

## 콜레스테롤을 갖는 분자 다층 구조의 합성

신 재 섭

충북대학교 자연과학대학 화학과  
(1996년 6월 13일 접수, 1996년 10월 1일 채택)

### Synthesis of Cholesterol-Containing Molecular Multilayer Structure

Jae Sup Shin

Department of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea  
(Received June 13, 1996, Accepted October 1, 1996)

**요 약 :** 중합반응을 할 수 있는 vinyl 기와 콜레스테롤 기를 갖는 계면활성제들을 합성하고, 이 계면활성제들을 물 속에서 sonication하여 vesicle 용액을 형성한 다음, 이 용액을 건조하여 분자들이 규칙적으로 배열된 분자 다층 구조를 갖는 막을 합성하였다. 이 막들을 UV를 이용하여 중합한 다음 분자량을 측정하여 중합성을 살펴보았으며, X-ray diffractometer로 분석하여 다층 구조를 어느 정도 잘하고 있는지를 살펴 보았다.

**Abstract:** Cholesterol-containing monomeric surfactants were synthesized, and sonicated in water to form a vesicle solution. This vesicle solution was dried to construct a membrane which had a molecular multilayer structure. Using UV irradiation the surfactants in this membrane were polymerized and molecular weight was determined. Using a X-ray diffractometer, the thickness of one layer and the regularity of the multilayer were measured.

#### 1. 서 론

Vesicle은 molecular bilayer로 이루어진 구형의 막 내부에 물이 들어 있는 구형의 공간을 가진 구조를 하고 있다. 이러한 vesicle에 관한 연구는 처음에는 단순히 biological membrane의 model system으로 출발하였으나[1, 2] vesicle이 가지고 있는 독특한 구조, 즉 내부에 막으로 격리된 물로 채워진 공간을 갖는 구조 때문에 광범위한 분야에 응용되기 시작했다. 예를 들어 drug carrier system[1], photochemical solar energy conversion system[3, 4], reactivity control system[5-7], controlled release system[8-10] 등 매우 많은 분야에 응용이 시도되었다.

Cho 등은 콜레스테롤을 함유하는 계면활성제를 합

성하여 vesicle을 형성시켰다[11-16]. 이러한 콜레스테롤을 함유하는 vesicle을 형성하게 된 동기는 자연의 생체막들이 콜레스테롤을 많이 함유하고 있다는 사실로 부터이다. 이렇게 형성된 vesicle들은 매우 안정함이 밝혀졌다[12]. 그리고 이 콜레스테롤을 갖는 계면활성제들 중에는 물에 분산되었을 때 giant helical superstructure를 갖는 것이 보여졌다[13]. 이러한 구조는 전자 현미경이 아닌 일반 현미경으로도 관찰이 가능하다.

본 연구의 목적은 단분자층들로 이루어진 균일하고 평평한 분자 다층 구조를 합성하는 것이다. 지금까지의 연구들은 콜레스테롤을 갖는 계면활성제들을 이용하여 vesicle을 형성시켜 이것을 용액 상태로 이용하였지만[15], 본 연구에서는 이러한 vesicle들을 합성

한 후 이들을 건조시켜 고체 형태의 분자 다층 구조를 형성시켜 보았다. 이러한 매우 균일한 분자 다층 구조를 합성하는 기술은 여러 방면에 응용이 가능한데, 특히 최근의 전자 산업 분야에서는 미세 가공 기술이 급격히 발전하여 미세패턴의 크기가 분자 수준인 나노미터까지 작아지고 있으므로 2천년대에 나올 초고집적화된 제품을 개발하기 위해서는 이러한 분자 수준의 제어기술이 꼭 필요하다고 생각된다[17-19].

본 연구에서는 계면활성제를 물 속에 분산시켜 sonication하여 vesicle 용액을 형성시킨 후 이것을 건조시켜 분자 다층 구조를 갖는 막을 합성하였으며, 이 막을 UV를 이용하여 중합하여 고분자화된 분자 다층 구조를 합성하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 시약 및 기기

본 실험에 사용된 콜레스테롤, cholesteryl chloroacetate, 11-bromoundecanoic acid, 6-bromohexanoic acid, bromoacetic acid, N, N-dimethylethanolamine, diethylene glycol, acryloyl chloride, 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate는 Aldrich 제품을 사용하였다. Infrared spectrophotometer는 Perkin-Elmer X 98을, nuclear magnetic resonance spectrometer는 Varian EM 360L을, X-ray diffractometer는 Scitag XDS-2000을, sonicator는 Cole-Parmer 4710 250W sonicator를 사용하였다.

### 2.2. [{{(Cholesteryloxy)carbonyl}methyl}][2-(methacryloyloxy)ethyl]dimethylammonium chloride(CHO-DAMA)의 합성

이미 보고된 방법을 이용하여 합성하였다[20]. (yield 40 %) NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-2.4(m, 44H), 2.0(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 3.8(s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.4(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.5-4.8(m, 2H, CH-O-CO), 5.0(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO), 5.4(m, 1H, CH=C), 5.7(s, 1H, CH=C), 6.1(s, 1H, CH=C).

### 2.3. [5-{{(Cholesteryloxy)carbonyl}pentyl}][2-(methacryloyloxy)ethyl]dimethylammonium bromide (CHODAMA-5)의 합성

이미 보고된 방법을 이용하여 합성하였다[20]. (yield 41 %, mp 96-98°C) NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-2.4

(m, 49H), 2.0(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.3(m, 3H, CH<sub>2</sub>-CO), 3.6(s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.2-4.3(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 4.5-4.8(m, 3H, CH-O-CO), 5.4(m, 1H, CH=C), 5.7(s, 1H, CH=C), 6.1(s, 1H, CH=C).

### 2.4. [10-{{(Cholesteryloxy)carbonyl}decyl}][2-(methacryloyloxy)ethyl]dimethylammonium bromide (CHODAMA-10)의 합성

이미 보고된 방법을 이용하여 합성하였다[20]. (yield 65 %, mp 136-138°C) NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-2.4(m, 59H), 2.0(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.3(m, 3H, CH<sub>2</sub>-CO), 3.6(s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.2-4.3(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>), 4.5-4.8(m, 3H, CH-O-CO), 5.4(m, 1H, CH=C), 5.7(s, 1H, CH=C), 6.1(s, 1H, CH=C).

### 2.5. [{{(Cholesteryloxy)carbonyl}methyl}][8-(acryloyloxy)-3,6-oxaocetyl]dimethyl ammonium bromide (CHODAMA-OXY-3)의 합성

300ml의 round-bottomed flask에 130ml(1.15 mole)의 hydrobromic acid(48%)를 넣은 후 얼음을 이용해 용액의 온도를 4-5°C로 낮추었다. 30ml(0.30 mole)의 N,N-dimethylethanolamine을 얼음을 이용하여 4-5°C로 온도를 낮춘 후, 위의 용액에 천천히 한방울씩 첨가하였다. 첨가가 끝난 후, 분별 증류 장치를 연결하고 40ml의 물을 증류하여 제거하였다. 증류가 끝난 후, 증류가 일어나지 않는 온도까지 가열 온도를 조심스럽게 낮춘 후, 이 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 그 다음 다시 온도를 올려 40ml의 물을 증류하여 제거하였다. 증류가 끝난 후 다시 1시간 동안 가열하였다. 남아있는 생성물을 70°C 정도로 온도를 낮춘 후, 이 flask에 200ml의 acetone을 첨가한 후 이 flask를 ice bath 속에 24시간 동안 방치하였다. 형성된 침전물을 거르고 acetone으로 생성물이 무색이 되도록 씻어낸 후 진공 건조하였다. N-(2-bromoethyl)-N,N-dimethylamine hydrobromide가 58g 얻어졌다 (yield 83%).

100ml(1.054mole)의 diethylene glycol과 10.0g(0.435mole)의 sodium을 물을 완전히 제거한 tetrahydrofuran(THF)에 넣고 sodium이 완전히 녹을 때까지 reflux하였다. 용액의 온도를 실온으로 낮춘 후, 50.0g(0.215mole)의 N-(2-bromoethyl)-N,N-dimethylamine hydrobromide를 50ml의 diethylene glycol에 녹인 용액을 위의 용액에 dropping funnel

을 이용하여 한방울씩 첨가한 후, 5시간 동안 실온에서 반응시켰다. 그 다음 용매들을 진공 증류하여 제거한 후, 남아있는 기름과 같은 액체를 물에 녹인 후에 생성물을 dichloromethane을 이용하여 추출하였다. 이렇게 합성한 N-(8-hydroxy-3, 6-oxaocetyl)-N,N-dimethylamine을 용액 상태로 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

5.0g(28.2m mole)의 N-(8-hydroxy-3, 6-oxaocetyl)-N,N-dimethylamine이 100ml의 dichloromethane에 녹아있는 용액에 2.5ml(30.8m mole)의 acryloyl chloride가 20ml의 dichloromethane에 녹아있는 용액을 첨가한 후, 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 이 반응 용액을 sodium bicarbonate 수용액으로 두 차례 씻어준 후, 용매를 진공 증류하여 N-[8-(acryloyloxy)-3,6-oxaocetyl]-N, N-dimethylamine을 얻었다. 이 생성물을 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

4.01g(17.3m mole)의 N-[8-(acryloyloxy)-3,6-oxaocetyl]-N,N-dimethylamine과 8.80g(17.3m mole)의 cholesteryl bromoacetate를 200ml의 diethyl ether에 녹인 후, 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 형성된 침전물을 거른 뒤 이 침전물을 소량의 chloroform에 녹인 후에 diethyl ether를 첨가해 재침전 시켰다. 형성된 침전물을 거르고 진공하에서 건조시켰다. 최종 생성물은 silica gel을 이용한 column chromatography 방법을 사용하여 정제하였다. Eluent로는  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=3/1$ 을 사용하였으며 CHODAMA-OXY-3의 R<sub>f</sub>값은 0.32이었다. 최종적으로 2.3g(3.17m mole)의 CHODAMA-OXY-3가 합성되었다. yield 19%, mp 193°C NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.8-2.4(m, 44H), 3.8(s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.1(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.2-4.5(m, 10H, CH<sub>2</sub>-O), 4.9(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO), 5.4(m, 1H, CH=C), 5.7-6.3(m, 3H, CH=C).

## 2. 6. [{{(Cholesteryloxy)carbonyl}methyl}[5-(acryloyloxy)-3-oxapentyl]dimethyl ammonium bromide (CHODAMA-OXY-2)의 합성

앞의 CHODAMA-OXY-3 합성에서와 같은 방법으로 N-(2-bromoethyl)-N,N-dimethylamine hydrobromide를 합성한 후, 역시 CHODAMA-OXY-3 합성에서와 같은 방법으로 diethylene glycol 대신에 ethylene glycol을 사용하여 N-[5-(acryloyloxy)-3-

oxapentyl)-N,N-dimethylamine을 합성하였다.

3.95g(21.1m mole)의 N-[5-(acryloyloxy)-3-oxapentyl)-N,N-dimethylamine과 5.24g(10.3m mole)의 cholesteryl bromoacetate를 200ml의 diethyl ether에 녹인 후, 상온에서 24시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 형성된 침전물을 거르고 나서 이 침전물을 소량의 chloroform에 녹인 후에 diethyl ether를 첨가해 재침전시켰다. 형성된 침전물을 거르고 진공하에서 건조시켰다. 최종 생성물은 silica gel을 이용한 column chromatography 방법을 사용하여 정제하였다. Eluent로는  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=3/1$ 을 사용하였으며 CHODAMA-OXY-2의 R<sub>f</sub>값은 0.19이었다. 최종적으로 2.37g(3.41m mole)의 CHODAMA-OXY-2가 합성되었다. yield 34%, mp 189°C NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.8-2.4(m, 44H), 3.8(s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 4.1(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.2-4.5(m, 6H, CH<sub>2</sub>-O), 4.9(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO), 5.4(m, 1H, CH=C), 5.7-6.3(m, 3H, CH=C).

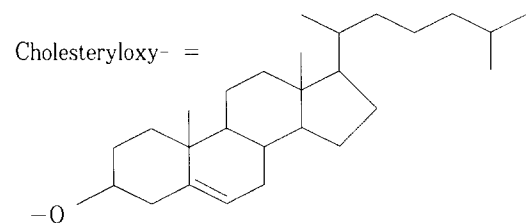
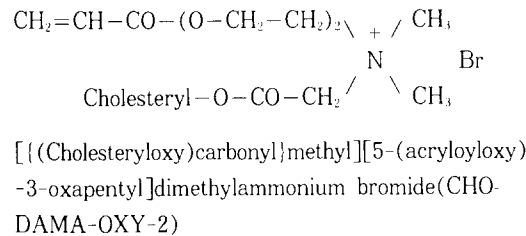
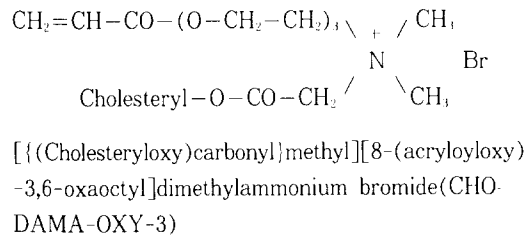
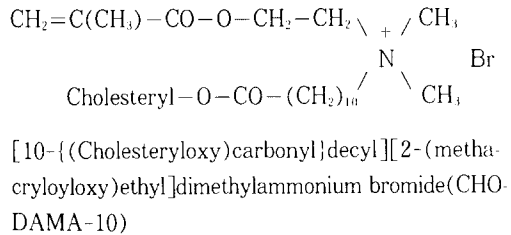
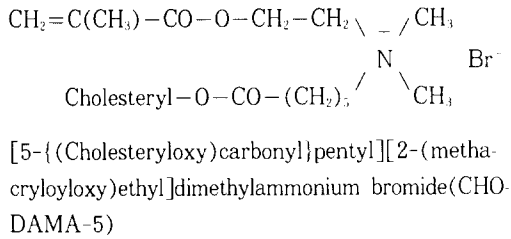
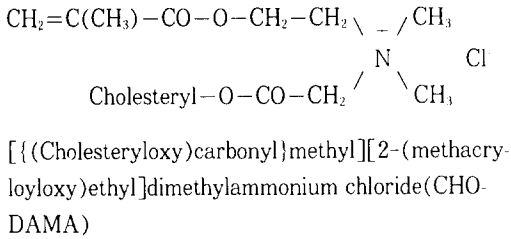
## 2. 7. Cast Film을 이용한 분자 다층 구조의 형성[21]

합성한 surfactant 70 mg 을 1.5mL의 증류수에 넣고 sonication을 하여 vesicle 용액을 형성 하였다. 이 용액을 수평한 표면을 가진 유리판 위에서 증발시켜 막을 형성시켰다. 증발시키기 위한 장치는 다음과 같이 하였다. 먼저 polyester film을 가로 세로 2cm 되게 정사각형 모양으로 자르고 안쪽 부분도 역시 정사각형 모양으로 잘라내어 용액을 떨어뜨렸을 때 이 용액이 옆으로 흐르지 않게 하는 장애물 역할을 하게 하였다. 그런 다음 이 polyester film의 밑에 fluoro carbon으로 이루어진 막(Fluoro pore Fp-010: Sumitomo Electric사)을 깔아 vesicle 용액을 증발시킨 후에 형성된 막을 쉽게 떼어 낼 수 있게 하였다. Vesicle 용액의 건조는 상온에서 48시간 동안 먼지가 들어가지 않게 공기와의 직접 접촉을 최대한 피하면서 실시하였다.

## 2. 8. 중합 반응

앞에서 형성된 막을 상온의 질소 기체하에서 200W mercury lamp를 이용해 4시간 동안 중합 반응을 실시하였다. 중합 반응후에 GPC를 이용하여 분자량을 측정하였다.

본 연구에서 합성한 계면활성제들의 분자 구조는 다음과 같다.



### 3. 결과 및 고찰

본 실험에서 형성된 cast film들은 film 내의 분자들이 단순한 분자간의 힘만으로 지탱되고 있음에도 불구하고 손으로 구부려 보면 약간의 유연성과 장력을 갖고 있다. 형성된 cast film의 내부에 분자들이 얼마나 잘 규칙적으로 배열되어 있는가를 X-ray diffractometer를 이용하여 살펴보았다. 중합 전과 후에 각각에 대해 모두 측정하였는데 중합 후의 결과를 Fig. 1에 나타내었다.

또한 Fig. 1의 결과로부터 Bragg law인  $n\lambda=2d \sin\theta$ 를 이용하여  $\lambda$ 는  $1.54060\text{\AA}$ 이므로 cast film내의 각 층의 간격을 구해보았다. 그 결과를 Table 1에 나타내었다.

각각의 surfactant에 대해서 중합 전과 후를 비교해 보면 규칙성 면에서 별로 차이가 없었으며, 중합 전과 후의 각 층의 간격의 변화를 살펴보면 CHODAMA, CHODAMA-5, CHODAMA-10의 경우에는 중합 전과 후에 차이가 거의 없었으며, CHODAMA-OXY-3와 CHODAMA-OXY-2의 경우에는 중합 후에 약간 감소하였다. 이러한 감소는 중합 반응을 할 수 있는 vinyl기에 spacer기가 붙어 있기에

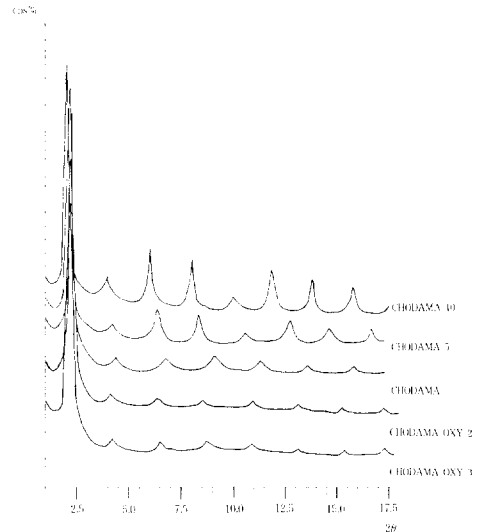


Fig. 1. X-ray reflectivity scans of multilayer from CHODAMA-OXY-3, CHODAMA-OXY-2, CHODAMA, CHODAMA-5, and CHODAMA-10, respectively.

**Table 1.** Thickness of One Layer in Cast Film

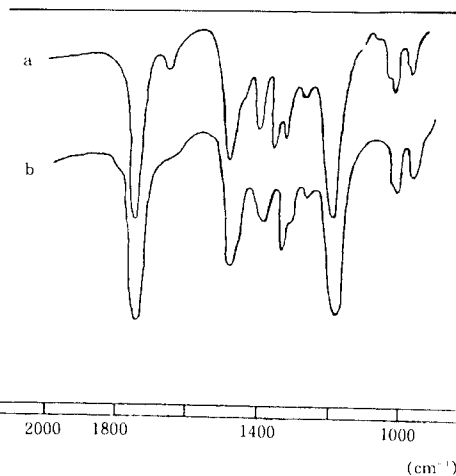
Surfactant	Thickness of one layer(Å)	
	before polymerization	after polymerization
CHODAMA	39.5	39.4
CHODAMA-5	42.2	42.0
CHODAMA-10	45.6	45.3
CHODAMA-OXY-3	41.5	40.6
CHODAMA-OXY-2	41.0	40.5

문으로 생각된다.

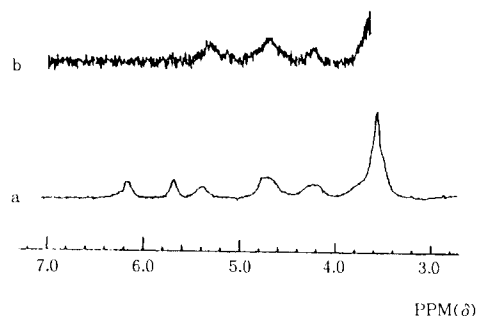
CHODAMA-5에 의해 형성된 cast film은 Fig. 1에서 보듯이 CHODAMA의 경우 보다는 구조가 조금 더 규칙적 이었으며, CHODAMA-10에 의해 형성된 cast film의 경우는 Fig. 1에서 보듯이 더 좋은 규칙성을 보여 주었다. 이 결과는 alkyl spacer가 계면활성제 분자의 규칙적인 배열에 도움을 주었기 때문으로 생각된다. CHODAMA-OXY-3와 CHODAMA-OXY-2에 의해 형성된 cast film은 CHODAMA의 경우와 비교해 보았을 때 규칙성 면에서 별로 나아지지 않았다. 이것은 CHODAMA-OXY-3와 CHODAMA-OXY-2의 경우에 spacer가 ammonium기와 콜레스테롤기 사이에 있지 않기 때문으로 생각된다.

CHODAMA에 의해 형성된 cast film은 각 층의 간격이 39.5Å 이었으며, CHODAMA-5의 경우는 42.2Å 이고 CHODAMA-10의 경우는 45.6Å 이었다. 이와 같이 spacer가 ammonium기와 콜레스테롤기 사이에 있을 때는 spacer의 길이 증가와 더불어 분자층의 간격이 조금씩 증가하였다. 한편 CHODAMA-OXY-3와 CHODAMA-OXY-2의 경우와 같이 spacer가 다른 부분에 있을 경우에는 형성된 cast film내의 각 층의 간격이 CHODAMA의 경우에 비해 아주 조금 증가하였다.

형성된 cast film을 가지고 중합 반응을 한 후, 중합 반응이 잘 일어났는가를 확인하기 위하여 IR spectrum을 찍어 보았다. 중합 전과 후의 IR spectrum이 Fig. 2에 나타나 있다. IR spectrum에서 1645cm<sup>-1</sup>에서의 vinyl기에 의한 absorption이 중합 반응 후에 거의 사라졌다. 또한 CDCl<sub>3</sub>에 녹여 중합 전과 후에 NMR을 찍어 본 결과가 Fig. 3에 나타나 있다. Fig. 3에서 볼 수 있듯이 중합 반응 후에 5.7과 6.1ppm에서의 vinyl proton이 완전히 사라지는 것을 확인하였다.



**Fig. 2.** IR spectrum of CHODAMA-10 (a) and its polymer (b).



**Fig. 3.** NMR spectrum of CHODAMA-10(a) and its polymer (b).

**Table 2.** Molecular Weight of Surfactant Polymer in Cast Film

Surfactant	Molecular Weight
CHODAMA	3200
CHODAMA-5	4200
CHODAMA-10	5800
CHODAMA-OXY-3	7300
CHODAMA-OXY-2	5600

형성된 cast film을 가지고 중합 반응을 한 후, 각각의 경우에 GPC를 이용해 분자량을 측정한 결과가 Table 2에 나타나 있다.

Table 2의 결과를 보면 CHODAMA의 경우가 평균 분자량이 3200으로 가장 낮았으며 CHODAMA-

5와 CHODAMA-10으로 갈수록 증가하였다. 이 결과는 ammonium기와 콜레스테롤기 사이에 있는 spacer기가 중합 반응에 도움을 준다는 것을 말해준다. 한편 CHODAMA-OXY-2와 CHODAMA-OXY-3의 경우에는 CHODAMA의 경우와 비교해 볼 때 분자량에 훨씬 더 큰 차이를 보여 주었다. 이 결과는 CHODAMA-OXY-2와 CHODAMA-OXY-3의 경우에 spacer기가 중합 반응을 하는 vinyl기의 바로 옆에 붙어 있기 때문에 중합 반응을 잘 도와준 결과로 생각된다.

전체적으로 볼 때 분자량은 그렇게 크지 않았으며 CHODAMA의 경우에 평균적으로 5개의 분자가 연결되어 있으며, 제일 많이 결합된 CHODAMA-OXY-3의 경우에 10개 정도의 분자가 중합된 것으로 나타났다.

앞으로 분자량을 높일 수 있는 방법을 찾아보려고 한다.

#### 4. 결 론

콜레스테롤을 갖는 계면활성제인 CHODAMA, CHODAMA-5, CHODAMA-10, CHODAMA-OXY-3, CHODAMA-OXY-2를 합성하고 이 계면활성제들을 물 속에서 sonication하여 vesicle 용액을 형성한 다음, 이 용액을 건조하여 분자들이 규칙적으로 배열된 분자 다층 구조를 갖는 막들을 합성하였으며, 이 막들을 UV를 이용하여 중합하여 고분자화된 분자 다층 구조를 합성하였다. 그리고 이 막들을 X-ray Diffractometer로 분석해 본 결과 다층 구조를 잘 하고 있었으며, GPC를 이용하여 각각의 막 내부에 있는 형성된 고분자의 분자량을 측정해 본 결과 3200-5600정도이었다. CHODAMA-10의 경우에 가장 규칙적인 배열을 하고 있었으며 CHODAMA-OXY-3의 경우에 형성된 고분자의 분자량이 가장 컸다.

#### 감 사

이 논문은 1995년도 교육부 신소재분야 학술연구 조성비의 지원에 의하여 연구된 결과입니다. 또한 실험에 많은 도움을 주신 Kyushu대학의 Kunitake 교수에게 감사드립니다.

#### 참 고 문 헌

1. J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 7(1980).
2. J. H. Fendler, "Membrane Mimetic Chemistry", pp. 160-168, John Wiley & Sons, New York, 1982.
3. M. S. Tunuli and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2507(1981).
4. Y. M. Tricot and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7359(1984).
5. R. A. Moss and J. S. Shin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1027(1983).
6. R. A. Moss, S. Bhattacharya, P. Scrimin, and S. Swarup, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5740(1987).
7. R. A. Moss and Y. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1750(1992).
8. I. Cho and J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **15**, 170(1991).
9. J. S. Shin, *J. Kor. Ind. Eng. Chem.*, **2**, 64(1991).
10. D. H. Bae, K. S. Kim, and J. S. Shin, *J. Kor. Ind. Eng. Chem.*, **3**, 335(1992).
11. I. Cho and K. C. Chung, *Macromolecules*, **17**, 2935(1984).
12. I. Cho and K. C. Chung, *Macromolecules*, **21**, 565(1988).
13. I. Cho and J. G. Park, *Chem. Lett.*, **977**(1987).
14. I. Cho and Y. W. Kim, *Polymer Bulletin*, **24**, 545(1990).
15. I. Cho, S. H. Kim, and J. S. Shin, *J. Kor. Ind. Eng. Chem.*, **3**, 273(1992).
16. I. Cho, S. J. Jeong, and J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **18**, 23(1994).
17. H. Lee, *Chemworld*, **33**, 814(1993).
18. J. W. Park, *Chemworld*, **34**, 111(1994).
19. H. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **5**, 471(1994).
20. J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **19**, 379(1995).
21. N. Nakashima, R. Ando, and T. Kunitake, *Chem. Lett.*, 1577(1983).