

2-Sübstitüeoksazolo (4,5-b) Piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları

Synthesis and Structure Elucidations of 2-Substitutedoxazolo
(4,5-b) Pyridine Derivatives

Seçkin ÖZDEN* İsmail YALÇIN* Tuncel ÖZDEN*

ÖZET

Bu çalışmada, 2. konumda, homolog bir dizi içinde düz ve dalanmış alkil grupları ile bunların halkalı karıştlarını içeren oksazolo-(4,5-b) piridin türevleri sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin sentezleri 2-amino-3-hidroksipiridin, ilgili karboksilik asitler veya asit anhidritleri ile polifosforik asit veya polifosforik asit-fosfor pentaoksit varlığında ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir.

Bu şekilde hazırlanan 12 türeviden, 9 tanesi ilk kez bu çalışmada sentez edilmiştir.

Elde edilen türevlerin saflıkları, İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra, ergime veya kaynama noktaları saptanmış ve yapıları UV, IR, NMR ve Kütle Spektrumları ile açıklanmıştır.

SUMMARY

In this research, 2-n-alkyl, branched alkyl and cycloalkyl substituted oxazolo (4,5-b) pyridine derivatives were synthesized. 12 compounds had been prepared and 9 of them were original.

These compounds were synthesized by consensing 2-amino-3-hydroxypyridine with carboxylic acids or acid anhydrides in the pre-

* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

sence of polyphosphoric acid or polyphosphoric acid-phosphor pentoxide mixture. The purity and chemical structures had been elucidated by TLC, melting or boiling points and instrumental analysis.

Anahtar Kelimeler: Oksazolo (4,5-b) piridin, Polifosforik asit-fosfor pentaoksit, 2-Amino-3-hidroksipiridin, UV, IR, NMR, KÜTLE SPEKTRUMLARI

İlk kez 1957 yılında FRASER ve TITTEENSOR tarafından sentezlenen oksazolo (4,5-b) piridin türevleri üzerinde son yirmi yıl içinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (1). Özellikle SHEN ve Arkadaşları 1972 yılından bu yana yaptıkları çalışmalarda 2. konumda heterosiklik halkalar ve süstitüefenil grupları taşıyan bir dizi oksazolo-piridin türevlerini sentezlemişlerdir (2-6). Bu türevlerde bulunan anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler bazik özellikteki non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara kaynak teşkil etmektedir (2). Bu etkilerin mekanizması henüz kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak histamin, serotonin ve prostaglandinler gibi bazı endojen maddelerin enflamasyon ve ağrı mediyatörleri olduğu bilinmektedir.

Bu görüşten hareketle yapılan çalışmada histamin reseptörleri üzerine etki gösterebileceği düşünülen 2-süstitüoksazolo (4,5-b) piridin türevleri hazırlanmıştır. 2. konumdan gerçekleştirilen süstitüsyonlar sonucunda, düz zincirli alkil grupları ve bunların dallanmış şekilleri ile, ayrıca moleküldeki uzaysal değişikliklerin ne ölçüde etkin olduğunu anhyabilmek amacıyla düz zincirli gruplarla aynı sayıda karbon atomu içeren doymuş halkalı karıştıları sentez edilmiştir. Böylece türevlerin homolog bir dizi içinde sentezlerinin gerçekleştirilmesi düşünülmüştür.

Sentezi yapılan maddelerin biyolojik etkilerinin saptanması ve yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi ayrı bir çalışma olarak sunulacaktır.

DENLİ KISIM

Materyal:

Çalışmalarda kullanılan çözücüler Merck, Aldrich, Riedel teknik veya analitik niteliktedir. 2-amino-3-hidroksipiridin Aldrich, karboksilik asitler, anhidritler, polifosforik asit ve fosfor pentaoksit (Fluka, Merck) arı bileşikleridir.

Metisel analiz çalışmalarında, spektral saflıkta potasyum bromür (Merck), kloroform-d (Merck), kromatografi çalışmalarında adsorban olarak kieselgel HF₂₅₄ (Camag) kullanılmıştır.

Elektronik Cihazlar: Ultraviyole Spektrofotometresi; Pye Unicam SP 1700, Infrared Spektrofotometresi; Pye Unicam SP 1025, Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi; Perkin Elmer R32, Kütle Spektrometresi; Dupont 21 490-B

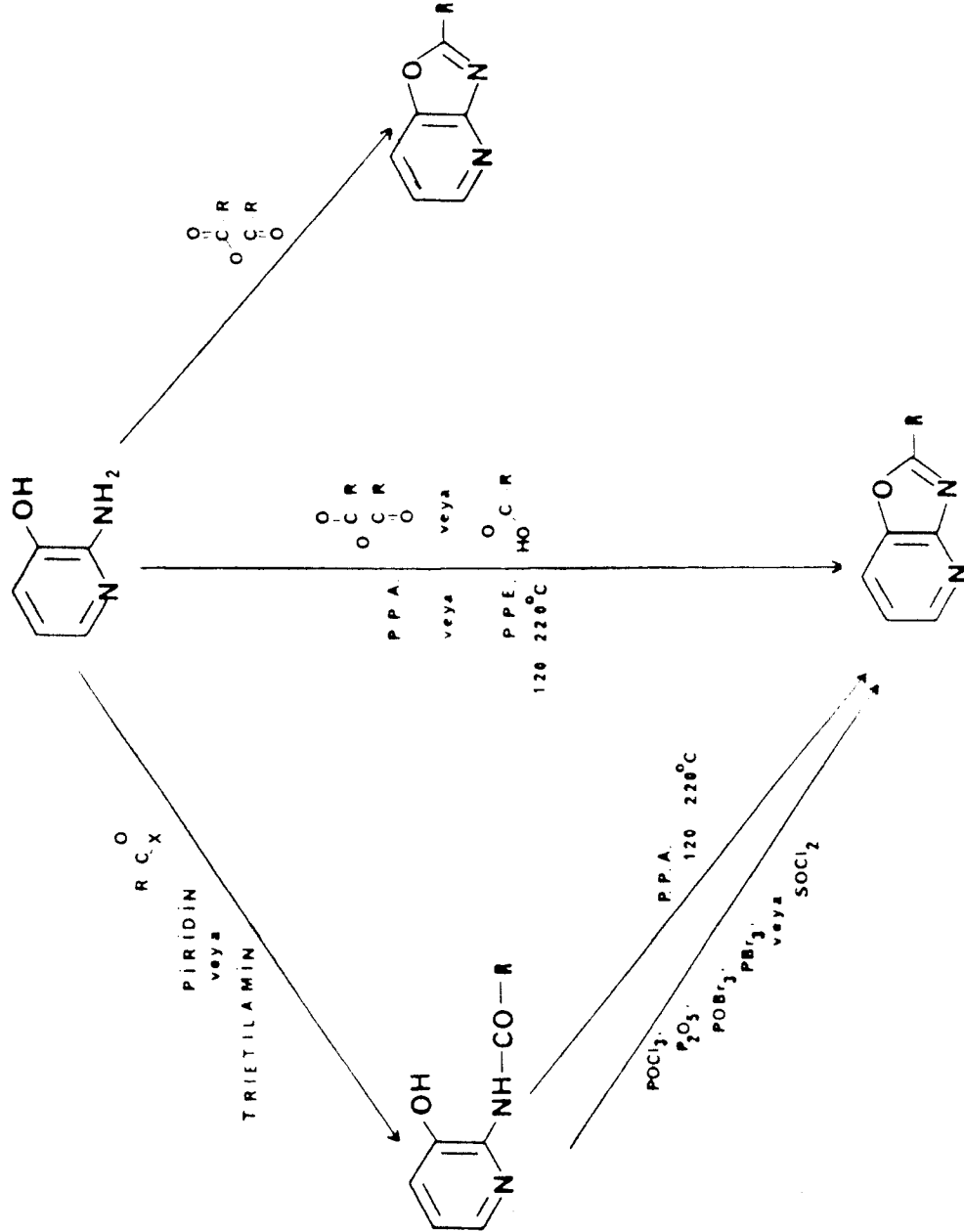
Bileşiklerin ergime noktaları, Mettler FP-5 ve FP-51, kaynama noktaları ise, Büchi SMP-20 cihazları ile saptanmıştır.

Metod:

Oksazolopiridilerin Elde Ediliş Metodları: Oksazolo (4,5-b) - piridin türevlerinin elde ediliş şekilleri çoğunlukla 2-amino-3-hidroksipiridinden hareketle yapılan halka kapatma reaksiyonlarıdır (1,7-11). Başlangıç maddesi olarak 2-amino-3-hidroksipiridin kullanılmadığı bazı sentez çalışmaları da bulunmaktadır (1,7,12).

Bu halka sistemi üzerinde çalışan SHEN ve Ark. ise, 2-sübstitüoksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin eldesi için en uygun sentez yönteminin karboksilik asit veya karboksilik asit anhidritlerinin, 2-amino-3-hidroksipiridin ile polifosforik asit veya polifosfat esterleri varlığında ısıtmak olduğunu belirtmektedirler (2-6). Uyguladıkları sentez yöntemleri ve reaksiyon şartları Şekil 1 de verilmiştir.

Oksazolopiridin Halka Sisteminin Oluşturulması: Bu çalışmada hazırlanan bileşikler, 2-amino-3-hidroksipiridin (0,045 mol) ve asit anhidritinin (0,135 mol) polifosforik asit varlığında veya anhidrit yerine karboksilik asit (0,135 mol) kullanıldığında polifosforik asit-fosfor pentaoksit karışımında ısıtılması ile elde edildi. Reaksiyon geri çeviren soğutucu altında, her bileşiğe göre değişen ısılarda 1 saat manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak gerçekleştirildi. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği henüz sıcak iken buzlu suya döküldü ve ayrıca dıştan soğutulup karıştırılmaya devam edilirken % 10 sodyum hidroksit çözeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti benzenle tüketildi. Benzenli çözelti turnusol kağıdına nötr reaksiyon verene kadar su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfatla suyundan kurtarıldı. Daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bu şekilde elde edilen kalıntı, eter



Şekil 1. 2 Sübstitüeoksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin elde edilmiş yöntemleri.

içinde çözüldü ve bu çözeltinin rengi aktif kömür ve alüminyum oksit yardımıyla giderildi. Çözelti tekrar vakumda tamamen uçuruldu. Kalıntı sıvı ise ortamdan alındı. Böylece sıvı olan türevler izole edilmiş oldu. Kalıntı katı ise eterde çözüldü ve petrol eteri ile doyurularak soğukta bekletildi. Kristal halinde ayrılan bileşik süzülerek alındı. 30 °C de vakum etüvünde kurutulan türevlerin hepsinin ince tabaka kromatografisi ile saflığı kontrol edildi.

İnce tabaka kromatografisinde kullanılan en uygun solvan sistemi kloroform metanol (40:1) olup, adsorban ise kieselgel HF₂₅₄ dür. 0.300 mm kalınlığında hazırlanan plaklar, 105 °C lik etüvde 1 saat tutularak aktive edildi. Lekelerin belirlenmesinde, ultraviyole ışığından, Dragendorff reaktifi ve % 10 luk demir -III- klorür çözeltisinden yararlanıldı.

Sentez Edilen Oksazolopiridin Türevlerinin Yapı Açıklamaları:

Sentezlenen bileşiklerin, UV, IR, NMR ve Kütle spektrumları alınarak bu spektrumlar yardımı ile her bileşiğin yapısı açıklandı.

Ultraviyole Spektrumları: Sentez edilen tüm bileşiklerin dağılma katsayıları saptanırken, 1- oktanol içerisinde çözümlenerek türevlerin UV spektrumları alındığından başka bir çözücü kullanılarak işlemin tekrarlanmasına gerek duyulmamıştır. Tarama 190-400 nm ler arasında yapılmış, türevlerin benzer spektrum göstermekte ve aynı dalga boyunda maksimum verdikleri görülmüştür. Türevlerdeki değişiklik homolog bir dizi içinde bir karbon artışı şeklinde olduğundan ve alkil grupları spektrumu normal olarak etkilemeyeceğinden her türev için benzer spektrum alınması doğaldır.

Bütün bileşiklerin UV spektrumlarında 226 ve 278 nm de birer maksimum ve 211 nm de de bir omuz görülmektedir.

IR Spektrumları: Bileşiklerin IR spektrumları potasyum bromür ile pellet haline getirilerek alınmıştır. IR spektrumlarında, aşağıda verilen bantlar tüm türevler için benzerdir:

- 1) 3120-3000 cm⁻¹ =C- H gerilimi
- 2) 2990-2880 cm⁻¹ C- H gerilimi
- 3) 1622-1610 cm⁻¹ C=N gerilimi

4) 1490-1480 cm^{-1}	-C-H eğilimi
5) 1420-1415 cm^{-1}	Oksazol halkası halka vibrasyonu
6) 1390-1370 cm^{-1}	-C-H gerilim
7) 1265-1150 cm^{-1}	C-O-C gerilim
8) 810 cm^{-1}	C-H plan dışı eğilimi (1, 2-disübstitüe aromatik halka)

Elde edilen türevlerin spektrumlarında, sentez başlangıç bileşiklerinin bulunabileceğini gösteren N-H, O-H, COOH gerilim bantları ile reaksiyonun amir basamağında kaldığını belirten, N-H, O-H, C-O gerilim bantlarına rastlanılmamıştır.

NMR Spektrumları: Dötre kloroform içinde çözülerek NMR spektrumları alınan türevlerde, oksazolopiridin halkası protonlarının sinyalleri hepsinde aynı alanda görülmektedir. 2. konumdaki sübsitüentlerin protonlarının sinyalleri ise gruplara bağlı olarak değişmektedir.

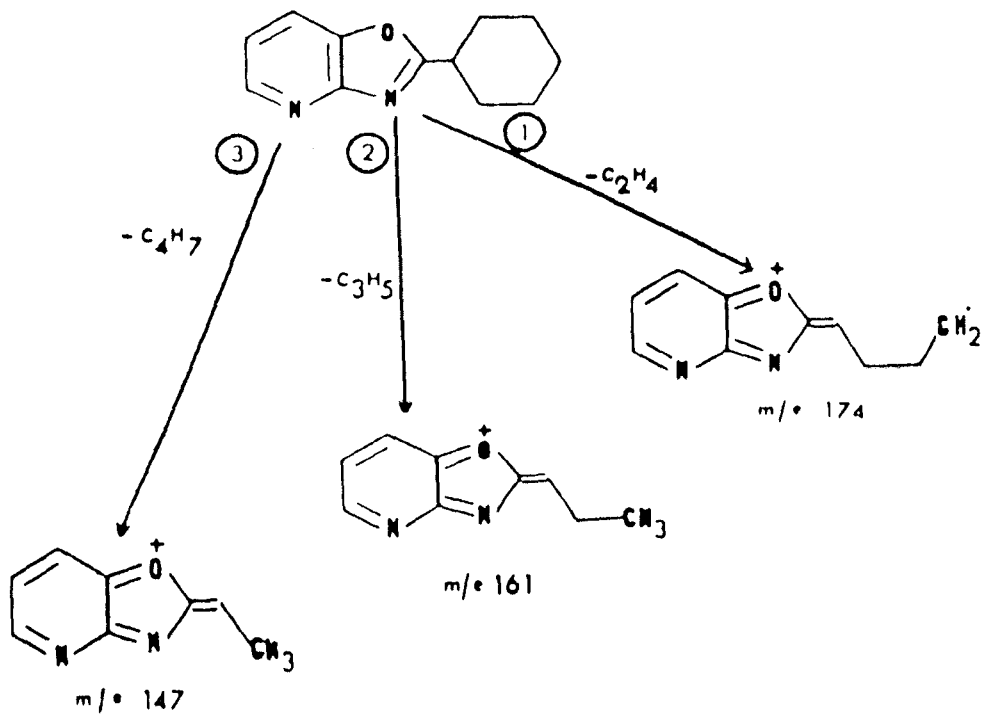
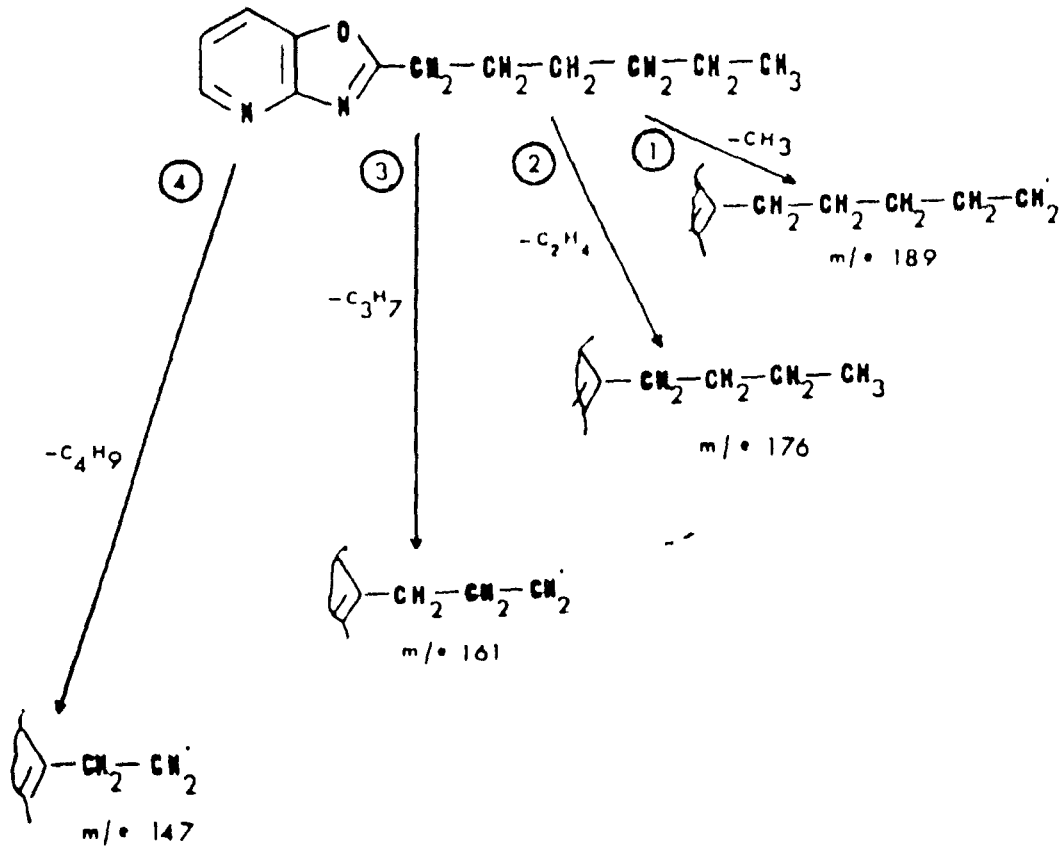
Kütle Spektrumları: Bütün spektrumlarda oksazolopiridin yapısı taşıyan bileşiklere özgü olan parçalanmalar görülmektedir. Bu ortak parçalanmalar: 1) 2. Konumda alkil bulunduran oksazol halkasına ait olan m/e 134 iyonu. 2) Oksazol halkasının yarılmaması sonucu oluşan m/e 93 iyonu. 3) Oksazol halkasının parçalanması sonucu oluşan m/e 93 iyonundan CO çıkışı ile oluşan m/e 65 iyonu.

2. konumda bulunan alkil gruplarının durumlarına göre parçalanmalar iki şekilde olmaktadır. Hem düz veya dallanmış, hem de halkalı alkil gruplarının parçalanması normal sırada olmaktadır. Şekil 2 de 2-n-hekziloksazolo (4,5-b) piridin ve 2-sikloheksiloksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin alkil parçalanma şekilleri örneklenmiştir.

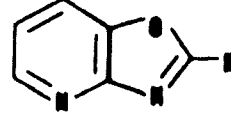
Bu çalışmada sentezi yapılan oksazolopiridin türevleri ile bunların ergime veya kaynama dereceleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

1) 2- Metiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: 1)





Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g 0.045 mol: 2-amino-3-hidroksipiridin, 13.2g 0.135 mol: asetik asit anhidriti kullanıldı. 110-20 C de yürütülen reaksiyon sonucunda 1.18 g kristal bileşik elde edildi. Verim: %, 19.37



SERIAL 2.



Tablo 1 Sentezi yapılan oksazolopiridin türevleri ve ergime veya kaynama dereceleri.

Tür. No	R	E.n.	K.n.	E.n. (Lit.)
I	CH ₃	71.0°C	—	74°C (11)
II	C ₂ H ₅	52.3°C	—	53°C (3)
III	• n-C ₃ H ₇	60.5°C	—	—
IV	• i-C ₃ H ₇	—	260°C	—
V	• n-C ₄ H ₉	25.0°C	—	—
VI	• i-C ₄ H ₉	—	270°C	—
VII	• n-C ₅ H ₁₁	37.0°C	—	—
VIII	• n-C ₆ H ₁₃	38.5°C	—	—
IX	• 	—	285°C	—
X	• 	42.1°C	—	—
XI	• 	58.9°C	—	—
XII	• 	90.6°C	—	35°C (3)

* İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.57 (metil grubunun protonları, 3H, t), 7.15 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.07 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.43 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^- 134 Moleküler iyon (% 100), m/e 93 (M^- -41) oksazol halkasının yarılışı (% 96.66), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 50).

2) 2-Etiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: II)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 2g (0.018 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 5.8 g (0.045 mol) propiyonik anhidrit kullanıldı. 150 °C de yürütülen reaksiyon sonucunda 0.583 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: %, 21.67)

NMR Spektrumu: δ pp. 1.28 (etil grubunun metil protonları, 3H, t), 2.86 (etil grubunun metilen protonları, 2H, k), 7.22 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.72 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.48 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^- 148 Moleküler iyon (% 81.91), m/e 147 (M^- -1) hidrojen kopuşu (% 58.51), m/e 133 (M^- -15) CH_3 kopuşu (% 14.89), m/e 93 (M^- -55) oksazol halkasının yarılışı (% 100), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 45.74).

3) 2-n-Propiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: III)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 11.9 g (0.135 mol) n-butirik asit kullanıldı. 160 °C de yürütülen reaksiyon sonucunda 2.1 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: %, 28.53)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.07 (n-propil grubunun metil protonları, 3H, t), 1.95 (n-propil grubunun metilen protonları, 2H, m) 2.97 (n-propil grubunun 1 numaralı metilen protonları, 2H, t), 7.22 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.80 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.50 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^- 162 Moleküler iyon (% 14.66), m/e 148 (M^- -14) CH_2 kopuşu (% 18.66), m/e 147 (M^- -15) CH_3 kopuşu (% 32), m/e 134 (M^- -28) C_2H_4 klopuşu (% 100), m/e 93 (M^- -69) oksazol halkasının yarılışı (% 64), m/e 65 (m/e 93-98) CO kopuşu (% 40).

4) **2-İzopropiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: IV)**

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 11.9 g (0.135 mol) izobutirik asit kullanıldı. 140°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 2.253 g sıvı bileşik elde edildi. Verim: % 30.61.

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.48 (izopropil grubunun metil protonları 6H, d), 3.30 (izopropil grubunun metin protonu, 1H, m), 7.30 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.95 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.60 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M⁺ 162 Moleküler iyon (% 66.25), m/e 147 (M⁺-15) CH₃ kopuşu (% 100), m/e 134 (M⁺-28) C₂H₄ kopuşu (% 25), m/e 93 (M⁺-69) oksazol halkasının yarışı (% 80), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 41.25).

5) **2-n- Butiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: V)**

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5 g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 13.8 g (0.135 mol) n-valerik asit kullanıldı. 160°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 3.38 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: % 42.25).

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.03 (n-butil grubunun metil protonları, 3H, t), 1.52 (n-butil grubunun 3 numaralı metilen protonları, 2H, m), 1.96 (n-butil grubunun 2 numaralı metilen protonları, 2H, m), 3.05 (n-butil grubunun 1 numaralı metilen protonları, 2H, t), 7.33 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.92 (7. konumdaki proton, 1H, 1H, d), 8.65 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M⁺ 176 Moleküler iyon (% 3.36), m/e 175 (M⁺-1) hidrojen kopuşu (% 2.85), m/e 161 (M⁺-15) CH₃ kopuşu (% 3.69), m/e 148 (M⁺-28) C₂H₄ kopuşu (% 20.43), m/e 134 (M⁺-42) C₃H₆ kopuşu (% 100), m/e 93 (M⁺-83) oksazol halkasının yarışı (% 47.31), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 33.33).

6) **2-İzobutiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: VI)**

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 13.8 g (0.135 mol) izovalerik asit kullanıldı. 150°C de yürütülen sentez sonucunda 3.6 g sıvı bileşik elde edildi. Verim: % 45).

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.09 (izobutil grubunun metil protonları, 6H, d), 2.35 (izobutil grubunun metin protonu, 1H, m), 2.90 (izobutil grubunun metilen protonu, 2H, d), 7.28 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.87 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.57 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^+ 176 Moleküler iyon (% 21.57), m/e 161 (M^+ -15) CH_3 kopuşu (% 52.54), m/e 147 (M^+ -29) C_2H_5 kopuşu (% 18.64), m/e 134 (M^+ -12) C_3H_6 kopuşu (% 100), m/e 93 (M^+ -83) oksazol halkasının yarılışı (% 72.88), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 45.76).

7 2-n- Pentiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: VII)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 1.5 g (0.013 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 1.53 g (0.039 mol) heksanoik asit kullanıldı. 170°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 1.26 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: % 48.64)

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.97 (n-pentil grubunun metil protonları, 3H, t), 1.43 (n-pentil grubunun 3 ve 4 numaralı metilen protonları, 4H, m), 1.95 (n-pentil grubunun 2 numaralı metilen protonları, 2H, m), 3.01 (n-pentil grubunun 1 numaralı metilen protonları, 2H, t), 7.25 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.85 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.58 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^+ 190 Moleküler iyon (% 4.22), m/e 176 (M^+ -14) CH_2 kopuşu (% 7.04), m/e 162 (M^+ -28) C_2H_4 kopuşu (% 16.90), m/e 147 (M^+ -43) C_3H_7 kopuşu (% 20.42), m/e 134 (M^+ -56) C_4H_8 kopuşu (% 100), m/e 93 (M^+ -97) oksazol halkasının yarılışı (% 28.16), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 21.12).

8 2-n- Hekziloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: VIII)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 1.5 g (0.013 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 5g (0.039 mol) n-hepatonik asit kullanıldı. 170°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 1.62 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: % 58.27)

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.90 (n-hekzil grubunun metil protonları, 3H, t), 1.35 (n-hekzil grubunun 3,4 ve 5 numaralı metilen

protonları, 6H, m), 1.90 (n-hekzil grubunun 2 numaralı metilen protonları, 2H, m), 2.96 (n-hekzil grubunun 1 numaralı metilen protonları, 2H, t), 7.22 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.75 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.50 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M⁻ 204 Moleküler iyon (% 8.40), m/e 189 (M⁻-15) CH₃ kopuşu (% 11.76), m/e 176 (M⁻-28) C₂H₄ kopuşu (% 14.76), m/e 161 (M⁻-43) C₃H₇ kopuşu (% 13.86), m/e 147 (M⁻-57) C₄H₉ kopuşu (% 36.13), m/e 134 (M⁻-70) C₅H₁₀ kopuşu (% 100), m/e 93 (M⁻-111) oksazol halkasının yarılışı (% 25.21), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 21.84).

9) 2- Siklopropiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: IX)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5 g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 11.6 g (0.135 mol) siklopropil karboksilik asit kullanıldı. 100°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 2.2 g sıvı bileşik elde edildi (Verim: % 30.26)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.05 (siklopropil halkasının metilen protonları, 4H, m), 2.05 (siklopropil halkasının metin protonu, 1H, m), 7.24 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.80 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.55 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M⁻ 160 moleküler iyon (% 100), m/e 159 (M⁻-1) hidrojen kopuşu (% 41.13), m/e 134 (M⁻-26) C₂H₂ kopuşu (% 21.27), m/e 93 (M⁻-67) oksazol halkasının yarılışı (% 83.68), m/e 65 (m/e 92-38) CO kopuşu (% 60.28)

10) 2- Siklobutiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: X)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 13.5 g (0.135 mol) siklobutan karboksilik asit kullanıldı. 150°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 3.86 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: % 48.86)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.90-2.85 (siklobutil halkasının metilen protonları, 6H, m), 3.67-4.07 (siklobutil halkasının metin protonu, 1H, m), 7.29 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.85 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.60 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^- 174 Moleküler iyon (% 13.47), m/e 173 (M^+-1) hidrojen kopuşu (% 4.96), m/e 146 (M^+-28) C_2H_4 kopuşu (% 100), m/e 93 (M^+-81) oksazol halkasının yarılışı (% 47.51), m/e 65 (m/e 93-29) CO kopuşu (% 24.11)

11) 2-Siklopentiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: XI)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 15.5 g (0.135 mol) siklopentan karboksilik asit kullanıldı. 150°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 3.65 g kristal bileşik elde edildi. (Verim: % 42.74)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.55-2.45 (siklopentan halkasının metilen protonları, 8H, m), 3.25-3.65 (siklopentan halkasının metin protonu, 1H, m), 7.27 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.83 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.58 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^- 188 Moleküler iyon (% 13.47), m/e 187 (M^+-1) hidrojen kopuşu (% 11.34), m/e 160 (M^+-28) C_2H_4 kopuşu (% 18.43), m/e 147 (M^+-41) C_3H_5 kopuşu (% 100), m/e 93 (M^+-95) oksazol halkasının yarılışı (% 29.78), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 24.82).

12) 2-Sikloheksiloksazolo (4,5-b) piridin (Bileşik No: XII)

Genel yöntem uygulanan sentezde, 5 g (0.045 mol) 2-amino-3-hidroksipiridin, 17.4 g (0.135 mol) sikloheksan karboksilik asit kullanıldı. 170°C de yürütülen reaksiyon sonucunda 4.1 g kristal bileşik elde edildi (Verim: % 44.66)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.03-2.33 (sikloheksan halkasının metilen protonları, 10H, m), 2.78-3.13 (sikloheksan halkasının metin protonu, 1H, m), 7.18 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 7.27 (7. konumdaki proton, 1H, d), 8.46 (5. konumdaki proton, 1H, d).

Kütle Spektrumu: M^+ 202 Moleküler iyon (% 8.74), m/e 201 (M^+-1) hidrojen kopuşu (% 12.24), m/e 174 (M^+-28) C_2H_4 kopuşu (% 10.49), m/e 161 (M^+-41) C_3H_5 kopuşu (% 15.74), m/e 147 (M^+-55) C_4H_7 kopuşu (% 44.89), m/e 134 (M^+-68) C_5H_8 kopuşu (% 100), m/e 93 (M^+-109) oksazol halkasının yarılışı (% 32.65), m/e 65 (m/e 93-28) CO kopuşu (% 26.53).

SONUÇ ve TARTIŞMA

Bileşiklerin sentezi, seçilen karboksilik asitler veya anhidritleri ile 2-amino-3-hidroksipiridin polifosforik asitli ortamda ısıtılması ile yapılmıştır. Ancak karboksilik asitlerden hareketle yapılan sentezlerde ortama su çekici ajan olarak polifosforik asitin yanı sıra fosfor pentaoksit de kullanılması oksazolopiridin türevlerinin sentezinde ilk kez denenmiştir. Bu şekilde fosfor pentaoksit ilavesinin, sentez verimini artırdığı gözlenmiştir.

Gerçekleştirilen yapı aydınlatmaları sonucunda, 9 tanesi ilk kez bu çalışmada hazırlanmış olan 12 adet 2-sübstitüeoksazolo (4,5-b) piridin türevi sentezlenmiştir.

LİTERATÜR

1. **Fraser, J. and Tittensor, E.**, Oxazolopyridines and Oxazoloquinolines, *J. Chem. Soc.*, 4625, (1957)
2. **Clark, R. L., Pessolano, A. A., Witzel, B., Lanza, T., Shen, T. Y.**, 2-Substituted-phenyl oxazolo (4,5-b) pyridines and 2-(Substituted-phenyl) oxazolo (5,4-b) pyridines as Nonacidic Antienflamatory Agents, *J. Med. Chem.*, **21**, 1158 (1978)
3. **Shen, T. Y., Clark, R. L., Pessolano, A. A., Witzel, B., Lanza, T.**, Antienflamatory Oxazolo (4,5-b) pyridines, U. S. Pat., 4.038.396, 26 Jul 1977.
4. **Shen, T. Y., Clark, R. L., Pessolano, A. A., Witzel, B., Lanza, T.**, Oxazolo (4,5-b) pyridines, Can. Pat., 1.032.166, 30 May 1978.
5. **Shen, T. Y., Clark, R. L., Pessolano, A. A., Witzel, B., Lanza, T.**, Oxazolopyridines and Thiazolopyridines, The Patent Office London, 1.421.619, 11 Jun 1973.
6. **Shen, T. Y., Clark, R. L., Pessolano, A. A., Witzel, B., Lanza, T.**, New Synthetic Method for Derivatives of 1,4-Dihydropyrazines, Ger. Pat., 2.527.321, 23 Dec. 1976.
7. **Ruefenacht, K., Kristinsson, H.**, Derivate von Oxazolo (4,5-b) pyridin-2 (3H) on, *Helv. Chim. Acta.*, **59**, 1593 (1976)
8. **Alt, K. O., Christen, E., and Weis, C. D.**, Trihalogenated Amino-pyridinols, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, (4), 775 (1975)
9. **Philippe, J.**, 2-Aminooxazolo (4,5-b) pyridines, Ger., Pat., 2.239.311, 22 Feb 1973.
10. **Ferlux-Chimie S. A.**, 2-Thiooxazolo (4,5-b) pyridines, Fr. Pat., 2.190.426, 27 Jun 1972
11. **Takahashi, T., and Yoneda, F.**, The Syntheses of Derivatives of 3-hydroxypyridines, *Pharm. Bull.*, **5**, 350-3 (1957). Ref.: C. A., **52**, 13723 (1958)
12. **Hisano, T., Matsuoka, T., Ichikawa, M.**, Reaction of 3,5-Dibromopyridine N-oxide with Phenyl Isocyanate, *Heterocycles*, **2**, (2) 163-6 (1974), Ref.: C. A., **80**, 146063w (1974)