

수상 LCST 고분자의 분류, 특성과 활용

Representative Classes of Polymers Having Lower Critical Solution Temperature in Water: Characteristics and Applications

김다혜 · 진신저 · 김세영 | Dahye Kim · Xinzhe Jin · Seyoung Kim

School of Polymer Science & Engineering, Dankook University,
152 Jukjeon-ro, Yongin-si, Gyeonggi 16890, Korea
E-mail: seykim@dankook.ac.kr

1. 서론

온도감응성 고분자는 특정 온도 구간에서 물리·화학적 성질이 대폭 변하는 고분자로 대표적인 기능성 고분자에 속한다. 그 중에서도 수상 환경에서 급격한 용해도 변화를 일으킬 수 있는 온도감응성 고분자는 생체환경 등에 대한 활용성이 높다. 이들은 상전이의 특성에 따라 크게 하한 임계 용액 온도(lower critical solution temperature, LCST)와 상한 임계 용액 온도(upper critical solution temperature, UCST)로 나눌 수 있다. LCST 거동을 갖는 고분자의 수용액은 임계 온도 이하에서 하나의 상으로 존재하지만 임계 온도 이상에서는 상분리가 발생한다. UCST 거동을 갖는 고분자는 이와 반대로 임계 온도 이하에서 두 개의 상으로, 임계 온도 이상에서 단일 상으로 존재하는 특성을 갖는다. 이러한 온도감응성 고분자는 가교화된 미세입자인 마이크로겔(microgel)로 가공되어 부피상전이(volume phase transition)를 일으키게 만들어지거나 블록공중합을 통해 주사형 하이드로겔로 만들어지는 등 다양한 활용태로 연결될 수 있다.^{1,2} 그 중에서도 LCST 거동은 합성 및 가공이 간단한 비전해질 고분자에서 폭넓게 관찰되어 큰 주목을 받고 있다. 본 총설에서는 대표적인 LCST 고분자들에 주목하여, 이들을 구조에 따라 분류하고 합성 방법과 특성 및 활용을 소개한다.

2. 본론

LCST 거동은 일반적으로 물과 수소결합 및 극성 상호작용이 가능한 친수성기와 소수성 상호작용을 일으켜 탈수화(dehydration)를 촉진하는 소수성기를 모두 갖는 고분자에서 폭넓게 나타난다. 그 중에서도 대표적 LCST

Author



김다혜

2024
2025-현재

조선대학교 생명화학공학과 (학사)
단국대학교 고분자공학과
(석사과정)



진신저

2023
2025
2025-현재

중국 연변대학교 고분자공학과 (학사)
단국대학교 고분자공학과 (석사)
단국대학교 고분자공학과 연구원

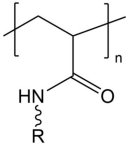
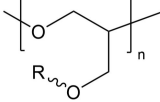
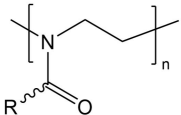


김세영

2014
2020
2023-현재

서울대학교 화학생명공학부 (학사)
서울대학교 화학생명공학부 (박사)
단국대학교 고분자시스템공학부 조교수

표 1. 대표적으로 쓰이는 하한임계용액온도(LCST) 고분자의 분류

분류	Poly(<i>N</i> -alkyl acrylamide)	Poly(alkyl glycidyl ether)	Poly(2-alkyl-2-oxazoline)
구조			
대표적 고분자	Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide) (PNIPAm; LCST = 32 °C)	Poly(ethyl glycidyl ether) (PEGE; LCST = 10 °C)	Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PiPOx; LCST = 35 °C)
중합법	라디칼 중합	음이온 중합	양이온 중합
특징	범용 아크릴 단량체와의 공중합을 통한 LCST 조절 용이	생체적합성, 후중합개질을 통한 작용기 제어 플랫폼	생체적합성, 결정성, 가수분해를 통한 개질 가능성
대표적 활용사례	온도감응성 마이크로젤, ¹ 체내주사형 하이드로젤 ³	조직공학용 하이드로젤, ⁴ 가수분해에 의한 서방형 약물전달체 ⁵	약물전달 마이셀 ⁶ 및 다공성 미세입자 ⁷

고분자로 들 수 있는 poly(*N*-alkyl acrylamide) (PAAm), poly(alkyl glycidyl ether) (PAGE), poly(2-alkyl-2-oxazoline) (PAOx)를 표 1에서 나타내었다. 이들이 높은 온도에서 상대적으로 강화된 소수성을 갖는 이유는 이들의 수용해가 엔트로피적으로 불리하기 때문이며, 이 현상은 비극성 원자단에 인접한 물 분자들이 hydration cage를 형성함에 따라 엔트로피가 감소하는 이른바 “cage effect”를 통해 이해되고 있다.⁸ 이들은 공통적으로 친수성과 소수성 사이의 균형을 통해 LCST가 결정되므로 작용기 간의 비율 및 화학구조 조절을 통해 LCST를 조절할 수 있다. 이러한 특성을 이용하여 온도 반응성 생체적합성 소재, 약물 전달 시스템, 조직 공학 그리고 스마트 고분자 응용 분야에서 활발히 연구되고 있다(실험적으로 흔히 보고되는 상분리온도는 고분자 수용액의 농도에 따라 달라질 수 있으므로 엄밀하게는 임계점인 LCST와 다른 것이지만, 본 소고에서는 편의상 상분리온도와 LCST를 혼용한다).

2.1 Poly(*N*-alkyl acrylamide)

PAAm 계열 고분자는 결사슬에 친수성 상호작용이 가능한 아마이드기와 소수성 알킬기가 존재하며, 주사슬은 탄소-탄소 결합으로 이루어져 효소나 생체 내 환경에서 분해되지 않는 특징을 가진다. 또한, 아마이드기 간 수소결합과 아마이드-물 수소결합이 경쟁 관계에 있기에, LCST 미만에서는 잘 수소화되지만 LCST 이상에서는 탈수화 작용에 따라 아마이드기 간 수소결합이 활성화되어 온도 의존성 coil-globule 전이를 보인다.⁹

통상 10 kDa 이하의 저분자량 범위에서는 분자량에 따라 LCST가 달라질 수 있기 때문에,¹⁰ 분자량 분포가 넓은 경우 뚜렷한 전이를 확인하기 어렵다. 따라서 LCST 활용 면에서

분자량이 균일한 PAAm을 사용하는 것이 유리하여, PAAm의 온도감응성을 이용한 연구들에서는 대체로 자유라디칼 중합보다는 reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT)와 atom transfer radical polymerization(ATRP) 등의 리빙중합 혹은 음이온중합을 통해 PAAm을 합성한다. 일례로 RAFT 중합에서는 chain transfer agent를 이용하여 불활성화된 라디칼을 갖는 잠재사슬(dormant chain)을 형성해주어 라디칼 종결 반응을 효과적으로 억제할 수 있다. RAFT 중합은 수분에 민감하지 않다는 장점이 있으나, 활성화 라디칼과 산소가 반응하게 되면 때때로 라디칼이 생성되어 사슬 성장이 종결되기 때문에 반응 전 산소 제거 과정이 필수적이다.

이렇게 합성된 PAAm는 알킬기가 길수록 LCST가 낮아지는 특성을 보인다. 예컨대 poly(*N*-ethyl acrylamide)의 LCST는 82 °C이나 poly(*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAm)에서는 32 °C이며 poly(*N*-*tert*-butyl acrylamide)는 0 °C 미만으로 내려간다.¹³ 또한 같은 탄소 개수를 지니는 poly(*N*-*n*-propyl acrylamide)와 PNIPAm을 비교하면 전자가 22 °C로 더 낮은 LCST를 지닌다. 이러한 점은 알킬기가 입체효과로 인해 아마이드기 간 수소결합을 방해하는 경우 LCST가 증가할 수 있음을 보여준다.

다양한 PAAm계 LCST 고분자 중에서도 PNIPAm은 단연 가장 널리 쓰이는 물질이다. PNIPAm의 LCST는 32 °C로 체온보다 조금 낮아서, 상온에서는 용액 상태로 존재하다가 LCST를 넘으면 사슬 간 자기 응집이 일어나게 된다. 또한 다른 아크릴계 고분자와 공중합을 통해 PNIPAm의 LCST를 미세조절할 수 있다.¹⁴ 이를 이용해 PNIPAm을 poly(ethylene oxide)(PEO) 등의 친수성 블록과 연결한 이종블록공중합체를 만들면, PNIPAm 사슬이 LCST 이상에서 마이셀로 자가회합

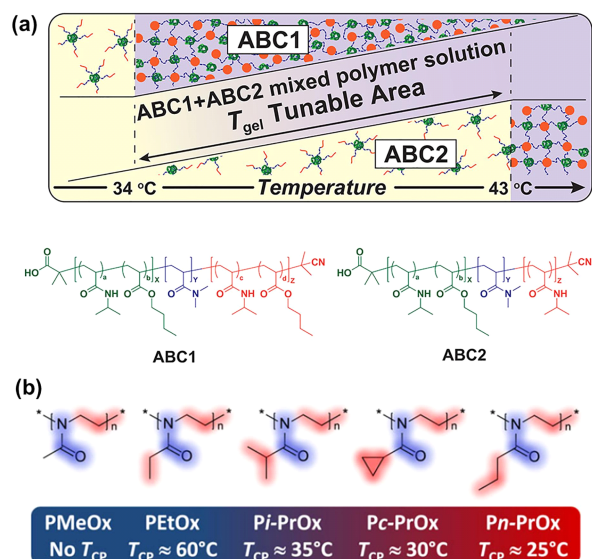


그림 1. (a) PNIPAm을 포함하는 온도감응성 ABC 블록공중합체의 sol-gel 전이온도 조절 사례.¹¹ (b) Poly(2-alkyl-2-oxazoline)의 결사슬 구조에 따른 LCST 변화.¹²

(self-association)하여 물리적 가교를 형성하게 된다. 즉, LCST가 졸-겔(sol-gel) 전이를 일으키는 온도감응성 하이드로겔이 탄생한다(그림 1a).¹¹ 다른 사례에서는 PNIPAm을 말단 블록으로 삼아 가수분해가 가능한 중간 블록과 연결한 삼중 블록공중합체 구조를 연조직에 주입하면 in vivo에서 생체 적합성과 안정성을 지닌 겔을 형성할 수 있음을 확인하였다.³

한편, 대부분의 수용성 고분자는 물과 유기용매의 혼합물에서 용해도가 증가하지만, PNIPAm은 물-에탄올 등 혼합 용매에서 용해도가 감소한다는 독특한 거동을 보인다. 이는 물과 공존하는 용매가 고분자 주변의 수화층 구조를 불안정하게 만들어 응집을 일으키는 co-nonsolvency 현상으로, PNIPAm의 온도감응성이 수화층의 안정성과 밀접하게 연관되어 있음을 보여준다.¹⁵

2.2 Poly(alkyl glycidyl ether)

Aliphatic polyether는 주사슬에 위치한 산소 원자가 수화를 촉진하여 탄화수소 주사슬을 갖는 고분자에 비해 친수성이 높다. 또한 비이온계 polyether는 체내물질과의 상호작용이 적으며 활성산소에 의한 분해가 일어날 수 있으므로 생체적합성이 높은 소재이다. 대표적인 친수성 polyether인 PEO는 LCST가 100 °C로 상압 조건에서 언제나 물에 용해되며, PEO에 메틸기 결사슬이 첨가된 poly(propylene oxide)(PPO)는 그보다 낮은 10 °C를 보인다.¹⁶ 한편, PAGE는 결사슬에도 ether기를 포함하므로 기본적으로 친수성이 있으며, 이에 연결된 알킬기의 길이에 따라 친수성-소수성 상호작용의 균형이 미세 조절되므로 LCST를 용도에 맞춰 적절히 바꿀 수 있다.¹⁷

PAGE는 단량체의 에폭시기를 음이온 개환중합(anionic ring-opening polymerization, AROP)하여 합성한다. AROP는 리빙중합이므로 분자량과 분산도 제어가 뛰어나며, 이를 활성화하기 위한 촉매로는 일반적으로 강염기성을 띠는 triazabicyclodecene 등의 organobase나 P₄-t-Bu 등의 phosphazene base를 이용한다.¹⁸ 또한, allyl glycidyl ether를 단량체로 도입하여 결사슬에 이중결합을 도입한 poly(allyl glycidyl ether)의 경우 vinyl기와 thiol기 간의 click reaction을 이용한 후중합개질(post-polymerization modification)을 통해 다양한 작용기로 치환할 수 있기 때문에 유용한 모듈형 소재로 쓰일 수 있다.¹⁹

PAGE는 PAAm과 마찬가지로 결사슬의 탄소 수가 증가할수록 고분자의 소수성이 커져 LCST가 낮아지는 거동을 보인다. poly(methyl glycidyl ether)는 LCST가 66 °C이지만 poly(ethyl glycidyl ether)(PEGE)는 10 °C이며 poly(isopropyl glycidyl ether)는 LCST를 관찰할 수 없다.¹⁸ 이러한 PEGE를 PEO와 결합한 ABA 공중합체 PEGE-PEO-PEGE의 경우, 친수성 PEO에 의해 저온에서는 단순용액 상태로 존재하지만 상전이온도 이상에서는 PEGE가 탈수화되며 자가회합으로 flower-like micelle을 형성한다. 이 때 고분자의 농도가 높아질수록 마이셀 간 거리가 가까워져 PEO로 연결될 가능성이 높아지고, 따라서 마이셀 네트워크로 발전하게 된다. 이렇게 형성된 하이드로겔은 냉각시 액체로 돌아가는 열가역성을 보인다.¹⁷

PAGE 계열 하이드로겔은 온도감응성, 생체 적합성, 전단박화(shear thinning) 특성을 갖고 있어 조직공학용 3D 바이오프린팅 잉크 또는 주입형 하이드로겔로 활용 가능하다.⁴ 특히, 분해성과 pH 반응성 조절 등이 가능한 다양한 알킬기를 도입해 기능성 고분자로 확장될 수 있다. 일례로, 말단 블록에 아세탈 결사슬을 도입한 ABA형 PAGE 블록공중합체는 산성 조건에서 아세탈 결사슬의 가수분해로 소수성이 감소하며, 결사슬 구조에 따라 분해 속도와 LCST 및 점탄성 변화를 조절하였다(그림 2).⁵

2.3 Poly(2-alkyl-2-oxazoline)

PAOx계 고분자는 주사슬의 질소 원자와 결사슬이 아미이드 결합으로 연결된 구조를 지닌다. 따라서 분자 내 아미이드 그룹으로 인한 극성과 결사슬의 알킬기 간 비극성 상호작용이 공존한다. 결사슬의 화학적 구조는 유리전이온도, 녹는점, 용해도, LCST 등 주요 물성을 결정짓는 주요한 인자로 작용하며, 특히 결사슬의 소수성이 커질수록 LCST는 감소한다. 또한, 앞서 살펴본 PAAm이나 PAGE는 대개 atactic 구조로 인해 비정질이지만 이와 달리 PAOx는 독특하게도 아미이드기의 평면 구조로 인해 tacticity가 항상 일정하여 결정성을 가질 수 있다. 이러한 PAOx의 결정화는 LCST와

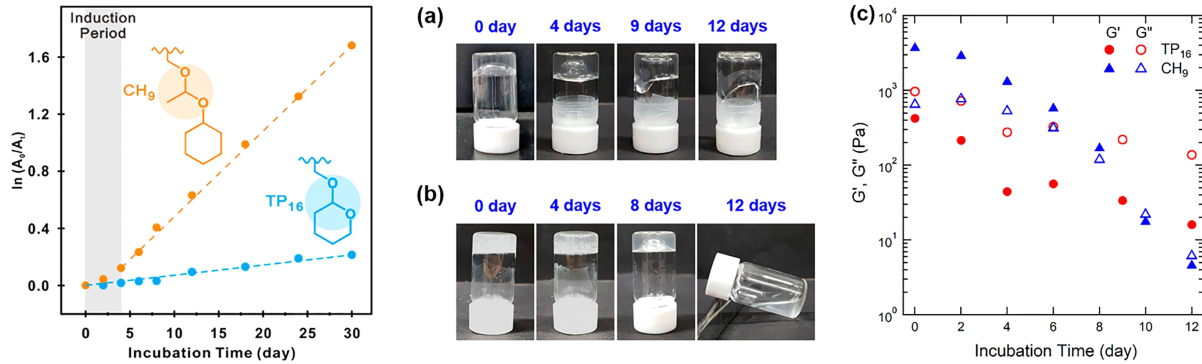


그림 2. Poly(alkyl glycidyl ether) 기반 온도감응성 ABA 블록공중합체의 가수분해를 통한 하이드로겔 물성 변화. 배양시간에 따라 아세탈기의 가수분해로 인해 말단블록의 소수성이 감소하여 졸-겔 전이가 일어난다.⁵

연관되어 온도감응성 소재의 중요한 작용원리로 쓰일 수 있다.

PAOx는 주로 양이온 개환중합(cationic ring-opening polymerization, CROP)을 통해 합성된다. 일반적으로 친전자성 개시제인 methyl *p*-tosylate, methyl triflate 등을 이용하여 oxazoline 단량체의 질소 전자쌍을 활성화함으로써 중합이 개시된다. 이후 생성된 양이온성 oxazolinium 중간체가 또 다른 단량체를 공격하여 고리를 개환하고 아마이드 결합이 형성되며 사슬이 성장한다.¹² CROP 반응은 리빙중합으로 분자량 제어가 용이한 장점이 있으며, 최종적으로 친핵성(nucleophilic) 종결제가 말단의 5-position을 공격하면 반응이 종결된다. 다만, 친핵성이 약한 종결제는 2-position에 반응하여 비정형적인 종결이 발생할 수 있다. 또, 10 kDa 이상의 고분자량 합성에서는 사슬교환(chain transfer) 반응이 빈번하여 분자량 분포가 넓어지는 경향이 있어 저분자량 영역에서 합성이 주로 이뤄진다.²⁰

대표적인 PAOx 고분자는 알킬기 탄소 개수에 따라 poly(methyl-2-oxazoline)(LCST > 100 °C), poly(ethyl-2-oxazoline)(60 °C), poly(*n*-propyl-2-oxazoline)(25 °C) 순으로 LCST가 감소한다(그림 1b). 한편 poly(2-isopropyl-2-oxazoline)(PiPOx)의 LCST는 체온과 비슷한 35 °C이며, 앞서 열거한 PAOx들에 비해 높은 결정성을 갖는다. PiPOx의 결정화는 벌크 상태뿐 아니라 물, acetonitrile, dimethyl sulfoxide 등 여러 용매에서 일어날 수 있음이 보고되었다.²¹ 특히, PiPOx 수용액을 LCST 이상으로 가열하면 탈수화 및 사슬 재배열이 일어나면서 시간이 지남에 따라 비가역적인 결정화 및 침전을 유도할 수 있다. 이러한 성질에 착안하여 PiPOx를 다른 PAOx 계열 고분자와 공중합하여 LCST와 결정성을 함께 제어하는 연구가 진행되었다.^{20,22}

또한, 친수성 PAOx 블록과 방향족 결사슬을 갖는 소수성 PAOx 블록을 조합한 양친매성 블록공중합체(amphiphilic block copolymer)는 마이셀 및 리포솜 기반 약물전달체 설계에 활용되고 있다.⁶ 앞서 언급한 PiPOx에 기반한 블록공중합체는 LCST 이상에서 결정화 유도 자기조립(crystallization-

driven self-assembly, CDSA)를 통해 마이셀 및 섬유형 구조를 형성할 수 있어, 열가역적 자기조립 플랫폼으로 주목받고 있다.²³ 나아가 PAOx의 아마이드기를 가수분해하면 양이온성 고분자인 polyethylenimine로 전환이 가능하며, 이 점을 응용한 핵산전달용 미세입자 연구 사례도 보고된 바 있다.⁷

3. 결론

LCST 거동을 나타내는 고분자는 온도에 따라 가역적인 상전이를 보이는 기능성 고분자로, 이를 적용한 소재는 온도 변화로 그 구조적 및 물리적 특성(자가회합, 겔화 등)이 조절된다는 점에서 주목받고 있다. 특히 LCST는 결사슬의 종류, 공중합과 같은 방법들을 통해 조절할 수 있다. 이를 통해 생체 환경에서 요구되는 특정 온도 영역에 반응하도록 설계할 수 있으며, 약물 전달 시스템, 조직공학용 하이드로겔, 3D 바이오프린팅 잉크 등 다양한 생체고분자 관련 분야에서 이용되고 있다. 더 나아가 최근에는 온도뿐만 아니라 pH, 이온세기 등 복합적인 자극에 응답하는 다중자극 감응성 고분자에 대한 연구도 이뤄지고 있다. 이러한 다기능성 설계는 고분자 소재의 응용 범위를 확장시켜 향후 스마트 바이오소재 및 정밀 기능성 고분자 연구에서 활용될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. M. Rey, M. A. Fernandez-Rodriguez, M. Karg, L. Isa, and N. Vogel, *Acc. Chem. Res.*, **53**, 414 (2020).
2. M. Sahn, T. Yildirim, M. Dirauf, C. Weber, P. Sungur, S. Hoepfner, and U. S. Schubert, *Macromolecules*, **49**, 7257 (2016).
3. M. K. Gupta, J. R. Martin, B. R. Dollinger, M. E. Hattaway, and C. L. Duvall, *Adv. Funct. Mater.*, **27**, (2017).
4. M. S. Zhang, A. Vora, W. Han, R. J. Wojtecki, H. Maune, A. B. A. Le, L. E. Thompson, G. M. McClelland, F. Ribet, A. C.

- Engler, and A. Nelson, *Macromolecules*, **48**, 6482 (2015).
5. J. Baek, S. Kim, I. Son, S. H. Choi, and B. S. Kim, *ACS Macro Lett.*, **10**, 1080 (2021).
6. R. Luxenhofer, A. Schulz, C. Roques, S. Li, T. K. Bronich, E. V. Batrakova, R. Jordan, and A. V. Kabanov, *Biomaterials*, **31**, 4972 (2010).
7. N. Toncheva-Moncheva, E. Veleva-Kostadinova, C. Tsvetanov, D. Momekova, and S. Rangelov, *Polymer*, **111**, 156 (2017).
8. E. E. Meyer, K. J. Rosenberg, and J. Israelachvili, *Proc. Natl Acad. Sci.*, **103**, 15739 (2006).
9. Y. Ono and T. Shikata, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10030 (2006).
10. N. S. Jeong, M. Hasan, D. J. Phillips, Y. Saaka, R. K. O' Reilly, and M. I. Gibson, *Polym. Chem.*, **3**, 794 (2012).
11. M. Onoda, T. Ueki, R. Tamate, A. M. Akimoto, C. C. Hall, T. P. Lodge, and R. Yoshida, *ACS Macro Lett.*, **7**, 950 (2018).
12. M. Glassner, M. Vergaelen, and R. Hoogenboom, *Polym. Int.*, **67**, 32 (2018).
13. H. Y. Liu and X. X. Zhu, *Polymer*, **40**, 6985 (1999).
14. X. Yin, A. S. Hoffman, and P. S. Stayton, *Biomacromolecules*, **7**, 1381 (2006).
15. M. J. A. Hore, B. Hammouda, Y. Li, and H. Cheng, *Macromolecules*, **46**, 7894 (2013).
16. S. Z. Moghaddam and E. Thormann, *J. Colloid Interface Sci.*, **465**, 67 (2016).
17. H. Jung, S. E. Gang, J. M. Kim, T. Y. Heo, S. Lee, E. Shin, B. S. Kim, and S. H. Choi, *Macromolecules*, **53**, 10339 (2020).
18. T. Isono, K. Miyachi, Y. Satoh, S. Sato, T. Kakuchi, and T. Satoh, *Polym. Chem.*, **8**, 5698 (2017).
19. S. Kim, J. M. Kim, K. Wood, and S. H. Choi, *Soft Matter*, **18**, 4146 (2022).
20. J.-S. Park and K. Kataoka, *Macromolecules*, **39**, 6622 (2006).
21. N. Oleszko, A. Utrata-Wesołek, W. Wałach, M. Libera, A. Hercog, U. Szeluga, M. Domański, B. Trzebicka, and A. Dworak, *Macromolecules*, **48**, 1852 (2015).
22. W. Wałach, A. Klama-Baryła, A. Sitkowska, A. Kowalczyk, and N. Oleszko-Torbus, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 2221 (2021).
23. N. Oleszko-Torbus, A. Utrata-Wesołek, M. Bochenek, D. Lipowska-Kur, A. Dworak, and W. Wałach, *Polym. Chem.*, **11**, 15 (2020).