

생체모방계에 의한 시클로헥산 산화반응에서 리간드의 영향

김 성 보

한국화학연구원 화학기술부 환경자원기술연구팀
305-600 대전시 유성구 장동 100
(2004년 5월 25일 접수, 2004년 12월 10일 채택)

Influence of Ligand on Oxidation of Cyclohexane in the Biomimetic System

Seong-Bo Kim

Korea Research Institute of Chemical Technology, 100, Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea
(Received 25 May 2004; accepted 10 December 2004)

요 약

GoAgg 생체모방계 산화반응시스템을 이용하여 상온, 상압에서 시클로헥산을 산화 반응하여 시클로헥산올과 시클로헥산온 제조를 위한 연구를 수행하였다. 반응속도론적 연구를 수행하였으며 리간드로 카르복실기를 포함하는 picolinic acid를 사용한 경우 철 촉매만 사용한 경우에 비해 15배 이상의 활성이 증가하였다. 특히 피리딘환이나 이미다졸환에 ortho 위치에 카르복실기를 포함한 경우 meta, para 위치보다 반응성이 크게 증가하였다. 이 결과로부터 새로운 매커니즘을 제안하였다.

Abstract – The effects of ligands on reactivity under GoAgg oxidation system have been studied. Picolinic acid containing carboxylic acid showed the most excellent activity among various ligands. Also, Picolinic acid of ortho position carboxylic group in pyridine ring largely increased reaction rates in the GoAgg oxidation systems. From these results, we proposed the new mechanism on the GoAgg oxidation using ligands having carboxylic group at ortho position.

Key words: Biomimetic System, Oxidation, Cyclohexane, GoAgg Reaction, Picolinic Acid

1. 서 론

화학공업계에서 탄화수소의 선택적 산화법은 중간체의 제조를 위하여 그간 수많은 촉매와 공정들이 개발되어왔으나 지금까지 공업화되어있는 산화공정들은 대부분이 고온 및 고압공정이다. 그러나 최근들어 석유자원고갈의 문제의 제기과 더불어 더욱 더 선택적이고 에너지절약형 산화공정의 개발에 대한 관심이 점차 높아지고 있다. 특히, 상온 상압의 온화한 조건에서 입체선택성이 높게 산화시킬 수 있는 생체효소, 즉 모노옥시게나아제(monooxygenase)가 발견된 이후로 이를 모방하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다[1-3].

모노옥시게나아제는 현재까지의 인공계에서는 매우 어려운 알칸류의 탄화수소의 탄소-수소 결합을 선택적으로 활성화하여 단원자의 산소를 부가시킬 수 있다는 점에서 관심을 끌고 있다. Cytochrome P-450은 헴단백질의 일종으로써 모노옥시게나아제에 속하는 효소이며 히드록시화반응, 에폭시화반응, 과산화반응, 탈아민의 반응, 탈황화반응, N-산화반응, 술폭시화반응에 이르는 광범위에 걸치는 다양한 반응이 일어난다. 이러한 효소를 직접 반응에 사용할 때 효소의 강한 반응성 때문에 부반응이 쉽게 발생하므로 Groves 등[4]은 생

체모방계 촉매를 개발하여 iodobenzene류를 산화제로, 촉매로는 철을 함유하는 폴피린을 사용한 시스템을 개발하였다. Cytochrome p-450과 폴피린계를 이용하는 경우에 탄화수소의 산화반응기술로 실용화하기 어려우므로 이를 개선한 생체모방산화반응시스템이 개발되었다. 이러한 생체반응을 모방하는 모델계는 금속 폴피린을 모방하여 금속이온이외에 환원제(전자원), 양성자원(H⁺), 산소와 용매가 필요하다[5-6].

본 연구에서는 앞에서 언급된 여러 종류의 Cp-450 model system 중 Barton 등[7-8]이 제안한 Gif system을 사용하였다. Gif system은 양성자, 환원제, 산화제 그리고 용매가 필요하며 산소를 사용한다. 또한, 산화제로는 과산화수소를 사용한 GoAgg system을 개발하였으며 이러한 반응계의 특징은 폴피린계에서 주생성물로 알코올이 생성되는데 비해 케톤이 생성되는 점이다.

본 연구에서는 GoAgg 산화반응계를 이용하여 현재 공업적으로 이용되고 있는 고압, 고온의 산화반응을 생체와 같이 상온, 상압의 온화한 조건에서 산화반응을 하여 환형화합물의 간단한 모델인 시클로헥산으로부터 카프로락탐의 원료로 사용되는 시클로헥산올 및 시클로헥산온으로의 반응연구를 시도하였다. 반응성을 향상시키기 위해 조촉매로 리간드를 사용하여 리간드의 영향이 검토되었으며 반응에 참여하는 여러 요인의 반응에 미치는 영향을 알기 위해 반응

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: sbkim@kriect.re.kr

속도론적 연구가 수행되었다. 특히 리간드가 반응에 미치는 영향 및 반응속도론적 연구를 통해 시클로헥산으로부터 시클로헥산올 및 시클로헥산온 생성의 반응 경로를 제안하였다.

2. 실험

GoAgg 반응조건에서 시클로헥산의 산화반응은 회분식 반응기에서 수행하였다. 본 연구에서는 Barton 등[7]이 사용한 분석방법을 사용하였으며 반응혼합물은 FID가 부착된 Shimadzu model 14A를 사용하였으며 표준분석시료로는 diisopropylbenzene을 사용하였다.

2-1. 실험방법

시클로헥산, 피리딘, 초산과 철 촉매를 125 ml 삼각플라스크에 주입한 후 반응혼합물을 저어주면서 산화제로 30% 과산화수소 2 ml를 주입하였다. 반응은 과산화수소 주입과 함께 시작되었으며 16시간 동안 공기 존재하에서 저어주었다.

2-2. 반응물의 분석

반응물의 반응 정도를 알기 위해 2 ml의 반응물을 채취한 후 25% H₂SO₄ 수용액을 서서히 적하하였다. 혼합된 반응물을 2 ml의 에틸에테르 용액으로 3회 추출한 후 산성을 띠는 에틸에테르 용액을 10 ml의 5%(w/v)NaHCO₃ 용액으로 중화한 후 식염수로 세척한 후 MgSO₄ 사용하여 수분을 제거하였다. 얻어진 에틸에테르를 가스크로마토그래피를 사용하여 성분들을 정량분석하였다. 또한, 반응중에 사용된 과산화수소의 양은 요오드 적정법에 의해 측정되었다.

3. 결과 및 고찰

3-1. 금속성분의 영향

Cp-450 생체모방계를 이용한 반응 매커니즘의 연구가 이루어지고 있으며 가장 중요한 관심사는 산소 종의 생성에 관한 연구이며 많은 연구자의 연구 결과 옥소메탈 M=O가 반응중에 중간체로 존재함이 증명되었다. 본 연구에서는 활성종 생성에 중요한 촉매의 영향이 검토되었다. 금속 촉매로부터 생성되는 중간체인 활성종인 옥소메탈 M=O의 안정도와 반응성은 탄화수소의 반응성과 알코올 및 케톤의 생성비에 매우 큰 영향을 준다. 생체계에서 발견되는 cytochrome p-450 효소의 활성점은 Fe, Mn 등 여러 종류의 금속이온으로 되어있으며 본 연구에서는 시클로헥산의 GoAgg 반응에서 금속성분을 변화하며 실험을 하여 Table 1과 같은 결과를 얻었다.

Table 1에서 보는 바와 같이 폴피린의 경우와 같이 철화합물이 가장 좋은 활성을 보였다. 이러한 결과는 반응중에 생성되는 oxo metal의 반응성과 일치하였다[9-10].

Table 1. Effect on various catalysts in the GoAgg reaction of cyclohexane

Catalyst	Conversion (%)	Selectivity to ketone (%)
FeCl ₂	9.2	90
Cu(OAc) ₂	3.6	41.5
NiCO ₃	No. Rx.	
Co(OAc) ₂	No. Rx.	

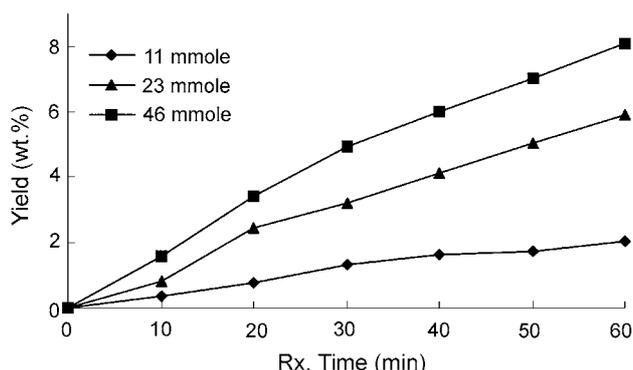


Fig. 1. Effect of Fe concentration in the GoAgg reaction of cyclohexane.

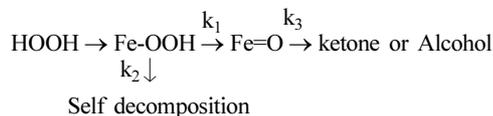
3-2. 리간드의 영향

Mansuy 등[11]은 Fe(TDCPP)Cl 폴피린을 촉매로 사용하고 과산화수소를 산화제로 사용한 시클로헥산의 산화반응에서 imidazole을 사용하면 폴피린과 과산화수소의 O-O 결합을 쉽게 끊어주어 imidazole-Mn-oxo 중간체를 이루어 반응을 빠르게 할 뿐만 아니라 포화 탄소의 산화반응에서 염기성 촉매로 작용하여 Mn(III)로부터 Mn^{IV}=O 생성을 촉진하는 imidazole의 리간드의 역할을 설명하였다. 본 연구에서는 GoAgg 반응계에 적합한 여러 종류의 리간드에 대한 반응성을 비교하기 위하여 반응속도론적 연구를 수행하였다.

GoAgg 반응은 앞 절의 실험에서 언급한 바와 같이 촉매인 FeCl₃, 산화제인 H₂O₂, 양성자공급원인 acetic acid 등의 여러 요인에 의해 영향을 받는다. GoAgg 산화반응에서 반응에 영향을 주는 여러 변수 중 철 농도와 과산화수소 농도의 영향을 검토하였다. 철 촉매의 농도의 증가와 함께 반응속도는 증가하였으나 큰 차이는 보이지 않았다.

또한, 산화제인 과산화수소의 영향을 검토한 결과 Table 2에서 보는 바와 같이 6%의 과산화수소 농도까지는 일정한 반응시간 내에서는 영향을 받지 않았다. 이러한 결과는 반응에서 반응속도를 결정해주는 반응중간체의 존재를 암시해준다.

반응에서 반응의 수율과 반응속도는 산화제로 사용하는 과산화수소의 영향을 받는다. 반응에서 과산화수소의 소모는 아래와 같이 두 가지로 나눌 수 있다. 한가지는 반응에 참여하는 과정(k₁)이며 다른 한과정(k₂)은 철 촉매에 의해 펜톤형태로 분해되어 반응에 참여하지 못하는 경우이다.



산화반응에서 반응의 수율은 반응속도상수인 k₁과 k₂ 값에 의존한다. 반응의 수율과 반응속도를 증가하기 위해서는 과산화수소가 반응에 참여하는 과정의 반응속도상수인 k₁과 k₃가 증가하여야

Table 2. Effect of peroxide concentration in the GoAgg reaction

Peroxide concentration (%)	Conversion (wt.%)
30	12
15	11.5
6	10.4
3	3.2

Table 3. Conversion and ratio of ketone to alcohol for various ligands in the GoAgg reaction

Ligand	Rx. constant (hr ⁻¹)
Without	0.044
Imidazole	0.0042
4-Imidazole carboxylic acid	0.78
Picolinic acid	1.14

Table 4. Conversion and ratio of ketone to alcohol for imidazole derivatives in the GoAgg reaction^a

Ligand	Yield(mole%)			Ketone/ Alcohol
	Alcohol	Ketone	Total	
Without	0.4	8.1	8.2	18.9
Imidazole	0.4	7.8	8.2	19.5
4-Imidazole carboxylic acid	0.5	9.2	9.8	17.5
Picolinic acid	0.6	7.7	8.3	12.0

한다. 철 촉매존재하에서 picolinic acid를 리간드로 사용하면 과산화수소의 분해 및 알코올과 케톤의 생성은 크게 증가한다. 이러한 결과로부터 반응속도 결정단계는 중간체 Fe-OOH로부터 Fe=O로 생성되는 속도상수 k_1 값이 전체 반응속도를 결정하게된다. 그러므로 아래와 같은 단순화된 반응속론적 모델을 제시할 수 있다. 반응에서 반응중간체인 Fe-OOH가 일정하게 존재한다면 반응속도식은 아래 식과 같이 일차식을 만족한다.



$$-r_A = k[\text{Cyclohexane}]$$

$$-\ln C_A/C_{A0} = kt : 1\text{st order reaction}$$

조촉매로 여러 종류의 리간드를 사용한 시크로헥산 산화반응에 일차식에 대입하여 얻은 반응속도 상수는 Table 3과 같았다. 조촉매에 대해 얻어진 반응속도상수값은 과산화수소의 분해속도와 같은 경향을 보였다. Table 3에서 보는 바와 같이 imidazole은 리간드를 사용하지 않은 무촉매에 비해 반응속도를 10배 이하로 저하시켰다. 반면에 imidazole 환에 카르복실기가 있는 경우에는 반응속도가 무촉매에 비해 15배 증가하였다. 이러한 결과는 촉매로 폴피린을 사용하는 경우와는 상반된 결과를 보였다.

반면에 반응으로부터 생성되는 수율과 케톤의 생성은 Table 4와 같이 거의 같은 값을 보였다. 이러한 결과는 촉매와 리간드는 반응속도에 영향을 주며 알코올과 케톤의 생성은 메탈의 영향을 크게 받음을 알수있다.

3-3. 카르복실기의 영향

앞에서 보는 바와 같이 imidazole과 카르복실기가 부가된 imidazole

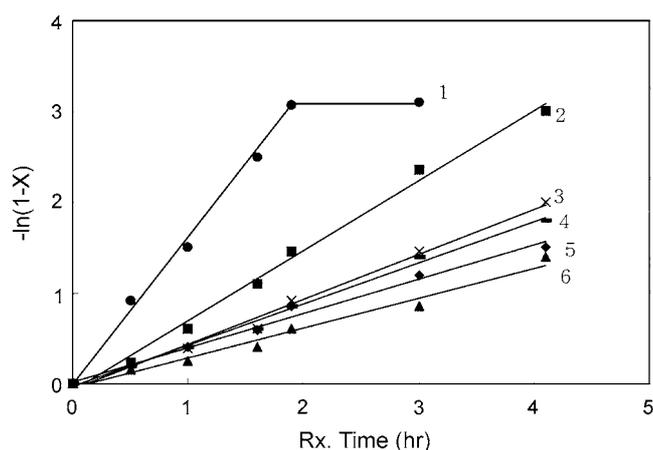


Fig. 2. Test of first order equation for various ligands in the GoAgg-II reaction of cyclohexane (1: Picolinic acid, 2: Imidazole carboxylic acid, 3: Isonicotinic acid 4: Without, 5: Ethyl picolinate, 6: Nicotinic acid).

carboxylic acid와의 반응은 매우 큰 차이를 보였다. 이 결과는 카르복실기의 영향을 크게 받음을 언급해주므로 이유를 규명하기 위하여 여러 종류의 picolinic acid 유도체를 사용하여 실험을 한 결과 Table 5에서 보는 바와 같이 반응 수율은 큰 차이를 보이지 않았다.

그러나 반응성은 Fig. 2와 같이 피리딘환에 카르복실산의 위치에 따라 많은 차이를 보였으며 특히 피리딘환에 ortho 위치에 카르복실산을 함유한 리간드의 촉매가 가장 좋은 활성을 보여주었다. 그러나 meta 위치와 para 위치에 카르복실산을 함유한 nicotinic acid와 isonicotinic acid는 매우 낮은 값을 보였다.

특히 카르복실산이 에틸기로 치환된 ethyl picolinate는 낮은 활성을 보였다. 이 결과들은 반응속도는 피리딘환에 카르복실산의 위치에 크게 영향 받음을 보여준다. 즉 피리딘에 카르복실기를 갖는 리간드는 촉매로서 활성을 보여주며 카르복실기를 갖지 않는 리간드는 조촉매로서의 활성을 나타내지 못했다.

이 결과로부터 Fig. 3과 같이 GoAgg 반응에서 조촉매로서의 picolinic acid의 역할을 포함하는 메커니즘을 제안하였다. 산화반응에서 첫 단계로 FeCl₃ 촉매에 과산화수소의 친핵반응이 이루어지며 picolinic acid가 chelate를 이루며 intramolecular dehydration에 의해 속도 결정단계인 oxo-metal의 생성을 도와준다. 그러나 meta 위치와 para 위치에 카르복실기를 갖는 nicotinic acid와 isonicotinic acid는 intramolecular dehydration이 어려우므로 촉매의 역할을 하지 못한다. 그러므로 picolinic acid와 같은 ortho 위치에 카르복실기를 갖는 리간드가 GoAgg 반응에서 Fe^{IV}=O 종의 생성 반응성을 크게 증가시킨다.

Table 5. Conversion and ratio of ketone to alcohol for various ligands containing carboxylic acid in the GoAgg reaction^a

Ligand	Yield (mole%)			Ketone/Alcohol	Rx. constant (hr ⁻¹)
	Alcohol	Ketone	Total		
4-Imidazole carboxylic acid	0.5	9.2	9.8	17.5	0.78
4,5-Imidazole di-carboxylic acid	1.2	9.5	10.7	7.9	0.95
4,5-Imidazole thio-dicarboxylic acid	0.8	4.4	5.2	5.6	0.98
Iminodiacetic acid	0.3	7.9	8.2	23.9	0.74
Pyrrrol-2-carboxylic acid	0.8	9.0	9.8	11.3	0.65
Picolinic acid	0.6	7.7	8.3	12.0	1.14

참고문헌

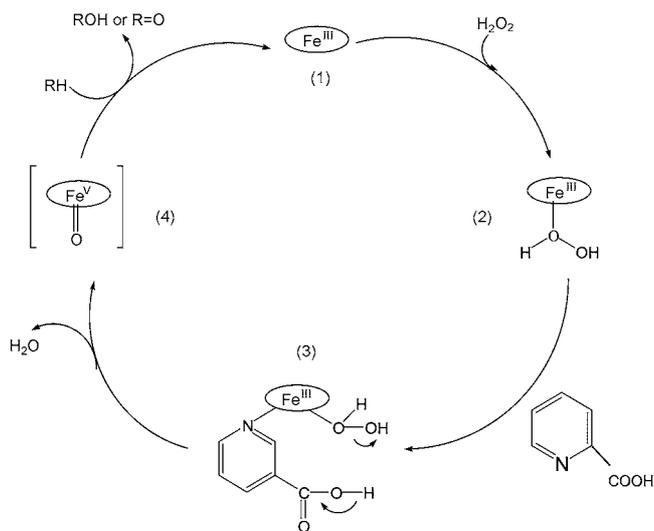


Fig. 3. Proposed mechanism on the effect of picolinic acid in GoAgg oxidation.

4. 결 론

GoAgg 생체모방계 산화반응시스템을 이용하여 상온, 상압에서 시클로헥산을 산화반응하여 시클로헥산올과 시클로헥산온 제조를 위한 연구를 수행하였다. 철 촉매가 가장 우수하였으며 폴피린의 생체모방계에서 좋은 활성을 보인 imidazole은 GoAgg 반응에서는 낮은 활성을 보였다. 반면에 imidazole 환에 카르복실기를 갖는 리간드는 리간드가 없는 경우에 비해 15배의 반응속도 증가를 보여주었다.

특히, 카르복실기를 포함하는 리간드들은 피리딘환의 *ortho* 위치에 카르복실기를 갖는 picolinic acid는 반응속도를 크게 증가시켰다. 그러나 *meta* 위치와 *para* 위치에 카르복실기를 갖는 nicotinic acid와 isonicotinic acid는 촉매의 활성을 나타내지 못했다. 이 결과로부터 카르복실산의 역할이 포함된 metal complex 중간체를 함유한 새로운 매커니즘을 제안하였다.

1. Traylor, T. G. and Xu, F., "Model Reactions Related to Cytochrome P-450," *J. Am. Chem. Soc.* **109**(9), 2770-2774(1987).
2. Sugimoto, H., Tung, H. C. and Sawyer, D. T., "Formation, Characterization and Reactivity of Oxene Adduct of [Tetrakis (2,6-dichlorophenyl) Porphinato]iron(III) Perchlorate in Acetonitrile," *J. Am. Chem. Soc.*, **110**(8), 2465-2470(1988).
3. Archakov, A. I. and Bachmanopva, G. I., *Cytochrome P-450 and Active Oxygen*, Taylor & Francis, London(1990).
4. Groves, J. T., Nemo, T. E. and Meyers, R. S., "Hydroxylation and Epoxidation Catalyzed by Iron Porphine Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, **101**(4), 1032-1033(1979).
5. Barton, D. H. R., Biviere, S. D., Chavasiri, W., Cshai, E. and Doller, D., "The Functionalization of Saturated Hydrocarbons," *J. Am. Chem. Soc.*, **114**(6), 2147-2156(1992).
6. Collman, J. P., Brauman, J. I., Meunier, B., Hayashi, T., Kodadek, T. and Raybuck, S. A., "Epoxidation of Olefins by Cytochrome P-450 Model Compounds," *J. Am. Chem. Soc.*, **107**(7), 2000-2005(1985).
7. Barton, D. H. R., Gastiger, M. J., Motherwell, W. B., "A New Procedure for the Oxidation of Saturated Hydrocarbons," *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **41**, 41-43(1983).
8. Barton, D. H. R., Lee, K. W., Mehl, W., Ozbalik, N. and Zhang, L., "Functionalization of Saturated Hydrocarbons," *Tetrahedron*, **46**(11), 3753-3768(1990).
9. Nolte, R. J. M., Razenberg, J. A. S. J. and Schurman, R., "On the Rate Determining Step in Epoxidation of Olefins by Monooxygenase," *J. Am. Chem. Soc.*, **108**(10), 2751-2752(1986).
10. Dicken, C. M., Woon, T. C. and Bruce, T. C., "Kinetic and Mechanism of Oxygen Transfer in the Reaction of p-cyano-N,N-dimethyl Aniline N-oxide with Metalloporphyrin in Salts," *J. Am. Chem. Soc.*, **101**(5), 1032-1035(1979).
11. Mansuy, D., Bartoli, J. F. and Monetau, M., "Alkane Hydroxylation Catalyzed by Metalloporphyrins," *Tetrahedron Lett.*, **23**(27), 2781-2784(1982).