

УДК 541.49:548.737

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДВУХ ГИДРАТНЫХ ФАЗ
ТЕТРАХЛОРИДОКОБАЛЬТАТА(II) ЦИПРОФЛОКСАЦИНИЯ****А.Д. Васильев^{1,2}, Н.Н. Головнев²**¹Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, Красноярск²Сибирский федеральный университет, Красноярск

E-mail: ngolovnev@sfu-kras.ru

Статья поступила 10 мая 2012 г.

С доработки — 11 июня 2012 г.

Синтезированы новые соединения $(C_{17}H_{20}FN_3O_3)_2[CoCl_4]_2 \cdot 3H_2O$ (I) и $C_{17}H_{20}FN_3O_3[CoCl_4] \cdot H_2O$ (II), $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ — ципрофлоксацин (CfH), определена их кристаллическая структура. Кристаллографические данные I: $a = 18,441(5)$, $b = 9,030(3)$, $c = 27,551(8)$ Å, $V = 4588(4)$ Å³, пр. гр. $Pca2_1$, $Z = 4$ и II: $a = 9,305(3)$, $b = 9,885(3)$, $c = 12,999(4)$ Å, $\alpha = 82,782(4)$, $\beta = 72,954(4)$, $\gamma = 89,736(4)^\circ$, $V = 1133(1)$ Å³, пр. гр. $P-1$, $Z = 2$. Обе структуры содержат связанные π — π -взаимодействием пары ионов CfH_3^{2+} . В кристалле I дополнительно имеется стекинг-взаимодействие π -облаков ароматических колец с атомами водорода циклопропильной группы, которое связывает пары молекул между собой. Центросимметричный кристалл триклинной фазы II также строится на основе связанных π — π -взаимодействием пар ионов CfH_3^{2+} , которые в данном случае не являются независимыми, так как связаны центром симметрии. Водородные связи образуют разветвленную трехмерную сеть, связывая ионы CfH_3^{2+} , $CoCl_4^{2-}$ и молекулы воды.

Ключевые слова: тетрахлоридокобальтат(II) ципрофлоксациния, кристаллическая структура, водородные связи, π — π -взаимодействие.

Фторхинолоны — один из широко используемых классов синтетических антибактериальных препаратов. Наибольшее применение в медицинской практике нашел ципрофлоксацин (CfH), $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ — 4-оксо-7-(1-пиперазинил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [1], что обуславливает его всестороннее изучение. Важную роль в антибактериальной активности CfH могут играть супрамолекулярные взаимодействия, наиболее важными из которых являются водородные связи и межмолекулярные π — π -взаимодействия [2], которые могут приводить к образованию в структуре каналов, включающих нейтральные и заряженные гидрофильные частицы. Существует мнение [3], что это обстоятельство важно для проявления наблюдаемой антибактериальной активности. Поэтому изучение особенностей супрамолекулярной организации в соединениях ципрофлоксацина представляет не только научный, но и практический интерес. Наиболее удобными объектами для исследования являются ионные соединения ципрофлоксацина, так как они обычно образуют хорошие кристаллы, пригодные для изучения структуры методом РСА.

С целью систематического исследования закономерностей супрамолекулярной организации в соединениях ципрофлоксацина нами синтезированы два новых соединения — тригидрат бис-(тетрахлоридокобальтата ципрофлоксациния) $(C_{17}H_{20}FN_3O_3)_2[CoCl_4]_2 \cdot 3H_2O$ (I) и моногидрат тетрахлоридокобальтата(II) ципрофлоксациния $C_{17}H_{20}FN_3O_3[CoCl_4] \cdot H_2O$ (II), методом РСА

определены их кристаллические структуры и проанализирована супрамолекулярная организация.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Моногидрат хлорида ципрофлоксацина $CfH \cdot HCl \cdot H_2O$ (фирма Ranbaxia, Индия), HCl (ХЧ) и $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (ХЧ) использовали без дополнительной очистки.

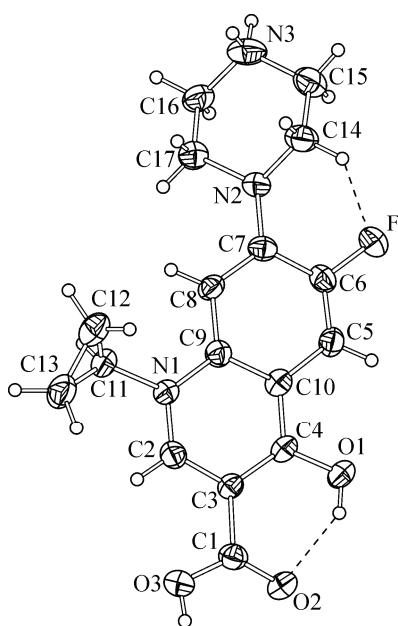
Синтез $(C_{17}H_{20}FN_3O_3)_2[CoCl_4] \cdot 3H_2O$ (I). 0,30 г $CfH \cdot HCl \cdot H_2O$ растворяли в 3 мл 11 М HCl , затем к полученному раствору постепенно добавляли $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ до достижения молярного соотношения $CoCl_2:CfH = 2:1$. Кристаллы соединения выделялись сразу или при испарении раствора.

Синтез $C_{17}H_{20}FN_3O_3[CoCl_4] \cdot H_2O$ (II). Условия синтеза отличались от приведенных выше только тем, что кристаллизацию проводили из горячего (70—80 °С) раствора.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ I И II

Результат первой кристаллизации — голубые кристаллы с симметрией ромбической сингонии (I), второй — голубые кристаллы с симметрией тригональной сингонии (II). Кристаллы II быстро разрушаются на воздухе, однако ускоренная съемка позволила собрать достаточно хороший экспериментальный материал.

В обоих случаях интенсивности отражений измерены с помощью рентгеновского монокристаллического дифрактометра SMART APEX II с CCD -детектором (Bruker AXS), MoK_{α} -излучение, при 298 К. Экспериментальные поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [4] multi-scan методом. Модель структуры установлена прямыми методами (SHELXS) и уточнена с помощью комплекса SHELXTL [5]. Из разностных синтезов электронной плотности определены положения атомов водорода в катионах ципрофлоксацина, которые затем уточнялись в связанном с основными атомами идеализированном виде. В результате оказалось, что структура кристаллов I построена на основе двух независимых молекулярных катионов ципрофлоксацина CfH_3^{2+} , двух комплексных анионов $CoCl_4^{2-}$ и трех молекул кристаллизационной воды, а кристаллы II в независимой части содержат все три эти компонента в единственном числе. В табл. 1 приведены параметры эксперимента и результаты уточнения структур. Структуры I и II депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) и имеют номера 878995 и 878993 соответственно. Данные могут быть получены через сайт www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



Уточнение показало, что исследованный образец соединения I рацемически двойникован в пропорции 3/1. На рис. 1 изображен ион CfH_3^{2+} с нумерацией атомов; в обоих веществах (I и II) он имеет практически одну конформацию. Основное отличие заключается в повороте цикла $N2-C14-C15-N3-C16-C17$ с конформацией *кресло* вокруг связи $C7-N2$. Так, угол между плоскостью цикла $C5-C6-C7-C8-C9-C10$ и плоскостью, проведенной через атомы $C14, C15, C16, C17$, составляет $32,8(3)^\circ$ (молекула A) и $31,9(3)^\circ$ (молекула B) в случае I и $46,7(1)^\circ$ (молекула C) в случае II. Другие геометрические параметры молекул представлены в табл. 2. Длины связей и углы в обоих соединениях практически не отличаются от полученных для $CfH_3^{2+}[CuCl_4]^{2-} \cdot H_2O$ [6] и $CfH_3^{2+} \cdot [CuBr_4]^{2-} \cdot H_2O$ [7], также содержащих катион ципрофлоксацина.

Рис. 1. Катион CfH_3^{2+} с нумерацией атомов. Внутримолекулярные водородные связи обозначены штриховыми линиями

Т а б л и ц а 1

Экспериментальные данные и параметры уточнения структур I и II

Формула	$(C_{17}H_{20}FN_3O_3)_2[CoCl_4]_2 \cdot 3H_2O$	$C_{17}H_{20}FN_3O_3[CoCl_4] \cdot H_2O$
Размер образца, мм	0,40×0,30×0,20	0,41×0,35×0,24
Пространственная группа	$Pca2_1$	$P-1$
Z	4	2
$2\theta_{max}$, град.	52	52
a, b, c , Å	18,441(5), 9,030(3), 27,551(8)	9,305(3), 9,885(3), 12,999(4)
α, β, γ , град.	90, 90, 90	82,782(4), 72,954(4), 89,736(4)
V , Å ³	4588(4)	1133(1)
d , г/см ³	1,625	1,619
μ , мм ⁻¹	1,25	1,27
Всего измерено отражений	34914	6567
Независимых отражений	8975	4211
Число отражений с $F > 4\sigma_F$	5198	3288
Пределы по h, k, l	$-22 \leq h \leq 22; -10 \leq k \leq 11;$ $-33 \leq l \leq 33$	$-11 \leq h \leq 8; -12 \leq k \leq 12;$ $-16 \leq l \leq 16$
Результаты уточнения		
Весовое уточнение по F^2	$w = [\sigma^2 + (0,0363P)^2 + 0,8661P]^{-1}$, где $P = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$	$w = [\sigma^2 + (0,0423P)^2 + 0,36P]^{-1}$, где $P = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$
Число уточняемых параметров	561	273
$R1 [F_0 > 4\sigma(F_0)]$	0,0490	0,0376
$wR2$	0,1080	0,0956
GOOF	1,006	1,050
Коэфф. экстинкции	0,0003(1)	0,006(1)
$(\Delta\rho)_{max}$, e/Å ³	0,426	0,30
$(\Delta\rho)_{min}$, e/Å ³	-0,268	-0,31
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0,000	0,000

Две независимые молекулы *A* и *B* в кристалле **I** располагаются антипараллельно друг другу по типу "голова—хвост"; такие пары уложены взаимно перпендикулярно (рис. 2). Связь молекул в паре обусловлена π — π -взаимодействием плоских циклов ионов SfH_3^{2+} . Вычисленные характеристики этого взаимодействия [8] приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 2

Основные длины связей (d) и углы (ω) в структурах **I** (*A, B*) и **II** (*C*)

Связь	d , Å	Связь	d , Å	Связь	d , Å
Co(1)—Cl(11)	I 2,232(2)	C(1)—O(3)	<i>A</i> 1,305(9)	C(4)—O(1)	<i>A</i> 1,329(7)
Co(1)—Cl(12)	I 2,294(2)		<i>B</i> 1,317(9)		<i>B</i> 1,335(7)
Co(1)—Cl(13)	I 2,255(2)		<i>C</i> 1,305(3)		<i>C</i> 1,329(3)
Co(1)—Cl(14)	I 2,268(2)	Co(2)—Cl(21)	I 2,293(2)	F—C(6)	<i>A</i> 1,360(8)
Co—Cl(1)	II 2,279(1)	Co(2)—Cl(22)	I 2,239(2)		<i>B</i> 1,361(7)
Co—Cl(2)	II 2,256(1)	Co(2)—Cl(23)	I 2,315(2)		<i>C</i> 1,350(3)
C(1)—O(2)	<i>A</i> 1,234(9)	Co(2)—Cl(24)	I 2,251(2)		
	<i>B</i> 1,230(8)	Co—Cl(3)	II 2,313(1)		
	<i>C</i> 1,214(3)	Co—Cl(4)	II 2,239(1)		

О к о н ч а н и е т а б л . 2

Угол	ω, град.		Угол	ω, град.		Угол	ω, град.	
O(2)C(1)O(3)	A	123,6(8)	FC(6)C(7)	A	115,8(7)	FC(6)C(5)	A	119,1(7)
	B	122,8(8)		B	119,4(7)		B	116,7(6)
	C	124,6(2)		C	117,9(2)		C	118,5(2)
O(3)C(1)C(3)	A	114,9(8)	O(2)C(1)C(3)	A	121,5(8)	C(17)N(2)C(14)	A	111,0(5)
	B	114,0(7)		B	123,1(8)		B	111,9(6)
	C	113,7(2)		C	121,6(2)		C	110,7(2)
C(3)C(4)O(1)	A	121,5(7)	C(10)C(4)O(1)	A	118,4(7)			
	B	122,0(7)		B	117,1(7)			
	C	122,8(2)		C	117,5(2)			

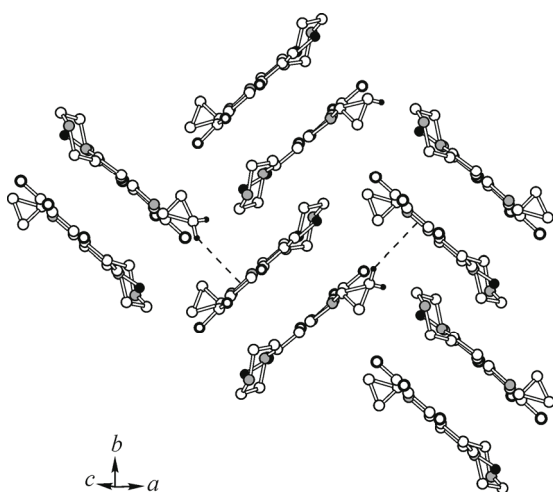


Рис. 2. Упаковка ионов ципрофлоксацина в кристалле I.

Черные кружки — атомы F, серые — N, жирные — O.
Штриховые линии — два контакта H9—Cg₂

Следует обратить внимание на взаимное расположение атомов водорода H9 при атомах углерода C13A и C13B и циклов Cg_{2(A)} и Cg_{2(B)} в двух ближайших перпендикулярно расположенных парах (см. рис. 2). Расстояние от H9A до центра цикла Cg_{2(B)} составляет 3,369 Å, подобное расстояние H9B—Cg_{2(A)} равно 3,239 Å. При этом угол между плоскостью кольца и отрезком H9 — центр цикла отличается от 90° всего на 9° в обоих случаях. Это свидетельствует о дополнительном взаимодействии π-орбиталей циклов с атомами водорода, которое вызывает пары молекул между собой. Такие стекинг-взаимодействия типа "торец к плоскости" предлагается рассматривать [2, с. 57] как слабые водородные связи между электронодефицитными атомами водорода одной циклической молекулы и обогащенным электронами π-облаком другой.

Кроме указанных взаимодействий структура I определяют множественные водородные связи с участием трех независимых молекул воды, анионов CoCl₄²⁻ и катионов C₆H₃²⁺. Несмотря на то, что атомы водорода удалось выявить

Т а б л и ц а 3

Параметры π—π-взаимодействия ионов C₆H₃²⁺ в кристаллах I (A,B) и II (C)

Cg _i —Cg _j	d, Å	α, град.	β, град.	Cg _i _p, Å	Cg _j _p, Å
Cg _{1(A)} —Cg _{2(B)}	3,634(4)	2,92	14,59	3,530	3,500
Cg _{1(B)} —Cg _{2(A)}	3,666(4)	1,27	14,32	3,550	3,552
Cg _{2(A)} —Cg _{1(B)}	3,666(4)	1,27	14,42	3,552	3,551
Cg _{2(B)} —Cg _{1(A)}	3,633(4)	2,92	13,67	3,500	3,530
Cg _{1(C)} —Cg _{1(C)}	3,567(2)	0	16,36	3,423	3,423

Примечание. Цикл Cg₁: N1—C2—C3—C4—C10—C9; цикл Cg₂: C5—C6—C7—C8—C9—C10.

Т а б л и ц а 4

Геометрические характеристики водородных связей D—H...A (длины связей d , Å; углы, град.) и кратчайшие контакты в структурах **I** и **II**

D—H	$d(D—H)$	$d(H...A)$	$\angle DHA$	$d(D...A)$	A	Преобразование для атома A (акцептор)
(C₁₇H₂₀FN₃O₃)₂[CoCl₄]₂·3H₂O (I)						
O1A—H1A	0,82	1,86	147	2,589(8)	O2A	0,5-x, y, 0,5+z
O1B—H1B	0,82	1,83	147	2,560(7)	O2B	
O3A—H3A	0,82	1,82	164	2,614(9)	OW2	
O3B—H3B	0,82	1,88	154	2,642(7)	OW3	
Ow2—Hw2B	0,89(7)	2,60(9)	135(8)	3,288(7)	Cl12	
N3A—H15A	0,90	2,47	150	3,277(6)	Cl23	1-x, -y, 0,5+z
N3B—H15B	0,90	2,31	144	3,088(6)	Cl12	
N3A—H16A	0,90	2,34	156	3,182(5)	Cl12	
N3B—H16B	0,90	2,30	159	3,161(6)	Cl21	1-x, -y, 0,5+z
C14A—H11A	0,97	2,15	129	2,858(9)	FA	
C14B—H12B	0,97	2,12	129	2,835(10)	FB	
C₁₇H₂₀FN₃O₃[CoCl₄]·H₂O (II)						
N3—H3A	0,90	2,28	177	3,178(3)	Cl1	-x, 1-y, -z
N3—H3B	0,90	2,54	140	3,285(3)	Cl3	x, 1+y, z
N3—H3B	0,90	2,96	118	3,481(3)	Cl4	-x, 1-y, -z
O1—H1	0,82	1,94	144	2,645(3)	O2	
O1—H1	0,82	2,29	132	2,901(3)	O2	2-x, 1-y, 1-z
O3—H3	0,82	1,79	157	2,561(3)	OW	1-x, -y, 1-z
Ow—Hw1	0,89(1)	2,30(2)	168(3)	3,177(3)	Cl3	
Ow—Hw2	0,89(1)	2,44(2)	144(3)	3,212(3)	Cl2	

только в одной молекуле воды, расстояния O—Cl позволяют говорить о наличии таких связей и для двух других молекул, а расстояние Ow1—Ow3 2,62 Å свидетельствует о наличии водородной связи и между этими молекулами воды. В табл. 4 собраны параметры водородных связей, а рис. 3 и 4 показывают расположение взаимодействующих групп атомов. В структуре имеются укороченные расстояния C—H...Cl, которые мы не рассматриваем, чтобы не перегружать обсуждение.

Основные геометрические параметры структуры **II** представлены в табл. 2. Более просто устроенный centrosymmetric кристалл триклинной фазы **II** также строится на основе пар ионов CfH_3^{2+} , которые в данном случае не являются независимыми, так как связаны центром симметрии. Взаимодействие внутри пары обусловлено π — π -связыванием циклов N1—C2—C3—C4—C10—C9 (C_{g1}). Параметры этого взаимодействия приведены в табл. 3. В этой структуре также имеется дополнительное взаимодействие π -орбиталей плоских циклов с анионом CoCl_4^{2-} через атом хлора Cl1. Взаимодействие $\text{Co—Cl1} \cdots \pi$ можно объяснить образованием ароматическим кольцом квадруполь, который можно представить в виде двух противополож-

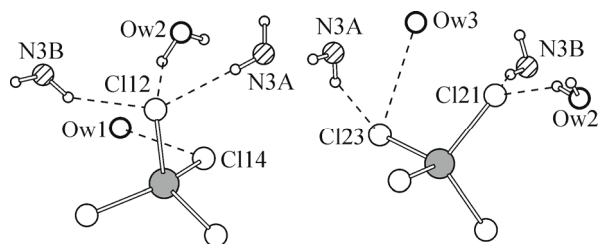


Рис. 3. Водородные связи в кристалле **I**, образуемые анионом CoCl_4^{2-}

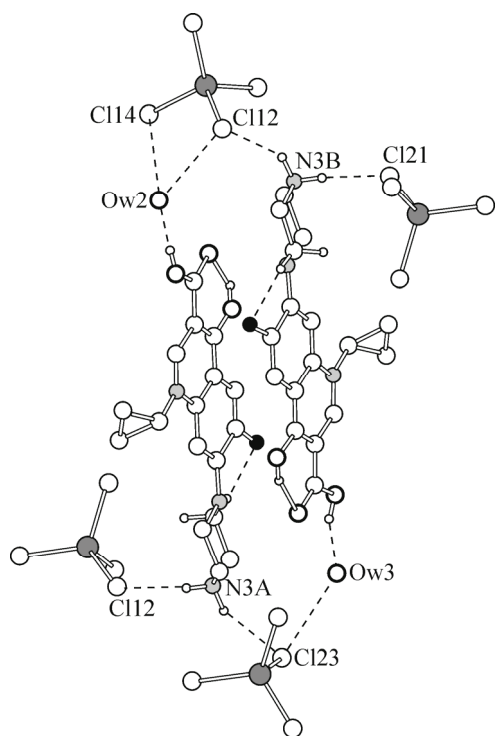


Рис. 4. Водородные связи с участием катионов CfH_3^{2+} в **I**

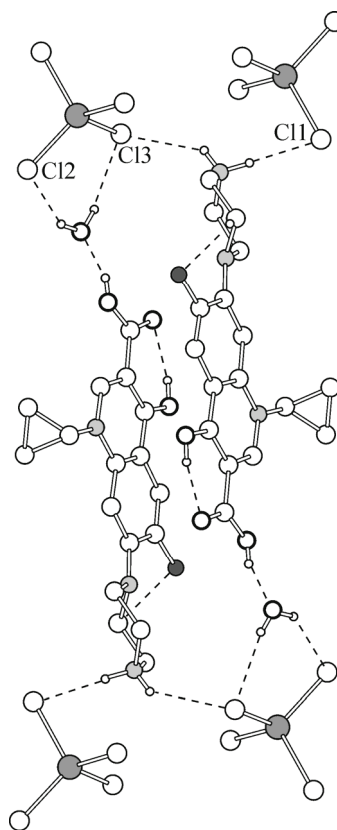


Рис. 5. Фрагмент структуры триклинной фазы **II**. Водородные связи показаны штрихами

но направленных диполей [2, с.55]. При этом расстояние C11 — центр цикла составляет для Cg_1 3,401(2) Å, а для Cg_2 3,758(2) Å. В первом случае угол между плоскостью цикла и отрезком между C11 и центром цикла равен 77,3°, во втором 62,1°.

Водородные связи в структуре **II** показаны на рис. 5, а их геометрические параметры даны в табл. 4. Непрерывные цепочки катионов CfH_3^{2+} , сформированные водородными связями через молекулы воды, уложены вдоль направления [111] в кристалле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsner L.A. // Chem. Rev. – 2005. – **105**, N 2. – P. 559 – 585.
2. Студ Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. Ч. 1-2. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2007.
3. Prasanna M.D., Row T.N.G. // J. Molec. Struct. – 2001. – **559**. – P. 255 – 261.
4. Sheldrick G.M. SADABS. Version 2.01. Bruker AXS Inc. – Madison, Wisconsin, USA, 2004.
5. Sheldrick G.M. SHELXTL. Version 6.10. Bruker AXS Inc. – Madison, Wisconsin, USA, 2004.
6. Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С. и др. // Журн. структур. химии. – 2005. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
7. Васильев А.Д., Головнев Н.Н. // Журн. структур. химии. – 2011. – **52**, № 4. – С. 818 – 821.
8. PLATON – A Multipurpose Crystallographic Tool. – Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008.