

В. В. КУШКИН и И. Я. ПОСТОВСКИЙ

К ТАУТОМЕРИИ 2-АМИНОТИАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

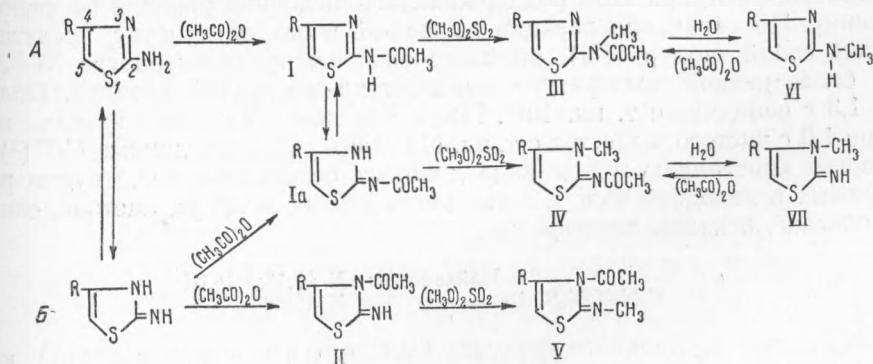
(Представлено академиком В. М. Родионовым 1 IX 1953)

Для 2-аминотиазола, одного из исходных продуктов синтеза фармпрепарата — 2-сульфаниламидотиазола, а также для его 4- и 5-замещенных возможна amino-иминная таутомерия $A \rightleftharpoons B$. В соответствии с этим продукт ацетилирования 2-аминотиазола и его замещенных может иметь строение (I = Ia) или (II).

Изучение строения этих соединений представляет не только теоретический, но и практический интерес, поскольку таутомерия 2-аминотиазола играет важную роль при образовании промежуточного продукта в синтезе 2-сульфаниламидотиазола — так называемого «дипродукта» (1).

Вопрос о строении ацетильных производных был нами рассмотрен на примере продукта ацетилирования 2-амино-4-метилтиазола. При этом мы воспользовались реакцией метилирования диметилсульфатом, исходя из тех соображений, что если ацетильный остаток находится у аминогруппы (I, Ia), то в результате реакции метилирования могло образоваться два различных метильных производных (III, IV); в случае же, если ацетильная группа находится у азота цикла (II), то должен был образоваться только один продукт метилирования (V).

Нужное для реакции метилирования ацетильное производное 2-амино-4-метилтиазола может быть получено по Трауману нагреванием с укусным ангидридом и представляет собой индивидуальное вещество с т. пл. 134° (2).



Этот же продукт был синтезирован нами конденсацией N-ацетилтио мочевины с хлорацетоном. (Повидимому, этим путем ацетильное производное 2-амино-4-метилтиазола получено впервые.) Оказалось, что при метилировании диметилсульфатом продукта ацетилирования 2-амино-4-метилтиазола получают одновременно два различных метильных производных.

Эти соединения легко отделяются друг от друга благодаря резко различной растворимости в воде. Строение полученных метилированных производных было установлено сопоставлением с продуктами, описанными в литературе, имеющими строение III (2-N-метилацетиламино-4-метилтиазол) и (IV) (2-ацетиламино-3,4-диметил- Δ^4 -тиазолин). Эти соединения были получены Трауманом ацетилированием оснований (VI) и (VII) (2). Строение оснований было им доказано тем, что одно из них (VI) при гидролитическом расщеплении давало метиламин, другое же вещество (VII) аммиак. Кроме того, вещество (VI) было получено непосредственно конденсацией N-метилтиомочевины с хлорацетоном, в то время как вещество (VII) получено метилированием 2-амино-4-метилтиазола иодистым метилом.

Отождествление полученных нами продуктов метилирования с веществами Траумана было сделано определением температур плавления смешанных проб наших веществ с веществами, полученными по Трауману, а также сопоставлением свободных оснований (VI) и (VII), полученных по Трауману, с основаниями, которые мы получили при гидролизе ацетильных метилированных производных (III) и (IV).

Таким образом, как мы видели, во время реакции метилирования 2-ацетиламино-4-метилтиазол реагирует одновременно по амино- и имино-таутомерным формам (I) и (Ia), что само по себе является интересным случаем реагирования вещества в одном и том же процессе в двух таутомерных формах. Отметим, что при этом тиазолинового производного (IV) получается в $2\frac{1}{2}$ раза больше тиазольного (III).

Из приведенных данных с уверенностью следует, что продукт ацетилирования 2-амино-4-метилтиазола должен быть выражен формулами строения (I) и (Ia) и не имеет строения III. Какая из формул строения (I) и (Ia) соответствует веществу вне реакции в кристаллическом состоянии или каково состояние равновесия между этими таутомерными формами в растворителях — это может быть выяснено только физико-химическими методами исследования.

Экспериментальная часть

Метилирование 2-ацетиламино-4-метилтиазола диметилсульфатом. 4,68 г (0,03 г-мол.) 2-ацетиламино-4-метилтиазола смешивались с 15 мл 2N едкого натра и 15 мл воды. К суспензии при размешивании в 2—3 приема прибавлялись 3,6 мл (около 0,04 г-мол.) диметилсульфата, при этом поддерживалась щелочная реакция по фенолфталеину. По окончании реакции выпавший в осадок продукт, представляющий собой изомер (III), отфильтровывался при температуре 25—30° (при более низкой температуре выпадает также другой изомер). Получено 1,3 г вещества с т. пл. 109°. После перекристаллизации из воды получено 1,0 г чистого вещества с т. пл. 110° (литературные данные 110° (2)). Вещество кристаллизуется в виде длинных бесцветных игл, трудно растворимых в холодной воде и легко растворимых в эфире, ацетоне, спирте, диоксане, бензоле, хлороформе.

Найдено %: N 16,18; 16,06
C₇H₁₀ON₂S, Вычислено %: N 16,46

Гидролизом ацетильного продукта было получено основание (VI), которое после кристаллизации из воды показало т. пл. 71—72° (литературные данные 71,5—72,5° (3)). Из основания был получен пикрат в виде мелких желтых призмочек, трудно растворимых в спирте, эфире, ацетоне и очень трудно в воде, т. пл. 201—202°.

Найдено %: N 19,36
C₁₁H₁₁O₇N₅S, Вычислено %: N 19,60

Из воднощелочного фильтрата после отделения изомера (III) при охлаждении раствора выпадал другой изомер — тиазолин (IV). Получено 3,02 г вещества с т. пл. 108—110°. После кристаллизации из лигроина (фракция 90—120°) было получено 2,5 г продукта с т. пл. 113° (литературные данные 113°⁽²⁾). Вещество кристаллизуется из воды в виде длинных тонких игл, содержащих 6 молекул воды. Из лигроина кристаллизуется в виде бесцветных призм, очень легко растворимых в воде, в отличие от трудно растворимого в воде изомера (III), и легко растворимых в спирте, эфире и ацетоне.

Найдено %: N 16,11; 16,18
 $C_7H_{10}ON_2S$. Вычислено %: N 16,46

Гидролизом ацетильного производного было получено свободное основание (VII), имеющее свойства, описанные для этого соединения в литературе. Пикрат основания — длинные желтые иглы с т. пл. 196—197°, хорошо растворимые в спирте, в отличие от пикрата основания (VI), трудно растворимого в спирте.

Найдено %: N 19,15
 $C_{11}H_{11}O_7N_5S$. Вычислено %: N 19,60

Получение 2-ацетида-4-метилтиазола конденсацией N-ацетилтиомочевины с хлорацетоном. 1,84 г хлорацетона (0,02 г-мол.) смешивались с 2,3 г (0,02 г-мол.) ацетилтиомочевины и 10 мл воды. Смесь нагревалась на водяной бане 30 мин., затем раствор охлаждался и нейтрализовался аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывался, промывался и высушивался. Вес 2,43 г (выход 71%), т. пл. 118°. После кристаллизации из воды получено 2 г вещества с т. пл. 132—133°. Продукт идентичен продукту, полученному по Трауману путем ацетилирования 2-амино-4-метилтиазола⁽²⁾.

Уральский политехнический институт
им. С. М. Кирова

Поступило
13 VII 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Chinoin gyógyszer és Vegyészeti Termékek (Dr. Keresty és Dr. Wolf), австр. пат. 161789, Zbl., 1950, II, 2466. ² V. Traumann, Lieb. Ann., 249, 38 (1888). ³ R. Burtles, F. L. Pyman, J. Roy. Soc., 127, 589 (1925).