

아미드기를 가지는 개시제를 이용한 [Poly(ethylene glycol)Methyl Ether] Methacrylate의 원자 이동 라디칼 중합

이효경 · 이선구* · 백현종†

부산대학교 고분자공학과, *부산대학교 화학공학과
(2007년 8월 31일 접수, 2007년 10월 23일 채택)

Atom Transfer Radical Polymerization of [Poly(ethylene glycol)methyl ether] Methacrylate Using an Amide-Based Initiator

Hyo Kyung Lee, Sun-Gu Lee*, and Hyun-jong Paik†

Department of Polymer Science & Engineering, Pusan National University,
San 30 Jangjundong, Kumjunggu, Busan 609-735, Korea
*Department of Chemical Engineering, Pusan National University,
San 30 Jangjundong, Kumjunggu, Busan 609-735, Korea
(Received August 31, 2007; Accepted October 23, 2007)

초록 : 최근 ATRP를 이용하여 단백질에 조절된 구조의 고분자를 연결시키는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이때, ATRP 개시제는 단백질에 있는 일차아민에 아미드화 반응을 통하여 도입할 수 있다. 그런데, 형성되는 α -할로 아미드의 경우, 상대적으로 낮은 개시 속도를 나타내는 것으로 알려져 있어 원하는 구조의 고분자를 얻는 것이 쉽지 않다. 따라서 본 연구에서는 아미드기를 가지고 있는 개시제를 이용한 [poly(ethylene glycol)methyl ether] methacrylate (PEGMA)의 ATRP 반응에 대한 적절한 반응 조건을 찾고자 하였다. PEGMA는 PEG를 가지로 가지는 단량체로서 고분자로 만들어졌을 때, 물에 잘 녹고 단백질과의 비특이적 상호작용이 적어 단백질과의 결합을 통한 바이오 응용에 널리 사용되고 있다. 아미드기를 가지는 개시제를 이용하여 PEGMA를 성공적으로 중합하기 위한 최적의 중합 조건은 할로겐 교환 반응과 활성 감소제를 사용해서 얻을 수 있었다.

Abstract : Atom transfer radical polymerization (ATRP) has been widely used in bioconjugation as it is an efficient and facile method to prepare polymers with pre-designed structures. Quite often, bioconjugation with proteins employs primary amines in proteins as a functional group to attach an initiator. When 2-bromoisobutryl bromide, the most widely used precursor for ATRP initiator, is used, α -halo amide initiating groups are formed in the proteins, which are known to exhibit slow initiation behavior in the ATRP process. Here we studied the ATRP of [poly(ethylene glycol)methyl ether] methacrylate (PEGMA) using amide-based initiator. PEGMA differs for both the nature and size of the polymer side branches and shows good solubility in water and a property that made it an ideal candidate for biomaterials. While normal ATRP produced ill-defined p(PEGMA) with amide based initiators, the halogen exchange method and the external additional of deactivator effectively improved the control of ATRP of PEGMA.

Keywords : ATRP, amide functionalized initiator, PEGMA, halogen exchange reaction.

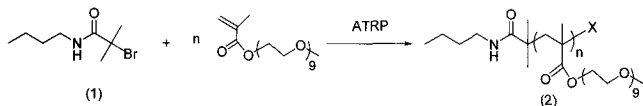
서 론

원자 이동 라디칼 중합(atom transfer radical polymerization, 이하, ATRP)은 라디칼 중합과 리빙 중합의 장점을 결합한 획기적인 합성 방법으로 주목을 받고 있다.¹⁻³ ATRP는 상대적으로 손쉬운 반응 조건하에서 다양한 기능기를 가진 단량체를 원하는 조성과 구조를 가진 고분자로 합성할 수 있기 때문에, 정밀한 제어가 요구되는 고분자 합성에 폭넓게 사용되고 있다. ATRP는 활성화된 C-X(보통 X

는 할로겐) 사이의 결합을 금속촉매에 의하여 균형 분해를 시킴으로써 라디칼을 형성하여 중합을 개시한다. C-X 결합의 활성화에는 알파 위치에 대부분 전자를 끄는 작용기들을 필요로 하며, 현재까지 벤질 할라이드, 할로겐 에스터, 할로겐 키톤, 또는 설폰일 할라이드 등의 구조를 가진 개시제들이 사용되어 왔다.²

고분자 합성에서 개시제의 선택은 성공적인 중합을 위하여 매우 중요하며, 특별히 리빙성을 유지하고자 하는 ATRP의 경우, 개시제에 포함된 C-X 결합의 세기를 감안하여 개시제를 선택하여야 한다.⁴⁻⁹ C-X의 결합이 너무 강한 경우, 낮은 개시 속도의 문제가 발생하고, C-X 결합이 너무 약한 경우, 개시반응 중 지나치게 많은 라디칼이

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: hpaik@pusan.ac.kr



Scheme 1.

형성되어 라디칼 결합에 의한 정지반응을 발생시켜 개시효율을 낮추고 중합의 속도를 느리게 한다.

개시제 구조와 개시 효율에 관한 문제는 다른 종류의 소재를 ATRP를 통하여 고분자로 개질하고자 할 때 더욱 중요하게 된다. 예를 들어 실리카 입자에 고분자 사슬을 ATRP를 사용하여 성장시키고자 할 때에는, 입자 표면에 존재하는 히드록시기에 활성화된 할로겐 (e.g. 2-bromoisobutyryl bromide)을 에스테르화 반응을 통하여 결합시키면 된다. 이때 형성되는 α-할로 에스터는 ATRP를 빠른 속도로 개시할 수 있어, 다양한 조절된 구조의 고분자를 만들 수 있다. 한편, 단백질 등의 개질에서 널리 사용되는 일차아민의 경우, 앞의 경우와 유사하게 아미드화 반응을 통하여 ATRP 개시제를 도입할 수 있다. 그런데, α-할로 아미드의 경우, 상대적으로 낮은 개시 속도를 나타내는 것으로 알려져 있어 원하는 구조의 고분자를 얻는 것이 쉽지 않다. 따라서 이에 대한 연구도 많이 요구되는데 현재까지 아미드 개시제를 이용한 ATRP 중합에 대한 연구는 Sawamoto 교수와¹⁰ 최근 Haddleton 교수에¹¹ 의해서 보고된 바 있다.

본 연구에서는 아미드 개시제를 이용한 [poly(ethylene glycol) methyl ether] methacrylate(이하 PEGMA)의 ATRP 반응에 대하여 보고하고자 한다. PEGMA는 PEG를 가지로 가지는 단량체로서 고분자로 만들어졌을 때, 물에 잘 녹고 단백질과의 비특이적 상호작용이 적어 단백질과의 결합을 통한 바이오 응용에 널리 사용되는 단량체이다.¹²⁻¹⁴ 본 연구에서는 개시제로 *N*-butyl-2-bromo-2-methylpropanamide를 합성한 후, PEGMA를 조절된 구조로 얻기 위하여 다양한 촉매조건하에서 속도론적인 연구를 수행함으로써 최적의 중합 조건을 얻고자 하였다(Scheme 1).

실 험

시약 및 재료. [Poly(ethylene glycol)methyl ether] methacrylate는 Aldrich에서 구입하였고, 억제제를 제거하기 위해 THF에 희석시켜서 알루미나 칼럼(alumina column)에 통과시켰다. Cu(I)Cl(Aldrich, 98%)는 문헌을 따라서 정제하였다.¹⁵ Butyl amine(99.5%), 2,2'-bipyridyl(99%+, 이하 bpy), 2-bromoisobutyryl bromide(98%) 그리고 Cu(II)Cl₂(97%)는 Aldrich에서 구입하였고 정제 없이 사용하였다.

분석. 단량체의 전환율(monomer conversion)과 분자량(molecular weights(*M_n*)) 그리고 분자량 분포(*M_w*/*M_n*)는 gel permeation chromatography(GPC)를 이용하여 측정하였다. GPC는 폴리스타이렌 표준물질을 통해 보정하였고, Agilent 1100 펌프, RID 검출기와 PSS SDV(5 μm, 10⁵, 10³, 10² Å 8.0×300.0 mm) 칼럼을 사용하였다. ¹H-NMR spectra는 Varian Unity Plus 300 spectrometer를 이용하여 얻었고, 질량분석은 Waters ZQ-4000을 이용하였다.

***N*-Butyl-2-bromo-2-methylpropanamide(1)의 합성.** *n*-

Butyl amine(2.00 mL, 20.0 mmol)과 triethyl amine(3.09 mL, 22.0 mmol)을 포함한 50.0 mL THF 용액에 bromo isobutyl bromide(2.74 mL, 22.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 얼음 반응조에서 30분, 30 °C에서 12시간 동안 교반시켰다. 생성물은 THF를 제거한 후, 물과 CHCl₃을 이용하여 3회 추출하였고, 마지막으로 증류를 통해서 순수한 반응물을 150 mg 얻을 수 있다. 2-Bromo-*N*-butyl-2-methylpropanamide(1)의 구조는 ¹H-NMR과 질량분석을 통하여 확인 하였다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.87(t, 3H), 1.31(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.89(s, 6H), 3.19(m, 2H); MS(ESI-MASS): found 222(*M*⁺), *m/z* calculated for C₈H₁₆BrNO=222.12.

[Poly(ethylene glycol)methyl ether] methacrylate(2)의 중합. 질소로 치환된 Schlenk 플라스크에 PEGMA(1.00 mL, 2.27 mmol)와 아니솔(1.00 mL)을 넣고 freeze-pump-thaw 사이클을 다섯 번 반복한 후 CuCl(11.3 mg, 0.114 mmol)와 bpy(35.5 mg, 0.227 mmol)을 첨가하고, 다시 freeze-pump-thaw 사이클을 두 번 반복하였다. 3분간 상온에서 교반한 후, 플라스크를 70 °C의 오일 반응조에 넣고 합성된 개시제 (1) (25.1 mg, 0.114 mmol)를 넣었다. 일정 시간 간격으로 적당량의 샘플을 취해 THF에 희석시켜 GPC를 이용하여 분자량과 전환율을 측정하였다. 6시간 후에 Schlenk 플라스크를 열고 THF를 떨어뜨려 중합을 종결하였다. 그 후에 생성물을 과량의 디에틸에테르 이용하여 침전시켜서 150.0 mg의 p(PEGMA)(2)을 얻었다.

결과 및 토론

Table 1에 보여지는 바와 같이, 여러 반응 조건에서 PEGMA의 중합을 실시하였다. 중합은 질소 하에서 이루어졌고, PEGMA와 개시제의 몰비를 20으로 하고 촉매는 개시제와 동일한 양을 넣어주었다. 또한 중합은 물 또는 아니솔을 용매로 사용하여 50% v/v에서 진행하였다. 촉매로는 bpy를 리간드로 고정하고 CuBr 또는 CuCl를 전이금속으로 사용하였다. 또한 CuCl와 CuCl₂를 동시에 사용하여 중합에 미치는 영향을 살펴보았다. 이때 전환율은 GPC를 이용하여 결정하였다(Figure 1). PEGMA의 전환율은 아니솔 면적을 내부 표준물질로 이용하여, 감소하는 단량체의 상대적인 면적비를 통해서 측정하였다. 중합이 진행되면서 단량체가 소모됨에 따라 같은 면적의 아니솔과 비교하여 단량체의 면적이 점점 감소하게 되는 것을 확인할 수 있었다. 동시에 전환율이 증가하면서 고분자의 면적은 점점 증가하고, 분자량의 증가에 따라 고분자의 머무름 시간(retention time)은 점점 짧아지는 것을 보여주고 있다.

아민 개시제로 합성된 p(PEGMA)의 구조는 ¹H-NMR을 이용하여 확인할 수 있었다(Figure 2). 개시제에 있는 부틸기의 수소원자 피크인 CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO- (b,c)가 1.1~1.2 ppm에서 다중피크로 나타나고 CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO- (d)가 3.4 ppm에서 나타난다. p(PEGMA)의 랜덤 그룹인 poly(ethylene glycol) (PEG) 가지의 -OCH₃ (j)는 3.38 ppm에서 나타나고 -OCH₂-CH₂- (i)는 3.60~4.20 ppm에서 나타난다.

물을 용매로 사용하여 중합을 하였을 때에는 GPC 분석 결과, bimodal 형태의 매우 넓은 분자량 분포를 갖는 고분자를 얻었다

(Table 1(No.1)과 Figure 3). 이는 두 가지로 해석할 수 있는데, 먼저, Cu 이온과 리간드의 결합 후 만들어진 촉매가 할로젠을 가져와 높은 산화상태로 있을 때, 물속에서 할로젠을 잃고 물과 착물을 형성하여 비활성화 반응의 속도가 느려져 리빙성을 잃는 현상에 기인한다.¹⁶ 또한 사용된 아민 개시제 (1)가 물 50% v/v의 용매에서 낮은 용해도를 가짐으로써, 개시반응의 속도가 느려졌기 때문이다.

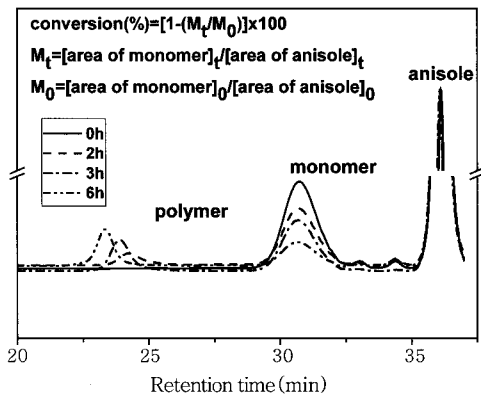


Figure 1. Conversion determination using GPC. Experimental conditions(No. 3 in Table 1): [PEGMA]₀ : [initiator]₀ : [CuCl]₀ : [bpy]₀ = 20 : 1 : 1 : 2; solvent = anisole (50% v/v); 70 °C; time = 6 h.

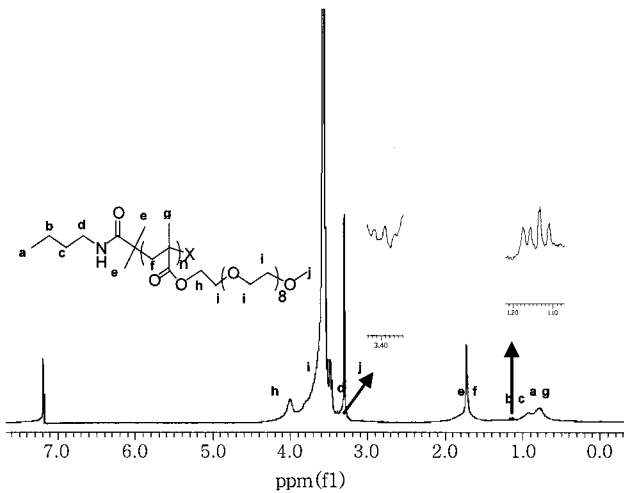


Figure 2. ¹H-NMR data of p(PEGMA) (No. 3 in Table 1).

다음 실험에서는, CuBr/bpy 촉매를 이용하여 아니솔 50% v/v에서 PEGMA를 중합하였다. 6시간의 반응 후 얻어진 고분자를 GPC를 이용하여 분석한 결과, 전환율이 87.8%일 때, $M_{n,GPC}$ 은 51800 g/mol로 $M_{n,th}$ (이론적인 분자량)인 8560 g/mol 보다 매우 크고, 분자량 분포(M_w/M_n)도 1.16로 상대적으로 높게 나타난 것을 확인하였다(Table 1(No. 2)과 Figure 3). 이러한 중합결과는 아미드를 기본으로 하는 개시제가 메타크릴계의 단량체에 상대적으로 느리게 개시하는 것에 기인한다고 판단된다.

위와 같은 가정을 확인하기 위하여, 다음 실험에서는 CuBr 대신 CuCl을 이용하여 중합하였다. 이는 개시속도를 개선하기 위하여 널리 사용하는 할로젠 교환반응 방법을 적용한 것이다.¹⁷ 할로젠 교환반응이란, 개시반응이 느리게 일어나는 경우에, 개시제의 C-X에 Br 가지게 하고, CuCl을 전이금속으로 사용하게 되면 CuBr을 촉매로 사용할 때보다 상대적인 개시속도를 빠르게 할 수 있는 방법을 말한다. 즉 C-X 결합에서 X가 Cl인 경우 결합이 Br에 비해 더 강하기 때문에, 같은 촉매하에서 라디칼을 만드는 속도가 느리고 ATRP반응의 고분자 사슬은 대부분 C-Cl 구조를 갖게 된다. 따라서, C-Cl을 대부분 갖는 p(PEGMA)의 사슬 끝의 라디칼 형성 속도를 늦추어 줌으로써, C-Br을 갖는 아미드 개시제가 라디칼을 만드는 속도와의 차이를 줄여줄 수 있게 된다. 할로젠 교환반응을 적용하여 CuCl/bpy 촉매 시스템에서 6시간 중합하였을 때, 전환율 71.9%에서, 분자량 20500 g/mol($M_{n,GPC}$)와 $M_w/M_n=1.10$ 을 갖는 고분자를 얻을 수 있었다(Table 1(No. 3)과 Figure 3).

이 결과는 CuCl/bpy 촉매 시스템이 CuBr/bpy 촉매 시스템보다 분자량을 보다 잘 조절해 줌을 보여 준다. 실제 위의 두 결과를 비교해 보면 CuCl을 사용하면 반응 초기 느린 개시반응에 의한 급격한 분자량 증가를 막아주기 때문에 분자량 제어가 비교적 용의하며 분자량 분포도 잘 제어됨을 알 수 있었다. 다음 실험에서는 중합을 조금 더 개선하기 위하여 CuCl/bpy 촉매 시스템에서 Cu(II)Cl₂를 CuCl의 30% 만큼 첨가한 후 중합을 실시하였다. 6시간 동안 중합을 하면 분자량 전환율 54%에서 분자량이 16400 g/mol($M_{n,GPC}$)와 분자량 분포(M_w/M_n)가 1.06인 고분자를 얻을 수 있었다(Table 1(No. 4)와 Figure 4). 이러한 결과는 활성감소제인 Cu(II)X₂의 농도 증가에 의해 비활성화 반응 속도가 증가하고, 동시에 개시 효율이 개선되기 때문이다. 또한, 반응 초기의 Cu(II) 할로젠 화합물이 충분히 존재하게 되면 Cu(II)는 성장중 라디칼과 반응하여 휴면종을 형성하여 반응 초기부터 중합 반응을 조금 더 잘 제어하도록 도와준다.¹⁸

CuBr/bpy 촉매 시스템, CuCl/bpy 촉매 시스템과 CuCl/bpy 촉매

Table 1. Polymerization of PEGMA with Different Condition

No.	Catalyst	Conversion (%)	Time [hour]	$M_{n,th}^a$ [g/mol]	$M_{n,GPC}^b$ [kg/mol]	M_w/M_n	Solvent	Temp. [°C]
1	CuCl/bpy	86.1	1	8390	17.9	4.02	water	20
2	CuBr/bpy	87.8	6	8560	51.8	1.16	anisole	70
3	CuCl/bpy	71.9	6	7050	20.5	1.10	anisole	70
4	CuCl/CuCl ₂ /bpy	54.0	6	5360	16.4	1.06	anisole	70

Experimental conditions: No.1-3 : [PEGMA]₀ = 2.27 mmol, [initiator]₀ = [CuX]₀ = [bpy]₀ / 2 = 0.114 mmol (X = Br or Cl), 50% v/v solution. No. 4 : [PEGMA]₀ : [initiator]₀ : [CuCl]₀ : [CuCl₂]₀ : [bpy]₀ = 20 : 1 : 1 : 0.3 : 2.6, 50% v/v solution *MW of monomer × ([M]₀ / [I]₀ × conversion) + MW of initiator.
^aDetermined by gel permeation chromatography with conventional calibration based on polystyrene standards.

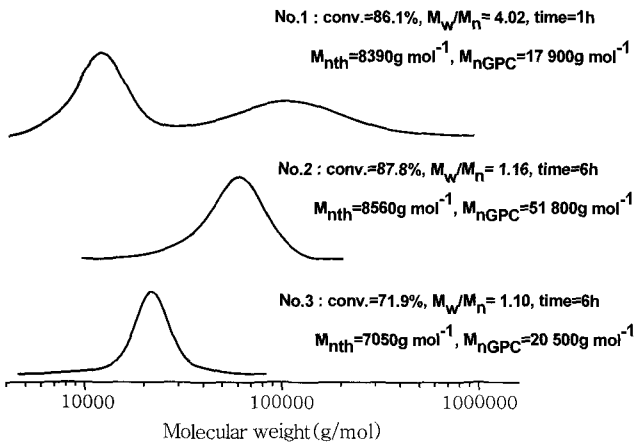


Figure 3. GPC Chromatograms of p(PEGMA). Experimental conditions : [PEGMA]₀=2.27 mmol, [initiator]₀=[CuX]₀=[bpy]₀/2 = 0.114 mmol (X=Br or Cl), 50% v/v solution.

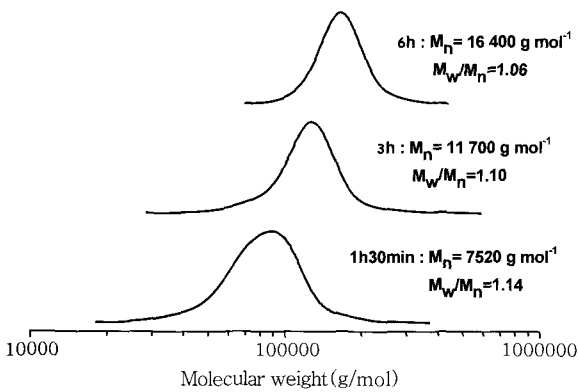


Figure 4. GPC Chromatograms of p(PEGMA). Experimental conditions (No. 4 in Table 1) : [PEGMA]₀ : [initiator]₀ : [CuCl]₀ : [CuCl₂]₀ : [bpy]₀ = 20 : 1 : 1 : 0.3 : 2.6; solvent=anisole (50 v/v); 70 °C; time=6 h.

시스템에서 Cu(II)Cl₂를 CuCl의 30% 만큼 첨가해준 결과에 대한 1 차 속도 곡선(the first order kinetic plot)이 Figure 5(a)에 나타나 있다. 세 경우 모두 직선형으로 증가함을 보여주고 있고, CuBr/bpy 촉매 시스템에서의 속도가 가장 높고 CuCl/bpy 촉매 시스템에서 Cu(II)Cl₂를 CuCl의 30% 만큼 첨가해준 결과가 가장 낮은 속도를 보임을 알 수 있다. 전환율에 대한 분자량 또한 직선으로 증가함을 볼 수 있고, CuBr/bpy 촉매 시스템에서 이론적인 분자량에 비해 가장 높은 분자량을 가짐을 알 수 있다.

결론

아미드기를 가지는 개시제를 이용하여 PEGMA의 ATRP 중합에 대하여 연구하였다. 아미드기를 가지는 개시제를 이용하여 PEGMA를 성공적으로 중합하기 위해서 사용한 조건은 할로젠 교환반응이다. 개시반응이 느리게 일어나는 경우, 할로젠 교환반응을 사용함으로써 상대적인 개시속도를 빠르게 할 수 있다. 따라서, 개시제의 C-X에 Br가자게 하고, CuCl를 전이금속으로 사용함으로써 CuBr을 촉매로 사용할때 보다 상대적인 개시속도를 빠르게 하였다. PEGMA를

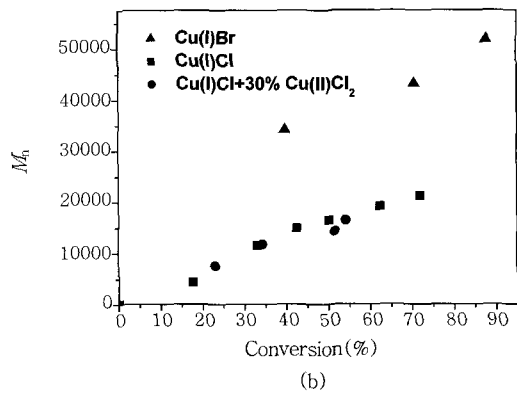
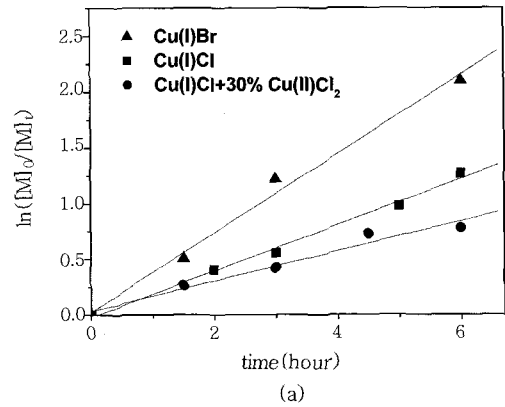


Figure 5. ATRP of PEGMA in anisole at 70 °C at three different concentrations of catalyst system: (a) Kinetic plot for the polymerization of PEGMA. (b) Dependence of molecular weight, $M_{n, GPC}$, on monomer conversion for the polymerization of PEGMA. Experimental conditions: [PEGMA]₀=2.27mmol, [initiator]₀=[CuX]₀=[bpy]₀/2=0.114 mmol (X=Br or Cl), 50% v/v (▲, ■) ; [PEGMA]₀ : [initiator]₀ : [CuCl]₀ : [CuCl₂]₀ : [bpy]₀ = 20 : 1 : 1 : 0.3 : 2.6; 50% v/v (●).

단량체로 사용하고 Cu(I)Br/2,2'-bipyridyl 촉매로 사용하였을 때는 이론분자량보다 훨씬 높은 분자량($M_{n, GPC}=51\ 800\text{ g mol}^{-1}$, $M_{nth}=8560$, PDI=1.16)을 얻었지만 Cu(I)Br 대신 Cu(I)Cl을 촉매로 사용하였을 때는 20 500 g mol⁻¹의 수평균 분자량(M_n), 1.10의 분자량 분포(PDI)를 얻었다. 또한 CuCl와 활성 감소제(deactivator)인 CuCl₂를 동시에 사용하여 중합하였을 때 더 잘 조절된 고분자를 얻을 수 있었다($M_{n, GPC}=16400\text{ g mol}^{-1}$, PDI=1.06, [PEGMA]₀/[initiator]₀). 이러한 결과는 [Cu(II)X₂]₀에 의한 반응 속도의 감소가 느린 개시반응에 의한 급격한 분자량 증가를 막아주기 때문으로 해석된다.

감사의 글 : 이 논문은 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-311-D00083).

참고 문헌

1. M. Kamigaito, T. Ando, and M. Sawamoto, *Chem. Rev.*, **101**, 3689 (2001).

2. K. Matyjaszewski and J. Xia, *Chem. Rev.*, **101**, 2921 (2001).
3. K. R. Park, S. G. An, and C. G. Cho, *Polymer(Korea)*, **27**, 17 (2003).
4. C. Granel, P. Dubois, and R. Jerome, *Macromolecules*, **29**, 8576 (1996).
5. Y. Kotani, M. Kamigaito, and M. Sawamoto, *Macromolecules*, **32**, 2420 (1999).
6. H. Takahashi, T. Ando, and M. Kamigaito, *Macromolecules*, **32**, 3820 (1999).
7. K. Matyjaszewski, S. M. Jo, and H. J. Paik, *Macromolecules*, **32**, 6431 (1999).
8. D. M. Haddleton, R. Edmonds, and A. M. Heming, *New J. Chem.*, **23**, 477 (1999).
9. N. Ayres, D. M. Haddleton, and A. J. Shooter, *Macromolecules*, **35**, 3849 (2002).
10. M. Senoo, Y. Kotani, and M. Kamigaito, *Macromolecules*, **32**, 8005 (1999).
11. A. Limer and D. M. Haddleton, *Macromolecules*, **39**, 1353 (2006).
12. S. J. Holder, N. A. A. Rossi, and C. T. Yeoh, *J. Mater. Chem.*, **13**, 2771 (2003).
13. M. M. Ali and H. D. H. Stoeber, *Macromolecules*, **37**, 5219 (2004).
14. L. Bes, S. Angot, and A. Limer, *Macromolecules*, **36**, 2493 (2003).
15. K. Matyjaszewski, T. E. Patten, and J. Xia, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 674 (1997).
16. N. V. Tsarevsky, T. Pintauer, and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **37**, 9768 (2004).
17. K. Matyjaszewski, D. A. Shipp, and J. L. Wang, *Macromolecules*, **31**, 6836 (1998).
18. J. Xia and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **30**, 7692 (1997).