

Rh/C 촉매를 이용한 (S)-indoline-2-carboxylic acid의 수소화 반응 특성

김헌수, 홍범의, 박용호
한양대학교 재료화학공학부

Hydrogenation of (S)-indoline-2-carboxylic Acid over Carbon Supported Rhodium Catalyst

Hun-Soo Kim, Bum-Ui Hong and Yeung-Ho Park
Division of Material and Chemical Engineering, Hanyang University

서론

Indole 계열의 화합물 중 indoline-2-carboxylic acid는 의약품 중간체로서 많이 이용되고 있다. 수소화 반응을 통하여 매우 다양한 기하이성질체가 얻어질 수 있으며, 또한 각각의 광학이성질체가 복합적으로 얻어질 수 있다.(Fig. 1, 2 참조)[1] 최근 의약품 산업에서 광학이성질체는 많은 경우 한 쪽 광학이성질체로만의 분리가 필수적으로 요구되고 있으며, 따라서 생성물의 광학순도(enantiomeric excess %)를 높이는 것은 산업적으로도 매우 중요하다. 본 연구의 대상물질의 경우에도 다양한 이성질체들 가운데 Fig. 3의 Major 형태만이 목적생성물이며, 나머지 이성질체들은 출발물질 단계에서부터의 광학분리와 반응선택도의 제어를 통해 제거되어야 한다. 라세믹 형태의 indoline-2-carboxylic acid에서 (S)-형태만을 분리하는 것은 화학분할제에 의한 방법을 이용한다.[1, 2] 본 연구는 이미 광학분리가 이루어진 (S)-indoline-2-carboxylic acid를 출발물질로 하여 (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole을 목적생성물로 하는 선택적 수소화 반응에 관한 것이다.

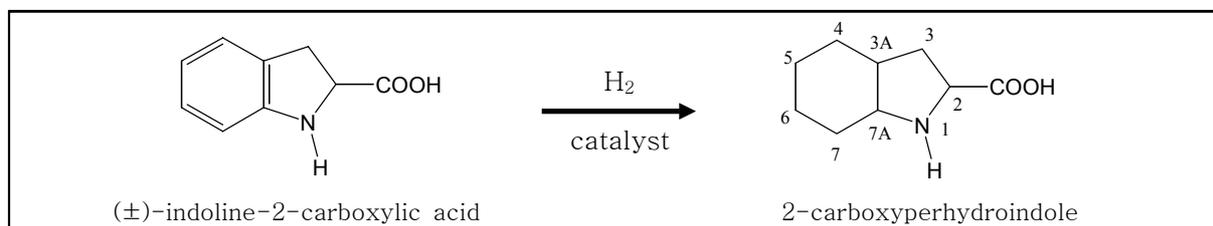


Fig. 1. Hydrogenation Scheme of Indoline-2-carboxylic acid

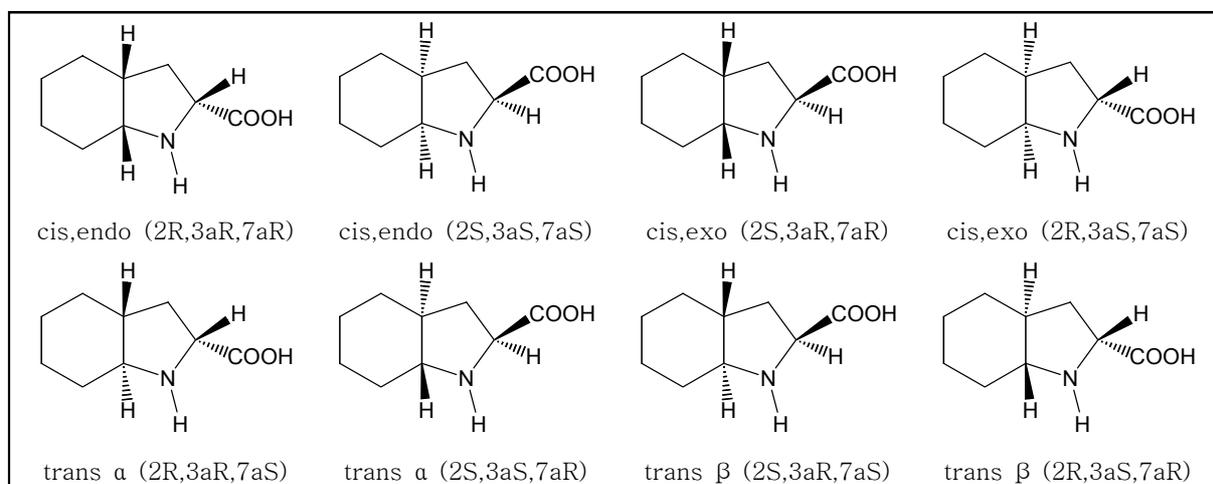


Fig. 2. Various Isomers of Hydrogenation Product of Indoline-2-carboxylic acid

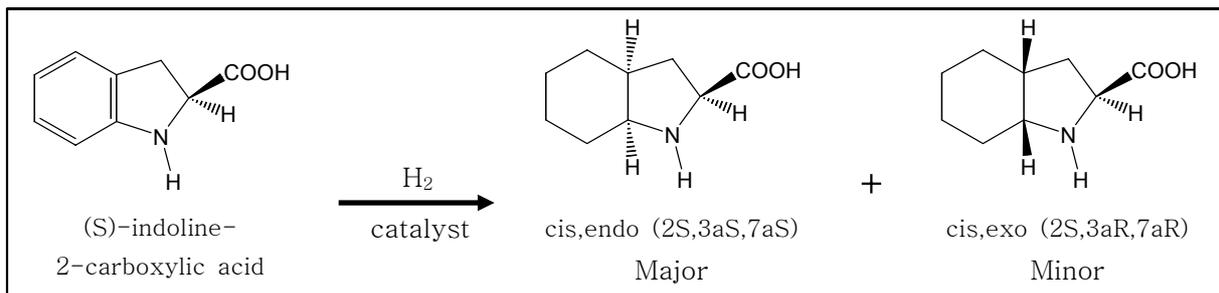


Fig. 3. Hydrogenation Scheme of (S)-Indoline-2-carboxylic acid

실험

재료 및 장치

반응물 (S)-indoline-2-carboxylic acid는 Aldrich의 99% 시약을 정제없이 사용하였고, 반응용매로 사용한 메탄올과 증류수는 알콘으로 bubbling하여 산소가 제거되도록 하였다.[2] 촉매는 Aldrich로부터 5 wt% 담지된 50% wet 상태의 Rh/C 촉매를 구매하여 사용하였으며, 고순도의 수소와 purge용 알콘을 사용하였다.

실험장치로 100 ml 고압용 auto-clave를 제작하였고, Fig. 4에 장치도를 나타내었다.

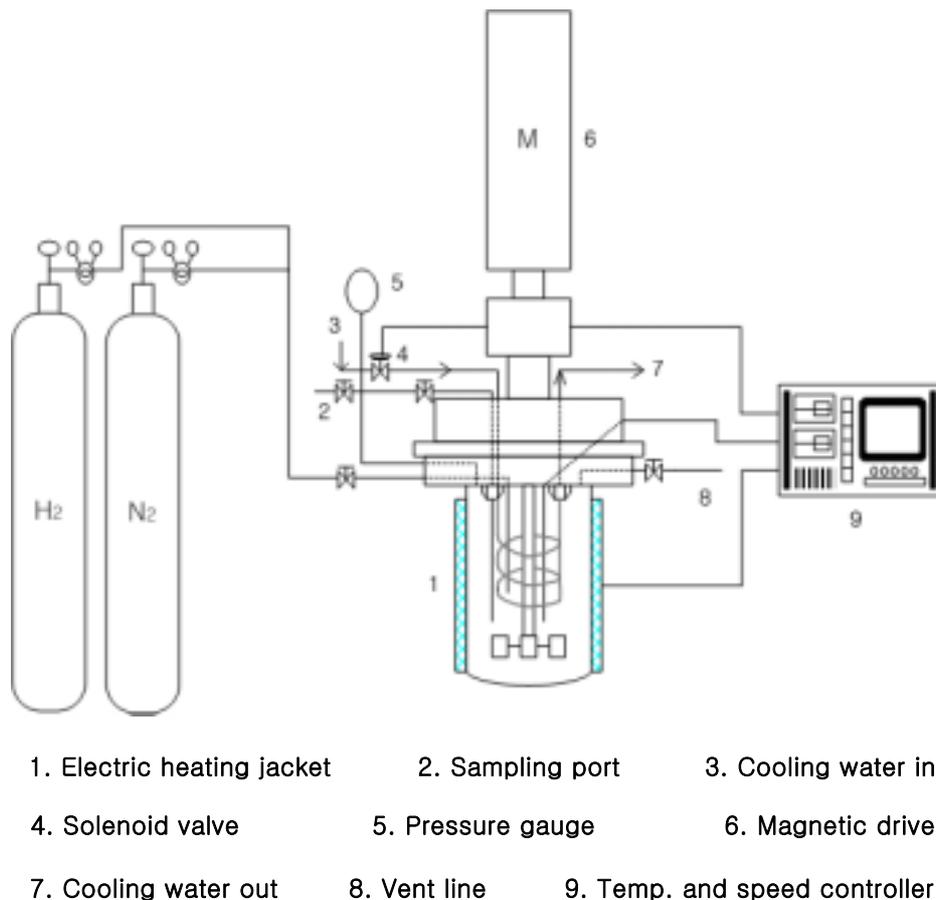


Fig. 4. Hydrogenation Apparatus for (S)-Indoline-2-carboxylic acid

실험방법 및 분석

(S)-indoline-2-carboxylic acid 1 g과 Rh/C 촉매 0.1 g (반응물의 5 wt%)을 탈기시킨 용매(메탄올 : 증류수 = 8 : 2) 50 ml와 함께 반응기에 넣고, 500 rpm으로 교반하면서 7~8 Kgf/cm²의 알콘으로 4회 이상 purge 하였다. 반응 압력(10~30 Kgf/cm²)의 수소로 4회 이상 치환시킨 후, 수소압을 제거시킨 상태에서 반응기의 온도를 60°C까지 가열하였다. 온도가 60°C로 상승, 유지되면 교반속도를 900 rpm으로 높이고, 수소 공급 밸브를 열어 반응을 시작하였다. 5시간 후 반응을 종결하였으며, 반응생성물은 촉매를 여과한 후 질소 분위기에서 보관하였다.

반응물과 생성물의 분석은 MCT (mercury cadmium telluride) 검출기가 장착된 In-situ FTIR (ReactIR™1000 FTIR, ASI), HPLC-DAD (HP1100 series, Agilent Technologies), HPLC-APCI-MS (HP1050, Hewlett Packard) 등의 분석 기기를 이용하였다.

결과 및 토론

용매 중 반응물의 변성

파우더 성상의 반응물을 용매에 녹인 후 장시간 놓아두면 용액의 색이 변화되는 것이 관찰되었다. 이는 용매에 녹아있는 산소와 반응하는 것으로 추정하였으며, 이를 확인하기 위해 In-situ FTIR을 이용하였다. 반응물 용액에 공기를 bubbling하면서 IR 스펙트럼의 변화를 관찰한 결과, 1400~1600 cm⁻¹ 영역에서 몇 개의 피크가 증가되는 것을 확인할 수 있었다. 질소 또는 알콘으로 수 십분 간 bubbling하여 탈기하고, 불활성 기체 분위기에서 보관하였을 때 반응 용액의 색변화는 관찰되지 않았다. 반응 후 생성물도 같은 현상이 나타났으며, 분석 전까지 공기와의 접촉을 피하도록 하였다.

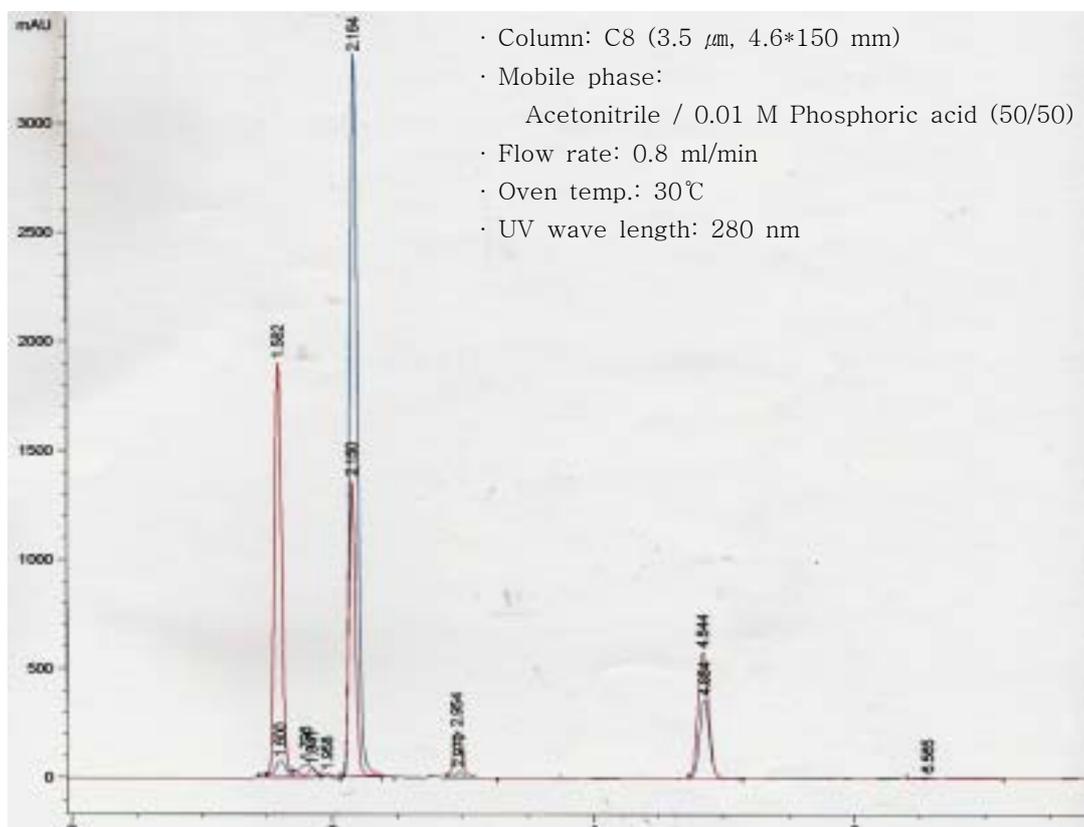


Fig. 5. HPLC Chromatogram Comparing the Reactant with the Reaction Product

생성물의 정성분석

TLC (Thin Layer Chromatography)를 이용하여 반응 진행 여부를 알아본 결과 반응물에서는 보이지 않는 새로운 spot이 나타났고, 이를 통해 수소화 반응이 진행되었음을 확인하였다. 그러나, 생성물들을 정성적으로 확인하기 위하여 Column Chromatography를 이용하는 데는 순수 성분을 분취 해내는데 어려움이 있었다. HPLC-DAD를 이용하여 반응물과 생성물을 각각 같은 조건에서 분석한 결과를 Fig. 5에 나타냈다. 2분대에 나타난 반응물 피크가 줄어들었으며, 1.5분대에 보이는 새로운 피크가 생성물임을 유추할 수 있다. 4분대에 나타난 피크는 반응물과 생성물 모두에 비슷한 크기로 존재하는 것으로 보아, 앞에서 언급한 바 있는 산화에 의한 부산물일 것으로 판단된다. 목적생성물의 표준 시료가 시중에서 판매되고 있지 않기 때문에 HPLC-DAD를 이용한 분석방법으로는 미반응물 피크를 제외한 다른 피크의 정성에는 한계가 있었다. 비슷한 조건에서 HPLC-APCI-MS를 이용하여 각각의 피크를 정성하는 실험이 수행 중이며, 지금까지의 분석결과로는 반응물과 예상되는 주생성물의 분자량이 mass spectrum으로 확인된 정도이다. 보다 명백한 정성분석을 위해서는 HPLC-APCI-MS의 분석 조건을 최적화 하는 것과 더불어 NMR, IR 등의 다른 분석 기기를 이용하는 방법도 필요할 것으로 보인다.

향후 계획

본 연구의 목표는 광학 활성을 가진 화합물의 담지 촉매 수소화 반응에서 반응 조건에 따른 입체선택성 및 광학선택성의 변화를 조사하여, 목적생성물의 선택도에 영향을 주는 변수를 최적화 하는데 있으며, (S)-indoline-2-carboxylic acid를 그 대상물질로 하였다. 지금까지의 연구는 사실상 초기 단계로서 예비실험과 생성물의 분석에 초점을 두고 진행되어왔다. 이후로는 정성분석 및 정량분석 방법을 수립하고, 촉매의 종류 및 양, 반응 온도와 압력, 용매의 종류, 교반속도 등의 반응 조건들이 (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxyperhydroindole의 수율과 선택도에 미치는 영향을 조사하여, 최적화 하는 연구가 수행될 예정이다. 또한 광학 순도의 분석과 광학선택성에 영향을 주는 변수에 관한 연구도 추후 진행될 것이다.

결론

의약품 원제 및 중간체를 합성함에 있어 광학이성질체의 비대칭 합성과 분리에 대한 연구가 최근 활발하게 진행되고 있으나, 일반적으로 반응물 및 반응생성물이 갖는 입체적, 광학적 특성 때문에 그것들의 정성분석 단계에서부터 많은 어려움이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 마찬가지로 분석에 어려움이 많았으나, 향후 적합한 분석방법과 수소화 반응 특성에 관한 연구가 계속 진행될 것이다.

참고문헌

1. Vincent et al.: U. S. Patent 4,954,640(1990)
2. Maryanoff et al.: U. S. Patent 5,258,525(1993)