

КООРДИНАЦИОННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

УДК 541.49+661.225.2

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОНОГИДРАТА
ТЕТРАБРОМИДОКУПРАТА(II) СПАРФЛОКСАЦИНДИУМА

© 2014 г. А. Д. Васильев*, **, Н. Н. Головнев*

*Сибирский федеральный университет, Красноярск

**Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, Красноярск

Поступила в редакцию 05.09.2013 г.

Определена структура соединения, содержащего двухзарядный катион спарфлоксациндиума, $(C_{19}H_{24}F_2N_4O_3)[CuBr_4] \cdot H_2O$ (I), где $C_{19}H_{24}F_2N_4O_3$ – спарфлоксацин. Кристаллы I ромбические: $a = 14.533(4)$, $b = 12.557(4)$, $c = 29.370(9)$ Å, $V = 2360(3)$ Å³, пр. гр. *Pbca*, $Z = 8$. В отличие от подобных соединений других фторхинолонов, в I второй протон присоединяется к спарфлоксацину через атом азота аминной группы, а не атом кислорода кетонной группы. Эта особенность протонирования SfH проявляется в характере супрамолекулярной организации структуры I.

DOI: 10.7868/S0044457X14040229

Фторхинолоны – важнейший класс синтетических антибиотиков. Они селективно ингибируют один из ключевых ферментов микробной клетки – ДНК-гиразу, ответственную за нормальный биосинтез и репликацию ДНК бактерий. Спарфлоксацин ($C_{19}H_{24}F_2N_4O_3$, SfH) (рис. 1) – первый аминодифторхинолон, показавший высокую активность против грамположительных форм типа *Streptococcus Pneumoniae* и *Mycobacterium Tuberculosis* [1]. Он характеризуется более высокой активностью, чем монофторхинолоны, хорошими фармакокинетическими свойствами и биодоступностью, что способствует возрастающему использованию его в клинической практике [2, 3].

Применение спарфлоксацина осложняется из-за образования полиморфных форм [4], поэтому получение новых ингредиентов лекарственных средств на его основе представляется актуальным. Можно ожидать, что металлсодержащие соединения спарфлоксацина будут обладать более специфичной противораковой и антимикробной активностью [1, 5, 6]. Анион Sf^- , как и подобные анионы других фторхинолонов, способен присоединять, по меньшей мере, три иона H^+ [7]. Наличие в нем дополнительной группы NH_2 позволяет связывать четвертый протон. До сих пор не ясна последовательность протонирования его электронодонорных центров в кислой среде, где образуются катионные формы. Соединения, содержащие катионы фторхинолонов, обычно хорошо кристаллизуются и пригодны для определения структуры (например, [8–12]). Синтез и изучение их структуры будут способствовать лучшему пониманию взаимосвязи между строением соединений фторхинолонов и лекарственным эффектом.

В настоящей работе определена структура нового соединения – моногидрата тетрабромocupрата(II) спарфлоксациндиума $SfH_3[CuBr_4] \cdot H_2O$ (I). Ранее показано, что смешанолигандные комплексы меди со спарфлоксацином и 1,10-фенантролином обладают противораковой активностью [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали спарфлоксацин (Sigma, содержание основного вещества $\geq 98\%$), HBr (х.ч.) и $CuBr_2$ (х.ч.).

Синтез I. В 4 мл 6 М HBr растворяли 0.30 г спарфлоксацина, затем постепенно при нагревании к полученному раствору добавляли $CuBr_2$. Молярное отношение $SfH : CuBr_2$ составляло 1 : 5. Темно-фиолетовые кристаллы соединения выделялись при медленном охлаждении или испарении раствора. Выход соединения по спарфлоксацину составлял 60–70%.

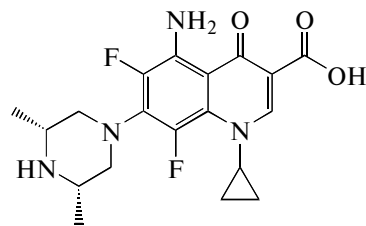


Рис. 1. Строение спарфлоксацина.

Таблица 1. Экспериментальные данные и параметры уточнения структуры I

T , К	298
Пр. гр.	$Pbca$
Z	8
$2\theta_{\max}$, град	42
a, b, c , Å	14.533(4), 12.557(4), 29.370(9)
V , Å ³	2360(3)
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³	1.972
μ , мм ⁻¹	6.852
Всего измерено отражений	24488
Независимых отражений	2818
Число отражений с $F > 4\sigma(F)$	1968
Интервалы h, k, l	$-14 \leq h \leq 14$, $-12 \leq k \leq 12$, $-29 \leq l \leq 29$
Число уточняемых параметров	314
$R1 [F_o > 4\sigma(F_o)]$	0.0424
$wR2$	0.0989
$GOOF$	1.037
$(\Delta\rho)_{\max}, (\Delta\rho)_{\min}$, e/Å ³	0.90, -0.60

РСА. Структура определена с кристалла размерами $0.16 \times 0.28 \times 0.47$ мм. Интенсивности отражений измерены с помощью рентгеновского монокристалльного дифрактометра SMART APEX II с CCD детектором (Bruker AXS), MoK_α -излуче-

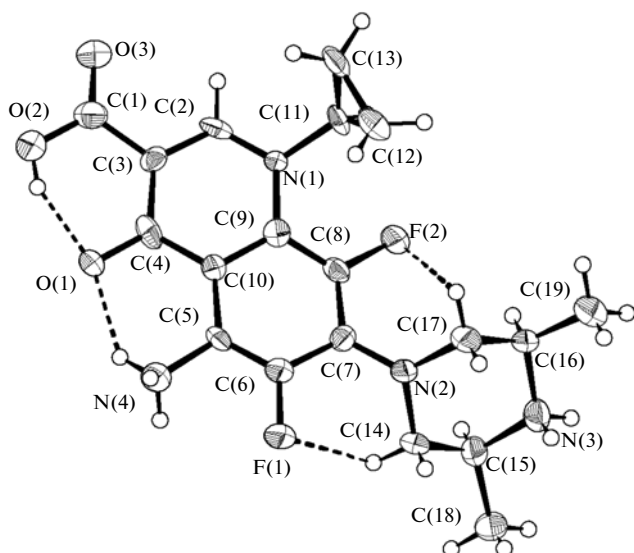


Рис. 2. Ион SfH_3^{2+} с нумерацией атомов. Внутримолекулярные водородные связи показаны штриховыми линиями. Эллипсоиды тепловых колебаний рассчитаны с доверительной вероятностью 50%.

ние. Экспериментальные поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [13] multi-scan методом. Модель структуры установлена прямыми методами (SHELXS) и уточнена в анизотропном приближении для неводородных атомов (SHELXTL) [14]. Положения всех атомов водорода определены из разностных синтезов электронной плотности и затем уточнены в связанном виде. В табл. 1 приведены параметры эксперимента и результаты уточнения структуры. Структура I депонирована в Кембриджском банке структурных данных (№ 963775; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кроме ионов SfH_3^{2+} и CuBr_4^{2-} в независимой части ячейки I присутствует молекула воды. Катион спарфлораксациндима имеет в своем составе три 6-членных цикла, два из которых, N1–C2–C3–C4–C10–C9 и C5–C6–C7–C8–C9–C10, практически плоские, а третий, N2–C14–C15–N3–C16–C17, имеет конформацию кресла (рис. 2).

Кроме них в SfH_3^{2+} содержится 3-членный цикл C11–C12–C13, связанный с атомом N1. Длины связей C–O, C–N, C–F и C–C и соответствующие валентные углы в пределах ошибок совпадают с найденными ранее для других соединений спарфлораксацина [15]. Анион CuBr_4^{2-} представляет собой искаженный тетраэдр (Cu–Br 2.361(2)–2.403(2) Å, углы Br₁CuBr₂ 97.15(6)°–136.95(6)°). Такие же вариации параметров получены нами ранее для комплекса $(\text{CfH}_3)[\text{CuBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (CfH – ципрофлораксин, C₁₇H₁₈FN₃O₃) [11].

Потенциометрическим методом определены pK_a для спарфлораксацина [4]. Значение 6.40 отнесено к диссоциации карбоксильной группы, а 8.90 – к диссоциации вторичного амина пиперазинового цикла (рис. 1). В синтезе I использовали концентрированную HBr, что дополнительно приводило к протонированию группы –NH₂. При такой кислотности раствора для других фторхинолонов установлено протонирование атома O1 кетонной группы [8–12, 15]. Отсутствие его протонирования для спарфлораксацина можно объяснить формированием O1 прочных внутримолекулярных водородных связей с участием атомов водорода группы –NH₃⁺ и атома H карбоксильной группы (рис. 2, табл. 2). Эта особенность протонирования SfH существенно отражается на характере водородных связей (ВС) в структуре I и приводит к образованию ранее неизвестных для фторхинолонов структурных мотивов. Так, атом O1 является двойным акцептором внутримолекулярных ВС, формируя два шестичленных кольца C1–C3–C4–O1...N1–O2 и C4–C10–C5–N4–

Таблица 2. Геометрические параметры водородных связей D–H...A (длины связей, Å; углы, град) в структуре I

D–H	D–H	H...A	D...A	Угол DHA	A	Преобразование для атома A
O2–H1	0.82	1.82	2.578(8)	153	O1	x, y, z
N3–H31	0.90	2.42	3.318(7)	172	Br2	$1 - x, 0.5 + y, 0.5 - z$
N3–H32	0.90	2.48	3.337(7)	160	Br1	x, y, z
N4–H41	0.89	1.88	2.74(1)	160	Ow	$0.5 + x, y, 0.5 - z$
N4–H42	0.89	1.93	2.628(9)	134	O1	x, y, z
N4–H43	0.89	2.38	3.236(7)	161	Br3	$1 - x, y - 0.5, 0.5 - z$
C14–H14A	0.97	2.32	2.800(9)	110	F1	x, y, z
C17–H17B	0.97	2.31	2.790(9)	110	F2	x, y, z
Ow–Hw1	0.90	2.56	3.437(8)	165	Br3	x, y, z
Ow–Hw2	0.90	2.99	3.533(6)	121	Br4	x, y, z

H42...O1 (структурные мотивы $S(6)$) [16]. Межмолекулярные ВС с участием молекулы воды (рис. 3) также образуют 6-членный цикл Cu–Br4...Hw2–Ow–Hw1...Br3 (R_2^1). Все атомы водорода молекулы воды и при атомах азота (кроме одного при N4) участвуют в межмолекулярных водородных связях. Два укороченных расстояния F1...H14A (2.32(1) Å) и F2...H17B (2.31(1) Å) можно рассматривать как слабые ВС, которые замыкают два подобных 6-членных цикла, соответствующих мотиву $S(6)$ (рис. 2). Протоны H14A и H17B, связанные с атомами C14 и C17 соответственно, имеют “кислотный характер” [16] по сравнению с другими C–H-протонами благодаря индуктивному эффекту ближайшего атома N2 и поэтому образуют ВС данного типа. Такие кольца характерны и для других фторхинолонов [8–12].

Мы впервые определили структуру соединения с двухзарядным катионом SfH_3^{2+} . Из всех десяти решенных структур монопротонированный спарфлоксацин SfH_2^+ содержится только в соединении $(SfH_2^+)[BF_4^-] \cdot 0.63H_2O$ [7]. В нем протон H^+ присоединен к атому O депротонированной карбоксильной группы, а не к атому N концевой группы $-NH_2$. Снижение основности последней группы можно отнести за счет сильных электроноакцепторных свойств близлежащего фторид-иона и ароматической системы спарфлоксацина.

Ионы спарфлоксациндиума распределены в кристалле I по парам, в которых они связаны центрами симметрии (рис. 4). В структуре имеет место супрамолекулярное π – π -взаимодействие с участием циклов N1–C2–C3–C4–C10–C9 (цикл Cg_1) и C5–C6–C7–C8–C9–C10 (Cg_2) типа “голова к хвосту”, характерное для других ионных соединений фторхинолонов [8–12]. Его вычисленные параметры [17] приведены в табл. 3. Следует отметить, что в подобном соединении ципрофлокса-

Таблица 3. Параметры π – π -взаимодействий в I

Cg_i-Cg_j	$d, \text{Å}$	$\alpha, \text{град}$	$\beta, \text{град}$	$Cg_i-p, \text{Å}$	$\Delta, \text{Å}$
Cg_1-Cg_1	3.704(5)	0	24.45	3.372(3)	1.533
Cg_1-Cg_2	3.802(5)	5.4(4)	27.60	3.428(3)	–
Cg_2-Cg_1	3.803(5)	5.4(4)	25.63	3.370(4)	–

цина, $(CfH_3)[CuBr_4] \cdot H_2O$, π – π -взаимодействие отсутствует [11], т.е. упаковка в кристаллах зависит от природы фторхинолона. Кроме того, в I, если судить по межатомным расстояниям и взаимному расположению атомов, структурообразующими межмолекулярными контактами, сопут-

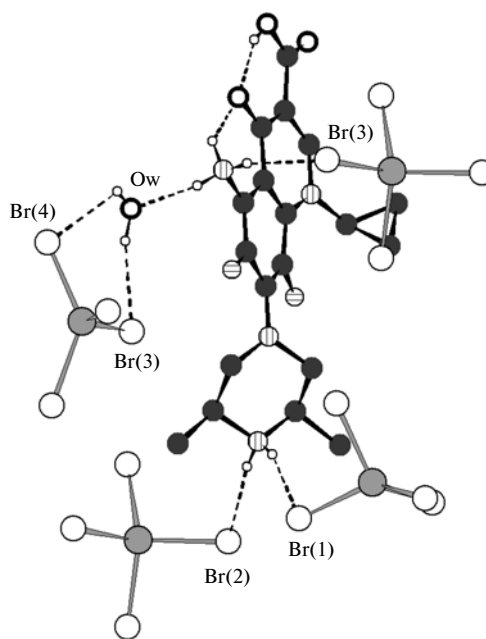
**Рис. 3.** Водородные связи в структуре I. Атомы N заштрихованы вертикально, F – горизонтально.

Рис. 4. Взаимное расположение двух ионов SfH_3^{2+} , связанных центром симметрии, в проекции на плоскость, параллельную плоским циклам. Черным цветом отмечены межзатомные связи и атомы С в расположенной выше молекуле. Атомы N заштрихованы, F – затемнены.

ствующими π – π -взаимодействием, также являются $\text{Cu–Br}\cdots\pi$ -контакты. Расстояния $\text{Br1}\cdots\text{центр } Cg_2$ и $\text{Br4}\cdots\text{центр } Cg_1$ соответственно равны 3.539(4) и 3.794(4) Å, значения соответствующих углов $\text{Cu–Br}\cdots\text{центр кольца}$ – 90.16(7)° и 89.05(7)°. Наличие такого взаимодействия можно объяснить относительно высокой поляризуемостью (“мягкостью”) атома брома. Известно, что даже для “жесткого” атома фтора $\text{C–F}\cdots\pi$ -контакты значимы при формировании структуры бициклических ароматических соединений [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shingnapurkar D., Butcher R., Afrasiabi Z. et al.* // Inorg. Chem. Commun. 2007. V. 10. P. 459.
2. *Mitscher L.A.* // Chem. Rev. 2005. V. 105. № 2. P. 559.
3. *Stein G.E., Havlichek D.H.* // Pharmacotherapy. 1997. V. 17. № 6. P. 1139.
4. *Llinàs A., Burley J.C., Prior T.J. et al.* // Cryst. Growth Des. 2008. V. 8. № 1. P. 114.
5. *Efthimiadou E.K., Karaliota A., Psomas G.* // J. Inorg. Biochem. 2010. V. 104. P. 455.
6. *Vieira L.M.M., Almeida M.V., Lourenço M.C.S. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44. P. 4107.
7. *Головнев Н.Н., Петров А.И., Дорохова Н.В. и др.* // Журн. Сиб. фед. ун-та. 2010. Т. 3. № 1. С. 58.
8. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // Журн. структур. химии. 2013. Т. 54. № 3. С. 539.
9. *Головнев Н.Н., Молокеев М.С., Головнева И.И., Глушченко Г.А.* // Журн. структур. химии. 2013. Т. 54. № 2. С. 325.
10. *Головнев Н.Н., Наумов Н.Г., Головнева И.И., Дорохова Н.В.* // Журн. структур. химии. 2011. Т. 52. № 5. С. 1011.
11. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // Журн. структур. химии. 2011. Т. 52. № 4. С. 829.
12. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // Журн. структур. химии. 2011. Т. 52. № 5. С. 940.
13. *Sheldrick G.M.* SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
14. *Sheldrick G.M.* SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
15. Cambridge Structural Database. Version 5.33. Cambridge (UK): Univ. of Cambridge, 2011.
16. *Стид Дж.В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч. 1–2. М.: ИКЦ Академкнига, 2007. 895 с.
17. PLATON – A Multipurpose Crystallographic Tool. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands (2008).
18. *Багрянская И.Ю., Гришина М.А., Сафина Л.Ю. и др.* // Журн. структур. химии. 2008. Т.49. № 5. С. 933.