

УДК 548.737

Протонирование и синтез протонированных соединений ципрофлоксацина с бромиды d-элементов

Н.Н. Головнев*,

А.И. Петров, Н.В. Дорохова,

С.Д. Кирик, И.И. Головнева

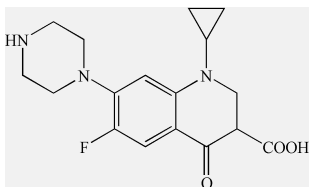
Сибирский федеральный университет,
Россия 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79¹

Received 5.03.2010, received in revised form 12.03.2010, accepted 19.03.2010

Спектрофотометрическим методом впервые определена константа протонирования аниона цiproфлoксацина ($C_{17}H_{17}FN_3O_3$, Cf) по третьей ступени (K_3). Присоединение третьего протона к Cf в водных растворах серной кислоты с образованием CfH_3^+ наблюдается только при ее концентрации выше 4 М. Методами Гаммета и Кокса – Эйтса получены значения pK_3 , соответственно равные $4,75 \pm 0,05$ и $4,74 \pm 0,06$. Синтезированы новые соединения $CfH_3^+[ZnBr_4]$, $CfH_3^+[CdBr_4]$, $CfH_3^+[HgBr_4]$ и $CfH_3^+[CoBr_4]$, определены их кристаллографические параметры и термическая устойчивость.

Ключевые слова: цiproфлoксацин, протонирование, серная кислота, синтез, d-элементы.

Единственным классом синтетических препаратов, способных конкурировать с природными и полусинтетическими антибиотиками, в настоящее время служат фторхинолоны (FхН) [1]. Одним из наиболее эффективных представителей фторхинолонов является цiproфлoксацин $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ (CfH).



Константы протонирования анионов (Fх-) по первой и второй ступеням приведены в литературе [2]. Константа и место присоединения третьего протона определены только для норфлoксацина (NfH). Причем первоначально

установленное методом ЯМР 1H и ^{13}C [3] место его присоединения не согласовывалось с известными рентгеноструктурными данными [4]. Впоследствии, на основании результатов ЯМР ^{13}C и структурного анализа, предложена другая схема протонирования Nf [5].

В настоящей работе спектрофотометрическим методом в растворах нелетучей серной кислоты определена константа протонирования цiproфлoксацина по третьей ступени, синтезированы и охарактеризованы четыре новых соединения, содержащих катион CfH_3^{2+} .

Полученные данные по протонированию в растворе косвенно подтверждены результатами по синтезу ионных соединений, в состав которых входит CfH_3^{2+} . В качестве противо-

* Corresponding author E-mail address: chem_inorganic@lan.krasu.ru

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

ионов выбраны тетрабромидные комплексы $[MBr_4]^{2-}$ ($M = Zn, Cd, Hg$ и Co), соединения с соответствующими тетрахлоридными анионами получены ранее [6]. Отметим, что некоторые новые соединения фторхинолонов с металлами обладают более специфичной антимикробной активностью, чем субстанция [4].

Экспериментальная часть

В работе использованы следующие реагенты: моногидрат хлорида ципрофлоксацина (фирма "Ranbaxia", Индия), серная кислота (х.ч.), бромоводородная кислота (х.ч.), а также вещества (ч.д.а.): $CdO, ZnO, HgO, CoCl_2 \cdot 6H_2O$.

Спектрофотометрические измерения проводили на сканирующем спектрофотометре "Evolution 300" (Thermo Scientific) с применением кварцевых кювет ($l=1cm$) в диапазоне длин волн 250÷290 нм. Рентгенограммы соединений получены с помощью дифрактометра "X'Pert Pro" (PANalytical) с графитовым монохроматором (CuK_{α} -излучение), термограммы – NETZH 409 в токе аргона, скорость нагревания 10 град/мин.

*Синтез $CfH_3[ZnBr_4], CfH_3[CdZnBr_4]$
 $CfH_3[HgBr_4]$ и $CfH_3[CoBr_4]$*

0,2 г ципрофлоксацина растворяли в 2-3 мл 8М HBr , затем при перемешивании добавляли соответственно двукратный по отношению к CfH молярный избыток твердых ZnO, CdO, HgO или $CoCl_2 \cdot 6H_2O$. Через несколько часов или дней образовывались кристаллические осадки $CfH_3[ZnBr_4]$ и $CfH_3[CdZnBr_4]$ (бледно-желтого цвета), $CfH_3[HgBr_4]$ (бледно-коричневого цвета) и $CfH_3[CoBr_4]$ (зеленого цвета). Их отфильтровывали, вначале высушивали между листами фильтровальной бумаги, затем на воздухе до постоянной массы.

Массовую долю металлов в препаратах находили комплексонометриче-

ским титрованием, а ципрофлоксацина-спектрофотометрическим методом по его собственному поглощению в УФ-области с использованием ранее описанных методик определения и способов подготовки проб к анализу [6]. Отклонения экспериментально определенных значений массовых долей металлов не превышали 0,5 абс. %, а ципрофлоксацина – 6 отн. %.

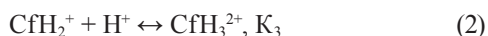
Результаты и их обсуждение

На рис. 1 приведены электронные спектры поглощения (ЭСП) растворов ципрофлоксацина при переменных концентрациях серной кислоты.

Ранее [6] нами было показано, что значения оптической плотности растворов ципрофлоксацина при длинах волн 260-290 нм не зависят от кислотности среды в диапазоне от $pH < 4$ до 1М HCl или $HClO_4$. Это подтверждается данными рис. 1 (УФ-спектры CfH в 0,5 и 1М H_2SO_4 практически совпадают). Согласно [2], это означает, что при использованных экспериментальных условиях (концентрация раствора выше 0.5М H_2SO_4) анион Cf практически на 100 % связан с двумя протонами:



Заметные изменения оптической плотности наблюдаются при концентрации H_2SO_4 ($C_{H_2SO_4}$) ~ 4М, что можно связать с образованием CfH_3^{2+} :



Константу протонирования Cf по третьей ступени K_3 находили с помощью подходящих функций кислотности согласно уравнениям [7]:

$$\lg I = H_0 - pK_3, \text{ метод Гаммета}, \quad (3)$$

$$\lg I - \lg c_H = m \cdot X - pK_3, \text{ метод Кокса-Эйтса}, \quad (4)$$

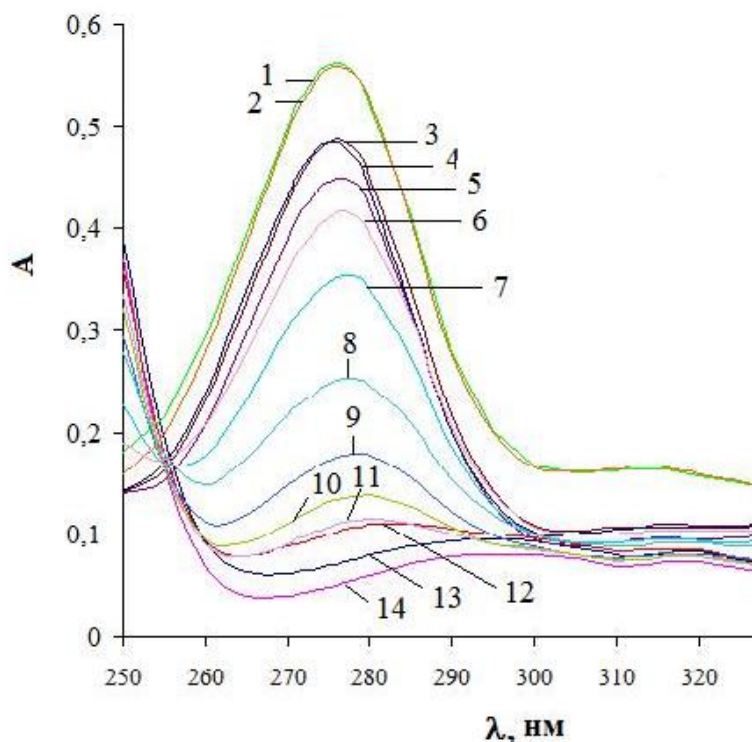


Рис. 1. ЭСП ципрофлоксацина при концентрациях H_2SO_4 (М): 0,55 (1); 1,06 (2); 4,20 (3); 5,96 (4); 7,78 (5); 8,72 (6); 8,86 (7); 9,87 (8); 10,1 (9); 10,6 (10); 11,2 (11); 11,6 (12); 13,6 (13); 17,4 (14). $C_{сфн} = 1,40 \cdot 10^{-5}$ М, 295К, $l = 1$ см

где c_H – концентрация гидратированных протонов в растворе, X – избыточная кислотность, I – ионизационное отношение.

$$I = [CfH_3^{2+}] / [CfH_2^+] = (A - A_1) / (A_2 - A).$$

Здесь A , A_1 и A_2 – соответственно оптические плотности растворов с заданной кислотностью ($C_{H_2SO_4} = 4,2 \div 11,6$ М) при доминировании CfH_2^+ ($C_{H_2SO_4} = 0,5 \div 1$ М) и CfH_3^{2+} ($C_{H_2SO_4} = 13 \div 17$ М).

H_0 , X и c_H для растворов H_2SO_4 находили методом интерполяции соответствующих литературных значений [7]. Соответствующие уравнениям 3 и 4 графические зависимости приведены на рис. 2 и 3. При использовании методов Гаммета и Кокса-Эйтса получены совпадающие величины pK_3 (табл. 1).

Применение H_0 (метод Гаммета) считается корректным, если тангенс угла наклона за-

висимости $\lg I - H_0$ выше 0,9 [7], как в данном случае.

Следует ожидать, что вычисленное значение K_3 , относящееся к бесконечно разбавленному раствору, должно быть примерно таким же и для других структурно подобных фторхинолонов, например норфлоксацина (NfH). Методом 1H и ^{13}C ЯМР в 5M DCl для NfH получено K_3 , равное 4 [3]. Различие в ионной среде делает некорректным сопоставление этих результатов с полученными в настоящей работе. Другие работы по определению K_3 фторхинолонов нам неизвестны.

Протонирование атома азота пиридинового кольца должно было изменить ЭСП ципрофлоксацина, но это не наблюдается при длинах волн 260-290 нм и кислотности среды в диапазоне от 0,1 до 2 М H_2SO_4 . Это не согласуется с результатами работы [3] об образовании CfH_3^{2+} уже при $[H^+] > 0,5$ М.

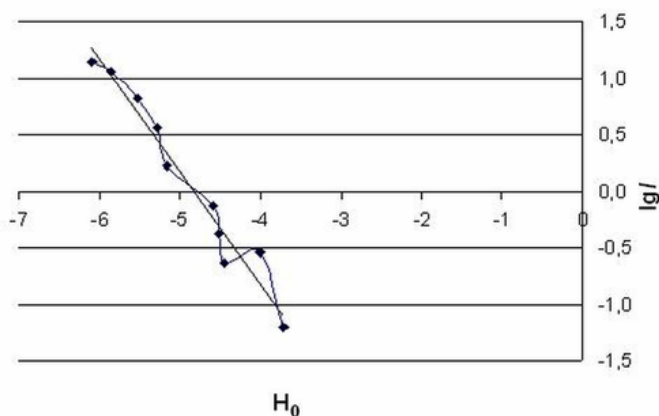


Рис. 2. Определение pK_3 методом Гаммета

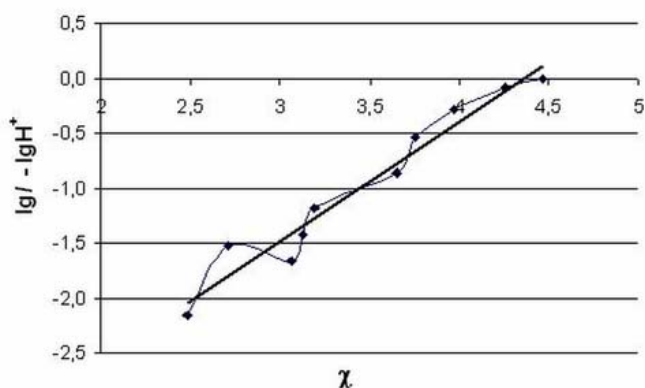


Рис. 3. Определение pK_3 методом Кокса-Эйтса

Таблица 1. Значения K_3 при нулевой ионной силе (295K)

| Метод | $tg\alpha$ | pK_3 | R^2 |
|---------------|------------|-----------------|-------|
| Гаммета | 0,988 | $4,75 \pm 0,05$ | 0,962 |
| Кокса – Эйтса | 1,08 (m*) | $4,74 \pm 0,06$ | 0,954 |

Спектрофотометрические данные не позволяют определить места протонирования фторхинолонов, но следует отметить, что предложенная в [3] схема последовательного протонирования Cf: пиперазиновый N, пиридоновый N и атом O группы COO^- противоречит данным ЯМР ^{13}C [5] и рентгеноструктурного анализа [4]. Согласно последнему, третий протон присоединяется к атому кислорода кетонной группы во всех соединениях, содержащих ион FxH_3^{2+} . В работе [8] решена структура

соединения $CfH_3^{2+} \cdot 2HSO_4^- \cdot H_2O$, в котором присоединение третьего протона к Cf происходит к атому кислорода кетонной группы, что, вероятно, и случается в растворе.

С использованием ионизационных соотношений (I) рассчитана диаграмма распределения мольных долей CfH_2^+ (α_2) и CfH_3^{2+} (α_3) в зависимости от концентрации серной кислоты (рис. 4). Из нее следует, что для образования CfH_3^{2+} надо использовать концентрированные растворы кислот.

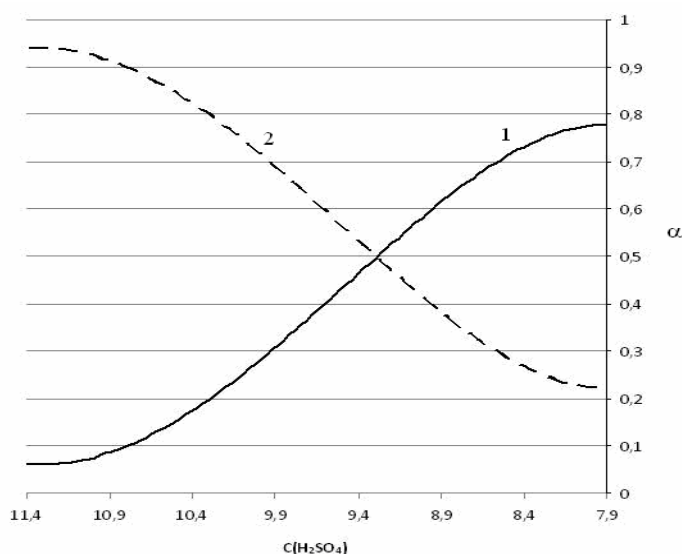
Рис. 4. Зависимость мольных долей CfH₂⁺ (1) и CfH₃²⁺ (2) от C_{H₂SO₄}

Таблица 2. Состав соединений и массовая доля компонентов (масс. %) в них

| Соединение | M* | CfH | pH** |
|---|---------------|--------|------|
| CfH ₃ [ZnBr ₄] (I) | 8.59(9.10)*** | 42(41) | 2.2 |
| CfH ₃ [CdBr ₄] (II) | 15.1(14.7) | 41(43) | 2.1 |
| CfH ₃ [HgBr ₄] (III) | 22.7(23.5) | 36(37) | 2.2 |
| CfH ₃ [CoBr ₄] (IV) | 7.81(8.28) | 44(46) | 2.0 |

* M = Co, Zn, Cd или Hg. ** Значения pH водных 0,5 мас. % растворов.

*** В скобках приведены теоретически рассчитанные значения.

Таблица 3. Кристаллографические характеристики соединений

| Соединение | Пр. гр. | V, Å ³ | a, Å | b, Å | c, Å | β, град |
|------------|--------------------|-------------------|--------|-------|--------|---------|
| I | P2 ₁ /a | 2230 | 17.857 | 9.574 | 12.242 | 100.05 |
| II | P2 ₁ /a | 2257 | 17.947 | 9.626 | 13.260 | 99.84 |
| III | P2 ₁ /a | 2282 | 17.978 | 9.667 | 13.319 | 99.67 |
| IV | P2 ₁ /a | 2211 | 17.946 | 9.501 | 13.177 | 100.23 |

Ошибки определения a, b и c составляют 0,002±0,008Å, а β – ± 0,01град.

Косвенно результаты по протонированию в растворе подтверждены препаративными данными. Так, не удастся получить соединения CfH₃²⁺[MBr₄]²⁻ (M = Zn, Cd, Hg и Co) из 0,5 – 1 М HBr, но они легко кристаллизуются из 6-8 М HBr. Синтезированы четыре новых соединения, их состав и результаты химического анализа сведены в табл.2.

Полученные вещества выделены в кристаллическом состоянии, их кристаллографические характеристики приведены в табл.3.

По результатам термического анализа установлено, что все соединения не содержат кристаллизационной воды. Разложение с потерей массы для них наблюдается при температуре выше 200 °С.

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. Mitscher L.A. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents // Chem. Rev. 2005. V. 105, N 2. P.559-592.
2. Turel I. Coordination of Quinolone Complexes // Coord. Chem. Rev. 2002. V.232. № 26. P. 27-47.
3. Buckingham D.A., Clark C.R., Nangia A. Acidity norfloxacin // Austral. J. Chem. 1990. V.43. P.301-309.
4. Cambridge Structural Database. Version 5.29. University of Cambridge. UK. 2007.
5. Wallis S.C., Gahan L.R., Charles B.G. et al. ¹³C NMR and single-crystal x-ray structural investigation of the fluoroquinolone antimicrobial drug norfloxacin. 2DCl.D₂O // Aust. J. Chem. 1994. V.47. N 5. P.799-806.
6. Головнев Н.Н., Кирик С.Д., Головнева И.И., Нишневич М.Е. Синтез и характеристика соединений ципрофлоксацина с хлоридами кадмия(II) и ртути(II) // Журнал неорганической химии. 2006. Т.51. № 3. С.463-468.
7. Островский, В.А., Колдобский Г.И. Слабые органические основания. Л.: Изд-во ЛГУ, 1990. 146 с.
8. Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Байдина И.Т. Синтез и строение соединения C₁₇H₂₀FN₃O₃²⁺·2HSO₄⁻·H₂O // Журнал структурной химии. 2009. Т.50. № 1. С.165-168.

The Protonation and Synthesis of Protonated Ciprofloxacin Compounds with d-Elements Bromides

**Nicolay N. Golovnev,
Alexander I. Petrov, Nadezhda V. Dorochova,
Sergey D. Kirik and Irina I. Golovneva**
*Siberian Federal University,
Russia 660041, Krasnoyarsk, Svobodny, 79*

The third stepwise protonation constant (K_3) of ciprofloxacin anion (C₁₇H₁₇FN₃O₅⁻, Cf) has been determined by spectrophotometry. The third proton addition to Cf- in sulphuric acid aqueous solutions takes place beyond [H⁺] = 4M only, leading to CfH₃⁺ formation. pK₃ values obtained by Hammett and Cox-Yates methods make up 4.75±0.05 and 4.74±0.06 respectively. The new compounds CfH₃[ZnBr₄], CfH₃[CdBr₄], CfH₃[HgBr₄] and CfH₃[CoBr₄] have been synthesized, their crystallographic parameters and thermal properties have been studied.

Keywords: ciprofloxacin, protonation, sulphuric acid, d-elements.
