

고분자 지지체를 이용한 유기합성

김종만 · 안광덕

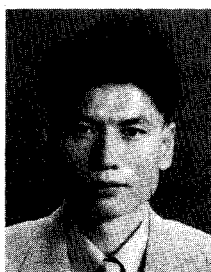
1. 서론

1963년 메리필드가 고분자 수지를 사용하여 용액상에서의 반응과 전혀 다른 고체상의 유기합성(solid-phase organic synthesis:SPOS)을 발표한 이래 이 분야에서의 연구가 활발히 이루어져왔다.¹ 특히 지난 5년 간에 연구는 새로운 고분자 수지의 개발과 더불어 많은 발전을 이루었다.²⁻⁶ 고체상의 유기합성 방법은 특히 제약회사들을 중심으로 많이 사용되고 있는데 그 이유는 이 방법으로 새로운 의약품 후보를 찾아내는데 효과적이기 때문이다. 의약품 개발의 첫 번째 과정중의 하나는 우리가 제어하고자 원하는 효소나 수용체(receptor)의 억제제나 리간드를 찾아 내는 것인데 지금까지는 주로 한 번에 하나의 물질을 합성하여 테스트를 해왔기 때문에 시간과 경제적인 측면에서 많은 손실이 따라왔다. 따라서 이러한 비효율성을 극복하기 위해 여러가지 방법을 연구해 온 결과 최근 조합화학(combinatorial chemistry)이라는 새로운 합성기술이 개발되었다.⁷⁻¹⁰ 90년대 초 부터 사용되기 시작한 조합화학에 의해 한꺼번에 수만 또는 수십만 개의 화합물을 만들 수가 있게 되었다. 극단적으로 지금까지 화학자들이 합성해서 보고한 화합물은 수 천만개 정도인데 조합화학을 이용하면 한 연구원이 불과 몇 달안에 만들 수도 있게 되었다. 여기에는 물론 수 많은 화합물들을 효과적으로 분석할 수 있는 기술의 개발이 필수적이다. 조합화학은 새로운 의약품의 개발에만 국한된 것이 아니고 새로운 촉매의 개발에도 응용되어 왔다. 이러한 조합화학이 가능한 것도 고체상의 유기합성이 있기에 가능하다 하겠다. 고체상의 유기합성이 시작된 초기에는 이 방법을 사용하여 주로 올리고펩티드를 만들었으나 새로운 고분자 수지, 시약 및 반응 조건의 개선에 힘입어 지금은 다양한 형태의 구조를 가진 화합물의 합성이 가능하

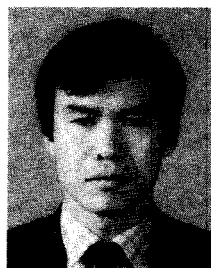
여졌다. 본고에서는 고체상의 유기합성을 이용하여 작은 분자량 화합물로 부터 분자량이 큰 올리고펩티드 및 그 유사체, oligosaccharide 등의 합성에 대하여 살펴보고자 한다.

2. 고체상의 유기합성

고체상의 유기합성은 표면에 아민, 알코올, 카르복실 등 기능성 기(functional group)가 도입된 가교고분자 수지를 용매에 팽윤시킨 후 다른 시약과 반응시켜 원하는



김종만
 1987 한양대학교 공업화학과(B.S)
 1991 University of Maryland
 화학과(M.S)
 1994 University of Maryland
 화학과(Ph.D)
 1994~ University of California-
 1996 Berkeley(Post-Doc)
 1996~ KIST 고분자연구부 선임연구원
 현재



안광덕
 1972 서강대학교 화학과(B.S)
 1979 한국과학원 화학과(Ph.D)
 1980 미국 아리조나대 포스트닥연구원
 1981 미국 미시간대 포스트닥연구원
 1985~ 미국 IBM연구소(객원연구원)
 1986
 1979~ KIST 고분자연구부 책임연구원
 현재

Organic Synthesis on Polymer Support

한국과학기술연구원 고분자연구부(Jong-Man Kim and Kwang-Duk Ahn, Division of Polymer Research, KIST, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)

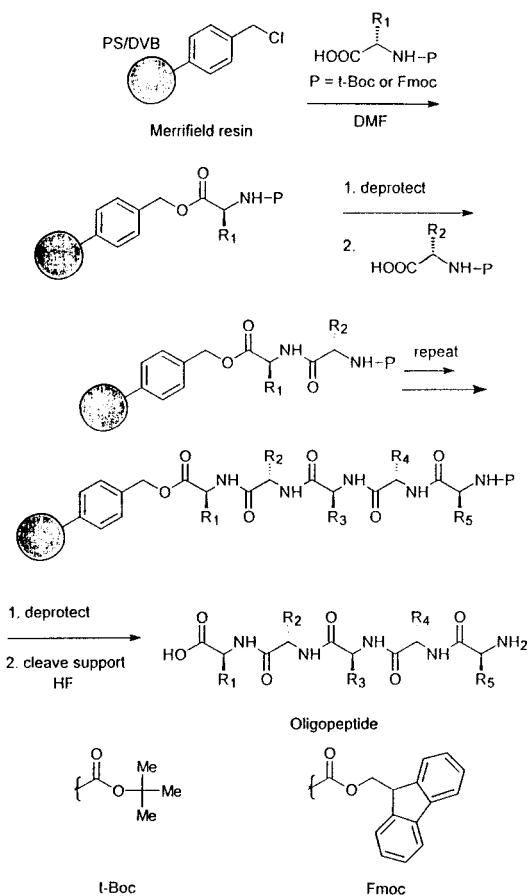


그림 1. Solid-phase synthesis of oligopeptide.

구조의 화합물을 만든 다음 고분자 수지와 합성한 물질 사이의 결합을 끊어서 최종 물질을 구하는 방법이다. 그림 1에 나타난 메리필드 수지를 이용한 올리고펩티드의 합성을 간단히 설명하면 다음과 같다. 메리필드 수지는 스티렌과 디비닐벤젠(1%)을 공중합시켜 만든 가교고분자의 표면에 benzylic chloride 기를 도입시킨 것으로서 치환된 염화물의 양이 1g의 수지당 약 0.6-0.8 mmol인 것이 많이 사용되어진다. 먼저 수지를 DMF와 같은 유기 용매에 팽윤시킨 후 아민기가 보호된 아미노산 단량체와 반응을 시킨다. 이때 아민 보호기로는 주로 *t*-butyloxycarbonyl(*t*-Boc)이나 fluorenylmethyloxycarbonyl(Fmoc)을 사용한다. 첫 번째 아미노산을 고분자 수지에 결합시킨 후 펩티를 하면 원하는 생성물은 수지에 연결되어 있기 때문에 여과되지 않고 남아있게 되며 다른 미반응 아미노산이나 용매 등은 여과되어진다. 용매로 여러번 수지를 씻은 후 다시 반응하고자 하는 용매에 수지를 팽윤시키고 아민 보호기를 탈보호시킨다. 이때 *t*-Boc을 사용했을 때에는 삼불화 아세트산(TFA)을 탈보호 시약으로 사용하고 Fmoc인 경우에는 염기성 인 피페리딘을 사용한다. 아민

을 탈보호시킨 후 두 번째 아미노산과 결합시킨다. 이때 카르복실기를 활성화시키기 위하여 *O*-benzotriazol-1-yl-tetramethyluronium hexafluorophosphate(HBTU)와 hydroxybenzotriazole(HOBT)를 주로 사용한다. 아민 탈보호와 결합을 원하는 서열(sequence)을 얻을 때까지 반복한 다음 고분자 수지로 부터 올리고펩티드를 불화수소(HF)를 사용하여 떼어낸다. 고체상의 펩티드 합성은 자동화가 가능하고 펩티드 합성기(peptide synthesizer)를 이용하여 쉽게 만들 수 있다.

고체상의 유기합성과 수용액 상태에서의 반응과 가장 큰 차이점은 각 반응 단계마다 중간 물질을 분리할 필요가 없고(생성물이 고분자 수지에 연결되어 있기 때문에 간단히 여과함으로써 사용한 시약을 쉽게 제거할 수 있다) 과량의 시약을 사용해서 반응을 거의 정량적으로 진행시킬 수 있다는데 있다(펩티드 합성의 경우 각 반응 단계의 수율이 99%를 넘는다). 그리고 또한 마지막 단계에서 고분자 지지체와 최종 화합물을 여과에 의해 고분자 지지체를 쉽게 제거할 수 있기 때문에 생성물의 분리 및 정제가 용이하다. 그러나 고체상의 유기합성의 단점은 반응 규모를 크게 할 수 없고(예를 들면 분자량이 500인 최종 물질 10g을 얻으려면 1g당 0.5 mmol이 치환된 지지체를 사용할 때 40g 이상의 수지가 필요하다) 반응 도중에 고체 부산물이 생겼을 때 제거가 용이하지 않다. 또한 고체상에서 할 수 있는 반응의 종류가 용액반응과 비교해서 다양하지 못하다는 단점이 있다. 그럼에도 불구하고 앞에서 언급한 장점들 때문에 고체상의 유기합성은 빠른 속도로 발전하고 있다.

3. 고분자 지지체 및 연결체

고체상에서 유기합성을 효과적으로 하기 위해서는 적절한 고분자 지지체의 선택이 중요하다(표 1).¹¹ 각각의 지지체는 기계적 강도, 팽윤 특성, 내열성 등이 다르므로 반응 조건에 맞는 것을 선택하여야 좋은 결과를 얻을 수 있다. 일반적으로 가장 많이 사용되는 지지체는 스티렌과 디비닐벤젠을 공중합시킨 PS/DVB 가교 수지이며 좋은 팽윤 특성을 가지고 있다. 물과 같은 친수성 용매에서 반응이 행해질 때에는 에틸렌 글리콜 단위가 많이 함유된 TentaGel 수지를 많이 이용한다. 표 1에 나타난 고분자 지지체 들은 주로 펩티드의 합성 목적으로 만들어진 것으로서 고온 또는 고압이 필요하거나 격렬한 반응이 수반되는 조건이 필요한 경우에는 새로운 수지의 개발이 필요하다.

고분자 지지체의 선택과 더불어 중요한 것이 적절한 연결체(linker)의 사용이다. 실제적인 화학반응이 연결체에서 시작되고 고체상에서의 반응이 끝난 후에는 생성물을 지지체에서 분리할 때에도 연결체에서 반응이 일어난다.

II 1. Selected Supports Used in Solid-Phase Synthesis

Solid-support	Remark
PS/DVB copolymer (1-5% cross-linking)	good swelling properties; swells up to five times its dry volume; at low levels of cross-linking(1%) only limited thermal stability (105-130 °C)
hexamethylenediamine-polyacryl resins and related polymers	polar resins; good swelling properties in H ₂ O and DMF; do not swell in CH ₂ Cl ₂
poly(N-acryloylpyrrolidine) resins, PAP-and SPARE-polyamide resins	high loading; swell in H ₂ O, DMF and CH ₂ Cl ₂
kieselgur/polyamide (Pepsyn K)	pressure stable; low swelling properties due to inorganic support; shaking results in marked wear of the organic polymer
PS macrobeads	diameter < 1 mm; loading 50 nmol per bead
TentaGel, PEG-PS/DVB copolymers	polar; swell in H ₂ O, MeOH, MeCN, DMF and CH ₂ Cl ₂ ; pressure stable; suitable for bioassays on resin

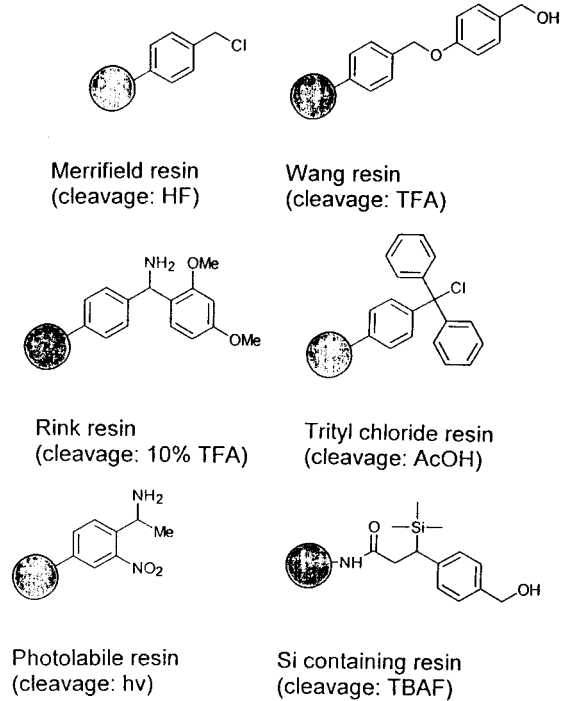


그림 2. Anchor groups for linking the substrate to the solid support.

초기에 개발된 메리필드 수지는 생성물을 떼어낼 때에 유독한 불화수소(HF)를 사용하는 단점이 있다(그림 2). 이를 보완하기 위해서 나온 것이 Wang 수지이며 HF보다 덜 유독한 삼불화 아세트산(TFA)을 사용해서 떼어낼 수 있다.¹² 고체상의 유기합성이 많이 사용되어지고 또 새로운 수지의 개발이 필요하게 되어서 다양한 종류가 현재 시판되어지고 있거나 개발 중에 있다. Rink 수지는 DMF, NMP, CH₂Cl₂와 같은 유기 용매에 뛰어난 팽윤 특성을 보이며 10% TFA-CH₂Cl₂만으로도 생성물을 고체상으로부터 분리할 수 있다.¹³ 또한 Rink 수지의 경우에는 10% TFA-CH₂Cl₂를 사용하여 떼어낼 때에 수지의 색이 붉게 변하기 때문에 분리 상태를 쉽게 확인할 수 있다. Trityl chloride resin의 경우에는 아세트산으로도 쉽게 떼어낼 수 있기 때문에 편리하나 반응 중에 생기는 약한 산에도 깨어지는 단점이 있다.¹⁴ 광반응 수지는 산과 염기에 영향을 받지 않기 때문에 다양한 시약을 사용하여 반응을 시킬 수 있다. 마지막 단계에서 빛을 조사하여 떼어내기 때문에 선택성이 높다. 실리콘을 함유하고 있는 수지의 경우에는 tetrabutylammonium fluoride (TBAF)를 사용하여 절단할 수 있다.¹⁵

4. Unnatural Biooligomer의 합성

자연계에는 20개의 천연 아미노산이 존재하며 아미노산 결합을 통하여 펩티드를 형성하며 폴리펩티드가 이루어지면 단백질, 효소 그리고 수용체와 같은 중요한 기능

을 행사하게 된다. 이들 아미노산의 결사슬은 모두가 다르며 펩티드를 이루면 다양한 공간적인 구조를 이루게 된다. 20개의 아미노산으로 pentapeptide를 만들면 20⁵개의 서로 다른 순서를 가진 올리고머를 만들 수 있다. 이들 가운데는 우리가 찾고자 하는 효소나 수용체의 역제제나 리간드들이 있을 수 있으며 새로운 의약품의 후보가 될 수도 있을 것이다. 그럼에도 불구하고 펩티드로 된 의약품이 드문 것은 바로 펩티드가 가지고 있는 근본적인 문제인 낮은 bioavailability(체내에서 분해되지 않고 남아 있는 능력) 때문이다. 그 이유는 펩티드 구조가 체내에 있는 여러가지 효소들에 의해 잘 분해가 되기 때문이다. 이와 같은 단점을 보완하고 펩티드가 가지고 있는 장점을 모방할 수 있다면 새로운 의약품의 후보가 될 수도 있을 것이다. 그림 3에는 올리고펩티드와 몇가지의 펩티드 유사체(peptidomimetics)를 나타내었다. 그림 3에 나타난 carbamate, urea 그리고 sulfonamide 구조는 체내의 효소들에 의해 분해가 되지않을 것으로 기대되어진다. 이들 외에도 여러가지의 유사체들이 가능하고 앞으로 더욱더 다양한 구조들이 나올 전망이다. 여기서는 고분자 수지를 이용한 oligocarbamate와 oligourea의 합성에 대하여 살펴보고자 한다.

4.1 Oligocarbamate의 합성

고체상의 유기합성을 이용하여 올리고머를 만들기 위해서는 단량체의 합성이 쉬워야 하며 고체상에서의 반응

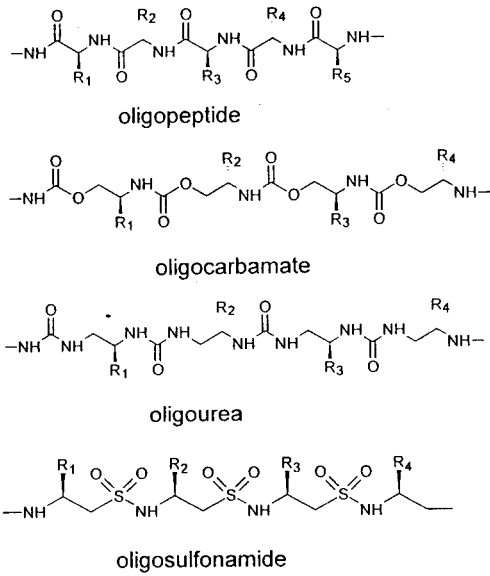


그림 3. Peptide and peptidomimetics.

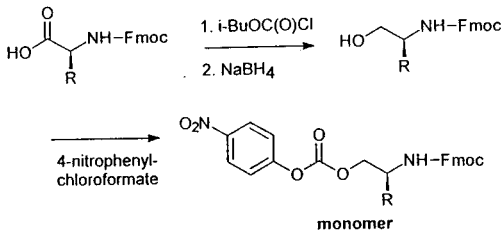


그림 4. Synthesis of monomer for oligocarbamate.

이 복잡하지 않아야 한다. 이런 관점에서 보면 1993년 Schultz 그룹에서 보고한 carbamate의 합성은 획기적이라 할 만하다.¹⁷ 먼저 단량체의 합성을 보면 그림 4에 나타난 바와 같이 간단하다.

Fmoc 보호된 아미노산은 쉽게 구입할 수 있으며 간단한 환원 반응에 의해 쉽게 아미노 알코올로 바꿀 수 있다. 이 아미노 알코올은 4-nitrophenyl chloroformate와 반응시켜 원하는 단량체로 쉽게 전환할 수 있다. 고체상의 oligocarbamate 합성을 그림 5에 나타내었다. 합성은 기본적으로 두 단계로 나눌 수 있다. 첫 번째 단계는 Fmoc 보호된 carbonate 단량체를 *N*-methylpyrrolidone (NMP) 용매하에서 diisopropylethylamine(DIEA)와 HOBT를 이용하여 수지와 결합시키는 것이다. 두 번째 단계는 Fmoc 탈보호로서 20% piperidine-NMP를 사용한다. 이와 같이 간단한 결합-탈보호를 원하고자하는 서열의 올리고머를 얻을 때까지 반복한 다음 10% TFA-CH₂Cl₂를 사용하여 수지로 부터 최종 물질을 떼어낸다.

4.2 Oligourea의 합성

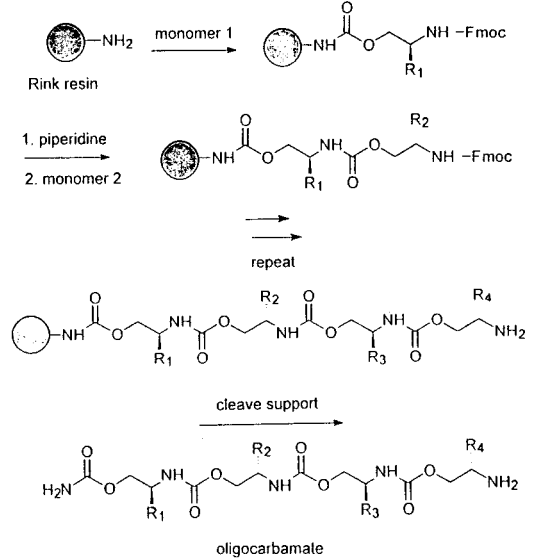


그림 5. Solid-phase synthesis of oligocarbamate.

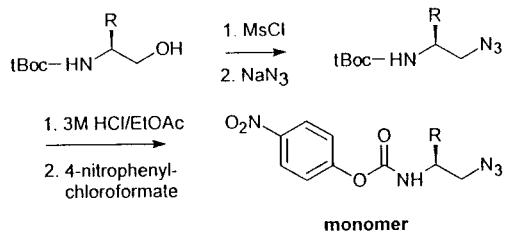


그림 6. Synthesis of monomer for oligourea.

지금까지 고체상의 oligourea 합성은 Burgess와 Schultz 그룹에 의해 보고되었다.^{18,19} 기본적인 접근 방법은 두 그룹 사이에 큰 차이가 없으므로 여기서는 Schultz 그룹의 방법을 간략히 설명하고자 한다. Carbamate와 마찬가지로 단량체의 합성은 비교적 간단하게 이루어져 있다(그림 6).

먼저 *t*-Boc 보호된 아미노 알코올을 methanesulfonyl chloride(MsCl)와 반응시켜 활성화 시킨 후 NaN₃로 치환시켜 알코올을 azide기로 바꾼다. *t*-Boc 보호기를 HCl을 사용하여 탈보호 시킨 후 4-nitrophenyl chloroformate와 반응시켜 단량체를 합성하였다. 고분자 수지를 사용한 oligourea의 합성은 oligocarbamate 합성과는 차이가 있는데 그림 7에 나타난 바와 같이 첫 번째 단량체의 결합은 비슷한 조건에서 반응을 시킨다. 그러나 두 번째 단계에서는 oligocarbamate 합성에서는 piperidine을 사용하여 아민을 탈보호시켰으나 여기서는 아자이드기가 아민 보호기 대응으로 사용되었으므로 SnCl₂-PhSH-TEA를 사용하여 아자이드기를 아민기로 전환시킨다. 이와 같은 방법을 사용하여 몇 개의 서로 다

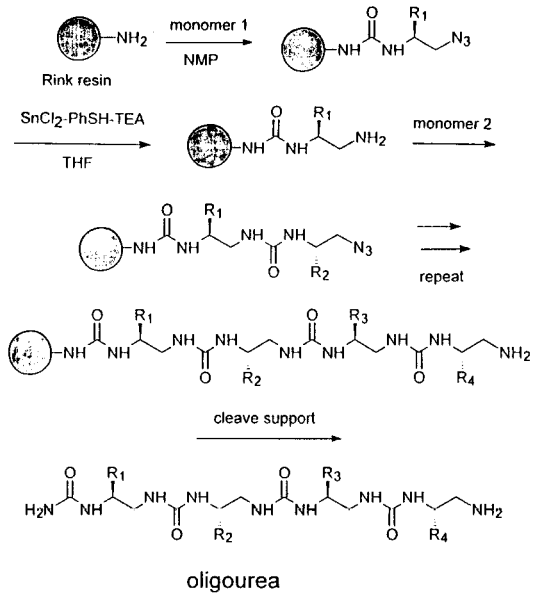


그림 7. Solid-phase synthesis of oligourea.

른 구조를 가진 oligourea를 합성하였다.

5. Oligosaccharide의 합성

고체상의 반응을 통한 oligosaccharide의 합성은 두 가지 이유에서 올리고펩티드나 올리고뉴클레오티드와는 근본적으로 다르며 훨씬 어렵다. 첫째, oligosaccharide의 carbohydrate 결합은 펩티드의 아마이드나 뉴클레오티드 간의 phosphate와는 달리 입체특이성을 지니기 때문에 복잡하다. 둘째, oligosaccharide의 합성에는 여러개의 hydroxy기를 선택적으로 보호하는 보호기를 써야 한다. 이와 같은 복잡함 때문에 oligosaccharide의 합성은 가장 최근에 성공하였다. Danishefsky 연구팀이 개발한 방법이 그림 8에 나타나 있다.²⁰ Hydroxy기가 보호된 galactose glycal을 단량체로 사용하여 수지에 연결시킨 후 이중결합을 epoxidation으로 활성화시킨다. 두 번째 모노머를 결합 시키고 epoxidation을 한다. 이러한 결합-epoxidation을 반복한 후 glucose로 반응을 마무리한다. 마지막으로 수지에서 oligosaccharide를 떼어낸 후 알코올 보호기를 제거하여 최종 물질을 얻는다.

6. 작은 분자량 화합물의 합성

펩티드가 의약 개발에 큰 기여를 하였음에도 불구하고 펩티드 자체로 된 의약품이 드물기 때문에 펩티드의 구조

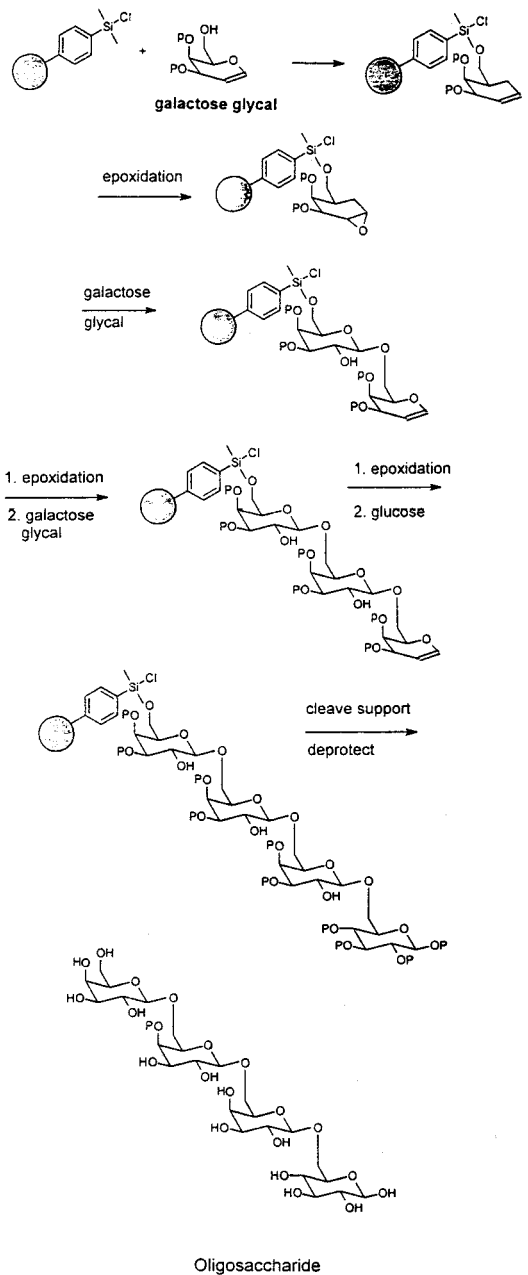


그림 8. Solid-phase synthesis of oligosaccharide.

를 바꾸는 노력을 많이 하여왔다. 그 중에는 펩티드의 골격을 carbamate, urea 또는 sulfone 등으로 변화 시키거나 아니면 전혀 다른 구조를 가진 것으로 바꿀 수 있는데 여기에서는 후자에 관해서 살펴 보기로 한다. 분자량이 1,000 이하인 것을 작은 분자량 화합물 (small molecule)이라고 하는데 실제로 약효를 나타내는 의약품의 주된 성분은 대개 작은 분자량 화합물로 이루어져 있다. 고체상의 합성을 통해서 작은 분자량 화합물을 만들기 시

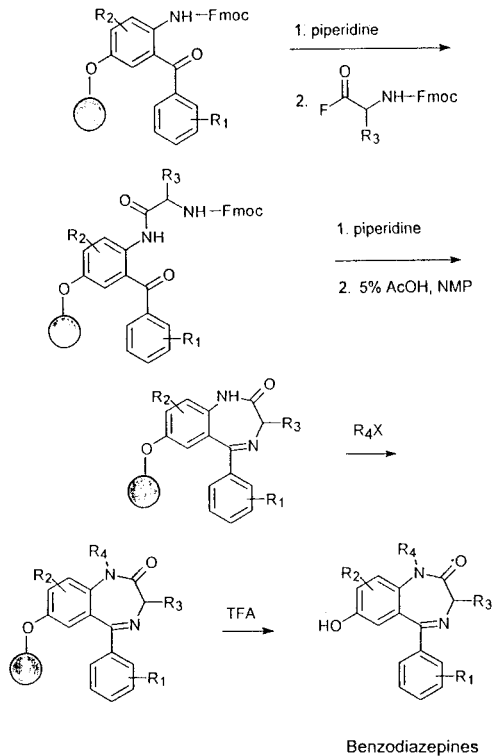


그림 9. Solid-phase synthesis of benzodiazepines.

작한 것은 비교적 최근의 일이며 주로 제약회사들을 중심으로 급격히 확산되고 있는 추세에 있다. 그 주된 이유는 서론에서도 간략히 언급했듯이 고체상의 합성이 조합화학에 이용되고 한 번에 수만 혹은 수십 만개의 다른 작은 분자량 화합물의 합성이 가능하기 때문이다. 고체상을 이용한 benzodiazepine, β -lactam의 합성에 대하여 살펴보기로 한다.

6.1 Benzodiazepine

고체상의 유기합성을 통하여 올리고머 화합물이 아닌 small molecule을 처음 합성한 것은 Ellman 연구팀에 의해서였다.²¹ 이 연구팀은 의약품에 중요하게 쓰이는 heterocyclic pharmacophore인 benzodiazepine을 3단계 반응으로 고체상에서 합성하였다(그림 9).

고분자 수지에 연결된 Fmoc 보호된 aminobenzophenone 유도체를 piperidine을 사용하여 탈보호시킨 후 Fmoc이 보호된 amino acid fluoride와 반응시킨다. Piperidine을 사용하여 Fmoc을 탈보호시킨 후 5% 아세트산을 사용하여 60 °C로 반응시키면 칠각형의 heterocycle이 얻어진다. *N*-alkylation을 통하여 마지막 기를 도입시킨 후 TFA로 수지에서 분리하면 다양한 치환체를 가진 benzodiazepine을 합성할 수 있다.

6.2 β -Lactam

β -Lactam계 화합물은 페니실린과 같은 항생제의 주요

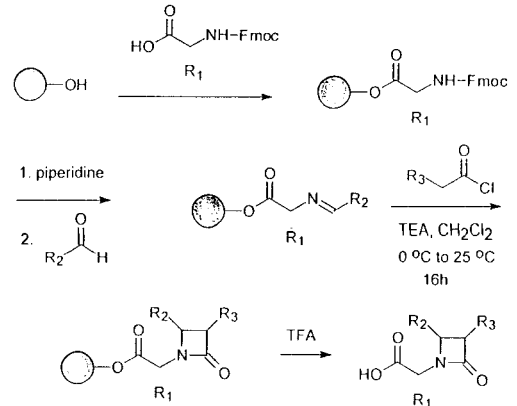


그림 10. Solid-phase synthesis of β -lactam.

골격을 이룬다. 최근 고체상의 β -lactam 합성이 보고되었다.²² 먼저 Fmoc 보호된 아미노산을 수지에 결합시킨 후 Fmoc 보호기를 제거하고 알데히드와 반응시켜 imine을 만든다. Imine과 ketene(acid chloride와 triethylamine(TEA) 반응으로 in-situ로 만든다)을 [2+2] cycloaddition을 시켜 β -lactam을 합성한다. Resin으로부터 TFA로 분리한 후 HPLC를 사용하여 정제할 수율이 55-97%가 되었다(그림 10).

7. 고체상의 반응을 통한 새로운 촉매의 개발

고체상의 유기합성은 신의약 후보물질의 개발에만 국한된 것이 아니고 최근에는 이 방법을 이용한 새로운 촉매의 개발이 시도되고 있다. 서론에서도 간략히 언급했듯이 고체상의 유기합성은 단시간에 수 만개의 화합물을 만들 수 있는 조합화학을 가능케 하였다. 이 수 만개의 화합물 중의 하나가 우리가 원하는 신의약 후보물질이 될 수 있으며 또한 어떤 반응을 촉진 시키는 촉매가 될 수도 있을 것이다. 예를 들면 Snapper-Hoveyda 공동 연구팀은 고체상의 유기합성을 통하여 그림 11에 보이는 것과 같은 디펩티드를 만들었다.²³ 이들은 먼저 고분자 수지 상에서 디펩티드를 합성한 다음 방향족 알데히드와 반응시켜 이민을 만들었다. 고체상에서 디펩티드 리간드를 떼어낸 후 epoxide로부터 키랄 β -cyanohydrin 생성 반응을 조사하였다.

다양한 종류의 R_1 , R_2 , R_3 를 가진 디펩티드 리간드로 반응을 조사해 본 결과 86%의 enantiomeric excess를 가진 디펩티드를 찾아 내는데 성공하였다.

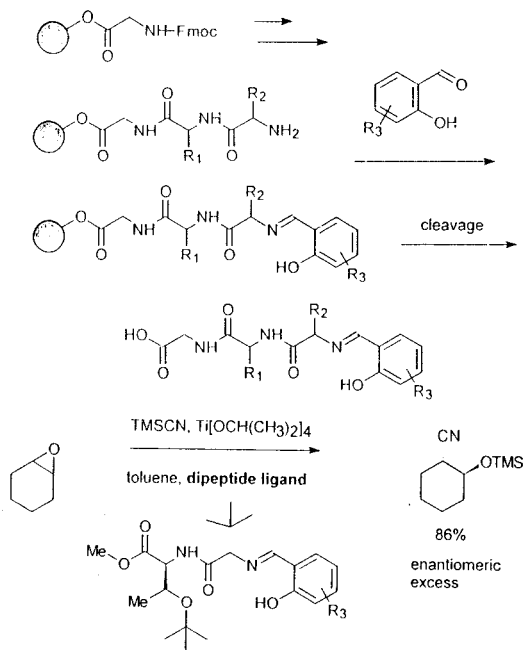


그림 11. Solid-phase synthesis of dipeptide ligand and dipeptide catalyzed β -cyanohydrin formation.

8. 결 론

지금까지 고체상의 유기합성(SPOS)을 간단히 살펴본다. 메리필드가 처음 고분자 지지체를 이용하여 펩티드를 합성한 이래 많은 연구가 이루어져왔고 90년대에 들어와서는 조합화학의 도입과 더불어 빠른 속도로 발전하고 있다. 초기에는 주로 에스테르 또는 아마이드 결합과 같은 간단한 반응에 국한되어 왔으나 고분자 지지체의 개발과 시약의 발전으로 이제는 고체상에서의 반응이 훨씬 다양하게 되었다. 그래서 방향족 치환반응(Heck, Stille, Suzuki, Friedel-Craft), cycloaddition(Diels-Alder, 1, 3-dipolar), Wittig 반응과 같은 중요한 반응들이 고체상에서 가능하게 되었다. 신의약 후보물질의 개발에 많이 이용되고 있는 고체상의 유기반응은 크게 세 가지 분야로 나눌 수가 있는데 그 하나는 올리고펩티드나 oligosaccharide와 같은 천연 생물 올리고머(natural biooligomer)의 합성이며, 두 번째는 이들 천연 생물 올리고머 들의 장점을 살리고 단점을 보완시키기 위해 개발 중인 peptidomimetics나 peptide nucleic acid(PNA)

와 같은 비천연 생물 올리고머(unnatural biooligomer)이다. 그리고 마지막으로는 완전히 구조가 다른 benzodiazepine이나 β -lactam 등과 같은 작은 분자량 화합물의 합성이 있다. 앞으로 이들 세 분야에 대한 고체상의 합성은 더욱 더 발전될 전망이다. 고체상의 반응을 통한 신의약 후보물질의 개발과 더불어 최근에는 유기 촉매의 개발에 관한 연구가 기존의 유기 촉매 기능보다 뛰어난 촉매의 개발이 이루어지리라 본다. 용액상의 반응과 비교해서 고체상의 유기합성은 아직도 많은 제약이 따르지만(온도, 압력, 반응 규모 등) 고체상의 유기합성은 앞에서 언급한 바와 같이 여러가지 장점과 응용성을 가지기 때문에 앞으로 크게 발전될 전망이다.

참 고 문 헌

1. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149(1963); 안광덕, 조의환, *화학공공의 진보*, **25**, 471 (1985).
2. J. S. Fruchtel and G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 17 (1996).
3. P. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, and D. Rees, *Tetrahedron*, **52**, 4527 (1996).
4. 윤승수, *Chemworld*, **36**, 27 (1996).
5. R. B. Merrifield, *Angew. Chem.*, **97**, 801 (1985).
6. G. Jung et. al, *Angew. Chem.*, **104**, 375 (1992).
7. *Acc. Chem. Res.*, **29** (1996, special issue on combinatorial chemistry).
8. F. Balkenhohl, C. Bussche-Hunnfeld, A. Lansky, and C. Zechel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 2288 (1996).
9. 김상용, 이은주, *Chemworld*, **36**, 35 (1996).
10. E. M. Gordon et. al, *J. Med. Chem.*, **37**, 1385 (1994).
11. J. S. Fruchtel and G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 17 (1996).
12. R. B. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1328 (1972).
13. H. Rink, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3787 (1987).
14. K. Barlos et. al., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3947 (1989).
15. H. Venkatesan and M. M. Greenberg, *J. Org. Chem.*, **61**, 525 (1996).
16. H. G. Chao et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1746 (1994).
17. C. Y. Cho et. al., *Science*, **261**, 1303 (1993).
18. K. Burgess, D. S. Linthicum, and H. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 907 (1995).
19. J. M. Kim et. al., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5305 (1996).
20. J. Y. Roberge et. al., *Science*, **269**, 202 (1995).
21. B. A. Bunin and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10997 (1992).
22. B. Ruhland et. al. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 253 (1996).
23. B. M. Cole et. al., *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, **35**, 1668 (1996).