

화합물 합성반응 중 Fridel - Crafts Acylation 공정에서의 폭주반응 위험성평가

이광호* · 김원성** · 전진우*** · 주영종* · 박교식****†

The Risk Assessment of Runway Reaction in the Process of Fridel-Crafts Acylation for Synthesis Reaction

Kwangho Lee* · Wonsung Kim** · Jinwoo Jun*** · Youngjong Joo* · Kyoshik Park****†

†Corresponding Author

Kyoshik Park
Tel : +82-2-2408-7447
E-mail : hway21@empal.com

Received : March 18, 2021
Revised : April 8, 2021
Accepted : May 27, 2021

Copyright©2021 by The Korean Society of Safety All right reserved.

Abstract : Heat is generated during the synthesis and mixing process of chemical compounds due to a change in activation energy during the reaction. A runaway reaction occurs when sufficient heat is not removed during the heat control process within a reactor, rapidly increasing the temperature, reaction speed, and rate of heat generation inside the reactor. A risk assessment was executed using an RC-1 (Reaction Calorimeter) during Friedel-Crafts acylation. Friedel-Crafts acylation runs the risk of rapid heat generation during Active Pharmaceutical Ingredient (API) manufacturing; it was used to confirm the risk of a runaway reaction at each synthesis stage and during the mixing process. This study used experimental data to develop a safety efficiency improvement plan to control the risks of runaway and other exothermic reactions, which was implemented at the production site of a chemical plant.

Key Words : pharmaceutical ingredient, reaction calorimeter, risk, runaway reaction, risk assessment, raw material medicine

1. 서론

화합물의 합성 공정에서 에너지 변화에 따른 발열 현상은 필연적인 것이 현실이다. 폭주반응(runaway reaction)은 반응기의 열을 제어하는 과정에서 충분하게 열을 제거하지 못함으로 인해 발생한다. 그 결과, 반응기의 온도를 상승시키고, 반응 속도와 열발생 속도를 빠르게 증가시킬 수 있어 반응기 내의 압력이나 온도 등이 통제 범위를 이탈할 수 있다. 폭주반응의 원인으로는 반응기의 온도를 통제하는 냉각시스템 혹은 제어 시스템의 오류, 작업자의 휴먼에러로 반응 원료 등의 예기치 않은 혼합, 안전성을 검토받지 않은 공정 또는 운전 상태 변경, 혼합 반응물의 증가/감소로 인한 혼합

불균형 등을 들 수 있다¹⁾.

이처럼 폭주반응에 영향을 미치는 화학적 요소로는 열적 거동이나 활성화에너지 등이 있고, 물질적 요소로는 반응기 재질 및 면적, 교반기(agitator) 회전속도, 열매체 냉각수의 온도 등이 있다²⁾.

본 연구의 실험 목적은 연구·개발 단계에서 열적 발열반응의 발생 우려가 있는 화학반응 공정을 설계하고자 할 때, 폭주반응의 예방을 목적으로 한 공정의 열적 위험성을 확인하고 평가함으로써 위험성을 사전에 제거하거나 경감시키기 위한 대책에 필요한 사항을 제시하는 데 있다. 열량계(Reaction Calorimeter, RC-1) 등의 시험 장비를 이용하여 정밀화학에서 실제 생산하고 있는 제품의 합성 제조 공정인 Fridel-Crafts acylation 반응

*송실대학교 안전·보건융합공학과 박사과정(Safety & Health Convergence Engineering, Soongsil University)

**한미정밀화학(주) 생산Unit 이사 (Production Unit Director of Hanmi Fine Chemical.Co.,Ltd)

***송실대학교 안전융합대학원 교수 (Safety Convergence Graduate school, Soongsil University)

****송실대학교 안전·보건융합공학과 교수 (Safety & Health Convergence Engineering, Soongsil University)

중 발생할 수 있는 발열 위험성에 대하여 공정 단계별로 실험을 진행하였다. 반응 공정의 열적 위험성을 실험 연구하여 얻은 데이터는 화학안전사고의 예방과 발생 확률의 감소에 기여할 수 있을 것으로 기대된다³⁾.

본 실험 연구에 대한 세부적인 설명은 ‘KOSHA GUIDE (P-67-2012) 폭주반응 예방을 위한 열적 위험성 평가에 관한 기술 지침’을 참조하였다.

2. 연구 대상 및 방법

2.1 연구 대상 공정

본 연구에서는 정밀화학 제조회사에서 생산하고 있는 제품의 반응 공정을 선정하고 그에 대한 열적 위험성과 위험 요인을 파악하였다.

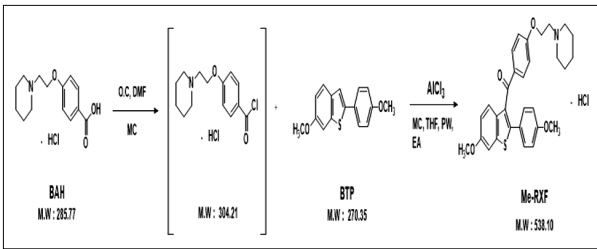


Fig. 1. Reaction mechanism in the acylation process.

대상 공정의 반응 공정 메커니즘은 Fig. 1에 나타내었다. 공정은 Fig. 2와 같이 최종 반응이 종료되기 전까지 2단계에 걸쳐 진행된다.

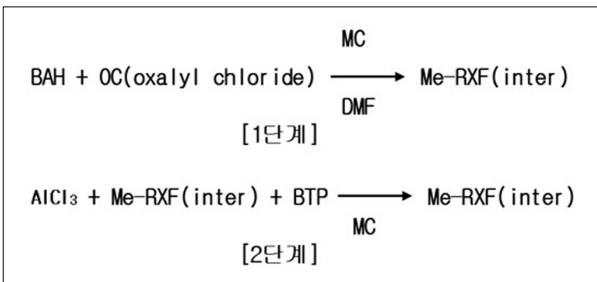


Fig. 2. Reaction mechanism of stepwise processes.

1단계 공정 BAH와 OC, 2단계 공정 AlCl₃와 Me-RXF(inter)의 시작 단계에서 원료 투입 및 합성반응 시 그리고 합성반응 후에 반응물을 투입하여 Quenching 공정 단계에서 나타나는 발열 경향을 파악하였다. Quenching 공정은 일반적으로 물 또는 염화암모늄 수용액, 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 종료하는 것으로 이처럼 물이나 수용액층을 넣어주면 반응 혼합물 용액에 남아있는 반응물을 반응시켜 부 반응이

더 이상 일어나지 않도록 막아주는 공정이다⁴⁾.

2.2 공정 물질

실험 연구에 사용된 공정 물질은 화학공장에서 자주 쓰이는 것으로 다른 물질에 비하여 안정성이 확보되었지만, 파우더 원료 물질과 액상 원료의 합성 시에 발열 반응이 일어나므로 화학안전사고의 위험성이 높다.

Table 1. Properties of raw materials in the 1st step

Chemical	Type	Mol Weight	Amount
BAH (CAS NO. 84449-80-9) 고체 benzoic acid hydrochloride	Limiting Reagent	285.77 g/mol	75.5 g
OC (CAS NO. 79-37-8) 액체 Oxalyl chloride	Reagent	126.93 g/mol	35.7 g
MC (CAS NO. 75-09-2) 액체 Methylene chloride	Solvent	84.93 g/mol	500 ml
DMF (CAS NO. 68-12-2) 액체 Dimethyl formamide	Solvent	50.00 g/mol	3.6 ml
Me-RXF (inter) 고체 Intermediate materials	Intermediate	304.21 g/mol	80.372 g

Table 2. Properties of raw materials in the 2nd step

Chemical	Type	Mol Weight	Amount
AlCl ₃ (CAS NO. 7446-70-0) 고체 Aluminum chloride anhydrous	Reagent	133.34 g/mol	70.7 g
Me-RXF(inter) 고체 Intermediate materials	Reagent	304.21 g/mol	80.372 g
BTP (CAS NO. 63675-74-1) 고체 benzo thiophene	Limiting Reagent	270.35 g/mol	71.4 g
MC (CAS NO. 75-09-2) 액체 Methylene chloride	Solvent	84.93 g/mol	714 ml
PW 액체 Purified water	Quench Material	18.02 g/mol	214 ml
Me-RXF 고체 Finished product	Product	538.1 g/mol	142.11 g

각 단계의 실험에 사용된 원료 물질의 종류와 투입량 등에 대한 정보는 각각 Table 1, Table 2에 나타내었고, 단일 물질의 발열 여부는 권장하는 보관 상태에서는 안정하나, 다른 물질과 혼합 시에는 발열이 발생하므로 MSDS (물질안전보건자료) CAS NO. 및 MSDS 세부 내용의 9번 물리적·화학적 특성, 10번 안정성·반응성 내용을 참조하여 확인한다. 액상 원료로 MC를 주 용매를 사용하여 원료 분말 물질을 용해·분해하고 유기합성을 통하여 생산 물질인 Me-RXF를 생산하는 공정이다.

2.3 실험 장치 및 방법

본 실험 연구에서 대상 공정별 반응 위험성을 찾아

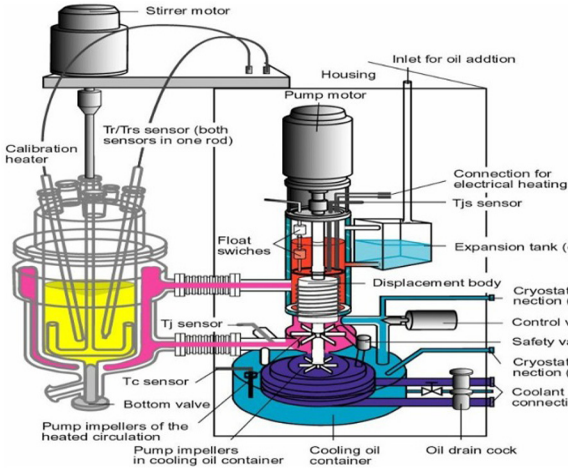


Fig. 3. RC-1 Settings in the synthesis process.

내기 위해서 Fig. 3(그림 출처 Acta Chim. Slov. 2004, 51, 245-256. Scientific Paper)과 같이 동일한 기능을 겸비한 Metter Toledo Company (Swiss)의 반응 열량계 (RC-1)를 사용하여 발열반응 연구를 진행하였다. 관련 실험 장비는 발열 공정의 사전 안전성 확보와 팽창 (Volume up)에 있어서 최적 조건 등의 설정에 사용하기 위한 목적으로 개발된 안전설비이다. 실험 반응기의 용기 내부는 2 L 용량의 유리재질(glass material)로 thermocouple, control heater 및 agitator 등의 장치를 장착할 수 있다. 반응기의 용기 외부는 이중 재킷(jacket)으로 되어 있으며 High 및 Low 온도 탱크가 있어서 실제 현장에서 사용하는 동일한 열매체 오일(성분: Polydimethylsiloxane CAS No. 63148-62-9)을 순환시켜서 도달하려는 공정상의 반응 온도를 제어할 수 있도록 설계되어 있다.

반응기의 통제 방법으로는 반응액의 내부온도 제어, 재킷 온도 제어, Insulation 제어 등의 방식이 가능하며, 기타 부속품을 장착하거나 설치하여 Distillation과 Reflux 등을 제어할 수 있다. 실험 데이터 결과로 반응 열량(Heat of reaction), 열 발생 속도(Heat generation rate), 비열(Specific heat), 총괄전열계수(Overall heat transfer coefficient), 단열온도상승 (Adiabatic temperature rise) 등을 알 수 있다. 반응 열량계는 생산 현장의 반응기와 동일하게 작동할 수 있는 설비로 설계되어 있어 생산공정과 같은 작업을 진행할 수 있다.

생산공정의 흐름도는 Fig. 4에 나타냈다. 실험 연구는 실제 제품 생산량의 1/1000 정의 비율로 축소해서 진행하였다. 실험은 Fig. 4와 같이 Table 1, Table 2의 주원료 물질을 순서대로 투입하고 냉각 및 가열 등 반응시간 동안 정상운전의 해당 온도를 유지하면서 용해하여 합성반응을 진행하였다. 본 실험은 발열반응에

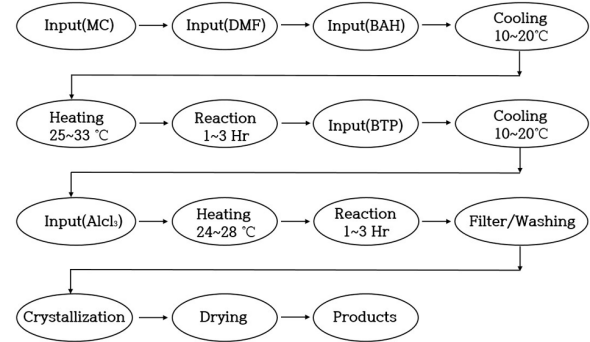


Fig. 4. Block diagram for Me-RXF reaction.

Table 3. Overall heat transfer coefficient of each step

Time	U (used)	Calculated by	T r (°C)
00:28:16	178.75 W/K*m ²	Standard method	13.60 °C
01:08:18	179.98 W/K*m ²	Standard method	16.60 °C
04:08:42	187.97 W/K*m ²	Quick Cal method	31.30 °C
05:00:56	143.57 W/K*m ²	Quick Cal method	11.92 °C
06:52:26	172.34 W/K*m ²	Quick Cal method	29.41 °C
07:41:50	185.72 W/K*m ²	Quick Cal method	11.40 °C

대한 연구이므로 합성반응이 완료되는 시점까지만 진행하였다. 교반기는 Anchor stirrer_HC-22로 RPM(회전수) 30~100으로 실험을 진행하였다. 반응 진행 시간별 열전달계수는 Table 3에 나타내었다⁵⁾.

3. 연구 결과

3.1 반응시간 경과에 따른 온도와 열량의 변화

실험은 실제 제품을 생산하는 제조시기록서와 동일한 조건으로 비율을 산정하고, 반응 온도 및 교반 RPM 등도 실제 생산 현장과 동일한 조건하에 진행하였

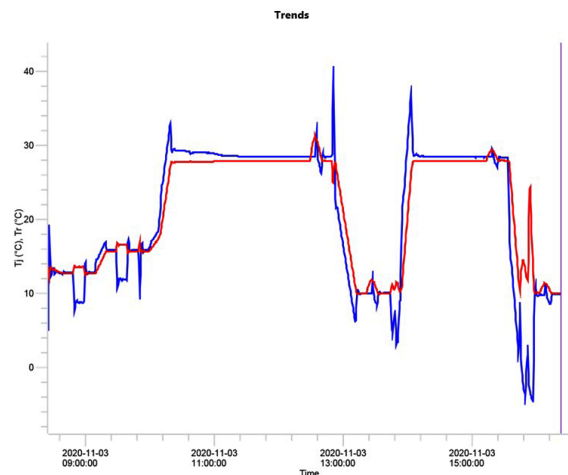


Fig. 5. Temperature and heat capacity change with reaction time.

다. MC와 원료 물질 투입 후 반응 온도까지 냉각하는 공정에서 재킷 온도 조절에 실패할 경우에는 폭주반응의 위험성이 있고, 반응 온도에 도달한 후 Me-RXF Quenching 공정을 위해 PW 투입 시엔 급격한 발열반응을 일으키므로 투입 속도 및 냉각장치를 통한 온도의 조절이 폭주반응 예방을 위한 중요한 공정이다. 합성반응이 끝날 때까지 미세한 발열반응이 나타나기 때문에 온도 제어를 정밀하게 진행해야 한다.

Fig. 5에 나타난 1단계 공정, 2단계 공정, Quenching 공정의 반응 온도를 제시하였다. 전체 공정 중 Me-RXF Quenching 공정을 위해 PW를 투입하는 과정에서, 정상 유지되고 있던 재킷 온도(Tj Blue Color)가 10°C의 범위를 이탈하여 반응기 내부 온도(Tr Red Color)가 26°C까지 상승한 후 정상 범위로 복귀하는 것을 볼 수 있다. 이는 실제 제품을 생산하는 정상 공정 중에도 교반 속도 및 원료 투입 속도에 따라 반응열 및 반응 온도의 상승 위험성이 있음을 나타낸다.

또한 Fig. 6에 나타난 마지막 Quenching 공정 시, 기준 교반속도 RPM(회전수)이 30~100 이상으로 상승할 때는 반응물이 섞이면서 반응기 내부에서 일어나는 반응열 변화를 확인하였다. 각 공정의 반응열(kJ) 열량 계산 데이터는 Table 4에 나타난 바와 같다.

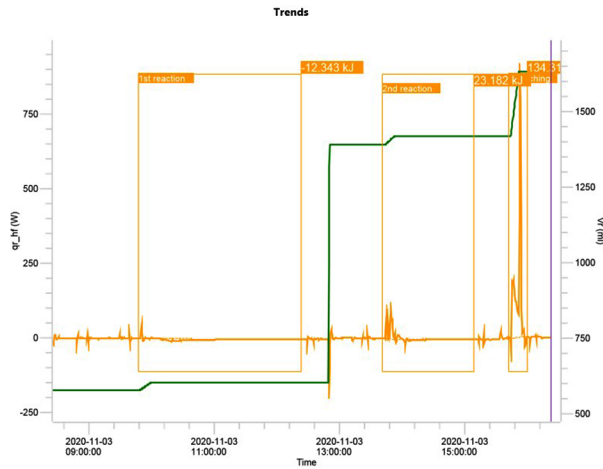


Fig. 6. Changes of the reaction heat and the reaction temperature in the reactor with the effect of stirring speed.

Table 4. Heat capacity calculated at each step

Name	Start Time	End Time	Integral	Baseline Type
1st reaction	01:22:12	03:57:36	-12.343 kJ	Proportional To Conversion
2nd reaction	05:15:18	06:43:06	23.182 kJ	Proportional To Conversion
Quenching	07:16:42	07:34:28	134.31 kJ	Proportional To Conversion

3.2 발열반응 위험성에 대한 위험도 등급

발열반응 위험성에 대한 위험도 등급 선정 기준은 ‘KOSHA GUIDE (P-67-2012) 폭주반응 예방을 위한 열적 위험성평가에 관한 기술 지침’을 참조하여 위험도 등급 1~5 등의 시나리오 등급을 구분할 수 있고, 폭주반응 위험 감소 대책(조치)의 채택 시 유용한 도구로 활용할 수 있다. 대상 공정에서의 합성반응의 열적 거동이나 활성화에너지 등의 위험 요소와 그에 따른 위험도 등급을 반응 열량계(RC-1)를 사용하여 실험한 데이터의 결과 값을 Table 5에 제시하였다. 1단계 공정, 2단계 공정 등은 최종 임계지수(Criticality Index) 위험도 등급 1로 평가 되어 실험 데이터를 연구 결과에서 제외하였으며, 발열반응이 생성된 Quenching 공정을 위해 PW를 투입하는 과정에서의 발열반응에 대한 실험 데이터를 제시하였

Table 5. The result of experimental data of Me-RXF Quenching process

Name	Current Values
Parameters - Desired Reaction	
Reaction	Quenching
Reference Chemical	PW ‘Water’
Heat Removal Rate Limit	30 W/kg
Acceptable Thermal Acc. Limit	10%
TD24 (d e g C)	500.0°C
Maximum Technical Temperature (MIT)	39.6°C
Criticality Graph Based on	MITSR
Evaluation Parameters	
Reaction Total Time	00:17:46
Dosing Total Time	00:08:00
Total Amount Dosed	213.64 g
Heat of Reaction	
q r [Reaction]	134.3 kJ
Dosed amount of Limiting Reagent	11.86 m o l : 213.6 g
Heat Removal	
q r e m o v a l [Reaction]	145.1 kJ
Reaction Specific Heat Removal Rate	Mean: 65.28 W/kg Max: 460 W/kg
Adiabatic Temperature Rise (Δ Tad) and MITSR	
Δ Tad (Heat Removal)	48.81 K
Maximum Achievable Temperature (Heat Removal)	60.49°C
Δ Tad (Heat of Reaction)	45.18 K
Maximum Achievable Temperature (Heat of Reaction)	56.86°C
Thermal Accumulation	
Is Thermal Accumulation critical	Yes
Thermal Conversion at End of Dosing	42.43% at 07:26:14
Criticality	
TD24	500°C
Criticality Index	3

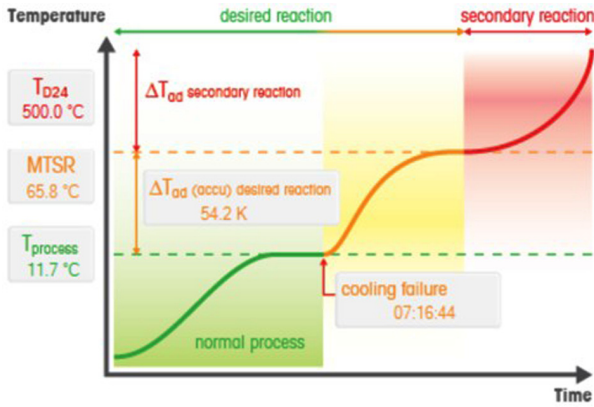


Fig. 7. Cooling failure scenario in a batch type synthesis process.

다. 또한 Fig. 7에는 실질적인 합성반응 중 최대온도 (Maximum temperature of synthesis reaction, MTSR)와 기술적 근거의 최대온도(Maximum temperature of technical reactions, MTT)를 비교하여 발열반응의 위험성에 대한 위험도 등급을 선정하였다.

Fig. 7의 T_{D24} 는 냉각 공정 실패 후, 2차 발열반응이 일어나고 24시간 동안의 온도 변화이다. MTSR은, 냉각 공정 실패가 발생할 때 반응기 내부에 완료되지 않은 반응 물질이 존재하고 있어 반응의 완료에 의하여 온도가 급격하게 상승하고 이 급격한 온도 상승은 완료되지 않은 반응물의 축적량에 따라 달라지는데, 이러한 공정의 조건에서 상승할 수 있는 최대온도를 가리킨다.

Fig. 7의 그래프에서 보는 바와 같이 공정 온도 11.7°C에서 냉각 실패 시 기술적 근거의 최대온도(MTT) 39.6°C 기준을 벗어나 합성반응의 최대온도(MTSR) 68.5°C까지 온도가 상승하는 결과를 가져왔다. 또한 다시 2차 분해 발열반응이 진행되어 관련 반응에서 생성된 반응

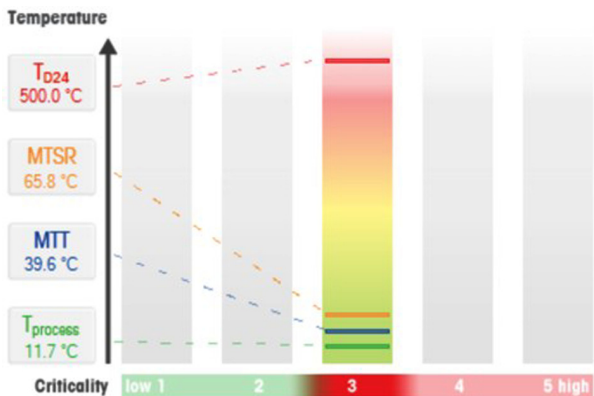


Fig. 8. Criticality class of scenario in a batch type synthesis process.

열은 최종온도(T_{D24})인 500°C까지 상승할 수 있는 위험성을 가져올수 있다.

실험 결과 데이터의 최종 Criticality Index는 위험도 등급 3으로 평가되었으며, 이와 같이 합성 공정 반응의 온도 제어 실패 후 MTT는 허용치(68.5°C>39.6°C)를 상회하지만, MTSR가 최종온도(T_{D24})보다 낮기 때문에 분해 발열반응을 촉진할 수 없다. 이 상황에서 공정의 안전은 기술적 근거의 최종온도 (MTT 39.6°C)에서 열 방출 속도에 의존한다.

Fig. 8의 위험도 등급에서 관련 공정의 위험성에 대한 위험도결과는 위험도 등급 3으로 나타났다⁶⁾.

4. 고찰

본 실험 연구에서는 원료 의약품 Me-RXF를 생산하는 회분식 반응 공정을 선택하여 열적 위험성평가를 실시하였다. 실험에 사용되는 물질의 유기합성 시 OC를 첨가할 때 발열 및 자극적인 냄새의 가스가 발생하고 $AlCl_3$ 첨가 시에도 발열 및 염산가스가 매우 많이 발생하는 것으로 확인되었다. 또한 반응 종료 후 Quenching 공정 시 PW를 투입할 때 발열이 매우 격렬하므로 첨가 전 반응물과 PW를 충분히 냉각시켜 발열 현상이 사라질 때까지 천천히 투입하여야 한다. 연구 결과를 토대로 폭주반응 등의 위험성을 효율적으로 제어하는 안전 대책에 대해 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) Fig. 9와 같이 분진폭발 및 발열반응을 최소화하기 위해서는 자동으로 분말 원료를 투입할 수 있는 PTS(Powder Transfer System) 및 Hopper를 사용하는 것이 안전하다.



Fig. 9. Powder Transfer System in the reaction process.

2) Fig. 10과 같이 증발하여 냉각될 수 있는 시스템이나 Vacuum을 이용하여 반응량에 영향을 미치지 않도록 주의 깊게 유지하며 Reducing시킨다. Distillation system은 두 가지의 기능을 사용하는 목적으로 설계

및 설치되어야 한다. 백업냉각시스템(Backup cooling system)은 열발생을 냉각할 수 있을 정도의 온도로 상시 가동되어야 하며, 순환 및 증발로 손실되는 열매체(Cooling oil)의 양을 수시로 체크하고 보충해야 한다.



Fig. 10. Backup cooling system in the reaction process.

3) 상승하는 압력을 해소할 수 있는 안전밸브를 사용할 수도 있지만, 압력 상승으로 안전밸브 작동 시 분출되는 반응액의 확산을 방지하고 안전하게 유도하여 저장할 수 있기 위해서는 별도의 버퍼탱크시스템(Buffer tank system)을 Fig. 11과 같이 설치해야 한다.



Fig. 11. Buffer tank system in the reaction process.

4) Fig. 12와 같이 반응 종류에 따라 온도 지정 범위의 차이는 있겠지만, 각각의 제조공정상 반응 조건의

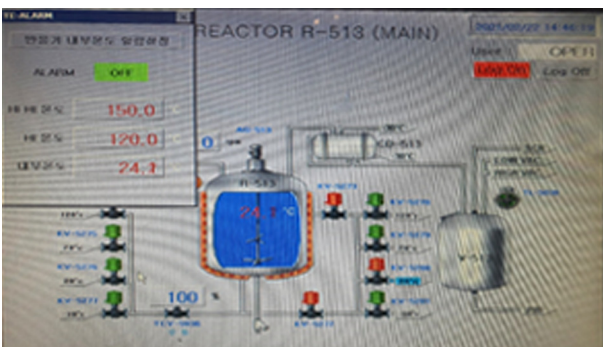


Fig. 12. Alarm system in the reaction process.

최고온도를 설정하고 반응기 제어 시스템 컴퓨터에 알람경고시스템 (Alarm system)을 구축하여 발열반응의 폭주반응에 대비해야 한다⁷⁾.

5. 결론

본 연구의 결과 데이터를 이용하여 폭주반응에 대한 활용 및 기대효과에 대해 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 화합물 합성반응 중 Quenching 공정에서 PW 투입을 이용한 제품 생산 현장에서 발열반응에 대한 폭주반응 위험성을 고찰하여 안전대책을 수립하는 데 활용할 수 있다.

2) 폭주반응 예방을 위한 공정 연구·개발 단계에서 적용 가능한 열적 위험성평가의 기초 자료로 활용하고 회분식 공정의 화학사고 예방에 기여할 수 있다.

3) 관련 공정과 유사한 화합물 혼합 반응 공정이나 급격한 온도 상승을 일으키는 발열반응에 있어서 공정 단계에서부터 반응 열량계를 사용하여 실험하고 위험성평가를 실시하는 데 기초 자료로 활용할 수 있으며, 발열반응으로 인한 폭주반응을 예방하는 데 큰 효과가 있을 것으로 기대된다⁸⁾.

References

- 1) W. S. Kim, G. W. Lee, I. S. U and S. Y. Jeon, "Hazard Assesment of Dust Explosion Pharmaceutical Raw Material Powders", J. Korean Soc. Saf., Vol. 33, No. 2, pp. 39-44, 2018.
- 2) J. S. Lee, I. S. Han and G. W. Lee, "An Evaluation of Runaway Reaction Characteristics of the Modified Resol Synthesis Reaction using the RSST", J. Korean Soc. Saf., Vol. 28, No. 7, pp. 19-24, 2013.
- 3) W. S. Kim and G. W. Lee, "Hazard Evaluation of Runaway Reaction in Deboronation Process Using H2O2 in DIET Synthesis of Pharmaceutical Raw Material", Journal of the Korean Gas Society, Vol. 22, No. 4, pp. 49-54, 2018.
- 4) G. W. Lee and I. S. Han, "Hazard Evaluation of Runaway Reaction in the Vinyl Acetate Polymerization Process", J. Korean Soc. Saf., Vol. 26, No. 5, pp. 46-53, 2011.
- 5) G. W. Lee, I. S. Han and J. S. Lee, "An Evaluation of Thermal Stability of Raw Materials in the Vinyl Acetate Polymerization Process", J. Korean Soc. Saf., Vol. 25, No. 3, pp. 61-65, 2010.
- 6) I. S. Han, G. W. Lee and D. Y. Pyo, "Assessment of Thermal Hazard on Esterification Process in Manufacture

- of Concrete Mixture Agents by Multimax Reactor System”, J. Korean Soc. Saf., Vol. 24, No. 5, pp. 13-20, 2009.
- 7) I. S. Han, G. W. Lee and J. Y. Lee, “Characteristics of Thermal Hazard in Methylthioisocyanate Synthesis Reaction Process”, J. Korean Soc. Saf., Vol. 27, No. 5, pp. 77- 87, 2012.
- 8) G. W. Lee, I. S. Han and S. H. Bak, “Evaluation of Thermal Stability in Neutralization Process of Pigment Plant”, J. Korean Soc. Saf., Vol. 22, No. 4, pp. 43-50, 2007.