

## Static mixer를 이용한 의약품중간체의 연속식 제조

최재훈, 김상훈, 권영운, 송광호, 김영대  
LG화학기술연구원 공정기술센터

### Production of pharmaceutical intermeadiate in a continuous static mixer reactor

Jaehoon Choe, Sanghoon Kim, Youngwoon Kwon, Kwang Ho Song, Yeongdae Kim  
LG Chem Ltd./Research Park, Process Technology Research and Development

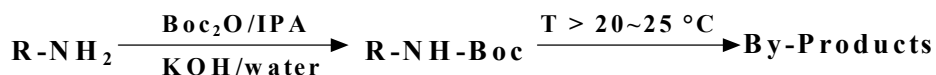
#### 서론

최근 공정집적화에 대한 관심이 높아지고 있는 가운데 주로 회분식 반응에 의존하던 의약품중간체 제조공정에서도 집적화를 통한 효율적 에너지관리와 품질향상, 생산량 증대를 꾀하고 있는 추세이다. 이러한 공정집적화의 가까운 예로서 회분식반응기를 static mixer가 내장된 plug flow 반응기로 교체되는 것을 들 수 있다.

본 연구의 목적은 *t*-Butoxycarbonyl (이하 Boc)기를 아민기에 첨가시키는 반응을 대상으로 기존의 회분식 공정을 연속 공정화하여 생성물의 수율을 높이는 것이다. 이 반응은 반응속도가 매우 빠른 발열반응으로서 일정온도 이상에서는 부산물이 생성되므로 효과적인 반응열의 제거가 중요하다. 이를 위하여 먼저 부산물의 생성 경로를 kinetic study를 통해 살펴보고 static mixer를 사용한 plug flow reactor를 사용하여 전화율의 향상과 부산물생성억제 효과를 살펴보았다.

#### 실험 결과 및 토론

반응속도 상수를 구하기 위하여 RC1 Reaction Calorimeter (Mettler-Toledo)를 사용하였다. RC1 Reaction Calorimeter는 반응이 진행됨에 따라 생성되는 반응열을 시간에 따라 자동으로 측정하며 이때 비열, 반응기 벽에서 의 열전달 계수, 전체 반응열이 같이 계산 된다. 이 반응은 매우 빠른 반응으로서 회분식 반응기에서는 수분 만에 종결된다. 경과된 시간에 따라 측정된 반응열을 전체 반응열로 나누어 주면 그 시간에서의 전화율을 계산할 수 있으며 이를 시간에 대해 나타내어 pseudo first order의 반응속도 상수를 구할 수 있었다.<sup>1,2</sup> 또한 반응속도 상수의 온도에 따른 변화를 살펴보기 위하여 -5~40 °C의 범위에서 반응속도 상수를 구하였으며 그 결과는 [그림 1]의 Arrhenius plot에 나타내었다. 여기서 y축은 반응속도 상수 k의 로그값이며 x축은 온도의 역수이다. 20~25 °C 부근에서 추세선의 기울기가 변하는 것을 볼 수 있는데, 이 현상은 반응 메커니즘이 20 °C 이상에서 아래와 같은 순차반응의 경로를 가지는 것으로 설명할 수 있다.<sup>3</sup> 또한 회분식 반응 실험에서도 아민기에 Boc기가 반응한 후 고온을 유지시키면 목적으로 하는 반응생성물이 다른 부산물로 전환되어 수율이 낮아지는 것을 관찰할 수 있다. 따라서 아민과 Boc의 반응은 짧은 시간 내에 이루어진 후 반응이 종결되도록 quenching하여야 부산물이 없이 높은 수율을 확보할 수 있다.



모델 반응에서 *t*-Boc<sub>2</sub>O (*t*-Butoxycarbonyl anhydride)는 이소프로판올에 녹아있는 아민기

를 가진 화합물과는 섞이지만 아민기에서 탈수소 역할을 해주는 KOH와는 잘 혼합되지 않아 층 분리가 일어나기 때문에 이 세 물질이 잘 섞이도록 최대한 효율적으로 교반해 주는 것이 필수적이다. Reaction calorimeter로 측정된 반응열은  $-213.2 \text{ KJ/mol}$  이며 단열 조건 하에서의 온도상승은  $33^\circ\text{C}$ 로 계산되었다. 따라서 회분식 반응기에서는 처음 반응온도를 아무리 낮게 시작하더라도 수 초 내에 발열반응이 일어나므로 온도를 부반응이 일어나지 않는  $20^\circ\text{C}$  이하로 제어하는 것이 힘들며 특히 반응기 부피가 커질수록 온도 제어는 더욱 어렵게 된다. 이는 발생하는 열은 반응기 부피와 같이 길이의 세제곱으로 커지는 반면 열을 제거할 수 있는 열전달 면적은 제곱으로 증가하기 때문이다. 이러한 회분식 반응기의 단점을 극복하기 위하여 평류(plug flow) 관형반응기를 사용하였다. 또한 반응물들이 잘 섞이도록 [그림 2]와 같은 Kenics™ static mixer를 사용하였다.

반응기 길이와 유속을 변화시켰을 때 반응물의 체류시간이 전화율에 미치는 영향을 [그림 3]에 나타내었다. 체류시간이 10초 이하이거나 10분이상일 경우에 높은 전화율을 보임을 알 수 있다. Kenics 형태의 static mixer를 전산유체역학을 이용하여 해석한 결과에 따르면 완전한 혼합이 creeping flow ( $Re \ll 1$ ) 영역에서 일어나며 Reynolds수가 10 이상에서는 혼합이 불완전하게 되는 현상을 보이고 Reynolds수가 100 이상에서 다시 완전히 섞이는 현상이 보고 되어 있다.<sup>4</sup> 따라서 Kenics 형태의 static mixer를 사용할 경우 체류시간을 길게 하여 creeping flow 영역으로 들어가거나 유속을 빠르게 해 주었을 때 높은 전화율을 얻을 수 있게 된다 [그림 3]. 본 실험에서는 체류 시간이 0.2분일 때 96 %의 전화율을 보였으며 최대 전화율을 얻기 위한 유속은  $100 \pm 40 \text{ mL/min}$  이다.

Kenics static mixer의 체류시간분포에 대한 연구에 의하면 static mixer내의 나선형 구조물의 개수가 혼합 효율에 큰 영향을 미치는 것으로 보고 되어 있으며 이 실험에서 사용된 135개의 나선형 구조물은 유체의 흐름이 평류의 특성을 갖도록 하는데 충분한 개수이다.<sup>5</sup> 이러한 근거 하에 아래와 같이 간단한 평류반응기에 대한 수지식을 세워서 본 실험을 모델링하였다.

$$r_A = kC_{A0}(1 - X_A) \quad (1)$$

$$\frac{dX_A}{dz} = \frac{A}{F_{A0}} r_A \quad (2)$$

$$mC_p \frac{dT}{dz} = F_{A0}(-\Delta H) \frac{dX_A}{dz} - \pi U d_i (T - T_r) \quad (3)$$

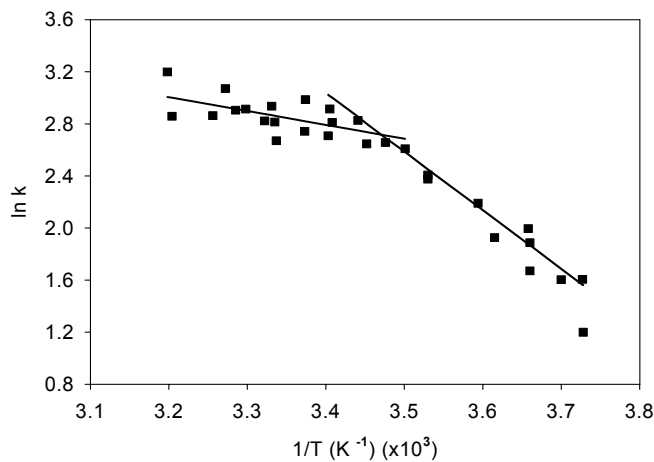
위의 식으로 반응기의 길이에 따른 온도와 반응물 및 생성물의 농도분포를 예측할 수 있으며 그 결과는 [그림 4]에 나타내었다. [그림 4]는 반응기 벽 온도를  $0^\circ\text{C}$ 로 고정된 후 주입되는 반응물의 온도를  $0 \sim 20^\circ\text{C}$ 까지 변화시켰을 때 반응온도의 변화를 보여준다. 반응 초기 온도가 높을수록 반응이 빨리 일어남으로 온도의 최대 값은 입구 쪽에 가까이 위치하였으며, 또한 반응기벽과의 온도차이가 커짐으로 초기온도와 최대 값의 차이가 작게 나타났다. 반응물의 초기온도와 반응기 벽의 온도를 모두  $8.5^\circ\text{C}$ 로 고정하였을 때의 반응기 내의 최대 온도가  $20^\circ\text{C}$ 를 넘지 않았으며 이때 실험에서도 부산물이 생기지 않았다.

### 결론

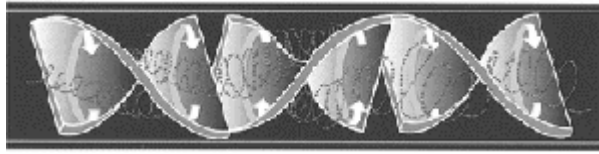
아민기와  $t\text{-Boc}_2\text{O}$ , KOH 수용액으로 이루어진 빠른 발열반응에 대하여 시간에 따른 발열량을 측정하여 반응속도 상수를 계산하였다. Arrhenius plot에 의하면 반응 시 반응 온도를  $20^\circ\text{C}$  이하로 유지해야 반응 생성물이 다른 부산물로 전화되는 것을 막을 수 있는 것으로 나타났다. 이러한 부산물의 생성을 억제하기 위해 회분식 반응기 대신에 온도 제어 효과가 뛰어난 static mixer를 장착한 관형반응기를 사용하여 반응을 시킨 결과 96% 이상의 높은 수율을 얻을 수 있었다.

### 참고문헌

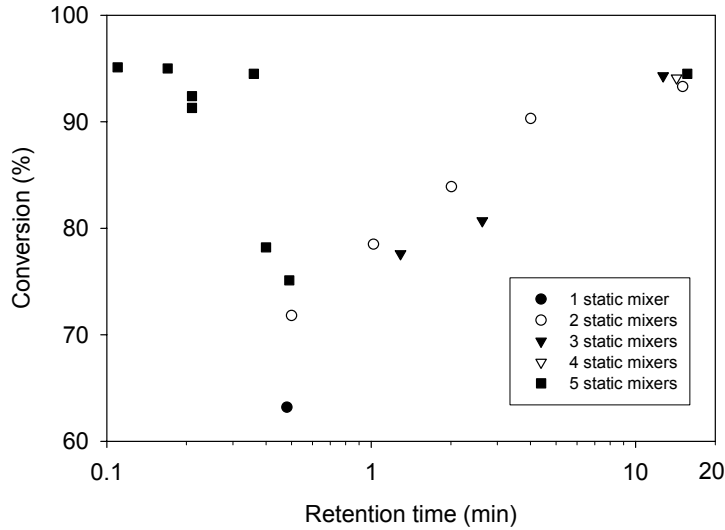
- (1) Landau, R. M. Blackmond, D. G.; Tung, H. *A Paper from RC User Forum USA, San Diego*, Mettler Toledo Publication (www.rxeforum.com), **1993**, US 1993.19, 1-11.
- (2) O'Rourke, D. J. *Application Literature*, Mettler Toledo Publication (www.rxeforum.com), **2000**, No. 51724694, 1-4.
- (3) Levenspiel, O. *Chemical Reaction Engineering* John Wiley & Sons: New York, **1972**.
- (4) Hobbs, D. M.; Muzzio, F. J. *Chem. Eng. J.* **1998**, 70, 93-104.
- (5) Kemblowski, M.; Pustelnik, P. *Chem. Eng. Sci.* **1988**, 43(3), 473-478.



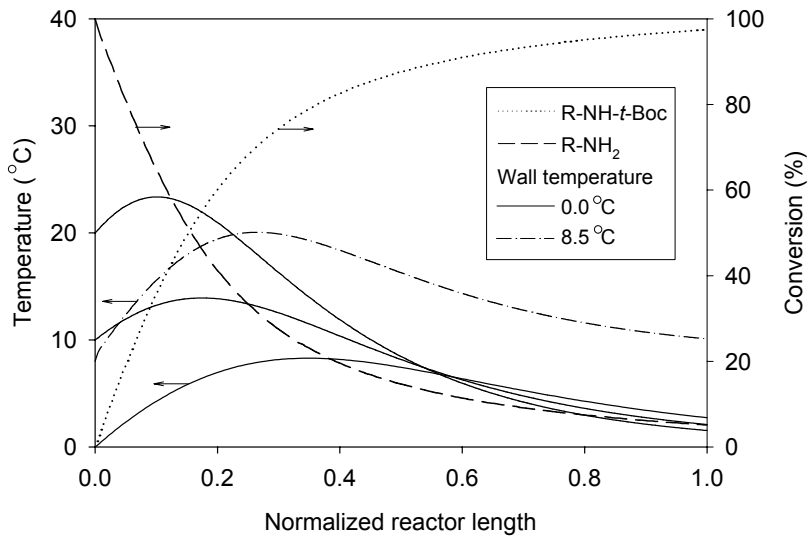
[그림 1] Arrhenius plot ( $k_0=9.1 \times 10^7 \text{ min}^{-1}$ ,  $E_a=3.7 \times 10^4 \text{ KJ/mol}$  for  $t\text{-boc}$  protecting reaction step;  $k_0=6.6 \times 10^2 \text{ min}^{-1}$ ,  $E_a=8.8 \times 10^3 \text{ KJ/mol}$  for by-product reaction step)



[그림 2] Kenics type static mixer 내부



[그림 3] Kenics static mixer 운전조건 결정



[그림 4] Kenics static mixer 내의 온도 및 농도 분포