

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ТРИГИДРАТА
2-ТИОБАРБИТУРАТА ЛЕВОФЛОКСАЦИНИЯ**

© 2015 Н. Н. Головнев^{1,*}, М. С. Молокеев^{2,1,3}, Лесников М.К.¹

¹Сибирский федеральный университет, г. Красноярск

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

³Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск

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

Поступила в редакцию

Определена структура (CIF файл CCDC № 1547466), изучены термическое разложение и ИК-спектр тригидрата 2-тиобарбитурата левофлоксациния, $\text{LevoH}_2^+\text{Htba}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**I**) (LevoH – левофлоксацин, H_2tba – 2-тиобарбитуровая кислота). Кристаллы **I** триклинные: $a = 8.670(1)$, $b = 9.605(1)$, $c = 15.786(2)$ Å, $\alpha = 89.144(5)$, $\beta = 88.279(5)$, $\gamma = 76.068(5)^\circ$, $V = 1275.4(3)$ Å³, пр. гр. $P1$, $Z = 2$. В независимой части кристаллической ячейки **I** содержится два иона LevoH_2^+ , два иона Htba^- и шесть молекул H_2O . Нецентросимметричность кристалла подтверждена опытами по генерации второй оптической гармоники. Межмолекулярные водородные связи (ВС) $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ в **I** образуют 2D структуру. Дисбаланс в числе доноров и акцепторов ВС для LevoH и H_2tba компенсируется участием воды в многочисленных ВС. Структура стабилизирована π - π -взаимодействием между ионами Htba^- и LevoH_2^+ , а также между ионами LevoH_2^+ .

Ключевые слова: левофлоксацин, 2-тиобарбитуровая кислота, соль, кристаллическая структура, термическая устойчивость, ИК-спектр

Фторхинолоны - один из наиболее широко используемых в клинической практике классов синтетических антибиотиков [1, 2]. Важным представителем этого класса является левофлоксацин (LevoH), например, применяемый при лечении инфекционных заболеваний мочевого тракта и пневмонии. Из-за низкой биодоступности LevoH требуются большие дозы, но его избыток в межклеточной жидкости оказывает побочные эффекты на центральную нервную систему [3]. Для улучшения биодоступности LevoH можно перевести в другие соединения, например, органические соли [4]. Соли LevoH могут обладать потенциально полезными нелинейными оптическими (НЛО) свойствами,

как и нецентросимметричные кристаллы левофлоксацина [5]. В рамках систематического изучения структуры солей фторхинолонов методом монокристалльного РСА охарактеризован тригидрат 2-тиобарбитурата левофлоксациния, $\text{LevoH}_2^+\text{Htba}^-\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (I).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали полугидрат левофлоксацина, $\text{LevoH}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, (производитель – “Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd”, Китай) и H_2tba (ХЧ) без дополнительной очистки.

Синтез $\text{LevoH}_2^+\text{Htba}^-\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (I). Растворили смесь 0.54 ммоль $\text{LevoH}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ и 0.54 ммоль H_2tba в 5 мл воды при 80 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выдерживали в течение 2 суток при 4 °С в холодильнике. Образовавшийся бледно-розовый осадок в виде пластинчатых кристаллов отфильтровывали, промывали 1 мл воды, 1 мл ацетона и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 43%. Монокристалл для РСА отбирали из общей массы осадка.

РСА. Интенсивности рентгеновских отражений от кристалла размерами 0.40×0.30×0.12 мм измерены при 150 К с помощью монокристалльного дифрактометра SMART APEX II с CCD детектором (Bruker AXS), MoK_α -излучение, $\lambda=0.7106\text{Å}$. Первоначально из результатов статистического анализа интенсивностей отражений кристаллам I была приписана пространственная группа *P*-1, однако тогда уточнение кристаллической структуры привело к высоким значениям R-факторов ($R_{\text{В}} = 11\%$) и необычно большим величинам эллипсоидов тепловых колебаний некоторых атомов. Поэтому было решено решить и уточнить структуру в предположении пространственной группы *P*1. Уточнение было стабильным и привело к низким значениям R-факторов ($R_{\text{В}} = 4.15\%$) и эллипсоидов тепловых колебаний атомов. Основные кристаллографические характеристики и параметры эксперимента даны в табл.1. Структура депонирована в Кембриджском банке структурных данных и имеет номер CCDC-1547466. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Порошковая рентгенограмма поликристаллического образца I при комнатной температуре (дифрактометр D8 ADVANCE фирмы Bruker (ЦКП ИФ СО РАН), линейный детектор VANTEC, $\text{Cu-K}\alpha$ излучение) совпала с вычисленной из монокристалльных данных, что подтвердило идентичность поликристаллов и исследованного монокристалла.

В независимой части кристаллической ячейки I содержится два иона LevoH_2^+ , два иона Htba^- и шесть молекул H_2O (рис. 1). Основные длины связей и валентные углы в I совпали с найденными ранее для ионов LevoH_2^+ [4, 6] и Htba^- [7-10]. В структуре отсутствует центр инверсии. Следует отметить, что LevoH_2^+ является хиральным ионом и любой элемент симметрии с отрицательным детерминантом соответствующей матрицы

приводит к смене этой хиральности. Поскольку в соединении содержится ион LevoH_2^+ только одного типа хиральности, то центр инверсии -1 с отрицательным детерминантом запрещен в **I**. Иногда кристаллографами это правило упускается из виду и после уточнения получают неверные модели структур с большими значениями R -факторов и необычным разупорядочением или аномальными тепловыми параметрами. Например, неверные группы $P-1$ и $Fddd$ были выбраны для $[\text{Zn}_2(\text{LevoH})_2(\text{одра})] \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$, где одра – 4,4'-оксидифталат (CCDC 861272, IGUCOE, $R_B = 6.72\%$, с разупорядочением атомов C12, C13, C12A, C13A, C30, C31, C30A, C31A) [11] и $\{[\text{Cu}(\text{LevoH})_2][\text{Cu}_2\text{Br}_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (CCDC 274841, WARXAP, $R_B = 15.07\%$, аномальные эллипсоиды тепловых колебаний атомов C13, C14, C18 и N3) [12]. Очевидно, что именно запрещенный, но используемый элемент симметрии -1 приводит к разупорядочению этих атомов по двум позициям и потере хиральности. Даже если предположить что в структуре реально существует элемент -1 , то в этом случае в ячейке содержалось бы 50% S -энантиомера LevoH_2^+ (левофлоксацин) и 50% R -энантиомера (декстрорфлоксацин). Такая S,R -рацемическая смесь называется офлоксацином. Нецентросимметричность кристалла **I** подтверждается визуальными наблюдениями генерации второй оптической гармоники (Nd:YAG лазер, $\lambda = 1064$ нм). По сравнению с неорганическими, органические вещества с нелинейными оптическими (НЛО) свойствами обладают рядом преимуществ [13], поэтому в дальнейшем планируется изучить НЛО свойства соединения **I**.

В каждом катионе LevoH_2^+ две внутримолекулярные водородные связи (ВС) $\text{C}-\text{H} \cdots \text{F}$, $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ (рис.1) образуют типичные для фторхинолонов [14–16] супрамолекулярные мотивы $S(6)$. Многочисленные межмолекулярные ВС $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$, $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ (рис. 2, табл. 2) образуют плоскую решетку 2D (рис. 2) и циклические супрамолекулярные мотивы $R_6^6(20)$, $R_6^5(14)$, $R_6^4(12)$, $R_5^4(10)$.

В ионе LevoH_2^+ содержится два донора ВС ($\text{O}-\text{H}$ карбоксильной группы; группа $(\text{CH}_3)\text{NH}^+$) и восемь акцепторов ВС (три атома N, четыре атома O и атом F [4]). В ионе Htba^- присутствуют два донора (две NH-группы) и пять акцепторов (по два атома O и N, один атом S) ВС. Дисбаланс в количестве доноров и акцепторов при образовании соединения **I** компенсируется участием в межмолекулярных ВС молекул воды (рис. 2). Дополнительно структуру стабилизирует π - π -взаимодействие между ионами Htba^- и LevoH_2^+ , а также между ионами LevoH_2^+ , образующими пары (межцентроидные расстояния изменяются от 3.654 (2) до 4.007 (2) Å).

По данным ИК-спектроскопического анализа выделяющихся газов разложение соединения **I** начинается с потери кристаллизационной воды при ~ 50 °C (рис. 3). Кривые ТГ и ДСК указывают на двух ступенчатую дегидратацию, сопровождающуюся двумя

эндоэффектами при 79.2 °С и 113.4 °С. Суммарная потеря массы (9.50%) практически совпадает с теоретически вычисленной в предположении потери трех молекул воды ($-3\text{H}_2\text{O}$, $\Delta m_{\text{выч}}=9.65\%$). На первой стадии при ~ 100 °С $\Delta m=6.5\%$, что согласуется с удалением двух молекул воды ($-2\text{H}_2\text{O}$, $\Delta m_{\text{выч}}=6.44\%$). Полная дегидратация **I** происходит при 120 °С. В интервале 120–250 °С масса образца остается неизменной, а при $T>250$ °С соединение плавится с разложением и выделением газообразных H_2O , CO_2 , SO_2 , NO . Безводное соединение **I** термически устойчивее, чем LevoH , для которого температура плавления/разложения ($T_{\text{пл./разл.}}$) равна 226.4 °С [17], но близко по термической устойчивости к H_2tba с $T_{\text{пл./разл.}} = 250.6$ °С [18].

Полоса в ИК-спектре **I** в КВг при 3421 см^{-1} соответствует $\nu(\text{O-H})$ карбоксильной группы LevoH_2^+ [5, 19, 20]. Сильная полоса при 1724 см^{-1} согласно [19, 20] отнесена к $\nu(\text{C=O})$ в COOH , что также подтверждает перенос протона от 2-тиобарбитуровой кислоты к левофлоксацину в результате реакции между ними и согласуется с результатами РСА.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ Сибирскому федеральному университету в 2017-2019 г. (4.7666.2017/БЧ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mitsher L.A.* // Chem. Rev. – 2005. – **105**, № 2. – P.559-585.
2. *Падейская, Е.Н.* Профилактика, диагностика, фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний. М.: Биоинформ, 2002. С.64–73.
3. *Pal S., Ramu V., Taye N. et al.* // Bioconjugate Chem. – 2016. – **27**, № 9. – P. 2062–2070
4. *Singh S.S., Thakur T.S.* // CrystEngComm. – 2014. – **16**. – P.4215–4230.
5. *Gunasekaran S., Rajalakshmi K., Kumaresan S.* // Spectrochim. Acta. – 2013. – **112A**. – P. 351–363.
6. Cambridge Structural Database, Version 5.37, Univ. of Cambridge, Cambridge, UK, 2015.
7. *Golovnev N.N., Molokeev M.S., Sterkhova I.V., Golovneva I.I.* // J. Struct. Chem. – 2016. – **57**, № 6. – P.1266-1269.
8. *Golovnev N.N., Molokeev M.S.* // Russ. J. Inorg. Chem. – 2014. – **59**, № 2. – P. 72–78.
9. *Golovnev N.N., Molokeev M.S.* // Russ. J. Coord. Chem. – 2014. – **40**, № 9 – P. 648-652.
10. *Golovnev N.N., Molokeev M.S.* // J. Struct. Chem. – 2014. – **55**, № 1. – P. 125–129.
11. *Zhang J.-L., Yang J., Wang X. et al.* // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2015. – **641**. –P. 820–825.
12. *Wang X.-S., Tang Y.-Z., Xiong R.-G.* // Chin. J. Inorg. Chem. – 2005. – **21**, № 8. – P. 1275-1277.
13. *Gryl M., Koziel M., Stadnicka K. et al.* // CrystEngComm. – 2013. – **15**. – P.3275–3278.
14. *Prasanna M.D., Row T.N.G.* // J. Molec. Struct. – 2001. – **559**. – P. 255–261.
15. *Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С.* // Журн. структ. химии. – 2005. – **46**, №2. – С. 371– 377.
16. *Головнев Н.Н., Молокеев М.С., Головнева И.И., Глущенко Г.А.* // Журн. структ. химии. – 2013. – **54**, № 2. – С. 317– 322.
17. *S.V. Blokhina, A.V. Sharapova, M.V. Ol'khovich et al.* // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – **93**. – P.29–37.
18. *Golovnev N.N., Molokeev M.S., Tarasova L.S. et al.* // J. Mol. Struct. – 2014. – **1068**. –P. 216–221.
19. *Dorofeev V.L.* // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2004. – **38**, №12. – P. 693-697.
20. *Tarushi A., Polatoglou E., Kljun J. et al.* // DaltonTrans. – 2011. – **40**. – P. 9461–9473.

Таблица 1. Основные кристаллографические характеристики I и параметры эксперимента

Формула	$C_{22}H_{30}FN_5O_9S$
Пр. гр., Z	$P1, 2$
$a, b, c, (\text{Å})$	8.670(1), 9.605(1), 15.786(2)
$\alpha, \beta, \gamma, \text{град}$	89.144(5), 88.279(5), 76.068(5)
$V, \text{Å}^3$	1275.4 (3)
$\rho, \text{г/см}^3$	1.457
$\mu (\text{мм}^{-1})$	0.195
Измеренных отражений	15194
Независимых отражений	10753
Отражений с $F > 4\sigma(F)$	9109
$2\theta_{\text{max}} (\text{°})$	55.05
Пределы по h, k, l	$-11 \leq h \leq 11; -12 \leq k \leq 12;$ $-20 \leq l \leq 20$
R_{int}	0.0223
Весовая схема	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0570P)^2]$
Уточняемые параметры	727
$R1 [F_o > 4\sigma(F_o)]$	0.0415
$wR2$	0.1000
$GOOF$	1.016
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, (\text{e}/\text{Å}^3)$	0.310/-0.282
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0.001

Таблица 2. Геометрические параметры водородных связей D—H...A (длины связей d , Å; углы, град.) в структуре **I**

D—H	d(D—H)	d(H...A)	∠DHA	d(D...A)	A	Преобразования для атома A
N1A—H0A	0.98	1.69	175	2.672 (4)	O3WE	x, y, z
N1C—H1C	0.86	1.98	158	2.793 (5)	O1A	x, y, -1+z
N3C—H3C	0.86	1.99	171	2.841 (4)	O3A	1+x, -1+y, -1+z
O2A—H02A	0.91(4)	1.80(4)	139(4)	2.561 (4)	O1A	x, y, z
C1A—H1AA	0.97	2.31	117	2.878 (5)	F1	x, y, z
O1WE—H11E	0.85(4)	1.96(4)	165(5)	2.784 (5)	O1C	-1+x, 1+y, z
O1WE—H12E	0.88(3)	2.25(4)	164(3)	3.109 (4)	O2A	x, y, -1+z
O2WE—H21E	0.88(3)	1.92(3)	162(4)	2.771 (4)	O1D	x, y, z
O2WE—H22E	0.87(5)	1.94(5)	163(4)	2.786 (4)	O1WE	x, y, z
O3WE—H31E	0.86(4)	1.90(4)	171(6)	2.750 (4)	O2WE	x, y, z
O3WE—H32E	0.83(3)	1.85(3)	169(5)	2.665 (4)	O2C	x, y, z
N1B—H0B	0.98	1.67	176	2.646 (4)	O3WF	x, y, z
N1D—H1D	0.86	2.00	159	2.818 (5)	O1B	x, y, 1+z
N3D—H3D	0.86	2.00	169	2.849 (5)	O3B	-1+x, 1+y, 1+z
O2B—H02B	0.84(4)	1.75(4)	161(4)	2.556 (4)	O1B	x, y, z
C1B—H1BB	0.97	2.32	118	2.901 (5)	F2	x, y, z
O1WF—H12F	0.85(4)	1.97(4)	176(5)	2.810 (5)	O1D	1+x, -1+y, z
O1WF—H11F	0.87(4)	2.19(4)	172(4)	3.059 (4)	O2B	x, y, 1+z
O2WF—H21F	0.90(3)	1.86(3)	172(4)	2.753 (4)	O1D	x, y, z
O2WF—H22F	0.85(5)	1.91(5)	173(4)	2.753 (4)	O1WE	x, y, z
O3WF—H31F	0.89(4)	1.84(4)	170(5)	2.721 (4)	O2WE	x, y, z
O3WF—H32F	0.87(3)	1.79(3)	178(6)	2.652 (5)	O2D	x, y, z
O2A—H02A	0.91(4)	2.27(4)	122(4)	2.860 (4)	O2C	x, y, 1+z

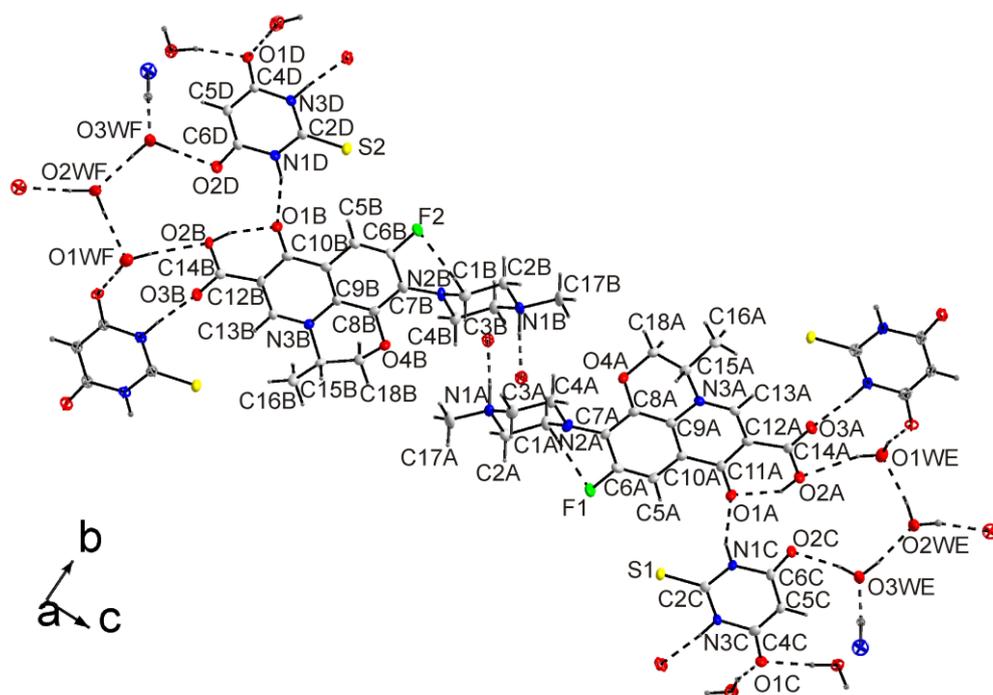


Рис. 1. Независимая часть ячейки $\text{LevoH}_2(\text{Htba}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Все атомы в независимой части ячейки обозначены символами. Соседние с ними атомы, сгенерированные элементами симметрии, представлены тремя их главными эллипсоидами с индивидуальным для каждого атома цветом. Связи, соединяющие атомы из независимой части ячейки с атомами, размноженными элементами симметрии, и ВС показаны штриховыми линиями. Тепловые эллипсоиды атомов нарисованы на уровне вероятности 50% за исключением атомов водорода, которые представлены сферами.

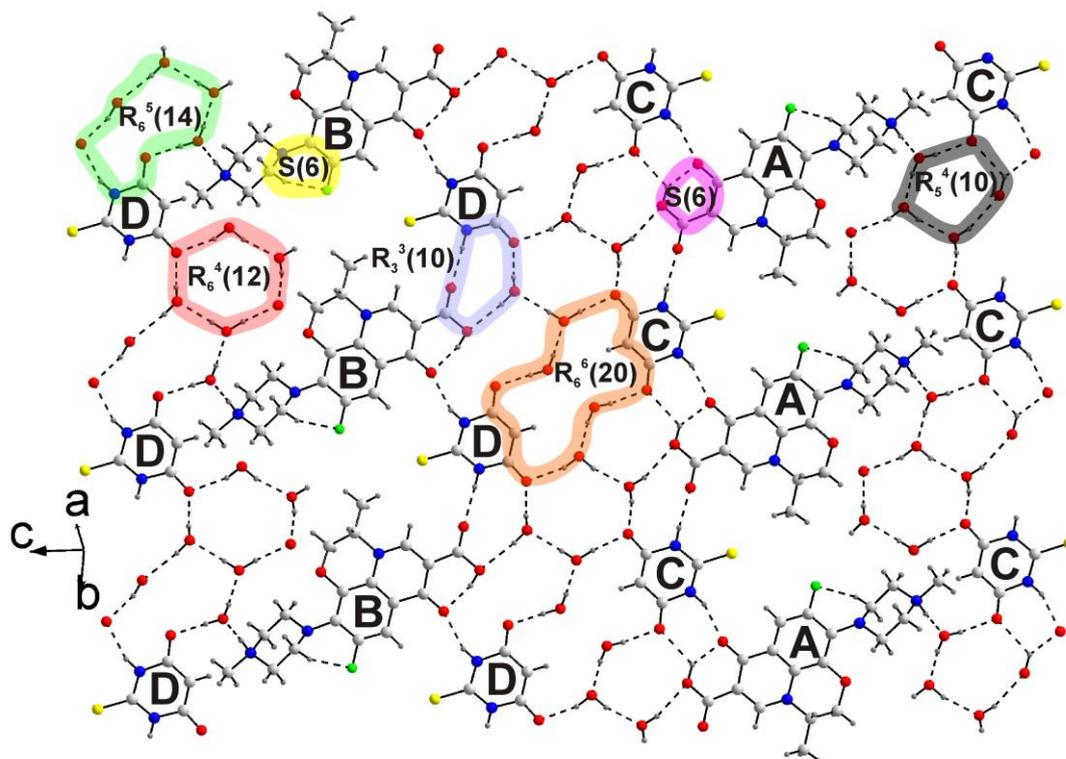


Рис. 2. Схема водородного связывания в **I**. ВС показаны штриховыми линиями, супрамолекулярные мотивы отмечены широкими кольцами. Независимые ионы LevoH_2^+ (A, B) и Htba^- (C, D) отмечены буквами.

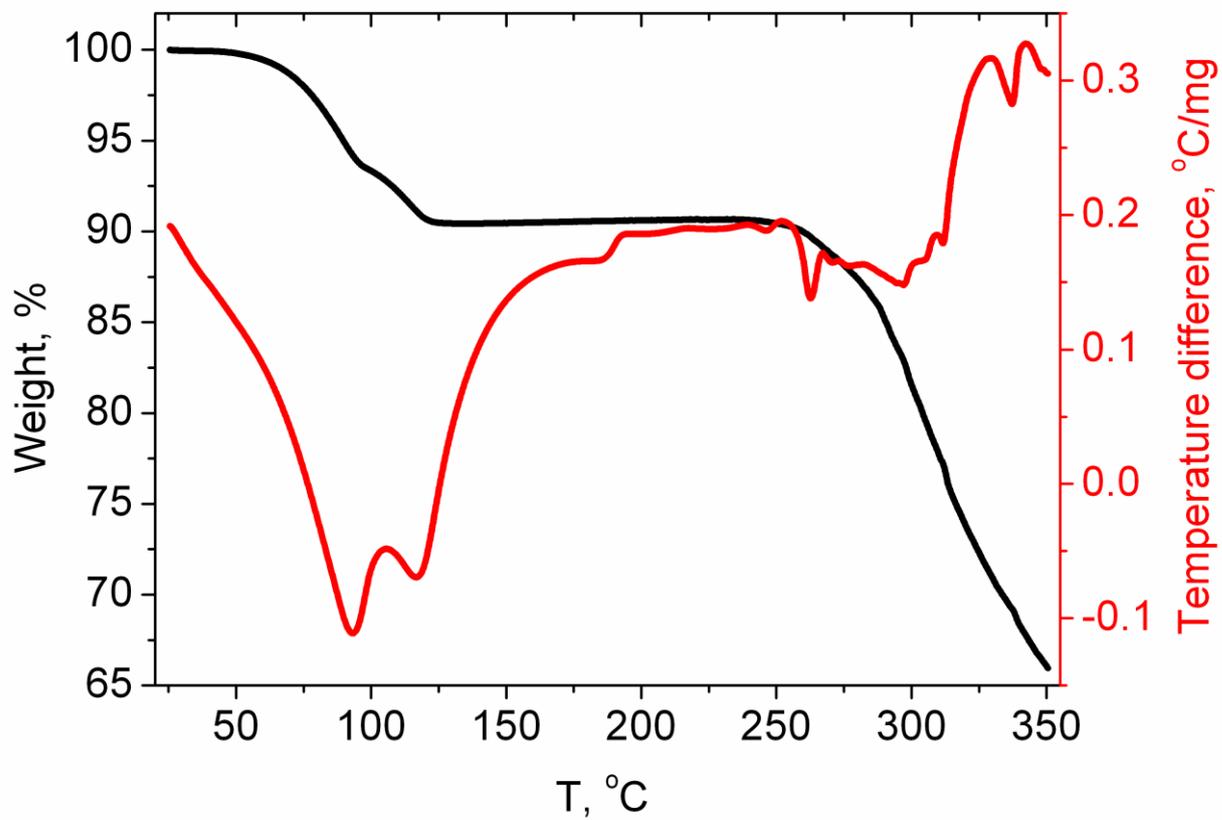


Рис. 3. Кривые ТГ и ДСК соединения I.

Аннотация на английском

Levofloxacinium 2-thiobarbiturate trihydrate, $\text{LevoH}_2^+\text{Htba}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**I**) (LevoH – levofloxacin, H_2tba – 2-thiobarbituric acid) was synthesized and characterized by single-crystal (CIF file CCDC № 1547466) and powder X-ray diffraction analysis, TG-DSC and FT-IR. The crystals **I** are triclinic: $a = 8.670$ (1), $b = 9.605$ (1), $c = 15.786$ (2) Å, $\alpha = 89.144$ (5), $\beta = 88.279$ (5) $\gamma = 76.068$ (5)°, $V = 1275.4$ (3) Å³, $P1$, $Z = 2$. In the independent part of the crystal cell **I** contains two LevoH_2^+ ions, two Htba^- ions and six H_2O molecules. The noncentrosymmetry of the crystal is confirmed by experiments on the generation of a second optical harmonic. Intermolecular hydrogen bonds (HB) $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ form a 2D structure. The imbalance in the number of the HB donors and acceptors for LevoH and H_2tba in **I** is compensated by the participation of water in numerous HB. The structure is stabilized by the π - π interaction between the Htba^- and LevoH_2^+ ions, as well as between the LevoH_2^+ ions.

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ НА АНГЛИЙСКОМ: The structure and properties of levofloxacinium 2-thiobarbiturate trihydrate

ФАМИЛИИ АВТОРОВ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ: Nicolay N. Golovnev, Maxim S. Molokeev, Maxim K. Lesnikov



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Головнев Николай Николаевич, профессор кафедры физической и неорганической химии Института цветных металлов и материаловедения Сибирского федерального университета (СФУ)
2. Молокеев Максим Сергеевич, с.н.с. лаб. кристаллофизики Института физики СО РАН
3. Лесников Максим Кириллович, аспирант кафедры физической и неорганической химии Института цветных металлов и материаловедения Сибирского федерального университета (СФУ)

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

660041 Красноярск, пр. Свободный 75"Б", кв.29, Головневу Н.Н.

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru, тел.2445204