

## 2-치환-벤즈이미다졸류의 합성 및 소염작용

문승욱 · 장영동# · 서병천\*

영남대학교 약학대학

(Received December 5, 1991)

## Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles as Antiinflammatory Agents

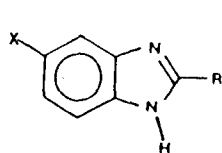
Seung Wook Moon, Yurngdong Jahng#, Byeong Chon Seoh\*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

**Abstract**—2-Substituted benzimidazoles were prepared by reacting *o*-phenylenediamine with acid chlorides, which has advantages over the known synthetic procedures. The compounds prepared showed no significant antiinflammatory activity, thus are of no interest as antiinflammatory agents.

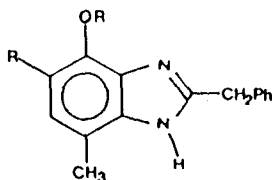
**Keywords** □ 2-Substituted benzimidazoles, antiinflammatory activity.

2-치환-벤즈이미다졸 유도체는 다양한 생리작용 때문에 관심을 끌고 있는 화합물 중의 하나로 그 대표적 예로는 소염·진통제<sup>1)</sup> 1, procodazole(2a), dibazole(2b)과 같은 면역조절제,<sup>2)</sup> parbendazole(3a), mebendazole(3b)과 같은 구충제,<sup>3)</sup> 항히스타민제<sup>4)</sup> 4, 등이 있다.



1 X = H, CH<sub>3</sub>, halides  
R = 2-Pyridyl

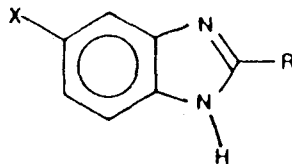
3 R = NHCOOCH<sub>3</sub>  
a X = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-  
b X = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO-



2 X = H  
a R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH  
b R = Benzyl

4 R = H, alkyl, aryl

이었다. 현재 이용되고 있는 주요 합성방법으로는 *o*-phenylenediamine과 iminoether의 축합,<sup>5)</sup> *o*-phenylenediamine의 HCl 염과 carboxylic acid 혹은 aldehyde의 축합,<sup>6)</sup> aryl amidine의 고리화 반응<sup>7)</sup> 등이 주로 이용되어 왔으나 낮은 수득률이 문제점의 하나로 지적되고 있는 실정이다.<sup>8)</sup> 본 논문에서는 일련의 2-치환-벤즈이미다졸 유도체(5)의 합성을 통하여 기존의 방법보다 효율적이며 간편한 방법을 확립하였을 뿐 아니라 합성된 화합물의 소염작용을 평가하였으므로 이에 기술하고자 한다.



5 R = alkyl, aryl, Ar-CH<sub>2</sub>-.  
X = H, CH<sub>3</sub>

벤즈이미다졸 및 그 유도체의 다양한 생리활성에도 불구하고 이들의 합성방법에 관련된 연구는 제한적

### 실험방법

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

\*명예교수

융점은 Fischer-Jones melting point apparatus를

이용하여 측정하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. Infrared spectrum은 Perkin-Elmer 1310 스펙트로포토메타로, nuclear magnetic resonance spectrum은  $\text{CDCl}_3$  용매에서 TMS를 내부표준물질로 part per million(ppm) 값으로 나타내었으며 Varian T-60 or Bruker AM-300 spectrophotomer를 사용하여 얻었다. 실험에 사용한 시약 중 산류는 Aldrich사의 제품을 이용하였다.

### 2-치환-벤즈이미다졸의 합성방법

**Method A**—*o*-Phenylenediamine·2HCl과 동일당량의 carboxylic acid를 20 ml의 수용액에서 0.5~2시간 환류시킨 후 냉각하고, 20% NaOH 수용액을 이용하여 반응용액을 강한 알칼리성으로 하였다. 반응용액을 methylene chloride로 추출(20 ml×3)한 다음  $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}(1:1)$ 에서 재결정하거나, 실리카겔로 칼럼 크로마토그래피하여(전개용매 EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2(1:1)$ ) 정제하였다.

**Method B**—*o*-Phenylenediamine을 클로르포름에 녹이고 acid chloride를 동일량의 클로르포름에 녹인 후 교반하면서 적가하였다. 생성되는 침전을 여과하고 물에 녹인 다음 20% NaOH 수용액을 이용하여 액성을 강한 알칼리성으로 한 다음 methylene chloride로 추출하고 통상적인 방법에 따라 조작하여 조생성물을 얻고 Method A의 방법에 준하여 정제하였다.

**Method D**—*o*-Phenylenediamine과 1.2당량의 carboride 추출시에 얻어지는 해당 아미드를 벤젠에 녹인 다음  $\text{ZnCl}_2$  혹은  $\text{P}_2\text{O}_5$ 와 함께 2시간 환류시킨 후 물로 세척, 건조하고 용매를 제거하여 2-치환-벤즈아미다졸유도체를 얻고 위의 방법에 따라 정제하였다.

**Method D**—*o*-phenylenediamine과 1.2당량의 carboxylic acid를 50 ml의 polyphosphoric acid에 혼합한 후 165~180°C에서 4시간 가열하고 반응액을 20% NaOH 수용액에 쏟아 부어서 생성되는 침전을 분리하여 상기의 방법에 따라 정제하였다.

### 2-(2S-Butyl)benzimidazole(5a)

Yield : 65%(Method C), 78%(Method D), white crystals ; mp 215~6°C.

IR(KBr)  $\nu$  3230(NH), 2950, 1620(C=N), 1500, 1440, 1400, 1290, 1010, 800  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  11.4(br s, NH), 8.10(m, 2H), 7.75(m, 2H), 3.68(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.03

(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.52(t, J=6.9 Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75.7 MHz)  $\delta$  159.9, 138.5, 121.9, 114.6, 36.3, 29.4, 22.5, 19.6, 12.0.

### 2-Isopropylbenzimidazole(5b)

Yield : 70%(Method C), 82%(Method D), white crystals ; mp 222~223°C.

IR(KBr)  $\nu$  3440, 3260(NH), 2900, 1620(C=N), 1590, 1440, 1270, 1020, 880, 700  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  11.3(br s, NH), 7.50(m, 2H), 7.13(m, 2H), 3.22(heptet, J=6.9 Hz, 1H), 1.43(d, 6H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75.7 MHz)  $\delta$  159.9, 144.4, 120.8, 114.0, 29.4, 21.0.

### 2-Benzylimidazole(5c)

Yield : 67%(Method A), 88%(Method B), white crystals ; mp.184~185°C(lit.<sup>5)</sup> mp 183~184°C). Unreported spectral data IR(KBr)  $\nu$  3250(NH), 3040, 2950, 1580, 1420, 1320, 1220, 1150, 1020, 750, 720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.3(br s, NH), 7.70~7.23(m, 9H), 3.65(s, 2H).

### 2-Benzyl-5-methylbenzimidazole(5d)

Yield : 48%(Method A), white crystals ; mp 151~2°C.

IR(KBr)  $\nu$  3440, 3260(NH), 2900, 1620(C=N), 1590, 1440, 1270, 1020, 880, 700  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.3(br s, NH), 7.72~7.25(m, 8H), 3.64(s, 2H), 2.42(s, 3H).

### 2-(4-Methylphenylmethyl)-benzimidazole(5e)

Yield : 44%(Method A), 88%(Method B), white crystals ; mp 198~200°C

IR(KBr)  $\nu$  3440, 3260(NH), 3020, 2950, 1580, 1430, 1410, 1315, 1270, 1035, 800, 735  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.5(br s, NH), 7.70~7.27(m, 8H), 3.67(s, 2H), 2.41(s, 3H).

### 2-(4-Methylphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole(5f)

Yield : 37%(Method A), 85%(Method B), white crystals ; mp 175~176°C.

IR(KBr)  $\nu$  3440, 3230(NH), 2950, 1620(C=N), 1500, 1440, 1400, 1290, 1010, 800  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.2(br s, NH), 7.75~7.25(m, 7H), 3.66(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.38(s, 3H).

### 2-(2-Methylphenylmethyl)-benzimidazole(5g)

Yield : 93%(Method B), white crystals ; mp 190~192°C.

IR(KBr)  $\nu$  3200(NH), 1990, 1635(C=N), 1520, 1440, 1330, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  11.5(br s, NH), 7.73(s, 1H), 7.32~7.27(m, 6H), 7.18(m, 1H), 3.67(s, 2H), 2.41(s, 3H).

#### 2-(2-Methylphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole (5h)

Yield : 82%(Method B), white crystals ; mp 178~179°C.

IR(KBr)  $\nu$  3440, 3230(NH), 2960, 1620(C=N), 1520, 1440, 1400, 1290, 1010, 790  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.2(br s, NH), 7.75~7.25(m, 7H), 3.66(s, 2H), 2.42(s, 3H), 2.38(s, 3H).

#### 2-(4-Methoxyphenylmethyl)benzimidazole(5i)

Yield : 38%(Method A), 86%(Method B), white crystals ; mp 163~165°C.

IR(KBr)  $\nu$  3400, 3220(NH), 2950, 1620, 1580, 1505, 1440, 1410, 1300, 1240, 1030, 830, 750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.3(br s, NH), 7.76~7.23(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.66(s, 2H).

#### 2-(4-Methoxyphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole(5j)

Yield : 47%(Method A), 78%(Method B), white crystals ; mp 165~165.5°C.

IR(KBr)  $\nu$  3400, 3330(NH), 3020, 2950, 1600, 1580, 1500, 1430 1400, 1170, 1020, 800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  11.5(br s, NH), 7.77~7.25(m, 7H), 3.76(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.43(s, 3H).

2-(4-Hydroxyphenylmethyl)benzimidazole(5k) — 앞에서 얻은 2-(4-methoxyphenylmethyl)benzimidazole(5i)을 aqueous THF 용액에서 48% HBr 처리하고 반응액의 액성을 중성으로 하여 2-(4-hydroxyphenylmethyl)benzimidazole을 83%의 수득률로 얻었다. crystals ; mp 265~267°C.

IR(KBr)  $\nu$  3600~3300(OH), 3020, 2950, 1600, 1580, 1500, 1430, 1400, 1180, 1020, 850  $\text{cm}^{-1}$ .

2-(4-Hydroxyphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole (5l) — 앞에서 얻는 2-(4-methoxyphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole(5j)을 aqueous THF 용액에서 48% HBr 처리하고 반응액의 액성을 중성으로 하여 2-(4-hydroxyphenylmethyl)-5-methylbenzimidazole

을 83%의 수득률로 얻었다. mp 237~237.5°C.

IR(KBr)  $\nu$  3600~3300(OH), 3020, 2950, 1600, 1580, 1530, 1460, 1420, 1200, 1180, 1020, 850  $\text{cm}^{-1}$

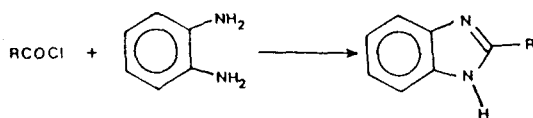
#### 2-(4-Chlorophenylmethyl)benzimidazole(5m)

Yield : 45%(Method D), 75%(Method B), white crystals ; mp 195°C.

IR(KBr)  $\nu$  3400, 3330(NH), 3020, 2950, 1600, 1580, 1500, 1430, 1400, 1170, 1020, 800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  11.85(br, s, NH), 7.48~7.35(m, 2H), 7.32~7.25(m, 4H), 7.17~7.12(m, 2H), 4.20(s, 2H).

### 실험결과 및 고찰

합성방법 중 본 연구에서 주로 사용한 방법의 개요를 아래에 나타내었으며 이때 필요한 acid chloride 화합물은 해당 carboxylic acid을 문헌의 방법에<sup>9)</sup> 따라 thionyl chloride 혹은  $\text{PCl}_5$ 를 이용하여 합성하였다. High dilution method<sup>10)</sup>를 이용하여 생성된 acid chloride를 *o*-phenylenediamine과 반응시키면 높은 수득률로(75% 이상) 2-치환-벤즈이미다졸이 생성되었다.



반응 생성물은 IR spectrum에서 3360~3240  $\text{cm}^{-1}$  영역에 NH의 stretching band를 1660~1640  $\text{cm}^{-1}$ 에서 C=N의 stretching에 의한 band를 나타내었으며,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는  $\delta$  7.51~7.47과  $\delta$  7.15~7.09에서 벤즈이미다졸의 benzene 부위는 AA'BB'의 multiplicity를 나타내었는데 이는 벤즈이미다졸의 annular tautomerism에 의하여  $\text{N}_1$ 의 proton이 두 annular 질소에 대하여 전위가 가능한데 기인한 것으로 생각된다.<sup>11)</sup> 또한  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum에서는  $\delta$  159~161에서의  $\text{C}_2$ ,  $\delta$  120~124에서의  $\text{C}_5/\text{C}_6$ 와  $\text{C}_4/\text{C}_7$ 에 의한 peak가 겹쳐지거나 분리되어서 나타났으나  $\text{C}_5$ 와  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_4$ 와  $\text{C}_7$ 은 분리되지 않은 상태로 나타남으로서 annular tautomerism을 확인시켜 주었으며 fused position의 탄소는  $\delta$  110~113에서 나타나 그 구조를 확인할 수 있었다.

한편 aliphatic acid chloride 화합물은 중간체로 mono amide가 주로 생성되었는데 이 amide는 탈수제( $ZnCl_2$ ) 존재하에서 쉽게 2-치환-벤즈이미다졸 유도체로 변화시킬 수 있었으며 이 경우에도 두 단계의 수득률이 앞의 방법의 수득률보다 높게 나타났다. 위의 반응은 Schotten-Baumann 반응이 주반응으로 진행되어 diamide를 생성하는 것으로 보고<sup>12)</sup>된 바 있어 본 연구의 결과와 상반되지만 합성조건을 dilution condition를 이용할 경우 monoamide만이 생성되었다. 본 방법은 현재까지 가장 많이 이용되고 있는 carboxylic acid를 이용하는 방법보다 두배 정도의 높은 수득률로 진행되므로 일반적인 이용가능성을 보여주고 있다. 특히 화합물 **5g, h**의 경우에서와 같이 carboxylic acid가 물에 대한 용해도가 낮아 method A를 이용할 수 없으며, mp가 phosphoric acid 사용시의 반응온도보다 높아 Method D에 의하여서는 반응액의 homogeneity를 얻기 어려워 반응이 진행되지 않을 경우에도 본 방법은 높은 수득률을 보여주고 있다.

2-치환-벤즈이미다졸 유도체의 일부가 강한 소염작용을 나타내는 것으로 보고<sup>1)</sup>된 바 있으므로 합성된 2-치환-벤즈이미다졸 유도체 중의 일부(**5d-k**)에 대하여 일차적으로 carragennin-induced rat-paw edema<sup>13)</sup>에 대한 소염작용을 평가하였으나 200 mg/kg의 용량까지는 소염작용이 없는 것으로 나타나 더 이상의 연구를 수행하지 않았다. 그러나 4-hydroxytetrahydropyran-2-one group을 1번 위치에 도입한 화합물 중의 일부는 혈중 cholesterol치에 대한 강한 저하작용을 나타내었으므로 이에 대한 연구를 수행 중에 있으며 이에 결과는 다음에 보고하고자 한다.

### 감사의 말씀

본 연구의 일부는 과학재단연구비 지원(911-0308-025-2)에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사의 말씀을 드리며 아울러 소염작용을 평가하여 주신 서울대학교 생약연구소의 이은방 교수님에게 깊은 감사를 드립니다.

### 문헌

1) a) Tsukamoto, G., Yoshino, K., Kohno, T., Ohtaka,

H., Kagaya, H. and Ito, K.: 2-Substituted azole derivatives. I. Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-(substituted-pyridinyl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **23**, 734(1980) and references therein.

- 2) a) Chatterjee, B.:  $\beta$ -Benzimidazolylethylamine and  $\beta$ -5/6-ethoxy benzimidazolylethylamine *J. Chem. Soc.*, 2966(1929); b) Craig, P.N.: Drug compendium in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. Hansch, ed., Oxford, p.237(1990).
- 3) Marxer, A. and Schier, O.: in *Progress in Drug Research*, Vol.21, Ernst Jucker, ed, Birkhause Verlag Basel, Stuttgart p.27, 1977.
- 4) Smith, S.A. and Markwell, R.E.: Benzimidazoles Eur. Pat. Appl. EP 178,413(CA **105**, 42814(1986)).
- 5) King, F.E. and Acheson, R.M.: The synthesis of benzimidazole from *o*-phenylenediamines and imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396(1949).
- 6) a) Wagner, E.C. and Millett, W.H.: Benzimidazole *Org. Syn. Coll. Vol.II*, 65(1946); b) Brana, M.F., Castellano, J.M. and Yunta M.J.R.: Synthesis of benzimidazo-substituted 3-quinolinecarboxylic acids as antibacterial agents. *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 1177 (1990).
- 7) a) McCoy, G. and Day, A.R.: A new route to benzimidazolium salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2159 (1943); b) Wolff, H.M. and Hartke, K.: Ortho condensations which lead to oxazole or imidazole formation. *Tet. Lett.*, 3453(1977).
- 8) Grimmett, M.R.: in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol.5, A.R. Katritzsky, ed. Pergamon Press, New York p.457(1984).
- 9) Sandler, S.R. and Karo, W.: *Organic Functional Group Preparation, Organic Chemistry-A Series of Monographs 12-1*, H.H. Wassermann ed., Academic Press, New York p.155(1983).
- 10) 통상적인 Schotten-Baumann법에 의하여서는 일부 반응(화합물 **5a, b**)에서 monoamide가 주로 생성되었으나 *o*-phenylenediamine의 물은 용액에 acid chloride를 소량씩 첨가하는 경우에는 monoamide의 생성을 최소화 할 수 있다.
- 11) Grimmett, M.R.: in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol.5, A.R. Katritzsky, ed. Pergamon Press, New York p.345(1984).

- 12) Wright, J.B.: The chemistry of benzimidazoles in *The Chemistry of the Amino Groups*, S. Patai ed., John Wiley & Sons, New York p.397(1968).
- 13) Winter, C.A., Risley, E.A. and Nuss G.W.: Carra-  
geenin-induced edema in hind paw of the rat as  
an assay for antiinflammatory drugs. *Proc. Soc.  
Exp. Biol. Med.*, **111**, 544(1962).