

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Co(II) И V(V) С 5-(ПИРИДИН-4-ИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2(3Н)-ТИОНОМ

Пиримова Мехрибон Асрор қизи

базовый докторант химического факультета Национального университета Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент, ВУЗ городок НУУЗ,
E-mail: mehri7907@gmail.com

Кадирова Шахноза Абдухалиловна

профессор химического факультета Национального университета Узбекистана,
Узбекистан, Ташкент, ВУЗ городок НУУЗ,
E-mail: kadirova.shakhnoza@mail.ru

Зияев Абдухаким Анварович

ст. науч. сотр., институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
Узбекистан, Ташкент,
E-mail: aziyaev05@rambler.ru

Хайруллаев Гиёсиддин Улугбек угли

преподаватель химического факультета Национального университета Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент, ВУЗ городок НУУЗ,
E-mail: khayrullayev93@mail.ru

Киньшакова Екатерина Вячеславовна

магистрант химического факультета Национального университета Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент, ВУЗ городок НУУЗ,
E-mail: anhor@inbox.ru

DETERMINATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF Co(II) AND V(V) COMPLEXES COMPOUNDS BASED ON 5-PYRIDYL-1,3,4-OXADIAZOLE-2(3H)-THION

Mehribon Pirimova

PhD of the Chemistry Department, the National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent, Vuzgorodok NUU

Shahnoza Kadirova

Professor of the Chemistry Department, the National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent, Vuzgorodok NUU

Abdukhakim Ziyaev

senior scientific researcher, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,
Academy Sciences of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Khayrulleev Giyosiddin

Teacher of the Chemistry Department, the National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent, Vuzgorodok NUU

Ekaterina Kinshakova

Master student of the Faculty of Chemistry of the National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent, Vuzgorodok NUU

АННОТАЦИЯ

На основе 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона синтезированы новые комплексные соединения $[V_4O_{12}](L+H)_4$ и $[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$. Спектрофотометрическим методом определена антиоксидантная активность

полученных веществ, которая была проанализирована в сравнении с кверцетином и гликлазидом. $[V_4O_{12}](L+H)_4$ и $[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$ оказались высокоактивными антиоксидантами.

ABSTRACT

On the basis of 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione, new complex compounds $[V_4O_{12}](L+H)_4$ and $[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$ were synthesized. Spectrophotometric method was used to determine the antioxidant activity of the obtained substances, which was analyzed in comparison with quercetin and gliclazide. $[V_4O_{12}](L+H)_4$ and $[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$ turned out to be highly active antioxidants.

Ключевые слова: ванадат аммония, 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион, антиоксидант, лиганд, комплексные соединения, гетероцикл, ингибирование.

Keywords: ammonium vanadate, 5-pyridyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thion, antioxidant, ligand, complex compounds, heterocyclic, inhibition.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее важной проблемой современной координационной химии является направленный синтез веществ с заданными свойствами и строением. Решение этой проблемы в применении к координационной химии невозможно без проведения систематических исследований взаимосвязи состава, структуры и свойств комплексных соединений.

Комплексы переходных металлов с органическими N,S-содержащими лигандами в последние годы широко исследуются как модели металлоферментов и катализаторы окислительно-восстановительных реакций. Получение низкомолекулярных аналогов природных металлоферментов является актуальным направлением в современной биоорганической и бионеорганической химии. Ферменты, содержащие в активном центре ионы переходных металлов, катализируют различные химические превращения: окисление, гидроксигирование, аминирование, эпоксирирование, циклопропанирование, окисления сульфидов и др. При этом катализ осуществляется при атмосферном давлении и комнатной температуре, с высокой селективностью и выходом.

1,3,4-Оксадиазолы и их производные проявляют высокую и разнообразную биологическую активность [1–4] и широко используются в качестве органических сцинтилляторов, фотостабилизаторов полимеров, электронных транспортных материалов, компонентов активной среды лазеров на красителях, органических полупроводников и других материалов для современной оптоэлектроники [5]. Особой и быстро развивающейся областью применения 1,3,4-оксадиазолов, обусловленной их привлекательными спектральными и люминесцентными свойствами, является конструкция на их основе серии эффективных

флуоресцентных и фосфоресцирующих люминофоров [6–8] и высокоэмиссионных материалов с низким самопоглощением [9].

Молекулы физиологически активных соединений на основе оксадиазола образуют сильные полярные группы с электрофильными и электрофобными реакционными центрами, демонстрируя тем самым биологическую активность и могут выступать в качестве основного реагента для ферментов или других рецепторных клеток. Все это позволяет целенаправленно синтезировать конкретные структуры и соответствующие металлокомплексы.

Цель работы - определить антиоксидантные свойства комплексных соединений ванадия(V) и ванадий-кобальт гетерометалльного комплекса с 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тионом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза комплексного соединения $[V_4O_{12}](L+H)_4$ водный раствор ванадата аммония добавляли к спиртовому раствору лиганда (в молярном соотношении M:L 1:2), pH=8.0. Реакцию проводили путем нагревания в ультразвуковой бане в течение 60 минут, после чего реакционную смесь отфильтровывали и оставляли для кристаллизации. Через 3 дня комплексный осадок отделяли, промывали этанолом и сушили на открытом воздухе. Выход составил 84%, $T_{пл} = 223-224^\circ\text{C}$ (табл. 1).

Гетерометалльный ванадий-кобальтовый комплекс с 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тионом был синтезирован по аналогичной методике, за исключением времени нагревания (40 минут). Молярное соотношение M:M:L 1:1:2. Выход составил 71%, $T_{пл} = 316-317^\circ\text{C}$ [10]. Растворимость синтезированных комплексных соединений изучалась в разных растворителях (табл. 2).

Таблица 1.

Характеристика лиганда и синтезированных комплексных соединений

Соединение	Брутто формула	Цвет	Темп.пл. °C	Выход %
L	$C_7H_5N_3OS$	Светло-желтый	195-196	-
$[V_4O_{12}](L+H)_4$	$C_{28}H_{24}N_{12}O_{16}S_4V_4$	Желтовато-зеленый	223-224	84
$[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$	$C_{28}H_{20}N_8O_{16}S_4V_4Co_2$	Темно-зеленый	316-317	71

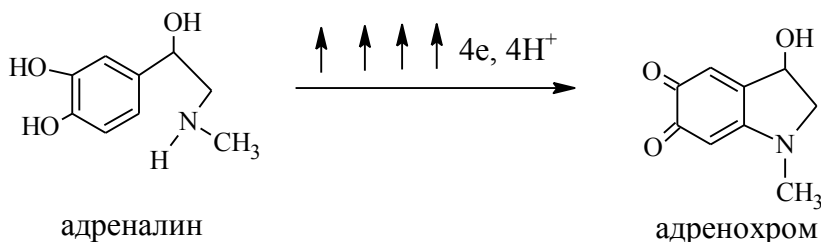
Таблица 2.

Растворимость лиганда и производных комплексных соединений

Соединение	Вода	Бензол	Этанол	Хлороформ	ДМФА
L	Н	Р	Р	Р	Р
$[V_4O_{12}](L+H)_4$	Р	Н	М	Н	Р
$[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$	М	Н	М	Н	Р

Р - растворяется, Н - не растворяется, М - малорастворяется.

Из таблицы 2 видно, что молекула лиганда имеет хорошую растворимость в органических растворителях и не растворяется в воде. Было выяснено, что синтезированный оксованадиевый комплекс имеет лучшую растворимость в воде, чем гетерометалльный комплекс и лиганд. Хорошее плавление соединения $[V_4O_{12}](L+H)_4$ можно объяснить его недостаточной координацией. Снижение растворимости гетерометалльного соединения можно объяснить насыщением атомов ванадия.



Для этого к 4 мл 0,2 М натрий-карбонатного буфера, pH=10,65 (устанавливаемое добавлением к 0,2 М раствору Na_2CO_3 сухого реактива $NaHCO_3$) добавляли 0,2 мл 0,1 % (5,46 мМ) аптечного раствора адреналина гидрохлорида, тщательно и быстро перемешивали, помещали в спектрофотометр AgilentTechnologies Cary 60 UV-Vis и определяли оптическую плотность через 30 с в течение 10 мин при длине волны 347 нм в кювете толщиной 10 мм (D_1). Далее к 4 мл буфера (pH = 10,65) добавляли 0,06 мл образца исследуемого комплексного соединения и 0,2 мл 0,1 % адреналина гидрохлорида, перемешивали и измеряли оптическую плотность, как описано выше (D_2). Антиоксидантную активность (АА) исследуемых соединений выражали в процентах ингибирования аутоокисления адреналина и вычисляли по формуле:

$$AA = \frac{(D_1 - D_2)}{D_2} \cdot 100$$

Если АА показывает значение более 10%, это указывает на высокую антиоксидантную активность.

У подвергнутых фитохимическому анализу образцов исследуемых соединений (лиганд и комплексные соединения), была определена антиоксидантная активность, которую оценивали с использованием методики [11]. Об антиоксидантной активности соединений судили по их способности ингибировать аутоокисление адреналина *in vitro*, и тем самым, предотвращать образование активных форм кислорода. Известно, что в результате окисления адреналина образуется вредный для организма адренохром, вызывающий окислительный стресс организма.

Для изучения антиоксидантной активности синтезированных комплексов были выбраны следующие соединения:

1. Лиганд -5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тион
2. $[V_4O_{12}](L+H)_4$
3. $[V_4O_{12}]\{Co(L)_2\}_2$

Согласно литературным данным, каждое лекарственное средство следует разбавлять 1:80 (1 объем антиоксиданта: 80 объем H_2O), поскольку способность препарата реагировать с этим количеством является оптимальной [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивали антиоксидантные свойства концентраций 10%, 25%, 50%, 75% и 100% каждого вещества, затем были выбраны наиболее активные. Антиоксидантные свойства лиганда и комплексных соединений были исследованы, результаты были сопоставлены с кварцетином и гликлазидом, и приведены в таблице 3.

Антиоксидантная активность лиганда и полученных соединений в пяти различных концентрациях каждого образца была исследована и сравнена с применяемыми в клинической практике и доказавшими свою антиоксидантную активность, кварцетином и гликлазидом [12].

Таблица 3.

Антиоксидантная активность

№	Наименование соединения	Конц, %	D ₁	D ₂	АА соед. (%)	АА кверцетина(%)	АА гликлазида (%)
1	5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион	10	0,2571	0,2139	16,80	35,7	10
		25	0,3097	0,2490	19,60		
		50	0,4074	0,3167	22,26		
		75	0,3781	0,2972	21,40		
		100	0,7411	0,5193	29,72		
2	[V ₄ O ₁₂](L+H) ⁴⁺	10	0,2814	0,2228	21,42	35,7	10
		25	0,4615	0,3427	26,08		
		50	0,6128	0,4447	27,86		
		75	0,7497	0,5214	29,72		
		100	1,1642	0,7844	32,75		
3	[V ₄ O ₁₂]{Co(L) ₂ } ₂	10	0,9112	0,7343	19,41	35,7	10
		25	1,3764	1,0391	24,81		
		50	1,7150	1,1594	32,39		
		75	1,6582	1,1471	30,82		
		100	1,4193	1,0584	25,42		

Максимальную антиоксидантную активность лиганд показал при концентрации 100%, таким же образом повел себя и ванадиевый комплекс, тогда как ванадий-кобальтовый гетерометалльный комплекс показал максимальную антиоксидантную активность при концентрации 50 %. Установлено, что гликлазид ингибирует аутоокисление адреналина на 10 %, кверцетин на 35,7 %, [V₄O₁₂](L+H)₄ на 32,75 %, [V₄O₁₂]{Co(L)₂}₂ на 32,39%. Из полученных результатов следует, что препарат гликлазид по эффекту на модели с аутоокислением адреналина

уступает в три раза кверцетину и полученным комплексным соединениям.

ВЫВОДЫ

Таким образом, было обнаружено, что антиоксидантная активность комплексного соединения [V₄O₁₂](L+H)₄ при максимальной концентрации составила 32,75%, у комплексного соединения [V₄O₁₂]{Co(L)₂}₂ при концентрации 50% антиоксидантная активность составила 32,39%, что, несомненно, является высокими показателями для ингибирования аутоокисления адреналина.

Список литературы:

- Khalilullah H., Ahsan M.J., Hedaitullah Md., Khan S. 1,3,4-Oxadiazole: A Biologically Active Scaffold // *Minireviews in Medicinal Chemistry*. -2012. -12. -P. 789-801.
- Pattan S., Musmade D., Muluk R., Pawar S., Daithankar A. Synthesis, antimicrobial and antitubercular activity of some novel [3-isonicotinoyl-5-(4-substituted)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-yl] and substituted 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives // *Indian Journal of Chemistry* -2013. -Vol. 52B. -P. 293-299.
- Akhter M. [et al.]. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities // *Eur. J. Med. Chem.* - 2009. -V. 44. - P. 2372-2378.
- Bostrom J. [et al.]. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* - 2012. - V.55. - P.1817-1830.
- Chi Lee W. [et al.]. Organic materials for organic electronic devices // *J. Ind. Eng. Chem.* - 2014. - V.20. -P.1198-1208.
- Yang H. [et al.]. Synthesis, X-ray crystal structure and optical properties of novel 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole derivatives containing substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine units // *Dyes and Pigments*. - 2011. -V.91. -P. 446-453.
- Lv H.-Sh. [et al.]. The synthesis, characterization and optical properties of novel, substituted, pyrazoly-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Dyes and Pigments*. -2010. -V. 86. -P. 25-31.
- Mikhailov I.E. [et al.]. Spectral Luminescent Properties of 2-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole and Its Acetyl(benzoyl)oxy Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* -2016. -V. 52. -№ 11. - P. 1700-1703.
- Jin Y.-M. [et al.]. Efficient organic light-emitting diodes with low efficiency roll-off using iridium emitter with 2-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenol as ancillary ligand // *Organomet. Chem.* -2014. -V. 765. -P. 39-45.
- Заузолкова Н.В. Разработка способов синтеза гетерометаллических комплексов 3d-элементов (Co(II), Ni(II), Cu(II)) с карбоксилатными лигандами и их аналогами. Дисс. ...канд. хим. Наук. - Москва, 2010, -С.165
- Рябинина Е.И. и др., Сравнение химико-аналитических методов определения тионидов и антиоксидантной активности растительного сырья // *Аналитика и контроль*. 2011. Т. 15. №2. -С.202-208.
- Баровский Е.В., Бокуть С.Б. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: Учеб.пособие: Выш. шк. 2013. -С.491.