

## On-line Bench-top NMR을 이용한 Carvone의 수소화 반응



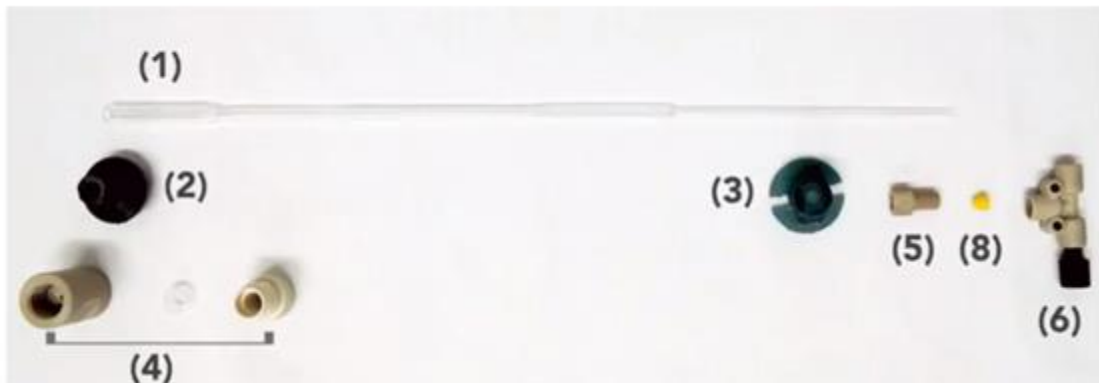
### Introduction

화학자들은 물질 반응의 최종 결과를 예상하기 위해 결과에 영향을 주는 근본적인 프로세스를 이해하길 원한다. 이를 위해 많은 화학자들이 물질의 화학적 변형(Form, Design, Control, Optimize)에 대해 연구하고 있다. 이러한 연구의 Tool로 간단한 온도, 압력 및 pH측정부터 적외선(IR), 라만, 자외선(UV-VIS), 질량 분광(MS)과 같은 화학적 특수 기술에 이르기까지 다양한 옵션으로 물질의 특성을 분석한다.

이 중 NMR은 구조 확인 능력이 뛰어난데도 불구하고, 종종 그 기능이 과소평가 되어있다. NMR은 1961년부터 상용화되었다. 하지만 큰 사이즈로 공간의 효율성이 떨어지고, 초기 비용이나 유지보수 비용이 모두 고가이며, 적절한 전문 지식이 없는 사용자는 이용하기 어려웠기 때문이다. 그러나 2000년대 후반, 다른 분석 장비의 추세와 마찬가지로 NMR 분광기 역시 소형화가 시작되었다. 이러한 소형화는 다음과 같은 기술의 발전으로 가능하였으며, 이로 인해 컴팩트한 사이즈의 Bench-top NMR이 개발되었다.

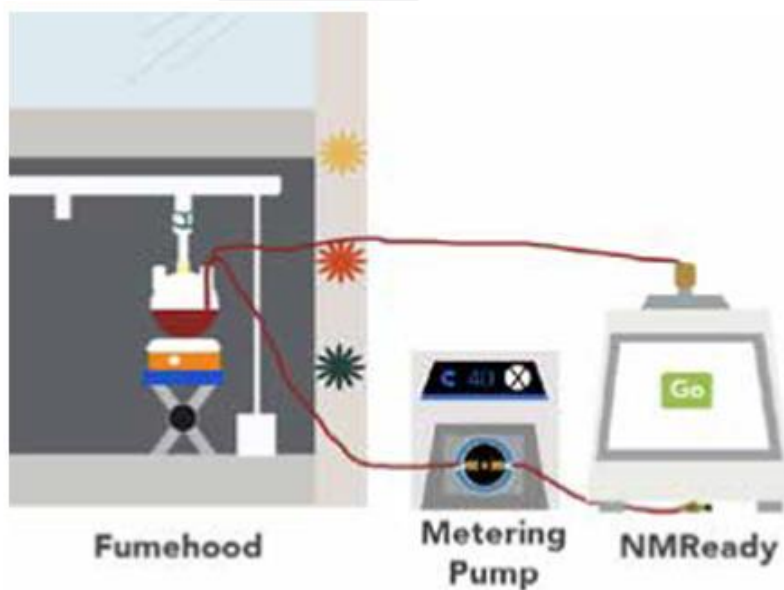
- 새로운 NMR 신호 검출기 (ex. Microcoils, External-field Configurations, and Forxe-Detectors)
- 새로운 희토류 금속의 발견 (ex. Samarium-Cobalt (SmCo) and Neodymiumiron-boron (NeFeB))
- 자석을 균질하고 재현성있게 제조하는 적절한 방법
- 새로운 디자인의 구성

영구자석을 이용하는 Bench-top NMR은 반사측정기(Relaxometer)보다 훨씬 유용하며, 낮은 자기장 (<100MHz)과 고해상도(1.2Hz peak width at half height). 컴팩트한 사이즈를 특징으로 실험실 내부, 글러브박스, 후후드 또는 프로세스 라인 어디든 적용이 가능하게 디자인되었다. Nanalysis사 Bench-top NMR NMReady는 화학 구조 분석 및 반응 모니터링을 포함한 다양한 화학종 검사가 필요한 응용에서 쉽게 사용될 수 있다.



**Figure 1. NMReady Flow Kit**

우리는 주로 At-line 반응 모니터링을 위한 Bench-top NMR에 대해 논의했지만, 이번에는 On-line Bench-top NMR에 대해 소개하고자 한다. 사용중인 At-line 시스템을 On-line으로 변환하기 위해서는 NMReady Flow Kit가 필요하다. 이 키트는 (1) NMReady의 정적 자기장을 생성하는 Hybrid Halbach 자석의 길이에 맞춰 설계된 맞춤형 Borosilicate Glass Flow Cell (붕규산 유리 흐름 셀)과 (2) Glass Flow Cell을 크로마토그래피 튜빙과 연결하는데 필요한 하드웨어로 구성된다.



**Figure 2. On-line Flow Loop와 반응 모니터링 시스템 모식도**

Flow Cell은 프로브의 변형없이 NMReady-60e 또는 60PRO와 쉽게 호환되도록 설계되었다. 이러한 설계는 Flow Cell의 부피를 최소화하고, 밀폐된 Loop를 유지하며 장비 내 갑작스러운 누출 사고 시 유출액을 자석 외부로 이동시켜 지속적으로 장비를 사용할 수 있게한다. 데이터의 경우, 수동 및 자동으로 수집하는 여러 방법이 있다. 간단한 반응의 모니터링을 위해 Kinetics 패키지와 JSON 프로토콜을 통한 Application Programmatic Interface (API) 접근을 제공하여 전체 Liquid Handling 시스템을 동일한 인터페이스로 제어할 수 있다.

## Experimental

우리는 On-line 타입의 Bench-top NMR의 검출 효율을 확인하기 위해 다양한 반응 실험을 수행하였다. 본 응용자료에서는 이 시스템을 사용하여 별도의 중소수 첨가없이 Proteo-solvents에서 수행되는 수소화 반응 모니터링에 대해 기재하였다. 실험에는 교반 장치, 둥근 바닥 플라스크 및 유량이 조절되는 계량펌프(0~4.0mL/min) 등 표준 Schlenk 기술이 사용된다. 입력한 파라미터에 따라 약 4초마다 스캔이 수집되고, 시그널은 평균값으로 실시간 적용된다. 실험은 대표적인 Wilkinson 촉매  $[Cl-Rh(PPh_3)_3]$  조건을 선택해서 tris(triphenylphosphine Rhodium) (I) Chloride를 넣어 (R)-6,8-p-mentha die-2-one(R(-)-carvone)를 수소화시켰다.

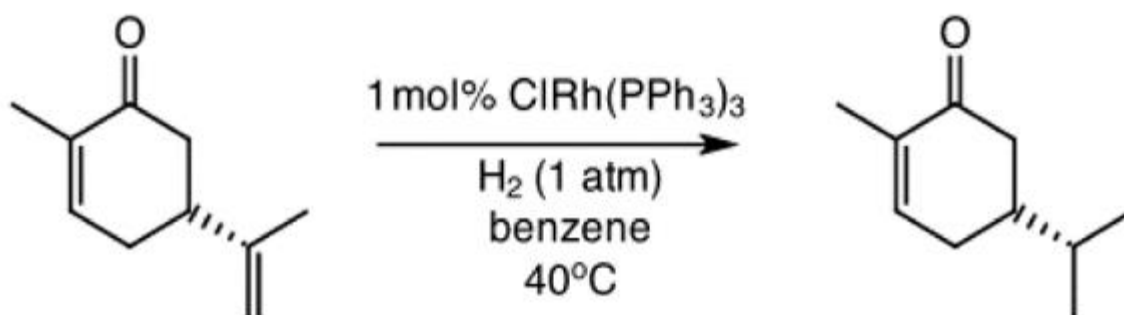


Figure 3. R(-)-carvone과  $[Cl-Rh(PPh_3)_3]$  촉매의 수소화 반응 모식도

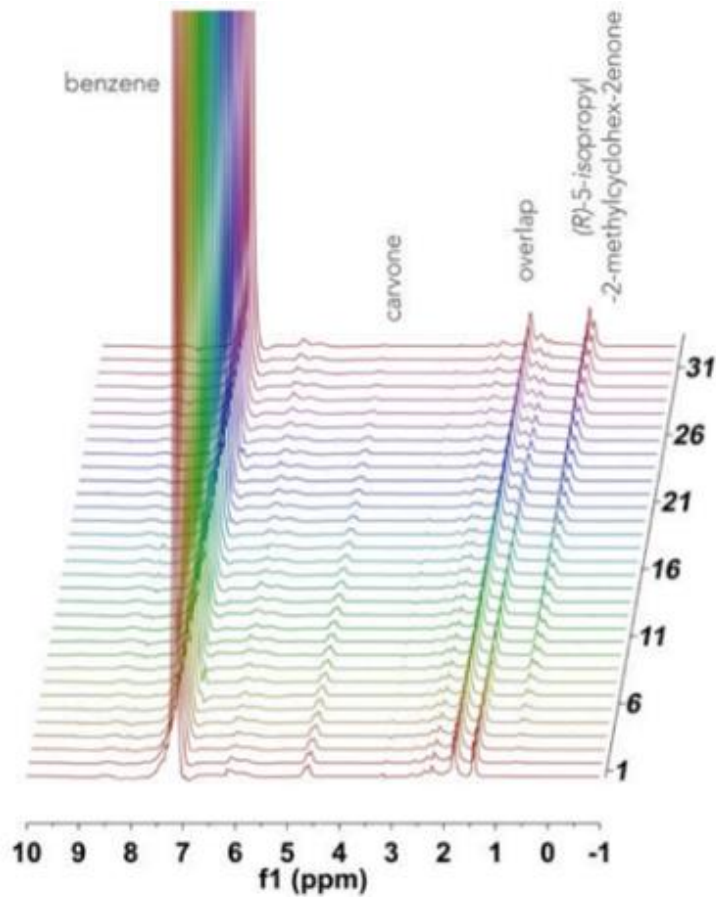


Figure 4. 2시간 동안 누적된 R-(-)-carvone의 수소화 스펙트럼 ( $^1\text{H}$  NMR)

표준 Schlenck 기법을 사용하는 이중 매니폴드 고진공 라인과 교반 막대, 벤젠(30ml)

분석을 통해 얻은 결과 데이터를 이용하여 캘리브레이션 커브를 그렸을 때, 그 값은 기울기와 y절편을 가지는 Linear한 1차 함수식( $y=0.0482x + 0.5182$ ,  $R^2 = 0.99965$ )을 나타내었다. 구해진 함수식을 가지고, 샘플용액이 0.4mL(1mL) 들어있는 희석 농도를 구하면  $C_x=10.75\text{mM}$ 가 되고, 1mL로 희석 전 시료의 농도를 구하면  $C_x=26.8\text{mM}$ 의 값으로 계산된다. 이 때, 실제 사용한 미지 시료의 농도는 23mM이다. R-(-)-carvone (1.35g, 9mmol, 0.3M)로 채워진 100mL 삼목 둥근 바닥 플라스크를 연결한다. 이 용액을 아르곤 가스 분위기에서 tris (triphenylphosphine rhodium (I) chloride (0.252g, 3mol%)가 추가되는 동안 격렬하게 교반 시켰다. 이후 용액의 가스를 완전히 제거하여 진공으로 만든 후,  $\text{H}_2(1\text{atm})$ 를 추가하고,  $40^\circ\text{C}$ 까지 가열하였다. NMReady를 통해 2시간 동안 반응하는 용액을 5분마다 해당 온도에서  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (59.96MHz, 16스캔, 1.1분)으로 측정하였다. Figure 4는 각 데이터의 Overlay plot을 나타낸 그래프이다.

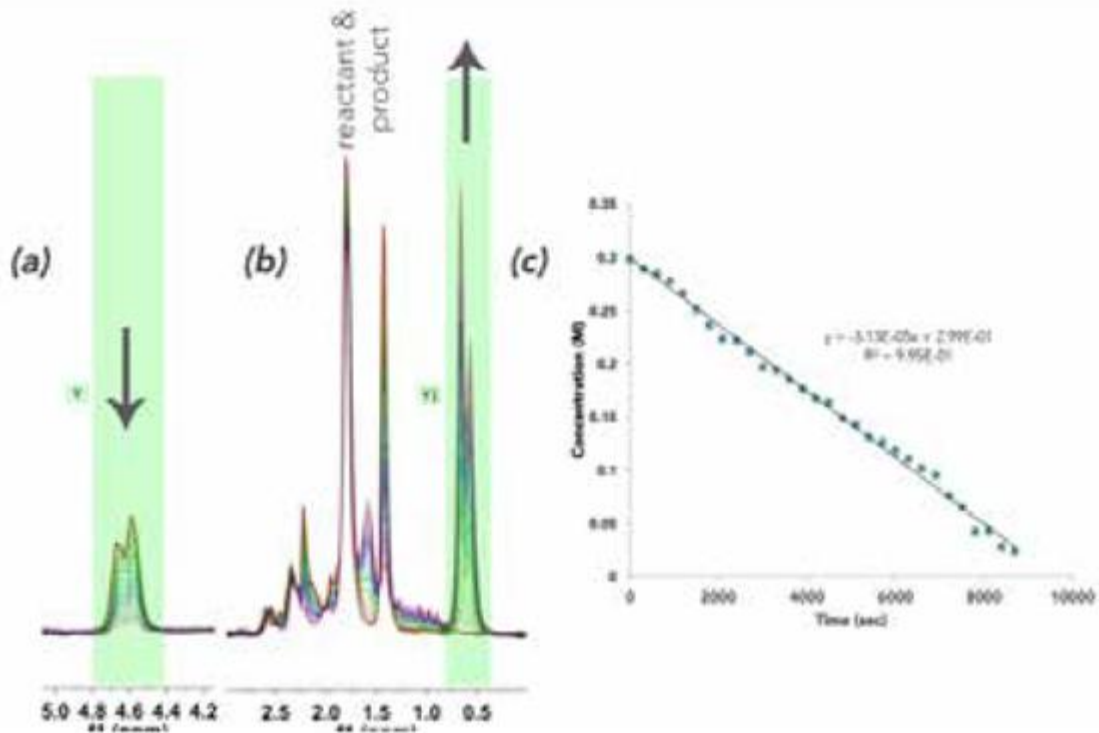


Figure 5. 반응 진행 상황을 Overlay시킨 스펙트럼

- (a) R(-)-carvone vinyl = CH<sub>2</sub> 소비
- (b) 5-isopropyl-2-methylcyclo-hex-2-enone iso-propyl methyl 형성
- (c) 시간 경과에 따른 vinyl 공진의 적분 변화를 보여주는 Mnova Time Plot

그래프를 보면 벤젠 용매 피크(7.16ppm)가 스펙트럼의 대부분을 차지하고, 생성물 및 반응물의 스펙트럼은 60MHz <sup>1</sup>H NMR에서는 완전히 분리되지 않았다. Cyclohexene 내 일부분이 링의 flipping을 방해받아, 1.5~2.5ppm 범위에 여러개의 부분 입체 양성자가 존재한다. 이 반응을 정량화하기 위해서는 잘 분리된 공명 부분을 찾아야한다. 초기 R(-)-carvone의 =CH<sub>2</sub> vinyl 공명은 4.76ppm 부근에서 점차적으로 감소되어 새로 형성된 5-isopropyl-2-methylcyclo-hex-2-enone의 이중결합 iso-propyl functionality(0.63ppm)으로 대체된다. (Figure 5b) 2개의 물질이 변화하는 비율은 직선형(linear)이며, 첨가된 촉매는 0차 반응 (pseudo-zero order kinetics)을 나타낸다. (Figure 5c)

## Conclusion

NMR 분광기는 주로 At-line용으로 실험실이나 QC에서 사용되지만, NMReady는 분석자의 응용에 따라 간편하게 On-line으로 변경 가능하다. (Flow Kit 사용) 본 실험에서는 Flow Cell을 사용하여 중수소화 용매를 첨가하지 않고, 밀폐된 Loop를 유지하면서 R(-)-carvone의 수소화 반응을 성공적으로 모니터링하

였다. 이와 같이 적절한 유동 기술과 응용에 맞는 On-line NMR 분석은 미래의 많은 연속흐름공정 개발의 문을 열어줄 것이다.

### 영인에스티 담당자

영인에스티 계측기술사업부 분광분석팀 (02-6190-9865)

