

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТРЕХ ИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

А.Д. Васильев^{1,2}, Н. Н. Головнев^{1,*},

¹Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

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

Статья поступила xx апреля 2019 г.

Определена структура трех ионных соединений левофлоксацина (LevoH, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$), $LevoH_3[CoCl_4] \cdot H_2O$ (**I**), $LevoH_3[ZnBr_4] \cdot H_2O$ (**II**), $LevoH_3[CuBr_4] \cdot H_2O$ (**III**). Кристаллы **I–III** моноклинные, упаковка частиц в соединении **III** отличается от таковой в других ионных соединениях левофлоксацина тем, что в нем направление винтовой оси не совпадает с наибольшим параметром ячейки. В независимой части ячейки содержатся: в **I** по два иона $LevoH_3^{2+}$ и $CoCl_4^{2-}$, две молекулы кристаллизационной воды; в **II–III** по два иона $LevoH_3^{2+}$, MBr_4^{2-} ($M = Cu, Zn$) и две молекулы кристаллизационной воды. Установлена абсолютная структура кристаллов, конфигурация хирального центра катиона левофлоксациндиума S. Структуры стабилизированы многочисленными водородными связями, X–Y $\cdots\pi$ - и π – π -взаимодействиями.

Ключевые слова: катион левофлоксациндиума, тетрагалогениды d-элементов, ионные соединения, структура.

Левофлоксацин (LevoH) – один из антибактериальных препаратов третьего поколения важной группы синтетических антибиотиков, именуемой фторхинолонами (FQ), широко применяется в медицине [1]. Из-за низкой растворимости LevoH вместо субстанции можно использовать его соединения, например, соли [2]. Нецентросимметричные кристаллы левофлоксацина обладают нелинейными оптическими (НЛО) свойствами [3], поэтому его соли могут рассматриваться как потенциально полезные материалы НЛО [4]. В рамках систематического изучения структуры солей фторхинолонов методом монокристалльного РСА охарактеризованы соли: $LevoH_3[CoCl_4] \cdot H_2O$ (**I**), $LevoH_3[ZnBr_4] \cdot H_2O$ (**II**) и $LevoH_3[CuBr_4] \cdot H_2O$ (**III**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали полугидрат левофлоксацина, $\text{LevoH} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, (производитель – “Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co., Ltd”, Китай), HCl , HBr , CoCl_2 , CuO и ZnO (все марки ХЧ) без дополнительной очистки.

Синтез I–III. К раствору CoCl_2 в избытке концентрированной HCl добавляли твердый $\text{LevoH} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, а к растворам левофлоксацина в избытке концентрированной HBr добавляли оксид CuO или ZnO . Использовали двукратный молярный избыток неорганических реагентов из-за возможной кристаллизации галогенидных солей катиона LevoH_3^{2+} . При испарении полученных растворов при комнатной температуре соответственно осаждались крупные кристаллы **I**, **II** и **III**. Монокристаллы для РСА отбирали из общей массы продуктов.

РСА. Интенсивности отражений измерены с помощью рентгеновского монокристалльного дифрактометра SMART APEX II с CCD детектором (Bruker AXS), MoK_α -излучение. Экспериментальные поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [5] multi-scan методом. Модели структур **I–III** установлены прямыми методами (SHELXS [6]) и уточнены с помощью комплекса программ SHELXL [7]. Из разностных синтезов электронной плотности установлено наличие в соединениях молекул кристаллизационной воды и определены положения атомов водорода в катионах левофлоксацина, которые затем были идеализированы и уточнялись в связанной с основными атомами форме. Уточнение было стабильным и привело к низким значениям R-факторов (табл. 1). Структуры **I–III** депонированы в Кембриджском банке структурных данных и имеют соответствующие номера CCDC-1905328, CCDC-795548 и CCDC-1905321. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соединениях **I–III** левофлоксацин находится в виде катиона LevoH_3^{2+} (рис.1). Два избыточных иона водорода связаны с атомами кислорода карбоксильной и карбонильной групп, а значения длин связей и валентных углов в LevoH_3^{2+} совпадают с найденными ранее [8, 9]. Кристаллы нецентросимметричные с пространственной группой $P2_1$, поэтому была определена абсолютная структура соединений.

В независимой части кристаллических ячеек **I–III** содержатся два иона LevoH_3^{2+} (А, В), два иона MX_4^{2-} ($\text{M} = \text{Co}$, $\text{X} = \text{Cl}$; $\text{M} = \text{Cu}$, Zn , $\text{X} = \text{Br}$) и две молекулы воды. В тетраэдрических анионах CoCl_4^{2-} расстояние Co–Cl лежит в интервале 2.2573(13) – 2.3276(13)Å, а углы Cl–Co–Cl изменяются от 100.27(5)° до 118.68(5)°, в то время как в менее искаженных тетраэдрах ZnBr_4 кристалла **II** расстояния Zn–Br и углы Br–Zn–Br

находятся в интервале $2.371(3) - 2.431(3)\text{\AA}$ и $105.93(12) - 113.43(13)^\circ$, соответственно. В искаженных полиэдрах CuBr_4 расстояния Cu–Br изменяются от $2.347(2)$ до $2.401(2)$ и валентные углы Br–Cu–Br от $97.16(8)^\circ$ до $139.19(9)^\circ$, т.е. имеют обычные значения для бромидных комплексов Cu(II). В целом все соответствующие геометрические параметры в **I–III** согласуются с литературными данными [10].

Циклы C2–C3–C4–C10–C9–N1 (цикл 1, C_{6i}) и C5–C6–C7–C8–C9–C10 (цикл 2, C_{62}) находятся в одной плоскости; атомы O4, F, N2, O1, C1, O2 и O3 также мало отклоняются от этой плоскости. Конформации ионов LevoH_3^{2+} в структурах отличаются углом поворота циклов 1 вокруг связи C7–N2.

В ионах LevoH_3^{2+} гексациклы, содержащие атомы N2 и N3 (цикл 4), имеют конформацию “кресло”, а гексациклы с атомом O4 (цикл 3) в ионах **A** соответствуют конформации “конверт” (рис. 2а) с выходом атома C18 из плоскости O4–C8–C9–N1–C11 на $0.677(5)\text{\AA}$ в **I**, $0.64(2)\text{\AA}$ – **II** и $0.72(1)\text{\AA}$ – **III**. Цикл 3 в независимом ионе **B** соли **I** представляет собой “конверт”, в структурах **II** и **III** установлена его конформация типа “полукресло” (рис. 2б) с выходом по разные стороны от плоскости O4–C8–C9–N1 атомов C18 и C11 соответственно на $0.47(2)$ и $0.23(2)\text{\AA}$ в **II**, $0.41(2)$ и $0.39(2)\text{\AA}$ в **III**.

В независимых катионах LevoH_3^{2+} соединений **I–III** образуется внутримолекулярная водородная связь (ВС) O1–H \cdots O2 (рис. 1, табл. 2). Образование внутримолекулярной ВС C14–H \cdots F можно предположить только в структуре **III** (табл. 2). На отсутствие такой ВС в соединениях **I** и **II** указывает расстояние H \cdots F, превышающее 2.4\AA , а также значения других геометрических параметров.

Одна из молекул H_2O в **I** (OwB) разупорядочена по двум положениям с коэффициентами заполнения позиций 0.6 и 0.4. Все атомы водорода, в том числе и в упорядоченной молекуле воды, проявились на разностном синтезе электронной плотности. Одна из позиций атомов водорода разупорядоченной молекулы также участвовала в уточнении. Несмотря на то, что атомы водорода этой молекулы полностью найти не удалось, короткие расстояния от атомов кислорода до ближайших атомов хлора предполагают наличие ВС (рис. 2, табл. 2). Кроме того, в структуре наблюдаются еще 10 укороченных контактов C–H \cdots Cl. Расстояния C–H находятся в интервале $2.6 - 2.8\text{\AA}$, а углы C–H–Cl изменяются от 128 до 155° .

В структуре **II** атомы водорода в молекулах воды обнаружить не удалось, но расстояния между атомами кислорода и брома, равные 3.55\AA , 3.48\AA , 3.43\AA и 3.27\AA , свидетельствуют о водородном связывании [11]. Можно выделить также два укороченных контакта C–H \cdots Br (табл. 2).

Положения атомов водорода молекул воды в структуре **III** были найдены из разностных синтезов электронной плотности и далее уточнялись в идеализированном по расстояниям виде. Соответствующие параметры межмолекулярных взаимодействий приведены в табл. 2. Как и в **II**, здесь есть укороченные контакты C–H \cdots Br, для которых расстояния H \cdots Br лежат в диапазоне 2.9–3.0 Å, а углы C–H–Br изменяются от 123 до 162 град.

В структурах **I** и **II** ионы LevoH_3^{2+} объединены в пары π – π -взаимодействием типа «голова-к-хвосту» [11] (табл. 3). В нем участвуют гексациклы N1–C2–C3–C4–C10–C9 (Cg_1) независимых ионов А и В. Однако в структуре **III**, возможно из-за более существенного искажения тетраэдра CuBr_4 , в стекинг-взаимодействии между ионами А и В (рис. 3) одновременно участвуют циклы Cg_1 и C5–C6–C7–C8–C9–C10 (Cg_2) с образованием бесконечных цепей. Это приводит как к иной упаковке ионов, так и к иной ориентации оси симметрии 2_1 .

Наряду с π – π -стекингом, структуры **I–III** стабилизированы взаимодействиями типа X–Y \cdots π , причём во всех них есть взаимодействие C1A–O2A \cdots Cg_2 (Cg_2 – цикл 2). В **III** имеется три подобных взаимодействия с параметрами: расстояния между атомом кислорода и центром кольца 3.430(10) Å и 3.846(11) Å для O2A, 3.259(10) Å для O2B; углы между связью C1–O2 и линией O2 \cdots центр цикла 90.5(7)° и 90.1(8)° для O2A, 93.8(8)° для O2B. Два таких же взаимодействия в **I** [3.575(4), 78.8(3)° и 3.465(4) Å, 81.3(3)°] и одно в **II** [3.595(14) Å и 76.7(11)°], а также два взаимодействия Co–Cl \cdots Cg_2 в **I** и по два Zn–Br \cdots Cg_2 и Zn–Br \cdots Cg_1 в **II** участвуют в образовании трехмерных надмолекулярных структур.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C.A. Fief, K.G. Hoang, S.D. Phipps, J.L. Wallace, J.E. Deweese. *ACS Omega*, **2019**, 4 (2), 4049–4055
 2. L.A. Mitscher. *Chem. Rev.* **2005**, 105(2), 559–585.
 3. S. Gunasekaran, K. Rajalakshmi, S. Kumaresan. *Spectrochim. Acta*, **2013**, A112, 351–363.
 4. Н.Н. Головнев, М.С. Молокеев, М.К. Лесников. *Журн. структур. химии*, **2018**, 59(3), 668–673.
 5. G.M. Sheldrick. SADABS. Version 2.01. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., **2004**.
 6. G.M. Sheldrick. *Acta Cryst.*, **2015**, A71, 3–8.
 7. G.M. Sheldrick. *Acta Cryst.*, **2015**, C71, 3–8.
 8. А.Д. Васильев, Н.Н. Головнев. *Журн. структур. химии*, **2011**, 52(5), 940–944.
 9. Н.Н. Головнев, А.Д. Васильев. *Журн. неорган. химии*, **2016**, 61(11), 1472–1475.
 10. Cambridge Structural Database. Version 5.37. – University of Cambridge, UK, November.
 11. *Студ. Дж. В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч.1-2. Москва: ИКЦ «Академкнига», 2007. 895с
-
4. Н.Н. Головнев, М.С. Молокеев, М.К. Лесников. *Журн. структур. химии*, **2018**, 59(3), 668–673.
 8. А.Д. Васильев, Н.Н. Головнев. *Журн. структур. химии*, **2011**, 52(5), 940–944.
 9. Н.Н. Головнев, А.Д. Васильев. *Журн. неорган. химии*, **2016**, 61(11), 1472–1475.
 11. *Студ. Дж. В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч.1-2. Москва: ИКЦ «Академкнига», 2007. 895с

Таблица 1. Экспериментальные данные и параметры уточнения структуры I–III

Брутто-формула	$C_{18}H_{24}Cl_4CoFN_3O_5$	$C_{18}H_{24}Br_4FN_3O_5Zn$	$C_{18}H_{24}Br_4CuFN_3O_5$
Цвет кристалла	темно-зеленый	желтый	черный
Размер кристалла, мм	0.36×0.28×0.24	0.46×0.42×0.34	0.40×0.30×0.12
Температура, К	100	296	300
$a, b, c, \text{Å}$	7.6046(4), 24.7286(14), 12.7563(7)	8.8164(11), 27.424(3), 10.8861(14)	7.5497(7), 11.7841(10), 27.368(2)
$\beta, ^\circ$	91.4030(10)	90.257(2)	96.289(6)
$V, \text{Å}^3$	2398.1(2)	2632.0(6)	2420.1(4)
Пр. гр., Z	$P2_1, 4$	$P2_1, 4$	$P2_1, 4$
$D, \text{г/см}^3$	1.612	1.934	2.098
$\mu, \text{мм}^{-1}$	1.204	7.045	7.549
$2\theta_{\text{max}}, ^\circ$	57	50	56.86
Число измеренных отражений	22724	19404	20754
Число независимых отражений	11318	9185	9919
Число отражений с $F > 4\sigma(F)$	9984	4807	5009
Пределы по h, k, l	$-10 \leq h \leq 10;$ $-32 \leq k \leq 32;$ $-17 \leq l \leq 17$	$-10 \leq h \leq 10;$ $-32 \leq k \leq 32;$ $-12 \leq l \leq 12$	$-8 \leq h \leq 9;$ $-15 \leq k \leq 15;$ $-35 \leq l \leq 27$
R_{int}	0.0315	0.0622	0.0721
Весовая схема	$w = [\sigma^2 + (0.0397P)^2]^{-1},$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$w = [\sigma^2 + (0.0224P)^2]^{-1},$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$w = [\sigma^2 + 0.0250P^2]^{-1},$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Число уточняемых параметров	606	565	589
$R1 [F_o > 4\sigma(F_o)]/\text{all}$	0.0368 / 0.0437	0.0534 / 0.1339	0.0492 / 0.1224
$wR2[F_o > 4\sigma(F_o)]/\text{all}$	0.0807 / 0.0841	0.0814 / 0.0966	0.0730 / 0.0845
$GOOF$	0.99	1.059	0.822
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e/Å}^3$	0.56 / -0.47	0.518 / -0.460	0.794 / -0.833
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0.001	0.0	0.01
Параметр Флэка	0.004(10)	0.001(12)	-0.003(17)

Таблица 2. Водородные связи D–H...A (длины связей d , Å; углы, град.) и кратчайшие контакты в структурах **I** – **III**

D–H	$d(\text{D–H})$	$d(\text{H...A})$	$\angle\text{DHA}$	$d(\text{D...A})$	A	Преобразование для атома A
LevoH₃[CoCl₄]·H₂O (I)						
N3A–H4A	0.88(4)	2.61(4)	141(3)	3.344(3)	Cl11	1–x; 1/2+y; 1–z
N3A–H4A	0.88(4)	2.74(4)	128(3)	3.356(3)	Cl14	1–x; 1/2+y; 1–z
O3A–H21A	0.74(4)	1.71(4)	171(4)	2.448(4)	OwA	x, y, z
O1A–H22A	0.84	1.72	149	2.482(3)	O2A	x, y, z
N3B–H24	0.82(4)	2.51(4)	161(3)	3.299(3)	Cl12	x, y, z
O3B–H61	0.81(4)	2.28(4)	166(4)	3.077(3)	Cl12	1–x; 1/2+y; 2–z
O1B–H34	0.84	1.83	146	2.570(3)	O2B	x, y, z
OwA–HwA1	0.79(4)	1.92(4)	140(4)	2.580(6)	OwB1	x, y, z
OwA–HwA1	0.79(4)	2.15(4)	167(4)	2.926(8)	OwB2	x, y, z
OwA–HwA2	0.68(4)	2.40(4)	162(5)	3.058(4)	Cl24	1–x; y–1/2; 1–z
OwB1–HwB	0.65(5)	2.75(4)	141(6)	3.282(6)	Cl23	–x; y–1/2; 1–z
LevoH₃[ZnBr₄]·H₂O (II)						
O1(A)–H1(A)	0.90	1.84	139	2.588(18)	O2(A)	x, y, z
O1(B)–H1(B)	0.90	1.87	136	2.588(17)	O2(B)	x, y, z
O3(A)–H2(A)	0.90	1.70	168	2.584(17)	Ow1	2–x, y–0.5, –z
O3(B)–H2(B)	0.90	1.80	152	2.623(17)	Ow2	x–1, y, z
N3(A)–H3(A)	0.98	2.98	137	3.76(2)	Br22	x, y, z
N3(A)–H3(A)	0.98	2.98	137	3.82(2)	Br23	x, y, z
N3(B)–H3(B)	0.98	2.58	165	3.536(14)	Br24	2–x, y–0.5, 1–z
C18(B)–H22(B)	0.97	2.86	136	3.620(17)	Br21	2–x, y–0.5, 1–z
C2(B)–H4(B)	0.93	2.87	141	3.636(17)	Br13	x, y, z
LevoH₃[CuBr₄]·H₂O (III)						
O1(A)–H1(A)	0.90	1.73	147	2.525(13)	O2(A)	x, y, z
O1(B)–H1(B)	0.90	1.71	145	2.500(13)	O2(B)	x, y, z
O3(A)–H2(A)	0.90	1.68	179	2.579(12)	Ow1	x, y, z
O3(B)–H2(B)	0.90	1.68	174	2.581(13)	Ow2	–x, 0.5+y, 1–z
N3(A)–H3(A)	0.98	2.51	146	3.369(9)	Br21	–x, 0.5+y, 1–z
N3(B)–H3(B)	0.98	2.55	143	3.388(10)	Br13	1+x, y–1, z
OW1–HW11	0.899(13)	2.48(3)	165(9)	3.355(9)	Br12	–x, y–0.5, –z
OW1–HW12	0.900(13)	2.78(3)	154(4)	3.612(10)	Br11	x, y–1, z
OW2–HW21	0.895(13)	2.565(15)	177(3)	3.459(9)	Br23	–x, y–0.5, –z
OW2–HW22	0.899(13)	2.64(2)	156(2)	3.475(9)	Br22	x–1, y, z
C14(A)–H13(A)	0.97	2.08	120	2.695(15)	F(A)	x, y, z
C14(B)–H14(B)	0.97	2.21	117	2.794(17)	F(B)	x, y, z

Таблица 3. Параметры π – π -взаимодействия между ионами LevoH_3^{2+} в кристаллах **I–III**

	$\text{Cg}_i\text{--Cg}_j$	$d, \text{\AA}$	$\alpha, \text{град.}$	$\beta, \text{град.}$	$\text{Cg}_i\text{--p}, \text{\AA}$	$\text{Cg}_j\text{--p}, \text{\AA}$
I	$\text{Cg}_{1(A)}\text{--Cg}_{1(B)}$	3.906(2)	2.2(2)	31.2	3.416(2)	3.341(2)
	$\text{Cg}_{1(B)}\text{--Cg}_{1(A)}$	3.906(2)	2.2(2)	29.0	3.341(2)	3.415(2)
II	$\text{Cg}_{1(A)}\text{--Cg}_{1(B)}$	3.894(9)	5.6(8)	25.5	3.632(7)	3.514(7)
	$\text{Cg}_{1(B)}\text{--Cg}_{1(A)}$	3.893(9)	5.6(8)	21.1	3.513(7)	3.632(7)
III	$\text{Cg}_{1(A)}\text{--Cg}_{2(B)}$	3.904(7)	3.9(5)	24.6	3.650(5)	3.549(4)
	$\text{Cg}_{2(B)}\text{--Cg}_{1(A)}$	3.903(7)	3.9(5)	20.8	3.549(4)	3.649(5)
	$\text{Cg}_{2(A)}\text{--Cg}_{1(B)}$	4.017(7)	2.8(5)	23.7	3.678(5)	3.608(5)
	$\text{Cg}_{1(B)}\text{--Cg}_{2(A)}$	4.017(7)	2.8(5)	26.1	3.608(5)	3.678(5)

d – расстояние между центроидами циклов; α – угол между плоскостями циклов; β – угол между вектором, соединяющим центры циклов, и нормалью к плоскости первого цикла; $\text{Cg}_i\text{--p}$ – длина перпендикуляра от цикла Cg_i к плоскости цикла Cg_j ; $\text{Cg}_j\text{--p}$ – длина перпендикуляра от цикла Cg_j к плоскости цикла Cg_i .

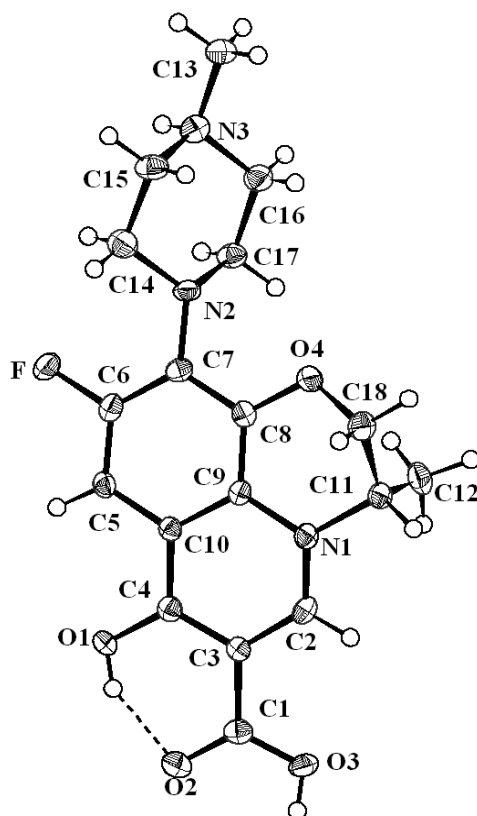


Рис. 1. Строение иона LevoH_3^{2+} с нумерацией атомов. Внутримолекулярная водородная связь обозначена пунктиром

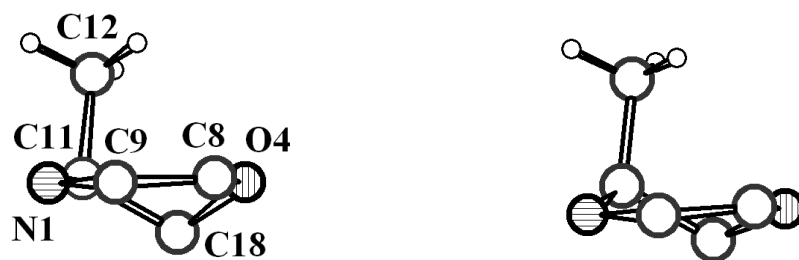


Рис. 2. Гексациклы 3 в конформации “конверт” (а) и “полукресло” (б) в структуре **III**

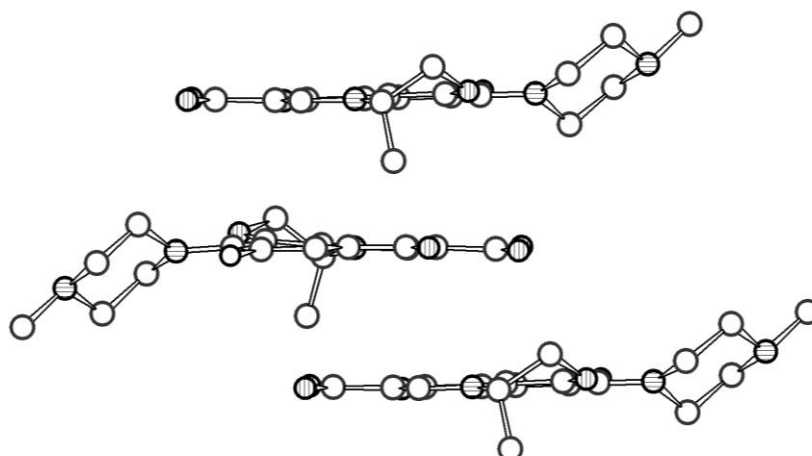


Рис. 3. Взаимное расположение ионов левофлоксацина в структуре **III**

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Васильев Александр Дмитриевич, с.н.с. лаб. кристаллофизики Института физики СО РАН, доцент кафедры Физики твёрдого тела и нанотехнологий Сибирского федерального университета (СФУ)
2. Головнев Николай Николаевич, профессор 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.

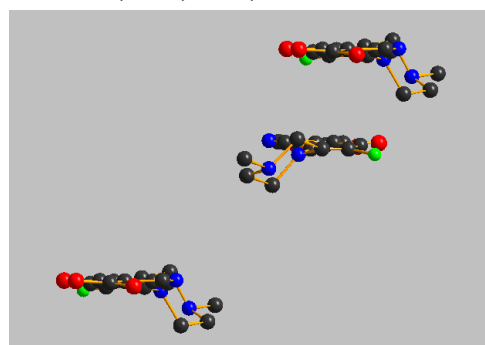
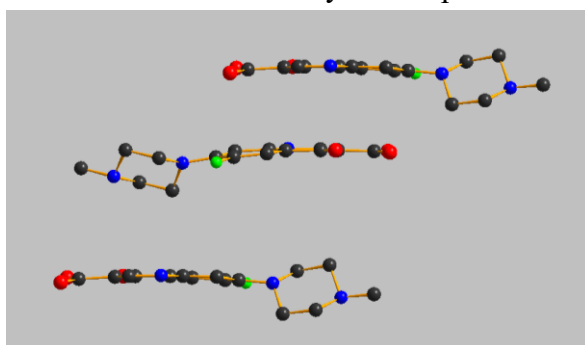
E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru, тел.(8391)2445471

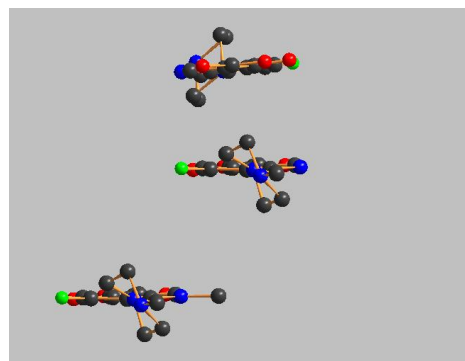
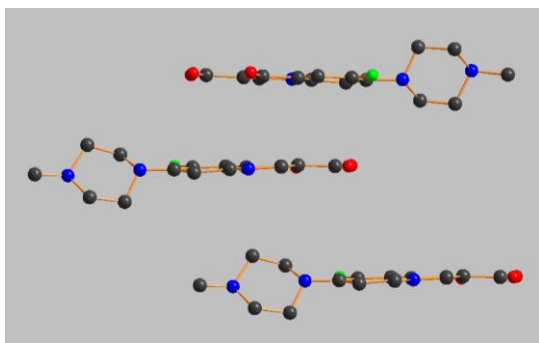
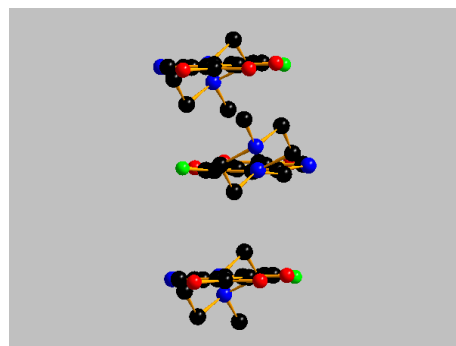
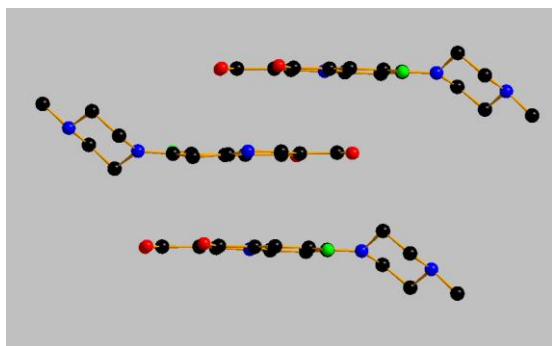
Для целей рецензирования структурных данных необходимо представить в редакцию вместе с рукописью CIF-файлы исследованных структур.

Файл проверки checkCIF желательно также представить в редакцию вместе с рукописью.

Соединение	пр.гр.	a	b	c	β	Ссылка
$C_{18}H_{22}FN_3O_4 \times CuBr_4 \times H_2O$	$P2_1$	7.5497	11.7841	27.3676	96.289	
$C_{18}H_{22}FN_3O_4 \times ZnBr_4 \times H_2O$	$P2_1$	8.8164	27.4238	10.8861	90.257	
$C_{18}H_{22}FN_3O_4 \times CoCl_4 \times H_2O$	$P2_1$	7.6046	24.7286	12.7563	91.403	
$C_{18}H_{22}FN_3O_4 \times 2ClO_4$	$P2_1$	9.727	20.4405	12.286	104.327	

Взаимная укладка независимых молекул левофлоксацина в структурах **I**, **II**, **III**.
Молекулы с обрезанными атомами O4, C11, C12, C18.



LevoCoCl₄LevoZnBr₄LevoCuBr₄