

자기조립단분자막을 위한 보편적이고 기능화된 긴 사슬 알킬티올 연결자의 제조

유동진*[†] · 이경섭** · 김애린* · 남기석*^{***}

*전북대학교 수소·연료전지공학과 특성화대학원

561-756 전북 전주시 덕진동 1가 664-14

***(주)에스텍파마* 부설연구소

445-938 경기도 화성시 향남읍 하길리 1407-9

***전북대학교 반도체·화학공학부, 반도체물성연구센터

561-756 전북 전주시 덕진동 1가 664-14

(2010년 10월 30일 접수, 2011년 3월 14일 채택)

Preparations of Universal, Functionalized Long-Chain Alkylthiol Linkers for Self-assembled Monolayers

Dong Jin Yoo*[†], Kyong-Sub Lee**[†], Ae Rhan Kim* and Kee Suk Nahm*^{***}

*Department of Hydrogen and Fuel Cells Engineering, Specialized Graduate School,

664-14, 1 ga, Duckjin-dong, Duckjin-gu, Jeonju-si, Jeonbuk 561-756, Korea

**EstechPharma Co., Ltd., 1407-9 Hagil-ri, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi 445-922, Korea

***School of Semiconductor and Chemical Engineering and Technology, and Semiconductor physics Research Center,

Chonbuk National University, 664-14, 1 ga, Duckjin-dong, Duckjin-gu, Jeonju-si, Jeonbuk 561-756, Korea

(Received 30 October 2010; accepted 14 March 2010)

요 약

본 연구에서는 자기조립단분자막(SAM)의 연구에 유용한 일련의 ω -mercapto alkyl amine **1** 및 ω -mercapto alkanic acid **2**를 만드는 제조공정을 서술하였다. 먼저 첫 번째 목표물질인 ω -mercapto alkyl amine **1**의 제조방법은 다음과 같다: 먼저 시중에서 시판되는 potassium phthalimide와 ω -bromo alcohol을 80 °C, DMF 용매에서 치환반응으로 화합물 **3**을 합성하였다. 아민기와 알코올기를 포함하는 화합물 **4**를 합성하기 위하여 먼저 화합물 **3**를 hydrazine hydrate로 환류시킨 후, 이어서 c-HCl로 처리하여 부반응물 **5**를 수반하여 생성물 **4**를 76~98% 수율로 만들었다. ω -aminoalkanol **4**의 hydroxyl기를 HBr로 브로민화반응을 하여 ω -bromoamine 화합물 **6**을 34~97% 수율로 만들었다. 티올기를 도입하기 위하여 화합물 **6**을 95% 에탄올 속에서 thiourea와 치환 반응하여 ω -aminoalkanthiuronium **7**을 만든 다음, 이 화합물을 센 염기(KOH)와 센 산으로 처리하여 목표화합물, ω -mercapto alkylamines **1**을 총 5단계를 걸쳐서 제조하였다. 덧붙여 두 번째 목표물질인 ω -mercapto alkanic acid **2**는 다음과 같이 2단계를 통하여 제조하였다: ω -bromo alkanic acid를 95% 에탄올 속에서 thiourea로 처리하여 화합물 **7**을 만든 다음, 센 염기(KOH)를 처리하여 thiuronium bromide를 제거한 후, 다시 센 산(HCl) 수용액으로 처리하여 두 번째 목표화합물 ω -mercapto alkanic acid **2**을 얻었다. 제조한 긴 사슬 알킬티올 **1**과 **2** 유도체들은 금속(Au, Pt, Ti)에 자기조립단분자 막을 형성함으로써 단백질, 효소 및 다양한 생체분자를 고정하는 연결자로 사용될 수 있으며, 그 밖에 금속의 표면개질을 이용하여 다양한 응용 연구를 위한 화학 도구로 사용될 수 있다.

Abstract – In this research, the preparation processes for making a series of ω -mercapto alkylamine **1** and ω -mercapto alkanic acid **2** useful for studying of the self-assembled monolayer(SAM) are described. The preparation methods of the first goal materials, ω -mercapto alkylamines **1** were carried out as follows: First, ω -phthalimide alkanol **3** was synthesized from commercially available potassium phthalimide derivatives and ω -bromoalkanol in DMF at 80 °C via substitution reaction. After refluxing ω -phthalimide alkanol **3** with hydrazine hydrate in ethanol followed by treating with c-HCl, ω -aminoalkanol **4** was obtained in 76~98% yield, accompanied with side-product **5**. Bromination of hydroxyl moiety of ω -aminoalkanol **4** using aqueous hydrobromic acid furnished ω -bromoamine **6** in 34~97% yields. Substitution reaction **6** with thiourea in 95% ethanol gave ω -aminoalkanthiuronium **7**, which was treated with aqueous

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: djyoo@jbnu.ac.kr

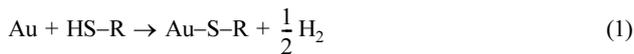
[‡]이 논문은 전북대학교 김기주 교수님의 정년을 기념하여 투고되었습니다.

strong base and aqueous strong sulfuric acid gave desired products, ω-mercapto alkylamines **1** through overall 5 steps. The second target material, ω-mercapto alkanic acid **2** was prepared *via* 2 steps. ω-bromo alkanic acid was reacted with thiourea to give ω-thiourea alkanic acid **7** in 69-85%, which was treated with aqueous strong base and strong acid to furnish ω-mercapto alkanic acid **2** in 50-98%. The fabricated long-chain alkylthiol(LCAT) can be used as linkers to immobilize protein, enzyme and various kinds of biomolecules on the surface of metallic materials(Au, Pt, Ti) by SAM, and can be useful chemical tools for the application study on the surface modification of metallic materials.

Key words: SAM, Long-Chain Alkylthiol Linkers, Organic Material, Chemical Tools

1. 서 론

오늘날 자기조립단분자막(SAM)에 대한 연구는 유기 및 무기 나노소재를 이용하는 첨단과학분야에서 가장 많이 연구하고 있다. 그 이유는 분자 표면의 과학적 연구와 기술적 탐구에 잘 정의된 구조적 특성을 제공하기 때문이다. 특히 선택된 작용기의 정밀한 배치를 조절할 수 있는 능력은 생물의 표면과 막의 물리화학적 기능을 대체할 수 있는 의미에서 기질 결합 분자[1]로 사용될 수 있다. SAM는 여러 종류가 있으며, 티올 분자의 자발적인 화학흡착(chemisorptions)에 의해 이루어지는 Au 표면[2]에서 자기조립단분자막은 간단한 실험 시설을 사용하여 짧은 시간 내에 제조가 가능하며 완벽한 재현성을 가지고 있는 것으로 널리 알려져 있다. 티올 분자는 Au 표면에 식 (1)에 나타난 바와 같은 방법으로 결합[3]하며, 이때 만들어진 자기조립 단분자막은 분자간의 반데르발스 힘에 의해 매우 안정하다.



초기에 비가역적인 분자간 인력에 기초한 표면 및 계면에서의 산-염기 반응 연구로부터 점차 가역적인 반응 연구로 발전하였다. 이러한 연구는 간단한 구조를 가진 분자를 이용한 연구에서 더욱 발전하여 특정한 거대고리 및 초분자의 크기 선택적인 분자 인식 기능[3,4]에 대한 연구로까지 진행되었다.

대부분의 효소나 생화학적 분자, 특히 항원, 항체들의 말단의 암모늄기와 상호작용을 이용하여 단백질, 효소와 같은 생체물질의 고정화 반응이나 단백질 단분자막의 제작에 이용되며 특정한 생화학적 물질의 인식이 필요한 생체 센서 및 각종 진단시약으로의 개발에 이용될 수 있을 것이다. 단분자막은 유기 티올 말단기의 분자적 특성이 이차원의 넓은 평면에 나타나기 때문에 작용기의 특성, 계면에서의 분자간 인력에 관한 연구 등 기초 과학적인 연구는 물론 분자간 인력을 이용한 특정 분자에 선택성을 보이는 화학 및 바이오 센서의 개발[5]과 같은 응용과학적 연구까지 최근에 세계적으로 집중적인 관심을 받고 있는 연구분야이다.

이러한 SAM 이용[6]의 장점은 첫째로 규칙적이며, 안정한 단분자막을 쉽게 형성시킬 수 있다는 것이다. 둘째로 생성된 SAM 표면은 세포의 미소환경과 같은 막을 형성시킬 수 있으므로 생체물질의 고정화에 적당하다. 셋째로 필요에 따라 여러 가지 작용기를 SAM의 머리(head)로 사용하여 친수성과 소수성 표면의 설계가 용이하다. 넷째로 SAM 위에 생체물질을 고정화하는데 생체물질이 미량이어도 가능하다는 점이다. 다섯째로 여러 가지 측정을 위하여 사용기간을 연장하여도 안정성을 오래 동안 유지할 수 있다. 마지막으로 표면 감성기술을 사용하여 항원-항체 상호작용, DNA 혼성화 그리고 단백질 흡착 같은 분자 수준의 정보를 얻을 수 있다. 반면에 단점으로는 첫째로 고정화된 효소들은 온도, 이온강도, pH 변화에 대하여 대단히 민감하므로 이들 조건들이 조금만 변하더라도 생체활성을 잃게 된다. 둘째로 SAM 중 어떤 것은 화학적 안정성이 좋지 않으므로 연구하

는 동안 산화될 수도 있다. 셋째로 단분자막의 전기장 유도와 열적 분해는 바이오 센서 제작에 어려움을 준다. 마지막으로 높은 표면 에너지 때문에 소수성 SAM 표면은 여러 가지 오염물질이 쌓이게 되므로 원치 않는 불순물이 흡수될 수 있고, 분석하려는 물질에 대한 인식자리가 차단될 수 있다는 단점들이 있다.

현재의 단백질 고정화 방법은 플라스틱과 같은 고체 지지체에 항체를 흡착시키고 그 위에 그 항체와 상호작용을 하는 항원을 올리고 다시 그 위에 항체를 올려서 고정화시키는 방법이다. 분석 방법은 이러한 항체에 조효소와 같은 enzyme 등을 사용하여 특정한 색깔이나 빛을 흡수하는 것으로부터 얼마나 단백질이 고정화되었는지 알아내는 것이다. 하지만 이러한 방법은 항원을 붙일 때 어떠한 인력도 없이 그냥 표면에 흡착시키기 때문에 많은 양이 붙지 않으며, 붙는 것도 활성 부분의 반 정도가 아래로 가서 붙어 실질적으로 활성을 가진 단백질의 고정된 양이 줄어들게 된다. 이러한 배향성의 문제점을 해결하기 위해서 최근에 발표된 것이 아닌 커플링법[7]이다. 이것은 금 표면에 티올기를 가진 카르복실기를 붙이고 이 카르복실기를 N-hydroxysuccinimide(NHS)와 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide(EDCI)로 활성화시키면 30~40%의 카르복실기가 반응하여 좋은 N-hydroxysuccinimide ester로 변하여 단백질이나 다른 생체 물질내의 아미노 그룹과 쉽게 결합하여 고정화시킬 수 있다.

금(Au) 표면 위에 alkanthiol들을 작용시켜 생성시킨 자기조립 단분자막은 적용성과 안정성 등 여러 가지 장점이 있기 때문에 바이오 센서의 기능성화와 규격성을 증가시킬 수 있는 유용한 표면으로 알려졌다. 분자 층 안에 잘 알려진 수용체 분자를 함유시키고, 측정하려는 물질과 host-guest 상호작용 복합체를 형성시켜 그 양을 측정할 수 있는 분자크기 수준으로 맞춤 표면을 만드는 지지대로 사용할 수 있다[8-12].

본 연구는 위에서 설명한 바와 같이 자기조립단분자막을 형성하



Fig. 1. Molecular structures of universal, long-chain alkylthiol(LCAT) linkers **1** and **2** functionalized by amine and carboxylic acid groups, respectively.

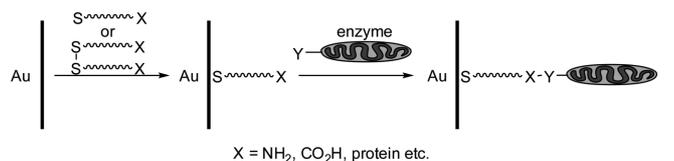
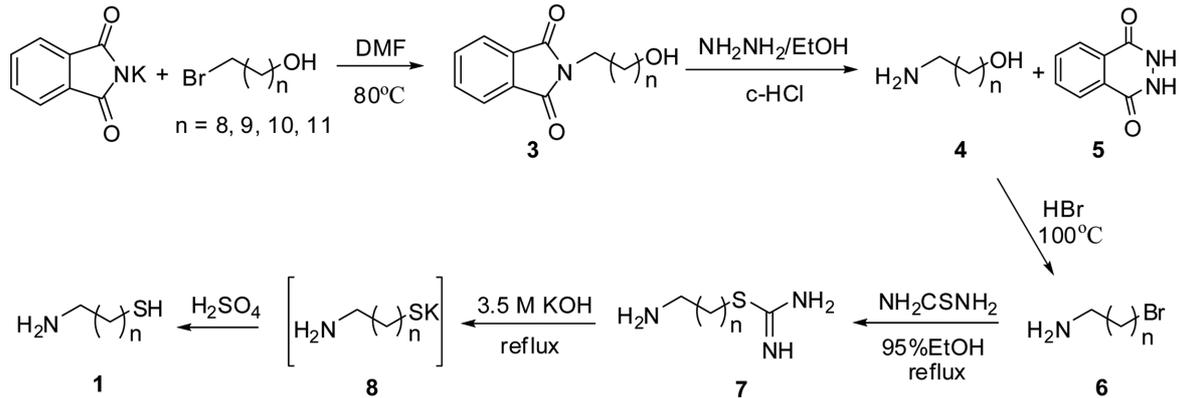
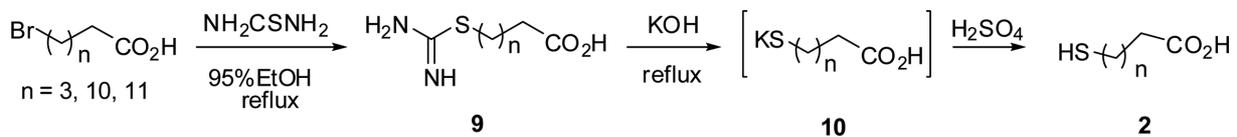


Fig. 2. Self-assembly of functionalized, thiolated monolayers on Au electrodes for the covalent linkage of enzyme. X is a functional group for coupling with a protein. Y is a complementary functional group to X.

Scheme 1. Preparation of ω -mercapto alkylamine 1.Scheme 2. Preparation of ω -mercapto alkanolic acid 2.

여 여러 분야에 응용이 가능한 연결사슬의 길이를 변화시킨 일련의 화합물들을 제조하고자 한다. 이 연결자(linker)의 한쪽 머리(head)에는 금속과 잘 결합되는 물질(thiol) 다른 쪽 꼬리(tail)에는 아민기나 카르복실산기가 각각 연결되어 있는 화합물 1과 화합물 2를 목표물질(Fig. 1)로 선정하였다. 이러한 물질들은 연결자의 머리부분에는 Au, Pt, Ti 등의 금속에 결합할 수 있는 thiol(또는 silane)을 도입하고 다른 말단부위에 NH_2 나 COOH 를 가지고 있으므로, 말단부분과 상보적인 기능기인 COOH 나 NH_2 를 각각 도입시키면 각종 생체 물질과 강한 펩티드결합으로 인해서 단백질 및 효소 등이 직접 붙을 수 있는 환경을 제공하게 된다(Fig. 2). 궁극적으로 본 논문에서는 자기조립단분자막 제조를 위해 한쪽 말단이 기능화된 긴 탄소사슬을 갖는 알킬티올 연결자, ω -mercapto alkylamine(1)과 ω -mercapto alkanolic acid(2)의 제조를 Scheme 1과 Scheme 2의 절차에 의해 수행하여 각 단계의 반응공정을 정립한다.

2. 실험

2-1. 기기 및 시약

반응에서 얻어진 생성물들의 구조분석을 위하여 다음과 같은 여러가지 기기들을 사용하였다. 반응중에 생성물의 확인은 영린 M600D gas chromatography로 비교하여 확인하였다. 녹는점은 D.Y.S 0101 녹는점 측정장치로 측정하였다. ^1H 과 ^{13}C NMR spectra는 JNM EM-400 MHz를 사용하여 DMSO-d_6 , CDCl_3 와 CD_3OD 용매를 사용하여 측정하였다. Proton chemical shift는 tetramethylsilane(TMS) 용매를 내부표준 물질로 사용하여 ppm 단위로 기록하였다. 짝지음상수 J 는 hertz(Hz) 단위로 기록하였다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)는 E. Merck silica-gel 60F 254(0.2 mm precoated plate)를 사용하였으며, 전개된 TLC판은 UV나 p-anisaldehyde 착색용액, KMnO_4 착색용액으로 착색하여 태워봄으로써 분석하였다. 속성 컬럼크로마토그래피(flash column chromatography)는 Merck silica-gel 60(230-400 mesh)을 사용하였다. 반응에 사용한 시약 및 일반용매, 즉, N,N-dimethyl-

formamide(DMF), N,N-dimethylsulfoxide(DMSO), ethanol(EtOH), methanol(MeOH)는 주로 Aldrich 제품을 정제 없이 사용하였거나, 경우에 따라서는 알려진 방법[14]으로 정제하여 사용하였다. 특별히 언급하지 않은 일반적인 작업용 용매는 삼진순약공업(주)의 화학제품을 사용하였다.

2-2. 일반적인 실험 방법

실험 절차에서 다른 언급이 없는 대부분의 작업은 물과 포화소금물(brine)으로 세척하고, 무수 MgSO_4 나 Na_2SO_4 로 건조시켜 거른 다음 용매를 제거하였다. 또한 용매의 제거는 약 15~20 mmHg의 압력을 가진 Eyela A 아스피레이터와 Eyela N_N series 회전식 증류장치를 사용하였다. 그리고 각종 분석기를 이용하여 분석하기 위한 시료는 진공(vacuum pump) 라인을 이용하여 용매를 완전히 제거한 후 분석하였다.

2-3. ω -Mercapto alkyl amine(1)의 제조

2-3-1. ω -Phthalimide alkanol(3)의 합성

2-3-1-1. Phthalimide nonanol(3a)

건조한 100 mL 플라스크에 potassium phthalimide(1.39 g, 7.2 mmol)와 9-bromo nonanol(1.37 g, 6.0 mmol)을 건조한 DMF(15 mL)로 용해시킨 후 90~100 °C에서 5시간 반응시켰다. Ethyl acetate로 묶힌 후, 증류수(30 mL \times 3)와 포화소금물로 씻었다. 용액을 농축시킨 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate, 3:1)로 분리하여 3a(1.66 g, 80%)를 얻었다. 3a: TLC(R_f 0.4, hexane/ethyl acetate, 2:1); m.p. 76~78 °C; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.30~1.52 (m, 10H), 1.55(q, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.67(q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.62(t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.67(t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.13(d, 2H, $J=2.8$ Hz), 7.84(d, 2H, $J=2.8$ Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 25.61, 26.75, 28.52, 29.00, 29.23, 29.34, 32.72, 38.00, 63.01, 123.16, 132.14, 133.82, 168.48.

2-3-1-2. Phthalimide decanol(3b)

건조시킨 100 mL 플라스크에 potassium phthalimide(2.5 g, 13.5

mmol)와 10-bromodecanol(3.2 g, 13.5 mmol)을 건조한 DMF(27 mL)로 용해시킨 후 85~90 °C에서 5시간 반응시켰다. 혼합물에 ethyl acetate를 가한 다음, 물(40 mL×3)과 포화소금물(20 mL)로 씻은 후 MgSO₄ 건조시켜 용액을 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate, 3:1)로 분리한 다음, 재결정(hexane/ethyl acetate, 7:1 용액)하여 **3b**(3.47 g, 85%)를 얻었다. **3b**: TLC(*R_f* 0.4, hexane/ethyl acetate, 2:1); m.p. 66-68 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.28~1.32(m, 12H), 1.52~1.68(m, 4H), 3.61~3.69(m, 4H), 7.57(d, 2H), 7.84(d, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 25.64, 26.78, 28.53, 29.07, 29.29, 29.37, 29.40, 32.76, 38.04, 123.14, 132.16, 133.83, 168.49.

2-3-1-3. Phthalimide undecanol(**3c**)

건조시킨 100 mL 플라스크에 potassium phthalimide(2.50 g, 13.5 mmol)과 11-bromo undecanol(3.39 g, 13.5 mmol)을 건조한 DMF(27 mL)로 용해시킨 후 85~90 °C에서 5시간 반응시켰다. 혼합물에 ethyl acetate를 가한 다음, 물(40 mL×3)과 포화소금물(20 mL)로 씻은 후 MgSO₄ 건조시켜 용액을 농축하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate, 3:1)로 분리하였다. 얻은 생성물을 hexane/ethyl acetate(7:1, v/v)혼합액으로 재결정(hexane/ethyl acetate, 7:1)하여 원하는 **3c**(3.56 g, 83%) 생성물을 얻었다. **3c**: TLC(*R_f* 0.4, hexane/ethyl acetate, 2:1); m.p. 52~54 °C; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.28(m, 8H), 1.51~1.66(m, 6H), 3.59~3.67(m, 4H), 7.69(d, 2H, *J*=2.8 Hz), 7.81(d, 2H, *J*=2.8 Hz); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 25.70, 26.83, 28.58, 29.14, 29.36, 29.41, 29.42, 29.51, 32.81, 38.08, 63.11, 123.16, 132.18, 133.84, 168.50.

2-3-1-4. 12-Phthalimide docacanol(**3d**)

건조시킨 100 mL 플라스크에 potassium phthalimide(2.50 g, 13.5 mmol)과 12-bromo dodecanol(3.58 g, 13.5 mmol)을 건조한 DMF(27 mL)로 용해시킨 후 85~90 °C에서 4시간 반응시켰다. Ethyl acetate로 묵힌 후, 혼합물을 물(40 mL×3)과 포화소금물(20 mL)을 사용하여 세척하였다. MgSO₄로 건조하고, 유기용매를 농축하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피(hexane/ethyl acetate, 3:1)로 분리하였다. 얻은 생성물을 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 7:1)하여 **3d**(4.10 g, 92%)를 얻었다. **3d**: TLC(*R_f* 0.4, hexane/ethyl acetate, 2:1); m.p. 74-76 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.25~1.52(m, 16H), 1.56(q, 2H, *J*=6.8 Hz), 1.65(q, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.65(m, 4H, *J*=6.8 Hz), 7.08(d, 2H, *J*=2.8 Hz), 7.83(d, 2H, *J*=2.8 Hz); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 25.69, 26.82, 28.56, 29.12, 29.35, 29.40, 29.45, 29.50, 32.78, 38.06, 63.06, 123.12, 123.17, 133.80, 168.47.

2-3-2. ω-Amino alkanol 4제조

2-3-2-1. 9-Amino nonanol(**4a**)

100 mL 플라스크에 phthalimide nonanol **3a**(2.47 g, 8.54 mmol)을 95% EtOH에 용해시킨 후, 55% hydrazine hydrate(0.48 mL, 8.54 mmol)을 천천히 첨가하여 80~85 °C에서 4시간 반응시켰다. 실온 상태에서 진한 염산을 첨가하여 pH 2가 되도록 하였다. 고체 phthalhydride (**5**)를 유리 필터로 제거하면서 95% EtOH로 세척하였다. 용액을 농축한 후 1 M NaOH를 넣어서 pH 8~9로 조절하였다. Methylene chloride로 추출한 다음, 유기용매를 MgSO₄로 건조시켜 농축한 다음 hexane으로 재결정하여 **4a**(0.69 g, 76%)를 얻었다. **4a**: TLC(*R_f*=0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 65~67 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.13~1.30(m, 10H), 1.43(q, 2H, *J*=6.8 Hz),

1.56(q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.67(t, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.36(t, 2H, *J*=6.8 Hz); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 25.71, 26.82, 29.33, 29.36, 29.52, 32.77, 33.68, 42.14, 62.83.

2-3-2-2. 10-Amino decanol(**4b**)

100 mL 플라스크에 phthalimide decanol **3b**(3.35 g, 11.06 mmol)을 95% EtOH(22 mL)에 용해시킨 후 교반하면서 55% hydrazine hydrate(0.93 g, 16.04 mmol)을 천천히 떨어뜨리고 80 °C에서 4시간 반응시켰다. 실온에서 pH 1~2가 되도록 진한 염산 첨가하면 흰색고체가 생성되었는데, 생성된 phthalhydride(**5**)는 유리 필터로 제거하면서, 95% EtOH로 세척한 후 용매를 제거한 후 물(10 mL)과 1 M NaOH를 넣어 pH 8~9정도로 하였다. Methylene chloride로 추출하고 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하여 hexane으로 재결정하여 **4b**(1.87 g, 98%)를 얻었다. **4b**: TLC(*R_f* 0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 63~64 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.22~1.27(m, 12H), 1.54~1.60(m, 4H), 3.39(t, 2H), 3.69(t, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 25.54, 26.42, 28.69, 29.45, 29.68, 29.74, 29.95, 30.26, 40.12, 60.39.

2-3-2-3. 11-Amino undecanol(**4c**)

100 mL 플라스크에 phthalimide undecanol **3c**(3.56 g, 11.20 mmol)을 95% EtOH(30 mL)에 교반하면서 첨가하고 55% hydrazine hydrate(0.89 mL, 15.70 mmol)을 천천히 떨어뜨리고 80 °C에서 4시간 반응시켰다. 실온에서 pH 1~2가 되도록 진한 염산 첨가하여 흰색고체가 생성되었는데, 생성된 phthalhydride(**5**)는 유리 필터로 제거하면서, 95% EtOH로 세척한 다음 용매를 제거하여 물(10 mL)과 1 M NaOH를 넣어 pH 8~9 정도로 하였다. Methylene chloride로 추출하고 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하여 hexane으로 재결정하여 **4c**(1.66 g, 79%)를 얻었다. **4c**: TLC(*R_f* 0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 66~68 °C; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.32~1.35(m, 14H), 1.51(q, 2H, *J*=6.8 Hz), 1.60(q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.83(t, 2H, *J*=7.6 Hz), 3.53(t, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ 26.94, 27.60, 29.92, 30.32, 30.54, 30.58, 30.61, 30.71, 30.65, 41.24, 62.99.

2-3-2-4. 12-Amino dodecanol(**4d**)

100 mL 플라스크에 12-phthalimide docacanol **3d**(3.88 g, 11.70 mmol)을 95% EtOH에 용해시키고 55% hydrazine hydrate(0.93 mL, 16.4 mmol)을 천천히 떨어뜨리고 80 °C에서 4시간 환류시켰다. 실온에서 고체 덩어리가 생성되어 c-HCl을 가하여 pH 1~2 정도 조절하였다. 미세한 고체 phthalhydride(**5**)는 celite로 제거하면서 95% EtOH로 세척하였다. 유기용매를 농축한 후 물(10 mL)과 1 M NaOH로 pH 8-9로 조절하여 methylene chloride로 추출하였다. MgSO₄로 건조한 다음 유기용매를 농축한 후 hexane으로 재결정하여 **4d**(2.20 g, 93%)를 얻었다. **4d**: TLC(*R_f* 0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 84~86 °C; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.31~1.36(m, 16H), 1.57(q, 2H), 1.64(q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.90(t, 2H), 3.53(t, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ 26.95, 27.45, 28.59, 30.22, 30.48, 30.59, 30.61, 30.66, 30.72, 33.65, 40.78, 62.99.

2-3-3. ω-Bromo alkylamine(**6**)의 제조

2-3-3-1. 9-Bromo nonanilamine(**6a**)

100 mL 플라스크에 9-amino nonanol **4a**(1.14 g, 7.14 mmol)을 넣고 47% hydrobromic acid(5.50 mL, 22.80 mmol)를 교반하면서 첨가하여 100 °C에서 10시간 환류시켰다. 실온에서 아세트(20 mL)을 첨가하고 냉장고에서 4시간 보관하였다. 생성된 고체를 유리 필터를 사용하여 hexane/ethyl acetate(2:1, v/v)로 세척하면서 걸러서

6a(1.07 g, 50%)를 얻었다. **6a**: TLC(R_f 0.4, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 88~90 °C; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.25~1.31 (m, 6H), 1.42~1.59(m, 4H), 1.78~1.85(m, 4H), 3.50(t, 2H), 3.41(t, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.91(bs, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 26.48, 27.42, 28.05, 28.58, 28.80, 29.12, 32.71, 33.95, 40.21.

2-3-3-2. 10-Bromo decanilamine(**6b**)

100 mL 플라스크에 10-amino decanol **4b**(1.85 g, 10.70 mmol)을 넣고 차가운 넣고 47% hydrobromic acid(12.4 g, 34.24 mmol)을 교반하면서 첨가하여 100 °C에서 10시간 환류시켰다. 실온에서 아세트(20 mL)을 첨가하고 냉장고에서 4시간 보관하였다. 생성된 고체를 유리 필터를 사용하여 hexane/ethyl acetate(2:1)로 세척하면서 걸러서 **6b**(1.14 g, 34%)를 얻었다. **6b**: TLC(R_f 0.5, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 96~97 °C; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.29~1.41(m, 12H), 1.72~1.85(m, 4H), 3.04(t, 2H), 3.39(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 26.67, 27.64, 18.16, 28.76, 29.03, 29.43, 29.50, 32.82, 34.05, 40.57.

2-3-3-3. 11-Bromo undecanilamine(**6c**)

100 mL 플라스크에 11-amino undecanol **4c**(1.54 g, 8.24 mmol)을 넣고 47% hydrobromic acid(6.4 mL, 26.37 mmol)를 교반하면서 첨가하여 100 °C에서 8시간 반응시켰다. 실온에서 아세트(20 mL)첨가하고 냉동실에서 12시간 보관한 후 고체 결정을 유리 필터로 거른 다음, ethyl acetate로 재결정하여 **6c**(2.65 g, 97%)를 얻었다. **6c**: TLC(R_f 0.5, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 106~108 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.31~1.49(m, 14H), 1.64(q, 2H), 1.81(q, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.90(t, 2H), 3.43(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 27.44, 28.59, 29.14, 29.82, 30.20, 30.44, 30.50, 30.52, 33.98, 34.42, 40.78.

2-3-3-4. 12-Bromo dodecanilamine(**6d**)

100 mL 플라스크에 12-amino dodecanol **4d**(2.22 g, 11.00 mmol)를 넣고 47% hydrobromic acid(4.1 mL, 35.2 mmol)를 교반하면서 첨가하며 100 °C에서 8시간 환류시켰다. 반응완료 후에 실온에서 고체가 생성되었으며 아세트(10 mL)을 첨가하여 냉동실에서 4시간 방치하였다. 생성된 고체를 유리 필터로 걸른 다음, 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **6d**(2.46 g, 65%)를 얻었다. **6d**: TLC(R_f 0.5, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 140~142 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.27~1.39(m, 12H), 1.42~1.49(m, 4H), 1.85~1.93(m, 4H), 3.02(t, 2H), 3.41(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 26.51, 26.82, 27.42, 28.10, 28.66, 28.75, 28.88, 29.22, 29.26, 32.76, 39.99, 40.19.

2-3-4. ω -Amino alkanthiuronium(**7**)의 제조

2-3-4-1. 9-Amino nonanthiuronium(**7a**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH에 thiourea(0.28 g, 3.27 mmol)을 용해시켜 75~80 °C에서 3시간 환류시킨 다음, 9-bromo nonanilamine **6a**(1.07 g, 3.54 mmol)를 첨가하여 다시 4시간 환류시켰다. 용매를 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(methanol/methylene chloride, 1:5, v/v)로 분리하여 **7a**(0.713 g, 92%)를 얻었다. **7a**: TLC (R_f 0.1, 10% methanol/methylene chloride); ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 0.69~1.01(m, 10H), 1.16~1.25(m, 4H), 2.46(t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.61(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 27.26, 28.35, 29.21, 29.52, 29.77, 29.87, 30.03, 31.99, 40.78, 173.05.

2-3-4-2. 10-Amino decanthiuronium(**7b**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH에 thiourea(0.33 g, 4.34 mmol)를 75~80 °C에서 3시간 환류시킨 다음, 10-bromo decanilamine **6b**(1.14 g, 3.62 mmol)을 넣어서 3시간 반응시켰다. 용매를 제거한 후, 농축하여 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **7b**(1.14 g, 80%)를 얻었다. **7b**: TLC(R_f 0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 100~102 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.32~1.36(m, 10H), 1.63~1.74(m, 4H), 2.91(t, 2H), 3.14(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 27.47, 28.58, 29.48, 30.12, 30.23, 30.51, 30.55, 30.63, 31.93, 40.79, 173.13.

2-3-4-3. 11-Amino undecanthiuronium(**7c**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH에 thiourea(0.49 g, 6.43 mmol)을 용해시켜서 80 °C에서 4시간 반응시킨 다음, 다시 11-bromo undecanilamine **6c**(1.76 g, 5.36 mmol)을 넣어서 3시간 반응시켰다. 용매를 제거한 후, 농축하여 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **7c**(2.40 g, 99%)를 얻었다. **7c**: TLC(R_f 0.2, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 98~100 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.33~1.36 (m, 14H), 1.63~1.74(m, 4H, $J=7.6$ Hz), 2.91(t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.14 (t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 27.49, 28.61, 29.52, 29.68, 30.15, 30.26, 30.51, 30.56, 30.58, 31.91, 40.79, 174.51.

2-3-4-4. 12-Amino dodecanthiuronium(**7d**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH에 thiourea(0.36 g, 4.80 mmol)을 용해시켜 80~90 °C에서 4시간 환류시킨 다음, 12-bromo dodecanilamine **6d**(1.38 g, 4.00 mmol)을 첨가하여 다시 5시간 환류한 후, 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **7d**(1.55 g, 92%)를 얻었다. **7d**: TLC(R_f 0.1, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 116~118 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.28~1.32(m, 14H), 1.45(q, 2H), 1.66(m, 4H, $J=7.6$ Hz), 2.90(t, 2H), 3.03(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 27.49, 28.60, 29.53, 29.67, 30.15, 30.21, 30.55, 30.58, 30.66, 31.90, 40.79, 173.14.

2-3-5. ω -Mercapto alkylamine(**1**)의 제조

2-3-5-1. 9-Mercapto nonanilamine(**1a**)

100 mL 플라스크에 9-amino nonanthiuronium **7a**(2.85 g, 7.51 mmol)를 넣은 후 3.56 M KOH 수용액(13.6 mL)을 넣고 100~110 °C에서 8시간 환류시켰다. 반응 완료 후 실온 상태에서 1 M H_2SO_4 수용액을 교반하면서 pH 1까지 과량을 첨가하였다. 용매에 용해되지 않은 disulfide 물질을 유리 필터로 거른 후, 증류수와 MeOH로 세척하고 고체는 건조시켰다. 수용액은 methylene chloride 로 추출하고 MgSO_4 로 건조한 다음, 용액을 농축시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피(10% methanol/methylene chloride)로 분리하여 **1a**(0.95 g, 72%)를 얻었다. **1a**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 186~187 °C; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.38~1.44(m, 10H), 1.56~1.62(m, 4H), 2.56(t, 2H), 2.81(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 25.93, 27.48, 28.92, 29.67, 30.01, 30.34, 34.44, 34.57, 42.39; IR (film) 2917, 2843, 2659, 1625, 1466, 1196, 730, 514 cm^{-1} .

2-3-5-2. 10-Mercapto decanilamine(**1b**)

100 mL 플라스크에 10-amino undecanthiuronium **7b**(1.14 g, 2.89 mmol) 85% KOH을 수용액 상태 3.56 M로 만들어 10 mL 넣어서 100~110 °C에서 12시간 반응시켰다. 다시 실온 상태로 식힌 후에 교반하면서 1 M H_2SO_4 를 pH 1이 되게 첨가하여 10분간 교반 후에 용매에 용해되지 않은 disulfide 물질을 유리 필터로 거른 후, 증류수와 MeOH로 세척하고 고체는 건조시켰다. 용액은 농축시킨 후

methylene chloride로 추출하여 유기용매를 $MgSO_4$ 로 건조하여 농축한 후, hexane으로 재결정하여 **1b**(0.12 g, 52%)를 얻었다. **1b**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.28~1.30(m, 12H), 1.54~1.62(m, 4H), 2.48(t, 2H), 3.07(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 24.97, 27.93, 29.42, 30.22, 30.48, 30.66, 30.70, 31.19, 35.25, 43.28.

2-3-5-3. 11-Mercapto undecylamine(**1c**)

100 mL 플라스크에 11-amino undecanethiuronium **7c**(2.00 g, 5.32 mmol)에 85% KOH를 수용액 상태 3.56 M로 만들어 10 mL 넣어서 100~110 °C에서 12시간 반응시켰다. 다시 실온상태로 식힌 후에 교반하면서 1 M H_2SO_4 를 pH 1이 되게 첨가하여 10분간 교반 후에 유기 층과 수용액 층에 녹지 않은 물질을 거른 다음, 증류수, MeOH로 씻어주었고 disulfide 고체는 건조시켰다. 나머지 용액은 농축시킨 다음, methylene chloride로 추출하여 유기용매를 $MgSO_4$ 로 건조하여 농축한 후, hexane으로 재결정하여 **1c**(0.87 g, 80%)를 얻었다. **1c**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 191~192 °C; 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.31~1.42(m, 14H), 1.56(q, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.62(q, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.48(t, 2H), 2.91(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 24.98, 27.42, 29.34, 29.39, 30.15, 30.26, 30.41, 30.43, 30.51, 30.55, 35.14.

2-3-5-4. 12-Mercapto dodecylamine(**1d**)

100 mL 플라스크에 12-amino dodecanethiuronium **7d**(2.50 g, 5.92 mmol)를 넣고 85% KOH를 수용액 3.56 M 농도로 하여 10 mL 넣어서 100~110 °C에서 8시간 환류시켰다. 온도를 실온으로 식힌 후 1 M H_2SO_4 를 pH 1까지 되게 첨가한 후 10분간 교반하였다. 고체를 유리 필터로 거르고 증류수로 세척하여 걸른 고체를 다시 MeOH로 용해시켰고 disulfide 고체는 건조하였다. 용액은 농축시킨 후 methylene chloride로 추출하여 일련의 과정을 거쳐 얻은 고체를 다시 hexane으로 재결정하여 **1d**(0.98 g, 76%)를 얻었다. **1d**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 210~211 °C; 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.29~1.40(m, 16H), 1.51~1.59(m, 4H), 2.49(t, 2H), 2.68(t, 2H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 27.86, 28.51, 29.43, 30.20, 30.31, 30.51, 30.62, 30.68, 30.72, 31.41, 32.03, 32.03, 39.82.

2-4. ω -Mercapto alkanolic acid(**2**)의 제조

2-4-1. Thiourea alkanolic acid(**8**)의 합성

2-4-1-1. 5-Thiourea pantanoic acid(**8a**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH로 thiourea(0.66 g, 8.70 mmol)을 용해시켜 75~80 °C에서 4시간 환류시킨 후 5-bromo valeric acid(1.50 g, 8.29 mmol)를 첨가하고 4시간 더 환류시켰다. 용매를 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(10% methanol/methylene chloride)로 분리하여 **8a**(1.14 g, 83%)를 얻었다. **8a**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.74~1.85(m, 4H), 2.36(t, 2H), 3.31(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 24.72, 29.16, 31.55, 34.06, 172.94, 176.93.

2-4-1-2. 11-Thiourea undecanoic acid(**8b**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH(16 mL)로 thiourea(1.15 g, 15.0 mmol)을 용해시킨 후 75~80 °C에서 3시간 환류시켰다. 다시 11-bromo undecanoic acid(2.00 g, 7.54 mmol)을 첨가하여 4시간 환류시켰다. 용액을 농축시킨 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피(10%

methanol/methylene chloride)로 분리하였다. 얻은 고체를 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **8b**(1.36 g, 69%)를 얻었다. **8b**: TLC(R_f 0.2, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 46~47 °C; 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.23~1.30(m, 10H), 1.44(q, 2H), 1.60(q, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.72(q, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.28(t, 2H), 3.12(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 25.70, 29.13, 29.21, 29.70, 29.85, 29.98, 30.06, 31.60, 34.75, 172.70, 177.46.

2-4-1-3. 12-Thiourea dodecanoic acid(**8c**)

100 mL 플라스크에 95% EtOH(10 mL)로 thiourea(0.98 g, 12.90 mmol)를 용해시켜 75~80 °C에서 4시간 동안 환류시킨 후, 12-bromo dodecanoic acid(3.0 g, 10.74 mmol)를 첨가한 후 4시간 더 환류시켰다. 용액을 농축시킨 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피(10% methanol/methylene chloride)로 분리하였다. 얻은 고체를 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **8c**(2.51 g, 85%)를 얻었다. **8c**: TLC(R_f 0.2, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 82~83 °C; 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.26~1.38(m, 14H), 1.45(q, 2H), 1.58(q, 2H), 1.71(t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.27(t, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 26.07, 29.43, 29.66, 30.06, 30.21, 30.39, 30.47, 30.52, 31.88, 34.92, 173.10, 177.87.

2-4-2. ω -Mercapto alkanolic acid(**2**)의 제조

2-4-2-1. 5-Mercapto pantanoic acid(**2a**)

100 mL 플라스크에 5-thiourea pantanoic acid **8a**(1.14 g, 6.87 mmol)을 3.56 M KOH 수용액(14 mL)에 용해시켜 100~110 °C에서 4시간 환류시켰다. 반응 완료 후 실온에서 methylene chloride에 녹인 다음, 교반하면서 pH 1이 될 때까지 과량 1 M H_2SO_4 를 천천히 첨가하였다. 유기 층을 다시 증류수로 2번 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(5% methanol/methylene chloride)로 분리하여 순수한 **2a**(0.46 g, 50%)를 얻었다. **2a**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.36~1.63(m, 4H), 2.20(t, 2H), 2.41(t, 2H, $J=6.8$ Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ 24.72, 29.65, 31.72, 34.38, 177.40.

2-4-2-2. 11-Mercapto undecanoic acid(**2b**)

100 mL 플라스크에 11-thiourea undecanoic acid **8b**(1.54 g, 3.91 mmol)를 KOH 수용액(20 mL)에 용해시킨 후, 100~110 °C에서 5시간 환류시켰다. 반응 완료 후 실온에서 methylene chloride에 녹인 다음, 교반하면서 pH 1 정도될 때까지 과량 1 M H_2SO_4 수용액을 첨가하였다. 유기층을 증류수로 2번 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(5% methanol/methylene chloride)로 분리하고 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **2b**(0.48 g, 65%)를 얻었다. **2b**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 90~91 °C; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24~1.29(m, 12H), 1.47(q, 2H), 1.60(q, 2H), 1.93(t, 2H), 2.68(t, 2H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.05, 24.51, 27.68, 28.27, 28.39, 28.54, 28.72, 28.83, 33.72, 33.83, 174.49; IR (film) 3039, 2917, 2851, 2614, 1691, 1470, 1290, 1204, 939, 604, 518 cm^{-1} .

2-4-2-3. 12-Mercapto dodecanoic acid(**2c**)

100 mL 플라스크에 12-thiourea dodecanoic acid **8c**(2.50 g, 9.08 mmol)을 0.55 M KOH 수용액(18 mL)을 넣고 100~110 °C에서 4시간 환류시켰다. 반응완료 후 실온에서 플라스크에 methylene chloride

에 녹인 다음, 교반하면서 1 M H₂SO₄를 천천히 첨가하였다. 유기층을 증류수로 2번 세척하고 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(5% methanol/methylene chloride)로 분리 후, 다시 재결정(hexane/ethyl acetate, 5:1, v/v)하여 **2c**(2.07 g, 98%)를 얻었다. **2c**: TLC(R_f 0.6, 10% methanol/methylene chloride); m.p. 84~85 °C; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20~1.37(m, 14H), 1.45(q, 2H), 1.60(q, 2H, J=7.2 Hz), 2.17(t, 2H, J=7.2 Hz), 2.63(t, 2H) ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 24.47, 27.68, 28.49, 28.53, 28.79, 28.87, 28.89, 33.62, 37.87, 174.47.

3. 결과 및 고찰

3-1. ω-Mercapto alkylamine(1)의 제조

먼저 시중에서 시판되는 potassium phthalimide을 DMF 용매에 녹인 다음, bromoalcohol을 가하여 치환반응으로 화합물 **3**을 80~92% 수율로 얻었다. 이 과정에서 DMF는 보통의 회전식증류장치로 제거하기 힘들어 첨가한 DMF양에 7~10배에 달하는 증류수를 가하여 서너차례에 걸쳐 나누어 씻어줌으로써 90% 정도의 DMF를 제거하였으며, 잔량의 용매는 진공펌프를 회전식증류장치에 연결하여 제거하였다. ¹H NMR 스펙트럼 데이터에서 phthalimide의 방향족수소는 7.7~7.8 ppm에서 확인하였고, 메틸렌그룹의 -CH₂-는 1.3~1.6 ppm의 피크로 생성물을 확인하였다. 아민기와 알콜기를 포함하는 화합물 **4**을 합성하기 위하여 먼저 화합물 **3**을 hydrazine hydrate[14] 환류시킨 후, c-HCl로 처리하고 부반응물 **5**을 유리 필터를 사용하여 95% EtOH로 씻어주면서 제거하였다. 이 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 분리하면 원하는 생성물이 실리카겔에 흡착되기 때문에 수율이 떨어지게 됨으로, 재결정방법으로 생성물 **6**을 76~98% 수율로 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼 데이터에서 phthalimide에 해당하는 7~8 ppm의 피크가 없어졌으며 2.6 ppm (NH₂CH₂-)의 피크가 생성되어 원하는 생성물질을 확인하였다. 이어서 생성물 **4**에 HBr를 가한 후, 가열하여 OH부분을 Br으로 전환[15]시켰다. 고체상의 생성물의 결정을 만들기 위해 냉장고 안에서 보관한 후, 생성된 고체를 유리 필터로 걸러서 화합물 **6**을 60~70% 수율로 합성하였다. ¹H NMR 스펙트럼에서 3.6 ppm (-CH₂OH)가 3.4 ppm (-CH₂Br)으로 피크이동으로 생성물을 확인하였다. SH 기능기를 도입하기 위하여 화합물 **6**을 95% 에탄올에 녹인 후, thiourea를 첨가[16]한 후 환류시켜 화합물 **7**을 80~99% 수율로 합성하였다. ¹H NMR에서 -CH₂Br의 3.4 ppm이 -CH₂SCNH의 2.4 ppm으로 이동과 ¹³C NMR 스펙트럼에서 173 ppm(-SCNH)의 피크로 생성물을 확인하였다. 화합물 **7**을 쉐 염기(KOH) 수용액을 넣어 가열하여 화합물 **8**을 합성하였다. 그러나 물질을 분리하기 힘들기 때문에 반응이 완료된 다음, 곧바로 methylene chloride에 녹인 후, 쉐 산(H₂SO₄)으로 처리[17]하여 목표 화합물(**1a**)을 70~80% 수율로 얻었다. ¹³C NMR에서 173 ppm(-SCNH)의 피크가 없어지는 것으로 ω-mercapto alkylamine이 합성되었음을 확인하였다.

3.2 ω-Mercapto alkanolic acid(2)의 제조

ω-Bromoalkanoic acid를 95% 에탄올 속에서 thiourea[16]을 넣어 환류시킨 후 재결정 방법을 이용하여 화합물 **9**을 69~85% 수율로 얻었으며 ¹H NMR스펙트럼에서 3.1 ppm (-CH₂SCNH-)과 ¹³C NMR에서 176, 172 ppm(CO, CNH₂)로 생성물을 확인하였다. 화합물 **2**을

합성하기 위해 화합물 **9**을 쉐 염기(KOH) 수용액으로 환류하여 thiuronium bromide를 제거한 다음, methylene chloride에 녹인 후, 쉐 산(H₂SO₄)으로 처리[17]하여 두 번째 목표화합물 **2**를 70~80% 수율로 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에서 3.1 ppm(-CH₂SCNH-)에서 2.4 ppm(-CH₂SH)로 피크가 이동하였으며, ¹³C NMR에서 172 ppm이 없어지는 것으로 원하는 생성물질을 확인하였다.

4. 결 론

자기조립단분자막 제조를 위한 긴 사슬 알칸티올 유도체로 ω-mercapto alkyl amine(1)나 ω-mercapto alkanolic acid(2) 등을 5단계와 2단계 반응을 통하여 각각 제조하였으며, 반응의 각 단계들을 정립하였다. 앞으로 긴 사슬 알킬티올 연결자는 단백질, 효소 및 다양한 생체물질들 간의 분자인식(molecular recognition) 연구에 큰 역할을 할 것으로 기대된다. 즉, 금속표면(Au, Pt, Ti)에 부착된 단분자막을 바탕으로 특정 항원의 단분자막을 만들며, 이러한 결과들을 바탕으로 특정 항원에 대한 항체 간의 상호 작용을 연구하는데 필수적인 기반기술로 사용될 것이며, 따라서 신약 DNA chip, protein chip 등의 바이오 센서 분야를 선도할 수 있는 유기소재로 응용이 가능할 것으로 예상된다.

감 사

이 논문은 지식경제부 신재생에너지기술개발사업의 일환(2009T100100606)으로 수행되었습니다. 이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 대학중점연구소지원사업으로 수행된 연구입니다(2010-0029706).

참고문헌

- (a) Fabianowski, W., Coyle, L. C., Weber, B. A., Granata, R. D., Castner, D. G., Sadownik, A. and Regen S. L., "Spontaneous Assembly of Phosphatidylcholine Monolayers via Chemisorption Onto Gold," *Langmuir*, **5**, 35-41(1989). (b) Swalen, J. D., Allara, D. L., Andrade, J. D., Chandross, E. A., Garoff, S., Israelachvili, J., McCarthy, T. J., Murray, R., Pease, R. F., Rabolt, J. F., Wynne, K. J. and Yu, H., "Molecular Monolayers and Films," *Langmuir*, **3**, 932-950(1987).
- Nuzzo, R. G. and Allara, D. L., "Adsorption of Bifunctional Organic Disulfides on Gold Surfaces," *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4481-4483(1983).
- Schierbaum, K. D., Weiss, T., Thoden van Vekzen, E. U., Engbersen, J. F. J., Reinhoudt, D. N. and Göpel, W., "Molecular Recognition by Self-assembled Monolayers of Cavitand Receptors," *Science*, **256**, 1413-1415(1994).
- Thoden van Velden, E. U., Engbersen, J. F. J. and Reinhoudt, D. N., "Self-assembled Monolayers of Receptor Adsorbates on Gold: Preparation and Characterization," *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3597-3598(1994).
- Kim, T., Ye, Q., Sun, L., Chan, K. C. and Crooks, R. M., "Polymeric Self-assembled Monolayers. 5. Synthesis and Characterization of ω-functionalized, Self-assembled Diacetylenic and Polydiacetylenic Monolayers," *Langmuir*, **12**, 6065-6073(1996).
- Kim, U. R., "Applications of Self-assembled Monolayers(SAMs) for

- Biosensor," *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **17**(5), 412-428(2002).
7. Dermody, D. L., Crooks, R. M. and Kim, T., "Interactions Between Organized, Surface-confined Monolayers and Vapor-phase Probe Molecules. II. Synthesis, Characterization, and Chemical Sensitivity of Self-assembled Polydiacetylene/calix[N]arene Bilayers," *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11912-11917(1996).
 8. Schönherr, H., Vancso, G. J., Huisman, B.-H., van Veggel, F. C. J. M. and Reinhoudt, D. N., "An Atomic Force Microscopy Study of Self-assembled Monolayers of calix[4]resorcinarene Adsorbates on Au(111)," *Langmuir*, **13**, 1567-1570(1997).
 9. Dermody, D. L., Lee, Y., Kim, T. and Crooks, R. M., "Synthesis, Characterization, and Chemical Sensitivity of Self-assembled Bilayers Composed of Polydiacetylenes and Calix[4]arenes Chemically Modified on the Upper Rim," *Langmuir*, **15**, 8435-8440(1999).
 10. Seo, K., Jeon, I. C. and Yoo, D. J., "Electrochemical Characteristics of Ferrocenecarboxylate-coupled aminoundecylthiol self-assembled monolayers," *Langmuir*, **20**, 4147-4154(2004).
 11. Yao, H., Kojima, H., Sato, S. and Kimura, K., "Interparticle Spacing Control in the Superlattices of Carboxylic Acid-capped Gold Nanoparticles by Hydrogen-bonding Mediation," *Langmuir*, **20**, 10317-10323(2004).
 12. Kazemekaite, M., Bulovas, A., Talaikyte, Z., Railaite, V. and Niaura, G., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6212-6216(2008).
 13. Armerigo, W. L. F. and Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed.; Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996.
 14. Smith, L. I. and Emerson, O. H., "tert-Butylphthalimide", *Organic Syntheses*, **3**, 151-153(1955).
 15. Cortest, F., "β-Bromoethylamine Hydrobromide," *Organic Syntheses*, **2**, 91-93(1943).
 16. Miller, G., Cuendet, P. and Grätzel, M., "Adsorbed ω-hydroxy Thiol Monolayers on Gold Electrodes: Evidence for Electron Tunneling to Redox Species in Solution," *J. Phys. Chem.* **95**, 877-886 (1991).
 17. John Speziale, A., "Ethanedithiol," *Organic Syntheses*, **4**, 401-403 (1963).