

УДК 541.49:548.73

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДВУХ ИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
СПАРФЛОКСАЦИНАА.Д. Васильев^{1,2}, Н.Н. Головнёв¹¹Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

²Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, Красноярск, Россия

Статья поступила 29 мая 2014 г.

Определена структура двух новых ионных соединений спарфлоксацина ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$, SfH): $SfH_3[ZnCl_4] \cdot 1,5H_2O$ (I) и $SfH_3[CdBr_4] \cdot H_2O$ (II). Кристаллографические данные: I — $a = 14,505(3)$, $b = 12,615(3)$, $c = 29,118(7)$ Å, $V = 5254(4)$ Å³, пр. гр. $Pbca$, $Z = 8$; II — $a = 13,2822(5)$, $b = 10,2564(4)$, $c = 21,3250(8)$ Å, $\beta = 100,7248(4)^\circ$, $V = 2854,3(3)$ Å³, пр. гр. $P2_1/n$, $Z = 4$. Структуры соединений стабилизированы внутри- и межмолекулярными водородными связями, а структура I также π — π -взаимодействием между ионами SfH_3^{2+} .

DOI: 10.15372/JSC20150512

Ключевые слова: кристаллическая структура, катион спарфлоксациниума, тетрагалогенид-анионы цинка и кадмия, водородные связи, π — π -взаимодействие.

Спарфлоксацин ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$, SfH) — один из важнейших синтетических антибиотиков группы фторхинолонов, характеризующийся высокой антибактериальной активностью, что благоприятствует его возрастающему применению в клинической практике [1, 2]. Взаимные превращения полиморфных модификаций SfH [3] делают актуальным поиск новых ингредиентов лекарственных средств, в частности на основе металлсодержащих соединений спарфлоксацина, которые, кроме того, могут обладать противораковой и антимикробной активностью [4—6]. Данные по синтезу и изучению структуры соединений спарфлоксацина будут полезны при установлении взаимосвязи между их строением и лекарственным эффектом и при обращении с субстанцией.

Ранее синтезированы соединения катиона спарфлоксациниума с тетрагалогенидными анионами двухзарядных ионов металлов (Cu, Co, Zn, Cd, Hg), определены их кристаллографические параметры, изучена термическая устойчивость и ИК спектры [7]. В настоящей работе определена структура двух ионных соединений спарфлоксацина — гидратов тетрахлоридоцинка(II) спарфлоксациниума $SfH_3[ZnCl_4] \cdot 1,5H_2O$ и тетрабромидокадмиата(II) спарфлоксациниума $SfH_3[CdBr_4] \cdot H_2O$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали спарфлоксацин (Sigma-Aldrich, CAS No. 110871-86-8, содержание основного вещества $\geq 98\%$), HBr, HCl, $CdBr_2$ и $ZnCl_2$ (все ХЧ).

Синтез $SfH_3[ZnCl_4] \cdot 1,5H_2O$ (I). В 4 мл 8 М HCl растворяли 0,30 г спарфлоксацина, затем постепенно при нагревании к полученному раствору добавляли водный раствор $ZnCl_2$. С целью

увеличения выхода соединения создавали молярное отношение $\text{SfH}:\text{ZnCl}_2 = 1:5$. Желтые кристаллы выделялись при медленном охлаждении или испарении раствора. Выход соединения по спарфлораксацину 60—70 %.

Синтез $\text{SfH}_3[\text{CdBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II). В 5 мл 6 М HBr растворяли 0,30 г спарфлораксацина, затем постепенно при нагревании к полученному раствору добавляли твердый CdBr_2 . Молярное отношение $\text{SfH}:\text{CdBr}_2 = 1:3$. Желтые кристаллы выделялись при испарении раствора. Выход по спарфлораксацину 50—60 %.

РСА. Для структурного исследования отобраны кристаллы **I** и **II** размерами $0,28 \times 0,23 \times 0,18$ мм и $0,366 \times 0,324 \times 0,227$ мм соответственно. Интенсивности отражений измерены с помощью рентгеновского монокристалльного дифрактометра SMART APEX II с CCD-детектором (Bruker AXS), MoK_α -излучение при 298 К. Экспериментальные поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [8] методом мультисканирования. Модель структуры установлена прямыми методами и уточнена с помощью комплекса SHELXTL [9]. Из разностных синтезов электронной плотности определены положения атомов водорода в катионе спарфлораксациниума, которые затем были идеализированы и уточнялись в связанной с основными атомами форме.

В табл. 1 приведены параметры эксперимента и результаты уточнения структур соединений.

Структуры **I** и **II** депонированы в Кембриджском банке структурных данных и имеют номера 1005412 и 1005411 соответственно. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

В независимой части ячейки кристалла **I** содержатся по одному иону $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^{2+}$, ZnCl_4^{2-} и две молекулы кристаллизационной воды, одна из которых разупорядочена по двум позициям и, по совокупности, имеет коэффициент заполнения $\text{sof} = 0,5$. Шестичленные циклы $\text{C}2-\text{C}3-\text{C}4-\text{C}10-\text{C}9-\text{N}1$ и $\text{C}5-\text{C}6-\text{C}7-\text{C}8-\text{C}9-\text{C}10$ (рис. 1) имеют плоское строение

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические характеристики и параметры эксперимента

Кристаллографические данные		
Химическая формула	$(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3)[\text{ZnCl}_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$	$(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3)[\text{CdBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$
Пространственная группа; Z	$Pbca$; 8	$P2_1/n$; 4
$a, b, c, \text{Å}$	14,305(3), 12,615(3), 29,118(7)	13,2822(5), 10,2564(4), 21,3250(8)
β , град.	90,00	100,7248(4)
$V, \text{Å}^3$	5254,4(2)	2854,3(2)
d , г/см ³	1,589	1,865
μ , мм ⁻¹	1,39	6,395
Параметры сбора данных		
Всего измерено / независ. отражений	39907 / 5376	26453 / 7207
Число отражений с $F > 4\sigma_F$	2919	5341
$2\theta_{\text{max}}$, град.	52,84	57
h, k, l	-17→17, -15→15, -36→36	-17→17, -13→13, -28→28
Результаты уточнения		
Число уточняемых параметров	325	316
$R1 [F_0 > 4\sigma(F_0)]$	0,0649	0,0309
$wR2$	0,1808	0,0618
GOOF	1,035	1,029
$\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^3$	0,74 / -0,70	1,00 / -0,79
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0,00	0,10

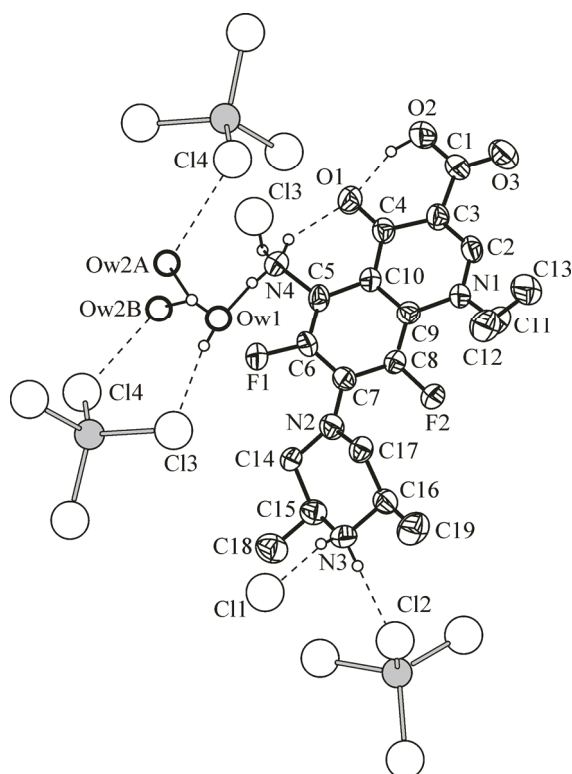


Рис. 1. Водородные связи в структуре I. Водородные связи показаны штриховыми линиями. Эллипсоиды тепловых колебаний рассчитаны с доверительной вероятностью 50 %

с максимальным выходом атомов из плоскости цикла $0,052(4)$ Å (C9), они развернуты относительно друг друга на $6,2^\circ$. Атомы O1, O2, O3 и C1 также приближены к первой из этих плоскостей с максимальным отклонением $0,07(1)$ Å (O2).

Структуры I и $\text{SfH}_3[\text{CuBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [10] мало отличаются, несмотря на меньшее искажение тетраэдра ZnCl_4 по сравнению с CuBr_4 и наличие дополнительной (разупорядоченной) молекулы воды в I. В них одинаковые симметрия и расположение ионов в кристалле, близкие параметры элементарной ячейки. Главное отличие состоит в том, что в $\text{SfH}_3[\text{CuBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ молекула воды Ow1 соединяется водородными связями с двумя атомами галогена (Br) [10], а в I — с одним (Cl) и дополнительной молекулой воды Ow2 (см. рис. 1, табл. 2). Из-за разупорядоченности последней положение ее атомов водорода опре-

делить не удалось, однако расстояния $\text{Ow2A} \cdots \text{Cl}$ и $\text{Ow2B} \cdots \text{Cl}$ ($3,20$ и $2,98$ Å) позволяют утверждать, что и четвертый атом хлора задействован в водородных связях, хотя и не с молекулой Ow1, как в случае CuBr_4 [10].

Ионы спарфлорсациниума в I расположены парами, в которых они связаны центром симметрии и π - π -взаимодействием плоских циклов N1—C2—C3—C4—C10—C9 (C_g1) и C5—C6—C7—C8—C9—C10 (C_g2) типа "голова к хвосту" (табл. 3), характерным для других ионных соединений фторхинолонов [10—17].

Независимая часть ячейки II содержит по одному иону SfH_3^{2+} , CdBr_4^{2-} и молекулу воды. В анионе CdBr_4^{2-} значения углов Br—Cd—Br изменяются в интервале от $101,85(1)$ до $116,23(2)^\circ$,

Т а б л и ц а 2

Геометрические параметры водородных связей D—H...A
(длины связей d , Å; углы, град.) в структуре I

D—H	$d(\text{D—H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D...A})$	$\angle \text{DHA}$	A	Преобразование для A
O2—H2	0,95(1)	1,66(3)	2,552(6)	154(6)	O1	x, y, z
N3—H31	0,90	2,24	3,138(5)	177	Cl2	$[1-x, y+1/2, 1/2-z]$
N3—H32	0,90	2,34	3,200(5)	160	Cl1	x, y, z
N4—H41	0,89	2,35	3,206(5)	161	Cl3	$[1-x, y-1/2, 1/2-z]$
N4—H42	0,89	1,88	2,731(5)	158	Ow1	$[x+1/2, y, 1/2-z]$
N4—H43	0,89	1,90	2,630(6)	137	O1	x, y, z
Ow1—Hw11	0,95(1)	1,75(4)	2,66(4)	159(6)	Ow2B	$[1-x, 1-y, 1-z]$
Ow1—Hw11	0,95(1)	2,15(5)	3,08(5)	167(6)	Ow2A	x, y, z
Ow1—Hw11	0,95(1)	2,24(5)	3,18(5)	171(6)	Ow2A	$[1-x, 1-y, 1-z]$
Ow1—Hw12	0,95(1)	2,32(2)	3,267(2)	177(5)	Cl3	x, y, z
C14—H14A	0,97	2,31	2,826(6)	113	F1	x, y, z
C17—H17B	0,97	2,26	2,744(6)	110	F2	x, y, z

Т а б л и ц а 3

Параметры π — π -взаимодействий в структуре I

$Cg_i—Cg_j$	$d, \text{Å}$	$\alpha, \text{град.}$	$\beta, \text{град.}$	$Cg_i-p, \text{Å}$	$\Delta, \text{Å}$
$Cg_1—Cg_1$	3,610(3)	0	20,3	3,385(2)	1,253
$Cg_1—Cg_2$	3,884(3)	6,2(2)	30,4	3,449(2)	—
$Cg_2—Cg_1$	3,884(3)	6,2(2)	27,4	3,350(2)	—

Т а б л и ц а 4

Геометрические характеристики водородных связей D—H...A
(длины связей $d, \text{Å}$; углы, град.) в структуре II

D—H	$d(D—H)$	$d(H...A)$	$\angle DNA$	$d(D...A)$	A	Преобразование для атома A
O2—H1	0,94(1)	1,69(1)	173(4)	2,626(3)	Ow	$-x, 1-y, -z$
N3—H3	0,90	2,52	170	3,409(2)	Br1	$1,5-x, y-0,5, 0,5-z$
N3—H4	0,90	2,02	135	2,729(3)	O1	$0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$
N3—H4	0,90	2,07	140	2,823(3)	O3	$0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$
N4—H5	0,89	2,50	165	3,370(2)	Br1	$x, y-1, z$
N4—H6	0,89	2,48	152	3,294(2)	Br2	$1-x, 1-y, -z$
N4—H7	0,89	1,79	143	2,556(3)	O1	x, y, z
N4—H7	0,89	2,99	115	3,455(2)	Br1	$1-x, 1-y, -z$
Ow—Hw1	0,95(1)	2,45(2)	157(3)	3,348(3)	Br2	x, y, z
Ow—Hw2	0,95(1)	2,50(2)	154(4)	3,383(3)	Br3	x, y, z
C17—H17	0,97	2,32	107	2,756(3)	F2	x, y, z
C14—H14	0,97	2,32	112	2,844(3)	F1	x, y, z

что согласуется с данными РСА [18]. Пять атомов водорода при атомах азота и водород гидроксидной группы участвуют в семи водородных связях, одна из которых (N4—H...O1) является внутримолекулярной (рис. 2, табл. 4). Оба атома водорода молекулы воды связаны с атомами Br, а атом кислорода (Ow) является акцептором связи O2—H...O. В отличие от I и $SfH_3[CuBr_4] \cdot H_2O$ [10], в II ион SfH_3^{2+} содержит группу O3—C1—O2H, развернутую на 180° вокруг связи C1—C3. В результате этого исчезает одна из внутримолекулярных водородных связей типа O—H...O, но остаются три межмолекулярные H-связи с ионами $CdBr_4^{2-}$, хотя одна из них теперь образована донором N4. Донор N3 с помощью двух водородных связей соединяет каждый исходный ион SfH_3^{2+} с таким же другим с образованием 6-членного цикла (R_1^2), а также создает связь N3—H...Br1 (см. рис. 2 и 3). Второй ион SfH_3^{2+} связан с исходным двумя межмолекулярными связями N3—H...O с участием атомов O1 и O3 исходного иона. Три из четырех атомов Br участвуют

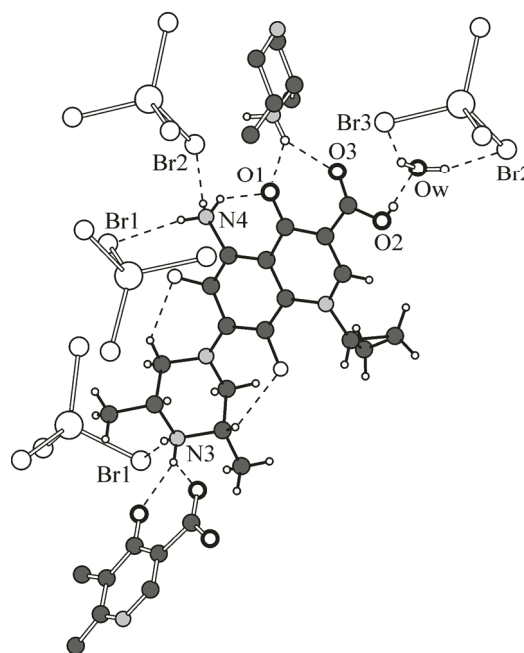


Рис. 2. Водородные связи в структуре II.
Атомы N заштрихованы, C зачернены

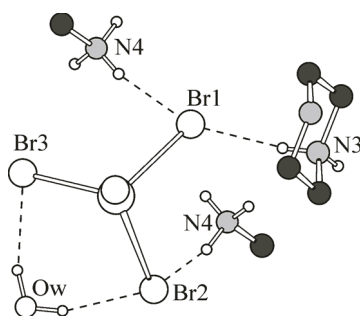


Рис. 3. Участие атомов брома в водородных связях

в водородных связях (см. рис. 3). Два из них (Br2, Br3) вместе с молекулой воды образуют супрамолекулярный мотив $R_2^1(6)$.

Можно отметить общее в структуре ионных соединений **I**, **II** и $\text{SfH}_3[\text{CuBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [10]. Они состоят из ионов SfH_3^{2+} , MX_4^{2-} ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Cd}, \text{Cu}$; $\text{X} = \text{Cl}$ или Br) и молекул воды, объединенных водородными связями в каркасные структуры. Соответствующие длины связей $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{F}$ и $\text{C}-\text{C}$ и валентные углы совпадают между собой и с полученными ранее для спарфлоксацина [18], его тригидрата [3] и $\text{SfH}_2[\text{BF}_4] \cdot 0,63\text{H}_2\text{O}$ [4]. В катионе $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^{2+}$ два 6-членных цикла $\text{N1}-\text{C2}-\text{C3}-\text{C4}-\text{C10}-\text{C9}$ и $\text{C5}-\text{C6}-\text{C7}-\text{C8}-\text{C9}-\text{C10}$ практически плоские, а третий $\text{N2}-\text{C14}-\text{C15}-\text{N3}-\text{C16}-\text{C17}$ имеет конформацию *кресло* (см. рис. 1). В сильноокислой среде второй протон присоединяется к атому N4 молекулы SfH, а не к атому O1 карбонильной группы, как в случае других фторхинолонов [11–17]. Такое поведение можно объяснить более основным характером атома азота N4 и образованием атомом O1 прочной водородной связи с атомом водорода $-\text{NH}_3^+$, а также с атомом H карбоксильной группы в **I** (см. рис. 1, табл. 2) или группы $>\text{NH}_2^+$ пиперазинильного кольца в **II** (см. рис. 2 и табл. 4). Таким образом, атом O1 является двойным акцептором водородных связей и формирует два 6-членных цикла. В **I** две внутримолекулярные водородные связи $\text{O2}-\text{H} \cdots \text{O1}$ и $\text{N4}-\text{H}-\text{O1}$ образуют циклы, соответствующие супрамолекулярному мотиву $S(6)$ [19], в **II** внутримолекулярная водородная связь $\text{N4}-\text{H} \cdots \text{O1}$ также образует $S(6)$, а межмолекулярная $\text{N3}-\text{H} \cdots \text{O1}$ — $R_2^1(6)$. В катионе SfH_3^{2+} рассматриваемых соединений есть слабые внутримолекулярные водородные связи $\text{C}-\text{F} \cdots \text{H}$ (см. табл. 2 и 4, [10]). В отличие от **I** и $\text{SfH}_3[\text{CuBr}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [10], в **II** нет $\pi-\pi$ -взаимодействия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение НИР Сибирскому федеральному университету в 2014 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsner L.A. // Chem. Rev. – 2005. – **105**, N 2. – P. 559 – 585.
2. Stein G.E., Havlicek D.H. // Pharmacotherapy. – 1997. – **17**, N 6. – P. 1139 – 1143.
3. Llinas A., Burley J.C., Prior T.J. et al. // Cryst. Growth Des. – 2008. – **8**, N 1. – P. 114 – 118.
4. Shingnapurkar D., Butcher R., Afrasiabi Z. et al. // Inorg. Chem. Commun. – 2007. – **10**. – P. 459 – 462.
5. Efthimiadou E.K., Karaliota A., Psomas G. // J. Inorg. Biochem. – 2010. – **104**. – P. 455 – 466.
6. Vieira L.M.M., Almeida M.V., Lourenco M.C.S. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – **44**. – P. 4107 – 4111.
7. Головнев Н.Н., Бахтина А.А., Коротченко Н.М. и др. // Журн. Сиб. фед. ун-та. – 2012. – **5**, № 1. – С. 86 – 94.
8. Sheldrick G.M. SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
9. Sheldrick G.M. SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
10. Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. неорганической химии. – 2014. – **59**, № 4. – С. 477 – 480.
11. Головнев Н.Н., Петров А.И., Дорохова Н.В. и др. // Журн. Сиб. фед. ун-та. – 2010. – **3**, № 1. – С. 58 – 63.
12. Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. структур. химии. – 2013. – **54**, № 3. – С. 553 – 539.
13. Головнев Н.Н., Молокеев М.С., Головнева И.И., Глуценко Г.А. // Журн. структур. химии. – 2013. – **54**, № 2. – С. 317 – 322.
14. Головнев Н.Н., Наумов Н.Г., Головнева И.И., Дорохова Н.В. // Журн. структур. химии. – 2011. – **52**, № 5. – С. 1029 – 1033.
15. Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. структур. химии. – 2011. – **52**, № 4. – С. 829 – 832.
16. Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. структур. химии. – 2011. – **52**, № 5. – С. 958 – 962.
17. Golovnev N.N., Vasiliev A.D., Kirik S.D. // J. Molec. Struct. – 2012. – **1021**. – P. 112 – 117.
18. Cambridge Structural Database. Version 5.34. Cambridge (UK): Univ. of Cambridge, 2012.
19. Miyamoto T., Matsumoto J.-I., Chiba K. et al. // J. Med. Chem. – 1990. – **33**. – P. 1645 – 1656.
20. Стив Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. Ч. 1-2. – М.: ИКЦ Академкнига, 2007.