

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.737

СТРОЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$

© 2010 А.Д. Васильев, Н.Н. Головнев*

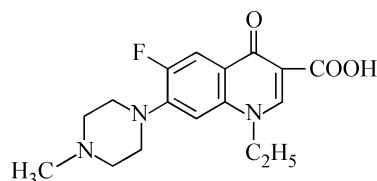
Сибирский федеральный университет, Красноярск

Статья поступила 19 января 2009 г.

Синтезировано новое соединение $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$ (тетрахлорокупрат(II) пefлоксациндиума), $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ — 1-этил-N-метил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота (PefH, пefлоксацин) и определена его кристаллическая структура. В кристалле содержатся ионы $PefH_3^{2+}$ и $CuCl_4^{2-}$. Проведен анализ супрамолекулярной архитектуры кристалла.

Ключевые слова: фторхинолон, пefлоксацин, хлорид меди, кристаллическая структура, водородные связи, π — π -взаимодействие.

Одним из важнейших фторхинолонов является пefлоксацин (Pef, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$), относящийся к одним из лучших фторхинолонов третьего поколения [1].



Графическая формула пefлоксацина

Многие фармакологические и токсикологические свойства лекарств изменяются за счет взаимодействия с металлами. Ионы Cu^{2+} , по-видимому, самые изученные в этом отношении. Это связано с тем, что низкомолекулярные комплексы меди оказывают лечебный эффект при лечении нескольких заболеваний, например, туберкулеза, рака и язвы желудка [2].

Важную роль в супрамолекулярной химии и инженерии кристаллов играет понимание сути различных межмолекулярных взаимодействий. Знания структурных мотивов генерированных такими взаимодействиями применимы в дизайне новых материалов с полезными физическими и химическими свойствами. Водородная связь, π -стэкинг-взаимодействие между ароматическими кольцами во многом определяют топологию и конформацию молекулярных ансамблей в твердом состоянии [3, 4]. Слабые взаимодействия, включающие фтор, также влияют на супрамолекулярную организацию вещества. Анализ различных взаимодействий в соединениях фторхинолонов особенно важен для понимания их воздействия на организм, так как они могут контролировать конформационные и структурные особенности препарата, определяющие лекарственный эффект. В настоящее время дизайну и синтезу мультикомпонентных кристаллов фторхинолонов уделяется большое внимание [5, 6].

* E-mail: chem_inorganic@lan.krasu.ru

Нами синтезировано новое соединение $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$ (тетрахлорокупрат(II) пепфлоксациндиума), $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ — 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хиолин карбоновая кислота ($PeFH$, пепфлоксацин) и определена его кристаллическая структура.

Экспериментальная часть. Использованный в синтезе $PeFH$ в виде белого порошка был выделен при хранении на воздухе из раствора, полученного растворением дигидрата метансульфоната пепфлоксацина $PeFH \cdot CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$ (фирма "Накода Кемикалз Лимитед", Индия) в избытке 0,1 М раствора аммиака.

Синтез $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$. В 4 мл 6 М хлороводородной кислоты растворяли 0,30 г пепфлоксацина, затем постепенно при нагревании к полученному раствору добавляли эквивалентное количество $CuCl_2 \cdot 2H_2O$. Малиновые кристаллы соединения выделялись в виде тонких игл при медленном охлаждении или испарении раствора.

Отобранный кристалл малинового цвета с линейными размерами 0,12×0,13×0,42 мм был помещён в гониометр рентгеновского автодифрактометра SMART APEX II (Bruker) с двухкоординатным CCD-детектором (MoK_{α} -излучение, графитовый монохроматор), где при 295 К методом ω — φ -сканирования в пределах до $2\theta = 56^\circ$ было измерено 19825 отражений, из которых 5304 независимы ($R_{int} = 0,025$). Кристаллографические характеристики: $a = 14,055(1)$, $b = 12,136(1)$, $c = 12,922(1)$ Å, $\beta = 94,040(1)^\circ$, $V = 2198,7(3)$ Å³, пр. гр. $P2_1/c$, $Z = 4$, $d_{выч} = 1,633$ г/см³. Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [7], 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 [8]. Атомы Н 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 Н составляли 1,2 от величины $U_{эв}$ связанного атома. В результате максимальное и минимальное значения разностной электронной плотности составили 0,38 и $-0,38$ е/Å³, $R1 = 0,028$ (по 4399 $|F| > 4\sigma(F)$ и 0,038 по всем независимым), $wR2 = 0,076$, GOOF = 1,035.

CIF файл, содержащий полную информацию по исследованной структуре, был депонирован в CCDC под номером 714683, откуда может быть свободно получен по запросу на следующем интернет-сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Результаты и их обсуждение. Молекулярная структура $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$ (молекулярный вес 540,74) приведена на рис. 1. Полученные длины связей C—O, C—N, C—F и C—C в пределах ошибок совпали с найденными ранее для других соединений пепфлоксацина ($PeFH_2^+$)₂PtCl₄²⁻·2H₂O, ($PeFH_2^+$)CH₃SO₃⁻·2H₂O, ($PeFH_2^+$)CH₃SO₃⁻·0,1H₂O, Ag(H₂O)PeF·3H₂O [9]. Соответствующие валентные углы также мало отличались. В кристалле соединения содержатся ионы $PeFH_3^{2+}$ и $CuCl_4^{2-}$. Последний ион представляет собой искаженный тетраэдр $\{d(Cu—Cl) = 2,2029(6)–2,2984(5)$ Å, $\angle Cl_1CuCl_1 = 100,93(2)–127,94(2)^\circ\}$, а ион $PeFH_3^{2+}$ — плоский фрагмент из ароматических колец с боковыми цепями (выходы неводородных атомов из плоскости не превышают 0,068(2) Å, кроме C12 с выходом 0,121(2) Å) и пиперазинового кольца с конформацией *кресло*, параметры которого в соответствии с [10] таковы: $Q = 0,578(2)$ Å, $\theta = 4,5(2)^\circ$, $\varphi = 16(2)^\circ$ (см. рис. 1). Терминальный атом N3 протонирован. К карбонильному атому O1 также присоединен водород H1, который образует внутримолекулярную водородную связь с O2 карбоксильной группы O1—H1...O2. Другая внутримолекулярная связь C14—H14A...F, также замыкая шестичленный цикл, связывает атомы F и C14. Протоны C14—H14A имеют "кислотный характер" по сравнению с другими протонами C—H благодаря индуктивному эффекту ближайшего атома N2, и поэтому образуют водородные связи [4]. Параметры водородных связей даны в табл. 1.

В кристалле молекулы пепфлоксацина образуют пары (рис. 2), связанные π — π -взаимодействием между ароматическими кольцами молекул; рассчитанные геометрические парамет-

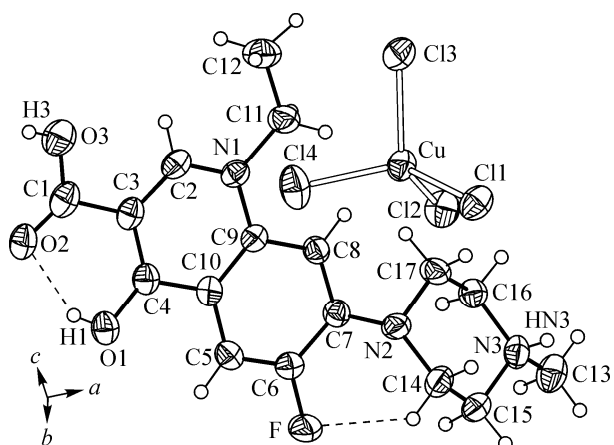


Рис. 1. Молекулярная структура $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$.

Внутримолекулярные водородные связи показаны штриховыми линиями. Тепловые колебания атомов представлены эллипсоидами

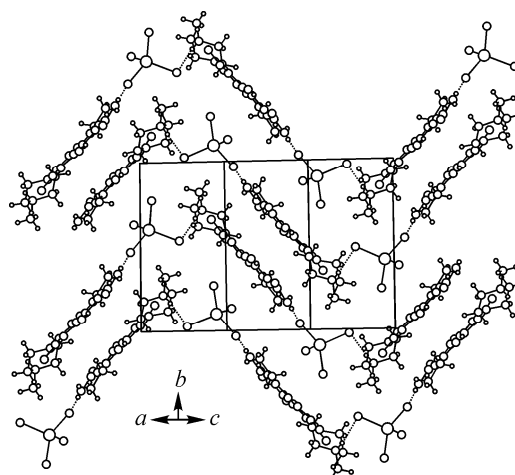


Рис. 2. Упаковка молекулярных ионов в кристаллической ячейке.

Показан один из слоев. Водородные связи проведены пунктиром

ры этого взаимодействия [11] приведены в табл. 2. Наличие в структуре комплексных ионов $CuCl_4^{2-}$ приводит к образованию водородных связей с участием атомов хлора, которые формируют зигзагообразные цепочки из чередующихся молекул пепфлоксацина и ионов $CuCl_4^{2-}$ с осевым направлением [2 0 –1]. Эти цепочки связаны друг с другом описанным выше π — π -взаимодействием таким образом, что две последовательные в данной цепочке молекулы пепфлоксацина связываются с разными соседними цепочками. Таким образом, с учетом указанных водородных связей и π — π -взаимодействия типа "плоскость—плоскость" [4], молекулы пепфлоксацина и ионы $CuCl_4^{2-}$ уложены в кристалле в слои, параллельные оси b ячейки (см. рис. 2).

Т а б л и ц а 1

Параметры водородных связей в кристалле $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$

D—H...A	$d(D—H)$	$D(H...A)$	$\angle DHA$	$d(D...A)$	Операции симметрии
O1—H1...O2	0,75(2)	1,93(2)	150(3)	2,603(2)	—
O3—H3...Cl3 ^a	0,74(3)	2,26(3)	176(3)	2,997(2)	1–x, –y, 1–z
N3—HN3...C11 ^b	0,84(2)	2,36(2)	176(2)	3,204(2)	2–x, 0,5+y, 0,5–z
C14—H14A...F	0,92(2)	2,28(1)	121(1)	2,853(2)	—

Т а б л и ц а 2

Параметры π — π -взаимодействия молекулярных ионов $PeFh_3^{2+}$ в кристалле $C_{17}H_{22}FN_3O_3^{2+} \cdot CuCl_4^{2-}$.

Взаимодействующие молекулы связаны центром инверсии

$Cg_i—Cg_j$	$d(Cg—Cg), \text{ \AA}$	$\alpha, \text{ град.}$	$\beta, \text{ град.}$	$\gamma, \text{ град.}$	Cg_{i_p}	Cg_{j_p}	Сдвиг, \AA
$Cg_1—Cg_1$	3,859(1)	0	28,05	28,05	3,4060(7)	3,4060(7)	1,815
$Cg_1—Cg_2$	3,682(1)	0,91(8)	21,57	21,64	3,4221(7)	3,4238(7)	—

Примечание. Cg_1 — плоскость кольца N1C2C3C4C10C9; Cg_2 — плоскость кольца C5C6C7C8C9C10.

В целом структура соединения имеет слоистое строение с расстоянием между ароматическими кольцами соседних слоев около 3,4 Å, что указывает на взаимодействие π-электронных систем. Тетрахлорокупрат(II)-анион расположен между слоями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mitsher L.A.* // Chem. Rev. – 2005 – **105**, N 2. – P. 559 – 585.
2. *Ruiz M., Perello L., Ortiz R. et al.* // J. Inorg. Biochem. – 1995. – **59**. – P. 801 – 805.
3. *Лен Жан-Мари.* Супрамолекулярная химия. – Новосибирск: Наука, 1998.
4. *Стюд Дж.В., Этвуд Дж.Л.* Супрамолекулярная химия. Ч. 1-2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
5. *Lou B., Bostrom D., Velaga P.S.* // Acta Crystallogr. – 2007. – **C63**. – P. 731 – 733.
6. *Prasanna M.D., Row T.N.G.* // J. Mol. Struct. – 2001. – **559**. – P. 255 – 261.
7. *Sheldrick G.M.* SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
8. *Sheldrick G.M.* SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
9. *Cambridge Structural Database.* Version 5.29. University of Cambridge. UK. 2007.
10. *Spek A.L.* // J. Appl. Crystallogr. – 2003. – **36**. – P. 7 – 13.
11. PLATON – A Multipurpose Crystallographic Tool. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.