

재사용이 가능한 MFB로부터 AMCA의 합성 공정 개발

김종천 · 류 영 · 김석찬[†]

국민대학교 생명나노화학과
(2016년 7월 25일 접수, 2016년 9월 4일 심사, 2016년 9월 13일 채택)

Practical Process Development of AMCA from Recyclable Source MFB

Jong Cheon Kim, Young Ryu, and Seok Chan Kim[†]

Department of Bio & Nano Chemistry, Kookmin University, 77 Jeongneung-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02707, Republic of Korea
(Received July 25, 2016; Revised September 4, 2016; Accepted September 13, 2016)

초 록

재활용이 가능한 자원인 MFB를 출발 물질로 하여 AMCA의 합성을 진행하였으며, AMBA로부터 AMCA로의 최적의 상업화 합성 조건을 찾고자 촉매, 수소 압력, 반응 온도, 반응 시간 같은 공정 변수를 조사하였다. 최적의 조건은 촉매는 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]의 복합 촉매를 반응 시간은 8 h, 반응 온도는 130 °C, 압력은 30 bar일 때(수율 90%, 순도 99.9%)임을 확인하였다.

Abstract

A facile synthesis of 4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid (AMCA) from recyclable methyl 4-formylbenzoate (MFB) was described. In particular, we investigated the best process variables such as catalyst, hydrogen pressure, reaction temperature, and reaction time for AMCA conversion from AMBA through hydrogenation reaction. The best conditions were found to be as follows: the catalyst as [5% Pd/C, 5% Pt/C, 5% Rh/C (1 : 1 : 1)] which is a composite catalyst, the pressure as 30 bar, the reaction time as 8 hours and the reaction temperature at 130 °C. Under the condition, a 90% yield (purity 99.9%) for the mass production of AMCA was achieved.

Keywords: MFB, AMBA, AMCA, Composite catalyst, Hydrogenation reaction

1. 서 론

Polyethylene terephthalate (PET)의 monomer인 dimethyl terephthalate (DMP)의 생산공정에서 미 반응 중간체로 발생하는 methyl 4-formylbenzoate (MFB)는 활용 방안이 개발되지 않아 상당량이 매년 소각처리 되고 있다. 본 실험실에서는 이런 문제점을 해결하고자 crude MFB를 친환경적으로 분리, 정제하는 공정을 개발하였으며[1], 나아가 정제된 고순도의 MFB를 다양한 용도의 정밀화학 제품의 출발 물질로 사용하기 위한 연구를 진행 중에 있다[2].

Trans-4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid (trans-AMCA, tranexamic acid)는 plasmin의 fibrin 결합 부위에 결합하여 fibrin 분해작용을 억제하는 active pharmaceutical ingredient (API)로서 원발성 섬유소 용해를 억제시키는 작용을 하여 지혈제로 널리 이용되고 있다 [3]. 1960년대에 개발되고 1986년 FDA 승인을 받아 cyklokapron이라는 상품명으로 출시되었다[4]. 기존의 tranexamic acid를 만드는 방법

으로 두 가지 방법이 알려져 있다. 첫째는 4-methylbenzotrile을 산화 후 Raney cobalt를 이용하여 환원하는 것이고[5] 두 번째는 4-methylbenzoic acid를 chlorination 후 aminolysis하는 방법이다[6]. 위의 두 가지 방법은 고가의 촉매 사용 및 독성의 CrO₃와 Cl₂ 가스 등을 사용하는 단점이 있어 경제적·환경적으로 전혀 유용하지 않다[7].

따라서, 본 연구에서는 고부가 정밀화학 제품의 원료로 용도가 예상되는 MFB를 재활용하여[2] 세 단계 반응을 거치는 AMCA 제조 공정을 개발하였으며, 특히 마지막 단계인 AMBA (4-(aminomethyl) benzoic acid)로부터 수소화 반응을 통한 AMCA 합성 반응 조건들을 탐색하여 최적화된 공정을 개발하고자 하였다[8].

2. 실 험

2.1. 기기 및 시약

본 연구에서 사용되는 화합물인 crude MFB는 (주)SK사에서 공급 받은 것을 사용하였고, 5% Pd/C, 5% Pt/C, 5% Rh/C, 5% Ru/C 등 실험에 사용한 촉매는 Sigma Aldrich사의 reagent-grade급을 사용하였고, ethanol, Ba(OH)₂, sulfuric acid 등 실험에 사용한 시약은 시약사에서 구입하여 추가 정제 없이 사용하였다. NMR 분석 용매로는 Aldrich사의 DMSO-d₆, D₂O를 사용하였다.

수소화 반응에 사용한 반응기는 100 mL 용량의 stainless-steel 재질

[†] Corresponding Author: Kookmin University,
Department of Bio & Nano Chemistry, 77 Jeongneung-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02707, Republic of Korea
Tel: +82-2-910-4766 e-mail: sckim@kookmin.ac.kr

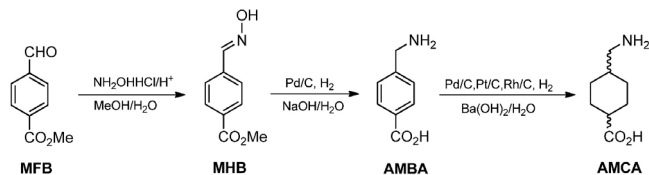


Figure 1. Synthetic Scheme of AMCA from MFB.

의 auto-clave이고 150 bar, 300 °C까지 운전이 가능한 반응기이다. 반응기 수소 압력은 압력 설정기에 설정된 압력으로 공급되며 내부 온도는 thermo couple로 조절되며 반응 온도는 외부의 heating jacket을 이용하여 가온하였으며 cooling coil에 의하여 온도를 제어할 수 있게 하였다. 수소 및 질소는 순도 99.999%의 고순도 가스를 사용하였다.

합성한 물질의 구조분석을 위해 ¹H, ¹³C nuclear magnetic resonance (ASCEND 400 MHz, Bruker)을 사용하였고, 순도는 HPLC를 이용하여 분석하였으며, 분석 조건은 다음과 같다. (HPLC Column: SunFire C 18 (5.0 μm, 4.6 × 250 mm), Detector : UV 254 nm, Mobile Phase : Acetonitrile : Water (1 : 1) with 0.1% phosphoric acid, Flow Rate : 1.0 mL/min, Oven Temperature: 36 °C.)

2.2. AMBA 합성

MHB (5 g, 27.9 mmol)을 4% NaOH 수용액 (50 mL)에 용해시킨 후 고압반응기에 투입한다. 5% Pd/C (0.5 g)을 넣은 후 5 bar 압력에서 수소가스를 주입하며 80 °C에서 8 h 반응 후 HPLC를 이용하여 반응을 확인하였다. 반응 종료 후 여과하여 촉매와 불순물을 제거한다. 여액에 35% HCl 수용액 가하여 pH 7.0~7.5로 맞추어 AMBA를 석출시킨 후, 물 : MeOH (1 : 1) 혼합 용액(30 mL)을 이용하여 2회 세척하며 여과한다. 60 °C 오븐에서 12 h 건조하여 흰색 고체 AMBA (4.0 g, 95%)를 얻는다; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H) 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 4.11 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 178.2, 148.0, 137.5, 133.3, 129.0. 48.4.

2.3. AMCA 합성

AMBA (5.0 g, 33.1 mmol)를 1.0 M Ba(OH)₂ 수용액(73.0 mL, 72.8 mmol)에 녹여서 고압반응기에 투입한다. 촉매 (0.50 g) [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]을 투입한 후 반응기를 질소 가스로 2~3회 치환하고 수소로 3회 치환한다. 온도를 130 °C까지 승온 후 내부 압력이 30 bar를 유지하며 반응을 진행한다. 4 h 경과 후부터 1 h 간격으로 sampling하여 HPLC를 이용하여 반응을 확인하였다. 8 h 후 반응이 종료되면 반응기를 식힌 후 수소를 배출 후 질소로 3회 치환 후 여과하여 여액을 얻어내었다. 여액은 H₂SO₄를 이용하여 pH 6.5까지 맞추고 석출된 BaSO₄를 여과하여 제거한다. 용액의 물을 3/4 제거하고 남은 수용액에 ethanol (15.0 mL)을 가한 후 냉각하여(~10 °C) 석출된 결정을 여과하여 흰색 고체 AMCA (4.7 g, 90%, trans : cis = 8 : 1)를 얻는다; ¹³C NMR (100 MHz, D₂O + DMSO-d₆ (1 : 1)) δ 183.0, 182.1, 46.3, 44.9, 43.4, 42.9, 35.3, 33.3, 29.3, 29.1, 26.7, 25.8. Elemental Analysis : Calcd. for C₈H₁₅NO₂; C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91; O, 20.35. Found : C, 61.85; H, 9.72; N, 8.80.

3. 결과 및 고찰

Figure 1에 MFB로부터 AMCA의 합성법을 나타내었다. MFB에 있는 aldehyde와 hydroxyl amine과의 반응으로 oxime 작용기를 갖는

MHB (methyl 4-(hydroxyiminomethyl)benzoate)를 합성하고[9] 이를 Pd/C, H₂ 조건하에서 oxime을 amine으로 환원하여 AMBA를 얻는다.

AMBA로부터 AMCA의 합성은 방향족 고리 화합물을 환원하여 cycloalkane 화합물로의 변환으로서 이는 고압의 수소화 반응 중 매우 어려운 공정 중의 하나이며 특히 촉매의 선택, 압력, 반응 시간, 반응 온도 등은 매우 중요하다. 그러므로 본 연구에서는 AMBA로부터 AMCA를 얻기 위한 최적의 상업화 조건을 탐색하였다. 현재 국내의 수소화 반응 업체의 반응 조건들은 압력(20~40 bar), 반응시간(10 h max), 반응온도(170 °C, max.) 정도이다. 따라서 본 연구에서는 상업화를 목적으로 촉매의 선택, 압력, 반응 시간, 반응 온도 등을 탐색하였으며 그 결과는 다음과 같다.

3.1. 촉매의 선택

촉매의 선택을 위하여 국내의 수소화 반응 업체의 장비와 유사한 조건으로 setting하였다. 압력은 20 bar, 반응 온도는 120 °C, 반응 시간은 8 h으로 하였으며 촉매 사용량은 AMBA의 10 wt%를 사용하여 수소화 반응을 진행하였다. 8 h 경과 후 sampling하여 HPLC를 통하여 분석하였으며 그 결과를 Table 1에 나타내었다.

일반적인 단일 촉매를 사용하였을 때 AMBA로부터 AMCA의 전환율과 수율이 매우 낮았으며(Run 1~8 in Table 1) 이를 극복하기 위하여 두 종류 이상의 복합 촉매를 사용하였을 때 향상된 전환율과 수율을 보였다. 특히 세 종류의 복합 촉매를 사용하였을 때 AMCA로의 전환이 90% 이상인 것으로 확인되었다(Run 14, 15). 일반적으로 Pd 촉매는 온화한 수소화 반응에, Pt 및 Rh는 가혹한 수소화 반응에 사용되어 왔다. 본 연구에서는 이들의 기능을 조합하여 중간적인 조건에서 수소화 반응에 의한 방향족 화합물의 cycloalkane 화합물로의 환원 반응을 이룰 수 있다.

전환된 AMCA는 cis 및 trans의 혼합물로 얻었으며 예상한 바와 같이 주 생성물은 trans form이다. 본 연구에서는 AMBA로부터 AMCA를 얻는데 주안점을 두었으며 cis : trans의 선택성은 고려하지 않았다.

따라서 최적 조건 탐색을 위한 촉매로는 91% 전환율과 90%의 수율을 보여준 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]의 촉매로 결정하였다.

3.2. 압력의 영향

압력의 영향을 관찰하기 위하여 3.1에서 가장 우수한 성능을 보인 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]을 촉매로 사용하여 압력 20, 30, 40, 50 bar에서 AMCA 전환율을 측정하였다. 반응시간은 8 h, 반응 온도는 120 °C로 고정하였다. 측정 결과 Table 2에 나타난 바와 같이 20 bar에서 약 90%의 전환율을 보였으며 30, 40, 50 bar에서는 95~96%로 전환율이 증가하였다. 30 bar 이상에서는 거의 변화가 없는 것으로 판명되었다. 일반적으로 수소화 반응에서는 압력의 증가에 따라 기체-액체 surface에서의 수소 용해도가 커져 수소의 전달 속도가 증가하기 때문에 반응 속도가 증가하게 되는데, 본 연구에서 사용된 최적의 압력인 30 bar는 AMBA 수소화 반응에 충분한 수소 용해도를 가짐으로써 압력의 증가에 대한 반응 속도가 크게 차이가 나지 않는 것으로 판단된다. 따라서 압력의 최적 조건은 상업적인 양산 공정을 고려하여 40, 50 bar보다 낮은 압력인 30 bar로 결정하였다.

3.3. 반응 온도의 영향

반응 온도의 영향을 측정하기 위하여 촉매는 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]을 압력은 30 bar, 반응 시간 8 h 조건하에서

Table 1. AMCA Conversion Ratio and Yield^a

Run	Catalyst	Conv. (%)	Selectivity (%) ^b			Yield ^c (%)
			cis-AMCA	trans-AMCA	AMBA	
1	5% Pd/C	15.0	4.2	10.8	85.0	13.8
2	10% Pd/C	20.0	6.8	13.2	80.0	18.1
3	5% Pt/C	19.2	3.1	16.1	80.8	17.4
4	10% Pt/C	27.9	5.6	22.3	72.1	26.0
5	5% Rh/C	19.0	3.7	15.3	81.0	17.6
6	10% Rh/C	23.5	6.9	16.6	76.5	22.0
7	5% Ru/C	15.5	3.9	11.6	84.5	14.2
8	10% Ru/C	22.3	7.8	14.5	77.7	20.9
9	5% Pd/C 5% Pt/C	29.0	9.3	20.7	71.0	27.7
10	5% Pd/C 5% Rh/C	25.7	5.2	20.5	74.3	23.9
11	5% Pd/C 5% Ru/C	33.1	5.6	27.5	66.9	31.8
12	5% Rh/C 5% Pt/C	25.9	4.7	21.2	74.1	24.8
13	5% Rh/C 5% Ru/C	25.0	3.5	21.5	75.0	23.3
14	5% Pd/C 5% Pt/C 5% Rh/C	91.0	10.9	80.1	9.0	90.0
15	5% Pd/C 5% Pt/C 5% Ru/C	87.3	13.9	73.4	12.7	83.6

a : conditions; 10% (w/w) catalyst, pressure 20 bar, reaction temperature 120 °C, reaction time 8 hrs. b, c : ratio of HPLC area.

Table 2. Effect of Pressure on AMCA Formation^a

Pressure (bar)	Selectivity (%) ^b			Conv. (%) ^c
	cis-AMCA	trans-AMCA	AMBA	
20	10.9	80.1	9.0	91.0
30	13.5	81.5	5.0	95.0
40	20.5	79.5	4.8	95.2
50	22.0	78.0	4.5	95.5

a : conditions : 10% (w/w)[5% Pd/C, 5% Pt/C, 5% Rh/C] catalyst, reaction temperature 120 °C, reaction time 8 hrs, b, c : ratio of HPLC area.

반응 온도의 영향을 측정하였다. 반응 온도는 80 °C에서부터 180 °C 까지 10 °C 마다 측정하였으며 그 결과는 Table 3에 정리하였다. 낮은 온도에서는 전환율이 낮았으며, 반응 온도가 높아지면 일반적인 수소화 반응에서 나타나는 고온에서의 반응속도가 빠름을 알 수 있었다. 하지만 본 연구에서는 고온에서는 생성된 AMCA의 acid와 amine group이 활발하게 축합 반응하여 amide bond가 형성된 AMCA의 dimer의 생성 또한 증가하였다. Table 3에서 보면 반응 온도는 130 °C에서 가장 우수한 AMCA 전환율을 보여주고 있으며, dimer의 생성도 최소화함으로써 130 °C에서 AMCA로의 전환율이 최적의 조건으로 판단된다.

Table 3. Effect of Reaction Temperature on AMCA Formation^a

Temperature (°C)	Selectivity (%) ^b			Conv. (%) ^c
	Dimer	AMCA	AMBA	
80	0	26.3	73.7	26.3
90	0	49.0	51.0	49.0
100	0	73.1	26.9	73.1
110	0	86.6	13.4	86.6
120	0	94.2	5.8	94.2
130	0	97.9	2.1	97.9
140	1	97.1	1.9	98.1
150	3	95.3	1.7	98.3
160	5.3	93.0	1.7	98.3
170	8.2	90.2	1.6	98.4
180	15.1	83.4	1.5	98.5

a : conditions : 10% (w/w) [5% Pd/C, 5% Pt/C, 5% Rh/C] catalyst, pressure 30 bar, reaction time 8 hrs. b, c : ratio of HPLC area.

3.4. 반응 시간의 영향

Figure 2에는 반응 시간에 따른 AMBA의 AMCA로의 전환율을 나타내었다. 반응 시간의 영향을 측정하기 위하여 촉매는 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]을 반응 온도는 130 °C, 압력 30 bar에

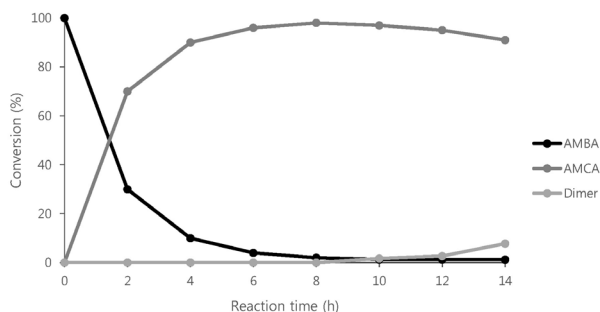


Figure 2. Effect of Reaction Time on AMCA Formation.

서 반응 시간을 2~14 h까지 매 2 h마다 AMCA로의 전환율을 측정하였다. 6 h 후 95%의 전환율을 보였으며 8 h 후에는 다소 증가한 98%의 전환율을 보인다. 그러나 8 h 이후부터는 전환율의 증가 대신 3.3에서 언급한 AMCA dimer의 비율이 증가하는 결과를 얻었다. 따라서 최적의 반응 시간은 8 h 정도가 최적이라고 사려된다.

4. 결 론

본 연구에서는 폐기되는 자원인 MFB를 출발 물질로 하여 AMCA의 합성을 진행하였으며, 특히 AMBA로부터 AMCA를 얻기 위한 최적의 공정 변수를 찾고자 하였으며 그 결과는 다음과 같다.

수소화 반응의 촉매는 [5% Pd/C : 5% Pt/C : 5% Rh/C (1 : 1 : 1)]의 복합 촉매를, 반응 시간은 8 h, 반응 온도는 130 °C, 압력은 30 bar 일 때 최적의 조건으로 수율 90%, 순도 99.9%로 AMCA를 얻었으며, 이는 현재 국내의 수소화 반응 업계의 장비로서 충분히 생산 가능한 조건으로 판단된다.

감 사

본 연구는 국민대학교의 연구비 지원 사업 및 산업 통상부 산하 한국에너지기술평가원(No. 20152510101950)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

1. K. D. Kim, Y. Yu, H. J. Jeong, M. J. Ham, K. L. Kim, A. N. Kim, O. Davgajantsan, G. S. Park, and S. C. Kim, Development on recovery of MFB from industrial waste without second pollution, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**, 4275-4276 (2012).
2. K. D. Kim, Y. Ryu, and S. C. Kim, Facile One-Pot Synthesis of PABA from MFB, *Appl. Chem. Eng.*, **25**, 337-339 (2014).
3. T. F. Slaughter and C. S. Greenberg, Antifibrinolytic Drugs and Perioperative Hemostasis, *Am. J. Hematol.*, **36**, 32-36 (1997).
4. (a) J. Vessman and S. Stromberg, Determination of tranexamic acid in biological material by electron capture gas chromatography after direct derivatization in an aqueous medium, *Anal. Chem.*, **49**, 369-373 (1977). (b) M. Carl, F. Svahn, and L. Karlson, Tranexamic acid derivatives with enhanced absorption, *J. Med. Chem.*, **29**, 448-453 (1986).
5. M. Levine and R. Sedlecky, Preparation of p- and m-Aminomethylcyclohexylcarboxylic Acid, *J. Org. Chem.*, **24**, 115-116 (1959).
6. (a) Z. L. Jiang, Preparation method of 4-chloromethyl benzoic acid t-butyl ester, *CN Patent* 1907948 (2006). (b) C. M. Cook, M. C. Hausladen, M. C. Savidakis, and M. J. Fifolt, Ring halogenation of aromatic compounds, *U.S. Patent* 6124512 A (2000). (c) Z. X. Jiang, Z. F. Song, and W. R. Diao, Application of urotropine as catalyst in aminomethylbenzoic acid synthesis, *CN Patent* 102816077 A (2012). (d) J. Chang, Novel technology for synthesis of aminomethylbenzoic acid, *CN. Patent* 102718673 A (2012).
7. Z. Li, L. Fang, J. Wang, L. Dong, Y. Guo, and Y. Xie, An improved and practical synthesis of tranexamic acid, *Org. Process Res. Dev.*, **19**, 444-448 (2015).
8. (a) R. R. Davies and H. H. Hodson, The Kinetics of aromatic halogenation. Part II. The chlorination of hydrocarbons, *J. Chem. Soc.*, 279-281 (1943). (b) S. Robert, E. Ireland, and P. Bey, Homogeneous catalytic hydrogenation: Dihydrocarvone, *Org. Synth. Coll.*, **6**, 459 (1988).
9. S. H. Kim, Y. Ryu, J. C. Kim, and S. C. Kim, Recovery of MFB generated from dimethyl terephthalate production process, *Appl. Chem. Eng.*, **26**, 621-623 (2015).