

재사용이 가능한 MFB로부터 4,4'-Bis(2-benzoxazolyl)stilbene의 합성 공정 개발

류 영 · 김종천 · 함미정 · 김석찬[†]

국민대학교 생명나노화학과
(2016년 2월 2일 접수, 2016년 3월 3일 심사, 2016년 3월 10일 채택)

Process Development of 4,4'-Bis(2-benzoxazolyl)stilbene from Recyclable Source MFB

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

Department of Bio & Nano Chemistry, Kookmin University, 77 Jeongneung-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02707, Republic of Korea
(Received February 2, 2016; Revised March 3, 2016; Accepted March 10, 2016)

초 록

DMT 생산과정의 부산물로서 폐기 처리되어 왔던 MFB를 출발 물질로 하여 고급 형광증백제 중의 하나인 4,4'-bis(2-benzoxazolyl)stilbene (BBS) 합성을 4단계를 거쳐 총 수율 73%의 경쟁력 있는 공정개발을 수행하였다. 제시된 합성법은 MFB와 ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (1)과 반응시킨 후, coupling 생성물 4,4'-stilbenedicarboxylate (2)를 얻고 이를 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (3)으로 변환 후 BBS 합성의 핵심 단계인 benzoxazole 형성 단계에서 상용화가 가능한 용매와 촉매를 탐구하여 용매로는 1,2,4-trichlorobenzene 촉매로는 boric acid의 사용이 가능한 것을 확인하였다.

Abstract

A total four-step synthetic process of high quality optical brightening agent 4,4'-bis(2-benzoxazolyl)stilbene (BBS) from methyl 4-formylbenzoate (MFB) was developed with 73% total yield. MFB is one of the main by-products in dimethyl terephthalate (DMT) production process. Our process involves the formation of 4,4'-stilbenedicarboxylate (2) obtained from the reaction of an aldehyde in MFB with ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (1) and the subsequent transformation to 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (3). In order to prepare benzoxazole ring in BBS, various solvents and catalysts were studied. The best solvent and catalyst were found to be 1,2,4-trichlorobenzene and boric acid, respectively suitable for mass production of BBS.

Keywords: methyl 4-formylbenzoate, recyclable source, DMT, optical brightening agent, 4,4'-bis(2-benzoxazolyl)stilbene

1. 서 론

다가올 국제환경규제에 대응하기 위하여 유해 물질의 저감 공정 기술은 매우 시급한 현안이며 이에 대응하기 위하여 폐기물의 자원화, 기술은 고부가 자원화의 청정기반 생산의 중요한 분야이다[1]. 우리는 dimethyl terephthalate (DMT) 제조 공정에서 발생하는 반응 부산물인 methyl 4-formylbenzoate (MFB)를 정제하는 공정을 확립하였으며[2], 얻어진 고순도의 MFB를 다양한 용도의 정밀화학 제품의 출발물질로 사용하기 위하여 수종의 target 제품을 탐구하였다[3]. 이러한 선행 연구의 연속으로 재활용된 MFB를 출발 물질로 하여 고급의 형광증백제 (optical brightening agent)인 4,4'-bis(2-benzoxazolyl)stilbene (BBS) 제조 공정의 반응 조건들을 탐색하여 최적의 공정을 개발하고자 하였다.

4,4'-Bis(2-benzoxazolyl)stilbene은 형광증백제의 한 종류로서, 녹는 점이 높고 내열성이 우수하여 고온을 요구하는 공정에 주로 사용되는 데, 특히 폴리에스테르 섬유, 폴리아실, 나일론, 기타 플라스틱 제품의 형광증백에 사용된다. 또한, 일반적인 형광증백제는 빛에 다소 민감하나 BBS는 장시간 빛에 노출되어도 큰 영향을 받지 않아 널리 사용되는 물질이다[4]. BBS의 합성공정은 많이 개발되었지만, 기본적인 제조 공정은 4,4'-stilbenedicarboxylic acid와 2-aminophenol를 촉매를 사용하여 고온에서 반응하며, 고온을 얻기 위하여 1-methylnaphthalene를 반응 용매로 titanium (IV) isopropoxide를 촉매로 사용하는데 이 방법은 반응온도가 220 °C 이상의 고온이며, 장시간 반응 시에 제품이 타르화가 진행되어 BBS의 색이 둔탁해지는 문제점이 발생한다. 또한, 촉매로서 titanium을 사용하는데 이는 수분에 민감하며 고온에서 장시간 사용하면 촉매의 활성도가 떨어지는 단점이 있다[5].

따라서 본 논문에서는 앞에 언급한 기존의 방법들의 단점을 보완하기 위하여, p-toluic acid와 methyl 4-formylbenzoate (MFB)를 사용한 BBS의 새로운 합성 방법을 제시하고자 하며(Figure 1) 특히 BBS를 얻기 위한 마지막 단계인 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (3)와 2-aminophenol과의 축합 반응에 필요한 촉매와 용매의 선택을 통하여 새로운 최적의 상업화 공정을 개발하고자 하였다.

[†] 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

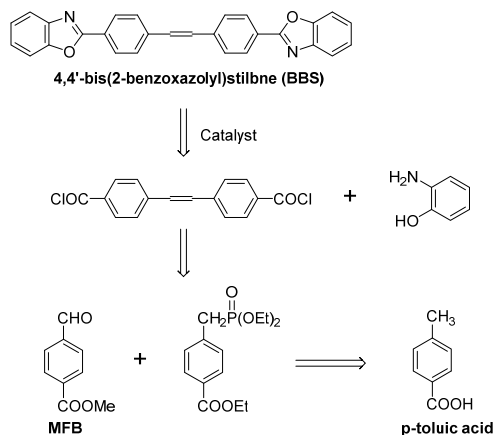


Figure 1. Retrosynthesis scheme of the BBS.

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

반응에 사용된 triethyl phosphite, sulfonyl chloride, AIBN, p-toluic acid, thionyl chloride, sodium methoxide, 2-aminophenol, boric acid, titanium (IV) isopropoxide는 Sigma Aldrich사의 제품을 DMF, ethylene glycol, sodium hydroxide, chlorobenzene, methanol 등 용매류는 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), elemental analyzer (FLASH EA-2000, Thermo)를 사용하였다.

반응의 진행 정도를 check하기 위하여 HPLC 분석을 행하였으며 분석조건은 다음과 같다. (Waters 2487 UV detector : 254 nm, Column : SunFire C18, 5 μm , 4.6 \times 250 mm, Flow Rate : 1 mL/min, Mobile phase : Methanol, Temp. : 35 $^\circ\text{C}$).

2.2. 합성

2.2.1. Dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (2)의 합성

3구 둥근 플라스크에 ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (1) (30.0 g, 0.10 mole), MFB (19.7 g, 0.12 mole), DMF (40.0 g)을 투입하고 온도를 45 $^\circ\text{C}$ 까지 승온한 후, 30 wt% sodium methoxide/methanol solution (65.0 g, 0.36 mole)을 30 min 동안 적가 한다. 적가 후 1 s 동안 45 $^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 반응을 완료시키고, 0~5 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨 후, 생성된 고체를 여과하고 methanol (100 mL)을 이용해 세척 후 고체를 건조하여 dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (2) (27.3 g, 92.0 %)를 얻는다.

백색 고체; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.9 (s, 6H), 7.5 (s, 2H), 7.7 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.9 (d, J = 7.8 Hz, 4H), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 52.5, 127.5, 129.0, 130.1, 130.6, 141.8, 165.9.

2.2.2. 4,4'-Stilbenedicarbonyl chloride (3)의 합성

3구 둥근 플라스크에 dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (2) (6.0 g, 0.02 mol), 20% NaOH 수용액 (12.0 g, 0.06 mol), ethylene glycol (10.0 mL) 투입 한다. 반응 온도를 100 $^\circ\text{C}$ 까지 승온하고, 6 h 동안 환류한다. 6 h 후 20~25 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 36% HCl을 이용하여 pH = 1까지 조절한 다음, 생성된 고체를 감압 여과한 후 건조하여 중간체인 4,4'-stilbenedicarboxylic acid (5.2 g, 91%)를 얻는다.

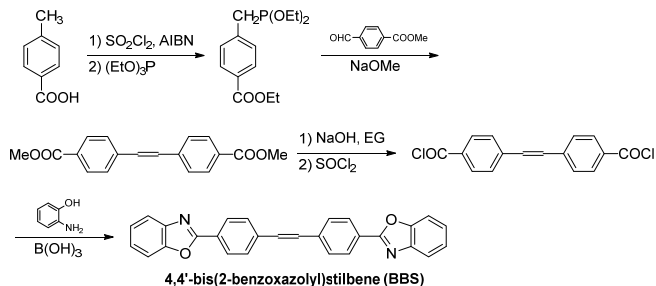


Figure 2. Synthetic scheme of BBS.

연노랑색 고체; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.5 (s, 2H), 7.7 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.9 (d, J = 7.6 Hz, 4H), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 127.4, 130.2, 130.4, 130.5, 141.4, 167.5.

3구 둥근 플라스크에 위에서 얻은 중간체인 4,4'-stilbenedicarboxylic acid (5.0 g, 0.019 mol)와 1,2,4-trichlorobenzene (80.0 g)을 투입한 후, thionyl chloride (9.04 g, 0.076 mol)를 10~20 $^\circ\text{C}$ 에서 10 min 동안 적가하고, 220 $^\circ\text{C}$ 에서 5 h 동안 반응시켰다. 감압증류를 통해 과량의 thionyl chloride와 반응 용매인 1,2,4-trichlorobenzene를 모두 제거하여 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (3) (5.8 g, 95%)을 얻었다.

아이보리색 고체; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.5 (s, 2H), 7.7 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.9 (d, J = 7.6 Hz, 4H), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 127.4, 130.2, 130.4, 130.5, 141.4, 169.3.

2.2.3. 4,4'-Bis(2-benzoxazolyl)stilbene (BBS)의 합성

N_2 purge하에서 3-구 둥근 플라스크에 2-aminophenol (5.2 g, 0.048 mol), 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (3) (5.0 g, 0.016 mmol), 1,2,4-trichlorobenzene (70 g)을 투입하고 온도를 80 $^\circ\text{C}$ 까지 승온하여 1 h 동안 교반한다. 1 h 후 boric acid (0.2 g, 0.0032 mol)을 투입한 후 200 $^\circ\text{C}$ 에서 5 h 동안 반응을 진행하여 반응을 완료시킨다. 20 $^\circ\text{C}$ 로 냉각한 다음 30 min 간 교반 후, 석출된 고체를 여과하고 xylene (20.0 mL), methanol (20.0 mL), acetone (20.0 mL)로 연속 세척 후 건조하여 BBS (6.1 g, 92%)을 얻었다. 얻어진 BBS는 기존의 용매에 대한 용해도가 거의 없어 elemental analysis 및 FT-IR로 분석하였다.

연녹색 고체; Elemental Analysis : Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$; C, 81.14; H, 4.38; N, 6.76. Found : C, 81.05; H, 4.41; N, 6.81. FT-IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) : 1190, 1565, 1605, 1620, 3080.

3. 결과 및 고찰

목표화합물인 BBS 합성은 Figure 2에 제시된 방법에 따라 진행하였다. 출발 물질인 p-toluic acid와 sulfonyl chloride를 사용하여 문헌 방법에 따라[6] 4-chloromethyl benzoic acid 합성하였다. 이때 sulfonyl chloride 투입 시 온도가 100 $^\circ\text{C}$ 를 초과할 경우 부반응물이 생성되기 때문에 온도 조절이 중요하다. 또한, 반응시간이 길어지면 over chlorination된 4-dichloromethyl benzoic acid가 발생하며 수율 및 순도가 감소하게 된다. 생성된 4-chloromethyl benzoic acid는 triethyl phosphite와 Arbuzov reaction[7]을 통해서 반응용매 없이 156 $^\circ\text{C}$ 에서 7 h에 걸쳐 반응을 완료하여 거의 정량적으로 수율로 ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (1)를 얻었다.

Stilbene 골격을 도입하기 위하여 ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (1)와 MFB를 Wittig-Horner reaction을 통해 dimethyl

Table 1. BBS Synthesis Yields Depending on the Solvent and the Catalyst

Entry	Catalyst	Reaction conditions		Yield ²⁾ (%)
		Solvent	Time ¹⁾ (h)	
1	Zn(OAc) ₂	mixed-Xylene	9	20
		1,3-Dichlorobenzene	9	25
		NMP	8	40
		1,2,4-Trichlorobenzene	8	40
		1-Methylnaphthalene	5	60
2	B(OH) ₃	mixed-Xylene	7	40
		1,3-Dichlorobenzene	8	35
		NMP	7	50
		1,2,4-Trichlorobenzene	5	92
		1-Methylnaphthalene	5	85
3	Ti(OiPr) ₄	mixed-Xylene	7	50
		1,3-Dichlorobenzene	7	50
		NMP	6	50
		1,2,4-Trichlorobenzene	5	90
		1-Methylnaphthalene	5	95

¹⁾ The time when compound **3** was completely disappear.

²⁾ The yield after purification.

4,4'-stilbenedicarboxylate (**2**)를 합성하였다. 반응의 최적화를 위해 적합한 종류의 base 및 반응 온도의 연구를 수행하였다. Base로는 sodium methoxide, 온도는 상온에서 가장 좋은 결과(92% 수율)를 얻었다.

일반적으로 카르복실산 및 그의 유도체와 aminoalcohol과의 축합 반응으로 oxazole 고리형성 반응은 촉매와 고온의 반응온도를 필요로 하기 때문에 상업화에 많은 문제점이 있다고 알려져 있다[8]. 예상한 바와 같이 Wittig-Horner reaction[9]을 수행하여 얻은 dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (**2**)와 직접적으로 2-aminophenol을 반응시켜 목표 화합물 BBS를 얻기 위해 여러 조건으로 반응을 진행하였으나, 반응시간 및 온도가 높아 비효율적이며, 수율 및 순도가 낮아 정제하는데 많은 문제점이 발생하였다. 본 연구에서는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (**2**)를 가수분해 후 chlorination하여 반응성이 증가된 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (**3**)를 얻어 실험을 진행하였고 동시에 mixed xylene, 1,3-dichlorobenzene, N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), 1,2,4-trichlorobenzene과 같은 끓는점이 비교적 높은 범용의 용매와 촉매를 혼합하여 상용화 반응 조건을 확립하고자 하였다.

Table 1에 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (**3**)와 2-aminophenol을 반응시켜 얻은 BBS의 용매와 촉매에 따른 수율을 나타내었다. Table 1을 보면, 여러 반응 조건 중 boric acid와 titanium (IV) isopropoxide를 촉매로 사용할 때 수율이 가장 높았으며, 반응 용매로는 1-methylnaphthalene을 사용할 때 가장 효과적인 결과를 얻었다[entry 3-(5)]. 하지만 전술한 바와 같이 1-methylnaphthalene을 이용한 경우는 고온에서 생성물이 타르처럼 생성되어 반응시간 및 수율의 재현성이 떨어지며 BBS의 색상이 탁해지는 문제점이 있었다. 또한, 1-methylnaphthalene은 용매로서는 상당히 고가이며 높은 끓는 점을 가지고 있어 상업화에 문제점이 있다. 또한 촉매로 사용되는 titanium (IV) isopropoxide는 수분에 민감하며 고온에서 장시간 반응할 때 촉매의 활성이 낮아지는 문제가 발생하여 수율 및 순도 저하의 원인이 되었다. Entry

[3-(5)]를 제외한 최적의 조건은 entry [2-(4)]로서 수율이 90% 상회하는 결과를 보여 주었다. 용매인 1,2,4-trichlorobenzene 및 촉매인 boric acid는 1-methylnaphthalene 및 titanium (IV) isopropoxide와 비교하였을 때 화학적, 경제적으로 전혀 문제가 없다. 이러한 결과로 보아 용매는 1,2,4-trichlorobenzene이, 그리고 촉매로는 boric acid가 적합한 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 논문에서는 DMT 생산과정의 부산물로서 폐기 처리되어 왔던 MFB를 출발 물질로 하여 고급 형광증백제 중의 하나인 BBS 합성을 4단계로 거쳐 총 수율 73%의 경쟁력 있는 공정개발을 수행하였다. 제시된 합성법은 MFB와 화합물 ethyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)benzoate (**1**)과 coupling 반응으로, 생성물 dimethyl 4,4'-stilbenedicarboxylate (**2**)를 얻고 이를 4,4'-stilbenedicarbonyl chloride (**3**)으로 변환 후, BBS 합성의 핵심 단계인 benzoxazole 형성 단계에서 상용화가 가능한 용매와 촉매를 탐구하여 용매로는 1,2,4-trichlorobenzene 촉매로는 boric acid의 사용이 가능한 것을 확인하였고, 장기저장에 따른 색상변화가 없음을 확인하였다.

감 사

본 연구는 산업통상자원부 및 국민대학교의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

- (a) A. R. Mitchell, P. F. Pagoria, and R. D. Schmidt, A new synthesis of TATB using inexpensive starting materials and mild re-

- action conditions, *27th International Annual Conference ICT on Energetic Materials*, June 25-28, Karlsruhe, Germany (1996).
- (b) A. R. Mitchell, P. F. Pagoria, and R. D. Schmidt, New synthesis of TATB process development studies, *29th International Annual Conference ICT on Energetic Materials*, June 30-July 3, Karlsruhe, Germany (1998).
2. (a) 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).
(b) 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).
3. K. D. Kim, Y. Ryu, and S. C. Kim, Facile One-Pot Synthesis of PABA from MFB, *Appl. Chem. Eng.*, **25**, 337-339 (2014).
4. H. Richard and S. Wang, Process for the preparation of bis(2-benzoxazolyl) stilbenes, *US Patent* 5,332,828 (1994).
5. J. S. Bowers and G. L. Mayberry, Process for the preparation of stilbene derivatives, *US Patent* 4,921,964 (1989).
6. H. C. Brown and A. B. Ash, Isomer Distribution in the Sulfuryl Chloride Chlorination of the 1-Chlorobutanes and Related Compounds; the Inductive Effect in Free Radical Substitutions, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4019-4024 (1955).
7. A. H. Ford-Moore and B. J. Perry, Diisopropyl Methylphosphonate, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 325-327 (1963).
8. H. S. Richard and K. Wang, Process for The Preparation of Bis(2-benzoxazolyl)stilbenes, *EP Patent* 0,684,946 (1995).
9. R. J. Sundberg, P. A. Buckowork, and F. O. Holcombe, Preparation of esters of 4-alkyl-2,4-pentadienoic acids by the phosphonate modification of the Wittig reaction, *J. Org. Chem.*, **32**, 2938-2941 (1967).