

**2-(p-Sübstitüefenil) oksazolo (4,5-b) piridin Türevlerinin Sen-
tez ve Yapı Açıklamaları**

Synthesis and Structure Elucidations of 2-(p-Substitutedphenyl)
oxazolo (4,5-b) pyridine Derivatives

İsmail YALÇIN* Esin ŞENER* Tuncel ÖZDEN*

ÖZET

Bu çalışmada, 2. konumda p-sübstitüefenil grubu taşıyan oksazolo (4,5-b) piridin türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezleri, 2-amino-3-hidroksipiridin ve ilgili karboksilik asitlerin, polifosforik asit varlığında ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir.

Bu şekilde hazırlanan 9 bileşikten, 6 adeti ilk kez bu çalışmada sentez edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin saflıkları, İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri saptanmış ve yapıları UV, IR, NMR ve Elementel Analiz metodları ile açıklanmıştır.

SUMMARY

In this research, a number of 2-(p-substitutedphenyl) oxazolo (4,5-b) pyridine derivatives were prepared. These compounds were synthesized by condensing 2-amino-3-hydroxypyridine with carboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid.

9 compounds were prepared and 6 of them were synthesized for the first time in this research.

Redaksiyona verildiği tarih: 11.6.1985.

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

The purity of the compounds were controlled by TLC and the melting points were determined. Chemical structures of these compounds were elucidated by using UV, IR, NMR and Elemental Analysis methods.

Anahtar Kelimeler: 2-(p-Sübstitüefenil) oksazolo (4,5-b) piritidin, UV, IR, NMR, Elementel Analiz.

Oksazolopiritidin halka sistemini içeren bileşikler üzerinde son senelerde önemle durulmaktadır (1-3). Organizmada, ikinci ulak olarak adlandırılan siklik nükleotidlerin yapısında bulunan adenin ve guanin gibi yapıların, oksazolopiritidin halka sistemine olan benzerlikleri, araştırmaları bu gibi benzeri yapılar üzerine çeken en önemli etkidir. Oksazolopiritidinelere benzer yapıların, biyolojik etkilerini, özellikle siklik AMP seviyesini düzenleyerek gösterdikleri düşünülmektedir (4).

Daha önce yapılan çalışmalarımızda, oksazolo (4,5-b) piritidin halkasının 2. konumunda alkil, dallanmış alkil ve sikloalkil grupları taşıyan çeşidi türevleri hazırlanmıştır (5). Hazırlanan bu türevlerin histaminin inhibisyonunu sağladıkları ve aktivitenin yapının lipofilitesi ile orantılı olarak arttığı görülmüştür.

Bu çalışmada, oksazolo (4,5-b) piritidin halka sisteminin elektron yoğunluğunu arttırmak amacıyla, 2. konumdan p-sübstitüefenil grupları yerleştirilerek çeşitli türevlerin hazırlanması düşünülmüştür. 2. konumda ki fenil grubu, para konumundan, elektronik özellikleri farklı çeşitli yapılarla sübtitüe edilerek, biyolojik etkiye olan katkılarının araştırılması planlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin, biyolojik etki ve yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi ayrı bir çalışma olarak sunulacaktır.

DENEL KISIM

Materyal:

Çalışmada kullanılan çözücüler (Merck, Aldrich, Riedel) teknik ve analitik özelliktedir. Sentez başlangıç bileşikleri 2-amino-3-piritidinol (Aldrich), p-toluik asit, p-etilbenzoik asit, p-terbutilbenzoik asit, p-anisik asit, p-etoksibenzoik asit, p-klorobenzoik asit, p-bromo-

benzoik asit (Ega), p-aminobenzoik asit, p-nitrobenzoik asit (Merck) arı bileşiklerdir.

Aletsel analiz çalışmalarında spektrofotometrik saflıkta KBr (Merck) ve metanol (Aldrich), trifloroasetik asit (Merck), kromotografik çalışmalarda adsorban olarak Kiselgel HF_{2,5,4} kullanılmıştır.

Metod:

Bileşiklerin kimyasal yapılarının açıklanmasında aletsel analiz metodları kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları, metanolde 10^{-5} M çözeltilerinden Pye Unicam SP 1700 UV Spektrometresi ile alınmıştır. IR Spektrumlarının alınmasında potasyum bromür disk yöntemi kullanılarak, Pye Unicam SP 1025 IR Spektrometresi, NMR spektrumlarının alınmasında çözücü olarak trifloroasetik asit ve internal standart olarak tetrametilsilan kullanılarak Perkin Elmer R 32 NMR Spektrometresi kullanılmıştır. Bileşiklerin analizi Perkin Elmer Model 240-C Elementel Analiz cihazından, erime dereceleri Mettler FP 5 Ergime Dereceleri Tayin Cihazı'ndan yararlanılarak yapılmıştır.

2-(p-Sübstitüefenil) oksazolo (4,5-b) piridin Halka Sisteminin Oluşturulması

0.009 mol 2-amino-3-piridinoI, 0.027 mol p-sübstitüebenzoik asit ve 15 g polifosforik asit 150 ml lik bir şilifli balon içine konuldu. Karışım manyetik karıştırıcı ve yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 170-200°C de 1-3 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda balon muhtevası 250 ml lik bir beher içindeki buz üzerine döküldü ve çözelti alkali reaksiyon verene kadar % 10 luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Oluşan bileşiklerin alınabilmesi için 3 kez 150 şer ml benzen ile ekstre edildi. Benzenli tabakalar birleştirildi ve distile su ile çalkalandı. Rotovaporta 150 ml civarında kalana kadar yoğunlaştırılan benzenli tabaka tekrar % 10 luk sodyum hidroksit ve su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat üzerinden geçirilerek kurutuldu. Rotovaporda yoğunlaştırılan çözelti buz dolabında bırakıldı. Kristallenen bileşikler süzülerek alındı ve alkolden tekrar kristallendirildi.

SONUÇ ve TARTIŞMA

1) 2-(p-Tolil) oksazolo (4,5-b) piridin

Sentezde, 0.99 g 2-amino-3-piridinol ve 3.67 g p-toluik asit kullanıldı. Sentez sonunda 1.10 g bileşik elde edildi (Verim: % 58.14)

Elementel Analiz: C₁₃H₁₀N₂O için

Hesaplanan: C: % 74.27, H: % 4.79, N: % 13.32, O: % 7.61

Bulunan: C: % 74.02, H: % 4.81, N: % 13.60

UV Spektrumu: λ maks. 222 (ϵ : 6020), 257 (ϵ : 8480), 310 (ϵ : 17600) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3100-3000 (=C-H gerilim), 2990 (—C-H gerilim), 1625-1510 (C=N) ve C=C gerilimleri, 1480 (C—H) eğilim), 1410 (oksazol halka vibrasyonu), 1270-1050 (C—O—C gerilimleri), 800-700 (C—H plan dışı eğilimleri)

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.46 (metil protonları, 3H, s), 7.20-7.50 (6. konum ve 2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 3H, m), 7.88 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.25 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.63 (5. konumdaki proton, 1H, dd)

2) 2-(p-Etilfenil) oksazolo (4,5-b) piridin

Sentez, 0.99 g 2-amino-3-piridinol ve 4.05 g p-etil benzoik asit kullanıldı. Sentez sonunda 1.20 g bileşik elde edildi. (Verim: % 59.46)

Elementel Analiz: C₁₄H₁₂H₂O için,

Hesaplanan: C: % 74.98, H: % 5.39, N: 12.49, O: % 7.13

Bulunan: C: % 74.65, H: % 5.51, N: % 12.60

UV Spektrumu: λ maks. 224 (ϵ : 6930), 258 (ϵ : 7900), 310 (ϵ : 18250) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3100 (=C—H gerilim), 2990-2900 (—C—H gerilim), 1625-1510 (C=N ve C=C gerilim), 1410 (oksazol halka vibrasyonu), 1370 (C—H eğilim), 1270-1055 (C—O—C gerilimleri), 800-700 (C—H plan dışı eğilim)

NMR Spektrumu: λ ppm. 1.24 (etil grubunun metil protonları, 3H, t), 2.67 (etil grubunun metilan protonları, 2H, k), 7.18 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.28 (2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 7.72 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.14 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.47 (5. konumdaki proton, 1H, dd).

3) 2-(p-ter-Butilfenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 3.21 g. 4-ter-butylbenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 1.5 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 65.50)

Elementel Analiz: C₁₆ H₁₆ N₂ O için,

Hesaplanan: C: % 76.16, H: % 6.39, N: % 11.10, O: % 6.34

Bulunan: C: % 76.42, H: % 6.36, N: % 10.98

UV Spektrumu: λ maks. 223 (ϵ : 7020), 258 (ϵ : 8300), 310 (ϵ : 19190) nm

IR Spektrumu: cm⁻¹ 3100 (=C—H gerilim), 2990-2920 (- C —H gerilim), 1625-1510 (C=N ve C=C gerilimleri), 1420 (oksazol halka vibrasyonu), 1270-1060 (C—O—C gerilimleri), 800-700 (C—H plan dışı eğilimleri)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.40 (ter-butyl grubunun metil protonları, 9H, s), 7.45 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.75 (2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 8.05 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.48 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.80 (5. konumdaki proton, 1H, dd).

4) 2-(p-anisil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 4.11 g. p-anisik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 0.60 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 29.47)

Elementel Analiz: C₁₃ H₁₀ N₂ O₂ için,

Hesaplanan: C: % 69.02, H: % 4.46, N: % 12.38, O: % 14.14

Bulunan: C: % 69.26, H: % 4.23, N: % 12.41

UV Spektrumu: λ maks. 224 (ϵ : 7250), 258 (ϵ : 6510), 310 (ϵ : 19190) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3100 ($=\text{C}-\text{H}$ gerilim), 2980-2880 ($-\text{C}-\text{H}$ gerilim), 1615-1500 ($\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{C}$ gerilimleri), 1470 ($\text{C}-\text{H}$ eğilim), 1410 (oksazol halka vibrasyonu), 1260-1030 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ gerilimleri), 800-700 ($\text{C}-\text{H}$ plan dışı eğilim)

NMR Spektrumu: δ ppm. 3.80 (metoksil protonları, 3H, s), 7.15 (2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 7.35 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.93 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.36 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.68 (5. konumdaki proton, 1H, dd).

5) 2-(p-Etoksifenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 4.49 g. p-etoksibenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 0.65 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 30.06)

Elementel Analiz: $\text{C}_{14} \text{H}_{12} \text{N}_2 \text{O}_2$ için,

Hesaplanan: C: % 69.99, H: % 5.03, N: % 11.66, O: % 13.32

Bulunan: C: % 69.33, H: % 5.18, N: % 11.73

UV Spektrumu: λ maks. 222 (ϵ : 6930), 258 (ϵ : 5530), 310 (ϵ : 19230) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3060-3020 ($=\text{C}-\text{H}$ gerilim), 300-2980 ($-\text{C}-\text{H}$ gerilim), 1630-1500 ($\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{C}$ gerilimleri), 1475 ($\text{C}-\text{H}$ eğilim), 1415 (oksazol halka vibrasyonu), 1270-1040 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ gerilimleri), 800-700 ($\text{C}-\text{H}$ plan dışı eğilimleri)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.42 (etoksil grubunun metil protonları, 3H, t), 4.05 (etoksil grubunun metilen protonları, 2H, k), 6.88 (2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 7.10 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.63 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.05 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.35 (5. konumdaki proton, 1H, dd).

6) 2-(p-Aminofenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 3.70 g. p-aminobenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 0.65 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 34.20)

Elementel Analiz: $\text{C}_{12} \text{H}_9 \text{N}_3 \text{O}$ için,

Hesaplanan: C: % 68.24, H: % 4.29, N: % 19.89, O: % 7.57

Bulunan: C: % 68.08, H: % 4.23, N: % 20.01

UV Spektrumu: λ amks. 224 (ϵ : 7400), 260 (ϵ : 9550), 309 (ϵ : 18200) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3450-3380 (N—H gerilimleri), 3100 (=C—H gerilim), 1615-1500 (C=N ve C=C gerilimleri), 1415 (oksazol halka vibrasyonu), 1270-1055 (C—O—C gerilimleri), 800-700 (C—H plan dışı eğilimleri)

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.50-8.90 (oksazolopiridin ve 2. konumdaki benzen halkalarının tam protonları, m)

7) 2-(p-Nitrofenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 4.51 g. p-nitrobenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 0.475 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 21.88)

Elementel Analiz: $\text{C}_{12} \text{H}_7 \text{N}_3 \text{O}_3$ için,

Hesaplanan: C: % 59.76, H: % 2.93, N: % 17.42, O: % 19.90

Bulunan: C: % 59.88, H: % 2.89, N: % 17.30

UV Spektrumu: λ maks. 222 (ϵ : 6020), 257 (ϵ : 6040), 310 (ϵ : 17810) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3050 (=C—H gerilim), 1610-1500 (C=N ve C=C gerilimleri), 1530 (asimetrik nitro gerilimi), 1410 (oksazol halka vibrasyonu), 1358 (simetrik nitro gerilimi), 1250-1060 (C—O—C gerilimleri), 800-700 (C—H plan dışı eğilimi)

NMR Spektrumu: δ ppm. 8.10-9.00 (oksazolopiridin ve 2. konumdaki benzen halkalarının protonları, m)

8) 2-(p-Klorofenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 4.23 g. p-klorobenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 1.2 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 57.82)

Elementel Analiz: $\text{C}_{12} \text{H}_7 \text{N}_2 \text{OCl}$ için,

Hesaplanan: C: % 62.45, H: % 3.06, N: % 12.15, O: % 6.94, Cl: % 15.37

Bulunan: C: % 62.30, H: % 2.99, N: % 12.30

UV Spektrumu: λ maks. 223 (ϵ : 9960), 258 (ϵ : 9150), 310 (ϵ : 16420) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3110 (= C—H gerilim), 1615-1490 (C=N ve C=C gerilimleri), 1415 (oksazol halka vibrasyonu), 1265–1055 (C—O—C gerilimleri), 800-710 (C—H plan dışı eğilim

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.25 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.63 (2. konuma bağlı benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 7.83 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.15 (2. konuma bağlı benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.55 (5. konumdaki proton, 1H, dd).

9) 2-(p-Bromofenil) oksazolo (4,5-b) piridin

0.99 g. 2-amino-3-piridinol ve 5.43 g. p-bromobenzoik asit kullanılarak yapılan sentez sonunda 1.35 g. saf bileşik elde edildi. (Verim: % 54.54)

Elementel Analiz: $\text{C}_{12} \text{H}_7 \text{N}_2 \text{OBr}$ için,

Hesaplanan: C: % 52.39, H: % 2.57, N: % 10.18, O: % 5.82,
B: % 29.04

Bulunan: C: % 52.55, H: % 2.53, N: % 10.09

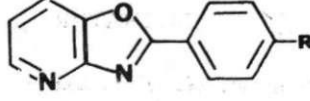
UV Spektrumu: λ maks. 226 (ϵ : 7950), 260 (ϵ : 9130), 310 (ϵ : 19640) nm

IR Spektrumu: cm^{-1} 3100 (= C—H gerilim), 1620-1490 (C=N ve C=C gerilimleri), 1418 (oksazol halka vibrasyonu), 1260-1070 (C—O—C gerilimleri), 800-800 (C—H plan dışı eğilimleri)

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.10 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.28 (2. konumdaki benzen halkasının m ve m' protonları, 2H, d), 7.60 (7. konumdaki proton, 1H, dd), 8.00 (2. konumdaki benzen halkasının o ve o' protonları, 2H, d), 8.40 (5. konumdaki proton, 1H, dd)

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, Tablo: l'de, ergime dereceleri ile birlikte gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi, 9 bileşikten 6 sı ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

7- (P*SÜBSTİTÜEFENİL) OKSAZOLO (4,5-B) PİRİDİN Türevlerinin.



TABLO I Sentezi yapılan oksazolo piridinler ve erime dereceleri

R	E.n.	En (Lit. No)
CH ₃	139.7°C	135-6°C (1)
* C ₂ H ₅	185.4°C	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	142 °C	
OCH ₃	177 °C	178-7°C (1)
OC ₂ H ₅	130.6°C	
* NH ₂	213.6°C	
NO ₂	275.8°C	
Cl	165°C	165-6°C (1)
* Br	186.8°C	

İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

LİTERATÜR

- 1- **Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B., Lanza, T., Shen, T.Y.**, 2- (Substitutedphenyl) oxazolo (4,5-b) pyridines and 2- (Substitutedphenyl) oxazolo (5,4-b) pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.*, **21**, 1158 (1978).
- 2- **Shen, T.Y., Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B., Lanza, T.**, Antiinflammatory Oxazolo (4,5-b) pyridines, U.S. Pat., 4.038.396, 26 Jul. 1977.
- 3- **Isomura, Y., Ito, N., Homma, H., Abe, T., Kubo, K.**, Studies on the Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of 2 6-Di-ter-butylphenols with a Heterocyclic Group at the 4-Position. I, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3168-3178 (1978).
- 4- **Novinson, T., Hanson, R., Dimmitt, M.K., Simon, L.N., Robins, R.K., O'Brien, D.E.**, 3-Substituted-5,7-Dimethylpyrazolo (1,5-a) pyrimidines 3',5'-Cyclic-AMP Phosphodiesterase Inhibitors. I, *J. Med. Chem.*, **17**, 645 (1974).
- 5- **Özden, S., Yalçın, İ., Özden, T.**, 2-Sübstitüoksazolo (4,5-b) piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları, *A.Ü. Ecz. Fak. Mec.*, **14**, 53-66 (1984).