Journal of Korean Powder Metallurgy Institute
Vol. 14, No. 2, 2007

# 알루미나 나노산화물이 Nitrendipine 제조 공정에 미치는 영향

채은진 · 엄영랑 · 한병선 · 이창규* · 박상언[a]
한국원자력 연구소, 원자력나노소재응용랩,
[a]인하대학교, 물리화학부

# Effect of Alumina Nanooxide Application on Nitrendipine Manufacturing Process

**E. J. Chae, Y. R. Uhm, B. S. Han, C. K. Rhee* and S. E. Park[a]**
*Department of Nuclear Nano Materials Development LAB.,*
*Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), Daejeon, 305-600*
*Department of Chemistry, Inha University, Incheon, 402-751, Korea*
*[a]Department of Physical Chemistry, In-ha University, In-Cheon, 402-751*
(Received March 30, 2007; Accepted April 17, 2007)

**Abstract** The alumina nano powders synthesized by levitational gas condensation (LGC) method were applied to catalyst in manufacturing process of Hanzsch reaction for Nitrendipine. The L-tartaric acid on the surface is carried out with participation of carbonyl fragments, O-H, C-H bonds which affects stereo selectivity, yield on the reagents positively. From the analysis of the IR-spectroscopy, the carbonyl fragments, O-H, and C-H bond were created by the catalytic reaction. From the analysis of the IR-spectroscopy, the carbonyl fragments , O-H, and C-H bond were created by the catalytic reaction. The newly created bonds made a chiral center on the final product.

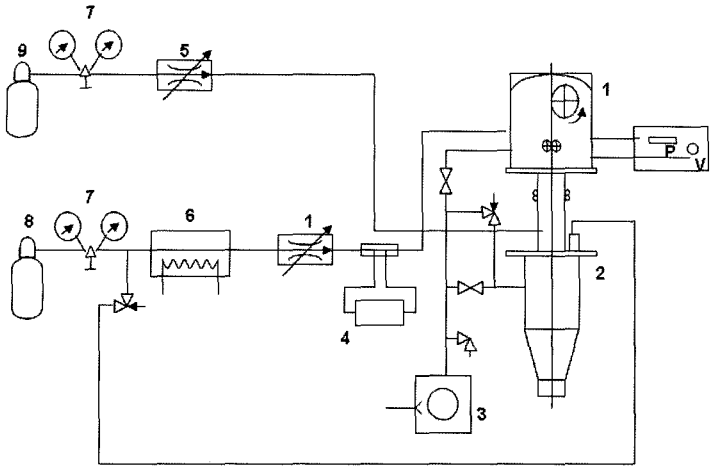
**Keywords :** Alumina oxide, Catalytic effect, Chiral modifier

## 1. 서 론

니트렌디핀(Nitrendipine)의 디하이드로피리미딘(Dihydropyridine)은 칼슘 길항제로써 앤지오텐신 개조효소 억제제등과 함께 고혈압, 만성 협심증 및 Prinzmetal에 의한 편도염 등을 치료하기 위하여 이용된다. Nitrendipine는 다른 혈관 이완약과 유사하게 작용하는데 칼슘의 방출을 금하는 작용을 하며 또한 근질 봉소위에서 심근과 관 평활근 세포막의 주변에 있는 세포질에 칼슘의 유입을 금하는 작용을 한다. 세포내에 칼슘이 감소 할 경우 심근 평활근 세포의 수축 과정이 원활하지 못하게 되며, 관상 동맥과 조직 동맥을 팽창시키며, 말초혈관 저항력, 혈압, 후 부하를 감소시키는 원인이 된다.

일반적으로, 세 가지 이상의 출발물질을 condensation법으로 제조할 경우, 효율적인 화학적 변형이 필요하며, 이 때 유독 물질의 발생되기도 하는데 이를 피하기 위하여 많은 양의 용매와 복잡한 정제 기술이 필요하게 된다. Nitrendipine과 Dihydropyridine을 합성하는 첫 번째 공정은 이미 백 여년 전에 Biginelli에 의해 보고되어 왔다. Biginelli 반응은 강한 산성조건하의 β-ketoester, aldehyde, urea의 one-pot condensation에 의한 3가지 구성성분에 의해 합성되어지게 되고, 이 세 가지 물질들이 강한 산성에서 응축하여 새로이 하나의 화학물질을 생성해 내었으나 초기 사용되었던 세 가지 물질들의 양에 비해서는 결과물로 얻게 되는 Dihydropyridine의 수율이 낮았으므로 문제로 대두 되었다. 이러한 문제점을 해

*Corresponding Author : [Tel : +82-42-868-8551; E-mail : ckrhee@kaeri.re.kr]




1. μ-Powder Supply Unit. 2. Filter Unit. 3. Vacuum Pump.
4. Oxygen Concentration Control Unit. 5. Leak System With Rotameter.
6. Gas Cleaning System. 7. Gas Reducer.
8. Oxygen gas-cylinder. 9. Argon gas-cylinder.

**Fig. 1. A schematic illustration of equipment of levitational gas condensation (LGC).**

결하기 위해 합성공정의 개선과 촉매에 의한 높은 수율을 거두기 위한 노력이 있었다. Hanzsch반응은 Biginelli와 같은 one-pot condensation이나 용매를 사용하지 않는 것이 차이점이다.

오늘날에 이르러, 이러한 키랄성을 띤 약품을 합성하고, 상용화 시키는 데 있어서 나노 결정성 금속과 금속산화물을 적용한 촉매는 공정시간을 단축시키고 최종 생성물의 수율을 높일 수 있다는 측면에서 무한한 연구개발 분야로 각광받고 있다. 특히, Hanzsch 반응은 나노파우더들을 촉매로서 공정 시스템 내에 적용 했을 때 입체적 선택성을 극대화시킬 수 있는 chiral modifier로서의 효과적인 합성과 활용 가능성이 있음이 기존연구자들에 의해서 밝혀졌다. 따라서, 본 연구에서는 나노기술을 기반으로 $Al_2O_3$ 파우더를 제조하고, 이를 다시 키랄성을 띤 Nitrendipine 합성 공정에 적용함으로써, Hanzsch 반응의 입체적 선택성과 수율을 최적화 시킬 수 있는 공정기술을 연구하고자 하였고, L-tartaric acid에 의해 개선된 $Al_2O_3$를 합성공정에 적용시킴으로 인해서 chrial modifier의 촉매활성에 대해서도 고찰하고자 하였다.

## 2. 실험내용

부양가스증발응축법(LGC: Levitational gas condensation method)은 서로 반대 방향으로 감겨진 유도코일에 전류를 흘려주어 유도전류로 인해 중력에 대항하는 자기모멘트를 생성시켜 용융된 금속구를 공중에 부양시킨 상태에서 지속적으로 증발-응 축 시켜 분말을 제조 하는 방법이다. 그림 1은 본 실험에서 사용될 시료제조를 위한 부양가스증발응축 장치를 나타낸 그림이다. 고 순도 Al 파우더를 LGC 방법을 사용하여 $Al_2O_3$ 나노분말을 제조하였고, Nitrendipine 합성은 Hanzsch reaction을 이용하여 ethyl acetoacetate(6 mmol), aldehyde(3 mmol) 그리고 $Al_2O_3$(1 mmol)를 용매 없이 one pot condensation 으로 제조한 후, L-tartaric acid에 의해 표면을 개선하였다. 개선된 $Al_2O_3$를 Nitrendipine 합성공정에 적용 시, 초기분말과 분말 첨가 반응 후 변화는 FT-IR spectroscopy를 이용하여 분석하였다. 분석기기는 Bio-Rad Digliab FTS-165 FT-IR Spectrometer를 사용하였고, 4000-400 $cm^{-1}$ 범위 내에서 적외선 흡수파장을 관찰하였다.

## 3. 결과 및 토의

선행연구 결과로부터 Nitrendipine제조 시 주로 사용되던 Biginelli 반응에서는 구리 산화물이 알루미나 나노파우더들의 촉매활성보다 Biginelli 반응에서 효

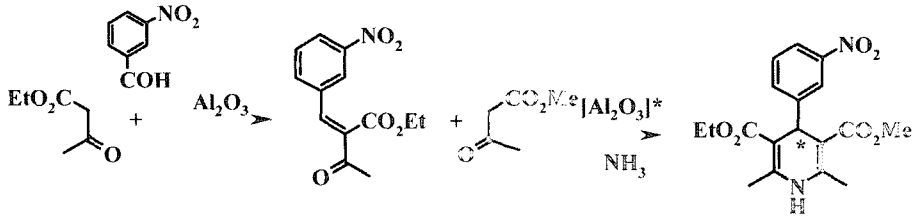



**Fig. 2. $Al_2O_3$ is modified by tartaric acid and ended product has a chiral center. The schematic illustration for the process of Hansch reaction for the Nitrendipine with chiral center.**

율적으로 적용 가능한 촉매임을 증명해준다[1]. 이는 촉매의 종류와 양에 따라서 반응 변수가 커다란 영향을 받는다는 사실을 말해 주고 있으며, 그 반응 변수들은 외부 확산인자의 영향과 함께 관련되어 진다[2,3]. 만약에 알루미나 나노파우더들이 촉매로서 사용되어진다면 Biginelli 반응은 중간체 형성 과정에서 중단된다. 이러한 현상은 알루미나 나노파우더 표면에서 루이스 센터의 낮은 활성 때문인 것으로 추정된다. 알루미나 나노파우더와 Biginelli 반응의 출발 물질사이의 이온 결합력은 전기 음성도의 차이에 의해 떨어지게 되므로 활성은 낮아지고, 중간체 형성은 중단되게 된다[4-6]. 그러나 Hantzsch 반응에서의 알루미나 나노파우더들은 Nitrendipine 합성 공정에서의 Al원자와 O, H 원자와의 전기음성도 차이에 의한 이온결합이 일어나게 되므로 촉매활성이 높아지게 된다. 따라서, 입체적 선택성 및 수율이 높아질 수 있다. 그림 1에서와 같이 Hantzsch 반응공정은 용매 없이 반응물들을 가열함에 의해 반응이 진행되어지는데 알루미나 나노 파우더를 촉매로 사용했을 경우 중간 생산물인 니페디핀(Nifedipine) 아날로그는 70%정도의 수율로서 획득되어 진다. 높은 수율과 반응공정 시 부산물양의 감소로 인해서 최종 생산물의 정제는 굳이 필요하지 않다[7]. 하지만 반응공정에서의 실질적으로 활용 가능한 활성력이 높은 촉매로 사용되기 위해서는 아날로그 Nifedipine은 분자구조의 비대칭성으로 인한 chiral 센터를 가져야 한다.

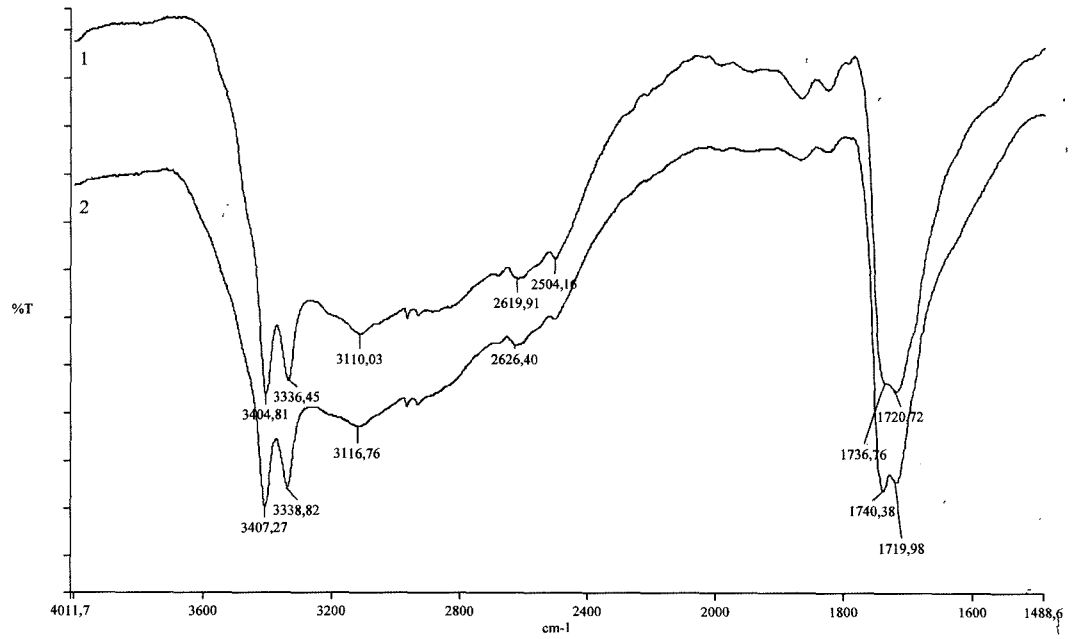



**Fig. 3. IR spectra of diffuse reflection of 1-L(+) tartaric acid, 2-L(+) tartaric acid on $Al_2O_3$.**

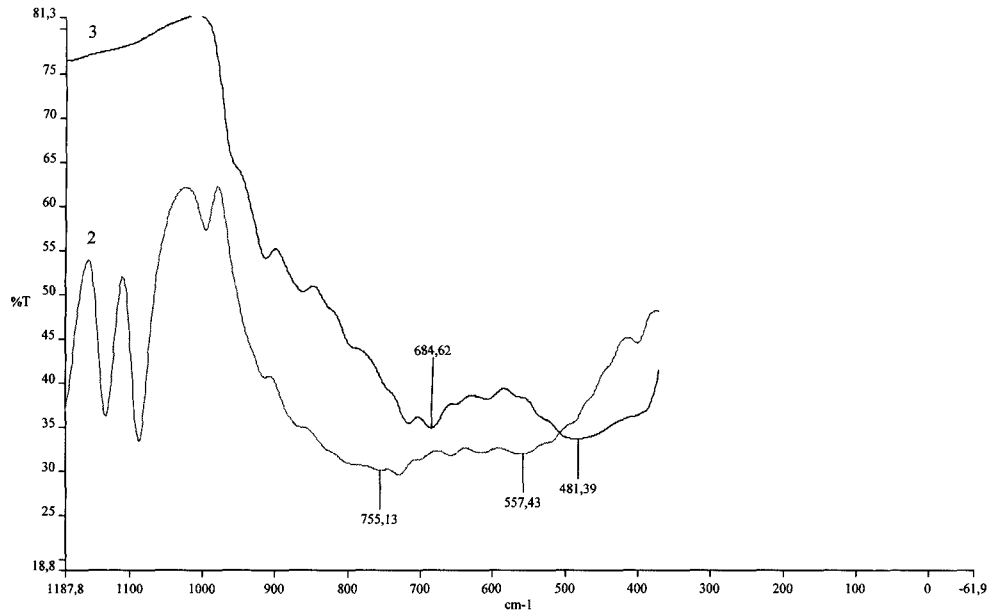



**Fig. 4. IR spectra of diffuse reflection of 3-$Al_2O_3$, 2-L(+) tartaric acid on $Al_2O_3$.**

그림 2에서와 같이 최종 생산물인 Nitrendipine (Racemate)을 만들기 위해서는 제조과정에서 chiral센터를 만들어 줘야 한다. 이러한 chiral센터를 만드는 역활은 L-tartaric acid를 이용하였다. L-tartaric acid에 의한 chiral modifier가 Al 나노산화물 표면에 적용되었을 때 L-tartaric acid는 구리산화물에서 양이온 형태로 존재하나 $Al_2O_3$은 이온성을 띄지 않는다. $Al_2O_3$는 L-tartaric acid에서 수소가 결합되어 complexation 되어 지므로 양이온 형태로 존재하지 않는다[8]. alumina 나노분말 표면에서의 chiral modifier의 수착은 알루미늄 원자와 함께 산소원자가 동시에 운반되어지므로 이온성을 띄지 않는다.

그림 3에서 보는 바와 같이 3400-3330 $cm^{-1}$ 자문영역에서의 strong강한 O-H 대칭, 비대칭 피크, 3100 $cm^{-1}$부근에서의 약한 C-H 신축진동을 통해 $Al_2O_3$에 개선된 L-tartaric acid의 O-H, C-H의 흡수주파수를 확인할 수 있었고, 1710-1740 $cm^{-1}$에서 확인된 H-O-H 굽힘 진동이 강하게 확인되었음으로 chiral modifier가 제조 과정 시 충분히 건조되지 않은 상태에서 수화반응이 일어났음을 추측할 수 있었다. 그림 3에서 2는 L-tartaric acid이고 3은 $Al_2O_3$에 대한 결과이다. 3에서 보여주는 684, 481 $cm^{-1}$에서 확인되는 Al와 O의 흡수선은 tartaric acid가 적용되는 2에서 고주파방향으로 70 $cm^{-1}$ 만큼 이동되었고, 이를 통해 chiral center가 개선되었음을 알 수 있었다. 이는 또한 그림 4에서 나타낸 바와 같이 O-H, Al-O 진동밴드들로 인해 화학구조가 개선됨으로써, chiral modifier가 가질 수 있는 촉매활성 또한 증가될 수 있음을 암시한다. 이는 또한 Hantzsch 반응에서의 알루미나 나노파우더들이, 입체적 선택성에 커다란 영향을 미칠 수 있음을 암시한다. 그 공정은 용매 없이 aldehyde와 acetoacetic ether, $Al_2O_3$를 첨가하여 적정온도에서 가열시킴으로서 진행되어질 수 있다.

Nitrendipine(Racemate) 합성의 최적화를 위해서

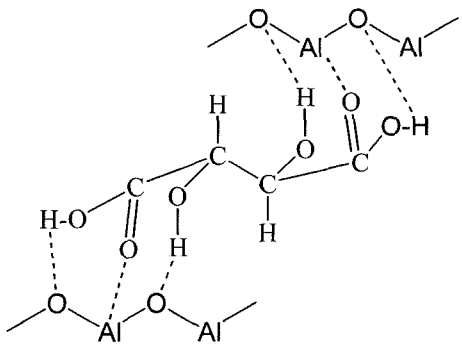



**Fig. 5. Interaction of L-tartaric acid with Al nano-oxide surface.**

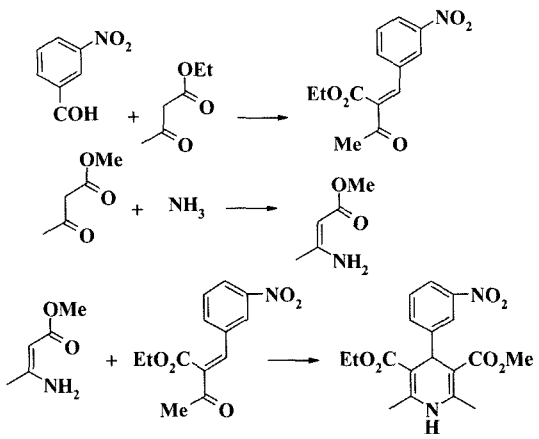


**Fig. 6. Three stage process to obtain nitrendipine.**

특허를 통한 공정단계에 대해서 고찰을 해본다면, 모든 특허들은 Nitrendipine을 얻기 위한 합성과 관련하여 세단계 과정을 고려하여 기록되어 지고 있다[9]. 이 경우 모든 단계마다 중간생산물의 정제를 필요로 하고 있으며 같은 시간에 비싼 용매와 chiral catalyst를 사용하는 것을 필요로 한다. 그림 6에서 이러한 메커니즘을 나타내고 있다. Nitrendipine 합성 조건의 최적화를 위한 연구를 현재 진행 중인 상태이다. L-tartaric acid에 의해 개선된 $Al_2O_3$와 최종 생산물은 키랄 센터를 가지고 있다. 제조 공정의 첫 번째 단계에서 반응생기는 것으로, 나노산화물과 L-tartaric acid와의 Al, H, O 원자의 전기음성도 차이에 의한 높은 이온 결합력에서 기인한다[10-14].

## 4. 결 론

LGC 방법을 통해서 알루미나 나노 산화물 분말을 얻을 수 있었고, 이를 Nitrendipine합성공정에 적용할 수가 있었다. 합성공정에 $Al_2O_3$ 나노 분말과 L-tartaric acid에 의해서 알루미나 나노 분말이 개선되었을 경우 Hantzsch 반응에서의 영향성을 FT-IR 분석을 통해 연구하였다. 분석결과를 통해 $Al_2O_3$와 tartaric acid에 의해 개선된 $Al_2O_3$의 합성상태를 확인할 수가 있었고, $Al_2O_3$보다 L-tartaric acid로 인한 chiral modifier가 Oxygen과 Hydrogen 원자의 촉매활성 때문에 효과적인 Hanzsch 반응 촉매로서 사용되어질 것으로 예측되어 진다. 이는 앞으로 Hantzsch 반응을 통한 Nitrendipine 합성공정에서 입체적 선택성을 높이고, 보다 높은 수율을 거둘 수 있을 것으로 기대되므로, 향후 catalyst와 Nitrendipine 그리고, chiral modifier간의 분자 구조간 촉매활성, 입체적인 선택성을 기초로 하는 역학관계 및 메커니즘 규명에 더욱더 깊은 연구가 필요로 하다.

## 감사의 글

본 연구는 과학기술부 나노핵심사업인 "나노촉매사업단"의 지원으로 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. S. Miyazaki, Y. Ohmi, K. Otsuka and Y. Suzuki : J. Phys., **43** (1982) 255.
2. H. C. Lin and S. K. Wu : Acta. Metall. Mater., **42** (1944) 1623.
3. E.-S. Mohammed, E.-S. Martha and F. B. Helge : Biomaterials., **22** (2001) 2153.
4. D. G. Morris and M. A. Morris : Mater. Sci. Eng. A., **110** (1989) 139.
5. M. Igharo and V. Wood : Powder Metall., **28** (1985) 131.
6. S. M. Green, D. M. Grant and R. Kelly : Powder Metall., **40** (1977) 43.
7. K. E. Gonsalves, S. P. Rangarajan and J. Wang : *Handbook of Nanostructured Materials and Nanotechnology* (Edited by H. S. Nalwa), Academic Press, Vol. 1, 1-21 (2000).
8. R. W. Siegel : MRS Bull., **15** (1990) 60.
9. Y. R. Uhm, W. W. Kim, and C. K. Rhee : Phys. Stat. Sol. A, **201**(2004) 1934.
10. A. Ye. Yermakov, T. A. Feduschak, M. A. Uimin, A. A. Mysik, V. S. Gaviko, O. N. Chupakin, A. B. Shishmakov, V. G. Kharchuk, L. A. Petrov, Y. A. kotov, A. V. Vosmerikov and A. V. Korolyov : Solid Stat. Ionics, **172** (2004) 317.
11. Y. R. Uhm, J. S. Oh, W. W. Kim and C. K. Rhee: J. Korean Powder Metall. Inst., **12(1)**, (2005) 64.
12. J. Barluenga, M. Tomas, A. Ballesteros, L. A. Lopez, *Tetrahedron Lett.*, **50** (1989) 4573-4576.
13. B. Love, M. M. Goodman: *J. Med. Chem.*, **17**(1974), 956-965.
14. Z. Wang, X. Chen, J. Liu, M. Mo, L. Yang and Y. Qian : Sol. Stat. Comm., **130** (2004), 585.
15. M. C. Wang, C. L. Xu, Y. X. Zou, H. M. Liu and D. K. Wang: Tetrahedron Letters., **46** (2005) 5413-5416.