NMR ·· 현상의 발견에서 응용까지

글 _ 박범순 박사 미국보건연구소 bumsoonpark@yahoo.com

NMR 현상을 기체상태에서 처음 발견한 라비. 노년의 아인슈타인과 포즈를 취하고 있다.

기획연재순서
❶ 닐스 보어
❷ 하이젠베르크
❸ 왓슨과 크릭
❹ 윌리엄 해밀턴
❺ 라이너스 폴링
❻ 로버트 우드워드
❼ NMR 과학자들

20세기에 개발된 과학기기들 중에서 자기 공명의 원리에 바탕을 둔 NMR(Nuclear Magnetic Resonance)처럼 다양한 분야에서 중요하게 사용되는 것은 그다지 많지 않다. NMR는 원자핵의 성질을 연구하는 핵물리에서부터 화합물의 구조를 분석하는 유기화학, 생체내 단백질의 구조와 기능을 밝히는 생화학과 분자생물학, 고체상태의 물질의 성질을 연구하는 재료공학, 인간의 질병을 연구하는 의학에 이르기까지 광범위하게 사용되며, NMR를 '전공' 하는 연구자들도 늘어나고 있다.

실제로 NMR 현상의 발견과 새로운 분석방법의 도입, 그리고 폭넓은 응용에 공헌한 점을 인정받아 노벨상을 수상한 과학자들도 많다. 어떻게 NMR가 이토록 중요한 과학기기가 될 수 있었을까? 실험기기의 개발이 과학 발전에 차지하는 비중은 얼마나 될까? 실험기기가 학제간 연구를 촉진하는 매체가 될 수 있을까?

원자핵의 자기적 성질

NMR 현상은 기본적으로 원자핵의 자기적 성질 또는 자성 때문에 생긴다. 원자핵은 왜 자성을 가질까? 원자를 구성하는 전자가 자성을 갖는 것과 같은 이유 때문이다. 예컨대 수소 원자는 원자핵과 한 개의 전자로 이루어져 있다. 원자핵 주위에 분포하는 전자는 가속 운동을 해야 하기 때문에 전자기 법칙에 따라 유도 자기장이 만들어진다.

다시 말해, 전자의 운동으로 수소 원자가 마치 자석과 같은 성질을 갖게 된다. 따라서 만일 수소 원자를 어떤 자기장의

영향 아래 두게 되면, 마치 두 개의 자석이 서로 밀거나 당기는 것과 같은 효과를 나타내게 되는데, 수소에서는 그 효과가 전자의 에너지 상태의 세분화로 나타난다.

즉, 수소를 자기장 속에 놓고 선스펙트럼을 찍으면, 그 전에는 하나였던 선이 여러 개로 갈라져 나오게 된다. 1920년대 양자역학이 태동하던 시기에 물리학자들은 이 현상을 가지고 전자의 각운동량이 불연속적으로 양자화되어 있다는 사실을 알아냈다.

더욱 흥미로운 사실은 자기장 속에서 얻은 수소의 선스펙트럼을 꼼꼼히 살펴보면, 이렇게 갈라진 선 주위에 더 미세한 선들이 존재한다는 것이었다. 이와 같은 '초미세구조(hyperfine structure)' 스펙트럼은 당시 젊은 물리학자들의 호기심을 자극했고, 마침내 1924년 독일의 볼프강 파울리 (Wolfgang Pauli)가 가장 설득력 있는 설명을 제안했다. 그에 따르면, 전자는 원자의 주위를 도는 운동뿐만 아니라 그 자체의 스핀 때문에 생기는 전자의 자성이 초미세구조를 일으킨다는 것이었다. 다시 말해 파울리는 전자 스핀의 각운동량도 양자화되어 있다는 사실을 알아냈다. 그리고, 그는 수소의 원자핵도 전자처럼 스핀을 가지고 있을 것이라고 예측했다.

NMR 현상의 발견, 라비

문제는 원자핵의 자성이 전자의 자성보다도 약해서 기존의 스펙트럼으로는 측정하기 어렵다는 사실이었다. 이 문제를 성공적으로 해결한 사람은 미국 컬럼비아 대학의 라비(Isidor I. Rabi)였다.

스탠퍼드 대학에서 동료와 함께 NMR 실험을 하고 있는 블로흐(오른쪽)

그는 기체상태의 원자살(atomic beam)이 자기장을 통과하는 실험 장치에 특정 주파수의 전파를 발생시키는 장치를 추가로 설치했다. 그리고, 마치 라디오 수신기의 다이알을 돌려 방송국에서 보내는 전파의 주파수를 맞추듯이, 자기장의 크기를 변화시켜 가면서 원자살이 언제 전파를 흡수하는지를 찾았다. 그때가 바로 원자핵의 스핀에 변화가 오는 순간, 즉 양자화해 특정한 크기로 갈라진 스핀 에너지 상태의 차이와 전파가 갖는 에너지가 딱 맞아 '공명'이 일어나는 순간이었다. 라비는 핵자기 공명(NMR) 현상을 인위적으로 일으켜 원자핵의 자성의 크기를 측정한 공로로 1944년 노벨 물리학상을 수상했다.

라비의 방법은 실험 대상의 물질을 기화시켜야 한다는 점에서 폭넓게 응용되기에는 기술적으로 어려움이 있었다. 이 한계는 1945년말 하버드 대학의 퍼셀(Edward Purcell)과 스탠퍼드 대학의 블로흐(Felix Bloch)에 의해 동시에 해결되었다.

NMR와 레이더 개발, 퍼셀과 블로흐

1945년 당시 퍼셀은 33세의 젊은 물리학자로 하버드 대학에서 박사학위를 받은 후 MIT 대학의 방사선 연구소에서 일하고 있었다. 여기에서 주로 행해진 연구는 보다 효과적이고 성능이 우수한 레이더를 만드는 일과 관련이 있었다. 기후의 변화에 크게 영향을 받지 않고 항공기의 접근을 관측하거나 바닷속 깊은 곳에서 운항하고 있는 잠수함을 조기에 발견하기 위해서, 제2차 세계 대전중 미국 정부는 방사선 연구소를 설립하고 전국에서 이 일에 도움이 될 만한 과학자들을 모아 놓고 연구를 지원하고 있었다. 퍼셀은 그 중의 하나였다.

레이더 성능 향상의 핵심은 기존의 것보다 더 짧은 파장의 전파를 만들고 이것이 공간이나 물 속에서 진행하면서 어떤 물체와 부딪쳤을 때 생기는 효과를 잘 해석하는 일이었다. 1940년, 영국에서 제작된 초단파(마이크로파) 발생기가 비밀리에 미국에 전달되었고, 방사선 연구소의 과학자들은 이 발생기의 성능을 향상

NMR 현상을 액체상태에서 처음 관측한 퍼셀

시키고 데이타를 해석하는 일들을 하고 있었다. 마그테트론이라고 불리는 이 발생기는 현재 마이크로웨이브 오븐, 즉 전자레인지 제작에 널리 쓰인다. 퍼셀이 이끌고 있던 연구팀은 파장이 1.25cm의 초단파를 레이더에 사용하기 위해서 노력했지만 번번이 실패했다. 그 이유는 따뜻하고 습한 기후에서 대기 중의 물 분자가 이 파장의 레이더를 흡수하기 때문이었다. 마침내 전쟁이 끝나고 방사선 연구소가 해체되는 과정에 접어들 때, 퍼셀은 두 명의 동료와 함께 일과 이후의 시간에 이 문제를 다시 연구하기 시작했다. 1945년 12월, 이들은 촛농에 있는 수소 원자의 핵, 즉 양성자가 핵자기 공명에 의해 전파를 흡수함을 발견하였다. 이들에 의해 NMR가 고체상태의 물질에 적용될 길이 열리게 된 것이다.

스위스 태생의 블로흐는 당시 40세로 이미 이론물리학자로 명성을 날리고 있었다. 그는 1920년대 취리히 대학에서 슈뢰딩거에게서 물리학을 배웠고, 이어 라이프치히에 있던 하이젠버그의 지도하에 금속 전도의 양자역학적 설명으로 박사학위를 받았다. 그러나 1933년 히틀러가 정권을 잡자 블로흐는 미국으로 건너와 스탠퍼드 대학에 자리를 잡았다. 퍼셀보다는 짧은 기간이었지만, 블로흐도 이차대전중 MIT 대학의 방사선 연구소에서 잠시 일했었다. 거기서 레이더 만드는 기술을 배울 수 있었고, 물 분자가 특정 주파수의 레이더를 흡수하는 사실에 주목하게 되었다. 종전과 함께 바로 스탠퍼드에 돌아온 블로흐는 액체 상태의 물 분자에 있는 수소 원자의 핵이 핵자기 공명을 함을 밝혔다. 이로써 액체 상태의 물질을 NMR 방법을 사용해 연구할 수 있는 길도 열리게 되었다.

퍼셀과 블로흐는 NMR 연구의 업적을 인정받아 1952년 노벨 물리학상을 공동 수상했다.

NMR에서 '화학적 이동'

퍼셀과 블로흐는 철저히 물리학자의 관점에서, 즉 원자핵의 자기적 성질을 관측하고 그 크기를 이론적으로 설명하는 것에 주력하면서 NMR 현상을 연구했다. 노벨상을 수상한 이후에도 핵자기 공명 후 에너지 방출, 저온에서 핵 자성의 변화 등 핵의 자기적 성질에 관한 연구를 계속했지만, 그들의 관심은 점차 물리학의 다른 분야로 옮겨 갔다. 퍼셀은 라디오파를 사용하여 대기권 밖의 원자나 분자의 성질을 연구하는 라디오 천문학(radio astronomy)을 개척하기 시작했고, 블로흐는 초전도 현상의 이론적 설명에 주력했다.

한편, 화학자들도 NMR 현상에 관심을 갖기 시작했다. 그들의 주 관심은 핵의 자기적 성질 그 자체보다도, 어느 화합물에서 수소 핵의 공명 주파수가 수소를 둘러싸고 있는 환경에 따라 조금씩 변한다는 사실이었다. 예컨대 분자식이 CH_3CH_2OH인 에틸알코올에서 수소 핵의 공명 주파수는 하나가 아니라 세 개로 나오는데, 이는 수소가 있는 위치에 따라, 즉 CH_3, CH_2, OH에 있는 수소가 각기 다른 공명 주파수를 갖기 때문이었다. '화학적 이동(chemical shift)'이라고 불린 이 현상은 1940년대말에 발견되었는데, 물리학자들에게는 분광학에서 흔히 보이는 일종의 잡음처럼 골칫거리였다. 실제로 퍼셀은 1952년의 노벨상 수상 기념 강의에서 이것을 언급하긴 하였지만, 자신이 아주 큰 관심을 두지는 않았다. 그러나 화학자들에게는이 현상이 분자의 구조를 밝히는데 아주 중요한 정보를 제공하는 것이었다.

NMR의 상업적 가치 발견, 베리안 형제

흥미로운 사실은 '화학적 이동'이 알려지기 이전에, 즉 화학자들이 NMR에 적극적인 관심을 갖기 이전에 이미 NMR의 상업적 가치를 발견한 사람이 있었다는 것이다. 그 사람은 스탠퍼드 대학 출신의 물리학자 러셀 베리안(Russell Varian)이었다. 러셀 베리안은 엔지니어였던 자신의 형 시규드 베리안(Sigurd Varian)과 함께 1937년 강력한 레이더를 만드는데 사용되는 속도변조관(klystron tube)을 발명해 특허를 냈고, 1946년에는 블로흐를 설득해 NMR 제작에대한 특허를 신청하게 하였다. 그리고, 1949년에는 형과 함께 '베리안 어소시에이트'라는 이름의

회사를 설립하여 NMR를 독점적으로 개발할 수 있는 권리를 샀다. 베리안 형제의 목표는 물론 상업적인 성공이었다.

1950년대초 NMR가 화학 연구와 화합물 분석에 사용될 가능성이 알려지기 시작하면서 베리안 형제는 더 안정적이고 이용하기 쉬운 NMR 개발에 힘쓰기 시작했다. 그리고, 화학자들에 적극적으로 NMR의 장점을 홍보하는 한편 관심있는 화학자들이 NMR의 개발에 참여하도록 유도했다.

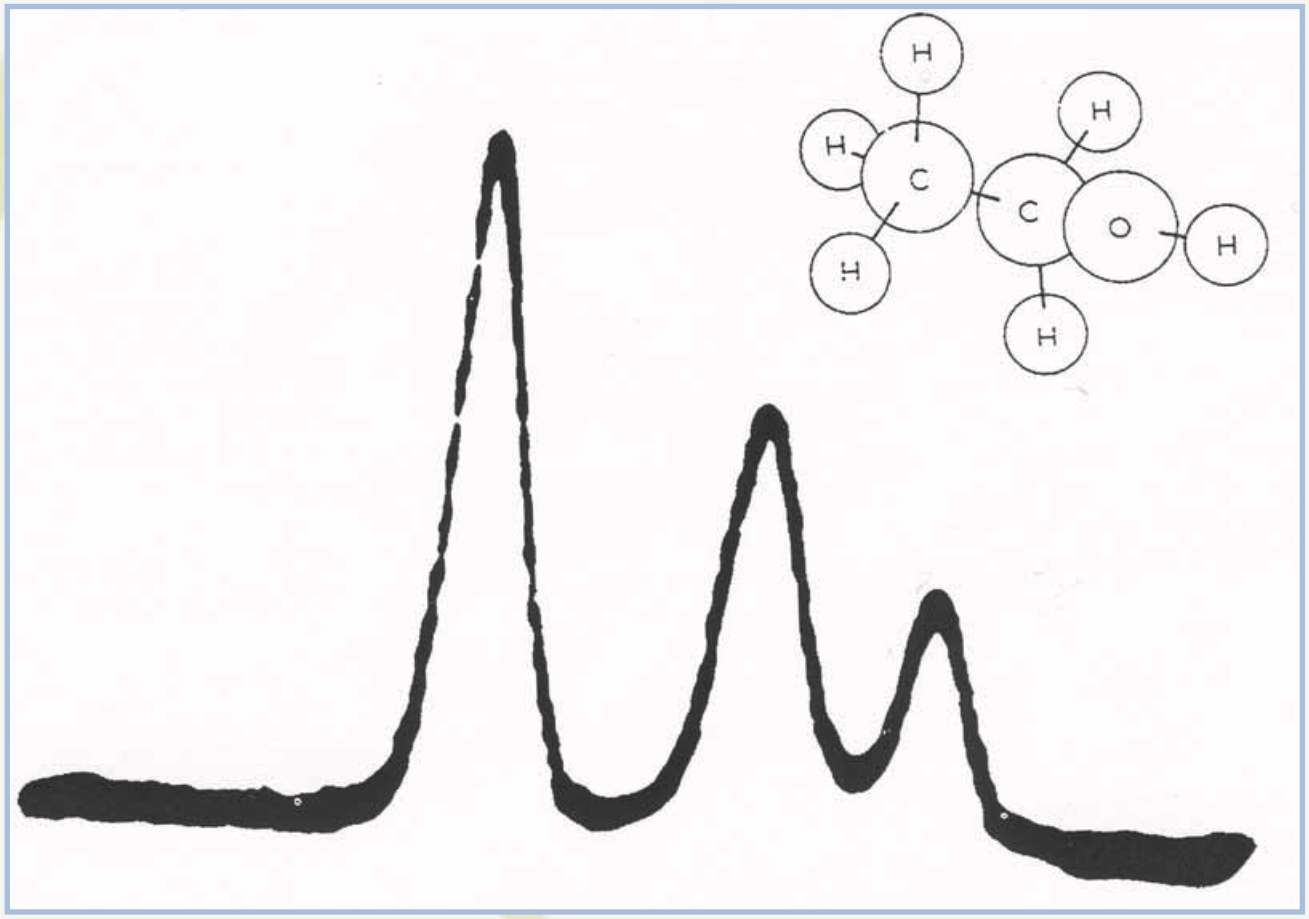
일리노이 대학에 있던 코리(E. J. Corey)와 캘리포니아 공과대학의 로버츠(John D. Roberts)가 남보다 앞서 NMR를 사용한 화학자들이었다.

유기화학자인 코리는 적외선 분광법(IR)이나 자외선 분광법(UV)과 같은 기존의 분광법으로 다루기 까다로운 화합물의 구조분석에 NMR가 유용함을 보였고, 물리유기화학자인 로버츠는 베리안 회사의 NMR 개발에 깊숙이 관여했으며 1959년 유기화학자들을 위한 NMR 입문서인 'Nuclear Magnetic Resonance: Applications to Organic Chemistry'를 집필했다.

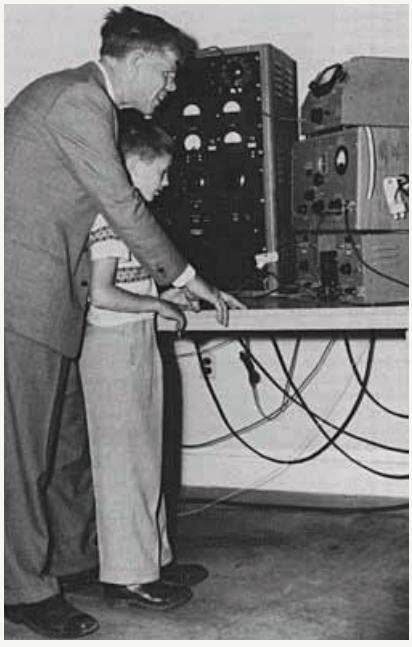
1960년대 들어 유기화학자들에게 NMR는 거의 필수적인 도구가 되었다. 베리안 회사의 카탈로그와 메뉴얼은 새로운 NMR를 소개시켜 주는 역할을 할 뿐만 아니라 기본적으로 어떻게 NMR의 데이타를 얻고 해석하는가를 알려주는데 큰 도움을 주었다. 젊은 형제가 만든 한 과학기기 제작회사가 화학연구의 새로운 장을 열었던 것이다.

FT-NMR의 개발, 에른스트

1966년 NMR의 감도와 분별력을 획기적으로 높일 수 있는 방법이 스위스 취리히의ETH (Eidgenssische Technische Hochschule) 대학의 에른스트(Richard R. Ernst)에 의해 개발되었다. 에른스트는 핵자기 공명 주파수를 찾기 위해 주파



화학적 이동을 보이는 에틸알코올의 NMR 분석결과


아들에게 NMR를 보여주고 있는 러셀 베리안

수를 천천히 바꾸는 기존의 방법 대신에 강력한 펄스파를 주사한 후 시간에 따라 어떤 방식으로 에너지가 방출되는지를 조사하는 방법을 택했다. 이렇게 하면 시그널이 주파수의 함수로 나오는 것이 아니라 시간의 함수로 나오게 되어 바로 그 결과를 해석할 수 없지만, 이 데이타를 수학적으로 푸리에 변환을 시켜주면 기존의 방법처럼 주파수의 변화에 따라 스펙트럼이 나오는 도표를 그릴 수 있게 된다. 어느 시간 간격을 두고 펄스파를 계속 주사하고 데이터를 중첩시키면 아주 작은 피크라도 확대해 잡아낼 수 있다.

에른스트는 푸리에 변환 핵자기 공명법, FT-NMR라고 불리게 된 이 방법을 통해 감도를 100배 이상 높일 수 있었다. 그리고, 펄스파를 주는 방법을 변형하여 더 유용한 정보를 얻을 수 있었다. 현재 사용되고 있는 NMR는 거의 모두 FT-NMR라고 해도 과언이 아니다. 이 공로를 인정받아 에른스트는 1991년노벨 화학상을 수상했다.

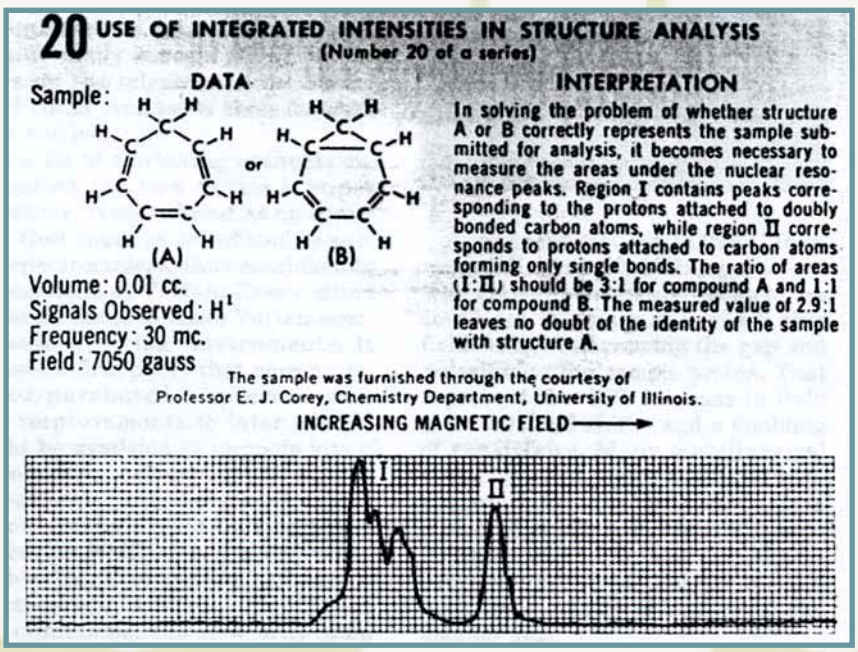
1950년대와 60년대, NMR의 개발과 판매에 거의 독점적인 지위를 차지하고 있던 베리안 회사는 FT-NMR 개발에 소극적인 자세를 취했다. 그러는 동안 독일의 과학기기 제조업체인 브루커(Bruker) 및 다른 회사들이 FT-NMR 시장을 석권하였다. 우리는 여기서 성공에 안주하면 오래가지 못한다는 냉정한 사업세계의 교훈을 보게 된다.

화학에서 생명과학으로, 뷔트리히

1980년대 들어 NMR는 생명과학 연구의 도구로 사용될 수 있는 계기를 맞게 되었다. 에른스트와 마찬가지로 스위스 ETH 대학에 재직중이던 뷔트리히(Kurt Wüthrich) 는 단백질과 같이 크고 복잡한 분자에서 NMR를 사용하여 수소핵의 상호 거리를 구할 수 있는 방법을 제시했다. 그리고, 이 정보들을 종합하여 분자의 삼차원 구조를 그릴 수 있었다.

이전까지 분자의 삼차원 구조는 거의 전적으로 X선 결정학에 의존하고 있었다. 1930년대부터 발전하기 시작한 X선 결정학은 이론과 방법에서 그 동안 많은 발전을 거듭했고, 성공적으로 구조를 밝힌 분자의 수도 지속적으로 늘고 있었다. 그러나, X선 결정학은 분자를 얼려 크리스탈 구조를 만들어야 한다는 단점을 가지고 있었다.

뷔트리히가 개발한 방법의 가장 큰 장점은 바로 액체상태에 있는 분자의 구조에 대한 정보를 얻는다는 데 있었다. 이는 바로 세포 안의 분자 활동을 조사하거나 용액에서 반응중인 분자의 구조변화를 연구할 수 있음을 뜻했다. 실제로 뷔트리히


20 USE OF INTEGRATED INTENSITIES IN STRUCTURE ANALYSIS
(Number 20 of a series)

DATA

Sample:

(A) or (B)

Volume: 0.01 cc.
Signals Observed: H^1
Frequency: 30 mc.
Field: 7050 gauss

INTERPRETATION

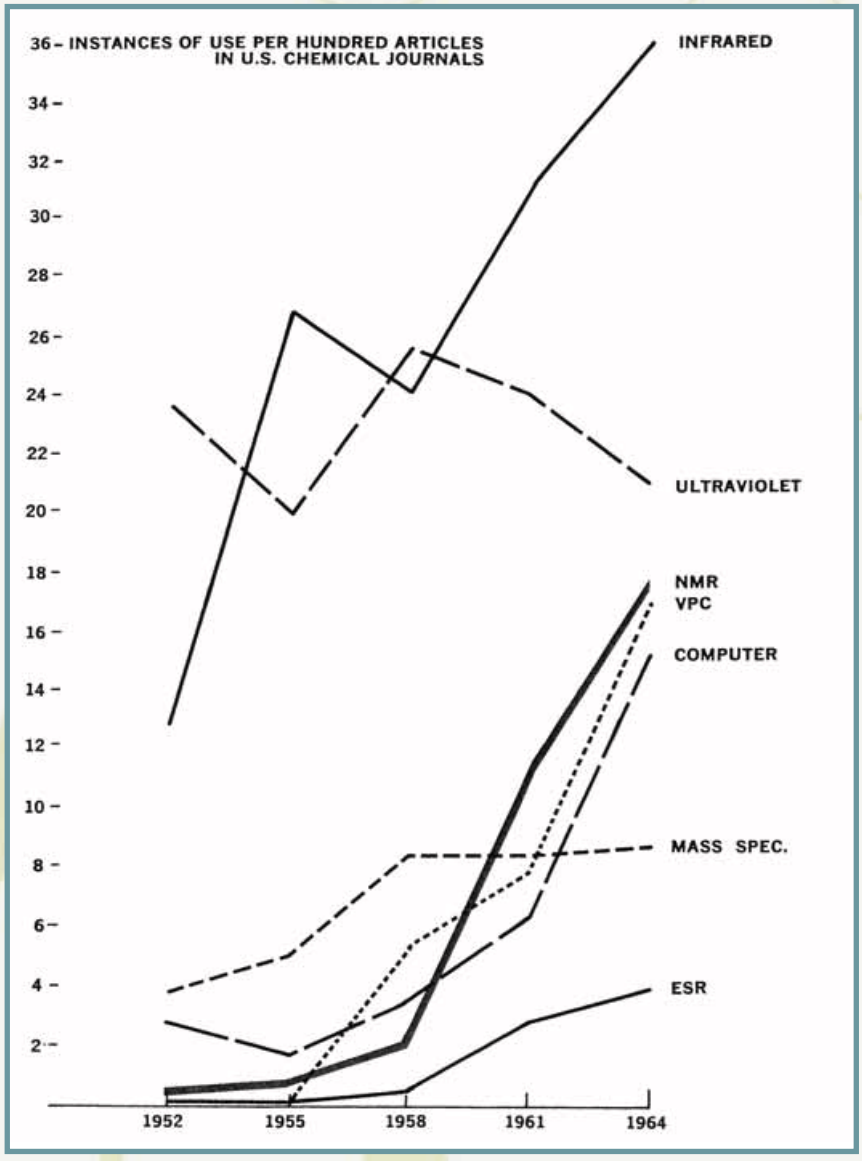
In solving the problem of whether structure A or B correctly represents the sample submitted for analysis, it becomes necessary to measure the areas under the nuclear resonance peaks. Region I contains peaks corresponding to the protons attached to doubly bonded carbon atoms, while region II corresponds to protons attached to carbon atoms forming only single bonds. The ratio of areas (I:II) should be 3:1 for compound A and 1:1 for compound B. The measured value of 2.9:1 leaves no doubt of the identity of the sample with structure A.

The sample was furnished through the courtesy of Professor E. J. Corey, Chemistry Department, University of Illinois.

INCREASING MAGNETIC FIELD →

I II

베리안 회사의 NMR를 사용하여 화합물의 구조를 분석한 결과를 보이는 코리의 논문

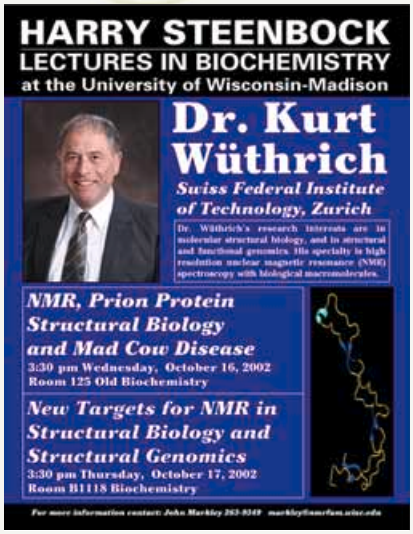


NMR의 사용이 급증하고 있음을 보여주는 그래프

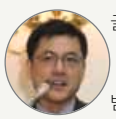
는 약이 몸 속에서 어떤 작용을 하는지, 아니면 어떤 종류의 약을 디자인해야 좋을지에 대한 정보를 얻는 방법을 열어, 의학에 과학을 접목시키는데 큰 공헌을 했다. 이 공헌으로 뷔트리히는 2002년 노벨 화학상을 받았다. 최근에는 소를 미치게 하는 광우병의 원인인 프리온이란 단백질의 연구에 NMR를 사용하고 있다.

이 글에서 간략하게 살펴 본 NMR의 역사를 통해 과학기기는 새로운 연구분야를 열고, 학제간 연구의 통로를 만들어 주는데 중요한 역할을 할 수 있음을 알 수 있다. 그리고 레이더의 개발과 같이 목적지향이 분명한 연구도 핵자기 성질에 관한 기초연구를 자극할 수 있으며, 이런 기초연구가 다른 분야에서는 하나의 수단으로 사용되어 또 다른 기초연구를 낳고, 이런 기초연구가 쌓여 제약 개발과 의학연구와 같이 목적지향 연구의 밑바침이 될 수 있음을 보았다. NMR의 발견과 개발과 응용에 관련하여, 기초연구와 목적연구, 순수과학과 응용과학은 마치 동전의 앞뒷면과 같은 관계를 가져왔다.

FT-NMR를 개발한 에른스트



NMR를 단백질 구조결정에 사용할 길을 열어준 뷔트리히 초청강연 포스터



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