

**БЕТАИНОПОДОБНАЯ СТРУКТУРА И ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Лекарственные средства группы фторхинолонов успешно используются при различных инфекционных заболеваниях. Молекулы данных соединений содержат различные функциональные группы, обладающие кислотно-основными свойствами и вступающие друг с другом во взаимодействие.

Различными авторами [1 – 7] делались попытки установления строения как самих молекул фторхинолонов (образование цвиттер-ионов), так и их комплексов с катионами металлов. При этом применялись методы рентгеноструктурного анализа, УФ- и ИК-спектроскопии. Однако возможности последнего метода использованы не полностью, поскольку в работах [1 – 7] преимущественно рассматриваются только полосы валентных колебаний карбонильной и карбоксильной групп, ответственных за образование комплексных соединений.

Задачей настоящей работы являлось более подробное исследование ИК-спектров фторхинолонов с целью установления возможности существования молекул данных соединений в твердой фазе в виде цвиттер-ионов.

*Материалы и методы исследования***Объекты исследования**

1. Норфлоксацин: стандартный образец, KRKA, Словения.
2. Пефлоксацин метансульфоната (мезилата) дигидрат: рабочий стандарт, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.
3. Ципрофлоксацин гидрохлорида моногидрат: субстанция, Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия.
4. Ципрофлоксацин: стандартный образец, 99,8 %, Bayer AG.

5. Моксифлоксацин гидрохлорид: стандартный образец, 96,1 %, Bayer AG.

6. Офлоксацин: рабочий стандарт, 99,5 %, Aventis Pharma Ltd, Франция.

7. Левофлоксацин гемигидрат: рабочий стандарт, Aventis Pharma Ltd, Франция.

8. Ломефлоксацин гидрохлорид: субстанция, Searle, Франция.

9. Спарфлоксацин: рабочий стандарт, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

При обсуждении результатов исследования используется понятие “фторхинолон-основание” для обозначения вещества не в форме соли, хотя это понятие условно, поскольку все фторхинолоны являются амфолитами.

**Подготовка проб для анализа**

Подготовку проб осуществляли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI издания (вып. 1, стр. 37). Навеску субстанции массой 15 мг измельчали в агатовой ступке и растирали с 1 – 2 каплями вазелинового масла качества для ИК-спектроскопии. Полученную пасту наносили между двумя пластинками из KBr и получали ИК-спектр образца.

**Условия получения и анализ ИК-спектров**

В работе использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрофотометр Инфралюм ФТ-02 (НПФ “ЛЮМЭКС”, Россия). Параметры записи спектров: диапазон 4000 – 400 см<sup>-1</sup>, разрешение 1 см<sup>-1</sup>, циклическая запись с количеством сканов 20, аподизация стандартная.

Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемой субстанции. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы “Спект-

**Отнесение некоторых полос в ИК-спектрах фторхинолонов (см<sup>-1</sup>)**

Субстанция*	$\nu_{\text{C=O}}$ в COOH	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{as(COO}^-)/\nu_{\text{s(COO}^-)}$	$\delta_{\text{C-H}}$ в R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> = CHR <sup>3</sup>	$\nu(\text{NH}_2^+)$ или $\nu(\text{NH}^+)$
Норфлоксацин	1731	1628	—	806	—
Пефлоксацин мезилат	1711	1629	—	806	2729 шир. (наложение $\nu(\text{NH}^+)$ и $\nu_{\text{C-H}}$ в N-CH <sub>3</sub> )
Ципрофлоксацин г/хл	1709	1624	—	805	2765 – 2461
Ципрофлоксацин	—	1618	1591/1377	—	—
Моксифлоксацин г/хл	1709	1625	—	804	2800 – 2427 (накладываются на $\nu_{\text{C-H}}$ в R-O-Ar)
Офлоксацин	1714	1623	—	804	—
Левофлоксацин	1726	1621	—	802	—
Ломефлоксацин г/хл	1725	1625	—	808	2796 – 2460
Спарфлоксацин	1717	1644	—	809	—

\* г/хл — гидрохлорид

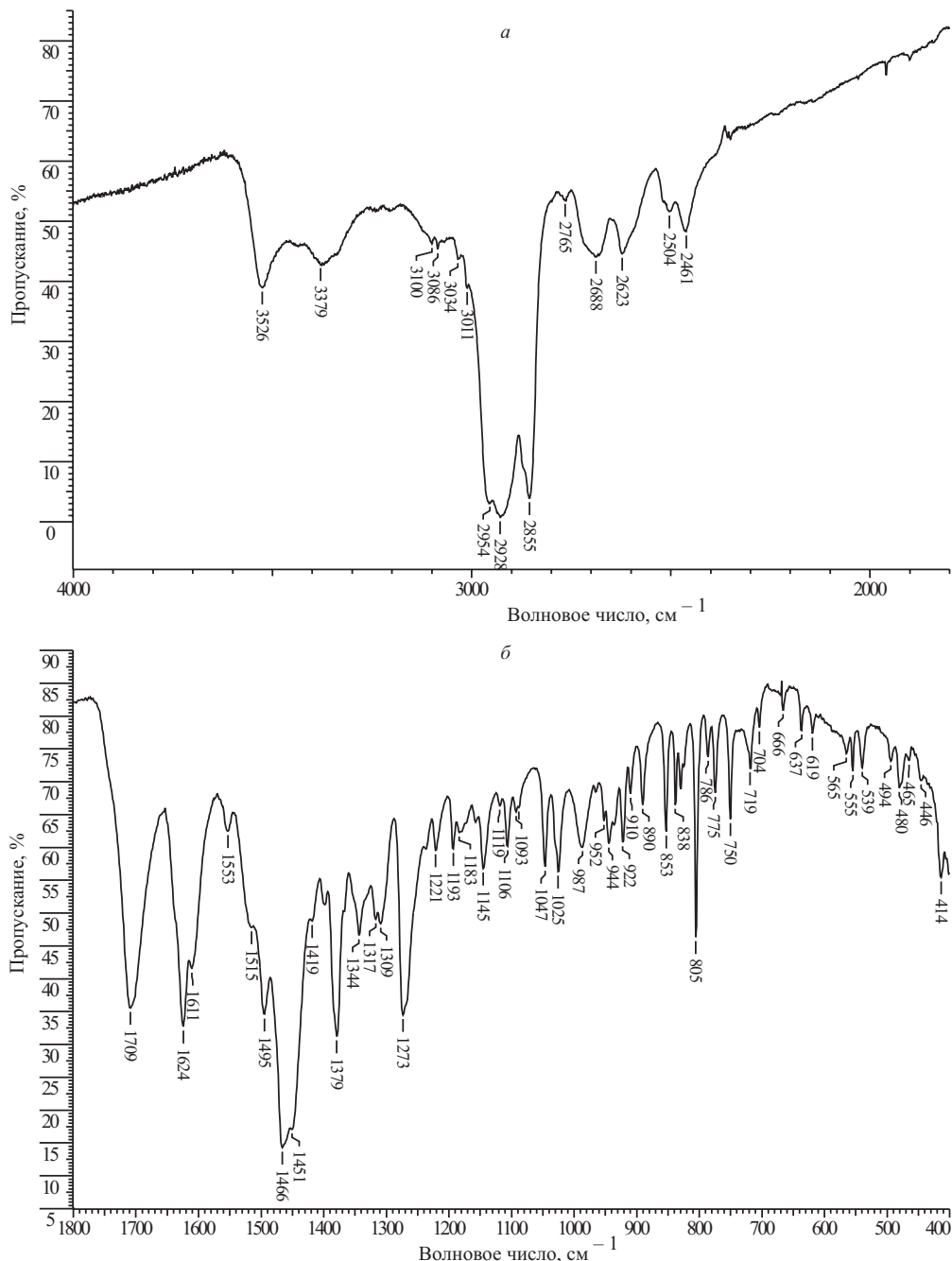


Рис. 1. ИК-спектр ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата: а) 4000 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ , б) 1800 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

ралюм” (версия для Windows®, НПФ “ЛЮМЭКС”, Россия) и программы ACD/SpecViewer, Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Канада).

Интерпретацию спектров проводили с использованием литературных данных [8 – 11] и с применением ИК-мастера (IR-Wizard), доступного в режиме online на сайте Institut für Chemie der Universität Potsdam по адресу: <http://www.chem.uni-potsdam.de/tools>

#### Результаты и их обсуждение

В изучаемых спектрах полосы около 2955, 2924, 2855  $\text{cm}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям  $\nu_{\text{C-H}}$ , 1462, 1378 и 722  $\text{cm}^{-1}$  — деформационным колеба-

ям  $\delta_{\text{C-H}}$  вазелинового масла. Полосы с частотами около 2361, 2346, 2334 и 666  $\text{cm}^{-1}$  соответствуют колебаниям присутствующего в атмосфере углекислого газа. На рис. 1 и 2 в качестве примеров представлены ИК-спектры ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата и ципрофлоксацина-основания.

В ИК-спектре ципрофлоксацина гидрохлорида (рис. 1) полоса 1709  $\text{cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям карбонильной группы в составе карбоксильной ( $\nu_{\text{C=O}}$  в  $\text{COOH}$ ). Полоса 1624  $\text{cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям карбонильной группы ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) в положении 4. Сильное смещение данной полосы в область более низких частот обусловлено участием оксогруппы в сложной сопряженной системе и влиянием

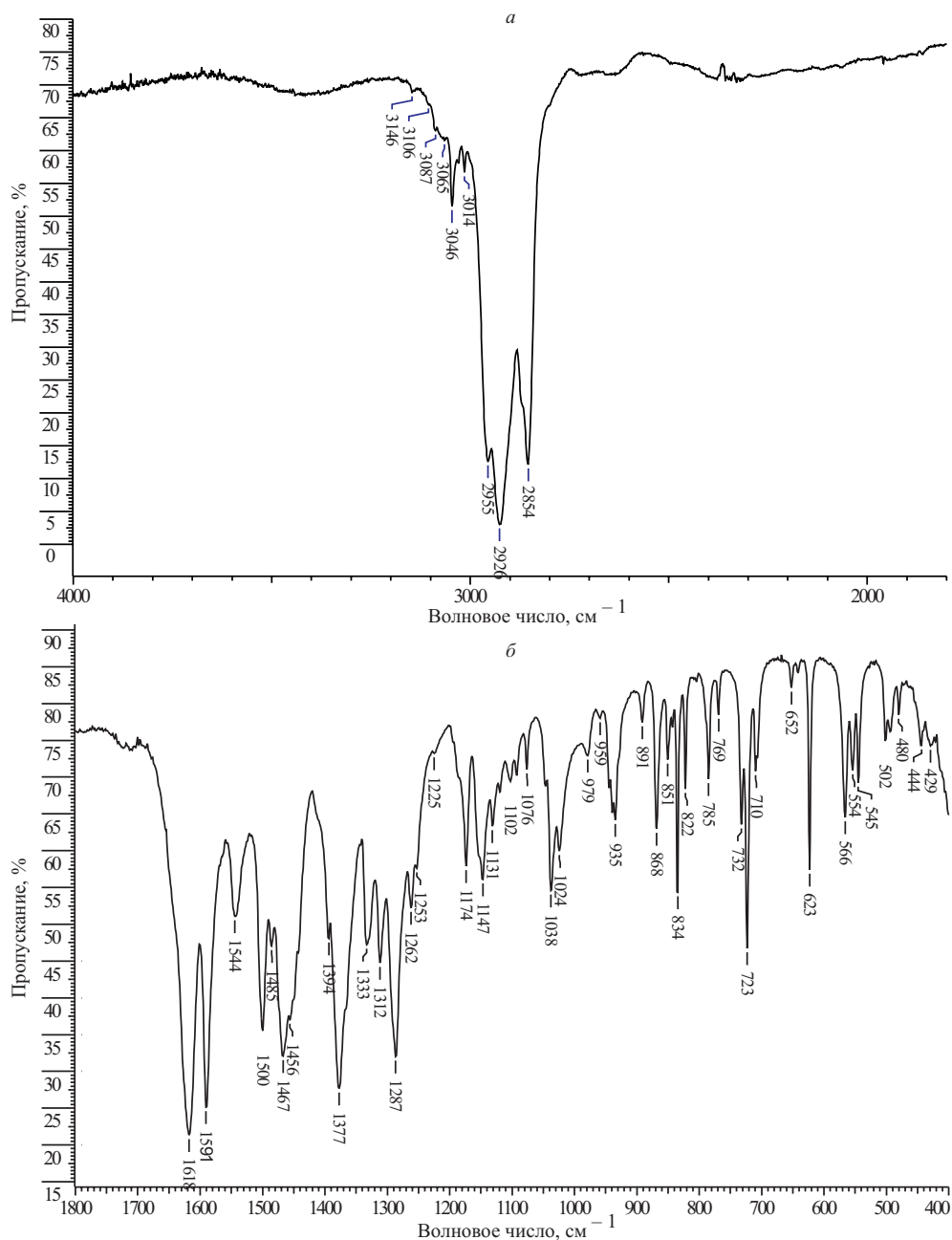


Рис. 2. ИК-спектр ципрофлоксацина-основания: а) 4000 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ , б) 1800 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

внутримолекулярной водородной связи (рис. 3, а). Значения волновых чисел аналогичных полос в спектрах других фторхинолонов представлены в таблице.

В ИК-спектре ципрофлоксацина-основания (рис. 2) полоса  $\nu_{\text{C=O}}$  карбоксильной группы отсутствует. Различные авторы [2, 3, 6, 7] связывают это с тем, что в данном случае молекула ципрофлоксацина существует в форме цвиттер-иона (рис. 3, б). Следовательно, карбоксильная группа ионизирована и вместо полосы 1709  $\text{cm}^{-1}$  должна давать две другие, соответствующие антисимметричным и симметричным колебаниям карбоксилат-аниона:  $\nu_{\text{as}(\text{COO}^-)}$  1650 – 1510  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$  1400 – 1280  $\text{cm}^{-1}$ . В спектре ципрофлоксацина-основания этим колебаниям соответствуют интенсивные полосы 1591  $\text{cm}^{-1}$  и 1377  $\text{cm}^{-1}$  (последняя накладывается на полосу вазелинового масла).

В то же время, авторы [1 – 7] не принимают во внимание два диапазона ИК-спектра: от 4000 до 2000  $\text{cm}^{-1}$  и от 1300 до 400  $\text{cm}^{-1}$ . В спектре ципрофлоксацина гидрохлорида имеется ряд полос в области от 2800 до 2400  $\text{cm}^{-1}$ . Аналогичные полосы присутствуют в спектрах всех гидрохлоридов фторхинолонов и соответствуют валентным колебаниям  $\nu_{(\text{NH}_2^+)}$  протонированного вторичного алифатического атома азота (2900 – 2300  $\text{cm}^{-1}$ ) [8 – 10].

Известно, что протонированный третичный алифатический атом азота также дает набор полос в области 2900 – 2300  $\text{cm}^{-1}$ . Пefлоксацина мезилат имеет в этом диапазоне широкую полосу с ориентировочным максимумом при 2729  $\text{cm}^{-1}$ . Вероятно, это является результатом наложения полос  $\nu_{(\text{NH}^+)}$  и  $\nu_{\text{C-H}}$  в  $\text{N-CH}_3$ .

Если молекула ципрофлоксацина-основания в твердом состоянии находится в виде цвиттер-иона, изображенного на рис. 3, б, то вторичный алифатический атом азота также должен быть протонирован. Однако соответствующие полосы  $\nu_{(\text{NH}_2^+)}$  в диапазоне 2900 – 2300  $\text{см}^{-1}$  отсутствуют. Следовательно, в ионизации карбоксильной группы ципрофлоксацина основную роль должен играть другой процесс.

В пиридиноном кольце возможно образование структур, стабилизированных резонансом (рис. 3, в). Такие резонансные структуры представляют собой другой вариант цвиттер-ионов. Бетаиноподобная структура II более предпочтительна вследствие преобладания основных свойств атома кислорода в положении 4 над основными свойствами карбоксилат-аниона и вторичного алифатического атома азота.

В пользу образования бетаиноподобной ароматической структуры также свидетельствует исчезновение в спектре ципрофлоксацина-основания полосы средней интенсивности 805  $\text{см}^{-1}$ , присутствующей в спектрах всех фторхинолонов и соответствующей деформационным колебаниям  $\delta_{\text{C-H}}$ , характерным для алкенов с общей формулой  $\text{R}_1\text{R}_2 = \text{CHR}_3$  [10].

Офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин и спарфлоксацин не являются солями, однако полосы  $\nu_{\text{C=O}}$  в  $\text{COOH}$  и  $\delta_{\text{C-H}}$  (алкен) в их спектрах присутствуют. Это говорит о том, что молекулы данных соединений в твердом состоянии находятся преимущественно в неионизированной форме, то есть не образуют цвиттер-ионов.

На более существенную роль бетаиноподобной структуры в молекуле ципрофлоксацина-основания также указывает следующий факт. Известно, что образование подобных резонансных структур приводит к значительному смещению полосы  $\nu_{\text{C=O}}$  карбонильной группы в область низких частот [8]. Для ципрофлоксацина-основания данное смещение несколько более выражено по сравнению со спектрами других фторхинолонов, в том числе и ципрофлоксацина гидрохлорида (таблица).

Полная коллекция ИК-спектров фторхинолонов опубликована в руководстве [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. M. Zupančič, I. Turel, P. Bukovec, A. Kodre, *Croatica Chem. Acta*, **75**(1) 1 – 12 (2002).

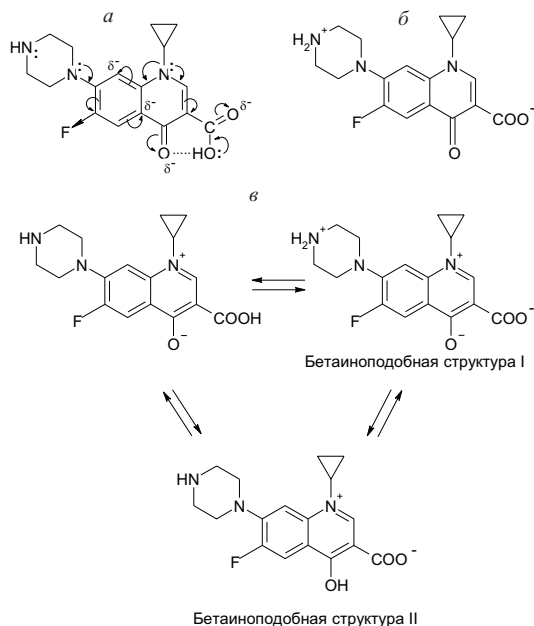


Рис. 3. Электронные эффекты и возможные варианты строения молекулы ципрофлоксацина: а – электронные эффекты; б – цвиттер-ион, в – резонансные цвиттер-ионы.

2. J. Al-Mustafa, *Acta Chim. Slov.*, **49**, 457 – 466 (2002).
3. I. Yoon, K. Park, K. Bark, et al., *Anal. Sci.*, **19**, 11 – 12 (2003).
4. M. Zupančič, I. Turel, P. Bukovec, et al., *Croatica Chem. Acta*, **74**(1), 61 – 74 (2001).
5. G. Wu, G. Wang, X. Fu, L. Zhu, *Molecules*, **8**, 287 – 296 (2003).
6. I. Turel, A. Golobič, *Anal. Sci.*, **2003**, **19**, 329 – 330 (2003).
7. I. Turel, L. Golič, O. L. R. Ramirez, *Acta Chim. Slov.*, **46**(2), 203 – 211 (1999).
8. Дж. Бранд, Г. Эглинтон, *Применение спектроскопии в органической химии*, Мир, Москва (1967).
9. Р. Шрайнер, Р. Фьюзон, Д. Кёртин, Т. Моррилл, *Идентификация органических соединений*, Мир, Москва (1983).
10. А. А. Бабушкин, П. А. Бажулин, Ф. А. Королев и др., *Методы спектрального анализа*, Изд. Моск. универс., Москва (1962).
11. В. А. Миронов, С. А. Янковский, *Спектроскопия в органической химии*, Химия, Москва (1985).
12. А. П. Арзамасцев, В. Л. Дорофеев, А. А. Коновалов и др., *Экспресс-анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств. Практическое руководство. Фторхинолоны и цефалоспорины*, Издательский дом Русский врач, Москва (2003).

Поступила 15.01.2004