

3-인돌프로피온산 Moiety를 함유하는 친수성 고분자의 합성과 방출 특성

김우식[†] · 김규환 · 홍기현 · 박남규* · 이재근**
경북대학교 고분자공학과, *(주) P&S, **경북대학교 화학과
(1999년 3월 15일 접수)

Synthesis and Release Behavior of Hydrophilic Polymers Containing 3-Indolepropionic Acid Moiety

Woo-Sik Kim[†], Gyu-Hwan Kim, Ki-Heon Hong, Nam-Kyu Park*, and Jae-Keun Lee**

Department of Polymer Science, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

*P&S Co. Ltd., Chungpook 369-800, Korea

**Department of Chemistry, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

[†]e-mail : wskim@bh.kyungpook.ac.kr

(Received March 15, 1999)

요약: 식물성장 촉진제인 3-indolepropionic acid (IPA)를 서방형 물질로 만들기 위해 트리에틸 아민을 촉매로 하여 클로로벤젠 용매중에서 90 °C에서 IPA의 나트륨 염을 클로로메틸스티렌과 반응시켜 촉진제를 함유하는 단량체를 합성하였다. 이 단량체를 디메틸포름아미드 용매하, 70 °C에서 친수성 단량체인 아크릴아미드 (AM)와 라디칼 공중합시켜 IPA moiety를 함유하는 고분자를 만들었다. 또, 공중합체로부터 가수분해되어 방출되는 IPA의 양을 측정하였다. 그 결과, 방출속도는 공중합체 중의 AM 함량이 증가할수록 증가했고 또 방출용액의 온도가 상승할수록 증가했다. 또한 그 속도는 중성 영역에서 보다 산성 영역과 알칼리 영역에서 빨랐다. 이들 결과는 방출속도가 공중합체의 조성, 방출 용액의 온도 및 pH에 의해 조절될 수 있다는 것을 뜻한다.

ABSTRACT: A monomer containing 3-indolepropionic acid (IPA) was synthesized by reacting chloromethylstyrene with the sodium salt of IPA in chlorobenzene in the presence of triethylamine at 90 °C. This monomer was copolymerized with various amount of acrylamide (AM) to obtain polymers of varying hydrophilicity. The polymerization was carried out in dimethylformamide at 70 °C using azobisisobutyronitrile (AIBN) as the initiator. The copolymers were placed in buffer solutions of various pH and the amount of IPA hydrolyzed from each polymer was determined at different temperatures. The release rate of IPA increased as the amount of AM in the copolymer and the temperature increased. The release rate was higher in acidic and basic solutions than in neutral solution. These results indicate that the release rate of IPA could be controlled by adjusting the amount of AM units in the polymer, temperature and pH of the medium to which the polymer was exposed.

Keywords: 3-indolepropionic acid, acrylamide, hydrophilic polymer, release rate.

서 론

약물을 장시간 방출하면서 그 속도를 일정하게 유지하여 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 서방형 조절 방출계는 최근에 관심을 끌고 있다.¹ 특히 환경 관련 규제가 심해짐으로 인해 농업 부문에 있어서 서방형 조절 방출계의 중요성이 점점 커지고 있다.²

최근에 서방형 농약으로 이용하기 위해 제조제나 살균제를 함유하는 고분자를 합성하였다고 하는 보고가 있다. 그 예로서 제조제 metribuzin을 함유하는 단량체와 친수성 단량체 아크릴아미드를 공중합하여 metribuzin을 함유하는 고분자가 합성되었고³ 또 전분이나 셀룰로오스, 폴리비닐알코올과 같은 생분해성 고분자와 metribuzin을 반응시켜 metribuzin을 함유하는 고분자가 합성되었다.^{4,5} 뿐만 아니라 제조제인 2,3-디클로로페녹시아세트산 (2,4-D)을 함유하는 고분자도 합성되었고,⁶⁻⁸ 살균제인 8-히드록시퀴놀린을 함유하는 고분자도 합성되었다.⁹ 이들 고분자는 에스테르 결합⁴⁻⁹ 또는 아미드 결합을³ 통해 가수분해되었다.

3-Indolepropionic acid (IPA)는 auxin류의 한 종류로서 벼, 파인애플 등의 식물 성장 촉진제인데 카르복실기를 가지므로 이 기를 이용하면 에스테르 결합을 통해 IPA moiety를 가지는 단량체를 쉽게 합성할 수 있다. 이 단량체를 친수성 단량체와 공중합하면 얻어진 공중합체는 IPA가 에스테르 결합을 통해 방출되는 서방형 식물성장촉진제로 이용할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구에서는 식물 성장 촉진제인 IPA를 서방형 조절 방출계로 만들기 위해서 IPA와 클로로메틸스티렌 (CMS)을 반응시켜 촉진제를 함유하는 비닐 단량체를 합성하고, 이를 아크릴아미드와 라디칼 공중합하여 촉진제를 함유하는 친수성 고분자를 합성하였다. 또한 공중합체로부터 에스테르 결합의 가수분해를 통해 방출되는 IPA의 양을 조사하였다. 얻어진 방출속도를 공중합체내의 촉진제 단량체의 소수성, 방출용액의 pH, 온도, 공중합체의 팽윤도와 연관지어 고찰하였다.

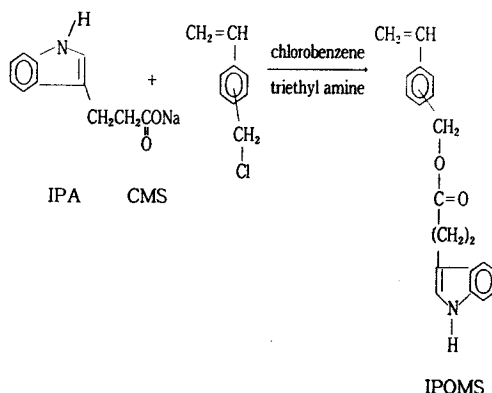
실 험

시 약. CMS와 IPA는 Aldrich사에서 구입하여 정

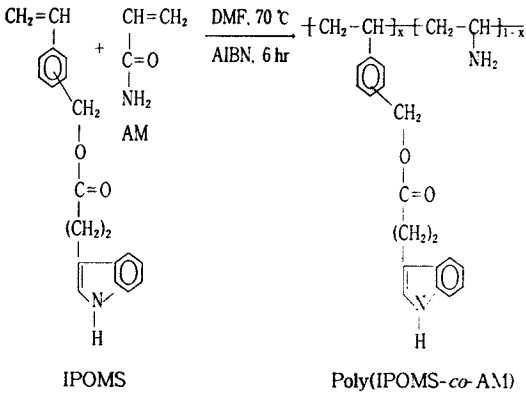
제 없이 그대로 사용하였고 아크릴아미드 (AM)는 시약급을 메탄올로 2회 재결정하여 사용하였다. 반응 용매인 클로로벤젠과 중합 용매인 디메틸포름아미드 (DMF)는 감압 증류하여 사용하였고, 개시제인 아조비스이소부틸로니트릴 (AIBN)은 시약급을 메탄올로 2회 재결정하여 사용하였다. 트리에틸아민, p-벤조퀴논 등의 다른 시약은 시약급을 그대로 사용하였다. 방출실험에 사용된 반투막은 Spectrum Medical사의 제품으로 분자량이 1000이하인 물질을 통과시킬 수 있는 것을 사용하였다.

3-Indolepropionyloxymethylstyrene (IPOMS)의 합성. 식물 성장 촉진제인 IPA와 CMS로부터 촉진제 단량체인 3-indolepropionyloxymethylstyrene (IPOMS)을 합성하는 반응을 다음의 Scheme 1에 나타내었다.¹⁰

생각기를 장치한 100 mL 삼구플라스크에 IPA 나트륨염 10.0 g (0.0474 mol)과 CMS 5.0 mL (0.036 mol)를 넣고 여기에 반응용매로 클로로벤젠 20 mL와 촉매로 트리에틸아민 4.9 mL, 그리고 중합금지제로 p-벤조퀴논을 소량 넣어서 90 °C에서 6시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응을 끝낸 뒤, 반응 혼합물 속에 들어 있는 클로로벤젠 및 미반응 CMS를 회전증발기를 사용하여 제거하였다. 잔유물을 추출깔대기에 넣고 생성물 중에 포함되어 있는 미반응 IPA 나트륨염, p-벤조퀴논, 트리에틸아민 염을 물로 세척하여 제거한 후 실온에서 감압 건조를 하여 갈색의 생성물을 얻었다. 생성물의 수율은 8.0 g (73%)이었고 융점은 58-61 °C이었다.



Scheme 1. Synthesis of IPOMS.



Scheme 2. Synthesis of poly(IPOMS-co-AM).

Poly(IPOMS-co-AM)의 합성. 촉진제를 함유하는 친수성 고분자는 Scheme 2에서와 같이 IPOMS와 AM을 라디칼 공중합하여 합성하였다.

IPOMS와 AM의 두 단량체의 몰비가 5 mol% : 95 mol%에 해당하는 두 단량체의 합친 무게 4 g과 5×10^{-3} mol에 해당하는 AIBN을 DMF 15 mL에 녹여서 중합관에 넣고 탈기한 후 밀봉하였다. 이 중합관을 70 °C의 항온조에 넣고 내용물을 6시간 동안 중합시켰다. 또 IPOMS와 AM의 두 단량체의 몰비가 10 mol% : 90 mol%에 해당하는 두 단량체의 합친 4 g을 사용하여 상기의 중합과 동일하게 중합하였다. 생성된 공중합체는 다량의 메탄올에 침전시켜서 분리하였고, 다시 침전물을 메탄올로 세척한 후 60 °C에서 감압 건조하였다.

측정. 단량체와 공중합체의 수소핵자기공명 스펙트럼은 각각 CDCl_3 와 디메틸설포사이드 (DMSO- d_6)를 용매로 사용하여 Varian T-60A 300 MHz NMR spectrometer로 측정하였고 적외선흡수 스펙트럼(IR)은 FT-IR (MIDAC) spectrometer를 사용하여 측정하였다. 고분자 측쇄로부터 가수분해되어 방출되는 IPA의 농도를 측정하는데 이용하기 위해 완충용액 pH 5, 7, 및 9에서 IPA의 몰흡광계수를 Shimadzu UV-2100 spectrophotometer를 사용하여 측정하였다. 완충용액은 인산이수소칼륨과 인산수소나트륨으로 제조하였다. 공중합체의 조성은 공중합체의 흡광도와 단량체의 몰흡광계수를 이용하여 UV 분광광도법으로 조사하였고 또한 원소분석법으로도 조사하였다. 원소분석법에 사용된 기기는 C, H, N

elemental analyzer Perkin Elmer Model 240 이었다. 공중합체의 고유점도는 DMSO를 용매로 하여 30 °C에서 Ubbelohde 점도계를 사용하여 측정하였다. 고분자의 팽윤도는 IR pellet 제조기를 이용하여 10 ton의 하중 하에서 5분간 두어 제조한 disc를 완충용액에서 1일간 방치한 후 팽윤시의 무게와 건조한 무게의 차이를 이용하여 측정하였다.

방출실험.⁷⁻⁹ 100 mesh보다 작은 입자로 분쇄한 공중합체 시료 10 mg을 셀룰로오스 반투막에 넣고 반투막의 양쪽을 묶은 후 이 반투막을 pH 5의 완충용액이 30 mL씩 채워져 있는 캡튜브 속에 넣어서 20 °C 또는 30 °C에서 20회/min의 속도로 흔들면서 30일간 방출 실험을 하였다. 5일 간격으로 공중합체로부터 가수분해되어 방출된 IPA의 농도를 자외선 분광광도계로 측정하였다. 이 방출실험은 pH 7과 pH 9의 완충용액에서도 pH 5의 완충용액에서와 동일하게 하였다.

결과 및 고찰

단량체의 합성. 촉진제를 함유하는 단량체인 IPOMS는 물에 침전이 되기 때문에 미반응물, 용매, 촉매인 트리에틸아민과 분리할 수 있었다. 그러나 이 단량체는 분자량이 큰 때문인지 재결정이 쉽게 되지 않아서 재결정을 하지 않고 그대로 사용하였다.

Fig. 1은 식물성장 촉진제 IPA, CMS, 단량체 IPOMS의 적외선흡수 스펙트럼을 나타낸 것이다. IPA의 카르보닐기 피크는 1693 cm^{-1} 에서 나타났고 IPOMS에서 에스테르 결합의 카르보닐기 피크는 1730 cm^{-1} 에 나타났으며, CMS의 이중결합 피크가 1628 cm^{-1} 에서 나타났고 또한 IPOMS의 이중결합 피크도 역시 이 과정에서 나타났다. 카르보닐기의 피크가 1693 cm^{-1} 에서 1730 cm^{-1} 으로 이동하였으므로 카르복실기에서 에스테르기로 바뀌었다는 것을 알 수 있고 따라서 IPOMS가 생성되었다는 것을 확인할 수 있었다.¹¹

IPA, CMS, 단량체 IPOMS의 수소핵자기공명 스펙트럼을 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 단량체 IPOMS는 5.2 ppm과 5.7 ppm 부근에서 비닐기의 메틸렌기의 수소 피크를 나타냈고, 6.8 ppm 부근에서 비닐기의 메틴기 수소 피크를 나타냈다. 또 7.5 ppm 부근에서 벤젠환의 4개의 수소 피크가 나타

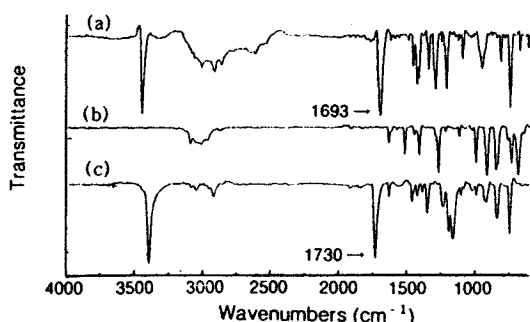


Figure 1. IR spectra of IPA (a), CMS (b), and IPOMS (c).

났고, 5.1 ppm 부근에서 카르보닐기에 결합된 메틸렌기 (-CH₂-)의 수소 피크가 나타났다. 또한 2.7 ppm과 3.1 ppm 부근에서 IPA moiety의 에틸렌기의 수소 피크가 나타났다. 그리고 IPA환의 질소에 결합된 수소 피크는 7.9 ppm 부근에서 나타났다. CMS의 벤질기의 메틸렌기의 피크는 4.5 ppm 부근에서 나타났는데 IPOMS로 생성되면서 이 피크가 5.1 ppm 부근으로 이동하였다.

공중합체의 합성. Poly(IPOMS-co-AM)-1 적의 선흡수 스펙트럼은 아크릴아미드의 N-H 피크가 3421 cm⁻¹ 부근에서 넓게 나타났고 아크릴아미드의 C=O 피크와 IPOMS의 에스테르기의 C=O 피크는 1700 cm⁻¹ 부근에서 겹쳐져 나타났다.

Poly(IPOMS-co-AM)-1과 poly(IPOMS-co-AM)-2의 두 공중합체에 대한 수율, 조성, 점도를 Table 1에 나타내었다 Table 1에서 보는 바와 같이 수율은 poly(IPOMS-co-AM)-1이 93.9%이고, poly(IPOMS-co-AM)-2는 97.2%로서 높았다. 공중합체내의 IPOMS의 함량은 UV방법에 의해서는 poly(IPOMS-co-AM)-1이 4.7 mol%였고 poly(IPOMS-co-AM)-2는 8.4 mol%였으나 원소분석에 의해서는 전자는 5.8 mol%였고 후자는 8.8 mol%였다. 두 방법에 의한 차이는 그렇게 크지 않았다. 다

Table 1. Characterization of the Copolymers

copolymer	feed composition (mol%)		yield (wt%)	copolymer composition		intrinsic viscosity ^c
	[IPOMS]	[AM]		[IPOMS]/[AM] ^a	[IPOMS]/[AM] ^b	
poly(IPOMS-co-AM)-1	5	95	93.9	4.7/95.3	5.8/94.2	0.50
poly(IPOMS-co-AM)-2	10	90	97.2	8.4/91.6	8.8/91.2	0.77

^a Measured with UV spectrometer. ^b Measured with elementary analyzer. ^c Measured in dimethylsulfoxide at 30 °C.

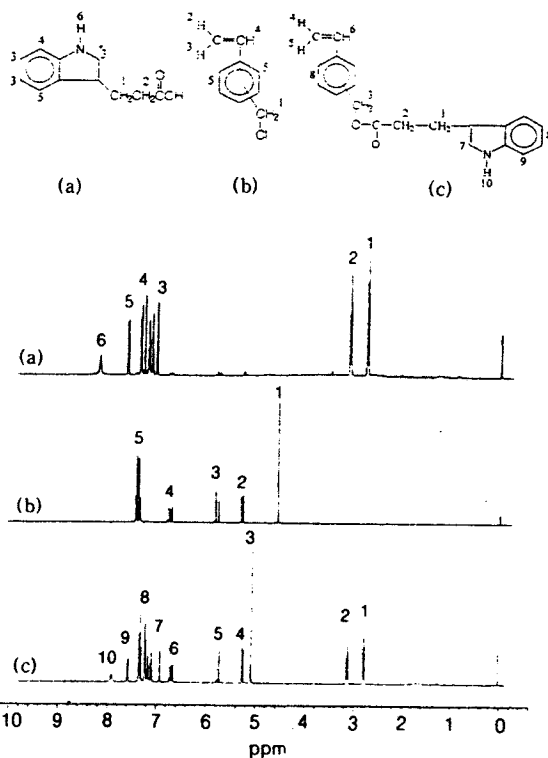


Figure 2. NMR spectra of IPA (a), CMS (b), and IPOMS (c).

만 수율이 높았기 때문에 넣어준 두 단량체가 대부분 그대로 들어간 공중합체가 생성된 것으로 생각된다. 고유점도는 전자는 0.50이고 후자는 0.77였다.

공중합체의 소수성과 친수성을 조사하기 위해 물에 대한 팽윤도를 pH 5, 7, 및 9에서 조사하였으며 이를 Table 2에 나타내었다. 20 °C보다 30 °C에서의 팽윤도가 다소 컸고, pH 7 < 5 < 9의 순서대로 팽윤도가 컸다. 이것은 공중합체내의 아크릴아미드가 산성 영역과 알칼리성 영역에서 가수분해되기 때문일 것이다.¹² 5 mol% 정도 IPOMS를 함유하는 공중합체가 10 mol% 정도 IPOMS를 함유하는 공중합체보

Table 2. The Swelling Degree(%) of the Copolymers

copolymer	pH 5 (%)		pH 7 (%)		pH 9 (%)	
	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
poly(IPOMS- <i>co</i> -AM)-1	401	423	392	404	408	430
poly(IPOMS- <i>co</i> -AM)-2	169	171	158	175	181	187

Table 3. Wavelength of Maximum Absorption and Molar Absorptivity Coefficients (ϵ) of IPA^a

	λ_{max} (nm)	ϵ (pH 5)	ϵ (pH 7)	ϵ (pH 9)
IPA	280	4900	4820	4820

^a Measured in buffer solutions of pH 5, 7, and 9.

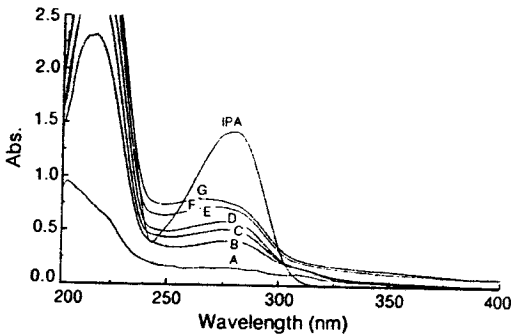


Figure 3. UV spectra of IPA released from poly(IPOMS-*co*-AM)-1 in the buffer solution of pH 9. (A): 1 day, (B): 5 days, (C): 10 days, (D): 15 days, (E): 20 days, (F): 25 days, and (G): 30 days.

다 팽윤도가 2배 이상 컸다. 이는 AM이 IPOMS보다 친수성 때문인 것으로 생각된다.

공중합체의 촉진제 방출. Fig. 3은 완충용액에서의 poly(IPOMS-*co*-AM)의 공중합체들로부터 방출되는 물질과 IPA의 자외선 스펙트럼을 나타낸 것이다. 그림에서 보는 바와 같이 280 nm 부근에서 IPA의 최대 흡수파장을 나타냈는데 공중합체로부터 방출되는 물질도 280 nm에서 최대 흡수파장을 나타내는 것으로 보아 방출되는 물질이 가수분해되어 나오는 IPA라는 것을 알 수 있었다.

공중합체로부터 방출되는 촉진제의 양을 측정하는데 이용하기 위해 pH 5, 7, 및 9 완충용액에서 물흡광도를 측정하였다. 그 결과를 Table 3에 나타내었다. λ_{max} 는 280 nm에서 나타났고 pH에 따른 이 파장의 이동은 없었으며, pH에 따른 물흡광계수의 차

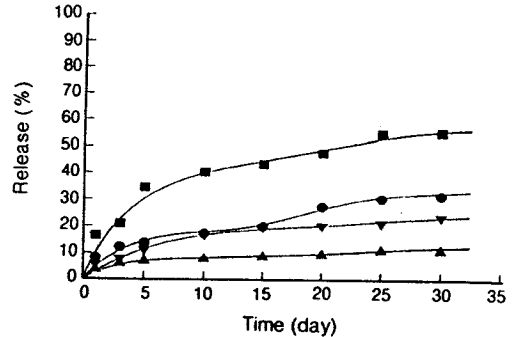


Figure 4. IPA released from the copolymers in the buffer solution of pH 5. (●): poly(IPOMS-*co*-AM)-1 20 °C, (■): poly(IPOMS-*co*-AM)-1 30 °C, (▲): poly(IPOMS-*co*-AM)-2 20 °C, (▼): poly(IPOMS-*co*-AM)-2 30 °C.

이는 크지 않았다. 그리고 poly(IPOMS-*co*-AM)로부터 가수분해되어 방출되는 IPA의 양은 Lambert-Beer의 법칙을 이용하여 IPA의 몰흡광계수와 흡광도로부터 구하였다.

Fig. 4에 poly(IPOMS-*co*-AM)-1과 poly(IPOMS-*co*-AM)-2로부터 PH 5의 완충용액 하에서 방출된 IPA의 양을 시간에 대하여 나타내었다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 낮은 온도보다 높은 온도에서 방출량은 많았고, 이것은 가수분해가 높은 온도에서 많이 일어나기 때문으로 생각된다. Poly(IPOMS-*co*-AM)-2는 poly(IPOMS-*co*-AM)-1보다 IPA의 함유량이 많음에도 불구하고 poly(IPOMS-*co*-AM)-1의 절반정도의 IPA 방출량을 나타냈다. 이것은 poly(IPOMS-*co*-AM)-2가 친수성 단량체인 AM을 poly(IPOMS-*co*-AM)-1보다 적게 함유하고 있어 친수성이 감소하여 물에 팽윤이 적게 되기 때문이라고 생각되어진다. 왜냐하면 Table 2에서 보는 것처럼 전자의 고분자가 후자의 고분자보다 물에 대한 팽윤도가 작기 때문이다. 가장 많은 방출량은 poly(IPOMS-*co*-AM)-1이 30일 동안 30 °C에서 55% 정도였다.

Fig. 5에 poly(IPOMS-*co*-AM)-1과 poly(IPOMS-*co*-AM)-2로부터 pH 7의 완충용액 하에서 방출된 IPA의 양을 시간에 대하여 나타내었다. Fig. 5에서 시간에 따른 IPA 방출량의 경향은 Fig. 4에서의 시간에 따른 경향과 유사하였는데 그 이유는 Fig. 4에서 설명한 바와 같이 설명할 수 있다. 또한 Fig. 4의

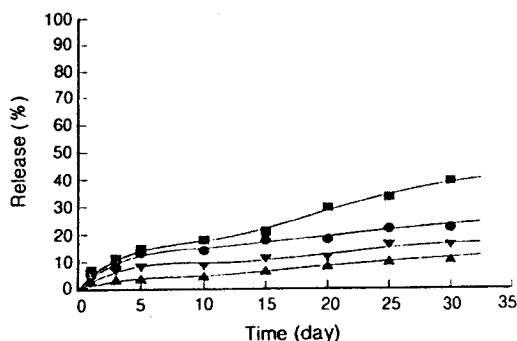


Figure 5. IPA released from the copolymers in the buffer solution of pH 7. (●): poly(IPOMS-co-AM)-1 20 °C, (■): poly(IPOMS-co-AM)-1 30 °C, (▲): poly(IPOMS-co-AM)-2 20 °C, (▼): poly(IPOMS-co-AM)-2 30 °C.

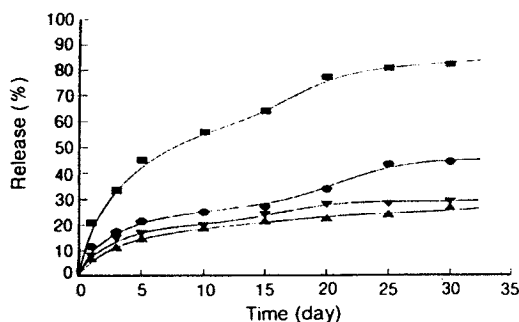


Figure 6. IPA released from the copolymers in the buffer solution of pH 5. (●): poly(IPOMS-co-AM)-1 20 °C, (■): poly(IPOMS-co-AM)-1 30 °C, (▲): poly(IPOMS-co-AM)-2 20 °C, (▼): poly(IPOMS-co-AM)-2 30 °C.

pH 5 완충용액에서의 방출속도보다 Fig. 5의 pH 7 완충용액에서의 방출속도가 감소하였다. 이것은 중성 영역에서는 산성 영역에서 보다 이 공중합체의 에스테르 가수분해가 적게 일어나기 때문일 것이다. 가장 많은 방출량은 poly(IPOMS-co-AM)-1이 30일 동안 30 °C에서 40% 정도였다.

Fig. 6에 poly(IPOMS-co-AM)-1과 poly(IPOMS-co-AM)-2로부터 pH 9의 완충용액 하에서 방출된 IPA의 양을 시간에 대하여 나타내었다. Fig. 6에서도 온도증가에 따라 방출속도는 증가하였고 poly(IPOMS-co-AM)-2보다 poly(IPOMS-co-AM)-1의 IPA 방출속도가 컸다. 또한 Fig. 4의 pH 5와 Fig. 5의 pH 7 완충용액에서의 방출속도보다 Fig. 6

의 pH 9 완충용액에서의 방출속도가 컸다. 이것은 산성이나 중성 영역에서 보다는 알칼리 영역에서 이 공중합체의 에스테르 가수분해가 가장 용이하기 때문인 것으로 생각된다. 가장 많은 방출량은 poly(IPOMS-co-AM)-1이 30일 동안 30 °C에서 80% 정도였다.

결론

식물성장 촉진제인 IPA를 클로로메틸스티렌과 반응시켜 촉진제를 함유하는 단량체인 IPOMS를 합성하고 이를 아크릴아미드와 라디칼 공중합하여 친수성 공중합체인 poly(IPOMS-co-AM)를 합성하였다. 방출속도는 IPA 10 mol%를 함유하는 공중합체보다 IPA 5 mol%를 함유하는 공중합체가 컸고, 온도 20 °C보다 30 °C에서 컸으며, pH 7, 5, 9의 순서로 컸다. 이들 결과는 방출속도가 공중합체의 조성, 방출용액의 온도 및 pH에 의해 조절될 수 있다는 것을 뜻한다.

참고 문헌

1. J. R. Robinson, "Controlled Drug Delivery", ed. by K. N. Park, ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC, 1997.
2. C. J Boudreaux, W. C. Bunyard, and C. L. McCormick, *J. Controlled Release*, **40**, 223 (1996).
3. C. L. McCormick, Z. B. Zhang, and K. W. Anderson, *J. Controlled Release*, **4**, 97 (1986).
4. C. L. McCormick, US Patent, 4,267,280 (1981).
5. C. L. McCormick, US Patent, 4,267,281 (1981).
6. R. Issa, A. Akelah, A. Rehab, R. Solaso, and E. Chiellini, *J. Controlled Release*, **13**, 1 (1990).
7. W. S. Kim, S. W. Jung, S. K. Lee, S. I. Moon, and J. K. Lee, *Korea Polymer J.*, **5**, 238 (1997).
8. W. S. Kim, S. W. Jung, J. K. Lee, and G. H. Kim, *Korea Polymer J.*, **6**, 414 (1998).
9. W. S. Kim, S. H. Lee, I. K. Kang, and N. K. Park, *J. Controlled Release*, **9**, 281 (1989).
10. I. D. Tharp and H. A. Nottarf, *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 1300 (1947).
11. K. Biemann, "Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989.
12. H. Tanaka and R. Senju, *Kobunshi Ronbunshu*, **33**, 309 (1976).