

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.737

СТРОЕНИЕ $(C_{17}H_{22}FN_3O_3)[MCl_4] \cdot H_2O$ ($M = Cd, Hg$)© 2011 Н.Н. Головнев^{1*}, Н.Г. Наумов², И.И. Головнева¹, Н.В. Дорохова¹¹Сибирский федеральный университет, Красноярск²Учреждение Российской академии наук Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Статья поступила 10 февраля 2010 г.

С доработки — 9 марта 2011 г.

Синтезированы два изоструктурных соединения $(C_{17}H_{22}FN_3O_3)[MCl_4] \cdot H_2O$ ($M = Cd, Hg$), $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ — 1-этил-N-метил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота (PefH, пefлоксацин) и определена их кристаллическая структура. В кристаллах содержатся ионы $PefH_3^{2+}$ и MCl_4^{2-} . Соседние ионы $[MCl_4]^{2-}$ связаны между собой двумя мостиковыми молекулами воды за счет четырех водородных связей $Cl \cdots (H-O-H)_2 \cdots Cl$ с образованием супрамолекулярного мотива $R_2^4(8)$. Проанализирована супрамолекулярная архитектура кристаллов.

Ключевые слова: пefлоксацин, кадмий, ртуть(II), хлориды, кристаллическая структура, водородные связи, π — π -взаимодействие.

Фторхинолоны — самая успешная группа синтетических антибиотиков [1], а их соединения с металлами могут иметь специфические антибактериальные свойства. Наиболее изучены комплексы фторхинолонов [2], в которых они выступают в качестве как бидентатных лигандов с координацией к катионам металлов через атомы кислорода карбоксильной и карбонильной групп, так и тридентатных лигандов с дополнительной координацией через атом азота шестичленного пиперазинового цикла с образованием мостиковой структуры. Сильные ковалентные связи между атомами переходных металлов и донорными атомами фторхинолонов определяют общий характер взаимодействий и упаковки в структурах. В то же время для понимания лекарственного эффекта фторхинолонов *in vivo* интересны ионные комплексы со слабыми невалентными взаимодействиями, которые мало изучены [2]. Изучение внутри- и межмолекулярных взаимодействий позволяет лучше понять воздействие фторхинолонов на организм. Образование внутримолекулярных водородных связей за счет маскировки гидрофильных групп способствует переходу фторхинолонов через липофильные биологические мембраны [3], межмолекулярные водородные связи и стэкинг-взаимодействие приводят к возникновению канальной структуры, в каналы которой внедряются неорганические и органические частицы. Образующие молекулярные ансамбли с внедренными гидрофильными ионами могут предшествовать лекарственному действию фторхинолонов [4]. Кристаллизационная вода обуславливает дополнительное разнообразие в топологии сетки водородных связей в соединениях фторхинолонов.

Одним из важнейших фторхинолонов является пefлоксацин (PefH, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ — 1-этил-N-метил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота) [5]. С целью систематического изучения супрамолекулярного строения ионных соединений фторхинолонов были синтезированы новые изоструктурные вещества $(C_{17}H_{22}FN_3O_3)[CdCl_4] \cdot$

* E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru, chem_inorganic@lan.krasu.ru

$\cdot\text{H}_2\text{O}$ (тетрахлорокадмиат пefлоксациниума) и $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{HgCl}_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (тетрахлоромеркурат(II) пefлоксациниума) и определена их кристаллическая структура.

Экспериментальная часть. PefH в виде белого порошка выделен при хранении или нагревании на воздухе аммиачного раствора дигидрата метансульфоната пefлоксацина $\text{PefH}\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (фирма "Накода Кемикалз Лимитед", Индия), при этом pH меняется от 11 до 8. Его отфильтровывали, несколько раз промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе до постоянной массы.

Синтез $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{MCl}_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Cd}, \text{Hg}$). 0,30 г пefлоксацина растворяли в 3 мл 10 М хлороводородной кислоты, затем постепенно к полученному раствору добавляли хлориды металлов до достижения мольного соотношения $\text{MCl}_2:\text{PefH} = 2:1$. При испарении раствора выделяли светло-желтые кристаллы соединений.

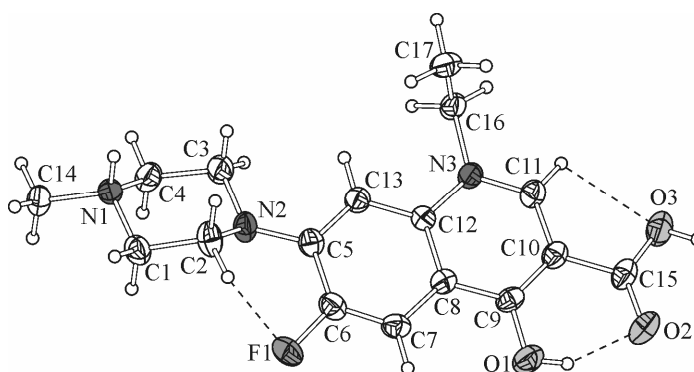
Кристаллографические и рентгендифракционные данные для определения кристаллических структур получены по стандартной методике при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker-Nonius X8 Apex, оснащенный двухкоординатным CCD-детектором (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор). Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [6], которая использует многократные измерения одних и тех же отражений при разных ориентациях кристалла. Модель структуры найдена прямыми методами и уточнена в анизотропном приближении тепловых колебаний неводородных атомов с помощью комплекса программ SHELXTL [7]. Атомы H были локализованы из разностных синтезов электронной плотности. Атомы водорода, связанные с атомами углерода, уточнялись с привязкой к соответствующим атомам; координаты остальных уточнялись свободно. Изотропные тепловые параметры всех атомов H составляли 1,2 от величины $U_{\text{эвб}}$ связанного атома. Кристаллографические характеристики и детали рентгеноструктурных экспериментов приведены в табл. 1. CIF-файлы, содержащие полную информацию по исследованным структурам, бы-

Т а б л и ц а 1

Кристаллографические данные для соединений 1 и 2

Соединение	1	2
Брутто-формула	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{CdCl}_4\text{FN}_3\text{O}_4$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{FHgN}_3\text{O}_4$
M , г/моль	607,59	695,78
Размеры кристалла, мм	0,20×0,20×0,15	0,20×0,20×0,15
Сингония	Моноклиная	Моноклиная
Пр. гр.	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a, b, c , Å	15,3920(18), 11,9033(13), 13,2594(14)	15,4239(5), 11,8714(4), 13,2360(4)
β , град.	107,908(3)	108,008(1)
V , Å ³	2311,6(4)	2304,8(1)
Z	4	4
ρ_x , г/см ³	1,746	2,005
μ , см ⁻¹	1,444	7,178
Интервалы индексов отражений	$-22 \leq h \leq 25, -16 \leq k \leq 19, -14 \leq l \leq 22$	$-23 \leq h \leq 13, -17 \leq k \leq 16, -17 \leq l \leq 20$
$T_{\text{max}} / T_{\text{min}}$	0,8126 / 0,7611	0,4123 / 0,3278
Число измер. / независ. отражений, R_{int}	28443 / 11149, 0,0187	23920 / 8380, 0,0239
Число уточняемых параметров	283	281
$R (I > 2\sigma(I))$	$R1 = 0,0258, wR2 = 0,0604$	$R1 = 0,0254, wR2 = 0,0490$
R (все данные)	$R1 = 0,0399, wR2 = 0,0654$	$R1 = 0,0422, wR2 = 0,0528$

Рис. 1. Строение катионов PefH_3^{2+} в соединении **1** и **2**. Внутримолекулярная водородная связь показана штриховыми линиями. Тепловые колебания атомов представлены эллипсоидами (50%-й вероятности)



ли депонированы в CCDC под номерами 724068 и 724069, откуда могут быть свободно получены по запросу на следующем интернет-сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Результаты и их обсуждение. Синтезированные соединения оказались изоструктурными, поэтому детали их строения обсуждаются вместе. Молекулярная структура катиона $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}$ для $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{CdCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (соединение **1**) и $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{HgCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (соединение **2**) приведена на рис. 1. Длины связей C—O, C—N, C—F и C—C и соответствующие валентные углы в **1** и **2** совпали с найденными ранее для других соединений пепфлоксацина $(\text{PefH}_2^+)_2[\text{PtCl}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{PefH}_2^+)\text{CH}_3\text{SO}_3^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{PefH}_2^+)\text{CH}_3\text{SO}_3^- \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})\text{Pef} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [2], $(\text{PefH}_3^{2+})[\text{CuCl}_4]$ [8].

В кристаллах $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{MCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ содержатся ионы PefH_3^{2+} и $[\text{CdCl}_4]^{2-}$ или $[\text{HgCl}_4]^{2-}$, а также молекулы кристаллизационной воды. Анионы являются слабо искаженными тетраэдрами ($d(\text{Cd—Cl}) = 2,4462(5) - 2,4995(4) \text{ \AA}$, $d(\text{Hg—Cl}) = 2,449(5) - 2,551(6) \text{ \AA}$). Углы Cl—Cd—Cl находятся в диапазоне $102,152(12) - 116,781(14)^\circ$, а Cl—Hg—Cl — $100,80(2) - 117,83(2)^\circ$, наибольшее значение соответствует углу между атомами C11 и C13, участвующими в образовании водородных связей. Ион PefH_3^{2+} включает плоский фрагмент из ароматических колец и пиперазиновое кольцо с конформацией *кресло* (см. рис. 1). Терминальный атом азота N1 протонирован. К атому O1 присоединен водород H1, который образует внутримолекулярную водородную связь с кислородом O2 карбоксильной группы. Параметры водородных связей даны в табл. 2.

Наличие водородных связей между ионом PefH_3^{2+} , комплексными анионами $[\text{CdCl}_4]^{2-}$ или $[\text{HgCl}_4]^{2-}$ и молекулами кристаллизационной воды приводит к образованию в структуре одномерных изогнутых цепочек из чередующихся катионов PefH_3^{2+} и ионов $[\text{MCl}_4]^{2-}$. Соседние $[\text{MCl}_4]^{2-}$ связаны между собой двумя мостиковыми молекулами воды за счет четырех водородных связей $\text{Cl} \cdots (\text{H—O—H})_2 \cdots \text{Cl}$ с образованием супрамолекулярного мотива $R_2^4(8)$. В КСБД [2] приведены структуры 6 ионных соединений фторхинолонов, содержащих тетрагалогенидный фрагмент $[\text{MCl}_4]^{2-}$ (M (Refcodes) = Cu (KAFDAX, RAVKAB), Zn (QIBBAE), Cd (QAXQAI),

Т а б л и ц а 2

Параметры водородных связей в структурах **1** и **2** (Å, град.)

Атомы (D—H...A)	$d(\text{D—H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D...A})$	$\angle \text{DHA}$	$d(\text{D—H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D...A})$	$\angle \text{DHA}$
	Структура 1				Структура 2			
N1—H1...C11	0,91	2,28	3,187(1)	177	0,91	2,28	3,186(2)	176
O1—H1...O2	0,82	1,88	2,597(2)	146	0,82	1,87	2,590(3)	146
O1W—H1W...C13	0,90(2)	2,40(3)	3,264(2)	163	0,89	2,43	3,226(4)	148
O1W—H1W...C13	0,85(3)	2,46(3)	3,251(2)	157	0,90	2,36	3,238(3)	164
O3—H3...C12	0,82	2,25	3,043(1)	164	0,82	2,24	3,038(2)	164

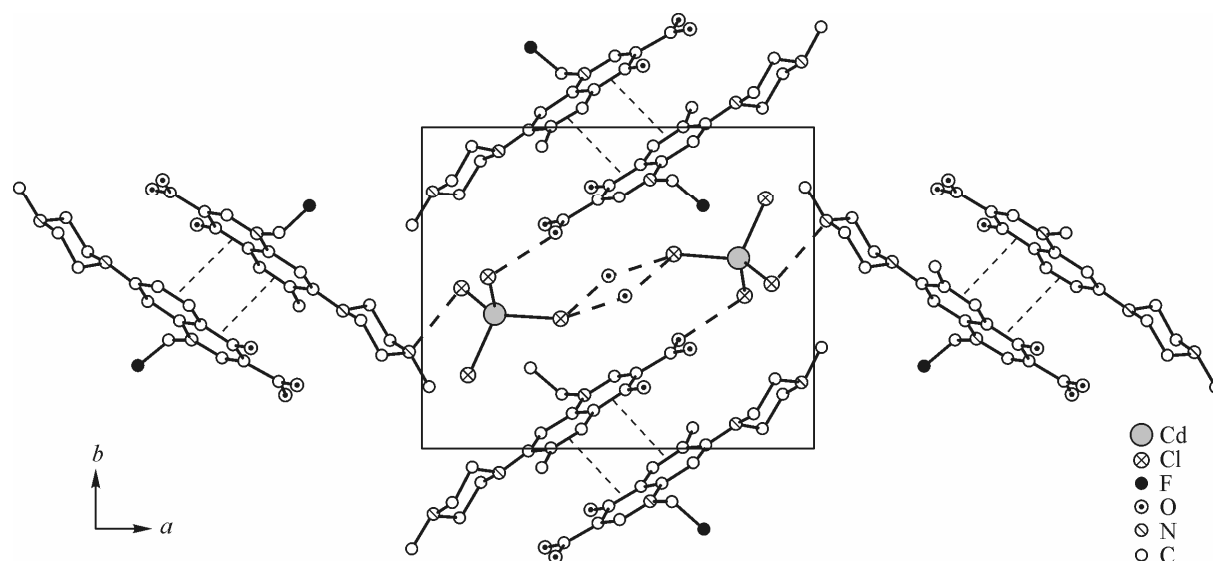


Рис. 2. Упаковка молекулярных ионов в кристаллической ячейке соединения 1. Атомы водорода не приведены (— — межмолекулярные водородные связи, - - - π — π -взаимодействия молекулярных ионов)

Pt (GALMOV), Pd (TICGAO)) и кристаллизационную воду. Найденный нами супрамолекулярный мотив, объединяющий тетраэдры $[MCl_4]^{2-}$, обнаружен во фторхинолоновых соединениях впервые. В кристаллах ионы пefлоксацина образуют пары (рис. 2), связанные π — π -взаимодействием между ароматическими кольцами PeH_3^{2+} по типу голова—хвост. Рассчитанные согласно [9] геометрические параметры этого взаимодействия приведены в табл. 3. Таким образом, одномерные цепочки связаны друг с другом π — π -взаимодействием, причем ионы пefлоксацина из π — π -пары оказываются соединены Н-связями с разными соседними цепочками. Образующиеся слои лежат практически параллельно плоскости (001). Дополнительно в структуре имеется водородная связь между атомом Cl2 иона $[CdCl_4]^{2-}$ (или $[HgCl_4]^{2-}$) и атомом кислорода O3 карбоксильной группы иона пefлоксацина соседней цепочки данного слоя.

При сопоставлении кристаллических структур, содержащих водородные связи, используют анализ набора графов [10, с. 501]. В данных структурах есть внутримолекулярные мотивы $S(6)$ (два) и $S(5)$, типичные для ионных соединений фторхинолонов. Мотив $R_2^4(8)$, соответствующий образованию восьмичленного цикла при межмолекулярном взаимодействии $C1 \cdots (H-O-$

Т а б л и ц а 3

Параметры π — π -взаимодействия катионов PeH_3^{2+} в кристаллах.

Взаимодействующие ионы связаны центром инверсии

Cg_i-Cg_j	$d(Cg-Cg), \text{Å}$	$\alpha, \text{град.}$	$\beta, \text{град.}$	$\gamma, \text{град.}$	Cg_{i_p}	Cg_{j_p}	Сдвиг, Å
Структура 1							
Cg_1-Cg_1	4,3635(8)	0	37,69	37,69	-3,4527(5)	-3,4527(5)	2,668
Cg_1-Cg_2	3,6871(8)	1,01	21,77	22,11	-3,4159(5)	-3,4240(5)	—
Структура 2							
Cg_1-Cg_1	4,3202(13)	0	36,93	36,93	3,4531(9)	3,4532(9)	2,596
Cg_1-Cg_2	3,6851(13)	1,05	21,70	21,90	-3,4190(9)	-3,4239(10)	—

Примечание. Cg_1 — плоскость кольца N3C11C10C9C8C12, Cg_2 — плоскость кольца C5C6C7C8C12C13.

$\text{H})_2 \cdots \text{Cl}$, обнаружен впервые. Ранее в подобном по составу соединении $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)[\text{CuCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ — ципрофлоксацин) [11] установлено образование 12-членного цикла $R_4^4(12)$, в котором при связывании двух анионов $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ атомы хлора соединены одной мостиковой молекулой воды за счет водородных связей. Такой мотив встречается и в других ионных соединениях фторхинолонов [12].

Таким образом, структуры **1** и **2**, стабилизированные сеткой водородных связей и π — π -взаимодействием, образуют каналы в кристаллической структуре, которые заполняют анионы $[\text{MCl}_4]^{2-}$ и молекулы кристаллизационной воды. Внедрение гидрофильных ионов в решетку есть следствие образования молекулами фторхинолонов протяженной канальной структуры. В полученных веществах образуется неизвестный ранее для ионных соединений фторхинолонов супрамолекулярный мотив $R_2^4(8)$.

Авторы благодарят к.х.н. Н.В. Куратьеву за получение структурных данных.

Работа выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы" (государственный контракт № 02.740.11.0269).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mitsher L.A.* // Chem. Rev. – 2005 – **105**, N 2. – P. 559 – 585.
2. *Cambridge Structural Database. Version 5.29.* – University of Cambridge, UK, 2008.
3. *Sun H.-X., Li Y., Pan Y.-J.* // Acta Crystallogr. E. – 2004. – **E60**. – P. o1694 – o1696.
4. *Prasanna M.D., Row T.N.G.* // J. Molec. Struct. – 2001. – **559**. – P. 255 – 261.
5. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* Фторхинолоны. – М.: Биоинформ, 1995.
6. *Sheldrick G.M.* SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. – Madison, Wisconsin, USA, 2004.
7. *Sheldrick G.M.* SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. – Madison, Wisconsin, USA, 2004.
8. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // Журн. структур. химии. – 2010. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
9. PLATON-A Multipurpose Crystallographic Tool. – Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.
10. *Стюд Дж.В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч.1-2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
11. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С. и др.* // Журн. структур. химии. – 2005. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
12. *Lou B., Bostrom D., Velaga P.S.* // Acta Crystallogr. – 2007. – **C63**. – P. 731 – 733.