

신축매 나노 구리산화물을 이용한 심혈관 의약품용 Dihydropyrimidine 제조 연구

엄영량 · 이민구 · 이창규*

한국원자력 연구소, 원자력나노소재응용 LAB.

The study of Synthesis of Dihydropyrimidine for Cardiotropic Drugs Usuing New Catalysts on the Basis of Nano Cu Oxides

Y. R. Uhm, M. K. Lee and C. K. Rhee*

Nuclear Nano Materials Development LAB., Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI),
Daejeon, 305-600, Korea

(Received November 14, 2005; Accepted December 12, 2005)

Abstract The copper oxide nano powders were synthesized by levitational gas condensation (LGC) method, and were applied to catalyst to fabricate 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one. Processes of adsorption of Biginelli reaction reagents on the copper nanooxide surface $Cu_2O \cdot CuO$ were studied by IR-spectroscopy. It was shown that benzaldehyde coordination, acetoacetic ether on the oxide surface is carried out with participation of carbonyl fragments, urea by N-H bonds which affects positively on the reagents reactivity.

Keywords : Copper oxide, Catalytic effect, 3,4-dihydropyrimidin -2-(1H)-one

1. 서 론

구리(Cu)산화물은 유기물 제조 시에 산화제, 응축제 등의 용도에 광범위하게 이용되지만 대부분 반응성이 낮거나 고온 고압 분위기에서 화학 반응을 유도하는 경우가 많다¹⁾. 이러한 이유 때문에 반응성과 촉매 활성을 높여주기 위하여 촉매제로 사용되는 구리산화물의 나노분말을 이용하는 경향이 두드러지고 있다²⁾. 이러한 구리산화물 나노분말을 제조함에 있어 오염을 발생시키지 않으면서 고순도와 균일한 크기를 갖는 분말들이 제조되면서 서로 응집(agglomeration)되지 않는 요구조건을 잘 만족시켜주는 나노분말제조방법으로 기상응축법의 일종으로 에너지소비가 적은 새로운 방식의 부양증발 응축법(Levitational gas condensation, LGC)³⁾이 있다. 제조된 나노 산화구리 분말은 이전의 연구를 통하여 2,3,5-trimethyl-1,4-hydroquinone(TMHQ)과 catalase activity 실험등에서

매우 촉매활성도가 높음을 확인한 바 있다^{4,5)}. 이러한 촉매 반응성은 나노분말의 조성비와 입자 크기와 관련되어 있음을 확인할 수 있었다. 비화학양론특성을 가지는 금속 산화물은 표면의 산소 결함에 의해 생긴 자유 전자로 나노 분말이 열적 동적으로 비평형 상태에 있게 된다. 따라서 나노 분말과 다른 물질을 혼합할 경우 이들 간의 상호작용 에너지를 낮추는 효과가 생긴다.

혈압강하제로 쓰이는 니페디핀은 현재 상용화된 의약품으로 아날로그 상태나 라세미(Lacemic)상태로 사용되고 있으며 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 니페디핀 제조를 위하여 중간체로 얻게 되는 디하이드로피리미딘(dihydropyrimidinone)의 제조 과정은 주로 비지넬리(Biginelli)⁶⁾와 한젠(Hantzsch)⁷⁾ 반응을 이용한다. 디하이드로피리미딘은 calcium channel blocker의 효능과 박테리아제거, antihypertensive activity 등의 약리학적 특징을 가진다. Biginelli에 의해 알려진 이

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

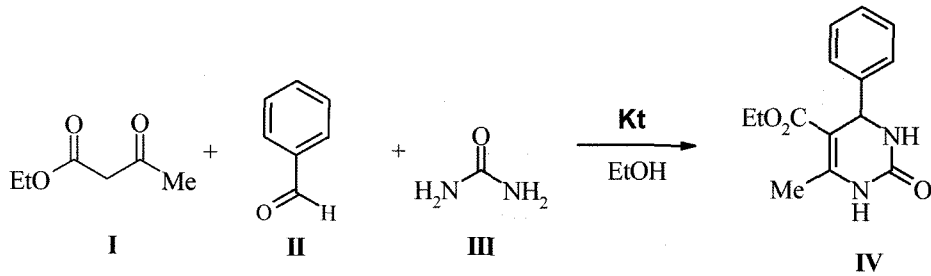


Diagram 1

합성법은 β -ketoester, aldehyde 그리고 urea 세 가지 물질들이 강한 산성에서 응축하여 새로이 하나의 화합물질을 생성해내는데, 초기 사용되었던 세 가지 물질들의 양에 비해 새로이 생성되는 양이 매우 적다. 때문에 합성 양을 늘리고자 하는 여러 시도가 있으나 대부분 비싼 시약과 긴 반응시간, 높은 반응온도 그리고 많은 양의 화학양론적인 촉매가 필요하다. 때문에 가격이 저렴하면서 새로운 촉매의 발견이 필요한 시점이다⁸⁾. 현재 사용되는 촉매는 Lewis acid와 전이금속을 이용하는데 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, montmorillonite (KSF), polyphosphate esters와 InCl_3 , LiBr , $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, copper(II) triflate 등이 사용된다⁹⁾. 이 경우 합성량은 80%까지의 yield를 보이며 증가하나 이들은 재사용이 불가하며 매우 값비싼 촉매이다. 최근 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one를 합성하는데 있어 새로이 비화학양론적인 나노분말을 이용할 경우 합성시간이 매우 짧아지면서 합성양도 기존의 방법보다 크게 개선된 사례가 보고되고 있다. 본 연구를 통하여 dihydropyrimidin을 합성하는데 구리산화물 나노 분말을 촉매로 이용하는 새로운 방법을 개발하고자 하였다.

2. 실험방법

시료제조는 Biginelli reaction 이용하였다. Biginelli reaction은 ethyl acetoacetate(5 mmol), benzaldehyde (5 mmol) 그리고 urea(5 mmol)를 에탄올 용매를 이용하여 녹인 후 one pot condensation으로 제조하였다. 촉매제로 부양증발가스응축법으로 제조한 구리산화물 나노 분말을 이용하였다. 초기물질과 촉매 분말 첨가 반응후 변화는 FT-IR spectroscopy를 이용하여 분석 하였다.

3. 실험결과 및 고찰

부양증발가스응축법으로 제조한 구리(Cu)와 구리산화물(Cu-oxide)의 상분석은 표 1과 같다. 구리산화물 분말의 경우 50-60 kPa의 아르곤(Ar)과 산소(O_2)의 혼합가스 분위기에서 제조하여 100 nm의 분말 크기를 나타내었다. 구리 분말은 Ar가스 17 kPa압력에서 제조되었다. 구리 또는 구리산화물 나노분말을 촉매제로 사용한 비지넬리 반응은 다음 Diagram1과 같은 반응 단계를 거친다. 촉매분말 첨가량에 따른 반응 후 생성된 Ethylic ether of 4-phenil-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylicacid (IV)의 반응율과 반응시간은 표 2에 나타내었다.

그림 1은 benzaldehyde에 구리산화물 나노 분말이 첨가될 때 FT-IR 분광실험 결과를 나타낸다. (a)는 순수한 benzaldehyde이며 (b)는 촉매제인 구리산화물 나노 분말 그리고 (c)는 구리산화물 나노 분말이 첨가된 benzaldehyde이다. 구리산화물 첨가로 benzaldehyded의 C=O 결합의 스펙트럼 흡수선은 158 cm^{-1} 정도 저주파쪽으로 스펙트럼이 이동되어 나타난다. 촉매분말의 경우, Cu-O 결합의 흡수선이 그림 1(b)에서와 같이 본래의 547 cm^{-1} 에서 그림 1(c)처럼

Table 1. Dependence of yield of compound 2 on phase and granulometric composition of nanopowders in different atmosphere

Samples	Phase composition, %	Particle size of the main phase determined by X-ray
Cu	91.5 % Cu, 7.9% Cu_2O 0.6% CuO	23 nm
$\text{Cu}_2\text{O}^*\text{CuO}$	81% Cu_2O 19% CuO	> 100 nm

Table 2 The catalyst quantity influence on parameters of Biginelli reaction.

Catalyst, (Ct)	Product yield of reaction (IV), %*		Aldehyde (II): catalyst ratio, mole**	Reaction duration, hr
		1	0	Without Ct
Cu ₂ O · CuO [△] , Cu [△] , Cu(OTf) ₂	2	30.3	10 : 1	3
	3	19.0	2 : 1	3
	4	11.5	1 : 1	3
	5	15.7	10 : 1	1
	6	50.3	10 : 1	5
	7	62	10 : 1	6
		85	10 : 1	9
	8	61.3 (contaminated)	10 : 1 (without EtOH)	6
	9	33.0	10 : 1 (ultrasound treatment)	0.33
	10	46.0	10 : 1	6
	11	85	10 : 2,5 (CH ₃ CN, 25°C)	12

*Ethylic ether of 4-phenil-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid.

**initial compounds:ethyl acetoacetate (I),benzaldehyde (II), urea (III)

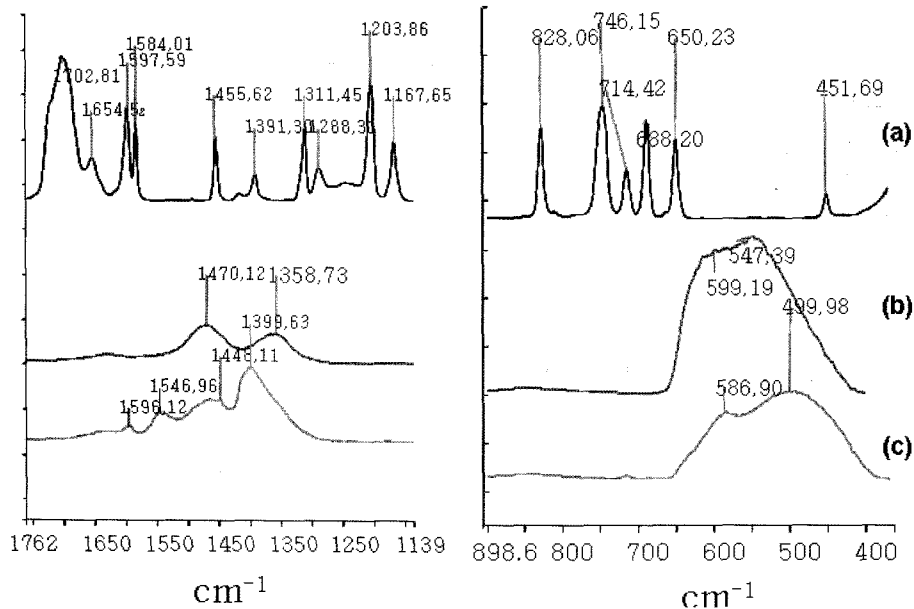


Fig. 1. IR-spectrum of benzaldehyde applied on the copper nanoxide surface; (a) Benzaldehyde, (b) Cu-oxide, and (c) Benzaldehyde on CuO.

500 cm⁻¹로 진동주파수가 이동한다. 따라서 촉매분말 첨가로 benzaldehyde의 카르보닐(carbonyl)그룹의 양 전하가 증가하게 됨을 확인 할 수 있었으며 이를 그림 2로 나타내었다.

그림 3은 ethyl acetoacethate에 구리산화물 나노 분말이 첨가될 때 FT-IR 분광실험 결과를 나타낸다. (a)는 순수한 ethyl acetoacethate이며 (b)는 구리산화물 나노 분말이 첨가된 ethyl acetoacethate 그리

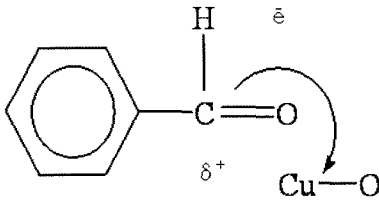


Fig. 2. Interaction of benzaldehyde with copper nanoxide.

고 (c)는 촉매제인 구리산화물 나노 분말이다. 구리산화물 첨가로 ethyl acetoacetate의 C=C결합의 스펙트럼 흡수선이 123 cm⁻¹ 정도 저주파쪽으로 스펙트럼이 이동되어 나타나며 촉매분말도 Cu-O 결합이 50 cm⁻¹이동되었음을 확인 할수 있었다. 이러한 전하의 donor-acceptor 상호작용이 반응성을 향상시킴을 확인 할 수 있었으며 이를 그림 4에 나타내었다.

그림 5는 urea에 구리산화물 나노 분말이 첨가될 때 FT-IR 분광실험 결과를 나타낸다. (a)는 순수한 urea이며 (b)는 촉매제인 구리산화물 나노 분말 그리고 (c)는 구리산화물 나노 분말이 첨가된 urea이다. 구리산화물 첨가로 urea는 그림 6과 같은 N-H bonds를 대칭으로 축 센터(axis center)가 생기게 된다. 스펙트럼 흡수선에서 알 수 있듯이 그림 5(b)와 (c)를 비교하면 구리 산화물 흡수선이 1470, 1359 cm⁻¹에서 1460, 1366 cm⁻¹으로 이동되었음을 확인 할 수 있었다.

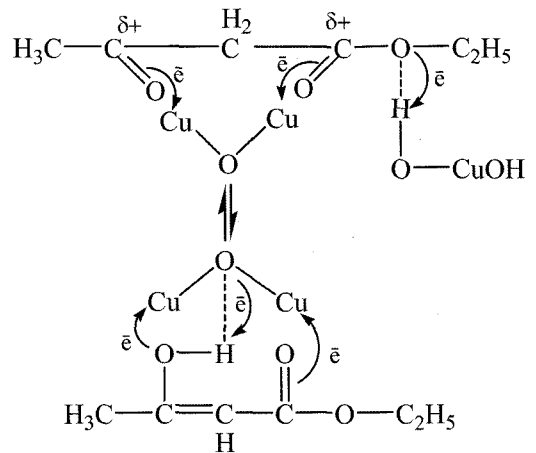


Fig. 4. Interaction of ethyl acetoacetate with copper nanoxide.

한편, 표 2로부터 촉매 분말 양과 반응시간 모두 Biginelli 반응에 영향을 미침을 확인 할 수 있었다. 가장 좋은 초기물질량과 촉매 분말양과의 비 즉, Initial component : Ct = 10:1로 6시간 동안 반응시킨 경우이다. 촉매 분말을 10% 사용할 경우 반응시간에 따른 합성물(IV)의 생성율을 그림 7에 나타내었다. 6 시간 반응시킨 경우 최대 62%의 부산물 생성율을 보였으며 9 시간 반응시킨 경우 85% 반응성을 나타내었다. 부양증발 가스분석법으로 제조한 촉매 분말의 반응성을 비교하기 위하여 현재 Biginelli 반응에

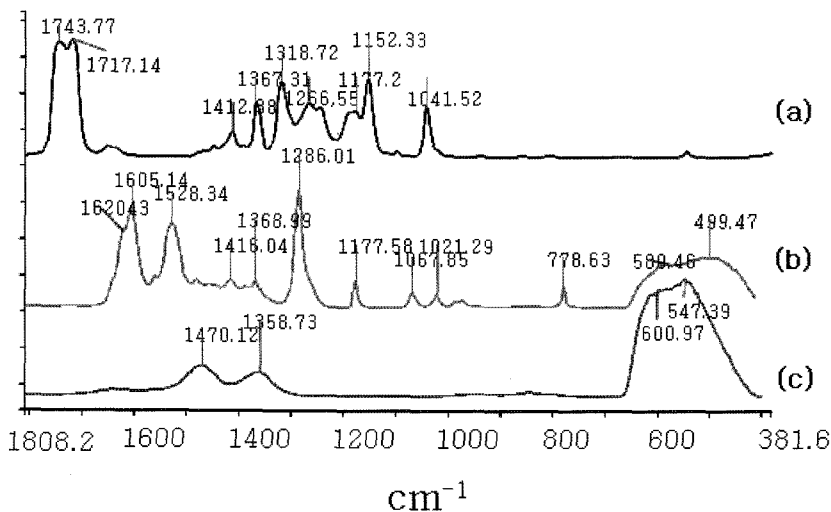


Fig. 3. IR-spectrum of ethyl acetoacetate applied on the copper nanoxide surface; (a) Benzaldehyde, (b) Benzaldehyde on CuO, and (c) Cu-oxide.

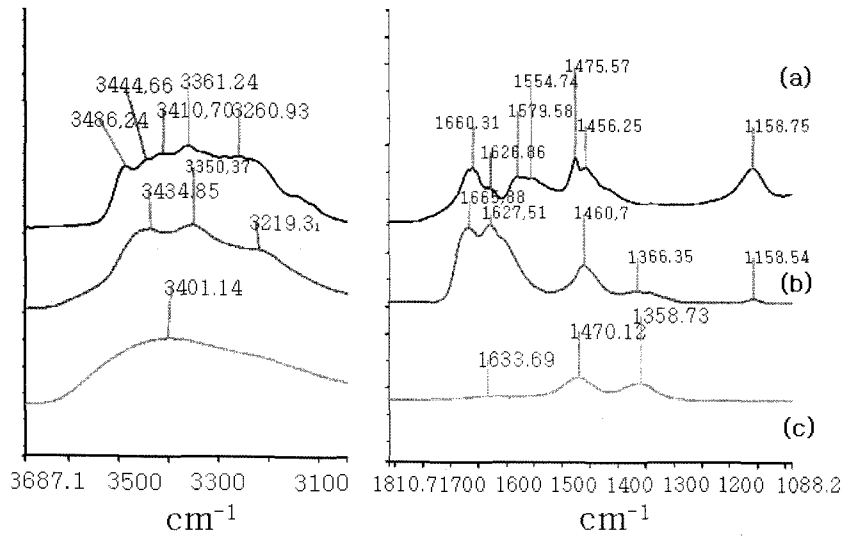


Fig. 5. IR-spectrum of urea applied on the copper nanooxide surface; (a)urea, (b) Cu-oxide, and (c) urea on CuO.

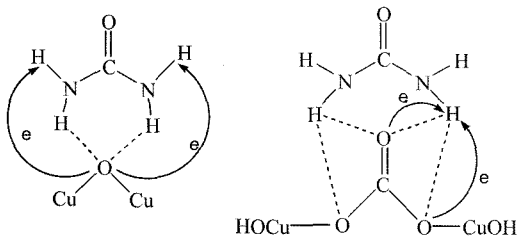


Fig. 6. Interaction of ureawith copper nanooxide.

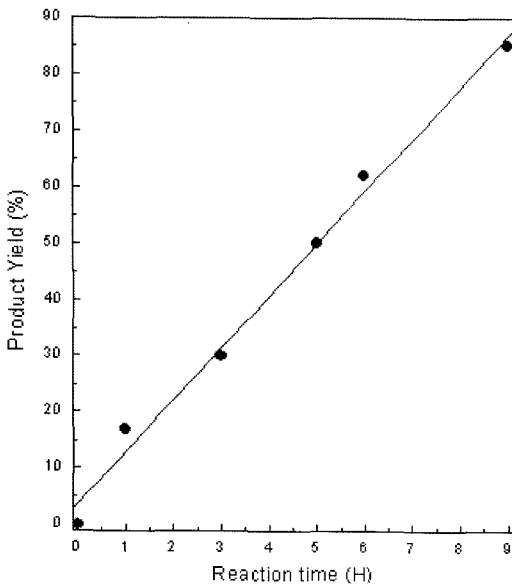


Fig. 7. Dependence of the product yield of Biginelli reaction (IV) versus the reaction duration.

서 가장 많이 쓰이는 촉매제인 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 의 반응성을 측정하여 보았다 12시간 반응 후에 85%의 반응성을 얻을 수 있었다. 그러나 이 경우 반응시간이 현저히 길며 6시간 반응시킨 경우는¹⁰⁾ 40%에도 미치지 못하는 반응성을 나타내어 부양증발 가스응축법으로 제조한 구리산화물 분말이 매우 높은 반응성을 나타냄을 확인할 수 있었으며 향후 연구를 통하여 이성질체 분리를 통하여 키랄(chiral)이성질체로 제조할 예정이다.

4. 결 론

구리 와이어를 이용하여 부양가스증발응축법으로 구리산화물(아산화구리, 산화구리)을 제조하여 이를 니페디핀 제조를 위한 중간체인 dihydropyrimidin을 제조하였다. 촉매 분말 양과 반응시간 모두 Biginelli 반응에 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 6시간 반응시킨 경우 최대 62%의 부산물 생성율을 보였으며 현재 Biginelli 반응에서 가장 많이 쓰이는 촉매제인 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 의 반응성보다 25%이상 향상된 반응성 확인 할 수 있었다.

감사의글

본 연구는 과학기술부 나노핵심사업인 “나노촉매

사업단”의 지원으로 수행되었습니다.

참고문헌

1. K. E. Gonsalves, S. P. Rangarajan and J. Wang: Handbook of Nanostructured Materials and Nanotechnology (Edited by H.S.Nalwa), Academic Press, 1, 1-21 (2000).
2. R. W. Siegel: MRS Bull., **15** (1990) 60.
3. Y. R. Uhm, W. W. Kim and C. K. Rhee: Phys. Stat. Sol. A, **201** (2004) 1934.
4. 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.
5. Y. R. Uhm, J. S. Oh, W. W. Kim and C. K. Rhee: J. of Korean Powder Metall. Inst., **12** (2005) 64 (Korean).
6. J. Barluenga, M. Tomas, A. Ballesteros and L. A. Lopez: Tetrahedron Lett., **50** (1989) 4573.
7. B. Love and M. M. Goodman: J. Med. Chem., **17** (1974) 956.
8. Z. Wang, X. Chen, J. Liu, M. Mo, L. Yang and Y. Qian: Sol. Stat. Comm., **130** (2004) 585.
9. M. C. Wang, C. L. Xu, Y. X. Zou, H. M. Liu and D. K. Wang: Tetrahedron Lett, **46** (2005) 5413.
10. S. Paraskar, G. K. Dewkar and A. Sudalai: Tetrahedron Lett, **44** (2003) 3305.