

HMG-CoA 환원효소의 저해제로서 2-치환-벤즈이미다졸 유도체의 합성

문승욱 · 장영동#

영남대학교 약학대학

(Received November 20, 1992)

Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives as Potential HMG-CoA Reductase Inhibitors

Seung Wook Moon and Yorngdong Jahng#

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

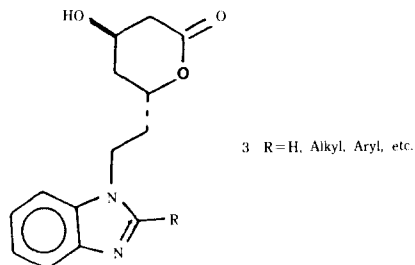
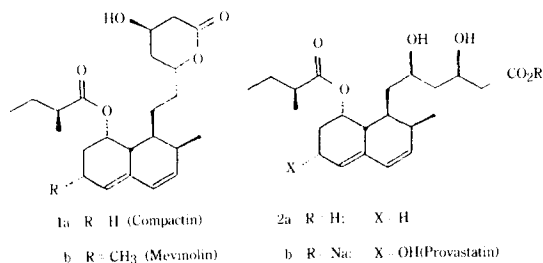
Abstract—Designed system, in which the β -hydroxy- δ -lactone moiety is connected to benzimidazole ring by ethylene bridge, was prepared from 2-sustd. benzimidazole as a potential HMG-CoA reductase inhibitor.

Keywords □ HMG-CoA reductase inhibitor, 2-sustituted benzimidazole

곰팡이균의 대사산물에서 단리한 compactin(1a)¹⁾과 mevinolin(1b)²⁾은 그 활성형이 open chain dihydroxy acids(2a)인 것으로 알려지고 있으며^{2a)} 실제로 open-chain dihydroxy acid 화합물인 2b가 강력한 활성을 가지는 것으로 나타나 있는데,³⁾ 이들 화합물은 cholesterol 생합성의 율속단계에 관여하는 효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-Co-A) 환원효소에 대하여 강력한 저해작용을 나타내어 hypercholesterolemia에 대한 치료제로서 관심이 증대되고 있다.

이들 mevinolin류에 대한 구조활성관계연구는 그 주요 구성부위인 β -hydroxy- δ -lactone 부위가 생물학적 활성을 나타내는데 필수적인⁴⁾ 반면 hydronaphthalene(dehydrodecalin) 부위는 치환기를 가진 naphthalene,⁵⁾ biphenyl,⁶⁾ 그리고 질소를 포함한 방향성 헤테로고리화합물(quinoline,⁷⁾ pyridine,⁸⁾ pyrimidine,⁹⁾ pyrrole¹⁰⁾ 및 iodole¹¹⁾ 등)으로 치환되어도 활성을 유지하는 것으로 보고되고 있다.

본 논문에서는 다양한 치환기를 가진 benzimidazole 핵을 새로운 aromatic heterocycle 부위로 하여 이를 -CH₂CH₂- bridge 로 β -hydroxy- δ -lactone 부위와 연결시킨 새로운 계열의 화합물(3)의 합성에 대하여 보고하고자 한다.



본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

실험재료 및 방법

시 약

본 실험에 사용된 시약 중 phenylacetic acid류는 Aldrich사의 시약용 시약을 dimethyl sulfate(Kanto) 등은 1급품을 사용하였으며, acid chloride류는 Alrich 사로부터 구입한 특급의 acid를 thionyl chloride 혹은 PCl_5 와 작용시켜 합성하여 사용하였다. TLC plate는 Merck사의 precoated Kieselgel 60 F₂₅₄(No. 5715)를 사용하였고, column chromatography용 silica gel은 Merck사의 Kieselgel 60(No. 7734, 70-230 mesh)를 사용하였다.

실험기기

용점측정은 Fischer-Jones melting point apparatus를 이용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. Infrared(IR) spectrum은 KBr 정제법 혹은 액막법으로 Perkin-Elmer 1310 Spectrophotometer를 사용하여 얻었고, nuclear magnetic resonance(NMR) spectrum은 $CDCl_3$ 또는 $DMSO-d_6$ 를 용매로 1H NMR은 Bruker AM-300 Spectrometer(300 MHz)를 사용하여, ^{13}C NMR은 Bruker AM-300 Spectrometer(75.5 MHz)에서 각각 측정하였으며 tetramethylsilane (TMS)로부터 part per million(ppm) 값으로 나타내었다.

General synthetic procedure

Acetal(5)의 합성—기존의 방법에 따라 합성정제한 2-치환-벤즈이미다졸(4)을 dry DMF 에 녹인 용액을, 동일 당량의 NaH를 dry DMF에 섞어 만든 현탁액에 질소기류하에서 격렬히 교반하면서 적가하였다. 격렬한 가스 발생이 멈추면, 같은 당량의 NaI를 가하고 1.2 당량의 3-chloropropionaldehyde diethyl acetal을 DMF 에 녹인 용액을 한방울씩 가하였다. 이때 생성되는 용액을 $85^\circ C$ 에서 60시간 가열한 후 반응액을 상온으로 냉각시키고 사용한 DMF의 약 10배량에 해당하는 빙수에 쏟아붓고, ether(50 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 통상적인 방법으로 조작하여 생성되는 조생성물을 칼럼크로마토그래피로 [전기용매: CH_2Cl_2 : EtOAc(1:1)]정제하여 점성이 있는 무색 내지 연노랑색 oil 상태의 acetal 화합물(5)을 얻었다.

Propional 유도체(6)의 합성[Acetal(5)의 가수분해]

—앞에서 얻은 acetal(5)을 acetone : water(5:1)를 용매로 촉매량의 p-TsOH 존재하에서 12~24시간 환류시킨 다음 NaCl을 첨가하여 포화용액을 생성하고 ether(50 mL×3)로 추출하였다. 합한 ether층을 세척, 건조하고 농축하여 조생성물을 얻고 이를 칼럼크로마토그래피[전기용매: CH_2Cl_2 : n-hexane(3:2)]로 정제하여 유상의 propional 유도체(6)를 얻었다.

Ketoester(7)의 합성 [Aldehyde(6)와 Dianion의 축합]—앞에서 얻은 aldehyde(6)를 질소기류하에서, ethyl acetoactate를 i) NaH, ii) n-BuLi 처리하여 형성한 주황색의 dianion에 $-78^\circ C$ 에서 적가하고 30~60분 교반한 다음 서서히 상온까지 온도를 상승시킨 다음 0.7~1 N HCl 을 pH=5가 될 때까지 가하였다. 반응액을 Et_2O 로 추출(100 mL×3)하여 합친 유기층을 건조, 농축한 다음 칼럼크로마토그래피 [전개용매: CH_2Cl_2 : n-hexane(3:2)]로 정제하였다.

Dihydroxyester(8)의 합성 [Ketoester(7)의 환원]—앞에서 얻은 ketoester(7)를 알콘기류하에서 1.3 당량의 1 M의 Et_3B in THF 용액을 $0^\circ C$ 에서 가한 용액을 1시간 교반한 다음 dry ice-acetone bath를 이용하여 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고, 1.5 당량의 $NaBH_4$ 를 가하였다. 반응액을 2시간 교반한 후 특급시약용 0.6 mL 의 methanol 을 가하여 반응액을 희석시키고 다시 1.5시간 교반하였다. 반응액을 30 mL 의 1 M HCl용액으로 희석시킨 후 ether(100 mL×2)로 추출하였다. 통상적인 방법으로 조작하여 얻은 crude product를 실리카겔 칼럼크로마토그래피[전개용매: CH_2Cl_2 : EtOAc(1:1)]를 이용하여 정제하였다.

β -Hydroxy- δ -lactone(3)의 합성 [Dihydroxy acid의 Lactone화]—앞에서 얻은 dihydroxy ester(8)를 $0^\circ C$ 에서 1 N NaOH 수용액을 함유한 THF에 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 1 N HCl 용액을 이용하여 액성을 산성으로 한 다음 ether(30 mL×4)로 추출하였다. 통상적인 방법으로 조작하여 얻은 crude product를 실리카겔 칼럼크로마토그래피[전개용매: n-hexane : acetone(1:1)]를 이용하여 정제하여 다음 반응의 출발물질로 사용하거나 혹은 crude product 자체를 그대로 다음 반응에 사용하였다. 얻어진 dihydroxy acid를 문헌의 방법에 따라¹²⁾ 상온에서 dry CH_2Cl_2 에 용해하고 3배량의 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)-carbodiimide metho-p-toluene-sulfonate를 가하여 12시간 교반하였다. 반응액을 감

압하에서 농축하고 CH_2Cl_2 (50 mL \times 3)로 추출하였다. 통상적인 방법으로 조작하여 얻은 crude product를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피[전개용매 : *n*-hexane : EtOAc(1 : 1)]를 이용하여 정제하였다.

1-(3,3-Diethoxypropyl)-benzimidazole(5a)—Pale yellow oil(78%), IR(NaCl) ν 2950, 2920, 1450, 1110, 1050, 740 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87(s, H_2), 7.77(dd, $J=9.0$ Hz, $J=3.0$ Hz, H_4), 7.39(dm, $J=9.0$ Hz, H_7), 7.27~7.23(m, H_5 & H_6), 4.40(t, $J=6.0$ Hz, methine H), 4.24(t, $J=6.9$ Hz, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.82(q, $J=6.9$ Hz, OCH_2CH_2-), 3.84~3.41(m, OCH_2CH_3), 2.14(m, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.17(t, $J=6.9$ Hz, 6H), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 143.6, 142.8, 133.5, 122.5, 121.7, 120.0, 109.3, 100.0, 66.2, 61.6, 61.2, 40.4, 33.6, 15.0.

1-(3,3-Diethoxypropyl)-2-isopropylbenzimidazole(5b)—Pale yellow oil(83%), IR(NaCl) ν 2950, 2920, 1600, 1450, 1250, 1110, 1050, 840, 740 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.73(m, H_4), 7.32(m, H_7), 7.20(m, H_5 & H_6), 4.48(t, $J=5.4$ Hz, methine H), 4.24(t, $J=6.9$ Hz, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.82(q, $J=6.9$ Hz, OCH_2CH_2-), 3.48(q, OCH_2CH_3), 3.24(m, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.10(septet, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44(d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.21(t, $J=6.9$ Hz, 6H).

1-(2-(1,3-Dioxolanyl)-ethyl)-2-[(2R)-methylpropyl]benzimidazole(5c)—Colorless oil(77%), IR(NaCl) ν 2950, 2920, 2860, 1450, 1400, 1375, 1320, 1270, 1130, 1075, 1050, 1020, 740 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75~7.72(m, H_4), 7.38~7.34(m, H_7), 7.23~7.19(m, H_5 & H_6), 4.88(t, $J=4.5$ Hz, methine H), 4.28(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.03~3.92(m, 2H), 3.89~3.84(m, 2H), 3.03~2.95(m, 1H), 2.59(br. s, 1H), 2.18~2.12(m, 2H), 2.03~1.94(m, 1H), 1.91~1.72(m, 1H), 1.40(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=7.2$ Hz, 3H), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 159.0, 142.7, 134.5, 121.8, 121.6, 119.1, 109.2, 101.6, 65.0(2 Carbons), 38.0, 33.6, 33.1, 29.1, 19.7, 12.0.

1-(3,3-Diethoxypropyl)-2-benzylbenzimidazole(5d)—Colorless oil(76%), IR(NaCl) ν 2950, 2930, 1450, 1405, 1375, 1325, 1260, 1150, 1080, 1060, 740 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78~7.75(m, H_4), 7.32~7.21(m, 8H), 4.36(t, $J=5.5$ Hz, methine H),

4.34(s, two benzylic H), 4.11(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.56(q, 2H), 3.37(q, 2H), 1.87(dt, 2H), 1.19(t, 6H), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 153.0, 142.8, 136.5, 135.2, 128.7, 128.5, 126.9, 122.2, 121.9, 119.5, 109.4, 100.2, 61.7, 39.5, 34.3, 33.3, 15.2.

3-(Benzimidazole-1-yl)-propional(6a)—Pale yellow oil(27%), IR(NaCl) ν 2950, 2920, 1450, 1400, 1360, 1340, 1260, 1150, 1080, 1060, 1020, 740 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.80(s, $-\text{CHO}$), 7.96(s, H_2), 7.67(d, $J=8.4$ Hz, H_4), 7.43(dd, $J=8.2$ Hz, $J=0.7$ Hz, H_7), 7.36(dt, $J=6.9$ Hz, $J=0.9$ Hz, H_6), 7.12(dt, H_5), 4.64(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.07(t, 2H).

3-(2-Isopropylbenzimidazol-1-yl)-propional(6b)—Pale yellow oil(12%), IR(NaCl) ν 2960, 2920, 1710, 1600, 1490, 1450, 1410, 1360, 1310, 1270, 1210, 1160, 1080, 750 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.81(s, CHO), 7.79~7.73(m, H_4), 7.29~7.22(m, H_5 , H_6 , H_7), 4.47(t, $J=7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.26(septet, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.00(t, $J=7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.44(d, $J=7.1$ Hz, 6H), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 198.4, 159.6, 142.8, 134.3, 122.2, 122.0, 119.5, 108.9, 43.5, 36.1, 26.3, 21.7.

3-(2-Benzylbenzimidazol-1-yl)-propional(6c)—Colorless oil(56%), IR(NaCl) ν 2950, 2920, 1700, 1590, 1450, 1410, 1360, 1310, 1270, 1180, 750 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.53(s, CHO), 7.76~7.73(m, H_4), 7.29~7.16(m, 8H), 4.33(s, two benzylic H), 4.28(t, $J=7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.49(t, $J=7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 198.4, 152.9, 142.5, 136.1, 134.7, 128.8, 128.6, 127.0, 122.5, 122.1, 119.5, 109.0, 42.6, 36.7, 34.4.

Ethyl 7-(benzimidazol-1-yl)-5-hydroxy-3-oxo-heptanoate(7a)—Pale yellow oil(67%), IR(NaCl) ν 2960, 2920, 1700, 1600, 1500, 1450, 1420, 1350, 1300, 1270, 1230, 1160, 1080, 750 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89(s, H_2), 7.70(d, $J=7.8$ Hz, H_4), 7.36(t, $J=7.8$ Hz, H_6), 7.13(t, H_5), 4.60~4.49(m, 2H), 4.14(q, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.96(br. m, 1H), 3.41(s, 2H), 2.65(m, 2H), 2.15~1.92(m, 2H), 1.23(t, 3H), ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 203.0, 166.8, 140.6, 133.1, 126.4, 123.5, 121.9, 128.6, 109.2, 64.9, 61.4, 49.8, 49.5, 44.9, 36.1, 14.0.

Ethyl 7-[1-(2-isopropylbenzimidazolyl)]-5-hydroxy-3-oxo-heptanoate(7b)—Pale yellow oil(74%), IR (NaCl) ν 2980, 2920, 1700, 1600, 1530, 1450, 1410, 1340, 1300, 1260, 1150, 1080, 750 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_4), 7.35(t, $J=7.8\text{ Hz}$, H_6), 7.13(t, H_5), 4.62~4.48(m, 2H), 4.16(q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.96(br, m, 1H), 3.41(s, 2H), 3.26(septet, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.65(m, 2H), 2.15~1.92(m, 2H), 1.44(d, 6H), 1.25(t, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 202.7, 166.9, 141.6, 133.1, 126.7, 123.8, 122.0, 118.8, 109.0, 65.0, 61.5, 49.8, 49.6, 44.9, 36.1, 26.7, 21.0, 14.0.

Ethyl 7-[1-(2-benzylbenzimidazolyl)]-5-hydroxy-3-oxo-heptanoate(7c)—Pale yellow oil(70%), IR(NaCl) ν 2980, 2920, 1700, 1600, 1530, 1410, 1350, 1320, 1250, 1140, 1080, 750 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76(m, 1H), 7.29~7.17(m, 8H), 4.62~4.48(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.16(q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.96(br, m, 1H), 3.41(s, 2H), 2.65(m, 2H), 2.15~1.92(m, 2H), 1.25(t, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 202.7, 166.9, 152.9, 142.6, 136.1, 134.7, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 127.0, 122.5, 122.1, 119.9, 109.0, 65.0, 61.5, 49.8, 49.6, 44.9, 36.1, 34.5, 14.0.

Ethyl 7-(1-benzimidazolyl)-3,5-dihydroxyheptanoate(8a)—Pale yellow oil(76%), IR(NaCl) ν 3500, 2960, 1700, 1600, 1530, 1410, 1350, 1320, 1250, 1140, 1080, 750 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97(d, H_2), 7.70(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_4), 7.46(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_7), 7.36(t, $J=7.8\text{ Hz}$, H_6), 7.13(td, H_5), 4.65~4.47(m, 2H), 4.24~4.16(m, 1H), 4.16(q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.96(br, m, 1H), 3.78(m, 1H), 2.44~2.41(m, 2H), 2.10~1.94(m, 2H), 1.65~1.50(m, 2H), 1.23(t, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 172.2, 139.5, 132.9, 126.4, 123.6, 121.0, 120.6, 109.1, 68.9, 68.7, 60.6, 45.0, 42.4, 41.7, 37.3, 14.0.

Ethyl 7-[1-(2-isopropyl)-benzimidazolyl]-3,5-dihydroxyheptanoate(8b)—Colorless oil(78%), IR(NaCl) ν 3530, 2960, 1700, 1610, 1540, 1430, 1350, 1320, 1140, 1070, 750 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_4), 7.45(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_7), 7.34(t, $J=7.8\text{ Hz}$, H_6), 7.12(td, H_5), 4.63~4.47(m, 2H), 4.24~4.18(m, 1H), 4.16(q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.94(br, m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.28(septet, 1H), 2.42~2.40(m,

2H), 2.12~1.97(m, 2H), 1.65~1.50(m, 2H), 1.45(d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.23(t, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 172.7, 139.7, 132.5, 126.7, 123.5, 121.0, 120.8, 109.0, 68.8, 68.7, 60.6, 44.9, 42.2, 41.6, 37.1, 28.3, 21.0, 14.0.

Ethyl 7-[1-(2-benzyl)-benzimidazolyl]-3,5-dihydroxyheptanoate(8c)—Pale yellow oil(82%), IR(NaCl) ν 3540, 2970, 1705, 1610, 1540, 1450, 1350, 1300, 1140, 1070, 750 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300-MHz) δ 7.77(m, 1H), 7.30~7.18(m, 8H), 4.63~4.47(m, 2H), 4.24~4.18(m, 1H), 4.16(q, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.94(br, m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.41~2.39(m, 2H), 2.11~1.89(m, 2H), 1.65~1.52(m, 2H), 1.45(d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.24(t, 3H).

Trans-6-[2-(1-Benzimidazolyl)-ethyl]-4-hydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-one(3a)¹³⁾—White solid(46%, 187~189°C), IR(NaCl) ν 3400, 3040, 2900, 1710, 1610, 1450, 1420, 1370, 1150, 1030, 900, 830, 740, 690 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95(d, H_2), 7.69(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_4), 7.48(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_7), 7.36(t, $J=7.8\text{ Hz}$, H_6), 7.13(t, H_5), 4.68~4.56(m, 2H), 4.54~4.52(m, 2H), 4.32~4.29(m, 1H), 3.09(br, s, 1H), 2.70~2.58(m, 2H), 2.31~2.27(m, 1H), 2.22~2.17(m, 1H), 1.93~1.87(m, 1H), 1.73~1.67(td, $J=10.8, 3.6\text{ Hz}$, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 170.2, 139.7, 133.3, 126.6, 123.8, 121.0, 120.8, 109.0, 62.3, 44.4, 38.5, 35.8, 35.5.

Trans-6-[2-(2-Isopropylbenzimidazol-1-yl)-ethyl]-4-hydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-one(3b)—Semisolid(45%), IR(NaCl) ν 3400, 3040, 2900, 1708, 1610, 1450, 1420, 1350, 1150, 1050, 920, 850, 750, 690 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_4), 7.47(d, $J=7.8\text{ Hz}$, H_7), 7.34(t, $J=7.8\text{ Hz}$, H_6), 7.15(t, H_5), 4.66~4.55(m, 2H), 4.56~4.52(m, 2H), 4.30~4.27(m, 1H), 3.23(septet, 1H), 3.10(br, s, 1H), 2.70~2.60(m, 2H), 2.30~2.25(m, 1H), 2.22~2.18(m, 1H), 1.93~1.85(m, 1H), 1.73~1.67(td, $J=10.8, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 1.43(d, 6H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 170.2, 140.0, 133.5, 127.0, 123.5, 121.2, 120.8, 109.0, 62.5, 44.6, 38.5, 35.8, 35.5, 29.0, 21.0.

Trans-6-[2-(2-Benzylbenzimidazol-1-yl)-ethyl]-4-hydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-one(3c)—Semisolid

(43%), IR(NaCl) ν 3430, 3040, 2920, 1705, 1610, 1450, 1400, 1350, 1130, 1050, 920, 850, 750, 710 cm^{-1} , ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76(m, 1H), 7.29~7.17(m, 8H), 4.64(dtd, 1H, $J_{\text{H6-H5A}}=11.5$, $J_{\text{H6-H7A}}=8.8$, $J_{\text{H6-H5B}}=J_{\text{H6-H7B}}=2.7$ Hz, H_6), 4.21(quintet, 1H, $J=3.8$ Hz, H_3), 4.15(t, 2H, $J=6.9$ Hz, H_8), 3.56(br. s, OH), 2.55(AB quartet, 2H, H_2), 2.23(dtd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.5$, $J_{\text{H7A-H8}}=6.9$, $J_{\text{H7B-H6}}=3.8$ Hz, $\text{H}_{7\text{B}}$), 2.04(dtd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.5$, $J_{\text{H7A-H6}}=8.8$, $J_{\text{H7A-H8}}=6.9$ Hz, $\text{H}_{7\text{A}}$), 1.86(dt, 1H, $J_{\text{gem}}=14.3$, $J_{\text{H5B-H4}}=J_{\text{H5B-H6}}=2.2$ Hz, $\text{H}_{5\text{B}}$), 1.61(ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.3$, $J_{\text{H5A-H6}}=11.4$, $J_{\text{H5A-H4}}=3.0$ Hz, $\text{H}_{5\text{A}}$)

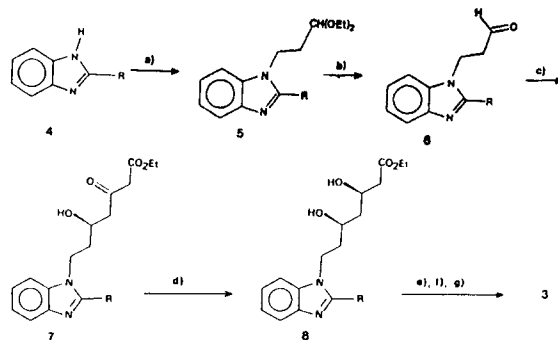
실험결과 및 고찰

Designed molecule에 대한 합성의 개요를 Scheme 1에 나타내었다. 2-치환-벤즈이미다졸(4)을 NaH 처리하고 이어서 1.2 equivalents의 3-chloropropionaldehyde diethyl acetal¹⁴⁾와 반응시켜 acetal 유도체(5)를 76~83%의 높은 수득률로 합성할 수 있었다.

화합물 5의 ^1H NMR spectra에서 벤젠부위의 proton resonance는 δ 7.80~7.70, δ 7.40~7.35 및 δ 7.78~7.20 pp의 영역에서 각각 1:1:2의 integral을 가진 3개의 multiplet으로 나타났으며, ^{13}C NMR spectrum에서도 δ 110~160 ppm 영역에서 7개의 sp^2 carbon에 의한 peak가 나타나 벤즈이미다졸류의 imidazole부위의 1,3 proton shift(annular tautomerism¹⁵⁾)의 결과로 일반적으로 나타나는 AA'BB'형의 splitting pattern에서 벗어나 있음을 알 수 있었다.

Acetal의 가수분해 과정에서 통상적인 조건인 70% aq. HOAc와 환류하는 조건¹⁶⁾에서는 상당량의 화합물 4와 현재까지 구조가 확인되지 않은 미지의 물질만을 유리시켰다. 한편 가수분해 조건을 20% aq. acetone 용액에서 촉매량의 *p*-TsOH와 함께 환류하는 보다 완화된 조건¹⁶⁾으로 수행하였을 때에는 반응액으로부터 12~56%의 해당 aldehyde(6)와 상당량의 4 및 현재까지 구조 미확인의 물질을 분리할 수 있었다. 이 때 출발물질 4의 생성과정에 대하여서는 현재로서는 명확히 알 수가 없다.

Aldehyde 화합물은 IR spectrum에서 2960 cm^{-1} 와 1710 cm^{-1} 에 특징적인 aldehyde의 흡수대를 나타내었으며, ^1H NMR spectra에서는 δ 9.80 ppm 부근에서



a) i) NaH, ii) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, b) H_3O^+ , c) i) $-\text{CH}_2\text{COCH}-\text{CO}_2\text{Et}$, ii) H_3O^+ , d) NaBH_4 , Et_3B , -78°C , e) LiOH, f) H_3O^+ , g) *p*-TsOH, toluene reflux

Scheme 1

aldehyde의 특징적인 siglet peak를 확인할 수 있었으며 2번 위치에 aliphatic 치환기가 존재하는 화합물의 경우에는 벤젠부위의 proton에 의한 peak가 δ 7.75와 δ 7.25 ppm에서 1:3의 integral비로 나타나는 multiplet peak를 확인할 수 있었다.

Aldehyde 화합물을 ethyl acetoacetate로부터 유도한 dianion과 반응시켜 hydroxyketo ester(7)를 67~76%의 수득률로 얻었다. Aldol 축합반응의 생성물을 ^1H 과 ^{13}C NMR spectra의 각 peak는 극히 일부를 제외하고는 쉽게 assign할 수 있었다.

두거울상이성질체를 분리하는 조작없이 NaBH_4 로 환원하는 경우에는 예상대로 거울상이성질체를 가진 두개의 부분이성질체를 생성하여 300 MHz ^1H NMR spectrum으로는 1차적인 분석이 불가능 하였다. 그러나 1,3-cis-diol의 형성반응으로 잘 알려진 Narasaka의 방법,¹⁷⁾ -78°C 에서 Et_3B 존재하에서 NaBH_4 로 환원하였을 경우에는 3-keto group에 대하여 입체선택적인 환원이 진행되어 300 MHz ^1H 및 75.5 MHz ^{13}C NMR spectra로 분석할 때에는 관측되지 않을 정도로 하나의 부분이성질체가 생성되었음을 확인할 수 있었다.

생성된 dihydroxy ester(8)를 통상적인 방법에 따라 알칼리 수용액에서 가수분해하고 산성화하는 조작을 하여 free acid화 하였다. 얻은 free acid를 문헌의 방법¹²⁾에 따라 lactone고리화하여 원하는 β -hydroxy- δ -lactone 부위와 2-치환-벤즈이미다졸 부위를 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bridge로 연결한 화합물 3을 5~16%의 전체

수득물로 합성하였다.

결론적으로, 생체내 cholesterol 생합성에 있어서 율속단계에 작용하는 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA) 환원효소의 강력한 저해제들이 가지는 구조적 공통부위인 β -hydroxy- δ -lactone 부위와 관련 화합물의 구조활성관계연구에서 요구하는 조건을 만족시키는 2-치환-벤즈이미다졸 유도체들을 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -다리로 연결시키기 위하여 3-chloropropional diethyl-acetal과 반응, 가수분해, ethyl acetate를 i) NaH, ii) *n*-BuLi 처리하여 생성되는 dianion과 aldol-type의 축합반응, keto group에 대한 입체선택적인 환원반응, 가수분해에 이은 고리화반응으로 원하는 구조를 가진 최종 생성물을 합성하였다.

합성된 β -hydroxy- δ -lactone 고리를 가진 2-치환-벤즈이미다졸 유도체에 대한 HMG-CoA 환원효소에 대한 저해작용을 평가하고 이를 토대로 구조활성관계를 확립하면 보다 강력하며 안전한 고콜레스테롤혈증의 치료제 개발로 발전시킬 수 있으리라 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국 과학재단 연구비 지원(911-0308-025-2)에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) a) Brown, A. G., Smale, T. C., King, T. J., Hasenkamp, R. and Thompson, R. H.: Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal from *Penicillium brevicompactum*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1165 (1976); b) Endo, A., Kuroda, M. and Tsujita, Y.: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, a new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum* *J. Antibiot.* **29**, 1346 (1976).
- 2) a) Alberts, A. W., Chen, J., Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, G., Rothrock, J., Lopez, M., Joshua, H., Harris, E., Patchett, A., Monaghan, R., Currie, S., Stapley, E., Albers-Schoenberg, G., Hensens, O., Hirschfeld, J., Hoogsteen, K., Liesch, J. and Springer, J.: Mevionolin A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* **77**, 3957 (1980); b) Enco, A.: Monacolin K, a new hypocholesterolemic agents produced by *Monascus species*, *J. Antibiot.* **32**, 852 (1979).
- 3) a) Serizawa, N., Nakagawa, K., Hamano, K., Tsujita, Y., Terahara, A. and Kuwano, H.: Microbial hydroxylation of ML-236B(compactin) and monakolin K (ML-530B), *J. Antibiot.* **36**, 604 (1983); b) Serizawa, N., Serizawa, S., Nakagawa, K., Furuya, K., Okazaki, T. and Terahara, A.: Microbial hydroxylation of ML-236B(compactin). Studies on microorganisms capable β -hydroxylation of ML-236B, *J. Antibiot.* **36**, 887 (1983).
- 4) Heathcock, C. H., Davis, B. B. and Hadly, C. R.: Synthesis and biological evaluation of a monocyclic, fully functional analogue of compactin *J. Med. Chem.* **32**, 197 (1989).
- 5) a) Prous, J. R.: *Ann. Drug Data Rep.*, **7**, 113 (1985); b) Prous, J. R., *Ann. Drug Data Rep.*, **8**, 735 (1986).
- 6) a) Stokker, G. E., Albert, A. W., Anderson, P. S., Cragoe, E. J., Deana, A. A., Gilfillan, J. L., Hirshfield, J., Holtz, W. J., Hoffman, W. F., Huff, J. W., Lee, T. J., Novello, F. C., Prugh, J. D., Rooney, C. S., Smith, R. L. and Willard, A. K.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 3. 7-(3, 5-Disubstituted[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3, 5-dihydroxy-6-heptenoic acids and their lactone derivatives, *J. Med. Chem.* **29**, 170 (1986).
- 7) Picard, J. A., Sliskovic, D. R., Roth, B. D. and Newton, R. S.: *trans*-6-[2-(Sustd-quinolinyl)ethenyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones. A new class of HMG-CoA reductase inhibitors. 198th ACS Natl. Meet. abst. MEDI 73 (1989).
- 8) a) Beck, G., Kessler, K., Baader, E., Bartmann, W., Bergmann, A., Granzer, E., Jedralla, H., Kerekjarto, B. V., Krause, R., Paulus, E., Schubert, W. and Wess, G.: Synthesis and biological activity of new HMG-CoA reductase inhibitors. I. Lactones of pyridine and pyrimidine-sustd. 3,5-dihydroxyheptenoic acids *J. Med. Chem.* **33**, 52 (1990); b) Robl, J.A. Quinoline and pyridine anchors for

- HMG-CoA reductase inhibitors. EP 356788.
- 9) a) Kathwala, F. G.: Pyrimidinyl-sustd. hydroxyacids, lactones and esters and pharmaceutical compsns. containing them. EP 367895; b) Prous, J. R., *Ann. Drug Data Rep.*, **10**, 129 (1988).
 - 10) a) Sliskovic, D. R., Picard, J. A., Roak, W. H., Roth, B. D., Ferguson, E., Krause, B. R., Newton, R. S., Sekerke, C. and Shaw, M. K.: *J. Med. Chem.* **34**, 367 (1991); b) Jendralla, H., Baader, E., Bartmann, W., Beck, G., Bergmann, A., Granzer, E., von Kerekjarto, B., Kessler, K., Kraus, R., Schubert, W. and Wess, G.: *J. Med. Chem.* **33**, 61 (1990).
 - 11) a) Kathawala, F. G.: Exciting development in the area of HMG-CoA reductase inhibitors *Trends in Med. Chem.* **88**, 709 (1989); b) Kathawala, F. G., Scallen, T., Engstrom, R. G., Eistein, D. B., Schuster, H., Stabler, R., Kratunis, J., Wareing, J. R., Jewell, W. F., Widler, L. and Wattanasin, S.: Exciting development in the area on HMG-CoA reductase inhibitors 8th International Symposium Atherosclerosis, Rome, Oct. 9-13, 445 (1988).
 - 12) Sit, S. Y., Parker, R. A.Q., Montoc, I., Han, W., Balasubramanian, N., Catt, J. D., Brown, P. J., Harte, W. E., Thompson, M. D. and Wright, J. J.: Synthesis, biological profile, and qualitative structure-activity relationship of a series of novel 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *J. Med. Chem.* **33**, 2892 (1990).
 - 13) In the course of our investigations, a patent dealing with this system in which different preparative sequence was employed, was released by Italian group: Zambon Group, Compounds active as inhibitors of the cholesterol biosynthesis EP 352 864.
 - 14) Can be readily prepared by employing known procedure: BUchi, G.; WUest, H. Synthesis of (\pm)-Nuciferal *J. Org. Chem.* **34**, 1122 (1969).
 - 15) Grimmett, M. R. Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol 5, ed. Katritzky, A.R., Pergamon Press, NY p345 (1984).
 - 16) Greene, T. W. Protective Group in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, pp 116~129 (1985).
 - 17) a) Narasaka, K., Pai, H. C.: Stereoselective synthesis of meso(or erythro) 1,3-diols from β -hydroxyketones *Chem Lett.* 1415 (1980); b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. Stereoselective reduction of β -hydroxyketones to 1,3-diols. Highly selective 1,3-asymmetric induction via boron trifluoride *Tetrahedron* **40**, 2233 (1984).