

Lewis Acid 촉매를 이용한 *N*-Hydroxysuccinimide의 실용적 합성법 연구

김동년 · 김석찬[†]

국민대학교 응용화학과
(2019년 2월 25일 접수, 2019년 3월 13일 심사, 2019년 4월 2일 채택)

Practical Synthesis of *N*-Hydroxysuccinimide Using Lewis Acid Catalyst

Dong Nyeon Kim and Seok Chan Kim[†]

Department of Applied Chemistry, Kookmin University, 77 Jeongneung-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02707, Republic of Korea
(Received February 25, 2019; Revised March 13, 2019; Accepted April 2, 2019)

초 록

정밀화학 및 화장품 산업에서 널리 사용되는 *N*-hydroxysuccinimide (NHS)의 새로운 실용적 합성법을 개발하였다. 기존 합성법은 무수 숙신산과 NH_2OH 반응 후 강산을 촉매로 약 70%의 수율로 NHS를 얻는다. 이 방법은 무수 숙신산을 사용하여 비교적 쉽게 NHS를 얻을 수 있는 장점이 있으나 비싼 무수 숙신산을 사용하기 때문에 전혀 경제적이 아니다. 이런 단점을 극복하기 위해서 본 연구에서는 무수 숙신산 대신에 저렴한 숙신산과 Lewis 산인 Zinc acetate를 촉매로 사용하여 80%의 높은 수율로 NHS를 제조하는 새로운 경제적인 합성법을 개발하였으며 경제성 평가 결과 약 15%의 원가 절감 효과가 있음을 확인하였다.

Abstract

A new synthetic method for *N*-hydroxysuccinimide (NHS), which is widely used in fine chemical and cosmetic industries, was developed. In a conventional synthesis, NHS is obtained by reacting NH_2OH with succinic anhydride in a yield of about 70% using strong acid as a catalyst, which has an advantage of obtaining NHS relatively easily. However, it is expensive because of using a high cost succinic anhydride. In order to overcome this issue, we developed a new synthetic method for NHS with a moderate yield of 80% using a low cost succinic acid instead of succinic anhydride, alongside a stable Lewis acid catalyst, Zn acetate. As a result of the economic evaluation, it was confirmed that the cost reduction effect was about 15%.

Keywords: Activating reagent, *N*-Hydroxysuccinimide, Hydroxylamine (NH_2OH), Succinic acid, Lewis acid

1. 서 론

N-Hydroxysuccinimide (NHS)는 정밀화학 및 생화학 분야에서 펩타이드 합성[1], 유산균 산화[2] 및 중합반응에[3] 널리 사용된다. 특히 에스테르나 아마이드를 얻기 위해 카르복실산의 활성화 시약(activating reagent)으로 널리 사용된다[4]. 또한 최근에는 화장품 산업 분야에서 skin-conditioning agent로써 전 세계 시판 중인 200여 종의 화장품에 사용되어지고 있다[5]. 현재까지 개발된 NHS의 합성법은 Figure 1에 나타난 바와 같이 무수 숙신산과 NH_2OH 와의 반응으로 중간체인 *N*-hydroxysuccinamic acid를 얻고 이를 강산 촉매(황산, 염산 등)하에서 7~10 h 반응시켜 얻는다[6].

이 방법은 무수 숙신산을 사용하여 비교적 쉽게 NHS를 얻을 수 있

는 장점이 있으나 비싼 무수 숙신산을 사용하기 때문에 전혀 경제적이 아니며 강산의 사용으로 후처리 과정이 복잡한 단점이 있다.

이런 단점을 극복하기 위해서 본 연구에서는 무수 숙신산 대신에 저렴한 숙신산과 산도가 낮고 안정적인 Lewis 산을 촉매로 사용하여 NHS를 제조하는 새로운 경제적인 합성법을 개발하고자 하였다.

2. 실 험

2.1. 기기 및 시약

반응에 사용된 succinic acid ($\geq 99.0\%$) 및 hydroxylamine sulfate (99%)는 Sigma Aldrich사의 제품을 toluene (99.5%), sodium hydroxide ($> 98.0\%$), ethyl acetate (99.5%), ethanol (99.5%), zinc acetate (99.0%)는 삼전화학에서 구매하여 정제 없이 사용하였다.

합성한 화합물의 구조분석을 위해 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Bruker), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Bruker), FT-IR spectrometer (FTS165, Bio-Rad)를 사용하였고 원소분석은 한국 고분자시험연구원(에 의뢰하여 C, H, N은 elemental analyzer (EA2000, Thermofinnigan)를 O는 elemental

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

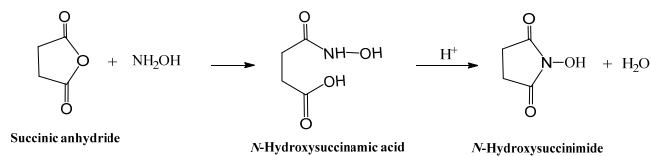


Figure 1. Synthesis of NHS using conventional succinic anhydride over acid catalyst.

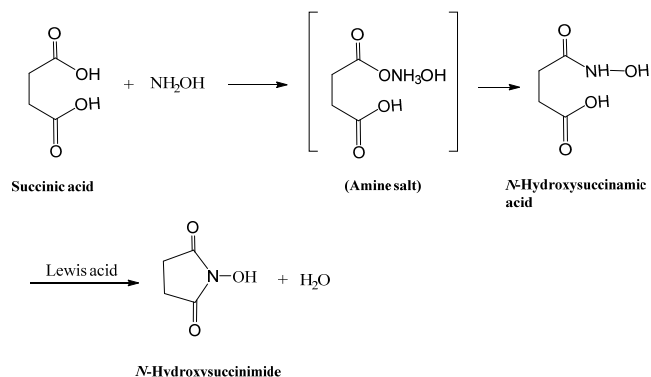


Figure 2. Synthesis of NHS using succinic acid over Lewis acid catalyst.

analyzer (EA1112, Thermofinnigan)를 사용하여 분석하였다. Melting points는 전자동 측정기인 A.KRÜSS Optronic사의 M5000을 사용하여 측정하였으며, 합성된 NHS의 순도는 1.0 N NaOH 용액으로 전위차 적정기 Metrohm E 536을 사용하여 아래의 식에 따라 구하였다.

$$\text{순도 (\%)} = \frac{N \times (V - Va) \times F \times 115.09}{\text{시료 (g)} \times 1,000} \times 100$$

N : NaOH 용액의 농도, V : 1.0 N NaOH의 소비량(mL)

Va : Blank test에 소비된 1.0 N NaOH 용액의 mL

F : 1.0 N NaOH 용액의 Factor

2.2. 합성

Mechanical stirrer와 Dean-Stark trap이 장착된 3구 둥근 플라스크에 succinic acid (200.0 g, 1.69 mole, 1.0 eq.)와 hydroxylamine sulfate (166.8 g, 1.02 mole, 1.2 eq.), zinc acetate (62.1 g, 0.34 mole, 0.2 eq.), toluene (200.0 mL)을 넣고 서서히 교반한다. 교반 후, 반응기를 0 °C ice bath로 냉각한다. 25.3% (w/w) sodium hydroxide 용액(267.7 g, 1.69 mole, 1.0 eq.)을 약 30 min에 걸쳐 적가한다. Sodium hydroxide 용액을 모두 적가한 후, 환류하여 반응을 시작한다. 반응 종결은 물의 양으로 확인하며, 약 6 h 후 추가로 들어간 물의 양과 반응 부산물로 나오는 물의 양을 합하여 230.5 g이 제거되면 반응기를 25 °C로 냉각하여 반응을 종결한다. 반응 종결 후 반응 용매인 toluene을 제거한 후, ethyl alcohol (300.0 mL)을 반응기에 넣고 교반하면서 환류한다. 환류가 시작되면 25 °C로 냉각한다. 냉각한 후, 남아 있는 고체 sodium sulfate를 여과하여 제거한다. 여과하여 얻은 용액의 ethyl alcohol은 증류하여 제거한다. 제거 후, ethyl acetate (1.2 L)를 반응기에 넣고 교반하면서 환류한다. 환류가 시작되면 25 °C로 냉각한다. 냉각 후 ethyl acetate층을 고체상의 불순물로부터 분리한 후, 감압 증류하여 약 1.0 L를 제거하고, 남은 200 mL로 재결정하여 백색의 *N*-hy-

Table 1. Yield and Reaction Time for NHS Depending on Acid Catalysts

Entry	Acid catalyst ^a	Time (hr) ^b	Yield (%) ^c
1	H ₂ SO ₄	10	57
2	HCl	9	51
3	CF ₃ COOH	9	55
4	B(OH) ₃	12	71
5	Zn(OAc) ₂	6	80
6	SnCl ₂	8	67
7	CuCl ₂	11	75
8	FeCl ₃	8	65

^a Succinic acid 기준 0.2 eq. 사용, ^b 이론치의 물이 제거된 시간, ^c work-up 후 얻은 수율.

droxysuccinimide (155.7 g, 80%)를 여과하여 얻는다.

백색 고체. m.p. 96~98 °C, Elemental Analysis: Calcd. for C₄H₅NO₃; C, 41.75; H, 4.38; N, 12.17; O, 41.70. Found: C, 41.55; H, 4.42; N, 12.02; O, 41.95, 순도 (%): 99.78, ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2.70 (s, 4H), ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 27.0, 164.3, FT-IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): 1,700, 2,800~3,200.

3. 결과 및 고찰

본 연구에서 개발된 NHS의 합성법은 아래의 Figure 2에 나타내었다. 기존 방법에서 출발물질로 사용한 무수 숙신산 대신에 숙신산을 사용하여 hydroxylamine과의 반응으로 amine salt를 생성한 후 가열 환류 조건에서 *N*-hydroxysuccinamic acid로 변환 후 Lewis 산 촉매하에서 반응하여 NHS를 얻었다.

Table 1에 본 연구에서 사용한 촉매에 따른 NHS 합성 시간 및 수율을 조사하였으며 그 결과를 나타내었다. 반응의 완결은 제거된 물의 양을 측정하여 결정하였으며 촉매의 사용량은 숙신산 기준 0.1 당량보다 예비 실험 결과에서 보다 좋은 결과를 보여 준 0.2 당량을 사용하였다.

기존에 알려진 방법인 무수 숙신산을 사용하여 NHS를 얻을 때[6] 사용된 동일한 촉매인 황산, 염산, 및 삼불화 아세트산을 촉매로 사용하였을 때 다른 Lewis acid를 사용하였을 경우보다 낮은 수율을 보이고 있다. 이는 무수 숙신산의 경우에는 amine salt를 거치지 않고 바로 *N*-hydroxysuccinamic acid에 촉매가 작용하여 NHS를 생성하게 되지만 본 연구에는 숙신산을 출발물질로 사용하기 때문에 amine salt를 거쳐 반응이 진행되기 때문에 기인한 차이로 생각된다. 반면에 Lewis acid들을 촉매로 사용하였을 경우에는 전반적으로 향상된 수율을 보여 주었으며 그중에서도 특히 Zn(OAc)₂를 사용하였을 경우에는 반응 시간 및 수율 모두 크게 향상된 결과를 얻었다. 이는 *N*-hydroxysuccinamic acid 단계에서 NHS로 전환하기 위해서는 activated 된 카르보닐이 필요한데 다른 Lewis acid보다 배위 능력이 뛰어난 Zn의 영향이라고 생각된다.

본 연구의 핵심 주제인 NHS의 실용적 합성법을 확인하기 위하여 기존의 무수 숙신산을 이용한 합성법과 숙신산을 사용한 본 논문과의 경제성을 검토하였으며 그 결과를 아래 Table 2에 정리하였다.

기존의 무수 숙신산을 사용하였을 때와 본 연구의 반응 조건 및 용매는 동일하기 때문에 이를 제외하고 출발물질들과 촉매만을 비교하

Table 2. Comparison of the Manufacturing Cost for 1.0 kg of NHS between the Existing Method and This Paper Method

Materials	Unit price (\$/kg)	Amount used (g)	Price (\$)	Yield (%)
Succinic anhydride	5.0	1,242	6.21	
Hydroxylamine sulfate	3.5	1,222	4.28	
H ₂ SO ₄	0.3	124	0.04	
NHS		1,000	10.53	70
Succinic acid	3.2	1,282	4.10	
Hydroxylamine sulfate	3.5	1,070	3.75	
Zn(OAc) ₂	3.0	400	1.2	
NHS		1,000	9.05	80

여 경제성을 검토하였다. Table 2에 나타난 바와 같이 숙신산과 Zn(OAc)₂를 사용하였을 경우에 약 15%의 원가 절감의 효과가 있음을 확인하였다.

4. 결 론

본 논문에서는 정밀화학 및 화장품 산업에서 널리 사용되는 *N*-hydroxysuccinimide (NHS)의 새로운 경제적인 합성법을 개발하기 위하여 숙신산을 출발물질로 하여 Lewis acid 촉매 반응하에 따른 최적의 조건을 탐색하였다. 사용된 Lewis acid 중 특히 Zn(OAc)₂를 사용하였을 경우에 6 h에 반응이 완결되었으며 기존의 무수 숙신산을 이용한 NHS 합성보다 수율이 70%에서 80%로 향상된 결과를 얻었으며 경제성 면에서도 약 15%의 원가 절감 효과가 있음을 확인하였다.

향후에는 이 결과를 바탕으로 하여 전량 수입에 의존하고 있는 NHS를 대체하기 위하여 국내 기술 이전을 추진할 예정이다.

감 사

본 연구는 국민대학교의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

- (a) G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, and F. M. Callahan, The use of esters of *N*-hydroxysuccinimide in peptide synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**(9), 1839-1842 (1964). (b) G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, and F. M. Callahan, *N*-Hydroxysuccinimide esters in peptide synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**(19), 3039-3039 (1963).
- (a) Y. Ishii and S. Sakaguchi, A new strategy for alkane oxidation with O₂ using *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as a radical catalyst, *Catal. Surv. Asia*, **3**, 27-35 (1999). (b) Y. Ishii, S. Sakaguchi, and T. Iwahara, Innovation of hydrocarbon oxidation with molecular oxygen and related reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 393-427 (2001).
- (a) D. P. Vanderbilt and G. B. Butler, Bifunctional synthetic enzymes via alternating copolymerization. I. Copolymers containing alternating imidazole and hydroxamic functions, *J. Macromol. Sci. A*, **22**, 541-578 (1985). (b) K. Ahn, D. Koo, and C. G. Wilson, Synthesis and polymerization of t-BOC protected maleimide monomers: *N*-(t-butyloxycarbonyloxy) maleimide and *N*-[p-(t-butyloxycarbonyloxy) phenyl]-maleimide, *Polymer (Guildf)*, **36**, 2621-2628 (1995).
- (a) Y. Lapidot, S. Rappoport, and Y. Wolman, Use of esters of *N*-hydroxysuccinimide in the synthesis of *N*-acylamino acids, *J. Lipid Res.*, **8**, 142-145 (1967). (b) A. Barré, V. Levacher, C. Papamicael, and V. Gembus, An overview of the synthesis of highly versatile *N*-hydroxysuccinimide esters, *Synthesis*, **49**, 472-483 (2017).
- T. E. Gottschalck and J. E. Bailey, *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, 12th ed., 1272-1280, Personal Care Products Council, USA (2008).
- (a) K.-T. Wang, D. N. Brattesani, and B. Weinstein, Heterocyclic compounds. VI. An improved preparation of *n*-hydroxysuccinimide, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 98-103 (1966). (b) Y. Kajikawa, Process for producing cyclic *n*-hydroxy imide compounds, *US Patent* 0286993 (2009).