

## ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ПРОСТОРОВОЇ БУДОВИ 4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Українець І.В.<sup>1</sup>, Хамза Г.М.<sup>1</sup>, Бур'ян Г.О.<sup>1</sup>, Мальченко О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

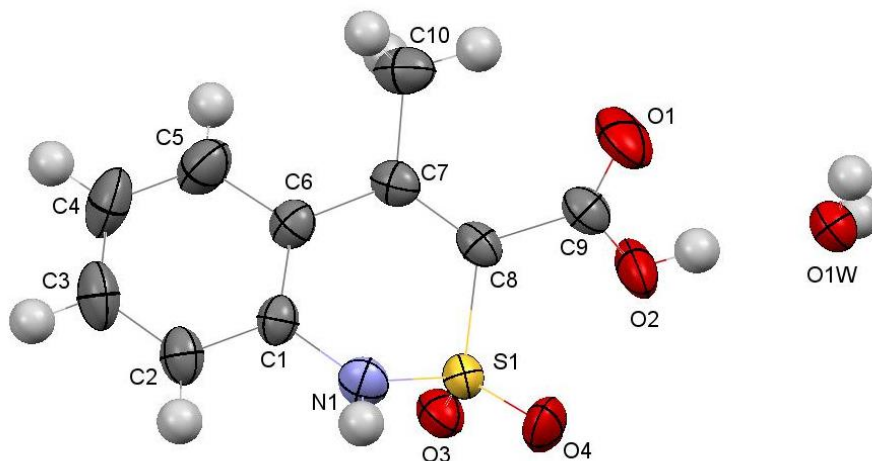
<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

*igor.v.ukrainets@gmail.com*

В арсеналі сучасних ненаркотичних засобів боротьби з болем важлива роль належить карбоновим кислотам. За хімічною будовою їх можна поділити на декілька груп: похідні саліцилової кислоти, структурно близькі їм анранілові та 2-амінонікотинові кислоти. Особливо важливі анальгетики створені на основі фенілоцтової та 2-фенілпропіонової кислот. Слід зазначити також ряд похідних янтарної, гетарилкарбонових, а також гетарилоцтових кислот.

Враховуючи цей факт лужним гідролізом метил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбоксилату нами з високим виходом здійснено синтез 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, яка згідно з даними фармакологічних випробовувань виявилася більш сильним анальгетиком ніж Лорноксикам в однаковій з ним дозі.

Рентгеноструктурне дослідження однозначно підтвердило будову одержаної нами кислоти і одночасно показало, що цільова сполука за означених умов виділяється у вигляді моногідрату:



Дигідротіазиновий гетероцикл знаходиться у конформації, проміжній між твіст-ванною та софою. Відхилення атомів S<sub>(1)</sub> та C<sub>(8)</sub> від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають 0.82 і 0.25 Å відповідно. Циклічний атом нітрогену має планарну конфігурацію – сума центрованих на ньому валентних кутів складає 360°. Карбоксильний замісник помітно розвернутий відносно ендочиклічного подвійного зв'язку C<sub>(7)</sub>–C<sub>(8)</sub>, незважаючи на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку C<sub>(10)</sub>–H...O<sub>(1)</sub>. У досліджуваній молекулі також виявлено стеричне відштовхування між метильною групою та атомами ароматичного циклу (скорочені внутрішньомолекулярні контакти H<sub>(5)</sub>...C<sub>(10)</sub> 2.57 Å та H<sub>(10c)</sub>...C<sub>(5)</sub> 2.79 Å при сумі вандерваальсових радіусів 2.87 Å).

У кристалі молекули синтезованої 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти та молекули води пов'язані міжмолекулярними водневими зв'язками N<sub>(1)</sub>-H...O<sub>(1w)</sub>' (*x*, 0.5 - *y*, -0.5 + *z*) H...O 2.11 Å, N-H...O 175°; O<sub>(2)</sub>-H...O<sub>(1w)</sub> H...O 1.82 Å, O-H...O 172°; O<sub>(1w)</sub>-H<sub>(1wa)</sub>...O<sub>(1)</sub>' (-*x*, 1 - *y*, 1 - *z*) H...O 1.92 Å, O-H...O 168°; та O<sub>(1w)</sub>-H<sub>(1wb)</sub>...O<sub>(3)</sub>' (1 - *x*, 1 - *y*, 1 - *z*) H...O 1.93 Å, O-H...O 167°.

Для фармакологічних досліджень існування 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти у вигляді моногідрату принципового значення звісно ж не має. Однак у разі використання цієї сполуки як основи для подальших хімічних перетворень – наприклад для синтезу різноманітних амідованих похідних через відповідний хлорангідрид, імідазолід чи який інший високо реакційноздатний електрофіл – присутність кристалізаційної води в її молекулі може стати вкрай небажаною, а то і зовсім непринятною. Як правило, найбільш простим у виконанні та доступним способом видалення води з кристалогідратів є їх сушка в різних умовах, частіше при підвищеній температурі. Моногідрат 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти за нормальних умов виявився досить стійкою речовиною, ефективно зневоднення якої можливе лише при нагріванні. Оскільки карбонові кислоти при високій температурі дуже схильні до розкладання, то з метою визначення термічної стійкості синтезованої сполуки нами проведено її дериватографічне дослідження в умовах сухого нагріву. Одержані при цьому експериментальні дані переконливо показують, що плавна втрата маси починається відразу ж після початку нагрівання і очевидно свідчить про поступове видалення води зі зразка. В іншому ж досліджувана сполука стійка до температури 200 °С, після чого на диференційній термогравіметричній кривій спостерігається злам, що переходить в пік при 240 °С. Швидка втрата маси припиняється при 255 °С і далі відбувається лише рівномірне випаровування продукту. В інтервалі температур від 200 до 255 °С втрачається біля 18% маси, що однозначно відповідає декарбоксілюванню і перетворенню у 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин. Таким чином, проведене нами дериватографічне дослідження дозволяє стверджувати, що для видалення кристалізаційної води з моногідрату та одержання безводної 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти можна без побоювань використовувати витримку у звичайній сушильній шафі при температурі 100-150 °С протягом декількох годин.