

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ МАГНИЯ С 4*H*-ПИРАНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2025 г. С. В. Козин^{a, b, *}, А. А. Кравцов^{a, b}, В. К. Киндоп^a, А. В. Беспалов^a,
Л. И. Иващенко^a, М. А. Назаренко^a, А. В. Моисеев^c, А. В. Чураков^d, А. С. Вашурин^d

^aКубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

^bЮжный научный центр Российской академии наук, Лаборатория проблем распространения стабильных изотопов в живых системах, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

^cКубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, Краснодар, 350044 Россия

^dИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: kozinsv85@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2024 г.

После доработки 13.12.2024 г.

Принята к публикации 13.12.2024 г.

В результате взаимодействия 4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоновой (хелидоновой) кислоты с ацетатом магния было получено сокристаллическое соединение — хелидонат магния. Изучение процесса термоокислительной деструкции хелидоната магния показало, что его дегидратация осуществляется в два этапа, а термодеструкция органической части сопровождается ярко выраженными тепловыми эффектами. В структуре хелидоната магния вокруг катиона магния имеется как внутренняя, так и внешняя координационная сфера. Во внутреннюю сферу входят шесть молекул воды, образующие гексааквакатион магния. Внешнюю сферу образуют анионные остатки хелидоновой кислоты, связанные водородными связями с молекулами воды внутренней координационной сферы катиона магния. Структура хелидоната магния кристаллизуется в триклинной сингонии пр. гр. *P*1 и имеет обширную сеть водородных связей между координированными молекулами воды, анионами кислоты и катионами гексагидрата магния. Сравнительный анализ нейропротекторного действия хелидоната магния и хелидоновой кислоты показал, что оба соединения защищали культивируемые нейроны в модели клеточной ишемии. Данный эффект выражался снижением гибели нейронов при кислородо-глюкозной депривации. При этом хелидонат магния был эффективнее хелидоновой кислоты при тех же концентрациях.

Ключевые слова: магний, 4-оксо-4*H*-пираны, сокристалл, нейропротекция

DOI: 10.31857/S0044457X25020065, **EDN:** ICOVAX

ВВЕДЕНИЕ

Препараты магния широко применяются и исследуются в фармакологии в связи с высокой биологической активностью данных катионов [1]. Ионы Mg^{2+} оказывают антигипертензивное, антиаритмическое, противовоспалительное и антикоагулянтное действия, поэтому применение препаратов магния может быть полезным при профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Ионы Mg^{2+} являются естественными блокаторами каналов NMDA-рецепторов, поэтому способны снижать гибель нейронов при эксайтотоксичности [3]. Данные эффекты позволяют рассматривать ионы Mg^{2+} как потенциальные средства в борьбе с последствиями постинсультных состояний головного мозга. Актуальной задачей фармакологии является поиск новых лигандов, оказывающих синергетическое действие ионов магния.

Обнаруженные у хелидоновой кислоты противовоспалительные и нейропротекторные свойства дают основание рассматривать ее как потенциальный лиганд для ионов Mg^{2+} в качестве новых нейропротекторных средств.

Хелидоновая кислота (4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоновая кислота, H_2Chel), относящаяся к кислотам γ -пиранового (4-оксо-4*H*-пиранового) ряда, является малой биологически активной молекулой, в отношении которой обнаружен ряд биологических эффектов. H_2Chel входит в состав лекарственного растения *Chelidonium majus* L. и оказывает выраженное противовоспалительное и антигистаминное действие [4]. Установлено, что внутрибрюшинное введение H_2Chel предотвращало индуцированную провокацией овальбумином дегрануляцию тучных клеток, а также способствовало снижению количества эозинофилов и уровня IgE в сыворотке крови [5].

При моделировании язвенного колита и аллергического ринита у экспериментальных животных H_2Chel уменьшала выброс провоспалительных молекул [6, 7]. Комплексное соединение H_2Chel с кальцием — хелидонат кальция — способствовало усилению минерализации внеклеточного матрикса *in vitro* и формированию эктопической костной ткани *in situ* [8]. В литературе встречается ограниченное количество работ, посвященных влиянию хелидоновой кислоты на центральную нервную систему. Имеются данные о анксиолитическом эффекте и противовоспалительном действии H_2Chel на ткани головного мозга [9]. В отношении родственных хелидоновой кислоте соединений, таких как коленовая, койевая и мекеновая, также установлена биологическая активность [10–14].

В литературе представлены данные о кристаллической структуре координационных соединений хелидоновой кислоты с катионами металлов: Mn^{2+} , Ca^{2+} , Be^{2+} , Cu^{2+} и Cd^{2+} [15]. В комплексе бериллия с хелидоновой кислотой $[Be(H_2O)_4]^{2+}(C_7H_2O_6)^{2-}$ катион посредством молекул воды связан восемью водородными связями с молекулами лиганда, образуя трехмерную каркасную структуру. Каждый из ионов в кристалле $(N_2H_6)^{2+}[Ca(C_7H_2O_6)_2(H_2O)_2]^{2-}$ лежит на кристаллографической оси второго порядка в пр. гр. $P2_1/c$; анионы образуют листы с водородными связями, которые катионы связывают в трехмерный каркас. В тетрагидрате $[Mn_2(C_7H_2O_6)_2(H_2O)_8] \cdot 4H_2O$ ионы металлов и органические лиганды образуют циклическое centrosymmetric звено $Mn_2(C_7H_2O_6)_2$, и эти звенья связаны в сложную трехмерную каркасную структуру, содержащую двенадцать независимых водородных связей. Катион меди образует с хелидоновой кислотой комплекс (тетрааква(4-оксо-4Н-пиран-2,6-дикарбоксилат) меди) $[Cu(C_7H_2O_6)(H_2O)_4]$ так, что два независимых иона Cu^{2+} лежат на центрах инверсии пр. гр. $P\bar{1}$; ионы металлов и органические лиганды образуют одномерный координационный полимер, а полимерные цепи связаны в трехмерный каркас, содержащий восемь независимых водородных связей. Не встречаются работы, в которых была бы охарактеризована структура хелидоната магния, при этом кристаллические

структуры колената и мальтолата магния представлены в литературе [16, 17].

Целью данной работы являлось осуществление синтеза хелидоната магния, изучение его структуры, физико-химических и нейротропных свойств, а также сравнение их со структурой и свойствами колената магния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза в качестве исходных соединений использовали коммерческие реактивы $Mg(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (ч. д. а., >99.5%, ХимКрафт) и H_2Chel (Sigma-Aldrich).

4-оксо-4Н-пиран-2,6-дикарбоновая кислота

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3597, 3473, 3107, 3055, 1722, 1647, 1576, 1408, 1286, 1228, 1122, 1030, 958, 903, 739, 689, 530.

Спектр ЯМР 1H [D_2O , 298 К], (δ , м. д.): 6.97 с. (2H, C—H).

Спектр ЯМР ^{13}C [D_2O , 298 К], (δ , м. д.): 179.2 (C^{14}), 160.8 (C^{11} , C^{17}), 153.9 (C^{12} , C^{16}), 118.9 (C^{13} , C^{15}).

Координационное соединение магния

Синтез 4-оксо-4Н-пиран-2,6-дикарбоксилата (хелидоната) магния(II) выполняли по следующей методике. Раствор хелидоновой кислоты 0.45 г (2.4 ммоль) в 15 мл воды при температуре $80 \pm 2^\circ C$ смешивали с раствором $Mg(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ 0.26 г (1.2 ммоль) в 5 мл воды. В результате реакция масса приобретала значение pH 3.0–4.0 и окрашивалась в светло-желтый цвет. Хелидонат магния выделяли из раствора упариванием на $\sim 3/4$ от первоначального объема, при этом хелидонат магния начинал кристаллизоваться из горячего раствора. Полученный продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из дистиллированной воды. Выход 0.45 г (91%).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3456, 3116, 3070, 1716, 1637, 1576, 1392, 1331, 1261, 1136, 968, 908, 798, 708, 621, 543.

Спектр ЯМР 1H [D_2O , 298 К], (δ , м. д.): 7.00 с. (2H, C—H).

Спектр ЯМР ^{13}C [D_2O , 298 К], (δ , м. д.): 184.4 (C^{14}), 164.1 (C^{11} , C^{17}), 159.0 (C^{12} , C^{16}), 117.2 (C^{13} , C^{15}).

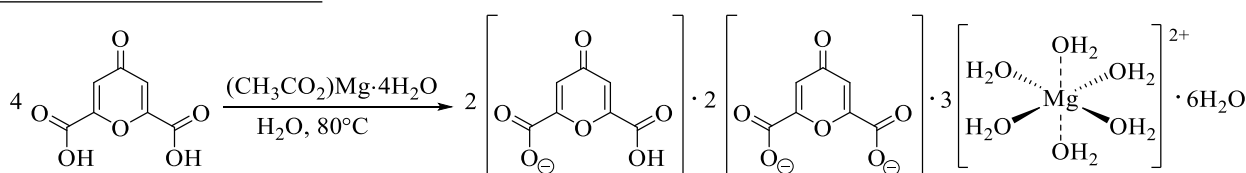


Схема 1. Получение сокристаллического соединения — хелидоната магния.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker D8 Venture при температуре 100 К с использованием CuK_α -излучения (1.54178 Å). Адсорбционная коррекция введена по измерениям интенсивностей эквивалентных отражений (SADABS). Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным анизотропным методом наименьших квадратов для всех не водородных атомов (SHELXTL). Все атомы водорода найдены из разностного ряда и уточнены изотропно. Пр. гр. $P\bar{1}$, $F_w = 1235.67$ г/моль, $a = 6.7390(3)$, $b = 12.4844(6)$, $c = 15.5758(8)$ Å, $\alpha = 104.2629(18)$, $\beta = 100.413(2)$, $\gamma = 93.441(2)^\circ$, $V = 1241.58(10)$ Å³, $Z = 1$, $\mu(\text{CuK}_\alpha) = 1.770$ мм⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.653$ г/см³, $F(000) = 646$, область съемки $3.68^\circ \leq \theta \leq 72.50^\circ$; интервалы индексов отражений: $-8 \leq h \leq 8$, $-15 \leq k \leq 15$, $-19 \leq l \leq 19$, число измеренных отражений 54030, число независимых отражений 4883 ($R_{\text{int}} = 0.0187$), число уточняемых параметров 475. Финальные факторы расходимости по 4643 отражениям с $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0241$ ($wR_2 = 0.0636$), R -факторы по всем отражениям: $R_1 = 0.0254$ ($wR_2 = 0.0645$); добротность по F^2 1.039, $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}} = 0.337/-0.198$ е/Å³. Результаты РСА соединения депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2385263).

Термогравиметрический анализ проводили на синхронном термическом анализаторе STA-409 PC Luxx (Netzsch, Германия). Испытания осуществляли в окислительной атмосфере (воздух) в алундовых тиглях в условиях программируемого изотермического нагрева с эталоном $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ при скорости нагрева 10 град/мин, диапазон температур 30–1000°C.

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре VERTEX 70 (Bruker Corporation, США) в области 4000–400 см⁻¹ с использованием приставки многократного нарушенного полного внутреннего отражения. Для обработки результатов использовали оригинальное программное обеспечение прибора и программу SpecMap из пакета ACDLabs 10.0. Отнесение частот в ИК-спектрах проводили на основании литературных данных и результатов квантово-химического расчета колебательного спектра фрагмента кристаллической решетки полуэмпирическим методом ХТВ2 [18]. Для сравнения рассчитанных колебательных частот с экспериментальными использовали стандартный поправочный коэффициент 0.99 [19]. Расчет проводили с использованием программного пакета ORCA 6.0

[20, 21], для визуализации молекулярных колебаний применяли программу ChemCraft 1.8.

Спектры ЯМР регистрировали на импульсном спектрометре JNM-ECA 400 (JEOL, Япония) [400 (¹H) и 101 МГц (¹³C)]. Стандартные условия (298 К), раствор вещества в D₂O. В качестве стандарта использовали тетраметилсилан и остаточные сигналы растворителя. Для обработки результатов использовали программное обеспечение NMRMan из пакета ACDLabs 10.0.

Электронные спектры поглощения фиксировали на спектрофотометре Leki UV 2109 (Финляндия) в кварцевых спектрофотометрических кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм в диапазоне 190–1100 нм. Обработку спектров проводили при помощи оригинального программного обеспечения прибора LekiScanPro.

Нейропротекторный потенциал был исследован на культуре нейронов мозжечка, полученных от восьмидневных крысят линии Wistar методом ферментно-механической диссоциации [22]. Культуры выращивали в 96-луночных планшетах, покрытых поли-L-лизинном, в культуральной среде, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 10 мМ буфера HEPES, 25 мМ KCl. В каждую лунку добавляли 0.1 мл клеточной суспензии до конечной плотности $3\text{--}5 \times 10^3$ клеток/мм². Клетки культивировали в инкубаторе CO₂ при 36°C и относительной влажности 98% в течение 7 дней перед экспериментом.

В экспериментах использовали две инкубационные среды (ИС). Первая среда состояла (в мМ): NaCl – 154, KCl – 25, CaCl₂ – 2.3, MgCl₂ – 1, NaHCO₃ – 3.6, Na₂HPO₄ – 0.35, HEPES – 10, глюкоза – 5.6 при pH 7.3. Вторая среда, используемая для моделирования депривации, была без глюкозы и имела тот же солевой состав. Кислородно-глюкозную депривацию (КГД) моделировали, помещая культуры в аргоновую атмосферу на 45 мин вместе с безглюкозным солевым раствором. Через 45 мин культуры промывали и возвращали в солевой раствор с глюкозой и добавлением хелидоновой кислоты и хелидоната магния в концентрациях 5 и 50 мкМ. Через сутки культуры промывали от вещества и проводили измерения.

Для определения уровня гибели нейронов в культурах использовали йодид пропидия (PI), который добавляли к культурам в концентрации 5 мкг/мл на 15 мин. После этого культуры трижды промывали ИС и измеряли флуоресценцию при длине волны возбуждения 535 нм и

длине волны испускания 625 нм на многофункциональном микропланшетном ридере Filter Max F5 (Molecular Devices, США). Результаты измерений представляли в процентах. За 100% принимали интенсивность флуоресценции контрольных культур. Для анализа использовали данные, полученные в трех–пяти независимых экспериментах.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ № 267 от 19 июня 2003 года “Об утверждении правил лабораторной практики”, Правил лабораторной практики (GLP), Хельсинской декларации (2000) и Директив Европейского сообщества 86/609ЕЕС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10. Достоверность различий средних значений, найденных между группами, статистически оценивали с помощью непараметрического U-критерия (Манна–Уитни), различие считалось достоверным при $p < 0.05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был описан синтез и различные физико-химические свойства, а также биологическая активность комената магния [16, 23],

имеющего близкие структурные характеристики, поэтому в рамках данной работы был произведен сравнительный анализ структуры и свойств магниевых солей хелидоновой и коменовой кислот.

Синтез комената магния, проведенный ранее, осуществлен по аналогичной методике и протекал с несколько меньшим выходом (85% по сравнению с 91% в данной работе). В обеих реакциях осуществляли достаточно строгий контроль температурного режима ($80 \pm 2^\circ\text{C}$). Следует обратить внимание на различие pH в реакционных средах. При синтезе хелидоната магния pH 3.0–4.0, тогда как при синтезе комената магния реакционная масса имела значение pH, близкое к 5.5, что обусловлено более слабыми кислотными свойствами коменовой кислоты по сравнению с хелидоновой. В целом применяемая методика достаточно универсальна и может применяться для синтеза соединений кислот 4-оксо-4H-пиранового ряда с различными металлами.

При анализе термического поведения и гидратного состава хелидоната магния (рис. 1) было обнаружено, что термолиз данного соединения включает нескольких стадий. В диапазоне 100–200°C на кривой ДСК отмечается эндоэффект (-35.55 мкВ/с/мг, 133.2°C) с потерей массы в 12.12%, вызванный частичной дегидратацией образца. Данная потеря массы соответствует отрыву 9 молекул воды – всех 6 молекул,

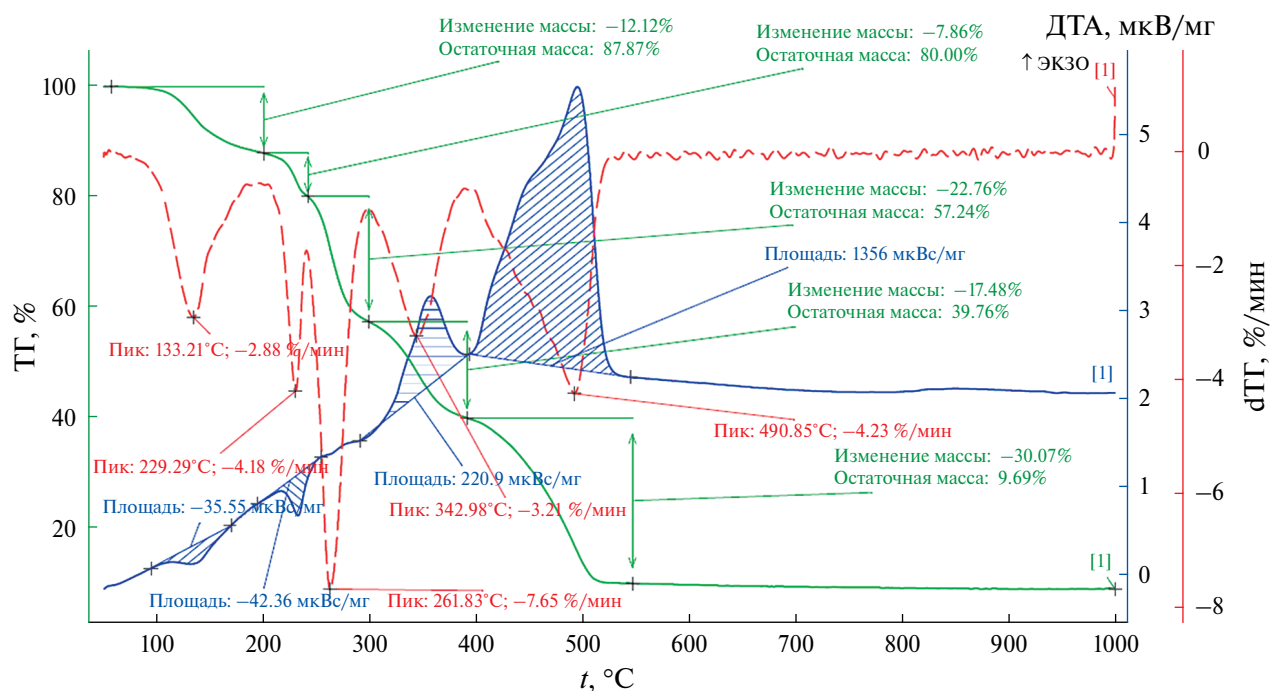


Рис. 1. Термогравиметрические кривые $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]_3 \cdot (\text{Chel})_2 (\text{HChel})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

не входящих в гидратные оболочки магния и по одной молекуле из каждого гексагидрата магния, при этом, вероятно, координационное положение удаленной молекулы воды в катионе магния занимает карбоксилатная группа лиганда. Дальнейшее повышение температуры до 240°C сопровождается еще одним эндоэффектом (–42.36 мкВ с/мг, 229.3°C) с потерей массы в 7.86 %, который может быть вызван декарбоксилацией протонированных карбоксильных групп двух ионов HChel^- . Последующее уменьшение массы на 22.76% в диапазоне 240–300°C соответствует отрыву оставшихся 15 молекул воды, входящих в гидратные оболочки Mg^{2+} , и, таким образом, полной дегидратации образца. При нагревании в диапазоне от 300 до 550°C наблюдаются два ярко выраженных экзоэффекта (220.9 мкВ с/мг, 343.0°C и 1356 мкВ с/мг, 490.9°C) с потерей массы в 17.48 и 30.07% соответственно, которые вызваны термодеструкцией и последующим выгоранием молекул лиганда. Конечным продуктом термолитического разложения является оксид магния. Следует отметить, что термическое поведение полученного хелидоната магния несколько отличается от полученного ранее комената магния. Так, полная дегидратация комената реализуется в одну ступень – в диапазоне 100–200°C отщепляются все восемь молекул воды (шесть входящих в гидратную оболочку магния и две кристаллизационные), в то время как дегидратация хелидоната происходит в два этапа. При этом температуры эндоэффектов дегидратации оказываются весьма схожими (137.8°C у комената и 133.2°C у хелидоната). Обобщенные результаты, полученные при определении состава хелидоната магния, представлены в табл. 1.

Дальнейшее исследование структурных характеристик хелидоната магния было проведено с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Для интерпретации ИК-спектра хелидоновой кислоты использовали литературные данные [24], следует отметить, что колебательные спектры для соединений с хелидонат-анионами изучены в

значительно меньшей степени. Для корректного отнесения характеристических полос в ИК-спектрах хелидоната и комената магния был выполнен квантово-химический расчет колебаний фрагментов кристаллической решетки при помощи полуэмпирического метода GFN2-XTB. В целом, хотя полуэмпирическая расчетная схема GFN2-XTB уступает в надежности полноценным DFT-методам, ее использование может быть полезным для интерпретации ИК-спектров в тех случаях, когда объект исследования содержит большое количество атомов (например, фрагменты кристаллических решеток в данной работе) и для его расчета высокоуровневыми квантово-химическими методами требуются слишком большие временные затраты.

В ИК-спектре хелидоната магния (табл. 2) по сравнению со спектром исходной кислоты отмечается общее снижение интенсивности поглощения в области 2200–3000 см^{-1} , что связано с разрывом прочных межмолекулярных водородных связей в димерах хелидоновой кислоты и последующим депротонированием большинства карбоксильных групп. В то же время наблюдается повышение интенсивности поглощения в области валентных колебаний $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3100–3400 см^{-1} , это связано с присутствием большого количества кристаллизационной воды в структуре комплекса, что также подтверждается общим повышением интенсивности поглощения в области 1600–1700 см^{-1} , обусловленным деформационными колебаниями $\delta(\text{H}_2\text{O})$. Также в ИК-спектре комплекса интенсивность полосы валентных колебаний COOH -группы существенно снижается, но появляются две полосы колебаний карбоксилат-аниона: $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1576 см^{-1} и $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ при 1392 см^{-1} , при этом разница между ними составляет 184 см^{-1} , что, согласно литературным данным, может указывать на наличие ионизированной карбоксильной группы, связанной только водородными связями с молекулами воды, но не координационной связью с ионом металла [24]. Таким образом,

Таблица 1. Сопоставление данных физико-химического анализа для установления состава хелидоната магния

	Найдено, мас. %		Вычислено, мас. %
	термогравиметрия	комплексометрическое титрование	
Mg	5.85	5.57	5.90
HChel^-	32.53	–	29.64
Hel^{2-}	26.74	–	29.47
H_2O	34.88	–	34.96

Таблица 2. Характеристические частоты и их отнесения в ИК-спектрах лиганда (H_2Chel) (хелидоновой кислоты), хелидоната магния(I) и комената магния(II), cm^{-1}

Соединение	$\nu(O-H)$	$\nu(C-H)$	$\nu(C=O)$	$\nu(COOH)$	$\nu_{as}(COO^-)$	$\nu_s(COO^-)$	$\Delta\nu = \nu_{as} - \nu_s$	$\nu(C-O)$	$\nu(Mg-O)$
H_2Chel	3597 3473	3107 3056	1722	1647	—	—	—	1228	—
I (эксп.)	3456	3117 3070	1716	1637	1576	1392	184	1261	418
I (расч.)	3457	3101 3062	1742	1669	1604	1375	212	1156	376
II (эксп.)	3500	3093	—	1628	1601	1352	249	1213 1157	517
II (расч.)	3485	3070	—	1631	1658	1362	296	1226 1179	382

Таблица 3. Параметры полос поглощения в электронном спектре хелидоната магния

λ_{max} , нм	Сопряженная система	Переход	A, отн. ед.
225	—C(O)—	$n \rightarrow \pi^*$	1.496
274	—COO ⁻	$n \rightarrow \pi^*$	1.301

данные ИК-спектроскопии полностью согласуются с результатами рентгеноструктурного анализа и электронной спектроскопии поглощения. Для удобства сравнения спектральных характеристик хелидоната магния с полученным ранее коменатом магния основные полосы в ИК-спектре комената магния [25] были помещены в табл. 2. Как можно заметить, разница в положении максимумов симметричных и асимметричных колебаний карбоксилат-аниона в спектре комената магния (249 см^{-1}) оказывается больше, чем в случае хелидоната магния (184 см^{-1}), что указывает на явно выраженную асимметрию в координации карбоксилатной группы и склонность к монодентатному связыванию.

Исследование ЯМР на ядрах 1H дало следующие результаты. Наблюдаемое смещение сигнала винильных протонов в слабое поле в спектрах растворов хелидоната магния по сравнению с исходной кислотой является достаточно слабым (0.03 м.д.), при этом в спектре ранее синтезированного комената магния сигнал винильного протона смещается (0.09 м.д.) уже в сильное поле по сравнению с исходной коеновой кислотой. Наблюдаемые изменения спектров ЯМР 1H являются крайне незначительными и говорят о том, что спектры исходных кислот (хелидоновой и коеновой) практически идентичны спектрам их магниевых солей.

Изучение поглощения оптического излучения в УФ-диапазоне растворов хелидоновой

кислоты и хелидоната магния показало соответствующие отличия. В УФ-спектре хелидоновой кислоты наблюдали две достаточно интенсивные полосы при 225 и 273 нм, вызванные поглощением сопряженных систем, включающих хромофорные группы. Интенсивность этих полос незначительно уменьшилась в случае комплекса хелидоновой кислоты с Mg^{2+} (табл. 3), в то же время положения максимумов остались неизменными. Некоторое уменьшение интенсивности может быть связано с координацией хелидоновой кислоты с катионами Mg^{2+} , но, учитывая крайне незначительные изменения в УФ-спектре, а также данные РСА для кристаллического состояния, можно сделать вывод о том, что хелидоновая кислота связывается с Mg^{2+} не непосредственно, а через молекулы воды гидратной оболочки посредством образования водородных связей.

В случае комената магния изменения в его УФ-спектре по сравнению со спектром исходного лиганда оказываются более существенными (наблюдается как значительное уменьшение интенсивности полос поглощения, так и bathochromный сдвиг полосы $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбоксильной группы), что позволяет сделать вывод о более высокой степени координации коеновой кислоты с магнием по сравнению с хелидоновой в растворе.

Проведенный РСА хелидоната магния показал следующие результаты. Кристаллографически независимая область содержит два катиона $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ (один из которых лежит в общем положении, а другой — на центре инверсии), анионы $Chel^{2-}$ и $HChel^-$, а также три внешнесферные молекулы воды (рис. 2). Анионы хелидоновой кислоты плоские в пределах 0.22 Å и связаны между собой очень прочной почти линейной водородной связью $-CO_2H \cdots O_2C-$ с расстоянием

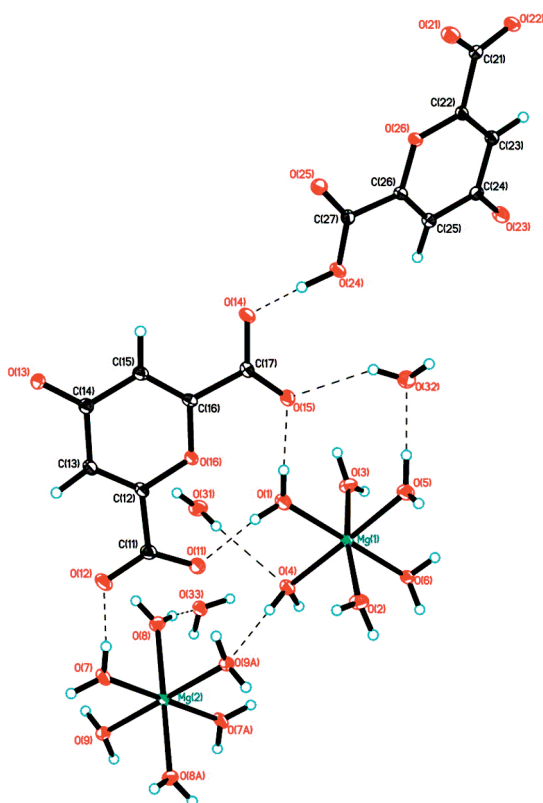


Рис. 2. Независимая область в структуре хелидоната магния. Тепловые эллипсоиды показаны с 50%-ной вероятностью. Водородные связи обозначены пунктирными линиями.

O(24)...O(14), составляющим 2.489(1) Å. Оба атома магния имеют обычное для гексааквагидратов слегка искаженное октаэдрическое окружение с длинами связей Mg—O в интервале 2.0188(9)–2.0966(8) Å и *цис*-углами OMgO, лежащими в пределах 82.72(4)°–94.63(4)°.

В структуре все молекулы воды (как внутри-, так и внешнесферные) выступают как доноры двух водородных связей либо по отношению к другим молекулам H₂O, либо к атомам кислорода органических анионов. Длины этих H₂O...O-взаимодействий соответствуют слабым и средней силы Н-связям (2.667(1)–3.129(1) Å). Три внешнесферные молекулы воды O(31), O(32) и O(33), кроме этого, образуют еще и акцепторные водородные связи с внутрисферными молекулами воды. В свою очередь, девять независимых внутрисферных водных лиганда определенно делятся на две группы: пирамидализованные молекулы O(4) и O(9), образующие три водородные связи (две донорные и одну акцепторную) и характеризующиеся минимальной суммой валентных углов вокруг атомов кислорода (336° и 340°) и наибольшими расстояниями Mg—O (2.0945(9) и 2.0966(8) Å)

Таблица 4. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры [Mg(H₂O)₆]₃·(Chel)₂(HChel)₂·6H₂O

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₂₈ H ₅₈ Mg ₃ O ₄₈
F_w	1235.64
Температура, К	100
Размер кристалла, мм	0.20 × 0.15 × 0.10
Излучение	CuK _α (λ = 1.54178)
Сингония	триклинная
Пр. гр.	$P\bar{1}$
a , Å	6.7390(3)
b , Å	12.4844(6)
c , Å	15.5758(8)
α, град	104.2629(18)
β, град	100.413(2)
γ, град	93.441(2)
V , Å ³	1241.58(10)
Z	1
$\rho_{\text{выч.}}$, г/см ³	1.653
μ , мм ^{–1}	1.770
$F(000)$	646
Область углов съемки θ , град	3.675–72.497
Диапазоны h, k, l	$-8 \leq h \leq 8, -15 \leq k \leq 15, -19 \leq l \leq 19$
Число измеренных рефлексов	54030
Число независимых рефлексов ($R_{\text{int}}, R_{\sigma}$)	4883 (0.0187, 0.0381)
Данные/ограничения/параметры	4883/0/475
Добротность по F^2	1.039
R -фактор ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1 = 0.0241, wR_2 = 0.0636$
R -фактор (все данные)	$R_1 = 0.0254, wR_2 = 0.0645$
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}, e \text{ Å}^{-3}$	0.337/–0.198

и семью уплощенными остальными O(1), O(2), O(3), O(5), O(6), O(7) и O(8), образующими только две донорные Н-связи с суммами валентных углов 344°–360° и расстояниями Mg—O < 2.0759(9) Å. В кристалле наблюдается сложная трехмерная упаковка частиц за счет разветвленной сети многочисленных водородных связей. Помимо этого, в кристалле имеются π-стекинг взаимодействия между соседними centrosymmetricно связанными моноанионами HChel[–], характеризующиеся межплоскостными расстояниями 3.23 и 3.24 Å и кратчайшим межатомным расстоянием O(26)–C(23), равным 3.26 Å.

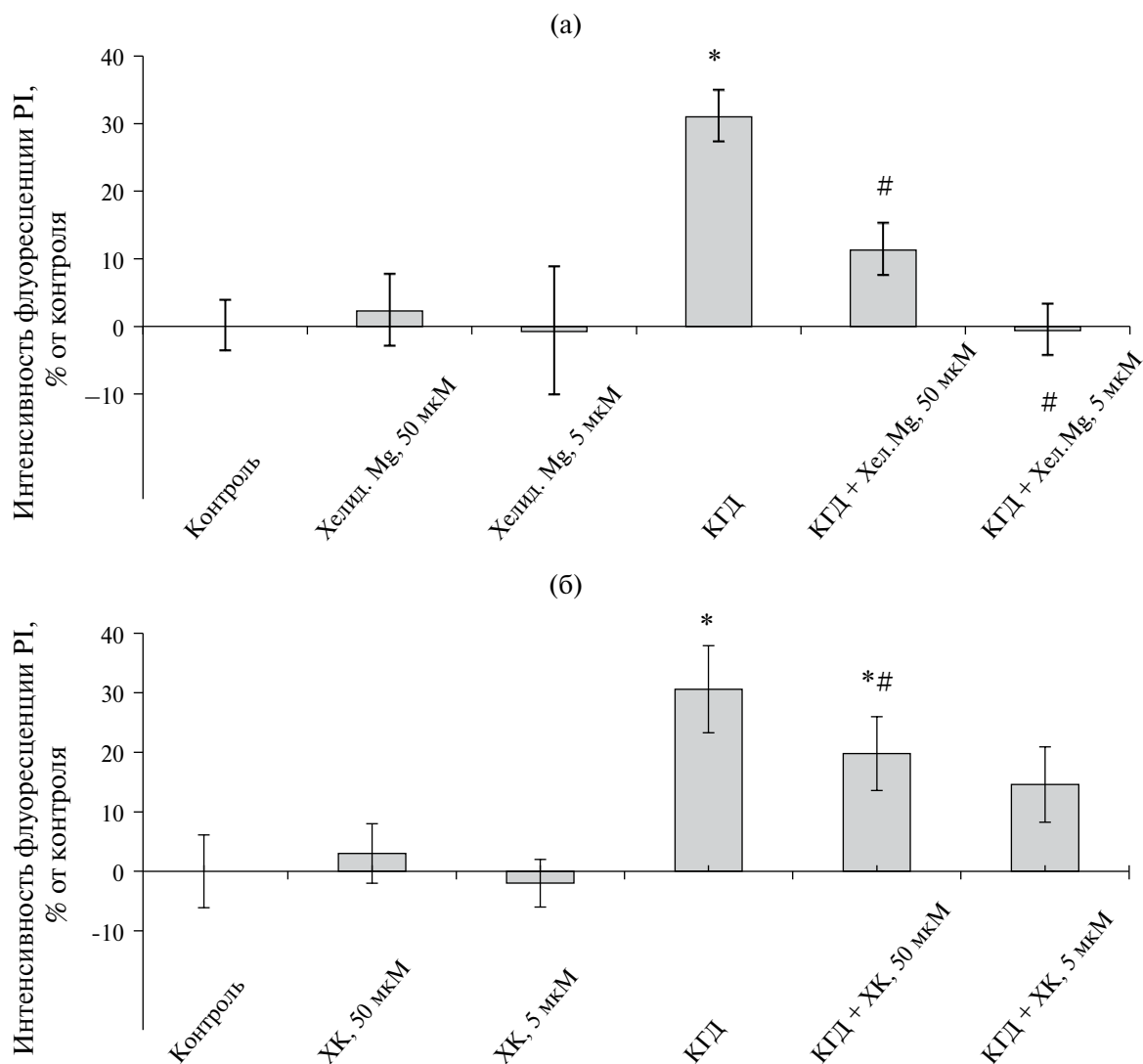


Рис. 3. Влияние КГД на интенсивность флуоресценции пропидия иодида в культуре нейронов мозжечка при действии а) хелидоната магния (Хелид. Mg), б) хелидоновой кислоты (ХК). Данные представлены $M \pm m$; * – $p < 0.05$ по отношению к интактным клеткам; # – $p < 0.05$ по отношению к клеткам, подвергшимся КГД; \$ – $p < 0.05$ по отношению к хелидоновой кислоте.

Установленная структура хелидоната магния хорошо согласуется с литературными данными. В литературе описаны структуры некоторых комплексных соединений магния с биоактивными лигандами [25]. Известно, что лиганды, взаимодействующие с катионами магния, могут находиться как во внутренней координационной сфере, так и во внешней. В первом случае такая координация является внутрисферной и наблюдается в структуре мандалата, формиата и глицината магния. Для хелидоната и комената магния характерна внешнесферная координация с магнием, когда во внутренней координационной сфере катиона располагаются шесть молекул воды, а лиганды находятся во внешней

сфере. Подобная координация также наблюдается в структуре оротата, антранилата и малеата магния.

Изучение защитного эффекта исследуемых веществ на нейроны мозжечка при действии кислородо-глюкозной депривации в экспериментах *in vitro* показало следующие отличия. В данном эксперименте о развитии защитного эффекта судили по снижению интенсивности флуоресценции PI. Поскольку PI связывается с ДНК только мертвых клеток, то интенсивность его флуоресценции пропорциональна количеству погибших клеток. Рис. 3 демонстрирует, что кислородо-глюкозная депривация приводила к возрастанию уровня гибели нейронов, что

выражалось увеличением интенсивности флуоресценции на 29% ($p < 0.05$) по сравнению с интактными клетками. Добавление в культуру клеток хелидоната магния и хелидоновой кислоты в концентрациях 50 и 5 мкМ после КГД приводило к снижению гибели клеток головного мозга, что выражалось снижением интенсивности используемого красителя. Так, при добавлении хелидоната магния в концентрации 50 мкМ флуоресценция PI возросла на 11% ($p < 0.05$), тогда как при концентрации 5 мкМ интенсивность флуоресцентного красителя была на уровне интактных клеток ($p < 0.05$). Интенсивность свечения PI, следовательно, и гибель клеток при добавлении хелидоновой кислоты при концентрации 50 и 5 мкМ увеличилась на 20 и 15% по сравнению с интактными клетками ($p < 0.05$). Действие хелидоната магния при концентрациях 50 и 5 мкМ было на 9 и 15% выше, чем хелидоновой кислоты при соответствующих концентрациях. Развитие гипоксического состояния в используемой нами модели клеточной ишемии приводит к запуску ряда деструктивных процессов в клетках головного мозга. Одними из таких патологических процессов являются окислительный стресс, развитие воспалительного процесса и гиперстимуляция глутаматных NMDA-рецепторов. Развитие защитного эффекта на фоне применения хелидоновой кислоты связано с ее антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [4–7, 9, 26], а более высокий защитный потенциал хелидоната магния по сравнению с хелидоновой кислотой, вероятнее всего, связан с развитием синергического эффекта, обусловленный одновременным физиологическим действием аниона хелидоновой кислоты и катиона магния. Магний является естественным блоатором глутаматных NMDA-рецепторов и их блокирование на ранних стадиях развития гипоксии/ишемии и способствует более выраженному нейропротекторному эффекту [3]. Данные предположения основываются на имеющихся литературных данных и требуют более детальных экспериментальных исследований, в том числе изучения устойчивости хелидоната магния в водных растворах при физиологических pH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований физико-химических свойств и структуры хелидоната магния было выявлено различие термического поведения хелидоната и коената магния, установлены схожие структурные особенности двух этих соединений, а именно наличие

внешнесферной координации с гексааквакатионом магния. На основании полученных структурных данных можно сделать вывод, что хелидонат магния представляет собой сокристаллическое соединение гексагидрата магния с моно- и дианионами формами хелидоновой кислоты.

Полученные в работе структурные данные и установленный защитный эффект на нейроны головного мозга нового полученного соединения — сокристалла магния с хелидоновой кислотой — дают основания для дальнейшего изучения его нейропротекторной активности в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также предпосылки для дальнейшего синтеза и исследования координационных соединений хелидоновой кислоты с другими биогенными металлами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования “Физические методы исследования веществ и материалов” ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 24-23-20060 “Комплексы магния с 4H-пирановыми кислотами: синтез, исследование структуры и устойчивости, нейропротекторные свойства”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Walter a E.R.H., Hogg C., Parker D., Williams J.A. G. // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 428. P. 213622. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213622>
2. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. // Physiol. Rev. 2015. V. 95. P. 1. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>. PMID: 25540137
3. Louis J. M., Randis T. M. // JAMA. 2023. V. 330. P. 597. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10673>.
4. Kim S. J., Kim D.S., Li Sh. et al. // Biol. Chem. 2023. V. 66. P. 12. <https://doi.org/10.1186/s13765-022-00763-1>
5. Singh D.K., Gulati K., Ray A. // Int. Immunopharmacol. 2016. V. 40. P. 229. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.009>
6. Oh H.A., Kim H.M., Jeong H.J. // Int. Immunopharmacol. 2011. V. 11. P. 39. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.10.002>
7. Kim D.S., Kim S.J., Kim M.C. et al. // Biol. Pharm. Bull. 2012. V. 35. P. 666. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.666>

8. Avdeeva E., Porokhova E., Khlusov I. et al. // *Pharmaceuticals*. 2021. V. 146. P. 579.
<https://doi.org/10.3390/ph14060579>
9. Jeong H.J., Yang S.Y., Kim H.Y. et al. // *Exp. Biol. Med.* 2016. V. 241. P. 1559.
<https://doi.org/10.1177/1535370216642044>
10. Kozin S.V., Kravtsov A.A., Kravchenko S.V. et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021. V. 171. P. 619.
<https://doi.org/10.1007/s10517-021-05281-6>
11. Rogachevskii I.V., Plakhova V.B., Penniyaynen V.A. et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2022. V. 100. P. 43.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0286>
12. Kravtsov A.A., Shurygin A.Y., Skorokhod N.S., Khaspekov L.G. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. V. 150. P. 436.
<https://doi.org/10.1007/s10517-011-1162-x>
13. Shurygina L.V., Zlishcheva E.I., Kravtsov A.A., Kozin S.V. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021. V.171. P. 338.
<https://doi.org/10.1007/s10517-021-05223-2>
14. Khan A., Park T.J., Ikram M. et al. // *Mol. Neurobiol.* 2021. V.58. P. 5127.
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02460-4>
15. Yasodha V., Govindarajan S., Low J.N., Glidewell C. // *Acta Crystallogr C*. 2007. V. 63. P. 207.
<https://doi.org/10.1107/S010827010701459X>
16. Ivashchenko L.I., Kozin S.V., Vasileva L.V. et al. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. V. 49. P. 437.
<https://doi.org/10.31857/S0132344X22600412>
17. Case D.R., Gonzalez R., Zubietta J., Doyle R.P. // *ACS Omega*. 2021. V. 6. P. 29713.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04104>
18. Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S. // *J. Chem. Theory Comput.* 2019. V. 15. P. 1652.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>
19. Pracht P., Grant D.F., Grimme S. // *J. Chem. Theory Comput.* 2020. V. 16. P. 7044.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00877>
20. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2011. V. 2. P. 73.
<https://doi.org/10.1002/wcms.81>
21. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2022. V. 12:c1606. P. 1.
<https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
22. Kozin S., Kravtsov A., Ivashchenko L. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 286.
<https://doi.org/10.3390/ijms25010286>
23. Kravtsov A., Kozin S., Basov A. et al. // *Molecules*. 2022. V. 27. P. 243.
<https://doi.org/10.3390/molecules27010243>
24. Malaganvi S.S., Tonannavar (Yenagi) J., Tonannavar J. // *Heliyon*. 2019. V. 5. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01586>
25. Case D.R., Zubietta J., P Doyle R. // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 3172.
<https://doi.org/10.3390/molecules25143172>
26. Khairnar S.I., Kulkarni Y.A., Singh K. // *Rev Port Cardiol.* 2024. V. 30.
<https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.06.003>

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF MAGNESIUM COMPLEXES WITH 4H PYRAN LIGANDS

S. V. Kozin^{a, b, *}, A. A. Kravtsov^{a, b}, V. K. Kindop^a, A. V. Bespalov^a, L. I. Ivaschenko^a,
M. A. Nazarenko^a, A. V. Moiseev^c, A. V. Churakov^d, A. S. Vashurin^d

^aKuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^bSouthern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Problems of Distribution of Stable Isotopes in Living Systems, Rostov-on-Don, 344006 Russia

^cTrubilin Kuban State Agrarian University, Krasnodar, 350044 Russia

^dKurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: kozinsv85@mail.ru

As a result of the interaction of 4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylic (chelidonic) acid with magnesium acetate, a cocrystalline compound was obtained — magnesium chelidonate. The study of the process of thermo-oxidative destruction of magnesium chelidonate showed that its dehydration occurs in two stages, and the thermal destruction of the organic part is accompanied by pronounced thermal effects. In the structure of magnesium chelidonate, there is both an internal and an external coordination sphere around the magnesium cation. The internal sphere includes six water molecules, forming a magnesium hexaaqua cation. The external sphere is formed by anionic residues of chelidonic acid, linked by hydrogen bonds with water molecules of the internal coordination sphere of the magnesium cation. The structure of magnesium chelidonate crystallizes in the triclinic syngony of the space group $P\bar{1}$ and has an extensive network of hydrogen bonds between coordinated water molecules, acid anions and magnesium hexahydrate cations. Comparative analysis of the neuroprotective action of magnesium chelidonate and chelidonic acid showed that both compounds protected cultured neurons in a cellular ischemia model. This effect was expressed by a decrease in neuronal death during oxygen-glucose deprivation. At the same time, magnesium chelidonate was more effective than chelidonic acid at the same concentrations.

Keywords: magnesium, 4-oxo-4H-pyrans, cocrystal, neuroprotection