

УДК 547.787.3

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ МЕТИЛ ОКСАЗОЛО[4,5-*B*]ПІРИДИН-6-КАРБОКСИЛАТІВ КАРБОНІЛЮВАННЯМ 2-*R*-6-БРОМ-ОКСАЗОЛО[4,5-*B*]ПІРИДИНІВ.**

**Толкунов С.В., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Толкунов В.С.**

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail: s\_tolkunov@yahoo.com

---

Похідні оксазоліпіридинів - синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються в зв'язку з різноманітною біологічною активністю. Серед них знайдені сполуки з антибактеріальною, анальгетичною, протизапальною діями, а також засоби лікування шизофренії. У статті обговорюються проблеми синтезу оксазоліпіридин-6-карбонових кислот та їх естерів. Обрана стратегія заснована на карбонілюванні 6-бромоксазоліпіридинів з отриманням метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату і наступною гетероциклізацією в похідні метил оксазоліпіридин-6-карбоксилатів. Вивчено гідроліз метил оксазоліпіридин-6-карбоксилатів водним лугом. Показано, що гідроліз супроводжується деструкцією оксазольного циклу. Розроблена зручна методика отримання оксазоліпіридин-6-карбоксилатів гетероциклізацією 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилатів бромціаном і мурашиною кислотою. Структури отриманих сполук доведені за допомогою ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-, мас-спектрів.

---

**Ключові слова:** карбонілювання, метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилат, оксазоло[4,5-*b*]піридини, гетероциклізація, оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилати.

**SYNTHESIS OF METHYL OXAZOLO[4,5-*B*]PYRIDINE-6-CARBOXYLATE DERIVATIVES BY CARBONYLATION OF 2-*R*-6-BROMOOXAZOLO[4,5-*B*] PYRIDINES.**

**Tolkunov S.V., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Tolkunov V.S.**

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of chemistry heterocyclic compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s\_tolkunov@yahoo.com

---

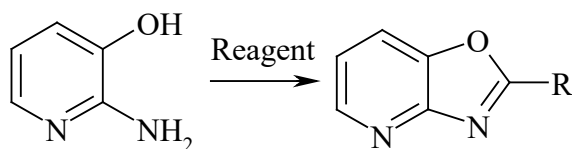
Oxazolopyridine derivatives are synthetically available compounds that are being actively studied in connection with a variety of biological activities. Among them, compounds with antibacterial, analgesic, anti-inflammatory effects, and also as a means of treating schizophrenia were found. The article discusses the problems of synthesis of oxazolopyridine-6-carboxylic acids and their esters. The chosen strategy is based on the carbonylation of 6-bromoxazolopyridines to obtain methyl 2-amino-3-hydroxypyridine-5-carboxylate and subsequent heterocyclization to the derivatives of methyl oxazolopyridine-6-carboxylates. Hydrolysis of methyl oxazolopyridine-6-carboxylates with aqueous alkali has been studied. It was shown that hydrolysis is accompanied by the destruction of the oxazole ring. A convenient procedure has been developed for the preparation of oxazolopyridine-6-carboxylates by heterocyclization of 2-amino-3-hydroxypyridine-5-carboxylates with cyanogen bromide and formic acid. The structure of the compounds are proved using  $^1\text{H}$  NMR, mass spectra.

---

**Keywords:** carbonylation, methyl 2-amino-3-hydroxypyridine-5-carboxylate, oxazolo[4,5-*b*]pyridines, heterocyclization, oxazolo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylates.

Інтерес дослідників до оксазолопіридинів значно виріс за останнє десятиліття завдяки різноманітному використанню в багатьох галузях хімії, а також значному біологічному потенціалу [1].

Оксазоло[4,5-*b*]піридини мають широкий спектр біологічної активності. Серед них знайдені речовини, що проявляють анальгетичну, протизапальну [2], антипаразитарну [3], антибактеріальну дію [4,5]. Деякі похідні тестувалися як засоби лікування шизофренії [6]. Не вичерпаний також хімічний потенціал цих структур. Нещодавно було відкрите нове перегрупування 7-арилоксазоло[5,4-*b*]піридинів у бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-они [7]. Синтетичні підходи до оксазоло[4,5-*b*]піридинів добре відпрацьовані і базуються на кислотно-каталізованих гетероциклізаціях 2-аміно-4-оксипіридину кислотами, хлорангідрідами кислот, ортоестерами (схема 1).



Reagent:  $\text{RCOCl}$ ,  $\text{RCOOH}$ , ортоформіат.

Схема 1. Загальний метод отримання оксазоло[4,5-*b*]піридинів.

Більшість дослідників зосереджені на отриманні різноманітних похідних 2-заміщених оксазоло[4,5-*b*]піридинів, що пов'язано з доступністю 2-аміно-4-оксипіридину. Похідні оксазоло[4,5-*b*]піридину, які містять карбоксильну групу в піридиновому циклі молекули, не відомі. Будучи функціональною групою, вона становить інтерес для подальшої модифікації.

**Мета дослідження:** розробка методів синтезу невідомих раніше метил 2-*R*-оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилатів.

**Матеріали і методи дослідження.**

Спектри ЯМР зареєстровані на приладі Bruker Avance DRX 400 і 500 МГц, внутрішній стандарт ТМС. Розчинник –  $\text{DMSO-D}_6$ . Чистота сполук контролювалася за допомогою РХ/МС, записаних на системі, що включає рідинний хроматограф Agilent 1100 Series і мас-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (електророзпилення), ELSD Sedex 75. Реактиви та розчинники отримані від компанії «УкрОргСинтез».

Загальна методика карбонілювання 6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів. Синтез метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату (6).

У реактор високого тиску з нержавіючої сталі ємністю 500 мл поміщають 0,1 моль відповідного 6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридину (2,4,5), 0,2 моль триетиламіну, 10 моль % комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію (II) з дихлорметаном ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), 300 мл безводного метанолу. Автоклав закривають, продувають 2 рази монооксидом вуглецю і встановлюють тиск  $\text{CO}$  45 бар. Реакційну суміш витримують 24 години при  $90^\circ\text{C}$ . Реактор охолоджують до кімнатної температури і  $\text{CO}$  видаляють. Суміш випарюють до об'єму 150 мл, охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і осад

відфільтровують, промивають ефіром, водою. Кристалізують з диметилформаміду. Вихід метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату (6) при карбонілюванні сполуки (4) 90 %, при карбонілюванні (2) 68 %, т.р. 195 °С.

Метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилат (6). Вихід 90%. Т.т. 253 °С.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-D<sub>6</sub>): 9,95 (1H, с, OH), 8,09 (1H, с, 6-H), 7,23 (1H, с, 4-H), 6,41 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 3,73 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz DMSO-D<sub>6</sub>): 166,4, 154,7, 141,7, 138,7, 117,5, 114,4, 51,8. Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн</sub>, %): 169 [M + H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 50,14, H 4,71, N 16,55. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %:

C 50,00, H 4,80, N 16,66.

Метил 2-аміно[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (7).

Метод А. Отримують за загальною методикою карбонілюванням 2-аміно-6-бром[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилату (5). Вихід 64 %, Т.т. 262 °С. <sup>1</sup>H NMR 500 MHz (DMSO-D<sub>6</sub>): 8,70 (1H, с, H-7), 8,39 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 8,70 (1H, с, H-7), 8,02 (1H, с, H-5), 3,85 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz DMSO-D<sub>6</sub>): 167,14, 167,08, 162,58, 146,86, 140,50, 119,09, 115,00, 52,0. Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн</sub>, %): 194 [M + H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 49,58, H 3,69, N 21,63. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: C 49,75, H 3,65, N 21,75.

Метод Б. До суспензії 1,68 г (0,01 моль) (6) в 150 мл метанолу додають 2 г (0,02 моль) бромціану й суміш кип'ятять 4 години. Вихідний естер (6) розчиняється протягом 1 години і випадає продукт реакції. До реакційної маси додають 0,01 моль Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і кип'ятять ще 1 годину. Розбавляють 100 мл води та осад фільтрують. Вихід 1,73 г (89 %). Сполуки, отримані за методами А і Б, ідентичні.

Метил [1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (8). Суспензію 1,68 г (0,01 моль) (6), 0,2 г *n*-толуолсульфокислоти (*n*-ТСК) в 25 мл етилортоформіату кип'ятять до розчинення вихідного продукту (6) (12 годин). Етилортоформіат видаляють при зниженому тиску. Залишок змішують з 50 мл води і осад відфільтровують. Промивають водою і

гексаном. Кристалізують зі спирту. Вихід 1,3 г (73 %). Т.т. 187 °С.  $^1\text{H}$  NMR 500 MHz (DMSO- $\text{D}_6$ ): 9,21 (1H, c, 2-H), 9,08 (1H, c, 5-H), 8,68 (1H, c, 7-H), 3,93 (3H, c,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125,7 MHz DMSO- $\text{d}_6$ ): 164,8, 160,2, 157,5, 147,6, 141,2, 123,0, 120,5, 52,7. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 178 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (100). Знайдено, %: C 54.10, H 3.29, N 15.63.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ . Обчислено, %: C 53,94, H 3,39, N 15,72.

Метил 2-метил[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (9). Отримують аналогічно одержанню (8), використовуючи метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилат (6) і метилортоацетат. Вихід 1,28 г (67 %). Т.т. 178 °С.  $^1\text{H}$  NMR 500 MHz (DMSO- $\text{D}_6$ ): 9,00 (1H, c, 5-H), 8,56 (1H, c, 7-H), 3,90 (3H, c,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,72 (1H, c, 2- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz DMSO- $\text{d}_6$ ): 170,2, 165,5, 159,4, 148,2, 142,6, 122,6, 118,9, 52,6, 15,3. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 193 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (100). Знайдено, %: C 56,17, H 4,27, N 14,66.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ . Обчислено, %: C 56,25, H 4,20, N 14,58.

Метил 2-оксо[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (10). Суміш 1,68 г (0.01 моль) естеру (6), 0,02 моль карбонілдіімідазолу (CDI) в 50 мл тетрагідрофурану кип'ятять 12 годин. Розчин випарюють, додають 50 мл води і підкислюють мурашиної кислотою. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою. Вихід 1,6 г (83%). Т. т. 175 °С.  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz (DMSO- $\text{d}_6$ ): 12,95 (1H, s, NH), 8,58 (1H, s, 5-H), 7,94 (1H, s, 7-H), 3,82 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz DMSO- $\text{d}_6$ ): 165,4, 153,9, 150,5, 145,4, 137,6, 120,6, 115,9, 52,8. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 195 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  (100).

2-Аміно[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (12). До суспензії 1,9 г (0,01 моль) естеру (7) в 60 мл метанолу при кімнатній температурі додають розчин 0,45 г (0,011 моль) NaOH в 5 мл води. Суміш перемішують до розчинення вихідного естеру (7) (10-12 годин). Метанол видаляють, додають воду. Розчин фільтрують і підкислюють до рН 4. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою. Вихід 89 %. Т.т. 280 °С. розкл.  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz (DMSO- $\text{d}_6$ ): 13,0 (1H, c, COOH), 8,68 (1H, c, 5-H), 8,34 (2H, c,  $\text{NH}_2$ ), 7,99 (1H, c, 7-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz DMSO- $\text{d}_6$ ): 167,2, 167,1, 162,6,

146,9, 140,5, 119,1, 115,0. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 180 ( $[M + 1]^+$ ) (80).

### Результати дослідження.

З метою синтезу похідних метил 2-*R*-оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилатів вивчено карбонілювання 2-*R*-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів монооксидом вуглецю в присутності [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) і триетиламіну в метанолі.

Вихідні 2-*R*-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридини (4,5) отримані циклізацією 2-аміно-3-окси-5-бромпіридину (3) етилортоформіатом, бромціаном (схема 2). Карбонілювання 6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів (2, 4, 5) проводили в автоклаві в середовищі метанолу при температурі 90 °C і тиску монооксиду вуглецю 40 атм.

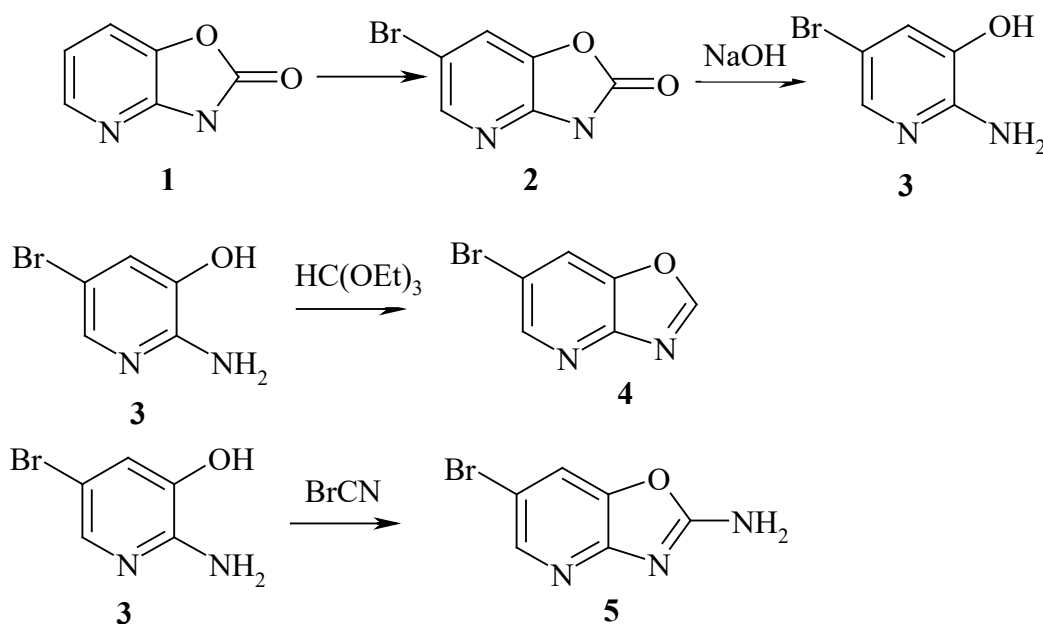


Схема 2. Синтез вихідних 6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів (2, 4, 5).

Показано, що при карбонілюванні 6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів (2, 4) замість очікуваних метил оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилатів з хорошим виходом утворюється метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилат (6), тобто відбувається деструкція оксазольного циклу. Виходи естеру (6) при карбонілюванні похідного 4 – 90 %, а похідного 2 – 68%

(схема 3). У тих самих експериментальних умовах карбонілювання 2-аміно-5-бром-3-оксипіридину (3) протікає з виходом лише 10 %.

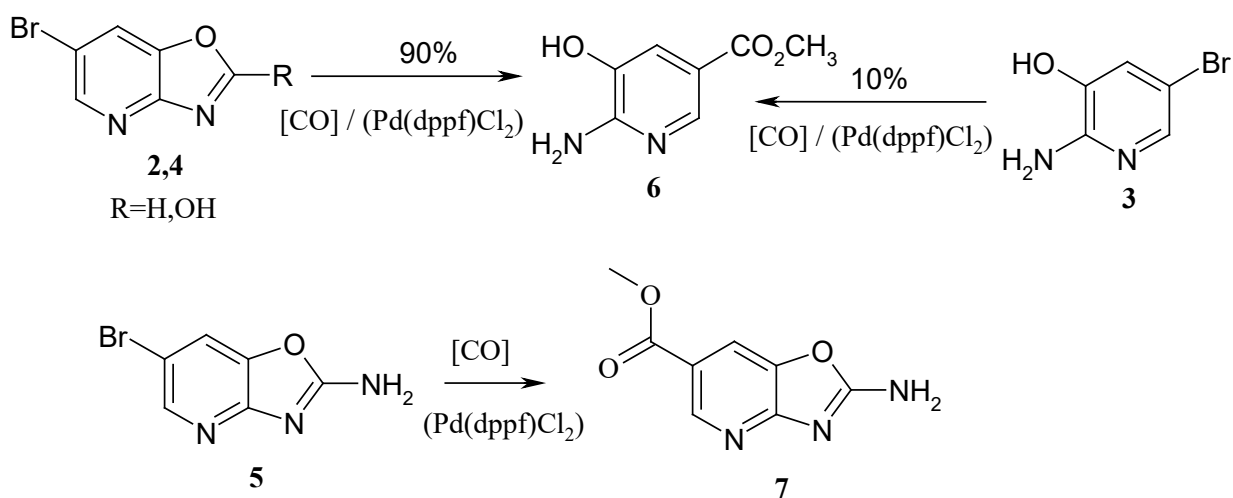


Схема 3. Карбонілювання 2-R-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів (**2,4,5**)

Таким чином, карбонілювання 2-R-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів (**2,4**) - зручний шлях до метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату (**6**). Карбонілювання 2-аміно-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридину (**5**) відбувається без деструкції оксазольного циклу. З виходом 64 % виділено метил 2-амінооксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилат (**7**). Метил 2-R-оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилати (**7-10**) отримані циклізацією естеру (**6**) етилортоформіатом, метилортоформіатом, карбонілдіімідазолом, бромціаном (схема 4).

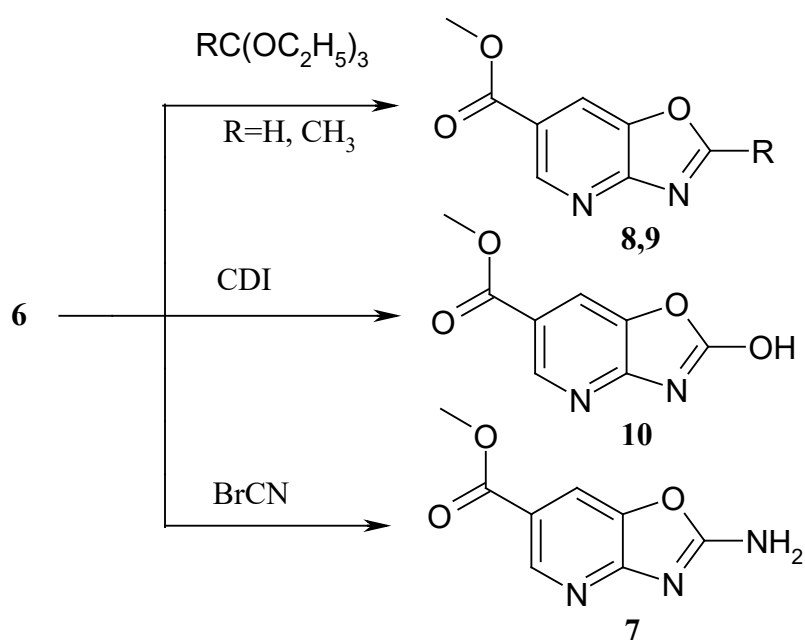


Схема 4. Отримання 2-*R*-6-карбоксиметилноксазоло[4,5-*b*]піридинів (7-10).

Гідроліз естера (**8**) 1,1 еквівалентом лугу при кімнатній температурі відбувається з деструкцією оксазольного циклу. При цьому структура кінцевих речовин визначається замісником в положенні 2. Оксазольний цикл стійкий тільки в естері (**7**) (схема 5).

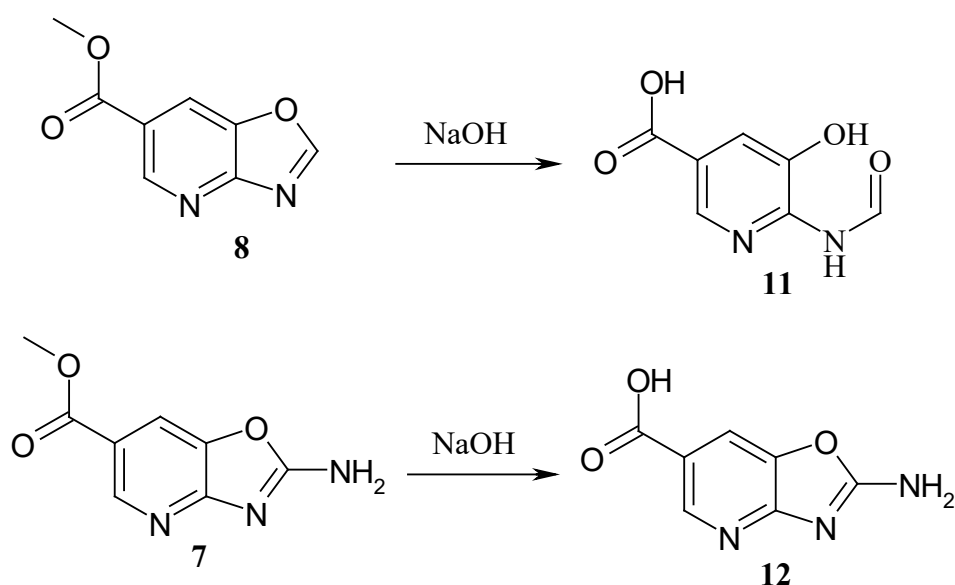


Схема 5. Гідроліз 2-*R*-6-карбоксиметилноксазоло[4,5-*b*]піридинів (7,8).



## Висновки.

1. Карбонілювання 2-R-6-бромоксазоло[4,5-*b*]піридинів моноокисом вуглецю в присутності [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) і триетиламіну в метанолі відбувається з деструкцією оксазольного циклу та утворенням метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату.
2. Гетероциклізація метил 2-аміно-3-оксипіридин-5-карбоксилату ортоестерами, бромціаном, мурашиної кислотою - зручний шлях до нових похідних метил 2-R-оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилатів.
3. Гідроліз метил 2-R-оксазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбоксилатів супроводжується деструкцією оксазольного циклу, приводячи до похідних піридину.

## Список літератури.

1. Monier M. Recent progress in the chemistry of heterocycles incorporated oxazolo[4,5-*b*]pyridine and oxazolo[5,4-*b*]pyridine skeletons / D. Abdel-Latifa et.al. // Synth. Commun. -2019.-Vol.50,-P.1-32.
2. Clark, R.L. 2- (Substituted phenyl)oxazolo[4,5-*b*]pyridines and 2- (Substituted phenyl)oxazolo[5,4- *b*]pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents / A.A. Pessolano et.al. // J. Med. Chem. -1978.- Vol. 21, - No.11.- P.1158-1162.
4. Ferrins, L. 3-(Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)anilides as a novel class of potent inhibitors for the kinetoplastid Trypanosoma brucei, the causative agent for human African trypanosomiasis / R. Rahmani et.al. // Europ. J. Med. Chem. -2013.-Vol. 66,- P.450-465.
5. Reen, G. K. In vitro and in silico evaluation of 2-(substituted phenyl) oxazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potential antibacterial agents / A. Kumar, P. Sharma //

6. Med. Chem. Res. -2017.- Vol. 26,- P.3336–3344.
7. Tantray, M. A. Oxazolo[4,5-b]Pyridine-Based Piperazinamides as GSK-3 $\beta$  Inhibitors with Potential for Attenuating Inflammation and Suppression of Pro-Inflammatory Mediators / I. Khan et.al. // Arch. Pharm. Chem. Life. Sci. -2017. -Vol.350, -P.1700022-1700034.
8. O'Donnell, C.J. Discovery of 4-(5-Methyloxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (CP-810,123), a Novel  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for the Treatment of Cognitive Disorders in Schizophrenia: Synthesis, SAR Development, and in Vivo Efficacy in Cognition Models / B.N. Rogers et.al. // J. Med. Chem. -2010.-Vol. 53,- No.3.- P.1222-1237.
9. Shatsauskas, A.L. A rearrangement of 7-aryloxazolo[5,4-b]pyridines to benzo[c][1,7]naphthyridine-4(3H)-ones and thieno[3,2-c][1,7]naphthyridine-6(7H)-ones / T.E. Mamonova et.al. // J. Org. Chem. - 2020.- Vol.85, -№15.- P.10072-10082.