

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.737

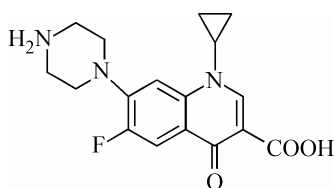
СТРОЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ  $C_{17}H_{20}FN_3O_3^{2+} \cdot 2HSO_4^- \cdot H_2O$ © 2009 А.Д. Васильев<sup>1</sup>, Н.Н. Головнев<sup>1\*</sup>, И.А. Байдина<sup>2</sup><sup>1</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск<sup>2</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Статья поступила 1 апреля 2008 г.

Получено новое соединение  $C_{17}H_{20}FN_3O_3^{2+} \cdot 2HSO_4^- \cdot H_2O$  [моногидрат бис(гидросульфата) ципрофлоксациндиума],  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  — 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота (CfH, ципрофлоксацин) и определена его кристаллическая структура. В кристалле содержатся ионы  $CfH_3^{2+}$ ,  $HSO_4^-$  и молекулы кристаллизационной воды. К карбонильному атому O1 присоединен водород (H3), который образует внутримолекулярную водородную связь с кислородом O2 карбоксильной группы. Водород карбоксильной группы H4 образует водородную связь с молекулой кристаллизационной воды, которая водородными связями соединяет  $CfH_3^{2+}$  с двумя группами  $HSO_4^-$ . Оба атома H при N3 пиперазинового цикла образуют водородные связи с двумя атомами кислорода других анионов  $HSO_4^-$ . В катионе  $CfH_3^{2+}$  существуют внутримолекулярные водородные связи двух типов: одна из них формирует шестичленный цикл, связывая атомы O1 и O2, а другая, также замыкая шестичленный цикл, связывает атомы фтора и углерода C14.

**Ключевые слова:** фторхинолон, ципрофлоксацин, серная кислота, кристаллическая структура, водородные связи.

Фторхинолоны — одна из самых успешных в клиническом и экономическом отношениях синтетическая группа антимикробных препаратов. Среди них центральное место занимает ципрофлоксацин ( $CfH$ ,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ ) [1]. Несмотря на широкое применение, его взаимодействие



с кислотами мало изучено, хотя образующиеся при этом твердые вещества могут быть новыми лекарственными формами с лучшими характеристиками, например, меньшим содержанием примесей, лучшей окристаллизованностью и способностью уплотняться в таблетки [2]. Эта информация может быть использована в технологии получения и очистки субстанции.

В настоящей работе описаны синтез и кристаллическая структура нового соединения ципрофлоксацина с серной кислотой состава  $C_{17}H_{20}FN_3O_3^{2+} \cdot 2HSO_4^- \cdot H_2O$ . В литературе [3] отсут-

\* E-mail: chem\_inorganic@lan.krasu.ru

ствуют данные о структуре твердых продуктов реакции CfH с H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученные данные увеличивают объем знаний о химических свойствах CfH, в частности, о природе электронодонорных центров при протонировании; литературные сведения по этому вопросу не всегда согласуются [3—5].

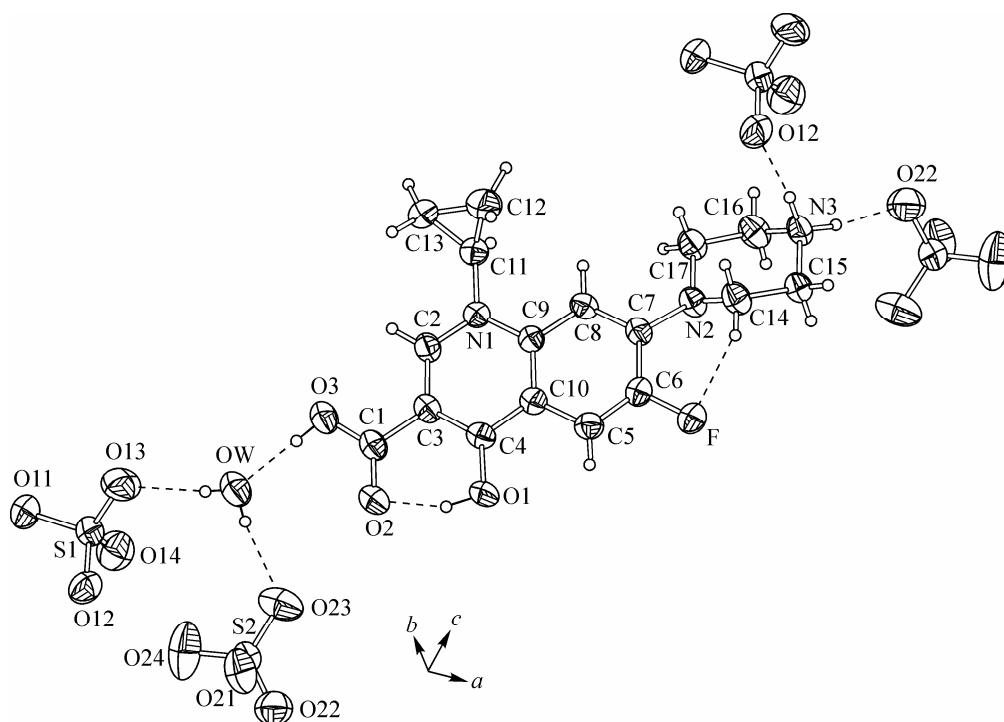
**Экспериментальная часть.** Использованный в синтезе CfH был выделен при хранении на воздухе раствора, полученного растворением моногидрата хлорида ципрофлоксацина (фирма "Ranbaxia", Индия) в избытке 0,1 М раствора аммиака. Желтые кристаллы соединения выделялись из раствора ципрофлоксацина в 8—15 М серной кислоте.

Интенсивность рентгеновских отражений измерена с помощью монокристалльного дифрактометра Карра APEX с CCD детектором (Bruker AXS), MoK<sub>α</sub>-излучение. Экспериментально интенсивность была исправлена с учетом поглощения по методу многократного измерения одного отражения при разной ориентации кристалла, всего обработано 9060 таких отражений. В результате получено значение  $R_{\text{int}} = 1,8\%$ . Модель структуры кристалла установлена прямыми методами и уточнена в приближении анизотропных тепловых колебаний неводородных атомов с помощью комплекса SHELX-97 [6]. Атомы водорода найдены из разностных синтезов электронной плотности. Координаты атомов Н, связанных с атомами кислорода и азота, уточнены в изотропном приближении, а остальные расставлены в идеализированные позиции. Атомы Н, принадлежащие HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, однозначно локализовать не удалось; возможно их разупорядочение. В табл. 1 приведены параметры эксперимента и уточнения структуры.

Т а б л и ц а 1

Экспериментальные данные и результаты уточнения структуры C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>2+</sup> · 2HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> · H<sub>2</sub>O  
(депозит CCDC 679462)

Брутто-формула	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> S <sub>2</sub> F
Молярная масса	545,52
Температура, К	298
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> /c
Z	4
2θ <sub>max</sub> , град.	55
a, b, c, Å	9,0889(4), 4,8446(6), 6,6465(7)
β, град.	94,805(2)
V, Å <sup>3</sup>	2238,07(1)
d, г/см <sup>3</sup>	1,619
μ, мм <sup>-1</sup>	0,32
Размер кристалла, мм	0,42×0,34×0,23
Число отражений с I > σ <sub>I</sub>	3837
Число уточняемых параметров	356
Всего измерено отражений	15335
Независимых отражений	4929
R1[F <sup>2</sup> > 4σ <sup>2</sup> (F <sup>2</sup> )]	0,0480
wR(F <sup>2</sup> )	0,1504
GOOF	1,096
Весовое уточнение по F <sup>2</sup>	w = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0,0826P) <sup>2</sup> + 0,85P] где P = [max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> , 0) + 2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> ]/3
(Δρ) <sub>max</sub> , e/Å <sup>3</sup>	0,64
(Δρ) <sub>min</sub> , e/Å <sup>3</sup>	-0,35
(Δ/σ) <sub>max</sub>	0,008
Пределы по h, k, l	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 19, -16 ≤ l ≤ 21



Нумерация атомов и водородные связи молекулы ципрофлоксацина (обозначены штриховой линией). Тепловые колебания атомов представлены эллипсоидами

**Результаты и их обсуждение.** Нумерация атомов и система водородных связей вокруг  $\text{CfH}_3^{2+}$  представлены на рисунке. Катион  $\text{CfH}_3^{2+}$  имеет планарный фрагмент из двух гексациклов, пропильный трехчленный цикл и пиперазиновый шестичленный цикл с конформацией *кресло*. Карбонильный кислород O1 протонирован, что подтверждает величина межатомного расстояния C4—O1 1,317(3) Å. Этот водород (H3) формирует внутримолекулярную водородную связь с кислородом O2 карбоксильной группы. Если между атомами углерода C1 и кислорода O2 присутствует двойная связь (1,224(3) Å), то O3 связан с C1 одинарной связью (1,297(3) Å), а его водород H4 образует водородную связь с кислородом молекулы воды, которая водородными связями соединяет молекулу ципрофлоксацина с двумя ионами  $\text{HSO}_4^-$ . Подобная ситуация имеет место в ионных соединениях  $\text{CfH}_3^{2+}$  с  $\text{MCl}_4^{2-}$  (M = Cu, Zn, Cd) [3, 5]. В свою очередь, оба атома водорода при атоме азота N3 пиперазинового цикла создают водородные связи напрямую с двумя другими группами  $\text{HSO}_4^-$ . Длины двух связей S—O равны 1,500(5) Å, а двух других — 1,431(4). Валентные углы O—S—O варьируют в пределах 106—114°. Соответствующие длины связей C—O, C—N, C—F и C—C в пределах ошибок совпадают с полученными ранее для других соединений, содержащих  $\text{CfH}_3^{2+}$  [3, 5]. Валентные углы также мало отличаются.

Внутримолекулярные водородные связи в  $\text{CfH}_3^{2+}$  существуют двух видов: одна из них формирует шестичленный цикл, связывая атомы O1 и O2, а другая, также замыкая шестичленный цикл, связывает атомы F и C14. Благодаря межмолекулярным водородным связям молекулы упакованы в кристалл в виде двойных бесконечных лент, вытянутых вдоль направления (1,0,1) кристалла. Параметры водородных связей сведены в табл. 2.

CIF-файл, содержащий полную информацию по исследованной структуре, был депонирован в CCDC под номером 679462, откуда может быть свободно получен по запросу на следующем интернет-сайте: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Геометрические характеристики водородных связей D—H...A (длины связей  $d$ , Å, углы, град.)  
в структуре  $C_{17}H_{20}FN_3O_3^{2+} \cdot 2HSO_4^- \cdot H_2O$

D—H	$d(D—H)$	$d(H...A)$	$\angle DHA$	$d(D...A)$	A	Код симметрии
O1—H3	0,928	1,650	154,60	2,521	O2	
O3—H4	0,805	1,731	172,53	2,532	O	$[x-1, 3/2-y, z-1/2]$
N3—H3A	0,946	2,043	170,11	2,980	O12	$[x, 3/2-y, 1/2+z]$
N3—H3B	0,895	1,892	170,02	2,777	O22	$[1+x, 3/2-y, 1/2+z]$
O—H1W	0,783	2,023	167,38	2,792	O13	
O—H2W	0,754	2,102	163,32	2,832	O23	$[1-x, 2-y, -z]$
C14—H14A	0,970	2,200	124,10	2,860	F	

Данная работа частично поддержана грантом Президента РФ по поддержке молодых ученых и ведущих научных школ (проект НШ-4137.2006.2).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitscher L.A. // Chem. Rev. – 2005. – **105**, N 2. – P. 559 – 592.
2. Lou B., Bostrom D., Velaga S.P. // Acta Crystallogr. – 2007. – **C63**. – P. 731 – 733.
3. Cambridge Structural Database. Version 5.26. – University of Cambridge, UK.
4. Buckingham D.A., Clark C.R., Nangia A. // Aust. J. Chem. – 1990. – **43**, N 2. – P. 301 – 304.
5. Васильев А.Д., Головнев Н.Н., Молокеев М.С. и др. // Журн. структур. химии. – 2005. – **46**, № 2. – С. 371 – 377.
6. Sheldrich G.M. SHELX-97, release 97-2. – Germany, University of Goettingen, 1998.