

УДК 541.49:549.251:548.737

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОНОГИДРАТА  
ТЕТРАБРОМИДОДИХЛОРИДОСТАННАТА(IV) ЭНРОФЛОКСАЦИНИЯ****Н.Н. Головнёв<sup>1</sup>, М.С. Молокеев<sup>2</sup>, И.И. Головнёва<sup>1</sup>, Г.А. Глушченко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

<sup>2</sup>Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, Красноярск

Статья поступила 13 апреля 2012 г.

С доработки — 18 июня 2012 г.

Синтезировано новое соединение  $\text{EnrH}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EnrH}_3^{2+}$  — катион энрофлоксациния ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}$ ) и определена его кристаллическая и молекулярная структура. Кристаллографические данные моногидрата тетрабромидодихлоридостанната(IV) энрофлоксациния:  $a = 17,1262(19)$ ,  $b = 10,3435(11)$ ,  $c = 17,2582(19)$  Å,  $\beta = 119,203(1)^\circ$ ,  $V = 2640,5(4)$  Å<sup>3</sup>, пр. гр.  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ . Водородные связи образуют разветвленную трехмерную сеть, связывая  $\text{EnrH}_3^{2+}$ ,  $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$  и молекулы воды. Структура также стабилизирована  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействием ароматических колец  $\text{EnrH}_3^{2+}$ .

**Ключевые слова:** кристаллическая структура, катион энрофлоксациния, анион тетрабромидодихлоридостанната(IV), водородные связи.

В организме человека олово является нормальной составной частью тела. Больше всего его в эмали зубов (до 93 мг/кг), в ногтях (до 12 мг/кг) и в костях (до 1,4 мг/кг). Олово входит в состав желудочного фермента гастриина, оказывает влияние на активность флавиновых ферментов, способно усиливать процессы роста. Его соединения используют в зубных пастах, при лечении желтухи, в качестве ингредиентов радиофармацевтических препаратов и противораковых средств [ 1, 2 ]. Установлена противораковая активность смешанолигандных хлориднобромидных комплексов Sn(IV) [ 3 ]. В последние три десятилетия проводятся интенсивные исследования структурных особенностей, реакционной способности и биологической активности оловоорганических соединений. Тем не менее мало изучены комплексы с биологически активными лигандами, в частности с представителями важного класса синтетических антибиотиков — фторхинолонами, для которых данные вообще отсутствуют. В последние несколько лет фторхинолоны вызывают повышенный интерес научного сообщества благодаря практическим и фундаментальным аспектам. Действительно, их введение — важный шаг в терапии [ 4 ].

Представителем этой самой успешной группы синтетических антибиотиков является энрофлоксацин ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$  — 1-циклопропил-7-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторо-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота,  $\text{EnrH}$ ). Он характеризуется широким спектром активности против большого ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая устойчивые к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и сульфонидами. Используется для лечения инфекций мочевого тракта, пиелонефритов, венерических заболеваний, простатита, кожных и тканевых инфекций [ 5 ]. Энрофлоксацин первым из фторхинолонов начали применять в ветеринарии для лечения мочевого и дыхательного трактов, кожных инфекций. Он широко применяется при производстве мяса домашней птицы для борьбы с респираторными и кишечными инфекциями [ 6 ].

В настоящей работе синтезировано новое соединение тетрабромидодихлоридостаннат(IV) энрофлоксациния  $\text{EnrH}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  и определена его кристаллическая структура.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реагенты: энрофлоксацин (Fluka, содержание основного вещества  $\geq 98\%$ ),  $\text{HBr}$  (ХЧ),  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (ХЧ).

**Синтез  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1).** 0,2 г  $\text{EnrH}$  растворяли в 3 мл концентрированной  $\text{HBr}$ . В полученный желтый раствор добавляли 0,2 г  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Молярное соотношение  $\text{EnrH}:\text{SnCl}_4 = 1:1$ . Сначала образовался бледно-желтый резиноподобный осадок, который перешел при непродолжительном растирании стеклянной палочкой в мелкий бледно-желтый осадок, его отфильтровали, промыли ацетоном и оставили сушить на воздухе до постоянной массы. Светло-желтые монокристаллы соединения выделялись при испарении фильтрата.

**РСА.** Рентгенографический эксперимент проведен на монокристалльном дифрактометре с двухкоординатным детектором SMART APEXII с использованием монохроматизированного  $\text{MoK}_\alpha$ -излучения,  $\lambda = 0,7106 \text{ \AA}$ . Данные получены при 100 К с целью увеличения интенсивностей высокоугловых рефлексов.

Основные кристаллографические характеристики и параметры эксперимента даны в табл. 1.

Учет поглощения рентгеновских лучей кристаллом введен из анализа интенсивностей эквивалентных рефлексов. После этого интенсивности эквивалентных рефлексов были усреднены и в дальнейшем использовались только независимые рефлекссы.

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические характеристики 1 и параметры эксперимента

Химическая формула	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$
$M_r$	864,66
Пространственная группа, $Z$	$P2_1/c$ , 4
$a, b, c, \text{ \AA}$ ; $\beta$ , град.	17,1262(19), 10,3435(11), 17,2582(19); 119,203(1)
$V, \text{ \AA}^3$	2668,6(5)
$d_x, \text{ г/см}^3$	2,147
$\mu, \text{ мм}^{-1}$	6,429
Длина волны $\lambda, \text{ \AA}$	$\text{MoK}_\alpha$ , 0,7106
Температура эксперимента, К	100(0,1)
Число измер. / независ. рефлексов, $N_1$	25384 / 7178
Число рефлексов с $I > 2\sigma(I)$ , $N_2$	4030
Учет поглощения	Мультисканирование
$R_{\text{int}}$	0,0989
$2\theta_{\text{max}}$ , град.	59,58
$h, k, l$	$-23 \leq h \leq 23, -14 \leq k \leq 14, -23 \leq l \leq 24$
$R$ [по $N_1$ рефлексам]	0,1247
$R$ [по $N_2$ рефлексам]	0,0513
$wR(F^2)$ [по $N_1$ рефлексам]	0,1036
$wR(F^2)$ [по $N_2$ рефлексам]	0,0844
$S$	1,009
Весовая схема	$w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0,0308P)^2 + 0P]$ , где $P = \max(F_0^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	< 0,004
$\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e/\AA}^3$	1,251 / -1,143
Коэффициент экстинкции (SHELX-97)	< 0,0004 не вводился

Поиск модели проводили с помощью программы SHELXS [7] прямыми методами. В результате найдены координаты всех неводородных атомов. Полученная структура уточнена методом наименьших квадратов с помощью программы SHELXL97 [8]. Вначале предполагалось, что при избытке HBr Sn(IV) образует комплексный анион  $\text{SnBr}_6^{2-}$ , который содержится в 24 соединениях, представленных в Кембриджской базе структурных данных (КБСД) [9]. Однако тепловые параметры всех атомов Br были аномально высоки, анизотропное уточнение не привело к улучшению уточнения. Поэтому было сделано предположение о том, что соединение **1** кроме атомов Br содержит атомы Cl, которое было подтверждено результатами рентгенофлуоресцентного анализа. Данные рентгенофлуоресцентного анализа (прибор S4 Pioneer фирмы Bruker) подтвердили присутствие хлора в веществе, однако его содержание уменьшалось после каждого измерения продолжительностью 10 мин и снижалось от 4,91 (1-е измерение) до 2,39 мас.% (5-е измерение). Эти данные косвенно подтверждаются увеличением содержания брома с 42,7 до 45,0 мас.% в анализируемом образце. Для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  вычислено (мас.%): Br 31,97, Cl 10,41. По-видимому, под действием рентгеновского излучения происходит быстрое разложение соединения с удалением газообразного HCl.

Уточнение заселенностей позиций Br/Cl проводили с учетом равенства единице суммы заселенностей Br и Cl в одной позиции. В результате *R*-фактор резко снизился, и их анизотропные тепловые параметры приняли нормальные значения. Тепловые параметры всех остальных неводородных атомов также уточнялись анизотропно. На разностном синтезе были выявлены максимумы, соответствующие всем атомам водорода, кроме атомов водорода, относящихся к молекуле воды. Впоследствии координаты всех атомов водорода были идеализированы, и для них всех уточнялся один изотропный тепловой параметр с целью уменьшения числа уточняемых параметров. В результате уточнение остановилось при  $R = 5,13\%$  для 7178 сильных отражений с  $F^2 > 2\sigma(F^2)$ . Коэффициент экстинкции не уточнялся из-за его малого значения.

Графическое представление всех кристаллических структур и молекул построено в программе DIAMOND [10]. Структура депонирована в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) и имеет номер 865975. Данные могут быть получены через сайт [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе нет данных по синтезу ионных соединений энрофлоксацина, содержащих катионы  $\text{EnrH}_2^+$  или  $\text{EnrH}_3^{2+}$ . В Кембриджской базе структурных данных [9] содержится информация только по одному ионному соединению — энрофлоксацинату 2-гидроксиэтанолamina, в котором энрофлоксацин находится в форме аниона  $\text{Enr}^-$ . Значения  $\text{pK}_a$  для энрофлоксацина ( $\text{pK}_{a1} = 5,94 \pm 0,09$ ,  $\text{pK}_{a2} = 8,70 \pm 0,44$ ) [11] близки к полученным для ципрофлоксацина [12], поэтому можно предположить, что ион  $\text{EnrH}_3^{2+}$  будет доминировать в растворе при концентрации HCl выше 4—5 М и осаждаться подходящими анионами в виде солей.

Независимая часть ячейки соединения **1** содержит один катион  $\text{EnrH}_3^{2+}$ , один анион  $\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}^{2-}$  и одну молекулу воды (рис. 1). Длины связей C—O, C—N, C—F и C—C и соответствующие валентные углы в нем совпали с найденными ранее для других соединений энрофлоксацина [9]. Протонирование атома O1 подтверждается удлинением соответствующей связи C4—O1 до 1,324(7) Å по сравнению с непротонированным O1 в энрофлоксацинате 2-гидроксиэтанолamina (1,241 Å) [13]. Расстояния C1—O2 и C1—O3 в депротонированной карбоксильной группе энрофлоксацината 2-гидроксиэтанолamina примерно одинаковые (1,24 и 1,25 Å). В **1**  $d(\text{C1—O2}) = 1,236(7)$  и  $d(\text{C1—O3}) = 1,317(7)$  Å, что в первом случае соответствует двойной связи, а во втором — одинарной связи и объясняется присоединением протона к атому O3.

Анионы  $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$  являются искаженными октаэдрами  $\{d(\text{Sn—Br/Cl}) = 2,4901(12) \div 2,5741(10) \text{ Å}\}$ , 12 значений углов Br/Cl—Cd—Br/Cl находятся в диапазоне  $85,89(3) \div 93,46(3)^\circ$ ,

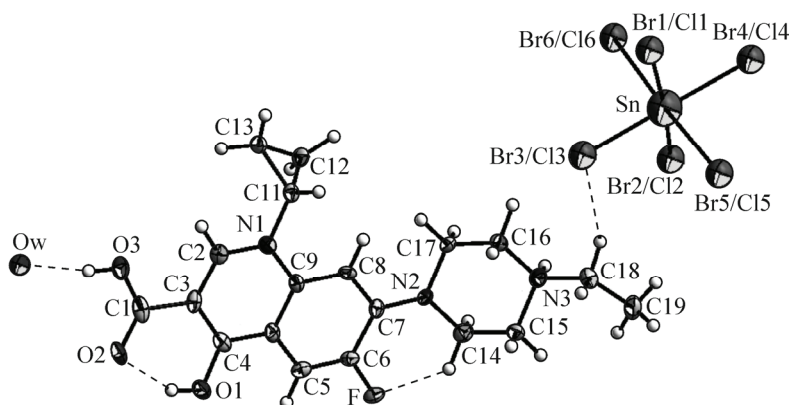


Рис. 1. Независимая часть ячейки  $C_{19}H_{24}FN_3O_3[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}] \cdot H_2O$ . Штриховыми линиями обозначены водородные связи

3 —  $173,60(3) \div 177,66(4)^\circ$ . Ион  $EnrH_3^{2+}$  включает плоский фрагмент из ароматических колец и пиперазиновое кольцо с конформацией *кресло* (см. рис. 1). Атом азота N3 протонирован. К карбонильному атому O1 присоединен атом водорода HO1, который образует внутримолекулярную водородную связь с кислородом O2 карбоксильной группы. Внутримолекулярная водородная связь C14—H14A...F образует другой шестичленный цикл. Им соответствует внутримолекулярный мотив  $S(6)$  [14, с. 501], типичный для ионных соединений фторхинолонов. Кроме двух внутримолекулярных в структуре 1 есть 7 межмолекулярных водородных связей. Атомы Br2 и Br5 не принимают участия в образовании водородных связей. Параметры водородных связей даны в табл. 2.

Ионы  $EnrH_3^{2+}$  участвуют в водородном связывании с анионами  $[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}]^{2-}$ . Один из них образует сразу три двухцентровые водородные связи, причем две из них между углеродными атомами водорода и одним атомом Br4 формируют супрамолекулярный мотив  $R_2^1(6)$ . Взаимодействия N3—H3...Br6 и C19—H19C...Br6 замыкают два семичленных цикла (мотивы  $R_2^2(7)$ ). Каждый из трех других  $EnrH_3^{2+}$  дает одну водородную связь с атомами брома, образуя цепи. Седьмая водородная связь возникает за счет взаимодействия O3—HO3...Ow.

Наличие межмолекулярных водородных связей между  $EnrH_3^{2+}$  приводит к образованию зигзагообразных одномерных цепей (рис. 2) из молекул энрофлоксацина. Благодаря этому в веществе образуются каналы диаметром  $8,1 \text{ \AA}$ , в которых размещаются ионы  $[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}]^{2-}$  и молекулы воды.

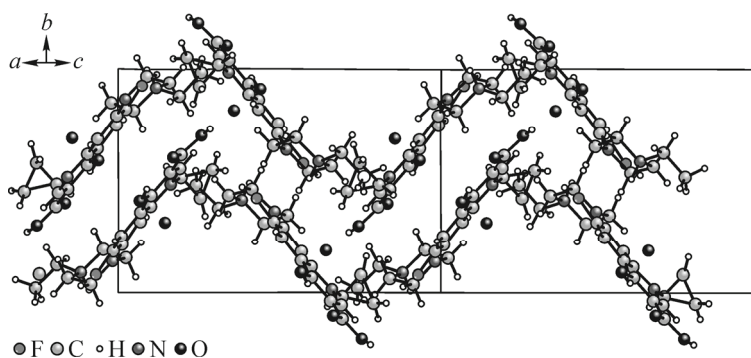
Анализ укороченных межмолекулярных контактов при помощи программы PLATON [15] показал наличие  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействия между ароматическими системами разных молекул типа

Т а б л и ц а 2

Водородные связи D—H...A (Å, град.) в соединении 1

D—H	$d(D—H)$	$d(H \cdots A)$	$\angle DHA$	$d(D \cdots A)$	A
N3—H3	0,93	2,46	155,3	3,324(5)	Br6 [x, y-1, z]
O1—HO1	0,84	1,90	145,6	2,637(6)	O2
C14—H14A	0,99	2,02	130,5	2,763	F
O3—HO3	0,84	1,78	166,2	2,607(6)	Ow
C11—H11	1,0	2,81	135,1	3,586(6)	Br1
C18—H18B	0,99	2,85	140,7	3,674(6)	Br3 [1-x, y-1/2, 1/2-z]
C14—H14B	0,99	2,88	147,7	3,754(6)	Br4 [x, y-1, z]
C17—H17A	0,99	2,87	148,1	3,747(6)	Br4 [x, y-1, z]
C19—H19C	0,98	2,75	146,1	3,603(7)	Br6 [1-x, y-1/2, 1/2-z]

Рис. 2. Зигзагообразные одномерные цепи  $\text{EnrH}_3^{2+}$  и атомы кислорода молекул воды в образующихся каналах. Для простоты анионы  $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$  в каналах не показаны



Т а б л и ц а 3

Параметры  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействия катионов  $\text{EnrH}_3^{2+}$  в кристалле **1**

$\text{Cg}_i$ — $\text{Cg}_j$	$d(\text{Cg}_i$ — $\text{Cg}_j)$ , Å	$\alpha$ , град.	$\beta$ , град.	$\gamma$ , град.	$\text{Cg}_i$ -p, Å	Сдвиг, Å
$\text{Cg}_1$ — $\text{Cg}'_1$	3,900	0	28,78	28,78	3,418	1,877
$\text{Cg}_1$ — $\text{Cg}'_2$	3,736	3,1	23,15	21,95	3,465	1,877

$\text{Cg}_1$  — плоскость кольца C2C3C4C9C10N1;  $\text{Cg}_2$  — плоскость кольца C5C6C7C8C9C10.  $\text{Cg}'_1$  и  $\text{Cg}'_2$  получены преобразованием  $[2-x, -y, 1-z]$ .

голова—хвост [14], характерного для других соединений фторхинолонов [9]. Геометрические параметры этого взаимодействия приведены в табл. 3.

При сопоставлении полученной структуры **1** с моногидратными структурами, содержащими дважды протонированный катион ципрофлоксацина  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}\text{CuCl}_4^{2-}\cdot\text{H}_2\text{O}$  [16] и  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}\text{CuBr}_4^{2-}\cdot\text{H}_2\text{O}$  [17], следует отметить существенное различие формируемых межмолекулярных мотивов. Гексагалогенидный анион  $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$  создает иную систему водородных связей, чем сравниваемые соединения с тетрагалогенидными анионами. Поскольку нам не удалось установить координаты атомов водорода молекул воды более детальное сравнение строения рассматриваемых соединений невозможно. Можно предположить, что образование ионами энрофлоксацина одномерных зигзагообразных цепей происходит с участием атомов водорода воды, как и для других моногидратных ионных соединений фторхинолонов [16, 17].

Таким образом, структура **1** стабилизирована сеткой водородных связей и  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействием и содержит каналы диаметром 8,1 Å, в которых размещаются ионы  $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$  и молекулы воды. В полученных веществах образуются, неизвестные ранее для ионных соединений фторхинолонов, супрамолекулярные мотивы  $R_2^1$  (6) и  $R_2^2$  (7).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-4828.2012.2) и Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы" (государственные контракты № 02.740.11.0269 и № 02.740.11.0629).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagy L., Szorcsik A., Kovacs K. // Acta Pharm. Hungary. — 2000. — **70**, N 2. — P. 53 — 71.
2. Tabassum S., Pettinari C. // J. Organometallic Chem. — 2006. — **691**. — P. 1761 — 1766.
3. Li Yu., Li Ya., Niu X. et al. // J. Inorg. Biochem. — 2008. — **102**, N 9. — P. 1731 — 1735.
4. Mithser L.A. // Chem. Rev. — 2005. — **105**, N 2. — P. 559 — 585.
5. Tarushi A., Raptopoulou C.P., Psycharis V. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2010. — **18**. — P. 2678 — 2685.

6. *Otker H.M., Balcioglu I.A.* // *J. Hazardous Mater.* – 2008. – **122**. – P. 251 – 258.
7. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr.* – 1990. – **A46**. – P. 467 – 473.
8. *Sheldrick G.M.* *Shelxl-97: a computer program for refinement of crystal structures.* – Germany: University of Göttingen.
9. Cambridge Structural Database. Version 5.32. – University of Cambridge, UK, 2010.
10. *Brandenburg K., Berndt M.* // *DIAMOND — Visual Crystal Structure Information System CRYSTAL IMPACT*, Postfach 1251, D-53002 Bonn.
11. *Lizondo M., Pons M., Gallardo M. et al.* // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – **15**. – P. 1845 – 1849.
12. *Головнев Н.Н., Петров А.И., Дорохова Н.В. и др.* // *Журн. Сибирского федерального университета.* – 2010. – **3**, № 1. – С. 58 – 63.
13. *Sun H.-X., Li Y., Pan Y.-J.* // *Acta Crystallogr.* – 2004. – **E60**. – P. o1694 – 1696.
14. *Стюд Дж.В., Этвуд Дж.Л.* *Супрамолекулярная химия.* Ч. 1-2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
15. *PLATON — A Multipurpose Crystallographic Tool.* – Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.
16. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С. и др.* // *Журн. структур. химии.* – 2005. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
17. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // *Журн. структур. химии.* – 2011. – **52**, № 4. – С. 818 – 821.