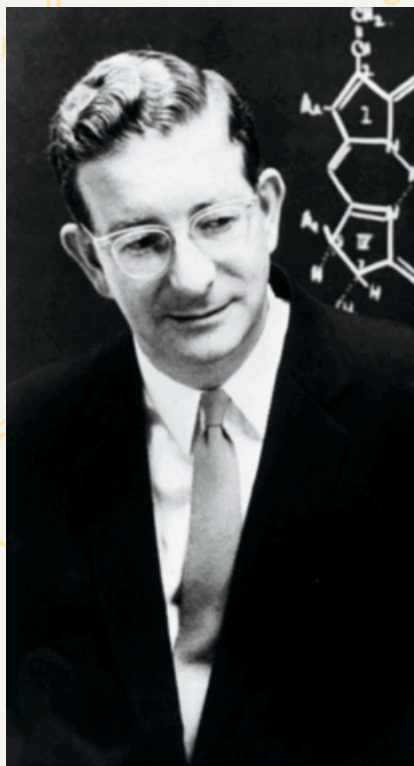


20세기 유기화학의 예술과 지성

로버트 우드워드의 '전합성(Total Synthesis)'

글_ 박범순 박사 미국보건연구소 bumsoonpark@yahoo.com



엽록소의 구조를 칠판에 그리고 강의하는 우드워드

16세기와 17세기에 걸쳐서 일어난 '과학혁명'의 시기에 과학을 지칭하는 말은 '자연철학(natural philosophy)'이었다. 인간의 지식과 윤리의 기반을 따지는 일반 철학과는 달리, 변화무쌍한 자연현상을 관찰하고 실험하고 때로는 수학적으로 설명하는 과정에서 변하지 않는 법칙을 찾으려는 노력이 자연철학의 근간을 이루었다. 이 때의 자연철학자들은 화학에 대해서 깊은 관심을 가지고 있었지만, 학문적으로나 사회적으로는 화학을 자연철학의 일부로 보는 경우는 드물었다.

화학의 이미지 : 철학인가 기술인가?

과학혁명의 시기에 사람들은 화학을 'chemistry, chymistry, alchemy' 등 어원에 따라 조금씩 다른 이름으로 불렀다. 그러나 화학을 하는 사람들의 공통적인 목적은 자연에 존재하는 수 많은 물질의 성질을 이해하고, 상호간의 변화를 통해서 물질의 가장 순수한 상태에 이르는 방법을 찾아내는 것이었다. 그런 방법을 이용하면 납과 같이 값싼 금속을 값비싼 황금으로 바꾸거나 의학적으로 효용 가치가 있는 물질, 더 나아가 만병통치약을 만들 수도 있을 것이라고 믿었다. 금과 약, 즉 부귀와 건강은 단순히 개인적인 관심

거리가 아니라 사회적, 정치적으로도 매우 중요한 문제였다. 따라서 유럽의 왕정들은 공개적으로는 특정한 화학 연구를 금지하고, 이를 비밀리에 지원하는 이중성을 보이기도 했다.

학자들 사이에도 이런 이중성이 볼 수 있었다. 자연철학자들은 자연에 있는 신비로운 힘을 조작하는 화학에 대해 많은 관심을 보이면서도 자신의 관심이 밖으로 드러나는 것을 꺼렸다. 예컨대 수많은 천문관측 자료를 남긴 것으로 유명한 티코 브라헤는 천문대로 사용할 성을 지으면서 그 지하에 거대한 화학 실험실을 만들어 운영했고, 지상의 운동과 천체의 움직임 을 수학적으로 한데 묶어 설명한 뉴턴은 40년 넘게 개인 실험실에서 비밀스럽게 연금술 연구에 몰두했다. 그러나 자연철학자들은 천체의 행성과 별, 자연에 존재하는 광물들, 그리고 인간 신체의 구성물들 사이에 어떤 연관이 있다고 믿는 화학자들의 세계관에 대해 상당히 비판적이었다. 이러한 세계관을 바탕으로 하는 이론 체계를 당시의 화학자들은 '화학철학(Chemical Philosophy)'이라고 불렀지만, 자연철학자들은 화학에서 그런 세계관을 몰아내야 한다고 믿었다.

사실 18세기와 19세기를 거치면서 화학이 대학의 교과 과정에서 실험과학의 한

기획연재순서

- ① 닐스 보어
- ② 하이젠베르크
- ③ 왓슨과 크릭
- ④ 윌리엄 해밀턴
- ⑤ 라이너스 폴링
- ⑥ 로버트 우드워드

분야로 자리잡는 데에는, 화학자들이 화학철학의 신비적 세계관을 극복하고, 화학의 내용과 실험을 정해진 커리큘럼에 따라 공개적으로 가르치며, 전문잡지를 통해 연구성과를 널리 나눌 수 있는 사회적 장치가 마련되었던 것이 중요한 이유가 되었다.

그러나 지금까지도 화학자의 이미지는 크게 변하지 않았다. 냄새 나는 실험실에서, 세상 일에는 무관심한 채로, 조금은 비밀스럽게, 시행착오를 거듭하면서, 무언가를 열심히 만들고 있던 500년 전 연금술사의 모습이 아직도 일반 대중에게는 화학자의 전형으로 남아 있다. 이는 우주의 기원을 캐는 천문학자나, 세상의 기본 입자를 찾는 물리학자, 또는 생명의 기원과 진화를 논하는 생물학자의 철학자적 모습과 극단적으로 대비되는 것이다.

화학자의 전형적인 이미지에 잘 들어맞으면서도 여기에 근본적인 수정이 필요하다는 사실을 분명하게 보여준 사람이 바로 20세기 유기합성의 대가로 알려진 로버트 번스 우드워드(Robert Burns Woodward)였다. 우드워드는 화학이 예술의 경지에 오를 만큼 세련된 실험 능력을 요구하는 학문이면서, 동시에 정밀한 논리와 절제된 사고, 그리고 항상 비판적인 자세를 견지해야 하는 철학적인 분야임을 보였다.

우드워드가 화학을 선택한 이유

1917년 보스턴에서 태어난 우드워드는 한 살 때 아버지를 여의고 줄곧 홀어머니 밑에서 자랐다. 그는 일찍이 화학에 재미를 붙여 열 두 살 때 집에 간단한 실험실을 차리고 각종 화학 물질을 가지고 노는



1944년 퀴닌의 부분 합성으로 '라이프' 잡지에 실린 우드워드와 그의 공동연구자 도링(William von Eggers Doering)

Mixture of
한편, 영어로 번역된 독일의 유기화학 실험책을 가지고 스스로 화학 실험의 기본 기술을 익혔다. 우드워드는 화학뿐만 아니라 수학, 문학, 건축학 등으로까지 관심의 폭을 넓혀갔고, 열 여섯의 나이에 장학금을 받고 MIT 대학에 입학했다. 특히 수학에도 재능을 보인 그는 한때 이 과목을 전공할 것에 대해 심각하게 고민했다. 전해지는 말에 따르면, 그는 다음과 같은 이유에서 화학을 선택했다고 한다. “수학에서는 새롭고 참신한 아이디어가 마음 속에 떠오르는 것 자체가 중요하다. 그러나 화학에서는 이것이 실제 세계의 실험 결과들과 잘 들어맞아 항상 시험해야 하며, 이런 도전이야말로 화학을 더 매력적인 학문으로 만든다.”

독립적으로 문제를 찾고, 그 해결에 필요한 지식을 스스로 습득하는 데에 익숙했던 우드워드에게 대학의 교과과정은 너무나 틀에 박혀있는 것처럼 보였다. 그는 곧 정규 수업에 흥미를 잃었고, 그의 불성실한 태도가 정도를 지나치자 MIT 대학은 그에게 퇴교 조치를 내렸다. 우드워드가 2학년 때의 일이었다. 그 다음 해에 다시 입학허가를 받은 우드워드는 2년 동안 졸업에 필요한 교과를 모두 이수하고 학사학위를 받았다. 그리고, 1년 만에 박사 학위를 따는 진기록을 세웠다. 그 이후 잠시 일리노이 주립대학에서 강사생활한 것을 제외하고는 줄곧 하버드 대학에서 박사 후 연구원, 하버드 펠로회(Society of Fellows)의 회원, 화학과 교

수, 그리고 대학의 석좌교수를 역임하면서 일생을 마쳤다.

유기화합물의 전환성

19세기초 만하더라도 화학자들은 유기화합물의 합성이 식물이나 동물의 생체 내에서 존재하는 '생명력(vital force)'에 의해서만 가능한 것이라고 믿고 있었다. '생기론(vitalism)'이라고 부르던 이 믿음에 큰 타격을 가한 사람은 독일의 화학자 뵐러(Friedrich Wöhler)였다. 그는 1828년에 실험실에서 사이안산 은과 염화 암

모늄이라는 두 가지 무기염을 섞어서 오줌의 성분인 요소(urea)를 만드는데 성공했다. 그런데 실제로 그가 합성하려고 했던 것은 요소와 이성질체의 관계에 있는 사이안산 암모늄이었고, 이 과정에서 우연히 요소가 만들어졌기 때문에 그는 단지 '부분 합성(partial synthesis)'에 성공했을 뿐이었다. 이외는 달리 독일 출신의 화학자 콜베(Hermann Kolbe)는 1845년 여러 단계의 반응을 통해서 처음으로 아세트산을 전환성했기 때문에 '전합성(total synthesis)'의 선구자로 알려지게 되었다.

19세기 후반 화학 공업의 발전과 함께 전환성에 관한 연구가 쏟아져 나왔다. 상업적인 관점에서만 본다면, 목표로 하고 있는 화합물과 비슷한 성질을 가지면서 합성하기 쉬운 물질을 다루든지, 아니면 그런 물질을 자연물에서 구하고 거기에 약간의 변형을 가하는 부분 합성이 더욱 유리했다. 그러나 전합성은 유기화합물의 구조와 성질을 밝히고 반응 메커니즘을 연구하는 데에 큰 도움이 되었다. 다시 말해, 전합성을 통해서만 특정 화합물의 구조에 관한 시시비비를 가리고, 반응 메커니즘에 관한 이론적 체계를 세우며, 이렇게 얻은 지식을 다시 합성에 적용할 수 있었다. 그리고, 다수의 학생들을 여러 단계의 화학반응에 투입함으로써 연구 경험을 익히게 하는 교육적 효과도 컸다.

19세기 후반에서 20세기 초에는 케쿨레(August Kekulé), 베이어(Adolf von Baeyer), 피셔(Emil Fischer) 등으로 대표되는 독일의 화학계가 유기합성 분야를 주도했다. 그러나 제1차 세계대전을 거치면서 영국 옥스퍼드 대학의 로빈슨



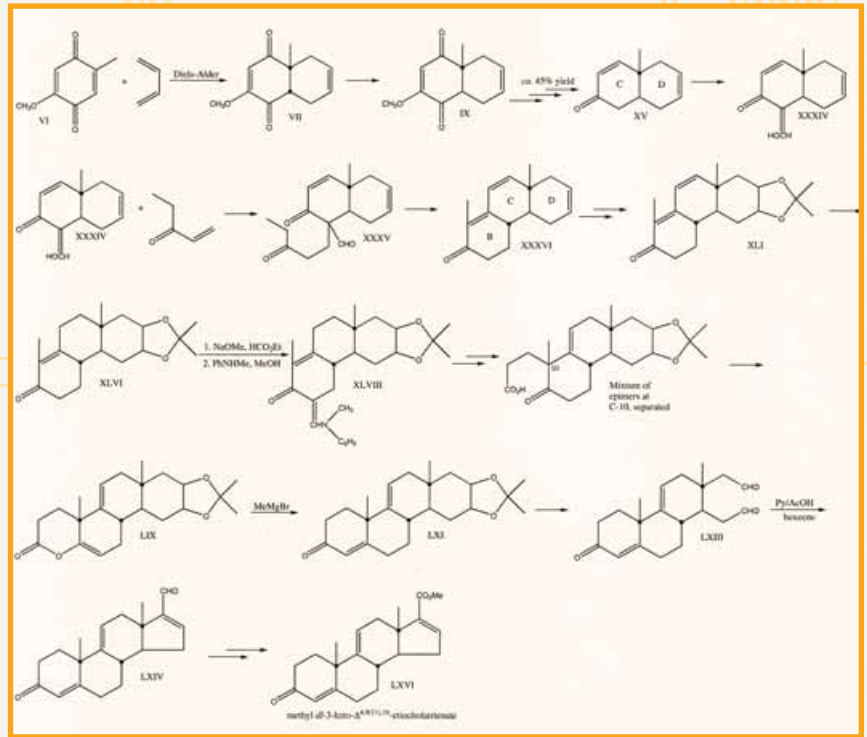
이차대전 중 석유, 고무, 퀸닌의 부족에 맞서 구원병으로 등장한 유기합성화학

(Robert Robinson)이 이 분야에서 두각을 나타내기 시작했고, 미국에서는 독일에서 교육을 받고 일리노이 주립대학에 자리를 잡은 아담스(Roger Adams)가 명성을 얻기 시작했다. 1937년 20세의 나이에 박사 학위를 받고 하버드 대학에서 연구 활동을 시작한 우드워드도 역시 멀지 않아 이 대학을 유기합성의 중요한 중심지로 만들 사람이었다.

엽록소 합성 성공으로 노벨 화학상 수상

우드워드는 1979년 62세의 나이를 일기로 세상을 떠날 때까지 수십 종의 유기화합물을 합성하거나 구조를 밝혀내고, 이를 바탕으로 85편의 연구논문(편지형식의 논문, 리뷰 논문, 책에 포함된 글들까지 포함하면 약 200 편)을 발표했다. 그가 합성한 화합물 목록을 보면 그의 연구편력을 알 수 있다. 그는 먼저 박사학위 논문 연구 주제로 선택한 여성 호르몬 외스트론(oestrone)의 부분 합성에 성공하면서 학계의 주목을 받기 시작했고, 제2차 세계대전 중에는 말라리아 전염병에 대한 해독제이자 편광물질의 성분으로 사용되던 퀴닌(quinine)의 부분 합성, 즉 퀴닌 합성에 꼭 필요한 전단계 물질인 퀴노톡신(quinotoxin)의 합성에 성공했다.

제2차 세계대전 이후에 우드워드는 좀 더 복잡해서 좀 더 합성하기 까다로운 화합물의 전합성으로 연구 방향을 바꾸었다. 1951년 스테로이드의 하나인 콜레스테롤(cholesterol)과 마찬가지로 스테로이드이면서 관절병에 약효가 있는 코티손(cortisone)을 합성했고, 곧 이어 신경흥분제인 스트리크닌(strychnine), 혈압강하제로 쓰이는 레서핀(reserpine) 등을



콜레스테롤과 코티손의 합성에 필요한 화학반응의 단계들

합성했다. 그리고 항생제인 테라마이신(terramycin)과 오리오마이신(aureomycin)의 구조를 규명했으며, 1960년대 초에는 녹색 식물의 광합성에 꼭 필요한 물질이자 나뭇잎을 초록 색깔로 보이게 만드는 엽록소(chlorophyll)의 합성에 성공했다. 우드워드는 이러한 업적을 인정받아 1965년 노벨 화학상을 수상했다.

노벨상 수상 이후 우드워드는 그 전부터 관심을 가져왔던 비타민 B₁₂의 합성에 노력을 기울였다. 각고 끝에 그는 분자의 왼쪽 절반을 합성하였고, 분자의 오른쪽 부분의 합성을 담당할 스위스 화학자 에센모서(Albert Eschenmoser)와 함께 1976년 비타민 B₁₂의 전합성을 발표했다. 이에 대해 비타민 연구의 선구자들 중 한 사람은 “세상에서 가장 원초적 생명체인 박테리아가 쉽게 만드는 것을 사람은 엄청난 노력을 기울여야 이룩할 수 있지만,

이는 인간의 기준으로 볼 때 매우 뛰어난 업적”이라고 칭송했다.

‘우드워드 법칙’과 ‘우드워드-호프만 법칙’

어려서부터 천재라는 소리를 많이 들은 우드워드는 실제로 자기가 좋아하는 일에는 어느 누구보다도 시간을 많이 기울이는 노력형이었다. 정오에 출근하고 새벽 3시에 퇴근하는 그의 일상은 하버드 대학 화학과내에 잘 알려져 있었고, 이런 패턴을 따르는 학생들도 많았다.

그의 남다른 노력 외에 특이한 점이 있다면 최신 실험기기를 화합물의 구조 분석에 적극적으로 사용하려고 했던 것이다. 특히 1940년대 초에 그는 당시 유기화학자들에게는 생소했던 자외선 분광법을 사용하여 여러 스테로이드의 구조를 분석하는 데에 큰 공헌을 했다. 예컨대 스테로이드에 있는 이중결합 주위에 붙어있는 물질의 종류와 그에 따라 달라지는 자외



마치 두 개의 분자 오비탈이 서로 결합하는 것처럼 우드워드와 호프만이 서로 붙들고 춤추는 모습 (하버드 대학 문서보관소 소장)

선 스펙트럼의 결과를 간단한 수식의 관계로 나타낸 소위 '우드워드 법칙(Woodward Rules)'은 이후 자외선 스펙트럼 표가 만들어지고 탄소핵자기공명법(^{13}C NMR)이 널리 알려질 때까지 유용하게 사용되었다.

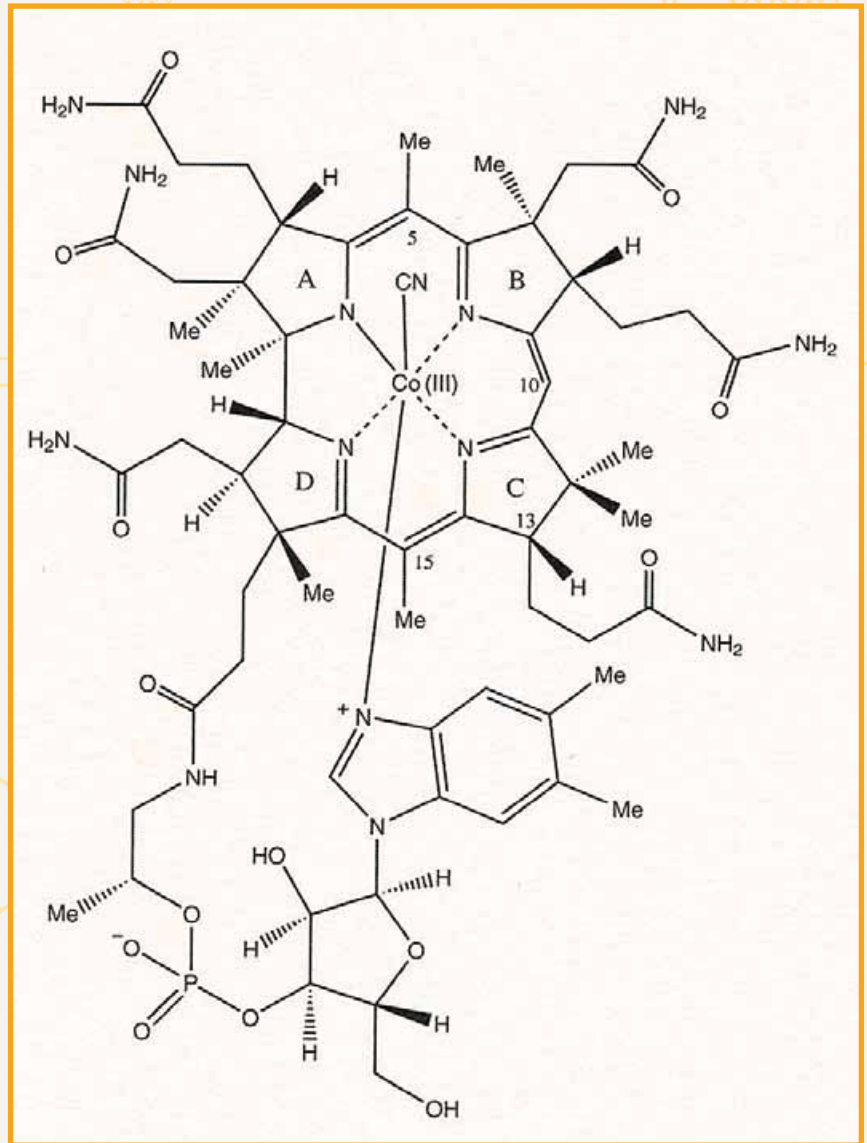
우드워드가 합성한 물질들은 여러 개의 고리가 서로 연결된 구조로 된 것들이 많았고, 이런 구조의 분자에서는 합성 중 광학 이성질체의 수가 늘어날 가능성이 많았다. 가령 코티손은 13단계의 화학 반응을 통해 합성되는데, 여기서 카이랄 센터(chiral center)가 있는 경우가 6단계가 넘었으므로 적어도 $2^6 = 64$ 종류의 광학 이성질체가 만들어질 수 있었다. 따라서 우드워드는 고리가 만들어지는 각 단계마다 삼차원적으로 자기가 목표로 하는 구조만 얻을 수 있는 방법을 개발하는 데에 힘썼다. 우드워드는 고리 구조를 만드는데 유용하게 쓰이던 딜스-알더 반응(Diels-Alder reaction)에서 온도를 높여 반응을 일으킬 때와 빛을 쬐어서 반응을 일으킬 때의 반응 결과물의 삼차원적 구조가 서로 다르다는 사실을 알고 있었고, 이를 이론적으로 설명할 방법을 찾고 있던 1960년대초에 하버드의 펠로회 회원이었던 양자화학자 호프만(Roald Hoffmann)을 만나게 되었다. 이들의 공동 연구는 1960년대 후반에 결실을 보아서, 반응 중 분자 오비탈의 대칭성이 보존된다는, 즉 같은 위상의 오비탈끼리만 결합할 수 있다는 중요한 사실을 발견하였다. 이것은 곧 '우드워드-호프만 법칙' 또는 '분자 오비탈 대칭성 보존의 원리'로 불리었고, 화학반응의 결과를 예측하는 데에 아주 유용한 이론적 도구로 쓰이게 되었다.

학문적 호기심과 상업성 동시 추구

수 십 단계의 과정을 포함하는 유기합성은 마치 자세하게 그려진 로드맵과 같이 잘 짜여진 계획을 필요로 한다. 그리고 계획을 세우기 위해서는 각 과정에서 나타날 화합물의 구조와 성질에 대한 풍부한 지식과 함께 반응 메커니즘에 대한 이론적 이해와 정확한 예측력이 있어야 하며, 실험적 난관에 봉착했을 때 계속 시도를 해야 할 것인지, 아니면 아예 계획을 다시 세워야 할 것인지를 판단할 능력이 있어야 한다. 한 마디로 유기합성은 이론과 실험을 동시에 사용해서 풀어야 할 지적 호기심의 대상인 것이다. 우드워드와 평생여기에 바친 이유도 여기에 있었다.

그러나, 우드워드는 상아탑 안의 화학자가 아니었다. 제2차 세계대전 중에 그의 연구는 광학 기기를 만드는 폴라로이드 회사의 지원을 받아 이루어졌고, 전쟁 후에 그는 제약회사에서 지속적인 연구 지원을 받았다. 스테로이드, 항생제, 비타민 등을 비롯해서 그가 합성했던 물질들을 보면 그가 의학적으로 효용 가능성이 있는 것들에 얼마나 많은 관심을 두고 있었는가를 알 수 있다. 실제로 스위스의 제약회사 시바(CIBA, 나중에 CIBA-Geigy가 됨)는 우드워드가 대학의 규율에서 벗어나 자유로이 상업적 연구를 할 수 있도록 바젤(Basel)에 우드워드 연구소(Woodward Research Institute)를 세워주기도 하였다.

우드워드에게 유기합성은 그의 학문적 욕구를 충족시키는 대상이었으나, 사회적으로 유용한 지식을 생산하는 도구이기도 하였다. 그는 다음과 같은 비유를 들어



비타민 B₁₂의 분자구조

유기합성의 가치를 말했다.

“구조가 알려졌지만 아직 합성의 단계에 이르지 못한 화합물은 마치 정복되지 않은 산, 가보지 않은 바다, 밟아보지 않은 땅, 도달하지 못한 행성과도 같습니다. 화학합성은 독창적인 상상력과 숙련된 기술을 가진 사람에게 새로운 도전의 대상이 되며, 그런 이유로 화학합성은 사람들이 책을 쓰고 그림을 그리고 패션을 유행시키는 한 계속될 것입니다. 그것의 이름 다음이나 실용성을 추구하거나, 아니면

두 가지 모두를 추구하는가는 상관이 없습니다.”

다시 말해 그에게 있어 학문적 호기심과 상업적 관심은 동시에 추구할 수 있는 가치였으며, 기초연구와 응용연구는 서로에게서 파생될 수 있는 것이었다. ㉔



글쓴이는 서울대 화학과를 졸업하고 과학사 및 과학철학 협동과정에서 석사학위를, 미국의 존스홉킨스 대학에서 박사학위를 받았다. 양자화학의 역사에 관한 다수의 논문을 썼으며, 현재 미국보건연구소(National Institutes of Health)에 근무하고 있다.