

디사이클로헥실우레아로부터 디사이클로헥실카르보디이미드의 합성에 관한 연구

김재영 · 정대원[†]

수원대학교 공과대학 신소재공학과
(2011년 3월 25일 접수, 2011년 4월 12일 채택)

Study on the Synthesis of N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide from N,N'-Dicyclohexylurea

Jae Young Kim and Dae-Won Chung[†]

Department of Polymer Engineering, College of Engineering, Suwon University, Suwon 400-600, Korea

(Received March 25, 2011; Accepted April 12, 2011)

탈수제로 폭넓게 사용되는 디사이클로헥실카르보디이미드(DCC)는 반응 후에 디사이클로헥실우레아(DCU)로 변환된다. 본 논문에서는 β -시토스테롤의 수용성 치환체의 합성에 사용되고 부산물로 나오는 DCU를 회수하여 정제한 후에, DCC로 변환시키는 반응을 연구하였다. 토실클로라이드(tosyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride, TsCl)와 트리에틸아민(TEA)의 존재 하에서 DCU가 DCC로 변환되는 것을 확인할 수 있었으며, DCU 대비 1.5 당량의 TsCl 및 3.0 당량의 TEA를 사용하였을 때가 최적 반응 조건으로 나타났다. 반응물을 용매를 이용한 정제 과정을 거쳐 최종적으로 승화에 의해서 46%의 수율로 순수한 DCC를 회수할 수 있었다. 합성한 DCC의 화학 구조는 GC/MS, FT-IR 및 ^{13}C -NMR에 의해서 확인하였다.

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) known as powerful dehydrating reagent in amide or ester synthesis is converted into N,N'-dicyclohexylurea (DCU) during the reaction. In the paper, DCU was recovered from the reaction for the synthesis of the hydrophilic derivative of β -sitosterol, and the purification of the recovered DCU and the dehydration of DCU into DCC were investigated. In the presence of tosyl chloride, (TsCl) and triethylamine (TEA), DCU was converted into DCC, and the optimum molar ratio of [DCU] : [TsCl] : [TEA] was found to be 1.0 : 1.5 : 3.0. Pure DCC was obtained with a 46% yield by the sublimation after the purification process, and characterized by GC/MS, FT-IR and ^{13}C -NMR.

Keywords: N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylurea, tosyl chloride, dehydration

1. 서 론

디사이클로헥실카르보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)는 웨타이드 합성에서 유용한 탈수제(dehydration reagent)로 알려진[1] 이후, 에스터 및 산무수물[2]의 합성에도 널리 사용되어지고 있다. 에스터의 합성에서는, 일반적으로 O-acylurea 또는 산무수물 형태의 중간체를 거쳐 온화한 조건에서도 반응이 진행되나, acylation 촉매[3]를 필요로 한다. 이와 같은 탈수제로의 응용 이외에도 알코올의 산화 반응을 통하여 케톤 화합물의 합성[4] 및 아민을 니트릴로 전환시키는 반응[5] 등에도 활용되고 있다. DCC는 비극성 유기용매 하에서 온화한 조건에서도 반응이 진행될 뿐만 아니라, 반응 부산물로 발생되는 디사이클로헥실우레아(N,N'-dicyclohexylurea, DCU)가 비극성 유기용매에 불용이므로 여과에 의해 용이하게 제거할 수 있다는 장점이 있어서 널리 사용되고 있다. 최근에는, 인체 내 혈중 콜레스테롤 저하 작용을 하는 것으로 알려져[6] 많은 주목을 받았으나 난용성이어서 그의 응용에 한계가 있던 식물성 스테롤의 지용성[7] 및 수용성 치환체[8,9]를 합성하는 연구에도 DCC가 활용되고 있다. 이와 같은 연

구에서는, 기본적으로 스테롤의 에스터 결합을 형성하는 것이므로 기존의 다양한 촉매 등이 검토되었으나, 스테롤이 100 °C 이상에서는 분해가 일어나는 현상이 발견되어 그 이하의 온도에서 반응을 진행하여야 한다는 관점에서 결론적으로는 DCC가 최적의 활성제로 선정되었다.

DCC의 공업적 제법은 사이클로헥실아민과 이황화탄소를 강염기 존재 하에서 가열하여 N,N'-디사이클로헥실티오우레아(N,N'-dicyclohexylthiourea, DCTU)를 합성하고 DCTU를 산화수은과 반응하는 방법[3] 또는 해당하는 이소시아네이트의 열적 결합 반응[10]에 의해서도 제조할 수 있으며, DCU로부터는 고가의 탈수제인 phosphorus pentoxide (P_2O_5)를 사용하여 DCC를 얻는 방법[11]도 알려져 있다. 또한 DCC와 같은 대칭형 뿐만 아니라 비대칭 형태의 카르보디이미드를 제조할 수 있는 방법으로는 백금 촉매 하에서 아민과 이소니트릴(isonitril)과의 반응[12]이 알려져 있다.

본 연구에서는 DCC의 반응에서 부산물로 발생되는 DCU를 회수하여, 저가의 탈수제[3]로 사용되고 있는 토실클로라이드(tosyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride, TsCl)와의 반응에 의해서 DCC를 합성하는 연구를 수행하였다. 구체적으로는, 상기 수용성 스테롤 치환체의 합성 반응[8]에서 회수한 DCU를 재결정에 의해 정제한 후, 트리에틸아민(TEA)의 존재 하에서 TsCl과 반응하여 DCC를 합성하는 반응에서

† 교신저자 (e-mail: dwchung@suwon.ac.kr)

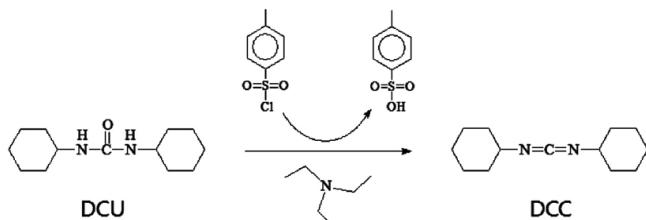


Figure 1. Reaction scheme for the synthesis of DCC from DCU.

TsCl 및 TEA의 몰비에 따른 반응성의 차이를 규명하였다. 또한 합성된 DCC를 승화를 통해 정제한 후 GC/MS, FT-IR 및 ¹³C-NMR을 통하여 구조를 확인하였다.

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

합성에 사용한 TsCl, TEA 등은 Aldrich사의 제품을 사용하였으며, 디클로로메탄(MC), 에틸렌 디클로라이드(EDC), 테트라하이드로포란(THF) 등의 용매는 삼천준약 공업주식회사의 제품을 사용하였다.

기체 크로마토그래피(GC) 측정은 M600D (Young-Lin Instrument CO., LTD)의 capillary column [HP-1 (30 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 μm)]을 사용하였으며 초기온도 100 °C에서 20 °C/min의 속도로 승온하면서 300 °C까지 측정하였다. 합성된 물질의 화학 구조는 FT-IR (Nicolet Instrument Corp. U.S.A)을 사용하여 KBr pellet을 제조하여 측정하였고, ¹³C-NMR은 Bruker사의 FT-NMR spectrometer (600 MHz)를 사용하였으며 용매로는 CDCl₃를 사용하였다. GC-MS는 Agilent사의 6890 GC / 5975 mass selective detector 및 컬럼으로는 DB-1ms (30 m × 250 um, 0.25 um)를 사용하여 측정하였다.

2.2. DCU의 회수 및 정제

DCC를 사용하여 수용성 스텝을 치환체를 합성하는 반응[8]에서 부산물로 나오는 DCU를 회수한 후, EDC로 충분히 씻어주고 건조하였다. 환류관이 부착된 둥근 플라스크에 DCU 10 g 및 THF 300 mL을 넣고 용액이 투명해질 때까지 환류를 시킨 후 실온에서 10 h 이상 방치하면 침상 형태의 결정이 생성되었다. 여과 후 60 °C에서 진공 건조하면 용점이 234 °C인 DCU 7.12 g이 얻어졌다.

2.3. DCU로부터 DCC의 합성 반응

환류관이 부착된 둥근 플라스크에 DCU 2.24 g (10 mmol) 및 TsCl 2.86 g (15 mmol)을 넣고 EDC 25 mL을 첨가하여 온도를 85~90 °C로 올리면서 완전히 용해시킨 후, TEA 4.18 mL (3.04 g, 30 mmol)을 첨가하였다. 환류 하에서 반응을 진행하면서, 매 시간마다 0.1 mL의 샘플을 채취하여 0.2 mL의 MC를 첨가하고 여과한 후, GC를 측정하여 반응의 진행 상황을 추적하였다. 반응 전환률은 GC 상에 나타나는 DCC의 면적을 DCU 및 DCC의 면적의 합으로 나누어 주어서 계산하였다.

6 h 반응 후에 미반응 TsCl의 활성을 없애기 위해서 에탄올 20 mL과 TEA 4.18 mL을 첨가하고 85~90 °C에서 2 h 교반함으로써 반응을 종료하였다. 12 h 이상 냉장보관을 한 후, 반응물을 여과하여 미반응 DCU와 TEA·HCl염을 제거하였다. 감압 중발을 통해 용매와 TEA를 제거하고 40 °C 진공 오븐에서 건조하였으며, 건조되어진 반응물을 n-헥산에 녹인 후 여과함으로써 부산물인 p-톨루엔설폰산(p-

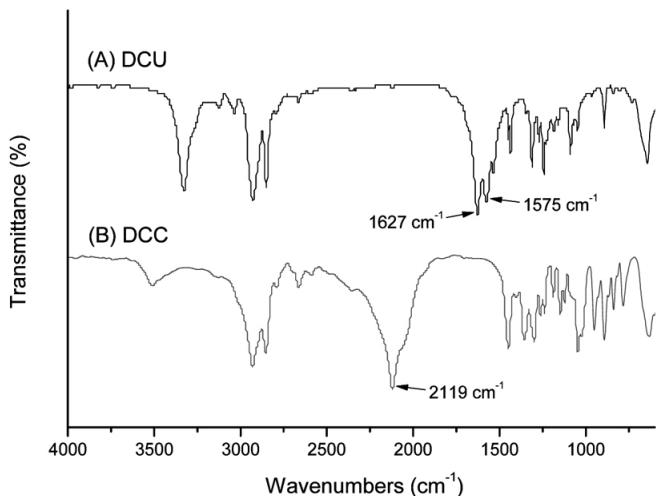


Figure 2. FT-IR spectra of (A) DCU recovered and (B) DCC synthesized.

toluenesulfonic acid)을 제거하였다. 여액을 감압 중류 후, 승화를 통하여 0.94 g (4.6 mmol)의 DCC를 얻었다. 승화는, Aldrich 사의 “micro sublimation apparatus”를 사용하여 진공 하에서 60 °C에서부터 75 °C 까지 온도를 올리면서 실시하였고, 냉각수로는 에틸렌글리콜과 물을 2 : 8로 섞어서 사용하였으며 -4 °C를 유지하도록 하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. DCU의 회수 및 정제

본 연구에서는 다양한 반응에 사용되고 있는 DCC로부터 부산물로 나오는 DCU를 회수한 후 다시 DCC로 변형시키는 것을 목표로 하고 있다. 따라서 시판되고 있는 시약급 DCU를 사용하지 않고, 본 연구팀이 DCC를 사용하여 실제적으로 연구하고 있는 수용성 스텝을 치환체 합성 반응[8]에서 부산물로 나오는 DCU를 회수하는 방법부터 검토하였다. 먼저 여과에 의해 회수된 DCU를 EDC로 충분히 씻어서 반응물을 제거하고 THF로 재결정함으로써 침상 결정 형태의 DCU를 얻었다.

이렇게 얻어진 DCU의 용점은 234 °C로 기존의 문헌[13]에서 알려진 236 °C와 거의 동일했으며, FT-IR 스펙트럼은 Figure 2의 (A)에 나타낸 것과 같이 전체적인 흡수대는 문헌치[13]와 일치하였으며, 특히 우레아 특유의 피이크가 1575 및 1627 cm⁻¹에 강하게 나타나는 것을 알 수 있다. 또한 GC-MS에서 얻어지는 분자이온 피이크(m/z)가 224.2 [M]로서 이론치인 224.3 g/mol과 일치하는 것을 알 수 있었다. ¹³C-NMR에서는 Figure 3의 (A)에 나타낸 것과 같이 이론치와 일치하는 것을 확인하였다.

3.2. DCU로부터 DCC의 합성 반응

DCU로부터 DCC를 합성하는 반응은 기본적으로 물을 뽑아내는 반응이므로 탈수제의 역할을 하는 시약을 필요로 한다. 본 연구에서는 우레아 물질의 탈수에 사용되는 것으로 알려져 있는 TsCl를 선택하였으며, 이와 동시에 촉매로는 TEA를 검토하였다. 반응 기구 상, TsCl은 DCU 대비 1당량 이상이 필요하며 촉매로 사용되어지는 TEA 역시 단순히 촉매로만 사용되어지는 것은 아니고 반응에 의해 생성되는 HCl을 중화하는 역할도 하고 있으므로 기본적으로 DCU 대비 1당량 이상을 필요로 한다.

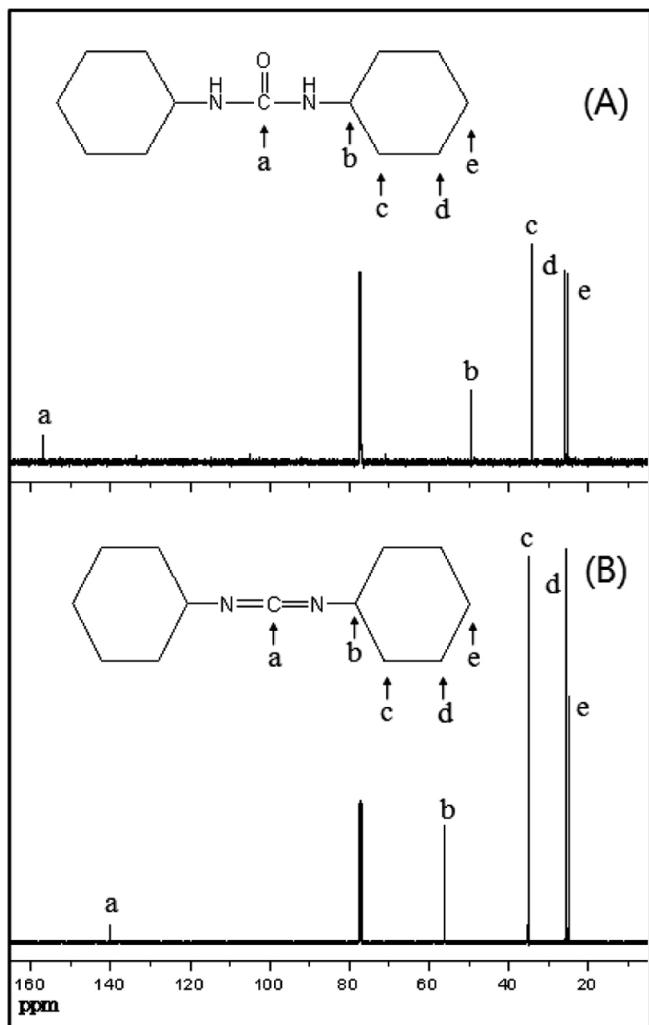


Figure 3. ^{13}C -NMR spectra of (A) DCU recovered and (B) DCC synthesized in CDCl_3 .

본 연구에서는 먼저 TsCl 의 양을 DCU 대비 1.5당량으로 고정하고 TEA의 양을 변화시키는 반응을 검토하였다. Figure 4에 나타낸 DCC로의 전환율은 반응물의 GC에서 DCU와 DCC의 면적비로부터 계산하였다. 전환율은 TEA의 양에 크게 의존하는 것으로 나타났으며, DCU 대비 1.5당량의 TEA를 사용하였을 때는 6 h이 지난 후에도 전환율이 35% 정도에 지나지 않았으며, 2당량의 TEA를 사용하여도 55% 정도에 불과하였다. 결국, 3당량 또는 4당량의 TEA를 사용하였을 때만 DCU가 모두 DCC로 변화하는 것으로 나타났으며, 4당량의 경우가 약간 반응성이 빨랐으나, 3당량을 사용하였을 때와 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 앞에서도 언급하였듯이 TEA는 단순히 촉매 이상의 역할을 하므로 DCU 대비 과량이 필요하다는 사실은 충분히 이해가 되는 현상이나, 이와 같이 3당량 이상으로 과량의 TEA를 필요로 하는 것은, 반응 부산물로 발생되는 HCl 를 중화해서 역반응을 억제하기 위해서는 TEA가 과량으로 존재할 필요가 있고 또한 이 과정이 반응속도에 크게 영향을 주기 때문으로 판단된다.

Figure 5에서는 TEA의 양을 DCU 대비 3당량으로 고정하고, TsCl 의 양을 변화시키는 반응의 결과를 나타내었다. TsCl 의 양이 늘어날 수록 전환율은 빠르게 높아지는 경향이 나타나기는 했지만, TEA의

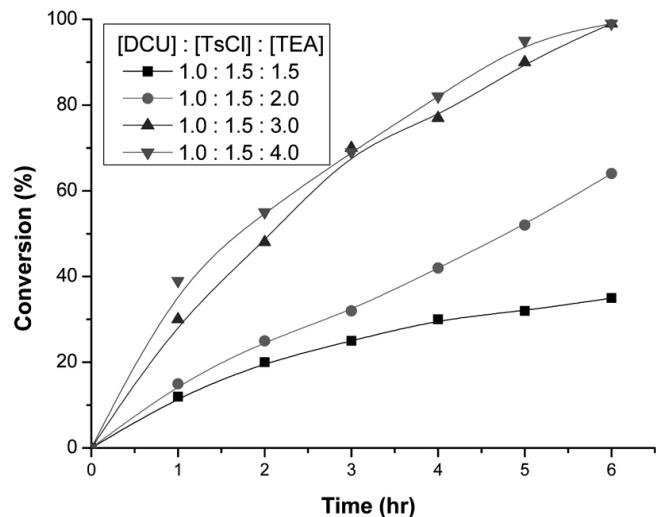


Figure 4. Conversions of DCU into DCC under the fixed molar ratio of $[\text{DCU}] : [\text{TsCl}]$ to 1.0 : 1.5; the molar ratios of $[\text{TEA}]$ are 1.5 (■), 2.0 (●), 3.0 (▲) and 4.0 (▼).

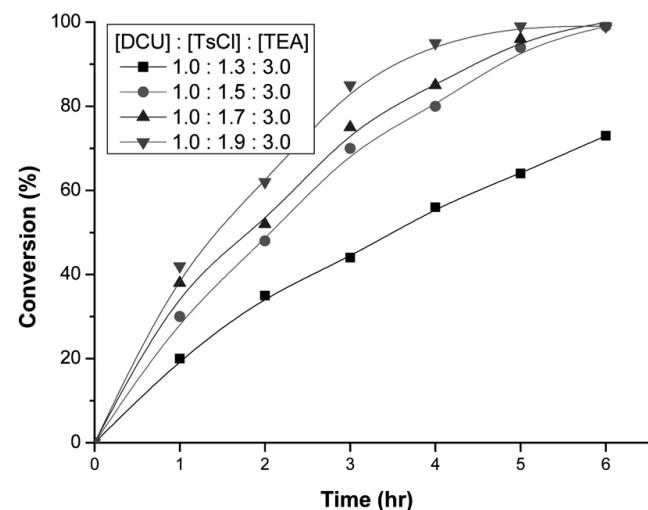


Figure 5. Conversions of DCU into DCC under the fixed molar ratio of $[\text{DCU}] : [\text{TEA}]$ to 1.0 : 3.0; the molar ratios of $[\text{TsCl}]$ are 1.3 (■), 1.5 (●), 1.7 (▲) and 1.9 (▼).

경우처럼 현저한 변화는 나타나지 않았으며, DCU 대비 1.5 당량 이상을 사용할 경우에는 큰 차이는 나타나지 않았다. 이상의 결과를 종합하면 DCU를 DCC로 변환시키는 반응에서는, DCU 대비 1.5 당량의 TsCl 및 3.0 당량의 TEA를 사용하는 것이 최적의 반응 조건으로 판단된다.

3.3. DCC의 구조 해석

상기와 같이 반응하여 얻어진 반응물은 2.3.에 언급한 것과 같이 혼산에 침전시킨 후 승화에 의해서 정체를 할 수 있었으며, 46%의 수율로 DCU로부터 DCC를 얻을 수 있었다. 이와 같이 얻어진 DCC는 GC-MS에서 얻어지는 분자이온 피아크(m/z)가 206.1 [M]로서 이론치인 206.3 g/mol과 일치하는 것을 알 수 있었다.

FT-IR 스펙트럼은 Figure 2의 (B)에 나타낸 것과 같이 전체적인 흡수대는 문현치[14]와 일치하였으며, 특히 1575 및 1627 cm^{-1} 에 강하게

나타나던 우레아 특유의 흡수대가 사라지고, 카르보디이미드 특유의 피이크가 2119 cm^{-1} 에 강하게 나타나는 것을 알 수 있다.

좀 더 정확한 구조 해석을 위해서 NMR 분석을 시도하였으나, $^1\text{H-NMR}$ 에서는 DCC와 DCU가 거의 동일하게 나타나므로 $^{13}\text{C-NMR}$ 을 사용하였다. Figure 3의 (B)에 나타낸 바와 같이, 사이클로헥산 구조의 CH (그림 상의 b)가 49.4 ppm에서 56.0 ppm으로 이동함과 동시에 DCU의 우레아 카본(그림 상의 a)이 156.9 ppm에서 140.0 ppm으로 이동함으로써 카르보디이미드로 변환되었음을 확인할 수 있었다.

4. 결 론

다양한 반응에 탈수제로 널리 사용되는 DCC는 반응 후에는 DCU로 변화하여 부산물 형태로 발생된다. 본 연구에서는, 반응 부산물로 발생되는 DCU를 회수하여 다시 DCC로 변형시키는 반응을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) DCC를 사용한 수용성 스테롤 치환체의 합성 반응에서 부산물로 나오는 DCU를 회수하여 THF로부터 재결정함으로써 침상 결정형 DCU를 얻을 수 있었다.

2) TsCl 및 TEA의 존재 하에서 DCU로부터 DCC를 합성할 수 있었으며, 반응성은 TsCl보다도 TEA의 양에 크게 의존하는 것으로 나타났다. 이는 반응 부산물로 발생되는 HCl를 중화해서 역반응을 억제하기 위해서는 TEA가 과량으로 존재할 필요가 있고 또한 이 과정이 반응속도에 크게 영향을 입히기 때문인 것으로 판단된다.

3) TsCl 및 TEA의 양을 변화시키며 반응을 수행한 결과에 따르면, DCU 대비 1.5당량의 TsCl 및 3.0당량의 TEA를 사용하는 것이 최적임이 확인되었다.

4) 합성한 DCC는 승화에 의해서 용이하게 정제할 수 있었으며, 46%의 수율로 DCC를 얻을 수 있었다. 얻어진 DCC의 구조는 GC/MS, FT-IR 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 에 의해서 확인하였다.

감 사

본 연구는 정부(중소기업청)의 중소기업기술혁신개발사업으로 지원받은 과제(과제번호 : S1059255)의 연구비에 의해 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. M. Bodanszky, *Peptide Chemistry: A Practical Textbook*, Springer, New York (1988).
2. S. B. Lee, K. A. Park, and I. K. Hong, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **10**, 438 (1999).
3. L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Chichester (1995).
4. J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **36**, 1909 (1971).
5. C. Ressler and H. Ratzkin, *J. Org. Chem.*, **26**, 3356 (1961).
6. I. Ikeda, K. Tanaka, M. Sugano, G. V. Vahouny, and L. L. Gallo, *J. Lipid Res.*, **70**, 5 (1999).
7. D-w. Chung and Y. T. Choi, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **17**, 375 (2006).
8. D-w. Chung and Y. T. Choi, *J. Ind. Eng. Chem.*, **13**, 367 (2007).
9. D-w. Chung, W. D. Kim, S. K. Noh, and M. S. Dong, *J. Agr. Food Chem.*, **56**, 6665 (2008).
10. W. P. Weber and G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1637 (1972).
11. C. L. Stevens, G. A. Singhal, and A. B. Ash, *J. Org. Chem.*, **32**, 2895 (1967).
12. I. Pri-Bar and J. Schwartz, *Chem. Commun.*, **1997**, 347 (1997).
13. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, and P. E. Heckelman, *The Merck Index*, Merck & CO., Inc., (1989).
14. C. J. Pouchert, *The Aldrich Library of FT-IR Spectra*, Aldrich Chemical Company, Inc., (1985).