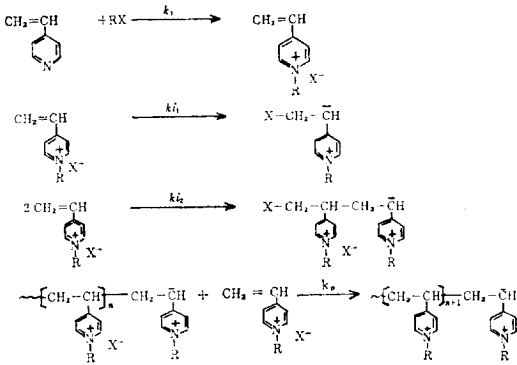


Scheme 1. The Formation of 4-Vinylpyridinium salt and its Polymerization.



90 % 이상의 수득율로 $M_w = 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$ 의 Ionene 高分子를 얻었다. 그리고 방향족의 Ionene^{9,10}은 pyridine 이나 1,4-diazabicyclo[2, 2, 2]octane과 같은 화합물과 dibromoalkane 으로 부터 합성될 수 있는데, Blumstein^{9,12,13}은 이러한 질소 화합물과 할로젠 화합물로부터 poly(diazabicyclo[2, 2, 2]octyl-1-butane)를 합성하였다. 또 4-vinylpyridine(VP)와 alkyl halide 로 부터 形成된 염을 수용액에서 重合하여 poly-4-vinylpyridinium salts 를 만드는 데 이에 대한 메카니즘은 Scheme 1 과 같다¹¹.

polystyrenesulfonic acid(pSSA)¹¹는 styrenesulfonic acid 를 重合하여 얻으며, 이것 또한 polyelectrolytes 鑄型高分子의 좋은 예이다.

Hydroperoxide 를 작용기로 가지는 polyethylene(PE)¹⁴, polypropylene(PP)^{15,16}은 tert-butylhydroperoxide 를 개시제로 PE 나 PP 를 고체상 이나 cumene 용매에서 산화시키므로써 얻으며 한편 PMAA 주형고분자 가운데 i-PMAA(i; isotactic)는 i-PMMA 를 Semen-Lando 法¹⁷에 따라 산을 촉매로 가수분해하여 얻으며, s-PMAA 는 ⁶⁰Co-선을 이용하여 methacrylic acid 를 라디칼 重合으로¹⁸, 그리고 a-PMAA(a; atactic)는 Bz₂O₂ 를 개시제로 무수 벤젠에서 라디칼 重合으로 얻는다^{3,19}. 또 iPAA(isotactic polyacrylic acid)는 butyllithium 을 개시제로 톨루엔에서 n-butylacrylate 의 重合으로 얻은 PBA[poly(n-butyl-

acrylate)]를 알칼리 가수분해하여 얻으며²⁰ s-PA A(s; syndiotactic)는 Kargin²¹등이 기술한 방법에 따라 sodium acrylate 를 라디칼 重合하여 얻는다. 그리고 PVP(polyvinylpyrrolidone)의 경우에는 AIBN(2,2'-azo-bis-isobutyronitrile)등을 개시제로 DMF 에서 N-vinylpyrrolidone 의 라디칼 重合으로 합성된다^{3,19}.

그 밖에도 PMMA 도 주형고분자로 利用된다^{2,22}. 그리고 활성기를 가지는 다른 여러 합성고분자가 사용될 수 있다.

Verlander 와 Orgel 등은^{23~25} 활성화된 nucleoside cyclic 2',3'-phosphate 를 직접 重合하려 했으나 이에 따른 결과는 별로 좋지 않았는데, 이러한 난문제는 nucleic acid base 를 치환체로 가지는 vinyl, epoxy, propanediol, amino acid, carboxylic acid 등의 모노머를 합성하여 이를 重合시키므로써 해결되며, 이렇게 얻은 고분자는 polynucleotide 의 합성에 鑄型高分子로 이용된다. 이에 관련된 총설²⁶도 발표되었으며, 또 이에 관한 많은 논문이 보고 되었다. Kondo 와 Takemoto²⁶는 핵산염기로 치환된 styrene 를 중합하였으며, Jones 와 Boulton^{27,28}에 의해 아크릴계 모노머의 중합에 관한 研究도 이루어졌다. 작용기를 가지는 모노머의 重合法은 주형합성의 근간이 되는 주형고분자의 합성에 제일 많이 이용되는 방법으로서 작용기로 치환된 모노머의 개발 및 입체적 특성을 가지는 고분자의 합성법의 연구가 지대한 관심속에 계속되고 있다.

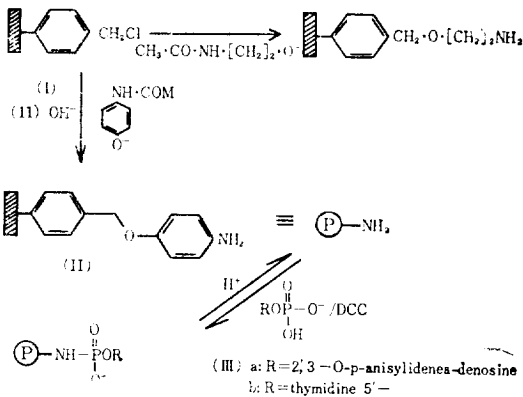
2.2 高分子 支持體法

이 方法은 polynucleotide 주형고분자의 합성에 주로 이용되는 방법으로 간략하게 논하고자 한다. 지지체로 polystyrene, amino-polymer (polymer involving amino group), styrene-divinyl benzene popcorn 등과 같은 고분자가 이용되며 이러한 支持體法은 Merrifield²⁹가 불용성 고분자를 지지체로 Polypeptide 합성에 성공함으로써 polypeptide 계통의 합성^{30~32} 뿐만 아니라 oligonucleotide 및 polynucleotide 의 合成^{1,3,4,6}에도 應用되게 되었다.

Blackburn³³은 SnCl₄를 촉매로 chloromethyl

methyl ester와 styrene-divinylbenzene copolymer 를 Fridel-Crafts 반응시켜 chloromethyl 기를 가지는 고분자(I)로 만든 다음에 Scheme 2.와 같이 과량의 NaOC₂H₅에서 p-acetylaminophenol 과 반응시키고 다시 dimethyl-sulphoxide 수용액에서 KOH로 처리하여 amino polymer(II)로 만들어 이것을 무수 피리딘 용액에서 DCC(N, N'-dicyclohexyl carbodiimide)를 축합제(condensing agent)로 인산모노에스테르와 축합시켜 쉽게 phosphoramidate 중합체(III)를 합성했으며, 이와 비슷한 방법으로 chloromethyl polymer와 N-acetyethanolamine 으로부터 합성한 amino polymer(IV)를 지지체로 Scheme 3.과 같이 oligonucleotide를 합성하였다.

Scheme 2. Amino Polymer Synthesis



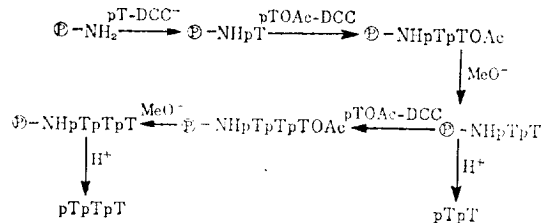
또한 Letsinger 와 Mahadevan³⁴은 styrene-

divinyl benzene popcorn을 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—Cl}$ 를 가지는

$\text{P}_c\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—Cl}$ 로 만들어 무수 피리딘 용액에서 5'-0-trityldeoxycytidine 과 반응시키고 다시 pyridinium β -cyanoethyl phosphate로 인산화시킨 다

음에 thymidine 과 반응시키므로써 $\text{P}_c\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—dTrCpT}$ 를 합성하였으며, Melby 와 Strobach³⁵는 Braun-Seeling 법^{36,37}으로 polyvinyl alcohol 에서 Bz₂O₂(benzoyl peroxide)를 개시제로 styrene 과 p-iodostyrene 을 공중합하여 요오도 공중체를 만

Scheme 3. Oligonucleotide Synthesis with Polymer.

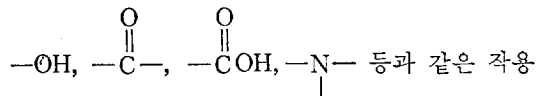


든 다음, 여러 단계의 반응을 거쳐 만들어진 methoxytrityl chloride 고분자에 nucleotide 를

OCH_3
 $\text{P}_c\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—TrTpTpT}$ 를 합성하였다. 그 밖에도 Shimidzu^{38,39}와 같은 사람들은 $\text{—CO}_2\text{H}$ 를 가지는 polystyrene 를 지지체로 사용하여 P—TpCpT , P—TpTpT 등을 합성하였다. 이 처럼 고분자를 이용한 oligonucleotide 주형물질의 합성에 관한 연구가 많이 이루어지고 있으며, 보통 이때 사용되는 고분자는 不溶性^{35,38,39}뿐만 아니라 水溶性^{40,41}도 이용되고 있는데 현시점에서 어느 것이 더 有用한지는 아직 결론을 내리기에 이르다.

2.3 Incorporation 法

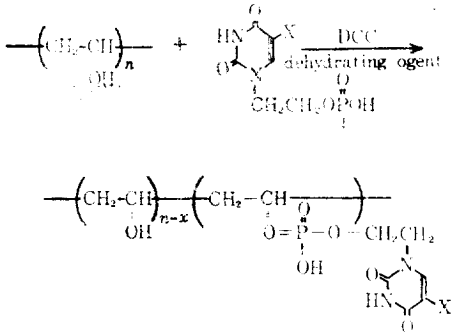
작용기 역할을 할 수 있는 基(group)를 高分子 사슬에 매다는 (incorporation) 방법으로,



등을 가진 모노머와 고분자를 화학반응시키므로써 鑄型高分子로 유용한 고분자를 만들 수 있다. 이 방법은 현재 polymeric drug의 합성에도 많이 이용되고 있다.

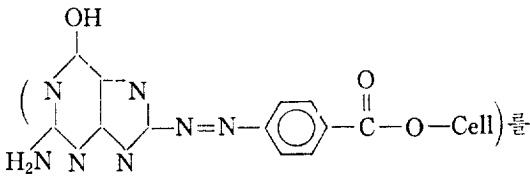
Seita 와 Kinoshita⁴²는 여러 단계반응을 거쳐 합성한 5-chloro-, bromo-, iodo-, N-ethylamino-, N, N'-diethylamino-1-[(2'-dihydrogenphosphate)-ethyl]-Uracil 과 PVA(polyvinyl alcohol)를 커플링시켜 작용기로 uracil 를 가지는 주형고분자를 합성하였다(Scheme 4). 축합제로 DCC 를 사용했으며 이 반응 결과는 Table I에 나타내었다. Jones⁴³은 guanine 을 cellulose에 매

Scheme 1. PVA synthesis with Pending Uracil.



$x = \text{Cl, Br, I, NHC}_2\text{H}_5, \text{ and } \text{NCC}_2\text{H}_5$

달아 guanine 을 가지는 주형고분자



합성했으며, acid hydrazide 를 포함하는 amberlite 형 수지에 adenosine dialdehyde와 같은 dialdehyde를 화학반응시켜 작용기를 가지는 고분자를 합성한 실험 결과가 최근에 Tuppy, Kücher²⁶ 등에 의해 보고 되었으며, Okubo 와 Ise⁴⁴는 염화에틸화된 핵산염기와 PVP 를 반응시켜 주형고분자 및 보조효소 모델로 이용될 수 있는 고분자를 합성하였다. 이 방법(Incorporation 法)은 작용기로 핵산염기 뿐만 아니라 다른 여러 활성기를 가지는 모노머를 고분자에 매달수 있어 이에 많은 관심과 아울러 많은 연구가 이루어지고 있다. 여기에서 기술한 모노머 중합, 지지체法, Incorporation 法外에도 다른 方法들이 있었으나 주로 많이 이용되는 이 세 방법만을 논하였다.

Table I. Condensation of 5-Substituted-1-[(2'-Dihydrogenphosphato)-ethyl]-uracil (5-X-1-MOU) with PVA

X	Reaction time (hr)	Yield %	Content of 5-X-1-MOU (mol%)	UV Spectra $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ (nm)
Cl	25	68	58	213, 280
Br	24	62	48	212, 282
I	20	58	42	217, 291
NHC ₂ H ₅	25	60	52	213, 284
N(C ₂ H ₅) ₂	25	42	39	212, 282

3. 高分子鑄型合成

고분자를 이용한 주형합성은鑄型高分子의 종류에 따라 合成高分子(Synthetic Polymer)를 이용한 합성과 polynucleotide 를 사용한 주형합성으로 大別하여 기술하고자 한다. 여기에서 말하는 합성고분자는 polynucleotide 외의 모든 일반적인 고분자를 지칭한다.

3.1. 合成高分子를 이용한 合成

PMMA, PMAA, PVP, Ionene 등과 같은 합성고분자를 주형고분자로 하는 합성은 1954년에 개시제를 사용하지 않고 a-PMMA와 또 다른 c-PMMA(coventional PMMA)를 이용하여 MMA 를 중합(이때 bulk polymerization 합)한 연구 결과가 Szwarc¹에 의해 처음으로 보고되면서 부터 연구되기 시작했는데 이와 똑같은 연구가 Liquori⁴⁵ 등에 의해서도 이루어졌다.

최근에 Miyamoto 와 Inagaki⁴⁶는 입체 특이성을 가지는 PMMA 를 주형고분자로 이용, MMA 의 음이온 중합에 관한 논문을 발표했으며, MMA의 라디칼 중합은 Challa^{2,47~48}를 중심으로 많은 연구가 이루어졌다. MMA는 Table II 와 같은 i-PMMA 를 이용하여 25°C, DMF 용매에서 라디칼 중합되는데 이때 생성물로는 s-PMMA 가 만들어지며 이 s-PMMA 의 \bar{M}_v 는 주형고분자의 \bar{M}_v 와 거의 같았다. 모든 경우에 s-PMMA 는 i-PMMA 와 streocomplex 를 만들며, 이는 플

Table II Preformed PMMA's Used as Templates

PMMA	$\bar{M}_{v,M} \times 10^{-5}$	i_M	h_M	s_M
iMA-1	7.2	0.90	0.05	0.05
iMA-2	5.0	0.87	0.04	0.09
iMA-3	3.5	0.89	0.05	0.06
iMA-4	1.25	0.91	0.04	0.05
iMA-7	7.6	0.92	0.06	0.02
iMA-8	8.35	0.90	0.04	0.06
iMA-10	3.9	0.89	0.05	0.06
sMA-3	8.7	0.02	0.07	0.91
sMA-5	7.6	0.02	0.09	0.89
sMA-6	4.1	0.02	0.08	0.90
sMA-7	3.0	0.00	0.17	0.83

는 아세톤으로 추출함으로써 분리 가능하다. 생성된 s-PMMA의 syndiotacticity는 중합도의 증가에 따라 감소하며 iMA-1에서 제일 큰 값을 나타내었다.

iMA-2에서의 MMA의 중합의 결과를 Table III에 나타내었는데, 여기에 보는 바와 같이 수득율이 증가함에 따라 syndiotacticity는 감소한다.

Table III Polymerizations in the Presence of iMA-2 ($\bar{M}_{v,M}=5.0 \times 10^5$)

Expt. no.	Yield y, %	Conversion ρ , %	Total polymer formed i				$\bar{M}_v \times 10^{-5}$
			i	h	s		
1	23.7	11.0	0.11	0.11	0.78	—	
1A ^b	28.0	16.0	0.11	0.12	0.77	4.3	
2A ^b	31.4	20.0	0.11	0.15	0.74	5.8	
2	34.6	23.7	0.13	0.14	0.73	6.4	
3A ^b	41.7	32.0	0.12	0.16	0.72	5.2	
3	53.9	46.2	0.12	0.17	0.71	4.9	
4	69.8	64.8	0.13	0.18	0.69	4.9	
5	85.4	83.0	0.14	0.18	0.68	2.7	
6	100	100	0.15	0.19	0.66	—	

^bExperiments with untreated iMA-2.

다. 그리고 i-PMMA를 이용한 이 MMA의 중합 반응에서 조건에 따라 s-PMMA뿐만 아니라 stereoblock (isotacticity를 가지는 부분과 syndiotacticity를 가지는 부분의 block를 의미함)도 생기는데 이러한 것은 Scheme 5와 같은 메커니즘에 의해 일어난다. 주형고분자를 이용한 라디칼 중합반응은

(1) 반응개시와 자유용매 (free or bulk solvent)에서의 초기반응 진행,

(2) 주형고분자의 분자와 자라나는 모노머 사슬과의 결합,

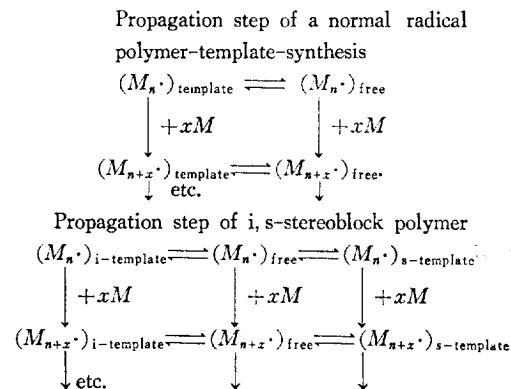
(3) 주형합성 반응의 진행 (template propagation),

(4) 반응 정지 (termination)

의 4단계 메커니즘(Orlova⁴⁷에 의해 제안됨)에 따라 일어나며, 정상적인 반응의 진행단계는 Scheme 5와 같이 $(M^*)_{\text{template}} \rightleftharpoons (M^*)_{\text{free}}$ 의 평형

관계를 유지하며 자기 진행되며, i, s-stereoblock 중합체의 形成은 Coleman-Fox 모델⁴⁹과 비슷한 i-template 고분자에서 s-template 고분자로 자라나는 모노머 사슬의 이동(jumping)으로 설명된다(Scheme 5).

Scheme 5.



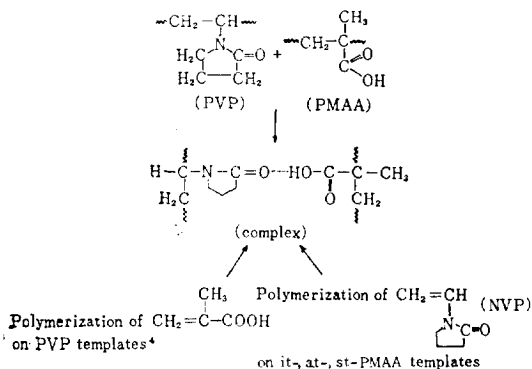
NVP(N-vinylpyrrolidone)의 라디칼 鑄型重合⁵⁰은 DMF 용액에서 AIBN를 개시제로, 그리고 i-, a- 혹은 s-PMAA(polymethacrylic acid) 존재하에 일어난다. 이때 라디칼 중합의 반응속도는 PMAA의 분자량과立體特異性에 의해 영향을 받게 되는 데, 어느 PMAA나 일반적으로 NVP의 중합 반응속도를 증가시키며 (template effect), s-PMAA가 가장 큰 주형효과(template effect)를 나타내었다(Figure 1). 또한 반응속도는 PMAA의 농도와 NVP의 농도의 비에 따라서도 변하는 데, $[PMAA]/[NVP]=1$ 일 때 최대였으며 일정한 NVP의 농도에서는 $[PMAA]$ 와 $[NVP]$ 의 비에 무관하였다. 그리고 鑄型高分子의 분자량이 증가함에 따라 반응속도(v_R : relative overall rate)는 증가하며 이들 사이의 定量的인 관계는 다음 식과 같다(Figure 2).

PVP[poly(N-vinylpyrrolidone)]과 PMAA의 complex 形成^{3,50,51}은 PMAA의 $-\text{COOH}$ 와 PVP의 $>\text{C}=\text{O}$ 사이에 수소결합을 함으로서(Scheme 6) 이루어지며, 이들은 化學量論的인 조성(equibase molar composition)을 가진다. 그리고 Bimendina, Shimizu^{51,52} 등에 의해 PVP를 이용

$$v_R = a\bar{P}_v^n$$

v_R : relative overall rate
 a, n : constants
 \bar{P}_v : degree of polymerization of template polymer.

Scheme 6. PVP-PMAA Complex Formation.



한 MAA의 중합도 연구報告되었는데, 여기에서도 PMAA를鑄型高分子로 한 경우와 같은 결과를 보여 주고 있으며, 이때 보통 이용되는實驗方法은 dilatometry가 사용된다.

Buter, Tan, Challa⁵³에 의해鑄型合成에 미치

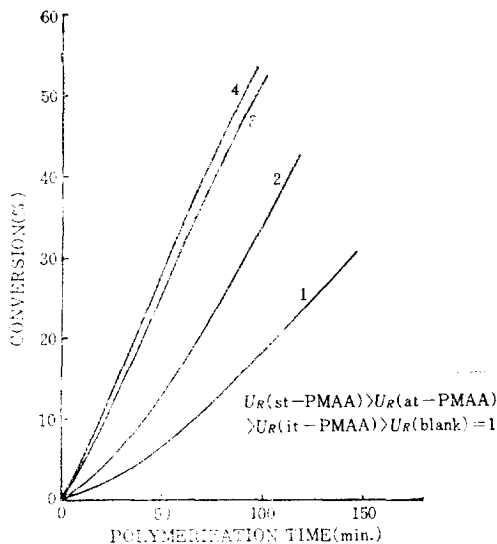


Figure 1. Blank and template polymerizations in DMF at 60°C with various PMAA: (1) none, (2) it-1, (3) at-2, (4) st-8. [NVP]=0.75 M, [PMAA]=0.75 M, [AIBN]=10⁻²M.

는 용매효과도 연구되었는데, i-PMMA 존재하에서 MMA를 重合할때(라디칼 중합) DMF, DMSO, acetone 과 같은 극성용매와 benzene, toluene 과 같은 비극성 방향족 용매에서의 중합 반응은 syndiospecificity로 일어나며, s-PMMA의 경우에는 단지 극성용매에서만 isospecificity로 반응이 일어난다. 그리고 chloroform, dichloromethane 등과 같은 용매(very good solvent)에서는 stereocomplex가 形成되지 않고 일반적인 라디칼 메카니즘에 의한 라디칼 重合이 일어났다. 그리고 또 비극성 용매에서 보다는 극성 용매에서 stereocomplex가 잘 形成되었음이 보고되었다.

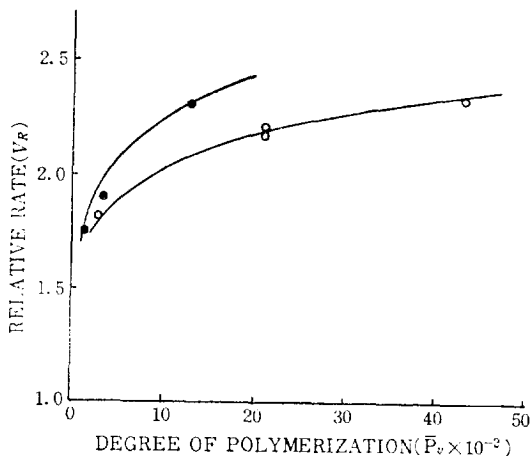
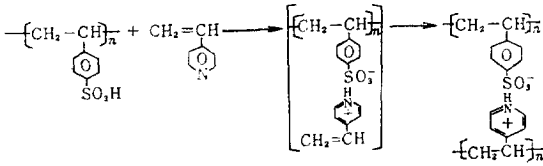


Figure 2. Relative polymerization rate v_R vs. degree of polymerization of template, \bar{P}_v : (○) syndiotactic PMAA's used: st-5, st-6, st-8; (□) atactic PMAA's used: at-1, at-2, at-3. [NVP]=[PMAA]=0.75M; [AIBN]=10⁻²M; polymerization temperature 60°C; solvent, DMF.

Polyelectrolyte 上에서의 이온 모노머의 重合은 Kabanov¹¹에 의해 처음으로 보고되었는데, 이는鑄型高分子로 polystyrene sulfonic acid (pSSA)을 이용하여 4-vinylpyridine을 중합시켰다. 4-vinylpyridine은 pSSA 上에서 중화, 흡착 및 重合을 하게 된다. 1, 2-Dimethyl-5-vinylpyridinium methyl sulfate는 2-methyl-5-vinylpyridine과 dimethyl sulfate로부터 쉽게 얻어

지며 4-vinylpyridine은 alkyl halide나 dimethyl sulfate와 반응하여 1-alkyl-4-vinylpyridine염으로 되며, 이들은 수용액이나 유기용매에

Scheme 7. Vinylpyridinium Salts Radical Polymerization on Polystyrene Sulfonic Acid in CH₃OH.

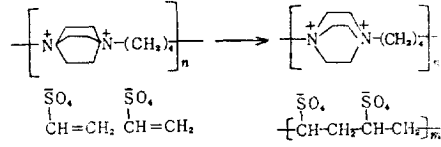


서 重合反應이 용이하게 일어나므로 pSSA에서의 4-vinylpyridine의 鑄型重合은 가능하다. 이를 Scheme 7에 나타내었다.

그리고 PAA(polyacrylic acid)를 이용, 4-vinylpyridine의 Zwitterion鑄型重合(Zwitterion template stepwise polymerization)에 관한 研究가 역시 Kabanov¹⁰를 中心으로 이루어졌는데, pH 1.3~pH 5.6인 HCl 수용액에서 중합시키면 $-(CH_2-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-N^+)-_n$ 과 같은 Ionene이 形成되며 $[i\text{-PAA}]_0 = [4\text{-vinylpyridine}]_0 \geq 0.05\text{M}$ 에서는 i-PAA와 poly(4-vinylpyridine)의 polycomplex 결정을 만들고 $[i\text{-PAA}]_0 = [4\text{-vinylpyridine}]_0 \leq 0.01\text{M}$ 에서는 dimer가 된다. 그런데 i-PAA의 경우와는 달리 a-PAA, s--PAA의 경우에는 결정구조가 되지 않고 비결정의 polycomplex가 형성된다. 4-Vinylpyridine의 주형단계중합에 관한 논문은 Kargin^{54,55}에 의해서도 보고되었는데 Kargin는 sodium polyphosphate 위에서 重合시켜 Kabanov의 결과와 같은 $-(CH_2-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-N^+)-$ 를 합성하였다.

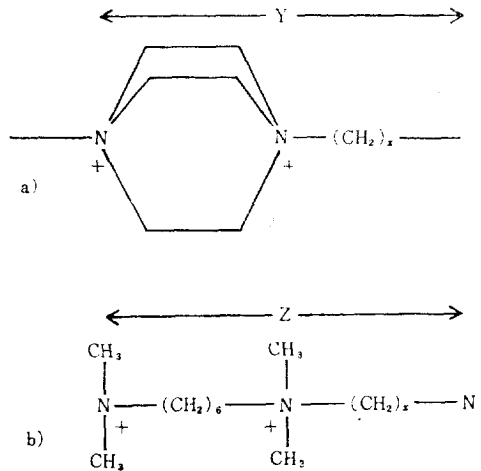
Blumstein^{4,5,6,9}은 poly(diazabicyclo[2,2,2]octyl-1-butane)과 같은 Ionene 존재하에서 vinylsulfonate를 라디칼 중합시켜 poly(vinylsulfonate)를 합성했으며 (Scheme 8), 그리고 55°C, 수용액에서 라디칼 중합으로 얻은 poly(vinylsulfonate)와 鑄型合成한 이 高分子를 ¹H-, ¹³C-

Scheme 8. Vinylsulfonate Polymerization on Ionene.



NMR, X-선 등을 이용하여 立體特異性を 비교分析하였다.

Figure 3. Type of ionenes used as templates: (a) $x=4, y=9.0\text{\AA}; x=6, y=11.5\text{\AA}; x=8, y=14.0\text{\AA}$; (b) $x=6, z=18.0\text{\AA}; x=10, z=23.0\text{\AA}$.



Ionene에서 styrene sulfonate를 라디칼 중합시키면 pSSSA가 합성되는데 이때 개시제로 AIBN등이 이용되며 반응속도와 수득율은 Figure 3에서 보는 바와 같이 X, Y, Z의 값에 따라 영향을 받으며 Ionene의 전하들사이의 평균거리(average charge distance: Å)가 11.5Å일 때 보다는 4.5Å일 때 높은 수득율을 나타내며 (Figure 4) 반응속도의 초기속도도 10Å당 전하의 수(linear charge density)가 1일 때 보다는 3일 때 더 빠르며, pSSA/Ionene=r의 r 값이 r=1일 때 가장 빠른 중합속도를 나타내었다.

이 밖에도 Griva와 Denisov¹⁴에 의해 -OOH기를 가지는 무정형의 PP(polypropylene) 혹은

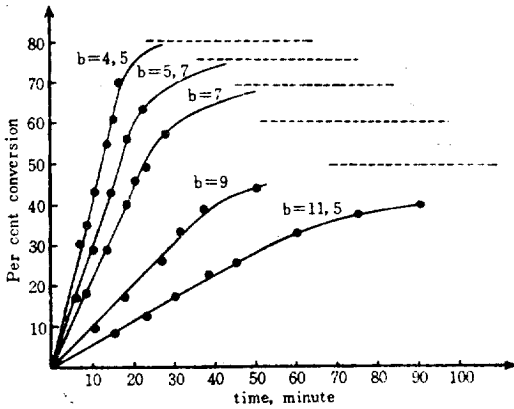


Figure 4. Conversion vs. time for the polymerization of the stoichiometric complex of pSSA with several ionenes of average charge distance b (in Å). Dotted asymptotes correspond to calculated limiting degrees of conversion for fast polymerization.

polyethylene 上에서의 2,4,6-tri-tert-butyl-phenoxy(TBP)의 dimer 合成이 보고되었으며 1-vinylimidazole의 重合體 및 styrene 과 1-vinylimidazole의 共重合體와 같은 高分子를 鑄型物質로 이용한 연구도 많이 이루어지고 있다.

3.2. Oligo- 및 Polynucleotide 를 이용한 合成

Oligo- 및 polynucleotide 를 鑄型高分子로 利用할 수 있음은 이 高分子의 핵산염기와 nucleotide 모노머 혹은 nucleotide oligomer 사이의 선택적 수소결합을 통한 相互作用을 하기 때문이다.

1965년을 前後로 이러한 염기들 사이의 선택적 상호작용에 대한 많은 研究가 시작되었는데, Hamlin, Lord, Rich⁵⁷⁻⁵⁹ 등은 chloroform 과 같은 비극성 용매에서 1-cyclohexyluracil 과 9-ethyladenine 이 수소결합으로 dimer 를 形成하여 guanosine 유도체와 cytidine 유도체사이에서도 이 선택적 수소결합으로 complex 가 形成됨을 IR 로 밝혀냈으며 이러한 purine 유도체와 pyrimidine 유도체사이의 상호작용에 대한 X-선, PMR 分析도 Sobell, Rich⁶⁰⁻⁶³와 Katz, Penman⁶⁴등에 의해 이루어졌다. 이러한 염기들

사이의 선택적 수소결합에 의한 complex 형성 상수 (complex formation constant)의 몇 가지 예를 Scheme 9 에 나타내었다.

Oligo- 및 polynucleotides 사이의 염기간의 상호작용에 대해서도 많은 연구가 이루어졌으며 이에 대한 총설도 Steiner 와 Beers⁶⁵에 의해 발표되었다. polyC 와 guanosine-5'-phosphate(or guanosine), polyU(or polyT)와 a-denosine (or adenosine-5'-phosphate)은 수소결합에 의한 상호작용으로 나선 구조를 이루는 데, 이때 이 구조는 polyA 나 polyG 와 nucleotide 모노머 사이에 형성되는 이중나선과는 좀 다른 형태를 이룬다(Figure 5).

즉 adenosine 은 첫번째 polyU 와 정상적인 Watson-Crick 수소결합을 하고, 다른 한편으로는 다른 또 하나의 polyU 와 좀 다른 시스템의 수소결합을 이루므로써 삼중나선 구조를 만든다^{66,67}. polyC 와 guanosine 유도체사이에도 이와 비슷한 삼중나선 구조를 이루지만, 한 연구

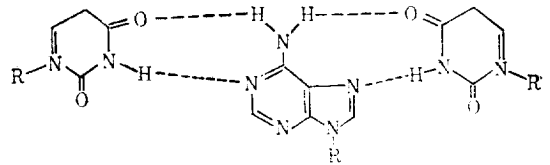


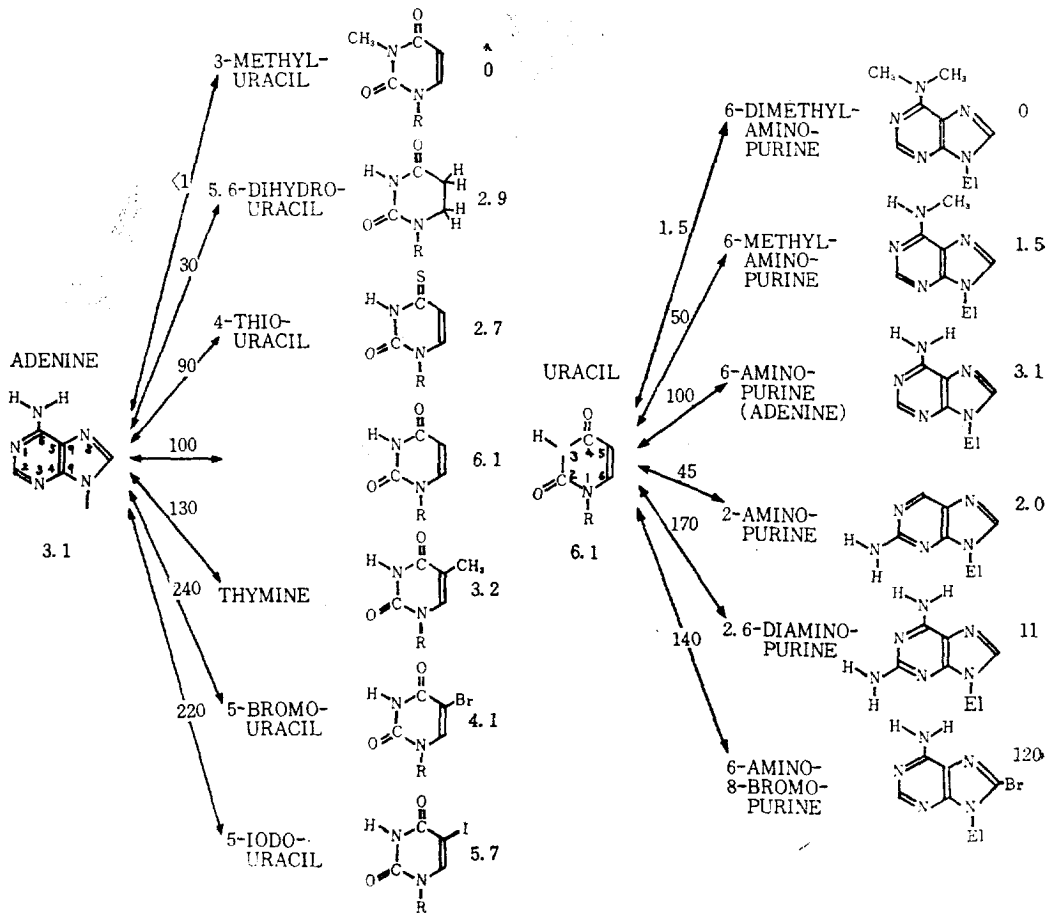
Figure 5. Triple helix structure

보고에 의하면 pH8 근처에서는 이중나선을 이름이 밝혀졌다^{66,67}. 그러나 polyA 나 polyG 와 같은 polypyrimidine nucleotide 鑄型高分子 上에서 purine 유도체가 나선 구조를 形成하는데 있어서는 pyrimidine 유도체의 한정된 경향성때문에 삼중나선이 아닌 이중나선을 이룬다.

Naylor 와 Gilham⁷이 처음으로 polyA 를 이용, hexathymidylic acid의 dimer 인 dodecanucleotide 를 합성함으로써 단순한 화학반응으로는 합성할 수 없는 polynucleotide 의 합성에 새로운 길을 열어 놓았다.

OligoA는 축합체로 CDI(1-ethyl-3-3-dime-

Scheme 9. Association constants (liter/mole) between various substituted 1-cyclohexyluracil derivatives and 9-ethyladenine derivatives in deuteriochloroform solution at 25°C. Figures near the double-headed arrows are the association constants between adenine and uracil derivatives, while the numbers shown to the right of the structural formulae are the self-association constants

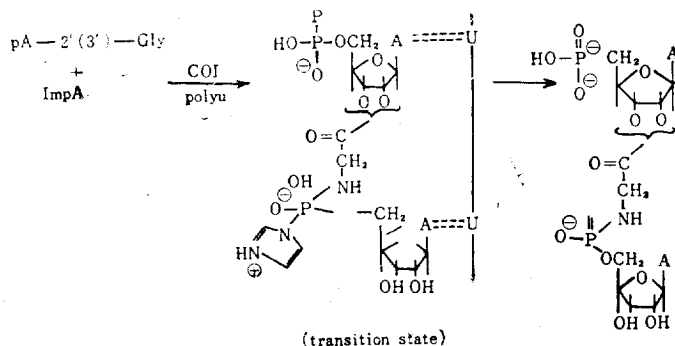


thylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride) 를, 鑄型高分子로 polyU 를 이용하여 adenylic acid, adenosine-5'-phosphorimidazole, adenosine 과 같은 모노머를 축합시키므로써 합성되며, 이때 生成物은 A^{2'}pA와 A^{5'}pA가 주로 많이 생기며 自然界에서 흔히 관찰되는 A^{3'}pA와 ApApA 는 소량(2~3%)생긴다^{67,68}. Schneider-Bernloe hr⁶⁹는 A^{3'}pA의 수득율을 높이기 위해 deoxyadenosine-5'-phosphate와 deoxyadenosine를 poly U 鑄型縮合시켰지만, 그러나 주 생성물은 역시 dA^{5'}pA였으며 단지 2'-OH 가 있을 때 보다 조

금 낮은 수득율의 dA^{3'}pA를 얻었다. 또 Lohrmann 과 Orgel⁷⁰은 polyU 를 주형고분자로 하여 pA-gly(2'(3')-Glycyl ester of adenosine-5'-phosphate)와 ImpA(adenosine-5'-phosphorimidazole)를 축합시켜 dimer 인 pA-2'(3')-Gly-N-pA 를 55.8%의 수득율로 얻었다(Scheme 10).

최근에 Uesugi 와 Ikehara⁷¹는 N,2',5'-0-tribenzoyladenosine-3'-phosphate와 N-benzoyladenosine 2',3'-cyclic phosphate 의 축합으로 얻은 A-A>a(adenyl(3'-5') adenosine cyclic 2',3'-phosphate)을 Scheme 11과 같이 polyU와 1,3-

Scheme 10. Template Synthesis of pA-2'(3')-Gly-N-pA



propane diamine을 이용하여 A-A-A-A>P 및 보다 긴 oligoA를 합성하였다. 이때 수득율은 -20°C 일때 15%였으며 0°C 에서는 35%였다. 그리고 Sulston⁷² 등은 polycytidylate를 이용, guanosine-5'-phosphate와 guanosine-5'-phosphate 혹은 guanosine를 주형축합시켜 OligoG를 합성했는데, 여기에서도 생성물의 대부분이 G^{5'}pG였으며, 그리고 또 polyC를鑄型高分子로 한 다른 예로 oligo(2'-0-methyl inosinic acid)의 합성을 들 수 있는데 Uesugi와 Ts'O⁷³는 1-cyclohexyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide p-toluene sulfonate를 축합제(condens-

ing agent)로 2'-0-methyl inosinic acid로부터 inosinic acid의 高分子를 합성하였다.

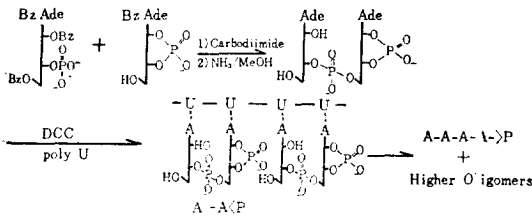
그 밖에도 polystyrene에 지지된 中性의 oligonucleotide를鑄型高分子로 한, oligonucleotide의 합성이 Shimidzu와 Imai⁷⁴에 의해 폭넓게 연구되었으며 이 實驗結果를 Table 4에 나타내었다. 그리고 polynucleotide存在下에서 DCC, CDI 등과 같은 축합제 대신에 DNA-결합효소, 박테리오파아지 T₄ polynucleotide ligase와 같은 효소를 이용하여 oligonucleotide들을 결합시키므로써 polynucleotide를 합성할 수도 있으며^{75, 76}, 보다 긴 oligonucleotide를 高分子鑄型縮合시켜

Table 4. Condensation of nucleotide in the presence of polystyrene-supported neutral oligonucleotide derivative

Template	Nucleotide (mol%)	Relative yield of main product (optical density)
(PSt)-CH ₃	pT(50) pdA(50)	pTpT(32) pdApdA(53) pTpda(33) pdApT(38)
(PSt)-TTT ^{a)}	pdA(100)	pdApdA(132) TpTpTpdA(66)
(PSt)-TTT ^{a)}	pT(25) pdA(25) pdC(25) pdG(25)	pTpT(3) pdApdA(41) pdCpdC(34) pdGpdG(43) pTpda(36) The others(62)
(PSt)-TTT ^{a)}	pT(100)	pTpT(82)
(PSt)-TCT ^{b)}	pT(25) pdA(25) pdC(25) pdG(25)	pTpT(11) pdApdA(41) pdCpdC(32) pdGpdG(65) pTpda(32) The others(71) pdApdGpdA(0)
(PSt)-TCTC ^{c)}	pT(25) pdA(25) pdC(25) pdG(25)	pTpT(14) pdApdA(49) pdCpdC(42) pdGpdG(84) pTpda(29) pdApdGpdA(22) The others(88) Tetramer?(0)
(PSt)-TCTC ^{c)}	pdA(50) pdG(50)	pdApdA(78) pdGpdG(132) pdApdG(175) pdGpdA(180) pdApdGpdA(39) pdGpdApdG(15) Tetramer?(7)

a) TTT=96mg/0.5g-polymer support, % of the full sequence=79. b) TCT=85mg/0.5g-polymer support, % of the full sequence=78. c) TCTC=78mg/0.5g-polymer support, % of the full sequence=61. Total nucleotide (pyridinium form)=100mg (calcd. as free acid). Pyridine=15ml. Total DCCD=200mg. Reaction time=24hr. Room temperature.

Scheme 11. Polymerization of A-A>P on poly U



高分子의 nucleotide의 합성으로의 이 합성법의 應用이 계속 研究되고 있다.

4. 結 言

최근에 많은 주목을 끌고 있는 이 鑄型合成法은 特定한 立體特異性을 가지는 高分子의 合成에 새로운 길을 열어 놓았으며 앞으로 活性基를 가지는 모노머 및 다양한 鑄型高分子의 開發이 기대되며, 그리고 polynucleotide 合成의 경우, 효소반응으로 얻은 것이나 自然界에 存在하는 것과는 달리 (2-5'), (5-5')linked polynucleotide가 주생성물이며 (3'-5')linked polynucleotide는 소량밖에 생기지 않으므로 이 수율을 높이는 問題 등, 몇 가지 난문제를 안고 있으나 단지 化學反應만을 통해 polynucleotide를 合成할 수 있음은 획기적인 사실이며, 유전현상과 관련하여 이 polynucleotide의 鑄型合成에 대한 보다 많은 研究가 기대된다.

인 용 문 헌

1. M. Szwarc, *J. Polym. Sci.*, **13**, 317(1954).
2. J. Gons, W.O. Slagter, G. Challa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **15**, 771 (1977).
3. J. Ferguson, S.A.D. Shah, *Eur. Polym. J.*, **4**, 343(1968).
4. A. Blumstein, S.R. Kakivaya, R. Blumstein, T. Suzuki, *Macromolecules*, **8**, 435 (1975).
5. L.E. Orgel, R. Lohrmann, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 368(1974).
6. F.H.C. Crick, *Sci. Amer.*, **215**, 55(1966).
7. N. Naylor, P.T. Gilham, *Biochemistry*, **5**, 2722(1966).
8. A. Rembaum, W. Baumgartner, A. Eisenberg, *J. Polym. Sci., Part. B*, **6**, 159(1968).
9. A. Blumstein, S.R. Kakivaya, J.C. Salamone, *J. Polym. Sci., Part B*, **12**, 651 (1974).
10. V.A. Kabanov, O.V. Kargina, M.V. Ulyanova, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **14**, 2351(1976).
11. V.A. Kabanov, K.V. Aliev, O.V. Kargina, T.I. Partrikeeva, *J. Polym. Sci., Part C*, **16**, 1079(1967).
12. A. Blumstein, S.R. Kakivaya, K.R. Shaho, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **45**, 75(1974).
13. A. Blumstein, G. Will, *Macromolecules*, **10**, 75(1977).
14. A.P. Griva, E.T. Denisov, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **14**, 1051(1976).
15. Yu. B. Shilov, E.T. Denisov, *Vysokomol Soedin*, **A16**, 671(1973).
16. N.V. Zolotova, E.T. Denisov, *J. Polym. Sci., A-1*, **9**, 3311(1971).
17. J. Semen, J.B. Lando, *Macromolecules*, **2**, 570(1969).
18. J. Semen, J.B. Lando, B. Farmer, *Macromolecules*, **3**, 524(1970).
19. T. Bartels, Y.Y. Tan, G. Challa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **15**, 341 (1977).
20. M.L. Miller, K.O. Donnell, *J. Colloid. Sci.*, **17**, 649 (1962).
21. V.P. Shibaev, B.S. Petrukhin, Yu. A. Zubov, N.A. Plate, V.A. Kargin, *Vysokomol. Soedin.*, **A10**, 216(1968).
22. W.E. Goode, F.H. Owens, R.P. Fellman, W.H. Synder, J. Moore, *J. Polym. Sci.*, **46**, 317(1960).
23. M.S. Verlander, R. Lohrmann, L.E. Or-

- gel, *J. Mol. Evol.*, **2**, 303(1973).
24. M. S. Verlander, L. E. Orgel, *J. Mol. Evol.*, **3**, 115(1974).
 25. L. E. Orgel, R. Lohrmann, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 368(1974).
 26. K. Takemoto, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **55**, 105(1976).
 27. A. S. Jones, M. K. A. Khan, R. T. Walker, *J. Chem. Soc., C*, 1454(1968).
 28. M. G. Boulton, A. S. Jones, R. T. Walker, *J. Chem. Soc., C*, 1216(1968).
 29. R. B. Merrifield, *Science*, **150**, 178(1965).
 30. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5051(1966).
 31. M. M. Shemyakin, Yu. A. Orchinnikov, A. A. Kiryushkin, I. V. Kozhevnikova, *Tetrahedron Letters*, 2323(1965).
 32. J. Noguchi, T. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2846(1954).
 33. G. M. Blackburn, M. J. Brown, M. R. Harris, *J. Chem. Soc., C*, 2438(1967).
 34. R. L. Letsinger, V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3526(1966).
 35. L. R. Melby, D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 450 (1969).
 36. D. Braun, E. Seeling, *Chem. Ber.*, **97**, 3098(1964).
 37. D. Braun, *Angew. Chem.*, **73**, 197(1961)
 38. T. Shimidzu, A. Imai, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **49**, 349(1976).
 39. T. Shimidzu, R. L. Letsinger, *ibid.*, **44**, 1673(1971),
 40. F. Cramer, R. Helbig, H. Hettler., K. H. Scheit, H. Seliger, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **5**, 601(1966).
 41. H. Hayatsu, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3182(1966).
 42. T. Seita, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **46**, 1762(1973).
 43. A. S. Jones, D. G. Parsons, D. G. Roberts, *Eur. Polym. J.*, **3**, 187(1967).
 44. T. Okubo, N. Ise, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4031(1973).
 45. A. M. Liquori, M. D'Alagni, V. Vitagliano, L. Costantino, *J. Polym. Sci., A-2*, **6**, 509(1968).
 46. T. Miyamoto, H. Inagki, *Polym. J.*, **1**, 46(1970).
 47. R. Buter, Y. Y. Tan, G. Challa, *J. Polym. Sci., Part A-1*, **10**, 1031(1972).
 48. J. Gons, E. J. Vorenkamp, G. Challa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **13**, 1699 (1975).
 49. F. D. Coleman, T. G. Fox, *J. Chem. Phys.*, **38**, 1065(1963).
 50. T. Bartels, Y. Y. Tan, G. Challa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **15**, 341 (1977).
 51. Y. Sakaguchi, K. Tamaki, T. Shimizu, J. Nishino, *Chem. Abstr.*, **73**, 88202h (1970).
 52. L. A. Bimendina, V. V. Roganov, E. A. Bekturov, *J. Polym. Sci., Polym. Symp. Ed.*, **44**.
 53. R. Buter, Y. Y. Tan, G. Challa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **11**, 2975(1973).
 54. A. N. Gvozdetzky, V. O. Kim, V. I. Smetanyuk, V. A. Kabanov, V. A. Kargin, *Vysokomol. Soedin.*, **A13**, 2409(1971).
 55. V. A. Kabanov, O. V. Kargina, V. A. Petrovskaya, *Vysokomol. Soedin.*, **A13**, 348 (1971).
 56. A. Blumstein, S. R. Kakivaya, K. R. Shah, D. J. Wilkins, *J. Polym. Sci., Part C*, **45**, 74(1974).
 57. R. M. Hamlin, Jr., R. C. Lord, *Science*, **148**, 1734(1965).
 58. Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Science*, **154**, 518 (1966).
 59. J. Pitha, R. N. Jones, J. Pithova, *Can. J. Chem.*, **44**, 1044(1966).
 60. H. M. Sobell, K. Tomita, A. Rich, *Proc.*

- Nat. Acad. Sci., U.S.*, **49**, 885(1963).
61. F. S. Mathews, A. Rich, *J. Mol. Biol.*, **8**, 89(1964).
 62. A. E. V. Haschemeyer, H. M. Sobell, *Nature*, **202**, 969(1964).
 63. L. Katz, K. Tomita, A. Rich, *J. Mol. Biol.*, **13**, 340(1965).
 64. L. Katz, S. Penman, *J. Mol. Biol.*, **15**, 220(1966).
 65. R. F. Steiner, R. F. Beers, "The Polynucleotides" New York, Elsevier Publishing Co.
 66. F. B. Howard, J. Frazier, M. F. Singer, H. T. Miles, *J. Mol. Biol.*, **16**, 415(1966).
 67. J. Sulston, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. T. Miles, *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.*, **59**, 726(1968).
 68. B. J. Weimann, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. Schneider-Bernloehr, J. Sulston, *Science*, **161**, 387(1968).
 69. H. Schneider-Bernloehr, R. Lohrmann, J. Sulston, B. J. Weimann, L. E. Orgel, H. T. Miles, *J. Mol. Biol.*, **37**, 151(1968).
 70. J. L. Shim, R. Lohrmann, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5283(1974).
 71. S. Uesugi, M. Ikehara, *Biochemistry*, **16**, 493 (1977).
 72. J. Sulston, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. Schneider Bernloehr, B. J. Weimann, H. T. Miles, *J. Mol. Biol.*, **40**, 227(1969).
 73. S. Uesugi, P. O. P. Ts'O, *Biochemistry*, **13**, 3142(1974).
 74. T. Shimidzu, A. Imai, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **49**, 349(1976).
 75. N. K. Gupta, E. Ohtsuka, H. Weber, S. H. Chang, H. G. Khorana, *Biochemistry*, **60**, 285(1968).
 76. C. L. Harvey, R. Wright, *Biochemistry*, **11**, 2667(1972).