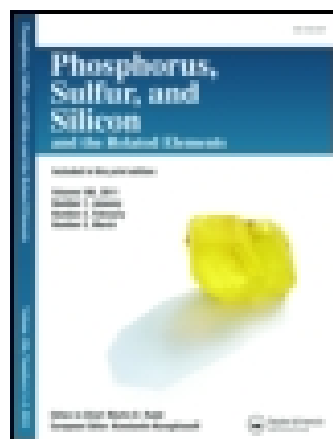




Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

SYNTHESE DU FOSTEDIL (4-(2-BENZOTHAZOLYL) BENZYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE) A PARTIR D'IMIDATES N-ACYLES

Abdallah Harizi^a & Hédi Zantour^b

^a Département des Sciences Fondamentales et d'Informatique, Institut Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, Tunis, Tunisie

^b Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, Tunis, Tunisie
Published online: 16 Aug 2010.

To cite this article: Abdallah Harizi & Hédi Zantour (2004) SYNTHESE DU FOSTEDIL (4-(2-BENZOTHAZOLYL) BENZYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE) A PARTIR D'IMIDATES N-ACYLES, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 179:9, 1883-1891, DOI: [10.1080/10426500490466805](https://doi.org/10.1080/10426500490466805)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500490466805>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

SYNTHESE DU FOSTEDIL (4-(2-BENZOTHAZOLYL) BENZYLPHOSPHONATE DE DIETHYLE) A PARTIR D'IMIDATES N-ACYLES

Abdallah Harizi^a et Hédi Zantour^b

Département des Sciences Fondamentales et d'Informatique,
Institut Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, Tunis,
Tunisie,^a and Département de Chimie, Faculté des Sciences de
Tunis, Campus Universitaire, Tunis, Tunisie^b

(Received December 16, 2003; accepted February 5, 2004)

Fostedil (diethyl 4-(benzothiazol-2-yl) benzylphosphonate) 7 has been synthesized efficiently by treatment of 2-(4-bromomethylphenyl) benzothiazole 6 with triethylphosphite. The latter (6) has been prepared by bromation of benzothiazole 3c. N-acylimidates 1(a–d) react with 2-aminobenzenethiol 2 to lead to the corresponding benzothiazoles 3(a–d) after elimination of primary amide 5. The structure of these products have been unequivocally confirmed by means of IR, ¹H, ¹³C, and ³¹P NMR spectroscopy and mass spectra.

Keywords: 2-(4-Bromomethylphenyl) benzothiazole; benzothiazoles; diethyl 4-(benzothiazol-2-yl) benzylphosphonate; Fostedil; primary amide; N-acylimidates

INTRODUCTION

Initialement connus comme antiangoreux, le champ d'application des inhibiteurs calciques s'est étendu à l'hypertension artérielle. Cette famille englobe les dihydropyridines (nicardipine, nifédipine), qui n'agissent que sur les vaisseaux, le diltiazem et le vérapamil, qui agissent sur les vaisseaux et sur le muscle cardiaque (par diminution de sa contractilité).

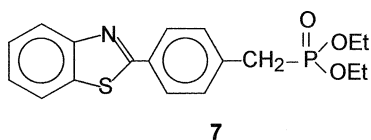
Le Fostédil ou 4-(2-benzothiazolyl) benzylphosphonate de diéthyle **7** constitue un nouvel inhibiteur calcique^{1–3} connu pour son activité

Ce travail est dédié à la mémoire du Professeur Hédi Zantour décédé le 14 Mai 2003.

Address correspondence to Abdallah Harizi, Département des Sciences Fondamentales et d'Informatique, Institut Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, 9, Avenue Dr. Z. Essafi, 1006 Tunis, Tunisie.

vasodilatatrice sur les coronaires des cœurs isolés de cobaye¹ et récemment des chiens.^{3,4} Les propriétés inhibitrices calciques d'une série de benzylphosphonates de diéthyle diversement substitués, analogues du Fostédil **7** a été étudiée.^{5,6}

Poursuivant notre programme d'études relatif à la réactivité des imidates N-acylés **1**⁷⁻¹⁰ et à la synthèse d'hétérocycles azotés porteurs d'un groupement phosphorylé,^{10,11} nous décrivons dans ce travail une synthèse facile en trois étapes du Fostédil **7** à partir d'imidates N-acylés **1**.



RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse des 2-Aryl(benzyl)benzothiazoles **3(a-d)** par Action du 2-Aminothiophénol **2** sur les Imidates N-Acylés **1(a-d)**

Le 2-aminothiophénol **2**¹²⁻¹⁴ présente deux sites nucléophiles en position 1 et 4: le groupement thiol (SH) et le groupement NH₂. En présence d'imidates N-acylés **1**, ce réactif peut théoriquement réagir selon trois voies différentes pour conduire à un mélange:

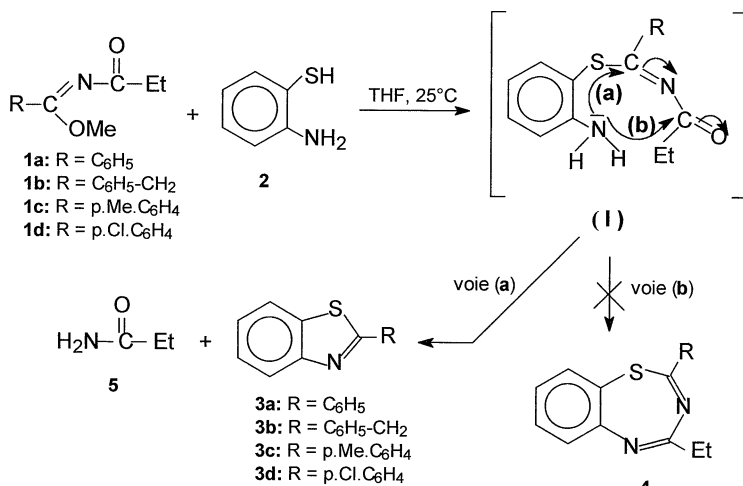
soit sur les deux sites électrophiles (carbone imidique C=N et carbone acyle C=O) des imidates N-acylés **1** pour engendrer les benzothiadiazépines **4**.

soit sur le carbone imidique seulement pour donner les 2-aryl(benzyl)benzothiazoles **3**.

soit sur les deux sites électrophiles simultanément pour conduire à un mélange de **3** et **4** en proportions différentes.

Expérimentalement la réaction des imidates N-acylés **1(a-d)** sur le 2-aminothiophénol **2** conduit exclusivement aux 2-aryl(benzyl)benzothiazoles **3(a-d)**, accompagnés de propanamide **5**, avec de bons rendements (Tableau I) selon la voie (a) via les intermédiaires thioimidates N-acylés (**I**) non isolables (Schéma 1). Il est à signaler que les benzothiazoles et leurs dérivés sont connus pour leurs multiples voies de synthèse^{14,15} et leurs vastes domaines d'applications.^{16,17}

La formation des 2-aryl(benzyl)benzothiazoles **3(a-d)** peut s'expliquer par un mécanisme faisant intervenir une première attaque du groupement SH, le site le plus nucléophile,¹³⁻¹⁵ sur le carbone imidique avec substitution du groupement méthoxy. Les thioimides N-acylés intermédiaires (**I**), non isolables, se cyclisent en hétérocycles **3** après attaque du groupement NH₂ et élimination du propanamide **5**. Ce résultat est analogue à celui obtenu lors de l'étude de la réactivité des N-acylaminodialcoxyalcanes,⁷ ce qui confirme l'électrophilie accrue du carbone imidique.⁷⁻⁹



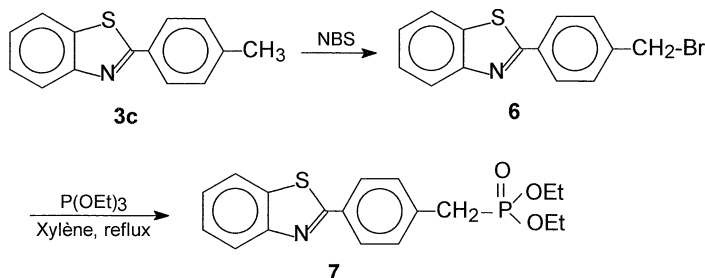
SCHEMA 1

Synthèse du Fostédil 7

Le Fostédil **7** résulte de la réaction du triéthylphosphite sur le 2-(4-bromométhylphényl) benzothiazole **6** (Schéma 2).

La bromation de 2-(4-méthylphényl)benzothiazole **3c** en 2-(4-bromométhylphényl) benzothiazole correspondant **6** a été effectuée par le N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle selon la méthode décrite dans la littérature.¹⁸ La chauffage à reflux du xylène pendant 72 heures d'un mélange de triéthylphosphite et de **6** conduit au fostédil **7** avec un rendement de 68%.

Les résultats des diverses synthèses sont reportés dans le Tableau I.



SCHEMA 2

IDENTIFICATION DES BENZOTHIAZOLES 3, 6, ET 7

Les benzothiazoles **3**, **6**, et **7** ont été identifiés à partir de leurs spectres IR, RMN du ^1H , ^{13}C , ^{31}P et de masse.

Spectroscopie IR

La principale bande caractéristique des hétérocycles **3**, **6**, et **7**, est celle qui correspond au vibreur $\text{C}=\text{N}$ benzothiazolique vers 1650 cm^{-1} , les bandes des groupements $\text{P}=\text{O}$ et $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ du Fostédil **7** apparaissent respectivement vers 1250 et 1040 cm^{-1} .

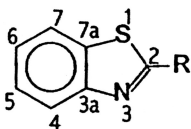
Spectroscopie de RMN ^1H

Les structures des benzothiazoles **3**, **6**, et **7** sont confirmées aisément par la RMN du proton. Sur les spectres du Fostédil **7** on relève:

TABLEAU I Synthèse d'Imidates N-acylés **1**, de 2-Aryl(benzyl)benzothiazoles **3**, du Benzothiazole Bromé **6** et du Fostédil **7**

R	Produit	Rdt (%)	P_{EB} (en °C/m.bar)	F (°C)
C_6H_6	1a	85	120–123/1.5	—
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	1b	75	160–163/1.9	—
p.Me- C_6H_4	1c	83	95–98/1.5	—
p.Cl- C_6H_4	1d	72	—	116
C_6H_5	3a	82	—	136
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	3b	79	—	122
p.Me- C_6H_4	3c	80	—	128
p.Cl- C_6H_4	3d	83	—	143
—	6	75	—	187
—	7	68	—	264

TABLEAU II RMN du ^{13}C des Benzothiazoles **3**, **6**, et **7**: δ en ppm (J_{CP} en Hz)

	R							
	 3, 6, 7							
	C_6H_5 $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ $p\text{-Me.C}_6\text{H}_4$ $p\text{-Cl.C}_6\text{H}_4$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-Br}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-P(=O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$							
	C2	C3a	C7a	C8	C10	C11	C12	(C9 et C4-7)
3a	169.2	154.3	138.1	—	—	—	—	121.3–133.3
3b	171.0	153.4	137.5	35.5	—	—	—	118.9–134.0
3c	170.0	152.7	136.9	—	22.3	—	—	120.4–134.2
3d	167.2	149.9	137.6	—	—	—	—	121.1–132.8
6	167.7	151.6	136.8	—	45.8	—	—	121.4–133.5
7	168.1	152.2	138.4	—	33.3(146)	62.1(6,5)	16.0(4,2)	122.0–133.3

Les signaux correspondant aux protons aromatiques et benzothiazoliques dans leurs zones habituelles (entre 7.0 et 8.0 ppm).

Un signal dédoublé vers 3.1 ppm attribuable aux deux protons méthyléniques du motif $\text{CH}_2\text{-P(O)}<$. Un tel dédoublement est dû au couplage $^2J_{\text{P-H}}$ (de l'ordre de 20 Hz).

Les protons des groupements éthoxy apparaissent respectivement vers 4.0 ppm sous forme d'un multiplet (quadruplet dédoublé) et vers 1.2 ppm sous forme d'un triplet dédoublé par le phosphore.

Spectroscopie de RMN ^{13}C

Les données relatives aux spectres de RMN du ^{13}C (Tableau II) confirment sans ambiguïté la structure des benzothiazoles **3**, **6**, et **7**. Pour le Fostédil **7**, le carbone CH_2 en α du groupement phosphorylé résonne vers 33.3 ppm en donnant un doublet par suite du couplage avec le phosphore ($^1J_{\text{CP}} = 146$ Hz).

Spectroscopie de RMN ^{31}P

En RMN ^{31}P découplé du proton du Fostédil **7**, le signal relatif à P=O apparaît sous la forme d'un singulet à 24.5 ppm. Cette valeur, caractéristique des groupements phosphorylés, est en accord avec les données de la littérature.^{11,19}

Spectrométrie de Masse

Afin de confirmer la structure des benzothiazoles **3**, **6**, et **7**, on a eu recours à la spectrométrie de masse, ce qui nous a permis de retenir essentiellement la formule brute (pic moléculaire) et le pic de base pour chaque composé (voir partie expérimentale).

CONCLUSION

Nous avons proposé dans ce travail une méthode originale de synthèse du Fostédil ou 4-(2-benzothiazolyl) benzylphosphonate de diéthyle **7** à partir d'imidates N-acylés avec un rendement satisfaisant. En plus de son activité thérapeutique connue, le composé **7** est un précurseur potentiel de 2-(4-éthénylphényl) benzothiazoles dans les réactions de Wittig-Homer.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer modèle 681. Les spectres de RMN de ^1H , ^{31}P et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 , sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement par rapport au signal du TMS comme référence interne pour le ^1H et le ^{13}C et par rapport à H_3PO_4 à 85% pour le ^{31}P . Pour la RMN du proton, les multiplicités des signaux sont indiqués par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, m: multiplet, t: triplet, td: triplet dédoublé, q: quadruplet. Les spectres de masse ont été effectués en impact électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse. Les points de fusion ont été déterminés au moyen de capillaires à l'aide d'un appareil Büchi 510 et sont donnés en degré Celsius. Le contrôle des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince et les benzothiazoles **3**, **6**, et **7** ont été purifiés par chromatographie sur colonne.

Synthèse d'Imidates N-acylés 1(a-d): Mode Opératoire Général

Les imidates N-acylés **1(a-d)** sont préparés par action du chlorure de propanoyle sur les imidates simples selon la méthode décrite dans la littérature.^{20,21} On ajoute, à 0°C et sous agitation magnétique, le chlorure de propanoyle (110 mmol; 10.12 g) à un mélange de

phénylimidate de méthyle (100 mmol; 13.5 g), de triéthylamine (110 mmol; 11.11 g) dans 150 ml d'éther anhydre. Après une agitation pendant 12 heures et filtration du chlorhydrate de triéthylamine, on chasse le solvant pour obtenir selon le cas un solide ou un liquide huileux qui sera distillé sous pression réduite.

1a: IR: 1650 (C=N), 1550 (C=C); RMN¹H: 1,1 (t, 3H, CH₂-CH₃), 3.1 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 7.4–7.8 (m, 5H, H arom.); RMN¹³C: 162.0 (C=N), 174.2 (C=O), 54.4 (O-CH₃), 41.2 (CH₂-CH₃), 15.0 (CH₂-CH₃), 126–130 (C. arom.).

1b: IR: 1650 (C=N), 1540 (C=C); RMN¹H: 1.1 (t, 3H, CH₂-CH₃), 3.2 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 4.0 (s, 2H, -CH₂-C₆H₅), 7.2–7.6 (m, 5H, H arom.).

1c: IR: 1650 (C=N), 1545 (C=C); RMN¹H: 1.0 (t, 3H, CH₂-CH₃), 2.5 (s, 3H, C₆H₅-CH₃), 3.1 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 7.2–7.8 (m, 4H, H arom.); RMN¹³C: 161.5 (C=N), 174.4 (C=O), 23.0 (C₆H₅-CH₃), 54.8 (O-CH₃), 42.3 (CH₂-CH₃), 15.3 (CH₂-CH₃), 125–131 (C. arom.).

1d: IR: 1645 (C=N), 1545 (C=C); RMN¹H: 1.1 (t, 3H, CH₂-CH₃), 3.2 (q, 2H, CH₂-CH₃), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 7.3–7.8 (m, 4H, H arom.); RMN¹³C: 161.0 (C=N), 175.2 (C=O), 54.8 (O-CH₃), 42.8 (CH₂-CH₃), 15.2 (CH₂-CH₃), 124–133 (C. arom.).

Synthèse des 2-Aryl(benzyl)benzothiazoles 3(a–d): Mode Opératoire Général

Les 2-aryl(benzyl)benzothiazoles **3(a–d)** sont obtenus par condensation des imidates N-acylés **1(a–d)** sur le 2-aminothiophénol **2**. On ajoute le 2-aminothiophénol (5 mmol; 0.62 g) à une solution d'imidate N-acylé **1a** (5 mmol; 0.95 g) dans 60 ml de THF anhydre. Après 15 minutes d'agitation à la température ambiante, la solution est concentrée au tiers, refroidie puis diluée à l'éther de pétrole (50 ml) pour éliminer le propanamide **5** qui est filtré. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

3a: IR: 1640 (C=N), 1550 (C=C); RMN¹H: 7.4–7.8 (m, 9H, H arom.); SM: m/z (%): 211 (M⁺, C₁₃H₉NS, 100), 108(28), 69(17), 82(10), 103(6).

3b: IR: 1640 (C=N), 1555 (C=C); RMN¹H: 4.0 (s, 2H, -CH₂-C₆H₅), 7.2–7.6 (m, 9H, H arom.); SM: m/z (%): 225 (M⁺, C₁₄H₁₁NS, 100), 108(28), 69(17), 82(10), 103(6).

3c: IR: 1650 (C=N), 1550 (C=C); RMN¹H: 2.5 (s, 3H, C₆H₅-CH₃), 7.3–8.1 (m, 8H, H arom.); SM: m/z (%): 225 (M⁺, C₁₄H₁₁NS, 100), 108(15), 117(14), 91(8).

3d: IR: 1645 (C=N), 1545 (C=C); RMN¹H: 7.2–7.8 (m, 8H, H arom.); SM: m/z (%): 245 (M⁺, C₁₃H₈CINS, 100), 108(30), 137(17), 111(13).

Synthèse du 2-(4-Bromométhylphényl) Benzothiazole 6

A une suspension de 20 mmol de N-bromosuccinimide dans 100 ml de CCl_4 , on ajoute 22 mmol de 2-(4-méthylphényl) benzothiazole **3c** en présence de 15 mg de peroxyde de benzoyle. Le mélange est soumis à une irradiation à l'aide d'une lampe à 200 w jusqu' à initiation de la réaction qui doit être immédiatement contrôlée en maintenant le reflux du solvant constant pendant trois heures. Après filtration de la succinimide, on chasse le solvant et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: acétone/éther de pétrole: 60/40), le solide obtenu est recristallisé dans l'hexane.

6: IR: 1640 (C=N), 1550 (C=C); RMN^1H : 4.7 (s, 2H, CH_2Br); 7.3–8.0 (m, 8H, H arom.); SM: m/z (%): 305 (M^{+} , $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNS}$, 100), 108 (15), 197 (14), 91 (8), 171 (12).

Synthèse du Fostédil 7

Le Fostédil **7** est préparé par action du triéthylphosphite sur le 2-(4-bromométhyl-phényl) benzothiazole **6**.

On ajoute à un mélange de 2.5 mmol de 2-(4-bromométhylphényl) benzothiazole **6** et de xylène (60 ml), un excès de triéthylphosphite [$\text{P}(\text{OEt})_3$] (3 mmol). Le mélange est porté au reflux et sous agitation pendant 72 heures (heure de la disparition du benzothiazole **6** de départ). Le mélange est concentré pour donner un résidu visqueux qui est purifié sur colonne de gel de silice (chloroforme/acétate d'éthyle 80:20).

7: IR: 1640 (C=N), 1550 (C=C), 1250 (P=O), 1040 (P–O–C); RMN^{31}P : $\delta(\text{ppm}) = 24.5$; RMN^1H : 3.1 (d, 2H, $^2J_{\text{p-ch2}} = 20 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{--P}$), 1.2 (td, 6H, $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$), 4.0 (m, 4H, $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$), 7.3–7.8 (m, 8H, H arom.); SM: m/z (%): 361 (M^{+} , $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}$, 100), 137 (24), 108 (15), 253 (6).

REFERENCES

- [1] K. Yoshino, T. Kohno, T. Uno, T. Morita, et G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, **29**, 820 (1986).
- [2] T. Morita, K. Yoshino, et T. Kanazawa, *Arzneim Forsch.*, **32**, 1037 (1982).
- [3] E. Patterson, D. G. Montgomery, J. Lynch, and B. R. Lucchesi, *Am. Soc. Pharmacol. Exper. Therapeutics*, **230**, 632 (1984).
- [4] L. R. Pele, G. J. Gross, and D. C. Warltier, *Am. Soc. Pharmacol. Exper. Therapeutics*, **238**, 113 (1986).
- [5] C. Belluci, F. Gualtieri, et A. Chiarini, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 473 (1987).
- [6] G. Mouysset, J. Bellan, M. Payard, et J. Tisne-Versailles, *II Farmaco Ed. Sci.*, **42**, 805 (1987).
- [7] A. Harizi, B. Hajjem, H. Zantour, et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **10**, 683 (1995).

- [8] A. Harizi, B. Hajjem, H. Zantour, et B. Baccar, *J. Soc. Alger. Chim.*, **7**, 243 (1997).
- [9] A. Harizi et H. Zantour, *Synth. Commun.*, **32**, 387 (2002).
- [10] A. Harizi, N. Saïd, Z. Mighri, et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **177**, 2623 (2002).
- [11] A. Harizi et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **162**, 219 (2000).
- [12] C. M. Mounir, Y. Mettey, and J. M. Vierfond, *J. Het. Chem.*, **35**, 843 (1998).
- [13] a) T. Blitzke, D. Sicker, et H. Wide, *J. Het. Chem.*, **29**, 551 (1992); b) T. Blitzke, D. Sicker, et H. Wide, *J. Heterocyclic*, **34**, 453 (1997).
- [14] C. Satumino et M. Robba, *J. Het. Chem.*, **29**, 1769 (1992).
- [15] U. Urleb, *J. Het. Chem.*, **32**, 69 (1995).
- [16] R. Gasparova, M. Lacova, H. M. El-Shaaer, and Z. Odlerova, *Farmaco*, **52**, 251 (1997).
- [17] H. M. El-Shaaer, S. A. Abdel-Aziz, H. A. Llimony, U. F. Ali, and R. M. Abdel-Rahman, *Pharmazie*, **52**, 585 (1997).
- [18] B. B. Jarvis, et J. C. Saukaitis, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7708 (1973).
- [19] Y. K. Rodi, L. Lopez, J. Bellan, J. Barrans, et E. Essassi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **85**, 225 (1993).
- [20] B. Baccar et F. Mathis, *C. R. Acad. Sci.*, **261**, 174 (1964).
- [21] M. I. Younes, S. A. Metwally, and A. Atta, *Synthesis*, 704 (1990).