

УДК 541.49:549.251:548.737

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОНОГИДРАТА
ТЕТРАБРОМИДОДИХЛОРИДОСТАННАТА(IV) ЭНРОФЛОКСАЦИНИЯ****Н.Н. Головнёв¹, М.С. Молокеев², И.И. Головнёва¹, Г.А. Глущенко²**¹Сибирский федеральный университет, Красноярск

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

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

Статья поступила 13 апреля 2012 г.

С доработки — 18 июня 2012 г.

Синтезировано новое соединение $\text{EnrH}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, EnrH_3^{2+} — катион энрофлоксациния ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}$) и определена его кристаллическая и молекулярная структура. Кристаллографические данные моногидрата тетрабромидодихлоридостанната(IV) энрофлоксациния: $a = 17,1262(19)$, $b = 10,3435(11)$, $c = 17,2582(19)$ Å, $\beta = 119,203(1)^\circ$, $V = 2640,5(4)$ Å³, пр. гр. $P2_1/c$, $Z = 4$. Водородные связи образуют разветвленную трехмерную сеть, связывая EnrH_3^{2+} , $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$ и молекулы воды. Структура также стабилизирована π — π -взаимодействием ароматических колец EnrH_3^{2+} .

Ключевые слова: кристаллическая структура, катион энрофлоксациния, анион тетрабромидодихлоридостанната(IV), водородные связи.

В организме человека олово является нормальной составной частью тела. Больше всего его в эмали зубов (до 93 мг/кг), в ногтях (до 12 мг/кг) и в костях (до 1,4 мг/кг). Олово входит в состав желудочного фермента гастриина, оказывает влияние на активность флавиновых ферментов, способно усиливать процессы роста. Его соединения используют в зубных пастах, при лечении желтухи, в качестве ингредиентов радиофармацевтических препаратов и противораковых средств [1, 2]. Установлена противораковая активность смешанолигандных хлориднобромидных комплексов Sn(IV) [3]. В последние три десятилетия проводятся интенсивные исследования структурных особенностей, реакционной способности и биологической активности оловоорганических соединений. Тем не менее мало изучены комплексы с биологически активными лигандами, в частности с представителями важного класса синтетических антибиотиков — фторхинолонами, для которых данные вообще отсутствуют. В последние несколько лет фторхинолоны вызывают повышенный интерес научного сообщества благодаря практическим и фундаментальным аспектам. Действительно, их введение — важный шаг в терапии [4].

Представителем этой самой успешной группы синтетических антибиотиков является энрофлоксацин ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ — 1-циклопропил-7-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторо-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота, EnrH). Он характеризуется широким спектром активности против большого ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая устойчивые к β -лактамам антибиотикам и сульфонидами. Используется для лечения инфекций мочевыводящего тракта, пиелонефритов, венерических заболеваний, простатита, кожных и тканевых инфекций [5]. Энрофлоксацин первым из фторхинолонов начали применять в ветеринарии для лечения мочевыводящего и дыхательного трактов, кожных инфекций. Он широко применяется при производстве мяса домашней птицы для борьбы с респираторными и кишечными инфекциями [6].

В настоящей работе синтезировано новое соединение тетрабромидодихлоридостаннат(IV) энрофлоксациния $\text{EnrH}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и определена его кристаллическая структура.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реагенты: энрофлоксацин (Fluka, содержание основного вещества $\geq 98\%$), HBr (ХЧ), $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ХЧ).

Синтез $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1). 0,2 г EnrH растворяли в 3 мл концентрированной HBr . В полученный желтый раствор добавляли 0,2 г $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Молярное соотношение $\text{EnrH}:\text{SnCl}_4 = 1:1$. Сначала образовался бледно-желтый резиноподобный осадок, который перешел при непродолжительном растирании стеклянной палочкой в мелкий бледно-желтый осадок, его отфильтровали, промыли ацетоном и оставили сушить на воздухе до постоянной массы. Светло-желтые монокристаллы соединения выделялись при испарении фильтрата.

РСА. Рентгенографический эксперимент проведен на монокристалльном дифрактометре с двухкоординатным детектором SMART APEXII с использованием монохроматизированного MoK_α -излучения, $\lambda = 0,7106 \text{ \AA}$. Данные получены при 100 К с целью увеличения интенсивностей высокоугловых рефлексов.

Основные кристаллографические характеристики и параметры эксперимента даны в табл. 1.

Учет поглощения рентгеновских лучей кристаллом введен из анализа интенсивностей эквивалентных рефлексов. После этого интенсивности эквивалентных рефлексов были усреднены и в дальнейшем использовались только независимые рефлекссы.

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические характеристики 1 и параметры эксперимента

Химическая формула	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$
M_r	864,66
Пространственная группа, Z	$P2_1/c$, 4
$a, b, c, \text{ \AA}$; β , град.	17,1262(19), 10,3435(11), 17,2582(19); 119,203(1)
$V, \text{ \AA}^3$	2668,6(5)
$d_x, \text{ г/см}^3$	2,147
$\mu, \text{ мм}^{-1}$	6,429
Длина волны $\lambda, \text{ \AA}$	MoK_α , 0,7106
Температура эксперимента, К	100(0,1)
Число измер. / независ. рефлексов, N_1	25384 / 7178
Число рефлексов с $I > 2\sigma(I)$, N_2	4030
Учет поглощения	Мультисканирование
R_{int}	0,0989
$2\theta_{\text{max}}$, град.	59,58
h, k, l	$-23 \leq h \leq 23, -14 \leq k \leq 14, -23 \leq l \leq 24$
R [по N_1 рефлексам]	0,1247
R [по N_2 рефлексам]	0,0513
$wR(F^2)$ [по N_1 рефлексам]	0,1036
$wR(F^2)$ [по N_2 рефлексам]	0,0844
S	1,009
Весовая схема	$w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0,0308P)^2 + 0P]$, где $P = \max(F_0^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	< 0,004
$\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}, \text{ e/\AA}^3$	1,251 / -1,143
Коэффициент экстинкции (SHELX-97)	< 0,0004 не вводился

Поиск модели проводили с помощью программы SHELXS [7] прямыми методами. В результате найдены координаты всех неводородных атомов. Полученная структура уточнена методом наименьших квадратов с помощью программы SHELXL97 [8]. Вначале предполагалось, что при избытке HBr Sn(IV) образует комплексный анион SnBr_6^{2-} , который содержится в 24 соединениях, представленных в Кембриджской базе структурных данных (КБСД) [9]. Однако тепловые параметры всех атомов Br были аномально высоки, анизотропное уточнение не привело к улучшению уточнения. Поэтому было сделано предположение о том, что соединение **1** кроме атомов Br содержит атомы Cl, которое было подтверждено результатами рентгенофлуоресцентного анализа. Данные рентгенофлуоресцентного анализа (прибор S4 Pioneer фирмы Bruker) подтвердили присутствие хлора в веществе, однако его содержание уменьшалось после каждого измерения продолжительностью 10 мин и снижалось от 4,91 (1-е измерение) до 2,39 мас.% (5-е измерение). Эти данные косвенно подтверждаются увеличением содержания брома с 42,7 до 45,0 мас.% в анализируемом образце. Для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ вычислено (мас.%): Br 31,97, Cl 10,41. По-видимому, под действием рентгеновского излучения происходит быстрое разложение соединения с удалением газообразного HCl.

Уточнение заселенностей позиций Br/Cl проводили с учетом равенства единице суммы заселенностей Br и Cl в одной позиции. В результате *R*-фактор резко снизился, и их анизотропные тепловые параметры приняли нормальные значения. Тепловые параметры всех остальных неводородных атомов также уточнялись анизотропно. На разностном синтезе были выявлены максимумы, соответствующие всем атомам водорода, кроме атомов водорода, относящихся к молекуле воды. Впоследствии координаты всех атомов водорода были идеализированы, и для них всех уточнялся один изотропный тепловой параметр с целью уменьшения числа уточняемых параметров. В результате уточнение остановилось при $R = 5,13\%$ для 7178 сильных отражений с $F^2 > 2\sigma(F^2)$. Коэффициент экстинкции не уточнялся из-за его малого значения.

Графическое представление всех кристаллических структур и молекул построено в программе DIAMOND [10]. Структура депонирована в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) и имеет номер 865975. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе нет данных по синтезу ионных соединений энрофлоксацина, содержащих катионы EnrH_2^+ или EnrH_3^{2+} . В Кембриджской базе структурных данных [9] содержится информация только по одному ионному соединению — энрофлоксацинату 2-гидроксиэтанолamina, в котором энрофлоксацин находится в форме аниона Enr^- . Значения pK_a для энрофлоксацина ($\text{pK}_{a1} = 5,94 \pm 0,09$, $\text{pK}_{a2} = 8,70 \pm 0,44$) [11] близки к полученным для ципрофлоксацина [12], поэтому можно предположить, что ион EnrH_3^{2+} будет доминировать в растворе при концентрации HCl выше 4—5 М и осаждаться подходящими анионами в виде солей.

Независимая часть ячейки соединения **1** содержит один катион EnrH_3^{2+} , один анион $\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}^{2-}$ и одну молекулу воды (рис. 1). Длины связей C—O, C—N, C—F и C—C и соответствующие валентные углы в нем совпали с найденными ранее для других соединений энрофлоксацина [9]. Протонирование атома O1 подтверждается удлинением соответствующей связи C4—O1 до 1,324(7) Å по сравнению с непротонированным O1 в энрофлоксацинате 2-гидроксиэтанолamina (1,241 Å) [13]. Расстояния C1—O2 и C1—O3 в депротонированной карбоксильной группе энрофлоксацината 2-гидроксиэтанолamina примерно одинаковые (1,24 и 1,25 Å). В **1** $d(\text{C1—O2}) = 1,236(7)$ и $d(\text{C1—O3}) = 1,317(7)$ Å, что в первом случае соответствует двойной связи, а во втором — одинарной связи и объясняется присоединением протона к атому O3.

Анионы $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$ являются искаженными октаэдрами $\{d(\text{Sn—Br/Cl}) = 2,4901(12) \div 2,5741(10) \text{ Å}\}$, 12 значений углов Br/Cl—Cd—Br/Cl находятся в диапазоне $85,89(3) \div 93,46(3)^\circ$,

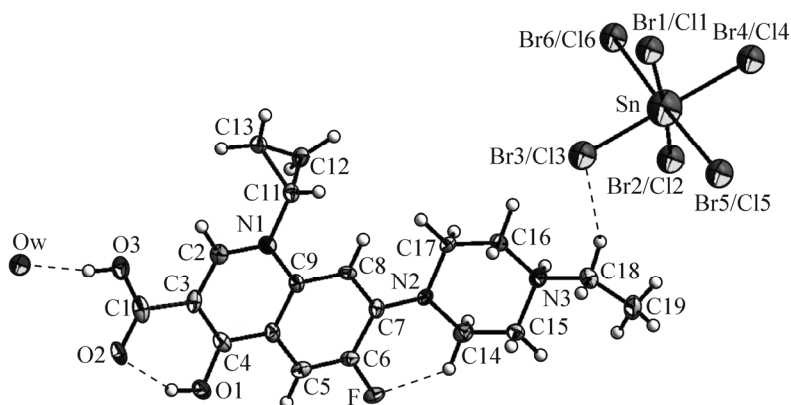


Рис. 1. Независимая часть ячейки $C_{19}H_{24}FN_3O_3[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}] \cdot H_2O$. Штриховыми линиями обозначены водородные связи

3 — $173,60(3) \div 177,66(4)^\circ$. Ион $EnrH_3^{2+}$ включает плоский фрагмент из ароматических колец и пиперазиновое кольцо с конформацией *кресло* (см. рис. 1). Атом азота N3 протонирован. К карбонильному атому O1 присоединен атом водорода HO1, который образует внутримолекулярную водородную связь с кислородом O2 карбоксильной группы. Внутримолекулярная водородная связь C14—H14A...F образует другой шестичленный цикл. Им соответствует внутримолекулярный мотив $S(6)$ [14, с. 501], типичный для ионных соединений фторхинолонов. Кроме двух внутримолекулярных в структуре 1 есть 7 межмолекулярных водородных связей. Атомы Br2 и Br5 не принимают участия в образовании водородных связей. Параметры водородных связей даны в табл. 2.

Ионы $EnrH_3^{2+}$ участвуют в водородном связывании с анионами $[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}]^{2-}$. Один из них образует сразу три двухцентровые водородные связи, причем две из них между углеродными атомами водорода и одним атомом Br4 формируют супрамолекулярный мотив $R_2^1(6)$. Взаимодействия N3—H3...Br6 и C19—H19C...Br6 замыкают два семичленных цикла (мотивы $R_2^2(7)$). Каждый из трех других $EnrH_3^{2+}$ дает одну водородную связь с атомами брома, образуя цепи. Седьмая водородная связь возникает за счет взаимодействия O3—HO3...Ow.

Наличие межмолекулярных водородных связей между $EnrH_3^{2+}$ приводит к образованию зигзагообразных одномерных цепей (рис. 2) из молекул энрофлоксацина. Благодаря этому в веществе образуются каналы диаметром $8,1 \text{ \AA}$, в которых размещаются ионы $[SnBr_{3,46}Cl_{2,54}]^{2-}$ и молекулы воды.

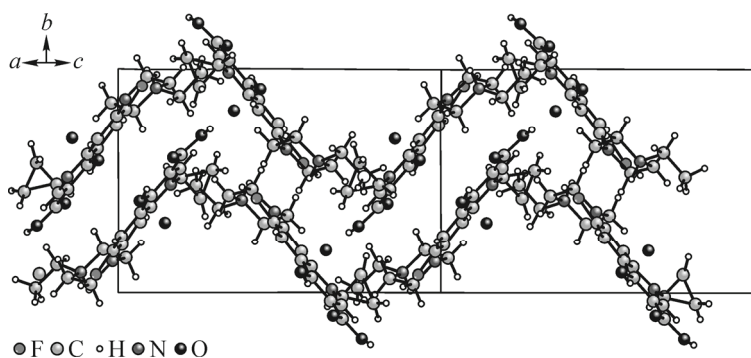
Анализ укороченных межмолекулярных контактов при помощи программы PLATON [15] показал наличие π — π -взаимодействия между ароматическими системами разных молекул типа

Т а б л и ц а 2

Водородные связи D—H...A (Å, град.) в соединении 1

D—H	$d(D—H)$	$d(H \cdots A)$	$\angle DHA$	$d(D \cdots A)$	A
N3—H3	0,93	2,46	155,3	3,324(5)	Br6 [x, y-1, z]
O1—HO1	0,84	1,90	145,6	2,637(6)	O2
C14—H14A	0,99	2,02	130,5	2,763	F
O3—HO3	0,84	1,78	166,2	2,607(6)	Ow
C11—H11	1,0	2,81	135,1	3,586(6)	Br1
C18—H18B	0,99	2,85	140,7	3,674(6)	Br3 [1-x, y-1/2, 1/2-z]
C14—H14B	0,99	2,88	147,7	3,754(6)	Br4 [x, y-1, z]
C17—H17A	0,99	2,87	148,1	3,747(6)	Br4 [x, y-1, z]
C19—H19C	0,98	2,75	146,1	3,603(7)	Br6 [1-x, y-1/2, 1/2-z]

Рис. 2. Зигзагообразные одномерные цепи EnrH_3^{2+} и атомы кислорода молекул воды в образующихся каналах. Для простоты анионы $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$ в каналах не показаны



Т а б л и ц а 3

Параметры π — π -взаимодействия катионов EnrH_3^{2+} в кристалле **1**

Cg_i — Cg_j	$d(\text{Cg}_i$ — $\text{Cg}_j)$, Å	α , град.	β , град.	γ , град.	Cg_i -p, Å	Сдвиг, Å
Cg_1 — Cg'_1	3,900	0	28,78	28,78	3,418	1,877
Cg_1 — Cg'_2	3,736	3,1	23,15	21,95	3,465	1,877

Cg_1 — плоскость кольца C2C3C4C9C10N1; Cg_2 — плоскость кольца C5C6C7C8C9C10. Cg'_1 и Cg'_2 получены преобразованием $[2-x, -y, 1-z]$.

голова—хвост [14], характерного для других соединений фторхинолонов [9]. Геометрические параметры этого взаимодействия приведены в табл. 3.

При сопоставлении полученной структуры **1** с моногидратными структурами, содержащими дважды протонированный катион цiproфлоксацина $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}\text{CuCl}_4^{2-}\cdot\text{H}_2\text{O}$ [16] и $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3^{2+}\text{CuBr}_4^{2-}\cdot\text{H}_2\text{O}$ [17], следует отметить существенное различие формируемых межмолекулярных мотивов. Гексагалогенидный анион $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$ создает иную систему водородных связей, чем сравниваемые соединения с тетрагалогенидными анионами. Поскольку нам не удалось установить координаты атомов водорода молекул воды более детальное сравнение строения рассматриваемых соединений невозможно. Можно предположить, что образование ионами энрофлоксацина одномерных зигзагообразных цепей происходит с участием атомов водорода воды, как и для других моногидратных ионных соединений фторхинолонов [16, 17].

Таким образом, структура **1** стабилизирована сеткой водородных связей и π — π -взаимодействием и содержит каналы диаметром 8,1 Å, в которых размещаются ионы $[\text{SnBr}_{3,46}\text{Cl}_{2,54}]^{2-}$ и молекулы воды. В полученных веществах образуются, неизвестные ранее для ионных соединений фторхинолонов, супрамолекулярные мотивы R_2^1 (6) и R_2^2 (7).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-4828.2012.2) и Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы" (государственные контракты № 02.740.11.0269 и № 02.740.11.0629).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagy L., Szorcsik A., Kovacs K. // Acta Pharm. Hungary. — 2000. — **70**, N 2. — P. 53 — 71.
2. Tabassum S., Pettinari C. // J. Organometallic Chem. — 2006. — **691**. — P. 1761 — 1766.
3. Li Yu., Li Ya., Niu X. et al. // J. Inorg. Biochem. — 2008. — **102**, N 9. — P. 1731 — 1735.
4. Mithser L.A. // Chem. Rev. — 2005. — **105**, N 2. — P. 559 — 585.
5. Tarushi A., Raptopoulou C.P., Psycharis V. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2010. — **18**. — P. 2678 — 2685.

6. *Otker H.M., Balcioglu I.A.* // *J. Hazardous Mater.* – 2008. – **122**. – P. 251 – 258.
7. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr.* – 1990. – **A46**. – P. 467 – 473.
8. *Sheldrick G.M.* *Shelxl-97: a computer program for refinement of crystal structures.* – Germany: University of Göttingen.
9. Cambridge Structural Database. Version 5.32. – University of Cambridge, UK, 2010.
10. *Brandenburg K., Berndt M.* // *DIAMOND — Visual Crystal Structure Information System CRYSTAL IMPACT*, Postfach 1251, D-53002 Bonn.
11. *Lizondo M., Pons M., Gallardo M. et al.* // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – **15**. – P. 1845 – 1849.
12. *Головнев Н.Н., Петров А.И., Дорохова Н.В. и др.* // *Журн. Сибирского федерального университета.* – 2010. – **3**, № 1. – С. 58 – 63.
13. *Sun H.-X., Li Y., Pan Y.-J.* // *Acta Crystallogr.* – 2004. – **E60**. – P. o1694 – 1696.
14. *Стюд Дж.В., Этвуд Дж.Л.* *Супрамолекулярная химия.* Ч. 1-2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
15. *PLATON — A Multipurpose Crystallographic Tool.* – Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.
16. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С. и др.* // *Журн. структур. химии.* – 2005. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
17. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н.* // *Журн. структур. химии.* – 2011. – **52**, № 4. – С. 818 – 821.