기 때문에 여러 종양의 외과적 수술에서 활용되고 있으며 특히 종양 세포를 구별하기 어려운 뇌종양 수술 분야에서 가장 많이 활용되고 있다. 이러한 발전과 더불어 형광 유도 수술에 필요한 형광체 개발 또한 지속적으로 수행되고 있지만, 실제 현장에서 사용할 수 있는 물질 종류는 여전히 한정적인 것이 현실이다.

형광 유도 수술의 개발과 함께 형광 유도 수술에 사용되는 형광 탐침자의 개발에 대한 수많은 연구 또한 수행되고 있다.²⁷ 대표적으로 잘 알려진 형광 유도 수술용 형광 탐침자는 현재 FDA의 승인을 받아 임상에서 가장 많이 활용되고 있는 형광 탐침자는 5-아미노레블린산(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)이며 이외에 Indocyanine green, Methylene blue, BLZ-100 (Tozuleristide), Alkylphosphocholine 구조적 유사체 등이 있다.

가장 많이 활용되고 있는 5-ALA는 2007년도에 유럽에서 승인된 것을 시작으로 우리나라에는 2010년에 도입되어 형광 유도 수술에서 활용되고 있으며 매해마다 5-ALA를 이용한 수술 건수는 증가하고 있다. 5-ALA는 헤모글로빈 대사 경로로 생성되는 인체의 천연 대사 산물이며, 경구 투여 시 전구 물질처럼 작용하여 혈액 뇌 장벽(Blood-brain barrier, BBB)을 통과하여 뇌종양 부위에 높은 침투력으로 종양 세포와 주변 침윤성 암 세포에 축적될 수 있다. 이렇게 축적된 5-ALA는 형광 대사물질인 프로토포르피린 IX(Protoporphyrin)로 대사되어 악성 뇌종양 세포 내에서 405 nm 파장의 청색광으로 여기(excitation)된 후 악성 종양 조직의 적색 형광 시각화를 야기한다. 이렇게 적색 형광 시각화를 통하여 형광 유도 수술에서 종양 부위만을 선택적으로 감지하여 해당 부분을 절개하는 방법으로 수술은 진행된다. 하지만 이러한 형광이 완벽하게 종양 부위만을 보이는 것이 아니며, 여러 부작용 또한 보고되고 있기 때문에 보다 나은 형광 유도 수술용 형광 탐침자의 개발은 필요 불가결한 부분이다.

이미 이러한 형광 유도 수술은 뇌종양을 포함하여 다양한 종양의 수술에 활용되고 있다. 특히 5-ALA는 가장 많이 활용되고 있는 형광 탐침자로서 교모세포종

의 완전 절제율을 43 %에서 80 %로 향상시킬 수 있다고 보고되었으며, 환자의 전체 생존기간을 14개월에서 24개월로 향상시켰다고 보고되었다. 하지만 5-ALA의 부작용은 경구 투여 후 일시적인 구토감을 포함하여 심각하게는 간독성과 저혈압과 같은 심혈관 질환을 유발할 수 있으며 심하면 사망에 이를 수 있다. 따라서 새로이 개발되는 형광 유도 수술용 형광 탐침자는 이러한 독성 문제를 최소한으로 줄일 수 있어야 하며, 수술 중 사용하는 것이기 때문에 환자에게 투여하는 방법이 아닌 직접적으로 수술 부위에 분무한 뒤 빠른 시간 내에 반응이 일어나는 물질을 개발하는 것이 필요하다. 형광 유도 수술은 직접적으로 수술을 하는 의료진에게도 보다 나은 수술 방법이며 환자에게 보다 더 나은 예후를 예측할 수 있게 함으로 더욱 각광받을 분야이다. 의약품의 조건에는 안전성, 안정성, 유효성이 포함된다. 하지만 대부분의 개발에는 안정성과 유효성은 심도있게 검증하지만 안전성에 대한 부분은 결핍되어 있는 부분이 많다. 앞으로 새로이 개발되어야 할 형광 탐침자는 기존의 형광 탐침자의 높은 선택성, 민감도, 빠른 반응 시간이라는 특성은 보유한 채 생체 내에서 안전하게 작용할 수 있게끔 독성 문제를 해결해야 할 필요가 있다.

2. 광역학 치료

광역학 치료(Photodynamic Therapy, PDT)는 광감작제(photosensitizer, PS)와 빛을 이용한 질병 치료법이다.²⁸ 질병을 치료하는데 빛을 사용한 기록은 수천 년 전에 시작되었으며, 소랄렌 및 소랄렌 유도체는 식물(*Psoralea corylifolia* 및 *Ammi majus*)과 라임, 무화과, 파스닙 및 특정 균류와 같은 기타 식물에서 발견된다. 솔라렌은 감광제이며 BC 1200~2000년에 이집트와 인도에서 피부병을 치료하기 위해 햇빛과 함께 사용되었다. 고대 이집트인과 인도인들은 식물 추출물을 피부에 바르거나 경구로 섭취한 후 햇빛에 노출시켜 백반증의 재색소를 유도했다.²⁹

이후 1898년 독일 뮌헨에서 의대생이던 Oscar Raab이 acridine dye를 실험하던 중 acridine red에 착색된 짙은 벌레가 빛에 노출되어 죽게 되는 것을 발견한 후, 1904년 그의 스승인 Von Tapeiner에 의해 광과민 반응에 산소가 필요하게 됨을 알게 되었고, 최초로 “Photodynamic action (광역동 작용)”이라는 용어를 사용하게

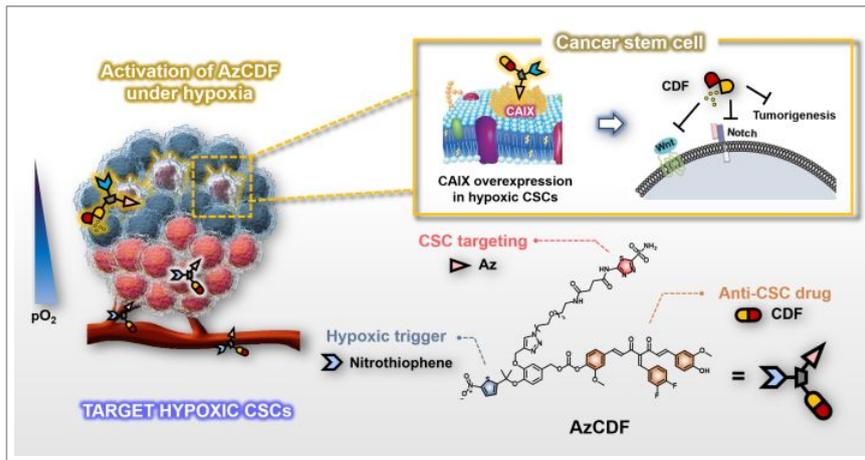
되었다. 1978년 Thomas Dougherty 등에 의해 기존의 치료에 반응하지 않던 피부 악성 종양환자 25명에 대해 처음으로 시도 되었으며, 광역동 치료는 1980년대부터 본격적으로 연구되어 1990년대 들어 캐나다, 독일, 일본 등에서 임상시술이 승인된 이래 전임상적(Preclinical) 및 임상적(clinical)인 문제점들이 학제간의 활발한 교류와 협력에 힘입어 대부분 명확히 밝혀져, 현재 광역동 치료법이 새로운 임상적 치료와 진단적 방법으로 여러 분야에서 그 유용성은 대단히 큰 것으로 평가되고 있다.

미국의 FDA가 Porfimer sodium을 1996년 1월에 식도암 치료 허가를, 1997년 9월에는 초기 폐암치료에 대해 승인받았다. 1996년 초 통계에 의하면 약 32개국에서 3000건 정도의 광역동 치료를 시행하였고, 광역동 치료는 수술 후 기능적, 미용적 결함을 최소화 할 수 있고 내시경을 통하여 레이저를 전달할 수 있어 폐암, 식도암, 대장암, 위장암, 방광암, 두경부암, 자궁암 등에 광역동 치료법을 이용할 수 있다.³⁰

1) 저산소 암줄기세포 타겟 플랫폼 개발 연구³¹

대부분의 암세포는 산화적 스트레스를 겪고 있고, 특히 암줄기세포는 종양 내 산소가 고갈된 저산소 영역에 많이 분포하고 있는 것으로 알려져 있다. 저산소증과 저산소성인자(Hypoxia-inducible Factors, HIF)는 줄기세포의 줄기세포능을 유지하는데 중요한 조절인자로 알려져 있다. 흥미롭게도, 고형 종양 조직은 높은 수준의 세포 이질성을 가지며, 폐색된 혈관과 그 중심부에서 저산소증의 특징을 가진다. 그 결과, 저산소증과 HIF는 줄기세포가 암조직 내에서 살아남아 줄기세포능 유지를 가능하게 해주는 중요한 요소인 것으로 알려져있다. 따라서, 암조직 내에서 증가된 산화 스트레스 조건으로 약물이 활성화되어 암세포를 사멸시키고, 저산소 조건에서 암줄기세포를 제거할 수 새로운 약물전달시스템의 개발이 시급하다. 그러나 암줄기세포와 줄기세포는 비슷한 형질을 가지기 때문에 이러한 방식의 치료법은 암 줄기 세포 뿐만 아니라 정상 줄기 세포에서도 강한 독성을 나타낸다는 문제점이 나타났다. 따라서, 암세포와 암줄기세포를 동시에 효과적으로 사멸시키는 다분자 테라노스틱(Theranostic) 표적항암물질이라는 기술은 기존 항암제의 약

물저항성과 부작용을 동시에 극복할 수 있는 새로운 페리다임을 제시할 수 있다. 이러한 연구목표로 김종승 교수는 CAIX 저해제에 의한 암줄기세포 선택성으로 인해 저산소의 정상세포에서는 활성화 되지 않으며 오직 저산소의 CAIX 과발현 암세포에서만 활성화가 되어 정상세포를 공격하여 생기는 약물 부작용의 가능성을 크게 줄였으며 나노물 농도에서도 높은 효과로 인해 적은 양을 투여하더라도 원하는 항암효과 및 재발 억제효과를 보일 수 있는 약물전달시스템 플랫폼 AzCDF를 개발하였다[그림 11]. CD133+ 유방암 줄기세포의 줄기세포성 및 전이성을 나노물농도의 저농도에서 효과적으로 억제시킴을 확인하였고 이중이식 동물 모델에서 암의 성장 및 암세포 형성 능력을 억제함을 확인하였다. 본 연구를 통해 암의 재발을 막기 위한 암줄기세포 표적 약물전달시스템 및 암줄기세포 제거 전략에 대한 초석을 다지는데 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

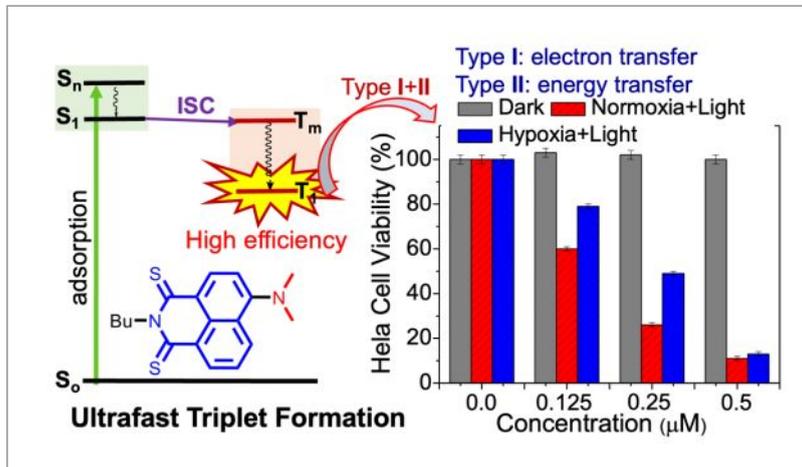


[그림 11] 저산소 암줄기세포 타겟 플랫폼 개발 연구 모식도³¹

2) 중원자가 포함되지 않은 새로운 광역학 치료제 개발³²

윤주영 교수 연구실에서는 기존의 중원자포함 광역학 치료제들의 문제점들을 극복하고자 나프탈이미드의 카르보닐 산소를 황원자로 치환을 하고 강력한 전자주개 그룹을 도입한 MANI-S를 합성하고 이 화합물을 중원자가 포함되어 있지 않은 새로운 광역학 치료제로 발표하였다[그림 12]. 특히 MANI-S의 경우 형광은 거

의 소광되는 반면 활성산소종의 발생효율 (Φ_{Δ})이 약 ~ 1.00 에 가까운 아주 뛰어난 발생효율을 보였으며 이는 이론 계산 등으로 LUMO-HOMO 에너지 차이가 감소하여 단일항 여기 상태(singlet excited state)에서 삼중항 여기 상태(triplet excited state)로 계간교차(intersystem crossing; ISC) 과정이 촉진되는 것으로 설명되었다. 특히 활성산소종 발생 메커니즘으로 세포막 또는 분자와 직접 반응하여 전자를 끌어냄으로써 초과산화물 음이온 라디칼 ($O_2^{\cdot-}$)을 형성하거나 전자 또는 수소 원자를 전달하여 히드록실 라디칼($OH\cdot$) 및/또는 과산화물 라디칼($OOH\cdot$)을 형성하여 자유 라디칼을 발생시키는 type I 광역학 반응 및 기질에 직접 에너지를 전달하여 단일항 산소(1O_2)를 발생시키는 Type II 광역학 반응이 있으며 통상 저산소(hypoxia) 상태인 종양에서는 type I 광역학 치료제의 효과가 더 큰 것으로 알려져 있다. MANI-S의 경우 type I과 type II 두 가지 메커니즘에 의해 활성산소종을 생성하여 암세포에 대한 뛰어난 광열치료 효과를 확인하였으며 수용액에서 MANI-S 화합물이 자기조립 나노구조체를 형성하면서 활성산소종 발생이 억제되고 암세포 내에서 광역학치료 효과가 극대화되어 활성조절이 가능한 광역학 치료제의 가능성을 보였다고 판단된다.



[그림 12] 중원자가 포함되지 않은 새로운 광역학 치료제 연구 모식도³²

3. 체외진단 키트

화학센서는 질병 특이적 바이오마커와 감응하여 형광 변화를 동반할 수 있다. 이는, 체액 내 소량 존재하는 바이오마커와 선택적으로 감응해 질병의 진단에 활용될 수 있음을 뜻한다.³³ 인간의 침, 소변, 뇌척수액, 혈액 등에는 다양한 질병 바이오마커가 필수적으로 동반되며, 이는 기존 고가의 장비와 숙련된 전문가가 수행해야 할 진단 과정을 비교적 저렴하고 빠른 시간에 단순히 화학센서가 보이는 형광 변화를 관찰하는 것으로도 진단에 활용 가능하다는 것을 의미한다.

최근 다양한 형광센서를 활용한 혈액-기반 암 진단, 혈액-기반 퇴행성 뇌질환 진단, 소변-기반 자궁경부암 진단 등이 보고되고 있으며, 이와 관련된 임상학적 결과 도출을 통해 그 활용 가능성이 보다 주목받고 있다. 화학센서가 가지는 바이오마커에 대한 높은 민감도와 선택성은, 기존 기술로 구현하지 못한 단점들을 극복하여 새로운 진단 시장에서의 전략을 제시하고 있다. 이러한 기술은 향후 화학센서의 고도화와 맞물려 다양한 신산업을 창출하고 관련 인력을 배출함으로써 교육 체계 변경에도 기여할 것이라 기대된다.

IV. 현 문제점 및 발전방향

1970년대 후반과 1980년대의 선구적인 연구 이후 형광 화학 센서는 전세계적으로 큰 주목을 받는 연구 분야였다. 분자 인식 및 초분자 화학의 발전은 이러한 화학 센서의 초기 개발에 큰 영향을 미쳤다. 이 분야에 대한 연구의 초기 단계 이후, 보론산(boronic acid) 그룹에 의한 당류의 인식은 James 그룹에 의해 활용되었다.³⁴ 또한, Lippard 그룹은 생물학적 응용이 있는 Zn^{2+} 선택적 형광 화학 센서의 개발을 보고하였다.³⁵ Nagano 그룹은 또한 효소용 센서와³⁶ BODIPY 기반 형광 화학 센서를 보고했으며 분자 논리 게이트에 대한 응용 프로그램은 de Silva 그룹과³⁷ Akkaya 그룹³⁸ 등에서 개발되었다.

1997년에 Czarnik 그룹이 Cu^{2+} 에 결합하는 히드라진 부분을 포함하는 로다민 유도체를 개발함으로써 주요한 기여가 이루어졌다.³⁹ 이 연구자들은 Cu^{2+} 복합체의

가수분해가 개환을 유도하여 큰 형광 향상을 가져온다는 것을 발견했다. 이것은 유기 화학자들이 다양한 유기 반응이 형광 변화를 촉진하는 화학량 측정기 연구를 시작한 출발점이라고 할 수 있다. 예를 들어 Koide는 Hg^{2+} 및 Pd^{2+} 에 대한 반응 기반 화학 센서의 몇 가지 예를 보고했다.^{40, 41} 또한 Chang은 보론산/에스테르 산화 공정을 기반으로 한 H_2O_2 선택적 화학 센서 개발에 대한 선구적인 작업을 보고했다.⁴² 그 이후로 Tang은 다양한 신호 단위와 응집유도 형광(AIE)의 새로운 메커니즘에 대해 적극적으로 연구가 수행되었다.⁴³ 이광자현미경(TPM)은 깊은 침투의 이점 때문에 특히 조직 이미징을 위한 강력한 도구가 되었으며, 2000년 초반 Webb에 의해 현미경이 개발된 이후 현재까지도 다양한 분야에 활용되고 있다.⁴⁴

우리는 형광 화학 센서 개발에서 이루어진 이전 및 현재의 발전이 새로운 표적 분석물에 대한 접근 방식을 고안하거나 질병 진단을 위한 추가 활동을 자극할 것이라고 믿는다. 새로운 화학 센서를 설계하는 것은 어려운 과정이지만 화학자와 생물학자/의학자 간의 학제 간 협력이 이 분야의 발전을 촉진할 것이라고 믿는다. 우수한 양자 수율, 높은 광안정성, 수용액 상에서의 효율, 깊은 침투를 위한 NIR 방출 등과 같은 우수한 광물리적 특성을 나타낼 수 있는 새로운 형광체는 유기 화학자와 재료 화학자의 공동 협력에 의해 개발 가능하다. 특정 분석 물질에 대한 새로운 결합 부위와 새로운 반응 부위는 새로운 형광 화학 센서 개발에 중요한 측면이 될 것이다.

또한, 생물학적 종에 대한 형광 화학 센서는 약물 전달 및 광역학 요법에 대한 연구와 결합될 수 있다. 이전에 형광 화학 센서에 사용된 표적 감지 moiety는 현재 생체 내에서 활성화되는 약물 전달 시스템 및 광감응제에 사용되고 있다. 최근에는 프탈로시아닌 기반의 활성화 가능한 감광제에 대해 형광 및 일중항 산소 생성을 제어할 수 있는 “one for all” 개념이 보고되고 있다.⁴⁵ 더불어, 우리는 형광 화학 센서를 적용하여 현재까지 해결하기 어려웠던 환경적 문제 개선이나 관리, 건강 증진 문제를 해결할 수 있을 것이라 기대한다. 결과적으로 우리는 형광 화학 센서가 화학, 생물학, 화학 생물학, 의료 및 재료 과학 분야의 향후 연구에서 핵심적인 역할을 할 것이라고 생각한다.

감사의 글

도움을 주신 안교한, 홍종인, 김종승, 김영미, 장영태, 박승범, 김환명 교수님께 감사를 드립니다.

참고문헌

- (1) Wu, D; Sedgwick, A. C.; Gunnlaugsson, T.; Akkaya, E. U.; Yoon, J.; James, T. D. Fluorescent Chemosensors: the past, present and future. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7105-7123.
- (2) De Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. Signaling Recognition Events with Fluorescent Sensors and Switches. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
- (3) Kwon, N.; Hu, Y.; Yoon J. Fluorescent Chemosensors for various analytes including reactive oxygen species, biothiol, metal ions and toxic gases. *ACS Omega*, **2018**, *3*, 13731-13751.
- (4) Nair, R. R.; An, J. M.; Kim, J.; Kim, D. Review: Recent Progress in Fluorescent Molecular System for the Detection of Disease-related Biomarkers in Biofluids, *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *494*, 215336.
- (5) Sousa, L. R.; Larson, J. M. Crown Ether Model Systems for the Study of Photoexcited State Response to Geometrically Oriented Perturbers. The Effect of Alkali Metal Ions on Emission from Naphthalene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 307-310.
- (6) Konopelski, J. P.; Kotzyba-Hibert, F.; Lehn, J. M.; Desvergne, J. P.; Fagès, F.; Castellan, A.; Bouas-Laurent, H. Synthesis, Cation Binding, and Photophysical Properties of Macrobicyclic Anthraceno-Cryptands. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *0*, 433-436.
- (7) De Silva, A. P.; De Silva, S. A. Fluorescent Signaling Crown Ethers - Switching

- on of Fluorescence By Alkali-Metal Ion Recognition and Binding Insitu. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 0, 1709-1710.
- (8) Grynkiewicz, G.; Poenie, M.; Tsien, R. Y. A New Generation of Ca^{2+} Indicators with Greatly Improved Fluorescence Properties. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 3440-3450.
- (9) Huston, M. E.; Haider, K. W.; Czarnik, A. W. Chelation Enhanced Fluorescence in 9,10-Bis[[2-(Dimethylamino)Ethyl]Methylamino]Methyl]Anthracene. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4460-4462.
- (10) Yoon, J.; Czarnik, A. W. Fluorescent Chemosensors of Carbohydrates. A Means of Chemically Communicating the Binding of Polyols in Water Based on Chelation-Enhanced Quenching *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5874-5875.
- (11) Li, J.; Yim, D.; Jang, W. D.; Yoon, J. Recent Progress in the Design and Applications of Fluorescence Probes Containing Crown Ethers. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2437-2458.
- (12) Duo, Y.; Luo, G.; Zhang, W.; Wang, R.; Xiao, G. G.; Li, Z.; Li, X.; Chen, M.; Yoon, J.; Tang, B. Z. Noncancerous disease-targeting AIEgens. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52, 1024-1067.
- (13) Kim, H. M.; Cho, B. R. Small-Molecule Two-Photon Probes for Bioimaging Applications. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5014-5055.
- (14) Betzig, E.; Patterson, G. H.; Sougrat, R.; Lindwasser, O. W.; Olenych, S.; Bonifacio, J. S.; Davidson, M. W.; Lippincott-Schwartz, J.; Hess, H. F. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science*, **2006**, 313, 1642-1645.
- (15) Yan, J.; Lee, S.; Zhang, A.; Yoon, J. Self-Immolative Colorimetric, Fluorescent and Chemiluminescent Chemosensors. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6900-6916.
- (16) Kim, H. M.; Kim, B. R.; Hong, J. H.; Park, J.-S.; Lee, K. J.; Cho, B. R. A Two-Photon Fluorescent Probe for Calcium Waves in Live Tissue. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7445-7448.
- (17) Kim, D.; Baik, S. H.; Kang, S.; Cho, S. W.; Bae, J.; Cha, M.-Y.; Sailor, M.

- J.; Mook-Jung, I.; Ahn, K. Close Correlation of Monoamine Oxidase Activity with Progress of Alzheimer's Disease in Mice, Observed by in Vivo Two-Photon Imaging. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 956-975.
- (18) Rhee, H.-W.; Lee, C.-R.; Cho, S.-H.; Song, M.-R.; Cashel, M.; Choy, H. E.; Seok, Y.-J.; Hong, J.-I. Selective Fluorescent Chemosensor for the Bacterial Alarmone (p)ppGpp. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 784-785.
- (19) Xu, Q.; Lee, K.-A.; Lee, S.; Lee, K. M.; Lee, W.-J.; Yoon, J. A Highly Specific Fluorescent Probe for Hypochlorous Acid and Its Application in Imaging Microbe-Induced HOCl Production. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9944-9949.
- (20) Wu, D.; Chen, L.; Xu, Q.; Chen, X.; Yoon, J. Design Principles, Sensing Mechanisms and Applications of Highly Specific Fluorescent Probes for HOCl/OCl⁻. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2158-2168.
- (21) Cho, H.; Kwon, H.-Y.; Lee, S. H.; Lee, H.-G.; Kang, N.-Y.; Chang, Y.-T. Development of a Fluorescent Probe for M2 Macrophages via Gating-Oriented Live-Cell Distinction. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 2951-2957.
- (22) Jeon, S.; Kim, T.-I.; Jin, H.; Lee, U.; Bae, J.; Bouffard, J.; Kim, Y. Amine-Reactive Activated Esters of meso-CarboxyBODIPY: Fluorogenic Assays and Labeling of Amines, Amino Acids, and Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9231-9239.
- (23) Lee, Y.; Cho, W.; Sung, J.; Kim, E.; Park, S. B. Monochromophoric Design Strategy for Tetrazine-Based Colorful Bioorthogonal Probes with a Single Fluorescent Core Skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 974-983.
- (24) Kim, E.; Lee, Y.; Lee, S.; Park, S. B. Discovery, Understanding, and Bioapplication of Organic Fluorophore: A Case Study with an Indolizine-Based Novel Fluorophore, Seoul-Fluor. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 538-547.
- (25) Bae, S. K.; Heo, C. H.; Choi, D. J.; Sen, D.; Joe, E.-H.; Cho, B. R.; Kim, H. M. A Ratiometric Two-Photon Fluorescent Probe Reveals Reduction in Mitochondrial H₂S Production in Parkinson's Disease Gene Knockout Astrocytes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9915-9923.

- (26) Kim, Y.; Kim, J.; An, J. M.; Park, C.-K.; Kim, D. All-Nontoxic Fluorescent Probe for Biothiols and Its Clinical Applications for Real-Time Glioblastoma Visualization. *ACS Sens.* **2023**, *8*, 1723-1732.
- (27) Wu, X.; Wang, R.; Kwon, N.; Ma, H.; Yoon, J. Activatable Fluorescent Probes for In Situ Imaging of Enzymes. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 450-463.
- (28) Pham, T. C.; Nguyen, V.-N.; Choi, Y.; Lee, S.; Yoon, J. Recent strategies to develop innovative photosensitizers for enhanced photodynamic therapy. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13454-13619.
- (29) Celli, J. P.; Spring, B. Q.; Rizvi, I.; Evans, C. L.; Samkoe, K. S.; Verma, S.; Pogue, B. W.; Hasan, T. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2795-2838.
- (30) Li, X.; Lovell, J. F.; Yoon, J.; Chen, X. Clinical Development and Potential of Photothermal and Photodynamic Cancer Therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2020**, *17*, 657-674.
- (31) Kim, J. H.; Verwilst, P.; Won, M.; Lee, J.; Sessler, J. L.; Han, J.; Kim, J. S. A Small Molecule Strategy for Targeting Cancer Stem Cells in Hypoxic Microenvironments and Preventing Tumorigenesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14115-14124.
- (32) Nguyen, V.-N.; Qi, S.; Kim, S.; Kwon, N.; Kim, G.; Yim, Y.; Park, S.; Yoon, J. An Emerging Molecular Design Approach to Heavy-Atom-Free Photosensitizers for Enhanced Photodynamic Therapy under Hypoxia. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16243-16248.
- (33) He, X.-P.; Hu, X.-L.; James, T. D.; Yoon, J.; Tian, H. Multiplexed photoluminescent sensors: Towards improved disease diagnostics. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6687-6696.
- (34) Wang, K.; Zhang, R.; Zhao, X.; Ma, Y.; Ren, L.; Ren, Y.; Chen, G.; Ye, D.; Wu, J.; Hu, X.; Guo, Y.; Xi, R.; Meng, M.; Yao, Q.; Li, P.; Chen, Q.; James, T. D. Reversible Recognition-Based Boronic Acid Probes for Glucose Detection in Live Cells and Zebrafish. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8408-8416.

- (35) Burdette, S. C.; Walkup, G. K.; Spingler, B.; Tsien, R. Y.; Lippard, S. J. Fluorescent Sensors for Zn^{2+} Based on a Fluorescein Platform: Synthesis, Properties and Intracellular Distribution. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7831-7841.
- (36) Kawaguchi, M.; Okabe, T.; Okudaira, S.; Hanaoka, K.; Fujikawa, Y.; Terai, T.; Komatsu, T.; Kojima, H.; Aoki, J.; Nagano, T. Fluorescence Probe for Lysophospholipase C/NPP6 Activity and a Potent NPP6 Inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12021-12030.
- (37) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; McCoy, C. P. A molecular photoionic AND gate based on fluorescent signalling. *Nature*, **1993**, *364*, 42-44.
- (38) Cakmak, S. E.; Kolemen, S.; Gunnlaugsson, T.; James, T. D.; Yoon, J.; Akkaya, E. U. Molecular logic gates: the past, present and future. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2228-2248.
- (39) Dujols, V.; Ford, F.; Czarnik, A. W. A long-wavelength fluorescent chemodosimeter selective for Cu (II) ion in water. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7386-7387.
- (40) Song, F.; Watanabe, S.; Floreancig, P. E.; Koide, K. Oxidation-Resistant Fluorogenic Probe for Mercury Based on Alkyne Oxymercuration. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16460-16461.
- (41) Garner, A. L.; Koide, K. Oxidation State-Specific Fluorescent Method for Palladium(II) and Platinum(IV) Based on the Catalyzed Aromatic Claisen Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16472-16473.
- (42) Chang, M. C. Y.; Pralle, A.; Isacoff, E. Y.; Chang, C. J. A selective, cell-permeable optical probe for hydrogen peroxide in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15392-15393.
- (43) Qian, J.; Tang, B. Z. AIE Luminogens for Bioimaging and Theranostics: from Organelles to Animals. *Chem*, **2017**, *3*, 56-91.
- (44) Juvekar, V.; Park, S. J.; Yoon, J.; Kim, H. M. Recent progress in the two-photon fluorescent probes for metal ions. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *427*, 213574.
- (45) Li, X.; Kim, C-y.; Lee, S.; Lee, D.; Chung, H.-M.; Kim, G.; Heo, S.-H.; Kim,

C.; Hong, K. S.; Yoon, J. Nanostructured Phthalocyanine Assemblies with Protein-Driven Switchable Photoactivities for Biophotonic Imaging and Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10880-10886.

제23장 화학생물학의 동향과 전망

박승범*

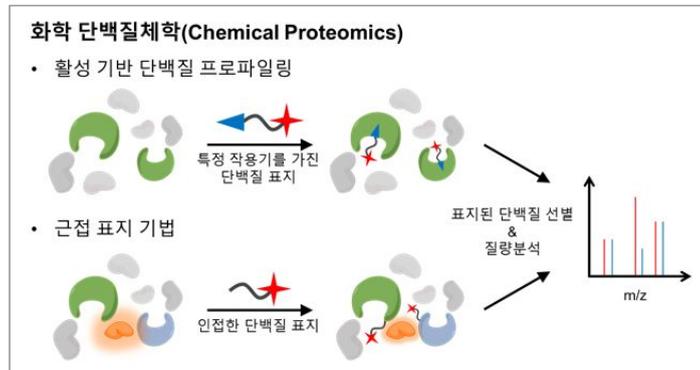
I. 화학생물학의 개요

화학생물학(chemical biology)은 화학과 생물학의 접점에 위치한 학문으로, 화학적 도구(chemical tool)와 원리를 활용하여 생물학적인 현상과 과정을 이해하고 이를 조절하는 것을 중점으로 둔다. 그리하여 생명체 내에서 발생하는 화학적 상호작용과 생물체의 구조와 기능 사이의 상관관계를 분자 수준에서 이해하고, 이러한 이해를 기반으로 다양한 인간 질병의 기전을 조절함으로써 새로운 치료법을 제시할 수 있도록 함으로서 인류의 건강을 개선하는데 기여하고자 하는 응용 학문 분야이다. 인류의 호기심에서 시작하여 오랜 시간 이어진 화학과 생물학의 발전과 기술의 진보는 20세기 초, 화학과 생물학의 시각을 모두 반영하는 융합학문의 등장으로 이어졌다. 이 융합학문은 2000년대부터 화학생물학이라는 이름으로 사람들에게 널리 받아들여지기 시작하였으며, 화학생물학 학문의 등장 초기에는 생명현상의 이해에 도움이 될 수 있는 화학적 도구의 개발에 집중되었었다. 기존의 접근법으로는 이해할 수 없었던 생명현상을 화학적 도구를 이용하여 복잡한 네트워크 속에서 선택적으로 관찰하고 조절할 수 있게 되었으며, 이러한 노력들은 생체내의 시스템을 이해하는데 큰 기여를 하였다. 그리고 특정 단백질, 핵산 혹은 기타 화합물을 감지하는 형광탐지자(fluorescent probe) 기반의 생체 내 마커 탐지 방법의 개발을 통해 질병의 조기 진단을 가능하게 하였다. 이 외에도 생체 재료와 생체 호환성이 우수한 재료를 개발하고 생산 프로세스를 개선하는데도 큰 도움을 주었다.¹⁻³

개발된 화학적 도구들로 인하여 크게 발전된 연구영역으로 다음의 분야들을 대

* 서울대학교 화학과 교수

표적인 예시로 들 수 있다[그림 1]. 우선 질량 분석법(mass spectrometry) 기반의 화학 단백질체학(chemical proteomics) 연구가 있다. 새로운 이온화 기법과 탐지 방법 등 발전된 질량 분석 기술을 바탕으로, 단일 단백질에서 더 나아가 세포의 단백질체(proteome)를 빠르고 정확하게 분석할 수 있게 되었다. 이는 화학적 도구를 이용하여 세포내 단백질들의 전체적인 변화를 정량적으로 분석하는 화학 단백질체학의 발전으로 이어졌다. 또한 생체 내의 특정 아미노산 잔기에만 선택적으로 반응하는 작용기에 형광 혹은 바이오틴(biotin) 표지가 가능한 손잡이를 연결한 화학적 도구를 이용하여 활성 기반 단백질 프로파일링(activity-based protein profiling, ABPP)라는 새로운 방법이 개발되었다. ABPP를 통해 유사한 기능과 반응성을 지닌 특정 단백질군을 포괄적으로 연구하는 것이 가능하게 되었다.⁴ 한편, 인접한 생체고분자를 빠르고 선택적으로 표지할 수 있는 효소를 이용한 근접 표지 기법(proximity labeling)이 개발되어 활발하게 사용되고 있다. 이 방법을 통해 특정 단백질의 상호작용 파트너를 밝혀낼 수 있게 되었다.⁵



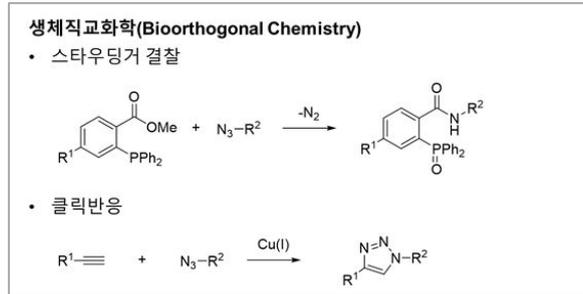
[그림 1] 화학 단백질체학 연구에 활용된 화학적 도구들의 모식도

또한, 생체직교화학(bioorthogonal chemistry)이라는 연구영역이 새롭게 탄생하였다[그림 2]. 생체직교반응은 생물에 영향을 주지 않는 화학적 결합 반응으로, 생체 내에 존재하는 수 많은 작용기나 물질에는 반응하지 않으면서 특정 파트너와만 선택적으로 공유 결합 반응을 형성한다. 스탠포드 대학교의 Carolyn R. Bertozzi 교수가 개발한 Staudinger 반응 기반의 아자이드와 포스핀 사이의 생체직교 결합

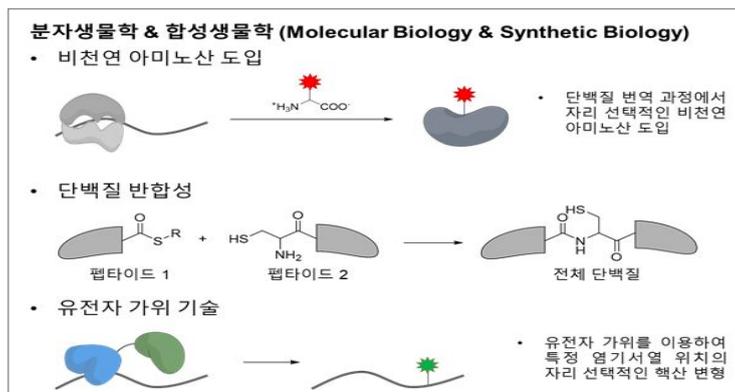
반응과,⁶ 스크립스 연구소의 Barry Sharpless 교수가 개발한 구리 1가 촉매 하의 아자이드와 알카인 사이의 클릭반응(click reaction)이 대표적이다.⁷ 이러한 전략은 생체 분자 표지 등의 응용에 활용되어 특정 생명현상을 선택적으로 관찰할 수 있게 해주었으

며, 생체직교화학의 학계에서의 기여는 두 교수의 공로가 2022년 노벨 화학상 수상으로 인정받음으로써 입증되었다.

마지막으로 분자생물학과 합성생물학에 새로운 방법론을 제공하였다. 특정 작용기의 선택적 반응성을 기반으로 단백질, DNA, RNA와 같은 거대한 생체고분자를 위치 특이적으로 화학적 변형이 가능하게 되었다. 이러한 선택적 화학 변형을 통해서 특정 생체고분자의 번역 후 변형(post-translational modification)이나 동형체(isoform)의 기능을 밝혀내고 조절할 수 있게 되었다. 단백질 내에 비천연 아미노산을 도입하는 방법과⁸ 단백질 단편들의 상호 결합을 통해서 기능성 단백질을 생성하는 반합성 접근법이 있으며,⁹ DNA 혹은 RNA의 경우에는 유전자 가위 기술들을 기반으로 하는 접근법들이 있다.¹⁰ 이러한 화학적 도구들은 미지의 생물학 영역에 새로운 통찰력을 제공했다[그림 3].



[그림 2] 생체직교화학 연구에 활용된 화학적 반응의 모식도



[그림 3] 분자생물학과 합성생물학 연구에 활용된 화학적 도구들의 모식도

과거 화학적 도구의 개발에 치중되었던 화학생물학 연구는 최근에는 약물 발견과 개발에 중요한 역할을 하는 핵심 분야로 주목받고 있다. 지난 수십 년간 개발된 다양한 화학적 도구들을 기반으로, 인간 질병을 분자수준에서 이해하고 질병 관련 단백질 신호전달망을 저분자 물질로 조절하기 위한 많은 화학생물학 연구들이 이루어졌다. 이러한 노력을 바탕으로 여러 불치병 및 난치병과 관련된 생명현상을 분자수준에서 이해하고 조절하는 것이 가능해졌으며, 이를 기반으로 혁신적인 치료 전략을 제안하는 역할을 해왔다. 기존에는 이해할 수 없었던 미지의 생명현상 작용기전을 다학제간 융합적 접근을 통해 밝힐 수 있었으며, 이는 약물 후보 물질을 선별하고 최적화하여 혁신 신약(first-in-class drug) 개발로 확장되었다. 이처럼 화학생물학은 다양한 인간 질병의 초기 연구뿐만 아니라 실질적인 신약개발 산업화에도 새로운 패러다임을 제시할 수 있는 잠재력을 지닌 연구분야로, 새로운 지식과 기술을 제공해줄 뿐만 아니라 궁극적으로 현대사회가 직면한 다양한 인간 질병으로부터 인류의 삶의 질을 향상 시켜 줄 것으로 기대되고 있다.

인간 질환을 이해하고 이를 치료하기 위한 저분자 조절물질을 발굴하는 일련의 화학생물학 연구는 크게 다음의 다섯 가지 범주로 분류할 수 있다[그림 4].

(1) 생리활성 의약유사 저분자 화합물 라이브러리의 구축 및 확장: 생리활성을 지니는 의약물과 유사한 구조를 포함하고 구조적으로 다양하면서 효율적으로 합성할 수 있는 생리활성 의약유사 저분자 화합물 라이브러리는 질병과 관련된 다양한 단백질 혹은 생체고분자간의 상호작용을 조절하는 새로운 기전의 신약 후보 물질을 발굴하고 개발하는데 필수적이다.

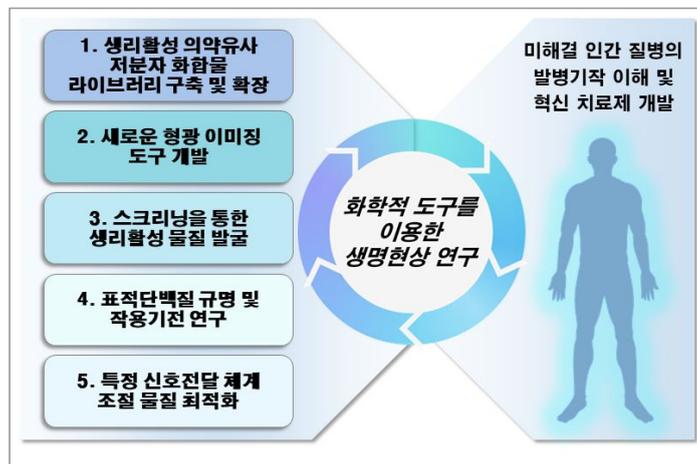
(2) 생체 내 분자의 선택적 관찰 및 분석을 위한 새로운 형광 이미징 도구들의 개발: 새로운 형광 이미징 도구의 개발은 생체 내 특정 생체고분자 혹은 물질을 선택적으로 관찰 및 분석을 가능케 한다. 이를 기반으로 생체 내 생물학적 현상을 시각화하고 기전적으로 이해함으로써 학술연구와 질병의 진단 및 치료에 중요한 역할을 하게 된다.

(3) 세포 기반의 스크리닝을 통한 독창적인 생리활성 저분자 물질의 발굴: 방대한 의약유사 저분자 화합물 라이브러리로부터 생리활성을 나타내는 물질을 도출하는 것은 많은 시간과 노력이 소요되는 과정이다. 화학생물학적 도구를 이용하여 이러한 과정을 효율적으로 개선할 수 있다. 생리활성 저분자 물질을 발굴하는 점

근법은 크게 표현형 기반 접근법과 표적 기반의 접근법으로 분류할 수 있으며, 발굴한 생리활성 저분자 물질들은 새로운 연구 도구로 활용되어 다양한 질병의 발병 메커니즘을 이해하고 치료법을 개발하는 데에 활용될 수 있다.

(4) 생리활성 물질의 표적단백질 규명 및 작용기전 연구: 발굴한 생리활성 물질이 세포 혹은 그 이상의 단위에서 어떻게 활성을 나타내는지 이해함으로써 부작용이 없는 혁신 신약 개발로 이어질 수 있다. 생리활성 물질의 표적단백질 규명 및 작용기전 연구를 통하여 약물의 작용기전을 이해할 수 있다. 최근에는 단백질-단백질, 단백질-RNA 상호작용과 같은 생체고분자간의 상호작용을 조절하는 물질에 대한 연구도 확대되고 있으며, 기존의 약물과는 다른 유전자 발현 조절과 생리활성 기전을 통해 혁신 신약 개발에 응용되고 있다.

(5) 생체 내 특정 신호전달 체계에 대한 조절 물질 발굴 및 신약 후보물질로서의 최적화: 생리활성 물질의 최적화 과정은 표적단백질을 기반으로 구조-활성 상관관계 연구를 통해 이뤄낼 수 있다. 이를 통해 생체 내에서 특정 신호전달 체계를 조절하고, 질병의 발생과 진행을 억제하는 신약 후보물질의 개발이 가능해질 것으로 전망된다.



[그림 4] 인간 질병의 이해와 치료제 개발을 위한 화학 생물학 연구의 범주와 흐름 모식도

한편, 화학생물학의 발전은 질병 표적의 범주를 넓히는데 크게 기여하고 있다. 인간의 전체 유전자 중 약 2만 개의 유전자만이 단백질로 번역되며, 그 중 10%

미만만이 약물 표적으로 사용되어 왔다. 이마저도 대부분은 G 단백질 연결 수용체(GPCR), 이온 통로, 인산화효소들이다. 하지만 화학생물학적 도구의 발전은 단백질-단백질 상호작용, RNA 혹은 단백질-RNA 상호작용을 생체 내에서 선택적 관찰이 가능하게 해주었으며, 이를 토대로 기존에는 저분자 화합물로 표적이 불가능하다고 여겨지던 새로운 생체고분자 및 생체고분자 간의 상호작용을 조절하는 시도들이 이루어지고 있다. RNA 및 단백질 간의 상호작용은 세포 신호전달 경로에 있어서 유전자의 전사, 번역, 스플라이싱, 세포 내 상분리 등의 중요한 역할을 한다. 이러한 조절이 제대로 작동하지 않을 경우, 여러 인간 질병의 원인이 되는 것으로 알려졌다. 이에 따라 저분자 물질로 RNA-단백질 상호작용을 조절하는 것은 새로운 질병 치료 전략으로 주목받고 있다. 하나의 RNA 결합 단백질은 여러 종류의 mRNA와 상호작용할 수 있으며, 하나의 마이크로RNA는 여러 mRNA의 발현을 조절할 수 있다. 즉, 단일 단백질을 저해하는 것만으로는 효과적이지 못한 경우, 여러 유전자에 동시에 영향을 줄 수 있는 단백질-RNA 상호작용 조절물질이 해결책이 될 수 있다. 약 21.5%의 질병관련 유전자가 RNA 결합 단백질로 확인되었고, 인간의 전체 유전자 중 70~90%가 RNA로 전사된다. 이를 고려한다면 단일 단백질을 표적하는 것에서 벗어나 RNA와 단백질-RNA 상호작용을 조절할 수 있는 물질은 치료적인 목적으로 상당한 잠재력을 가지고 있다는 것을 알 수 있다.¹¹

다섯 가지 범주로 구성된 화학생물학 연구를 통해 다양한 인간 질병에 대해 새로운 표적과 기전을 지니는 많은 생리활성 조절물질들이 도출되었다. 발굴한 조절물질들을 화학적 도구로 이용하여 생명현상을 분자수준에서의 이해하는 연구들이 많이 이루어질 수 있었다. 나아가, 질병의 발병기전을 억제할 수 있는 생리활성 조절물질들은 신약개발의 사업화로 발전되어 임상시험에 진입하는 등의 실질적 성과를 달성하기도 하였다. 생체내의 면역 시스템을 조절하는 독창적인 생리활성 저분자 화합물 도출을 통해 퇴행성 뇌신경 질환, 바이러스성 질환, 난치성 암과 같은 인류를 위협하는 다양한 질병들에 대해 이해하고 새로운 혁신신약 후보물질들을 발굴하는데 적용되고 있다.

본 화학생물학 연구의 동향과 전망에서는 지난 수십 년간 개발되어 온 화학적 도구들을 이용하여 최근 활발하게 이루어지고 있는 인간 질병에 대한 화학생물학 연구의 다섯 가지 범주에 대해 집중적으로 서술하였다. 표적기반 접근법과 표현형

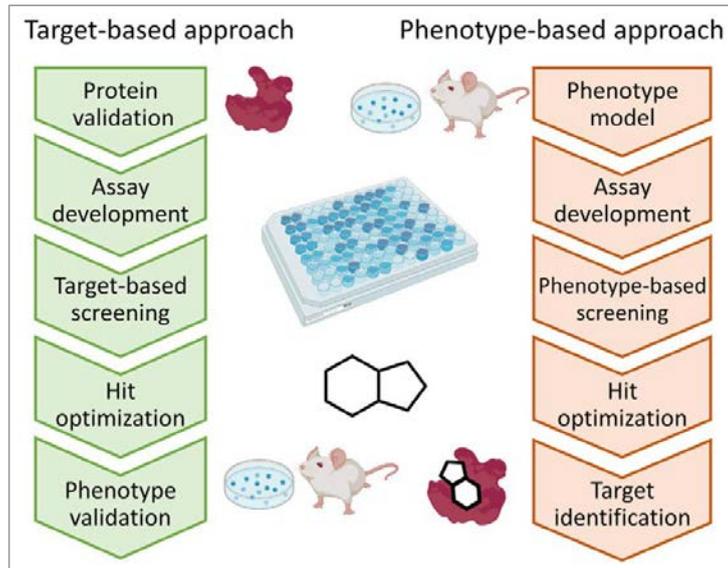
기반 접근법에 대해 소개하고, 각 방법의 장단점에 대해 비교하였다. 이어서 생리활성 조절물질의 기전 이해와 치료제 개발에 있어 표적단백질 규명의 중요성에 대해 소개하고, 관련된 연구동향을 소개하였다. 그리고 신약개발 과정에서 필수적인 생리활성 의약유사 저분자 화합물 라이브러리의 구축을 위한 분자다양성의 중요성과 관련 연구들을 서술하였다. 마지막으로 화학생물학적 접근을 통해 제약산업에 혁신 전망을 제시한 최근의 성공사례로 표적단백질 조절기술에 대해 소개하면서 마무리하였다.

II. 화학생물학의 연구동향

1. 표적기반 접근법과 표현형 기반 접근법

1) 표적기반 접근법과 표현형 기반 접근법의 비교

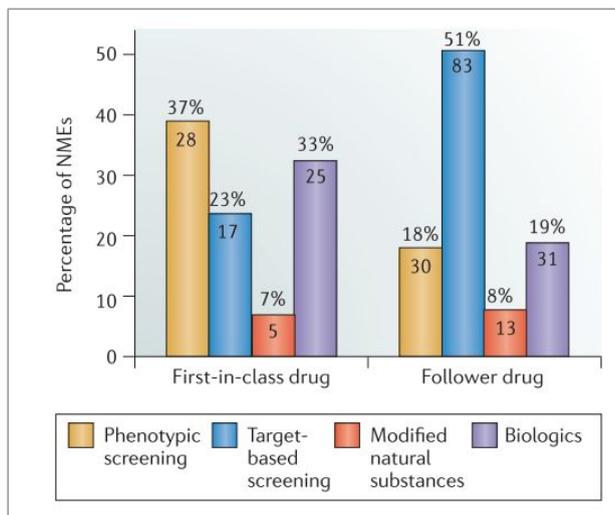
화학생물학은 화학적 도구를 사용하여 생명현상을 탐구하며, 궁극적으로는 인류에게 도움이 될 수 있는 새로운 질병 모델을 개척하거나 치료제 또는 치료 전략을 새롭게 발굴하는 것을 목표로 한다. 이러한 생명현상을 접근하며, 생명현상에 연계된 화학적 물질을 찾아내는 과정은 수십 년간의 생화학, 생물학, 화학생물학, 제약학의 발전에서 크게 두 가지 방법으로 좁혀졌다. 이는 표적 기반(target-based) 접근법과 표현형 기반(phenotype-based) 기반 접근법이다[그림 5]. 표적 기반 접근법은 특정 생명현상 또는 질병에 연관된 표적 생체분자를 선택하여, 그 생체분자의 기능을 확인할 수 있는 스크리닝법을 개발 또는 선택하고, 스크리닝법에 화합물 라이브러리를 적용하여 주로 단백질인 표적 생체분자를 조절할 수 있는 물질을 발굴한다. 표적의 기능과 구조에 대한 이해가 선행되므로, 합리적인 물질의 설계와 발굴이 가능하게 된다. 또한 이미 작용기전이 알려져 있어 물질 최적화를 효율적으로 진행할 수 있으며, 발굴된 조절 물질의 표적/질병 선택성이 매우 높을 수밖에 없다. 하지만, 이미 질병 관련 표적단백질이 규명되어있는 경우에만 그 적용이 가능하므로 새로운 표적 또는 새로운 기전과 연관된 조절 물질을 발견할 확률이 매우 낮다.



[그림 5] 표적 기반(Target-based) 접근법과 표현형 기반(Phenotype-based) 접근법의 차이¹²

반면 표현형 기반 접근법은 질환의 상태를 모방할 수 있는 표현형(phenotype)을 어떻게 정의하느냐에서 시작한다. 전체 생체, 세포 또는 조직에 대해 화합물이 어떤 영향을 끼치는지 분석하여 화합물의 기능을 규명한다. 일반적으로 표적 생체분자나 연관된 생물학적 작용기전을 미리 설정하지 않은 미지의 상태로 시작하게 된다. 표현형 기반 접근은 화합물의 기능과 생리 기전과의 연관성에 대해 특정 표적단백질에 제한되지 않고 다양한 접근을 통해 생리활성 스크리닝을 진행함으로써, 기존에 발견되지 못한 새로운 작용기전의 새로운 생리활성 물질을 발굴할 수 있다. 또한 한 가지 표적 또는 단일 작용기전이 아닌, 여러 표적과 작용기전이 상호 작용하는 새로운 생물학적 기전에 대한 조절 물질을 발굴할 가능성 또한 존재하게 된다. 실제로 인간 또는 생물에 나타나는 질병과 생명현상의 근본 원인이 단일 표적 분자로는 설명되지 않거나 근본 원인을 규명하기 힘든 경우, 표현형 기반 신약개발 전략을 통해서 새로운 기전의 생리활성 조절물질을 발견할 수 있게 되며, 더 나아가서는 미지의 작용기전을 규명할 수 있게 해주는 도구 물질을 도출하게 된다. 하지만 생리활성 물질 발굴 후 표적단백질 규명 및 작용기전을 확인하기 위해서 긴 시간의 연구가 필요하며, 일부의 경우에는 표현형 조절과 연관되는 작용기전을 찾기 힘든 경우도 있게 된다. 반대로 여러 표적과 복합적인 작용기전

에 연관되는 물질일 경우에는 다수의 상호작용으로 인해 예상치 못한 부작용이나 통제 불가능한 부수적 작용이 발생하여 물질 최적화를 어렵게 할 수 있다. 표적 생체분자 규명 및 작용기전 규명이 표적 기반 접근법에 비해 노력이 들지만, 표현형 기반 방법은 기존에 발견하지 못했던 새로운 표적단백질 및 작용기전을 찾을 수 있다는 장점이 있고, 이로 인해 기존과 작용기전이 완전히 다른 생리활성 조절 물질을 발굴하거나, 혁신신약(first-in-class)을 발굴할 가능성이 매우 높다[그림 6]. 본 동향에서는, 표적별로 다양한 분석법과 스크리닝을 적용해야 하는 표적 기반 접근법보다는 새로운 조절물질을 발굴할 수 있는 표현형 기반 접근법에 대해 더 자세히 논하고자 한다.



[그림 6] 혁신신약(first-in-class) 및 최적화 신약(follower drug)에서, 표현형 기반, 표적 기반, 천연물 기반(natural substances), 생물학 기반의 신약 비율¹³

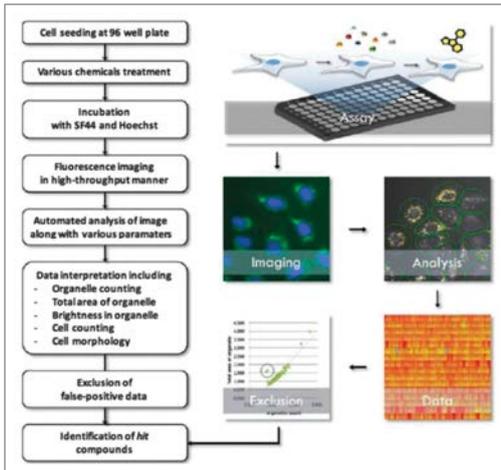
2) 표현형 기반 접근법의 예시

화학생물학 및 약리물질 개발에 있어서 질환 상태를 잘 모사할 수 있는 표현형 기반 스크리닝의 개발은 중요하다. 표현형 기반 스크리닝에서 중요한 점은 원하는 질환 상태를 모사하는 표현형을 어떻게 정의할 것이며, 이 표현형의 변화를 신속

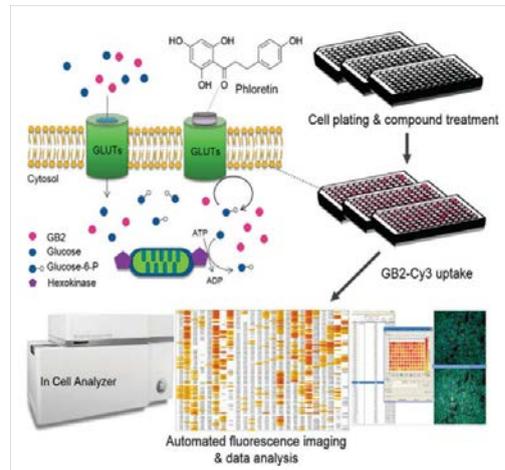
하고 효율적으로 관찰하는 것이다. 가장 전통적인 암세포주의 세포 사멸 스크리닝을 위해서, 테트라졸륨 화합물의 환원기전에 기반하는 MTT 및 WST 어세이는¹⁴ 대표적인 세포 사멸 표현형 관찰 스크리닝법이기도 하다. 위 분석법은 세포내 대사활동의 변화를 기반으로 세포 사멸 여부를 모니터링하는 방법으로서 화합물이 미토콘드리아의 NAD(P)H 의존적 oxidoreductase 효소 반응에 따라서 무색의 테트라졸륨이 보라색의 formazan으로 환원되는 과정에서 색을 나타내는 현상에 기원한다. 이러한 비색법 기반의 분석법은 플레이트 리더기 등의 기기로 손쉽게 흡광 변화를 측정하여 신속한 고효율 스크리닝을 구축할 수 있다.

흡광 기반의 비색법의 경우, 테스트하는 의약유사 화합물 자체의 흡광 또는 기타 생체 내 흡광에 간섭받을 수 있다. 형광 기반의 분석법의 경우, 흡광이 아닌 발광 기반의 분석법이므로 이러한 간섭을 피하고 고감도의 분석법을 구축할 수 있다. 예를 들어, 세포 사멸 분석법을 위해서 세포 내 활성 에스테레이즈에 의해서만 발광할 수 있는 형광발광 탐지자(fluorogenic probe)을 이용하면, 살아있는 세포에서만 형광 현상이 일어나므로 다른 방식의 세포 사멸 분석법으로 활용 가능하다.¹⁴ 이러한 선택적 형광 turn-on 현상을 이용하는 경우, 화합물 처리후 세포의 표현형 변화를 추가적인 프로브 분자 세척이나 후처리 없이도 바로 측정이 가능하게 된다. 예를 들어 소수성 환경에 감응하여 선택적 발광이 일어나는 형광 프로브를 사용하면 세포 내에서 가장 소수성 환경이면서 다량의 지질 분자들이 모이는 지방방울(lipid droplet)에 국한된 형광 turn-on 신호를 볼 수 있다. 이를 이용하면 지방방울의 양과 크기변화를 이미지 기반 형광 스크리닝을 통해 신속히 모니터링할 수 있으며, 지질대사와 관련된 자가포식작용 등의 생리기전을 조절하는 물질을 발굴할 수 있었다[그림 7].^{15,16}

이러한 환경 선택적 형광 turn-on 현상뿐만 아니라, 세포에 중요한 대사체 및 생체 저분자를 추적할 수 있도록 화학적 공유결합을 통해 형광 표지를 달아서 세포내 이동 패턴을 이미지 기반의 스크리닝으로 모니터링할 수 있다. 대표적으로 당뇨병의 가장 중요한 표현형인 세포내 포도당 흡수를 실시간으로 모니터링하기 위해 포도당에 형광 분자를 직접적으로 부착하고, 그 형광 신호가 이미지상에서 세포 내/외부를 이동하는 경로와 양을 추적하는 과정을 정량적으로 모니터링함으로써 포도당 흡수 조절에 관련된 항당뇨 화합물을 발굴할 수 있다. 형광이 표지된



[그림 7] 지방방울 선택적 형광분자인 SF 44를 이용한 지방방울 표현형 스크리닝 모식도 및 오토파지 조절 물질 발굴

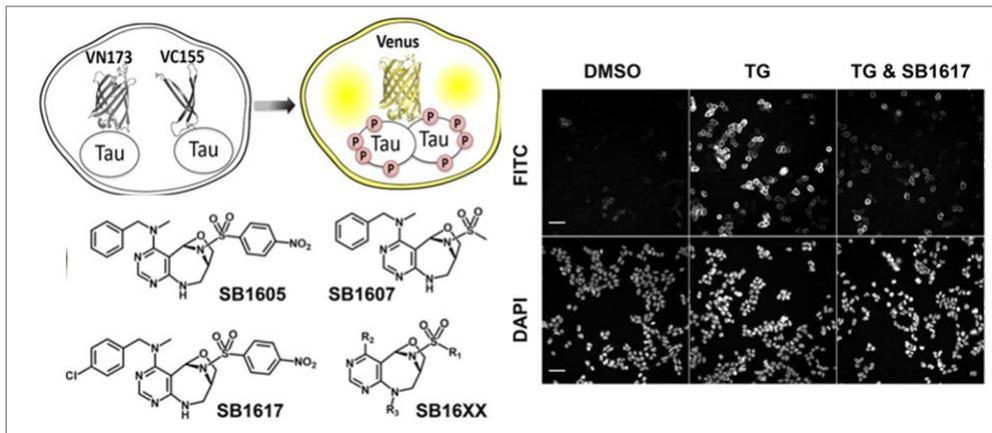


[그림 8] GB2-Cy3 포도당 추적 프로브를 이용한 GLUT 수송 포도당 조절 물질 스크리닝 모식도

포도당 분자로 오래전부터 사용되어온 NBDG 분자가 가장 오래되고 널리 사용된 예시이다.¹⁷ 기존의 glucose tracer의 제한점을 극복하기 위해서 장파장의 형광 발광분자인 Cyanine 형광체를 적절한 결합 링커 조절을 통해 최적화된 추적 효율을 보이는 형광 포도당 프로브가 발표되기도 하였다.¹⁸ 이러한 예시에서는 포도당 수송 수용체(GLUT)를 선택적으로 통과하는 형광 신호를 보이므로, GLUT에 의해 세포내로 수송되는 포도당의 양을 조절할 수 있는 생리조절물질을 발굴하는 이미지 기반 스크리닝으로 사용될 수 있었다[그림 8].¹⁵

모니터링의 효율성을 확보하기 위해서 형광 현상을 이용하면서도 화학적인 프로브가 아닌 형광 단백질을 기반으로 한 모니터링 시스템 또한 효율적인 표현형 기반 스크리닝에 쓰일 수 있다. 녹색 형광 단백질(GFP)에서 기반한 형광 단백질 군의 경우, 형광 단백질을 두 개의 조각으로 나누게 되면 형광이 사라지나 두 조각이 공간적으로 근접하여 다시 합쳐지게 되면 형광이 복원되는 현상(bimolecular fluorescence complementation, 이분자 형광 보완)을 가진다. 이를 이용하여 특정 생체고분자들이 공간적으로 가까워지는 현상을 형광 turn-on을 통해서 이미지로 확인할 수 있게 된다. 이러한 현상을 활용하여 세포내 단백질이 응집하는 현상을 모니터링할 수 있으며, 특히 신경퇴행성 질환과 연관되는 타우 단백질의 응집을 이분자 형광 보완 시스템을 활용하여 세포 내 타우 단백질 응집시 형광 신호가

증폭되도록 유전자 조작된 세포주를 만들 수 있다.¹⁹ 이러한 타우 단백질 응집 감응 세포주를 이용하면, 타우 단백질 응집의 정도를 표현형으로 하는 이미지 기반의 표현형 스크리닝을 구축할 수 있다. 이러한 이분자 형광 보완 기반의 스크리닝을 이용하여, 타우 단백질 응집 저해 물질을 발굴하고 새로운 신경보호성 작용기전을 찾아낸 바 있다[그림 9].²⁰

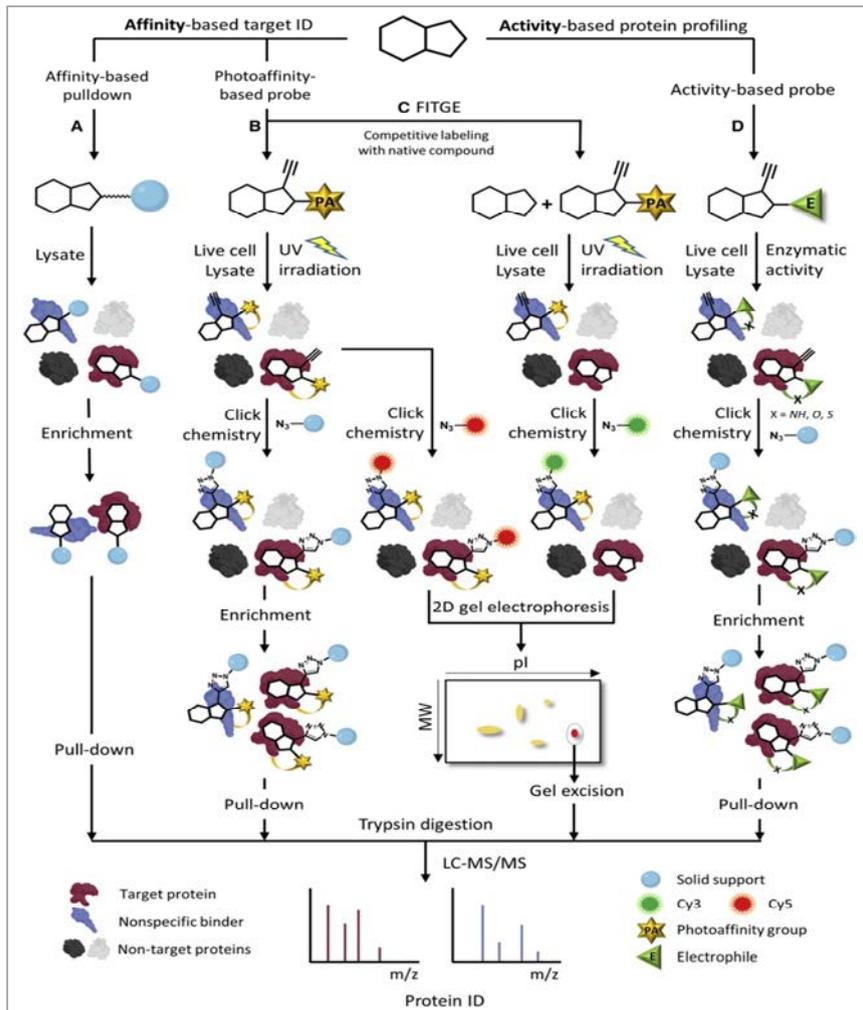


[그림 9] 이분자 형광보완 스크리닝 기반의 타우 단백질 응집저해 물질 발굴 모식도 및 실제 스크리닝된 이미지 예시

2. 표적단백질 규명의 중요성 및 연구동향

표적 기반의 신약개발법을 통해 발굴된 생리 활성 물질은 표적단백질과 작용기전이 명확하다는 장점이 있지만, 기존의 작용기전을 활용한 개량신약으로의 가능성 이외에 새로운 작용기전이나 독립적 표적단백질의 기능을 알아낼 수 없는 한계가 있다. 이와 다르게 표현형 기반 접근법을 통해 발굴된 물질은 질환 모사 표현형을 통해 그 생리 활성 효능은 확인하였으나, 이후 연구를 통해서 표적단백질 및 작용기전을 밝히는 과정이 동반되어야 한다. 단백질은 신호전달 체계 혹은 생체고분자간 상호작용을 통해 세포의 기능과 항상성 유지에 필수적인 역할을 하며, 생리 활성 물질은 특정 단백질에 결합하여 이러한 단백질의 기능을 조절함으로써 생리 활성을 나타낸다. 따라서 생리 활성 물질과 상호작용을 하는 표적단백질을 규명하고 이를 통한 작용기전의 연구는 신약개발에 있어서 그 중요도가 매우 높

다. 최근 10년 동안 국내외 제약사들이 신약 개발의 방향을 표적 기반의 접근법을 통해 기존의 알려진 작용기전에서 우수한 치료효과를 지닌 개량신약(best-in-class)을 찾는 것에서, 표현형 기반 접근법과 그 표적단백질 규명을 통한 새로운 작용기전을 지닌 혁신신약(first-in-class)을 찾는 것으로 바꾸었다는 것은 이러한 표적단백질 규명의 중요성을 여실히 보여주고 있다.²¹



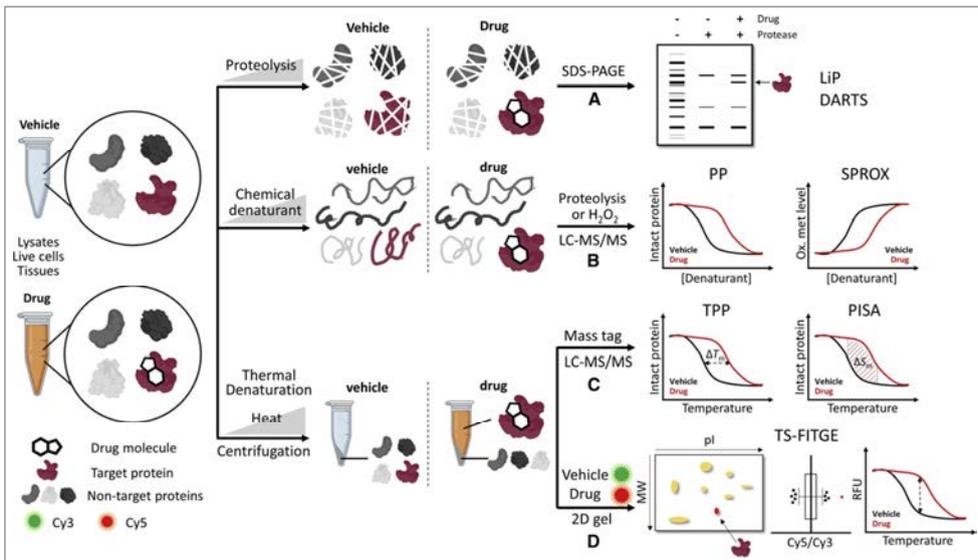
[그림 10] 표적 기반의 표적단백질 규명법. (A) 친화도 기반의 탐침자를 이용한 방법 (B) 친화도 및 광결합을 이용한 탐침자 이용과 (C) 생리 활성 물질과의 경쟁을 통한 가시화 방법 (D) 활성도 기반의 탐침자를 이용한 방법

과거부터 현재까지 표적단백질 규명 방법론에 대한 다양한 연구가 지속되어 왔다. 이러한 표적단백질 규명 방법론은 크게 두 가지가 있으며, 전통적인 표지 기반의 표적단백질 규명법과 최근 비표지 기반의 표적단백질 규명법으로 나눌 수 있다. 표지 기반 단백질 규명법은 생리 활성 물질에 다양한 작용기를 도입한 탐침자(probe)를 이용한 방법이며, 탐침자는 친화성 혹은 활성도를 기반으로 하여 합성하게 된다. 생리 활성 물질이 표적단백질에 대한 친화성이 높다면 직접적으로 고체상(solid support) 표면에 고정하거나 비오틴(biotin)을 공유결합을 통해 접목하고, 표적단백질-표지자 결합체를 이차적으로 고체상에 고정된 아비딘(avidin)에 결합하여 분리해 낼 수 있다[그림 10A]. 반대로 생리 활성 물질이 표적단백질에 대한 결합 친화도가 낮다면, 이를 극복하기 위한 광작용기와 알카인(alkyne) 손잡이를 도입한 광반응 탐침자(photoaffinity probe)를 활용하여 세포내 표적단백질에 광결합 및 당겨내는 방식 역시 연구되었다. 전통적인 방식은 광반응 탐침자에 광결합하는 모든 단백질을 당겨내어, 생리 활성 물질 특이적인 표적단백질 외에 광작용기 및 결합부에 의한 다수의 비특이적인 결합 단백질이 후보군으로 함께 나오므로서 표적단백질 검증과정이 더욱 어려워지는 단점이 있었다[그림 10B]. 이를 극복하기 위하여 광반응 탐침자와 생리 활성 물질과의 경쟁을 통하여 비특이적 단백질 결합을 최소화함으로써 생리 활성 물질에 대한 특이적인 표적단백질만을 확보하는 FITGE (Fluorescence difference In Two-Gel Electrophoresis)라는 방법론이 개발되었다.²² 해당 방법론은 광반응 생리활성 탐침자에 결합하는 단백질은 적색형광, 생리 활성 물질과 광반응 탐침자가 경쟁한 후 결합하는 단백질은 녹색형광으로 표지한 후, 이를 섞어서 분자량 및 isoelectric point (pI)을 이용한 2차원 전기영동을 통해 분석함으로써 해상도가 높고, 생리 활성 물질의 표적단백질을 쉽게 가시화할 수 있었다[그림 10C]. Activity-Based Protein Profiling (ABPP)의 경우에는 표적단백질에 대한 활성도를 기반으로 한 탐침자를 활용해 효소와 같은 표적단백질들의 특정 아미노산에 공유결합을 생성하도록 하고, 이를 시각화하기 위해서 표적단백질을 당겨낼 알카인 손잡이의 도입함으로써 생리 활성 물질에 대한 표적단백질, 특히 그 활성을 모니터링 할 수 있는 방법으로 각광받고 있다[그림 10D].

표지 기반의 표적단백질 규명법에 쓰이는 탐침자는 크게 세 가지의 요건을 모두 만족해야만 한다. 첫째, 구조-활성 상관관계에 대한 연구를 기반으로 생리 활성

물질에 특정 작용기를 도입하였을 때 그 생리 활성을 잃지 않아야만 한다. 작용기 도입으로 인한 생리 활성의 소실은 그 탐침자가 표적단백질에 대한 친화성을 잃는다는 뜻이므로 특이적인 표적단백질의 규명에 실패할 가능성이 크다. 둘째, 생리 활성 물질의 구조가 너무 복잡하지 않아야 한다. 생리활성 천연물과 같은 복잡한 구조의 물질들은 구조의 복잡성으로 인해 합성적으로 쉽게 접근하기 어려우며, 따라서 표적단백질 규명을 위한 작용기 도입을 통한 탐침자 합성이 어렵거나 실질적으로 불가능할 수 있다. 셋째, 생리 활성 물질의 구조가 너무 단순하거나 구조-활성 상관관계가 제한적인 경우에는 표적단백질 규명을 위한 작용기를 도입할 경우 탐침자가 활성을 잃게 되며, 따라서 표지 기반 표적단백질 규명이 어렵게 된다.

이러한 표지 기반 표적단백질 규명법에 있어서 탐침자 합성이 가장 큰 제한점이 되는 상황을 해결하기 위하여, 최근에는 탐침자를 사용하지 않고 생리 활성 물질 자체를 이용한 비표지 기반의 표적단백질 규명법들이 개발되고 있다. 생체고분자인 단백질은 열을 포함한 단백질 분해 효소, 단백질 변성제 등의 다양한 자극에 의하여 분해 및 변성이 일어나게 되는데, 특정 리간드가 표적단백질에 결합해 있는 경우에는 이에 따른 결합 에너지의 변화에 의해 표적단백질의 물리적 성질이



[그림 11] 비표지 기반의 표적단백질 규명법. (A) 단백질 분해 효소를 이용한 방법 (B) 단백질 변성제를 이용한 방법 (C-D) 열에 의한 변성을 이용한 방법

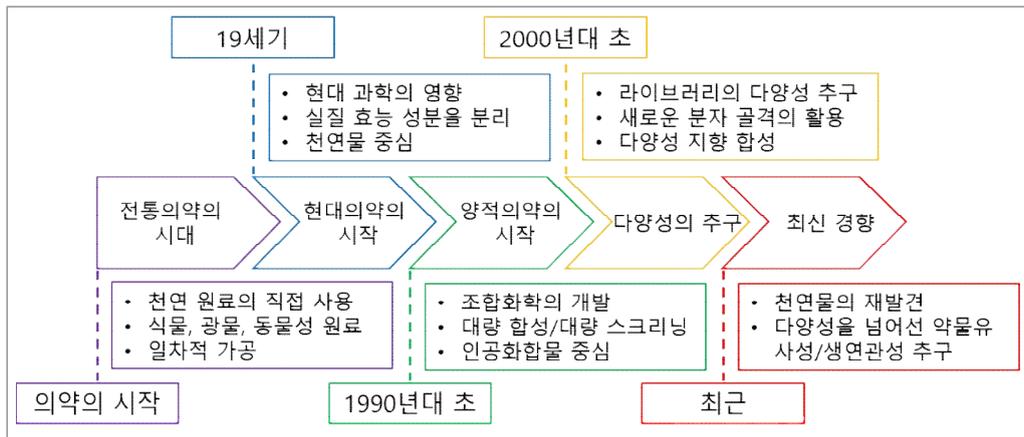
변화함으로서 단백질의 안정화 정보에 변화가 생길 수 있게 된다. 즉, 리간드와의 선택적 결합을 통해서 표적단백질이 안정화될 경우에는 대조군에 비하여 외부 자극에 의한 분해 및 변성이 덜 일어나게 되어 같은 조건에서 많은 양의 표적단백질이 존재하며, 반대로 불안정화 될 경우엔 대조군에 비하여 분해 및 변성양이 많아져 적은 양의 표적단백질이 존재하게 된다. 이러한 리간드와의 상호작용에 따른 표적단백질의 물리적 안정성 변화를 기반으로 표적단백질을 규명할 수 있게 된다.

단백질 분해 효소를 이용한 방법에는 온전한 단백질의 분해 차이를 보는 drug affinity responsive target stability(DARTS)와 잘려진 펩타이드의 분해 차이를 보는 limited proteolysis(LiP)가 있으며, 단백질 변성제를 이용한 변성 후 표적단백질의 분해 차이를 보는 pulse proteolysis(PP) 방법과 과산화수소와 같은 산화제 처리 후 메티오닌의 산화 정도를 보는 stability of proteins from rate of oxidation(SPROX) 방법이 있다[그림 11A,B]. 마지막으로 세포 자체에 heat shock을 주는 과정에서 표적단백질과 결합하는 리간드의 존재 유무에 따라서 단백질의 열변성 온도값의 변화를 고성능 질량분석기를 활용한 프로테오믹스 기법으로 비교하는 thermal proteome profiling(TPP) 방법과 표적단백질의 특정 온도에서의 양 변화를 두가지 형광 프로브 부착과 이차 전기영동법을 통해서 비교 분석함으로써 표적단백질을 규명하는 thermal stability shift-based fluorescence difference in two-dimensional gel electrophoresis(TS-FITGE) 방법이 있다.^{23,24} [그림 11C,D] 위의 두 방법은 해당 세포에 약물을 처리하고 열처리를 한 후, 각각의 다른 온도에서의 전체 단백질의 양을 정량한다는 점은 같으나, 각기 다른 장점을 지니고 있다. TPP의 경우 동중핵 화학 표지(isobaric tag) 후 고기능 질량분석법을 통하여 모든 단백체를 확인할 수 있다는 장점이 있으며, TS-FITGE의 경우 각기 다르게 열처리된 단백질에 형광분자를 붙이고, 이를 혼합한 단백질 검체의 분자량과 등전점을 이용한 2차 전기영동을 활용하여 분리한 후 이미지 분석을 통해 양적인 변화가 있는 단백질을 규명함으로써 표적단백질을 찾아내게 된다. 이러한 TS-FITGE 방법은 고기능 질량분석기가 필요하지 않을 뿐만 아니라 질량분석에서는 확인할 수 없는 표적단백질의 동형체(isoform)를 구별해 낼 수 있으며, 더 나아가 단백질 번역 후 변형(PTM)이 일어난 표적단백질이 그 등전점이 서로 다른 점을 활용하여 원래의 단백질이 아닌 PTM이 다른 표적단백질을 특화해서 구별해 낼 수 있기 때문에 생리 활성 물질

에 의해 발생한 특정한 형태의 표적단백질을 선택적으로 분리할 수 있다.^{25,16}

3. 화학생물학에서의 분자다양성의 중요성

생명현상을 조절하는데 저분자 물질(small molecule)은 매우 중요한 역할을 한다. 펩타이드(peptide)나 단백질(protein), 뉴클레오타이드(nucleotide)로는 대체할 수 없는 저분자 물질의 구강 가용성(Oral Bioavailability)과 낮은 분자량에 의한 효율적인 약물동력학적(pharmacokinetic) 및 약물동태학적(pharmacodynamic) 특성은 화학생물학과 신약개발 분야에서 약리물질로서 저분자 물질에 대해 선호하게 하는 가장 큰 원인이다.²⁷



[그림 12] 생명현상 조절 분자 개발의 역사

인류가 생명현상을 조절하는 데 가장 처음 사용한 것 또한 천연물이다[그림 12]. 전통의학에서는 다양한 식물, 광물, 동물성 원재료 등을 섭취하거나 도포하여 질병이나 상처를 치료하였다. 이후, 현대 과학의 발전과 함께 전통의학에서 얻은 치료 효과의 근원을 과학적으로 탐구하였고, 정제와 분석을 통해 다양한 저분자 물질의 생리활성을 규명하였다. 이후 제약산업의 방식은 원하는 질병에 대한 치료 효능을 가진 저분자 물질을 천연물로부터 분리, 정제하여 구조를 규명한 뒤, 생리활성에 중요한 구조적 모티프(structural motif)로부터 몇 가지 유도체(analog)를 합성하여 구강 가용성이나 효과가 개선된 약물을 찾는 작업을 진행하는 것을 통하

여 고도화되었다.²⁸

하지만 기존 제약산업의 방식으로는 생명현상을 조절하는 새로운 물질을 찾는 데 많은 제약이 있었다. 우선, 천연물에서 얻어낼 수 있는 생리활성 저분자 물질의 양이 매우 적어서 많은 양의 천연물 원료로부터 혼합물 형태로 추출한 다음 여러 차례 정제를 수행해야 하기 때문에 그 비용이 매우 많이 든다. 또한, 결과적으로 얻어지는 천연물 유래 생리활성 물질의 양이 매우 적고 일반적으로 구조도 복잡하여 세포 및 동물 모델에서 생활성을 검증하는데 한계가 있게 된다. 마지막으로 이러한 천연물 유래 생리활성 물질이 선도물질(lead compound)로서 결정된다고 하더라도 그 합성에 매우 많은 시간이 걸리고 다양한 유도체를 확보하는 데 어려움이 있게 된다.²⁹

이러한 어려움을 극복하려는 노력의 일환으로 1990년대 초반, 약물 골격(drug scaffold)을 가진 조합화학 라이브러리(combinatorial library)가 처음으로 구축되었고, 이후 수천의 조합화학 라이브러리가 만들어졌다. 단일 중심골격에 다양한 치환체를 도입함으로써 다수의 물질을 효율적으로 만들 수 있는 조합화학(combinaltorial chemistry)의 등장 이후로 생물학적 분석에 활용할 수 있는 큰 규모의 화합물 라이브러리(chemical library)가 구축되었고, 효율적인 생활성 검증을 위한 고속 대량 스크리닝(high-throughput screening, HTS)이 발전하였다.³⁰ 큰 규모의 화합물 라이브러리와 고속 대량 스크리닝을 통해 합성 화합물 중심의 새로운 생활성 분자들이 발굴되었다.

1) 분자다양성의 생활성 분자 발굴에의 중요성 대두

조합화학이 생활성 분자 발굴에 있어서의 양적 중요성을 성공적으로 증명하였으나, 양적 합성의 효율성을 위한 조합화학의 전략으로 인해 한계점이 발생하였다. 조합화학이 효율적인 합성을 위해 다양한 작용기를 동일한 중심 반응로 조합하는 전략을 활용함으로써 같은 라이브러리에 속한 분자의 중심 골격이 유사해진 것이다. 이에 따라 한 라이브러리가 특정 생활성을 보이는 경우 전체 구성 물질이 같은 생활성을 정도만 다르게 보이며, 해당 라이브러리를 다른 생활성 분석에 적용하더라도 새로운 생활성을 기대하기 힘들다는 단점이 있다.³¹ 이는 특정 중심

골격이 특정 표적과의 선택적 상호작용을 해 다른 표적과 상호작용을 하지 않게 되기 때문이다

전통적으로는 대부분의 저분자 화합물은 특정 표적단백질과의 상호작용을 통해 생활성을 나타낸다고 여겨왔다. 그러나 지난 수십 년의 연구로 더 이상 저분자 화합물의 표적은 단백질에 국한되지 않게 되었다. 기존에는 의약품으로 개발이 가능하지 않다(undruggable)고 여겨진 전사인자(transcription factor)와 같은 비정형 단백질³²이나 새롭게 대두된 단백질-단백질 상호작용(protein-protein interaction, PPI)과 같은 인터랙툼(interactome), 뉴클레오타이드와 같은 단백질이 아닌 생체 고분자까지 다양하다.³³ 그러나 의약적으로 표적 가능한 대상이 기하급수적으로 늘어나고 있음에도 실제로 표적하고 있는 양은 매우 제한되어 있다. 이는 존재하는 저분자 화합물의 다양성의 부족에 기인한다.

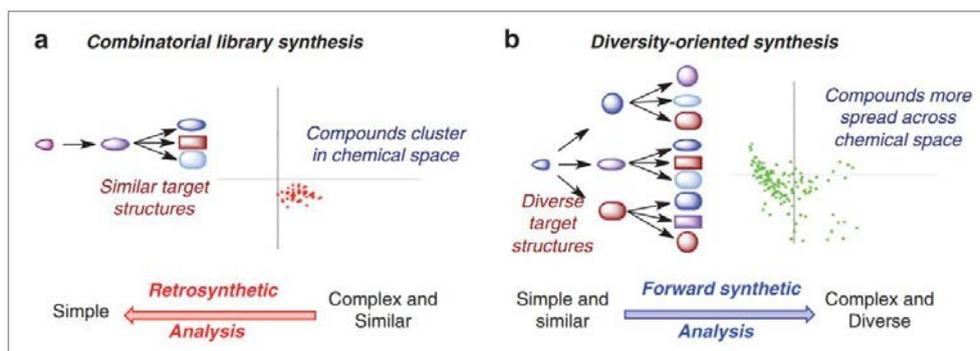
새로운 표적과 상호작용하기 위해선 이전과는 다른 구조적 특징이 필요하다. 화학생물학자들은 이때 필요한 것이 화학적 공간(chemical space)에 미점유 영역(unoccupied region)을 점유하는 것이라고 말한다.³⁴ 화학적 공간이란 화학생물학에서 말하는 임의의 공간으로 분자의 크기, 모양, 지용성, 전하 등 다양한 물리화학적 성질에 따라 분자를 분포시켜놓은 것이다. 이때, 유사한 분자는 당연히게도 가까운 화학적 공간을 점유하게 되고, 결국 비슷한 표적과의 상호작용을 통해 유사한 생활성을 보이게 되는 것이다. 따라서 다변화되어 가는 의약 표적을 노리기 위해선 이전에는 점유되지 않았던 화학적 공간을 점유할 필요가 있고, 저분자 화합물의 다양성을 확보해야 한다. 산업적으로나 학문적으로 다양한 전문가들이 분자다양성을 확보하기 위한 수많은 전략을 제시했으나, 본 내용에서는 크게 1) 다양성 지향 합성 전략과 2) 천연물 기반 저분자 화합물 라이브러리 구축 전략을 소개하였다.

2) 분자다양성 확보 전략 (1) - 다양성 지향 합성 전략

다양성 지향 합성 전략(Diversity-oriented synthesis, 이하 DOS)는 2000년대 초반 미국 하버드대학의 Stuart L. Schreiber 교수에 의해 주창된 개념이다[그림 13].³⁵ 천연물 전합성이나 조합화학이 복잡한 구조를 만들기 위한 역합성 전략(retrosynthetic

analysis)을 통해 다양한 작용기를 공통된 반응으로 조합하여 효율적으로 양적 확보를 할 수 있지만 전반적으로 비슷한 중심 골격 구조의 물질들을 만든다면, DOS는 순합성 전략(forward synthetic analysis)를 통해 단계별로 발산하는 합성 경로(divergent synthesis)를 진행하여 최종적으로 복잡하면서도 중심 골격이 매우 다양한 저분자 라이브러리를 구축하게 된다.³⁶

구조적 다양성을 효율적으로 확보하기 위한 방법론으로 구축/조합/짜지음 전략(Build/Couple/Pair Strategy, 이하 BCP 전략)이 제시되었다.³⁶ 구축 단계에서 다양한 단위체(building blocks)를 구성하고, 조합 단계에서 단위체의 조합을 통해 밀(密)하게 작용기가 도입된(densely functionalized) 중간체를 합성한다. 이후 짜지음 단계에서 다양한 작용기를 서로 짜지어 “접음(folding)”으로 3차원적으로 다양한 골격을 지닌 중심골격을 가진 저분자 화합물 라이브러리를 구축한다. BCP 전략을 통해 생활성 천연물인 lycopodium 알칼로이드 군(alkaloid family),³⁷ (-)-catharanthine과 비자연적(unnatural) 골격을 포함한 인돌 알칼로이드 군(indole alkaloids),³⁸ 합성 생활성 저분자 물질에선 탐구된 적이 적은 거대고리 화합물(macrocyclic compounds)³⁹⁻⁴¹ 등이 효율적이고 성공적으로 구축되었다.



[그림 13] 조합화학과 다양성 지향 합성 전략의 비교³⁶

그러나 일부 DOS로 구축된 라이브러리는 생리활성 분자를 발굴하는 데 실패하였다. 이는 합성적으로 골격 구조의 다양화에만 치중하여 생물학적인 연관성(biological relevancy)이 없는 중심 골격 구조를 형성하였기 때문이라고 분석되었다. 이렇게 구축된 저분자 화합물 라이브러리의 생리적 활성 보유 가능성을 높이기 위한 전략으로 크게 복잡성으로부터의 다양성 전략(Complex-to-Diversity, 이하

CtD)⁴²와 선점적 구조 기반 다양성 지향 합성전략 (privileged substructure-based DOS, 이하 pDOS)⁴³가 있다.

CtD는 천연물에 내재된 구조적 복잡성과 생물학적 연관성을 이용하여 쉽게 얻을 수 있는 천연물을 구조적으로 고리 축소(ring contraction), 고리 확장(ring expansion), 고리 끊음(ring scission), 고리 결합(ring fusion)과 같이 고리 변형(ring-distortion)하여 기존 천연물의 생물학적 연관성을 가진 구조적 모티프를 유지한 채로 새로운 중심골격의 화합물 군을 만드는 방법이다. 이 전략을 제안한 Paul J. Hergenrother 연구팀은 Gibberellic acid⁴⁴나 Abietic acid⁴⁵와 같은 천연물을 변형한 새로운 화합물 군을 구축해 보고한 바 있다. 국내에서는 카이스트의 한순규 교수팀의 Iboga 알칼로이드를 변형시켜 여러 monomeric post-iboga 알칼로이드를 만드는 연구⁴⁶와 한순규 교수팀과 얼마 전 작고하신 동 대학의 이희운 교수님 팀이 공동 집필한 conidiogenone 알칼로이드 군의 합성 전략 연구⁴⁷가 본 전략에 해당한다고 할 수 있다.

본 연구팀이 제안한 pDOS는 천연물을 직접 활용하기보단 다양한 생활성 분자에서 공통적으로 발견되며 분자 내에 포함되면 다양한 생체고분자와 상호작용할 수 있는 구조적 모티프인 선점적 구조(혹은 독점적 구조, privileged substructure)을 중심 구조로 하여 다중헤테로고리 화합물(polyheterocycle)을 구축함으로써 생연관성이 확보된 의약유사 저분자 화합물 라이브러리를 구축하고자 하는 전략이다. 본 연구팀은 대표적인 선점적 구조인 벤조파이란(benzopyran)⁴⁸⁻⁵²과 피리미딘(pyrimidine)⁵³⁻⁵⁶등을 활용하여 3차원적으로 다양한 160여개의 중심골격과 6000여개의 in-house 라이브러리를 성공적으로 구축한 바 있다. 또한 구축된 라이브러리를 고속 생활성 검증(HTS)에 적용하여 항염증^{57,58}, 선택적 항암⁵⁹, 항신경퇴행성²⁰, 항바이러스⁶⁰ 물질 등 다양하고 독보적인 생활성 저분자 화합물을 발굴하는 데 성공하였다.

3) 분자다양성 확보 전략 (2) – 천연물 기반 저분자 화합물 라이브러리 구축 전략

생리활성 천연물은 새로운 생활성 분자의 설계와 발굴에 있어 일종의 황금률

(gold standard)로 통한다. 그 이유는 1) 의약의 시초가 생리활성 천연물에 있고, 2) 이러한 천연물들은 생명체가 환경/천적의 위협으로부터 생존하기 위해서 유전적 선택과 적자생존의 과정을 통해 만들어진 것이기 때문에 그 자체로 생리 활성을 보이는 경우가 많기 때문이다. 생리활성 천연물의 특징은 광대한 골격 다양성(scaffold diversity)과 구조적 복잡성(structural complexity)에 있다. 또한 sp^3 탄소와 산소가 많이 포함된 반면 질소와 할로젠(halogen)은 합성 화합물보다 상대적으로 적다.²⁸ 그러나 그 구조적 특징과 중요성에도 불구하고 이전에 언급했듯이 대량 확보 및 구조-활성 상관관계 연구의 어려움 등으로 인해 생리활성 저분자 발굴에 있어 한계점이 존재한다.

독일 막스 플랑크 연구소의 Herbert Waldmann 교수는 이러한 천연물의 구조적 특성과 조합화학의 양적 확보 가능성, 이 두 마리 토끼를 모두 잡고자 제시한 전략으로 천연물 조각(natural product fragment)의 조합을 통한 유사천연물(pseudo-natural product) 합성 전략을 제시하였다.⁶¹⁻⁶³ 즉, 진화를 거듭하는 과정에서 지금까지 살아남은 생명체가 만들어낸 생연관성이 높은 천연물의 구조를 활용하면서도 생리활성 천연물에서 공통적으로 발견되는 구조적 모티프를 추출하여 천연물 구조 조각을 선정한 후 다양한 화학적 방법론을 통해 천연물 조각을 서로 조합하여 자연계에는 존재하지 않던 새로운 물질임과 동시에 천연물과 매우 유사한 유사천연물 라이브러리를 합성하였다. Waldmann 교수 연구팀은 만들어진 유사천연물 라이브러리가 의약유사도 및 물리화학적 특성이 생리활성 천연물들과 비슷하거나 오히려 더 넓은 범위의 화학적 공간을 차지함을 보이기도 하였다.

4. 표적단백질 분해와 분해제어

1) 표적단백질 분해 전략

세포는 여러 가지 기전을 통해 세포내 단백질의 양을 조절할 수 있다. 가장 대표적인 단백질 분해 기전은 UPS(Ubiquitin Proteasome System)을 이용한 분해 과정이다. 즉 UPS 내의 E1, E2와 E3 유비퀴틴화 효소들의 상호작용을 통해서 특정 단백질에 다중 유비퀴틴화를 유도하고, 이를 통해서 단백질 분해효소 복합체

(Proteasome)가 다중 유비퀴틴화된 단백질을 선택적으로 분해하게 된다. 세포 내에서 불필요하거나 기능을 잃은 단백질을 제거하는 과정인 자가포식작용으로도 단백질의 양을 조절할 수 있으며, 이와 같은 다양한 단백질의 번역 후 변형 기전을 통해 세포는 다양한 대사 과정을 조절할 수 있다.

기존의 신약 개발 전략은 단백질의 활성 부위를 저해하여 단백질의 기능을 비활성화하는 방식을 통해서 발전되어 왔고, 이를 보다 효율적으로 진행하기 위해서 단백질 구조를 기반으로 하는 *in-silico* docking, fragment-based design, AI-guided drug design 등을 활용하여 방법들이 각광을 받고 있다. 하지만 이 모든 방법들은 표적단백질이 저분자 약물에 의해서 조절 가능하다(druggable)라는 가정에서 시작된다. 하지만 조절하고자 하는 표적단백질이 druggable하지 않은 경우에는 새로운 신약개발 전략이 필요하게 된다. 최근에는 각광받고있는 표적단백질 분해 전략(Targeted Protein Degradation, TPD)은 질병을 유발하는 undruggable 표적단백질에 결합하여 선택적으로 분해시키는 전략을 뜻한다. 그중에서 세포 내 UPS를 활용하는 PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera)이라는 전략은 신약개발의 새로운 패러다임으로 활발히 연구되고 있는 분야 중 하나이다.

PROTAC은 2001년 미국 예일대 Crews 교수팀과 Sakamoto 교수팀, Deshaies 교수팀의 공동 연구에 의해 처음 제안되었다. 표적단백질과 이를 분해할 수 있는 E3 유비퀴틴화 효소에 각각 결합할 수 있는 두 개의 분자를 링커로 연결함으로써 단백질-단백질 상호작용을 인위적으로 유도하고, 이를 통하여 표적단백질의 유비퀴틴화 반응을 유도함으로써 UPS 시스템을 통한 선택적 분해를 가능하게 하는 전략이다.⁶⁴ 처음에는 펩타이드를 기반으로 한 리간드가 사용되었으나, 2012년부터 E3 유비퀴틴화 효소의 저분자 리간드가 개발되고, 적은 농도에서도 뛰어난 표적단백질 분해 효과를 보여주기 시작하면서 학계의 이목을 끌게 되었다.⁶⁵

이 전략의 가장 큰 장점은 표적단백질에 선택적으로 결합하는 분자가 표적단백질의 활성부위를 직접 저해하지 않더라도 표적단백질의 분해를 유도하여 저해제와 유사한 결과를 가져올 수 있다는 점이다. 이는 활성 부위를 알 수 없는, 이른바 “undruggable”한 단백질들도 표적단백질 분해 전략으로 표적이 가능하다는 장점이 있으며, 표적단백질의 돌연변이 축적에 따른 내성과 단백질의 활성 부위를 완전히 저해하기 어려운 점 등 기존 저분자 기반 저해제의 한계점을 극복함으로써

혁신 신약 연구의 발전 가능성을 크게 높였다는 평가를 받고 있다.^{65,66} 이러한 강점을 바탕으로 PROTAC은 신약 개발을 선도하기 위한 새로운 패러다임으로 여러 다국적 제약 기업들의 주요 전략으로 채택되고 있으며, 관련 연구들은 질병을 유발하는 여러 표적단백질의 분해를 통해 그 질환 관련 메커니즘을 조절하는 것을 중심으로 이루어지고 있다. 예를 들어 다양한 암에서 유전자 발현을 조절하는 주요 인자로 알려진 안드로겐 수용체와 에스트로겐 수용체, B세포 림프종뿐 아니라 염증을 유발하는 주요인자인 BTK, 알츠하이머와 밀접하게 연관된 단백질인 tau 등 현재까지 200개 이상의 단백질 표적에 적용되었으며, 개발과제에 있는 물질을 활용한 80여 개의 임상실험이 진행 중이다.⁶⁷

인체의 E3 유비퀴틴화 효소는 지금까지 대략 600여 개가 존재한다고 알려져 있는데, 그 중에서 PROTAC 연구에서 가장 많이 이용되는 E3 유비퀴틴화 효소는 VHL과 CRBN이다. VHL은 2004년에 처음으로 PROTAC 개발에 사용되었으나, 지금과 같은 저분자 물질을 기반으로 한 리간드는 2012년에 HIF-1 α 를 표적으로 하는 PROTAC의 개발로 알려졌다. CRBN의 경우 탈리도마이드(thalidomide)라는 약물에 대한 연구를 통해 CRBN과의 연관성이 밝혀지면서 2015년부터 이를 기반으로 한 PROTAC들이 개발되기 시작하였다. 아직까지 그 외의 E3 유비퀴틴화 효소의 리간드는 제한적으로 사용되고 있으며, 따라서 PROTAC에 사용되는 선택적 저분자 리간드의 개발은 다양한 E3 효소의 기능을 건드리지 않고 단백질에 결합해야 하는 저분자를 찾아야 하므로 어려움이 남아있다.

PROTAC과 비슷한 전략으로 소개되는 Molecular Glue는 1990년대에 처음 제안된 전략으로, 표적단백질의 리간드와 E3 유비퀴틴화 효소의 리간드가 링커(linker) 없이 직접 연결되어 표적단백질과 E3 유비퀴틴화 효소와의 결합을 유도한다. 대표적인 예시로는 탈리도마이드 계열의 약물로서 입덧 치료제로 개발된 약물이 CRBN과 직접적인 결합을 통해 다발 골수종과 연관된 Ikaros 단백질의 분해를 촉매한다고 밝혀져 Molecular Glue임이 밝혀졌다. PROTAC과는 달리 연결해야 되는 링커가 필요하지 않아 약물동태학적으로 더 우수한 효과를 기대할 수 있지만, 체계적인 연구를 통해서 개발되었다기 보다는 우연히 발견된 생리적 활성 약물의 후향적인 연구를 통해 밝혀지는 경우가 많기 때문에, 일반적으로 적용할 수 있는 PROTAC에 비해 새로운 표적단백질에 적용하기 위해서는 많은 연구의

발전이 더 필요한 분야이다.^{68,69}

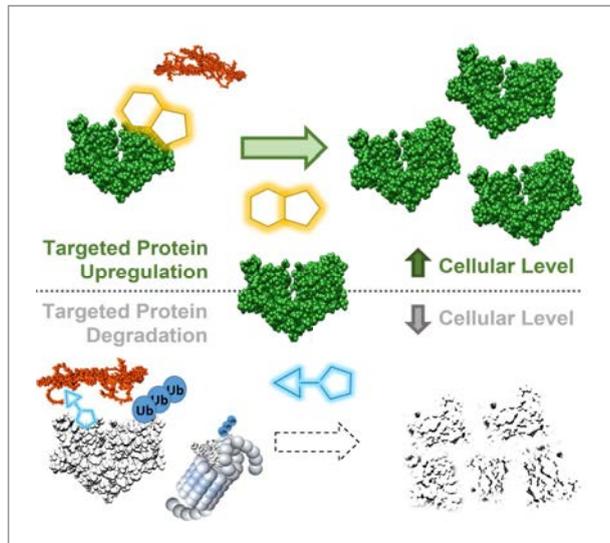
그 외에도 자가포식 및 리소좀과 같은 세포 내 기전을 활용하여 표적단백질 분해 전략을 제안한 다양한 연구들이 존재한다. 2019년 Caroline R. Bertozzi 교수 연구팀은 세포 외 단백질의 표적 분해를 유도하는 LYTAC(Lysosome-Targeting Chimera)을 제안한 바가 있다. 즉, 한쪽에는 표적단백질에 대한 리간드를, 다른 한쪽에는 CI-M6PR(Cation-Independent Mannose-6-Phosphate Receptor) 수용체의 리간드인 M6P(Mannose-6-Phosphate)를 부착하여 설계하여 LYTAC 물질을 개발하였다. M6P가 세포 외 단백질에 부착되면 이를 인지하는 수용체가 세포내 이입(Endocytosis)을 통해 세포내 리소좀으로 운반되어 표적단백질이 특이적으로 분해된다. 최근에는 ASGPR(Asialoglycoprotein receptor)를 수용체로 하는 GalNAc(N-Acetyl Galactosamine)을 M6P 대신 사용하여 세포외 단백질 MIF의 분해를 유도하는 것에 성공하였는데, 이를 위해 ASGPR을 표적할 수 있는 저분자 리간드가 계속해서 개발되고 있다.^{66,70}

2019년 Hirokazu Arimoto 교수 연구팀은 자가포식 기전을 활용한 표적단백질 분해 전략인 AUTAC(Autophagy-targeting Chimera)을 제안한 바가 있다. 박테리아가 세포 내로 침입하면 8-nitro-cGMP가 박테리아의 표면 단백질에 부착되고 S-guanylation이 유도되면서 표면 단백질에 유비퀴틴화 반응이 일어난다. 연구팀은 cGMP와 유사하게 작용하지만 부수적인 신호전달 과정을 일으키지 않는 리간드인 FBnG(p-fluorobenzylguanidine)를 사용하여 BRD4 등 다양한 표적단백질 분해를 일으키는 것이 가능함을 보여주었다.^{71,72} 국내에서는 서울대학교 의과대학 권용태 교수 연구팀에서 자가포식 매개 단백질인 p62 단백질을 이용한 표적단백질 분해기술 AUTOTAC (Autophagy-targeting chimera)을 제안한 바 있다.⁷³ 그 외에도 자가포식 기전을 활용한 Molecular Glue로서 제안된 ATTEC(Autophagosome tethering compound) 등 여러 기술들이 개발되어 그 가능성을 제시하고 있다.⁷²

2) 표적단백질 분해 제어 전략

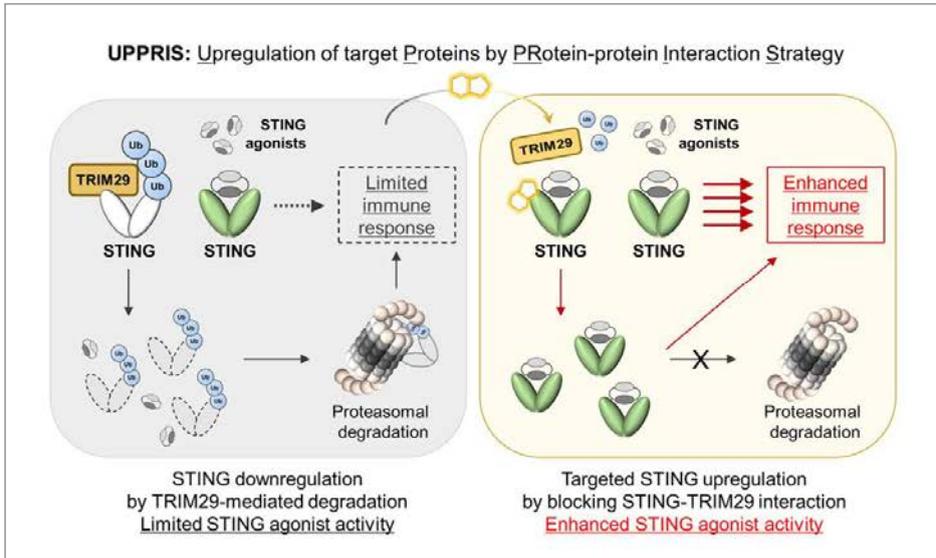
세포내 단백질 조절을 통한 신약 개발 전략으로 표적단백질 분해 전략(TPD)이 주목받고 있는 만큼 표적단백질 분해를 선택적 제어 전략, 즉 표적단백질 안정화

(Targeted Protein Upregulation, TPU)전략 또한 주목받고 있다[그림 14]. UC Berkeley 대학의 Nomura 교수 팀의 DUBTAC (Deubiquitinase-Targeting Chimera) 이 그 예시이다. 이는 PROTAC과 다르게 표적단백질에 유비퀴틴 분자 대신 탈유비퀴닌화효소(Deubiquitinase, DUB)를 결합시켜 다중 유비퀴틴화된 표적단백질에서 유비퀴틴 사슬을 떼어내 UPS 기반의 분해를 제어하는 방식이다.⁷⁴ 해당 전략을 통해서 종양 억제 단백질인 WEE1의 분해 제어에 성공하였으며 뒤이어 Jian Jin 교수 연구팀과 Wenyi Wei 교수 연구팀의 공동 연구를 통해서 FOXO, IRF, P53과 같은 종양 억제 단백질의 분해 제어에 관한 연구가 발표되었다.⁷⁵



[그림 14] 신약 개발의 새로운 전략인 TPU와 TPD의 모식도

지금까지 언급한 표적단백질 조절 전략들은 모두 단백질-단백질 상호작용을 유도하는 방식에 초점을 두었다. 하지만 이에 반대되는 전략으로 혁신 신약 개발에 접근하는 시도 또한 있었다. 앞서 언급된 바와 같이 단백질들은 세포 내 다양한 기전을 통해서 조절된다. 본 연구실에서는 기존 단백질 분해 및 분해 제어 방식과는 다르게 단백질-단백질 상호작용의 저해를 통하여 이러한 조절 기전을 억제하고, 해당 단백질의 양을 증가(TPU)시키는 새로운 접근법으로 UPPRIS (Upregulation of target Protein by PProtein-protein Interaction Strategy)를 제안하였다.



[그림 15] UPPRIS을 이용한 STING 증가 전략의 모식도

UPPRIS 전략을 처음 적용한 표적단백질은 면역항암기법으로 많이 연구되고 있는 단백질인 STING (STimulators of INterferon Gene)이다[그림 15]. STING 단백질은 세균 및 바이러스에서 기원한 dsDNA를 cGAS 단백질에 의해서 세포질에서 인지하고, 이에서 나오는 cGAMP를 리간드로 인식하면서 면역을 활성화시키는 역할을 한다. STING의 이러한 기능은 종양미세환경의 변화를 통해서 cold tumor를 hot tumor로 변화시키는 면역 항암 치료 기법에도 활용되고 있으며, STING의 양은 면역치료기법의 효율과도 연관이 있다는 연구 결과가 있다. 하지만 STING 단백질은 E3 유비퀴틴화 효소인 TRIM29 단백질과의 결합을 통해서 분해된다. 이에 TRIM29를 저해하거나 siRNA를 활용한 발현저해 전략을 취하여 STING의 양을 증가시킬 수 있겠지만, TRIM29를 저해할 시 암 전이가 촉진된다는 연구 결과가 있어서 기존의 신약개발 전략을 적용하기 어렵다. 이를 해결하기 위해서 본 연구실에서는 TPU 전략을 통해 해결하려 했다. UPPRIS를 통해 이 STING과 TRIM29 두 단백질의 결합을 선택적으로 저해하는 저분자 물질을 세포기반 이미지 스크리닝법을 활용하여 발굴하고, 단백질 간의 결합을 저해함으로써 STING의 분해 기전을 억제하였으며. 해당 전략을 통하여 세포내 STING의 양을 유의미하게 증가시키는 데에 성공하였다. 이후 증가된 STING은 종양내 면역 반응의 증가

와 연관이 있다는 것을 확인하였으며, 이를 통하여 종양내 암-면역 회로가 정상적으로 활성화되는 것 또한 확인하였다. 이는 해당 전략이 TRIM29, STING의 기능에는 영향을 미치지 않고 오로지 조절 기전에만 영향을 주는 것을 의미한다. 추가로 기존 면역항암치료법에 많이 활용되고 있는 면역 관문 억제제와 함께 사용하였을 때 항암 효능이 효과적으로 증대되는 것을 동물실험을 통해서 입증하였다.⁷⁶

PROTAC과 같은 표적단백질 분해 전략의 대부분은 질병을 유도하는 단백질의 분해를 통한 활성 억제에 집중되어 있다. 해당 전략의 가장 큰 장점은 표적단백질에 선택적으로 결합하여 표적단백질의 활성 자리를 직접 저해하지 않더라도 표적단백질의 분해 유도를 통해서 저해제와 같은 결과를 낼 수 있다는 것이다. 하지만 약물동태학적 문제와 정상 세포의 표적단백질 분해와 같이 해결해야 할 부작용이 있다. 이에 반대되는 개념인 표적단백질 분해 제어 전략은 단백질-단백질 상호작용을 조절하여 질병을 치료할 수 있는 “Disease-Fighter” 표적단백질을 선택적으로 분해 조절하여 표적단백질의 양을 증가시킨다. 이에 대표적인 전략인 UPPRIS는 앞서 언급된 PROTAC 기반의 전략들의 단점들을 해결할 수 있으며 E3 유비퀴틴화 효소에 한정되지 않고 다양한 단백질 조절 기전에 활용할 수 있다는 장점이 있다. 물론 질병 치료에 적합한 표적단백질의 선정 및 표적단백질에 결합할 수 있는 리간드를 개발하는 등 여전히 많은 약물발굴 분야의 숙제가 남아있으므로 해당 전략 및 표적단백질에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

Ⅲ. 화학생물학의 쟁점과 전망

본 화학생물학 연구의 동향과 전망에서는 인간의 질병 연구에서 전통적인 접근법과 구분되는 화학생물학 연구의 장단점에 대해 소개하였다. 미지의 생명현상을 이해하고 혁신적인 신약후보물질을 발굴하기 위한 표현형 기반 접근법 및 표적단백질 규명 연구의 중요성, 분자다양성을 확보하기 위한 의약유사 저분자 화합물 라이브러리 구축의 중요성에 대해 서술하였다. 나아가 최근 화학생물학 분야에서 주목받는 표적단백질의 양적 조절 연구의 주요 성과에 대해 서술하였다. 다학제적 학문으로서 화학생물학은 기존에 단일 학문으로는 접근할 수 없었던 새로운 전략

들이 활발히 연구되고 있다.

기존 수십 년간의 표현형 기반 접근법에 있어서, 대다수는 세포 기반의 표현형에 집중하였으며, 특히 이차원적으로 계대되는 기존의 불멸화된 세포주들에 기반하여 손쉬운 스크리닝을 진행하였다. 하지만 최근에는 삼차원적으로 계대되는 세포주들에서 도출되는 표현형을 이용하는 접근들이나, 미세유체학에 기반하는 장기-모식 칩 등을 이용한 좀 더 실제 생체 기관에 가까운 표현형 환경을 구성하는 시도가 많아지는 추세이다.⁷⁷ 하지만 여전히 이러한 시도들은 대중화 및 스크리닝 효율성, 경제성 측면에서 아직 약점이 많은 상황으로⁷⁸, 이러한 분야에서 많은 연구가 이루어져야 좀 더 실제 생체와 가깝게 모사하는 표현형 스크리닝이 가능할 것이다.

표현형 기반 접근법을 통해 발굴한 신약 후보 물질의 기전을 이해하기 위해서는 표적단백질 규명법을 통한 연구가 필수적이며, 그 방법론에 대한 가치가 점점 높아지고 있다. 또한 전통적인 표지 기반의 표적단백질 규명법은 탐침자의 합성을 필요로 하는데, 이러한 약점을 극복하기 위해 2010년부터 비표지 기반의 표적단백질 규명법이 꾸준히 개발되고 있다. 현재는 생리 활성 물질이 단백질에 결합하여 변성 혹은 분해 자극에 대한 변화를 관찰하는 방식이 주를 이루고 있지만, 유기 용매에 대한 용해도의 차이를 이용하거나 생리 활성 물질의 결합에 따른 크기 차이를 이용한 크기배제크로마토그래피 방식의 방법도 개발되고 있는 추세이다.^{79,80}

최근 항체(antibody)나 바이오로직스(biologics) 약물이 대두되고 있지만, 여전히 대다수의 약물은 저분자 화합물을 그 기반으로 하고 있다. 이는 저분자 화합물이 가지고 있는 대체할 수 없는 의약적 특성 때문이다. 따라서 화학적 지식을 기반으로 생명현상을 탐구하는 화학생물학은 계속해서 그 중요성이 증대되는 상황이다. 바이오신약들과 저분자 화합물은 어느 하나가 다른 하나를 완전히 대체할 수 없는 상호 보완적인 기술로 계속 발전할 것이다. 생명현상을 조절하기 위한 표적이 기하급수적으로 다양해지고 있는 현실 속에서 새로운 생명현상 조절자(modulator)를 찾기 위해 분자다양성의 중요성은 계속해서 올라가고 있다. 화학생물학 분야에서 1) 분자다양성의 효율적인 극대화 2) 미개척된 화학적 공간의 탐구는 가장 중요한 학문적 쟁점 중 하나가 될 것으로 기대된다.

표적단백질 분해 전략은 최근 신약 개발 단계에서 새로운 패러다임으로서 학계 및 산업계의 주목을 받고 있는 분야이다. 현재 PROTAC을 기반으로 한 다양한 약물들이 기존에 접근하기 어려웠던 질병을 치료하기 위한 임상에 들어갔으며, 본문에서 언급한 전략 외에도 다양한 아이디어를 접목시켜 표적단백질 분해 전략에 독창성과 다양성을 부여하고자 하는 시도들이 진행되고 있다. 표적단백질 분해 제어 전략의 경우 많은 사람들이 집중하던 표적단백질 분해 전략과 달리 표적단백질의 양을 증가시켜 여러 질병을 이겨내는 방법이다. 앞서 소개했던 표적단백질 분해 전략의 한계점을 해결해줄 수 있을 뿐만 아니라 표적단백질의 양이 늘어남으로써 나타나는 현상에 대한 이해를 도울 수 있다는 점에서 매력적인 부분이다. 이에 대해 DUBTAC과 UPPRIS를 소개하였으나 아직까지 많은 연구가 이루어지지 않아 더욱 공부가 필요한 상황이다.

소개하였던 두 가지 전략 모두 기존의 신약 개발 방식으로는 개발할 수 없었던 좋은 약물들을 발굴해낼 가능성은 높으나, 연구를 통한 약물 개발이 임상시험과도 유기적으로 연결되고 확대되어 더 다양한 방식의 접근이 필요할 것으로 보인다. 이를 통해 다양한 질병의 약물 개발이 가속화된다면, 인간이 가질 수 있는 약 30000가지 질병 중 난치와 불치에 해당하는 100가지의 병을 해결할 수 있는 날이 다가올 것으로 생각된다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 변완기 박사, 김다함 박사, 이시형 박사, 임준형 박사 와 대학원생 이제상, 이정호, 권지훈에 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Bucci, M.; Goodman, C.; Sheppard, T. L. A decade of chemical biology. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*(12), 847-854.
- (2) Voices of chemical biology. *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*(6), 378-379.

- (3) Voices of chemical biology. *Nat. Chem. Biol.* **2020**, *16*(6), 598-599.
- (4) Liu, Y.; Patricelli, M. P.; Cravatt, B. F. Activity-based protein profiling: the serine hydrolases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*(26), 14694-14699.
- (5) Rhee, H. W.; Zou, P.; Udeshi, N. D.; Martell, J. D.; Mootha, V. K.; Carr, S. A.; Ting, A. Y. Proteomic mapping of mitochondria in living cells via spatially restricted enzymatic tagging. *Science*, **2013**, *339*(6125), 1328-1331.
- (6) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction. *Science*, **2000**, *287*(5460), 2007-2010.
- (7) Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click chemistry in situ: acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*(6), 1053-1057.
- (8) Wang, L.; Brock, A.; Herberich, B.; Schultz, P. G. Expanding the genetic code of *Escherichia coli*. *Science*, **2001**, *292*(5516), 498-500.
- (9) McGinty, R. K.; Kim, J.; Chatterjee, C.; Roeder, R. G.; Muir, T. W. Chemically ubiquitylated histone H2B stimulates hDot1L-mediated intranucleosomal methylation. *Nature*, **2008**, *453*(7196), 812-816.
- (10) Cong, L.; Ran, F. A.; Cox, D.; Lin, S.; Barretto, R.; Habib, N.; Hsu, P. D.; Wu, X.; Jiang, W.; Marraffini, L. A.; et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, **2013**, *339*(6121), 819-823.
- (11) Byun, W. G.; Lim, D.; Park, S. B. Small-molecule modulators of protein-RNA interactions. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, *68*, 102149.
- (12) Ha, J.; Park, H.; Park, J.; Park, S. B. Recent advances in identifying protein targets in drug discovery. *Cell. Chem. Bio.* **2021**, *28*(3), 394-423.
- (13) Swinney, D. C. Phenotypic vs. target-based drug discovery for first-in-class medicines. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2013**, *93*(4), 299-301.
- (14) Kepp, O.; Galluzzi, L.; Lipinski, M.; Yuan, J.; Kroemer, G. Cell death assays for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*(3), 221-237.
- (15) Jo, A.; Jung, J.; Kim, E.; Park, S. B. A high-content screening platform with

- fluorescent chemical probes for the discovery of first-in-class therapeutics. *Chem. Commun.* **2016**, 52(47), 7433-7445.
- (16) Kim, E.; Lee, S.; Park, S. B. A Seoul-Fluor-based bioprobe for lipid droplets and its application in image-based high throughput screening. *Chem. Commun.* **2012**, 48(17), 2331-2333.
- (17) Speizer, L.; Haugland, R.; Kutchai, H. Asymmetric transport of a fluorescent glucose analogue by human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* **1985**, 815(1), 75-84.
- (18) Park, J.; Lee, H. Y.; Cho, M. H.; Park, S. B. Development of a cy3-labeled glucose bioprobe and its application in bioimaging and screening for anticancer agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(12), 2018-2022.
- (19) Tak, H.; Haque, M. M.; Kim, M. J.; Lee, J. H.; Baik, J. H.; Kim, Y.; Kim, D. J.; Grailhe, R.; Kim, Y. K. Bimolecular fluorescence complementation; lighting-up tau-tau interaction in living cells. *PLoS One*, **2013**, 8(12), e81682.
- (20) Shin, Y. H.; Cho, H.; Choi, B. Y.; Kim, J.; Ha, J.; Suh, S. W.; Park, S. B. Phenotypic Discovery of Neuroprotective Agents by Regulation of Tau Proteostasis via Stress-Responsive Activation of PERK Signaling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60(4), 1831-1838.
- (21) Spring, L.; Demuren, K.; Ringel, M.; Wu, J., First-in-class versus best-in-class: an update for new market dynamics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2023**, 22, 531-532.
- (22) Park, J.; Oh, S.; Park, S. B., Discovery and target identification of an antiproliferative agent in live cells using fluorescence difference in two-dimensional gel electrophoresis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 124(22), 5543-5547.
- (23) Savitski, M. M.; Reinhard, F. B.; Franken, H.; Werner, T.; Savitski, M. F.; Eberhard, D.; Molina, D. M.; Jafari, R.; Dovega, R. B.; Kläeger, S., Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome. *Science*, **2014**, 346(6205), 1255784.
- (24) Park, H.; Ha, J.; Koo, J. Y.; Park, J.; Park, S. B., Label-free target identification

- using in-gel fluorescence difference via thermal stability shift. *Chem. Sci.* **2017**, 8(2), 1127-1133.
- (25) Park, H.; Park, S. B., Label-free target identification reveals oxidative DNA damage as the mechanism of a selective cytotoxic agent. *Chem. Sci.* **2019**, 10(12), 3449-3458.
- (26) Ha, J.; Park, S. B., Callyspongiolide kills cells by inducing mitochondrial dysfunction via cellular iron depletion. *Commun. Biol.* **2021**, 4(1), 1123.
- (27) Munos, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 959-968.
- (28) Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; the International Natural Product Sciences Taskforce; Supuran, C. T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20, 200-216.
- (29) Gershell, L. J.; Atkins, J. H. A brief history of novel drug discovery technologies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 321-327.
- (30) Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 188-195.
- (31) Geysen, H. M.; Schoenen, F.; Wagner, D.; Wagner, R. Combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 222-230.
- (32) Henley, M. J.; Koehler, A. N. Advances in targeting 'undruggable' transcription factors with small molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20, 669-688.
- (33) Overington, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. K. How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 993-996.
- (34) Boström, J.; Brown, D. G.; Young, R. J.; Keserü, G. M. Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, 17, 709-727.
- (35) Schreiber, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, **2000**, 287, 1964-1969.

- (36) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80.
- (37) Zhang, J.; Wu, J.; Hong, B.; Ai, W.; Wang, X.; Li, H.; Lei, X. Diversity-oriented synthesis of *Lycopodium* alkaloids inspired by the hidden functional group pairing pattern. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4614.
- (38) Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Oguri, H. Biogenetically inspired synthesis and skeletal diversification of indole alkaloids. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57-64.
- (39) Beckmann, H. S. G.; Nie, F.; Hagerman, C. E.; Johansson, H.; Tan, Y. S.; Wilcke, D.; Spring, D. R. A strategy for the diversity-oriented synthesis of macrocyclic scaffolds using multidimensional coupling. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 861-867.
- (40) Grossmann, A.; Bartlett, S.; Janecek, M.; Hodgkinson, J. T.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis of drug-like macrocyclic scaffolds using an orthogonal organo- and metal catalysis strategy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 13309-13313.
- (41) Collins, S.; Bartlett, S.; Nie, F.; Sore, H. F.; and Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis of macrocycle libraries for drug discovery and chemical biology. *Synthesis*, **2016**, *48*, 1457-1473.
- (42) Morrison, K. C.; Hergenrother, P. J. Natural products as starting points for the synthesis of complex and diverse compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6-14.
- (43) Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. Privileged structures: efficient chemical “navigators” toward unexplored biologically relevant chemical spaces. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14629-14638.
- (44) Huigens, R. W. III; Morrison, K. C.; Hicklin, R. W.; Flood, T. A. Jr; Richter, M. F.; Hergenrother, P. J. A ring-distortion strategy to construct stereochemically complex and structurally diverse compound from natural products. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195-202.
- (45) Rafferty, R. J.; Hicklin, R. W.; Maloof, K. A.; Hergenrother, P. J. Synthesis

of complex and diverse compounds through ring distortion of abietic acid. *Angew. Chem Int. Ed.* **2014**, *53*, 220-224.

- (46) Seong, S.; Lim, H.; Han, S. Biosynthetically inspired transformation of iboga to monomeric post-iboga alkaloids. *Chem*, **2019**, *5*, 353-363.
- (47) Kim, J.; Lee, S.; Han, S.; Lee, H.-Y. Divergent synthesis of conidiogenones B-F and 12 β -hydroxyconidiogenone C. *Chem*, **2023**, *9*, 1270-1280.
- (48) Ko, S. K.; Jang, H. J.; Kim, E.; Park, S. B. Concise and diversity-oriented synthesis of novel scaffolds embedded with privileged benzopyran motif. *Chem. Commun.* **2006**, 2962-2964.
- (49) An, H.; Eum, S.-J.; Koh, M.; Lee, S. K.; Park, S. B. Diversity-oriented synthesis of privileged benzopyran heterocycles from *s-cis*-enones. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1752-1761.
- (50) Park, S. O.; Kim, J.; Koh, M.; Park, S. B. Efficient parallel synthesis of privileged benzopyranopyrazoles via regioselective condensation of β -keto aldehydes with hydrazines. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 315-326.
- (51) Oh, S.; Jang, H. J.; Ko, S. K.; Ko, Y.; Park, S. B. Construction of a polyheterocyclic benzopyran library with diverse core skeletons through diversity-oriented synthesis pathway. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 548-558.
- (52) Zhy, M.; Lim, B. J.; Koh, M.; Park, S. B. Construction of a polyheterocyclic benzopyran library with diverse core skeletons through diversity-oriented synthesis pathway: part II. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 124-134.
- (53) Kim, H.; Tung, T. T.; Park, S. B. Privileged substructure-based diversity-oriented synthesis pathway for diverse pyrimidine-embedded polyheterocycles. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5814-5817.
- (54) Kim, J.; Jung, J.; Koo, J.; Cho, W.; Lee, W. S.; Kim, C.; Park, W.; Park, S. B. Diversity-oriented synthetic strategy for developing a chemical modulator of protein-protein interaction. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13196.
- (55) Choi, Y.; Kim, H.; Park, S. B. A divergent synthetic pathway for pyrimidine-embedded medium-sized azacycles through an *N*-quaternizing strategy. *Chem.*

Sci. **2019**, *10*, 569-575.

- (56) Choi, Y.; Lee, S.; Kim, H.; Park, S. B. Design and synthesis of conformationally diverse pyrimidine-embedded medium/macro- and bridged cycles *via* skeletal transformation. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 841250.
- (57) Lee, S.; Nam, Y.; Koo, J. Y.; Lim, D.; Park, J.; Ock, J.; Suk, K.; Park, S. B. A small molecule binding HMGB1 and HMGB2 inhibits microglia-mediated neuroinflammation. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 1055-1060.
- (58) Yim, J.; Lee, J.; Yi, S.; Koo, J. Y.; Oh, S.; Park, H.; Bae, M. A.; Park, J.; Park, S. B. Phenotype-based screening rediscovered benzopyran-embedded microtubule inhibitors as anti-neuroinflammatory agents by modulating the tubulin-p65 interaction. *Exp. Mol. Med.* **2022**, *54*, 2200-2209.
- (59) Oh, S.; Park, J.; Nam, H. J.; Beak, S. H.; Park, S. B. Development of a Benzopyran-containing Androgen Receptor Antagonist to Treat Antiandrogen-resistant Prostate Cancer. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 529-533
- (60) Shin, Y.-H.; Jeong, K.; Lee, J.; Lee, H. J.; Kim, J.; Kim, S.; Park, S. B. Inhibition of ACE2-Spike interaction by an ACE2 binder suppresses SARS-CoV-2 entry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115695.
- (61) Grigalunas, M.; Burhop, A.; Zinken, S.; Pahl, A.; Gally, J.-M.; Wild, N.; Mantel, Y.; Sievers, S.; Foley, D. J.; Scheel, R.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. Natural product fragment combination to performance-diverse pseudo-natural products. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1883.
- (62) Karageorgis, G.; Foley, D. J.; Laraia, L.; Brakmann, S.; Waldmann, H. Pseudo natural products-chemical evolution of natural product structure. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *133*, 15837-15855.
- (63) Grigalunas, M.; Brakmann, S.; Waldmann, H. Chemical evolution of natural product structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3314-3329.
- (64) Sakamoto, K. M.; Kim, K.; Kumagai, A.; Mercurio, F.; Crews, C. M.; Deshaies, R. J. Protacs: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*

2001, 98, 8554-8559.

- (65) Bekes, M.; Langley, D. R.; Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2022**, 21, 181-200.
- (66) Hua, L.; Zhang, Q.; Zhu, X.; Wang, R.; You, Q.; Wang, L. Beyond Proteolysis-Targeting Chimeric Molecules: Designing Heterobifunctional Molecules Based on Functional Effectors. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 8901-8112.
- (67) Kelm, J. M.; Pandey, D. S.; Malin, E.; Kansou, H.; Arora, S.; Kumar, R.; Gavande, N. S. PROTAC'ing oncoproteins: targeted protein degradation for cancer therapy. *Mol. Cancer*, **2023**, 22, 62.
- (68) Winter, G. E.; Buckley, D. L.; Paulk, J.; Roberts, J. M.; Souza, A.; Dhe-Paganon, S.; Bradner, J. E. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science*, **2015**, 348, 1376-1381.
- (69) Dong, G.; Ding, Y.; He, S.; Sheng, C. Molecular Glues for Targeted Protein Degradation: From Serendipity to Rational Discovery. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 10606-10620.
- (70) Li, Z.; Wang, C.; Wang, Z.; Zhu, C.; Li, J.; Sha, T.; Ma, L.; Gao, C.; Yang, Y.; Sun, Y.; Wang, J.; Sun, X.; Lu, C.; Difiglia, M.; Mei, Y.; Ding, C.; Luo, S.; Dang, Y.; Ding, Y.; Fei, Y.; Lu, B. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds. *Nature*, **2019**, 575, 203-209.
- (71) Takahashi, D.; Moriyama, J.; Nakamura, T.; Miki, E.; Takahashi, E.; Sato, A.; Akaike, T.; Itto-Nakama, K.; Arimoto, H. AUTACs: Cargo-Specific Degraders Using Selective Autophagy. *Mol. Cell*, **2019**, 76, 797-810.
- (72) Ding, Y.; Fei, Y.; Lu, B. Emerging New Concepts of Degradation Technologies. *Trends Pharmacol. Sci.* **2020**, 41, 464-474.
- (73) Ji, C. H.; Kim, H. Y.; Lee, M. J.; Heo, A. J.; Park, D. Y.; Lim, S.; Shin, S.; Ganipiseti, S.; Yang, W. S.; Jung, C. A.; Kim, K. Y.; Jeong, E. H.; Park, S. H.; Kim, S. B.; Lee, S. J.; Na, J. E.; Kang, J. I.; Chi, H. M.; Kim, H. T.; Kim, Y. K.; Kim, B. Y.; Kwon, Y. T. The AUTOTAC chemical biology platform for targeted protein degradation via the autophagy-lysosome system.

Nat. Commun. **2022**, *13*, 904.

- (74) Henning, N. J.; Bolke, L.; Spradlin, J. N.; Ward, C. C.; Liu, G.; Zhang, E.; Belcher B. P.; Brittain, S. M.; Hesse, M. J.; Dovala, D.; McGregor, L. M.; Misiolek, R. V.; Plasschaert, L. W.; Rowlands, D. J.; Wang, F.; Frank, A. O.; Fuller, D.; Estes, A. R.; Randal, K. L.; Panidapu, A. P.; McKenna, J. M.; Tallarico, J. A.; Schirle, M.; Nomura, D. K. Deubiquitinase-targeting chimeras for targeted protein stabilization. *Nat. Chem. Biol.* **2022**, *18*, 412-421.
- (75) Liu, J.; Yu, X.; Chen, H.; Kaniskan, H. Ü.; Xie, L.; Chen, X.; Jin, J.; Wei, W. TF-DUBTACs Stabilize Tumor Suppressor Transcription Factors. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 12934-12941.
- (76) Cho, W.; Won, S.; Choi, Y.; Yi, S.; Park, J. B.; Park, J.-G.; Kim, C. E.; Narayana, C.; Kim, J. H.; Yim, J.; Choi, Y. I.; Lee, D. S.; Park, S. B. Targeted Protein Upregulation of STING for Boosting the Efficacy of Immunotherapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300978.
- (77) Swinney, D. C.; Lee, J. A. Recent advances in phenotypic drug discovery. *F1000Res*, **2020**, *9*, 944.
- (78) Horvath, P.; Aulner, N.; Bickle, M.; Davies, A. M.; Nery, E. D.; Ebner, D.; Montoya, M. C.; Ostling, P.; Pietiainen, V.; Price, L. S.; Shorte, S. L.; Turcatti, G.; von Schantz, C.; Carragher, N. O. Screening out irrelevant cell-based models of disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*(11), 751-769.
- (79) Xu, M.; Moresco, J. J.; Chang, M.; Mukim, A.; Smith, D.; Diedrich, J. K.; Yates III, J. R.; Jones, K. A., SHMT2 and the BRCC36/BRISC deubiquitinase regulate HIV-1 Tat K63-ubiquitylation and destruction by autophagy. *PLOS Pathog.* **2018**, *14*(5), e1007071.
- (80) Motoyaji, T., Revolution of small molecule drug discovery by affinity selection-mass spectrometry technology. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*(3), 191-193.

제24장 표면화학의 동향과 전망

정동영*

I. 표면화학의 개요

표면화학은 다양한 물질 간 경계면에서 발생하는 상호작용, 변환 및 현상들을 탐구하는 매혹적이고 다학제적인 분야이다. 고체-액체 경계면부터 기체-고체 상호작용에 이르기까지, 표면화학은 재료과학, 나노기술, 환경과학 등 다양한 과학적 분야에서 핵심적인 역할을 한다. 표면화학은 본질적으로 물질의 물성이 표면과 부피에서 무엇이 다른지 이해하는 데 초점을 둔다. 원자와 분자들의 표면에서의 행동은 상당히 다양하며, 독특한 표면 특성이 나타날 수 있으므로 물질의 특성과 반응성에 깊이 영향을 미친다.^{1,2}

표면화학의 흥미로운 응용 중 하나는 화학 반응을 촉진하는 촉매이다. 다양한 형태의 촉매는 수많은 산업 공정, 에너지 생산 및 환경 정화에 필수적인 역할을 수행하고 있다. 표면화학의 원리는 촉매의 설계와 최적화에 중요한데, 이를 통해 반응 속도가 향상되고 선택성이 개선될 수 있다. 촉매를 넘어서, 표면화학은 여러 다른 분야에서 중요한 역할을 한다. 나노기술에서는 나노입자의 독특한 특성이 발생하는데, 이는 반응성을 증가시키고 나노 재료의 가치를 극대화할 수 있다. 또한, 표면화학은 부식 과학 분야에서 중요한 역할을 하며, 표면 반응을 이해하여 보호 코팅 개발과 부식 방지에 기여하고 있다. 그뿐만 아니라, 표면화학은 환경과학 분야에서도 중요한 영향력을 지니고 있다. 오염 물질과 자연적인 표면과의 상호작용은 대기화학, 토양 및 물 정화에 영향을 미칠 수 있다.

이번 장에서는 표면화학의 근본적인 원리와 다양한 응용 분야 중 촉매 반응에 초점을 맞추어 다루고자 한다. 표면 상호작용의 복잡성을 이해함으로써 연구자들

* 한국과학기술원 교수

은 혁신적인 재료를 설계하고, 촉매 공정을 최적화하며, 에너지 및 재료과학부터 환경 지속가능성에 이르기까지 사회적으로 더 나은 방향으로 해결책과 가능성을 찾기 위한 새로운 길을 모색하고 있다. 최근의 발전과 돌파구를 탐구함으로써, 이번 장에서 표면화학의 매혹적인 세계와 과학과 기술에 미치는 심도 있는 영향을 밝혀내고 이를 토대로 우리가 다양한 물질 간 계면에서 발생하는 현상의 깊이를 파헤침으로써 새로운 가능성과 해결책을 고민하고 사회적 발전을 위한 더 나은 방향으로 나아갈 수 있기를 희망한다.

II. 표면화학의 연구 동향

표면화학은 다양한 과학 분야에서 흥미로운 발전과 새로운 응용 분야에 활용되고 있다. 이 논의에서는 표면화학의 대표적인 응용 분야인 촉매에 초점을 맞추어, 촉매의 개론, 촉매의 응용, 그리고 다양한 분석 방법 및 이론연구를 소개하고 이를 바탕으로 표면화학의 중요성을 확인하는 데 초점을 맞출 계획이다.

첫째, 촉매의 설계와 최적화는 표면화학을 기반으로 큰 발전을 이루고 있다. 연구자들은 촉매의 표면 특성을 세밀하게 조정하여 그 반응성과 선택성을 향상하는 혁신적인 방법을 탐구하고 있으며 이중 금속 및 합금 촉매는 다양한 금속을 조합함으로써 전자 및 기하학적 효과를 활용하여 우수한 촉매 성능을 달성하는 유망한 후보로 부상하고 있다. 이뿐만 아니라, 표면 제어는 특정 결정학적 방향을 유도하여 촉매의 결정면 구조를 다루며 촉매의 반응 활성을 조절할 수 있게 해준다. 이러한 발전들은 다양한 산업에서 효율적이고 지속 가능한 촉매 공정 개발에 중요한 역할을 하며 더 복잡한 반응 및 효율적인 시스템 구축을 가능하게 한다. 이에 표면화학 기반의 촉매 설계 및 응용 방법의 최신 연구 경향을 살펴보고 이를 기반으로 표면화학의 중요성 및 그 응용 분야에 대해 논의할 계획이다.

둘째, 표면화학 기반 촉매는 청정에너지 기술 및 친환경 시스템 개발에 중요한 역할을 하고 있다. 촉매의 최신 연구 방향과 그 중요성에 대해 살펴보기 위해 정통 열화학 촉매의 최근 연구 동향과 전기화학 촉매의 대표 응용반응인 수전해, 연료전지, 그리고 이산화탄소 환원 등 최근 주목받는 다양한 화학반응에서 표면화학

의 중요성과 그 응용 사례를 소개할 계획이다. 더불어 최신 분석 기법의 발전은 표면화학 현상에 대한 우리의 이해를 혁신적으로 변화시키고 있기 때문에 다양한 최신 분석법 및 실시간 분석법을 활용한 표면연구 사례를 소개할 계획이다.

마지막으로 표면화학 분야의 전망에 대해 논의하고자 한다. 최근 실험연구에서 더 나아가 밀도함수이론(DFT; Density Functional Theory) 및 분자 동역학 시뮬레이션과 같은 컴퓨터 모델링 방법은 실험 결과를 보완하고 예측적인 능력을 제공하여 표면 반응을 더 깊이 이해할 수 있게 한다. 이에 최신 표면화학 분석 방법 및 이론연구를 소개하고 이를 기반으로 첨단 분석 기술과 컴퓨터 모델링의 발전을 기반으로 한 융합적 표면화학의 중요성을 환기하고, 다양한 과학 분야에서의 첨단 연구와 가능성을 소개할 계획이다. 다양한 다학제간의 융합연구와 원천 연구의 중요성, 그리고 그 응용을 위한 연구의 중요성을 강조하고자 한다.

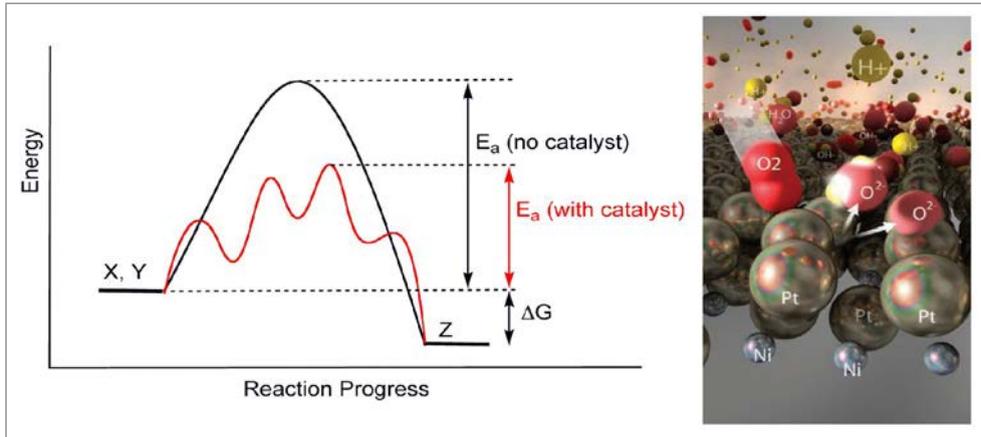
1. 표면화학 및 촉매 반응

1) 촉매 개론

촉매는 화학반응에서 반응속도를 증가시키고 반응의 경로를 변화시키면서 반응 속에서 소모되지 않는 물질로 정의할 수 있다. 이러한 특성을 기반으로 촉매는 다양한 산업 분야에서 필수적인 기술로 사용되며, 우리 일상생활에도 큰 영향을 미치고 있는데 이는 화학반응의 중요한 요소로 각각의 필요성에 대해 살펴보자.

첫째, 촉매의 필요성은 반응속도를 증가시키는 데에서 출발한다. 화학반응의 속도는 반응물과 생성물 사이의 활성화 에너지(activation energy) 장벽의 크기에 의해 결정된다. 이 에너지 장벽을 낮추어 주는 촉매는 반응속도를 빠르게 만들어 주고, 이에 따라 반응 시간이 단축된다[그림 1].^{3,4}

둘째, 촉매는 선택적 반응 제어에도 중요한 역할을 한다. 반응물이 여러 가지 다른 생성물을 형성할 수 있는 경우, 원하는 생성물만 선택적으로 얻을 수 있도록 한다. 이는 원하는 화학 물질의 생산에 유용하며, 불필요한 부산물의 양을 줄여서 환경적인 측면에서도 친환경적인 방법으로 반응을 끌어낼 수 있다.

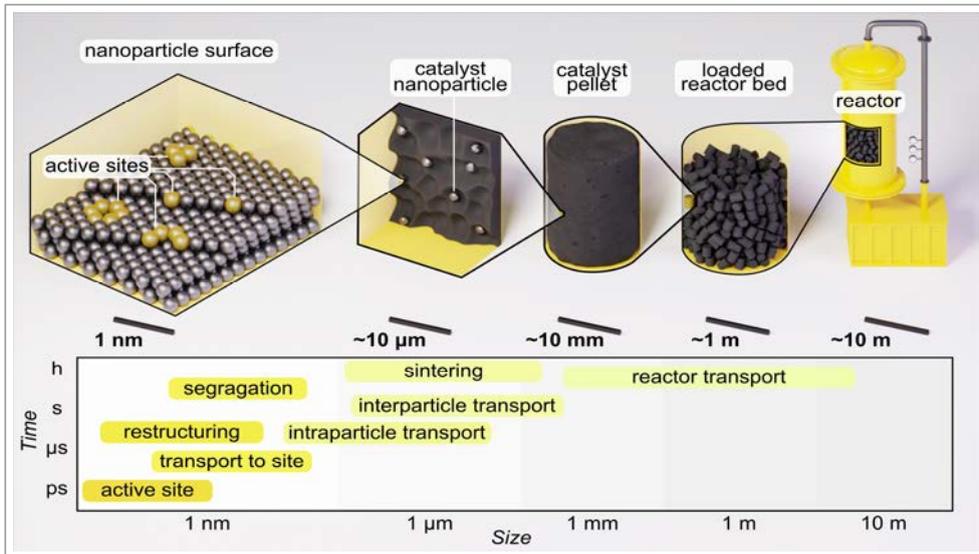


[그림 1] (왼쪽) 촉매를 활용하여 활성화 에너지를 조절하는 모식도⁵ (오른쪽) 촉매 표면에서의 표면화학 반응 모식도³

촉매의 연구 및 촉매를 기반으로 한 화학 공정 시스템은 다양한 산업 분야에 걸쳐 확장되고 있다. 특히 다양한 크기 스케일에서 촉매의 효율적 설계 및 이를 기반으로 한 반응기의 제작 및 운영에는 화학공학의 핵심이자 표면화학의 원리가 활용되며 다양한 분야에 적용되고 있다[그림 2]. 촉매는 에너지 생산과 소비 산업에서 원유 정제, 수소 생산, 고분자 합성 등 다양한 곳에서 응용되고 있으며, 특히 약품 및 화학 물질 생산에 필수적이며, 의약품 및 농약 등의 제조에도 촉매가 높은 영향력을 발휘한다. 환경 보호를 위해서는 촉매가 대기 오염 저감, 폐기물 처리, 환경 정화 등 다양한 분야에서 사용되고 있다. 또한, 최근 신기술 분야에서는 나노 기술과 생체 응용 분야에서 촉매가 핵심적인 역할을 하고 있으며, 미래 사회의 지속 가능한 발전을 위한 중요한 연구 분야로 주목받고 있다.

2) 촉매 설계

촉매 설계는 화학반응을 촉진하는 데 있어 촉매 재료를 원자와 분자 수준에서 맞춤화하여 성능을 최적화하는 것을 포함한다. 많은 촉매 반응이 고체 촉매 재료의 표면에서 일어나기 때문에 촉매 설계에 표면화학은 핵심 요소이다. 표면화학에서 촉매 설계의 핵심 요소는 촉매의 표면적과 다공성을 증가시켜 더 많은 활성 표면적을 제공하여 반응물의 흡착과 반응을 촉진하는 것이다. 이를 위해 큰 표면



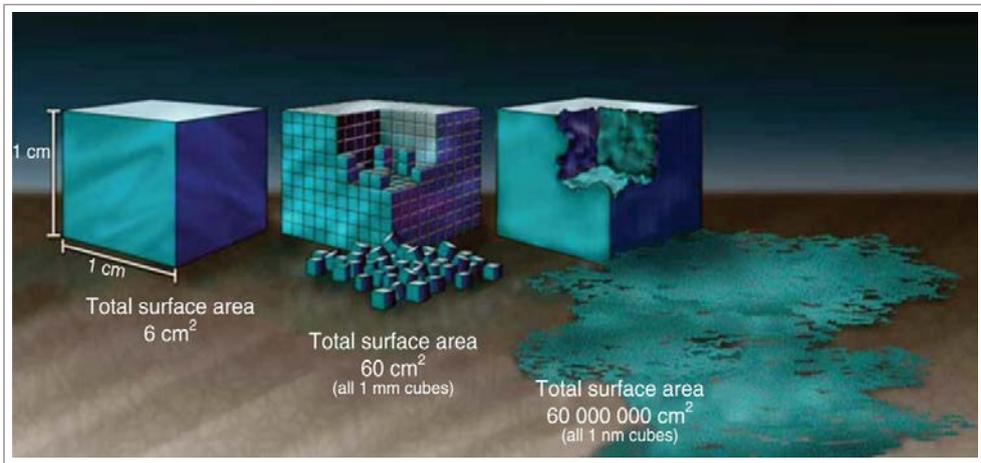
[그림 2] 나노미터에서 산업 규모에 이르는 비균질 촉매 시스템의 개략적인 표현⁶

적과 제어된 기공 크기를 가진 재료를 개발하여 촉매 활성을 향상하는 연구를 진행 중이다. 특히 나노물질을 활용하여 촉매의 표면적을 증가시키는 연구가 활발히 진행 중이며, 이때 불안정한 나노입자를 안정화하기 위해 담지체를 활용하는 등의 복합연구가 활발히 진행 중이다. 또한, 고체 촉매의 원자 노출면에 따라 반응물 혹은 반응 생성물의 거동이 달라짐에 따라 특정 면을 노출하고 이에 따라 반응의 활성과 선택성을 제어하는 연구가 주목받고 있다.

(1) 표면적 제어

촉매 표면적의 최적화는 표면화학에서 촉매 설계에서 가장 중요한 요소이다. 표면적을 증가시키는 것은 반응물 흡착 및 촉매 반응에 더 많은 활성 부위를 제공하여 촉매 활성을 향상할 수 있다. 나노 구조화, 다공성 구조, 지지체 물질, 박막, 그리고 표면 개질과 같은 다양한 전략이 표면적을 증대시키기 위해 연구되고 있다. 이러한 기법들은 표면화학 원리에 기반을 두며 다양한 산업 응용을 위한 효율적이고 선택적인 촉매 개발의 기회를 제공한다. 특히 활성 표면적을 향상하기 위해 나노물질 촉매가 활발히 연구되고 있으며 이를 최적화하기 위한 다양한 연구가 진행 중이다. 나노물질은 매우 작은 크기를 갖는 물질로, 이는 나노미터 (nm,

1 nm = 10^{-9} m) 크기의 스케일에 해당한다. 나노물질의 특징 중 하나는 크기가 작을수록 부피에 비해 표면적이 증가한다는 것인데, 이러한 현상은 나노 물질의 특별한 물성과 응용 가능성을 이해하는 데 중요한 역할을 한다. 나노물질의 부피는 물질의 3차원적인 공간적 범위를 나타낸다. 예를 들어, 1cm x 1cm x 1cm 크기의 공간은 1 cm³의 부피를 갖는다. 그러나 이 공간을 채우는 물질이 나노미터 크기의 입자들로 이루어져 있다면, 동일 부피에서 비교하면 표면적이 많이 증가 한다. 이를 이해하기 위해 간단한 예시를 들어보자. 1 cm의 크기를 갖는 물질로 이 공간을 채우면 표면적은 6 cm²가 된다. 이제 이 표면을 나노미터 크기인 1 nm의 입자들로 채우면 1 nm 크기의 입자들로 채워진 1cm x 1cm 크기의 표면은 약 10¹⁴개의 입자로 이루어져 있다. 이의 표면적은 60,000,000 cm²로 기존의 1 cm의 크기의 결과와 비교해 보면 10,000,000배 증가한 것을 알 수 있으며 이는 촉매의 반응 활성자리 증가로 높은 반응성에 효과적일 수 있음을 직관적으로 이해할 수 있다 [그림 3].



[그림 3] 입자의 크기에 따른 표면적의 변화⁷

나노 스케일에서 촉매 특성은 벌크(bulk)와 크게 달라 나노 구조화된 촉매 재료는 고유한 특성을 제공하여 우수한 촉매 활성을 보인다.^{8,9} 하지만 나노물질은 기존 벌크 물질보다 안정성이 떨어지는 단점으로 시스템의 낮은 안정성이 문제로 제기되고 있다.^{10,11} 이를 해결하기 위해 담지체를 활용하여 나노입자를 안정화하

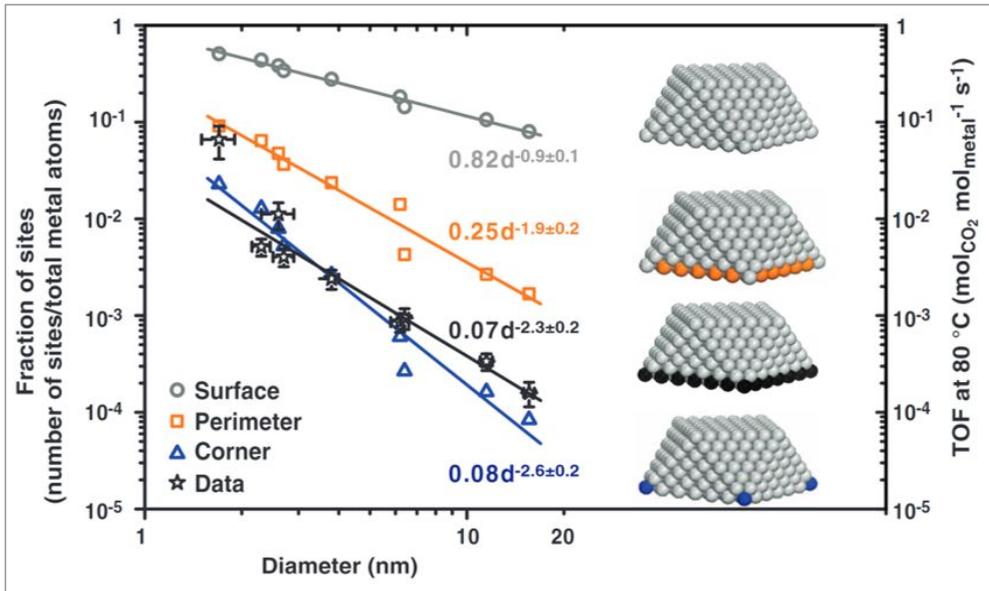
는 연구가 진행되고 있다. 담지체는 나노입자 촉매의 안정성을 유지하고 촉매 성능을 향상하는 물질로서 촉매 연구와 산업 응용 분야에서 중요한 역할을 한다. 담지체(support)는 나노입자 표면에 흡착되어 효과적인 분산을 유도한다. 나노입자들은 표면 에너지가 높아서 서로 물방울처럼 모이거나 집합체를 형성하는 경향이 있는데, 이러한 집합체 형성은 촉매 활성 사이트를 감추거나 입자 간의 상호작용을 방해하여 촉매 활성을 감소시킬 수 있다. 담지체는 이러한 나노입자의 모이기 쉬운 경향을 억제하고, 분산을 촉진해 촉매의 활성 사이트가 더 많이 노출되며, 촉매의 활성 및 효율성 향상에 이바지한다.^{12,13} 또한, 담지체는 촉매를 환경으로부터 보호하는 역할을 한다. 일부 촉매는 환경 조건에 노출되면 안정성이 감소하거나 활성 사이트가 표면 독성 물질 때문에 손상될 수 있는데, 담지체는 나노입자의 표면을 보호하여 이러한 환경적 영향으로부터의 노출을 방지하여 촉매의 수명을 연장하고, 장기간 사용에도 안정성을 유지할 수 있다.

담지체는 다양한 형태로 존재하며, 주로 유기 분자, 금속 이온, 산화물, 탄화물 등의 물질이 보고되었다. 촉매 분야의 더 나은 효율성과 선택성을 위해 담지체와 나노입자 촉매의 상호작용에 관한 연구는 지속해 진행되고 있다. 나노입자의 크기에 따라 담지체와 형성하는 계면의 종류가 달라질 수 있고 이에 따라 서로 다른 활성 표면을 형성하여 반응의 활성 및 선택성을 극대화할 수 있음이 보고되었고, 이는 담지체와 나노입자 촉매의 영향이 단순히 나노입자를 안정화하는 측면에서 더 나아가 효과적으로 새로운 활성점을 설계할 수 있다는 가능성을 보여준다 [그림 4].¹⁴

(2) 노출면(surface facet) 제어

소재 표면의 노출면(facet)을 제어하는 것은 특히 촉매에서 중요한 부분이다. 이것은 표면화학의 핵심 개념으로, 촉매 물질의 표면에 있는 특정 결정 평면을 의도적으로 조작하거나 설계하는 것을 의미한다. 하나의 물질에는 여러 가지 결정 평면이 있으며, 이러한 평면들은 서로 다른 원자 배열과 표면 특성이 있으며, 따라서 표면의 특성과 활성이 달라진다.^{15,16}

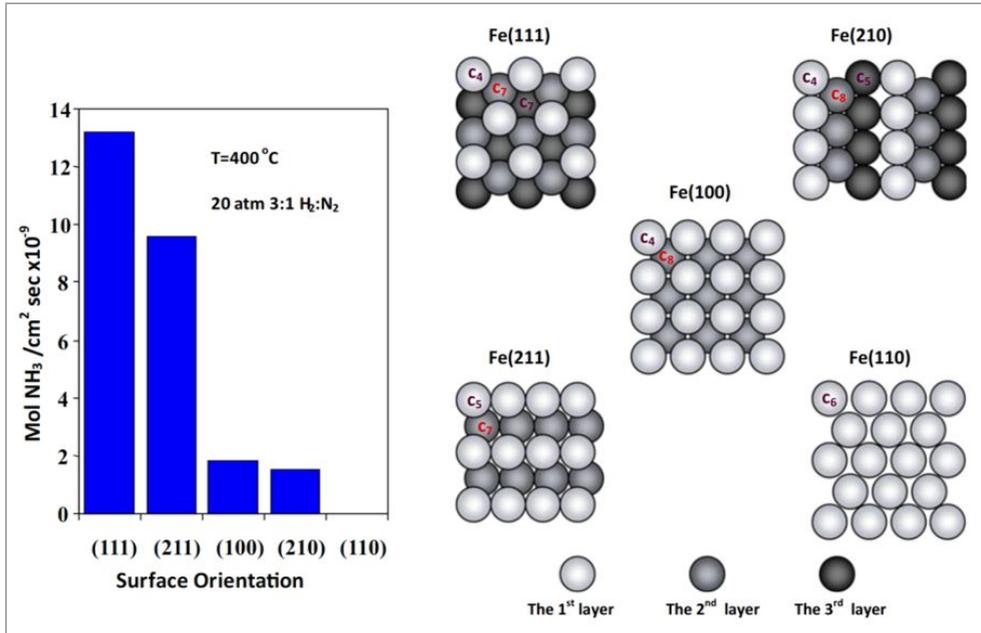
서로 다른 평면은 같은 반응에 대해 다른 촉매 활성과 선택성을 가질 수 있으며, 특정 평면을 조절하여 특정 반응의 활성 부위를 형성함으로써 촉매의 성능을



[그림 4] 나노입자 촉매와 담지체의 다양한 계면 형성 및 촉매 활성 변화 모식도¹⁴

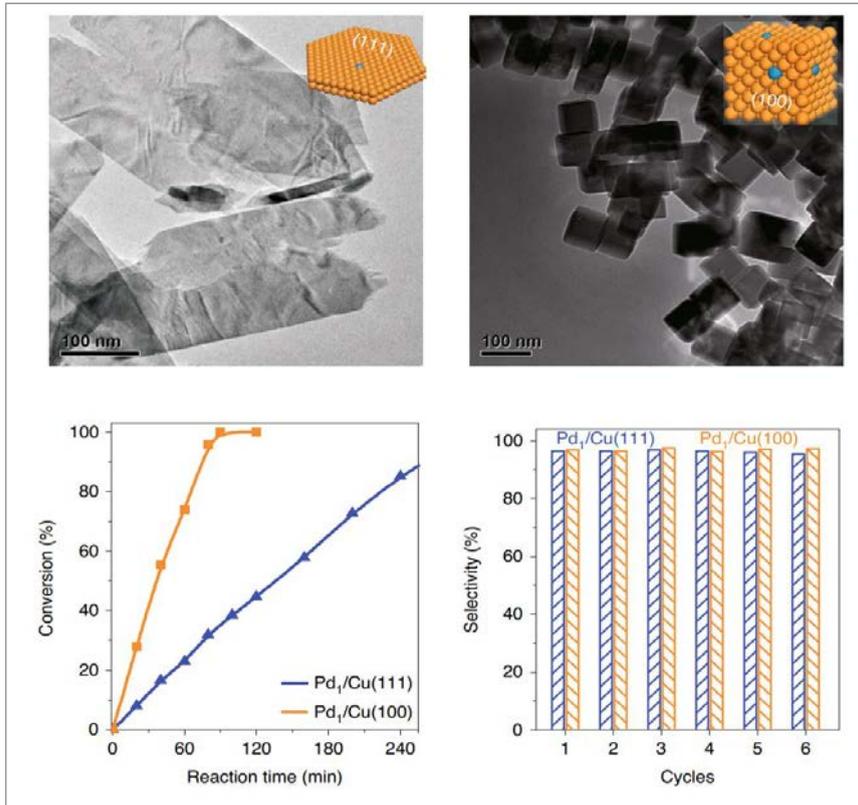
조정할 수 있다. 또한, 특정 평면의 존재는 반응 에너지 장벽과 경로에 영향을 미칠 수 있어 원하는 반응 경로를 촉진하거나 원하지 않는 반응을 억제하여 원하는 생성물을 효율적으로 형성할 수 있다. 높은 활성 부위 밀도를 가진 특정 평면을 노출함으로써 촉매의 전체적인 활성을 크게 향상할 수 있으며, 안정성이 더 높거나 표면 독성(poisoning)으로 말미암은 불활성화(deactivation)를 완화할 수 있다. 나노촉매에서는 노출 표면(facet)의 제어가 특히 중요하며, 나노 크기의 촉매는 더 많은 원자가 특정 평면에 노출되기 때문에 독특한 활성을 보여준다.¹⁷

노출면을 조절해서 촉매 반응의 활성과 선택성을 조절한 예를 살펴보자. 고압에서 고립된 결정 표면의 촉매 활성 측정은 구조-활성 상관관계를 결정할 수 있다. 특정 철(Fe) 결정면은 다른 철 결정면보다 질소 합성에 대해 훨씬 더 높은 촉매 활성을 가지고 있음이 보고되었으며 이는 높은 촉매 활성은 특정 원자 배열을 가진 표면 활성 부위로 설명할 수 있다[그림 5].¹⁸ 더 중요한 것은, 이 예는 잘 제어된 모델 시스템에 대한 분자 수준의 연구가 이전에는 불가능하다고 여겨졌던 산업에서 복잡한 표면화학 공정의 본질을 연구할 수 있음을 시사한다.



[그림 5] 촉매의 노출 표면에 따른 암모니아 생성반응 활성 변화¹⁸

노출 표면의 제어는 정밀한 합성과 공정 방법을 통해 이루어진다. 반응 조건의 조절, 특정 전구체의 사용, 템플릿 기반 접근법 등을 사용하여 촉매 합성 과정에서 평면 분포를 조작할 수 있다. 또한, 표면 개질이나 처리를 통해 촉매 물질의 평면 노출을 더욱 조절할 수 있다. 특히 나노입자의 표면을 제어하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 나노입자의 형상은 표면 구조와 결정학적 특성을 결정하며 이는 서로 다른 표면 에너지(surface energy)를 통해 표면 흡착, 활성화, 혹은 물질 흡착에 영향을 미치며, 촉매 활성과 선택성을 조절할 수 있다. 또한, 특정 결정면을 노출하는 전략은 특정 반응 경로를 촉진하거나 다른 경쟁 반응을 억제하여 선택성 조절을 가능하게 한다. 예를 들어 팔라듐 단원자를 서로 다른 구리 표면에 유도했을 때, 구리 (100) 표면을 활용했을 때 구리 (111) 표면과는 달리 특정 반응 메커니즘이 유도되어 수소화 반응의 속도를 조절할 수 있음이 검증되었다[그림 6].¹⁹

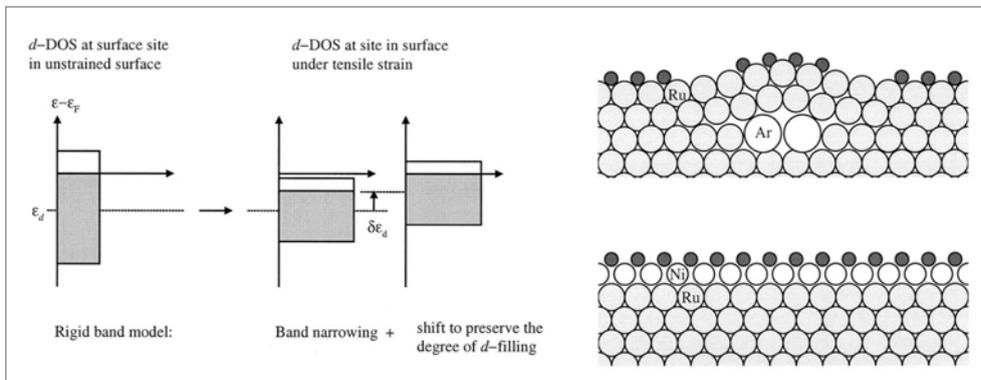


[그림 6] 나노입자의 노출 표면 조절을 통한 활성 효율 조절 사례¹⁹

(3) 표면 개질과 표면 특성

표면 개질(surface modification)은 촉매 연구와 응용에서 중요한 기술로서, 촉매 입자의 표면 특성을 조절하거나 개선하는 과정을 의미한다. 촉매의 활성과 선택성은 대부분 촉매 입자의 표면에서 일어나는데, 표면 개질은 이러한 표면 특성을 조절하여 촉매의 성능을 조절할 수 있다. 촉매의 개질 방법에는 표면 활성화, 물질 흡착, 합금화 등을 예로 들 수 있다. 먼저 표면 활성화(surface activation)는 촉매의 활성 사이트를 증가시키는 데 목적을 둔 개질 방법이다. 표면 활성화는 촉매 입자 표면에 적절한 활성점을 만들거나 노출해 반응에 참여하는 활성 사이트의 수를 증가시킬 수 있다. 주로 첨가 물질을 촉매 표면에 코팅시키거나 화학적 산화/환원 방법을 활용하여 촉매 표면을 반응에 유리한 환경으로 조절한다. 또한, 촉매 입자를 고온에서 열처리함으로써 촉매의 구조를 변화시키거나 활성점을 노출하는 방

법 또는 촉매 입자 표면에 이온 교환을 통해 표면의 전하를 조절하고 이를 기반으로 활성점을 형성하는 방향이 연구되고 있다. 합금화는 다양한 금속 또는 물질을 촉매 입자에 삽입하여 형성하는 방법으로, 이를 통해 촉매 입자의 구조를 제어하거나 이종 금속 물질을 도입하여 촉매의 전자 구조와 기하학적 구조를 변형시킬 수 있다.²⁰⁻²² 전자 구조 효과는 합금 구조 내에 포함된 서로 다른 금속들 때문에 촉매의 전자 구조와 특성이 변화하는 현상을 의미한다. 예를 들어, 이종 금속 합금에서 더 전기 음성도가 높은 금속이 존재하면, 합금 구조 내에서 전자 재분배가 발생할 수 있다. 이러한 재분배는 페르미(Fermi) 에너지 근처에 새로운 전자 상태를 형성시킬 수 있으며, 이는 촉매와 반응 물질과의 상호작용에 영향을 줄 수 있다[그림 7].²³ 따라서 전자 구조의 특성 변화는 반응 물질의 촉매 표면 흡착과 활성화를 더욱 효율적으로 유도하여 촉매의 성능을 조절할 수 있다.²⁴ 기하학적 효과는 이종 금속의 도입에 따라 촉매의 표면 구조와 형태에 변화가 생기는 현상을 의미하며 이때 두 금속의 결합은 촉매의 결정격자 내에서 응력 또는 격자 왜곡을 유발할 수 있다.²⁵ 이러한 변화는 원자들 사이의 간격 변화를 의미하며, 전자 및 화학적 특성에 영향을 미친다. 예를 들어, 크기가 작은 금속을 큰 금속의 결정격자 내에 합금화하면, 격자의 수축 또는 팽창이 발생할 수 있다. 이러한 변형은 촉매 표면에서 전자와 화학적 특성에 영향을 주며, 이러한 특징은 특정 촉매 반응의 활성점으로 작용하거나 중간생성물을 안정화하거나 불안정화하여 특정 반응을 유도할 수 있다.^{25,26} 이러한 합금화에 의한 효과들은 촉매의 특성을 최적화하는데 유용한 정보를 제공하며, 촉매 공정의 개선과 새로운 촉매 재료 개발에 활용되고 있다.



[그림 7] 촉매의 기하학적 및 격자 팽창에 따른 전자 구조 변화 모식도²³

2. 표면화학의 응용

1) 열화학 촉매 응용

(1) 열화학 촉매 개론

열 촉매 기술은 화학 공정과 환경 정화에 각각 다양한 응용 분야가 있으며, 이러한 분야에서 열 촉매 기술의 중요성은 계속해서 강조되고 있다.

첫째, 화학 공정 측면에서 열 촉매는 석유화학 산업에서 주요한 역할을 담당한다.²⁷⁻²⁹ 촉매 분해, 리포밍, 그리고 수소 처리 공정을 통해 원유를 휘발유, 디젤 및 석유화학 원료와 같이 가치 있는 제품으로 변환시키는 공정에 응용되고 있다. 또한, 비료, 합성 소재 및 깨끗한 연료를 생산하는 데 필수적인 암모니아, 메탄올, 수소 등의 화학 물질 생산에도 열 촉매 기술이 사용된다. 또한, 열 촉매 기술은 수소 생산과 바이오매스 전환에도 활용되고 있다. 청정에너지 응용 분야와 연료전지에 필수적인 수소를 생산하는 데 사용되며, 바이오매스 전환 과정에서도 열 촉매를 이용하여 생분해 연료와 생분해 기반 화학 물질을 생산에 적용되고 있다.

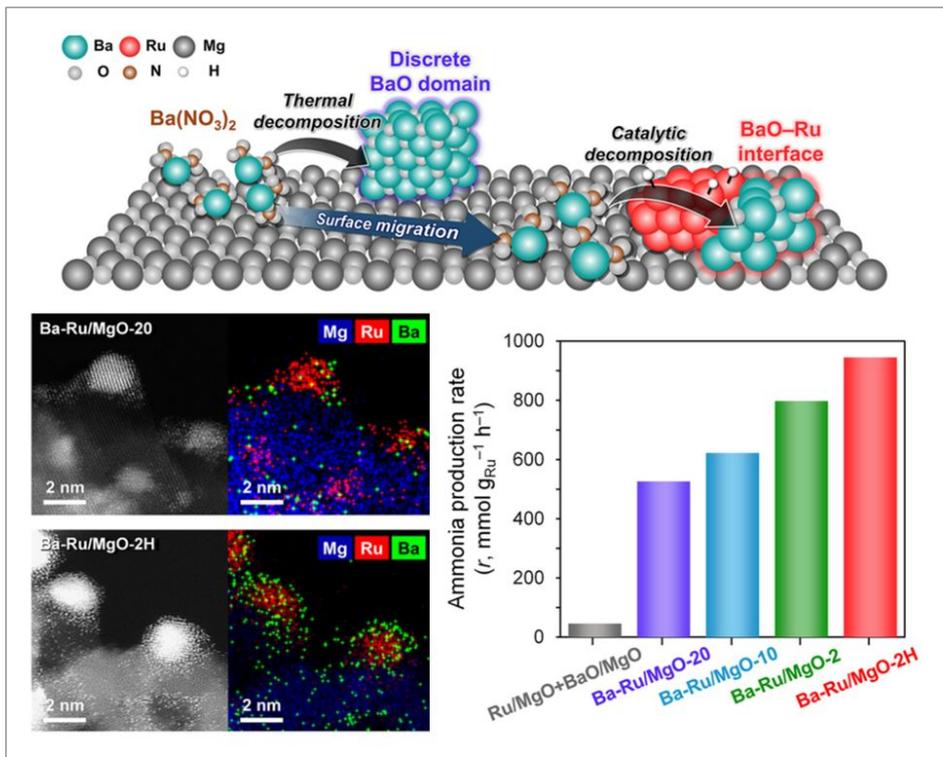
둘째, 환경 분야에서는 열 촉매가 해로운 오염물질 처리에 효과적으로 사용됩니다. 산업 배출물과 자동차 배기가스에 존재하는 휘발성 유기 화합물(VOC; volatile organic component) 처리에 적용되어, 휘발성 유기 화합물을 높은 온도에서 산화시켜 이산화탄소와 수증기로 변환하여 대기 품질에 미치는 영향을 최소화하려는 노력을 진행 중이다. 또한, 열 촉매를 이용하여 유기 오염물질의 정화나 분해를 도와 환경 오염을 감소시킬 수 있다.^{30,31}

이러한 다양한 응용 분야에서 열 촉매 기술은 혁신적인 해결책을 제시하고 지속 가능한 에너지 생산과 환경 보호에 중요한 역할을 담당하고 있다.

(2) 화학 공정 촉매

하버-보쉬 공정은(Haber-Bosch process) 질소(N_2)와 수소(H_2) 가스로부터 암모니아(NH_3)를 생산하기 위한 광범위하게 사용되는 산업적인 방법이다. 이 공정은 20세기 초 프리츠 하버와(Fritz Haber) 칼 보쉬(Carl Bosch)에 의해 개발되어, 비료

및 다양한 질소 포함 화학 물질 제조에 필수적인 암모니아 생산을 혁신적으로 개선했다. 하지만 고온과 고압의 운영 조건 때문에 에너지 소비가 많고 비싸다는 한계가 있었다. 최근 하버-보쉬 공정 개선에 관한 연구는 기존 방법과 관련된 에너지 및 환경적인 과제에 대응하는 것을 목표로 저온 촉매, 고급 촉매 설계, 나노구조 재료, 화학적 촉진제, 공동 촉매, 다기능 촉매, 혁신적인 반응기 디자인 등의 다양한 접근 방법이 연구되고 있다.³² 이중 화학적 촉진제 기반 다기능 촉매에 대한 설계에 관한 연구가 활발히 진행 중이다. 알칼리 및 알칼리 토금속으로 촉진된 루테늄(Ru) 촉매는 온건한 조건에서 우수한 암모니아(NH_3) 합성 활성을 보여주어 기존 반응의 한계를 극복할 가능성이 제기되었다. 이러한 촉진제들은 촉매 활성 증진에도, 그 기능이 명확히 이해되지 않아 최적의 구조를 설계하는데 한계가 있었다. 이를 극복하기 위해 최근 연구를 살펴보면 최적의 루테늄(Ru) 입자 크기(~ 2.3 nm)와 조절된 BaO-Ru 계면 구조를 갖는 일련의 Ba-Ru/MgO 촉매를 통해 그



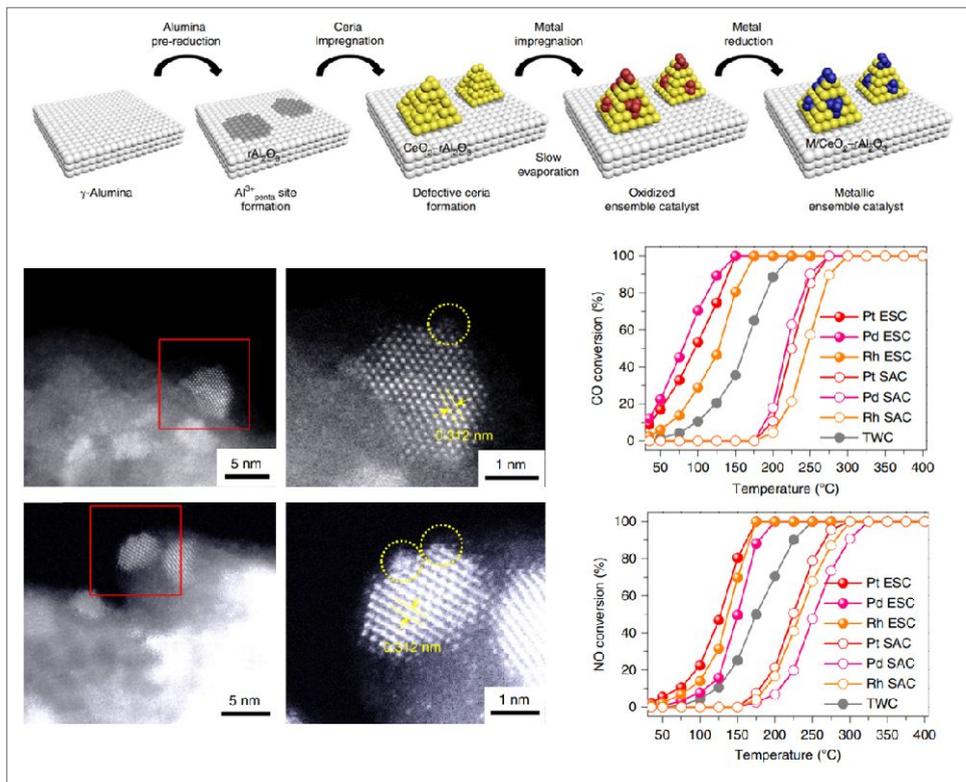
[그림 8] 암모니아 생성반응 최적화를 위한 표면화학적 촉진제 및 촉매 설계 사례³³

역할을 규명하였다[그림 8].³³ 촉진 효과가 BaO-Ru 계면에서 양이온 (H^+)/전자 (e^-) 쌍들이 따로 생성된다는 것을 확인했다. 이에 따라 Ru에서의 반응물 N_2 활성화(activation)를 쉽게 하며, NH_3 합성 중 수소 피독(poisoning)을 억제하여 높은 활성을 보이는 메커니즘을 제안했다. 결과적으로 촉매 원자/분자 단위의 정밀한 표면제어를 기반으로 암모니아 합성을 위해 고도로 활성화된 촉매를 합성할 수 있다는 것을 보여준다.

(3) 지동차용 환경 촉매

촉매 분야의 환경응用に 중요한 촉매 중 하나는 삼원 촉매 변환기(TWC; Three-way catalytic converter)이다. TWC는 자동차 배기가스에 포함된 세 가지 주요 오염 물질인 일산화탄소(CO), 탄화수소(HC), 그리고 질소산화물(NO_x)을 동시에 감소시키는 목적으로 일반적으로 세라믹 또는 금속 기판에 백금(Pt), 팔라듐(Pd), 로듐(Rh)와 같은 귀금속을 코팅한 구조를 촉매로 활용하고 있다. 이 귀금속은 촉매로 작용하여 CO와 HC를 덜 유해한 이산화탄소(CO_2)와 수소(H_2O)로 산화시키는 역할을 하며 또한, 선택적 촉매환원(SCR; Selective Catalytic Reduction) 과정을 통해 NO_x 를 질소(N_2)와 산소(O_2)로 변환시켜 배출하여 유해한 배출물이 대기로 방출되는 것을 억제할 수 있다.³⁴⁻³⁶ 이 공정의 효율을 높이기 위해 단 원자(single-atom) 기반 자동차용 촉매는 기존 촉매의 한계를 극복하고 성능을 향상시키기 위한 유망한 접근 방법으로 부상하고 있다. 단 원자 촉매는 금속 산화물이나 탄소 기반 물질과 같은 지지체 위에 단일 금속 원자들이 분산된 형태로 구성된다. 이 독특한 구조는 높은 촉매 활성도, 선택성 및 안정성 향상과 같은 여러 가지 장점을 제공하며 기존의 나노입자 기반 촉매와 비교하여 우수한 특성을 보인다.^{37,38} 단 원자 촉매의 주요 장점 중 하나는 소재의 이용 효율이다. 모든 금속 원자가 개별적으로 노출되어 촉매 반응에 사용할 수 있으며, 낭비되거나 비활성인 금속이 없으므로 더 높은 표면 특이 활성도를 보인다. 또한, 단일 금속 원자의 분산은 나노입자 기반 촉매에서 흔히 발생하는 열화 과정 금속 소결(sintering) 및 병합(agglomeration)을 줄일 수 있어 안정성이 크게 향상되어 장기간 사용할 수 있다는 장점이 있다. 이런 장점에도 여전히 해결해야 할 몇 가지 한계점이 있다. 주요 도전 과제 중 하나는 이러한 촉매의 합성과 안정성이다. 단 원자 촉매의 제조에는

금속 분산, 지지체와의 상호작용, 그리고 합성 조건에 대한 정밀한 제어가 필요하므로 높은 수준의 단일 금속 원자 부하와 균일한 분포를 달성하는 것이 매우 도전적이다. 또한, 혹독한 운전 조건에서 단 원자 촉매의 내구성은 여전히 한계로 지적되고 있다. 활성점인 단일 금속 원자들은 촉매 반응 중 재구성(reconstruction)되거나 소실되어, 시간이 지남에 따라 촉매 활성도가 줄어드는 문제점이 보고되고 있어 이런 한계를 극복하기 위해 안정성을 높이고 독성 또는 기타 비활성화를 줄이는 전략들이 활발히 연구되고 있다.



[그림 9] 자동차 배기가스용 원자단위 조합 앙상블 촉매 설계 사례³⁹

최근 연구 결과는 기존의 단원자 촉매에서 발전하여 앙상블 기반의 촉매 시스템으로 귀금속 촉매를 100% 활용할 가능성을 보였다. 백금, 로듐 팔라듐이 세습산화물 (CeO_2) 위에 앙상블 형태(ensemble)로 존재하기 때문에 단 원자 촉매처럼 독립적(isolated)이지 않으면서도 금속 경향성을 줄인 활성점을 형성할 수 있어 탄

소, 탄화수소가 산화되고 동시에 NO도 감소하는 삼원촉매 반응에 매우 우수한 활성을 보였다[그림 9].³⁹ 특히 저온에서 우수한 활성을 보여 기존 극심한 안정성 문제 또는 수열 노화(hydrothermal aging)와 같은 한계 극복 가능성을 제시하였다. 양상불 기반 단 원자 기반 자동차용 촉매는 더 깨끗하고 더 효율적인 배기가스 제어를 위한 유망한 기술로서 큰 잠재력이 있으며 이러한 촉매의 특별한 구조는 표면화학 기반의 활성점 설계 및 안정화에 그 근간을 두고 있다.

2) 전기화학 촉매 응용

(1) 전기화학 촉매 개론

전기화학 촉매 반응의 효율성과 선택성도 열화학 촉매화학 반응과 같이 촉매의 표면 특성에 의존하며, 전기 촉매의 특성이 반응 물질과 중간체들의 흡착과 이탈, 그리고 특정 전기화학적 단계의 활성화 에너지에 영향을 미친다. 연구자들은 전기화학 촉매의 원자/분자 단위의 표면 화학적 상호작용을 이해하고 최적화함으로써 높은 촉매 활성과 안정성, 선택성을 조절하려는 연구를 진행하고 있다. 그뿐만 아니라, 표면화학은 촉매와 전해질 사이의 전기화학적 계면/표면(electrochemical interface)에서도 중요한 역할을 한다.⁴⁰ 전기화학 계면(표면) 전자 이동과 반응 물질 및 생성물의 물질 전달에 영향을 미친다. 이러한 전기화학 계면의 표면 화학적 특성을 조절하는 것은 효율적인 전하 이동과 전기화학적 반응에서의 에너지 손실 최소화 및 소자의 수명 특성에 중요하다.

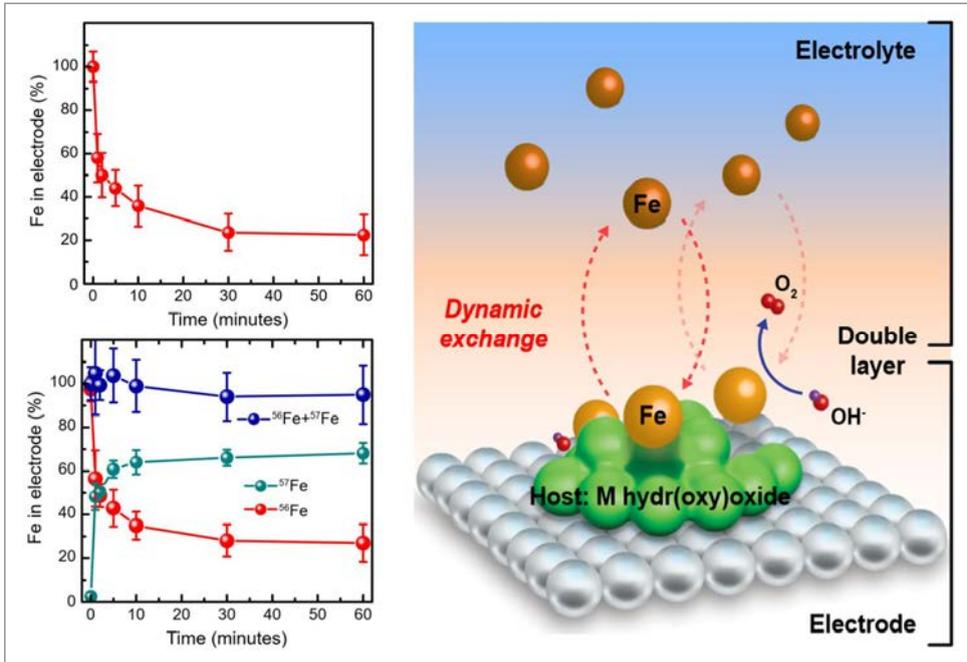
(2) 수전해 및 연료전지

활성-안정성 관계는 전기 촉매의 설계와 개발에서 가장 중요한 요소로 주목받고 있다.^{41,42} 연료전지에서 촉매의 활성은 셀의 출력과 효율성에 영향을 주며 촉매의 활성이 높을수록 전기화학 반응이 더 빨리 진행되고, 높은 연료전지의 성능으로 귀결된다. 하지만 활성의 증가는 종종 낮은 안정성과 연계되는 한계가 보고되고 있다. 고온, 고전위 및 부식성 환경과 같은 혹독한 운전 조건은 촉매의 저하와 성능 감소를 초래할 수 있으며, 특히 활성이 좋은 촉매에서 성능 감소가 두드러지

므로 활성과 안정성 사이의 균형을 찾는 것이 연료전지 촉매 개발에 중요한 쟁점이다.

마찬가지로 수전해에서도 활성-안정성 관계는 효율적인 수소/생산에 직결된다. 산소 발생 반응(OER; Oxygen evolution reaction)과 수소 발생 반응(HER; Hydrogen evolution reaction)의 촉매 활성도 역시 수전해 소자의 성능 결정요소이며 높은 활성은 반응을 촉진해 높은 수전해 효율을 달성할 수 있다. 그러나 연료전지와 마찬가지로, 고효성 촉매는 수전해 구동 시 심각한 성능저하가 보고되어 장기적인 안정성 확보에 한계가 있다. 특히 수전해 반응은 연료전지 반응보다 안정성 문제가 더 심각한 상황으로 이를 극복하려는 다양한 연구가 시도되고 있다.

연구자들은 촉매의 활성-안정성 관계를 극복하기 위해 촉매의 구성, 구조 및 나노구조를 최적화하는 연구를 진행하고 있다.^{43,44} 촉매의 구성과 형태를 조절함으로써 연료전지와 수전해를 위한 촉매의 활성을 높이면서 성능 감소를 완화하려는 시도는 그 가능성을 보였지만, 아직 실용화에 적용하기에 그 안정성이 매우 부족한 상황이다. 또한, 촉매에서 조금 더 나아가 새로운 지지체 또는 보호 코팅재를 사용하여 촉매의 활성 부위를 혹독한 전해질 환경으로부터 보호하는 방안들이 연구되고 있으며 뿐만 아니라, 높은 활성과 안정성을 동시에 달성하기 위한 다양한 촉매 설계 연구가 진행되고 있다. 기존에는 성능 향상을 위해 촉매의 재료 자체에 초점을 맞추어 연구가 진행되었지만, 최근에는 전기화학 계면(표면)을 설계하는 방식이 주목받고 있다. 특히 안정성이 매우 낮은 수전해 산소 발생은 활성점에 해당하는 원소가 전해질에 존재하는 경우 반응 시 지속해서 흡착되어 용출되는 활성점을 재생하는 방식으로 평형을 유도할 수 있으며 이를 통해 동적으로 안정한 계면을 형성하여 기존 활성-안정성의 한계를 극복할 가능성이 제시되었다.⁴⁵ 따라서 높은 활성과 장기적인 안정성 사이의 균형을 찾는 것은 에너지 변환 기술의 성공적인 구현을 위해 핵심적인 과제이므로, 기존의 소재 설계에서 표면(계면)설계로 확장할 경우 효과적으로 해결할 수 있음을 시사하고. 이러한 과제에 대응하여 연구자들은 전기화학 계면(표면)의 설계를 최적화하여 연료전지와 수전해의 성능과 내구성을 개선하는 방향으로 연구하고 있다.



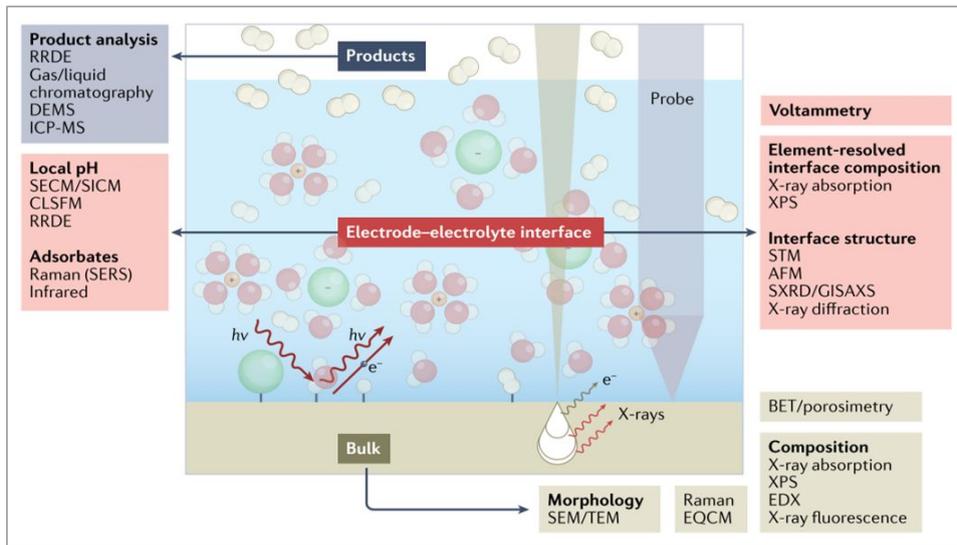
[그림 10] 수전해 반응 촉매의 활성과 안정성을 확보하기 위한 동적 계면 연구 사례⁴⁵

(3) 실시간 분석 방법 기반 표면 연구

실시간 분석(in situ, real-time analysis)은 (전기)촉매 연구에서 중요한 역할을 하며, 촉매-전해질 및 촉매-반응물 계면에서 발생하는 복잡한 반응 메커니즘을 규명하기 위한 핵심적인 요소로 주목받고 있다.^{46,47} 촉매반응은 매우 동적이며, 복잡한 원자/분자 단위 상호작용을 포함하여 일반적인 분석 기술로는 반응 중간체와 반응 경로를 포착하는데 한계가 있다. 이를 극복하기 위해 실시간 분석은 반응이 진행되는 과정을 실시간으로 관찰할 수 있으며, 이는 반응 메커니즘을 이해하는 데 중요한 정보를 제공한다. 실시간 분석의 주요 장점 중 하나는 촉매 반응 도중 촉매의 전자구조와 표면 특성의 변화를 관찰할 수 있다는 점이다. 예를 들어 실시간 X선 분광법과 실시간 푸리에 변환 적외선 분광법과 같은 기술을 통해 운전 조건에서 촉매 표면의 화학종, 흡착-탈착 반응 및 전자적 변화를 직접 관찰할 수 있고, 이 정보는 활성 부위, 표면 산화-환원 과정 및 반응 중간체 등 반응 메커니즘을 밝히는 데 중요한 실험적 관찰로 활용되고 있다[그림 11].⁴⁸

특히 실시간 분석은 장기간 촉매 반응 동안 촉매의 저하와 안정성 문제를 연구

하는 데에 매우 유용하다. 기존 사후 분석(post-mortem analysis)의 경우 반응 전후를 비교하여 열화 결과만 확인할 수 있고 그 경로를 유추할 수 없어 효과적인 안정성 향상 전략 도출에 한계가 있었다. 실시간으로 촉매의 구조 변화와 성능저하 경로를 이해하는 것은 촉매의 내구성을 개선하고 장기적인 성능을 개선하는 전략을 개발하는 데에 유용하게 활용되고 있다.



[그림 11] 실시간 분석을 통한 촉매 표면화학 분석⁴⁸

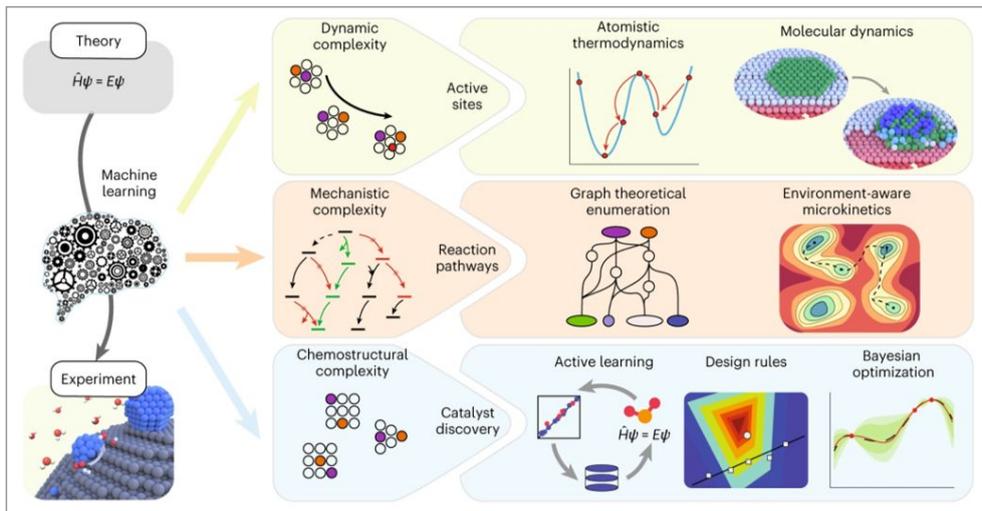
내구성뿐 아니라, 실시간 분석은 촉매 설계를 최적화하는 데에도 이바지하고 있다. 다양한 실험 조건에서 촉매 표면을 관찰함으로써 연구자들은 촉매의 구성, 형태 및 나노구조를 조절하여 그 활성과 안정성을 분석하고 이를 기반으로 최적의 설계 조건을 구축할 수 있다. 또한, 운전 조건에서 촉매반응에 대해 종합적인 정보를 제공하며, 이 정보는 다양한 촉매 및 전기 촉매 기술에서 실용적인 응용을 위한 효율적이고 내구성 있는 촉매 개발에 이바지하고 있다.

요약하면, 실시간 분석은 촉매 연구에서 실시간으로 반응 메커니즘, 촉매 성능 및 안정성을 이해하는 데 도움이 되는 독보적인 방법으로 기존 촉매의 반응 전 물리화학적 특성과 반응 시의 차이로 말미암은 틈을 좁힐 수 있는 중요한 연구 방법으로 주목받고 있다. 특히 최근 주목받고 있는 반응속도를 고려한 다양한 시간 범위의 실시간 분석 방법 및 이미지화를 통한 다양한 크기 범주의 다각도 분석

등 기존 한계를 극복할 수 있는 새로운 촉매 및 시스템 설계 방법의 중요한 전략으로 활약할 것으로 기대된다.

Ⅲ. 표면화학의 쟁점과 전망

표면화학 연구의 발전은 기존 실험을 기반으로 한 연구와 이론적인 협업과의 융합에 있다. 예를 들어 DFT 기반 제 1원리(First principle calculation) 계산이나 분자 동역학(MD; Molecular Dynamics) 시뮬레이션과 같은 이론적인 접근법과의 통합은 표면화학 반응 메커니즘을 이해하고 촉매의 효과적인 설계에 중요한 역할을 할 것이다.^{49,50}



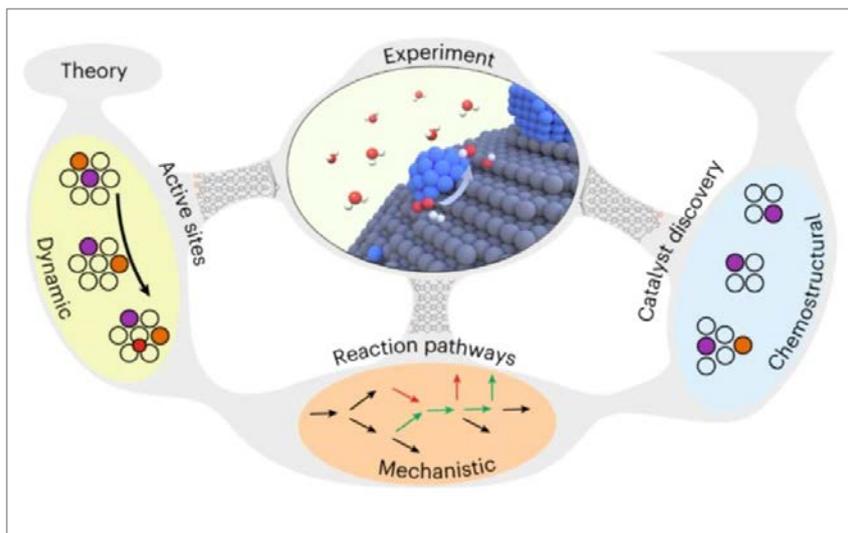
[그림 12] 이론연구를 통한 표면화학 분석⁵²

표면화학 연구와 이론 모델링의 결합은 촉매 표면에서 일어나는 화학반응 과정을 깊이 있게 탐구할 새로운 기회를 제공하고 있다. DFT 계산은 촉매의 전자 구조와 통계학적 분석에 대한 통찰력을 제공하며, 촉매 반응 도중 가장 유리한 반응 경로와 중간체를 식별하는 데 유용하게 활용되고 있다. 이러한 복잡한 세부 사항을 이해함으로써 연구자들은 촉매의 조성, 나노구조 및 활성 부위를 조절하여 전

략에 계산과학 기반 이론 연구를 활용하고 있다[그림 12].^{51,52}

또한, MD 시뮬레이션은 분자 수준에서 촉매 반응을 탐구하는 데 사용되며 이는 반응물과 촉매 표면 간의 동적인 상호작용과 반응을 이해하는 데 효과적이다. 분자 수준의 이해는 반응의 동역학(kinetic)과 열역학(thermodynamic) 예측에 중요하며 고성능 촉매의 합리적인 설계를 도출할 수 있을 것으로 기대된다. 이론적 협업은 실험 관찰과 이론적 예측 사이의 연결을 형성함으로써 제안된 반응 메커니즘과 촉매 특성의 검증을 도울 수 있으며 실험 데이터와 계산적 시뮬레이션을 결합함으로써 연구자들은 모델을 개선하고 검증할 수 있으며, 촉매 행동에 대한 예측의 정확성과 신뢰성 향상에 도움이 될 수 있다.

기존의 실험 기반의 다양한 시도를 통한 새로운 촉매 물질을 개발하는 데는 시간과 비용적인 부분에서 한계가 있었다면, 표면화학 연구와 이론적 협업은 실험만으로는 어려운 새로운 촉매 물질과 혁신적인 반응 경로를 손쉽게 빠르게 탐구할 수 있다. 계산적으로 촉매 특성을 예측하고 후보물질을 스크리닝함으로써 새로운 효율적인 촉매의 발견을 현실화시키는 데 크게 이바지할 것으로 기대된다. 이는 실험적 실험과 실험 시행에 필요한 시간과 자원을 줄여주는 효과적인 방법이다. 하지만 아직 모델 기반의 이론연구 자체와 실제 시스템 사이의 차이가 존재하기 때문에 앞으로 중요한 연구 방향은 이론연구와 실험연구의 협동 연구를 통해 각



[그림 13] 표면화학의 전망 (실험-이론-설계 융합)⁵²

시스템이 갖는 부족한 부분을 채워주는 상호 보완이 될 것으로 보인다[그림 13].^{52,53} 반응 메커니즘의 깊은 이해와 고급 계산 도구의 활용을 통해 연구자들은 다양한 응용 분야에서 효율적인 촉매 시스템을 개발할 수 있으며, 미래를 위한 친환경적이며 효율적인 기술의 돌파구를 모색하는 데 매우 중요한 전환점이 될 것으로 기대한다.

참고문헌

- (1) Somorjai, G.A.; Li, Y. Introduction to surface chemistry and catalysis. *WILEY*, 2nd edition
- (2) Yates Jr, J. T.; Campbell, C. T. Surface chemistry: Key to control and advance myriad technologies. *Proc. Natl. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 911-916.
- (3) Service, R. F. Platinum in Fuel Cells Gets a Helping Hand. *Science*, **2007**, *315*, 172.
- (4) Stamenkovic, V.R.; Fowler, B.; Mun, B. S.; Wang, G.; Ross, P. N.; Lucas, C. A.; Markovic, N. M. Improved Oxygen Reduction Activity on Pt₃Ni(111) via Increased Surface Site Availability. *Science* **2007**, *315*, 493-497.
- (5) <https://en.wikipedia.org/wiki/Catalysis>
- (6) https://en.wikipedia.org/wiki/Heterogeneous_catalysis
- (7) www.nano.gov/nanotech-101/special
- (8) Berends, A. C.; Dongega, C. Ultrathin One- and Two-Dimensional Colloidal Semiconductor Nanocrystals: Pushing Quantum Confinements to the Limit. *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 4077-4090.
- (9) Park, J.; An, K.; Hwang, Y.; Park, J.; Noh, H.; Kim, J.; Park, J.; Hwang, N.; Hyeon T. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 891-895.
- (10) Li, D.; Wang, C.; Strmcnik, D. S.; Tripkovic, D. V.; Sun, X.; Kang, Y.; Chi, M.; Snyder, J. D.; van der Vliet, D.; Tsai, Y.; Stamenkovic, V. R.; Sun,

- S.; Markovic, N. M. Functional links between Pt single crystal morphology and nanoparticles with different size and shape: the oxygen reduction reaction case. *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 4061-4069.
- (11) Yang, Z.; Ball, S.; Condit, D.; Gummalla, M. Systematic Study on the Impact of Pt Particle Size and Operating Conditions on PEMFC Cathode Catalyst Durability. *J. Electrochem. Soc.* **2011**, *158*, B1439-B1445.
- (12) Bell, A. T. The importance of nanoscience on heterogeneous catalysis. *Science* **2003**, *299*, 1688-1691.
- (13) van Deelen, T. W.; Mejia, C. H.; de Jong, K. P. Control of metal-support interactions in heterogeneous catalysts to enhance activity and selectivity. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 955-970.
- (14) Cargnello, M.; Doan-Nguyen, V. V. T.; Gordon, T. R.; Diaz, R. E.; Stach, E. A.; Gorte, R. J.; Fornasiero, P.; Murray, C. B. Control of Metal Nanocrystal Size Reveals Metal-Support Interface Role for Ceria Catalysts. *Science* **2013**, *341*, 771-773.
- (15) Yu, J.; Low, J.; Xiao, W.; Zhou, P.; Jaroniec, M. Enhanced Photocatalytic CO₂-Reduction Activity of Anatase TiO₂ by Coexposed {001} and {101} Facets. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8839-8842.
- (16) Gregorio, G. L. D.; Burdyny, T.; Loiudice, A.; Iyengar, P.; Smith, W. A.; Buonsanti, R. Facet-Dependent Selectivity of Cu Catalysts in Electrochemical CO₂ Reduction at Commercially Viable Current Densities. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4854-4862.
- (17) Burda, C.; Chen, X.; Narayanan, R.; El-Sayed, M. A. Chemistry and Properties of Nanocrystals of Different shapes. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1025-1102.
- (18) Somorjai, G. A.; Li, Y. Impact of surface chemistry. *Proc. Natl. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 917-924.
- (19) Jiang, L.; Liu, K.; Hung, S.; Zhou, L.; Qin, R.; Zhang, Q.; Liu, P.; Gu, L.; Chen, H. M.; Fu, G.; Zheng, N. Facet engineering accelerates spillover hydrogenation on highly diluted metal nanocatalysts. *Nat. Nano.* **2020**, *15*,

848-853.

- (20) Greeley, J.; Jaramillo, T. F.; Bonde, J.; Chorkendorff, I.; Norskov, J. K. Computational high-throughput screening of electrocatalytic materials for hydrogen evolution. *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 909-913.
- (21) Iglesia, E. Design, synthesis, and use of cobalt-based Fischer-Tropsch synthesis catalysts. *Appl. Catal. A: General* **1997**, *161*, 59-78.
- (22) Stamenkovic, V. R.; Mun, B. S.; Arenz, M.; Mayrhofer, K. J.; Lucas, C. A.; Wang, G.; Ross, P. N.; Markovic, N. M. Trends in electrocatalysis on extended and nanoscale Pt-bimetallic alloy surfaces. *Nat. Mater.* **2000**, *6*, 241-247.
- (23) Hammer, B.; Norskov, J.K. Theoretical surface science and catalysis- calculations and concepts. *Adv. Catal.* **2000**, *45*, 71-129.
- (24) Markovic, N. M.; Ross, P. N. Surface science studies of model fuel cell electrocatalysts. *Surf. Sci. Rep.* **2002**, *45*, 117-229.
- (25) Strasser, P.; Koh, S.; Anniyev, T.; Greeley, J.; More, K.; Yu, C.; Liu, Z.; Kaya, S.; Nordlund, D.; Ogasawara, H.; Toney, M.; Nilsson, A. Lattice-strain control of the activity in dealloyed core-shell fuel cell catalysts. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 454-460.
- (26) Escudero-Escribano, M.; Malacrida, P.; Hansen, M. H. Vej-Hansen, U. G.; Velazquez-Palenzuela, A.; Tripkovic, V.; Schiotz, J.; Rossmeisl, J.; Stephens, I. E. L.; Chorkendorff, I. Tuning the activity of Pt alloy electrocatalysts by means of the lanthanide contraction. *Science* **2016**, *352*, 73-76.
- (27) Deluga, G. A.; Salge, J. R.; Schmidt, L. D.; Verkios, X. E.; Renewable Hydrogen from Ethanol by Autothermal Reforming. *Science* **2004**, *303*, 993-997.
- (28) Abbas, H. F.; Wan Daud, W. M. A. Hydrogen production by methane decomposition: A review. *Int. J. Hydro. Energy* **2010**, *35*, 1160-1190.
- (29) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411-2502.
- (30) He, C.; Cheng, J.; Zhang, X.; Douthwaite, M.; Parrisson, S.; Hao, Z. Recent Advances in the Catalytic Oxidation of Volatile Organic Compounds: A Review

- Based on Pollutant Sorts and Sources. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4471-4568.
- (31) Zhang, Z.; Jiang, Z.; Shangguan, W. Low-temperature catalysis for VOCs removal in technology and application: A state-of-the-art review. *Catal. Today* **2016**, *264*, 270-278.
- (32) Smith, C.; Hill, A. K.; Torrente-Murciano, L. Current and future role of Haber-Bosch ammonia in a carbon-free energy landscape. *Energy Environ. Sci.* **2020**, *13*, 331-344.
- (33) Baik, Y.; Kwen, M.; Lee, J.; Chi, S.; Lee, S.; Cho, K.; Kim, H.; Choi, M. Splitting of Hydrogen Atoms into Proton-Electron Pairs at BaO-Ru Interfaces for Promoting Ammonia Synthesis under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11364-11374
- (34) Matsumoto, S. Recent advances in automobile exhaust catalysts. *Catal. Today* **2004**, *90*, 183-190.
- (35) Kaspar, J.; Fornasiero, P.; Graziani, M. Use of CeO₂-based oxides in the three-way catalysis. *Catal. Today* **1999**, *50*, 285-298.
- (36) Busca, G.; Lietti, L.; Ramis, G.; Berti, F. Chemical and mechanistic aspects of the selective catalytic reduction of NO(x) by ammonia over oxide catalysts: A review. *Appl. Catal. B: Environ.* **1998**, *18*, 1-36.
- (37) Qiao, B.; Wang, A.; Yang, X.; Allard, L. F.; Jiang, Z.; Cui, Y.; Liu, J.; Li, J.; Zhang, T. Single-atom catalysis of CO oxidation using Pt₁/FeO_x. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 634-641.
- (38) Jones, J.; Xiong, H.; DeLaRiva, A. T.; Peterson, E. J.; Pham, H.; Challa, S. R.; Qi, G.; Oh, S.; Wiebenga, M. H.; Hernandez, X. I. P.; Wang, Y.; Datye, A. K. Thermally stable single-atom platinum-on-ceria catalysts via atom trapping. *Science* **2016**, *353*, 150-154.
- (39) Jeong, H.; Kwon, O.; Kim, B.; Bae, J.; Shin, S.; Kim, H.; Kim, J.; Lee, H. Highly durable metal ensemble catalysts with full dispersion for automotive applications beyond single-atom catalysts. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 368-375.
- (40) Stamenkovic, V. R.; Strmcnik, D.; Lopes, P. P.; Markovic, N. M. Energy and

fuels from electrochemical interfaces. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 57-69.

- (41) Danilovic, N.; Subbaraman, R.; Chang, K.; Chang, S.; Kang, Y.J.; Snyder, J.; Paulikas, A. P.; Strmcnik, D.; Kim, Y.; Myers, D.; Stamenkovic, V. R.; Markovic, N. M. Activity–stability trends for the oxygen evolution reaction on monometallic oxides in acidic environments. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 2474-2478.
- (42) Chung, D. Y.; Park, S.; Lee, H.; Kim, H.; Chung, Y.; Yoo, J. M.; Ahn, D.; Yu, S.; Lee, K.; Ahmadi, M.; Ju, H.; Abruna, H. D.; Yoo, S. J.; Mun, B. S.; Sung, Y. Activity-stability relationship in Au@Pt nanoparticles for electrocatalysis. *ACS Energy Lett.* **2020**, *5*, 2827-2834.
- (43) Chung, D. Y.; Yoo, J. M.; Sung, Y. Highly durable and active Pt-based nanoscale design for fuel-cell oxygen reduction electrocatalysts. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1704123.
- (44) Kim, H.; Yoo, T. Y.; Bootharaju, M. S.; Kim, J. H.; Chug, D. Y.; Hyeon, T. Noble Metal-Based Multimetallc Nanoparticles for Electrocatalytic Applications. *Adv. Sci.* **2022**, *9*, 2104054.
- (45) Chung, D. Y.; Lopes, P. P.; Martins, P. F. B. D.; He, H.; Kawaguchi, T.; Zapol, P.; You, H.; Tripkovic, D.; Strmcnik, D.; Zhu, Y.; Seifert, S.; Lee, S.; Stamenkovic, V. R.; Markovic, N. M. Dynamic stability of active sites in hydr(oxy)oxides for the oxygen evolution reaction. *Nat. Energy* **2020**, *5*, 222-230.
- (46) Li, X.; Yang, X.; Zhang, J.; Huang, Y.; Liu, B. In situ/Operando Techniques for Characterization of Single-Atom Catalysts. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2521-2531.
- (47) Yoo, J. M.; Shin, H.; Park, S.; Sung, Y. Recent progress in in situ/operando analysis tools for oxgen electrocatalysis. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2021**, *54*, 173001.
- (48) Shih, A. J.; Monteiro, M. C. O.; Dattila, F.; Pavesi, D.; Philps, M.; da Silva, A. H. M.; Vos, R. E.; Ojha, K.; Park, S.; Heijden, O.; Marcandalli, G.; Goyal, A.; Villalba, M.; Chen, X.; Gunasooriya, G. T. K. K.; McCrum, I.; Mom, R.;

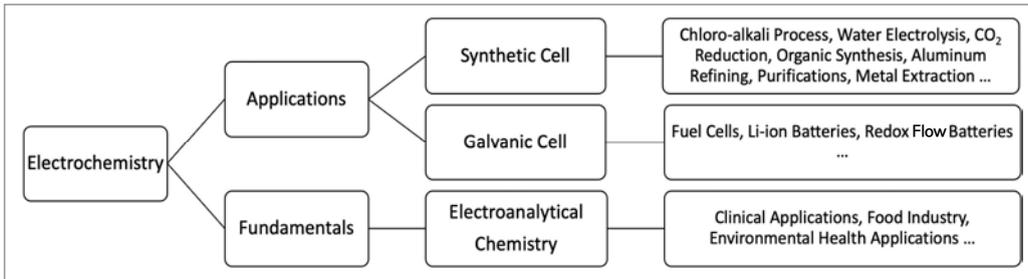
- Lopez, N.; Koper, M. T. M. Water electrolysis. *Nat. Rev. Methods Primers* **2022**, 2, 84.
- (49) Mavrikakis, M.; Hammer, B.; Norskov, J. K. Effect of Strain on the reactivity of Metal Surfaces. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 81, 2819.
- (50) Norskov, J. K.; Bligaard, T.; Logadottir, A. Bahn, S. Hansen, L. B.; Bollinger, M.; Bengaard, H.; Hammer, B.; Sljivancanin, Z.; Mavrikakis, M.; Xu, Y.; Dahl, S.; Jacobsen, C. J. H. Universality in Heterogeneous Catalysis. *J. Catal.* **2002**, 209, 275-278.
- (51) Norskov, J. K.; Rossmeisl, J.; Logadottir, A.; Lindqvist, L.; Kitchin, J. R.; Bligaard, T.; Jonsson, H. Origin of the Overpotential for Oxygen Reduction at a Fuel-Cell Cathode. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 17886-17892.
- (52) Mou, T.; Pillai, H. S.; Wang, S.; Wan, M.; Han, X.; Schweitzer, N. M.; Che, F.; Xin, H. Bridging the complexity gap in computational heterogeneous catalysis with machine learning. *Nat. Catal.* **2023**, 6, 122-136.
- (53) Seh, Z. W.; Kibsgaard, J.; Dickens, C. F.; Chorkendorff, I.; Norskov, J. K.; Jaramillo, T. F. Combining theory and experiment in electrocatalysis: Insights into materials design. *Science* **2017**, 355, eaad4998.

제25장 전기화학의 동향과 전망

박현서* · 성영은**

I. 전기화학의 개요

전기화학은 전기에너지와 전극 표면의 화학종이 산화-환원되는 화학반응 사이의 관계를 연구하고 응용하는 화학의 한 분야이다. 일정한 전압으로 전류를 흘릴 수 있는 볼타 전지가 개발된 1800년 이래 전기화학자들은 전압, 전류와 화학 반응의 열역학 및 동역학 관계에 대해서 깊이 연구하였다. 화학 에너지에서 전기 에너지를 생성하는 볼타의 갈바니셀(galvanic cell)은 이어 칼라일과 니콜슨의 수전해(water electrolysis) 실험과 같은 전해셀(electrolytic cell) 실험으로 이어져 전기화학이라는 학문의 기초를 형성하였다.¹⁻³



[그림 1] 전기화학 세부 분야

전기화학은 분석법 개발을 통해 화학종 또는 금속의 성질에 대한 이해를 깊게 하였고, 다양한 방식으로 우리의 삶에 유용하게 활용되었다. 멀리 1800년 대 중반에는 전기화학 공정으로 여러 가지 금속을 전해도금하고 정제하는 방법들이 연구되었다.³ 19세기 후반에는 수력발전에서 나오는 전력을 이용해 알루미늄을 전해도

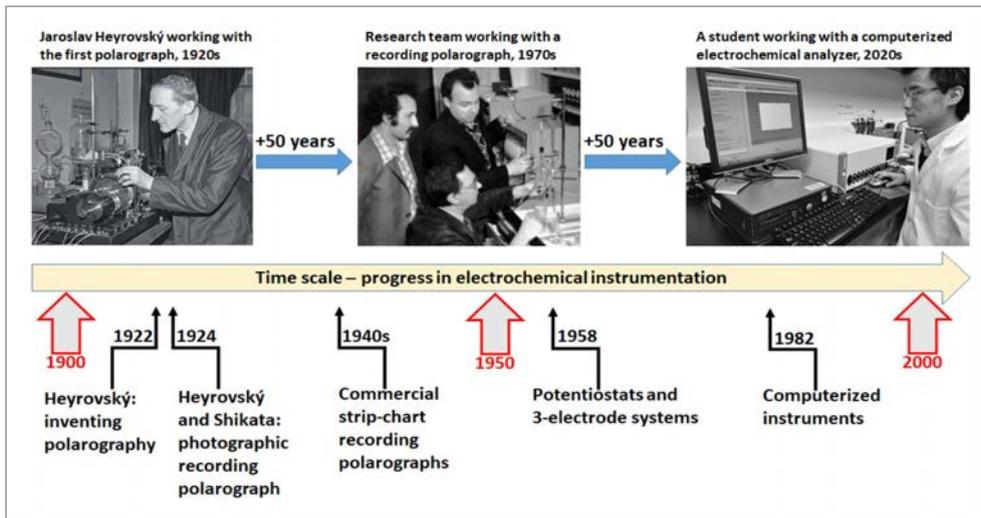
* 한국과학기술연구원 연구원
** 서울대학교 교수

금으로 저렴하게 얻어내는 대규모 공정(Hall-Heroult Process)이 개발되었고, 이후 전기화학 공정을 통해 금속 뿐 아니라 염소 가스, 브롬 가스 등을 생산하는 공정이 듀폰과 같은 회사들에 의해 크게 산업화되었다. 이처럼 전기화학 공정은 기존 방법으로 생산하기 힘든 여러 유용한 물질을 생산하는 새로운 공정을 만들었다. 또, 1839년, 1859년에는 각각 연료전지와 납축전지에 대한 실험이 보고되며 화학 반응을 통해 전력을 생산하는 방법도 연구되기 시작하였다. 최근 산업과 경제 전반에서 화석연료 사용이 제한되고 재생전력을 기반으로 물질과 에너지를 생산하는 전동화 전환이 사회의 중요한 화두로 떠오르면서, 이와 같은 전기화학적 물질 합성 및 에너지 전환 분야 기술에 대한 관심이 매우 높아지고 있다.

[표 1] 전기화학에서 보고된 중요 실험들

연도	주요 내용
1800	볼타 전지 개발
1800	첫 수전해 실험
1821	전기모터 발명
1831	패러데이 법칙 발견
1834	전해(electrolysis) 용어 도입
1839	첫 연료전지 실험
1859	납축전지 발명
1867	발전기 발명
1886	알루미늄 제련 공정 개발
1899	Ni-Cd 전지 발명
1901	Ni-Fe 전지 발명
1919	버틀러-볼머 방정식 발표
1922	폴라로그래피 분석법 발명
1939	알칼라인 연료전지 발명
1958	포텐셔스택 발명, 3전극 시스템 도입
1964	아폴로 우주선에 알칼라인 연료전지 탑재
1965	제미니 우주선에 고분자 연료전지 탑재
1966	첫 고분자 수전해 실험
1968	첫 고체 산화물 수전해 실험
1972	첫 광전기화학 물분해
1991	Li 이온 전지 상업화
1996	Li-공기 전지 개발

전기화학 장치는 특정 전위에서 특정 반응을 통해 흐르는 전류를 측정함으로써 각종 현상이나 물질의 센서로도 활용되어 왔다. 또 전극에 흡수된 광에너지를 이용하여 이온들의 산화, 환원 반응을 일으키거나, 반대로 이온들의 산화, 환원 반응 중에 광자 방출을 제어하는 과정을 통하여 광전기화학 합성, 염료감응 태양전지, 전기화학 발광(electrochemiluminescence) 등의 광전기화학도 발전하였다.



[그림 2] 근대 전기화학 분석법의 발전²

이처럼 다양한 분야에 활용되는 전기화학 반응은 여러 가지 기준에 따라 분류될 수 있다. 반응 중에 일어나는 에너지의 유출입 방향에 따라 자발적 반응(갈바니셀)과 비자발적 반응(전해셀)으로 나눌 수 있고, 전자 전달 반응 속도가 전극 표면 성질에 의존하는지 여부에 따라 촉매반응(inner-sphere reaction, electrocatalysis)과 비촉매반응(outer-sphere reaction)으로 구분할 수도 있다. 또는 전기화학 반응이 활용되는 목적에 따라 에너지 전환 장치, 물질 합성 장치, 표면 처리 장치, 분석 장치(센서) 등으로 나누는 방식도 있다. 본 집필에서는 전기화학을 물질 합성에 주로 응용되는 전해셀 반응, 에너지 생산에 주로 응용되는 갈바니셀 반응, 그리고 기초 화학반응의 이해를 통해 물질 검출에 응용되는 전기화학 센서 반응으로 나누고 각각의 연구 동향을 살펴보고자 한다. 마지막으로, 요즘 활발히 논의되는 탄소중립 산업 체계에서 전기화학 기술에 요구되는 역할과 전망에 대해 논의하고자 한다.

II. 전기화학의 연구동향

1. 전해셀 반응

1) 수전해

물 분자를 전해하여 수소와 산소를 생성하는 반응은 표준 조건에서 237 kJ/mol의 에너지가 필요한 흡열반응이며, 전기화학에서는 1.23 V의 전압이 필요한 전해셀 반응이다. 수전해 반응은 양성자가 환원되어 수소분자가 되는 반응과 물이 산화되어 산소가 되는 2가지 반쪽반응으로 이루어져 있다.



수전해 장치에서 효율적으로 수소와 산소를 생산하기 위해서는 양성자 환원반응, 물 산화반응, 이온 전달, 전자 전달, 물질 전달의 5가지를 위해 좋은 소재와 부품이 있어야 한다. 이 중 양성자 환원 전극과 물 산화 전극은 수전해 반응의 동역학을 높이기 위해 오랫동안 연구되어 왔다. 1800년에 영국에서 보고된 첫 번째 수전해 실험에는 두 개의 백금 전극이 황산 용액 속에서 각각 양성자 환원과 물 산화 반응을 위해 사용되었으며, 이후 오랜 연구개발을 통해 다양한 물질들이 수전해 전극의 촉매로 연구되었다.³

전극 표면에서 물 분자 혹은 양성자가 환원되어 수소 분자가 형성되는 과정은 물 분자 또는 양성자가 흡착 환원되어 수소 원자가 되는 반응(Volmer 단계)을 거친 이후, 환원된 두 개의 수소 원자가 이합체화(dimerization)되어 탈착되는 과정(Tafel 단계) 또는 환원된 한 개의 수소원자에 다른 물 분자 혹은 양성자가 환원됨과 동시에 직접 결합되는 반응(Heyrovsky 단계)으로 이루어진다. 이 때, 물 분자 혹은 양성자가 전극 표면에 흡착하는 세기, 표면 흡착 수소 원자가 확산하거나 이합체화 되어 탈착되는 속도 등이 수소 발생 반응의 동역학을 결정한다. 수소 발생

반응에는 백금이 가장 우수한 촉매로 알려져 있지만, 코발트, 니켈, 몰리브데늄 등 다른 금속 혹은 금속 황화물, 금속 인화물 등이 연구되고 있다.⁴

물이 산화되어 산소가 되는 과정은 양성자 환원에 따른 수소발생 반응보다 복잡하고 속도가 느리다. 수소 발생 반응에 2개의 전자가 관여하는 반면 물 산화 산소발생 반응에는 4개의 전자가 관여하며, 그 반응 기작도 훨씬 복잡하다. 물 산화 반응은 물 분자 혹은 수산화기가 전극 표면에 특이 흡착하여 수산화 라디칼을 생성하고, 다른 물 분자 혹은 수산화 라디칼과 반응하여 과산화수소를 생성하는 등 여러 단계를 거쳐 이루어진다. 이 때, 반응 중간 물질인 수산화 라디칼과 활성 산소종(reactive oxygen)의 흡착력 등이 산소 발생 반응의 동역학을 결정한다고 알려져 있으며, 이리듐과 루테튬의 산화물들이 우수한 촉매로 알려져 있다.⁴ 이외에도, 알칼라인 용액에서는 철, 니켈, 코발트 등의 산화물들이 촉매 활성을 가진 것으로 알려져 있다.

수전해 반응은 19세기 오랜 연구를 거쳐 1920년대 암모니아 합성 공정에 필요한 수소를 공급하기 위한 목적으로 활발히 상업화 되었던 기록이 있다.⁵ 수전해 장치는 수소 발생 전극과 산소 발생 전극 사이의 이온전달을 담당하는 전해질의 종류에 따라 알칼라인 수전해, 양이온전달 고분자 전해질막 수전해, 고체산화물 수전해 등으로 분류된다. 20세기 초반부터 상업화 되었던 수전해 장치는 염기성 수용액을 전해질로 사용하는 알칼라인 수전해 장치이다. 알칼라인 수전해 장치는 안정적으로 공급되는 전력을 이용하여 일정한 속도로 수소를 생산하는 정적 운전 에 적합한 장치이다. 알칼라인 수전해 장치에는 니켈, 철과 같은 저렴한 금속을 전극 및 반응기 소재로 사용할 수 있다는 장점이 있어 현재도 상업 장치로 많이 활용되고 있다. 그러나 해당 장치는 변동성이 심한 전력을 활용하여 수전해 운전을 하기에는 불리한 면이 있어, 이를 극복하기 위한 연구개발이 진행되고 있다. 양이온 전달 고분자 전해질막 수전해 장치는 20세기 중반 개발된 이온전도 고분자막을 전해질로 사용하는 수전해 장치로서 알칼라인 수전해 장치에 비해 태양광, 풍력과 같이 변동성이 큰 전력원을 이용해 수소를 생산하기에 유리하다. 그러나 해당 장치에는 값비싼 백금, 이리듐과 같은 촉매가 많이 사용되어 이를 줄이고 수전해 장치의 경제성을 제고하기 위한 노력이 계속되고 있다. 귀금속을 전혀 사용하지 않는 음이온 교환막 수전해 기술이나 열효율을 포함한 에너지 효율이 크게

향상된 고온 수전해 기술은 현재 소형 반응기 수준에서 연구되고 있으며, 이를 실용적으로 활용하기 위한 소재, 부품 개발도 활발히 일어나고 있다.⁶

2) 유기물 합성

현대 산업의 많은 유용한 원료와 연료는 원유를 분해, 정제하여 얻은 탄화수소와 이를 반응시켜 만든 합성수지에서 유래한다. 또, 열화학 반응기에서 일산화탄소, 이산화탄소와 수소의 혼합물인 합성가스(syn-gas)를 철, 코발트 등의 불균일 촉매 표면에서 반응시켜 탄화수소를 만드는 피셔-트로프시(Fischer-Tropsch) 방법도 1990년대부터 상업화되어 탄화수소 생산에 활용되었다. 나일론 합성의 재료로 사용되는 아디포나이트릴(adiponitrile)을 합성하는 공정처럼 일부 전기화학적 합성 공정이 사용되기도 하지만, 현재 대부분의 유기화합물은 열화학 공정으로 생산되고 있다. 그러나 최근 화석연료 사용이 점차 제한되기 시작하고, 열과 압력을 에너지원으로 하는 화학공정을 전동화하는 것에 관심이 커지며 탄화수소를 전기화학적으로 생산하는 방법에 대해서도 연구개발이 활발히 진행되고 있다.⁷

이산화탄소의 전기화학적 환원은 금, 은, 구리, 수은 등의 환원 전극 위에서 수용액에 용해되거나 가스 상태에 있는 이산화탄소를 양성자와 반응시켜 일산화탄소, 개미산, 메탄올 등 다양한 탄화수소를 얻는 방법이다.⁸ 이때, 반응에 참여하는 양성자는 물, 수소 같은 물질을 산화시켜 얻게 된다. 1960년대부터 전해질에 용해된 이산화탄소의 전기화학 환원과 그 기초적인 거동이 연구되기 시작한 이래, 이산화탄소 환원법을 통해 경쟁반응인 수소생산 반응을 억제하고 목표로 하는 특정한 탄화수소를 제조하기 위한 다양한 전극 촉매가 연구되었다.⁹ 일본 치바 대학교의 요시로 호리 등은 1980년대 중반부터 구리, 금, 은, 아연, 납, 수은, 니켈 등 다양한 금속과 그 합금 위에서 탄화수소의 전기화학적 합성속도와 반응선택도를 체계적으로 연구하여 전해질의 종류, 촉매 위 이산화탄소 흡착력 등이 이산화탄소 환원 반응에 끼치는 영향을 설명하였다.¹⁰

이산화탄소의 환원은 2, 4, 6, 8개 등 다양한 수의 전자가 관여하는 다전자 반응으로 일어나며, 생성 가능한 화합물도 매우 다양하다. 또한, 이산화탄소 환원을 수행할 수 있는 전해질과 촉매의 종류도 다양하여, 특정 탄화수소를 가장 효율적으

로 생산하기 위해 고려해야하는 변수가 많다. 이에, 최근에는 빅데이터 분석 등 최신 데이터 분석법과 예측 기법을 활용하여 전기화학적 이산화탄소 환원 촉매를 개발하는 등의 연구도 보고되고 있다.¹¹

[표 2] 전기화학적 이산화탄소 환원에 의한 주요 생성물 목록¹²

Half-Cell Electrochemical Reactions	Potential (V vs SHE)
$\text{CO}_{2(g)} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{CO}_{(g)} + \text{H}_2\text{O}_{(l)}$	-0.106
$\text{CO}_{2(g)} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{HCOOH}_{(l)}$	-0.250
$\text{CO}_{2(g)} + 6\text{H}^+ + 6\text{e}^- \leftrightarrow \text{CH}_3\text{OH}_{(l)} + \text{H}_2\text{O}_{(l)}$	0.016
$\text{CO}_{2(g)} + 8\text{H}^+ + 8\text{e}^- \leftrightarrow \text{CH}_4_{(g)} + 2\text{H}_2\text{O}_{(l)}$	0.169
$2\text{CO}_{2(g)} + 12\text{H}^+ + 12\text{e}^- \leftrightarrow \text{C}_2\text{H}_4_{(g)} + 4\text{H}_2\text{O}_{(l)}$	0.064
$2\text{CO}_{2(g)} + 12\text{H}^+ + 12\text{e}^- \leftrightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}_{(l)} + 3\text{H}_2\text{O}_{(l)}$	0.084
$3\text{CO}_{2(g)} + 18\text{H}^+ + 18\text{e}^- \leftrightarrow \text{C}_3\text{H}_7\text{OH}_{(l)} + 5\text{H}_2\text{O}_{(l)}$	0.095
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{H}_{2(g)}$	0.000

최근에는 기초 연구를 넘어 산업적으로 이용 가능한 전기화학 이산화탄소 환원 장치를 개발하는 연구도 활발히 진행되고 있다.¹³ 전기화학 반응기의 전류(생산속도)를 높이고 전력효율을 높이기 위해서는 전극 표면의 이산화탄소 농도를 높이는 일이 필요하다. 대형 상업화를 위해 필요한 높은 전류밀도 (예를 들어, 200 mA/cm² 이상)를 얻기 위해서는 수용액 등의 포화 이산화탄소 농도(상온, 상압의 물에 약 30 mM)보다 높은 이산화탄소 농도가 필요하며, 이를 위해 고압의 이산화탄소를 지속적으로 흘려줄 수 있는 막-전극 접합체를 활용한 반응기 개발 등이 활발히 진행되고 있다.¹³

3) 질소화합물 합성

질소 화합물은 오랜 옛날부터 식물생장을 돕는 비료로서 그 효용성이 알려져 왔으며, 근대에 와서는 화약, 합성수지 등의 원료로도 널리 이용되고 있다. 질소는 공기 중에 존재하는 안정한 화합물로서 비료나 합성수지 등의 질소 화합물을 생산하기 위해서는 공기 중의 질소를 수소와 반응시켜 암모니아(NH₃)로 고정하는

것이 필요하다.¹⁴ 암모니아는 여러 가지 반응을 거쳐 우레아(NH_2CONH_2), 질산(HNO_3) 등의 다른 질소 화합물을 생산할 수 있는 원료로 사용되며, 현재 전세계에서 연간 약 2억 2천만톤 규모로 생산되는 화합물이다. 암모니아 생산은 세계 인구 증가 및 산업 규모 증가에 따라 2050년에는 연간 8억톤 규모로 그 생산량이 증가할 전망이다.

암모니아는 18세기말 프랑스의 과학자 클로드-루이 베르톨레(Claude-Louis Berthollet)에 의해 그 화학조성이 밝혀진 이래 새의 배설물 등에서 채취되어 이용되었다.¹⁵ 19세기에 화학자들에 의해 그 합성법이 활발히 연구되다가, 20세기 초 독일의 화학회사인 바스프에 의해 고온-고압의 하버-보쉬 공정이 상업화되어 현재에 이르고 있다. 하버-보쉬 공정은 안정한 질소 분자를 해리하기 위해 섭씨 300-550도의 고온과 250기압 이상의 고압에서 철과 루테튬 등의 촉매를 이용해 이루어진다. 그러나 하버-보쉬 공정은 화석연료의 개질반응으로 생산된 저순도의 수소를 고순도의 수소로 정제한 후, 고온-고압에서 고순도 질소와 반응시켜 암모니아를 생산하기 때문에 그 과정에서 에너지 소모와 이산화탄소 배출이 많다. 1톤의 암모니아 생산에는 약 2톤의 이산화탄소가 배출되는 것으로 알려져 있으며, 이는 전세계 온실가스 생산량의 약 2%에 해당하는 양이다.¹⁵

탄소 중립 경제를 실현하기 위해서는 암모니아, 히드록실아민(hydroxylamine, NH_2OH)과 같은 질소화합물 생산 공정에서도 화석연료 사용과 온실가스 배출이 적은 새로운 공정이 개발될 필요가 있다.¹⁶ 전기화학적 암모니아 합성법은 공기 중의 질소 혹은 질소 산화물과 물 속의 양성자를 반응물로 하고 전력에너지를 이용해 질소화합물을 만들 수 있기 때문에 화석연료 사용이 전혀 없는 질소 화합물 합성법으로 주목받고 있다.¹⁶ 전기화학적 질소 환원과 물 산화반응을 이용하여 암모니아를 합성하는 반응은 수전해 반응과 유사한 전압(1.17 V)에서 저온, 저압 조건의 반응기를 설계할 수 있기 때문에 이산화탄소 배출 없이 암모니아를 생산하기에 아주 유리하다. 그러나, 이 때 삼중 결합을 가진 매우 안정한 질소 분자를 전해하기 위해 매우 효율적인 촉매가 필요하다. 비스무스, 구리, 은, 금 등 다양한 전기촉매가 질소 환원을 위해 보고되고 있지만, 아직 충분한 활성과 내구성을 가진 촉매는 보고되지 않았다.¹⁷

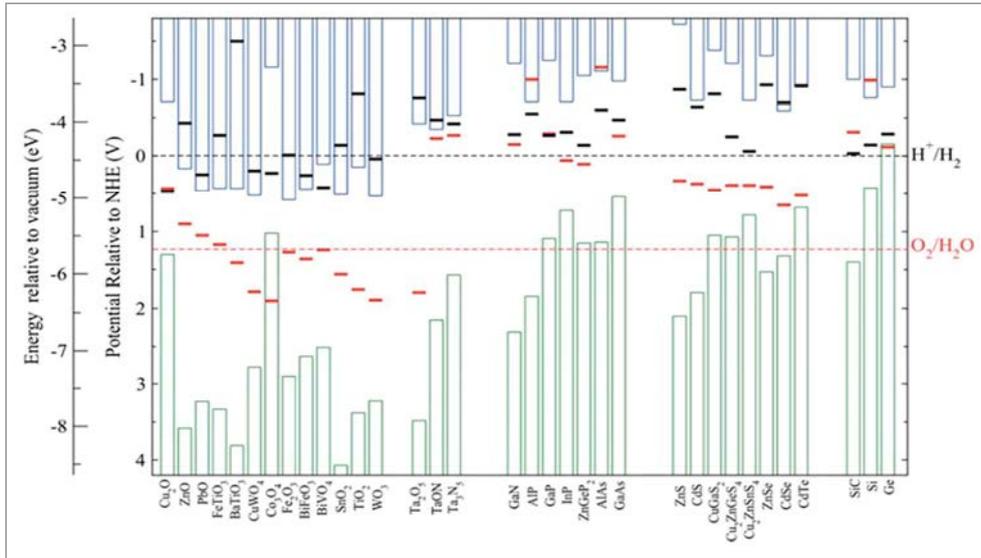
질소분자의 삼중결합은 결합에너지가 942 kJ/mol로 매우 높으며 해리되기 힘든

분자이다. 또한, 질소 분자가 수소화 되는 전기화학 반응은 양성자 환원에 따른 전기화학적 수소발생 반응과 경쟁하기 때문에 질소 환원에 대한 반응 선택도가 높은 촉매 개발도 필요하다. 이와 같은 난제를 회피하기 위해, 질소분자가 아닌 질소 산화물(NO_x)를 환원하여 암모니아를 합성하는 연구, 리튬 등 반응성이 매우 큰 금속을 전극으로 사용하고 질화리튬을 중간 매개체로 하여 암모니아를 생산하는 연구 등도 진행되고 있다.¹⁸ 그러나 아직 하버-보쉬 방법을 대체할 만큼 높은 활성, 높은 선택성, 그리고 반응 효율을 가진 전기화학 공정이 보고되지 않고 있어 지속적인 연구와 개발이 필요하다.

4) 광전기화학 합성

광전기화학 전해는 반도체 전극에 흡수되는 광에너지를 이용하여 전극 위의 화학종을 산화, 환원시키는 방법이다.¹⁹ 전도성 전극을 사용하는 통상적인 전기화학에서는 전해질과 맞는 전극의 표면이 전기화학적 전위 변화를 겪으며 화학종과 전자를 주고 받는다. 그러나 반도체 전극을 사용하는 광전기화학에서는 반도체 전극 일부에 흡수된 광자(photon)가 전극의 전도대(conduction band)에 들뜬 전자(excited electron)와 가전자대(valence band)의 정공(hole)을 생성하며, 이 전자와 정공이 전극의 띠굽음(band bending) 내 전기장의 영향에 의해 이동하여 산화, 환원 반응을 일으킨다.

광전기화학은 앞서 논의한 수전해의 양성자 환원, 물산화 반응은 물론 이산화탄소 환원, 질소 환원, 유기물 합성 등 다양한 전기화학 반응에 응용되었다.^{20,21} 광전기화학에는 통상적인 전기화학에 적용되는 버틀러-볼머 등의 전위-전류 관계식이 적용되지 않으며, 광전극의 들뜬 전자와 정공이 반도체 전극을 이동하는 반도체 물리와 전극 표면에서 화학종을 산화, 환원시키는 화학반응식이 조합되어 설명된다.¹⁹ 광전기화학 반응을 일으키는 광전극(photoelectrode)의 반응효율을 향상시키기 위해서는 전기화학 반응을 위한 전기촉매와 광에너지 흡수를 잘하기 위한 광전극이 모두 필요하다. 광전극은 원하는 전기화학반응을 일으킬 수 있는 적절한 전도대와 가전자대 전위를 가지고 있어야 하며, 광에너지를 잘 흡수하여 들뜬 전자와 정공을 전극 표면으로 잘 전달하는 반도체 물성을 가지고 있어야 한다.



[그림 3] 광전기화학에서 연구된 광전극의 전도대와 가전자대 위치²²

앞서 논의한 수전해, 이산화탄소 환원, 질소 환원 등 다양한 전기화학 반응을 광전기화학 반응으로 수행할 경우, 필요한 전력의 일부나 전부를 광에너지로 대체할 수 있다는 장점이 있어 매우 활발히 연구되었다. Fe₂O₃, TiO₂, BiVO₄, WO₃ 등 다양한 금속 산화물들은 n-형 반도체로 표면에 적절한 전기화학 촉매와 함께 산화 반응을 일으킬 수 있고, ZnSe, CdTe 등은 p-형 반도체로 환원반응에 이용될 수 있다. 이러한 광전극들은 흔히 전해질 내에서 표면 부식반응을 가질 수 있기 때문에 전기화학 촉매 또는 다른 보호층을 광전극 표면에 도포하여 전극의 열화를 방지하는 연구도 활발히 연구되었다.²³

광전기화학 반응은 여러 가지 이유로 아직 전기화학 반응을 대체하여 사용되지 못하고 있다. 광전기화학이 전기화학 반응을 대체하기 위해서는 효율과 내구성 등에 대한 개선도 필요하며, 광집적도 혹은 운전 전류밀도를 높이는 것도 매우 필요하다. 일반적인 전기화학 반응은 반응 동역학을 높이기 위해 더 높은 과전위를 인가하거나 전극 표면 반응물의 농도를 높이는 방법을 써서 전류밀도를 높일 수 있다. 그러나 광전기화학 반응의 최대 전류밀도는 인가해주는 전위에 의해 조절되지 않고 입사되는 광에너지의 세기 혹은 광전자 밀도, 그리고 광전극의 띠타름(band gap)에 의해서 제한된다. 태양광 아래에서 광전기화학 전극은 통상 수십 mA/cm²

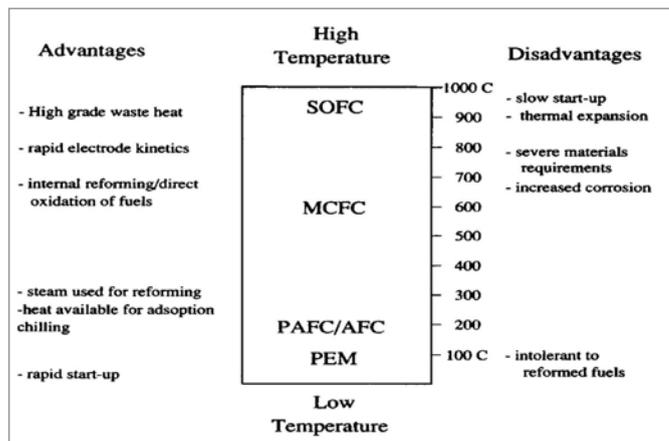
의 최대전류밀도를 가지게 되는데, 이는 다른 전기화학 장치에 비해서 10배 이상 낮은 수치이다. 이에 따라, 광전기화학 장치는 일반적인 전기화학 장치에 비해 반응 집적도가 떨어지고 기술 경제성도 낮은 편이다. 따라서, 광전기화학 전극의 낮은 광전류밀도를 높이기 위해 집적광을 이용해 광전류밀도를 높이고 광전기화학의 단점을 극복하려는 연구 등도 최근 진행되고 있다.^{24,25}

2. 갈바니셀 반응

1) 연료전지

연료전지는 수소, 메탄올 같은 연료와 산소와 같은 산화제를 전기화학적으로 반응시켜 전기 에너지를 생산하는 장치이다. 수전해 반응의 역반응인 연료전지 반응은 1839년 영국의 윌리엄 그루브(William Grove)에 의해서 처음 그 원리가 발견되었다.²⁶ 연료와 산소를 직접 화학반응 시키지 않고 전기화학적으로 반응시키면 이론적인 카르노 순환의 열역학 효율보다 높은 에너지 전환 효율을 가질 수 있다. 또한, 수소와 산소를 연료와 산화제로 사용하면 이산화탄소 같은 온실가스 배출 없이 깨끗하게 전력을 생산할 수 있다는 장점도 있다.

연료전지는 그 연료와 전해질의 종류에 따라 여러 가지 기술로 나눌 수 있는데, 음극과 양극 사이에 이온을 전달하는 전해질 종류를 기준으로 연료전지 기술을 분류해 보면, 알칼라인 연료전지(alkaline fuel cell, AFC), 고분자 전해질막 연료전지(polymer exchange membrane fuel cell, PEMFC), 인산염 연료전지(phosphoric acid fuel cell, PAFC), 용융염 연료전지(molten carbonate fuel cell, MCFC), 고체산화물 연료전지(solid oxide

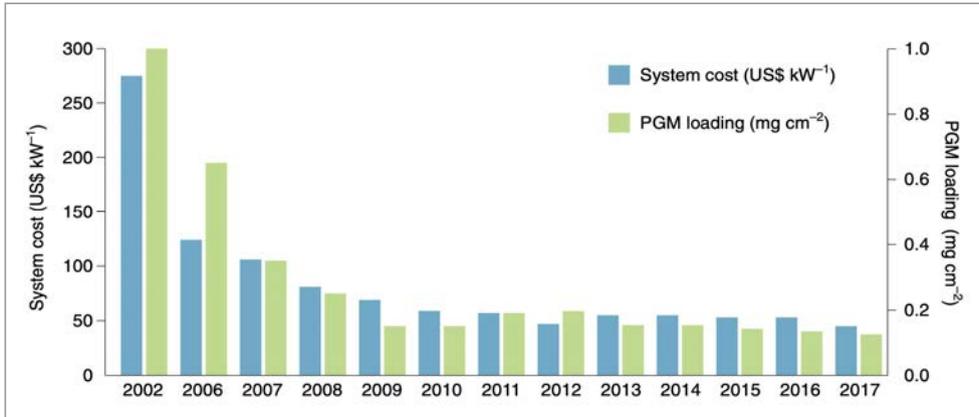


[그림 4] 연료전지의 종류에 따른 장점과 단점²⁶

fuel cell, SOFC) 등으로 나눌 수 있다. 또 연료전지에 사용되는 연료의 종류에 따라 구분해 보면 수소 연료전지(hydrogen fuel cell), 직접 메탄올 연료전지(direct methanol fuel cell, DMFC), 직접 에탄올 연료전지(direct ethanol fuel cell, DEFC), 직접 암모니아 연료전지(direct ammonia fuel cell, DAFC) 등으로 분류할 수도 있다. 이와 같이 다양한 연료전지 중에서 고분자 전해질막 연료전지는 섭씨 80도 이하의 상대적으로 낮은 온도에서 빠르게 키고 끄는 운전이 가능하여 자동차의 전력원 등으로 이용되고 있다. 인산염 연료전지 또는 고체산화물 연료전지 등은 상대적으로 높은 온도에서 작동하며 높은 열효율을 가지고 있어 건물이나 지역의 정지형 전력 발전원으로 보급되고 있다.

연료전지는 연료의 산화반응이 일어나는 산화극, 그리고 산소의 환원반응이 일어나는 환원극에 효율적인 촉매와 전극이 필요하다. 작동온도가 높은 연료전지는 전기화학적 반응속도가 상대적으로 빨라 니켈과 같은 전이금속도 효과적인 전극 물질로 사용될 수 있으며, 작동온도가 낮은 연료전지에서는 저온에서도 반응 활성과 내구성이 좋은 귀금속 촉매가 주로 사용된다. 고분자 전해질막 연료전지는 수소 산화반응과 산소 환원반응의 촉매로 백금을 주로 사용하는데, 특히 수소 산화 반응보다 느린 산소 환원반응에 대한 촉매 연구가 주요하게 이루어져 왔다. 그러나 백금은 연간 생산량이 100-200톤에 불과한 고가의 귀금속이며 연료전지 스택에서 차지하는 가격 비중이 50% 가량으로 매우 높아, 전극에 쓰이는 백금의 사용량을 줄이기 위한 연구 개발이 꾸준히 진행되어 왔다.²⁷ 이에 따라, 고분자 전해질막 연료전지 전극에 사용되는 백금계 촉매의 사용량은 지난 20년 동안 1 mg/cm^2 수준에서 0.2 mg/cm^2 이하로 크게 저감되어 왔다.²⁸

앞서 이야기한 연료전지 백금 촉매의 사용량 저감 노력에 더해, 백금 촉매를 철이나 코발트와 같은 비백금 전이금속으로 대체하기 위한 연구도 꾸준히 진행되고 있다.²⁹ 반쪽전지 등을 사용한 기초 실험에서 질소가 도핑된 그래핀 등과 철, 니켈, 코발트 등 전이금속을 활성점으로 하는 비백금 촉매들이 백금에 버금가는 산소 환원 활성을 보여 주었다. 그러나 비백금 촉매들은 대체로 백금계 촉매들에 비해 내구성이 매우 떨어지는 문제가 있으며, 기초 연구를 벗어나 막-전극 접합체와 같은 반응기 수준에서 좋은 활성과 내구성을 가지기 위해서 아직 연구개발이 필요하다.



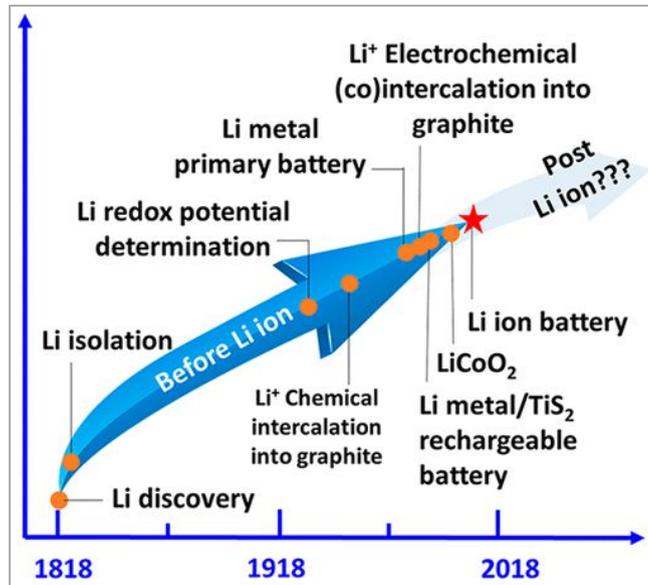
[그림 5] 고분자 전해질막 연료전지에 사용되는 백금 촉매량 및 연료전지 가격 저감 추이²⁸

연료전지에서 소재를 개발하는데 주로 활용되는 방법은 회전 디스크 전극(rotating disk electrode) 등을 작업전극으로 사용하고 전해질 수용액에서 촉매의 기초 활성화와 내구성을 살펴보는 것이다. 이러한 방법은 전극의 겉보기 활성화에 영향을 주는 이온전달 저항이나 물질전달 저항을 배제하고 소재의 전기화학 특성을 살펴보는 데 유용하다. 그러나, 개발된 소재가 전기화학 장치의 부품으로 평가될 때는 소재의 기초 물성에 더하여 장치 수준에서 훨씬 복잡한 성능 결정인자들이 관여한다. 이에, 연료전지 소재에 대한 기초 평가와 부품 평가 사이에서 관찰되는 편차를 설명하고, 소재의 개선된 물성이 전기화학 장치의 우수한 성능으로 구현될 수 있도록 하는 연구 개발 필요성도 점차 높아지고 있다.³⁰

2) 이차전지

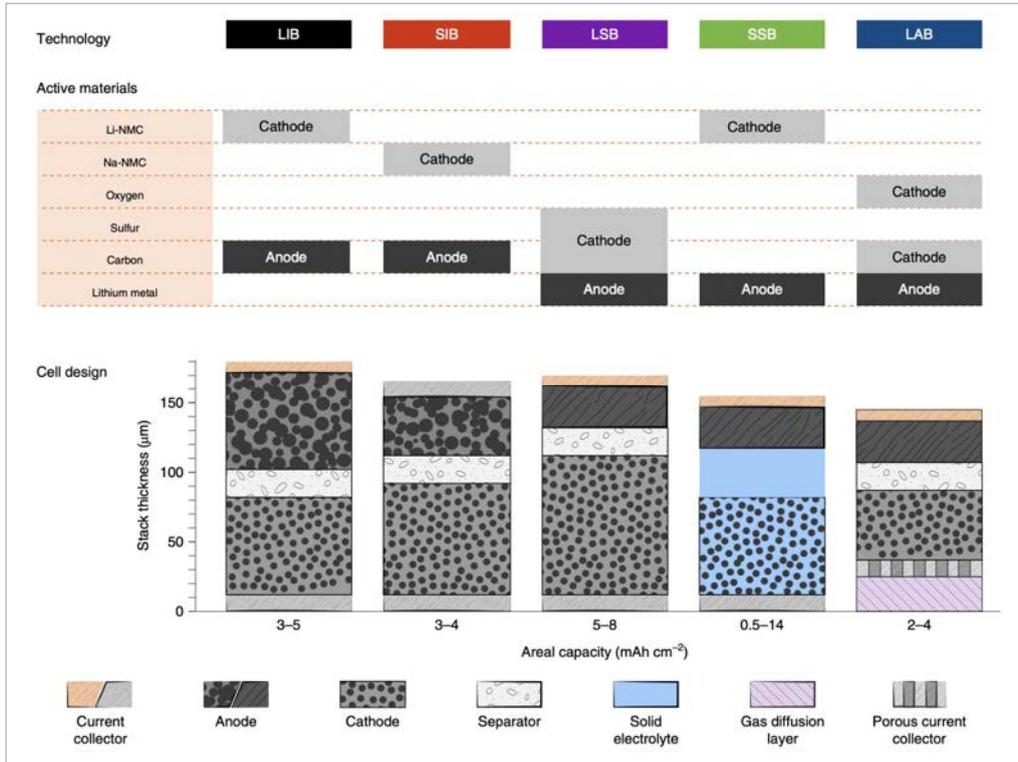
전기화학 이론이 만들어지던 19세기 초반에는 볼타 전지를 이용해 자연에서 잘 관찰할 수 없었던 반응성이 큰 금속들도 정제할 수 있었는데, 1817년에는 윌리엄 토마스 브랜디(William Thomas Brande)에 의해서 용융염 전해질 속 다량의 금속 리튬이 전기화학 반응을 통해 분리 및 정제되었다.³¹ 또한 그보다 앞서 험프리 데이비(Humphry Davy)는 전기화학 전해셀에서 나트륨과 칼륨도 관찰하였다. 이처럼 전기화학 전해 실험을 통해 리튬, 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 아연과 같은 물질들

의 높은 산화 경향성이 확인되며 이를 이용한 전기화학적 에너지 생산 및 저장 장치 연구가 시작되었다. 1859년에는 납축전지가 개발되며 충전과 방전이 가능한 2차전지 개념이 정립되었으며, 이후 니켈-카드뮴, 니켈-금속수소화물 전지 등의 개발을 거쳐 리튬 전지가 개발되었다.



[그림 6] 전해를 통한 리튬의 발견과 이후 리튬전지의 개발 역사³⁾

리튬은 알루미늄, 아연, 망간 등에 비해서 낮은 단위 부피당 전지용량(2061 Ah/L)을 가지고 있지만, 상대적으로 높은 단위 무게당 전지용량(3.86 Ah/g)을 가지고 있으며 1970년대부터 이차전지의 전극 물질로 고려되기 시작하였다.^{32,33} 리튬 전지를 포함한 이차전지는 꾸준히 그 안전성과 저장용량이 증대되었고 충전과 방전 속도도 점차 빨라졌다. 1970-80년대 리튬 이차전지의 음극은 금속 리튬에서 탄산 리튬으로 대체되고, 양극은 티타늄 황화물에서 리튬-코발트 전극 등으로 개선되며, 상업화가 가능한 수준의 리튬 이온 전지(lithium ion battery, LIB)가 개발되었다. 니켈-망간-코발트 등으로 이루어진 양극과 탄소로 이루어진 음극에서 일어나는 리튬 이온의 산화, 환원 반응을 활용하는 현재의 리튬 이온전지는 높은 에너지 저장밀도(250 Wh/kg 이상)와 긴 수명을 가지고 있어, 각종 전자기기와 자동차 등의 에너지 저장체로 널리 사용되고 있다.³⁴



[그림 7] 리튬 이온 이차전지를 포함한 차세대 이차전지 기술 후보군³⁴

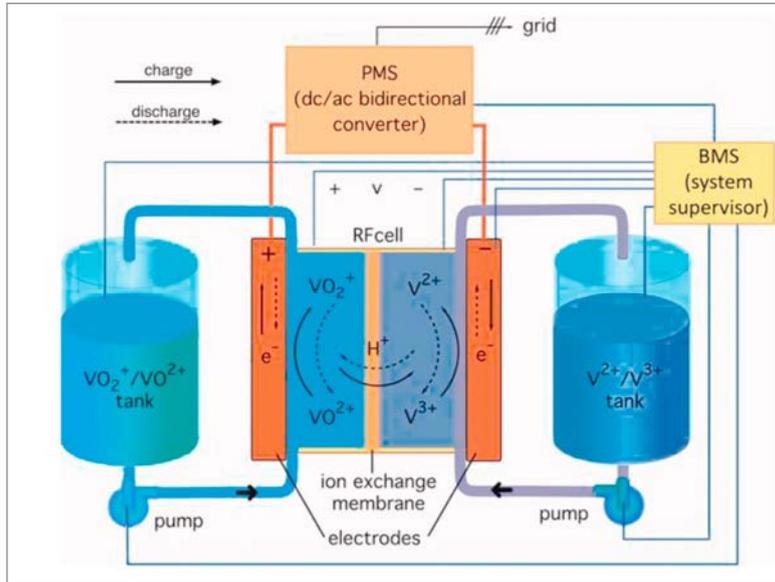
최근에는 더 높은 저장밀도와 충/방전 속도, 안정성, 그리고 저가 소재를 활용하여 경제성을 높인 차세대 이차전지를 개발하려는 노력도 매우 활발히 일어나고 있다.³⁴ 나트륨 이온 전지(sodium ion battery, SIB)는 리튬보다 훨씬 가용량이 많은 나트륨을 활성물질로 사용하여 가격을 저감할 수 있으나, 한편으로는 에너지 저장밀도를 높이기엔 불리한 면이 있다. 양극에 니켈-코발트 같은 금속 대신 탄소 전극을 활용하고 리튬 황화물을 산화, 환원하여 에너지를 저장하는 리튬-황 전지(lithium sulfur battery, LSB)는 이론상 매우 높은 무게저장밀도를 가질 수 있으나 낮은 전기전도성 등의 문제로 아직 장점을 제대로 실현하지 못하고 있다. 현재 사용되는 리튬 이온 전지는 액상의 유기 전해질을 사용해 전극의 분극현상을 해소하고 효율을 높이고 있는데, 이차전지가 물리화학적으로 손상되었을 경우 유기 전해질이 누수되고 화재를 일으킬 수 있는 위험성이 있다. 전고체 전지(solid-state battery, SSB)는 액상 유기 전해질 대신 고체 전해질을 사용하여 이차 전지의 안전

성을 크게 높이고 장치의 부피를 줄여 에너지 저장밀도도 높일 수 있다는 장점이 있다. 전고체 전지를 현실화하기 위해 고분자 전해질, 황화물 전해질 등을 적용하여 기술 개발이 이루어지고 있으나 아직 낮은 이온 전도도 등 기술적으로 해결해야 할 문제들이 남아있다. 리튬이 산소와 반응하여 리튬 산화물을 만드는 반응을 양극에 이용하는 리튬-공기 전지(lithium-air battery, LAB)는 공기 중 산소를 반응물로 이용하여 매우 높은 이론적 무게저장밀도를 가질 수 있다. 그러나, 리튬-공기 전지는 전해질이 휘발되거나 공기 중의 불순물과 반응하여 충전, 방전 특성이 나빠질 수 있으며, 이러한 여러 가지 문제를 해결하기 위해 산소 공급을 위한 탱크를 따로 가질 경우에는 시스템 수준의 에너지 저장밀도가 크게 낮아진다는 기술적 장벽이 있다.³⁴

이차전지는 소형 가전제품부터 자동차, 대형 에너지 저장장치까지 그 활용처를 넓히며 대표적인 전기화학 장치의 하나로 널리 사용되고 있다. 좋은 전극 물질과 전해질, 집전체와 같은 전기화학 소재를 개발하는 것부터 기술적 신뢰성과 경제성이 높은 부품 및 장치 제조 공정까지 그 연구와 개발이 계속되고 있다. 이와 같은 연구개발을 통해 이차전지는 전기를 주요 에너지원으로 사용하는 탄소 중립시대의 에너지 시스템에 큰 역할을 할 것으로 전망된다.

3) 레독스 흐름 전지

레독스 흐름 전지는 전해질에 용해된 두 화학종이 가지는 산화, 환원 전위 차이를 이용하여 전력과 화학에너지를 변환시키는 전기화학 장치이다. 리튬 이차전지는 비교적 작은 용량의 에너지 저장 매체에서 90% 이상의 높은 효율을 가지고 전력 에너지를 저장하고 생산할 수 있으나, 희소금속인 리튬 등을 소재로 이용하여 가격이 비싸고 대형 에너지 저장 시스템을 구성하기 어려운 한계가 있다. 레독스 흐름전지는 리튬 이차전지와 달리 전해질에 용해된 화학종의 농도를 높이거나 전해질의 부피를 늘림으로서 쉽게 에너지 저장 용량을 높일 수 있고, 장치 수명이 긴 특징이 있어 대형 에너지 저장 방법으로 고려되고 있다.³⁵



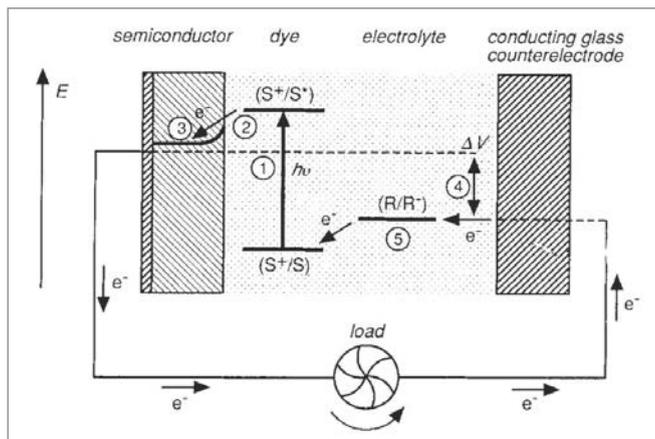
[그림 8] 레독스 흐름 전지의 반응 모식도³⁵

레독스 흐름 전지는 19세기 후반에도 연구와 실증 사례를 찾아볼 수 있을 정도로 오래되었다.³⁶ 20세기 중반에는 독일과 미국에서 레독스 흐름 전지에 대한 특허와 실증 사례를 찾아볼 수 있다. 이후 그 사용량이 점차 늘어, 대형 에너지 저장 장치로서 레독스 흐름 전지는 2021년 기준 전세계에 약 1.1 GWh 규모로 설치된 것으로 알려져 있다.³⁷ 여러 가지 레독스 흐름 전지 종류 중 바나듐 흐름 전지 (vanadium redox flow battery, VRFB)와 아연-브롬 흐름 전지가 현재 설치된 에너지 저장 장치에 주요하게 사용되고 있다.³⁷ 바나듐 흐름 전지는 $V^{2+/3+}$ 와 VO^{2+}/VO_2^+ 의 두 화학종의 산화, 환원 전위 차이를 이용하여 전력을 저장하는 장치로서, 바나듐을 분리막 양쪽에 사용하여 두 전극의 화학종이 섞여서 생기는 문제점이 적고 장치 수명이 긴 장점이 있다.³⁴ 그러나 바나듐 흐름 전지는 에너지 저장 밀도가 25 Wh/kg 정도로 250 Wh/kg 이상인 리튬 이차전지에 비해서 매우 떨어진다.^{34,38} 이에, 레독스 흐름 전지 중 에너지 저장 밀도가 높은 아연-브롬 흐름 전지 (zinc-bromine flow battery, ZRFB)도 주요하게 연구되고 있다.³⁵ 아연-브롬 흐름 전지는 금속 아연과 브롬가스의 산화, 환원을 양쪽 전극에서 이용하는데, 매우 높은 이론적 에너지 저장 밀도(440 Wh/kg)를 가지고 있다. 그러나, 실제 사용되는 아연-브롬 전지 시스템은 60 Wh/kg 수준의 에너지 저장 밀도를 보여주고 있어 아

직 추가개발의 여지가 많다. 또한 충전과 방전을 거듭하며 아연이 수지상 결정(dendrite)로 성장한다던가 브롬이 증기 형태로 방출되는 등 운영상 극복해야 할 문제점이 있다.³⁵ 이외에도, 바나듐 흐름 전지의 한쪽 반응을 산소 환원/물 산화 반응으로 구성한다던가, 산화와 환원을 일으키는 레독스 커플로 다양한 유기물 화학종 혹은 무기물 입자를 사용하는 등의 연구개발이 이루어지고 있다. 이와 같은 연구개발을 통해 레독스 흐름전지의 효율과 내구성이 개선되고 있으며, 이를 대용량 에너지 저장 장치에 응용하는 연구가 계속되고 있다.

4) 염료감응 태양전지

광에너지를 흡수하는 반도체 전극에서 물질을 합성하는 광전기화학 전해셀과 유사하게, 광전기화학 현상은 광에너지를 전력으로 변환시키는 광전기화학 태양전지로 이용될 수도 있다.¹⁹ 광전기화학 태양전지 중 하나인 염료감응 태양전지(dye-sensitized solar cell, DSSC)는 Brian O'Regan과 Michael Grätzel에 의해 1991년에 보고되었다. 이 실험에서는 광을 흡수하는 루테튬 기반 염료가 흡착된 이산화티타늄(TiO_2)이 전극으로 쓰여 0.6 V가 넘는 광전압과 약 1.3 mA/cm^2 의 광전류 밀도를 보고하였다.³⁹



[그림 9] 광 흡수 염료가 적용된 반도체 전극에서 전력을 생산하는 염료감응 태양전지 반응 모식도³⁹

p-n 반도체 접합에 기반한 태양전지가 서로 다른 반도체 물질 사이의 접합면을 잘 형성하여 유용한 전력 생산 장치로 사용되기까지는 어렵고 복잡한 제조 공정이 필요하다. 이에 반해, 염료감응 태양전지는 용액 기반의 염료를 다양한 모양과 크기의 반도체 전극에 간단히 흡착시켜 작동하므로 상대적으로 만들기 쉽고 가격이 저렴하다. 다양한 전극 물질과 염료를 개발하여 염료감응 태양전지의 성능과 내구성을 향상시키려는 노력은 2010년대 중반까지 활발히 계속되었으며, 광-전기 전환효율이 10%를 넘는 시스템도 보고되었다.⁴⁰ 그리고 현재에도 이산화티타늄을 벗어난 고효율 전극물질을 찾는 연구, 내구성과 성능이 우수한 염료를 찾는 연구 등이 계속되고 있다. 또한, 염료감응 태양전지의 염료로 페로브스카이트(ABX_3) 물질이 시도된 이후, 페로브스카이트를 활물질로 사용하여 염료감응 태양전지의 성능을 크게 높인 고효율 페로브스카이트 태양전지 개발이 계속 이어지고 있다.⁴¹

3. 분석과 이론

전기화학 반응은 전극 표면에서 용매화된 화학종 및 전해질의 흡착, 그리고 전자의 이동에 따른 새로운 화학종의 생성과 탈착 등이 복잡하게 얽혀 이루어진다. 초기 전기화학에서는 전하, 전류, 전압 등 전극의 전기적 성질과 전해질 내 화학 반응 사이의 정량적인 관계를 밝히는 것이 주로 연구되었으며, 이 때 전해질 내에 존재하는 화학종의 겉보기 농도와 성질, 그리고 전극 표면의 평균적인 성질 사이의 관계를 분석하는 여러 가지 전기화학 분석법이 개발되었다.⁴² 전위 단계법(potential step method), 전위 주사법(cyclic voltammogram), 폴라로그래피(polarography), 시간대전류법(chronoamperometry), 시간대전위법(chronopotentiometry), 전기화학 임피던스 분광법(electrochemical impedance spectroscopy) 등을 통해 화학종이 전위, 전류의 변화 안에서 어떻게 반응하는지 살펴봄으로서 각종 전기화학 해석법이 개발되었고, 전해질 내 특정 화학종의 유무와 그 농도를 측정하는 다양한 분석법으로도 발전하였다. 이 중에는 전기화학 분석 중 물질전달을 제어하는 회전 디스크 전극(rotating disk electrode), 회전 링-디스크 전극(rotating ring-disk electrode) 등을 이용한 분석 방법, 초미세전극 (ultra-microelectrode)를 활용하여 검출 시간과 측정 한계치를 높인 분석 방법들이 소개되고 활용되어왔다.⁴² 이러한 전기화학 분석

법은 발전을 거듭하여 혈액 등에 포함된 미량의 생체표지를 검출하거나 대기나 물에 포함된 불순물을 쉽게 검출하는 등 여러 가지 방면에서 사용되고 있다.^{43,44}

전기화학 분석법은 계속 진보하여 최근에는 10^{-21} 몰(zM) 수준의 미량 단백질 농도를 측정하거나, 단원자 수준의 작은 무기물과 유기물에 대해서도 검출과 해석을 하고 있다.⁴⁵ 예를 들어, 브라운 운동을 하며 나노 크기의 구멍을 통과하는 단일 나노입자 혹은 확산을 통해 미세전극에 충돌하는 단일 나노입자들을 분석하는 수준의 실험들도 보고되고 있다.⁴⁶ 이러한 분석을 위해서는 10^{-12} A 수준 이하의 작은 전류변화를 정확히 측정하는 장치가 필요한데, 전기화학 장치의 전류, 전위 제어능을 높이고 전기 이중층 전류를 최소화하는 등 이에 필요한 여러 가지 기법이 개발되고 있다.⁴⁶ 이러한 분석에 사용되는 여러 가지 방법 중, 공간분해능을 가진 전기화학 분석법으로 주사전기화학현미경(scanning electrochemical microscopy)이 있다. 주사전기화학현미경은 1989년에 개발된 장치로 앞서 언급한 회전 원-디스크 전극 분석 기법을 공간분해능을 가진 초미세분석법으로 만든 것으로, 분석 대상의 표면 특성을 국부적으로 측정할 수 있는 장치이다.⁴⁷ 최근에는 주사전기화학현미경 기법에 원자힘현미경(atomic force microscopy), 켈빈 탐침 현미경(Kelvin probe force microscopy) 기법을 결합하여 분석 해상도를 크게 높인 연구도 많이 보고되고 있다.⁴⁵ 이와 같은 분석들은 나노미터 크기의 전극을 제작하고 그 활성 면적을 제어하거나 정확히 측정하며, 이를 안정적으로 표면 분석에 사용할 수 있는 여러 가지 기술적 진보를 통해 이루어지고 있으며, 이와 같은 기술을 범용화하기 위한 노력도 계속되고 있다.

전통적인 전기화학 분석화학에서는 분석 중 측정되는 패러데이 전류(faradaic current)와 전기이중층 충전 전류와 같은 비패러데이 전류(non-faradaic current)를 구분하고, 필요시 비패러데이 전류를 최소화하거나 짧은 분석 시간 동안 비패러데이 전류를 없애는 방법 등에 대해서도 많은 논의를 했다.⁴² 앞서 언급한 단일원자 혹은 단일 나노입자의 분석처럼 분석의 대상과 측정 전류가 작아지는 미세분석에서는 전기 이중층 전류와 같은 비패러데이 전류를 정밀하게 제어하는 것이 더욱 중요하다. 이에, 나노 스케일에서 전기이중층 충전 전류를 포함한 전체 전류를 해석하고, 비패러데이 배경전류 및 노이즈를 제어하는 실험과 이론적 분석이 계속되고 있다.^{48,49}

Ⅲ. 전기화학의 쟁점과 전망

전기화학은 19세기 초반 볼타전지 개발, 패러데이 법칙 발견 등을 거쳐 지난 100여년 이상 전기에너지와 화학종의 상호 작용에 대해 연구한 학문이다. 전기화학은 20세기에 들어 클로로-알칼리 공정, 알루미늄 제련 공정, 아디포나이트릴(adiponitrile) 생산 공정 등 물질 생산에 산업적으로 사용되어 왔다. 또 20세기 중반부터는 이차전지, 연료전지, 태양전지와 같은 전기화학적 에너지 전환 기술에도 역시 산업적으로 사용되고 있다. 전기화학 분석법은 학문의 초창기부터 각종 물질의 표면 해석과 용매 내 존재하는 화학종의 전극 반응을 해석하는 학문으로 발전하여 20세기에 의료, 환경 분야 등의 분석 기술로 산업화 되었다. 최근의 전기화학 분석은 아주 작은 단원자, 단분자, 단일 나노입자를 대상으로 매우 짧은 시간 단위의 이론과 분석법을 개발하는 수준에 이르렀다.

전기화학은 최근 전세계적인 탄소중립 움직임과 더불어 더욱 급속하게 산업화 기술로 성장하고 있다. 이차전지를 이용한 전력 저장, 수전해를 통한 수소 생산, 연료전지를 통한 전력 생산 등은 이미 탈탄소 경제의 중요 기술로 여겨지고 있으며, 이산화탄소 환원 및 암모니아 활용을 위한 전기화학 기술도 실용화 단계의 개발을 요구받고 있다. 그러나 이러한 기술들이 기존 열화학 기반 기술에 대비하여 장점을 실현하기 위해서는 풀어야 할 난제들도 많이 가지고 있다. 예를 들어, 용량과 안전성이 높은 이차전지 신기술, 현재보다 크게 높은 가격 경쟁력을 가지기 위한 수전해 신기술, 내구성과 효율, 그리고 가격 경쟁력을 높이기 위한 연료전지 기술, 반응 선택성과 내구성이 좋은 이산화탄소 환원 반응기 개발, 집광된 빛에너지를 사용해 전류밀도를 크게 높이는 광전기화학 기술, 수분과 공기 등에 노출되어도 높은 내구성을 가지며 큰 전극과 반응기를 만들 수 있는 광전기화학 태양전지 기술 등 높은 수준의 기술 개발이 요구되고 있다.

세계 대표적인 산업국들은 이미 수전해 수소 생산, 이산화탄소 포집 및 활용, 그린 암모니아의 생산 및 활용 기술 등 전기화학 공정을 이용하여 산업구조를 변화시키기 시작했다.⁵¹ 사우디아라비아는 2020년부터 이산화탄소 포집기술, 수전해 수소 생산기술을 암모니아 합성 공정에 도입하고, 이렇게 생산한 암모니아를 일본에 수출하기 시작했다.⁵¹ 유럽, 중동, 호주 등지에서는 재생전력을 이용한 연간 수

백만톤 규모의 수전해 수소생산 산업이 만들어지고 있으며, 자동차와 에너지 저장장치 등에 사용되는 이차전지 시장도 2020년 기준 약 500 GWh에서 2030년에는 2500 GWh 규모로 성장할 것이라 예측되었다.⁵² 이에 따라, 해당 국가들에는 이차전지 기반 대규모 에너지 저장장치, 대규모 수전해 수소생산 시스템과 같은 전기화학 장치가 상업적으로 설치되어 운영되기 시작했다.

한국은 2021년 기준 석유 의존도 세계 1위(5.70배럴/GDP만달러), 석유정제설비 세계 5위, 에틸렌 기준 석유화학 생산능력 세계 4위인 국가로 현재 석유 기반의 화학공업이 공고하게 운영되고 있다.⁵¹ 우리나라에도 이미 대규모로 이차전지와 연료전지를 생산할 수 있는 산업체계와 인력구조가 만들어지고 있으나, 아직 수전해 수소생산 기술 등에서는 유럽 등 기술 선도국에 비해 산업화가 느리고 인력과 인프라가 부족하다. 향후 30여년 동안 이루어질 탄소중립, 전동화 중심 경제 전환에서는 전기화학 기술의 산업적 쓰임이 매우 클 것으로 예상된다. 우리나라도 새로이 시작되는 여러 전기화학 산업 분야에서 관련 인력 및 기술 육성이 활발히 진행되고, 관련 연구에서도 훌륭한 성과가 있기를 바란다.

참고문헌

- (1) Bard, A. The Rise of Voltammetry: From Polarography to the Scanning Electrochemical Microscope. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 644.
- (2) Smutok, O.; Katz, E. Electroanalytical Instrumentation—How It All Started: History of Electrochemical Instrumentation. *J. Solid State Electrochem.* 2023.
- (3) Smolinka, T.; Bergmann, H.; Garche, J.; Kusnezoff, M. *Electrochemical Power Sources: Fundamentals, Systems, and Applications*; Elsevier: Amsterdam, 2022.
- (4) McCrory, C. C. L.; Jung, S.; Ferrer, I. M.; Chatman, S. M.; Peters, J. C.; Jaramillo, T. F. Benchmarking Hydrogen Evolving Reaction and Oxygen Evolving Reaction Electrocatalysts for Solar Water Splitting Devices. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4347.
- (5) *Geopolitics of the Energy Transformation: The Hydrogen Factor*; International

- Renewable Energy Agency: Abu Dhabi, 2022.
- (6) Tang, E.; Wood, T.; Brown, C.; Casteel, M.; Pastula, M.; Richards, M.; Petri, R. *Solid Oxide Based Electrolysis and Stack Technology with Ultra-High Electrolysis Current Density ($>3A/cm^2$) and Efficiency*; Department of Energy, United States of America, 2018.
- (7) 전기원, Fischer-Tropsch 합성 기술 동향. *나이스(화학기술정보지)*, **2007**, 25, 29.
- (8) Jouny, M.; Luc, W.; Jiao, F. A General Techno-Economic Analysis of CO₂ Electrolysis Systems. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, 57, 2165.
- (9) Haynes, L. V.; Sawyer, D. T. Electrochemistry of Carbon Dioxide in Dimethyl Sulfoxide at Gold and Mercury Electrodes. *Anal. Chem.* **1967**, 39, 332.
- (10) Hori, Y.; Wakebe, H.; Tsukamoto, T.; Koga, O. Electrocatalytic Process of CO Selectivity in Electrochemical Reduction of CO₂ at Metal Electrodes in Aqueous Media. *Electrochim. Acta* **1994**, 39, 1833.
- (11) Farris, B. R.; Niang-Trost, T.; Branicky, M. S.; Leonard, K. C. Evaluation of Machine Learning Models on Electrochemical CO₂ Reduction Using Human Curated Datasets, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 10934.
- (12) Pei, Y.; Zhong, H. A Brief Review of Electrocatalytic Reduction of CO₂—Materials, Reaction Conditions, and Devices, *Energy Sci. Eng.* **2021**, 9, 1012.
- (13) Stephens, I. E. L.; Chan, K.; Bagger A.; Boettcher S. W.; Bonin J.; Boutin E.; Buckley, A. K.; Buonsanti, R.; Cave, E. R.; Chang X.; et al. 2022 Roadmap on Low Temperature Electrochemical CO₂ Reduction. *J. Phys. Energy* **2022**, 4, 042003.
- (14) National Minerals Information Center. Nitrogen Statistics and Information <https://www.usgs.gov/centers/national-minerals-information-center/nitrogen-statistics-and-information> (accessed 23 July 2023).
- (15) Humphreys, J.; Lan, R.; Tao, S. Development and Recent Progress on Ammonia Synthesis Catalysts for Haber–Bosch Process, *Adv. Energy Sustainability Res.* **2021**, 2, 2000043.
- (16) Chen, J. G.; Crooks, R. M.; Seefeldt, L. C.; Bren, K. L.; Bullock, R. M.;

- Darensbourg, M. Y.; Holland, P. L.; Hoffman, B.; Janik, M. J.; Jones, A. K.; et al. Beyond Fossil-fuel Driven Nitrogen Transformations. *Science* **2018**, *360*, 873.
- (17) Qing, G.; Ghazfar, R.; Jackowski, S. T.; Habibzadeh, F.; Maleka M.; Chen, A. C.-P.; Smith, M. R.; Hamann, T. W. Recent Advances and Challenges of Electrocatalytic N₂ Reduction to Ammonia. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5437.
- (18) Kong, J.; Choi, J.; Park, H. S. Advantages and Limitations of Different Electrochemical NH₃ Production Methods Under Ambient Conditions: A Review. *Curr. Opin. Electrochem.* **2023**, *39*, 101292.
- (19) Bard, A. J. Photoelectrochemistry. *Science* **1980**, *207*, 139.
- (20) Sivula, K.; Krol, R. V. D. Semiconducting Materials for Photoelectrochemical Energy Conversion. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 15010.
- (21) White, J. L.; Baruch, M. F.; Pander III, J. E.; Hu, Y.; Fortmeyer, I. C.; Park, J. E.; Zhang, T.; Liao, K.; Gu, J.; Yan, Y.; et al. Light-Driven Heterogeneous Reduction of Carbon Dioxide: Photocatalysts and Photoelectrodes, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12888.
- (22) Vanka, S.; Zeng, G.; Deutsch, T. G.; Toma, F. M.; Mi Z. Long-Term Stability Metrics of Photoelectrochemical Water Splitting, *Front. Energy Res.* **2022**, *10*, 840140.
- (23) Seger, B.; Pedersen, T.; Laursen, A. B.; Vesborg, P. C. K.; Hansen, O.; Chorkendorff, I. Using TiO₂ as a Conductive Protective Layer for Photocathodic H₂ Evolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1057.
- (24) Kistler, T. A.; Um, M. Y.; Cooper, J. K.; Sharp, I. D.; Agbo, P. Exploiting Heat Transfer to Achieve Efficient Photoelectrochemical CO₂ Reduction Under Light Concentration, *Energy Environ. Sci.* **2022**, *15*, 2061.
- (25) Chen, Y.; Zheng, W.; Murcia-Lo'pez, S.; Lv, F.; Morante, J. R.; Vayssieres, L.; Burda, C. Light Management in Photoelectrochemical Water Splitting – From Materials to Device Engineering. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 3726.
- (26) Perry, M. L.; Fuller, T. F. A Historical Perspective of Fuel Cell Technology

- in the 20th Century. *J. Electrochem. Soc.* **2002**, *149*, S59.
- (27) Wang, J.; Wang, H.; Fan, Y. Techno-Economic Challenges of Fuel Cell Commercialization. *Engineering* **2018**, *4*, 352.
- (28) Pivovar, B. Catalysts for Fuel Cell Transportation and Hydrogen Related Uses. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 562.
- (29) He, Y.; Wu, G. PGM-Free Oxygen-Reduction Catalyst Development for Proton-Exchange Membrane Fuel Cells: Challenges, Solutions, and Promises. *Acc. Mater. Res.* **2022**, *3*, 224.
- (30) Ahn, C.-Y.; Park, J. E.; Kim, S.; Kim, O.-H.; Hwang, W.; Her, M.; Kang, S. Y.; Park, S.; Kwon, O. J.; Park, H. S.; et al. Differences in the Electrochemical Performance of Pt-Based Catalysts Used for Polymer Electrolyte Membrane Fuel Cells in Liquid Half- and Full-Cells. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 15075.
- (31) Winter, M.; Barnett, B.; Xu, K. Before Li Ion Batteries. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11433.
- (32) Whittingham, M. S. Electrical Energy Storage and Intercalation Chemistry. *Science* **1976**, *192*, 1126.
- (33) Mizushima, K.; Jones, P. C.; Wiseman, P. J.; Goodenough, J. B. Li_xCoO_2 ($0 < x < 1$): A New Cathode Material for Batteries of High Energy Density. *Mater. Res. Bull.* **1980**, *15*, 783.
- (34) Duffner, F.; Kronmeyer, N.; Tübke, J.; Leker, J.; Winter, M.; Schmuck, R. Post-lithium-ion Battery Cell Production and Its Compatibility with Lithium-ion Cell Production Infrastructure. *Nat. Energy* **2021**, *6*, 123.
- (35) Sa´nchez-Díez, E.; Ventosa, E.; Guarnierid, M.; Trovo`d, A.; Flox, C.; Marcilla, R.; Soavi, F.; Mazur, P.; Aranzabe, E.; Ferret, R. Redox Flow Batteries: Status and Perspective Towards Sustainable Stationary Energy Storage. *J. Power Sources* **2021**, *481*, 228804.
- (36) Tolmachev Y. V. Review—Flow Batteries from 1879 to 2022 and Beyond. *J. Electrochem. Soc.* **2023**, *170*, 030505.
- (37) Sankaralingam, R. K.; Seshadri, S.; Sunarso, J.; Bhatt, A. I.; Kapoor, A.

- Overview of the Factors Affecting the Performance of Vanadium Redox Flow Batteries. *J. Energy Storage* **2021**, *41*, 102857.
- (38) Cunha, A.; Martins, J.; Rodrigues, N.; Brito, F. P. Vanadium Redox Flow Batteries: A Technology Review. *Int. J. Energy Res.* **2015**, *39*, 889.
- (39) Regan, B. O.; Gratzel, M. A Low-cost, High-efficiency Solar Cell Based on Dye-sensitized Colloidal TiO₂ Films. *Nature* **1991**, *353*, 737.
- (40) Ahmad, M. S.; Pandey, A. K.; Rahim, N. A. Advancements in the Development of TiO₂ Photoanodes and Its Fabrication Methods for Dye Sensitized Solar Cell (DSSC) Applications. A Review. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2017**, *77*, 89.
- (41) Lee, K.; Park, S. W.; Ko, M. J.; Kim, K.; Park, N.-G. Selective Positioning of Organic Dyes in a Mesoporous Inorganic Oxide Films, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 665.
- (42) Bard, A.; Faulkner, L. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd ed.; Wiley: New York, 2001.
- (43) Niina J.; Ronkainen, H.; Halsall, B.; Heineman, W. R. Electrochemical Biosensors. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1747.
- (44) Bakker, E.; Telting-Diaz, M. Electrochemical Sensors. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 2781.
- (45) Batchelor-McAuley, C.; Dickinson, E. J. F.; Rees, N. V.; Toghil, K. E.; Compton, R. G. New Electrochemical Methods. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 669.
- (46) Ma, H.; Ying, Y.-L. Recent Progress on Nanopore Electrochemistry and Advanced Data Processing. *Curr. Opin. Electrochem.* **2021**, *26*, 100675.
- (47) Bard, Allen J.; Fan, Fu Ren F.; Kwak, J.; Lev, O. Scanning electrochemical microscopy. Introduction and principles. *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 132.
- (48) Bueno, P. R. Common Principles of Molecular Electronics and Nanoscale Electrochemistry. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 7095.
- (49) Liang, S.; Dong, X. Theoretical Investigation of Electrochemical Signal from Nanoscale Systems. *Electroanalysis* **2011**, *23*, 1447.
- (50) Net Zero by 2050, A Roadmap for the Global Energy Sector: International

Renewable Energy Agency: Abu Dhabi, 2021.

- (51) 이권형; 손성현; 장윤희; 유광호; 이다운. 에너지전환시대 중동 산유국의 석유 산업 다각화 전략과 한국의 협력방안: 사우디아라비아와 UAE를 중심으로: KEIP 대외경제정책연구원, 2021.
- (52) GT Insight, 이차전지 기술동향 및 공급망과 미국의 관련 정책: 산업통산자원부, 한국산업기술진흥원, 2022.

제26장 나노화학의 동향과 전망

현택환* · 박정원*

I. 나노화학의 개요

1. 나노과학의 역사

1) 기원

나노는 10^9 를 뜻하는 말로 그리스어로 난쟁이를 뜻하는 nanos에서 유래되었다. 나노물질은 일반적으로 1 nm ~ 100 nm 크기의 물질을 말하는데, 1 nm는 수소원자 10개를 나란히 늘어 놓은 정도에 해당한다. 이렇게 작은 나노 크기의 물질은 벌크(bulk) 상태와는 전혀 다른 물리·화학적 특성을 보이게 된다.

나노기술은 원자 혹은 분자를 적절히 결합하여 이전에는 없던 새로운 미세구조를 만듦으로써 기존 물질을 변형 혹은 개조하거나 새로운 물질을 창출하는 것을 목표로 삼는다. 미세구조를 만드는 일은 이전부터 시도되었지만, 나노기술은 기존의 기술과 접근 방식에서 뚜렷한 차별성을 가지고 있다. 기존의 기술이 미세화를 위해 큰 덩어리를 조각내는 방식으로 접근해 왔다면 나노기술은 원자 혹은 분자들을 결합하여 미세구조를 만드는 방식을 채택하고 있다.

2) 발전

나노기술은 21세기의 가장 유망한 핵심 기술 중 하나이다. 나노기술 분야는 1959년 리처드 파인만의 유명한 강의인 “There's Plenty of Room at the Bottom”¹

* 서울대학교 교수

에서 예견되었으며, 1974년 타니구치 노리오에 의해 공식적으로 정의되었다. 현재 50년에 가까운 이 분야의 연구는 자연과학과 공학, 재료과학, 의학, 농업, 정보통신기술 등 거의 모든 과학 분야에서 지속적으로 확대, 증가되고 있다.

한 분야에 나타나는 대한 출판물의 수만으로도 그 분야의 중요성 및 성숙도를 파악할 수 있다. 나노입자라는 용어는 1980년대에 처음 등장했는데,^{2,5} 관련 출판물의 수는 1990년 약 20편, 1995년 약 300편, 2000년 약 2100편, 그리고 2008년 약 16000편으로 그 유래를 찾아보기 힘들 정도로 빠르게 증가했다.

나노기술은 ‘새로운 산업혁명’을 견인할 수 있는 기술로 간주될 정도로 상당한 파급효과를 가지고 있다. 일차적으로 나노기술은 기능성과 효율성이 높은 물질의 개발을 통해 소재 산업의 부가가치를 높일 수 있는 기반으로 작용한다. 또한 나노기술을 통해 정보통신 관련 제품이 가지고 있던 집적도나 속도의 한계를 넘어설 수 있고, 유전자 수준에서 질병을 진단하고 치료하는 방법을 개선할 수 있으며, 환경오염의 원인과 결과를 정밀하게 측정·제어할 수 있는 기초가 만들어진다. 나노기술은 모든 물질이 설계되고 만들어지는 방식을 바꿀 수 있는 잠재력을 가지고 있으므로 모든 산업 분야에서 새로운 도구를 제공해 주는 기반기술의 성격을 띠고 있다.

우리나라에서는 ‘나노기술개발촉진법’ 제2조1항에서 나노기술을 “물질을 나노미터 크기의 범주에서 조작·분석하고 이를 제어함으로써 새롭거나 개선된 물리적·화학적·생물학적 특성을 나타내는 소재·소자 또는 시스템(이하 “소재 등”이라 한다)을 만들어내는 과학기술 및 소재 등을 나노미터 크기의 범주에서 미세하게 가공하는 과학기술”로 정의하고 있다.

3) 나노과학의 타임라인

- 1931년 Ernst Ruska와 Max Knoll, 최초의 투과전자현미경(Transmission Electron Microscope, TEM)을 제작하다.
- 1959년 Richard Feynman의 “There is plenty of room at the bottom, an invitation to enter a new field of physics”라는 제목의 강의(미국물리학회, Caltech, 12월 29일)에서 나노기술의 가능성을 예측하다.

- 1968년 John R. Arthur와 Alfred Yi Cho, 분자선 에피택시(Molecular Beam Epitaxy, MBE)를 개발하다.
- 1974년 Norio Taniguchi, ‘나노기술(Nanotechnology)’이라는 말을 처음으로 사용하다.
- 1981년 Heinrich Rohrer와 Gerd Binnig, 원자 수준의 해상도로 표면 이미징이 가능한 주사터널링 현미경(Scanning Tunneling Microscope, STM)을 개발하다.
- 1985년 Harry Kroto, Richard Smalley, Robert Curl, Jr., C60 및 기타 풀러렌을 발견하다.
- 1985년 Tom Newman, 찰스 디킨스의 소설 “두 도시 이야기”의 첫 페이지를 전자빔 리소그래피(Electron Beam Lithography, EBL)를 이용하여 1/25,000 크기로 기록하다. (그는 이 성과로 1959년 강의 후 리처드 파인만이 제안한 1,000 달러의 상금을 받았다)
- 1986년 Gerd Binnig와 공동연구자들, 원자힘 현미경(Atomic Force Microscope, AFM)을 개발하다.
- 1987년 Yves C. Martin과 Hemantha K Wickramasinghe, 자기력 현미경(Magnetic Force Microscope, MFM)을 개발하다.
- 1990년 D. M. Eigler와 E. K. Schweizer, STM을 사용하여 저온(4K)에서 니켈 표면에 개별 제논(Xe) 원자를 배치, “IBM”이라는 글씨를 쓰다. (이는 파인만이 꿈꾸었던 세상을 실현하기 위한 첫 번째 단계였다)
- 1991년 Sumio Iijima, 탄소나노튜브를 발견하다.
- 1993년 MIT Mounji Bawendi 연구진이 Hot-injection 방법으로 처음으로 균일한 반도체(CdSe) 나노입자를 제조하다.
- 1995년 Yasuo Takahashi와 공동연구자들, 상온에서 작동하는 단일 전자 트랜지스터를 시연하다.
- 2000년 미국 클린턴 행정부, 국가나노기술선도계획(National Nanotechnology Initiative, NNI)을 발표하다.
- 2001년 Henk Postma와 공동연구자들, 탄소 나노튜브에서 작동하는 단일 전자 트랜지스터를 시연하다.

- 2004년 현택환, 균일한 크기의 나노입자 대량 생산 방법인 승온법⁶을 발명하다.
- 2007년 Manfred Johanssen과 공동연구자들, 암 치료를 위해 자기 나노입자를 이용한 발열 요법의 임상 시험을 진행하다.

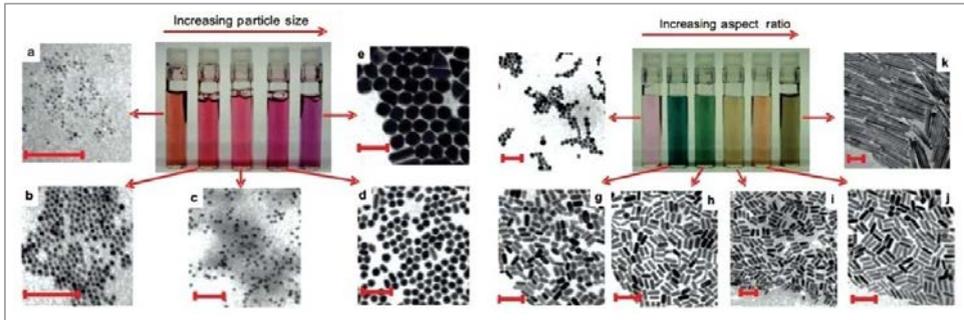
2. 나노화학의 기초

1) 나노입자

나노입자는 보통 1 nm에서 100 nm의 크기를 갖는 입자를 말하며, 여기서 1 nm(나노미터)는 1 m를 10^9 로 나눈 매우 작은 크기이다. 일반적인 원자의 크기가 약 0.1 nm인 것을 고려하면 나노입자는 수십-수천 개의 원자들로 이루어진 물질임을 알 수 있다. 훈련된 초밥 장인이 한 번 스시를 쥘 때 보통 320개의 밥알을 쥘다고 하는데, 밥알을 하나의 원자라고 한다면 스시를 나노입자라 볼 수 있겠다.

나노 수준으로 크기가 매우 작아지게 되면서 나노입자는 원래의 벌크(bulk) 상태에서 나타나지 않은 새로운 특성을 보이게 된다. 예를 들어, 생체 적합성이 높아 약물 전달 등의 의학 분야에서 다양한 용도로 활용되는 금 나노입자는 원래의 금이 나타내는 금색을 띠지 않으며, 크기와 모양에 따라 붉은색, 보라색, 파란색, 초록색 등 다양한 색깔을 나타낸다[그림 1]⁷. 또한, 양자점(quantum dot) 나노입자는 입자의 크기에 따라 발광하는 빛의 파장을 조절할 수 있는 특성을 가지게 되면서 차세대 디스플레이 재료로 활용되고 있다.

한편, 나노입자 중에는 위의 예시처럼 완전히 새로운 특성을 보이지는 않지만, 나노 수준의 크기를 가지게 되면서 유용한 특성을 보이게 되는 경우도 있다. 나노입자들은 크기가 작아지게 되면서 부피 대비 표면적이 대폭 증가하게 된다. 알약에 비해 가루약이 높은 흡수율을 보이는 것처럼, 백금·팔라듐과 같은 촉매 나노입자는 매우 높은 촉매 활성을 보이며 높은 효율성과 경제성을 갖는다. 마찬가지로 철·이산화 타이타늄(TiO_2) 나노입자는 넓은 표면에 의한 높은 반응성을 이용하여 환경 오염 물질을 효과적으로 흡착하거나 분해하는 환경 정화 물질로 활용되고 있다. 한편, 지질 나노입자는 작은 크기를 이용해 생체 내 세포에 직접 약물



[그림 1] 입자의 크기 및 모양에 따라 달라지는 금 나노입자 수용액의 색

을 전달할 수 있으며, 약물을 표적 세포에 안정적으로 전달하면서도 그 전달량을 미세 조절할 수 있어 차세대 약물 전달체로 각광받고 있다.

2) 종류와 제조

나노입자는 그 활용 가능성만큼이나 종류도 매우 다양하다. 나노입자는 크게 탄소 기반으로 만들어진 유기 나노입자(organic nanoparticle)와 탄소 기반이 아닌 무기 나노입자(inorganic nanoparticle)로 나뉜다. 유기 나노입자는 단백질, 탄수화물, 지질, 고분자 등으로 이루어지며, 생체 독성이 매우 적고 생체 내 분해가 수월하여 의학 분야에 널리 활용되고 있다. 예를 들어, 리포솜(liposome) 나노입자는 인지질 이중층이 공 모양으로 만들어져 내부가 비어 있는 구조를 가지며, 내부에 약물을 포함하여 표적 세포로 운반시키는 데 활용되고 있다.

한편, 유기 나노입자 중에는 오로지 탄소로만 이루어지거나 탄소의 비율이 매우 높은 경우가 존재한다. 층 구조를 갖는 흑연의 한 겹을 떼어내면 육각 고리 구조가 넓게 펼쳐진 그래핀(graphene)이 된다. 그래핀이 공 모양을 갖게 되면 풀러렌(fullerene)이 되고, 그래핀이 기둥 모양을 갖게 되면 탄소 나노튜브(carbon nanotube)가 된다. 이들은 높은 열·전기 전도성과 기계적 강도를 가지며 전기전자소재나 에너지 저장 분야에 활용되고 있다.

무기 나노입자는 탄소를 제외한 원소를 기반으로 만들어진 나노입자인 만큼 그 종류가 매우 다양한데, 크게 금속 나노입자, 반도체 나노입자, 세라믹 나노입자로 나뉜다. 금속 나노입자는 금속으로만 이루어진 나노입자이며, 원소의 종류에 따라

다른 특성을 갖는다. 예를 들어, 백금 나노입자는 반응성이 높아 수소 자동차 촉매, 화학 공정 촉매, 배기가스 정화 장치 등에 활용된다. 크기가 5 nm 이하로 매우 작은 금 나노입자의 경우 백금 나노입자와 같이 촉매로써 활용되며, 크기가 증가함에 따라 광학 특성이 나타난다. 생체 독성이 매우 적은 물질이기에 생체 내 투약하여 바이오 진단에 활용되기도 하고, 빛을 흡수하면 열을 발생시키는 효과를 이용해 세포나 종양을 치료하기도 한다.

반도체 나노입자는 금속 원소와 비금속 원소가 결합하면서 만들어진 나노입자로, 원소의 종류나 입자 크기에 따라 광학·전기적 특성을 조절할 수 있으며, 양자점 나노입자 혹은 퀀텀닷이라 불리기도 한다. 가시광선 영역의 광학 특성을 조절할 수 있는 CdSe, InP 나노입자는 높은 색순도와 전력 효율로 인해 차세대 디스플레이 재료로 활발히 연구되고 있다. 또한, 이들의 우수한 광학 특성은 의료용, 광촉매, 전하 전달 디바이스, 분석화학 등의 다양한 분야에서 각광받고 있다.

세라믹 나노입자는 칼슘, 타이타늄, 실리콘 등과 같은 금속의 산화물, 카바이드, 인산염, 탄산염을 의미하며, 원소의 종류에 따라 다양한 특성을 갖는다. 페로브스카이트(perovskite) 나노입자는 우수한 광학·전기적 특성으로 인해 차세대 태양전지, 메모리 소재로 각광받고 있다. 자성 나노입자는 외부 자기장이 존재할 때만 자성을 갖는 초상자성(superparamagnetism)을 띠게 되면서 단백질이나 암세포 등을 간단한 자석만으로 효과적으로 분리하거나 MRI 조영제 등의 의학적인 진단과 치료 목적으로 활용되고 있다. TiO₂, ZnO, CuO와 같은 나노입자들은 항균 및 항바이러스 특성을 가지며, 카테터와 같은 다양한 의료용품 제작에 활용된다. 반도체 및 전자재료 소자에도 HfO₂와 같은 나노입자들이 활용되고 있다.

나노입자 제조 방법은 크게 크기를 줄이는 방식(top-down, 하향식)과 크기를 늘리는 방식(bottom-up, 상향식)으로 나뉜다. 크기를 줄이는 방식은 크기가 큰 재료에 물리적·화학적 힘을 가하여 재료를 부수거나 녹이는 방식으로, 가공 방식이 간단하고 대량생산에 용이하지만, 크기를 100 nm 이하로 작게 만드는 것이 어렵고 입자의 균일성을 확보하기 어렵다. 크기를 늘리는 방식은 원자 수준에서부터 출발하여 점차 입자를 성장시키는 방식으로, 작은 크기의 나노입자 합성에 용이하고 입자의 크기, 모양, 구조 등을 정밀하게 제어할 수 있지만, 대량 생산이 어렵다는 단점이 있다.

3) 원리

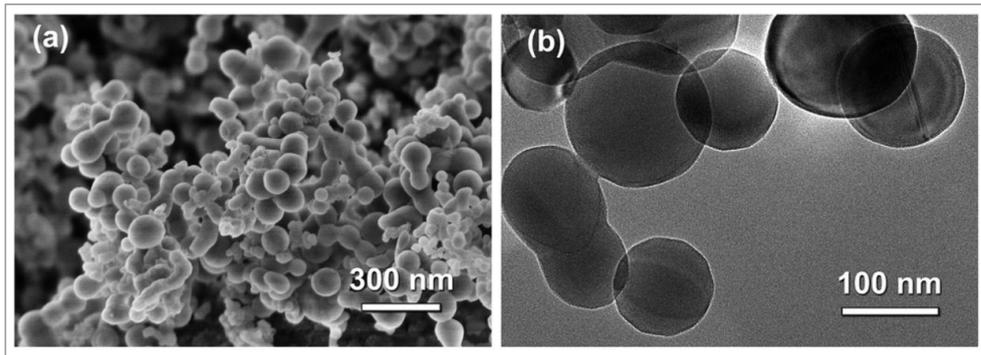
나노입자가 나타내는 새롭고도 유용한 특성들은 입자의 크기가 나노미터 수준으로 작아졌을 때 전자의 거동이 달라지면서 나타나게 된다. 일반적인 벌크 물질에서 자유롭게 운동하던 전자들은 입자의 크기가 작아지면서 운동성을 제약받게 된다. 파동 운동을 하는 전자들은 제한된 크기의 입자 안에서 특별한 조건(특정 파장)을 갖출 때만 운동성을 갖게 된다. 특별한 조건을 만족하는(특정 파장을 갖는) 전자들만 존재한다는 것은 전자의 에너지가 더 이상 연속적이지 않고 불연속적으로 양자화됨을 뜻한다. 나노입자의 크기가 작아지면 더 짧은 파장의 파동 운동을 하는 전자들이 조건을 갖추게 되고, 나노입자의 크기가 커지면 더 긴 파장의 파동 운동을 하는 전자들이 조건을 갖추게 된다. 이처럼 전자의 거동이 입자의 크기에 영향을 받는 원리를 이용해, 특정 크기의 양자점 나노입자를 합성함으로써 광학 특성을 제어할 수 있다.

한편, 금 나노입자와 같은 특정 나노입자 표면의 전자들은 빛에 의해 집단적인 영향을 받게 된다. 가시광선 영역의 (400-700 nm) 빛이 특정 나노입자에 조사되면, 빛의 파장보다 짧은 길이의 나노입자에 구속되어 있는 전자들(음전하를 가짐)은 빛이 가지고 있는 전기적 파동(전기장)에 의해 집단적으로 영향을 받아 진동을 하게 된다. 집단적으로 영향을 받은 전자들은 특정 파장의 전기장과 공명현상을 일으키게 되며, 해당 파장의 빛을 강하게 흡수하여 나노입자는 특정한 색을 나타내게 된다. 나노입자의 크기나 형태에 따라 공명이 일어나는 빛의 파장이 바뀌는 것을 이용해 광학 특성을 원하는 대로 조절할 수 있다.

4) 분석

나노입자는 가시광선의 파장(400-700 nm)보다 작기 때문에, 광학현미경을 이용해 입자를 관찰하는 것이 불가능하다. 나노입자를 관찰하여 이들의 크기나 형태를 분석하기 위해서는 전자 현미경을 활용해야 하며, 대표적으로 투과전자현미경(transmission electron microscopy; TEM)과 주사전자현미경(scanning electron microscopy; SEM)이 있다. 투과전자현미경은 전자가 관찰 재료를 투과하면서 달

라진 전자의 성질을 감지하는 기기로 재료의 두께가 얇아야 하는 단점이 있지만, 원자 하나하나를 관찰할 수 있는 높은 분해능을 갖는다. 주사전자현미경은 관찰 재료에 전자를 조사했을 때 발생하는 반사 전자와 후방 산란 전자를 감지하는 기기로 투과전자현미경에 비해 분해능이 낮은 반면, 두꺼운 재료도 관찰 가능하다는 장점이 있다[그림 2]⁸.



[그림 2] 실리콘 나노입자의 (a) 주사전자현미경, (b) 투과전자현미경 이미지

한편, 전자현미경 기법은 나노입자 하나하나의 형태를 직접 분석할 수 있다는 장점이 있지만, 강한 전압으로 전자를 조사하기 때문에 측정으로 인해 재료에 손상이 가해질 수 있다. 이러한 단점을 보완하는 분석법으로 X-선을 활용한 비파괴 분석법이 존재한다. X-선 회절 분석법(X-ray diffraction; XRD)을 통해 나노입자의 결정성과 입자 크기를 측정할 수 있으며, X-선 광전자 분광법(X-ray photoelectron spectroscopy; XPS)을 통해 나노입자를 구성하는 원소의 종류, 비율, 산화 상태를 측정할 수 있다. X-선 흡광 분광법(X-ray absorption spectroscopy; XAS)을 통해 나노입자 내에서 어떠한 원소들이 결합하고 있는지와 해당 원소들의 산화 상태를 측정할 수 있다.

나노입자의 광학적 성질을 분석하는 방법으로 자외선-가시광선(ultraviolet-visible; UV-Vis) 분광법과 광발광(photoluminescence; PL) 분광법이 있다. 자외선-가시광선 분광법은 나노입자에 자외선-가시광선 영역의 빛을 조사하고, 나노입자가 이를 흡수하여 입자 내 전자의 에너지 준위가 바닥 상태에서 들뜬 상태로 전이하는 양상을 측정한다. 이를 통해 나노입자가 어떤 파장의 빛을 주로 흡수하는지를 파악

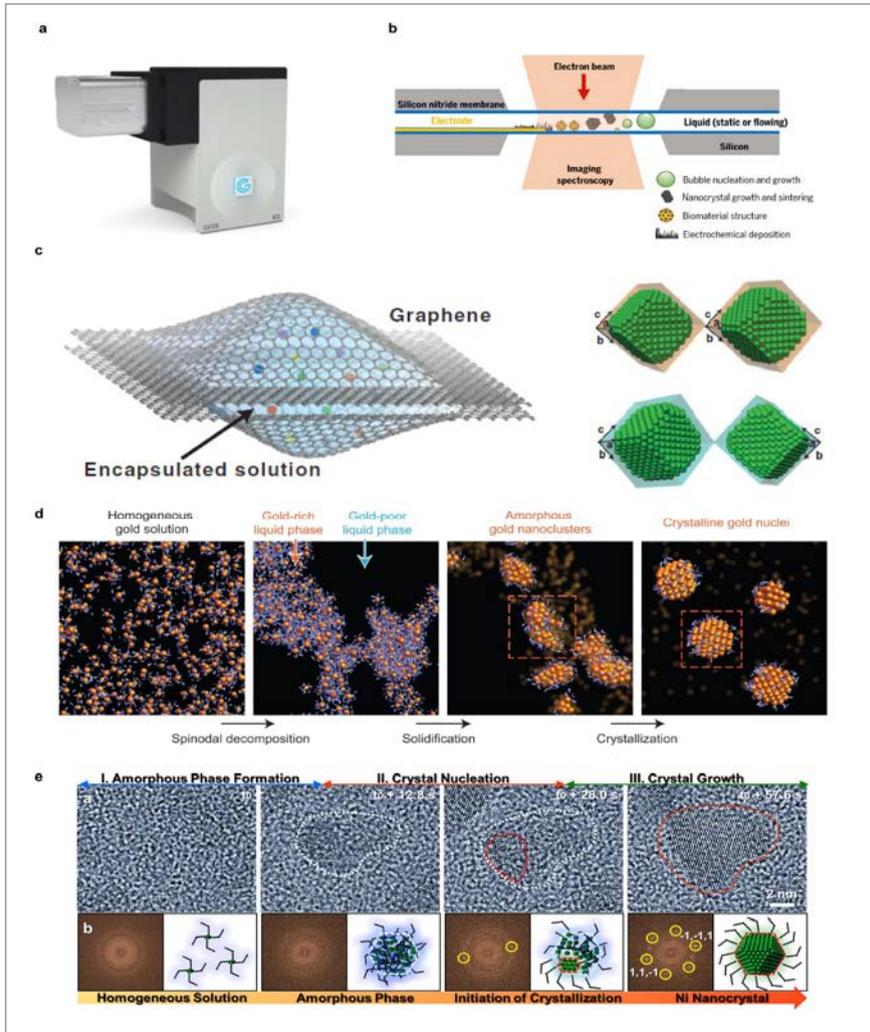
할 수 있다. 광발광 분광법은 나노입자에 자외선을 조사하여 들뜬 상태로 전이한 전자가 다시 바닥 상태로 전이하면서 방출하는 빛을 측정한다. 이를 통해 나노입자의 형광 특성을 분석할 수 있다.

II. 동향 및 쟁점

1. 학술 분야

크기가 균일한 나노입자의 합성은 그동안 콜로이드 상에서의 핵 형성 및 성장 (nucleation and growth), LaMer 그래프(LaMer plot)와 같이 마이크로미터 크기의 입자 합성 원리를 빌려 설명되었다. 이렇게 고전적인 이론에 기반해 나노입자 형성 과정을 설명하는 이론을 classical nucleation theory라고 명명하며, 다음과 같이 몇 가지 가정을 전제로 한다. 1) 핵형성되는 입자는 구형이며, 해당 입자의 표면장력은 입자의 크기에 의해서만 결정된다. 2) 입자의 성장은 주로 원자나 이온과 같은 단량체 (monomer)의 유입으로 인해 일어난다. 3) 생성된 입자는 초기 핵형성 과정에서부터 결정성을 갖는다. 그러나, 모든 나노입자의 형성 과정을 classical nucleation theory로 설명하는 데에는 한계가 있다. 이러한 한계점을 보완하고자 최근 몇 년간 제시되고 있는 새로운 이론이 nonclassical nucleation theory이다[그림 3]. 투과전자현미경의 성능이 비약적으로 향상됨에 따라 적은 수의 전자를 조사하면서도 원자 수준의 분해능을 획득할 수 있게 되고, 또한 2010년 전후로 새로이 개발된 액상 투과 전자 현미경 (liquid phase TEM) 기술을 써서 나노입자의 형성, 성장을 실제 용액 상에서 직접 관찰할 수 있게 되었다[그림 3-(a,b)]⁹. 이에 따라 기존의 classical nucleation theory에 의해 예측되지 않았던 나노입자의 새로운 거동들이 다음과 같이 밝혀졌다. 1) 그래핀 액상 셀 (graphene liquid cell)에서 작은 크기의 백금 나노입자는 충돌 현상을 통해 성장하고[그림 3-(c)]¹⁰, 2) 금, 은 전구체 (precursor) 용액이 spinodal decomposition을 통해 두 개의 용액 상으로 나뉘어 이로부터 무정형의 (amorphous) 나노클러스터를 거쳐 결정성의 나노입자로 성장하게 되며[그림 3-(d)]¹¹, 3) 니켈 나노입자는 무정형 상을 거쳐 결정성 나노입자로

성장하는 핵형성 과정을 보여준다[그림 3-(c)]¹². 이러한 새로운 경향의 거동들은 아직 2~3 nm 수준의 크기를 갖는 구형 나노입자들에 한해서만 보고되었다. 향후 투과 전자 현미경의 기술이 더욱 발전하게 되면 원자 수준에서 발생하는 초기 핵



[그림 3] a) 적은 수의 전자로도 투과 전자 현미경이 높은 수준의 분해능을 갖게 하는 실시간 전자 직접 검출기 (K3 Detector) (출처 : Gatan). b) 액상 투과 전자 현미경으로 다양한 물질의 거동을 파악하는 모식도.⁹ c) (좌) 그래핀 액상 셀을 묘사하는 모식도, (우) 백금 나노입자의 충돌 현상을 묘사하는 모식도.¹⁰ d) 금 나노입자의 액상 형성 과정을 세 단계로 표현한 모식도.¹¹ e) 무정형의 상을 거쳐 니켈 나노결정이 형성되고 성장하는 과정을 보여주는 투과 전자 현미경 이미지 및 그에 해당하는 고속 푸리에 변환 (fast Fourier transformation).¹²

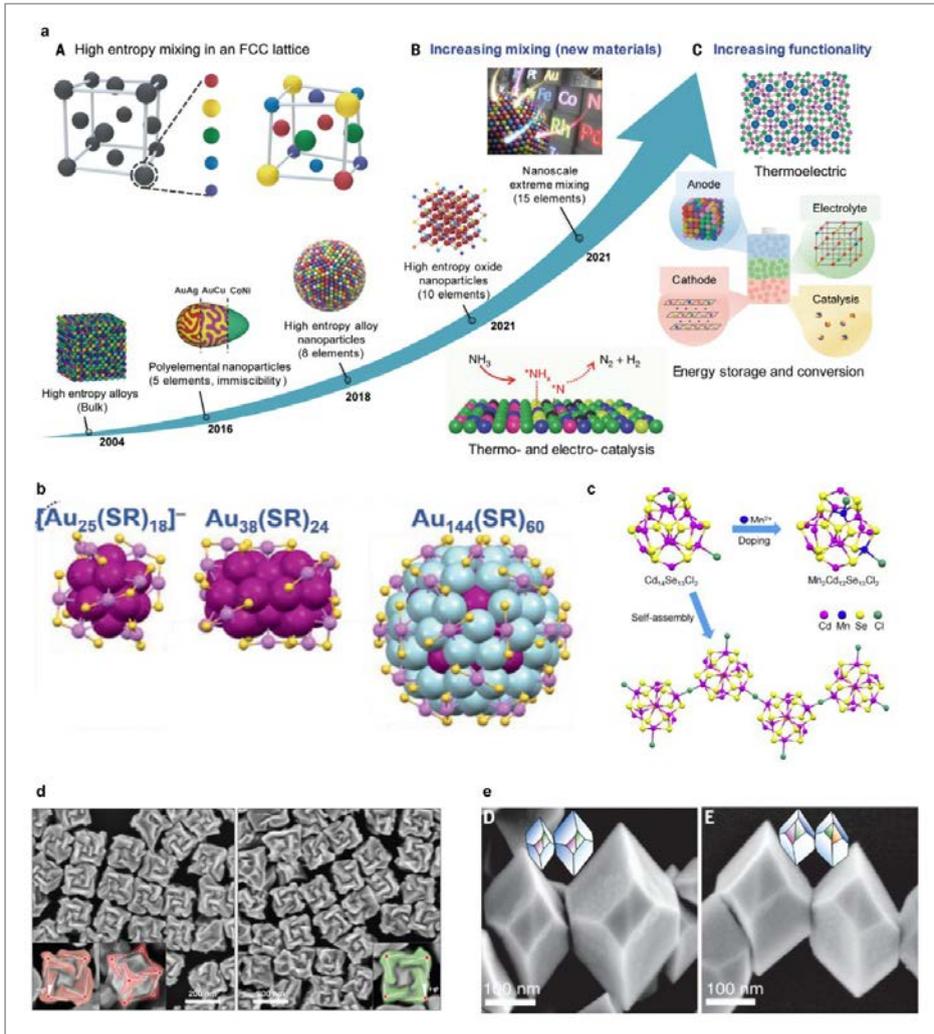
형성 과정을 액상에서 관찰하거나, 구형이 아닌 형태의 나노입자들의 형성 및 성장 과정을 직접 관찰할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

분석 방법의 발전과 함께 새로운 나노재료의 합성에도 최근 몇 년 동안 많은 발견과 발전이 있었다. 대표적인 예시들은 다음과 같다. 1) 이종, 삼종 원소보다 더욱 많은 종류의 원소로 이루어진 고엔트로피 합금 나노입자(high entropy alloy nanoparticle) [그림 4-(a)]¹³, 2) 일반적인 나노입자들보다 훨씬 작은 1 nm 수준의 나노클러스터 [그림 4-(b,c)]^{14,15}, 3) 생체 물질에서 나타나는 특성인 카이랄성(chirality)을 갖는 나노입자 [그림 4-(d,e)]^{16,17}. 고엔트로피 합금 나노입자의 경우, 기존의 합금 나노입자들보다 월등한 촉매 성능 및 안정성을 가질 수 있어 미래 재료로서 관심을 받고 있다. 그러나 일반적인 합성 원리가 부재한 상황이며, 산업 수준에서 활용될 만큼 많은 양의 합성이 어렵다는 한계가 있다. 매우 작은 크기를 갖는 나노클러스터의 경우, 마치 분자처럼 정확한 숫자의 원소들로 구성되어 있고 불연속적인 에너지 준위를 갖는 점 등이 일반적인 나노입자들과 구별되는 뚜렷한 특징이다. 그러나 해당 물질 또한 일반적인 합성 원리가 아직 정립되지 않은 상태이며, 기존의 응용성 높은 물질군을 대체할 만큼 뛰어난 성능을 보이는 나노클러스터가 몹시 제한적이라는 단점이 있다. 마지막으로 카이랄성 나노입자의 경우, 카이랄성 물질을 검출하는 센서로서의 활용이나 빛을 편광시킬 수 있는 특성에 착안하여 메타물질(metamaterial)로의 활용이 기대된다. 하지만 이러한 나노입자가 카이랄성을 드러내는 원인이 아직 정확히 밝혀지지 않아 메커니즘 연구가 필요하며, 카이랄성을 발현시킬 수 있는 나노입자의 종류가 제한적인 상황이다.

2. 응용 분야

1) 유연하고 신축성 있는 전극의 개발

인체에 부착되어 작동하는 생체의료기기의 전극은 생체 전기 신호를 측정하고 조직에 전기 자극을 주는 역할을 한다. 부드러운 생체조직과 딱딱한 물성을 가진 기존의 생체의료기기 간의 기계적 성질 차이는 생체의 면역반응 유발 및 기기의 열화 등 다양한 문제를 일으킨다. 이러한 문제를 극복하기 위해서는 생체조직처럼



[그림 4] a) 고엔트로피 합금의 개념 및 시대에 따른 고엔트로피 합금의 발전을 표현하는 모식도.¹³ b) 단결정 X선 회절법으로 파악된 대표적인 금 나노클러스터 3종의 원자 결정 구조.¹⁴ c) 단결정 X선 회절법으로 파악된 CdSe 나노클러스터 입자 및 자가 조립체 (self-assembly)의 원자 결정 구조.¹⁵ d) 리간드의 종류에 의해 좌, 우 카이랄성을 갖는 금 나노입자의 주사 전자 현미경 사진.¹⁶ e) 나노입자의 초기 생성 단계에서 발생한 전위 (dislocation)에 의해 카이랄성이 부여된 텔루륨 나노입자의 주사 전자 현미경 사진.¹⁷

부드럽고 신축성이 있는 신축성 전자 장치 개발이 필수적이다. 금속의 높은 전기 전도도와 탄성체의 부드러운 기계적 물성을 동시에 갖는 신축성 전극 물질로 나노물질과 탄성체를 사용해서 만든 나노복합체가 개발되었고, 이러한 신축성 나노

복합체 전극의 성능은 금속나노물질의 종류와 나노복합체의 제조 방법에 따라 결정된다.

실리콘 웨이퍼와 같은 단단한 재료를 기반으로 제작된 스마트폰이나 컴퓨터와 같은 전자기기의 경우 재료의 단단한 물성이 큰 문제가 되지 않는다. 그러나 전자기기를 생물학적 시스템에 적용해야 할 때 이 단단하다는 성질은 문제가 된다. 대부분의 생체조직은 금속 및 실리콘과 같이 기존에 전자기기를 구성하고 있는 재료보다 훨씬 부드럽기 때문이다. 이러한 물성의 차이로 인해 단단한 전자기기를 생체조직에 부착하게 되면 조직에 지속적인 기계적 스트레스를 유발하여 염증 반응을 일으킨다. 또한 단단한 재료로 만들어진 전극은 생체조직과 밀접한 접촉을 하지 못하여 기기의 생체 신호 수신 성능과 생체조직에 원하는 자극을 전달하는 성능이 저하된다. 이러한 문제를 극복하기 위해 신축성 전자 소자를 만들기 위한 기술이 연구되고 있다. 신축성 전자기기는 기존의 단단한 전자기기의 본질적인 문제를 극복하여 생체 의학 응용 분야에서 기존의 전자기기를 빠르게 대체할 것으로 예상된다.

신축성 전자기기를 만들기 위해서는 신축성 전극이나 신축성 반도체와 같이 전자기기를 구성하는 소재들을 먼저 개발하여야 한다. 생체의료용 전자기기는 신체에서 나오는 전기신호를 측정하거나 신체에 전기 자극을 주는 등 전류의 이동을 이용하는 경우가 많으므로 신축성 전극을 개발하는 것이 특히 중요하다. 이러한 신축성 전극, 즉 고무처럼 신축성이 크면서 동시에 금속과 같이 높은 전기전도도를 가지는 전극 물질은 전도성이 뛰어난 나노 재료와 신축성 높은 탄성체를 섞음으로써 만들 수 있다.

신축성 전극을 만들기 위해서 사용되는 전도성 나노 재료는 구리나 은, 금과 같은 금속으로부터 그래핀이나 탄소나노튜브와 같이 탄소로 이루어진 나노 재료까지 매우 다양하다. 또한 구성하는 물질의 종류뿐 아니라 나노 재료의 모양에 따라서 신축성 전극의 특성이 크게 영향을 받는다. 예를 들어 긴 선의 형태를 가지는 나노 재료를 쓰면 작은 조각 형태의 나노 재료를 사용했을 때보다 훨씬 더 뛰어난 성능의 신축성 전극을 만들 수 있다.

탄성체와 나노 재료로 이루어진 신축성 전극은 생체조직과 비슷한 물리적 성질을 가지고 있기는 하지만 수십 kPa 정도의 낮은 탄성계수를 가지는 생체조직만큼

부드럽지는 않다. 또한 생체조직과 달리 물이나 이온 등을 포함하고 있지 않으므로 탄성체와 나노 재료로 이루어진 신축성 전극은 낮은 생체적합성을 지닌다. 이식형 전자기기 등에 생체적합성이 낮은 물질을 사용하게 될 경우, 생체 내부에서 면역반응이 일어나게 되며, 이 면역반응은 생체에 악영향을 미칠 뿐 아니라 기기의 성능 저하까지 불러온다. 최근에는 이를 극복하기 위해 탄성체 대신 하이드로젤을 사용하여 신축성 전극을 만들고자 하는 시도가 이어지고 있다.

하이드로젤은 물을 함유한 고분자의 네트워크이다. 물을 함유하고 있기 때문에 생체조직과 비슷한 특성을 가지며, 실제로 몸 밖에서 세포를 성장시키는 연구에 하이드로젤을 사용하기도 한다. 하이드로젤은 생체조직과 비슷한 정도의 탄성계수를 가지고 있어서 탄성체에 비해서 훨씬 더 생체적합성이 높은 물질이라고 할 수 있다. 하이드로젤을 전극으로 만들기 위해서는 전기전도성을 가지는 물질을 섞어주어야 한다. 그동안 개발된 대부분의 전도성 하이드로젤은 전도성 고분자를 기반으로 만들어졌으나 전도성 고분자는 단단하며 전기전도도가 원하는 만큼 높지 않아 이렇게 만들어진 전도성 하이드로젤 역시 물리적인 특성이나 전기적인 특성이 좋지 않다. 이 문제를 극복하고자 금속 나노 재료를 이용하여 하이드로젤을 만들기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 금속 나노 재료는 금속과 같은 수준의 전기전도도를 가지고 있으므로 이를 이용한다면 금속의 전기적인 특성을 가지면서도 하이드로젤의 물리적인 성질 또한 가지고 있는 신축성 전극을 만들 수 있다. 하지만 금속 나노 재료와 하이드로젤을 사용하여 만든 신축성 전극을 이식형 전자기기 등에 실제로 사용하기 위해서는 이 두 재료가 모두 생체적합성을 지녀야 한다. 독성이 있는 단량체로 이루어진 하이드로젤이나 은, 구리와 같이 생체 내부에서 독성을 나타내는 금속으로 이루어진 나노 재료를 사용해 제작한 신축성 전극은 이식형 전자기기와 같은 생체의료용 전자기기에 사용될 수 없다. 따라서 이를 극복하기 위한 연구 또한 활발히 진행 중이다.

2) 나노의학

나노의학(nanomedicine)은 나노기술을 의학에 접목해 질병을 예방, 추적 및 치료하는 데 목적을 둔다. 진단, 치료, 재생 등의 다양한 의학 영역에서 나노 단위의

물질이 갖는 특수성을 이용하여 기존 조영제 및 약물의 한계를 극복할 수 있도록 돕는다. 궁극적으로는 연구 단계에서 임상 단계로 나아가 환자들의 건강과 삶의 질을 개선하는 기술 개발에 의의를 둔다.¹⁸ 최근 나노의학이 사용된 대표적인 사례는 COVID-19 팬데믹 중에 개발된 mRNA 백신이다. 체내 투여 시 쉽게 분해되는 mRNA를 지질 나노입자 (lipid nanoparticle) 속에 담아 효율적인 세포 흡수가 일어나도록 하는 데 나노기술이 사용되었다.

나노의학에서 사용되는 나노물질은 단백질과 크기가 비슷한데 (1-100 nm), 구조, 성분, 크기, 모양, 전하 등 물리적, 화학적 특성에 따라 체내 흡수, 분포, 대사, 배출 양상이 다르다. 체내 투여 시 나노물질은 필연적으로 체내 환경과 상호작용을 한다. 한 예로 체액 속에 존재하는 수많은 단백질이 나노물질 표면에 붙어 단백질 코로나(protein corona)를 형성한다. 단백질 코로나는 생겨나는 시점과 위치에 따라 구성이 변하는 다이내믹한 구조를 가진다. 체내 투여 이전과는 전혀 다른 표면 특성을 획득한 나노복합체는 혈액, 혈관, 면역 체계, 장내 마이크로바이옴 (gut microbiome) 등에 단기적 혹은 장기적으로 영향을 미치며 예기치 못한 부작용을 초래할 수 있다. 나노물질의 구성 및 합성법이 표준화되지 않았고, 나노-바이오 상호작용에 일반적으로 적용될 수 있는 법칙들이 확립되지 않았을뿐더러, 개인마다 약물 반응이 서로 다른 점을 고려하여 정밀의학(precision medicine) 관점에서 풀어가야 할 영역이 무궁무진하다.

나노의학에서 활발히 연구되는 나노물질 종류는 크게 리포솜(liposomal), 고분자(polymeric), 무기(inorganic), 세포 유래(cell-derived) 나노입자로 나뉜다. 리포솜과 고분자 나노입자는 상용화에 성공하였으며, 연구 분야에서도 가장 활발하게 활용되고 있다.¹⁹ 리포솜은 지질로 이루어진 나노입자이며 합성이 쉽고 체내 순환시간이 짧으며 쉽게 분해된다는 특성이 있어서 저분자 약물을 효과적으로 전달하는 매개체로 쓰인다. 고분자 나노입자는 체내 순환시간이 리포솜보다 길고 고분자를 이루는 단량체의 친수성과 지용성에 따른 조절 방출이 가능하여 효과적인 약물 전달체로 사용된다. 무기 나노입자는 여러 무기 원소의 배합에 따라 자성 및 빛과 같은 외부 자극에 반응하는 다기능성을 가질 수 있는 특수성이 있다. 다공성 무기 나노입자의 경우 리포솜과 고분자 나노입자보다 상대적으로 많은 양의 약물을 탑재할 수 있다. 하지만 생물분해로 인해 발생하는 부산물의 독성이 문제로써 제기

되어 왔다. 따라서 무기 나노입자로 얻는 유익함이 부작용의 위험보다 월등히 크다는 것이 검증되어야 한다. 세포 유래 나노입자는 세포 성분을 포함하는 나노입자를 말한다. 세포에서 추출한 세포막으로 나노입자 표면을 위장(camouflage)시켜 체내 순환시간과 전달 효율을 높이거나 특정 단백질을 발현하는 세포에서 엑소좀(exosome)을 추출하여 치료에 사용하는 연구들이 진행됐다. 세포 유래 나노입자의 경우 양산 기술이 부족하고, 세포 유래물이 재현성 있게 추출 가능하다는 것이 검증되어야 한다.

그간의 나노의학 연구들은 다양한 생체적합적(biocompatible) 물질들을 조합하여 신규성과 진보성을 주장해왔다. 하지만 실제 상용화되어 임상에 사용되는 나노물질은 극소수에 불과하다. 질병의 병리와 생리에 중점을 두지 않고 신규 물질 개발에 집중하는 개념 입증(proof-of-concept) 방식의 연구들이 이어져 왔기 때문이다. 또한 양산을 고려하지 않은 나노물질 제조 방법을 제시하고 실제 임상 환경과 관련성이 떨어지는 세포 실험과 동물 시험들을 통해 나노물질의 효과를 입증하려 했다. 물질적 관점(material-perspective)에서 시도된 나노의학 연구들이 이제는 임상적으로도 유의미한 결과를 도출해내는 균형이 있어야 한다. 임상 전환 수율을 높이기 위해서는 여러 방면에서 나노물질의 안전성, 효율성, 양산 가능성, 시장 가치 등의 데이터를 제공해야 한다. 단일 연구실에서 이 모든 것들을 이행하기 어렵다. 물질 개발, 약학, 임상 병리학, 독성학 등 학제 간 전문가들이 모여 협업해야 가능한 일이다.²⁰

3) 나노기술이 적용된 바이오센서와 치료 장비

전세계적으로 인류의 기대수명이 늘어나고 현대 의료의 패러다임이 예방과 진단 중심의 정밀의료 부문에 무게가 실리면서 진단용 의료기기에 대한 관심도 나날이 높아지고 있다. 차세대 진단용 의료기기는 검진의 정확도 향상 뿐만 아니라 포인트-오브-케어(POC)나 피부 부착형, 멀티플렉싱 형태로 질병을 초기에 포착하거나 실시간으로 건강상태를 모니터링하는 맞춤형 진단기기 형태로 진화하고 있다. 이러한 차세대 진단용 의료기기의 생체건강정보 검사의 정확도 및 민감도를 향상시키고 기기를 소형화하는 데 있어 나노기술은 매우 중요한 역할을 한다. 예

를 들어 전도성 나노재료를 탄성체와 섞어 만든 전도성 부착형 전극을 수백 마이크로미터 두께의 얇은 필름 형태로 가공하면 피부 위에서 심전도(ECG), 근전도(EMG)와 같은 생체 전위 신호를 실시간으로 측정하여 심혈관 및 신경 질환을 모니터링하는 진단용 기기로 활용할 수 있다.²¹ 또한 나노기술의 발전으로 혈액, 땀, 조직액 등 체액 속에 존재하는 바이오마커들을 전기화학 및 광학 원리로 고감도로 검출해내는 바이오센서를 제작할 수 있다. 이는 바이오센서에서 검출하고자 하는 특정물질과 이 물질에 특이적인 수용체가 결합했을 때 발생하는 변화를 감지하는 신호변환기에 높은 표면-대-부피 비율과 우수한 전기/촉매/광학적 특성을 갖는 나노재료(금 나노입자, 그래핀, 퀀텀닷 등)를 도입함으로써 높은 민감도와 정확도로 원하는 물질을 검출해내는 원리로 제작한다.²² 이러한 나노기술 기반의 바이오센싱기술은 최근 전세계적으로 창궐했던 코로나바이러스의 진단을 위한 체외 진단키트 장치로도 활용된다. 예를 들어 코로나바이러스의 N-gene에 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 금나노입자에 부착하면 대상 RNA 시퀀스와 반응할 때 나노입자가 뭉치면서 발생하는 비색 변화로 인해 높은 민감도로 10분 이내 비색 검출이 가능하다.²³

기대수명 증가로 인한 만성질환 환자가 증가하고 이로 인한 적극적인 치료 장비에 대한 관심도 높아지고 있다. 진행된 심혈관질환이나 신경 질환 같은 만성질환 경우 뇌 임플란트, 인공심박조율기, 스텐트 등과 같은 인체삽입용 의료기기가 가장 효과적인 치료 수단이다. 기존의 인체삽입용 의료기기는 딱딱한 성질 때문에 체내 이식되었을 때 장기와의 마찰로 인한 장기 손상이나 염증을 일으킨다는 한계점이 있었다. 최근에는 나노기술을 이용하여 이러한 인체삽입용 의료기기의 소형화, 유연화함으로써 장기 손상을 최소화한 차세대 인체삽입용 의료기기의 개발이 이루어지고 있다.²⁴ 예를 들어 앞서 설명한 형태의 전도성 고무 나노재료를 이용해 유연성 소자를 제작하게 되면 장기 조직과 비슷한 낮은 모듈러스를 구현할 수 있어서 장기와의 기계적 물성 mismatch를 최소화할 수 있다. 이러한 전도성 고무는 가공을 통해 생체전극, 인터커넥트, 센서 등으로 제작되어 인체삽입용 의료기기 소자에 활용될 수 있다. 가장 최근에는 이식된 의료기기의 수명이 다한 뒤 수술적 제거가 필요없이 녹아서 인체에 흡수되는 생분해성 나노소자들을 이용한 생분해성 인체삽입용 기기의 개발도 이루어지고 있다.²⁵ 그 외에도 인체삽입용 기

기에 항균 기능을 갖는 은, 산화아연, 구리 등의 나노입자를 코팅함으로써 기기 이식 후 발생할 수 있는 감염을 방지하기도 하고²⁶ 기기 표면의 나노토포그래피 개질을 통해서 생체 이식재료에 대한 이물반응(foreign body reaction)을 최소화하기도 한다.²⁷

나노기술은 물질이 벌크 상으로 존재할 때 나타나지 않은 독특한 물리적, 화학적 특성 덕분에 기존 재료로 구현이 어려웠던 의료기기 분야에 새로운 가능성을 제시해 왔다. 하지만 이러한 나노기술의 우수한 장점에도 불구하고 인체가 나노물질에 노출되었을 때 발생할 수 있는 체내 거동, 조직적합성, 안전성, 체내 축적 여부 등에 대한 평가와 검증은 아직까지 해결해야 할 난제이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 전 세계적으로 다양한 연구와 규제 관련 노력이 이루어지고 있으며, 더불어 나노기술이 적용된 의료기기의 안전한 사용을 위한 지속적인 연구가 필요하다.

4) 에너지 분야 - 이차전지 소재, 연료전지 촉매, 수전해 촉매

나노 스케일로 합성된 물질이 중요하게 응용되는 대표적인 에너지 분야는 이차전지와 수소 생산/발전 분야이다. 이차전지는 천 회 가까이 충전이 가능한 배터리를 일컬으며, 수소 생산/발전 시스템은 전기화학적으로 수소를 생산하는 수전해와 이로써 생산된 수소로 다시 전기를 발생시키는 연료전지를 의미한다.

이차전지(secondary battery) 분야의 궁극적인 연구 방향은 에너지 밀도와 전력 밀도를 높이고 전지의 수명을 길게 유지하는 것으로, 현재 상용화된 리튬 이온 배터리의 비용과 안정성을 개선시키고자 수백 나노미터 이하의 크기로 합성된 나노물질들이 매우 중요하게 활용되고 있다.^{28,29} 양극재로 널리 사용되어온 LiCoO_2 를 대체하기 위한 다양한 조성의 산화물, 인산염 나노물질들이 최근에 활발하게 연구 및 상용화되고 있으며, 대표적으로 LiFePO_4 , LiMn_2O_4 , $\text{LiNi}_{1-x-y}\text{Mn}_x\text{Co}_y\text{O}_2$ 등이 있다. LiFePO_4 의 단점인 리튬 이온 확산과 전기전도도 문제는 이 물질의 나노구조 제작을 통해서 개선되었고, LiMnO_2 의 치명적인 망간 용해 현상은 20 나노미터 이하의 두께를 가지는 여러 종류의 나노코팅을 도입하여 효과적으로 줄일 수 있게 되었다. 음극재로 가장 많이 사용된 흑연의 박리 및 분해 현상을 지연시키기 위해

서도 나노코팅 기법들이 광범위하게 연구되었고, 흑연을 대체할 물질로 $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ 또는 TiO_2 물질들이 다양한 나노구조 형태로 개발되어 본래 그 물질들이 지닌 리튬 이온 및 전자의 전도도 문제가 점차 개선되었다. 하지만 이러한 노력에도 불구하고, 아직도 LiFePO_4 와 $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ 나노물질들의 입자 크기를 더욱 줄여서 양극과 음극의 이온 전도 문제를 해결하는 것이 중요한 과제로 남아있다. 한편, 흑연에 비해 이론 용량이 10배 가까이 큰 물질로 알려진 실리콘(Si)은 차세대 배터리 음극재로 큰 주목을 받고 있으나 충·방전 시 부피 변화가 매우 심해 전지의 안정성 결함을 초래하는 것이 문제가 되고 있다. 따라서 실리콘 나노입자를 탄소 물질과 혼합하고 독특한 나노구조를 형성시켜 전지 내의 부피 변화 및 기계적 응력을 최소화하는 것이 중요한 이슈이며, 더불어 실리콘 음극재의 산업적 활용을 위한 저비용, 대량 합성 방법의 중요성도 매우 강조되고 있다.³⁰ 또한 차세대 배터리 음극재로 주목받는 리튬 메탈은 충·방전시 형성되는 덴드라이트의 형성을 나노기술로 억제할 수 있는지가 중요한 도전 과제이며, 리튬-황 전지의 경우 배터리 구동 중 형성되는 리튬과 황화 리튬의 낮은 전기전도도와 다황화물의 용해 문제를 모두 해결하기 위해 다양한 나노기공 구조의 물질들이 개발되어야 한다. 나노구조의 도입이 이차전지 분야의 발전에 수많은 돌파구를 마련해준 것과 반대로, 나노미터 수준의 물질을 활용하는 것이 기존 마이크로미터 크기의 물질들에 비해 지니는 단점도 존재한다. 작아진 입자 크기에 따른 표면적의 증가는 SEI(solid-electrolyte interphase)층의 형성에 많은 양의 리튬 이온과 전해질을 소모하여 쿨롱 효율(Coulombic efficiency)을 저해시키는 것으로 알려져 있다.³¹ 또한 나노구조를 이루는 빈 공간들이 가공 밀도를 낮추기 때문에 이러한 문제점들을 해결할 나노물질 디자인이 필요하다.

수전해(water electrolysis)를 통한 수소 에너지원의 친환경적인 생산을 위해서는 음극의 수소 발생 및 양극의 산소 발생 반응을 전기화학적으로 일으키기 위한 고활성 촉매가 필수적이다. 음극의 경우 백금(Pt) 기반의 촉매가, 양극 촉매로는 루테튬(Ru)과 이리듐(Ir) 기반의 귀금속 촉매가 주로 사용되는데, 이 금속들의 희소성과 고비용으로 인해 수전해 시스템의 경제성 및 활용도가 크게 제한받고 있다. 따라서 표면적이 극대화된 나노구조를 활용한 귀금속(noble metal), 비귀금속(non-noble metal), 또는 비금속(nonmetal) 촉매들에 대한 연구가 지금까지 매우 활발하

게 진행되고 있다. 백금 기반의 음극 촉매는 Pt_3Ni 과 같은 합금의 형태 또는 $Pt/Ni(OH)_2$ 와 같은 헤테로 구조를 활용하여 촉매 활성이 개선되었으며, 최근 CoP 와 같은 인화물(phosphide) 기반의 음극 나노물질들이 저비용의 비귀금속 촉매로 주목받고 있다.³² RuO_2 와 IrO_2 기반의 양극 촉매 물질들에는 Co , Mn 과 같은 전이금속을 도핑하거나 다양한 조성의 금속 산화물 합성을 통해 촉매 활성을 개선하였다.³³ 한편, 양극 부분 촉매의 생산성 및 경제성 향상을 위해 개발된 전이금속-수산화물(metal-hydroxide) 기반의 나노물질들은 염기성 환경에서 촉매 활성이 매우 우수하나,³⁴ 음이온 교환막 수전해 시스템의 적용은 현재 촉매보다는 음이온 교환막의 한계가 걸림돌이 되고 있다. 반면, 양이온 교환막 수전해 시스템의 중요한 이슈는 나노구조 기반의 양극 촉매 개발로, 최근에 가격이 급격히 상승한 이리듐의 사용량을 줄이면서도 장기간 안정적으로 촉매 활성을 유지할 수 있는 촉매의 개발이라는 어려운 과제가 남아있다. 앞으로 이리듐을 적게 사용하고도 우수한 수전해 안정성을 확보하기 위해서 촉매의 실시간 구조 변화를 관찰할 수 있는 분석 기법을 적극 활용한 물질 개발이 이루어질 것으로 예상된다.

연료전지(fuel cell) 나노촉매의 연구는 지난 20년간 음극보다 주로 양극 부분에 집중되어 왔다. 수소 연료가 산화되는 음극 반응이 소량의 백금 촉매로도 과전압을 낮게 유지할 수 있는 반면, 산소 기체가 환원되어 물이 발생하는 양극은 높은 과전압이 연료전지의 전체적인 전압에 큰 영향을 주고, 촉매가 쉽게 산화되어 연료전지의 장기 구동을 어렵게 한다. 백금 기반의 다양한 나노구조로 양극의 촉매 효율을 극대화하려는 노력은 1차원, 3차원 나노물질을 써서 백금의 무게당 고유 활성을 높이는 데에 기여하였지만, 이것이 실제 연료전지의 고전류 구동 환경에서 높은 활성을 유지하는 것을 의미하진 않았다. 따라서 최근 몇 년 동안은 기존의 단극 전지(half-cell) 수준의 촉매 성능 측정에서 나아가 연료전지 구동 조건에서의 개선된 촉매 활성 및 발전 성능을 보고하는 것이 주요 흐름이 되었다.³⁵ 또한 백금의 사용량 감소와 촉매층의 구동 안정성 확보 사이의 상충하는 관계를 나노촉매 구조의 개선으로 해결하는 것도 연료전지의 상용화를 위해 필수적인 과제이다. 한편, 백금 기반의 촉매를 대체할 단원자 구조의 전이금속-질소-탄소(M-N-C) 나노촉매들이 양극 촉매 물질군의 유망 후보로 주목받고 있으나, 아직 그 성능과 안정성이 백금 촉매에 비해 상당히 낮아서 단원자 금속 활성점의 밀도나 활성점 당

고유 활성을 개선하려는 시도가 많이 이루어지고 있다.³⁶

5) 나노촉매를 활용한 화학물질의 합성

나노촉매를 활용하여 유용한 화학물질을 합성하는 것은 루테튬(Ru)과 팔라듐(Pd) 나노입자를 활용한 유기 촉매반응과 구리(Cu)를 활용한 전기화학적 이산화탄소(및 일산화탄소) 환원 반응이 대표적이다. 나노 합성 기술의 발전과 함께 루테튬 나노입자를 다양한 모양과 크기, 결정상으로 합성할 수 있게 되었고, 그동안 다양한 환원 및 산화 반응(수소 첨가/이탈), Fischer-Tropsch 반응 등에 이를 모델 촉매로 활용하는 연구가 광범위하게 진행되었다.³⁷ 하지만 아직까지 특정 나노구조와 촉매 활성 간의 상관관계를 설명하는 이론적 체계가 마련되지 않았고, 시행착오에 의한 촉매 현상의 발견들이 주로 보고되어, 특정한 반응에 어떠한 구조의 루테튬 나노입자가 적합할지 예측하기는 매우 까다로운 상황이다. 따라서 루테튬 입자 표면의 어떠한 활성점이 특정 반응 경로에 참여하는지 밝혀내는 것이 앞으로의 중요한 쟁점이 되며, 이미 사용된 촉매 및 반응 진행 중인 촉매의 구조 변화에 대한 실시간 분석이 앞으로 요구되는 상황이다. 한편, 귀금속 중 가격이 가장 낮지만, 그 희소성과 가격을 결코 무시할 수 없는 루테튬의 대체재로 새로운 전이금속 기반의 유기 반응 촉매가 개발되면 나노입자의 유기 합성 산업에의 폭넓은 응용이 가능할 것이다. C-C 교차 결합 반응들에 효과적으로 알려진 팔라듐 기반의 촉매도 역시 다양한 나노입자 합성법 덕분에 모양과 크기에 따른 촉매 활성의 차이가 보고되고 있지만, 아직 인화수소 또는 질소 기반의 리간드 없이는 높은 수준의 촉매 활성이 나오지 않는 한계가 존재한다.³⁸ 해당 리간드들로 인한 팔라듐 입자 표면의 산화 현상은 수많은 나노입자가 뭉치는 현상을 초래하고, 이로 인해 촉매의 효율이 급격히 줄어들어 단기간의 사용 후에도 촉매를 교체해야 하는 단점이 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 새로운 구조의 팔라듐 나노 촉매 디자인이 필요하며, 다양한 유형의 리간드를 도입하여 교차 결합 반응의 촉매 활용도를 높이는 것이 앞으로 남은 중요한 과제라고 할 수 있다.

전기화학적 환원 반응으로 온실가스인 이산화탄소(CO₂)로부터 산업적으로 유용한 합성가스(syngas, CO+H₂), 폼산(formic acid, HCO₂H), 메탄(methane, CH₄),

에틸렌(ethylene, C_2H_4) 등을 합성하는 연구 분야는 각 생성물을 선택적으로 합성할 수 있는 나노촉매가 보고되기 시작하면서 지난 10년간 매우 가파르게 성장하였다. 특히 구리(Cu)를 기반으로 한 나노 물질들이 다른 원소로 구성된 촉매로는 합성 불가능한 에틸렌과 에탄올을 선택적으로 합성할 수 있다는 발견이 주목받게 되어 구리 나노입자의 크기, 모양, 결정면에 따른 촉매 반응 경로의 차이를 실험적, 이론적으로 밝히는 연구가 그동안 활발히 이루어졌다. 이에 따라 구리를 함유한 여러 종류의 산화물, 할로겐화물을 구조적으로 환원시켜 더 많은 양의 C_{2+} 생성물(에틸렌, 에탄올, 프로판올 등 탄소를 두 개 이상 함유한 생성물)을 염기성 전해질 환경에서 70% 이상의 선택도로 생산할 수 있게 되었다.³⁹ 이렇게 반응 선택도가 상당히 개선되었음에도, 알칼리 환경에서 벗어나 산업적 활용성이 더욱 높은 중성 전해질에서의 선택도를 높이고 더 나아가 촉매 활성을 장기간 유지해야 한다는 중요한 과제가 남아있어, 일산화탄소(CO)를 반응 중간 물질로 다루는 방향의 연구가 최근에 활발하게 진행되고 있다.⁴⁰ 실제로 이산화탄소의 환원 반응 도중에 촉매의 표면에 존재하는 주요 반응 중간체로 알려진 일산화탄소를 100%의 선택도에 가깝게 금, 은, 또는 전이금속 단원자(M-N-C) 촉매로 미리 확보한 뒤에,⁴¹ 이 기체 형태의 일산화탄소를 특정 촉매에 반응시켜서 아세테이트,⁴² 프로판올⁴³ 등의 복잡한 구조의 분자를 생성하는 방법이 점차 실용적인 수준까지 성장하고 있다. 이러한 두 단계의 이산화탄소 환원 과정이 한번에 이루어지게 하는 노력 또한 최근 주목을 받고 있다. 두 가지 이상의 활성점을 동시에 지니는 음극 촉매 층을 디자인하여 특정 활성점에서 이산화탄소를 먼저 일산화탄소로 선택적으로 변환한 뒤, 생성된 일산화탄소 기체가 그 주변의 다른 활성점으로 이동하여 에틸렌과 에탄올 등의 C_{2+} 생성물을 높은 선택도와 수율로 얻는 데 성공한 연구 결과들이 꾸준히 보고되고 있다.⁴⁴ 매우 다양한 유형의 이산화탄소 환원 전기 촉매 구조 중에서 앞으로 어떤 것이 실제로 응용될지는 특정 생성물의 경제성과 비교하여 그 생성물을 이산화탄소로부터 큰 규모와 높은 순도로 장기간 생산할 수 있는지 여부에 달렸다고 할 수 있다. 이를 위해 앞으로도 각 생성물에 초점을 맞춘 새로운 구조의 나노촉매가 개발되어 이산화탄소 환원 촉매의 활성 및 안정성을 크게 개선하고, 궁극적으로 이러한 시스템이 자연에 배출되는 이산화탄소의 양을 줄이면서 환경 친화적으로 화학물질을 생산할 수 있는 길을 열게 할 것이다.

3. COVID-19와 나노기술

1) COVID-19

COVID-19 (coronavirus disease 2019, 코로나바이러스감염증-19; 코로나19)는 SARS-CoV-2 (CoV(코로나바이러스) 계통의 바이러스인 SARS-CoV의 변종)가 일으키는 중증 호흡기 증후군으로, 2019년 중국에서 첫 사례가 보고된 후, 전 세계적으로 현재까지(2022년말 기준) 약 6.75억명의 확진자와 687만명의 사망자를 기록하고 있다. SARS-CoV-2는 호흡기 상피세포에 침투하여 발열, 흉통, 호흡곤란, 심각한 폐렴 등의 질병을 야기하는데, 기존의 CoV와는 달리 호흡기 상피세포에 접촉하기 위한 외부 장치인 ‘스파이크’에 변이가 생겼다. 일반적으로 면역계는 바이러스가 세포에 들러붙는 스파이크를 중점적으로 감시하는데, 이번 SARS-CoV-2의 경우 면역계로서는 처음 보는 생소한 스파이크로 변이되었기 때문에, 바이러스가 상피세포에 침투하더라도 면역계가 초동진압을 하지 못하는 문제가 발생했다. 게다가 변이된 스파이크의 점액 친화성이 50배가량 증가해서, 이전의 원형보다 훨씬 적은 수의 바이러스로도 손쉽게 감염이 시작될 수 있었다. COVID-19는 감기처럼 매우 쉽게 전염되면서도 고령층의 치사율이 높은 전례 없는 전염병이 되어 21세기 이후 전 세계적으로 최악의 전염병 중 하나가 되면서 백신만이 이 상황을 끝낼 수 있다는 결론에 도달했다.

전형적인 백신은 임상시험과 안정화를 거치며 완제품이 생산될 때까지 평균 10.7년의 시간이 걸린다. 하지만 상황이 상황이니만큼 개발 소요 시간을 빠르게 단축하기 위해 빅 데이터와 mRNA(메신저 RNA) 등의 사용할 수 있는 모든 최신 기술을 사용하고 전 세계 유수의 제약회사들과 연구소들, 국가 기관 등 인류 역사상 유례가 없는 자원과 인력이 백신 개발에 총동원되었다.

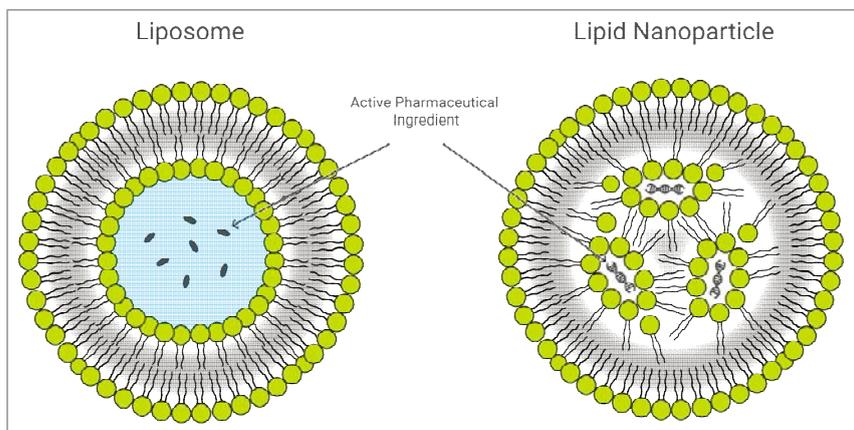
그 결과, 2020년 12월 8일 영국에서 세계 최초로 백신 접종이 시작되었다. 알파 변이, 델타 변이와 오미크론 변이까지 전 세계로 확산되면서 코로나 대응은 많은 어려움을 겪었지만, 2022년 중반을 기준으로 COVID-19는 사실상 엔데믹(풍토병) 국면으로 접어들었다고 볼 수 있다.

2) 리포솜과 지질 나노입자

COVID-19 백신으로 mRNA 백신 개발에 성공하면서 암, 감염병, 희귀질환에도 적용할 수 있는 mRNA 기반 의약품이 차세대 혁신 기술로 떠올랐다. mRNA는 단백질을 합성할 수 있는 유전정보를 담아서 이를 전달하는 전령으로, 이러한 mRNA를 안전하게 이동시켜주는 지질 나노입자(lipid nanoparticle, LNP) 기술이 mRNA 기반 의약품의 핵심기술로 주목받고 있다. mRNA는 세포질 속에서 단백질을 합성하는 기관에 DNA의 유전 정보를 전달하는 역할을 한다. 이와 같은 원리로, RNA 백신의 mRNA는 세포 안으로 들어간 후 질병에 대한 면역반응을 일으키는 항원(바이러스 단백질)을 생성할 수 있다.

이때 mRNA가 세포 속에 안착해 제 기능을 발휘하기 위해서는 두 가지 문제를 해결해야 한다. 첫 번째는 우리 몸에 외래 RNA가 주입되면 그 유전자의 mRNA를 분해해 유전자 발현을 억제하는 선천성 면역반응인데, 우리 몸이 mRNA를 침입자로 인식하고 자신을 보호하기 위해 나타나는 현상이다. 두 번째는 RNA 구조의 취약성으로, mRNA는 세포 안으로 들어가야 항원(바이러스 단백질)을 만들 수 있는데 분자의 크기가 커서 그 상태로는 세포 안으로 들어갈 수 없고, 세포 밖에서 분해된다. LNP는 이러한 문제를 해결할 수 있는 돌파구가 된다.

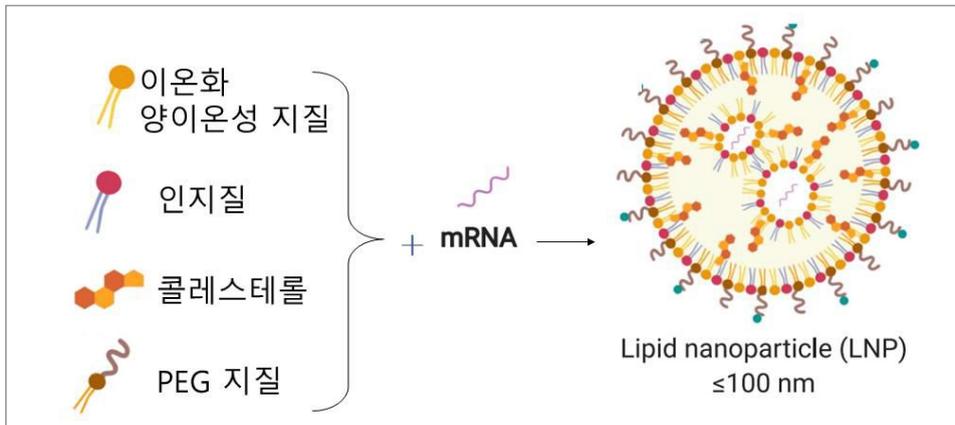
리포솜과 LNP는 지질을 구성성분으로 한다는 점에서 유사하지만, 구체적인 구성과 기능면에서 약간 다르다. 첫째로, 리포솜은 주로 인지질 및 기타 생리학적



[그림 5] 리포솜과 지질 나노입자의 구조 비교⁴⁵

지질에 의해 형성되는 구형 소포체(spherical vesicle)이며, LNP는 실온 및 체온에서 고체지질 또는 고체지질과 액체지질의 혼합물로 구성된다. 둘째, 리포솜은 수성 주머니를 둘러싼 하나 이상의 지질 이중층을 포함하지만, LNP는 연속된 이중층을 갖지 않을 수도 있다. 둘 다 지질 나노제형이고 우수한 약물 전달체이지만, 응용면에서는 LNP가 좀더 다양한 형태를 가질 수 있다. LNP는 특히 다양한 핵산(RNA 및 DNA)을 캡슐화하는 데 적합한 구조이며, 가장 많이 쓰이는 비바이러스(non-viral) 유전자 전달 시스템이다.

LNP는 ① mRNA의 음전하를 중화시켜 mRNA가 세포를 둘러싸고 있는 막을 쉽게 통과하도록 만드는 이온화 가능한 양이온성 지질, ② LNP의 지질 이중막 구조를 유지하고 세포막을 잘 투과할 수 있는 인지질과, 입자 모양을 유지하고 세포 내의 내용물을 구성하고 있는 세포질로 mRNA를 전달하는 역할을 담당하는 콜레스테롤, ③ LNP의 체내 안정성을 높이는 폴리에틸렌글리콜(PEG, polyethylene glycol) 지질 성분으로 구성되어 있다.



[그림 6] 지질 나노입자 구조 및 주요 구성 성분⁴⁶

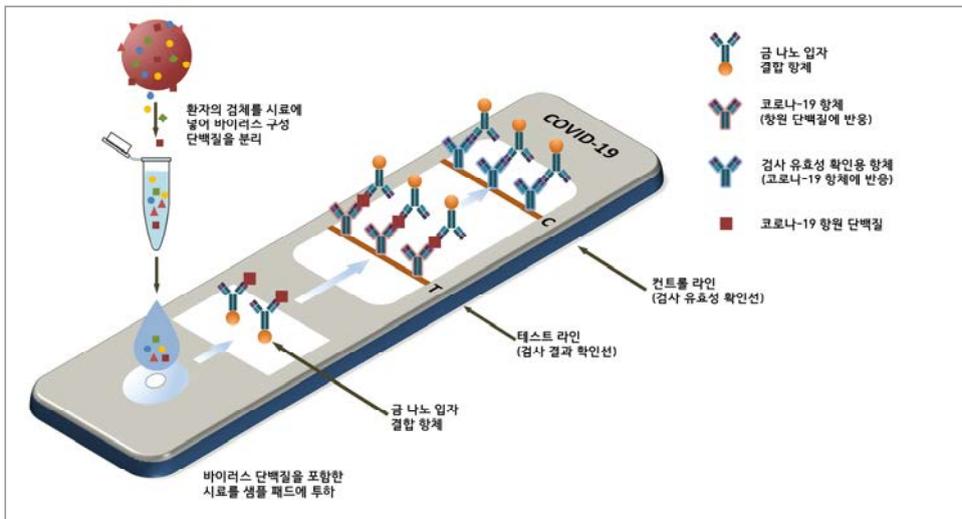
mRNA 백신은 신·변종 감염병에 신속 대응할 수 있는 차세대 혁신 기술로서 mRNA 백신 개발에 필수적인 LNP 자체 기술 개발이 중요하다. 화이자 등 글로벌 제약사는 mRNA 백신을 포함한 mRNA-기반 의약품이 감염병, 희귀 질환, 및 항암 분야에서 향후 10년 이상 세계 시장을 주도하는 모달리티(modality, 혁신치료법)가 될 것으로 전망하고 있으며, mRNA 전달체인 LNP에 관한 연구 및 개발 수

요가 확대되고 있다.⁴⁷

LNP에 관한 주요 특허는 ‘아부터스(Arbutus)’와 ‘아퀴타스(Acuitas)’사가 보유하고 있으며, 모더나 및 화이자/바이오엔텍은 이들 LNP 특허의 사용권을 부여받아 COVID-19 mRNA 백신을 개발했다. 이 과정 중 LNP 특허 침해에 대한 다수의 법적 분쟁이 있는 등 LNP 기술 확보의 중요성이 크게 대두되었다. 1998년 캐나다 브리티시 콜롬비아 대학의 Pieter Cullis 교수는 LNP에 대한 기초 연구성과를 특허 등록하고, 대학과 함께 아부터스사를 공동 창업하였다. 현재 LNP에 관한 주요 핵심기술은 아부터스의 특허에 대한 사용권을 받아 활용되고 있는 바, 기초기술로부터 원천특허를 확보하는 것이 매우 중요하다. 최근 모더나, 화이자, 아퀴타스, 아부터스, 알리남, GSK, 트랜스레잇바이오 등 다수의 제약사는 새로운 LNP를 자체 개발하고 있으며 조성/제형에 관한 특허도 지속적으로 출원하고 있다.

3) 자가진단키트에 사용된 금 나노 입자

COVID-19의 신속한 자가진단을 위해 널리 사용되는 항원검사키트에는 임신테스트기와 마찬가지로 면역 크로마토그래피 기술과 함께 금 나노입자의 광학적 특성이 적용되었다. 진단키트에 포함된 40 nm 크기의 구형(球形) 금 나노입자는 수



[그림 7] 자가진단키트의 사용법과 원리

용액 상태에서 잘 분산되었을 때 녹색 가시광선 영역의 빛을 흡수하고 붉은빛은 산란시켜 선명한 붉은색을 나타내는 특성이 있다. 항원검사키트는 검체를 포함한 시료가 패드에 흡수되어 삼투압으로 이동하면서 COVID-19 바이러스를 진단하는 항체를 만나도록 설계되었다. 검체에 바이러스가 존재하면 바이러스 항원이 금 나노입자 결합 항체에 붙게 되고, COVID-19 항체가 있는 테스트 라인에 고정되면서 금 나노입자로 인해 붉은색이 관찰된다. 항원과 결합하지 않은 금 나노입자 결합 항체는 컨트롤 라인 항체에 결합해 붉은색으로 보이게 된다.

4) 동향과 쟁점

LNP와 관련하여 최근 국내에서 발표한 연구결과는 이온화 LNP를 이용한 세포 표적 RNA 약물 전달기술,⁴⁸ LNP 기반 유전자가위 mRNA 혈우병 치료제⁴⁹ 등이, 해외에서는 생체 내 특정 조직으로 mRNA를 전달하는 LNP 타겟팅 기술,⁵⁰ CRISPR/Cas9을 사용하여 암 및 자가면역질환 치료법 개발^{51,52} 등 다수의 성과가 보고되었다.

하지만 LNP는 대부분 간으로 이동하기 때문에 특정 장기를 표적하는 데에 한계가 있다. 정맥주사로 투여된 LNP는 킬로미크론(chylomicron)처럼 행동해 ApoE 결합 리간드에 결합하고, ApoE 매개 흡수 과정을 통해 간세포에 흡수된다. LNP를 이용한 mRNA 단백질 발현은 간에서 이뤄져 간 이외 장기로의 전달이 어렵다. 또 LNP를 이용한 유전자 치료를 위해 다회 투여를 할 때 간독성이 나타날 수 있다는 것도 한계점으로 꼽힌다.

또한 mRNA를 함유하는 지질나노입자를 자체 개발하기 위해서는 아부터스, 아퀴타스, 모더나 등의 조성물특허와 물질특허가 대부분 2029년~2036년까지 확보되어 있어 특허 회피가 가능한 새로운 이온화 지질 소재와 입자 조성에 대한 원천 기술 개발이 필요하며, 국내외 시장 진출을 계획하고 있는 기업과의 협업도 필수적이다.

Ⅲ. 전망/미래

1. 나노의학의 르네상스 도래

2020년 1월에 출판된 한 논문에서 미국 보건복지부 연구비 규모 및 나노 의학 후보 물질의 중재적 임상시험 사례에 중점을 두고 나노의학을 분석, 조망하였는데,⁵³ COVID-19 엔데믹 시점에서 흥미로운 내용을 간추리면 다음과 같다.

(1) 나노의학을 주제로 저술, 출판된 학술 논문의 숫자는 꾸준히 증가하는 추세이며, ‘약물 전달 시스템’과 관련된 분야는 특히 성장세를 보인다. (2) 미국 보건복지부가 지출하는 연구비에서 암보다 다른 질병의 치료법 개발 연구비 비중이 더 높다. (3) 나노의학 연구는 거의 모든 종류의 암 치료법에 영향을 주었으나 임상시험은 유방암, 피부암 등 몇 가지 암에 집중되어 있으며, 통증, 감염 등 암이 아닌 질환 관련 임상시험 숫자도 매우 높다. 임상시험은 대부분 1상, 2상에 머물러 있어, 환자들에게 실질적으로 큰 영향을 주기엔 아직 요원하다. (4) 리포솜이나 항암제 아브락산처럼 이미 정립된 제형의 의약품 평가가 임상시험 대부분을 차지하며 다른 제형도 많이 개발되고 있다.

위의 분석이 소개된 후 얼마 지나지 않아 전 세계는 COVID-19 팬데믹 상태에 돌입했고, 이를 예방하는 RNA 백신 개발에 지질 나노입자 기술이 도입되었다. 지질 나노입자처럼 수많은 임상시험 데이터가 축적되어온 제형이 아니었다면, mRNA를 이용하는 백신의 신규성과 맞물려 백신의 신속한 개발과 초거대 규모 임상 적용이 불가능했을 것이다. 따라서, 나노의학 기반의 약제와 치료법이 기존 약제보다 효능이 탁월한 것으로 나타나더라도 인체 내 안전성 평가 데이터의 축적 없이는 임상시험 단계를 통과할 수 없음을 주목해야 한다. 또한 전임상 단계에서 소동물 모델로부터 얻은 결과를 인체 대상 임상시험에 적용했을 때 다른 반응을 보이는 경우가 많다는 점을 염두에 두고 신규 약제의 효능 및 안전성을 증명하는 관례적인 방식을 전폭적으로 개선할 필요가 있다.

상대적으로 부작용이 적었던 COVID-19 백신의 성공은 지질 나노입자 기술에서 규제 관련 불확실성을 완전히 없애는 효과를 가져왔고, 이에 따라 공공 및 민간 투자가 대폭 증가하고 있으며, 나노의학의 르네상스가 도래하였다고 할 만큼

나노의학 관련 산업 분야 전반에도 높은 관심과 성장세가 관찰된다는 보고가 있다.⁵⁴ 약제가 안전하게 체내에 투여되고 표적 질병 조직에 도달하여 그 효능을 긴 시간 동안 유지할 수 있는 새로운 제형의 의약 개발이 최우선 과제이며, 이와 더불어 성공적인 개발과 승인을 위해서는 나노입자의 특성 분석, 생산 규모 증대, 안전성 평가 등 데이터 축적을 위한 기초 연구의 중요성이 높아진다고 하겠다.

2. 지속 가능한 나노기술의 구현

1) UN의 지속 가능한 발전 목표(SDGs)와 나노기술

기후 변화로 인한 지구 온난화와 엘 니뇨 현상이 겹쳐 지구 곳곳에서 폭염의 기록이 매일 경신되는 2023년 여름, 나노기술의 발전이 가져올 가까운 미래의 모습은 에너지, 기후, 환경 등의 요소와 밀접한 연관이 있을 것으로 예상된다. 2017년 UN은 17가지의 지속 가능한 발전 목표(SDGs)를 의제로 제시하면서 사회 모든 영역에서의 불평등을 줄이기 위해 전 세계에 의료, 환경, 경제를 개선하는 노력과 즉각적인 행동을 촉구하였다. 이에 동참하기 위해 2020년 선도적인 나노기술 연구소들이 참여하는 ‘지속 가능한 나노기술을 위한 국제 네트워크’(N4SNano, <https://network4sustainablenano.org/>)가 구성되었고 과학기술자와 정부 및 정책 입안자 간의 교류를 촉진하고자 글로벌 포럼을 개최해오고 있다. 과학기술은 17개의 SDG 중 양질의 의료, 깨끗한 물, 에너지와 환경, 혁신과 인프라, 책임 있는 소비와 생산 등의 목표를 달성하는 데 직접적으로 이바지하며, 그 효과는 빈곤과 기아의 해결, 평등, 양질의 교육, 경제성장에 장기적인 영향을 주어, 평화와 정의 실현을 앞당기는 역할을 할 것으로 예측된다. 또한 과학, 공학, 의학 등 다양한 분야 간 긴밀한 협력이 필수적인 나노과학기술 연구의 특성상 글로벌 협력 강화라는 17번째 목표의 달성과도 연관이 깊다고 하겠다.⁵⁵

나노화학과 나노소재는 정수 처리, 이산화탄소 배출 저감, 재활용을 통한 물질 순환 촉진 등 다양한 경로를 통해 지속 가능한 사회 구현에 이바지할 수 있다. 착용 가능 바이오센서, 재생 의료용 바이오 소재 연구는 물론, 고령화 시대 농촌 지역 거주자가 도시의 대형 병원을 방문하지 않고도 건강 상태 모니터링과 질병 예



[그림 8] UN 지속 가능 발전 목표 (Sustainable Development Goals, SDGs)

방 및 진단을 할 수 있도록 인공지능을 탑재한 원격 의료와 건강 관리 시스템을 구축하는 데 필수적인 각종 센서와 수술 로봇 개발, 원격 치료 및 수술 등에도 나노기술이 사용될 것이다. 에너지·환경 부문에서는 환경에 영향을 적게 미치는 이동 수단 개발에 필요한 고강도 경량 소재 연구, 이산화탄소 배출 저감, 안정적인 에너지 공급과 에너지 생산 비용 절감, 그린 수소 생산 등 중요 연구 과제가 나노기술과 밀접히 연관되어 있다.

2) 물질 순환과 순환경제

자원 이용을 둘러싼 국가 간 경쟁 심화와 끊임없이 증가하는 물질 소비에 대응하기 위해 2000년대 이후 순환경제의 개념이 대두되었다. 자원을 채굴하고 사용한 후 바로 폐기하는 ‘선형경제’와 달리 자원을 반복적으로 순환 이용하는 경제시스템인 순환경제로의 이행을 위해서는 천연자원 의존도를 최소화하면서 재생 원료 기반의 물질을 이용하는 시스템이 구축되어야 한다. 이를 위해서는 천연자원을 대체할 수 있을 정도로 재생 원료의 품질과 생산량을 높여야 하는데, 나노기술은 이 부문에서 중요한 혁신을 가져올 것으로 보인다. 가장 대표적인 예로, 최근 전기

자동차의 생산과 수요가 급증함에 따라 리튬, 니켈, 코발트 등 이차전지 양극재 금속 자원의 부족과 가격 상승에 대한 우려가 큰데, 유럽에서는 2030년부터 이차전지 재활용 원료 사용 의무화 도입이 예정되어 있다. 우리나라는 이차전지의 주요 생산국으로서 향후 재활용 원료의 확보와 재활용 기술 개발이 시급한 과제라 할 수 있다. 페리튬이온전지에서 유가 금속을 추출해 분리·회수하는 과정의 효율성과 경제성을 개선할 나노기술의 개발은 물론, 고효율 이차전지의 소재 디자인 단계부터 재활용·재사용을 고려함으로써 제조와 폐기의 전 과정에서 환경 유해성 물질을 배제한 새로운 이차전지 생산 플랫폼을 설계하는 데에 나노기술이 활용될 것으로 전망된다.

3) 인공지능 기반 기계학습을 통한 촉매 물질 디자인

지속 가능한 에너지 시스템 개발과 환경 보호라는 전 지구적 핵심 과제를 해결하기 위해서는 물, 이산화탄소, 질소 등 지구의 부존자원을 이용한 청정 연료 생산 기술의 개발이 매우 중요하다. 지구상에 흔하게 존재하는 원소를 사용해 무독성, 고효율의 광촉매 또는 전기 촉매를 합성하는 방법이 이상적인데, 다양한 원소들로부터 수많은 종류의 촉매를 실험적으로 합성하고 특성을 연구하는 과정에 걸리는 시간과 노력을 단축하기 위해 이론적인 DFT(Density Functional Theory) 계산 방법이 빈번히 활용되었다. 최근 촉매 연구자들은 한발 더 나아가 다양한 촉매의 구조-특성의 상관관계를 해석하고 다차원적인 소재 데이터베이스를 구축·활용하기 위해 인공지능 기반의 기계학습을 적극 활용하여 새로운 소재의 응용 가능성을 예측하기 시작하였다.⁵⁶ 구조-특성 상관관계, 실험 측정과 이론 계산으로 얻은 물성 데이터, 방대한 참고문헌 기반의 데이터 등을 종합하여 충분하고 신뢰성 높은 소재-물성 정보를 축적한 뒤, 파생된 알고리즘을 물질 설계에 응용하여 다양한 촉매 구조를 제안함으로써 소재 개발을 가속화한다. 한편, 이와 같은 소재-물성 데이터 기반 연구는 새로운 물질 설계뿐만 아니라 소재를 재사용하거나 다른 용도에 맞게 바꾸는 데에도 활용될 수 있어 폐기물의 추적 관리 시스템 운영에도 유용하다. 따라서 지속가능한 발전을 목표로 하는 순환경제로의 이행에 있어서도 인공지능 기반의 기계학습은 향후 중요한 역할을 담당할 것으로 보인다.

IV. 맺음말

나노화학을 주제로 한 본고에서는 화학적 방법으로 합성된 나노입자의 기초와 응용에 대하여 기술하였다. 최근 30여년 동안 독특하고 유용한 특성을 갖는 나노입자의 화학적 합성과 다양한 응용 기술은 눈부신 발전을 보여주었다. 제1장에서는 나노기술의 역사에 이어 나노입자의 분류와 화학적 합성법 및 분석 방법을 간략히 소개하였다. 제2장 동향 및 쟁점에서는 2015년부터 2022년까지의 최신 연구 결과 위주로 요약, 분석하였다. 액상 투과전자현미경이라는 첨단 분석 기술의 발전과 더불어 나노입자의 형성과 성장 과정의 원리에 관한 학술 연구가 어떻게 진전되고 있는지 살펴보았으며, 합성 원리와 나노입자의 구조 규명 및 구조-특성 상관관계를 이해하기 위한 기초 연구가 결국 성능이 뛰어난 나노소재의 개발과 맞닿아 있음을 설명하였다. 응용 분야에서는 화학적으로 합성된 기능성 나노소재가 유연소자, 질병 치료, 바이오센서, 에너지, 반응 촉매에 활용된 최신 사례와 앞으로 해결해야 할 과제, 한계점 등을 소개하였다. 현재 인류에게 가장 큰 위협으로 대두된 신종 감염병의 예방, 지속가능한 에너지 기술, 기후 변화 위기 속 환경 보호 등 전 지구적인 당면 과제에 대응하고 이를 풀어나가는 데 있어 나노화학의 역할과 전망에 대한 짧은 고찰을 덧붙였다. 미래 세대가 지구 생태계에서 계속 생존할 수 있도록 기후 변화에 대응하는 혁신 기술, 한정된 자원의 순환을 돕는 재활용 기술의 개발에 나노화학의 역할이 그 어느 때보다도 절실히 요구된다고 할 수 있을 것이다.

참고문헌

- (1) Feynman, R. P. There is plenty of room at the bottom, an invitation to enter a new field of physics. *Engineering Science Magazine* **1960**, *23*, 143.
- (2) Bennemann, K. H.; Koutecky, J. *Small Particles and Inorganic Clusters*. North Holland, Amsterdam, **1985**;
- (3) Morse, M. D. Clusters of transition-metal atoms. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 1049-

1109;

- (4) Jena, P. B.; Rao, K.; Khanna, S. N. *Physics and Chemistry of Small Clusters*. Plenum, New York, **1986**;
- (5) Henglein, A. Small-particle research: physicochemical properties of extremely small colloidal metal and semiconductor particles. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1861-1873.
- (6) Park, J.; An, K.; Hwang, Y.; Park, J.-G.; Noh, H.-J.; Kim, J.-Y.; Park, J.-H.; Hwang, N.-M.; Hyeon, T. Ultra-large scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 891-895.
- (7) Mody, V. V.; Siwale, R.; Singh, A.; Mody, H. R. Introduction to metallic nanoparticles. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* **2010**, *2*, 282-289.
- (8) Shao, D.; Smolianova, I.; Tang, D.; Zhang, L. Novel core-shell structured Si/S-doped-carbon composite with buffering voids as high performance anode for Li-ion batteries. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2407-2414.
- (9) Fu, X.; Chen, B.; Tang, J.; Hassan, M. Th.; Zewail, A. H. Imaging rotational dynamics of nanoparticles in liquid by 4D electron microscopy. *Science* **2015**, *350*, 494-498.
- (10) Yuk, J. M.; Park, J.; Ercius, P.; Kim, K.; Hellebusch, D. J.; Crommie, M. F.; Lee, J. Y.; Zettl, A.; Alivisatos, A. P. High-resolution EM of colloidal nanocrystal growth using graphene liquid cells. *Science* **2012**, *336*, 61-64.
- (11) Loh, N. D.; Sen, S.; Bosman, M.; Tan, S. F.; Zhong, J.; Nijhuis, C. A.; Kral, P.; Matsudaira, P.; Mirsaidov, U. Multistep nucleation of nanocrystals in aqueous solution. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 77-82.
- (12) Yang, J.; Koo, J.; Kim, S.; Jeon, S.; Choi, B. K.; Kwon, S.; Kim, J.; Kim, B. H.; Lee, W. C.; Lee, W. B.; Lee, H.; Hyeon, T.; Ercius, P.; Park, J. Amorphous-phase-mediated crystallization of Ni nanocrystals revealed by high-resolution liquid-phase electron microscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 763-768.
- (13) Yao, Y.; Dong, Q.; Brozena, A.; Luo, J.; Miao, J.; Chi, M.; Wang, C.;

- Krevrekidis, I. G.; Ren, Z. J.; Greeley, J.; Wang, G.; Anapolsky, A.; Hu, L. High-entropy nanoparticles: Synthesis-structure-property relationships and data-driven discovery. *Science* **2022**, *376*, eabn3103.
- (14) Li, Y.; Zhou, M.; Jin, R. Programmable metal nanoclusters with atomic precision. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2006591.
- (15) Bootharaju, M. S.; Baek, W.; Deng, G.; Singh, K.; Voznyy, O.; Zheng, N.; Hyeon, T. Structure of a subnanometer-sized semiconductor Cd₁₄Se₁₃ cluster. *Chem* **2022**, *11*, 2978-2989.
- (16) Lee, H. Y.; Ahn, H. Y.; Mun, J.; Lee, Y. Y.; Kim, M.; Cho, N. H.; Chang, K.; Kim, W. S.; Rho, J.; Nam, K. T. Amino-acid- and peptide-directed synthesis of chiral plasmonic gold nanoparticles. *Nature* **2018**, *556*, 360-365.
- (17) Ben-Moshe, A.; Da Silva, A.; Muller, A.; Abu-Odeh, A.; Harrison, P.; Waelder, J.; Niroui, F.; Ophus, C.; Minor, A. M.; Asta, M.; Theis, W.; Ercius, P.; Alivisatos, A. P. The chain of chirality transfer in tellurium nanocrystals. *Science* **2021**, *372*, 729-733.
- (18) Liz-Marzán, L. M.; Nel, A. E.; Brinker, C. J.; Chan, W. C.; Chen, C.; Chen, X.; Ho, D.; Hu, T.; Kataoka, K.; Kotov, N. A.; Parak, W. J.; Stevens, M. M. What do we mean when we say nanomedicine? *ACS Nano* **2022**, *16*, 13257-13259.
- (19) Russell, P.; Esser, L.; Hagemeyer, C. E.; Voelcker, N. H. The potential impact of nanomedicine on COVID-19-induced thrombosis. *Nat. Nanotechnol.* **2023**, *18*, 11-22.
- (20) Stater, E. P.; Sonay, A. Y.; Hart, C.; Grimm, J. The ancillary effects of nanoparticles and their implications for nanomedicine. *Nat. Nanotechnol.* **2021**, *16*, 1180-1194.
- (21) Choi, S.; Han, S. I.; Jung, D.; Hwang, H. J.; Lim, C.; Bae, S.; Park, O. K.; Tschabrunn, C. M.; Lee, M.; Bae, S. Y.; Yu, J. W.; Ryu, J. H.; Lee, S. W.; Park, K.; Kang, P. M.; Lee, W. B.; Nezafat, R.; Hyeon, T.; Kim, D. -H. Highly conductive, stretchable and biocompatible Ag-Au core-sheath nanowire

- composite for wearable and implantable bioelectronics. *Nat. Nanotechnol.* **2018**, *13*, 1048-1056.
- (22) Pirzada, M.; Altintas, Z. Nanomaterials for healthcare biosensing applications. *Sensors* **2019**, *19*, 5311.
- (23) Moitra, P.; Alafeef, M.; Dighe, K.; Frieman, M. B.; Pan, D. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. *ACS Nano* **2020**, *14*, 7617-7627.
- (24) Choi, S.; Han, S. I.; Kim, D.; Hyeon, T.; Kim, D. -H. High-performance stretchable conductive nanocomposites: materials, processes, and device applications. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 1566-1595.
- (25) Choi, Y. S.; Yin, R. T.; Pfenniger, A.; Koo, J.; Avila, R.; Lee, B.; Chen, S. W.; Lee, G.; Li, G.; Qiao, Y.; Murillo-Berlioz, A.; Kiss, A.; Han, S.; Lee, S. M.; Li, C.; Xie, Z.; Chen, Y. -Y.; Burrell, A.; Geist, B.; Jeong, H.; Kim, J.; Yoon, H. J.; Banks, A.; Kang, S. K.; Zhang, Z. J.; Haney, C. R.; Sahakian, A. V.; Johnson, D.; Efimova, T.; Huang, Y.; Trachiotis, G. D.; Knight, B. P.; Arora R. K., Efimov, I. R.; Rogers, J. A. Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries. *Nat. Biotechnol.* **2021**, *39*, 1228-1238.
- (26) Ye, L.; Cao, Z.; Liu, X.; Cui, Z.; Li, Z.; Liang, Y.; Zhu, S.; Wu, S. Noble metal-based nanomaterials as antibacterial agents. *J. Alloys Compd.* **2022**, *904*, 164091
- (27) Harawaza, K.; Cousin, B.; Roach, P.; Fernandez, A. Modification of the surface nanotopography of implant devices: A translational perspective. *Mater. Today Bio.* **2021**, *12*, 100152.
- (28) Lu, J.; Chen, Z.; Ma, Z.; Pan, F.; Curtiss, L. A. Amine, K. The role of nanotechnology in the development of battery materials for electric vehicles. *Nat. Nanotechnol.* **2016**, *11*, 1031
- (29) Pomerantseva, E.; Bonaccorso, F.; Feng, X.; Cui, Y.; Gogotsi, Y. Energy

- storage: The future enabled by nanomaterials. *Science* **2019**, *366*, eaan8285
- (30) Liu, Y.; Zhou, G.; Liu, K.; Cui, Y. Design of complex nanomaterials for energy storage: Past success and future opportunity. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2895-2905.
- (31) Sun, Y.; Liu, N.; Cui, Y. Promises and challenges of nanomaterials for lithium-based rechargeable batteries. *Nat. Energy* **2016**, *1*, 16071
- (32) King, L. A.; Hubert, M. A.; Capuano, C.; Manco, J.; Danilovic, N.; Valle, E.; Hellstern, T. R.; Ayers, K.; Jaramillo, T. F. A non-precious metal hydrogen catalyst in a commercial polymer electrolyte membrane electrolyser. *Nat. Nanotechnol.* **2019**, *14*, 1071-1074.
- (33) Chatenet, M.; Pollet, B. G.; Dekel, D. R.; Dionigi, F.; Deseure, J.; Millet, P.; Braatz, R. D.; Bazant, M. Z.; Eikerling, M.; Staffell, I.; Balcombe, P.; Shao-Horn, Y.; Schafer, H. Water electrolysis: from textbook knowledge to the latest scientific strategies and industrial developments. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4583-4762.
- (34) Zhang, L.; Cai, W.; Bao, N. Top-level design strategy to construct an advanced high-entropy Co-Cu-Fe-Mo (oxy)hydroxide electrocatalyst for the oxygen evolution reaction. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2100745.
- (35) Fan, J.; Chen, M.; Zhao, Z.; Zhang, Z.; Ye, S.; Xu, S.; Wang, H.; Li, H. Bridging the gap between highly active oxygen reduction reaction catalysts and effective catalyst layers for proton exchange membrane fuel cells. *Nat. Energy* **2021**, *6*, 475-486.
- (36) Mehmood, A.; Gong, M.; Jaouen, F.; Roy, A.; Zitolo, A.; Khan, A.; Sougrati, M.-T.; Primbs, M.; Bonastre, A. M.; Fongalland, D.; Drazic, G.; Strasser, P.; Kucernak, A. High loading of single atomic iron sites in Fe-NC oxygen reduction catalysts for proton exchange membrane fuel cells. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 311-323.
- (37) Axet, M. R.; Philippot, K. Catalysis with colloidal ruthenium nanoparticles. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1085-1145.

- (38) Ansari T. N.; Sharma, S.; Hazra, S.; Jasinski, J. B.; Wilson, A. J.; Hicks, F.; Leahy, D. K.; Handa, S. Shielding Effect of Nanomicelles: Stable and Catalytically Active Oxidizable Pd(0) Nanoparticle Catalyst Compatible for Cross-Couplings of Water-Sensitive Acid Chlorides in Water. *JACS Au* **2021**, *1*, 1506-1513.
- (39) Wang, J.; Tan, H. -Y.; Zhu, Y.; Chu, H.; Chen, H. M. Linking the Dynamic Chemical State of Catalysts with the Product Profile of Electrocatalytic CO₂ Reduction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 17254-17267.
- (40) Jouny, M.; Hutchings, G. S.; Jiao, F. Carbon monoxide electroreduction as an emerging platform for carbon utilization. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1062-1070.
- (41) Li, Y.; Adli, N. M.; Shan, W.; Wang, M.; Zachman, M. J.; Hwang, S.; Tabassum, H.; Karakalos, S.; Feng, Z.; Wang, G.; Li, Y. C.; Wu, G. Atomically dispersed single Ni site catalysts for high-efficiency CO₂ electroreduction at industrial-level current densities *Energy Environ. Sci.* **2022**, *15*, 2108
- (42) Ji, Y.; Chen, Z.; Wei, R.; Yang, C.; Wang, Y.; Xu, J.; Zhang, H.; Guan, A.; Chen, J.; Sham, T. -K.; Luo, J.; Yang, Y.; Xu, X.; Zheng, G. Selective CO-to-acetate electroreduction via intermediate adsorption tuning on ordered Cu-Pd sites. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 251-258.
- (43) Wang, X.; Ou, P.; Ozden, A.; Hung, S. F.; Tam, J.; Gabardo, C. M.; Howe, J. Y.; Sisler, J.; Bertens, K. ; Garcia de Arquer, F. P.; Miao, R. K. ; O'Brien, C. P.; Wang, Z.; Abed, J.; Rasouli, A. S.; Sun, M.; Ip, A. H.; Sinton, D.; Sargent, E. H. Efficient electrosynthesis of n-propanol from carbon monoxide using a Ag-Ru-Cu catalyst. *Nat. Energy* **2022**, *7*, 170-176.
- (44) Zhang, T.; Bui, J. C.; Li, Z.; Bell, A. T.; Weber, A. Z.; Wu, J. Highly selective and productive reduction of carbon dioxide to multicarbon products via in situ CO management using segmented tandem electrodes. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 202-211.
- (45) <https://www.exeleadbiopharma.com>
- (46) Swingle, K. L.; Hamilton, A. G.; Mitchell, M. J. Lipid Nanoparticle-Mediated

Delivery of mRNA Therapeutics and Vaccines. *Trends Mol. Med.* **2021**, *27*, 616-617.

(47) 2022 BIO USA.

(48) Kim, M.; Jeong, M.; Hur, S.; Cho, Y.; Park, J.; Jung, H.; Seo, Y.; Woo, H. A.; Nam, K. T.; Lee, K.; Lee, H. Engineered ionizable lipid nanoparticles for targeted delivery of RNA therapeutics into different types of cells in the liver. *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabf4398.

(49) Han, J. P. ; Kim, M.; Choi, B. S.; Lee, J. H.; Lee, G. S.; Jeong, M. A.; Lee, Y.; Kim, E. -A.; Oh, H. -K.; Go, N.; Lee, H.; Kim, U. G.; Lee, J. Y.; Kim, S.; Chang, J.; Lee, H.; Song, D. W.; Yeom, S. C. In vivo delivery of CRISPR-Cas9 using lipid nanoparticles enables antithrombin gene editing for sustainable hemophilia A and B therapy. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabj6901.

(50) Zhang, D.; Wang, G.; Yu, X.; Wei, T.; Farbiak, L.; Johnson, L. T.; Taylor, A. M.; Xu, J.; Hong, Y.; Zhu, H.; Siegwart, D. J. Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol.* **2022**, *17*, 777-787.

(51) Finn, J. D.; Smith, A. R.; Patel, M. C.; Shaw, L.; Youniss, M. R.; van Heteren, J.; Dirstine, T.; Ciullo, C.; Lescarbeau, R.; Seitzer, J.; Shah, R. R.; Shah, A.; Ling, D.; Growe, J.; Pink, M.; Rohde, E.; Wood, K. M.; Salomon, W. E.; Harrington, W. F.; Dombrowski, C.; Strapps, W. R.; Chang, Y.; Morrissey, D. V. A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. *Cell Rep.* **2018**, *22*, 2227-2235.;

(52) Gillmore, J. D.; Ganem E.; Taubei, J.; Kao, J.; Fontana, M.; Maitland, M. L.; Seitzer, J.; O'Connell, D.; Walsh, K. R.; Wood, K.; Phillips, J.; Xu, Y.; Amaral, A.; Boyd, A. P.; Cehelsky, J. E.; McKee, M. D.; Schiermeier, A.; Harari, O.; Murphy, A.; Kyratsous, C. A.; Zambrowicz, B.; Soltys, R.; Gutstein, D. E.; Leonard, J.; Sepp-Lorenzino, L.; Lebowhl, D. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 493-502.

(53) McGoron, A. J. Perspectives on the Future of Nanomedicine to Impact Patients:

An Analysis of US Federal Funding and Interventional Clinical Trials. *Bioconjugate Chem.* **2020**, *31*, 436-447.

- (54) Blanchard, B. COVID-19 Vaccines Bring Nanomedicine Back Into The Spotlight. June 15, 2022, <https://frederick.cancer.gov/news/covid-19-vaccines-bring-nano-medicine-back-spotlight> (News Article).
- (55) Pokrajac, L.; Abbas, Al. Chrzanowski, W.; Dias, G. M.; Eggleton, B. J.; Maguire, S.; Maine, E.; Malloy, T.; Nathwani, J.; Nazar, L.; Sips, A.; Sone, J.; van den BERg, A.; Weiss, P. S.; Mitra, S. Nanotechnology for a Sustainable Future: Addressing Global Challenges with the International Network4Sustainable Nanotechnology. *ACS Nano* **2021**, *15*, 18608-18623.
- (56) Mai, H.; Le, T. C.; Chen, D.; Winkler, D. A.; Caruso, R. A. Machine Learning for Electrocatalyst and Photocatalyst Design and Discovery. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13478-13515.

제27장 생물화학의 동향과 전망

박태현* · 한지숙** · 서상우** · 김병수**

I. 서론

최근 대두되고 있는 환경 파괴, 기후 변화, 신종 감염병 유행, 고령화시대, 식량 및 에너지 문제의 해결사로서 생물화학 기술에 대한 기대가 높아지고 있다. 화석원료 사용과 환경파괴에 따른 기후 변화 문제를 해결하기 위해 전 세계적으로 탄소중립 실현을 위한 노력이 이루어지고 있다. 이런 노력의 일환으로 기존 석유화학 산업이 친환경 바이오 기반 산업으로 전환하고 있고, 합성생물학 및 시스템생물학기술 개발이 중요해지고 있다. 고령화시대에 건강을 지키기 위한 의료 기술 발전에서 신약 개발과 바이오센서 기술의 역할이 더욱 커지고 있다. 신약 개발에 엄청나게 큰 비용이 소요되는 것을 고려한다면 기존 약물의 제형을 변화시켜 큰 효과를 볼 수 있는 나노의약품 연구 분야는 선진국에 비해 대형 제약회사가 부족한 우리나라에서 전망이 매우 밝은 연구 분야이다. 또한, 첨단 재생의학 분야에서 3D 바이오프린팅 소재 화학 기술의 중요성이 부각된다. 본 장에서는 미생물을 이용한 바이오화학 소재 생산, 합성생물학, 시스템생물학, 바이오센서, 나노의약품, 3D 바이오프린팅 소재 등에 대한 현재 기술 동향을 살펴보고 이 기술들에 대한 전망에 대해서 다루고자 한다.

II. 생물화학의 연구동향

1. 바이오화학: 미생물을 이용한 바이오화학 소재 생산

전 세계적으로 탄소중립 실현을 위한 저탄소, 친환경 경제에 대한 요구가 증대

* 이화여자대학교 교수
** 서울대학교 교수

하면서 기존 석유화학 산업이 바이오 기반 산업으로 빠르게 전환하고 있다. 2023년 3월에 발표된 미국 바이든 행정부의 바이오산업 발전계획에는 20년 이내에 석유계 원료의 바이오화학 제품으로의 대체 비율을 30%까지 증가시키는 것을 목표로 제시하고 있다(The White House Office of Science and Technology Policy, 2023).¹ 유럽 또한 2030년까지 바이오기반 소재의 비율을 25%까지 증가시키는 목표를 가지고 있다. 바이오화학 소재는 바이오매스(식물, 해조류, 생물학적 폐기물 등)로부터 생산되는 화학물질을 의미하며, 여기에는 의약품, 화장품 원료, 식품 첨가물 등의 고부가 화학물질에서부터 다른 화학물질 생산의 원료가 되는 플랫폼 화학물질, 바이오플라스틱과 같은 대량 생산 소재를 모두 포함한다. EU의 바이오화학 시장 보고서에서는 현재 상용화 단계의 바이오화학 소재를 ①플랫폼 화학물질, ②용매, ③플라스틱용 고분자, ④페인트, 코팅, 잉크, 염료, ⑤계면활성제, ⑥화장품, ⑦접착제, ⑧윤활유, ⑨가소제 ⑩섬유 등 10개의 항목으로 분류하고 있지만 이외에도 다양한 바이오화학 소재가 개발되고 있다.²

바이오화학 소재는 바이오매스(biomass)로부터 유래한 당, 오일 등을 원료로 하여 화학적, 생물학적 방법, 또는 두 가지 방법을 모두 사용하는 방식으로 생산된다. 예를 들어 피마자유의 주성분인 리시놀레산(recinoleic acid)은 화학적 방법을 통해 분해되거나 전환되어 폴리아마이드, 폴리우레탄 등의 생산에 활용된다.³ 에탄올은 바이오매스 유래의 당을 이용하여 효모를 발효하는 생물학적 방법으로 생산된다. 에탄올은 바이오연료로 활용될 뿐 아니라 화학적 전환을 통해 에틸렌글리콜(ethylene glycol)과 같은 플랫폼 화학물질 생산에 사용된다. 이렇게 만들어진 바이오 기반 에틸렌글리콜과 테레프탈산(terephthalic acid)과의 중합반응을 통해 30% 바이오매스를 함유한 bio-PET가 생산된다.⁴ 따라서 바이오화학 소재는 사용하는 바이오 원료, 생산방법, 최종 산물의 바이오 유래 물질 함유량 등에서 매우 다양하다.

바이오화학 소재는 이렇게 다양한 방법으로 생산되는 광범위한 제품군을 의미하지만, 이 글에서는 주로 미생물을 이용한 바이오화학 소재 생산에 대해 살펴보고자 한다. 앞서 효모를 이용한 에탄올 생산과 같이 다양한 미생물이 가지고 있는 고유의 대사 경로를 개선하거나 미생물에 새로운 대사 경로를 도입하여 바이오연료, 화학소재, 의약품 소재, 화장품 소재, 식품 소재 등 다양한 화학물질을 생산할

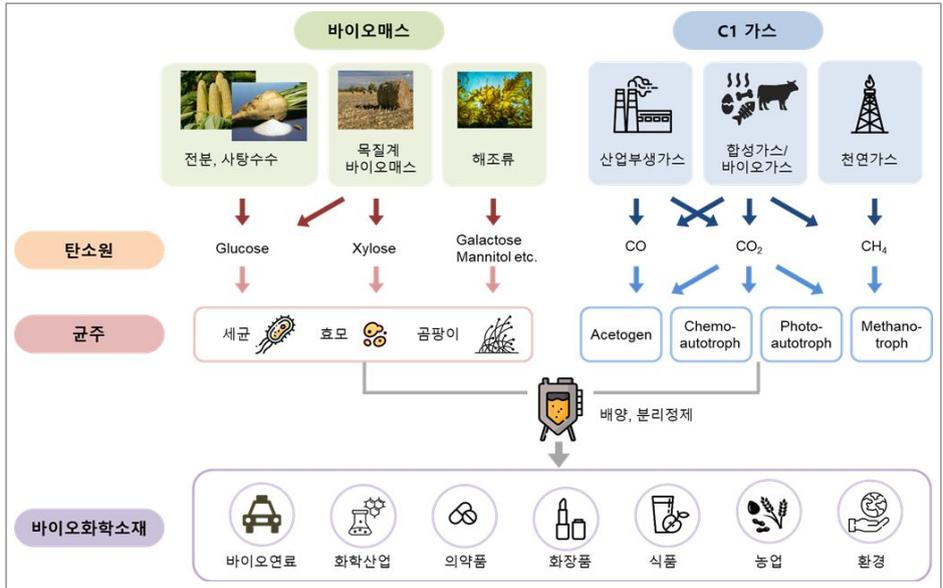
수 있다.⁵ 이러한 기술을 대사공학(metabolic engineering)이라고 한다. 이를 통해 미생물 고유의 대사 경로를 인위적으로 변형하여 목적 산물의 생산을 최적화할 수 있다. 이때 사용되는 미생물은 유전자 조작이 용이한 대장균과 효모가 대표적이지만, 목적 산물 생산에 유리한 고유의 대사경로를 가진 다양한 미생물이 사용될 수 있다. 대사공학에는 목적 산물 생산증대를 위한 유전자의 결손, 변형, 도입 및 발현 조절 등이 동반된다. 이를 위해서는 대사경로, 대사조절 회로, 생합성 유전자, 효소 활성 등 많은 정보가 요구되는데, 시스템 생물학과 AI 기술 발전이 균주 개발을 위한 유전자 회로 디자인에 기여하고 있다.^{6,7} 이렇게 지식에 기반을 둔 논리적인 균주 개발과 더불어 특정 환경 조건에서의 미생물의 자발적인 유전적 변이를 유도하는 실험실에서의 적응 진화(adaptive laboratory evolution)의 기법도 활용된다. 또한 균주 제작 및 효능 평가 과정에서 합성생물학과 바이오파우드리와 같은 자동화 기술이 도입되면서 미생물 균주 개발 과정은 고도화, 가속화되고 있다.⁸ 개발된 미생물 균주의 발효와 생산 물질의 분리정제 과정을 거쳐 최종 바이오소재가 생산된다.

1) 다양한 탄소원의 이용

미생물을 이용한 화학물질 생산을 위해서는 미생물 배양을 위한 적절한 탄소원의 공급이 필요하다. 탄소의 공급원인 바이오매스는 옥수수, 사탕수수 등으로 대표되는 1세대 바이오매스에서 목질계 바이오매스, 해조류(algae), 폐기물 등 비식량 자원을 이용하는 방향으로 전환하고 있다.⁹ 한편 최근 들어 CO₂, CO, CH₄ 등 탄소 저감 효과가 있는 C1 자원의 활용이 주목받고 있다[그림 1].¹⁰

(1) 바이오매스

바이오매스는 주로 육탄당인 포도당과, 오탄당인 자일로오스(xylose) 등으로 전환되어 미생물 배양에 사용된다. 바이오에탄올 생산에 많이 사용되는 옥수수 전분의 경우, 효소를 이용한 당화과정을 거쳐 포도당으로 전환된다. 훨씬 복잡한 구조를 가진 목질계 바이오매스(lignocellulosic biomass)의 경우 전처리 과정을 거쳐 리그닌이 제거되고, 셀룰로오스는 효소에 의해 포도당으로 분해된다. 전처리 과정



[그림 1] 미생물을 이용한 바이오매스와 C1 가스로부터의 바이오화합소재 생산 과정¹⁰⁾

에서 목질계 바이오매스의 주성분 중 하나인 헤미셀룰로오스로부터 자일로오스를 비롯한 오탄당이 만들어 진다.¹¹⁾ 이러한 당류는 대부분의 미생물이 가지고 있는 해당경로와 오탄당 인산 경로(pentose phosphate pathway)를 통해 대사되어 미생물 성장 및 목적 물질 생산에 이용된다. 해조류의 경우 종류에 따라 다른 구성성분을 가지고 있다. 홍조류의 경우 갈락토오스, 갈조류의 경우 glucan, mannitol 및 alginate 등을 포함하고 있어, 해조류를 탄소원으로 사용할 경우, 이들 당을 잘 이용할 수 있는 미생물 균주의 개발이 우선되어야 한다.¹²⁾

(2) C1 자원

CO, CO₂, CH₄ 등은 합성/바이오가스, 천연가스, 산업 부생가스 등으로부터 풍부하게 얻을 수 있는 기체 형태의 C1 탄소원이다. 또한 개미산(formate), 메탄올 등 액체 형태의 C1 탄소원은 CO₂ 또는 폐가스의 전기화학적 또는 광화학적 전환을 통해 생산될 수 있다. 위에서 언급한 당류와 달리 C1 탄소원을 이용할 수 있는 미생물은 제한적이다. 예를 들어 CO는 아세토젠(Acetogen), CO₂는 광합성 미생물, CH₄는 메탄자화균(Methanotroph) 등, 고유의 이용 경로효소를 가지고 있는 미

생물들만 탄소원으로 사용가능하다.¹⁰ 이들 균주들이 대부분 유전조작이 어렵고, 가스발효를 해야 하는 어려움이 있어 아직은 주로 초기연구단계이지만, Acetogen을 이용하여 제철공장의 부생가스인 CO를 에탄올 등 유용 물질로 전환하는 공정은 상업화 단계에 이르고 있다.¹³ 또한 유전조작은 쉬우나 C1 탄소를 이용하지 못하는 대장균이나 효모 균주의 유전자 변형을 통해 CO₂, 개미산, 메탄올 등을 이용할 수 있도록 하는 연구도 진행중이다.¹⁴

2) 바이오화학 소재의 종류

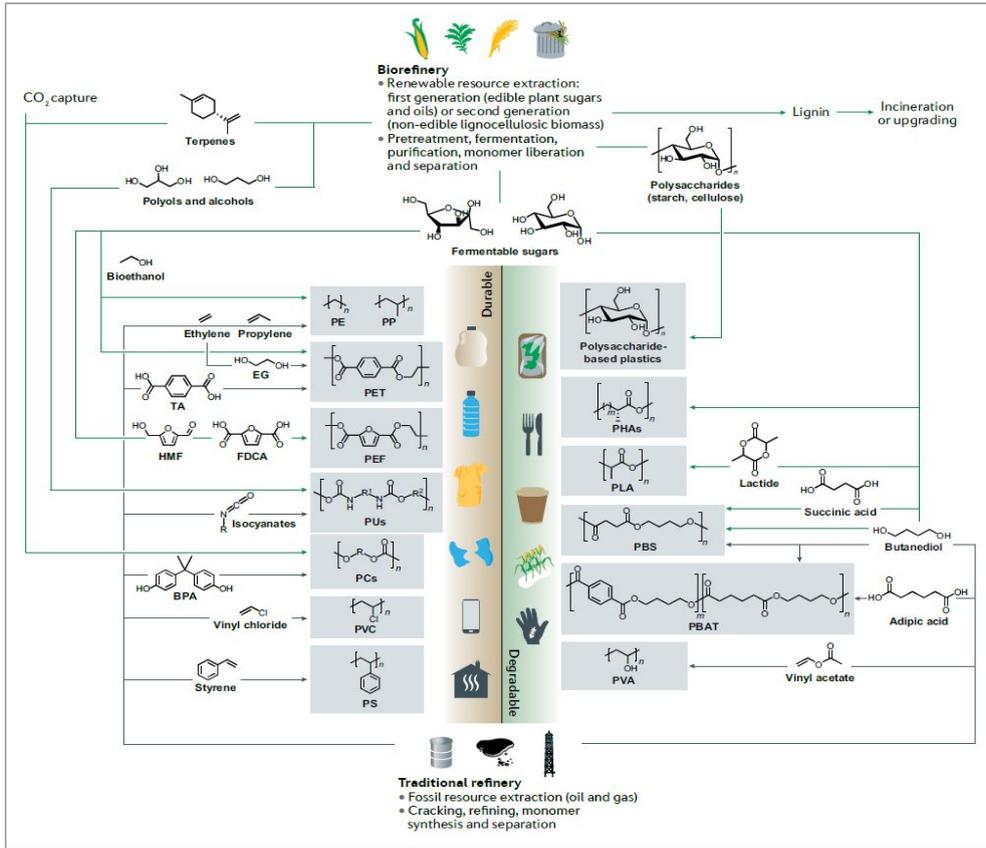
(1) 바이오플라스틱

바이오플라스틱은 생분해성 플라스틱과 바이오기반 플라스틱(bio-based plastics)으로 구분된다. 생분해 플라스틱에는 PBS(poly butylene succinate)와 PBAT(polybutylene adipate-co-terephthalate)와 같이 화학합성 제품도 포함되며, 바이오기반 플라스틱은 바이오매스를 20~25% 이상 함유한 제품을 의미한다. 일반 플라스틱 시장의 연평균 수요 성장률이 3~4% 정도인데 비해, 바이오플라스틱 시장은 연평균 28.8%의 고속 성장이 전망되고 있다.¹⁵

현재 상용화된 생분해성 바이오기반 플라스틱에는 PLA(polylactic acid)와 PHA(polyhydroxyalkanoate)가 있다. PLA는 유전자 변형 효모를 이용해 생산된 젖산(lactic acid) 단량체의 화학적 중합반응을 통해 생산된다. 반면 PHA는 미생물 내에서 고분자 형태로 생산된다. 현재 생산되는 석유화학 기반 고분자를 대체할 수 있는 drop-in 고분자 단량체 대부분은 미생물 대사공학을 통해 생산 가능하다 [그림 2].¹⁶ 예를 들어 PBAT의 원료인 1,4-부탄디올(1,4-butanediol), 아디프산(adipic acid), 테레프탈산 등을 미생물을 이용해 생산하는 연구가 진행되고 있는데, 이를 이용하면 바이오기반 PBAT의 생산도 가능하다.

(2) 바이오연료

전 세계적으로 사용되는 총 에너지의 84%, 수송용 에너지의 96%는 화석 원료로부터 만들어지며, 재생원료로부터의 생산은 총 에너지 중 11%, 수송용 에너지



[그림 2] 석유화학 기반과 바이오 기반 플라스틱 생산¹⁶

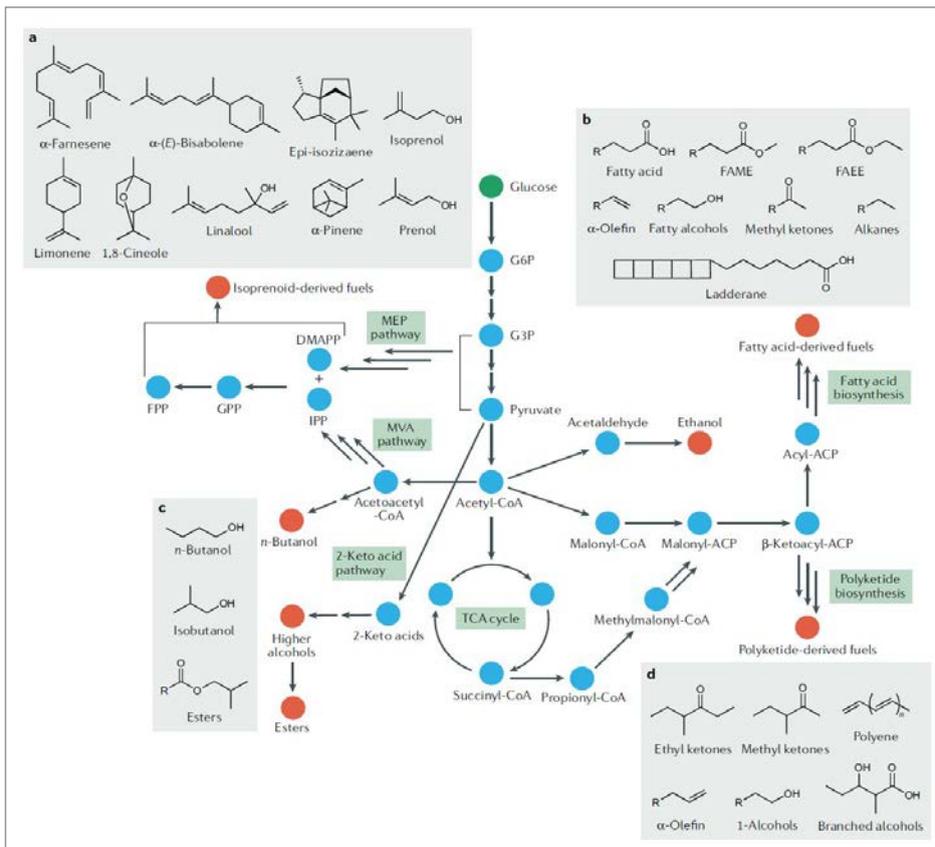
중 4%에 불과하다. 그러나 원유의존도 완화 및 환경 보호의 요구에 따라 전 세계 바이오연료 시장은 2050년까지 2배 이상 증가할 것으로 예상되고 있고, 특히 항공·해운 분야의 친환경 연료 수요는 약 3~4.5배로 대폭 증가할 것으로 전망되고 있다.

상업화된 수송용 바이오연료로는 휘발유를 대체하는 바이오에탄올과 경유를 대체하는 바이오디젤이 대표적이다.¹⁷ 이중 바이오디젤은 식물 또는 미세조류 유래 오일을 메탄올과 반응시켜 생산하는 방법으로 미생물 대사공학을 이용한 생산에는 해당하지 않는다. 바이오에탄올은 효모발효를 통해 생산되는데, 에탄올 이외에도 다양한 바이오연료 물질을 미생물을 이용해 생산하는 연구가 지속되고 있다. 석유 유래 연료는 다양한 탄화수소 물질의 혼합물로, 미생물이 만들어내는 대사물질 중 테르페노이드(terpenoids/isoprenoids), 지방산, 폴리케타이드(polyketide), 알

코올, 에스테르 물질 등이 석유 유래 연료와 유사한 기능을 할 수 있다[그림 3].¹⁸ 예를 들어 테르페노이드 중 farnesene과 bisabolene은 경유의 대체재로, limonene과 pinenes은 제트연료의 대체재로 활용될 수 있다. 바이오연료 중 n-부탄올, 아이소부탄올과 같은 바이오부탄올은 에탄올보다 에너지 밀도가 높고 부식도가 낮아 휘발유와 높은 비율로 혼합이 가능하다. 연료로써 우수한 특성을 가지는 바이오부탄올은 상용화 단계에 있다.¹⁹

(3) 천연물(natural products)

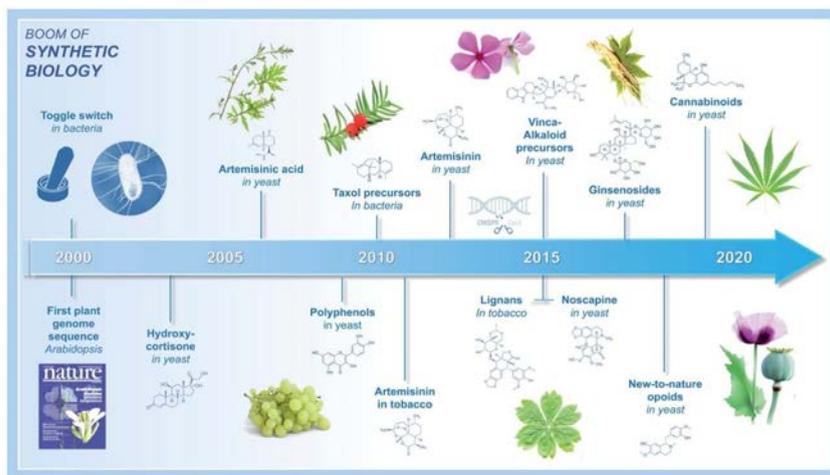
천연물은 미생물 또는 식물에서 생산되는 특정 효능을 가진 물질을 의미한다. 현재 사용되는 저분자 의약품의 50% 이상이 미생물 또는 식물에서 생산되는 천연물로부터 유래한다.²⁰ 효능을 가진 대표적인 대사산물로는 알칼로이드(alkaloids):



[그림 3] 미생물을 이용한 다양한 바이오연료 생산 경로¹⁸

코카인, 카페인, 모르핀 등), 테르페노이드(베타카로틴, 레티놀, 라이코펜 등), 폴리케타이드 (테트라사이클린, 로바스타틴 등), 페닐프로파노이드(phenylpropanoids: 안토시아닌, 레스베라트롤 등), 비리보솜 펩타이드(nonribosomal peptide: 페니실린, 인디고이딘 등) 등이 있다. 이들 물질은 항생제, 항바이러스제, 면역억제제, 항산화제, 향료, 염료 등 다양한 활성을 가지고 있어, 의학, 화장품, 식품, 섬유산업 등 다양한 영역에서 활용될 수 있다.²¹

대부분의 천연물은 식물로부터 추출하는 방법으로 얻어지는데, 식물 공급의 불안정성, 낮은 함량과 추출효율 등의 문제점을 가지고 있다. 따라서 이들을 대장균, 효모 등 유전조작이 쉬운 미생물을 이용해 대량 생산하려는 노력이 진행되고 있다. 이를 위해서는 생합성 경로와 해당 유전자의 규명이 우선되어야 한다. 이후 생산에 유리한 미생물에 유전자를 도입한 후, 유전자 발현, 효소활성, 대사경로 최적화 등을 통해 생산을 증대시키는 과정을 거친다.²² 2000년에 식물 최초로 *Arabidopsis*의 유전체 서열이 밝혀진 이후 다양한 식물유래 천연물들이 미생물에서 성공적으로 생산되고 있다[그림 4].²³ 대표적인 사례로 개똥쑥(*Artemisia annua*)에서 추출하는 말라리아 치료제인 artemisinin을 효모에서 생산한 경우를 들 수 있다. 효모에 생산경로를 도입하여 artemisinic acid까지 생산한 후 추가적 화학적 전환을 통해 최종 물질인 artemisinin을 상업화가 가능한 수준까지 생산하는데 성공하였다.²⁴

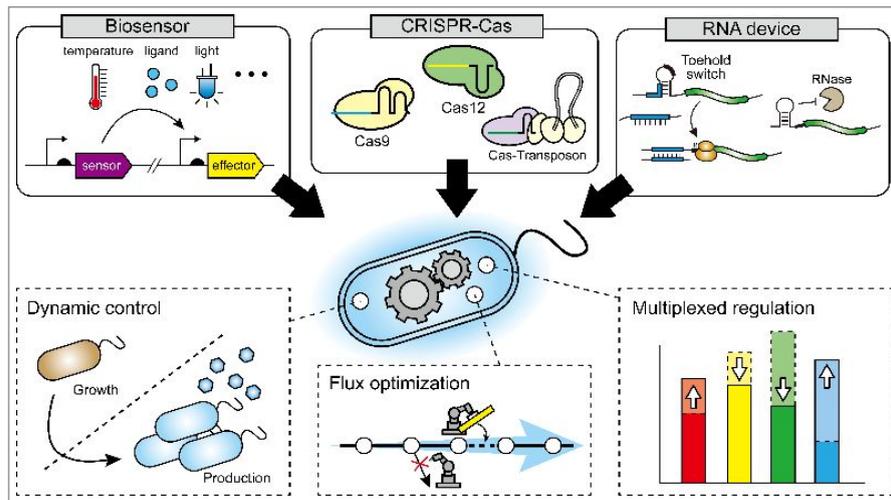


[그림 4] 식물유래 천연물의 미생물을 이용한 생산²³

2. 합성생물학과 시스템생물학

1) 합성생물학과 미생물 세포 공장

석유화학 산업을 대체하기 위한 미생물 세포 공장 구축 연구가 주목받으면서, 미생물 내에 외래 유전자를 도입하고 세포의 생리활성 조절하기 위한 합성생물학 도구 개발이 중요해졌다. 최근 개발된 합성생물학 도구들은 높은 예측성과 정교함을 토대로 생체 분자에서부터 세포 군집, 무세포 시스템에 이르기까지 제어 가능한 생체 시스템의 경계를 확장하고 있다. 다양한 프로그래밍 가능한 합성생물학 도구 중 바이오센서, CRISPR-Cas, RNA 기반 합성생물학 도구는 직교성과 함께 모듈로 활용 가능한 특징을 갖고 있어, 유전체 편집에서부터 유전자 발현 제어, 복잡한 생체 회로 구축, 대사 흐름 조절에 이용되고 있다[그림 5].²⁵



[그림 5] 미생물 세포 공장 구축을 위한 주요 합성생물학 도구와 전략²⁵

2) 바이오센서

바이오센서는 생체 분자, 세포 군집 및 온도, 빛, 전기화학 신호와 같은 다른 환경 변화에 대한 프로그램된 세포 반응을 유도할 수 있다. 예를 들어 바이오센서를 활용하면 환경 스트레스를 더 잘 극복할 수 있는 균주의 스크리닝이 가능하므로,

특정 스트레스에 대한 적응진화 연구(adaptive laboratory evolution)에 많이 활용되고 있다. 또한 바이오센서를 활용해 세포 내외에 존재하는 생화학 물질, 세포성장 단계, 세포 간 신호 등의 실시간 변화에 대응하여 대사 흐름 조절, 플라스미드 복제 수 조절, 세포 군집 조절과 같은 동적 조절 연구가 활발히 진행되고 있다.

환경 변화에 반응하는 바이오센서는 대사 흐름을 온도나 빛 자극에 기반하여 양방향으로 조절할 수 있다는 점에서 일방향으로만 조절 가능한 생체 분자나 정족수 감지(quorum sensing) 기반 바이오센서와 차이가 있다. 열감지성 전사인자나 특정 파장의 광감지 전사인자를 활용한 바이오센서는 대사 경로 유전자의 발현을 양방향으로 조절하여 목적 산물의 생산을 증대시킬 수 있었다. 이 외에도 전기화학 신호에 반응하는 바이오센서가 개발되어, 전류에 따라 대장균의 유전자 발현을 효과적으로 조절할 수 있음이 보고되었다.²⁶

미생물에서 활용 가능한 생물학적, 화학적 신호의 범위는 신호를 감지할 수 있는 바이오센서의 발견 및 인공 센서의 개발과 함께 확대되고 있다. 다만, 바이오센서의 감도와 바이오센서에 의해 발현되는 유전자의 발현량 제한은 미생물에서 산업 수준의 목적 산물 생산성을 달성하기에는 불충분할 수 있으므로, 지속적인 연구를 통한 바이오센서의 개량이 요구된다.

3) CRISPR-Cas 단백질의 활용

CRISPR-Cas 기술은 다양한 생명체에서 유전자 편집과 유전자 발현 조절에 널리 사용되고 있으며, 현재 가장 많은 연구가 이뤄지고 있는 합성생물학 도구이다. CRISPR-Cas의 특징인 목적 유전자 결합과 핵산 분해 능력은 정교한 유전자 재조합에 활용되고 있다. 최근에 트랜스포존과 CRISPR-Cas 시스템을 통합한 유전자 편집 도구가 개발되었는데, 이를 활용하면 다양한 박테리아 종에서 100%의 효율로 최대 10-kb의 DNA 조각을 재조합할 수 있게 되었다.²⁷

핵산 분해 능력은 상실하고 결합 능력만을 가진 dCas9 단백질은 보조 효소들과 융합되어 단일 염기 교정, 특정 효소 반응 유발, 유전자 발현 조절 등을 가능하게 하는 도구로 사용되고 있다. 다양한 연구진에 의해 CRISPR-Cas 시스템에 전사 활성인자(transcription activator)를 융합하거나, 특정 신호 물질에 반응하는 바이오센

서를 연결하여 목표 대사 경로는 활성화하고 경쟁 대사 경로는 동적으로 억제하는 도구가 제작되었다. Cas 단백질뿐만 아니라 가이드 RNA에 리보레귤레이터(ribo regulator)를 융합하여 특정 분자의 존재에 따라 CRISPRi의 활성을 변화시키는 동적 제어 시스템도 개발되었다.²⁸

보편적으로 사용되는 Cas9 단백질 이외에도, 최근에는 부수적 절단 활성을 가진 Cas12와 Cas13를 활용한 합성생물학 도구, CRISPR-Cas의 크기를 축소한 미니어처 버전 Cas 단백질, 스페이서 서열을 저장하는 Cas1-Cas2를 활용해 유전자 발현 순서를 기록하는 전략 등 다양한 Cas 단백질 활용 합성생물학 도구 또한 개발되고 있는 추세이다. 이러한 연구 동향은 유전자의 영구적 혹은 일시적 발현 조절, 복잡한 유전자 회로 구축 등 다양한 분야에 활용되고 있다.

4) RNA 기반 합성생물학 도구

RNA 기반 합성생물학 도구는 전통적인 단백질 기반 도구보다 생체 내에서의 발현 부담이 적으며, 따라서 에너지와 자원을 대사물질 생산에 더 활용할 수 있다는 점에서 매우 유망하다. 특히 가장 잘 알려진 리보레귤레이터인 토홀드 스위치를 중심으로 많은 RNA 기반 합성생물학 도구가 개발되었다. 또한, SNIPR이라는 고도로 예민한 리보레귤레이터는 단일 염기쌍의 불일치를 감지하여 번역을 차단할 수 있는 초정밀 유전자 발현 조절을 가능하도록 만들었다.²⁹ 유전자 발현 조절 외에도 토홀드 스위치를 응용해 비손상 mRNA에서만 선택적으로 번역을 개시할 수 있는 박테리아용 고품질 단백질 발현 시스템 또한 개발되었다.³⁰ 최근에는 원핵생물에서 사용되던 토홀드 스위치로부터 착안하여 진핵생물에서 활용 가능한 토홀드 스위치(eToehold)가 제작되어 효모나 동물세포에서도 정교한 유전자 발현 조절이 가능해졌다.³¹

RNA 분자는 쉽게 분해가 되기 때문에, 합성생물학 도구로 활용하기 위해서는 RNA 유전자 부품의 안정성 향상이 필요하다. 이를 위해 개발된 인공 RNA 안정화 조절 부품은 mRNA 번역 효율을 조절할 수 있었고, CRISPRi 및 피드백 유전자 회로 등 RNA 기반 도구들의 성능을 개선했다.³² 또한 mRNA 양 말단의 공유 결합을 유도하여 원형 RNA를 생성해 안정성을 향상시키는 방법이 개발되어, 박

테리아 및 진핵생물에서 원형 mRNA 활용 가능성을 확장하였다.

5) 시스템생물학과 오믹스 분석

생명 현상을 전체 시스템 수준에서 분석하고 연구하는 시스템생물학은 생물체 내 복잡한 분자 간 상호작용과 네트워크 분석을 토대로 이뤄진다. 시스템생물학의 주요 연구 방법인 오믹스 분석은 분석 장비와 실험 방법의 발전에 따라 유전체, 전사체, 상호작용체와 같은 핵산 수준에서부터 단백질, 대사체, 흐름체(fluxome) 등에 이르기까지 다양한 생체 분자를 분석하는 수준에 이르렀다. 또한, 과거 오믹스 분석을 위한 샘플 준비가 시험관이나 플라스크에서 회분 배양한 세포에 제한된 것에 비해, 최근에는 단일 세포에서부터 세포 군집까지 다양한 규모의 오믹스 연구가 가능해졌으며, 이에 따라 복잡한 데이터의 신속 정확한 분석을 위한 프로그램 또한 개발되고 있다.

6) 오믹스 기술의 고도화

최신 합성생물학 도구, 염기서열분석 기술, 분석 장비의 발전에 따라 다양하고 정교한 오믹스 분석 기술이 지속적으로 보고되고 있다. 특히 전사체 관련 기술이 비약적으로 발전하였는데, 3' 말단이 노출되어 있는 RNA 분자만을 시퀀싱하는 Term-seq, 5' 말단에 조효소 NAD^+ 가 결합되어 있는 mRNA만을 시퀀싱하는 NAD tagseq, small noncoding RNA로 효과적으로 시퀀싱 라이브러리를 제작하는 PANDORA-seq 등이 개발되었다. 오믹스 분석을 통해 서열이 아닌 RNA 2차 구조를 파악하는 기술 또한 발전을 거듭하고 있는데, 최근에는 금속이온(납)으로 RNA 절단 시 형성되는 2',3'-cyclic phosphate를 이용해 시퀀싱 라이브러리를 제작하는 Led-seq이 개발되어, RNA 구조와 상호 작용을 비롯한 고차원적인 전사체 분석이 가능하게 되었다.³³

유전체와 단백질 등 다른 생체 분자를 목적으로 하는 오믹스 기술 또한 지속적인 발전을 거듭하고 있다. 유전체의 경우, Cas 단백질에 융합하여 사용하는 시토크신 염기 교정기(cytosine base editor)에 의해 형성된 off-target 위치를 분석하는 기

술이 보고되었다.³⁴ 단백질의 경우, 핵산과 달리 단백질 복제 수가 적은 데 반해 질량분석 시 비슷한 질량을 갖는 펩타이드를 구별하기 위해서는 많은 샘플이 필요하다라는 제약이 있다. 이를 해결하기 위해 나노 스케일의 pore 센서를 사용해 형광 표지가 된 펩타이드를 단일 분자 수준에서 감지하는 기술, 단백질을 순차적으로 분해하는 ClpXP 단백질 복합체를 이용해 단일 펩타이드에서 아미노산을 순서대로 파악하는 기술 등 새로운 단백질 분석 기술이 개발되고 있다.³⁵

7) 오믹스 분석 소프트웨어의 발전

AI 기술과 모델링 기반 오믹스 분석 프로그램은 오믹스 데이터를 신속하게 분류하고, 통계적으로 유의미한 데이터 추출을 가능하게 만들었다. 최근 발표된 오믹스 분석 프로그램인 DEOCSU의 경우, 딥러닝을 기반으로 하여 ChIP-exo 데이터로부터 정확한 피크를 선별함으로써, 연구자가 직접 피크를 선별하던 노동집약적인 분석을 획기적으로 개선했다.³⁶ 또한 여러 조건에서 획득한 전사체 데이터를 학습한 AI에 의해 구축된 iModulon 데이터베이스는 배양 환경에 따른 전사체의 일부 성분의 변화를 파악할 수 있는 정보를 제공했다.³⁷ 이 외에도 오믹스 데이터와 임상 데이터의 비교 및 통계 분석을 통해 유의미한 데이터를 정리할 수 있는 interactive tool(IOAT)이나, 유전체 분석을 통해 2차 대사산물을 생산하는 유전자 집단인 BGC를 예측하는 프로그램(antiSMASH) 등 빅데이터와 AI 기술 기술을 접목한 최신 오믹스 분석 소프트웨어와 오믹스 데이터 기반 모델링, 예측 소프트웨어들이 보고되고 있다.

3. 바이오센서

1) 바이오센서의 개요

바이오센서는 생물체 유래의 소자를 센싱 소자로 사용하는 것을 특징으로 하는 측정 장치이다. 바이오센서는 크게 두 부분으로 구성되어 있는데, 측정 대상 물질을 특이적으로 감지하는 센싱 부분과 감지 결과를 전기 신호 혹은 광학 신호 같은

측정 가능한 아웃풋 신호로 변환시켜주는 트랜스듀서 부분이 그것이다. 이 두 부분 중에 센싱 부분이 생물체에서 유래한 조직, 세포, 세포 소기관, 단백질(항체, 효소, 수용체 등), 핵산(DNA, RNA 등), 압타머 등의 바이오 센싱 소자로 구성되어 있다. 트랜스듀서 기술이 발달하기 이전에는 생물체 그 자체를 바이오센서로 사용하기도 하였다. 가장 오래된 바이오센서로서, 광부들이 채굴하는 동안 광산 내에서 발생하는 유독가스를 감지하는 수단으로 새장에 넣은 카나리아를 갱도에 들고 들어가서 사용하였으며, 물벼룩의 움직임을 관찰함으로써 수질의 청정도를 측정하기도 하였다. 생물체 자체를 사용하는 경우에는 특정 성분의 측정보다는 포괄적인 독성 정보를 얻는 목적으로 사용되었다. 그 후, 생명체에서 유래한 물질들의 기능에 대한 이해가 점점 깊어짐에 따라 생체에서 유래한 성분 물질들이 센싱 소자로 사용되기 시작하였고, 또한 트랜스듀서의 기술 개발과 더불어 생체 유래 바이오 센싱 소자를 각종 트랜스듀서와 접목시킴으로써 보다 특이적이고 민감한 바이오센서들이 개발되었다.

2) 바이오 센싱 소자의 연구 동향

위에서 기술한 바와 같이 다양한 종류의 바이오 센싱 소자가 있지만, 여기서는 이 중에서도 가장 정교한 형태의 센싱 소자인 효소, 항체, 수용체의 연구 동향에 대하여 기술하기로 한다. 현재까지 효소와 항체가 가장 널리 이용되어 왔으며, 최근 들어서는 수용체가 주목을 받으며 연구되고 있다.

(1) 효소 기반 바이오센서

효소는 바이오화학 반응을 촉진하는 촉매 역할을 하는 단백질로서, 특정 효소는 특정 반응만을 촉진시키는 매우 높은 특이성을 가지고 있는 것이 특징이다. 효소는 이러한 높은 특이성으로 인하여 특정 분석 대상 물질에만 작용하므로 다양한 바이오 분자들 중에서도 바이오 센싱 소자로서 널리 사용되어왔다. 센싱 소자로서 효소의 또 하나의 특징은 측정 대상 물질과 결합하여 전기적 활성을 갖는 물질을 생성하거나 소모함으로써 전기적 신호 변화를 발생하여 측정이 용이하다는 점이다. 혹은, 효소 반응에 의하여 산화나 환원이 일어남으로써 결과적으로 전

기적 측정을 가능케 하기도 한다. 이와 같은 바이오 센싱 소자로서의 특징을 가진 효소는 전극 같은 트랜스듀서 표면에 고정화함으로써 바이오센서가 만들어진다. 효소 기반의 바이오센서는 식품, 의료, 환경 등의 분야에 응용되고 있으며, 가장 산업적으로 성공적인 바이오센서는 포도당 산화효소를 이용한 혈당 측정용 바이오센서이다.

(2) 항체 기반 바이오센서

항체는 외부 병원체로부터 방어하기 위하여 몸의 면역 시스템이 만들어 내는 Y자 형태의 단백질이다. 항체는 항원과 매우 특이적으로 결합하는 특징인 높은 특이성을 가지고 있고, 이는 센싱 소자로서 커다란 장점이다. 항체 기반의 바이오센서를 위하여 다클론 항체, 단일클론 항체, 항체의 일부인 항원 결합 부위 등이 센싱 소자로 사용된다. 다클론 항체는 병원체가 동물의 몸속에 들어오면 면역 시스템에 의하여 생산되어 혈액 속에 존재하는 자연적인 항체로서, 병원체 표면의 다양한 항원 결정 부위들과 결합하는 다양한 종류의 항체가 섞여 있는 상태의 항체이다. 그 후에, 단일 종류의 항원 결정 부위와 특이적으로 결합하는 한 종류의 항체인 단일클론 항체를 생산할 수 있는 기술이 개발되어, 보다 높은 특이도를 나타내는 단일클론 항체가 바이오센서의 센싱 소자로 사용되게 되었다. 단일클론 항체는 세포 배양을 통하여 생산되므로, 동물의 혈청에서 분리하는 공정을 통하여 생산되는 다클론 항체에 비하여 훨씬 일관된 품질의 항체를 얻을 수 있는 장점도 가지고 있다. 항체 분자가 항원과 결합하는 부위는 Y자 모양의 맨 위쪽 양끝에 위치하고 있다. 따라서 센싱 소자로서 정작 필요한 부위는 항원과 특이적으로 결합하는 부위이므로, 이 부위만을 유전자 재조합 기술을 이용하여 생산하여 센싱 소자로 사용되는 방법도 이용되고 있다. 또한, 낙타류에서 생산되는 항체는 다른 포유류에서 생산되는 항체보다 그 크기가 훨씬 작은 특징을 가지고 있어서, 센싱 소자로 유용하게 사용될 수 있으며, 이에 대한 연구가 최근 들어 활발히 진행되고 있다.³⁸

(3) 수용체 기반 바이오센서

수용체(receptor)는 세포 외부에 존재하는 화학적 분자에 의한 자극을 감지하여 세포 내부의 시스템으로 신호를 전달하는 역할을 하는 단백질이다. 즉, 세포 외부의 신호를 세포 내로 받아들이는 안테나 같은 역할을 하는 단백질 분자로서, 세포 표면에 존재하는 수용체와 세포 내부에 존재하는 수용체로 구분된다. 수용체는 안테나 역할을 하므로 세포 표면에 존재하는 것이 당연하다고 생각할 수 있지만, 세포 내부에 존재하는 수용체의 경우에는 세포 외부의 물질이 세포 내부로 들어온 다음에 수용체와 결합하여 신호를 전달하는 형태이다. 세포 표면 수용체로는 G 단백질 연결 수용체(GPCR, G protein-coupled receptor), 리간드 의존성 이온 채널(ligand-gated ion channel), 효소 연결 수용체(enzyme-linked receptor) 등이 있으며, 세포 내 수용체로는 세포질 수용체와 핵 수용체가 있다.³⁹ 여기서 리간드는 수용체와 결합하여 신호를 발생시키는 원인 분자를 의미한다. 수용체 중에서도 GPCR은 현재 시판되고 있는 FDA 승인 약물 중 3분의1 이상이 이를 타겟으로 하고 있을 정도로 인체에서 중요한 역할을 하고 있다. 현재까지 알려진 인체 내의 GPCR은 830여 종류에 이르고, 이 중 약 400 종류는 후각 수용체이다. 후각은 또한 인간이 가지고 있는 매우 중요한 바이오센서로서, 후각 수용체를 센싱 소자로 사용하여 인간을 포함한 동물의 후각을 구현하거나 모방하기 위한 바이오센서 연구가 활발히 진행되고 있다.⁴⁰

3) 트랜스듀서의 연구 동향

바이오센서의 주요 구성 요소인 트랜스듀서를 위하여, 다양한 종류의 과학적 원리에 기반한 방법들이 개발되어 왔으며, 특히 최근 들어서는 괄목할만한 나노기술의 발전에 힘입어 매우 민감도가 높은 트랜스듀서의 개발이 이루어지고 있다.

(1) 전기화학적 바이오센서

측정하려는 대상 물질이 센싱 소자와 결합할 때 전기화학적 신호를 발생하게 하여 이를 측정하는 방법이다. 예를 들어, 피분석물이 센싱 소자인 효소와 반응하

여 이온이나 전자를 발생시키거나 감소시키면 이로 인해 변화하는 전기적 특성을 측정하는 방법이다. 전기적 특성변화 측정 방법으로서 전류 측정 방법, 전위차 측정 방법, 전도도 측정 방법 등이 있으며, 피분석물의 농도에 비례하여 전기 신호의 크기가 변화하는 것을 특징으로 한다.

(2) 열량 측정 바이오센서

측정하려는 대상 물질이 센싱 소자와 반응할 때 발생하는 온도 변화를 측정하는 방법이다. 효소 기반의 바이오센서의 경우에 주로 사용되는 방법이다. 대부분의 효소 반응은 발열 반응으로서, 피분석물이 센싱 소자인 효소와 반응할 때 증가하는 온도를 측정하는 방법이다. 이 방법은 피분석물의 온도가 잘 유지된 상태로 측정해야 한다는 유의점이 있다.

(3) 광학적 바이오센서

측정하려는 대상 물질이 센싱 소자와 결합 혹은 반응할 때 발생하는 색깔 변화, 형광 변화, 또는 발광 등을 측정하는 방법이다. 민감도가 높고 효율적인 방법이어서 오래전부터 정량적 정성적 측정을 위하여 유용하게 사용되어 온 방법이다.

(4) 압전 바이오센서

측정하려는 대상 물질이 센싱 소자와 결합함으로써 인하여 변화하는 미세한 질량 변화를 측정하는 방법이다. 물체에 힘을 가할 때 순간적으로 전압이 발생하는 현상을 압전 효과라고 하고, 이와 같은 효과를 보이는 압전 소자로서 수정이 있다. 피분석물이 수정 진동자 미량저울(QCM, quartz crystal microbalance) 위에 고정화된 센싱 소자와 결합을 하면 미세한 질량 변화가 발생하는데, 이 질량 변화는 수정 진동자의 진동수를 변화시키고, 이 변화를 전기적으로 측정하는 방법이다.

(5) SPR(surface plasmon resonance) 바이오센서

SPR은 금속 박막에 빛이 쏘여지면 전자가 여기 되어 박막의 표면과 평행 방향으로 움직여 가는 현상으로서, 금속 박막의 아래쪽에서 박막에 특정 입사각으로 빛을 비추면 빛이 반사되어 나오는데 반사되어 나오는 빛이 특정 반사각에서는

빛이 소멸되는 현상을 보인다. 금속 박막의 위쪽 표면에는 바이오 센싱 소자가 고정화 되어 사용된다. 피분석물이 센싱 소자에 결합할 때, 반사 빛이 소멸되는 반사각의 크기가 변하는데 이 변화를 측정함으로써 피분석물의 존재를 측정하는 방법이다.

(6) FET(field-effect transistor) 바이오센서

FET 센서는 소스(source) 전극, 드레인(drain) 전극, 게이트(gate) 전극으로 구성되어 있다. 게이트 전극은 소스 전극과 드레인 전극 간의 전류 흐름을 발생하게 하는 역할을 하는데, 바이오센서의 경우에 전해질 용액이 게이트 전극의 역할을 하기도 한다. 소스 전극과 드레인 전극을 연결하는 다리로서 탄소나노튜브, 그래핀, 전도성 고분자 나노튜브, 나노 와이어 등의 나노 물질들이 사용된다. 이 나노 물질들 표면에 바이오 센싱 소자가 고정화되어 사용되며, 이와 같이 제조된 FET 바이오센서는 매우 높은 민감도를 특징으로 한다.

4. 나노의약

약물전달 기술은 약물의 효능을 높이고 독성 부작용을 방지하고 약물 투여의 편의성을 개선할 수 있다. 약물을 특정 세포 또는 장기에 표적전달하는 기술은 약물의 동일 양 투여 대비 최대 약효를 얻을 수 있고 약물의 독성 부작용을 방지할 수 있다. 약물전달 기술은 필요한 시점에 적정량의 약물을 전달할 수 있다. 또한, 체내에서 약물을 오랫동안 서서히 방출하거나 혈액을 통해 오랫동안 체내 순환하여 약효가 오래 지속되는 장점이 있고 약물을 자주 복용하는 불편함도 덜 수 있다. 약물을 특정 조직 또는 장기에 표적전달하는 기술로서, 특정 조직 또는 장기의 환경에 선택적으로 반응하여 약물을 방출할 수 있도록 약물전달체의 특성을 조절할 수 있다. 약물을 전달할 생체조직의 환경 조건에 따라 약물전달체 물질의 화학적 결합이 깨어지거나 물리적으로 팽윤되게 하여 약물이 방출될 수도 있다. 약물전달시스템으로서 합성고분자, 지질, 단백질, 무기화합물 기반 나노입자가 주로 사용되고 있다.

1) 약물-폴리에틸렌글리콜 결합체

약물에 고분자 물질을 결합하여 약물의 생체 내 순환 주기를 늘릴수 있다. 이 경우 폴리에틸렌글리콜(PEG) 기반의 고분자가 주로 사용된다[표 1]. PEG는 약물의 종류(작은 분자체, 단백질 등)에 상관없이 친수성을 높여 약물의 혈중 용해도를 높여주고 비특이적 단백질 흡착을 막아 약물을 체내 순환 주기를 늘려 약물의 효능을 높이고 약효기간을 늘릴 수 있다. PEG는 인체에 매우 적합한 고분자이고 신장을 통과하여 체외로 배출될 수 있으나, 체내에서 분해가 되지 않고 체내에 축적될 수 있다는 문제점을 안고 있다.⁴¹

[표 1] 미국 FDA 승인받은 약물-폴리에틸렌글리콜 결합체^{42,43}

상표명	제약사	성분	적응증	승인 년도
Adagen®	Sigma-Tau Pharmaceuticals	PEG-adenosine deaminase	중증 복합 면역 결핍 질환	1990
Oncaspar®	Enzon Pharmaceuticals	PEG-L-asparaginase	급성 림프모구 백혈병	1994
PegIntron®	Merck	PEG-IFN- α -2b	C형 간염	2001
Neulasta®	Amgen	PEG-G-CSF	항암화학요법에 의한 호중구 감소증	2002
Pegasys®	Genentech	PEG-IFN- α -2a	B형, C형 간염	2002
Somavert®	Pfizer	PEG-HGH receptor antagonist	말단거대증	2003
Macugen®	Bausch & Lomb	PEG-anti-VEGF	황반변성	2004
Mircera®	Hoffman-La Roche	Methoxy PEG-epoetin β	빈혈이 동반된 만성 신장질환	2007
Cimzia®	UCB	PEG-anti-TNF- α	크론병, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염	2008, 2009, 2013
Krystexxa®	Horizon	PEG-porcine-like uricase	통풍	2010
Plegridy®	Biogen	PEG-IFN- β -1a	다발성 경화증	2014
Adynovate®	Baxalta	PEG-factor VIII	혈우병A	2015
Rebinyn®	Novo Nordisk	PEG-coagulation factor IX	혈우병B	2017

상표명	제약사	성분	적응증	승인 년도
Jivi®	Bayer Healthcare	PEG-factor VIII	혈우병A	2017
Asparlas®	Servier Pharma	PEG-L-asparaginase	백혈병	2018
Fulphila®	Mylan GmbH	PEG-G-CSF	항암화학요법 도중 감염	2018
Revcovi®	Leadiant Bioscience	PEG-adenosine deaminase	아데노신 탈아미나아제 중증복합 면역결핍증	2018
Palynziq®	BioMarin Pharmaceutical	PEG-phenylalanine ammonia lyase	페닐케톤뇨증	2018
Udenyca®	Coherus Biosciences	PEG-G-CSF	항암화학요법 도중 감염	2018
Ziextenzo®	Sandoz	PEG-G-CSF	항암화학요법 도중 감염	2019
Esperoct®	Novo Nordisk	PEG-factor VIII	혈우병A	2019
Nyvepria®	Pfizer	PEG-G-CSF	항암화학요법에 의한 호중구 감소증	2020
Empaveli®	Apellis	PEG-pentadecapeptide	발작성야간혈색뇨	2021
Skytrofa®	Ascendis	PEG-human growth hormone	성장호르몬결핍증	2021
Besremi®	PharmaEssentia	PEG-IFN- α -2b	진성 적혈구 증가증	2021
Fylnetra®	Amneal Pharmaceuticals	PEG-G-CSF	항암화학요법에 의한 호중구 감소증	2022

2) 지질 기반 나노입자

어떤 종류의 지질은 양친매성을 띄기 때문에 나노입자 형태로 자가 조립이 용이하여 나노입자에 약물을 쉽게 탑재할 수 있다. 지질 기반 나노입자는 다양한 분자와 표면 화학으로 개질될 수 있어서 탑재된 약물을 체내 특정 조직에 표적 전달할 수 있고 체내 순환 기간과 안정성을 늘릴 수 있다.⁴⁴ 지질 기반 나노입자는 저분자 화합물, 단백질, siRNA, mRNA를 체내에 전달하는 용도로 널리 임상화되었다[표 2]. 한 예로, 지질 기반 나노입자는 항암제를 암조직으로 전달을 향상시켜 약물의 독성 부작용을 줄이고 약물 체내 순환 기간과 방출기간을 늘려 약효를 높일 수 있었다.⁴⁵

지질나노입자는 COVID-19 백신용 mRNA 전달체로 사용되기도 했다. 체내에는 RNA를 분해하는 효소들이 존재하기 때문에 지질 나노입자를 사용하여 mRNA 분해를 방지하고 mRNA를 세포 안으로 전달할 수 있다. 지질나노입자의 주요 성분은 인지질, 이온화 가능한 지질, 콜레스테롤, 폴리에틸렌글리콜이다. 이온화 가능한 지질은 음전하를 띠는 mRNA와 결합을 가능하게 하고, 콜레스테롤과 폴리에틸렌글리콜은 지질나노입자의 구조적 안정성을 유지시켜준다. 또한, 폴리에틸렌글리콜은 체내 순환 기간을 늘려준다.

[표 2] 미국 FDA 승인받은, 지질 기반 나노입자에 봉입된 약물^{42,46}

상표명	제약사	성분	적응증	승인 년도
Abelcet®	Sigma-tau	Amphotericin Bin liposome	곰팡이 감염	1995
Doxil®	Janssen	Doxorubicin in liposome	카포시 육종, 난소암, 다발성 골수종	1995, 2005, 2008
DaunoXome®	Galen	Daunorubicin in liposome	카포시 육종	1996
DepoCyt®	Sigma-tau	Cytarabine in liposome	뇌척수막 내로 퍼진 림프종	1996
AmBisome®	Gilead	Amphotericin B in liposome	곰팡이 또는 원충 감염	1997
Curosurf®	Chiesei farmaceutici	protein SP-B and SP-C in liposome	호흡 곤란 증후군	1999
Visudyne®	Bausch & Lomb	Verteporfin in liposome	황반 변성	2000
DepoDur®	Pacira Pharmaceuticals	Morphine sulphate in liposome	무통각증	2004
Marqibo®	Onco TCS	Vincristine in liposome	급성 림프구성 백혈병	2012
Onivyde®	Merrimack	Irinotecan in liposome	췌장암	2015
Onpattro®	Amylam Pharmaceuticals	siRNA in lipid nanoparticle	유전성ATTR 아밀로이드증	2018
Comirnaty®	Pfizer/BioNTech	mRNA in lipid nanoparticle	COVID-19	2020
Spikevax®	Moderna	mRNA in lipid nanoparticle	COVID-19	2020

3) 항체-약물결합체

약물 표적전달 기술 중에서 환자 치료에 좋은 효과를 보이고 많이 사용되고 있는 것은 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate, ADC)이다. 항체-약물 결합체는 항체의 표적 특이적 결합능을 통해 표적 세포에 약물을 전달하는 기술이다. 항체-약물 결합체는 주로 암세포에 항암제를 표적 전달하는데 사용된다. 항암제는 암세포에서만 발견되는 특정 암항원(또는 단백질)을 표적으로 하는 항체에 결합된다. 항체-약물 결합체는 암세포 표면에 결합 후 암세포 내부로 진입하고 세포 내 리소솜에 존재하는 분해효소에 의해서 항체와 약물 결합이 끊어지고 약물이 세포에 작용하게 된다. 암세포 표적 전달이 가능하므로 기존 항암제 대비 부작용이 줄어들고 최대 허용 용량을 높이고 최소 효능 용량을 낮출 수 있다. 현재 많은 종류의 항체-약물 결합체가 미국 FDA 승인을 받아서 임상화 및 상용화되었다. 성공적인 항체-약물 결합체 개발을 위해서는 항체에 대한 항원 선택이 중요한데, 항원은 특정 질병 세포에서 특이적이고 충분히 발현되고 항체가 항원에 결합한 후 세포 안으로 내재화가 되어야한다. 항체-약물 결합체는 항암제를 암세포에 표적 전달할 수 있기 때문에, 이때 사용되는 약물은 기존 항암제보다 더 높은 세포 독성을 보이는 약물이 사용되고 있다.⁴⁷

항체-약물 결합체에서는 항체와 약물을 연결하는 링커가 매우 중요한 역할을 하며, 이는 항체-약물 결합체의 안전성과 효능을 결정하는 데 관여한다.⁴⁸ 이상적인 링커는 전신 혈액 순환에서 안정하면서도 표적 세포 내에서는 불안정하게 작용하여, 항체-약물 결합체가 표적 세포에 결합한 후에 약물이 세포 내에서 방출될 수 있도록 해야 한다. 링커는 비절단형 링커와 절단형 링커로 구분된다. 비절단형 링커는 전신 혈액 순환에서 안정적이지만, 세포 내부에서는 세포질이나 리소솜에 존재하는 단백질 분해 효소에 의해 분리되어 약물이 링커와 결합한 상태로 세포 질로 방출되어 약물의 효능이 달라질 수 있는 단점이 있다. 절단형 링커에는 산성 절단 링커, 환원 절단 링커, 효소 절단 링커가 있다. 산성 절단 링커는 혈액 내에서는 중성 pH에서 안정하지만, 세포 내에서는 산성 엔도솜이나 리소솜 환경에서 가수분해에 의해 절단된다. 환원 절단 링커는 암세포 내에 상대적으로 많이 존재하는 환원성 물질에 의해 환원되고 절단된다. 효소 절단 링커는 표적 세포 내에서

상대적으로 많이 존재하는 효소에 의해 절단된다.

항체-약물 결합체는 기존 저분자 합성약물과 단일클론 항체의약품보다 개발과정이 복잡하므로, 항체-약물 결합체의 효율적 개발을 위해서 글로벌 제약사와 바이오기업들은 독자적으로 개발하기보다는 협력개발, 인수합병 형태를 통하여 진행하고 있다. 최근 10년간 항체-약물 결합체는 꾸준히 미국 FDA 승인을 받아서 임상화 및 상용화에 성공하고 있다[표 3]. 2019년 기준 항체-약물 결합체 임상시험 건수는 731건에 이르고 연평균 15.7% 증가하고 있어 상용화되는 항체-약물 결합체가 계속 증가할 것으로 예상된다. 항체-약물 결합체 시장규모는 2019년 25억 달러에서 2030년 158억 달러 이상으로 성장할 것으로 예상된다.⁴⁹

[표 3] 미국 FDA 승인받은 항체-약물 결합체⁵⁰

제품명	제약사	표적	링커	적응증	승인 년도
Brentuximab vedotin	Seagen/ 다케다	CD30	효소 절단	재발성 또는 난치성 호지킨 림프종, 전신 역형성 대세포 림프종	2011
Trastuzumab emtansine	로슈	HER2	비 절단	Trastuzumab 내성 유방암	2013
Gemtuzumab ozogamicin	화이자/ Wyeth	CD33	산성 절단	급성 골수성 백혈병	2017
Inotuzumab ozogamicin	화이자/ Wyeth	CD22	산성 절단	재발성 또는 불응성 B세포 전구체 급성 림프모구 백혈병	2017
Polatuzumab vedotin	로슈	CD79B	효소 절단	미만성 대B세포 림프종	2019
Enfortumab vedotin	Seagen/아스텔 라스	Nectin 4	효소 절단	국소 진행성 또는 전이성 요로암	2019
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	다이치-산교/아 스트라제네카	HER2	효소 절단	절제 불가능 혹은 전이성 유방암, 진행성 위암	2019
Sacituzumab govitecan-hziy	이뮤노메딕스	Trop 2	산성 절단	삼중 음성 유방암	2020

제품명	제약사	표적	링커	적응증	승인 년도
Belantamab mafodotin-blmf	GSK	CD38	비 절단	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	2020 (2022 철회)
Loncastuximab tesirine	ADC 테라퓨틱스	CD19	효소 절단	미만성 대B세포 림프종	2021
Tisotumab vedotin-tftv	Seagen	Tissue factor	효소 절단	재발성 또는 전이성 자궁경부암	2021
Mirvetuximab soravtansine	이뮤노젠	FR α	효소 절단	백금 내성 난소암	2022

4) 나노의약의 효능과 독성 부작용 평가

나노의약을 환자에 적용하기 전에 나노의약의 효능과 독성 부작용을 정확하게 평가하는 방법의 개발이 필요하다. 기존에 일반적으로 사용되던 동물세포 2차원 배양 또는 동물을 사용한 평가는 실제 환자의 체내 환경을 정확하게 구현하기 어렵고 인간-동물 간 발병과정과 증상 등 질병 일치율이 크게 높지 않으므로 그 평가결과가 실제 환자에서 결과와 차이가 난다는 문제가 있다. 따라서, 전임상시험에서 유효성과 안전성을 입증한 약물들이 정작 임상시험에서 실패하는 경우가 많고, 이것은 신약개발 비용과 기간을 증가시키는 주요 요인이 된다. 신약개발을 위해 수많은 동물들이 희생된다는 동물윤리 문제도 있다.

나노의약의 효능과 독성 부작용을 평가하는 새로운 도구로서 최근 방법들이 연구되고 있다. 장기칩(organ-on-a-chip)은 체외에서 인간 장기를 합성하여 환자의 질병을 모사하고 후보 약물을 테스트할 수 있다.⁵¹ 항암 약물의 암 치료효능을 조사하기 위한 모델로서 세포 구형체(cell spheroid)가 사용되기도 한다. 이것은 직경이 100~300 μm 인 암세포의 구형 군집체이다. 세포 구형체 내부의 암세포들은 저산소와 낮은 영양분 농도 환경에 놓여있어 세포성장 속도가 느리거나 괴사한다. 세포 구형체 바깥쪽의 암세포는 원래 세포성장 속도를 보여주어 실제 암조직에서의 암세포들을 잘 모사한 체외 모델이다. 항암제 나노의약이 전임상시험과 임상시험에서 치료효능에 차이를 보이는 경우는, 환자의 암조직과 동물모델의 암조직이

생물학적 특성에서 차이를 보이기 때문이다. 따라서, 이러한 차이를 극복하고자 최근에는 환자의 암조직을 이식한 동물모델⁵²과 인간 면역시스템을 가진 동물모델⁵³을 개발하여 나노의약의 치료 효능을 더 정확하게 평가하고자 하는 노력들이 보고된다. 장기로부터 분리된 세포의 배양은 세포 대사 기능이 체내 세포의 기능과 차이가 있어서 신뢰성 있는 독성 평가에 어려움이 있다. 이를 극복하기 위해서 생체 내 장기와 유사한 특성을 가진 오가노이드 모델이 독성평가 모델의 대안으로 제시되고 있다.⁵⁴ 이를 위해 인간 전분화능 줄기세포에서 특정 장기 오가노이드로 분화를 유도하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 오르가노이드는 약물 독성 평가 플랫폼 이외에도 다양한 질병 모델과 치료 목적으로 사용될 수 있다.

5. 3D 바이오프린팅 소재

3D 바이오프린팅은 3D 프린터를 사용하여 세포와 생체소재로 구성된 바이오잉크를 특정3차원 형상 또는 패턴으로 적층하여 조직, 장기, 기능성 구조물을 제작하는 기술이다. 이렇게 제작된 조직과 장기는 환자에 이식되어 치료에 사용되거나 신약개발을 위한 전임상시험에 사용될 수 있다. 이 기술은 복잡하거나 특정 모양을 가진 조직 또는 장기를 환자 맞춤형으로 제작할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 실제로 2022년 미국의 3D 바이오 테라퓨틱스사는 환자의 반대쪽 귀를 3차원으로 스캔한 후, 콜라겐 수화겔과 환자의 귀에서 채취한 연골세포를 혼합해 환자 특유 모양의 귀를 3D 프린팅하여 소이증 환자에게 이식했다(임상 1·2상 시험, NCT04399239). 3D 바이오프린팅 기술은 신약개발을 위한 전임상시험에 응용될 때도 장점이 있다. 현재 신약개발을 위한 전임상시험에는 동물모델이 주로 사용되고 있다. 그러나, 종간 생리학적, 유전학적 차이로 인해 약물에 대한 독성 및 유효성에 대한 전임상시험 결과를 인간에 적용할 때 예측의 신뢰성이 제한되는 문제가 존재한다. 또한, 동물실험의 윤리 문제와 동물복지에 대한 관심이 증가함에 따라, 세계 주요국들은 동물실험에 대한 규제를 강화하고 있다. 이러한 현황에서 동물실험 의존도를 낮추는 방법으로 오가노이드 기술과 함께 3D 바이오프린팅 기술을 활용한 체외 장기 모델 및 장기칩 기술이 각광받고 있다.

바이오잉크는 세포, 생리활성인자, 생체재료 등을 포함하며, 3차원 구조체 형성을 위한 공간과 물리적 성질을 제공하고, 또한 세포가 조직 또는 장기로 분화하기 위한 생물학적 환경을 제공한다.⁵⁵ 구조체의 3차원적 특정 형태 유지를 위해 바이오잉크 소재는 물리적·화학적 방법으로 경화 또는 가교된다. 프린트된 3차원 구조체 내에서 세포의 성장 및 분화를 촉진하기 위해서 바이오잉크는 온도, 습도, 영양분과 산소의 농도 등의 환경을 생체 내 조직의 환경과 유사한 조건으로 제공해야 한다. 바이오잉크 소재는 생체적합해야하고, 프린터 노즐로부터 사출이 가능한 유연학적 특성을 가져야하고, 경화 또는 가교가 가능해야하고, 세포와 상호작용을 할 수 있어야한다. 바이오잉크는 프린터 노즐을 통해 압출되어 적층되거나, 광중합에 의해 특정 패턴으로 경화되거나, 작은 드롭으로 분사되어 적층되는 방식으로 3차원 프린팅될 수 있다.

바이오잉크 소재는 대부분 수화겔 형태를 가지고 있고, 합성고분자 또는 천연고분자이며, 소재에 따라 여러 특성과 장단점을 나타낸다 (표4). 천연고분자 바이오잉크 소재는 생체적합성이 우수하며 조직 재생을 촉진할 수 있으나, 낮은 점도와 기계적 물성이 낮아서 다른 종류의 바이오잉크 소재와 혼합하여 사용되기도 한다. 실크 피브로인과 젤라틴은 기계적 물성이 낮아서 광경화 특성을 부여하여 사용되기도 한다. 세포가 부착되지 않는 바이오잉크 소재는 세포 부착을 담당하는 펩타이드인 RGD(arginine-glycine-aspartate)로 개질되기도 한다.

[표 4] 바이오잉크 소재의 종류와 특성⁵⁶

바이오잉크 소재	특징	장점	단점
천연고분자			
탈세포화 세포외기질	조직 또는 장기에서 세포를 제거하고 남은 세포외기질	우수한 생체적합성, 조직 특이적 재생 성능	낮은 물성
콜라겐	세포외기질 성분, 중성pH 37도에서 겔화	우수한 생체적합성, 우수한 조직재생 성능	낮은 물성
젤라틴	온도 감응성 겔화	우수한 생체적합성	화학적 가교 필요
실크 피브로인	누에고치 추출 단백질,	우수한 생체적합성	낮은 물성, 느린 분해속도

바이오잉크 소재	특징	장점	단점
알긴산염	해조류 추출 다당류, 칼슘에 의한 이온 가교	쉬운 가교방법	세포가 부착되지 않음
합성고분자			
폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트(PEGDA)	빛에 의한 경화	기능성 개질 용이	세포가 부착되지 않음
Pluronic F127	온도 감응성 겔화	실온에서 프린팅 가능	가교 어려움, 낮은 조직 재생 능력

3D 바이오프린팅 인쇄적성(printability)은 바이오잉크의 적층 능력 및 형상 정밀도(shape fidelity)를 포함한다. 낮은 인쇄적성을 갖는 바이오잉크의 한계를 극복하기 위하여 기계적 강도가 높은 생분해성 고분자를 3차원 프린트하여 뼈대를 만든 후 그 뼈대 사이에 다른 종류의 바이오잉크를 프린트할 수도 있다.⁵⁷ 압출 기반 바이오프린팅의 형상 정밀도를 높이기 위하여 여러 가지 바이오잉크를 특정 형태로 프린트할 수 있는 카트리지를 노즐에 넣어 여러 종류의 세포를 복잡한 모양의 조직으로 정밀하게 프린트하는 기술이 개발되었다.⁵⁸ 광경화 기반 바이오프린팅의 형상 정밀도를 높이기 위하여 광 개시제의 농도, 광량, 바이오잉크 농도를 조절하는 기술이 개발되었다.⁵⁹ 세포들이 한쪽 방향으로 정렬된 조직을 3D 프린트하기 위해서는 바이오잉크의 배향성(alignment)이 제어되어야 한다. 이를 위해서, 압출 기반 바이오프린팅에서 바이오잉크를 압출할 때 전단 응력으로 인해 세포외기질의 섬유들이 한쪽 방향으로 정렬된 상태에서 빛을 조사하여 경화시켜 바이오잉크의 배향성을 제어하는 기술이 개발되었다.⁶⁰

연골-뼈, 인대-뼈, 근육-힘줄-뼈와 같은 여러 가지 조직이 접합된 구조를 3D 프린팅하기 위해서는 여러 가지 세포가 포함된 여러 가지 바이오잉크를 여러 개 프린팅헤드를 사용하여 프린트하여야 한다. 연골세포가 함유된 바이오잉크, 바이오세라믹과 골세포가 함유된 바이오잉크를 각각 3D 프린팅하여 연골-뼈 접합조직을 제작할 수 있다.⁶¹ 근육세포가 함유된 바이오잉크와 NIH/3T3 세포가 함유된 바이오잉크를 함께 3D 프린팅하여 근육-힘줄 접합조직을 제작할 수 있다.⁶² 여러 가지

바이오잉크를 프린팅하기 위해 여러 개 프린팅헤드를 교차로 사용하는 것은 프린팅의 효율성을 떨어뜨린다. 이를 해결하기 위해 여러 가지 바이오잉크를 하나의 노즐에서 프린팅하는 기술이 개발되어 다양한 세포 및 소재로 구성된 복잡한 조직 또는 장기의 제조를 가능하게 한다.⁶³

일반적인 바이오잉크는 기계적, 전기적, 생화학적인 성능에 한계가 있다. 이를 극복하기 위하여 기능성 나노소재가 함유된 바이오잉크를 사용하여 3D 프린팅된 조직에 다양한 기능을 부여할 수 있다. 그래핀을 잉크에 혼합하여 전기전도성을 띄고 기계적 강도가 우수한 잉크가 개발되었다. 이 잉크가 3D 프린팅된 지지체는 인간 중간엽줄기세포의 신경 분화 촉진을 위해 사용될 수 있다.⁶⁴ 뼈 생성을 촉진시키는 인산 삼칼슘(tricalcium-phosphate) 세라믹이 함유된 콜라겐 바이오잉크와 골아전구세포가 함유된 콜라겐 바이오잉크를 동시에 3D 프린팅하여 만든 구조체는 인산 삼칼슘을 통하여 세포의 뼈 생성을 촉진시킬 수 있다.⁶⁵

Ⅲ. 생물화학의 쟁점과 전망

1. 바이오화학: 미생물을 이용한 바이오화학 소재 생산

최근 들어 자연계에 존재하지 않는 새로운 생합성 경로나 효소의 디자인도 가능해 지면서 미생물을 이용해 생산할 수 있는 화학물질은 자연계에 존재하지 않는 물질까지 그 범위가 확대될 것으로 전망된다. 그러나 대사공학을 이용해 생산한 바이오화학 물질의 상용화 사례는 연구 개발의 숫자에 비해 매우 적은 편이다. 따라서 생산농도(titer), 생산속도(rate), 수율(yield)의 세 가지 요소를 상용화 가능한 수준까지 만족시킬 수 있도록 균주를 개량하고, 발효공정과 분리정제 공정을 함께 개발함으로써, 미생물을 이용한 생산의 경제성을 확보하는 것이 향후 중요한 과제로 남아있다. 이를 통해 미생물을 이용한 화학물질 생산이 탄소 중립 시대의 화학물질 생산의 주역으로 자리 잡을 미래를 기대해 본다.

2. 합성생물학과 시스템생물학

이전에는 대장균, 효모 등의 모델 균주에서 주로 합성생물학 연구가 진행되었으나, 최근에는 자연적으로 특정 산물을 대량 생산하거나 배양 환경스트레스에 저항성을 가진 다양한 균주가 연구되고 있다. 다만 기존의 합성생물학에서 개발, 활용되던 도구들은 주로 모델 균주에 최적화되어 있으므로, 비모델 균주 기반 세포 공장에서의 산물 생산 극대화에는 제약이 있었다. 따라서, 앞으로는 비모델 균주에서도 활용 가능한 합성생물학 도구의 개발이 보편화되어야 할 것이다.

합성생물학 도구의 제작과 활용을 위해서는 기본적으로 오랜 시간이 소요되는 설계-구축-테스트-학습(DBTL) 주기를 거쳐야 한다는 제약이 있으나, 이는 시스템 생물학과의 연계를 통해 단축시킬 수 있다. AI 기술과 모델링 기반의 융합 오믹스 분석, 대사 경로와 유전자 부품 디자인의 고도화는 실험 반복 횟수를 최소화하고 최적화된 인공 세포 구축을 가능하게 할 것이다. 시스템 수준에서의 세포 내 환경 이해는 인공 세포 개량을 위한 정확하고 데이터 학습을 제공할 것이다. 보다 궁극적으로 DBTL 주기를 단축시키기 위해서는 바이오파운드리 구축을 통해 이러한 합성생물학과 시스템생물학 연구를 오차 없이 신속하게 진행할 수 있는 여건이 마련되어야 할 것이다.

3. 바이오센서

바이오센서의 두 개의 주요 구성 요소는 바이오 센싱 소자와 트랜스듀서이다. 여기서 바이오센싱 소자는 높은 특이도(specificity)를 특징으로 하며, 트랜스듀서의 경우에는 최근 들어서 급격히 발전하고 있는 나노기술이 매우 높은 민감도(sensitivity)를 제공해 주고 있다. 바이오 센싱 소자로서는 효소와 항체가 가장 널리 사용되어왔고, 그 밖에 핵산과 압타머 등도 유용하게 사용되어왔다. 특히, 최근 들어서는 생물체에서 유래한 수용체가 매우 유용한 바이오센싱 소자로서 주목을 받으며 연구되고 있다. 트랜스듀서들 중에서는 탄소나노튜브와 그래핀 등을 비롯한 나노소재를 사용한 FET 센서가 매우 높은 민감도를 보이며 주목을 받고 있고, 이를 산업적으로 사용하려는 노력도 이어지고 있다. 바이오센서가 산업적으로 응

용되기 위해서 해결해야 할 중요한 쟁점으로서 안정성과 재사용 가능성에 대한 이슈가 있으며, 이를 위하여 다방면으로 연구가 진행되고 있다. 일부 연구 성과들은 이에 대한 전망을 밝게 하고 있다. 또한, 단일 채널 바이오센서에서 벗어나 다 채널 바이오센서를 구성함으로써, 많은 정보를 일시에 제공해 주는 방법으로 발전하고 있다. 또한, 어레이 타입의 다채널 센서로부터 얻어지는 패턴 데이터는 매우 중요한 새로운 정보들을 제공해 줄 것으로 기대되고 있다.

4. 나노의약

mRNA 치료제는 감염병과 암의 예방 및 치료 백신, 유전병과 난치병의 치료제로 발전해 나갈 것이다. mRNA는 쉽게 분해되므로 COVID-19 mRNA 백신은 냉동상태로 보관되고, 비냉동상태로 저장되는 mRNA 치료제는 개발되지 않았다. 하지만, mRNA 치료제를 전 세계적으로 원활하게 공급하고 환자를 치료하기 위해서는 콜드체인 시스템이 필요 없고, 오랜 기간 동안 냉동 온도가 아닌 저온에서 안정한 전달체와 제형 개발이 필요하다. 실제로, 지질나노입자의 구성물질 조절을 통해 mRNA의 열적 안정성을 향상시키는 노력들이 이루어지고 있다.

항체-약물 결합체의 문제 중 하나는 많은 양의 약물을 결합할 수 없다는 것이다. 이럴 경우 유효한 치료 효과를 내기 위해서 고용량의 항체-약물 결합체를 환자에 주사해야하고 고용량의 항체 주입은 부작용을 보일 수 있다. 따라서, 많은 양의 약물을 항체에 결합하려는 연구가 필요하다. 예를 들어서 많은 양의 약물이 결합된 덴드리머를 항체에 결합할 수도 있다.

FDA 승인을 받은 항체-약물 결합체는 기존 적응증 이외에 새로운 적응증을 추가하는 방향으로 연구개발이 현재 진행되고 있다. 또한, 면역관문억제제와 병용요법을 위해 항체-약물 결합체가 FDA 승인을 받기도 한다. 특히 만료가 임박해 있는 단일클론 항체의약품은 항체-약물 결합체 개발로 인해 새로운 의약품으로 탄생할 수 있다. 이외에도 새로운 표적 개발, 이중항체와 결합, 전구약물 사용 등을 통하여 항체-약물 결합체 개발이 새로운 영역으로 확장되고 있다.

5. 3D 바이오프린팅 소재

조직 재생과 체외 생체모델의 수요가 빠르게 증가함에 따라 3D 바이오프린팅 기술이 빠르게 발전하고 바이오잉크의 시장 규모 또한 급격히 커질 것으로 예상된다. 바이오잉크의 인쇄적성을 향상시키기 위해서 바이오잉크의 농도와 가교도를 증가시키거나 다른 소재를 첨가하여 바이오잉크의 점도와 강도(stiffness)를 증가시킬 수 있다. 바이오잉크의 강도를 증가시키면 세포의 생존, 성장, 분화가 영향을 받을 수 있다. 또한, 압출 기반 바이오프린팅의 경우, 바이오잉크의 점도가 증가되면, 압출 시 바이오잉크에 전단 응력이 발생하여 세포 생존율이 낮아질 수 있다. 인공 조직, 장기, 또는 3차원 구조물의 해상도와 조직재생 성능이 더욱 향상되는 3D 바이오프린팅 기술의 개발이 앞으로 필요하다. 이를 위해서는 인쇄적성과 세포 적합성이 높은 바이오프린팅 기술과 바이오잉크 소재가 개발되어야 할 것이다.

참고문헌

- (1) Bold Goals for U.S. Biotechnology and Biomanufacturing: *Harnessing Research and Development to Further Societal Goals*; **2023**.
- (2) Lammens, Tijs.; Parisi, Claudia.; Ronzon, T.; Spekreijse, Jurjen.; Vis, Martijn.; Insights into the European Market for Bio-Based Chemicals: Analysis Based on 10 Key Product Categories. *European Commission. Joint Research Centre*. **2019**.
- (3) Singh, S.; Sharma, S.; Sarma, S. J.; Brar, S. K. A Comprehensive Review of Castor Oil-Derived Renewable and Sustainable Industrial Products. *Environ. Prog. Sustain. Energy*. **2023**. 42, 14008.
- (4) Cui, Y.; Deng, C.; Fan, L.; Qiu, Y.; Zhao, L. Progress in the Biosynthesis of Bio-Based PET and PEF Polyester Monomers. *Green Chem*. **2023**, 25, 5836-5857
- (5) Lee, S. Y.; Kim, H. U.; Chae, T. U.; Cho, J. S.; Kim, J. W.; Shin, J. H.; Kim,

- D. I.; Ko, Y. S.; Jang, W. D.; Jang, Y. S. A Comprehensive Metabolic Map for Production of Bio-Based Chemicals. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 18-33.
- (6) Choi, K. R.; Jang, W. D.; Yang, D.; Cho, J. S.; Park, D.; Lee, S. Y. Systems Metabolic Engineering Strategies: Integrating Systems and Synthetic Biology with Metabolic Engineering. *Trends Biotechnol.* **2019**, *37*, 817-837.
- (7) Lawson, C. E.; Martí, J. M.; Radivojevic, T.; Jonnalagadda, S. V. R.; Gentz, R.; Hillson, N. J.; Peisert, S.; Kim, J.; Simmons, B. A.; Petzold, C. J.; Singer, S. W.; Mukhopadhyay, A.; Tanjore, D.; Dunn, J. G.; Garcia Martin, H. Machine Learning for Metabolic Engineering: A Review. *Metab. Eng.* **2021**, *63*, 34-60.
- (8) Holowko, M. B.; Frow, E. K.; Reid, J. C.; Rourke, M.; Vickers, C. E. Building a Biofoundry. *Synth Biol.* **2021**, *6*(1), ysaa026.
- (9) Alper, K.; Tekin, K.; Karagöz, S.; Ragauskas, A. J. Sustainable Energy and Fuels from Biomass: A Review Focusing on Hydrothermal Biomass Processing. *Sustain. Energ. Fuels.* **2020**, *4*, 4390-4414.
- (10) Bae, J.; Jin, S.; Kang, S.; Cho, B. K.; Oh, M. K. Recent Progress in the Engineering of C1-Utilizing Microbes. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2022**, *78*, 102836.
- (11) Zheng, B.; Yu, S.; Chen, Z.; Huo, Y. X. A Consolidated Review of Commercial-Scale High-Value Products from Lignocellulosic Biomass. *Front. Microbiol.* **2022**, *13*, 933882.
- (12) Wei, N.; Quarterman, J.; Jin, Y. S. Marine Macroalgae: An Untapped Resource for Producing Fuels and Chemicals. *Trends Biotechnol.* **2013**, *31*, 70-77.
- (13) Fackler, N.; Heijstra, B. D.; Rasor, B. J.; Brown, H.; Martin, J.; Ni, Z.; Shebek, K. M.; Rosin, R. R.; Simpson, S. D.; Tyo, K. E.; Giannone, R. J.; Hettich, R. L.; Tschaplinski, T. J.; Leang, C.; Brown, S. D.; Jewett, M. C.; Köpke, M. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering Stepping on the Gas to a Circular Economy: Accelerating Development of Carbon-Negative Chemical Production from Gas Fermentation. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2021**, *12*, 439-470.

- (14) Jiang, W.; Hernández Villamor, D.; Peng, H.; Chen, J.; Liu, L.; Haritos, V.; Ledesma-Amaro, R. Metabolic Engineering Strategies to Enable Microbial Utilization of C1 Feedstocks. *Nat. Chem. Biol.* **2021**, *17*, 845-855.
- (15) KISTEP, 기술동향: 바이오플라스틱. **2022**.
- (16) Rosenboom, J. G.; Langer, R.; Traverso, G. Bioplastics for a Circular Economy. *Nat. Rev. Mater.* **2022**, *7*, 117-137.
- (17) 산업통상자원부, 탄소중립 시대 에너지 신산업 육성을 위한 친환경 바이오연료 확대 방안. **2022**.
- (18) Keasling, J.; Garcia Martin, H.; Lee, T. S.; Mukhopadhyay, A.; Singer, S. W.; Sundstrom, E. Microbial Production of Advanced Biofuels. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 701-715.
- (19) Chen, C. T.; Liao, J. C. Frontiers in Microbial 1-Butanol and Isobutanol Production. *FEMS Microbiol. Lett.* **2016**, *365*(5), fnw020.
- (20) Patridge, E.; Gareiss, P.; Kinch, M. S.; Hoyer, D. An Analysis of FDA-Approved Drugs: Natural Products and Their Derivatives. *Drug Discov. Today.* **2016**, *21*, 204-207.
- (21) Awan, A. R.; Shaw, W. M.; Ellis, T. Biosynthesis of Therapeutic Natural Products Using Synthetic Biology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *105*, 96-106.
- (22) Chen, R.; Yang, S.; Zhang, L.; Zhou, Y. J. Advanced Strategies for Production of Natural Products in Yeast. *iScience.* **2020**, *23*(3).
- (23) Courdavault, V.; O'Connor, S. E.; Jensen, M. K.; Papon, N. Metabolic Engineering for Plant Natural Products Biosynthesis: New Procedures, Concrete Achievements and Remaining Limits. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*(12), 2145-2153.
- (24) Ro, D. K.; Paradise, E. M.; Quellet, M.; Fisher, K. J.; Newman, K. L.; Ndungu, J. M.; Ho, K. A.; Eachus, R. A.; Ham, T. S.; Kirby, J.; Chang, M. C. Y.; Withers, S. T.; Shiba, Y.; Sarpong, R.; Keasling, J. D. Production of the Antimalarial Drug Precursor Artemisinic Acid in Engineered Yeast. *Nature* **2006**, *440*(7086), 940-943.
- (25) Han, Y. H.; Kim, G.; Seo, S. W. Programmable Synthetic Biology Tools for

- Developing Microbial Cell Factories. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2023**, *79*, 102874.
- (26) Lawrence, J. M.; Yin, Y.; Bombelli, P.; Scarampi, A.; Storch, M.; Wey, L. T.; Climent-Catala, A.; iGEM Team, P.; Baldwin, G. S.; Howe, C. J.; Zhang, J. Z.; Ouldridge, T. E.; Ledesma-Amaro, R. Synthetic Biology and Bioelectrochemical Tools for Electrogenetic System Engineering. *Sci. Adv.* **2022**, *8*(18), 5091.
- (27) Rubin, B. E.; Diamond, S.; Cress, B. F.; Crits-Christoph, A.; Lou, Y. C.; Borges, A. L.; Shivram, H.; He, C.; Xu, M.; Zhou, Z.; Smith, S. J.; Rovinsky, R.; Smock, D. C. J.; Tang, K.; Owens, T. K.; Krishnappa, N.; Sachdeva, R.; Barrangou, R.; Deutschbauer, A. M.; Banfield, J. F.; Doudna, J. A. Species- and Site-Specific Genome Editing in Complex Bacterial Communities. *Nat. Microbiol.* **2022**, *7*(1), 34-47.
- (28) Collins, S. P.; Rostain, W.; Liao, C.; Beisel, C. L. Sequence-Independent RNA Sensing and DNA Targeting by a Split Domain CRISPR-Cas12a GRNA Switch. *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*(5), 2985-2999.
- (29) Hong, F.; Ma, D.; Wu, K.; Mina, L. A.; Luiten, R. C.; Liu, Y.; Yan, H.; Green, A. A. Precise and Programmable Detection of Mutations Using Ultraspecific Riboregulators. *Cell* **2020**, *180*(5), 1018-1032, e16.
- (30) Yang, J.; Han, Y. H.; Im, J.; Seo, S. W. Synthetic Protein Quality Control to Enhance Full-Length Translation in Bacteria. *Nat. Chem. Biol.* **2021**, *17*(4), 421-427.
- (31) Zhao, E. M.; Mao, A. S.; de Puig, H.; Zhang, K.; Tippens, N. D.; Tan, X.; Ran, F. A.; Han, I.; Nguyen, P. Q.; Chory, E. J.; Hua, T. Y.; Ramesh, P.; Thompson, D. B.; Oh, C. Y.; Zigon, E. S.; English, M. A.; Collins, J. J. RNA-Responsive Elements for Eukaryotic Translational Control. *Nat. Biotechnol.* **2022**, *40*(4), 539-545.
- (32) Zhang, Q.; Ma, D.; Wu, F.; Standage-Beier, K.; Chen, X.; Wu, K.; Green, A. A.; Wang, X. Predictable Control of RNA Lifetime Using Engineered Degradation-Tuning RNAs. *Nat. Chem. Biol.* **2021**, *17*(7), 828-836.

- (33) Kolberg, T.; von Löhneysen, S.; Ozerova, I.; Wellner, K.; Hartmann, R. K.; Stadler, P. F.; Mörl, M. Led-Seq: Ligation-Enhanced Double-End Sequence-Based Structure Analysis of RNA. *Nucleic Acids Res.* **2023**, *51*(11), e63-e63.
- (34) Lei, Z.; Meng, H.; Lv, Z.; Liu, M.; Zhao, H.; Wu, H.; Zhang, X.; Liu, L.; Zhuang, Y.; Yin, K.; Yan, Y.; Yi, C. Detect-Seq Reveals out-of-Protospacer Editing and Target-Strand Editing by Cytosine Base Editors. *Nat. Methods* **2021**, *18*(6), 643-651.
- (35) Callahan, N.; Tullman, J.; Kelman, Z.; Marino, J. Strategies for Development of a Next-Generation Protein Sequencing Platform. *Trends Biochem. Sci.* **2020**, *45*(1), 76-89.
- (36) Bang, I.; Lee, S. M.; Park, S.; Park, J. Y.; Nong, L. K.; Gao, Y.; Palsson, B. O.; Kim, D. Deep-Learning Optimized DEOCSU Suite Provides an Iterable Pipeline for Accurate ChIP-Exo Peak Calling. *Brief Bioinform* **2023**, *24*(2), 1-8.
- (37) Rychel, K.; Decker, K.; Sastry, A. V.; Phaneuf, P. V.; Poudel, S.; Palsson, B. O. IModulonDB: A Knowledgebase of Microbial Transcriptional Regulation Derived from Machine Learning. *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*(D1), D112-D120.
- (38) Katz, H. E. Antigen Sensing via Nanobody-Coated Transistors. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, *5*(7), 639-640.
- (39) Kwon, O. S.; Song, H. S.; Park, T. H.; Jang, J. Conducting Nanomaterial Sensor Using Natural Receptors. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 36-93.
- (40) Cho, S.; Park, T. H. Advances in the Production of Olfactory Receptors for Industrial Use. *Adv. Biol.* **2023**, *7*, 2200251.
- (41) Caliceti, P.; Veronese, F. M. Pharmacokinetic and Biodistribution Properties of Poly(Ethylene Glycol)-Protein Conjugates. *Adv Drug Deliv Rev* **2003**, *55*(10), 1261-1277.
- (42) Bobo, D.; Robinson, K. J.; Islam, J.; Thurecht, K. J.; Corrie, S. R. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 2373-2387.
- (43) Grigoletto, A.; Tedeschini, T.; Canato, E.; Pasut, G. The Evolution of Polymer

- Conjugation and Drug Targeting for the Delivery of Proteins and Bioactive Molecules. *Wiley Interdiscip. Rev.-Nanomed. Nanobiotechnol.* **2021**, *13*, e1689.
- (44) Gabizon, A.; Catane, R.; Uziely, B.; Kaufman, B.; Safra, T.; Cohen, R.; Martin, F.; Huang, A.; Barenholz, Y. Prolonged Circulation Time and Enhanced Accumulation in Malignant Exudates of Doxorubicin Encapsulated in Polyethylene-Glycol Coated Liposomes *Cancer*. **1994**, *154*, 987-992.
- (45) Barenholz, Y. Doxil® - The First FDA-Approved Nano-Drug: Lessons Learned. *J. Control. Release*. **2012**, *160*, 117-134.
- (46) Teo, S. P. Review of COVID-19 mRNA Vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273. *J. Pharm. Pract.* **2022**, *35*(6), 947-951.
- (47) 식품의약품안전평가원. 항체-약물 중합체(ADC)의 연구 개발 및 규제 동향. **2021**.
- (48) Su, Z.; Xiao, D.; Xie, F.; Liu, L.; Wang, Y.; Fan, S.; Zhou, X.; Li, S. Antibody-Drug Conjugates: Recent Advances in Linker Chemistry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **2021**, *11*, 3889-3907.
- (49) Antibody Drug Conjugates Market (5th Edition), 2019-2030. *Research and Markets* **2019**.
- (50) Sanchez Armengol, E.; Unterweger, A.; Laffleur, F. PEGylated Drug Delivery Systems in the Pharmaceutical Field: Past, Present and Future Perspective. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2022**, *48*, 129-139.
- (51) Albanese, A.; Lam, A. K.; Sykes, E. A.; Rocheleau, J. V.; Chan, W. C. W. Tumour-on-a-Chip Provides an Optical Window into Nanoparticle Tissue Transport. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2718.
- (52) Jung, J.; Seol, H. S.; Chang, S. The Generation and Application of Patient-Derived Xenograft Model for Cancer Research. *Cancer Res. Treat.* **2018**, *50*(1), 1-10.
- (53) Rongvaux, A.; Willinger, T.; Martinek, J.; Strowig, T.; Gearty, S. V.; Teichmann, L. L.; Saito, Y.; Marches, F.; Halene, S.; Palucka, A. K.; Manz, M. G.; Flavell, R. A. Development and Function of Human Innate Immune

- Cells in a Humanized Mouse Model. *Nat. Biotechnol.* **2014**, *32*(4), 364-372.
- (54) Unagolla, J. M.; Jayasuriya, A. C. Recent Advances in Organoid Engineering: A Comprehensive Review. *Appl. Mater. Today.* **2022**, *29*, 101582.
- (55) Yi, H. G.; Kim, H.; Kwon, J.; Choi, Y. J.; Jang, J.; Cho, D. W. Application of 3D Bioprinting in the Prevention and the Therapy for Human Diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, 177.
- (56) 국가나노기술정책센터. 3D 바이오프린팅 및 나노기술 활용 바이오잉크 소재 기술. **2023**.
- (57) Lee, H.; Yoo, J. J.; Kang, H. W.; Cho, D. W. Investigation of Thermal Degradation with Extrusion-Based Dispensing Modules for 3D Bioprinting Technology. *Biofabrication* **2016**, *8*(1), 015011.
- (58) Kang, D.; Hong, G.; An, S.; Jang, I.; Yun, W. S.; Shim, J. H.; Jin, S. Bioprinting of Multiscaled Hepatic Lobules within a Highly Vascularized Construct. *Small* **2020**, *16*(13), 1905505.
- (59) Lim, K. S.; Schon, B. S.; Mekhileri, N. V.; Brown, G. C. J.; Chia, C. M.; Prabakar, S.; Hooper, G. J.; Woodfield, T. B. F. New Visible-Light Photoinitiating System for Improved Print Fidelity in Gelatin-Based Bioinks. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2016**, *2*(10), 1752-1762.
- (60) Hwangbo, H.; Lee, H.; Jin, E. J.; Lee, J. Y.; Jo, Y.; Ryu, D.; Kim, G. H. Bio-Printing of Aligned GelMa-Based Cell-Laden Structure for Muscle Tissue Regeneration. *Bioact. Mater.* **2022**, *8*, 57-70.
- (61) Kilian, D.; Ahlfeld, T.; Akkineni, A. R.; Bernhardt, A.; Gelinsky, M.; Lode, A. 3D Bioprinting of Osteochondral Tissue Substitutes-in Vitro-Chondrogenesis in Multi-Layered Mineralized Constructs. *Sci. Rep.* **2020**, *10*(1), 8277.
- (62) Merceron, T. K.; Burt, M.; Seol, Y. J.; Kang, H. W.; Lee, S. J.; Yoo, J. J.; Atala, A. A 3D Bioprinted Complex Structure for Engineering the Muscle-Tendon Unit. *Biofabrication* **2015**, *7*(3), 035003.
- (63) Liu, W.; Zhang, Y. S.; Heinrich, M. A.; De Ferrari, F.; Jang, H. L.; Bakht, S. M.; Alvarez, M. M.; Yang, J.; Li, Y. C.; Trujillo-de Santiago, G.; Miri,

- A. K.; Zhu, K.; Khoshakhlagh, P.; Prakash, G.; Cheng, H.; Guan, X.; Zhong, Z.; Ju, J.; Zhu, G. H.; Jin, X.; Shin, S. R.; Dokmeci, M. R.; Khademhosseini, A. Rapid Continuous Multimaterial Extrusion Bioprinting. *Adv. Mater.* **2017**, 29(3), 1604630.
- (64) Jakus, A. E.; Secor, E. B.; Rutz, A. L.; Jordan, S. W.; Hersam, M. C.; Shah, R. N. Three-Dimensional Printing of High-Content Graphene Scaffolds for Electronic and Biomedical Applications. *ACS Nano* **2015**, 9(4), 4636-4648.
- (65) Kim, W. J.; Yun, H. S.; Kim, G. H. An Innovative Cell-Laden α -TCP/Collagen Scaffold Fabricated Using a Two-Step Printing Process for Potential Application in Regenerating Hard Tissues. *Sci. Rep.* **2017**, 7(1), 3181.

제28장 고분자화학의 동향과 전망

오준학*

I. 고분자 화학의 개요

현재 우리는 고분자 시대(또는 플라스틱 시대)에 살고 있다. 고분자 소재는 섬유, 코팅, 접착제, 의약품 전달체, 에너지 저장 재료 등 다양한 형태로 가공되어 우리 삶의 질을 높여주고 편의성을 제공하는 데 큰 역할을 하고 있다. 고분자는 유연성, 내열성, 내화학성 등의 특성을 비교적 쉽게 조절할 수 있고, 저렴하게 대량 생산이 가능하여 제품의 성능을 향상하고 혁신적인 디자인을 실현하며 많은 사람이 이용할 수 있는 제품을 만들어냈다.

고분자는 사실상 인류가 오래전부터 사용해 온 물질이다. 그렇기에 고분자 화학은 오래된 학문 분야로서 원시 시대부터 쌓아온 지식과 기술의 집합이다. 나무나 식물에서 추출한 셀룰로오스는 종이로 사용되었으며, 가죽과 양털 등의 단백질은 천연고무와 함께 갑옷이나 신발로 가공되었고, 동물의 점액이나 나무 수액을 접착제로 이용하기도 하였다. 이처럼 천연 고분자 물질들은 다양한 형태로 고대 문명부터 일상생활에 깊게 뿌리 내렸으며, 그 가공 기술은 시간이 지나면서 발전되어 왔다. 인공적으로 합성된 고분자는 20세기 초기부터 개발되기 시작했다. 가장 성공적인 인공 합성 고분자인 플라스틱은 1907년 벨기에계 미국인인 레오 베이클랜드(Leo Baekeland)가 포름알데히드 페놀수지를 합성해 단단하고, 부식되지 않는 상업용 플라스틱 ‘베이클라이트(Bakelite)’를 개발하면서 그 시대를 활짝 열었다. 플라스틱은 저비용과 고내구성의 장점을 살려 단숨에 인류의 삶에 스며들었고, 다양한 분야에서 활용되게 되었다.

고분자(Polymer)는 여러 개의 작은 단위인 단량체(Monomer)가 반복되어 결합

* 서울대학교 교수

하여 형성된 거대 분자체로 정의한다. 고분자는 마치 구슬을 실에 꿰어 하나로 연결한 것과 같은 모습으로, 동일한 분자가 수만 개 이상 연결된 형태를 보인다. 고분자는 골격 구조가 매우 다양하며, 구조에 따라 물성이 달라진다. 고분자 화학은 고분자 합성을 기반으로 하며, 제조된 고분자 구조와 성질을 이해하여 새로운 소재의 개발 및 특성 개선을 연구하는 학문 분야이다. 이를 통해 기능성, 내구성, 가공성, 생분해성 등 다양한 속성을 가진 고분자 소재를 개발하여, 혁신적인 기술과 제품을 만들어내는 것을 목표로 한다. 고분자 화학은 유기화학, 물리화학, 화학공학, 재료과학, 생명과학 등 다양한 학문 분야와의 융합이 이루어지며, 현대 산업과 기술의 발전에 크게 기여하고 있다.

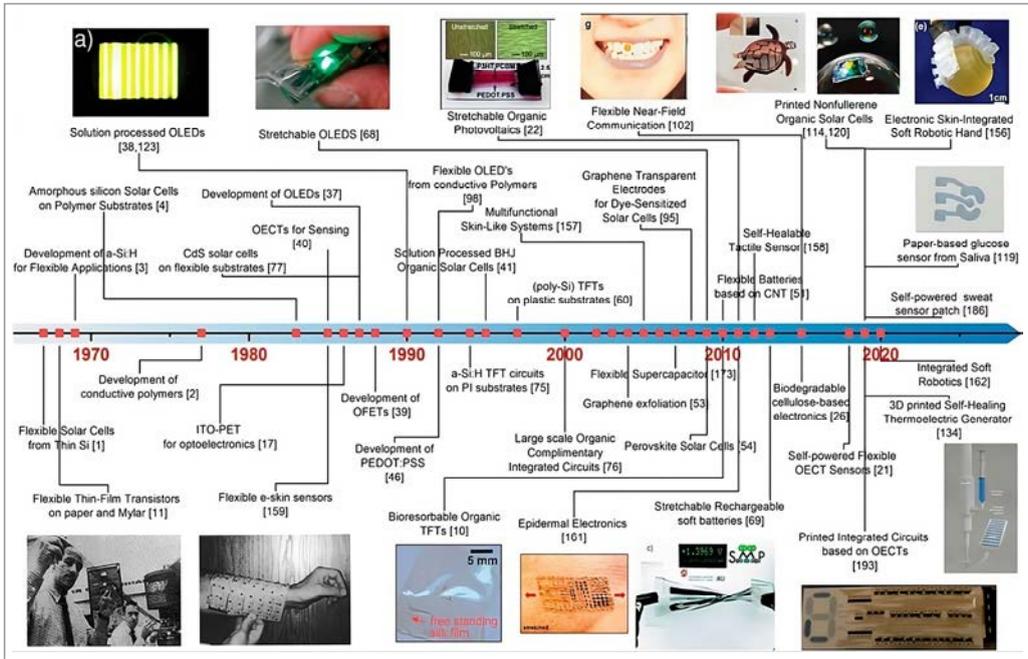
본 글은 고분자 화학의 최근 연구 동향과 전망에 관해 서술하고자 한다. 고분자가 단순히 범용 소재에 그치지 않고 전자 및 에너지 소자, 보건 의료, 인공 지능, 그리고 지속 가능 기술 등 다양한 첨단 산업 분야에서 광범위하게 응용되고 있음을 강조하고자 한다.

II. 고분자 화학의 연구 동향

1. 정보전자용 고분자 화학

1) 유기반도체

유기반도체는 무기물 실리콘 반도체와 달리 유연성과 경량성을 갖추고 있으며 용액 공정이 가능하여 저비용으로 다양한 형태로 제작할 수 있다. 또한, 분자 구조를 조절함으로써 광전자적 특성을 제어할 수 있다. 유기반도체는 C-C 및 C=C 결합이 교대로 구성된 확장된 π -공액 구조를 지닌 골격으로 이루어져 있다. 이러한 분자 구조는 전자로 채워지는 가장 높은 에너지 준위(Highest Occupied Molecular Orbital; HOMO)와 전자가 채워지지 않은 가장 낮은 에너지 준위(Lowest Unoccupied Molecular Orbital; LUMO)를 형성한다. 분자의 크기가 커질수록 π -접합이 길어지고, 이에 따라 일반적인 무기 반도체와 유사한 밴드형 구조를 형성하며, 작은 밴드 갭(3 eV 이하)을 갖는다.² 최근에는 고성능 유기반도체의 개발과 소자 특성 개선



[그림 1] 유연 전자 소자 재료, 공정 및 응용 분야 개발¹

에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 많은 연구에서 유기반도체 기반 트랜지스터의 $10 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ 이상의 전하 이동도를 보고하고 있다. 이러한 성능은 기존의 무정형 실리콘 기반 전자 소자를 대체할 수 있는 잠재력을 보여준다. 이에 따라 유기반도체는 플렉서블(Flexible) 및 웨어러블(Wearable) 디스플레이, 화학 및 바이오 센서 등을 구현하기 위한 핵심 재료로 주목받고 있다. 유기 반도체는 전하 운송자의 종류에 따라 p-형과 n-형 반도체로 구분되며, 운송자의 조합에 따라 단극성(unipolar)과 양극성(ambipolar) 반도체로 나뉜다.

2) 디스플레이

(1) 액정 디스플레이(Liquid Crystal Display, LCD)

액정은 액체와 결정 사이에 있는 중간상태로, 액정은 분자 배열이 한 방향에서는 불규칙한 액체와 비슷하지만, 다른 방향에서는 규칙적인 결정 상태를 가지고

있다. 액정은 전기나 온도에 따라 결정 배열이 변할 수 있다. 액정 디스플레이는 이러한 액정의 광학적 특성을 이용하여, 백라이트에서 발생하는 빛을 필요한 양만큼만 화면으로 갈 수 있도록 조절하여 정보를 표시한다. 일반적으로 액정 디스플레이는 두 개의 평행한 교차 편광판 사이에 액정 분자가 포함된 액체로 채운 구조이다. 액정 재료는 스스로 빛을 방출하지 않기 때문에 디스플레이 패널을 비추기 위한 백라이트 장치가 필요하다. 입사한 빛은 도광판과 여러 필름을 통과한 뒤 액정층에 의해 변조된다. 전극을 통해서 액정층의 특정 영역에 전기 신호를 가하면, 액정 분자들은 결정 배열이 바뀌어 빛을 통과/차단한다. 초기 액정 디스플레이는 선광 방식으로 90도로 뒤틀린 액정 혼합물을 사용했으나, 시야각이 제한되는 문제가 있었다. 그 후 액정 분자를 수직으로 정렬하고 시야각을 보정할 수 있는 필름을 추가하는 수직 정렬 기술이나, 수평으로 누워있는 액정들이 제자리에서 회전하는 평면 스위칭 기술이 등장하여 광시야각을 크게 개선하였다. 프린지 필드 스위칭 방식은 전극에 수직 방향으로 배향된 액정이 전압을 가하면 분자의 수직 방향에 쌍극자 모멘트가 발생하여 전극과 평행한 방향으로 회전시키는 기술로써, 디스플레이의 에너지 소비를 줄이고 이미지 품질을 개선하였다.³ 고분자는 액정 디스플레이의 편광판, 컬러 필터, 화소 패턴을 구현하기 위한 감광제(Photoresist) 등에 활용되며 필수 소재로 인식되고 있다.

(2) 유기 발광 다이오드(Organic Light Emission Diode, OLED)

유기 발광 다이오드는 양극과 음극 사이에 유기층이 있는 구조이며, 액정 디스플레이와 달리 백라이트 없이 각 픽셀이 개별적으로 전류에 의해 발광하기 때문에 매우 얇다. 유기 발광 다이오드는 전하 운송층과 발광층으로 구성된다. 전압의 인가를 통해 음극과 양극에 전자와 정공이 공급되고, 이 전하 운송자들이 발광층으로 이동한 후 재결합하여 빛을 낸다. 발광체에 따라 형광, 삼중항형광, 인광 및 열 활성화 지연형광(Thermally Activated Delayed Fluorescence)의 4가지 유형으로 분류한다. 유기 발광 다이오드의 주요 발광 방식인 형광의 경우 소자 안정성은 높지만 발광 효율(내부 양자 효율 기준 25%)이 낮다는 이론적 한계가 있다. 반면 내부 양자 효율을 100%까지 높일 수 있는 인광의 경우 적색과 녹색에만 적용되며, 백금계 희귀 금속(희토류) 사용으로 인해 재료비 상승이라는 단점이 있다. 현

재 주목받는 열 활성화 지연 형광은 백금계 희귀 금속 사용 없이 내부 양자 효율을 100%까지 높일 수 있는 장점을 가지고 있다. 열 활성화 지연 형광은 에너지를 흡수했음에도 빛을 내지 않던 입자들을 열을 통하여 새로운 영역으로 이동시켜 빛을 방출할 수 있도록 하는 방식으로, 저비용으로 높은 발광 효율을 얻을 수 있다. 최근에는 전자 공여와 전자 수용 원자를 다환 방향족 탄화수소 골격에 다중 공명 구조를 도입하여 얇은 방출 밴드와 열 활성화 지연형광 특성을 동시에 실현해 좁은 파장대의 유기 발광 다이오드의 전기 발광 효율을 높인다. 또는 발광층에 열 활성화 지연 형광 도펀트를 도입하여, 안정도를 개선하면서 내부 양자 효율을 최대한 끌어올리려는 초형광 방식 또한 연구되고 있다.⁴ 현재 상용화된 유기 발광 다이오드는 저분자 소재의 발광층으로 주로 구성되어 있으나, 전하 전달층은 고분자 소재가 주로 사용되며, 용액 공정이 가능한 고분자 소재의 안정화 기술이 활발히 연구되고 있다.

3) 전자 피부와 센서

(1) 인공 전자 피부

전자 피부는 구부리기, 비틀기, 손상과 같이 다양하고 복잡한 환경에 견딜 수 있어야 한다. 이를 위해 유연성, 신축성과 자가 치유 성질을 갖춘 고분자 재료 합성이 활발하게 연구되고 있다. 고분자의 정밀한 구조적 설계를 통해 인간 피부와 유사한 유연성과 신축성을 가진 고분자를 합성한다. 폴리 디메틸실록세인 (Polydimethylsiloxane; PDMS)은 실리콘계 탄성체의 대표적인 예로, 단량체와 가교제의 첨가 비율을 조절하여 물성을 손쉽게 제어할 수 있는 고분자이다. 폴리우레탄(Polyurethane) 역시 폴리올과 이소시아네이트의 구조를 조절함으로써 기계적 물성을 조절할 수 있으며, 내열성과 내화학성이 우수하여 고무 대체물질로 주목받고 있다.

고분자에 자가 치유 특성을 부여하여 사용자의 부주의나 환경 변화에 의한 손상에 대응하고자 하는 연구가 진행되고 있다. 전통적으로 수소 결합, 금속-리간드 배위, 이온 상호 작용 등 약한 비공유 네트워크를 이용하여 고분자의 자발적인 기

계적 손상 복구 및 재활용 연구가 진행되었다. 최근엔 미세 균열 부위가 쉽게 파손되는 것을 방지하기 위해, 두 종류의 비공유 상호 작용 기반의 이중 가교 결합을 이용하거나, 경질 필러를 고분자에 주입하여 에너지 소산을 일으키는 연구가 진행되고 있다.^{5,6}

고분자 기관은 대체로 공기와 물에 대한 투과성이 낮아 피부에 강한 자극을 줄 수 있다. 이를 방지하기 위하여 전기 방사나 금형(Mold)을 이용하여 폴리비닐알코올(Polyvinylalcohol)이나 폴리우레탄같이 피부에 자극을 주지 않는 고분자들을 다공성 기관으로 제작하여 통기성을 확보하는 노력이 있다. 또한 공기 접촉 표면을 친수성으로 치환하여 피부에서 발생한 땀을 효과적으로 증발시키는 냉각 기관 연구도 진행되고 있다.⁷

(2) 촉각 센서

전자 피부의 촉각 센서는 외부 물리적 자극을 아날로그 전자 신호로 변환하여 자극을 정확하고 효과적으로 측정하고 모니터링할 수 있게 한다. 촉각 센서는 일반적으로 정전 용량, 압전 저항, 마찰 전기, 압전 효과 등을 활용하여 구현된다. 이런 다양한 감지 메커니즘은 센서의 감도와 측정 범위를 향상해, 전자 피부의 광범위한 응용성을 확장시킨다.

정전용량형 촉각 센서는 고분자 유전체의 상하에 전극을 적층하여 구현되며, 기계적 변형에 의한 두 전극 사이의 거리 변화에 따른 정전용량 변화를 감지한다. 압저항 촉각 센서는 고분자의 기계적 변형에 의한 저항 변화를 측정한다. 두 유형의 촉각 센서 모두 고분자 유전체 표면에 피라미드, 주름 등의 마이크로 크기의 요철을 도입하여 전도성 물질 간의 접촉 면적을 다르게 조절함으로써, 커패시턴스나 저항 변화를 효과적으로 일으킨다.⁸ 또한, 탄소나노튜브, 그래핀, 맥신(Mxene)와 같은 활성 나노 필러를 도입하여 유전율을 개선하거나 전도성을 증가시켜 센서의 감도를 향상한다.⁹

마찰전기 촉각 센서와 압전 효과 센서는 기계적 변형에 따른 형성된 전기 에너지를 측정한다. 마찰전기 촉각 센서는 전도성 물질과 고분자를 통합한 마찰층에서 형성된 양/음전하가 기계적 변형에 의해 분리되면서 전기 에너지로 전환됨을 이용한다. 압전 재료의 경우 구부러지거나 연신과 같은 외부 자극에 대해 물질 내 전

기 쌍극자의 길이와 간격이 변화하여 물질 표면에 보상 전하를 축적해 두 전극 사이에 전압을 발생시킨다. 신축성 있는 고분자에 그래핀 옥사이드나 맥신 같은 나노시트를 도핑한 후 전기 방사를 통해 압전 섬유를 제작하면 민감한 압전 센서를 구현할 수 있다.¹⁰

(3) 광 센서

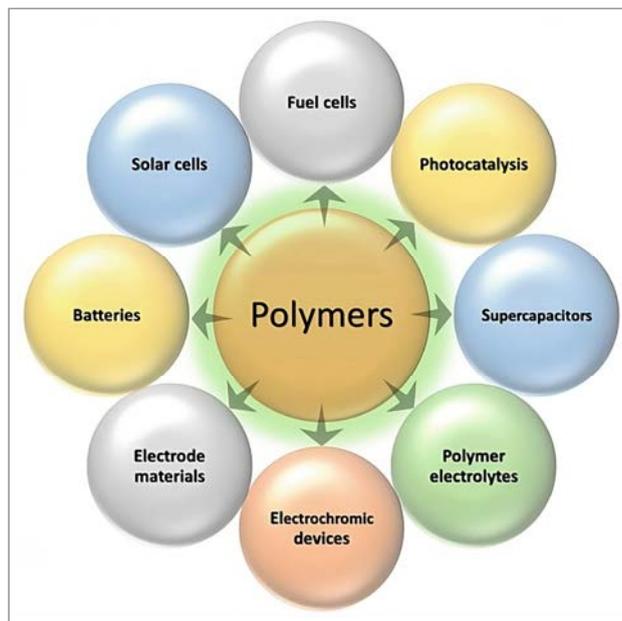
최근 근적외선 반응형 유기 광 센서는 원격 제어, 광통신, 인공 시각과 더불어 건강 모니터링 목적으로 학계와 산업계에서 활발하게 연구가 진행되고 있다. 유기 및 고분자 소재 기반의 근적외선 감지 센서는 InGaAs 기반의 무기 광 센서에 비해 낮은 공정 비용과 유연성, 분자 구조 설계를 통한 특성 조절의 용이성 등 높은 잠재력을 지녔다. 전자 공여체와 전자 수용체 유기 분자를 혼합한 벌크 이종접합 (Bulk Heterojunction)처럼 전하 전달 복합체가 형성될 경우, 새로운 서브 밴드갭이 형성되어 기존에 소재들이 감응성을 지니지 않던 좁은 밴드갭 영역(1eV 이하)인 근적외선 영역의 빛을 흡광하는 것이 가능하다.¹¹ 유기 광혈류 감지 센서는 이미 널리 상용화되어 있으며 산소포화도, 혈압, 신경 흥분 등 다양한 건강 신호를 모니터링하고 있다.¹²

(4) 화학 센서

화학 센서는 분비물, 호흡, 체액 등 인체에서 분비되는 화학물질을 검출하여 생물학적 및 의학적 진단에 필요한 정보를 제공한다. 특히 당뇨, 심혈관 질환처럼 지속적인 모니터링이 필요한 환자들에게 매우 유용하게 사용된다. 유기 전계 효과 트랜지스터 기반의 화학 센서는 유기 반도체와 화학 물질 간의 상호작용으로 인한 전하량 변화를 감지한다. 질환과 관련된 단백질 및 화학물질은 혈액 내에 존재하지만, 혈액 채취의 불편을 해소하기 위하여 최근 땀 내 저농도의 화학 물질을 감지하는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.¹³ 당뇨와 연관된 포도당은 포도당 산화 효소를 이용하여 감지하는 화학 센서가 이미 상용화되었으며, 이 외에도 산화 질소를 감지하여 골관절염 발병 조기 진단을 하거나,¹⁴ 염증성 바이오마커 C-반응성 단백질을 실시간으로 검출하여 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 질환 관리에 도움을 주는 화학 센서가 개발되고 있다.¹⁵

화학 센서는 대기, 물, 토양 등에서 발생하는 환경 오염 물질을 실시간으로 감지할 수 있다. 이를 통해 일산화탄소, 일산화질소, 오존, 휘발성 유기 화학물 등을 식별하여 대기 환경을 모니터링하고, 사용자는 환경 오염에 대해 즉각적인 조치를 취할 수 있다.¹⁶

2. 에너지용 고분자 화학



[그림 2] 에너지용 고분자의 다양한 응용¹⁷

산업이 고도화되고 인류의 편의성이 향상되면서, 필요로 하는 에너지가 기하급수적으로 증가하였다. 그러나 우리는 현재 한정된 에너지 자원으로 인해 지속적으로 필요한 에너지를 충족할 수 없는 상황에 직면하고 있으며 지속 가능하고 친환경적인 신재생 에너지 개발에 대한 관심이 계속해서 증가하고 있다. 이러한 요구에 따라 고분자 화학 분야에서는 태양전지, 연료전지, 그리고 이차전지용 고분자 소재 기술 개발과 관련된 차세대 에너지용 소재 연구를 활발히 진행하고 있다.

1) 태양전지

(1) 연료 감응형 태양전지

연료 감응형 태양전지는 투명한 광전극과 카운터 전극 기관, 빛을 받아 전자를 발생시키는 염료가 흡착된 TiO_2 나노입자, 그리고 전해질로 구성되어 있다. 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)와 폴리에틸렌나프탈레이트(PEN)은 저렴한 가격, 높은 투명성, 유연성으로 인해 전극용 기관으로 사용되고 있다. 또한 ITO/PEN 및 ITO/PET는 롤-투-롤 방식의 태양전지 및 기타 유연성 웨어러블 기기를 제작할 수 있어 활용 가치가 매우 높다. 기관뿐만 아니라, 고분자는 TiO_2 나노입자의 표면적을 증가시켜 광전극 염료감응 효과를 향상하는 용도로 사용될 수 있다.¹⁸ 고분자 전도체 및 관련 복합체는 촉매 활성을 가지기 때문에 Pt가 없는 카운터전극 소재로 사용될 수 있다.¹⁹ 다른 대체재들과 비교했을 때, 전도성 고분자는 저렴한 비용, 높은 촉매 활성, 투명성과 같은 특성이 있어 Pt 전극의 가장 이상적인 대안 중 하나로 대두되고 있다.²⁰ 또한, 고분자는 액체 전해질의 단점을 극복할 수 있는 준고체 전해질의 재료로도 사용될 수 있으며 전해질 내의 상호 작용 유형에 따라 열가소성 고분자 전해질, 열경화 고분자 전해질 및 복합 고분자 전해질 등이 다양하게 적용될 수 있다.²¹

(2) 페로브스카이트형 태양전지

페로브스카이트형 태양전지에서 고분자는 첨가제로서 페로브스카이트와 상호 작용하여 필름의 결정화를 조절하고 장기 안정성을 향상할 수 있다. 또한 고분자는 태양전지 내에서 정공과 전자의 수송층으로 사용될 수 있다. 장기 안정성이 낮은 저분자 유기물과 제조 과정에서 페로브스카이트를 훼손할 수 있는 무기물 전하 수송층에 비하여, 전도성 고분자 재료는 높은 안정성과 용액 공정이 가능하다는 장점이 있다. 전도성 고분자는 제어할 수 있는 밴드갭과 높은 전하 이동도를 가지기 때문에 차세대 전하 수송층 재료로 대두되고 있다.²²

(3) 유기형 태양전지

유기 태양전지는 다른 태양전지 기술과 비교했을 때 생산 비용이 적고 가볍고 유연한 소자 제작이 가능하며, 에너지 회수 기간도 짧아 실용성이 크게 기대되지만, 낮은 광전 변환 효율과 장기 안정성 문제로 인해 아직은 상용화되지 못한 실정이다. 그러나 최근에는 고성능 소재의 개발과 태양전지 기술에서의 나노구조 제어 기술 발전으로 인해 유기 태양전지의 성능이 크게 향상되어 19% 이상의 높은 변환 효율을 달성할 수 있게 되었다. 고효율 유기 태양전지를 실현하는 핵심은 좁은 밴드 갭과 적절한 에너지 준위 배열을 갖는 새로운 전자 주개 재료를 설계하는 것이다. 또한, 적절한 흡수 파장 범위를 갖는 고분자를 선택하여 삼원소자나 탠덤형 유기 태양전지를 제작하는 것이 유망하다.

2) 연료전지

다양한 형태의 연료전지 중 고분자 전해질막을 사용하는 고분자 전해질 연료전지(PEMFC)는 이론적 발전효율이 높고 저온에서 작동할 뿐만 아니라, 전지 구조의 유연한 설계가 가능하기 때문에 소형화에 용이하다는 장점이 있다. 그러나 고온에서 작동되는 개질기와 연계하기 어렵고, 전극 촉매로 Pt와 고분자 전해질막의 제조 비용이 높다는 단점이 있다. 그러나 현재 생산의 대부분이 소규모 배치 수준임을 고려하였을 때, 충분한 규모 확장이 이루어질 경우 상당한 비용을 절감할 수 있을 것으로 기대된다. 이뿐만 아니라, 새로운 재료의 개발로 인해 생산 비용이 더욱 감소할 수도 있으며, 이를 위해 많은 고분자 전해질막 관련 연구들이 지속되고 있다.

일반적으로 사용되는 PEMFC용 전해질막 재료들은 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 주쇄와 술폰산 기(Sulfonic acid)가 붙은 퍼플루오로비닐에테르(Perfluoro vinyl ether) 측쇄로 이루어져 있다. 대표적인 예로 나피온(Nafion), 플레미온(Flemion), 그리고 아시플렉스(Aciplex)가 있으며, 대부분의 경우 1,000 g/eq 수준의 이온교환막의 무게 대비 이온교환기 당량을 가지고 있다. 이 외에도 퍼플루오로술폰산(PFSA) 기반의 고분자 전해질막은 SiO_2 , ZrO_2 , Al_2O_3 그리고 TiO_2 와 같은 금속 산

화물을 고분자에 첨가하여 사용되기도 하는데, 이 경우 높은 온도와 낮은 습도에서 가능한 한 많은 수분을 보유할 수 있고 기계적 안정성과 양이온 전도도를 증가시킬 수 있다. 그러나 금속 산화물은 물리적으로 양이온의 전도도를 감소시킬 수 있으므로, 첨가 시 최적의 비율을 찾는 것이 매우 중요하다.²³ PFSA 기반의 고분자 외에도 술폰화 폴리에테르케톤(SPEK) 및 술폰화 폴리술폰 기반의 고분자 전해질막이 연구되고 있다. 이 고분자 재료들은 기계적, 열적 안정성이 높을 뿐만 아니라 나피온과 비슷한 수준의 양이온 전도성을 가지며 상대적으로 저렴하다는 장점을 가지고 있다. 하지만 높은 양이온 전도성을 위해서는 추가적인 수화가 필요하다는 큰 단점을 가지고 있다.²⁴

3) 이차전지

(1) 고분자 바인더

고분자 기반의 바인더는 제조 과정에서 다른 구성 요소들을 용매에 균일하게 분산시키는 역할을 하며 다양한 구성 요소들이 서로 잘 접촉되도록 한다. 또한 바인더는 종종 전극과 전해질 사이의 계면에서 이온 이동을 용이하게 함과 동시에 전극의 부식을 방지하고 전해질 고갈을 막을 수 있다. 일반적으로 사용되는 고분자 바인더로는 플루오린화된 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 계와 스타이렌-부타디엔-러버/카복시메틸 셀룰로오스(SBR/CMC) 계가 대표적이다. PVDF계 고분자는 활물질과 도전재에 대한 분산성과 접착력이 우수하며 전해액에 대한 전기화학적 안정성이 우수한 장점이 있다. 하지만 분자량이 증가할수록 용액 내 분산성이 낮아지며, 약한 반 데르 발스 힘에 의존하므로 고온에서 전극과의 접착성이 떨어지는 단점이 있다.²⁵ 한편 SBR/CMC계 고분자는 접착력이 우수하여 활물질과 도전재를 적은 양으로 묶어줄 수 있고, 수용성이기 때문에 유기용매를 사용하지 않아 환경친화적이라는 장점이 있다. 하지만 PVDF계 고분자와 더불어 고용량 음극재용 바인더로 사용하기엔 전기화학적 수명이 떨어진다는 단점이 있다.²⁶ 최근에는 지속 가능하고 환경 친화적인 수용성 바인더의 개발과, 바인더에 전기적 또는 이온적 전도성, 그리고 활물질과 전해질의 보호와 같은 추가 기능 부여하는 방

향으로 연구가 진행되고 있다.

(2) 고분자 분리막

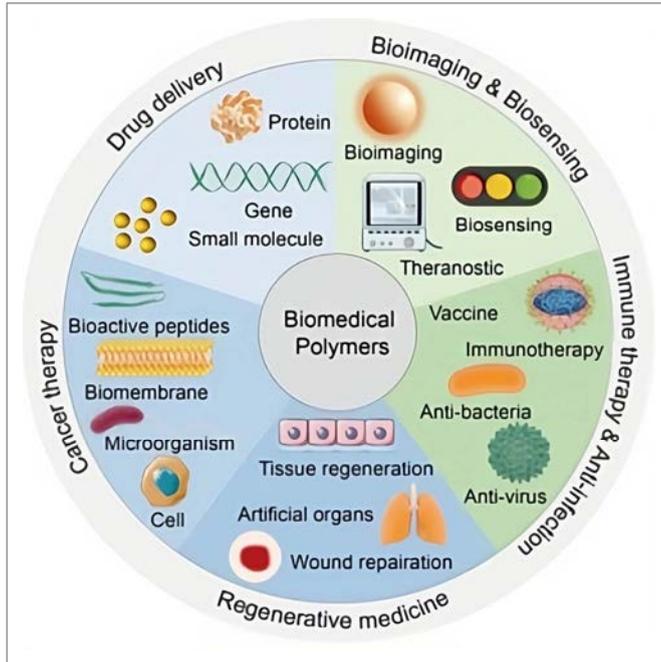
리튬 이차전지의 분리막은 전체 배터리 시스템의 열 안정성에 직접적으로 기여하기 때문에 화재 안전성 성능에 중요한 요소이다. 분리막은 양극과 음극 사이에 배치되어 전극 간의 물리적 접촉을 막고 이온 이동을 가능하게 하는 전해질 통로 역할을 한다. 분리막에서 직접적인 전지 반응이 일어나진 않지만, 분리막의 구조와 특성은 전지의 수명, 안전성, 에너지 밀도, 전력 밀도 등의 성능에 중요한 역할을 한다. 리튬 이차전지의 분리막은 크게 미세다공성(Microporous) 분리막, 개질된 미세다공성(Modified microporous) 분리막, 비직물 매트(Non-woven mat) 분리막, 복합물(Composite) 분리막으로 나뉘며, 분리막의 종류에 따라 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP) 등의 폴리올레핀계와 PVDF계 고분자 등이 다양하게 사용될 수 있다.²⁷

(3) 고분자 전해질

전해질은 물리적 상태에 따라 액체 또는 고체로 분류되며, 최근에는 전해액의 누액과 폭발 위험성으로 인해 고분자 기반의 고체 또는 젤 형태의 전해질을 개발하는 연구가 활발히 진행되고 있다.²⁸ 고분자 전해질의 경우 고분자 매트리스 자체가 이온 전도체이며, 주로 극성 그룹을 갖는 폴리에틸렌옥사이드(PEO)나 폴리프로필렌옥사이드(PPO) 등의 고분자가 사용된다. 반면에 젤 고분자 전해질은 고분자에 일반 액체 전해질을 첨가하여 특성을 개선한 것이며 PE, PP, PVDF계 등의 고분자가 사용된다. 고체 고분자 전해질은 우수한 안정성으로 인해 활발히 연구되고 있으나, 실제 적용을 위해서는 낮은 이온 전도도와 리튬 덴드라이트 형성 문제 등 해결해야 할 이슈들이 존재한다.

3. 바이오용 고분자 화학

최근 친환경적이고 지속 가능한 소재에 대한 수요 증가 및 헬스케어와 의료 산업이 고도화됨에 따라, 바이오용 고분자에 대한 연구와 개발이 증가하고 있다. 이

[그림 3] 바이오용 고분자의 응용³

러한 소재 중에서 생분해성 고분자와 하이드로젤은 다양한 산업에서 잠재적인 응용 가능성으로 인해 큰 관심을 받고 있다.

1) 생분해성 고분자

(1) 생분해성 고분자

생분해성 고분자는 특정 환경 조건에 노출될 때 분해되어 더 단순한 구성 요소로 분해되는 재료이다. 이러한 고분자는 생물공학, 의학, 농업 및 환경 분야를 포함하여 다양한 분야에서 기존의 비 생분해성 재료와 관련된 문제에 대한 해결책으로 주목받고 있다. 생분해성 고분자는 비 생분해성 재료에 비해 폐기물 축적과 환경 오염을 줄이는 장점을 제공하고, 우수한 생체 적합성을 나타내어 바이오 분야에 응용 시 부작용을 최소화할 수 있다. 고분자의 화학 구성, 분자량 및 구조를 조절하여 응용처에 맞게 생분해 속도를 조절할 수 있다.

생분해성 고분자는 크게 천연 고분자와 합성 고분자로 분류할 수 있다. 천연 고분자는 콜라젠, 젤라틴과 같은 단백질, 섬유소와 키토산과 같은 다당류, 그리고 천연 고무 등 자연에 존재하는 고분자이다. 이러한 고분자는 자연으로부터 얻어진다. 고유의 특성에 의해 우수한 생체 적합성과 생분해성을 나타낼 수 있다. 합성 생분해성 고분자는 일반적으로 석유 기반 단량체에서 유도되며 분자량 또는 단량체 디자인을 통해 생분해 속도와 물성을 조절할 수 있다. 일반적인 예로는 폴리락틱산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 및 폴리락틱-글리콜산 공중합체(PLGA)와 같은 폴리에스터가 있다. 생분해성 고분자는 단량체의 구조, 분자량 및 환경 조건과 같은 요소에 따라 다양한 메커니즘을 통해 분해된다. 대부분의 생분해성 고분자는 가수분해 혹은 특정 효소에 의해 더 작은 조각으로 쪼개지게 되며, 후자의 경우 컴포스팅 및 토양 환경 분야에서 활발히 연구되고 있다.²⁹ 고분자의 생분해성은 다양한 요소에 의해 결정된다. 예를 들어, 단량체의 구조 및 구성에 따라 고분자의 생분해성이 크게 달라질 수 있다. 일반적으로 에스터 또는 아마이드 결합을 가진 고분자는 생분해성이 높은 것으로 알려져 있다. 또한 고분자의 분자량이 낮을수록 생분해 속도가 빠르다. 이 외에도 사슬의 입체 규칙성과 결정성이 높은 경우, 물이나 효소에 대한 접근성이 낮아져 생분해 속도가 느려지게 된다. 결정성은 낮으나 사슬이 가교된 경우에는 생분해 속도가 크게 느려질 수 있다. 이 밖에도 온도, 습도, pH 및 존재하는 효소 또는 미생물의 종류 등 외부 요인에 의해서도 생분해 속도가 크게 달라질 수 있다.³⁰

이처럼 생분해성 고분자의 분해 속도와 기계적 물성은 상반관계에 있다. 따라서 생분해성 고분자가 단순 환경 분야뿐만 아니라 다양한 바이오 분야에 응용되기 위해서는 생분해성과 기계적 물성이라는 두 마리 토끼를 모두 잡을 수 있는 재료 개발이 절실하다. 또한, 고분자의 분해 부산물이 주변 환경 또는 생체 조직에 미치는 잠재적인 영향을 주의 깊게 고려하기 위한 연구도 반드시 동반되어야 한다.

(2) 생분해성 고분자의 응용

생분해성 고분자는 다양한 바이오 분야에 응용될 수 있다. 생분해성 고분자는 조직 공학 응용에서 세포 성장과 조직 재생을 위한 임시 구조물로 사용될 수 있다. 고분자는 조직이 치유되기 전까지는 형태 유지를 위한 지지체로 사용되며, 치

유 후에는 분해되어 사라지게 된다. 이러한 원리를 바탕으로 생분해성 고분자는 수술용 봉합사, 스텐트, 정형외과 임플란트 등의 의료 기기에도 사용될 수 있다. 또한 생분해성 고분자는 약물 전달 시스템에도 사용될 수 있다. 고분자 매트릭스나 나노입자에 약물을 포함함으로써 체내의 원하는 위치에서 지속적인 방출이 가능해지며, 이에 따라 치료 효과 향상과 부작용 감소를 기대할 수 있다.

2) 하이드로젤

(1) 하이드로젤

하이드로젤 고분자는 수용성 고분자의 3차원 네트워크로서 상당량의 물 또는 체액을 흡수하고 보유할 수 있는 능력을 갖춘 수용성 고분자이다. 하이드로젤은 조직 공학, 약물 전달, 상처 치유, 생체 센서, 체내 모니터링 등 다양한 바이오 분야에 응용되기에 적합한 특성이 있다. 하이드로젤은 가교 구조로 인해 높은 기계적 탄성을 가지고 있고, 내부 구조에 물을 보유할 수 있다. 이러한 가교는 화학 반응이나 사슬의 꼬임과 같은 물리적 상호작용을 통해 이루어질 수 있다. 가교 밀도와 가교된 사슬을 이루는 단량체, 그리고 팽윤 비율에 따라 다양한 기계적 특성을 나타낼 수 있다. 이러한 가변성은 다양한 조직 및 기타 응용처에 맞게 조절될 수 있다. 또한 앞선 요소들을 조절하여 하이드로젤의 수축성을 조절할 수 있기 때문에 조직 및 세포의 자연적 환경을 모사할 수 있다.³¹

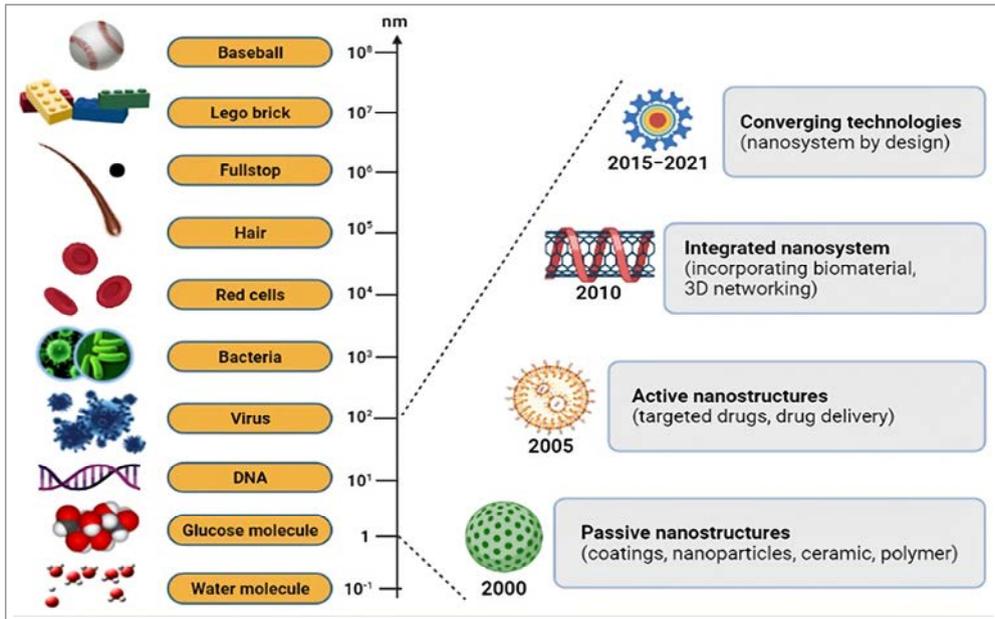
(2) 하이드로젤의 응용

하이드로젤은 생체 적합성, 생분해성 및 세포 성장 및 조직 재생을 위한 적절한 미세환경을 제공할 수 있기 때문에 조직 공학 및 재생 의학 분야에서 광범위하게 활용되고 있다. 예를 들어, 하이드로젤은 세포의 성장을 돕고 조직 재생을 촉진하기 위한 지지체로 사용될 수 있다. 이 경우, 특정 조직 유형과 일치하도록 단량체의 구조와 가교 밀도를 조절하여 네트워크를 맞춤 설정할 수 있다. 하이드로젤은 높은 수분 함량, 생체 적합성 및 약물을 캡슐화하고 조절된 방식으로 방출할 수 있는 능력 등을 바탕으로 약물 전달 시스템 분야에서도 널리 연구되고 있다. 하이

드로젤의 다공성 구조는 약물, 단백질 또는 성장 인자를 오랜 기간 동안 조절된 방식으로 방출할 수 있도록 설계될 수 있다. 약물의 지속적인 방출은 치료 효과를 향상하고 부작용을 줄이며 약물 투여의 빈도를 최소화할 수 있다. 또한 하이드로젤은 pH, 온도, 효소 또는 광 등의 특정 자극에 반응하도록 설계할 수 있으므로 목표 지점으로의 표적 약물 전달이 가능하다.³²

이 외에도 하이드로젤은 상처 치유 응용에서 촉진된 세포 이동과 조직 재생을 돕는 습윤 환경을 제공하는 데 큰 잠재력을 보여주고 있다. 하이드로젤은 상처 부위에 적절한 습도 및 기타 환경을 제공함으로써 빠른 치유, 흉터 감소 및 감염 예방에 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 3차원 네트워크 내에 성장 인자, 항균제 또는 기타 생체 활성 분자를 포함하여 상처 치유를 촉진하고 감염을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 또한 하이드로젤 기반 드레싱은 상처 모양에 맞게 구부러지며 기계적 지지를 해줄 수 있고, 수분을 유지하고 외부 오염물에 대한 방어 기능을 강화하여 치유 과정을 촉진할 수 있다.

4. 나노기술과 고분자 화학



[그림 4] 고분자 나노재료 개발의 역사³³

1) 나노구조 제어 고분자

고분자에서의 나노 기술은 고분자 구조를 변형시키는 것이 핵심이다. 고분자 박막의 나노 구조를 제어해서 물성을 변화시킬 수 있다. 반도체에 적용되는 나노 제어 고분자의 한 예로 초분자 카이랄성 고분자가 있다. 카이랄성이란 거울상이지만 서로 겹칠 수 없는 구조를 의미하는데 이 카이랄성은 분자의 카이랄성에 의해 증폭되기도 하고 빛의 카이랄성에 의해 증폭되기도 한다. 즉, 분자의 카이랄 방향에 따라 새로운 분자가 붙어서 증폭되기도 하며 특정 분자마다 원편광에 반응하는 정도가 다르기 때문에 빛에 의해 카이랄성이 증폭되기도 한다. 카이랄 초분자를 이용한 전자 소자의 경우 원편광을 감지하는 광센서에 사용될 수 있으며 광통신, 양자 계산 등 활용 범위가 넓어 현재 활발한 연구가 이루어지고 있다. 카이랄 초분자 물질을 제조하는 방법에는 카이랄성을 지닌 도펀트를 이용하는 방법이 연구되었다.³⁴ 또한 태양전지에서 박막 내부의 나노 구조 제어를 통해 광활성층의 표면적을 증가시켜 전기 에너지를 효율적으로 생산하는 연구가 진행되고 있다.

2) 나노 입자

고분자 나노입자는 유화중합, 미니에멀전 중합, 마이크로에멀전 중합, 나노 칩 전, 미세 유체학적 합성, 템플릿 보조 합성, 자기 조립 등으로 제조할 수 있다. 바이오메디컬 분야에서의 고분자 나노입자의 활용 방법을 살펴보면 고분자 나노입자들은 만성 염증이나 암과 같은 질병의 치료에 이용된다. 나노 입자는 주로 표면에 암세포에 선택적 결합을 할 수 있는 펩타이드나 수용체에 대한 항체를 부착시켜 수용체 매개 세포 내 이입 또는 흡착으로 표적 세포에 도달할 수 있다. 만성 염증은 면역시스템의 오류로 발생하는데, 사이토카인이 분비되어 면역 시스템이 과부하된다. 현재 사용되고 있는 여러 치료법은 부작용들이 발생하며 생체이용률이 낮다. 특별히 디자인된 나노입자들은 사용한다면 표적세포에의 정확한 전달과 약물의 용해도가 개선되어 생체 이용률을 높일 수 있다. 예를 들어, 산성도 민감성 나노 입자들의 경우, 나노 입자들에 항암제나 치료제를 결합하여 특정 암세포나 염증성 조직 주변의 산성도에서 분리할 수 있다. 또한 기존 의학적 접근법과 치료

법은 암세포를 정상 세포들로부터 구별하는 것이 어려웠지만 나노 입자의 활성기를 이용하면 정상세포와 구별해서 암세포까지 도달할 수 있다. 암세포의 세포 밖 환경이 산성이며, 온도가 주변 환경에 비해 높고, 암세포에 발현되는 표면 분자들이 정상 세포와 다르다는 점을 이용해서 암세포에 선택적으로 도달할 수 있다.³⁵

3) 나노 섬유

나노 섬유 기술은 지름이 수십에서 수백 나노미터에 이르는 섬유 형태의 1차원 나노 물질로 높은 표면적 대 부피 비율과 함께 수많은 기공을 가지고 있다. 나노 섬유 기술은 일반 섬유에 비해 우수한 인장 강도와 탄성, 경도 등을 가지고 있어 조직공학, 배터리, 전자 피부 등 수많은 분야에서 폭넓게 활용되고 있다. 나노 섬유를 만드는 방법에는 일반적으로 자가 조립 방법과 상 분리 방법 그리고 전기 방사 방법이 있다. 일반적으로 사용되는 고분자의 자가 조립은 판데르 발스, 정전기, 수소 결합 및 π - π 상호 작용과 같은 비공유 결합에 의하여 자연스럽게 구조적 형태를 이루는 것을 말한다.³⁶ 이 방법은 고분자의 단량체나 겔가지 기능화를 통하여 구조적 형태와 안정성을 조절할 수 있다. 상 분리 기술은 고분자 용매의 열역학적 분리를 통해 일어나는데 용액을 잘 섞이지 않는 용매에 섞거나, 용매의 냉각을 통해 얻어진다. 용매를 냉각시키면 다공성의 고분자를 얻을 수 있다. 전기 방사 기술은 전압 조절을 통해 섬유 지름을 쉽게 조절할 수 있어 대면적 나노 기공 기판을 제작할 수 있다. 전기 방사 기술을 이용한 나노 섬유를 만드는 것에는 천연 고분자, 합성 고분자, 나노 복합체 등이 이용된다. 천연 고분자는 콜라겐, 젤라틴, 키토산 등의 물질이 사용될 수 있으며 생체적합성이 높다는 장점이 있다.

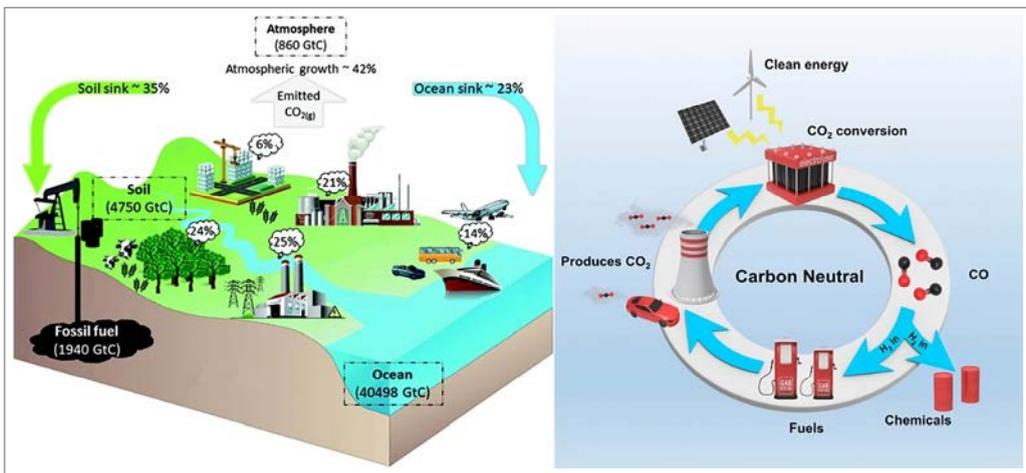
4) 나노 복합체

고분자/금속 나노 복합체의 경우 바이오메디컬 분야나 자동차, 전자통신, 화학, 우주공학, 환경, 에너지분야 등에 적용될 수 있다. 나노 복합체는 유기상에서의 무기물질 혹은 무기상에서의 유기물질 사이의 거리가 최소인 고체 상태의 구조를 말한다. 나노입자와 고분자 매트릭스의 접착성 및 나노입자의 분산성을 향상하기

위해서는 고분자 매트릭스의 상이한 특성에 따라 나노 입자들을 적절하게 변형해야 한다. 고분자/금속 나노 입자의 특성을 살펴보면 일반적으로 기계적 특성을 향상한다.

나노 복합체는 배터리에도 사용될 수 있는데, 나노 복합체 배터리의 주요 구성 요소는 나노 입자로 구성된 전극, 전해질 그리고 양극이며, 나노 복합체의 큰 표면적으로 인해 전하의 이동이 용이하다. 이는 배터리의 충전 및 방전 속도를 높이는 결과를 가져오며 긴 수명을 가지게 한다. 재료로는 주로 금속 산화물이나 탄소 재료가 사용되며, 이산화 티탄(TiO_2)은 많이 사용되는 재료 중 하나이다. TiO_2 -그래핀 나노 복합체 양극재가 있으며 이 양극재의 경우 나노 복합체의 합성을 위해 급속 마이크로웨이브 열수 공정을 주로 이용한다. 환원제로서 수화물의 도움으로 그래핀의 산화물이 환원되는 동안 이산화티탄 나노 복합체 재료를 그래핀 나노 시트 상에서 성장시킬 수 있다.³⁷

5. 친환경 및 지속 가능 사회를 위한 고분자 화학



[그림 5] 탄소포집 사이클³⁸과 탄소 중립³⁴

화학물질의 생산량과 소비량은 지속적해서 증가하여 왔지만, 인체와 환경에 덜 유해한 화학 공정에 대한 필요성이 강조되고 있다. 또한 친환경 및 지속 가능 사회를 위해서는 재생 소재, 생분해성 고분자(재활용 포함)가 필요하다.

1) 탄소 배출 저감 생산 공정

탄소 배출의 계산은 어떤 단계가 더 최적화될 수 있는지 평가하고 공정을 더 친환경적이고 지속 가능하게 만들 수 있는지를 평가하기 위해 제조 공정의 탄소 발자국 및 환경 영향을 결정하는 데 중요한 요소이다. 가장 탄소 집약적인 단계와 과정을 결정함으로써 기업은 탄소 중립을 향한 생산 라인을 더 잘 설계할 수 있다. 고분자 가공에서의 탄소 발자국을 살펴보면, 탄소 발자국 방법론은 고분자 생산과 관련된 온실가스 배출 추정을 가능하게 한다. 플라스틱이 사용되는 일반적인 분야는 포장인데, 샘플 공장에서는 사출 성형을 통해 다양한 플라스틱 뚜껑이 생성된다. 사출 성형은 불연속적인 과정으로 프로세스는 고분자 입자의 가열과 용해로 시작된다. 그 후, 유체 중합체는 주형의 공동에 주입된다. 금형이 냉각된 후에는 포장되며 고분자 가공 및 생산 환경에 탄소 발자국 방법론을 적용할 수 있다. 탄소 발자국 방법론은 제품 수명 주기에서 달성한 에너지 효율의 가치와 중요성을 검토할 수 있을 뿐만 아니라 전체 탄소 배출량을 줄이기 위한 재생 에너지 소스 및 재료/공정으로의 전환을 검토할 수 있다. 포장 산업은 많은 제품의 운송과 보관에 중요하지만, 종종 불필요하게 높은 재료/에너지 집약도로 인한 과도한 엔지니어링으로 어려움을 겪는다. 탄소 발자국 방법론은 최적화의 혜택을 받을 수 있는 생산 영역, 특히 고분자 산업의 지속 가능성을 더욱 향상하기 위한 포장재의 잠재적 재사용에 도움이 되며, 고분자 처리로 인한 온실가스 배출량을 계산하고 줄이는 것은 플라스틱 회사에 경제적 성장과 더불어 지속 가능한 개발에서도 상당한 경쟁 우위를 제공할 수 있다.³⁹

2) 탄소 포집(Carbon Trapper)

탄소 포집은 대기로 배출되는 이산화탄소를 포집하여 저장하는 기술로 이산화탄소의 대기 중 농도를 감소시키고 지구 온난화를 완화하는 데 도움을 줄 수 있다. 탄소 포집 과정은 포집, 수송, 저장 과정으로 이루어진다. 탄소 포집은 이산화탄소를 발생시키는 공정에서 포집하는 기술이다. 수송은 포집된 이산화탄소를 이동시키는 방법으로 저장 시설로 이동하며 저장은 포집된 이산화탄소를 저장하는

방법이다. 탄소 포집은 주로 흡수, 흡착으로 이루어지며 수송은 파이프라인을 통해 이동하고, 지하의 지질층 내에 지질 저장소에 주로 저장된다. 그 외에도 해양 저장소를 이용하거나 광물화하는 방법도 있다. 고분자가 탄소 포집 과정에서 고분자 기반 흡착제로써 사용될 수 있다. 또한 고분자는 탄소 포집 과정에서 필터링 재료로 사용될 수 있다. 필터링이란 산업에서 나오는 배기가스를 정화하고 고분자를 효율적으로 포집하는 것을 말하는데, 박막의 경우 물리적 공간을 많이 차지하지 않으며 다양한 크기로 제조가 가능하다는 장점이 있다. 자연적으로 존재하는 수증기에 의해 수화된 표층에서 이산화 탄소의 농도를 풍부하게 한 다음, 높은 투과성을 가진 고분자 기질을 통해 이산화탄소를 빠르게 수송한 뒤 아민이 풍부한 층을 통해 이산화탄소가 수송된다. 박막 개발의 핵심은 이산화탄소의 선택적 포집과 빠른 투과성을 가진 고분자 기질의 개발이다. 탄소 포집은 탄소 중립(Carbon neutrality)을 실현하는 데 중요하며 포집된 이산화탄소를 저장소에 장기간 저장해서 기후 변화 대응에 기여할 것으로 예상된다.⁴⁰

3) 재생 소재 및 생분해성 고분자

폴리에스터 기반의 친환경 생분해성 고분자들에는 폴리하이드록시 알카노에이트(Polyhydroxyalkanoates, PHA), 폴리하이드록시 부틸레이트(Polyhydroxybutylate, PHB), 폴리 젯산(Polylactic Acid, PLA) 폴리아마이드(Polyamide, PA) 등이 있다. 폴리 젯산은 유사한 특성을 가진 고분자 중에서 제품 기능이 우수하여 상업적으로 가장 많이 사용되는 바이오 기반 플라스틱이다. 재생할 수 있는 단량체로부터 합성이 되며 가수분해가 용이하다. 전통적인 중합체에 비해서 온실가스가 덜 방출되고 비재생 에너지 소비를 줄일 수 있다. 특히 폴리 젯산의 생체 적합한 특성과 사용 후 낮은 탄소 발자국을 가지는 특성으로 인해 바이오 메디컬 및 친환경 분야에서 많이 사용된다. 또한 폴리 젯산의 생분해성은 혐기성 소화와 산업 퇴비화에 사용될 수 있다. 이러한 특성은 유기 폐기물이 매립되거나 소각되는 것을 방지하는 데 유용하다. 폴리 젯산은 다용도 재료이며 폴리스타이렌과 폴리프로필렌과 같은 전통적인 플라스틱을 대체할 수 있다. 폴리하이드록시 알카노에이트는 재생 가능한 천연자원 기반 고분자로 박테리아에 의해 생성된다. 살아있는 유기체들의 생

화학적 과정으로 인해 독성이 없고 생분해성이 있으며 살아있는 유기체처럼 대사 산물로 변환될 수 있다. 폴리하이드록시 알카노에이트와 유사하게 미생물로 인해 생성되는 물질에는 폴리하이드록시 부틸레이트가 있으며 적절한 조건에서 합성 중합체는 생분해되어 단량체를 형성한다.⁴¹

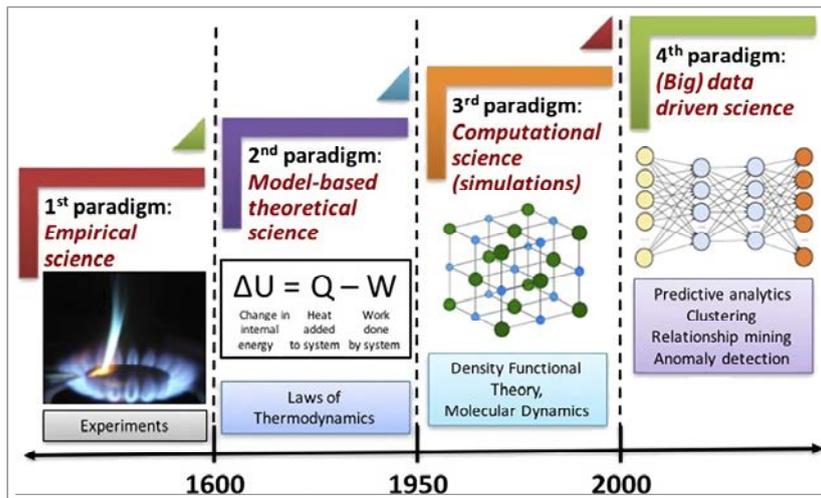
4) 고분자 재활용

고분자의 재활용은 사용된 플라스틱으로부터 물질 또는 에너지를 회수할 수 있는 활동으로 정의할 수 있다. 즉, 기계적 재활용에서 화학적 재활용 및 에너지 회수까지를 의미한다. 기계적 재활용은 기계적 과정을 통해 2차 중합체를 얻는 것이며, 화학적 재활용은 단일체로부터 단량체의 혼합물 혹은 에너지 회수를 위한 저분자량 가스를 합성하는 데 사용할 수 있게 한다. 마지막으로 에너지 회수는 소비자가 사용한 플라스틱의 연소로부터 직접 에너지를 얻는다. 정렬, 용융 처리, 열역학적 분해, 열분해 등 다양한 재활용 작업에 많은 프로세스가 관여한다. 현재 고분자 재활용을 위해 동적 결합 가교 고분자 소재 개발과 고분자 중합 과정이 연구되고 있다. 이처럼 플라스틱과 같은 고분자 소재의 대량 생산과 사용으로 인해 심각해진 폐기물 처리 문제를 해결하기 위해, 재료의 재활용, 분해 및 폐기물 처리에 대한 연구의 필요성이 증가하고 있으며, 생분해성 고분자, 재생 소재 등 효율적인 재활용 및 친환경적인 폐기물 처리 방법을 개발하는 것이 중요한 과제이다.

6. 고분자 화학과 머신러닝

컴퓨터 모델링에 기반한 고분자 재료 설계 기술을 사용하면 실험적 합성 이전에 고분자의 특성과 거동을 예측하고 최적화할 수 있어 연구 효율이 증진되고 연구비용과 시간이 감소하여 개발 성공 확률이 증가할 수 있다. 따라서 최근에는 머신러닝과 인공지능 기술을 사용하여 고분자의 물성을 예측하거나, 원하는 물성을 가지는 고분자의 구조와 분자량을 디자인하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 예를 들어, 딥러닝 기술을 활용하여 생분해성 고분자를 디자인하거나⁴² 고분자의 3D 프린팅 시 형상 유지를 개선하고,⁴³ MRI용 대조제 개선을 진행한 사례가 있다.⁴⁴ 이

러한 진전에도 불구하고, 고분자 사슬의 복잡성과 확률적인 특성에 의해 고분자 과학 분야에 머신러닝과 인공지능을 적용하는 것은 여전히 도전적으로 여겨지고 있다.



[그림 6] 4차 패러다임: 인공지능 기반 소재⁴⁵

1) 머신러닝 파이프라인

머신러닝 파이프라인이란, 머신러닝 모델의 학습 및 예측 등 전체 과정을 순차적으로 처리하는 일련의 프로세스이다. 파이프라인 설계를 위해서는 첫 번째로, 해결하고자 하는 문제를 정해야 하며, 예를 들어 고분자 구조 및 맞춤형 공정 설계나 고분자의 유리 전이 온도 예측 등이 있다. 두 번째로, 데이터를 수집하고 선택해야 한다. 데이터 수집은 직접 실험을 진행하거나 시뮬레이션을 통해서 진행될 수 있다. 수집된 데이터 중 머신러닝에 사용될 데이터를 선택할 때, 메타 데이터(다른 데이터를 설명해 주는 데이터)가 누락되거나 잘못된 데이터를 선택할 경우 모델링을 어렵게 만들 수 있어 주의가 필요하다. 예를 들어, 열 이력이나 기계적 응력과 같이 고분자의 특성에 영향을 줄 수 있는 데이터들이 메타 데이터가 될 수 있으며, 효과적인 모델링을 위해서는 이러한 데이터들이 반드시 포함되어야 한다. 세 번째는 선택된 데이터를 정리해야 한다. 이 과정에는 데이터 세트 내 값들

이 얼마나 편향되어 있는지 확인하고, 이상치를 찾아내어 데이터를 정규화하는 과정 등이 포함된다. 네 번째 단계는 데이터들을 특징화하는 단계이다. 이는 고분자의 화학적 정보를 컴퓨터가 이해할 수 있는 값으로 변환하고 그것들을 서로 연관 짓는 것이다. 다섯 번째는 학습 모델 선택 단계이다. 머신러닝을 통해 해결하고자 하는 문제에 따라서 다양한 모델을 사용할 수 있다. 예를 들어, 고분자의 물성 예측에는 회귀모델이 사용되며 화학구조와 같은 다양한 입력값을 바탕으로 밀도나 유리 전이 온도 등을 예측하게 된다. 반면에 새로운 구조의 고분자를 찾기 위해서는 생성 모델이 적합하며, 이 모델에서는 이미 존재하는 고분자들의 구조를 바탕으로 목적에 맞는 새로운 구조를 생성한다. 마지막 단계는 모델 훈련 단계이다. 이 단계는 입력한 데이터를 바탕으로 최적의 결괏값을 얻기 위한 여러 가지 파라미터들을 최적화하는 단계이며 최적화 알고리즘, 매개변수 및 최적화되는 양에 따라서 최적화의 정도가 달라질 수 있다.

(1) 데이터의 양과 질

머신러닝은 데이터의 양과 질에 크게 영향을 받는다. 하지만 현재로서는 머신러닝을 고분자 과학에 적용하기 위한 데이터의 양과 질 모두 기준에 미치지 못하고 있다. 예를 들어, Alpha Fold 2,4라는 고분자 단백질의 구조를 머신러닝으로 예측하는 데에는 수십억에서 수백억 개의 단백질 서열이 포함된 데이터가 필요한 상황이다.⁴⁶ 동일한 구조와 분자량을 가지는 고분자의 유리 전이 온도는 연구 결과들에 따라 수십 K가 다를 수 있다.⁴⁷ 따라서 효과적인 머신러닝을 위해서는 데이터의 양과 질이 모두 개선되어야 한다. 그러나 고분자는 단량체들이 공유결합으로 연결된 집합체라는 점, 고분자의 특성이 가공 과정에 크게 의존한다는 점, 그리고 고분자의 물성치가 종종 기기 설정에 따라 달라진다는 점이 머신러닝을 위한 많은 양, 그리고 양질의 데이터를 생성하는 것을 어렵게 만들고 있다.

(2) 고분자의 표현

머신러닝에서 고분자의 화학 구조는 컴퓨터가 읽을 수 있는 형식으로 표현되어야 한다. 이를 위하여 단분자 혹은 저분자의 표현법을 바탕으로 고분자를 기계어로 표현할 수 있는 다양한 방법들이 개발되었다. 가장 대표적인 예로는 RDKit과

같은 오픈 소스 소프트웨어를 통해 구성 원소와 결합을 수치 벡터로 변환하여 지문을 생성하는 방법이 있다.

하지만 이를 포함한 대부분의 표현법은 단분자 표현법에 기반한 것이기 때문에, 고분자 사슬의 확률적 특성을 반영하지 못하고 있다. BigSMILES 와 Polygrammar 등 고분자의 확률적 특성을 반영하는 표현법이 개발되고 있으나, 오직 일부 고분자만을 표현 가능한 데에 그치고 있다.⁴⁸ 고분자의 확률성 문제는 무작위 공중합체, 폴리올레핀 및 복잡한 구조를 가지는 고분자를 표현할 때에 특히 심각해진다. 이를 개선하기 위하여 무작위 공중합체에 대해서는 두 가지 단량체의 상대 비율에 따라 단일 고분자의 지문에 가중치를 부여하거나, 원자를 노드로, 결합을 엣지로 표현하는 그래프를 사용하여 고분자를 나타내는 등의 시도가 계속되고 있다. 하지만 이러한 접근법들은 모든 종류의 고분자들에 대하여 광범위하게 적용될 수 없고, 문제에 따라서 사용이 제한된다는 단점이 있다.⁴⁹

Ⅲ. 고분자 화학의 쟁점과 전망

최근 지구 온난화와 생물 다양성 감소가 심각한 문제로 대두되고 있는 상황에서, EU는 2019년에 제시한 유럽 그린딜 전략을 통하여 경제, 산업, 에너지, 농업 등의 주요 정책에 기후 목표와 순환 경제 전략을 포함하며 환경 및 기후 변화 정책을 대폭 강화하고 있다. EU의 글로벌 환경 아젠다의 주도하에 미국과 중국 등 많은 나라에서 눈앞에 닥친 환경 문제를 해결하기 위해 각종 규제를 강화하고 있는 추세이다. 특히 탈탄소 사회를 이룩하기 위하여 재활용 불가 플라스틱에 대하여 플라스틱 세를 부여하는 것처럼, 고분자(플라스틱) 관련 환경 이슈가 많은 사람들에게 큰 관심을 받고 있다.⁵⁰

다양한 국가들은 플라스틱에 의한 환경 오염을 막기 위하여 법규와 규정을 제정하고, 친환경적인 기술과 해결책을 추구하고 있다. 환경 규제의 주요 트렌드는 탄소 배출 저감, 폐기물 관리, 자원 순환 경제 등이다. 이러한 환경 문제 해결에 고분자 화학은 핵심적인 역할을 할 수 있는 기술로 인식되고 있으며, 이미 친환경적인 고분자 소재의 개발에 주력하고 있다. 생분해성 고분자, 재활용할 수 있는

고분자, 바이오매스 기반 고분자 등에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이러한 친환경 고분자 소재의 개발은 자원 절약과 폐기물 감소를 도모하며, 환경에 미치는 부작용을 최소화하는 데 기여할 것이다.

현재의 합성 고분자는 주로 석유 화학을 기반으로 제조되고 있다. 일상생활 소비품의 70%가 석유화학 제품인 것처럼, 플라스틱은 생활필수품으로 여겨지고 있다. 물론 플라스틱이 환경 문제만을 야기한 것은 아니다. 플라스틱 포장재 개발은 육류의 보존 기간을 연장시켜 주었고, 배달 식품 변질 비율을 감소시켜 주었다. 플라스틱 백의 보급을 통해 수천만 그루의 산림이 보존될 수 있으며, 자동차 경량화를 통한 연비 개선을 가능케 하여 환경에 긍정적인 영향을 주었다.⁵¹ 그러나, 폐플라스틱의 처리가 충분히 이루어지지 않아 단순한 소각으로 인한 온실가스 배출이나, 미세 플라스틱 발생 등으로 환경뿐만 아니라 인체에도 치명적인 영향을 주고 있다. 이러한 문제가 인류의 생존을 위협할 정도로 심각해지면서 2018년 플라스틱 폐기물 챌린지가 글로벌 이슈로 부상하게 되었고, 고분자(플라스틱)의 순환 경제 이행이 가속화되었다. 고분자 산업계는 생산과 가공에 초점을 맞춘 선형 경제(Linear economy)에서 자원의 재활용까지 고려한 순환 경제(Circular economy)로 방향을 전환하고 있다. 고분자 화학은 지속 가능한 발전을 추구하고 있다. 생분해성 고분자, 재생 가능 소재, 재활용 가능 고분자 개발이 활발하게 이루어질 것이며, 친환경적인 생산 공정과 재활용 기술에 대한 연구가 확대될 것으로 예상된다.

고분자 소재는 고분자 구조 제어를 통한 기능성과 성능 향상이 매우 활발하게 연구될 것이다. 국제 에너지 기구의 ‘2도 시나리오’에 의한 재생에너지의 활용 증대는 배터리 시장의 폭발적인 성장을 이룩하였다. 리튬이온배터리는 최근 3년에 절반씩 가격이 하락하고 있으며, 에너지 저장 체계 시장 역시 2040년 950 GW 규모 성장이 예상된다. 2022년 전 세계 친환경 에너지 투자 규모가 1,350조 원인 만큼, 태양열 발전과 더불어 각종 배터리에서 고분자의 성능 향상 연구가 가속화될 것이라 기대된다.⁵² 또한 전자 소자 분야, 의료 분야 등 다양한 분야에서 특정한 성능을 갖는 고분자 개발의 요구가 증가하고 있다. 디스플레이, 스마트 센서, 고성능 배터리 등을 넘어서 고분자 소재의 응용 범위를 확장하고 혁신적인 기술과 제품을 개발하는 것이 무엇보다 필요할 것이다.

고분자 화학 연구는 다른 분야와의 협력과 국제적인 연구 네트워크를 통해 계

속해서 발전할 것으로 예상된다. 현재도 다양한 국가와 연구진들 간의 국제적인 공동 연구와 학술 교류를 통해 지식 공유와 협력을 강화함으로써, 연구의 질과 속도를 향상하고, 생명과학, 나노 과학, 컴퓨터 공학 등과의 협업을 통해 혁신적인 아이디어와 접근 방식을 개발하고 다양한 분야에서 문제 해결에 기여하고 있다.

특히, 고성능 인공지능의 접근성이 확보된 오늘날, 고분자 화학 또한 컴퓨터 모델링과 시뮬레이션 기술을 접목하는 것이 무엇보다 중요하다. 앞서 언급한 것처럼 머신러닝을 고분자 과학에 적용하기 위한 노력이 진행되고 있으며, 이를 통해 새로운 고분자 소재나 복잡한 거동에 대한 실마리를 발견하고 있다. 고분자 과학을 위한 머신러닝 기반 연구는 고분자의 정보로부터 물성을 예측하는 정방향 설계 방식뿐만 아니라, 원하는 물성을 입력하여 고분자 구조와 분자량 등 고분자 소재의 정보를 추출하는 역방향 설계 방식으로 발전될 것이다. 이처럼 머신러닝 기반의 고분자 과학은 큰 잠재력을 가지고 있으나, 그 잠재력이 충분히 발휘되기 위해서는 큰 노력이 필요한 실정이다. 진정으로 머신러닝이 고분자 과학에 적용되기 위해서는, 고분자 과학과 관련된 다양한 연구자들이 협동해야 한다. 먼저, 많은 양과 우수한 질의 공개 데이터가 제공되어야 하며, 고분자 본연의 특성을 고려했을 때 반드시 충분한 메타 데이터가 뒷받침되어야 한다. 또한 코드베이스(머신러닝의 구성요소를 빌드하기 위한 소스코드)는 유지 관리 및 재사용성을 고려하여 다른 연구자들이 쉽게 사용할 수 있도록 작성되어야 한다. 이 외에도, 연구자들이 자신들의 머신러닝 방법을 검증하고 충분히 개선하기 위하여 사용될 수 있는 연구 데이터들이 공유되고 서로를 벤치마킹할 수 있는 환경이 갖춰져야 할 것이다. 미래 고분자 소재에 대한 핵심 데이터베이스는 연구를 선도하는 소수 그룹이 독점할 수 있기 때문에, 국가적 관점에서 이에 대한 체계적인 준비가 필요할 것이며, 대학, 연구소, 그리고 기업이 상호 연대하여 랩 스케일부터 팩 스케일까지의 다양한 데이터와 기술을 공유하고 상호 보완하는 방식의 필요성이 대두될 것이다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 서울대학교 화학생물공학부의 김민성, 송현우, 김보람 박사과정 학생들에게 감사의 마음을 전한다.

참고문헌

- (1) Corzo, D.; Tostado-Blázquez, G.; Baran, D. Flexible Electronics: Status, Challenges and Opportunities. *Front. Electron.* **2020**, *1*, 594003.
- (2) Kim, K.; Yoo, H.; Lee, E. K. New Opportunities for Organic Semiconducting Polymers in Biomedical Applications. *Polymers.* **2022**, *14*(14), 2960.
- (3) Chen, H. W.; Lee, J. H.; Lin, B. Y.; Chen, S.; Wu, S. T. Liquid Crystal Display and Organic Light-Emitting Diode Display: Present Status and Future Perspectives. *Light: Sci. & Appl.* **2018**, *7*(3), 17168-17168.
- (4) Liu, H.; Fu, Y.; Chen, J.; Tang, B. Z.; Zhao, Z. Energy-Efficient Stable Hyperfluorescence Organic Light-Emitting Diodes with Improved Color Purities and Ultrahigh Power Efficiencies Based on Low-Polar Sensitizing Systems. *Adv. Mater.*, **2023**, *35*(22) 2212237.
- (5) Li, F.; Wang, S.; Wang, Z.; Jiang, K.; Zhao, X.; Shao, L.; Pan, Y. Fouling-Proof Cooling (FP-Cool) Fabric Hybrid with Enhanced Sweat-Elimination and Heat-Dissipation for Personal Thermal Regulation. *Adv. Funct. Mater.* **2023**, *33*(4), 2210769.
- (6) Li, L.; Han, L.; Hu, H.; Zhang, R. A Review on Polymers and Their Composites for Flexible Electronics. *Mater. Adv.* **2023**, *4*, 726-746.
- (7) Sun, F. Y.; Liu, L. F.; Liu, T.; Wang, X. Bin; Qi, Q.; Hang, Z. S.; Chen, K.; Xu, J. H.; Fu, J. J. Vascular Smooth Muscle-Inspired Architecture Enables Soft yet Tough Self-Healing Materials for Durable Capacitive Strain-Sensor. *Nat. Commun.* **2023**, *14*(1), 130.
- (8) Su, Q.; Zou, Q.; Li, Y.; Chen, Y.; Teng, S.-Y.; Kelleher, J. T.; Nith, R.; Cheng, P.; Li, N.; Liu, W.; Dai, S.; Liu, Y.; Mazursky, A.; Xu, J.; Jin, L.; Lopes, P.; Wang, S. A Stretchable and Strain-unperturbed Pressure Sensor for Motion Interference-free Tactile Monitoring on Skins. *Sci. adv.* **2021**, *7*(48), eabi4563.
- (9) Zhao, Y.; Shen, T.; Zhang, M.; Yin, R.; Zheng, Y.; Liu, H.; Sun, H.; Liu, C.; Shen, C. Advancing the Pressure Sensing Performance of Conductive

CNT/PDMS Composite Film by Constructing a Hierarchical-Structured Surface. *Nano Mater. Sci.* **2022**

- (10) Oh, H. S.; Lee, C. H.; Kim, N. K.; An, T.; Kim, G. H. Review: Sensors for Biosignal/Health Monitoring in Electronic Skin. *Polymers* **2021**, *13*(15), 2478.
- (11) Jacoutot, P.; Scaccabarozzi, A. D.; Nodari, D.; Panidi, J.; Qiao, Z.; Schiza, A.; Nega, A. D.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Gregoriou, V. G.; Heeney, M.; Chochos, C. L.; Bakulin, A. A.; Gasparini, N. Enhanced Sub-1 eV Detection in Organic Photodetectors through Tuning Polymer Energetics and Microstructure. *Sci. Adv.* **2023**, *9*(23), eadh2694.
- (12) Han, D.; Khan, Y.; Ting, J.; Zhu, J.; Combe, C.; Wadsworth, A.; McCulloch, I.; Arias, A. C. Pulse Oximetry Using Organic Optoelectronics under Ambient Light. *Adv. Mater. Technol.* **2020**, *5*(5), 1901122.
- (13) He, W.; Wang, C.; Wang, H.; Jian, M.; Lu, W.; Liang, X.; Zhang, X.; Yang, F.; Zhang, Y. Integrated Textile Sensor Patch for Real-time and Multiplex Sweat Analysis. *Sci. Adv.* **2019**, *5*(11), eaax0649.
- (14) Deng, Y.; Qi, H.; Ma, Y.; Liu, S.; Zhao, M.; Guo, Z.; Jie, Y.; Zheng, R.; Jing, J.; Chen, K.; Ding, H.; Lv, G.; Zhang, K.; Li, R.; Cheng, H.; Zhao, L.; Sheng, X.; Zhang, M.; Yin, L. A Flexible and Highly Sensitive Organic Electrochemical Transistor-Based Biosensor for Continuous and Wireless Nitric Oxide Detection. *PNAS* **2022**, *119*(34), e2208060119.
- (15) Tu, J.; Min, J.; Song, Y.; Xu, C.; Li, J.; Moore, J.; Hanson, J.; Hu, E.; Parimon, T.; Wang, T. Y.; Davoodi, E.; Chou, T. F.; Chen, P.; Hsu, J. J.; Rossiter, H. B.; Gao, W. A Wireless Patch for the Monitoring of C-Reactive Protein in Sweat. *Nat. Biomed. Eng.* **2023**, *14*, 15.
- (16) Kwon, E. H.; Kim, M.; Lee, C. Y.; Kim, M.; Park, Y. D. Metal-Organic-Framework-Decorated Carbon Nanofibers with Enhanced Gas Sensitivity When Incorporated into an Organic Semiconductor-Based Gas Sensor. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*(8), 10637-10647.
- (17) Ganachari, S. V. Polymers for Energy Applications. *Handbook of Ecomaterials*

2019, 3011-3027.

- (18) Low, F. W.; Lai, C. W. Recent Developments of Graphene-TiO₂ Composite Nanomaterials as Efficient Photoelectrodes in Dye-Sensitized Solar Cells: A Review. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2018**, *82*, 103-125.
- (19) Li, L.; Zhang, X.; Wang, D.; Zhang, W.; Li, X.; Zhao, X.; Zhang, Q.; Gu, L.; Yu, Z.; Wu, M. Electrospinning Synthesis of High Performance Carbon Nanofiber Coated Flower-like MoS₂ Nanosheets for Dye-Sensitized Solar Cells Counter Electrode. *Electrochim. Acta* **2018**, *280*, 94-100.
- (20) Tai, Q.; Chen, B.; Guo, F.; Xu, S.; Hu, H.; Sebo, B.; Zhao, X. Z. In Situ Prepared Transparent Polyaniline Electrode and Its Application in Bifacial Dye-Sensitized Solar Cells. *ACS Nano* **2011**, *5*(5), 3795-3799.
- (21) Wang, P.; Zakeeruddin, S. M.; Moser, J. E.; Nazeeruddin, M. K.; Sekiguchi, T.; Grätzel, M. A Stable Quasi-Solid-State Dye-Sensitized Solar Cell with an Amphiphilic Ruthenium Sensitizer and Polymer Gel Electrolyte. *Nat. Mater.* **2003**, *2*(7), 402-407.
- (22) Kim, H. Il; Kim, M. J.; Choi, K.; Lim, C.; Kim, Y. H.; Kwon, S. K.; Park, T. Improving the Performance and Stability of Inverted Planar Flexible Perovskite Solar Cells Employing a Novel NDI-Based Polymer as the Electron Transport Layer. *Adv. Energy Mater.* **2018**, *8*(16), 1702872.
- (23) Sun, X.; Simonsen, S. C.; Norby, T.; Chatzidakis, A. Composite Membranes for High Temperature PEM Fuel Cells and Electrolysers: A Critical Review. *Membranes* **2019**, *9*(7), 83.
- (24) Carbone, A.; Gaeta, M.; Romeo, A.; Portale, G.; Pedicini, R.; Gatto, I.; Castriciano, M. A. Porphyrin/SPEEK Membranes with Improved Conductivity and Durability for PEFC Technology. *ACS Appl. Energy Mater.* **2018**, *1*(4), 1664-1673.
- (25) Yabuuchi, N.; Kubota, K.; Dahbi, M.; Komaba, S. Research Development on Sodium-Ion Batteries. *Chem. Rev.* **2014**, *114*(23), 11636.
- (26) Buqa, H.; Holzapfel, M.; Krumeich, F.; Veit, C.; Novák, P. Study of Styrene

- Butadiene Rubber and Sodium Methyl Cellulose as Binder for Negative Electrodes in Lithium-ion Batteries. *J. Power Sources* **2006**, *161*(1), 617.
- (27) Lee, H.; Yanilmaz, M.; Toprakci, O.; Fu, K.; Zhang, X. A Review of Recent Developments in Membrane Separators for Rechargeable Lithium-ion Batteries. *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*(12), 3857.
- (28) Fergus, J. W. Ceramic and Polymeric Solid Electrolytes for Lithium-Ion Batteries. *J. Power Sources* **2010**, *195*(15), 4554.
- (29) Samir, A.; Ashour, F. H.; Hakim, A. A. A.; Bassyouni, M. Recent Advances in Biodegradable Polymers for Sustainable Applications. *npj Mater. Degrad.* **2022**, *6*(1), 68.
- (30) Luckachan, G. E.; Pillai, C. K. S. Biodegradable Polymers- A Review on Recent Trends and Emerging Perspectives. *J. Polym. Environ.* **2011**, *19*(3), 637-676.
- (31) Kailasa, S. K.; Joshi, D. J.; Kateshiya, M. R.; Koduru, J. R.; Malek, N. I. Review on the Biomedical and Sensing Applications of Nanomaterial-Incorporated Hydrogels. *Mater. Today Chem.* **2022**, *23*, 100746.
- (32) Wang, Y.; Zhang, W.; Gong, C.; Liu, B.; Li, Y.; Wang, L.; Su, Z.; Wei, G. Recent Advances in the Fabrication, Functionalization, and Bioapplications of Peptide Hydrogels. *Soft Matter* **2020**, *16*(44), 10029-10045.
- (33) Fadilah, N. I. M.; Isa, I. L. M.; Zaman, W. S. W. K.; Tabata, Y.; Fauzi, M. B. The Effect of Nanoparticle-Incorporated Natural-Based Biomaterials towards Cells on Activated Pathways: A Systematic Review. *Polymers* **2022**, *14*(3), 476.
- (34) Song, I.; Ahn, J.; Ahn, H.; Lee, S. H.; Mei, J.; Kotov, N. A.; Oh, J. H. Helical Polymers for Dissymmetric Circularly Polarized Light Imaging. *Nature*. **2023**, *617*(7959), 92-99.
- (35) Rezić, I. Nanoparticles for Biomedical Application and Their Synthesis. *Polymers* **2022**, *14*(22), 4961.
- (36) Eskandari, S.; Guerin, T.; Toth, I.; Stephenson, R. J. Recent Advances in Self-Assembled Peptides: Implications for Targeted Drug Delivery and Vaccine Engineering. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2017**, *110*, 169-187.

- (37) Farooq, U.; Ahmed, F.; Pervez, S. A.; Rehman, S.; Pope, M. A.; Fichtner, M.; Roberts, E. P. L. A Stable TiO₂-Graphene Nanocomposite Anode with High Rate Capability for Lithium-ion Batteries. *RSC Adv.* **2020**, *50*(10), 29975-29982.
- (38) Sharifian, R.; Wagterveld, R. M.; Digdaya, I. A.; Xiang, C.; Vermaas, D. A. Electrochemical Carbon Dioxide Capture to Close the Carbon Cycle. *Energy Environ. Sci.* **2021**, *2*(14), 781-814.
- (39) Foo, D. C. Y.; Tan, R. R. A Review on Process Integration Techniques for Carbon Emissions and Environmental Footprint Problems. *Process Saf. Environ. Prot.* **2016**, *103*, 291-307.
- (40) Indira, V.; Abhitha, K. A Review on Polymer Based Adsorbents for CO₂ Capture. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* **2021**, *1114*, 0120811.
- (41) Taib, N. A. A. B.; Rahman, M. R.; Huda, D.; Kuok, K. K.; Hamdan, S.; Bakri, M. K. Bin; Julaihi, M. R. M. Bin; Khan, A. A Review on Poly Lactic Acid (PLA) as a Biodegradable Polymer. *Polymer Bulletin.* **2023**, *80*, 1179-1213.
- (42) Kuenneth, C.; Lalonde, J.; Marrone, B. L.; Iverson, C. N.; Ramprasad, R.; Pilia, G. Bioplastic Design Using Multitask Deep Neural Networks. *Commun. Mater.* **2022**, *3*(1), 96.
- (43) Bone, J. M.; Childs, C. M.; Menon, A.; Póczos, B.; Feinberg, A. W.; Leduc, P. R.; Washburn, N. R. Hierarchical Machine Learning for High-Fidelity 3D Printed Biopolymers. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*(12), 7021-7031.
- (44) Reis, M.; Gusev, F.; Taylor, N. G.; Chung, S. H.; Verber, M. D.; Lee, Y. Z.; Isayev, O.; Leibfarth, F. A. Machine-Learning-Guided Discovery of 19F MRI Agents Enabled by Automated Copolymer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*(42), 17677-17689.
- (45) Agrawal, A.; Batra, D.; Parikh, D. Analyzing the Behavior of Visual Question Answering Models. *EMNLP* **2016**, 1955-1960.
- (46) Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; Green, T.; Figurnov, M.; Ronneberger, O.; Tunyasuvunakool, K.; Bates, R.; Židek, A.; Potapenko, A.; Bridgland, A.; Meyer, C.; Kohl, S. A. A.; Ballard, A. J.; Cowie, A.; Romera-Paredes, B.;

- Nikolov, S.; Jain, R.; Adler, J.; Back, T.; Petersen, S.; Reiman, D.; Clancy, E.; Zielinski, M.; Steinegger, M.; Pacholska, M.; Berghammer, T.; Bodenstein, S.; Silver, D.; Vinyals, O.; Senior, A. W.; Kavukcuoglu, K.; Kohli, P.; Hassabis, D. Highly Accurate Protein Structure Prediction with Alpha Fold. *Nature* **2021**, *596*(7873), 583-589.
- (47) Jha, A.; Chandrasekaran, A.; Kim, C.; Ramprasad, R. Impact of Dataset Uncertainties on Machine Learning Model Predictions: The Example of Polymer Glass Transition Temperatures. *Modell. Simul. Mater. Sci. Eng.* **2019**, *27*(2), 024002.
- (48) Lin, T. S.; Coley, C. W.; Mochigase, H.; Beech, H. K.; Wang, W.; Wang, Z.; Woods, E.; Craig, S. L.; Johnson, J. A.; Kalow, J. A.; Jensen, K. F.; Olsen, B. D. BigSMILES: A Structurally-Based Line Notation for Describing Macromolecules. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*(9), 1523-1531.
- (49) Aldeghi, M.; Coley, C. W. A Graph Representation of Molecular Ensembles for Polymer Property Prediction. *Chem. Sci.* **2022**, *13*(35), 10486-10498.
- (50) 황준석; 장현숙, 2023년 주목해야 할 EU 주요 환경규제와 대응전략, *한국무역협회 Trade Brief* **2023**, 6.
- (51) 정선경; 하진욱, 연비향상을 위한 자동차 경량화 동향, *Auto Journal* **2018**, *40*(8), 30-34.
- (52) BloombergNEF, *New Energy Outlook 19-22*, **2019-2022**.

제29장 반도체화학의 동향과 전망

김지현*

I. 유전체(dielectric)

1. high- κ 유전체

1) 반도체와 유전체

반도체 집적 회로는 수많은 반도체 소자가 입체적인 공간에서 연결된 형태를 가진다. 반도체 소자는 크게 전류가 흐르는 채널 역할을 하는 반도체, 반도체 채널과의 접합, 배선 등을 위한 금속, 그리고 절연 기능을 수행하는 유전체로 구성된다. 대표적인 반도체와 유전체는 각각 실리콘(Si)과 실리콘 다이옥사이드(SiO_2)이며, 금속-산화물-반도체 전계 효과 트랜지스터(metal-oxide-semiconductor field-effect transistor; MOSFET)에서 각각 반도체 채널과 게이트 유전체 역할을 수행한다. SiO_2 게이트 유전체는 Si 채널의 건식산화공정을 통해 용이하게 제작할 수 있으며 우수한 절연 특성을 갖는다는 장점 덕에 장기간 활용되었다. 하지만 반도체 소자 성능 향상을 위해 SiO_2 게이트 유전체는 점차 두께가 얇아졌고, 이로 인한 터널 효과로 급격한 누설 전류의 증가를 보이는 등 소자 성능이 악화되는 문제가 발생하기 시작했다. 따라서 이를 대체할 유전체 물질들이 연구되기 시작했다. 유전체는 고유한 유전 상수(dielectric constant; κ) 값에 따라 크게 high- κ 유전체와 low- κ 유전체로 분류되며, 일반적으로 high- κ 유전체는 SiO_2 의 유전 상수($\kappa=3.9$)보다 높은 유전 상수를 갖는 유전체를 의미한다. high- κ 유전체는 SiO_2 게이트 유전체를 대체할 물질로 연구되고 있는데, 이는 같은 단위 면적(A) 및 두께(d)에서 더 높은

* 서울대학교 교수

게이트 커패시턴스를 구현할 수 있기 때문이다. 이 경우 전력 소모를 줄이면서 동일한 수준의 소자 성능을 낼 수 있거나, 동일한 전력을 소모하면서 소자의 성능을 향상시킬 수 있다.

[표 1] 유전체의 물성¹

물질 물성	SiO ₂	Al ₂ O ₃	HfO ₂	ZrO ₂
밴드갭(eV)	9	8.8	5.8	5.8
유전 상수	3.9	9	25	25

2) high- κ 유전체의 현황

현재 가장 활발히 연구되고 있는 high- κ 유전체에는 알루미늄 옥사이드(aluminium oxide; Al₂O₃), 하프늄 옥사이드(hafnium oxide; HfO₂), 그리고 지르코늄 옥사이드(zirconium oxide; ZrO₂)가 있다. SiO₂, Al₂O₃, HfO₂, ZrO₂의 밴드갭과 유전상수는 [표 1]에 나타나 있다.¹ Al₂O₃, HfO₂, ZrO₂는 SiO₂에 비해 비슷하거나 작은 밴드갭을 갖지만, 상대적으로 큰 유전 상수를 갖는다. 해당 유전체들의 증착 방법에는 대표적으로 화학 기상 증착(chemical vapor deposition; CVD)의 하위 분류에 해당하는 유기 금속 화학 기상 증착(metal-organic chemical vapor deposition; MOCVD)과 원자층 증착(atomic layer deposition; ALD)이 있다. CVD는 고온 조건에서 진행되며, 기판 표면에서 일어나는 기체상 전구체(precursor) 간의 화학반응을 통해 증착을 진행한다. MOCVD의 경우에는 전구체로 휘발성이 높은 유기 금속 배위 화합물(organometallic complex)이 활용된다. Al₂O₃, HfO₂, ZrO₂와 같은 금속 산화물을 증착하기 위해 일반적으로 금속 알콕사이드(metal alkoxide), 금속 알킬아마이드(metal alkylamide)와 같은 배위 화합물(complex), 금속 할라이드(metal halide) 또는 금속 베타-다이케토네이트(β -diketonate) 전구체와 함께 산소 원자를 제공하는 역할의 산소(O₂), 물(H₂O) 등의 전구체가 동시에 투입된다.^{2,3} 전구체는 반응기 내부에 기체상으로 투입되어 기판 표면으로 확산 및 흡착이 되고, 기판 표면상 반응을 통해 목표 박막을 형성한다. 증착이 진행되면서 발생하는 반응 부산물은 기체상으로 박막 증착에 기여하지 않아 기판에서 탈착 되고, 반응기에서 제거

(purge)된다. MOCVD는 투입되는 전구체의 농도, 반응기 온도, 공정 시간 등을 조절하여 박막의 증착 속도를 조절할 수 있다. ALD의 경우에는 전구체로 금속 알콕사이드, 금속 알킬아마이드와 같은 배위 화합물, 금속 할라이드, 또는 유기금속화합물 전구체와 산소를 제공하는 역할의 산소, 물 등의 전구체가 활용되어 MOCVD와 비슷하지만, 전구체의 투입 방식이 다르다.^{2,3} MOCVD는 전구체들을 동시에 연속적으로 투입하여 전구체와 기판 표면 간의, 또는 전구체 간의 화학반응을 통해 연속적으로 박막을 성장한다. 하지만 ALD는 전구체를 교대로 투입하며 전구체와 기판 표면 간의, 또는 전구체 간의 자가 제한적(self-limiting) 반응을 통해 단계별로 박막을 성장한다. 반응기 내부에 첫 번째 전구체가 기체상으로 과량 투입되면 기판 표면으로 확산 및 흡착이 되고, 기판 표면 또는 미리 기판에 균일하게 도포된 씨앗층(seed layer)과 자가 제한적 반응을 한다. 반응이 완료된 후에는 반응기 내 첫 번째 전구체 잔여물 및 반응 부산물이 제거된다. 이어 두 번째 전구체가 기체상으로 과량 투입되고, 동일한 원리로 표면에 증착된 분자들과 자가 제한적 반응을 하여 균일한 층을 형성한다. 반응이 완료된 후에는 반응기 내 두 번째 전구체 잔여물 및 반응 부산물이 제거된다. ALD는 이와 같이 ‘첫 번째 전구체 투입-제거-두 번째 전구체 투입-제거’의 단계를 반복적으로 진행하기 때문에 공정 속도가 빠르지는 않지만, 높은 균일성을 갖는 박막을 원하는 두께만큼 증착할 수 있는 특징이 있다. 이러한 특징 덕분에 Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2 와 같은 금속 산화물 기반 high- κ 유전체는 ALD를 통해 반도체 소자의 유전체로 연구 및 활용되어 왔다. 갈륨 나이트라이드(gallium nitride; GaN)와 갈륨 옥사이드(gallium oxide; Ga_2O_3) 등 전력반도체 소재 기반 소자의 게이트 유전체로 연구되었으며,^{4,5} 몰리브데넘 디설파이드(molybdenum disulfide; MoS_2)와 텅스텐 디셀레나이드(tungsten diselenide; WSe_2) 등 차세대 전이 금속 다이칼코제나이드(transition metal dichalcogenide; TMD) 반도체 소재 기반 소자의 게이트 유전체로도 연구되었다.^{6,7}

3) 차세대 high- κ 유전체

차세대 반도체 물질이 각광받으면서, 기존에 연구되었던 Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2 와 같은 high- κ 유전체를 차세대 반도체 물질에 접목하는 것과 함께 새로운 차세대

high- κ 유전체에 대한 연구도 진행되고 있다. 안티모니 트라이옥사이드(antimony trioxide; Sb_2O_3)는 Al_2O_3 , HfO_2 , ZrO_2 와 같은 금속 산화물 유전체로, 300 nm 두께의 박막 기준 11.5의 높은 유전상수와 약 4 eV의 밴드갭을 갖는 물성 덕분에 차세대 high- κ 유전체로 연구되고 있다.⁸ 칼슘 플루오라이드(calcium fluoride; CaF_2)는 2 nm 두께의 박막 기준 8.4의 유전상수와 12.1 eV의 큰 밴드갭을 지니는 이온 결정(ionic crystal) 유전체이다.⁹ CaF_2 는 Si에 대해 적은 격자 불일치(lattice mismatch)를 보이기 때문에 TMD 반도체 기반 소자뿐만 아니라 Si 기반 소자를 위한 차세대 high- κ 유전체로도 연구되고 있다.¹⁰ 스트론튬 타이타네이트(strontium titanate; SrTiO_3)는 또 다른 이온 결정 유전체로, 벌크 물질 기준 최대 300에 달하는 유전상수를 지니기에 차세대 high- κ 유전체로 주목받고 있다.¹¹ 비스무트 셀레나이트(bismuth selenite; Bi_2SeO_5)는 16.5의 높은 유전 상수와 3.9 eV의 밴드갭을 갖는 결정질 high- κ 유전체로, 비스무트 옥시셀레나이드(bismuth oxyselenide; $\text{Bi}_2\text{O}_2\text{Se}$) 반도체 채널과 조합되었을 때 뛰어난 성능을 보이는 것으로 보고되었다.¹²

2. Low- κ 물질 연구 현황

1) Low- κ 물질 연구 동향

반도체 산업은 트랜지스터 밀도를 극대화함으로써 집적회로(integrated circuit)의 성능을 개선해 왔다. 트랜지스터의 크기는 점점 작아졌고, 이는 금속 배선의 두께가 줄어들고 간격이 좁아지는 방향으로 발전하였다. 수많은 트랜지스터로 구성된 집적회로 내에서 각각의 트랜지스터들은 금속 배선으로 연결(interconnection)되어, 반도체 소자 내 금속 회로의 수와 복잡성을 증가시켰다. 금속 배선의 두께가 얇아지면서 금속 배선의 저항이 증가하고 금속 배선 간의 간격이 줄어들면서 라인 커패시턴스(line capacitance), 배선 간 혼선(crosstalk), 구동 전력 소모가 증가하는 문제가 대두되었다.¹³ 이러한 문제는 트랜지스터의 크기가 줄어드는 과정에서 더 심화되어, 0.18 μm 노드(node) 공정부턴 저항-커패시턴스 지연(resistance-capacitance delay, RC delay)이 트랜지스터 게이트 지연을 능가하기 시작했다.¹⁴ SiO_2 는 그 우수한 절연 특성 및 실리콘과 뛰어난 호환성 덕분에 반도체 산업에서 층간 절연막

(interlayer dielectric)으로 장기간 사용되었다. 층간 절연막은 집적회로 내의 금속층을 전기적으로 격리하는 역할을 하는 절연층으로, 금속층 사이에 단락(short)이 발생하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 층간 절연막에 low- κ 물질을 사용함으로써 라인 커패시턴스, 배선 간 혼선, 구동 전력 소모를 감소시킬 수 있다.

low- κ 물질은 기존에 사용했던 층간 절연막인 SiO₂의 유전상수인 3.9보다 작은 유전상수를 가지는 물질을 의미한다. low- κ 물질은 쌍극자 강도(dipole strength)나 쌍극자 수를 감소시켜 만들 수 있다. 이는 Si-O 결합을 보다 낮은 분극률(polarizability)의 Si-F, Si-O 결합으로 대체하거나 C-C 또는 C-H와 같은 무극성 결합을 사용하는 방법이 사용되며, organosilicate glass, fluorosilicate glass, spin-on organic polymeric dielectric 등이 해당 기술로 개발되었다.¹⁵ 또한 다공성 구조를 통해 물질의 밀도를 낮추는 연구도 함께 이루어지고 있으며 porous silicon dioxide, porous organosilicate glass 등이 그 예시이다. 이러한 low- κ 물질은 각기 다른 물성을 지니고 있으며 종류별로 서로 다른 전구체와 증착법(deposition method) 등을 통해 층간 절연막으로 사용된다. Organosilicate glass는 유전상수가 낮다는 장점이 있지만, 인장강도가 낮은 한계를 가져 이 기계적 특성을 향상하기 위한 연구가 진행되고 있다. 이와 더불어 $\kappa=1$ 인 공극(air gap)을 층간 절연막에 사용하고자 하는 연구 또한 이루어지고 있다. 이러한 low- κ 물질 개발과 동시에 해당 물질이 복잡한 집적회로 제조 공정에 적용 가능한지 확인하는 분석이 이루어져 개발한 low- κ 물질을 반도체 제조 공정에 접목하고자 하는 노력이 이루어지고 있다.

[표 2] Low- κ 물질의 종류별 물성 및 증착법¹⁴

low- κ 물질	유전상수(κ)	증착법
SiO ₂	3.9	CVD, ALD, 스퍼터링
organosilicate glass (SiCOH)	2.8 - 3.5	PECVD, 스펀코팅
fluorosilicate glass	3.3 - 3.9	PECVD, 스펀코팅
hydro silicate glass	2.5 - 3.3	PECVD, 스펀코팅
polyimides	3.0 - 4.0	스핀코팅

2) Organosilicate glass

여러 종류의 low- κ 물질 중 가장 연구가 활발하게 진행되는 물질은 organosilicate glass이다. 탄소 도핑 산화물(carbon-doped oxide)로도 알려진 이 물질은 SiO_2 구조에 탄소를 주입하여 유전율을 낮춘 물질이다. Organosilicate glass는 SiO_2 의 일부 산소 원자가 메틸기(methyl group)로 치환된 구조를 가지는데, SiO_2 내의 메틸기는 organosilicate glass의 소수성을 강화한다. 이는 매우 높은 유전율을 가지는 물 분자가 표면에 흡착되는 것을 방지하여 SiO_2 의 유전율을 낮춘다.¹⁶ Organosilicate glass는 organosilicate와 organosilane 전구체를 사용한 PECVD(plasma-enhanced chemical vapor deposition) 또는 스핀코팅을 통해 증착된다. 증착 과정 중 기공 유도 물질(porogen)을 첨가하면 물질 내에 기공을 형성하여 유전율을 추가로 낮출 수 있다.¹⁷ 스핀코팅 공정을 통해 기판 위에 유전체 막을 형성할 수 있으며, 해당 공정을 낮은 온도에서 진행하여 기공을 형성할 수 있다.

3) Fluorosilicate glass 물성 및 증착법

플루오린 도핑 산화물(fluorine-doped silicon dioxide)로도 알려진 fluorosilicate glass는 organosilicate glass와 유사하게 SiO_2 에서 산소 원자를 플루오린으로 대체함으로써 분극률을 줄여 유전상수 값을 낮춰 제작된다. Silane (SiH_4)과 tetraethyl orthosilicate (TEOS)는 SiO_2 전구체로, nitrogen trifluoride (NF_3)와 hexafluoroethane (C_2F_6)는 플루오린 전구체로 사용하여 반응로 안에서 fluorosilicate glass를 PECVD로 증착한다. 이와 더불어, 스핀코팅 공정으로도 기판 위에 fluorosilicate glass 막을 형성할 수 있다.

II. 반도체 세정

1. 건식 세정

1) 건식 세정의 필요성

웨이퍼 표면의 화학적/물리적 반응을 동반하는 팹공정에서 잔류물이 발생하며, 이러한 잔류물을 제거하는 것이 세정 공정이다. 공정에서 활용되는 반응으로부터 나오는 오염 물질과 함께 사람과 장비로부터 기인하는 오염 물질이 제품의 성능, 수율, 품질에 영향을 미치기에 세정 공정을 통한 웨이퍼 관리가 중요하다. 반도체 기술이 발전되면서 회로의 선폭이 나노미터 단위로 미세화되었고, 기존에 사용되던 습식 세정방식은 세정 용액이 미세한 패턴을 통과해 도달할 수 있는 영역의 한계가 존재한다. 이 결과, 회로 밑바닥의 물질이 제거되지 못하는 문제가 발생하였다. 또한 습식 세정에서는 세정 용액 속 불순물에 의한 오염, 순도 높은 화학 물질이 사용되는 데 따른 비용, 공정을 통해 발생하는 폐기물의 처리와 같은 문제들이 수반되었다. 이에 대한 대안으로 건식 세정 방식이 많은 관심을 받게 되었다. 건식 세정에서는 세정 용액과 같은 화학약품이 사용되지 않으며 기상 상태에서 반응을 통해 웨이퍼 표면의 유기 오염물, 금속 불순물, 자연 산화막 등의 오염물질이 제거된다. 따라서 건식 세정 방식은 나노미터 규모의 반도체 공정에서 오염물질 관리의 효율성과 안정성을 함께 향상할 수 있는 대안으로 주목받고 있다.

2) 건식 세정 방법

초기에는 기존의 습식 세정에서 사용되던 무수불산을 활용한 화학적 반응 시스템을 기상 상태에서 적용하는 방식이 논의되었고, 최근 자외선을 통한 연쇄 반응을 이용하여 웨이퍼 표면의 고분자 유기물 또는 금속 불순물을 휘발성 물질로 변환하여 제거하는 방식과 플라즈마를 이용하여 높은 선택비로 오염물질을 선별적으로 제거하는 방식이 연구되고 있다[표 3].

[표 3] 오염물질별 건식 세정 방법¹⁸

오염 물질 세정 방법	유기 오염물	금속 불순물	자연 산화막
증기 세정	무수불산/수증기	무수불산/수증기, 아이소프로필알코올	무수불산/수증기, 아세트산
자외선 세정	자외선/오존	자외선/염소	자외선/ 불산, 아세트산
플라즈마 세정	산소/수소 플라즈마	염화수소 플라즈마	암모니아/ 수소 플라즈마

(1) 증기 세정

증기 세정은 습식 세정에서 사용되던 세정 용액을 기화하여 발생하는 증기가 오염물질과 반응하여 웨이퍼 표면으로부터 분리해 내는 세정 방식이다. 기존의 습식 세정 방법과 건식 세정 방법을 결합하여 화학 물질의 사용량은 감소시키고 건식 세정의 장점이 활용될 수 있다. 일반적으로 무수불산 기체가 수증기 또는 이소프로필알코올 기체와 특정 비율로 혼합되며, 이는 질소 등의 운반 기체를 통해 장비 내로 주입되어 세정 공정이 진행된다. 이 과정에서 무수불산 기체는 규소나 산화막과 반응하여 휘발성 물질인 사불화 규소가 생성되며, 웨이퍼 표면에는 불소 반응물로 이루어진 액상 박막이 형성된다. 생성된 불소 반응물들은 표면으로부터 오염물질과 함께 증발한다. 무수불산 기체를 이용한 건식 세정 공정은 게이트 금속을 증착하기 이전 자연 산화막 또는 희생 산화막을 세정하여 실리콘 다이옥사이드의 항복 전압을 향상시키는 데 활용될 수 있다. 그러나 증기 세정을 통한 공정 이후 잔류 불소가 표면과의 반응을 통해 축적된다는 문제가 발생할 수 있다. 이러한 문제는 수소 분위기 저온 어닐링을 활용한 할로젠 원소 제거를 통해 해결할 수 있다.¹⁹

(2) 자외선 세정

오존은 자외선 환경에서 산소 분자와 산소 원자로 분해되고 유기 오염물질과 반응하여 휘발성 화합물을 생성한다. 유기 오염물질을 휘발성 화합물로 전환하여

제거하려면, 반응에 참여하는 화학 물질이 흡수할 수 있는 파장의 자외선이 사용되어야 한다. 실리콘 웨이퍼 표면에 흡착된 탄화수소 계열의 유기 오염물질이 오존과 반응하여 휘발성 물질인 이산화탄소와 수증기로 제거되는 자외선 세정이 표면을 온전한 상태로 보존하는 데 적합한 방식으로 알려져 있다.²⁰ 산소를 활용한 자외선 세정은 유기 오염물질을 효과적으로 제거하는 데 도움이 되며, 동시에 산화막을 형성하여 표면을 보호하는 이점이 있다. 염소 분위기에서 실리콘 웨이퍼를 자외선에 노출시키면 염소 기체가 분해되어 염소 라디칼이 생성된다. 라디칼은 웨이퍼 표면의 금속 불순물과 반응하며, 오염 물질이 휘발성 염화물 형태로 제거될 수 있다. 이 방법은 철과 구리 같은 금속 불순물을 제거하는 데 사용될 수 있지만, 나트륨과 같은 알칼리 금속을 제거할 수 없다는 한계가 있다. 이러한 문제를 극복하고 다양한 유형의 오염물질을 제거하기 위해 자외선 세정 기체에 대한 연구가 지속적으로 필요하다.

(3) 플라즈마 세정

플라즈마 세정은 일반적으로 웨이퍼 표면에 존재하는 감광제를 제거하는 데 활용된다. 감광제를 포함한 유기 오염물질들은 산소 기반의 플라즈마에서 생성되는 산소 원자와 반응하여 이산화 탄소와 수증기로 변환해 제거된다. 또한 III-V족 화합물 반도체 표면을 세정하기 위해 수소 플라즈마를 활용하는 방법이 연구되었고, 효과적으로 탄소 기반의 오염물질이 제거되는 것으로 밝혀졌다.²¹ 최근에는 친환경 공정 방식 개발을 위해, 지구온난화지수(global warming potential, GWP)가 낮은 이불화 산소/암모니아 플라즈마를 이용한 자연 산화막 건식 세정 방식이 연구되었다. 차세대 반도체 소재로 주목받고 있는 이차원 물질에 대해서도 수소 플라즈마를 활용한 세정 방식이 적용될 수 있어, 향후 다양한 소자에 대한 플라즈마 세정 연구가 큰 기대효과를 가져올 것으로 예상된다.

2. 습식 세정

1) 습식 세정

ULSI의 제작 과정에서는 반도체 소자의 피처 크기(feature size)가 마이크로 이하로 작기 때문에 초세정(ultraclean) 실리콘 기판을 준비하는 것이 중요해지고 있다. 이는 소자의 성능과 신뢰성, 그리고 실리콘 회로의 생산 수율이 웨이퍼 표면의 파티클과 화학적 오염원에 크게 영향을 받기 때문이다. 반도체 웨이퍼를 세정하는 방법은 습식 세정, 건식 세정이 있으며, 집적 회로는 실리콘 반도체를 사용해 제작되어 왔으므로 대부분의 세정 공정은 실리콘에 대해 개발되어 왔다.²² RCA세정 공정은 RCA(Radio Corporation of America)에서 개발한 공정이다. RCA 세정은 SC-1과 SC-2라는 두 단계를 포함한다. SC-1(Standard Clean 1)은 웨이퍼 표면을 염기성 환경에서 산화시키는 단계이고, SC-2(Standard Clean 2)는 산성 환경에서 기판 표면을 산화시키는 단계이다. RCA 세정은 유기물 오염원을 제거하거나 자연 산화막 혹은 화학적 산화막을 제거하는 공정을 포함해 변형된 형태로 사용되기도 한다.

2) 실리콘 세정

웨이퍼 표면에는 유기물, 실리콘 산화물, 파티클, 금속 등 다양한 오염원들이 존재한다. 이 중에서 유기물은 가장 먼저 제거해야 할 오염물질이다. 웨이퍼 표면에 존재하는 유기물층이 웨이퍼 표면을 소수성으로 만들어 다른 세정 용액의 젖음 특성(wetting)을 방해하기 때문이다. 자연 산화막에는 종종 무기물 오염원이 존재하며 웨이퍼 표면에 남아있는 금속은 반도체 내부로 확산하여 생산 수율 감소나 소자 신뢰성 감소를 초래하므로 제거해야 한다. 반도체를 세정하기 위해 사용하는 세정액은 제거하려는 오염원에 따라 달라지며, 이는 [표 4]에서 확인할 수 있다.

SC-1 세정 공정은 수산화암모늄(NH_4OH), 과산화수소(H_2O_2), 물(H_2O)을 1:1:5의 비율로 혼합해 대략 80 °C 온도에서 약 10분 정도 세정을 수행한다. 이 과정에서 과산화수소는 물과 산소로 분해되어 강한 산화 작용을 일으켜 유기물질이 물

[표 4] 반도체 세정 공정에서 사용되는 세정액²³

일반명	화학 물질 구성	세정 효과
RCA-1, SC-1, APM	NH ₄ OH, H ₂ O ₂ , H ₂ O	가벼운 유기물, 파티클, 금속
RCA-2, SC-2, HPM	HCl, H ₂ O ₂ , H ₂ O	중금속, 알칼리, 금속 수산화물
SPM, Piranha	H ₂ SO ₄ , H ₂ O ₂	무거운 유기물
HF, DHF	HF, H ₂ O	실리콘 산화물, 금속

- * APM (Ammonia-peroxide Mixture)
- * HPM (Hydrochloric-peroxide Mixture)
- * SPM (Sulfuric-peroxide Mixture)
- * DHF (Dilute HF)

에 쉽게 녹는 복합체를 형성하게 된다. 과산화수소의 산화 능력과 수산화암모늄의 용해 및 식각 기능을 통해 파티클을 제거하여 표면의 유기물 오염원과 금속 불순물을 동시에 제거할 수 있다. 하지만 SC-1 세정 용액은 환원 전위가 낮아 웨이퍼 표면에 금속 오염을 일으킬 수 있으므로 이를 제거하기 위해 추가적으로 SC-2 세정 공정이 필요하다. SC-2 세정 공정은 염산(HCl), 과산화수소, 물을 1:1:5의 비율로 혼합해 대략 80°C 온도에서 약 10분간 세정을 수행한다. 이 공정은 잔류하는 금속 불순물뿐 아니라 알칼리 양이온과 Al³⁺, Fe³⁺, 그리고 Mg²⁺와 같은 금속 양이온을 효과적으로 제거한다. SPM 세정은 황산(H₂SO₄), 과산화수소를 4:1의 비율로 혼합하여 대략 120 °C에서 웨이퍼 표면에 존재하는 유기 오염물을 제거한다. 이 세정은 포토레지스트와 같은 무거운 유기 오염물을 효과적으로 제거하며, 세정 후에는 기판 위에 화학적 산화막을 형성하고 웨이퍼 표면을 친수성으로 변환한다. DHF 세정은 불산(HF)과 물을 1:10~100의 비율로 혼합한 용액을 사용해 산화막 내에 포함된 금속 오염물을 효과적으로 제거한다. 그러나 실리콘보다 전기음성도가 큰 금(Au)과 같은 일부 귀금속은 실리콘으로부터 전자를 빼앗아 웨이퍼 표면에 오염된다. 이 오염물은 희석시킨 염산만으로는 제거하기 어려워 전기음성도가 큰 염산과 과산화수소가 혼합된 세정 용액으로 제거할 수 있다.

3) 화합물 반도체 세정

화합물 반도체의 세정 과정은 실리콘 반도체와 유사하게 진행되며, 이는 파티클, 산화막, 금속 등의 오염원을 제거하려는 데 목적이 있다. SiGe, GaAs, GaN, SiC와 같은 다양한 화합물 반도체의 세정은 각각 고유한 특성에 따라서 달라지며, 이를 고려해 적합한 세정 용액 개발이 진행되고 있다. SiGe 세정 과정에서는 일반적으로 사용되는 SC-1 용액에 포함된 과산화수소가 SiGe를 빠르게 산화시키기 때문에 적합하지 않다. 불산이나 질산(HNO_3)도 SiGe를 산화시키고 과도하게 식각하므로 SiGe 층 표면의 파티클을 제거하기 위한 세정 용액 개발이 필요하다. GaAs 소자 제작 과정 중에는 표면에 생성되는 자연 산화막을 제거하기 위해 습식 세정 공정이 적용되며, 이는 건식 세정 공정에 비해 표면 결함을 최소화하는데 효과적이다. GaAs 소자 제작 및 에피층 성장 대부분은 인산(H_3PO_4)과 같은 약산을 사용한 습식 세정 후 HCl을 사용한 마지막 세정 과정을 진행한다. 갈륨 기반의 반도체의 산화막은 염산과 불산 용액을 사용하여 제거한다.

4) 습식 세정의 발전 방향

습식 세정은 금속 불순물 제거에 뛰어난 효과를 보이며, 반도체 표면과 오염원 사이에 높은 선택성을 자랑한다. 또한 비용 효율이 좋고 다중 웨이퍼 배치 공정에 손쉽게 적용될 수 있다. 그러나 습식 세정은 rinsing과 drying 과정이 필요하며, 습식 세정만으로는 오염 물질을 완벽하게 제거하지 못하는 경우가 점차 늘고 있다. 반도체 소자 구조의 종횡비(aspect ratio)가 증가함에 따라 트렌치(trench)나 비아홀(via hole)의 바닥까지 완전히 세정하는 데 어려움이 있어 다른 세정 방식과 결합하여 사용되는 경우가 많다. 더불어 습식 세정에서 주로 사용하는 과산화수소 대신 오존을 사용함으로써 화학 폐기물 양을 줄이는 방식으로 발전하고 있다.

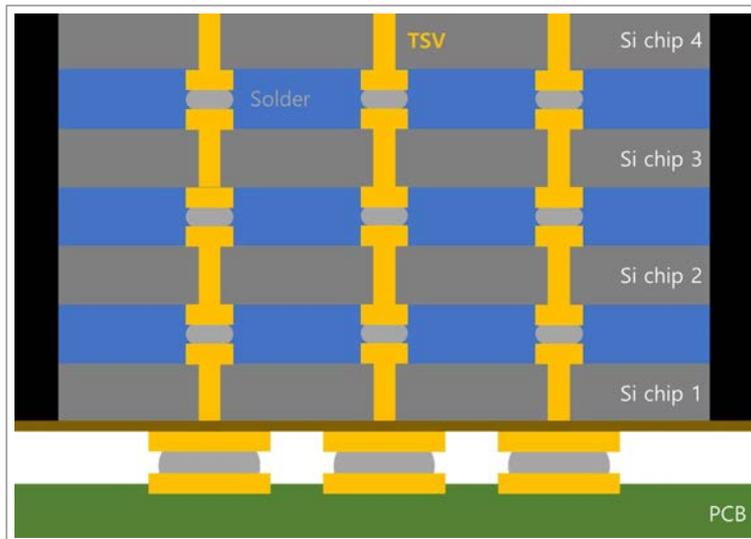
Ⅲ. 반도체 후공정 기술

반도체 시장이 모바일 제품을 넘어 인공지능, 자율주행, 대용량 서버와 같은 고성능 제품 중심으로 확대됨에 따라, 이를 구현하기 위한 반도체 공정 기술의 난이도가 더욱 높아지고 있다. 과거에는 무어의 법칙에 따라 동일 면적의 웨이퍼 위에 트랜지스터의 집적도를 높이는 방향으로 제품 개발이 이루어졌지만, 현재는 이와 같은 방식만으로는 고성능 반도체 제작이 한계에 부딪혔다. 그 한계를 뛰어넘기 위한 돌파구로 가장 주목받고 있는 반도체 공정 분야가 패키징, 즉 후공정 기술이다. 패키징은 전공정에서 생산된 웨이퍼를 칩 단위로 자르거나 웨이퍼 단위 그대로 기판에 접합하고 연결하는 공정 기술이다. 궁극적으로는 하나의 패키지 안에 다수의 칩을 연결하여 단일 칩의 성능 한계를 뛰어넘는 솔루션을 제공한다. 정해진 패키지 규격 안에서 다수의 칩을 어떻게 배치하고 연결하는지에 따라 매우 다양한 구조가 가능하며, 각 구조에 따라 제품의 성능 역시 달라진다. 신호 전달, 방열 관리, 충격 보호 측면에서 가장 우수하고 최적화된 구조로 고성능 반도체를 구현하는 것이 패키징 기술의 핵심이다. 과거에는 와이어 접합 기술이나 플립 칩 접합 기술을 이용하여 기판에 칩을 연결하는 방식으로 패키징이 진행됐다. 하지만 이러한 기술들은 패키지 구성에서 많은 공간을 필요로하여 칩의 집적도 측면에서 한계가 있다. 또한 와이어의 경우, 전기적 신호를 전달하는 채널의 길이가 길어져 신호 처리 속도나 전력 소비 측면에서 성능이 우수하지 않다. 현대의 고성능 반도체 제품들은 더욱 향상된 연산 능력과 높은 에너지 효율성을 요구하기 때문에, 이에 대응하기 위한 최신 패키지 기술 동향들이 아래와 같이 관측된다.

1) 3차원 패키징

고성능 반도체 제품을 구현하기 위해서는 고밀도 패키징 솔루션이 필요하다. 따라서 최신 패키징 기술에서는 칩을 2차원으로 배치하고 연결하는 방식에서 벗어나, 칩을 3차원으로 집적하는 방식을 채택하고 있다. 2차원 평면 구조에서는 칩 사이를 단순히 와이어를 이용하여 연결하는 방식이 선호됐지만, 3차원 적층 구조에서는 칩의 아랫면과 윗면을 서로 연결하기 위해 칩을 수직으로 관통하는 채널

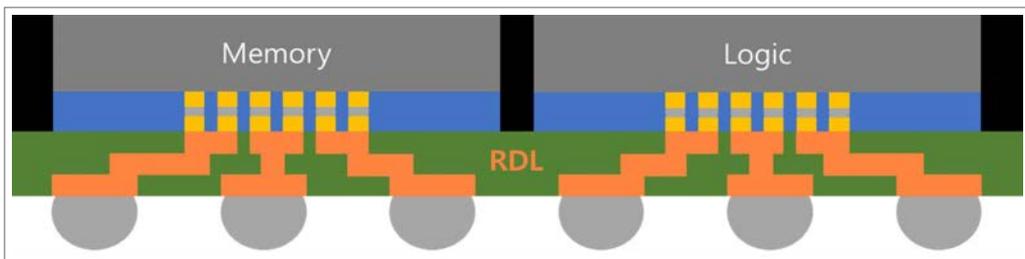
이 형성되어야 한다. 이를 TSV (through silicon via) 기술이라 부르며, 실리콘 웨이퍼에 수직 방향으로 비아를 형성하고 구리 성분으로 채운다. TSV는 와이어 대비 훨씬 짧은 채널 길이를 지니기 때문에, 신호 전달 속도나 전력 소비 측면에서 월등히 우수한 성능을 보여준다. 또한 수직 방향으로 훨씬 많은 수의 입출력 단자를 형성하거나 다수의 칩을 지속적으로 쌓을 수 있기 때문에 메모리 성능이 대폭적으로 향상된다. TSV 기술은 HBM (high-bandwidth memory) 또는 DDR5와 같은 최신 메모리 제품에 이미 상용화되어 적용 중이다. 하지만 칩을 여러 개 쌓는 만큼 공정 난이도가 높고 다양한 난제가 존재한다. 정해진 패키지 규격안에서 칩을 더 많이 쌓기 위해서는 칩을 더욱 얇게 갈아야 한다. 얇아진 칩은 기계적 강도가 감소하기 때문에, 칩을 안전하게 운반하고 제어할 수 있는 기술이 개발되어야 한다. 또한 반도체의 성능이 향상된 만큼 동작 중에 많은 열이 발생하는데, 3차원 적층 구조는 열이 외부로 방출되는데 취약하다. 칩과 칩 사이 전극들은 솔더를 통해 접합되고 그 사이의 빈 공간들은 접착성을 지니는 유기물로 채워진다. 유기물 영역은 열전도도가 상대적으로 낮기 때문에 외부로 열이 방출되는 것을 제한한다. 따라서 미래에는 방열 성능을 개선하기 위해 칩과 칩 사이를 유기물과 같은 중간 매개물 없이 직접적으로 접합하는 기술들이 적용될 것으로 예상된다.



[그림 1] 3차원 패키징 모식도

2) RDL (re-distribution layer)

최신 패키지 제품들은 고성능을 위해 입출력 단자 수가 증가함과 동시에 칩의 사이즈는 감소하는 추세이다. 칩의 입출력 단자들은 패키지 기판과 솔더를 이용하여 접합되는데, 그 수가 증가함에 따라 솔더 접합 사이의 간격이 수십 마이크로미터 이내로 감소한다. 솔더 접합 사이의 간격이 줄어들게 되면, 이웃한 솔더 사이가 서로 분리되지 않고 연결되는 합선 문제가 발생할 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 도입된 기술이 RDL이다. RDL은 칩 내부에서는 좁은 간격으로 형성된 입출력 단자들이 패키지 기판과 접합할 때는 보다 넓은 간격으로 배치될 수 있도록 돕는 일종의 재-배선 층이다. RDL 기술을 통해 고성능을 위한 입출력 단자가 증가된 환경에서도 솔더 접합 사이의 합선을 방지할 수 있다. 또한 칩의 사이즈가 지속적으로 감소하여도 표준화된 솔더 볼 레이아웃을 사용할 수 있다. 메모리와 로직 등 다수의 칩을 RDL을 매개로 하여 연결하는 것도 가능하다. 일반적으로 RDL이 실리콘 내부에 형성된 것이 Si interposer 기술이며, FOWLP (fan out wafer level package) 기술에서는 RDL을 실리콘보다 더 얇은 유기물 층에 주로 형성한다. RDL을 형성하는 과정에서 다수의 공정이 추가되기 때문에 공정 복잡도 역시 증가하는데, 보다 적은 수의 공정을 통해 효율적으로 안정적인 RDL을 형성하는 것이 핵심이다. 또한 RDL을 통해 다수의 이종 물질들이 접합되는 만큼, 열 팽창률 차이에 기인한 스트레스를 효과적으로 제어하는 방안이 마련되어야 한다.



[그림 2] RDL 기술 모식도

IV. 식각

1. 건식 식각

1) 건식 식각의 개요

(1) 건식 식각과 습식 식각

식각 공정은 크게 액체상의 식각액, 식각 대상 간의 반응을 이용한 습식 식각과 기체상의 식각 가스를 플라즈마화 한 뒤, 플라즈마 내부에 존재하는 활성종 입자(active species)와 표면의 상호작용을 통해 표면을 식각하는 건식 식각으로 나뉜다. 일반적으로 습식 식각은 화학반응을 이용하므로 식각이 수직 방향뿐만 아니라 수평 방향으로도 진행되는 언더컷(undercut) 현상이 발생한다.²⁴ 최근의 공정은 수 나노미터 스케일의 초소형, 초고밀도 패턴을 구현하여야 하므로 이러한 언더컷 현상을 제어하기 힘든 습식 식각은 고집적 회로의 제작에 불리하다. 따라서 최근에는 좁은 선폭의 패턴을 구현하기 위해 수평 방향의 식각 속도를 제어할 수 있는 건식 식각이 선호된다.

(2) 건식 식각

건식 식각은 플라즈마 내부의 활성종 입자와 표면의 접촉에 의해 이루어진다. 체임버 내부의 전기장으로 인해 표면의 수직 방향으로 가속된 이온의 표면 상으로의 충돌(ion milling)에 의해 발생하는 원자 간 결합의 약화 혹은 파괴, 그리고 높은 반응성을 지닌 라디칼과 표면의 반응 등을 활용하여 공정이 진행된다. 앞서 말한 두 종류의 요소를 조합한 식각 장비를 reactive ion etcher(RIE)라 일컫는다.²⁵ 일반적으로 건식 식각에는 F, Cl 등의 할로젠 계열 원소가 포함된 화합물을 사용하며 선택도, 반응 속도, 등방성, 균일도 등을 제어하기 위해 O₂, H₂, Ar 등의 화합물을 혼합하여 사용하기도 한다. 할로젠 계열의 원소가 포함된 화합물을 사용하는 이유는 반응성이 높아 다양한 물질과 반응을 일으키며, 반도체 재료로 사용되는 물질과 쉽게 반응하기 때문이다. 또한 반응 후 생성된 할로젠 화합물은 일반적으

로 증기압력이 높아 빠르게 휘발되므로 공정 중 표면에서 쉽게 제거된다.²⁶

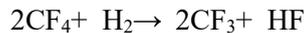
2) Si 및 화합물 반도체의 건식 식각

(1) Si 식각의 개요

일반적으로 Si를 식각하기 위해 CF_4 , SF_6 , NF_3 , Cl_2 , BCl_3 , HBr , Br_2 등의 할로젠족 화합물을 사용한다.²⁷ 플루오린은 반응성이 굉장히 높아, 플루오린 라디칼에 의한 화학적 식각이 지배적으로 일어나며, H_2 등의 가스와 혼합하지 않는 경우 언더컷 현상이 크게 발생할 수 있어, 단독으로 사용하는 경우 좁은 선폴을 구현하기에 상대적으로 부적합할 수 있다. 염소의 경우 플루오린에 비해 낮은 반응성을 가지며 $SiCl_4$ 의 끓는점이 SiF_4 에 비해 높아 수직 방향으로의 식각이 더 지배적으로 나타난다.²⁸ $SiBr_4$ 의 끓는점은 SiF_4 나 $SiCl_4$ 보다 높고, 실리콘과의 반응성 또한 낮아 비등방성 식각을 구현하기는 좋으나 식각 속도가 느리다는 단점이 존재한다. 따라서 HBr 혹은 Br_2 을 이용한 식각보다는 Cl_2/HBr 의 혼합 기체를 사용하여 식각 속도, 등방성, 선폴도 등을 제어하여 공정을 진행하는 경우가 많다.²⁹

(2) 식각 보조 가스

Si를 식각할 때, 보조 가스로 H_2 , O_2 , N_2 , Ar , He 등의 기체를 같이 주입하는 경우가 많다. 이러한 보조 가스는 식각 속도, 식각 형상, 등방성 등을 조절하기 위해 사용된다. 공정 시 H_2 를 주입하는 경우, CF_4/H_2 등의 형태로 주입되는 경우가 많다.



수소는 반응기 내 플루오린과 반응하여 휘발성의 HF를 생성한다. HF가 생성됨에 따라 반응기 내 플루오린 라디칼의 농도가 감소하게 되는데, 그 결과 플루오린에 의한 화학적 식각의 영향력이 감소하게 된다. 따라서 수평 방향의 식각 속도가 감소하게 되며 비등방성 식각에 더 가까운 식각 형상을 얻을 수 있다.³⁰ 산소는 반응기 내 탄소와 반응하여 CO를 형성하며, 반응기 내 플루오린 라디칼의 농도를

증가시키며 화학적 반응 속도를 증가시킨다.³¹ N₂ 및 Ar과 같은 화학종은 체임버 내부의 플라즈마 농도와 균일도를 높여 식각 후 표면의 균일도를 개선하고 플라즈마를 유지하는 데 기여한다.

(3) GaAs 건식 식각

일반적으로 염소 계열의 가스가 사용된다. 플루오린계 식각 가스를 사용한 식각도 가능하나, GaF₃의 경우 녹는점은 800 °C, 끓는점은 1000 °C에 달하여 식각 속도가 일반적으로 염소 계열의 가스를 사용하는 경우보다 낮다. GaCl₃의 경우 녹는점은 78 °C 끓는점이 약 201 °C로 GaF₃보다 낮아, 더 쉽게 제거된다. 따라서 GaAs를 식각하는 경우 BCl₃, Cl₂와 같은 염소계 기체를 식각 가스로 주로 사용한다.³²

(4) SiC 및 GaN 건식 식각

일반적으로 Si과 SiC의 식각에는 유사한 식각 가스가 사용된다. 그러나 Si과 반응한 이후SiC의 탄소가 잔류하기 때문에, 이를 제거하기 위해 산소를 혼합하는 경우가 많다. 식각 가스로 CF₄/O₂를 사용하는 경우 표면에 탄소층이 코팅되는 현상이 나타난다는 문제가 있어, SF₆/O₂를 사용한 식각 공정이 주로 보고되고 있으나 SF₆의 경우 Global Warming Potential가 23,900으로 CF₄(6,500), C₂F₆(12,200)과 같은 플루오린계 식각 가스에 비해 크게 높다는 문제가 존재하여 SF₆의 대체재의 연구가 필요하다.³³ GaN는 불산 등을 이용한 습식 식각 시, 수백 Å/min 수준의 낮은 식각 속도를 보여 건식 식각이 주된 식각법으로 채택되고 있다.³⁴ 현재 Cl₂, BCl₃, HBr, CHF₃, CCl₂F₂ 등의 할로젠계 가스를 사용한 GaN 건식 식각이 보고되었다. GaAs의 식각과 같이 할로젠화 갈륨의 물성 차이로 플루오린 계열의 가스보다 염소 계열의 가스에 의한 식각이 더 효율적인 것으로 알려져 있다.³⁵

2. 환경친화적 건식 식각 공정(low-GWP 건식 식각 공정)

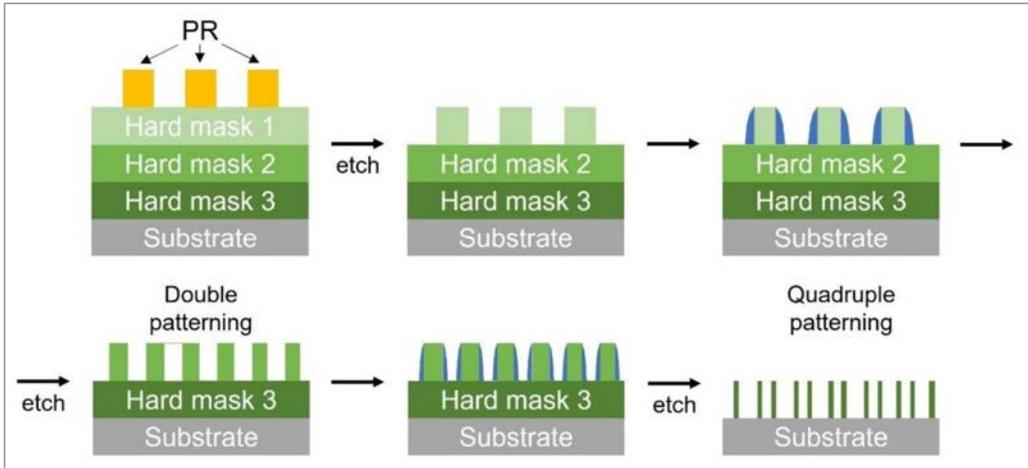
1) 반도체 공정과 지구온난화

지구의 온실효과는 빛 에너지가 대기권을 통과하는 과정에서 기체에 흡수되거나 복사된 에너지가 축적되며 발생하는데, 특히 CO₂, CH₄, N₂O, SF₆, Perfluorocarbon (PFC)를 비롯한 여러 온실가스의 누적 발생량이 증가하면서 최근 지구온난화 현상이 가속화되고 있다. 이에 대응하기 위해 맺어진 유엔 기후변화협약을 시작으로 교토의정서 등의 발효와 동시에 6대 온실가스(CO₂, CH₄, N₂O, Hydrofluorocarbon (HFC), PFC, SF₆)를 지정하여 각 국가별로 감축 목표를 설정하고 이를 이행하는 과정에 있다. 특히 반도체/디스플레이 등의 제조에 사용되는 광범위한 건식 식각 공정에서는 PFC 가스가 주로 사용되고 있는데, PFC 가스(CF₄, C₄F₈ 등)는 화학적으로 안정하여 대기 중 평균 체류시간이 길고 GWP가 CO₂ 대비 6,500배 이상 높기 때문에 적은 배출량으로도 온실효과에 큰 영향을 미칠 수 있다. 반도체협회 회원사들은 2020년까지 PFC 가스의 발생량을 대폭 감축하는 협의를 진행하였으나, 2010년대 중반 이후 반도체 소자의 고집적화를 위해 여러 차례의 식각을 동반하는 미세공정 및 multiple patterning 공정의 진행 빈도가 높아지면서 PFC 가스의 소모/배출량이 다시 늘어나고 있다.

PFC 가스를 이용한 건식 식각 공정은 현대 반도체 미세공정에 필수불가결하므로, 에너지효율 개선, PFC 가스 사용량 저감, 공정 후 PFC 가스 분해/분리/회수 기술 등을 적용하여 배출량을 낮추고 있지만 GWP가 높은 온실가스가 대기 중으로 배출되는 것을 막을 수 없다. 따라서 PFC 가스를 대체할 수 있는 새로운 전구체/가스 이용과 식각 공정 개발 또한 요구되고 있다.

2) PFC 가스 처리 공정

PFC 가스 분해는 크게 플라즈마 분해, 촉매 분해, 열 소각, 전기적 환원, 극저온 포집, 증류막 분리 등을 이용한다. 상용 공정에서 주로 이용되는 것은 열 소각(burn-wet type) 인데, 연료를 주입하여 고온에서 PFC 가스를 연소시킨 후 부산물



[그림 3] Multiple patterning 미세공정의 식각/증착 예시

로 생성되는 불산을 wet scrubber로 처리하는 방식이다. 효율이 높은 방법은 고온 플라즈마를 이용하여 분해하는 방법인데, 아크 플라즈마에 의해 플라즈마 반응기에서 PFC 가스를 분해하고, 재결합 방지를 위해 반응수를 주입하여 분해물과 반응수의 반응으로 불산을 생성시켜 wet scrubber에서 분리하여 배출한다. 촉매 처리법은 PFC 분해 반응의 활성화에너지를 낮추어 상대적으로 낮은 온도에서 분리가 가능하다. 그러나 이 방법들은 불화가스가 높은 단위 배출량 대비 낮은 농도로 생성되기 때문에 처리공정 및 장치에 과부하가 걸려 에너지 소비가 높고, 장비 대형화 및 고비용을 동반하는 단점이 있다. 분리막을 이용한 PFC 가스 농축 기술은 진공 펌프나 분리장치를 이용하여 불화가스를 회수하고, 이 가스를 고분자 흡착식 혹은 중공사형 분리막에 통과시켜 분리한다.

3) PFC 대체 가스 개발

HydrofluoroEther 계열, Perfluoroalkyl, Heptafluoropropane 등 식각용 대체가스 개발 및 식각공정 개선에 대한 연구가 꾸준히 수행되고 있다. 상온에서 액상 상태인 Fluoro-Ether 및 Fluoro-Alcohol 류의 전구체를 이용하여 액상에서 쉽게 회수 가능한 low-GWP 식각가스 도입 연구 역시 활발히 진행되고 있다. 대체 PFC 가스 개발 연구에서는 유전체에 대한 높은 식각 선택도와 하부 채널에 발생하는 결함

의 최소화, charge trap 발생 여부 등을 통제하는 것 역시 중요하다. 유전체에 대한 플라즈마 식각은 하부 기판에도 예상치 못한 손상을 유발할 수 있기 때문에, 새로운 전구체 및 식각가스 도입 시 식각 이후 유전체 및 하부 채널의 물성이 유지되는지 확인해야 한다. 일반적으로 게이트 전극이 플라즈마에 노출되면 charge가 유도되며, 이 charge는 기판으로부터 유전체 층에 주입되는 trap을 생성하기 때문에 문턱 전압의 원치 않는 이동을 유발할 수 있다. 또한 플라즈마는 유전체 및 하부 채널의 격자에 결정 결함을 생성시킬 수 있기 때문에 전기적 측정을 통해 최적화 과정이 필요하다. 이러한 trap 및 결함의 발생은 일반적인 current-voltage 측정 및 capacitance-voltage 측정을 통해 계산될 수 있으며, 누설 전류 및 oxide capacitance 분석으로 최적화를 진행할 수 있다.³⁶ Low-GWP를 가진 PFC 및 HFC 대체 가스의 개발은 현대 반도체 산업에 있어서 필수적인 요소이며, 상용 PFC 가스에 대해서도 분리 및 분해/포집 기술의 중요성이 증대되고 있다. 온실가스 배출량 관리 및 감축 목표를 달성하기 위해 low-GWP 가스 개발이 시급해지고 있으며, 현대 반도체 산업의 극미세공정의 사용 빈도가 늘어남에 따라 식각 공정 최적화 및 가스/전구체 회수 및 분리 역시 연구 중점이 되고 있다. 대체 가스 개발 및 기존 가스 최적화 기술의 상호 보완적인 연구개발이 중장기적인 온실가스 저감 목표 달성을 위해 필수적이다.

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 서울대학교 화학생물공학부 반도체 공정 및 분석 연구실 학생들에게 감사를 전한다.

참고문헌

- (1) Robertson, J. High Dielectric Constant Oxides. *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **2004**, 28(3), 265-291.
- (2) Jones, A. C.; Aspinall, H. C.; Chalker, P. R.; Potter, R. J.; Kukli, K.; Rahtu,

- A.; Ritala, M.; Leskelä, M. Some Recent Developments in the MOCVD and ALD of High- κ Dielectric Oxides. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*(21), 3101-3112.
- (3) Parsons, G. N.; George, S. M.; Knez, M. Progress and Future Directions for Atomic Layer Deposition and ALD-Based Chemistry. *MRS Bull.* **2011**, *36*(11), 865-871.
- (4) Li, W.; Brubaker, M. D.; Spann, B. T.; Bertness, K. A.; Fay, P. GaN Nanowire MOSFET with Near-Ideal Subthreshold Slope. *IEEE Electron Device Lett.* **2018**, *39*(2), 184-187.
- (5) Tadjer, M. J.; Mahadik, N. A.; Wheeler, V. D.; Glaser, E. R.; Ruppalt, L.; Koehler, A. D.; Hobart, K. D.; Eddy, C. R.; Kub, F. J. Editors' Choice Communication-A (001) β -Ga₂O₃ MOSFET with +2.9 V Threshold Voltage and HfO₂ Gate Dielectric. *ECS J. Solid State Sci. Technol.* **2016**, *5*(9), P468-P470.
- (6) Dorow, C. J.; Penumatcha, A.; Kitamura, A.; Rogan, C.; O'Brien, K. P.; Lee, S.; Ramamurthy, R.; Cheng, C. Y.; Maxey, K.; Zhong, T.; Tronic, T.; Holybee, B.; Richards, J.; Oni, A.; Lin, C. C.; Naylor, C. H.; Arefin, N.; Metz, M.; Bristol, R.; Clendenning, S. B.; Avci, U. Gate Length Scaling beyond Si: Mono-Layer 2D Channel FETs Robust to Short Channel Effects. *Tech. Dig. - Int. Electron Devices Meet. IEDM* **2022**, *2022-December*, 751-754.
- (7) Lin, Y. C.; Lin, C. M.; Chen, H. Y.; Vaziri, S.; Bao, X.; Woon, W. Y.; Wang, H.; Liao, S. S. Dielectric Material Technologies for 2-D Semiconductor Transistor Scaling. *IEEE Trans. Electron Devices* **2023**, *70*(4), 1454-1473.
- (8) Liu, K.; Jin, B.; Han, W.; Chen, X.; Gong, P.; Huang, L.; Zhao, Y.; Li, L.; Yang, S.; Hu, X.; Duan, J.; Liu, L.; Wang, F.; Zhuge, F.; Zhai, T. A Wafer-Scale van Der Waals Dielectric Made from an Inorganic Molecular Crystal Film. *Nat. Electron.* **2021**, *4*(12), 906-913.
- (9) Illarionov, Y. Y.; Banskchikov, A. G.; Polyushkin, D. K.; Wachter, S.; Knobloch, T.; Thesberg, M.; Mennel, L.; Paur, M.; Stöger-Pollach, M.; Steiger-Thirsfeld, A.; Vexler, M. I.; Walzl, M.; Sokolov, N. S.; Mueller, T.; Grasser, T. Ultrathin

- Calcium Fluoride Insulators for Two-Dimensional Field-Effect Transistors. *Nat. Electron.* **2019**, 2(6), 230-235.
- (10) Yang, S.; Liu, K.; Xu, Y.; Liu, L.; Li, H.; Zhai, T. Gate Dielectrics Integration for 2D Electronics: Challenges, Advances, and Outlook. *Adv. Mater.* **2023**, 35(18), 1-23.
- (11) Huang, J. K.; Wan, Y.; Shi, J.; Zhang, J.; Wang, Z.; Wang, W.; Yang, N.; Liu, Y.; Lin, C. H.; Guan, X.; Hu, L.; Yang, Z. L.; Huang, B. C.; Chiu, Y. P.; Yang, J.; Tung, V.; Wang, D.; Kalantar-Zadeh, K.; Wu, T.; Zu, X.; Qiao, L.; Li, L. J.; Li, S. High- κ Perovskite Membranes as Insulators for Two-Dimensional Transistors. *Nature* **2022**, 605(7909), 262-267.
- (12) Zhang, C.; Tu, T.; Wang, J.; Zhu, Y.; Tan, C.; Chen, L.; Wu, M.; Zhu, R.; Liu, Y.; Fu, H.; Yu, J.; Zhang, Y.; Cong, X.; Zhou, X.; Zhao, J.; Li, T.; Liao, Z.; Wu, X.; Lai, K.; Yan, B.; Gao, P.; Huang, Q.; Xu, H.; Hu, H.; Liu, H.; Yin, J.; Peng, H. Single-Crystalline van Der Waals Layered Dielectric with High Dielectric Constant. *Nat. Mater.* **2023**, 22.
- (13) Volksen, W.; Miller, R. D.; Dubois, G. Low Dielectric Constant Materials. *Chem. Rev.* **2010**, 110(1), 56-110.
- (14) Martin, S. J.; Godschalx, J. P.; Mills, M. E.; Shaffer, E. O.; Townsend, P. H. Development of a Low-Dielectric-Constant Polymer for the Fabrication of Integrated Circuit Interconnect. *Adv. Mater.* **2000**, 12(23), 1769-1778.
- (15) Shamiryman, D.; Abell, T.; Iacopi, F.; Maex, K. Low-k Dielectric Materials. *Mater. Today* **2004**, 7(1), 34-39.
- (16) Rasadujjaman, M.; Wang, X.; Wang, Y.; Zhang, J.; Arkhincheev, V. E.; Baklanov, M. R. Analytical Study of Porous Organosilicate Glass Films Prepared from Mixtures of 1,3,5- and 1,3-Alkoxysilylbenzenes. *Materials* **2021**, 14(8).
- (17) Liu, C.; Qi, Q.; Seregin, D. S.; Vishnevskiy, A. S.; Wang, Y.; Wei, S.; Zhang, J.; Vorotilov, K. A.; Dultsev, F. N.; Baklanov, M. R. Effect of Terminal Methyl Groups Concentration on Properties of Organosilicate Glass Low Dielectric

- Constant Films. *Jpn. J. Appl. Phys.* **2018**, 57(7).
- (18) Hattori, T. Dry Cleaning. Ultraclean Surface Processing of Silicon Wafers. Heidelberg. **1998**. 514-557.
- (19) Saito, Y.; Yoshida, A. A Simple Process for Removing Residual Fluorine and Chlorine on Silicon Surface by Low Temperature Annealing in Hydrogen Ambient. *J. Electrochem. Soc.* **1992**, 139(12), L115-L117.
- (20) Choi, K.; Ghosh, S.; Lim, J.; Lee, C. M. Removal Efficiency of Organic Contaminants on Si Wafer by Dry Cleaning Using UV/O₃ and ECR Plasma. *Appl. Surf. Sci.* **2003**. 206, 355-364.
- (21) Marchiori, C.; Webb, D. J.; Rossel, C.; Richter, M.; Sousa, M.; Gerl, C.; Germann, R.; Andersson, C.; Fompeyrine, J. H Plasma Cleaning and A-Si Passivation of GaAs for Surface Channel Device Applications. *J. Appl. Phys.* **2009**, 106(11).
- (22) Reinhardt, Karen.; Kern, W. Handbook of Semiconductor Wafer Cleaning Technology. William Andrew. **2008**.
- (23) Reinhardt, Karen.; Reidy, R. J. Handbook of Cleaning for Semiconductor Manufacturing. Scrivener Publishing, **2010**.
- (24) Arana, L. R.; De Mas, N.; Schmidt, R.; Franz, A. J.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. Isotropic Etching of Silicon in Fluorine Gas for MEMS Micromachining. *J. Micromech. Microeng.* **2007**, 17(2), 384-392.
- (25) Schwartz, G. C.; Schaible, P. M. Reactive Ion Etching of Silicon. *J. Vac. Sci. Technol.* **1979**, 16(2), 410-413.
- (26) Karouta, F. A Practical Approach to Reactive Ion Etching. *J. Phys. D. Appl. Phys.* **2014**, 47(23), 233501.
- (27) Tachi, S.; Miyake, K.; Tokuyama, T. Chemical and Physical Roles of Individual Reactive Ions in Si Dry Etching. *Jpn. J. Appl. Phys.* **1982**, 21(S1), 141.
- (28) Pogge, H. B.; Bondur, J. A.; Burkhardt, P. J. Reactive Ion Etching of Silicon with Cl₂/Ar(1). *J. Electrochem. Soc.* **1983**, 130(7), 1592-1597.
- (29) Jansen, H.; Gardeniers, H.; De Boer, M.; Elwenspoek, M.; Fluitman, J. A Survey

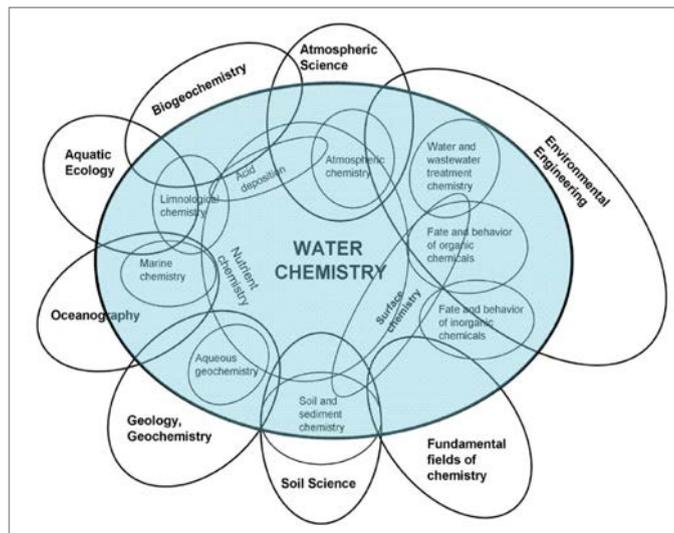
- on the Reactive Ion Etching of Silicon in Microtechnology. *J. Mat. Chem.* **1996**, 6, 3101-3112.
- (30) Mu, X. C.; Fonash, S. J.; Rohatgi, A.; Rieger, J. Comparison of the Damage and Contamination Produced by CF₄ and CF₄/H₂ Reactive Ion Etching: The Role of Hydrogen. *Appl. Phys. Lett.* **1986**, 48(17), 1147-1149.
- (31) Mogab, C. J.; Adams, A. C.; Flamm, D. L. Plasma Etching of Si and SiO₂ - The Effect of Oxygen Additions to CF₄ Plasmas. *J. Appl. Phys.* **1978**, 49(7), 3796-3803.
- (32) Pang, S. W.; Lincoln, G. A.; McClelland, R. W.; DeGraff, P. D.; Geis, M. W.; Piacentini, W. J. Effects of Dry Etching on GaAs. *J. Vac. Sci. Technol. B.* **1983**, 1(4), 1334-1337.
- (33) 공성민. C(2)F₆/O(2) 유도결합플라즈마(ICP)를 이용한 SiC 건식식각에 관한 연구 (국내석사학위논문). *전남대학교대학원*. **2001**.
- (34) 안상우. 갈륨나이트라이드 식각 기술 개발 (국내석사학위논문). *한양대학교*. **2013**.
- (35) Pearton, S. J.; Shul, R. J.; Ren, F. A Review of Dry Etching of GaN and Related Materials. *Mrs. Internet J. Nitride Semicond. Res.* **2000**.
- (36) Nojiri, K. Dry Etching Technology for Semiconductors. *Springer International Publishing*, **2015**.

제30장 수질화학의 동향과 전망

이창하* · 윤제용*

I. 수질화학의 개요

수질화학(water chemistry)은 물 속에 존재하는 화학물질들(용존 혹은 입자성 물질들)의 화학적 거동에 관한 학문 분야이다. 수질화학에서의 물은 지표수, 지하수, 해수 등의 자연수뿐만 아니라, 인공적으로 발생하거나 제조되는 하·폐수, 수돗물, 산업용수 등도 포함한다. 수질화학에서 다루는 화학물질들은 자연적으로 존재하는 영양염류들(nutrients)과 인류 활동으로 발생하는 수질오염물질들(water pollutants)을 광범위하게 아우른다. 따라서, 수질화학에서 다루는 세부 학문 분야들은 매우 다양하고, 자연과학과 공학을 넘나드는 여러 학문 분야들과 복잡하게 연계되어 있다[그림 1].



[그림 1] 수질화학의 세부 및 연관 학문 분야¹⁾

* 서울대학교 교수

수질화학은 지난 한 세기 동안 끊임없이 변화하고 발전해왔다. 수질화학의 기원은 해양학(oceanography)이나 호소학(limnology), 지구화학(geochemistry)과 같은 자연과학 분야에서 이루어진 수계 자연 유·무기물질들의 화학적 거동에 관한 연구들이었다.^{2,4} 주로 자연수 내 포함되어 있는 영양염류들의 발생원과 화학적 거동, 그리고 이들이 수생태계에 미치는 영향 등에 관하여 연구되었다. 그러나, 인구 증가와 산업발전으로 인해 20세기 중반 이후부터 수질오염이 심각한 사회문제로 대두되면서, 수질오염 이슈들이 수질화학의 발전과 변화를 주도적으로 이끌게 되었다.¹ 시대에 따라 다양한 수질오염물질들(호소의 부영양화를 일으키는 질소 및 인계 오염물질, 중금속, 잔류성 유기오염물질, 소독부산물, 미량유기오염물질, 미세플라스틱 등)에 관한 이슈들이 끊이지 않았고, 이들의 자연수계에서의 거동에 관한 광범위한 연구들이 수행되었다. 또한, 수질오염물질들의 처리 기술에 관한 연구들도 수질화학의 중요한 분야로 자리 잡게 되었는데, 이는 수질오염물질의 제거를 위해 적용되는 기술들의 상당수가 화학적 처리 기술에 기반을 두고 있기 때문이다. 즉, 환경공학(environmental engineering), 특히 수처리공학(water and wastewater engineering)에서의 화학이 수질화학의 주요 세부 학문 분야로 발전하게 된 것이다.⁵ 수질화학의 학문적 변화와 발전은 현재진행형이며 미래의 수질오염 이슈들과 수처리 기술의 발전에 따라 그 방향이 결정될 것이다.

II. 수질화학의 연구동향

앞서 설명하였듯이 수질화학은 자연과학과 공학을 아우르는 광범위한 학문 분야이므로 수질화학의 모든 세부 및 연관 분야에서의 연구동향을 정리하는 것은 한계가 있다. 따라서, 이 글에서는 수질오염물질(주로 유기오염물질)의 거동과 처리에 관한 화학에 중점을 두고 수질화학의 연구동향을 서술하고자 한다. 자연수에서 수질오염물질들의 화학적 거동과 화학반응에 기반을 둔 수처리 기술에 관하여 정리하였다.

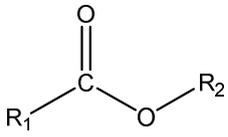
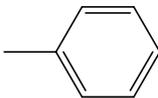
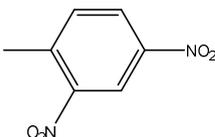
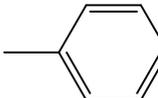
1. 자연수계 오염물질의 화학적 거동

수계에 유출된 화학물질들은 전지구적 물 순환(hydrologic cycle)의 경로를 따라 이동하면서 물리·화학·생물학적 변화를 겪으면서 대기나 토양 등 다른 환경 매체들로 전이되기도 한다. 수질오염물질들은 자연계에서 일어나는 다양한 화학반응들에 의해 변형되고 분해된다. 수질오염물질들이 겪는 대표적인 화학반응들로는 자발적인 가수분해반응이나 화학적 혹은 생물학적 기작에 의한 산화·환원반응, 태양광에 의한 광화학반응이 있다.

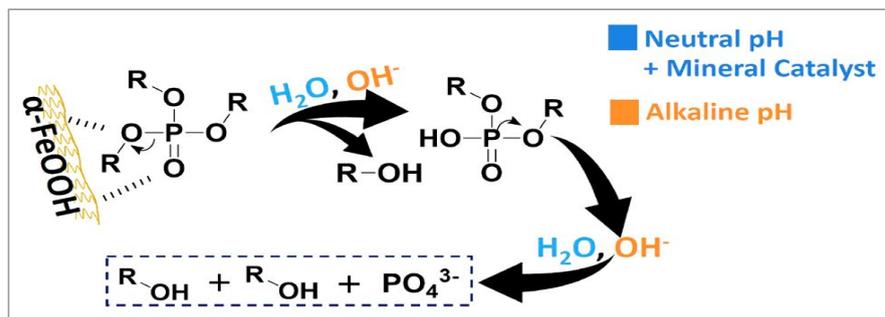
1) 가수분해

가수분해반응은 수질오염물질들이 겪는 가장 기본적인 화학반응이다. 유기오염물질들의 가수분해반응은 주로 물 분자 혹은 수중에 존재하는 음이온들에 의한 친핵성 치환(nucleophilic substitution)반응이며 일부 염기에 의한 제거(elimination)반응을 포함한다. 많은 수질오염물질들이 폴리할로겐화 탄화수소(polyhalogenated hydrocarbons)나 카르복실산 유도체(carboxylic acid derivatives)의 구조를 포함하고 있고, 이들은 친핵성 치환반응을 통해 가수분해된다. 폴리할로겐화 탄화수소의 경우 가수분해를 통해 탈할로겐화(dehalogenation)되면서 유해성이 감소하고, 에스테르와 아미드 화합물들은 친핵성 치환반응을 통해 각각 알코올 그룹과 아민 그룹이 떨어져면서 분해된다. 가수분해반응의 속도는 오염물질의 종류 및 구조, 수질조건(수온, pH, 음이온의 종류 및 농도 등)에 따라 크게 달라진다. 특히, 같은 종류의 오염물질이라도 구조에 따라 가수분해 속도가 크게 달라지는데, 이는 오염물질을 구성하는 작용기들의 전자공여/흡인(electron-donating/withdrawing) 및 전자 비편재화(electron delocalization) 특성의 차이에 따른 것이다. 예시로서, [표 1]은 에스테르 화합물의 구조에 따라 가수분해 속도(pH 7에서의 반감기)가 크게 차이가 나는 것을 보여준다.⁶ R₁ 작용기는 전자흡인성이 강할수록 에스테르 탄소의 양전하성을 증가시켜 친핵체의 공격을 용이하게 한다. 또한, R₂ 작용기는 전자의 비편재화에 용이한 구조일수록 이탈기(leaving group)인 알코올 그룹(O-R₂)이 안정하여 분해가 쉽다.

[표 1] 에스테르 화합물의 구조에 따른 가수분해 반감기(25°C, pH 7)⁶

Compound	R1	R2	t _{1/2} (pH 7)
	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₃	2 yr
	CH ₃ -	-C(CH ₃) ₃	140 yr
	H-	-C(CH ₃) ₃	7 d
	CH ₃ -	-CH=CH ₂	7 d
	CH ₃ -		38 d
	CH ₃ -		10 h
	CH ₂ Cl-	-CH ₃	14 h
	CHCl ₂ -	-CH ₃	40 min
	CHCl ₂ -		4 min

수질오염물질의 가수분해반응은 산이나 염기에 의해 가속화되기도 하고, 금속 산화물의 표면에서 촉매반응을 통해 가속화될 수도 있다. 금속 산화물은 토양의 주성분으로 수계에 널리 분포하고 있으며 표면의 루이스 산(Lewis acid) 사이트와 오염물질과의 상호작용에 의해 친핵체의 공격을 용이하게 한다. 예를 들어, 난연제로 널리 활용되는 유기인산염(organophosphate) 화합물은 염기나 금속 산화물에 의한 촉매반응에 의해 가수분해가 가속화된다고 알려져 있다[그림 2].⁷ 일반적인 구조의 수질오염물질들의 가수분해 기작과 속도론은 이미 많은 연구들을 통해 규명되었으며, 신종오염물질들의 가수분해에 관한 연구들은 현재에도 꾸준하게 이루어지고 있다.



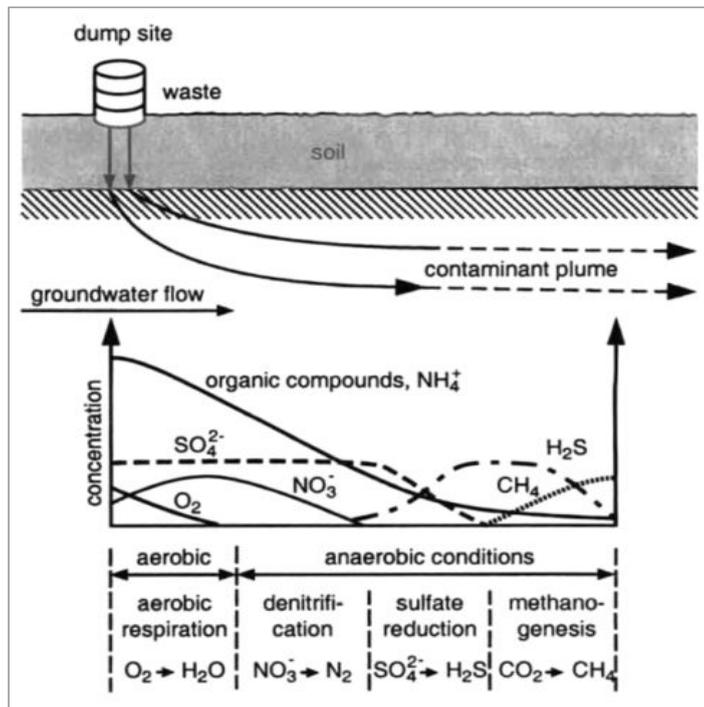
[그림 2] 염기 혹은 미네랄 촉매에 의한 유기인산염의 가수분해 가속화⁷

2) 산화·환원

산화·환원반응은 자연수 내 오염물질들의 분해에 가장 중요한 역할을 담당한다. 가수분해반응이 오염물질에 선택적이고 오랜 시간이 걸리는 반면, 산화·환원반응은 상대적으로 빠르고 광범위하게 일어난다. 대부분의 지표수 및 표층의 해수는 대기 중의 산소와 접촉하고 있으므로 산소에 의한 산화반응이 우세하게 일어난다. 산소는 자연수에서 오염물질의 산화반응을 주도하는 가장 중요한 산화제로서 4전자 전달반응에 대해 $1.23 V_{\text{NHE}}$ 의 표준산화·환원전위($E^{\circ}[\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}] = 1.23 V_{\text{NHE}}$ ⁸)를 가진다. 많은 수질오염물질들은 산소와의 반응을 통해 이산화탄소로 최종 무기화될 수 있으며, 이러한 과정은 열역학적으로 자발적이지만 속도가 느리다. 그러나, 실제 자연수에는 호기성 미생물들을 매개체로 한 생물학적 촉매반응에 의해 이러한 오염물질들의 산화반응이 촉진된다.⁶

한편, 산소는 산화·환원반응을 통해 다양한 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)으로 전환되기도 한다. 산소로부터 생성될 수 있는 활성산소종은 산소 원자를 포함하는 라디칼들과 오존(O_3)이나 과산화수소(H_2O_2)와 같은 비라디칼 화학종들을 포함한다. 이러한 활성산소종들은 산소에 비해 열역학적으로 그리고 속도론적으로 높은 활성을 보이며 산소에 의해 분해하기 어려운 난분해성 수질오염물질들을 산화분해할 수 있다. 활성산소종의 종류 및 생성에 대한 설명은 2장에서 추가적으로 다루겠다. 또한, 자연수계에서 활성산소종들의 생성은 태양광에 의한 광화학반응에 의해 이루어지는 경우가 많으며, 이에 대한 보다 자세한 내용도 3절에서 별도로 다루기로 한다.

산소가 고갈된 환경 조건에서는 질산이온(NO_3^-)이나 황산이온(SO_4^{2-}), 혹은 이산화탄소가 산화제(전자받개, electron-acceptor)의 역할을 할 수 있다. [그림 3]은 지하수에서 유기오염물질의 흐름 경로에 따라 주요 산화·환원종들이 어떻게 바뀌는지 보여준다. 산소가 고갈되면 차례로 질산이온과 황산이온이 산화제의 역할을 하면서 유기오염물질을 산화분해한다. 황산이온까지 고갈된 극한 환원 조건에서는 유기오염물질이 산화되면서 발생한 이산화탄소가 산화제의 역할을 하면서 메탄가스(CH_4)가 발생한다. 이러한 일련의 오염물질 분해과정에서는 각기 다른 미생물종들이 관여한다.



[그림 3] 지하수에서 유기오염물질의 흐름 경로에 따른 주요 산화·환원종의 농도 변화⁶

산화가 쉽지 않은 수질오염물질들은 환원반응에 의해 분해되는 것이 더 유리하다. 대표적으로 트리클로로에틸렌(TCE)이나 테트라클로로에틸렌(PCE)과 같은 염소계 화합물들은 산화반응보다는 환원반응에 의해 분해되는 것이 상대적으로 더 용이하다. 이러한 염소계 용매들은 대표적인 지하수 및 토양 오염물질들로서 자연

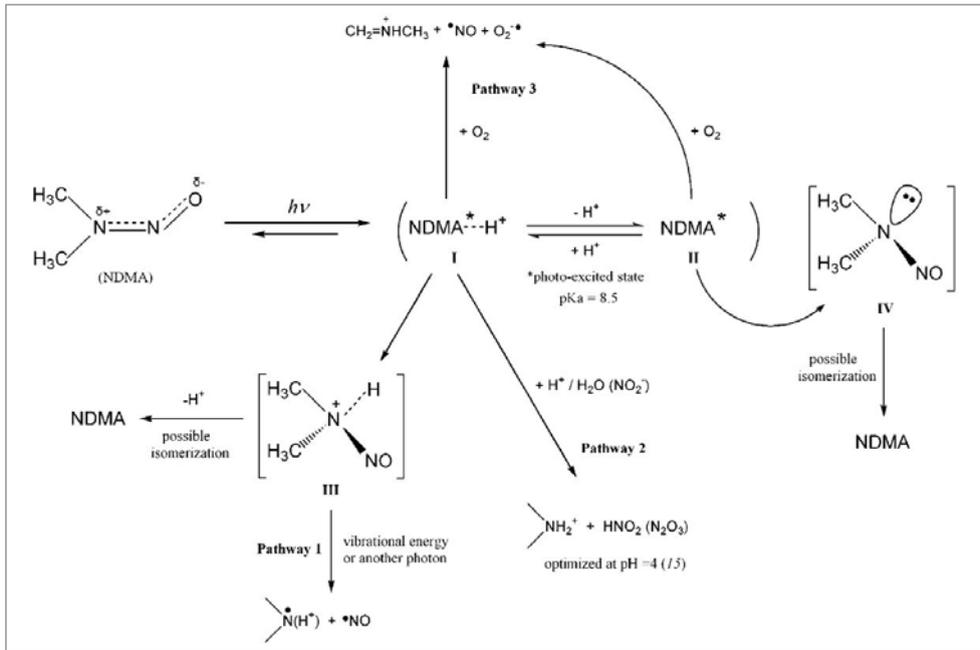
수에서 다양한 생물학적 혹은 비생물학적 기작에 의해 환원분해될 수 있다.^{9,10} 염소계 화합물들은 환원반응을 통해 탈염소화(dechlorination)되어 독성이 감소한다.

현재까지 자연수계에서의 오염물질들의 산화·환원분해 거동과 관련된 광범위한 연구들이 이루어져 왔으나 여전히 밝혀지지 않은 부분들이 많이 남아있다. 이는 수질오염물질들의 종류가 매우 다양하고, 자연계에 수많은 생물학적, 비생물학적 산화·환원분해 경로들이 존재하며, 경우에 따라서 서로 다른 기작들이 복합적으로 연계되어 오염물질의 분해가 이루어지기 때문이다. 아울러, 신종 수질오염물질들의 이슈화로 인해 이들의 산화·환원분해 거동과 관련된 연구들은 앞으로도 꾸준하게 이루어질 것으로 전망된다.

3) 광화학반응

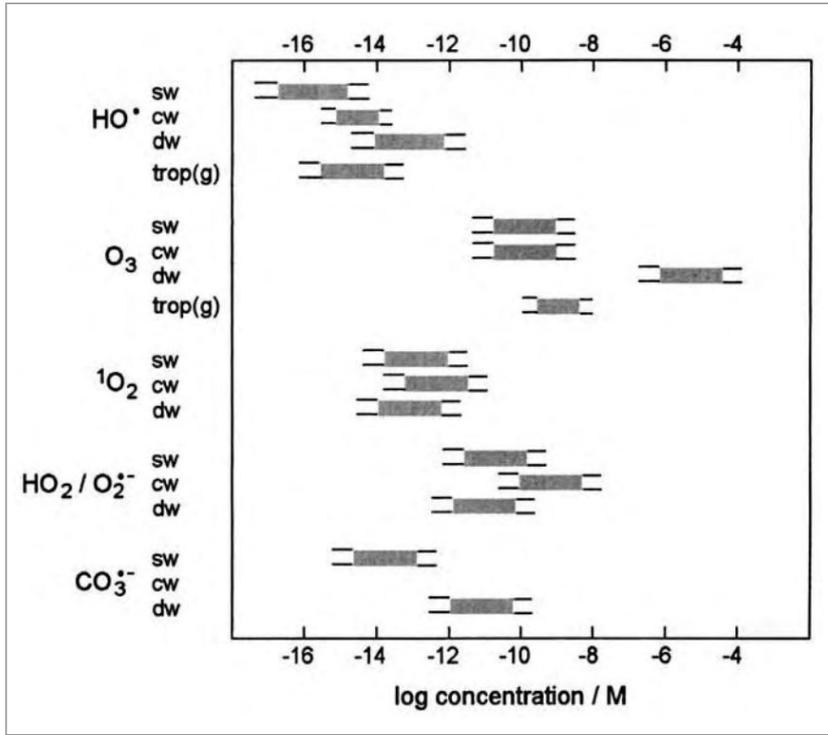
자연수계에서 오염물질들은 태양광에 의한 직접적인 혹은 간접적인 광화학반응을 통해 분해된다. 오염물질이 직접 빛을 받아 분해되는 것을 직접 광분해(direct photolysis)라고 하고, 별도의 광흡수체가 빛을 받아 발생하는 활성 화학종들(주로 활성산소종들)에 의해 오염물질이 분해되는 것을 간접 광분해(indirect photolysis)라 한다. 직접 광분해는 오염물질에 따라 선택적으로 일어나며, 주로 자외선 영역의 빛을 받아 특정 화학결합이 끊어지면서 오염물질이 분해된다. [그림 4]는 발암성 소독부산물로 잘 알려져 있는 *N*-니트로소디메틸아민(*N*-nitrosodimethylamine, NDMA)의 직접 광분해 기작을 보여준다. *N*-니트로소디메틸아민은 자외선을 받아 세 가지 서로 다른 경로를 통해 메틸아민 혹은 디메틸아민으로 분해되는데, 수중의 용존산소 농도나 pH에 따라 그 반응경로가 달라질 수 있다.¹¹

자연수에서 오염물질의 간접 광분해는 직접 광분해에 비해 광범위하게 일어나는데, 태양광의 광화학반응을 통해 생성된 활성산소종들에 의한 산화분해가 주를 이룬다. 광화학 반응을 통해 생성될 수 있는 활성산소종들은 수산화라디칼(hydroxyl radical, $\cdot\text{OH}$)이나 초과산화 이온(superoxide radical anion, $\text{O}_2^{\cdot-}$)과 같은 라디칼종과 단일항 산소(singlet oxygen, $^1\text{O}_2$), 오존, 과산화수소 등의 비라디칼 산화제들이 있다. 그중 수산화라디칼은 가장 강력한 산화제로서 수중의 유·무기화합물들과 비선택적으로 빠르게 반응한다.¹² 수산화라디칼은 질산염 이온(NO_3^-) 혹은 아질산염



[그림 4] N-니트로소디메틸아민의 직접 광분해 기작¹¹

이온(NO_2^-)의 광화학반응이나 3가철 이온의 광환원반응(ligand-to-metal charge transfer, LMCT)을 통해 생성된다.^{13,14} 수산화라디칼은 수중에 편재하는 탄산염 이온과 반응하여 탄산염 라디칼(carbonate radical, $\text{CO}_3^{\bullet-}$)로 전환될 수 있는데, 탄산염 라디칼도 반응성이 매우 높은 산화제로 알려져 있다.¹⁵ 한편, 수중 자연유기물질(natural organic matter, NOM)의 광화학반응들을 통해 단일항 산소나 초과산화이온이 생성될 수 있으며,⁶ 이들은 수산화라디칼이나 탄산염 라디칼에 비해 산화력이 약하여 수질오염물질들과 선택적으로 반응한다. [그림 5]는 태양광이 조사되는 자연수계 및 정수처리 조건에서 활성산소종들의 정상상태 농도 범위를 보여준다. 수산화라디칼의 경우 반응성이 가장 높으므로 상대적으로 정상상태 농도가 가장 낮다. 정수처리 조건에서는 오존이나 수산화라디칼의 농도를 인위적으로 증가시켜 수질오염물질들을 처리한다. 수처리 공학에서의 오존산화 및 고도산화기술에 대해서는 제2장에서 보다 자세하게 다루기로 한다.



[그림 5] 자연수계 및 정수처리 조건에서 활성산소종들의 정상상태 농도 범위⁶

(sw = sunlit surface waters, cw = sunlit cloud waters, dw = drinking-water treatment, trop(g) = troposphere)

2. 수처리공학에서의 화학

수처리공학은 수질오염물질들을 적절한 방법으로 제거하여 사용 목적에 맞는 수질의 물을 생산하는 기술을 연구하는 분야이다. 수처리 공학은 물을 처리하는 목적에 따라 정수처리, 하·폐수처리, 지하수 정화, 산업용 초순수 제조, 해수담수화 등 다양한 분야들을 망라한다.^{5,16,17} 수처리공정은 분야 및 수질조건 등에 따라 물리적, 화학적, 생물학적 기술들이 적용되며, 보통 하나의 공정이 아닌 여러 공정들이 조합된 플랜트 형태로 구성된다. 수처리 기술은 실제 자연수계에서 일어나는 오염물질들의 정화과정을 공학적으로 개량하고 발전시킨 것이다. 예를 들어, 하·폐수처리공정에 널리 활용되는 활성 슬러지 공법 등 생물학적 기술들은 자연수계

에서 미생물들에 의해 일어나는 오염물질들의 산화·환원분해를 모사한 것들이고, 여과나 흡착 등의 물리적 수처리 기술들도 물이 다양한 토질의 토양층을 통과하면서 일어나는 현상들에 기반한다. 화학적 수처리 기술들도 자연수에서 일어나는 태양광에 의한 광화학반응이나 활성산소종들의 화학반응들을 공학적으로 활용한 경우가 많다.

1) 화학적 수처리

화학적 수처리는 주로 병원성 미생물의 불활성화(소독)나 유기오염물질의 분해에 적용된다. 특히, 생물학적 수처리 기술을 적용하기 어려운 분야, 즉 생물학적 분해가 어려운 난분해성 유기오염물질들의 처리 혹은 미생물의 증식이 어렵거나 허용되지 않는 높은 수준의 수질이 요구되는 공정 등에 화학적 수처리 기술들이 적용될 수 있다. 현장에서 활용되는 화학적 수처리 기술들은 대부분 산화기술들이지만, 일부 산화 저항성 오염물질들을 처리하기 위한 환원기술들도 있다.

(1) 화학적 산화

화학적 산화에 기반한 수처리공정에서는 처리하고자 하는 대상수에 산화제를 주입하여 수질오염물질들을 분해한다. 주로, 병원성 미생물의 불활성화(소독)나 유기오염물질의 분해에 적용되지만, 철이나 망간, 비소와 같은 금속이온의 전처리에 활용되기도 한다. 이들 금속 이온들은 산화되면서 독성이 줄어들거나, 용해도가 낮아져 물리적 후처리 공정의 적용이 용이해진다. 수처리에 적용될 수 있는 산화제들은 매우 다양하며 서로 다른 산화력(산화·환원전위)을 보인다[표 2]. 강한 산화제들은 오염물질과의 반응성이 높지만 선택성이 낮고, 약한 산화제들은 반응성이 낮지만 선택성은 높다.

염소는 수처리 소독에 가장 널리 활용되는 산화제이다.⁵ 염소는 물속에서 pH에 따라 차아염소산(hypochlorous acid, HOCl, $pK_a = 7.5$) 혹은 짝염기인 차아염소산염(hypochlorite, OCl⁻)의 형태로 존재한다. 차아염소산이 차아염소산염에 비해 강한 산화제이므로 중성 영역에서 pH가 낮은 경우 염소의 소독능이 높아진다. 염소는 매우 효과적인 소독제이지만 수중 자연유기물질과 반응하여 발암성 소독부산

물을 생성한다는 단점이 있다.¹⁹

오존도 정수처리 및 하·폐수처리 등 다양한 수처리 분야에 널리 활용되는 산화제이다.²⁰ 오존은 수처리 소독제뿐만 아니라 신중오염물질들을 포함한 미량유기오염물질들을 분해하기 위한 산화제로 활용된다. 또한 고도산화기술에서 수산화라디칼을 생성하기 위한 전구체로도 활용되는데 해당 내용은 2절에서 보다 자세하게 다루기로 한다. 오존은 염소에 비해 독성 부산물을 거의 생성하지 않는 친환경 산화제로 인식되어왔다. 그러나 최근 연구들에서 특정 질소계 전구체들은 오존산화를 통해 *N*-니트로소아민류와 같은 발암성 부산물들이 생성될 수 있음이 밝혀지면서, 오존산화의 독성 부산물들에 대한 연구들이 현재 활발하게 진행되고 있다.²¹

염소와 오존 외에도 과산화수소, 과망간산염, 이산화염소 등의 산화제들이 다양한 목적으로 수처리 공정에 사용되고 있다. 특히 수산화라디칼은 가장 강력한 산화제로서 난분해성 유기오염물질들을 분해하는 고도산화기술에 활용되며, 수산화라디칼과 산화제(수산화라디칼 전구체) 및 유기화합물들과의 반응을 통해 초과산화 이온이나 단일항 산소와 같은 활성산소종들이 부가적으로 발생할 수 있다. 최근에는 과황산염 기반의 수처리 산화기술들에 관한 연구들이 매우 활발하게 진행되고 있고 이러한 기술들은 고도산화기술들과 많은 공통점을 가진다. 고도산화기술 및 과황산염 기반 산화기술에 대해서는 2절에서 상세하게 다루겠다.

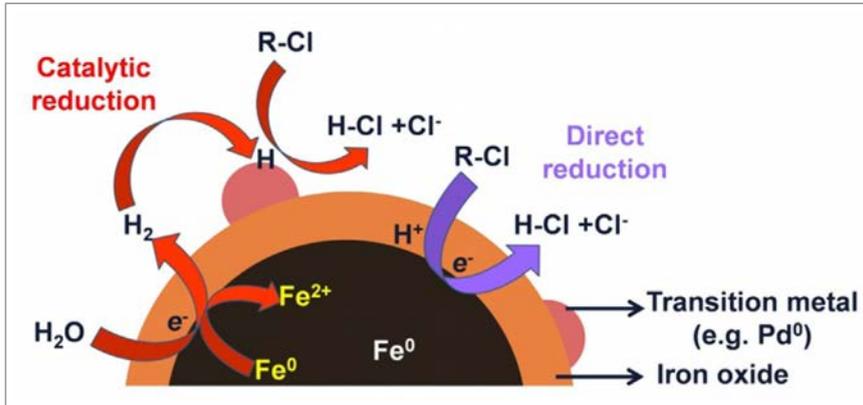
[표 2] 다양한 수처리용 산화제들의 표준산화·환원전위^{5,18}

Oxidant	Reaction	Redox potential (V _{NHE})
Hydroxyl radical (pK _a =11.9)	$\bullet\text{OH} + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	2.813
	$\bullet\text{OH} + \text{e}^- \rightarrow \text{OH}^-$	1.985
	$\bullet\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{e}^- \rightarrow 2\text{OH}^-$	1.59
Ozone	$\text{O}_3 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$	2.075
	$\text{O}_3 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{OH}^-$	1.246
Hydrogen peroxide (pK _a =11.6)	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	1.763
	$\text{HO}_2^- + \text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow 3\text{OH}^-$	0.867
Hydroperoxyl/ Superoxide radical (pK _a =4.8)	$\text{HO}_2\bullet + 3\text{H}^+ + 3\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	1.65
	$\text{HO}_2\bullet + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	1.44
	$\text{O}_2\bullet^- + 2\text{H}_2\text{O} + 3\text{e}^- \rightarrow 4\text{OH}^-$	0.645
	$\text{O}_2\bullet^- + \text{H}_2\text{O} + \text{e}^- \rightarrow \text{HO}_2^- + \text{OH}^-$	0.20

Oxidant	Reaction	Redox potential (V _{NHE})
Hypochlorous acid/ Hypochlorite (pK _a =7.5)	HOCl + H ⁺ + 2e ⁻ → Cl ⁻ + H ₂ O	1.50
	OCl ⁻ + H ₂ O + 2e ⁻ → Cl ⁻ + 2OH ⁻	0.894
Sulfate radical anion	SO ₄ • ⁻ + e ⁻ → SO ₄ ²⁻	2.43
Peroxymonosulfate radical anion	SO ₅ • ⁻ + H ⁺ + e ⁻ → HSO ₅ ⁻	~1.1 at pH 7
Peroxydisulfate	S ₂ O ₈ ²⁻ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → 2HSO ₄ ⁻	2.08
	S ₂ O ₈ ²⁻ + 2e ⁻ → 2SO ₄ ²⁻	1.96
Peroxymonosulfate (pK _a =9.3)	HSO ₅ ⁻ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → HSO ₄ ⁻ + 2H ₂ O	1.81
	HSO ₅ ⁻ + H ⁺ + 2e ⁻ → SO ₄ ²⁻ + H ₂ O	1.75
	SO ₅ ²⁻ + H ₂ O + 2e ⁻ → SO ₄ ²⁻ + 2OH ⁻	1.22
Permanganate	MnO ₄ ⁻ + 4H ⁺ + 3e ⁻ → MnO _{2(s)} + 2H ₂ O	1.70
	MnO ₄ ⁻ + 2H ₂ O + 3e ⁻ → MnO _{2(s)} + 4OH ⁻	0.60

(2) 화학적 환원

화학적 환원에 기반한 수처리는 산화반응에 저항성을 가지는 수질오염물질의 분해에 활용될 수 있다. 산화 수처리 기술들에 비해 환원 수처리 기술은 상용화되어 현장에 적용되고 있는 기술들이 매우 드물다. 실규모로 현장에 적용되는 화학적 환원 기술로는 영가철(zero-valent iron)을 활용한 지하수 내 염소계 유기용매들의 환원분해(탈염소화) 기술을 들 수 있다. 영가철은 2전자 전달반응에서 $E^{\circ}[\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^0] = -0.44 \text{ V}_{\text{NHE}}$ 의 표준산화·환원전위를 가지는 환원제로서, 표면에 물 분자의 환원을 통해 생성된 수소를 매개체로 하는 촉매반응(catalytic reduction)이나 직접적인 전자전달반응(direct reduction)을 통해 염소계 화합물을 분해할 수 있다[그림 6]. 입상 영가철의 경우 투수성 반응벽체(permeable reactive barrier, PRB)의 충전제로 활용되고 나노 영가철의 경우 현탁액을 오염된 대수층에 직접 주입하여 지하수 정화에 적용할 수 있다.^{22,23} 나노 영가철의 경우 환원 반응성을 높이거나 수분산을 용이하게 하기 위한 표면개질 방법들에 관하여 활발한 연구들이 이루어져 왔다.²³



[그림 6] 영가철 입자 표면에서의 염소계 화합물의 환원분해 기작²³

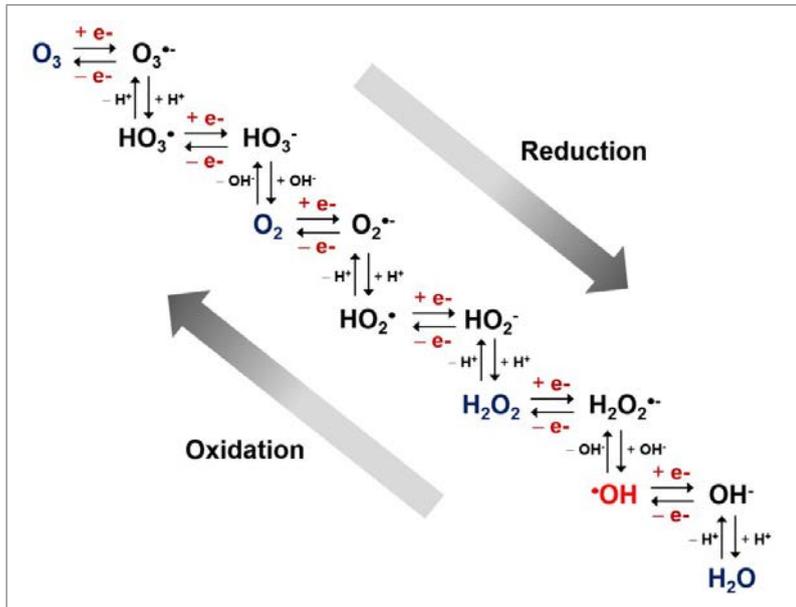
아직 상용화되지 않았으나 산화 저항성 오염물질들을 환원분해하기 위한 많은 기술들이 실험실이나 파일럿 규모에서 연구되고 있다. 이러한 기술들은 수화전자(hydrated electron)나 수소 원자(atomic hydrogen), 이산화탄소 라디칼 음이온(carbon dioxide radical anion, $\text{CO}_2^{\cdot-}$)과 같은 환원력이 높은 화학종들을 활용한다.²⁴⁻²⁶ 특히, 최근에는 수화전자를 이용하여 과불화화합물(per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS)을 환원분해(탈불화)하는 기술에 관한 연구들이 활발하게 진행되고 있다.²⁶ 과불화화합물은 화학적으로 매우 안정하여 고도산화기술로도 효과적으로 분해하기 어려운 수질오염물질이지만 수화전자를 활용한 환원기술에 의해 상대적으로 쉽게 분해될 수 있다. 수화전자를 발생시키기 위해 자외선(UV-C) 영역에서 아황산염 이온(sulfite ion, SO_3^{2-})이나 요오드 이온(iodide ion, I^-)의 광화학반응을 활용하는 방법이 가장 효과적이다.

2) 고도산화기술

고도산화기술(advanced oxidation technology, AOT)은 수산화라디칼을 발생시켜 수질오염물질들을 산화분해하는 화학적 수처리 기술이다. 수산화라디칼을 발생시키는 방법에 따라 다양한 기술들이 존재하며, 자발적인 열화학반응에 기반한 기술, 광화학반응을 활용하는 기술, 전기화학반응을 활용하는 기술 등이 있다. 개발된 고도산화기술들 중 오존이나 과산화수소를 활성화시켜 수산화라디칼을 발생

시키는 기술들은 상용화되어 정수처리공정이나 하·폐수처리공정에 적용되고 있다.^{20,27}

수산화라디칼은 오존, 산소, 과산화수소, 물을 전구체로 하여 생성될 수 있다. 전구체 화학종들 및 수산화라디칼 간의 산화·환원 관계를 살펴보기 위해 오존에서 물 분자 사이의 존재하는 화학종들을 1전자전달 단위로 도식화하였다 [그림 7].²⁸ 그림에서 오른쪽으로 한 단계씩 이동할 때마다 1전자전달 환원이 일어나고, 왼쪽으로 이동할 때는 1전자전달 산화가 일어난다. 예를 들어, 오존이 2전자 환원되면(오른쪽으로 2단계 이동) 산소가 되고, 4전자 환원되면(오른쪽으로 4단계 이동) 과산화수소가 된다. 또한, 물 분자가 2전자 산화되면(왼쪽으로 2단계 이동) 과산화수소가 되고 4전자 산화되면(왼쪽으로 4단계 이동) 산소가 된다. [그림 7]의 관계를 통해 수산화라디칼을 생성하기 위해서는 물을 1전자 산화시키거나 과산화수소를 1전자 환원, 산소를 3전자 환원, 오존을 5전자 환원시켜야 한다는 것을 알 수 있다.



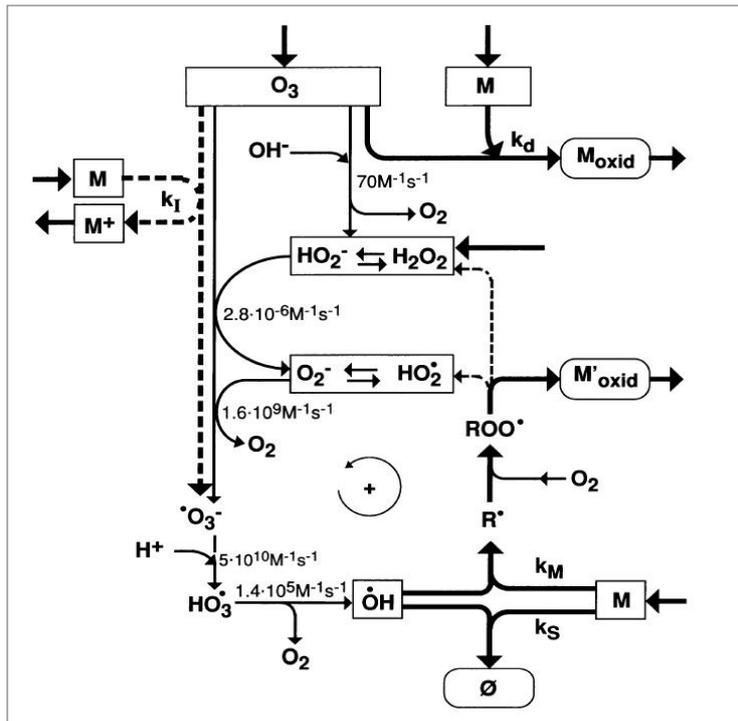
[그림 7] 오존과 물 분자 사이 화학종들의 산화·환원 관계²⁸

수산화라디칼은 크게 세 가지 서로 다른 기작에 의해 유기오염물질들과 반응한다. 수산화라디칼은 유기물로부터 수소 원자를 빼앗거나(hydrogen abstraction), 전

자를 빼앗기도 하고(electron abstraction), 방향족 탄화수소의 경우 벤젠고리에 결합되는 기작(addition)으로 반응이 일어난다. 라디칼 반응이 개시되어 발생하는 유기라디칼은 수중 산소와 빠르게 결합하며 라디칼 연쇄 반응이 전개된다. 산화과정을 통해 생성된 일차 부산물들은 다시 수산화라디칼에 의해 산화되어 이차 및 삼차 부산물들을 생성하고 이러한 과정이 되풀이되면서 유기오염물질은 이산화탄소와 물, 미네랄 성분들로 최종 무기화된다.

(1) 오존 기반 고도산화기술

오존을 활용한 고도산화기술들은 상당수 상용화되어 있으며 음용수나 하·폐수 방류수 내 난분해성 미량유기오염물질들을 분해하기 위한 목적으로 활용된다.²⁰ 수중에서 오존은 자발적인 자가분해(self-decomposition)를 겪으면서 수산화라디칼을 생성한다[그림 8].²⁹ 오존의 자가분해는 오존과 수산화이온의 반응을 통해 개시되는데 이 반응이 오존분해의 속도결정단계가 된다. 따라서 수중 pH가 높을수



[그림 8] 수중 오존의 자가분해 반응기작(M = 유기 화합물)²⁹

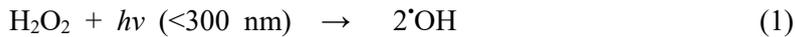
록 오존의 분해속도가 빨라진다. 개시반응에서 생성된 과산화수소(짜염기, HO_2)는 다른 오존 분자와 반응하여 오존 음이온(ozonide ion, O_3^-)과 초과산화 이온을 생성한다. 초과산화 이온은 또 다른 오존 분자와 반응하여 다시 오존 음이온을 발생시키며, 오존 음이온은 수산화라디칼로 자가분해된다. 수중에 유기물이 존재할 경우 그 종류에 따라 오존분해가 지연될 수도 있고 가속화될 수도 있다. 유기 화합물이 수산화라디칼과 반응하여 초과산화 이온을 생성할 경우 라디칼 연쇄반응을 활성화하여 오존분해를 가속화시키는 오존분해 촉진제(promotor)의 역할을 한다. 반대로 유기 화합물이 수산화라디칼과의 반응에서 초과산화 이온을 생성하지 않는 경우 오존분해 억제제(inhibitor)가 된다. 자연유기물질은 그 성상에 따라 오존분해의 촉진제로 작용할 수도 있고 억제제로 작용할 수도 있다. 따라서 실제 수처리 공정에서 원수의 성상에 따라 오존분해의 속도가 서로 상이하다.

오존산화공정에서 유기오염물질의 분해는 오존과의 직접반응이나 오존이 분해되면서 생성되는 수산화라디칼과의 반응을 통해 이루어진다. 오존과 직접반응 속도가 빠른 유기오염물질들의 경우 쉽게 제거되지만 그렇지 않은 오염물질들의 경우에는 수산화라디칼과의 반응에 전적으로 의존해야 한다. 따라서 오존과 직접적인 반응성이 약한 유기오염물질을 효과적으로 분해하기 위해서는 오존을 빠르게 수산화라디칼로 전환시키는 것이 유리하다. 오존산화공정에 과산화수소를 주입하거나(오존/과산화수소 공정) 자외선을 조사함으로써(UV/오존 공정) 오존의 수산화라디칼 전환을 촉진할 수 있다.²⁰ 특히, 오존/과산화수소 공정은 오존 저항성 유기오염물질의 처리를 위해 실제 정수처리 현장에 널리 적용되고 있다. 또한, 아직 상용화된 기술은 아니지만 균일계 혹은 불균일계 촉매를 활용하여 오존의 분해를 가속화하는 촉매오존산화(catalytic ozonation)기술도 꾸준히 연구되고 있다.³⁰ 촉매오존산화기술의 실용화를 위해서는 촉매 소재의 개발이 가장 중요한데, 오존의 수산화라디칼 전환율을 높게 유지하면서 오존분해의 속도를 높이고 내구성과 지속적인 활성이 유지되는 촉매 소재의 개발이 필요하다.

(2) 자외선 기반 고도산화기술

광화학반응에 기반한 고도산화기술은 빛의 투과도가 충분히 확보될 수 있는 비교적 깨끗한 물(정수처리 및 초순수 제조공정 등)에 적용된다. 수산화라디칼은 과

산화수소 혹은 물 분자에 직접적으로 광에너지를 가하여 원자간 공유결합을 끊음으로써 생성시킬 수 있다. 과산화수소는 300 nm이하의 자외선을 흡수하여 분해되며 2당량의 수산화라디칼을 생성한다(반응식 1).³¹ 이러한 과산화수소의 광화학 반응에 기반한 고도산화기술이 UV/과산화수소 공정이며, 주로 정수처리공정에서 오존/과산화수소 공정의 경쟁기술로 활용된다.



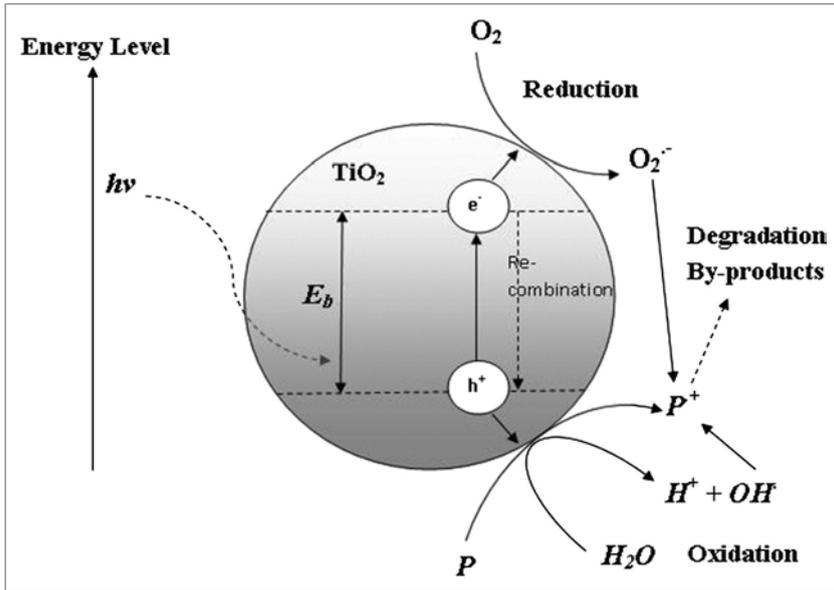
물 분자의 경우에도 200 nm이하의 진공 자외선(vacuum ultraviolet: VUV) 영역의 빛을 흡수하여 광화학반응을 통해 수산화라디칼과 수소원자로 분해된다(반응식 2).³²



진공 자외선의 광화학반응을 활용한 고도산화기술은 공업용 초순수 제조공정에서 극미량으로 존재하는 유기 화합물들을 산화분해하는데 주로 활용된다. 초순수 제조공정에서는 오존이나 과산화수소와 같은 산화제의 투입이 어렵기 때문에(산화제가 미량 잔류할 경우 제품의 손상을 야기할 수 있음) 물 분자로부터 직접 수산화라디칼을 생성하는 기술이 필요하다.

아직 수처리 기술로 상용화되지 않았지만 지난 수십 년 동안 가장 많이 연구되었던 광화학적 고도산화기술은 광촉매 기술이며, 산화티타늄(TiO_2) 기반의 광촉매 소재가 가장 활발하게 연구되었다.³³ 산화티타늄은 3.0~3.2 eV의 띠틈격(band gap)을 가지며 약 400 nm이하의 자외선을 흡수하여 공유대(valence band)로부터 전도대(conduction band)로 전자를 여기시켜 표면에 정공(hole)과 전자를 분리 생성시킨다. [그림 9]에 나타낸 바와 같이 공유대에 생성된 정공은 물을 산화하여 수산화라디칼을 생성할 수 있고 물 속에 존재하는 유기물을 직접 산화시킬 수도 있다. 전도대에서 전자는 전자받개(electron acceptor)의 역할을 할 수 있는 화학종들에 전달되는데 주로 수중 용존 산소가 그 역할을 담당하며 초과산화 이온을 생성한다.

광촉매를 활용한 고도산화기술은 추가적인 화학약품의 소모 없이 광에너지만을 활용하여 반영구적으로 수산화라디칼을 발생시킬 수 있다. 또한 태양광을 활용할 경우 공정의 운전비용을 획기적으로 절감할 수 있다. 그러나 현재 단계에서 광촉매를 활용한 수처리 기술을 실용화하기에는 광촉매 소재의 광이용 효율이 여전히 낮은 실정이다. 광촉매 소재의 광이용 효율 향상 및 가시광 영역에서의 활성 부여를 위해 다양한 방법을 통해 재료를 개질하는 연구들이 지속적으로 진행되었다. 백금과 같은 금속을 담지하여 정공과 전자의 재결합을 저해함으로써 광이용 효율을 높이는 방법, 질소나 탄소, 황 등의 비금속 원소를 담지하여 가시광 활성을 부여하는 방법, 표면에 산소결함(oxygen defect)을 증가시켜 가시광 영역에서 높은 활성을 보이도록 개질하는 방법 등이 시도되었다.³⁴⁻³⁶ 광촉매 수처리 기술의 상용화를 위해서는 광촉매 소재의 광활성 향상과 더불어 광촉매 소재의 안정적인 분리 및 고정화 기술의 개발도 요구된다.



[그림 9] TiO₂ 광촉매 표면에서 일어나는 주요 광화학반응³³

(3) 펜톤산화기술

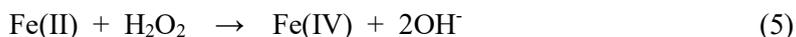
펜톤산화기술은 펜톤반응(Fenton reaction)을 통해 수산화라디칼을 발생키는

고도산화기술로서 주로 난분해성 유기폐수 처리에 활용된다.³⁷ 펜톤반응은 2가철과 과산화수소 간의 1전자 전달반응(반응식 3)이며, 이 반응을 통해 2가철은 3가철로 산화되고 과산화수소는 수산화라디칼로 환원된다. 3가철 이온은 과산화수소와의 추가적인 반응을 통해 다시 2가철로 환원될 수 있다(반응식 4).



이 두 반응들(반응식 3과 4)을 종합하면 철 이온이 촉매로 작용(2가철/3가철 이온이 산화/환원 반응에 의해 상호 전환)하면서 과산화수소를 분해하여 수산화라디칼을 생성한다. 그러나 2가철의 산화반응(펜톤반응, 반응식 3)에 비해 3가철의 환원반응(반응식 4)이 훨씬 느리기 때문에 초기에 주입된 2가철이 모두 소모된 이후에는 수산화라디칼의 발생속도가 급격하게 느려진다. 따라서 실제 펜톤산화공정에서는 2가철이 모두 소모될 때까지 생성된 수산화라디칼을 주로 활용한다.

펜톤산화공정은 대략 pH 4 이하의 산성 영역에서만 적용이 가능하다. pH가 증가함에 따라 펜톤반응의 활성이 떨어지는 첫 번째 이유는 중성 pH 영역에서 철 이온의 용해도가 매우 낮기 때문이다. 두 번째로, pH에 따른 펜톤반응의 기작 변화도 중성 pH 영역에서 펜톤반응의 활성이 저하되는 또 다른 이유이다. 최근 연구들에 따르면 중성 혹은 염기성 영역에서의 펜톤 반응은 수산화라디칼을 발생시키지 않는 경로로 진행된다. 중성 및 염기성 영역에서는 펜톤반응이 2전자 전달반응의 기작으로 진행되어 수산화라디칼 대신 4가철 이온이 생성되는 것으로 보고되었다(반응식 5).³⁸ 4가철 이온도 높은 산화력을 지니는 것으로 알려져 있으나 수산화라디칼에 비해 반응성이 떨어진다. 펜톤산화공정의 활성이 산성 영역으로 제한됨에 따라 공정 전후의 pH 조절은 필수적이다. pH 조절을 위해 투입되는 산/염기 약품의 비용은 과산화수소의 비용과 함께 펜톤산화공정의 주요 운전비용이 된다.



다량의 철 슬러지의 발생은 전통적인 펜톤산화 기술의 주요 단점 중 하나이다.

이를 극복하기 위해 전기 혹은 광에너지를 활용하여 소량의 철 이온으로부터 최대 많은 양의 수산화라디칼을 생성하는 기술들이 개발되었다(전기펜톤 및 광펜톤 기술).^{39,40} 펜톤반응 이후 발생하는 3가철 이온을 전기화학적 혹은 광화학적 방법을 통해 환원시킴으로써 소량의 철 이온을 지속적으로 재생하여 펜톤산화공정의 활성을 높게 유지시킬 수 있다. 광펜톤 기술의 경우 처리 대상 폐수의 색도 및 탁도가 높은 경우 자외선의 투과율이 낮아지는 문제점으로 인해 아직 상용화되지 못한 상태이나, 전기펜톤 기술의 경우 소규모 고농도 유기폐수 처리공정에 실제로 활용되고 있다.

유동상 반응조(fluidized bed reactor)를 활용한 펜톤산화공정도 철 슬러지의 발생량을 획기적으로 줄일 수 있다.⁴¹ 이는 유동상 반응조에 펜톤반응 이후 산화된 3가철이 체류하면서 산화철 입자로 결정화되는 과정에서 함수율이 매우 낮은 입자들이 형성되기 때문이다. 생성된 산화철 입자들이 무거워져 더 이상 유동하지 않게 되면 주기적으로 반응조로부터 배출되는데, 이렇게 배출되는 입상 산화철은 전통적인 펜톤공정에서 배출되는 철 슬러지에 비해 양이 크게 줄어든다. 유동상 펜톤산화기술은 2000년대 초반에 상용화되어 현장에 적용되고 있다.

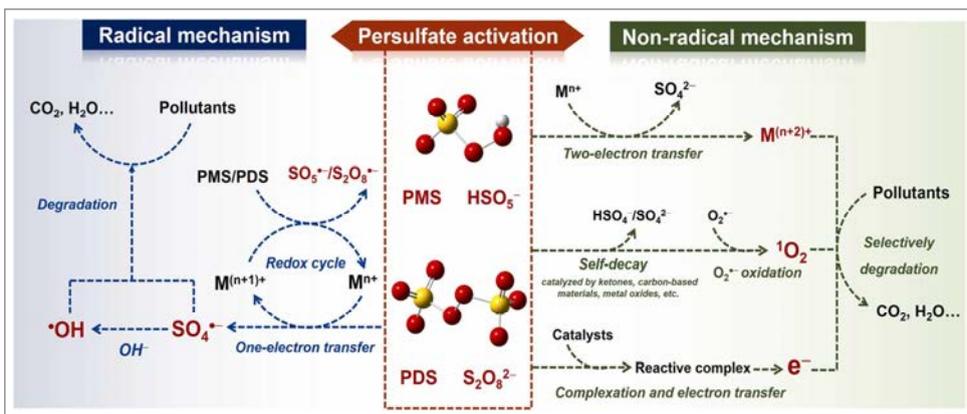
한편, 불균일계 촉매를 활용하면 철 슬러지를 생성하지 않는 이상적인 펜톤산화공정을 구축할 수 있다. 다양한 소재들을 기반으로 한 불균일계 펜톤촉매 개발에 관한 많은 연구들이 진행되고 있으나 아직 상용화 수준에 도달하지는 못했다.⁴² 과산화수소의 수산화라디칼 전환율, 내구성, 경제성 등 촉매의 성능을 높이기 위한 연구자들의 노력들이 이루어지고 있다.

(4) 과황산염 기반 고도산화기술

과황산염 기반의 고도산화기술은 최근 화학적 수처리 분야에서 가장 활발하게 연구되고 있는 주제이다.⁴³ 앞서 설명했듯이 고도산화기술은 기본적으로 수산화라디칼을 활용하는 화학적 수처리 기술로 정의된다. 그러나, 과황산염을 활성화하여 생성되는 황산염 라디칼(sulfate radical, $SO_4^{\cdot-}$)의 경우 수산화라디칼에 근접한 높은 산화력을 보이고[표 2] 수중의 수산화이온과 반응하여 수산화라디칼로 전환되기도 한다. 따라서, 최근 많은 연구논문들에서는 과황산염 기반의 산화기술들도 고도산화기술의 범주로 설명하고 있다. 과황산염은 과산화일황산염

(peroxymonosulfate, HSO_5^-)과 과산화이황산염(peroxydisulfate, $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$)의 두 가지 형태가 존재하며 2전자 전달반응에 대하여 1.75-2.08 V_{NHE} 의 비교적 높은 산화력을 가진다[표 2]. 그러나, 과황산염과 직접적으로 반응하여 효과적으로 산화될 수 있는 수질오염물질은 매우 제한적이며, 따라서 다양한 방법들을 통해 과황산염을 보다 반응성이 높은 화학종으로 활성화하여 수처리에 적용하고자 하는 연구들이 주로 수행되었다.

과황산염을 활성화하는 방법은 매우 다양한데, 열이나 자외선, 초음파 등의 에너지를 가하거나 균일계/불균일계 촉매들을 활용하는 방법들이 보고되고 있다. 열과 자외선, 초음파에 의해서는 과황산염이 분해되어 황산염 라디칼이나 수산화라디칼이 발생한다. 촉매에 의한 과황산염의 활성화는 사용되는 촉매 및 과황산염의 종류에 따라 다양한 라디칼 및 비라디칼(혹은 라디칼/비라디칼 동시) 기작으로 진행된다.⁴⁴ 과황산염의 비라디칼 활성화의 경우 고원자가 금속 화학종(금속계 촉매를 활용할 경우)이나 단일항 산소를 발생시키는 기작, 그리고 촉매를 매개체로 한 직접적인 전자전달 기작을 포함한다[그림 10]. 라디칼 반응들에 비해 비라디칼 반응에 의한 오염물질들의 산화는 상대적으로 반응성이 약하고 선택적이다. 선택적 산화반응은 분해할 수 있는 오염물질들의 스펙트럼은 줄어들지만 자연유기물질이나 탄산염 이온 등 수중 배경물질들의 간섭을 최소화할 수 있다는 장점이 있다.



[그림 10] 촉매에 의한 과황산염의 활성화 기작⁴⁴

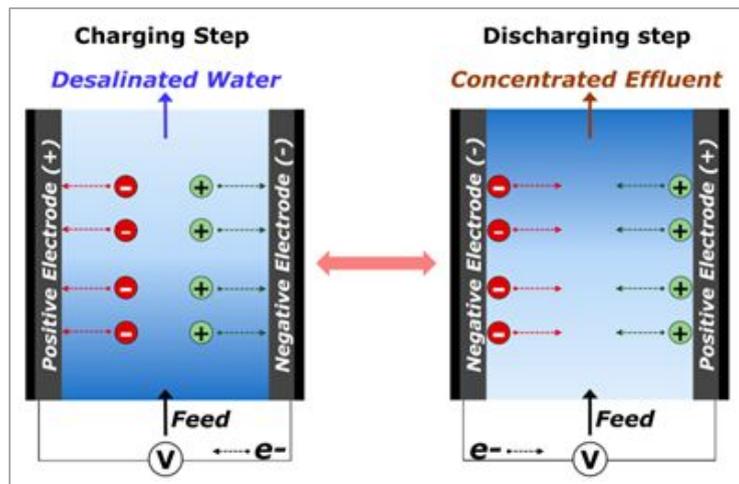
과황산염 기반 고도산화기술은 최근 십수 년간 가히 폭발적으로 많은 연구논문들이 발표되고 있는 분야이다. 오존이나 과산화수소 기반의 고도산화기술들의 경우 이미 상용화된 기술들이 많고 주요 화학반응들도 대부분 잘 알려져 있기 때문에, 상대적으로 연구가 미흡했던 과황산염이 큰 주목을 받게 된 것이다. 또한, 과황산염은 다른 산화제들에 비해 활성화 방법과 기작이 다양하기 때문에 새로운 화학적 발견의 빈도가 매우 높다. 아울러, 일부 과황산염 활성화 기술들은 유사한 방법의 오존과 과산화수소의 활성화 기술들에 비해 오염물질 제거효율이 높거나 수질조건(pH 등)의 제약이 적다는 장점이 있다. 그럼에도 불구하고, 과황산염 기반 고도산화기술은 반응 후에 황산이온이 잔류한다는 큰 단점이 있기 때문에 정수처리나 하·폐수처리공정에 적용하기가 쉽지 않다. 현재 과황산염 기술이 실제 현장에 적용될 수 있는 유일한 분야는 지하수 및 토양정화이다.⁴⁵ 오염된 지하수 및 토양의 지중 화학적 산화기술(in situ chemical oxidation, ISCO)에 과황산염이 활용되고 있으며 오존이나 과산화수소에 비해 높은 산화제 이용효율을 보인다. 과황산염 기반 고도산화기술은 앞으로도 활발한 연구가 진행될 것으로 예상되지만, 실험실 내 기술에 그치지 않기 위해서는 황산염 이온의 회수 및 재사용에 관한 기술개발이 연계되어야 한다. 또한 과황산염 활용 기술들의 새로운 수처리 적용 분야를 개척하는 것도 필요하다.

3) 전기화학적 이온 분리 기술

앞서 설명한 산화·환원기술들은 전기화학적으로도 구현이 가능하다. 전극 표면에서의 전자전달 반응을 통해 수질오염물질들의 직접적인 산화나 환원이 가능하고, 앞서 언급한 산화제나 환원제들을 전기화학적으로도 생성하여 오염물질을 분해할 수도 있다. 전기화학적 수처리 기술들은 주로 전기화학적으로 생성된 산화제들(활성산소종 포함)을 활용한 산화기술이며, 이러한 산화제들을 활용한 수처리의 원리는 앞서 설명한 바와 같다. 따라서 본 절에서는 전기화학적 이온 분리 기술에 중점을 두고 서술하고자 한다.

전기화학적 이온 분리 기술(electrochemical ion separation, EIONS)은 에너지 저장 장치의 원리(전기화학 반응)를 이용하여 이온을 제거하는 기술이다. 사용되는

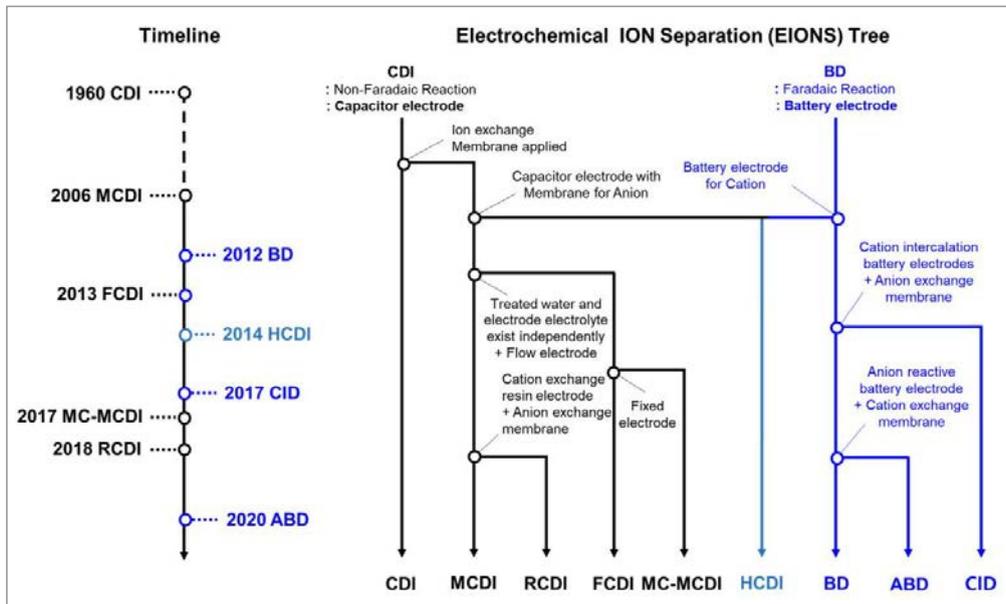
전극의 종류에 따라 모든 수계 이온을 비선택적으로 제거하거나 특정 수계 이온만을 선택적으로 제거하는 것이 가능하다. 주요 기술에는 축전식 탈염(capacitive deionization, CDI) 기술과 배터리 담수화(battery desalination, BD) 기술이 있다. 축전식 탈염 기술은 이온 제거를 위해 전기 이중층 생성원리(비패러데이 반응)를 이용하며, 전위를 걸어주면 활성탄과 같은 표면적이 큰 탄소 전극 표면에 이온이 정렬되어 물에서부터 이온을 분리할 수 있으며 역전위를 걸거나 전위를 걸어주지 않으면 정렬된 이온이 농축수의 형태로 배출된다[그림 11].⁴⁶ 또한, 배터리 담수화 기술은 이온 제거를 위해 화학반응을 통한 배터리 전극 물질 내 전하 저장 원리(패러데이 반응)를 이용하며, 전기화학 셀을 방전하면 전극 구조 내에 이온이 삽입(intercalation)되고 셀을 충전하면 전극 구조에서 이온이 탈리(de-intercalation)된다.⁴⁷



[그림 11] 축전식 탈염 기술의 구동 원리⁴⁶

전기화학적 이온 분리 기술은 축전식 탈염 기술과 배터리 담수화 기술을 두 축으로 발전해왔다[그림 12].⁴⁸ 새로운 기술의 개발은 시스템의 이온흡착용량(salt adsorption capacity, SAC), 평균이온흡착속도(average salt adsorption rate, ASAR), 그리고 전하효율(charge efficiency)을 높이고 에너지 소모를 감소시키는 방향으로 발전하였다. 예를 들어, 막결합 축전식 탈염(membrane capacitive deionization, MCDI) 기술이 개발된 것은 막을 도입하여 동전자반발을 줄여 전하효율을 높이기

위함이며, 흐름전극 기반 축전식 탈염(flow-electrode capacitive deionization, FCDI) 기술이 개발된 것은 흐름식 전극을 도입하여 이온흡착용량을 비약적으로 높이기 위함이다. 최근에 배터리 담수화 기술이 활발히 연구되고 있는데, 이는 해당 기술이 전극 물질의 표면이 아닌 내부를 이용하기에 축전식 탈염 기술에 비해 이온흡착용량이 비약적으로 높기 때문이다. 한편, 최근에는 축전식 탈염과 배터리 담수화 기술의 장점을 살린 융합기술(hybrid capacitive deionization, HCDI)도 연구되고 있다.



[그림 12] 전기화학적 이온 분리 기술의 발전과정에 따른 계통분류⁴⁸

지금까지의 전기화학적 이온 분리 기술은 탈염 성능을 높이는 데 초점이 맞춰져 있었으나, 최근에는 특정 화학종의 분리 선택성을 높이기 위한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 고 선택성 분리 기술을 활용하여 리튬 이온과 같은 유가 자원을 회수하거나,⁴⁹ 이온뿐만 아니라 기체 분자인 이산화탄소를 선택적으로 분리하는 기술도 개발되고 있다.⁵⁰

Ⅲ. 수질화학의 쟁점과 전망

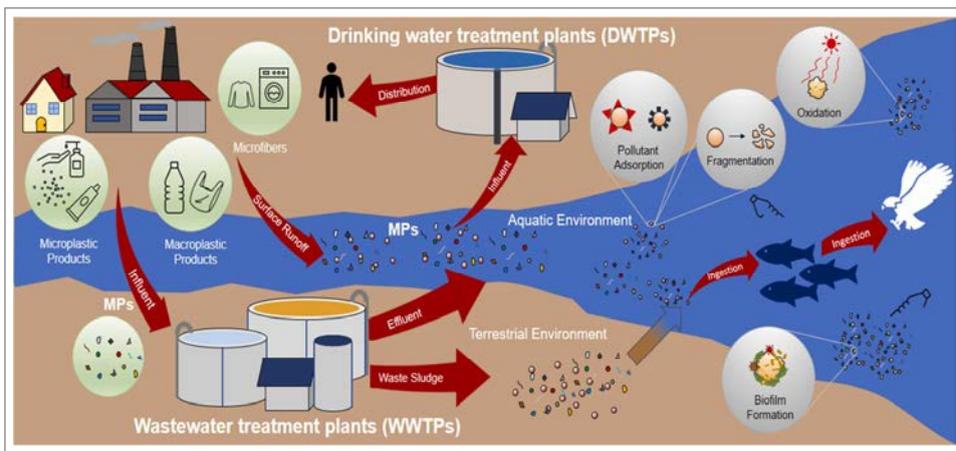
1. 물 분야에서의 지속가능성 위기

미래의 물 문제를 심화시키는 가장 중요한 요인으로 기후변화와 신중오염물질 이슈를 들 수 있다. 기후변화는 극한 기후현상들의 빈도를 증가시키고, 이에 따라 가뭄과 홍수도 더욱 빈번하게 발생하고 있다. 지구 온난화에 따라 해수의 증발량이 증가하여 평균적인 강우량은 다소 높아지지만, 강우의 지역별 시기별 편차는 더욱 커지게 되었다. 강우의 편차가 심해지면 물의 저장 및 활용 효율이 저하되어 물 부족 문제를 심화시킨다. 이뿐만 아니라 지구 온난화와 기후변화는 수질오염에도 악영향을 줄 수 있다. 빈번한 홍수는 비점오염을 증가시키고 하수의 월류로 인한 병원균 등 오염물질의 확산을 심화시킬 수 있다. 또한 가뭄 및 수온 상승은 수질오염물질의 농도를 높이고 녹조의 발생 가능성을 증가시킨다.

난분해성 신중오염물질들의 증가도 물 문제를 위협하는 심각한 문제이다. 산업의 발전과 다양화로 인해 제조되고 유통되는 화학물질들의 숫자가 급증하고 있다. 전 세계적으로 CAS(Cheical Abstracts Service)에 등록된 화학물질은 2억 종을 넘어서고 있고, 대량으로 제조 및 유통되고 있는 화학물질이 10만 여종이 넘는다. 하·폐수방류수나 강우유출수 등 다양한 경로를 통해 화학물질들이 확산되고 있고 이러한 화학물질들은 미량으로 남아 지표수 및 지하수 수계에 광범위하게 잔류한다. 이러한 수질오염물질들 중 다수가 화학적으로 매우 안정하여 자연적인 정화과정에서 쉽게 분해되지 않는다.

최근 전세계적으로 가장 큰 이슈가 되고 있는 과불화화합물들이 대표적인 난분해성 유기오염물질들이다.⁵¹ 과불화화합물은 기존에 상용화된 수처리 기술로는 효과적으로 제거할 수 없다. 최근 미세플라스틱도 새로운 수질오염물질로 주목받고 있다. 수계로 유출된 플라스틱 폐기물들은 풍화작용을 통해 크기가 점차 작아지고 있고, 나노미터 수준의 초미세 플라스틱 입자들도 검출되고 있다. 미세플라스틱 오염은 해양에서 시작되었으나 최근에는 지표수 및 지하수, 하·폐수 등 담수 환경에서도 문제가 되고 있다[그림 13].⁵² 신중 병원균들의 위협도 증가할 것으로 예상된다. 인류의 오랜 기간에 걸친 항생제 남용으로 인해 항생제 내성균(수퍼박테리

아)이 등장하였다.⁵³ 적절한 수처리 소독기술을 통해 항생제 내성균들의 불활성화가 가능하지만, 균체 내의 항생제 내성 유전자를 분해하는 것은 상대적으로 어렵다. 이러한 항생제 내성균은 아이러니하게도 생물학적 하·폐수처리 공정에서 배양되는 경우가 많다. 또한, 앞서 언급했듯이 지구 온난화와 기후변화로 인해 병원성 미생물의 증식과 확산이 용이한 환경으로 전환되고 있다. 기후변화와 환경오염으로 인해 미래에는 기존에 인식하지 못했던 새로운 병원균의 등장이 예상된다.



[그림 13] 자연수계 및 수처리 인프라에서의 미세플라스틱 거동⁵²

2. 위기 대응 학문으로서의 수질화학

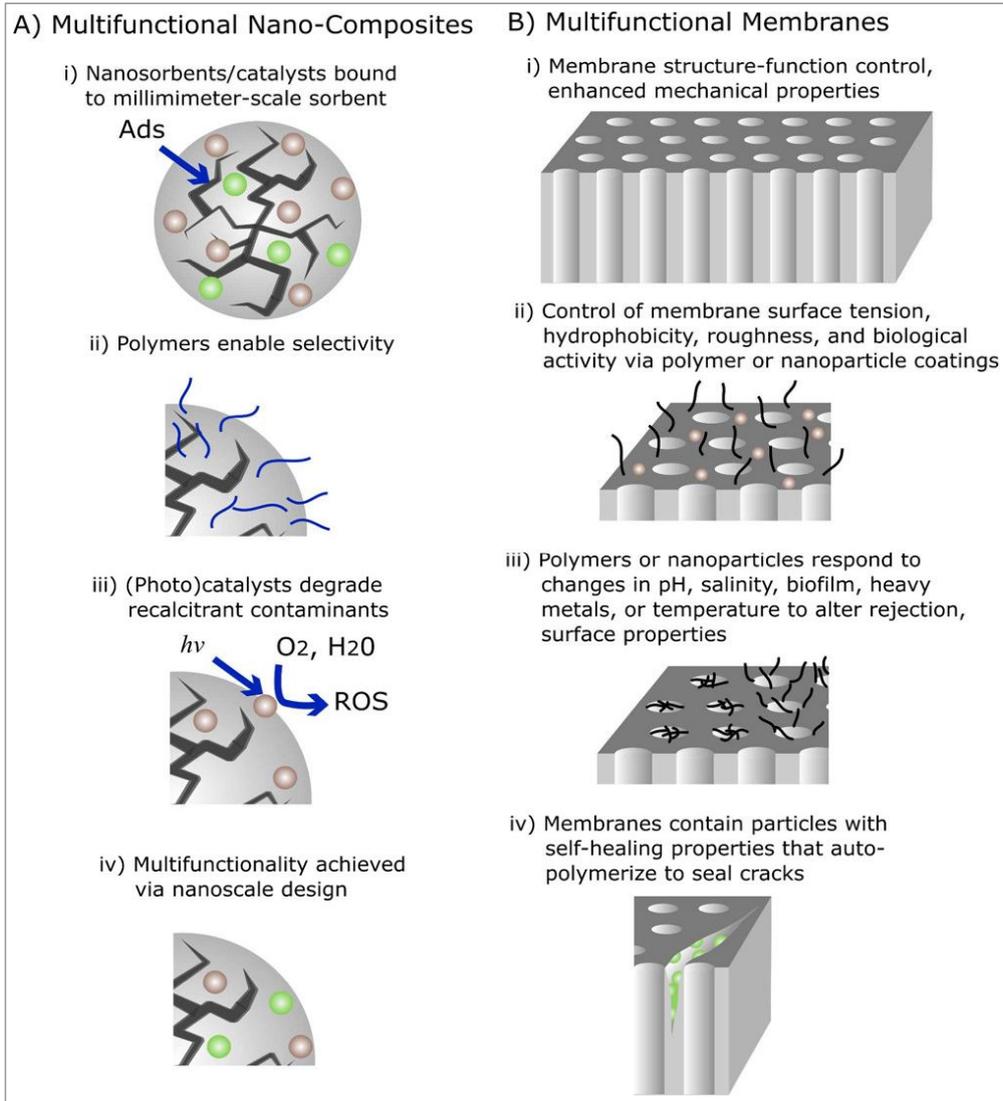
수질화학 분야는 앞서 언급한 물 분야에서의 지속가능성 위기에 대응하기 위한 과학과 기술에 더욱 중점을 두고 발전할 것으로 전망된다. 기후변화에 따른 환경의 변화가 수질오염에 미칠 영향들을 화학적으로 규명하는 연구들이 더욱 주목받을 것이다. 또한, 기후변화 혹은 산업의 다변화로 인해 새롭게 등장하는 수질오염 물질들의 수계 거동에 관한 연구들도 지속적으로 이루어질 전망이다.

미래 물 문제에 대응하기 위한 기술적 측면에서의 수처리 화학도 점차 중요해질 것이다. 우선, 물 부족 문제를 해결하기 위한 중요한 방법 중 하나로서 물 재이용 기술에 대한 연구들이 더욱 활발하게 진행될 것으로 예상된다. 물 재이용을 통해 물을 자원으로 하는 순환 경제를 구축함으로써 물 부족 문제에 대응할 수 있

다. 방류되는 하·폐수처리수를 그대로 혹은 재처리하여 다양한 목적(산업·농업용수, 생활용수, 하천유지용수 등)으로 활용할 수 있는데, 재이용수의 용도에 따라 맞춤형 수처리 기술들의 적용이 필요하다. 이러한 수처리 기술(소재 및 공정)의 혁신을 위해서는 화학이 매우 중요하다.

기후변화 및 신종오염물질 이슈에 대응하기 위한 새로운 고성능/고효율의 수처리 소재 개발에 관한 연구들도 더욱 주목받을 것이다. 수처리 소재는 기본적으로 분리막, 흡착제, 촉매 등으로 활용되며, 기존 상용화된 소재들보다 성능이나 효율이 뛰어나거나 기존 소재들이 가지지 않는 새로운 특성이나 기능을 가지도록 설계된다. 이러한 신소재들을 통해 기존 소재들보다 적은 양과 에너지로 동등 혹은 그 이상의 오염물질 제거 성능을 달성할 수 있고, 과불화화합물과 같이 기존 수처리 기술로 효과적인 제거가 어려운 난분해성 오염물질들의 제거도 가능하다. 최근에는 나노기술을 접목하여 다기능 수처리 소재를 개발하고자 하는 연구들이 진행되고 있다[그림 14].⁵⁴ 흡착제와 (광)촉매의 기능을 동시에 가지는 수처리 소재[그림 14(A)], 혹은 수질 조건들에 따라 능동적으로 표면 특성을 조절하고 자가치유 기능을 가지는 분리막 소재[그림 14(B)]를 예로 들 수 있다. 이러한 수처리 소재 기술들은 아직까지 실험실 규모에서 주로 연구되고 있지만 지속적인 연구개발을 통해 머지않아 상용화 기술로 발전할 것으로 기대한다.

물 분야의 지속가능성 위기에 능동적으로 대처하기 위해서는 문제에 대한 정확한 인식과 분석, 그리고 이를 바탕으로 한 최적의 해결책 제시가 필요하다. 이러한 일련의 과정에서 수질화학은 매우 중요한 역할을 담당할 것으로 예상된다. 기후변화와 산업활동이 수질오염물질의 발생과 거동에 미치는 영향을 이해하기 위해서는 수질화학의 역할이 필수적이다. 아울러, 난분해성 신종오염물질 이슈 및 물 부족 문제에 대응하기 위한 수처리 기술의 혁신을 위해서도 수질화학이 중요하다. 미래의 수질화학은 글로벌 물 문제에 대응하기 위한 학문분야로서 타 화학분야들과 연계 및 융합하면서 지속적으로 발전해나갈 것이다.



[그림 14] 나노기술을 융합한 다기능 수처리 소재. (A) 다기능 흡착제/촉매 소재, (B) 다기능 분리막 소재⁵⁴

감사의 글

본고의 작성에 도움을 준 서울대학교 화학생물공학부 주화주 박사(박사후연구원)에게 감사를 전합니다.

참고문헌

- (1) Brezonik, P. L.; Arnold, W. A. Water chemistry: Fifty years of change and progress. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 5650-5657.
- (2) Hutchinson, G. E. *A Treatise on Limnology*; Wiley: New York, 1957; Vol. 1.
- (3) Riley, J. P. Historical introduction. In *Chemical Oceanography*, Riley, J. P., Skirrow, G., Riley, J. P., Skirrow, G., Eds.; Academic Press: New York, 1965; Vol. I.
- (4) Parker, H. N. Quality of the water supplies of Kansas. In *Water Supply Paper* 273; U.S. Geological Survey, 1911.
- (5) Crittenden, J. C.; Trussell, R. R.; Hand, D. W.; Howe, K. J.; Tchobanoglous, G. *MWH's Water Treatment: Principles and Design*, 3rd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2012.
- (6) Schwarzenbach, R. P.; Gschwend, P. M.; Imboden, D. M. *Environmental Organic Chemistry*, 2nd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2003.
- (7) Fang, Y.; Kim, E.; Strathmann, T. J. Mineral- and base-catalyzed hydrolysis of organophosphate flame retardants: Potential major fate-controlling sink in soil and aquatic environments. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, *52*, 1997-2006.
- (8) Bard, A. J.; Parsons, R.; Jordan, J. *Standard potentials in aqueous solution*; Marcel Dekker: New York, 1985.
- (9) Flynn, S. J.; Löffler, F. E.; Tiedje, J. M. Microbial community changes associated with a shift from reductive dechlorination of PCE to reductive dechlorination of cis-DCE and VC, *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34*, 1056-1061.
- (10) Lee, W.; Batchelor, B. Abiotic reductive dechlorination of chlorinated ethylenes by iron-bearing soil minerals. 1. Pyrite and magnetite, *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 5147-5154.
- (11) Lee, C.; Choi, W.; Yoon, J. UV photolytic mechanism of *N*-nitrosodimethylamine in water: Roles of dissolved oxygen and solution pH, *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 9702-9709.

- (12) Buxton, G. V.; Greenstock, C. L.; Helman, W. P.; Ross, A. B. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals in aqueous solution, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1988**, *17*, 513-886.
- (13) Mack, J.; Bolton, J. R. Photochemistry of nitrite and nitrate in aqueous solution: A review, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1999**, *128*, 1-13.
- (14) Lueder, U.; Jørgensen, B. B.; Kappler, A.; Schmidt, C. Photochemistry of iron in aquatic environments, *Environ. Sci.: Processes Impacts*, **2020**, *22*, 12-24
- (15) Wojnarovits, L.; Tóth, T.; Takács, E. Rate constants of carbonate radical anion reactions with molecules of environmental interest in aqueous solution: A review, *Sci. Tot. Environ.* **2020**, *717*, 137219.
- (16) Davis, M. L. *Water and Wastewater Engineering: Design Principles and Practice*, 2nd ed.; McGraw Hill; New York, 2019.
- (17) Rittmann, B.; McCarty, P. *Environmental Biotechnology: Principles and Applications*, 2nd ed.; McGraw Hill; New York, 2020.
- (18) Lee, C.; Kim, H. -H.; Park, N. -B. Chemistry of persulfates for the oxidation of organic contaminants in water, *Membr. Water Treat.* **2018**, *9*, 405-419.
- (19) Sedlak, D. L.; von Gunten, U. The chlorine dilemma, *Science* **2011**, *331*, 42-43.
- (20) von Sonntag, C.; von Gunten, U. *Chemistry of Ozone in Water and Wastewater Treatment*, IWA Publishing; London, 2012.
- (21) Lim, S.; Shi, J. L.; von Gunten, U.; McCurry, D. L. Ozonation of organic compounds in water and wastewater: A critical review, *Water Res.* **2022**, *213*, 118053.
- (22) Henderson, A. D.; Demond, A. H. Long-term performance of zero-valent iron permeable reactive barriers: A critical review, *Environ. Eng. Sci.* **2007**, *24*, 401-423.
- (23) Zhao, X.; Liu, W.; Cai, Z.; Han, B.; Qian, T.; Zhao, D. An overview of preparation and applications of stabilized zero-valent iron nanoparticles for soil and groundwater remediation. *Water Res.* **2016**, *100*, 245-266.

- (24) Jeong, J.; Yoon, J. Dual roles of $\text{CO}_2^{\cdot-}$ for degrading synthetic organic chemicals in the photo/ferrioxalate system, *Water Res.* **2004**, *38*, 3531-3540.
- (25) Mao, R.; Huang, C.; Zhao, X.; Ma, M.; Qu, J. Dechlorination of triclosan by enhanced atomic hydrogen-mediated electrochemical reduction: Kinetics, mechanism, and toxicity assessment, *Appl. Catal. B-Environ.* **2019**, *241*, 120-129.
- (26) Cui, J.; Gao, P.; Deng, Y. Destruction of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with advanced reduction processes (ARPs): A critical review, *Environ. Sci. Technol.* **2020**, *54*, 3752-3766.
- (27) 김민식, 이기명, 이창하, 난분해성 산업폐수 처리를 위한 고도산화기술, *상하수도학회지*, **2020**, *34*, 445-462.
- (28) 이창하, 고도산화기술을 이용한 수처리, *화학세계*, **2012**, *11*, 8-16.
- (29) Hoigné, J. Chemistry of aqueous ozone and transformation of pollutants by ozonation and advanced oxidation processes. In *Quality and Treatment of Drinking Water II*; Springer: New York, 1998; pp 83-141.
- (30) Wang, J.; Chen, H. Catalytic ozonation for water and wastewater treatment: Recent advances and perspective, *Sci. Tot. Environ.* **2020**, *704*, 135249.
- (31) Rosenfeldt, E. J.; Linden, K. G.; Canonica, S.; von Gunten, U. Comparison of the efficiency of radical $\cdot\text{OH}$ radical formation during ozonation and the advanced oxidation processes $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ and $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$, *Water Res.* **2006**, *40*, 3695-3704.
- (32) Zoschke, K.; Bornick, H.; Worch, E. Vacuum-UV radiation at 185 nm in water treatment - A review, *Water Res.* **2014**, *52*, 132-145.
- (33) Chong, M. N.; Jin, B.; Chow, C. W. K.; Saint, C. Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review, *Water Res.* **2010**, *44*, 2997-3027.
- (34) Kim, S.; Choi, W. Dual photocatalytic pathways of trichloroacetate degradation on TiO_2 : Effects of nanosized platinum deposits on kinetics and mechanism, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 13311-13317.

- (35) Irie, H.; Watanabe, Y.; Hashimoto, K. Nitrogen-concentration dependence on photocatalytic activity of $\text{TiO}_{2-x}\text{N}_x$ powders, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5483-5486.
- (36) Chen, X.; Peter, L. L.; Yu, Y.; Mao, S. S. Increasing solar absorption for photocatalysis with black hydrogenated titanium dioxide nanocrystals, *Science* **2011**, *331*, 746-750.
- (37) Pignatello, J. J.; Oliveros, E.; MacKay, A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2006**, *36*, 1-84.
- (38) Keenan, C. R.; Sedlak, D. L. Factors affecting the yield of oxidants from the reaction of nanoparticulate zero-valent iron and oxygen, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 1262-1267.
- (39) Anotai, J.; Lu, M. -C.; Chewpreecha, P. Kinetics of aniline degradation by Fenton and electro-Fenton processes, *Water Res.* **2006**, *40*, 1841-1847.
- (40) Lee, C.; Seo, J.; Pham, A. L. T. The photo-Fenton system. In *Springer Handbook of Inorganic Photochemistry*; Springer: New York, 2022; pp 1719-1734.
- (41) Boonrattanakij, N.; Lu, M. -C.; Anotai, J. Iron crystallization in a fluidized-bed Fenton process, *Water Res.* **2011**, *45*, 3255-3262.
- (42) Zhu, Y.; Zhu, R.; Xi, Y.; Zhu, J.; Zhu, G.; He, H. Strategies for enhancing the heterogeneous Fenton catalytic reactivity: A review, *Appl. Catal. B-Environ.* **2019**, *255*, 117739.
- (43) Lee, J.; von Gunten, U.; Kim, J. -H. Persulfate-based advanced oxidation: Critical assessment of opportunities and roadblocks, *Environ. Sci. Technol.* **2020**, *54*, 3064-3081.
- (44) Chen, N.; Lee, D.; Kang, H.; Cha, D.; Lee, J.; Lee, C. Catalytic persulfate activation for oxidation of organic pollutants: A critical review on mechanisms and controversies, *J. Environ. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 107654.
- (45) Lee, C.; Kim, H. -H.; Park, N. -B. Chemistry of persulfates for the oxidation of organic contaminants in water, *Membr. Water Treat.* **2018**, *9*, 405-419.

- (46) Kim, N.; Lee, J.; Kim, S.; Hong, S. P.; Lee, C.; Yoon, J.; Kim, C. Short review of multichannel membrane capacitive deionization: Principle, current status, and future prospect, *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 683.
- (47) Pasta, M.; Wessells, C. D.; Cui, Y.; La Mantia, F. A desalination battery, *Nano Lett.* **2012**, *12*, 839–843.
- (48) Joo, H.; Ahn, J.; Jeon, S.; Yoon, J. Electrochemical ion separation technology for carbon neutrality, *Appl. Chem. Eng.* **2023**, *34*, 331-346.
- (49) Joo, H.; Lee, J.; Yoon, J. Short review: Timeline of the electrochemical lithium recovery system using the spinel LiMn_2O_4 as a positive electrode, *Energies.* **2020**, *13*, 6235.
- (50) Diederichsen, K. M.; Sharifian, R.; Kang, J. S.; Liu, Y.; Kim, S.; Gallant, B. M.; Vermaas, D.; Hatton, T. A. Electrochemical methods for carbon dioxide separations. *Nat. Rev. Methods Primers*, **2022**, *2*, 68.
- (51) Kurwadkar, S.; Dane, J.; Kanel, S. R.; Nadagouda, M. N.; Cawdrey, R. W.; Ambade, B.; Struckhoff, G. C.; Wilkin, R. Per- and polyfluoroalkyl substances in water and wastewater: A critical review of their global occurrence and distribution, *Sci. Tot. Environ.* **2022**, *809*, 151003.
- (52) Jeong, Y.; Gong, G.; Lee, H. -J.; Seong, J.; Hong, S. W.; Lee, C. Transformation of microplastics by oxidative water and wastewater treatment processes: A critical review, *J. Hazard. Mater.* **2023**, *443*, 130313.
- (53) Amarasiri, M.; Sano, D.; Suzuki, S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2020**, *50*, 2016-2059.
- (54) Zodrow, K. R.; Li, Q.; Buono, R. M.; Chen, W.; Daigger, G.; Duenas-Osorio, L.; Elimelech, M.; Huang, X.; Jiang, G.; Kim, J. -H.; Logan, B. E.; Sedlak, D. L.; Westerhoff, P.; Alvarez, P. J. J. Advanced materials, technologies, and complex systems analyses: Emerging opportunities to enhance urban water security. *Environ. Sci. Technol.* **2017**, *51*, 10274-10281.

대한민국학술원
간행물편집위원회

위원장	李 敦 熙			
위원	李 長 茂	李 正 馥		
	任 敦 姬	朴 聖 炫		
	曹 主 冠	金 道 漢		
	崔 秉 鉉	李 基 和		
	林 鍾 律	劉 丁 烈		
	金 弘 宇	申 喜 燮		
	柳 莊 熙	金 潤 受		

2023년 12월 23일 인쇄
2023년 12월 30일 발행

ISSN 2234-4683

학문연구의 동향과 쟁점 제13집
화 학

편집겸 발행자 대한민국학술원

서울특별시 서초구 반포대로 37길 59
전화 02) 3400-5250, FAX 02) 535-8836
홈페이지 : www.nas.go.kr
E-mail : nationalacademy@korea.kr
ISBN 979-11-88861-28-6 (93430)

인쇄처 : 선명인쇄주식회사 전화 02) 2268-4743

