

КООРДИНАЦИОННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

УДК 541.49:548.73

СТРУКТУРА ДВУХ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРХИНОЛОНОВЫХ
АНТИБИОТИКОВ С МИНЕРАЛЬНЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2016 г. Н. Н. Головнев**, А. Д. Васильев*, **

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

**Сибирский федеральный университет, Красноярск

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

Поступила в редакцию 23.05.2015 г.

Синтезированы и охарактеризованы методом РСА новые соединения спарфлоксацина ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$, SfH) и левофлоксацина ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$, LevoH) с минеральными кислотами: бромид спарфлоксациниума (SfH · HBr, I) и диперхлорат левофлоксациндиума (LevoH · 2HClO₄, II). Кристаллографические данные: I – $a = 7.7151(7)$, $b = 26.109(3)$, $c = 10.008(1)$ Å, $\beta = 103.556(1)^\circ$, $V = 1959.7(3)$ Å³, пр. гр. $P2_1/n$, $Z = 4$; II – $a = 9.727(6)$, $b = 20.440(12)$, $c = 12.286(7)$ Å, $\beta = 104.327(8)^\circ$, $V = 2367(2)$ Å³, пр. гр. $P2_1$, $Z = 4$. Структуры соединений стабилизированы внутри- и межмолекулярными водородными связями, а также π – π -взаимодействием между ионами SfH⁺ или LevoH₃²⁺.

DOI: 10.7868/S0044457X16110076

Фторхинолоны селективно ингибируют фермент микробной клетки – ДНК-гиразу, ответственную за нормальный биосинтез и репликацию ДНК бактерий. Это важнейший класс синтетических антибиотиков [1]. Одним из его представителей являются спарфлоксацин ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$, SfH) [2, 3] и левофлоксацин, или S-офлоксацин ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$, LevoH) [1, 4]. Их применение в медицине осложняется малой растворимостью в воде, гигроскопичностью, образованием полиморфных и гидратных форм [5–7]. Ионные соединения фторхинолонов лучше растворимы и окристаллизованы [8–12] и могут быть подходящими ингредиентами новых лекарственных средств. В рамках систематического изучения их молекулярной и супрамолекулярной структуры синтезированы и охарактеризованы методом РСА два новых соединения: бромид спарфлоксациниума SfH · HBr (I) и диперхлорат левофлоксациндиума LevoH · 2HClO₄ (II).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали спарфлоксацин $C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$ (Sigma, содержание основного вещества $\geq 98\%$), полугидрат левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ (Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd, Китай), HBr (х. ч.) и HClO₄ (х. ч.) без дополнительной очистки.

Синтез. Для получения I к суспензии 0.20 г SfH в 5 мл воды добавляли по каплям 2М HBr до pH 2–3. Для получения II к 0.20 г LevoH добавля-

ли 3 мл 10 М HClO₄. Образовавшиеся желтые кристаллические осадки отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Монокристаллы I и II выделялись при медленном испарении воды из полученных фильтратов при комнатной температуре.

РСА. Для определения структуры были отобраны кристаллы I и II размерами 0.18 × 0.14 × 0.07 мм и 0.43 × 0.38 × 0.21 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 [13] multi-scan методом. Модель структуры установлена прямыми методами и уточнена в анизотропном приближении для неводородных атомов с помощью комплекса SHELXTL [14]. Структуры I и II депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номерами 1047052 и 1047051 соответственно. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

В соединениях I и II положения всех атомов водорода были определены из разностных синтезов электронной плотности и далее уточнялись в связанном виде с фиксированными расстояниями. Параметры эксперимента и результаты уточнения структур даны в табл. 1.

Таблица 1. Экспериментальные данные и параметры уточнения структуры I и II

Формула	C ₁₉ H ₂₃ BrF ₂ N ₄ O ₃ (I)	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₈ (II)
Пр. гр., <i>Z</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> , 4	<i>P</i> 2 ₁ , 4
2θ _{max} , град	50	50
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; β, град	7.7151(7), 26.109(3), 10.008(1); 103.556(1)	9.727(6), 20.440(12), 12.286(7); 104.327(8)
<i>V</i> , Å ³	1959.7(3)	2367(2)
ρ, г/см ³	1.604	1.578
μ, мм ⁻¹	2.146	0.351
Всего измерено отражений	14261	17505
Независимых отражений	3448	8263
Число отражений с <i>F</i> > 4σ _{<i>F</i>}	2046	5387
Пределы по <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9; -31 ≤ <i>k</i> ≤ 30; -11 ≤ <i>l</i> ≤ 11	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11; -24 ≤ <i>k</i> ≤ 24; -14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Уточняемых параметров	257	654
<i>R</i> 1 [<i>F</i> _o > 4σ(<i>F</i> _o)]	0.055	0.063
<i>wR</i> 2	0.113	0.163
<i>GOOF</i>	1.02	1.04
Параметр Флэка	—	-0.09(6)
Δρ _{max} /Δρ _{min} , е/Å ³	0.79/-0.50	0.50/-0.36
(Δ/σ) _{max}	0.0	0.01

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В независимой части кристаллической ячейки I содержится по одному иону SfH₂⁺ и Br⁻. Два 6-членных цикла N1–C2–C3–C4–C10–C9 и C5–C6–C7–C8–C9–C10 в катионе SfH₂⁺ практически плоские, а третий, N2–C14–C15–N3–C16–C17, имеет конформацию “кресло” (рис. 1). С атомом N4 связаны два атома водорода, расположенные в

плоскости первых двух циклов. В SfH₂⁺ имеется еще 3-членный цикл C11–C12–C13, связанный с атомом N1. Межатомные расстояния и валентные углы в I совпадают с полученными для спарфлоксацина [7, 15] и его соединений [2, 16].

В независимой части кристаллической ячейки соединения II содержатся два катиона LevoH₃²⁺ (A и B) и четыре аниона ClO₄⁻. Длины связей и ва-

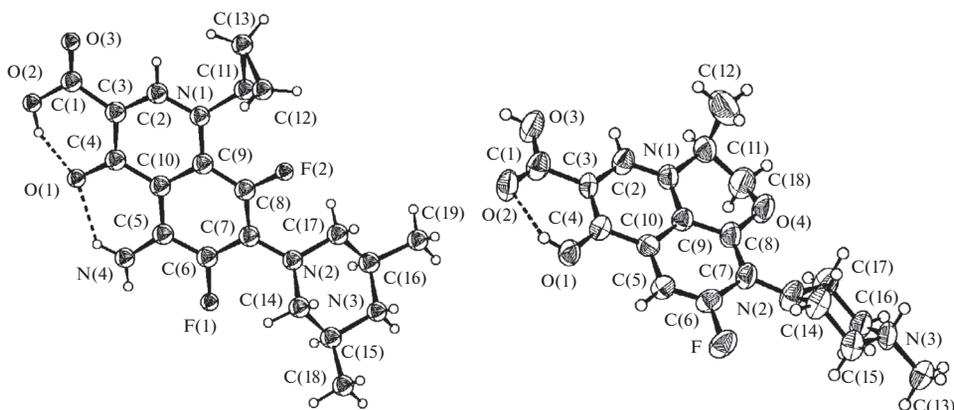


Рис. 1. Катионы SfH₂⁺ в I (слева) и LevoH₃²⁺ в II (справа) с нумерацией атомов. Эллипсоиды тепловых колебаний рассчитаны с доверительной 50%-ной вероятностью. Здесь и далее водородные связи показаны пунктирными линиями.

лентные углы в LevoH_3^{2+} (рис. 1) совпадают с литературными данными для левофлоксацина [15] и его соединений [12]. Атомы кислорода в ионах ClO_4^- сильно разупорядочены, особенно в случае C14, поэтому углы OClO при атоме C11 имеют значения от $107.9(5)^\circ$ до $110.3(5)^\circ$, а длины связей Cl-O составляют $1.411\text{--}1.448(7)\text{ \AA}$, для атома C14 эти интервалы равны $97.6^\circ\text{--}118.1(13)^\circ$ и $1.306\text{--}1.452(13)\text{ \AA}$ соответственно. Два независимых катиона LevoH_3^{2+} имеют обычное строение [12]: два 6-членных цикла $\text{N1-C2-C3-C4-C10-C9}$ и $\text{C5-C6-C7-C8-C9-C10}$ практически плоские, а третий, $\text{N2-C14-C15-N3-C16-C17}$, имеет конформацию “кресло”. Четвертый цикл, $\text{C8-C9-N1-C11-C18-O4}$, в катионе А имеет конформацию типа “конверт” с выходом атома C18 на 0.667 \AA из плоскости, в которой лежат остальные атомы цикла (максимальное отклонение $0.010(5)\text{ \AA}$, N1), а в В – “полукресло” с выходом атомов C11 (0.28 \AA) и C18 (0.44 \AA) по разные стороны от плоскости, в которой практически без отклонений лежат остальные атомы цикла (рис. 2). Только четвертые циклы не подчиняются инверсионной связи ионов LevoH_3^{2+} , что и определяет нецентросимметричность структуры.

В структурах I и II (рис. 3, 4) имеются как внутри-, так и межмолекулярные водородные связи (ВС). Наличие в SfH_2^+ , по сравнению с LevoH_3^{2+} , дополнительной группы NH_2 , а также различие в природе анионов и степени протонирования фторхинолонов по-разному отражается на ВС в I и II. В ионе SfH_2^+ атом O1 является двойным акцептором внутримолекулярных ВС $\text{O2-N1}\dots\text{O1}$ и $\text{N4-N5}\dots\text{O1}$, а Br^- связан тремя ВС $\text{N-H}\dots\text{Br}$ с тремя катионами SfH_2^+ (табл. 2) с образованием бесконечной трехмерной структуры. Наряду с характерной для дипротонированных фторхинолонов внутримолекулярной ВС $\text{O1-H}\dots\text{O2}$ [17, 18] в структуре II есть четыре межмолекулярные ВС типа $\text{N3-H}\dots\text{O}$ и $\text{O3-H}\dots\text{O}$. При этом каждый катион LevoH_3^{2+} соединен этими связями с двумя ионами ClO_4^- (рис. 4). В обеих структурах образуются ВС $\text{C14-H}\dots\text{F}$, характерные для фторхинолонов [17].

В структуре I катионы SfH_2^+ расположены парами антипараллельно через центр инверсии и связаны $\pi\text{--}\pi$ -взаимодействием типа “голова–хвосту” [19] (табл. 3). В II катионы А и В также объединены в пары $\pi\text{--}\pi$ -взаимодействием типа “голова–к-хвосту”, при этом структурные единицы, состоящие из двух катионов LevoH_3^{2+} и четырех анионов ClO_4^- , связаны только силами Ван-дер-Ваальса. Геометрические параметры $\pi\text{--}\pi$ -

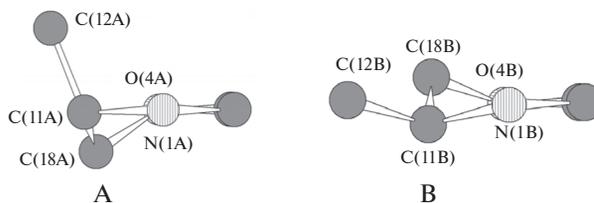


Рис. 2. Форма циклов $\text{C8-C9-N1-C11-C18-O4}$ в двух независимых ионах LevoH_3^{2+} в структуре II.

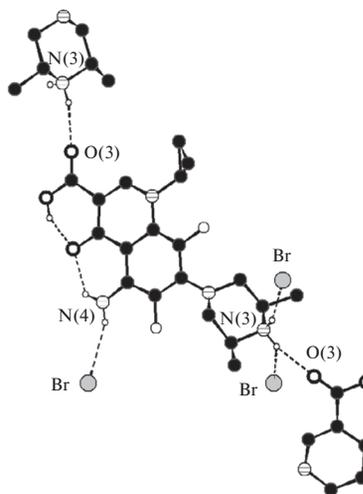


Рис. 3. Водородные связи в структуре I. Атомы азота заштрихованы горизонтально, атомы брома изображены серыми кружками.

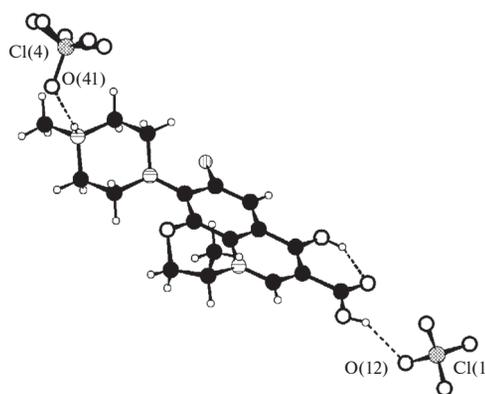


Рис. 4. Водородные связи в структуре II. Атомы азота заштрихованы горизонтально.

взаимодействий в I и II близки к найденным в других ионных соединениях фторхинолонов [8–11, 17].

Таблица 2. Геометрические параметры водородных связей D–H...A (*d*, Å; углы, град) в структурах I и II

D–H	D–H	H...A	∠DNA	D...A	A	Преобразования для атома A
Соединение I						
O2–H1	0.95	1.61	154	2.498(5)	O1	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N3–H2	0.98	2.43	160	3.371(4)	Br	<i>x</i> – 0.5, 0.5 – <i>y</i> , <i>z</i> – 0.5
N3–H3	0.98	2.26	132	3.006(5)	O3	0.5 – <i>x</i> , 0.5 + <i>y</i> , 1.5 – <i>z</i>
N3–H3	0.98	2.66	126	3.342(4)	Br	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N4–H4	0.98	2.60	157	3.518(4)	Br	<i>x</i> – 0.5, 0.5 – <i>y</i> , <i>z</i> + 0.5
N4–H5	0.98	1.94	128	2.654(5)	O1	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
C14–H12	0.97	2.38	115	2.932(4)	F1	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
Соединение II						
O1A–H1A	0.95	1.77	143	2.597(8)	O2A	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
O3A–H3A	0.95	1.86	146	2.702(9)	O12	<i>x</i> – 1, <i>y</i> , <i>z</i> – 1
N3A–HN3A	0.98	1.99	150	2.876(12)	O41	<i>x</i> + 1, <i>y</i> , <i>z</i>
O1B–H1B	0.95	1.77	142	2.586(9)	O2B	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
O3B–H3B	0.95	1.74	163	2.665(10)	O21	<i>x</i> + 1, <i>y</i> , <i>z</i>
N3B–HN3B	0.98	1.83	171	2.807(12)	O31	– <i>x</i> , <i>y</i> – 0.5, – <i>z</i>
C14A–H14A	0.97	2.31	116	2.877(12)	FA	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
C14B–H14B	0.97	2.33	115	2.878(11)	FB	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>

Таблица 3. Параметры π–π-взаимодействий между циклами: N1–C2–C3–C4–C10–C9 в I; между N1–C2–C3–C4–C10–C9 и C5–C6–C7–C8–C9–C10 в II

Соединение	<i>Cg_i–Cg_j</i>	<i>d</i> , Å	α, град	β, град	<i>Cg_i–P</i> , Å	Δ, Å
I	<i>Cg₁–Cg₁</i>	3.664(3)	0	10.31	3.604(2)	0.656
II	<i>Cg_{1A}–Cg_{2B}</i>	3.779(5)	4.2(4)	22.80	3.396(3)	–
	<i>Cg_{2A}–Cg_{1B}</i>	3.861(5)	5.1(4)	23.67	3.429(3)	–
	<i>Cg_{1B}–Cg_{2A}</i>	3.861(5)	5.1(4)	27.34	3.370(4)	–
	<i>Cg_{2B}–Cg_{1A}</i>	3.780(5)	4.2(4)	26.02	3.484(3)	–

Работа выполнена в Сибирском федеральном университете в рамках госзадания Минобрнауки России на 2014–2016 гг. (тема № ГХ-3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mitsher L.A. // Chem. Rev. 2005. V. 105. № 2. P. 559.
- Shingnapurkar D., Butcher R., Afrasiabi Z. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2007. V. 10. P. 459.
- Stein G.E., Havlichek D.H. // Pharmacotherapy. 1997. V. 17. № 6. P. 1139.
- Падейская Е.Н. Профилактика, диагностика, фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний. М.: Биоинформ, 2002. С. 64–73.
- Zhang C.-L., Wang Y.J. // Chem. Eng. Data. 2008. V. 53. № 6. P. 1295.
- Hewitt M., Cronin M.T.D., Enoch S.J. et al. // J. Chem. Inf. Model. 2009. V. 49. № 11. P. 2572.
- Llinas A., Burley J.C., Prior T.J. et al. // Cryst. Growth Des. 2008. V. 8. № 1. P. 114.
- Vasiliev A.D., Golovnev N.N. // J. Struct. Chem. 2013. V. 54. № 3. P. 607.
- Golovnev N.N., Golovneva I.I., Molokeev M.S., Glushchenko G.A. // J. Struct. Chem. 2013. V. 54. № 2. P. 377.
- Golovnev N.N., Kirik S.D., Vasiliev A.D. // J. Mol. Struct. 2012. V. 1021. P. 112.
- Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. неорганической химии. 2012. Т. 57. № 2. С. 293 [Vasil'ev A.D., Golovnev N.N. // Russ. J. Inorg. Chem. 2012. V. 57. № 2. P. 248].
- Vasiliev A.D., Golovnev N.N. // J. Struct. Chem. 2010. T. 51. № 1. P. 183.
- Sheldrick G.M. SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
- Sheldrick G.M. SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
- Cambridge Structural Database. Version 5.35. Cambridge (UK): Univ. of Cambridge, 2013.
- Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. неорганической химии. 2014. Т. 59. № 4. С. 477 [Vasil'ev A.D., Golovnev N.N. // Russ. J. Inorg. Chem. 2014. V. 59. № 4. P. 322].
- Prasanna M.D., Row T.N.G. // J. Mol. Struct. 2001. V. 559. P. 255.
- Vasiliev A.D., Golovnev N.N., Molokeev M.S., Churilov T.D. // J. Struct. Chem. 2005. V. 46. № 2. P. 363.
- Студ Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. Ч. 1–2. М.: ИКЦ Академкнига, 2007. 895 с.