

УДК 541.49:548.737

## КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДИГИДРАТА ТЕТРАБРОМИДОКАДМИАТА ЛЕВОФЛОКСАЦИНДИУМА $C_{18}H_{22}FN_3O_4^{2+} \cdot [CdBr_4]^{2-} \cdot 2H_2O$

© 2011 А.Д. Васильев<sup>1,2</sup>, Н.Н. Головнев<sup>2\*</sup><sup>1</sup>Учреждение Российской академии наук Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, Красноярск<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск

Статья поступила 12 ноября 2010 г.

Синтезировано новое соединение  $C_{18}H_{22}FN_3O_4^{2+} \cdot [CdBr_4]^{2-} \cdot 2H_2O$ ,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  — левофлоксацин (LevoH) и определена его кристаллическая и молекулярная структура. Кристаллографические данные дигидрата тетрабромидокадмиата левофлоксациндиума  $C_{18}H_{26}CdBr_4FN_3O_6$ :  $a = 8,3815(8)$ ,  $b = 27,318(3)$ ,  $c = 12,066(1)$  Å,  $\beta = 107,105(1)^\circ$ ,  $V = 2640,5(4)$  Å<sup>3</sup>, пр. гр.  $P2_1$ ,  $Z = 4$ . Водородные связи образуют разветвленную трехмерную сеть, связывая  $LevoH_3^{2+}$ ,  $CdBr_4^{2-}$  и молекулы воды. Структура также стабилизирована  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействием ароматических колец  $LevoH_3^{2+}$ .

**Ключевые слова:** левофлоксацин, анион тетрабромидокадмиата, кристаллическая структура, водородные связи,  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействие.

Фторхинолоны (FхН) нашли широкое применение в медицинской практике. Лидером этого

класса является левофлоксацин (S-офлоксацин, LevoH,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ) [ 1 ]: (-)-(S)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота (рис. 1). Он активен в отношении энтерококков, синегнойной палочки, хламидий, микоплазм, стафилококков, возбудителя газовой гангрены [ 2 ].

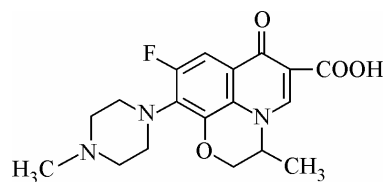
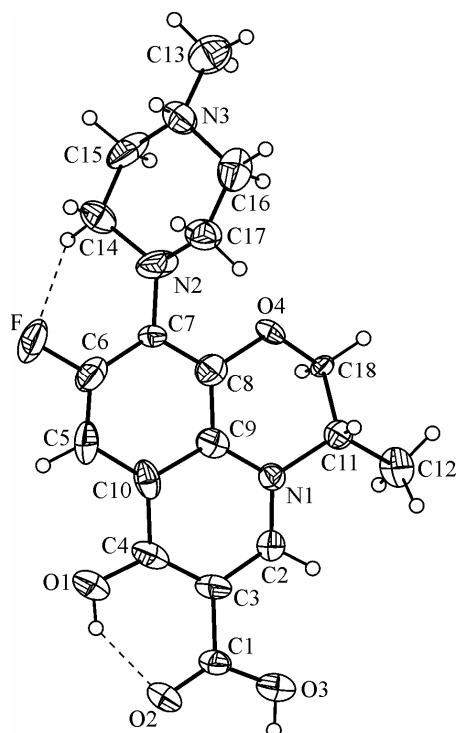


Схема 1. Графическая формула левофлоксацина

Синтез и определение структуры новых металлсодержащих соединений LevoH может способствовать раз-

*Рис. 1.* Одна из молекул левофлоксацина с нумерацией атомов. Внутримолекулярные водородные связи обозначены штриховой линией

\* E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

работке новых лекарственных форм и способов очистки субстанции, а также лучшему пониманию ее воздействия на организм. Структуры ионных соединений, содержащих катион  $LevoH_3^{2+}$ , не известны [ 3 ]. С целью систематического исследования упаковки кристаллической решетки, структурных мотивов и особенностей супрамолекулярной архитектуры синтезировано новое соединение  $C_{18}H_{22}FN_3O_4^{2+} \cdot [CdBr_4]^{2-} \cdot 2H_2O$  ( $C_{18}H_{26}CdBr_4FN_3O_6$ , дигидрат тетрабромидокадмиата(II) левофлоксациндиума,  $LevoH_3^{2+} \cdot [CdBr_4]^{2-} \cdot 2H_2O$ ), определена его кристаллическая и молекулярная структура.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полугидрат левофлоксацина,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$  (производитель — "Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co, Ltd", Китай) использовали без дополнительной очистки.

**Синтез  $C_{18}H_{22}FN_3O_4^{2+} \cdot [CdBr_4]^{2-} \cdot 2H_2O$  (А).** 0,20 г  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$  растворяли в 3 мл 6М HBr (ХЧ), затем постепенно к полученному раствору добавляли CdO (ХЧ) до достижения мольного соотношения CdO:LevoH = 2:1. Кристаллы соединения выделялись при испарении полученного раствора.

Для РСА был отобран бесцветный кристалл размерами 0,35×0,32×0,27 мм. Интенсивности отражений измерены с помощью рентгеновского монокристалльного дифрактометра SMART APEX II с CCD-детектором (Bruker AXS),  $MoK_{\alpha}$ -излучение. Экспериментальные поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [ 4 ] multi-scan методом. Модель структуры установлена прямыми методами SHELXS и уточнена с помощью комплекса SHELXL [ 5 ].

Т а б л и ц а 1

Экспериментальные данные и параметры уточнения структуры А

Формула	$C_{18}H_{26}Br_4CdFN_3O_6$
Температура, К	298
Пространственная группа	$P2_1$
Z	4
$2\theta_{max}$ , град.	51,5
$a, b, c, \text{Å}$	8,3815(8), 27,318(3), 12,066(1)
$\beta$ , град.	107,105(1)
$V, \text{Å}^3$	2640,5(4)
$d, \text{г/см}^3$	2,092
$\mu, \text{мм}^{-1}$	6,924
Измер. / независ. отражений	20695 / 9945
Число отражений с $F > 4\sigma_F$	6168
Пределы по $h, k, l$	$-10 \leq h \leq 10; -33 \leq k \leq 33; -14 \leq l \leq 14$
Результаты уточнения	
Весовое уточнение по $F^2$	$w = [\sigma^2 + (0,0140P)^2]^{-1}$ , где $P = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$
Число уточняемых параметров	591
$R1 [F_0 > 4\sigma(F_0)]$	0,0444
$wR2$	0,0655
Параметр Флэка	0,031(13)
Параметр экстинкции	0,00073(7)
GOOF	1,000
$(\Delta\rho)_{max} / (\Delta\rho)_{min}, e/\text{Å}^3$	0,608 / -0,565
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0,008

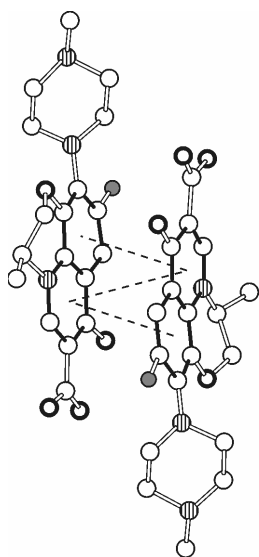


Рис. 2. Супрамолекулярное объединение молекул левофлоксацина в кристалле А. Черные кружки — атомы фтора, серые — азота, жирные — кислорода. Сплошными линиями выделены взаимодействующие циклы, прерывистыми обозначены  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействия

В ячейке содержится 8 молекул кристаллизационной воды. Из разностных синтезов электронной плотности определены положения атомов водорода в ионах левофлоксацина, которые затем были идеализированы и уточнялись в связанной с основными атомами форме. В табл. 1 приведены параметры эксперимента и результаты уточнения структуры.

CIF-файл, содержащий полную информацию по исследованной структуре, был депонирован в CCDC под номером 795547, откуда может быть свободно получен по запросу на следующем интернет-сайте: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важной особенностью строения кристалла является его нецентросимметричность, что в первую очередь определяется конформацией цикла O4—C8—C9—N1—C11—C18 молекул левофлоксацина. Если, в соответствии с автоматическим выбором, задать группу симметрии  $P2_1/n$ , то модель структуры уточняется до приемлемого значения  $R$ -фактора (0,052), и указанный цикл становится практически плоским (с двойной связью C11—C18). Однако параметры весовой схемы, а особенно тепловое поведение некоторых атомов С, потребовали поиска более подходящей модели. В результате, выбор группы  $P2_1$  оказался правильным и привел к окончательному результату с установлением абсолютной структуры без наличия двойникования. При этом в независимой части ячейки содержатся 2 иона левофлоксацина, 2 аниона  $\text{CdBr}_4^{2-}$  и 4 молекулы воды. Циклы O4—C8—C9—N1—C11—C18 независимых катионов не являются плоскими и, в отличие от остальных атомов структуры, не переводятся друг в друга инверсией.

Молекула левофлоксацина (см. рис. 1) состоит из четырех шестичленных колец, 2 из которых (C2—C3—C4—C10—C9—N1, цикл 1, и C5—C6—C7—C8—C9—C10, цикл 2) составляют одну плоскость с отклонениями в сотые доли ангстрема, в которую укладываются и атомы O4, F, N2, O1, C1, O2 и O3 с отклонением в молекуле I до 0,26(1) Å и в молекуле II до 0,41(1) Å (в обоих случаях атом O2).

Циклы с атомами N2 и N3 в обеих молекулах имеют конформацию *кресло*, а циклы с O4 и N1 — *полукресло* с выходом атомов C11 и C18 по разные стороны от плоскости, проходящей через 4 остальных атома (среднее отклонение 0,005(6) Å в молекуле I и 0,012(6) Å в II). В обеих

### Т а б л и ц а 2

Геометрические характеристики водородных связей D—H...A (длины связей  $d$ , Å; углы, град.) в структуре  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{CdBr}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

D—H	$d(\text{D—H})$	$d(\text{H...A})$	$\angle\text{DHA}$	$d(\text{D...A})$	A	Преобразование для атома A
O1(I)—H1(I)	0,82	1,88	142	2,58(1)	O2(I)	
O3(I)—H2(I)	0,82	1,76	160	2,54(1)	Ow2	
N3(I)—H3(I)	0,91	2,03	163	2,91(1)	Ow1	$-x, y+0,5, 1-z$
O1(II)—H1(II)	0,82	1,83	149	2,57(1)	O2(II)	
O3(II)—H2(II)	0,82	1,75	170	2,56(2)	Ow4	$1-x, y+0,5, 1-z$
N3(II)—H3(II)	0,91	2,05	168	2,94(1)	Ow3	$x, y, z-1$
C14(I)—H14(I)	0,97	2,48	98	2,78(1)	F1	
C14(II)—H13(II)	0,97	2,54	96	2,80(2)	F2	

Т а б л и ц а 3

Параметры  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействия ионов  $(LevoH_3)^{2+}$  в кристалле А

$Cg_i—Cg_j$	$d, \text{Å}$	$\alpha, \text{град.}$	$\beta, \text{град.}$	$Cg_{i\_p}, \text{Å}$	$Cg_{j\_p}, \text{Å}$
$Cg_{1(i)}—Cg_{1(ii)}$	3,986(6)	5,83	23,45	3,718	3,659
$Cg_{1(ii)}—Cg_{1(i)}$	3,988(6)	5,83	21,24	3,659	3,717
$Cg_{1(i)}—Cg_{2(ii)}$	3,943(6)	5,05	17,47	3,706	3,761
$Cg_{2(ii)}—Cg_{1(i)}$	3,943(6)	5,05	19,96	3,761	3,706
$Cg_{1(ii)}—Cg_{2(i)}$	3,986(6)	6,05	15,78	3,655	3,749
$Cg_{2(i)}—Cg_{1(ii)}$	3,986(6)	6,05	20,31	3,750	3,655

Примечание.  $d$  — расстояние между центроидами циклов;  $\alpha$  — угол между плоскостями циклов;  $\beta$  — угол между вектором, соединяющим центры циклов, и нормалью к плоскости первого цикла;  $Cg_{i\_p}$  — длина перпендикуляра от цикла  $Cg_i$  к плоскости цикла  $Cg_j$ ;  $Cg_{j\_p}$  — длина перпендикуляра от цикла  $Cg_j$  к плоскости цикла  $Cg_i$ .

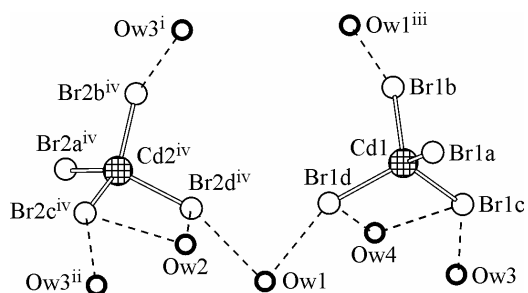
молекулах имеется внутримолекулярная водородная связь  $O1—H\dots O2$ , а также связь атома фтора с одним из атомов водорода при C14 (табл. 2).

КБСД [3] не имеет структурных данных соединений, содержащих протонированные катионы  $LevoH_2^+$  или  $LevoH_3^{2+}$ , поэтому для сравнения нами выбрано соединение его рацемата R,S-офлоксацина (OfloH):  $OfloH_2^+ ClO_4^- \cdot H_2O$  (соединение Б, Refcode: SOYBEN). Длины связей C—N, C—F, C—C и C—O4, а также соответствующие валентные углы в этих веществах совпадают. Различие в строении обусловлено изменением архитектуры водородных связей при переходе от  $FxH_2^{2+}$  (Б) к  $FxH_3^{2+}$  (А). В первом ионе образуется внутримолекулярная водородная связь  $O3—H3\dots O1$ , а во втором вместо нее —  $O1—H1\dots O2$ . Протонирование  $O1$  увеличивает длину связи C4—O1 (с 1,278 Å в Б до 1,288 Å в А), также незначительно отличаются соответствующие расстояния C1—O2 и C1—O3 в карбоксильной группе.

В кристалле молекулы левофлюксацина расположены своими плоскостями параллельно направлению [101], с разбиением на пары из молекул I и II, связанных псевдоинверсией. Параллельное расположение молекул в парах типа "голова—хвост" (см. рис. 2) закреплено супрамолекулярным  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействием ароматических шестичленных колец 1 и 2. Его вычисленные геометрические параметры [6] приведены в табл. 3. Межплоскостные расстояния между плоскопараллельными ароматическими фрагментами изменяются в пределах 3,66—3,76 Å, что совпадает с приведенными для некоторых других соединений фторхинолонов [7]. Ослабление  $\pi$ — $\pi$ -связывания в данном случае, по-видимому, энергетически компенсируется наличием сразу трех таких взаимодействий.

В структуре имеют место 4 межмолекулярные водородные связи с участием гидроксидных и амидных групп левофлюксацина и молекул воды Ow (см. табл. 2). Короткие расстояния между атомами брома и кислорода воды (от 3,212 до 3,632 Å) также предполагают наличие водородных связей, характеристики которых не приводятся в связи с неопределенным положением атомов водорода в молекулах воды, а их возможное распределение изображено на рис. 3. Водородные связи образуют 2 внутримолекулярных мотива (synthon) S(6) и 2 межмолекулярных  $R_2^2(6)$  [8]. В совокупности водородные связи распределены в структуре в виде трехмерной сети со сложной геометрией и связывают воедино катионы левофлюксацина, анионы  $CdBr_4^{2-}$  и молекулы воды.

Рис. 3. Распределение возможных водородных связей вокруг анионов в структуре А: (i)  $x, y, z-1$ ; (ii)  $x-1, y, z-1$ ; (iii)  $x+1, y, z$ ; (iv)  $-x, y-0,5, -z$



Работа выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг." (государственные контракты № 02.740.11.0269 и № 02.740.11.0629) и гранта Президента РФ (НШ 4645.2010.2).

*СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ*

1. *Mitsher L.A.* // Chem. Rev. – 2005. – **105**, N 2. – P. 559 – 585.
2. *Drevensek P., Kosmrlj J., Giester G. et al.* // J. Inorg. Biochem. – 2006. – **100**, N 11. – P. 1755 – 1763.
3. *Cambridge Structural Database. Version 5.30.* – University of Cambridge, UK, 2009.
4. *Sheldrick G.M.* SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
5. *Sheldrick G.M.* SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
6. *PLATON-A Multipurpose Crystallographic Tool.* – Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.
7. *Prasanna M.D., Row T.N.G.* // J. Molec. Struct. – 2001. – **559**. – P. 255 – 261.
8. *Стюд Дж.В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч. 1, 2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.