

Д.А. АБДАМБАЕВ, М.Т. ОМЫРЗАКОВ, А.С. ҚОЖАМЖАРОВА, У.М. ДАТХАЕВ, Т.Б. БАЙЗОЛДАНОВ
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті
«Фармацевт-технолог» модулі

АЦЕТИЛЕН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗ ӘДІСТЕМЕЛЕРІ МЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Ацетилен туындылары органикалық химия саласында маңызды ауылиаруашылық өнімдер мен биологиялық белсенді қосылыстарды алуда синтез бастамасы ретінде ерекше орынға ие. Олардың химиялық түрленуінің ерекшелігі энергиясы жоғары үштік байланысқа және қозғалмалы этилиндік сутегіге байланысты. Бұл жай ацетилендік қосылыстардың көптеген реакцияларға оңай түсу қабілетіне түсіндірме болып табылады және олардың әр түрлі биологиялық белсенділік көрсетуіне себеп болады. Сондықтан осы мақалада ацетилен туындыларының синтез ерекшеліктері мен маңызды биологиялық белсендігіне шолу жасалған.

Түйінді сөздер: Ацетилен, үштік байланыс, пропинил, биологиялық белсенділік

Тақырыптың өзектілігі. Ацетилендік қосылыстардың жоғары әрі көпқырлы реакциялық мүмкіншілігі оларды әр түрлі тәжірибелік қолданысқа арналған молекулалық құрылымдар мен ансамбльдерді жобалау үшін оңтайлы блоктар етеді. Олардың биологиялық белсенділігі негізінен үштік байланыстың реакциялық қабілеті мен зерттеліп жатқан молекуланың құрылысына тәуелді. Сондықтан осы таңда синтетикалық биологиялық белсенді қосылыстар арасында ацетилен туындыларының алатын үлесі зор. Соған орай құрамында үштік байланысы бар қосылыстардың синтез ерекшеліктері мен көрсеткен биологиялық белсенділіктеріне анализ жасау маңызды.

Негізгі бөлім. Ацетилен туындыларынан жаңа молекулярлық құрылым алу үрдісі үштік байланыстың ашылуы немесе сақталуы арқылы жүзеге асады. Үштік байланыстың каталикалық түрленуі негізінде стратегиялық маңызды, көптонналы органикалық синтез өнімдері - винилацетилен, ацетальдегид, акрилонитрил, хлорвинил, хлоропрен, пропаргил спирті және т.б. өнеркәсібі жолға қойылған. Күрделі ацетилендік құрылымдардың тәжірибелік тұрғыдан пайдалы қасиеттерге ие болуы молекуладағы функционалдық топтар мен үштік байланыстың табиғатына байланысты екені жалпы мәлім, сондықтан қазіргі таңда құрамына қос немесе үштік

байланыстар кіретін үлкен биологиялық белсенді қосылыстар класы пайда болуы заңды. Олардың көпшілігі әртүрлі маңызды биологиялық қасиет көрсетіп, антибиотиктар, фунгицидтар және инсектицидтар ретінде қолданыс табуда [1].

Медицинадан бөлек ацетилен туындыларының кейбіреулері молекулярлық электрониканың элементтері ретінде, анықтау молекулалары, Ленгмиор-Блоджетт пленкалары ретінде де қолданылады [2].

[3] шолуында жаңа дәрілік заттарды әзірлеудегі әртүрлі стратегияларды бағалау үшін келесі мәліметтер келтірілген: «өткен онжылдықтарда жыл сайын шамамен 50-60 жуық жаңа препараттар тіркеліп, клиникалық практикаға енгізілген болса, соңғы жылдары енгізілген жаңа препараттар саны күрт азайып, 2000 жылы - 27, 2001 - 24 және 2002 - 18 қосылыспен өзінің минимумына жеткен». Бұл Қазақстан үшін ерекше маңызды, себебі елімізде өндірілген медицинада қолданылатын дәрілік препараттардың мөлшері 5% аз, ал отандық ауыл шаруашылығында қолдануға рұқсат етілген өсімдік қорғау химиялық қосылыстар саны екеу-ақ.

Осы жұмыста Глязер мен Ходкевич-Кадио бойынша ацетилен туындыларының қышқылдық конденсациясы қарастырылмаған, себебі ол жайлы ақпараттар монографияда толық келтірілген [4].

Фаворский реакциясының стереохимиясы мен ацетиленнің стереобағытталуын зерттеу, соған қоса ароматты окси(амино)-пропаргилдердің, моно- және бициклді кетондармен байланысы жұмыста автормен толығырақ келтірілген [5].

Қазақстанда пропаргилді қосылыстар химиясы саласында алғашқы жұмыстар ҚазССР ҒА, х.ғ.д. профессор И.Н. Азербайев басшылығымен басталған болатын. Оның ғылыми зерттеулерінің ретроспективті анализі мен осы бағытта алған зерттеу нәтижелері [6] шолуда көрсетілген. Кейіннен осы зерттеулер А.Б. Бектұров атындағы химия институтының физиологиялық белсенді қосылыстар химиясы лабораториясында х.ғ.д., профессор Қ.Б. Ержанов басшылығымен жалғастырылды [7]. Сол жұмыстар нәтижесінде Қазақстанда ацетилен және қаныққан гетероциклді кетондар

химиясының іргетасы қаланып, айтарлықтай нәтижелерге қол жетіп, ауыл шаруашылығында қолданыс тапқан, өсімдік өсуін реттегіштер мен биологиялық белсенді қосылыстар алынды [8]. Жоғарыда айтылған себептерге сүйенсек, аталмыш бөлімде соңғы жылдардағы ароматты пропаргилді эфирлердің синтезі жайлы әдеби мағлұматтар жинақталған.

Рубина К. мен Флейшер М. бастаған ғалымдар фенол, тиофенол, N-метиланилин, 2-пиридинтиол, 2-пиримидинтиол мен 1,3-бензоксазол-2-тиол **5** – 7 пропаргил туындыларының синтезін жүзеге асырған. Фаза аралық катализ жағдайында (2-пропинил)-фенилсульфид **6** аллилфенилсульфид пен (1-пропинил)фенилсульфидке изомерленеді. Қайта топтасу реакциясының механизмі квантты-химиялық «AM1» әдісі арқылы зерттелген [9].

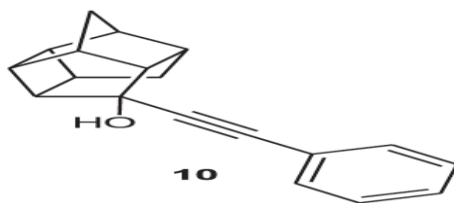
Бұл жұмыста жаңа полициклді қосылыстарды алу үшін пропаргил аминдер, амидтер және бромидтерді

пентосилоундекан және амантадинмен әрекеттестірген. Синтездеген заттардың нейротекторлық қасиеттерін анықтау

барысында

88-фенил-этинил-8-гидроксипентациклоундекан, фенилпропаргил орынбасары бар қосылыс ең жоғары белсенділік көрсетті. Ол MAO-B (моноамин

оксидаза-B) энзимын 300 мкг/мл концентрацияда 73,32 % ингибирледі, яғни бұл қосылыс паркинсон ауруын емдеуге потенциалды қосылыс болып табылады [10].



Бұл жұмыста [11] жақсы шығыммен моноалкилді эфир 4-трет-бутилкаликс[6]ареннің региоселективті синтезі жүзеге асырылған. Бұл реакцияның әдеттегі жағдайларда шығымы 53% болатын. 20 °С температурада ультрадыбыспен әсер ету

жағдайында, негіз ретінде 2,2 эквивалентті натрий карбонатын пайдалана отырып, ацетонитрилге бромды пропаргилді қосқанда, **10** эфирі түзілген.

8

Арилийодидтер немесе бромидтердің біріншілік немесе екіншілік алифатты, бензилді, аллилді және пропаргилді спирттермен кросс-үйлесу реакциясы арқылы сәйкес пропаргил эфирлерін

12 алуға болады. Үйлесудің өнімді жүруі үшін авторлар мыс катализаторының лигандасы ретінде фенантролинді пайдалануды ұсынған [12].

Арзан InCl_3 катализаторын пайдаланып, пропаргилді арил карбинолдарды **14** α, β -қанқыпаған карбонилдік қосылыстарға Мейер-Шустер изомерленуі арқылы айналдырудың қарапайым,

таңдамалы және тиімді әдісі әзірленген. Алынған қосылыстар органикалық синтезде өте бағалы шикізаттарға жатады [13].

Авторлар өз [14] жұмысында бүйір тізбегінде $-\text{CF}_2\text{R}$ бар пропаргилдік кетондар **15-16** алынғанын баян еткен. Кейіннен

бұл молекулаларды әр түрлі бес және алтымүшелі гетероциклдарды синтездеу үшін пайдаланған.

Бұл жұмыста [15] палладиймен(O) белсендірілген (Z)-фенол-орынбасқан алкендерді пропаргилдік оксирандарды фенолдармен әрекеттестіріп алған. Фенолдардың алкиндерге регио- және стереотандамалы қосылуы π -пропаргил-және π -

аллилпалладий комплекстары түзілуі арқылы жүреді. Сонымен қатар реакция жағдайларына байланысты фенокси орынбасқан енондар да алынған.

Үшіншілік пропаргилдік аминдердің көптеген туындылары **19** оңай қолжетімді бастапқы материалдардан синтезделген [16].

Бұл үшкомпонентті реакция екіншілік аминдердің орнына калий фталамидін немесе ди-трет-бутилиминодикарбонатты қолданғанда да тиімді жүрген.

Бұл әдіс қолайлы интермедиаттардың N-орынбасқан пропаргилді аминдерге жылдам енуін қамтамасыз етіп, біріншілік және екіншілік пропаргил аминдер түзілуіне әкеледі [17]. Пропаргилдік амид, карбомат және сульфонамид туындылары ұқсас әдістер арқылы синтезделген [18]. Бұл каталитикалық үшкомпонентті реакция [19] авторлар жұмысында оңтайлы жүріп, биологиялық қызығушылыққа ие

функционалданған 2-(аминометил) бензо[в] фуранның немесе индолдың түзілуіне әкелген. Палладий катализаторлары қатысында 2-орынбасқан циклогексан-1,3-дион мен 2-оксоциклогексанкарбоксил эфирлерінің пропаргилдік эфирлармен реакциялары [20] жұмыс авторларымен сипатталған.

Төртіншілік көміртегі стереоцентрі бар тетрагидробензофуранның орынбасқан туындылары жоғары диастереоселективті шығыммен алынған [21-22]. Реакция аяқталғанда орташадан тамаша шығымға дейін біртұтас региоизомерлер алынған. Синтездеудің бұл бағыты маңызды ароматты гетероциклдарды алудың жеңілдетілген әрі тиімді жолын нұсқайды.

Қарастырылған патенттерде N-пропаргилді 1- және 2-аминоиндандардың синтезі сипатталған. [23]. Бұл қосылыстардың фенилдік радикалында әр түрлі орынбасарлар бар, солардың ішінде пропаргил орынбасқандары да кездеседі (**21, 22**):

Цис-2,6-дифенилтетрагидропиран-4-онды Фаворский реакциясы жағдайында эфир ортасында Иоич-магний-бром-ацетиленмен этинирленгенде, 30-40% шығыммен ацетилендік спирттер алынған. Ал аталмыш реакцияны сұйық аммиак ортасында жүргізгенде, шығым 80% дейін көтерілген. Кейін алынған өнімдерді Ni катализаторы қатысында гидрлеп үштік байланысты тотықсыздандырған [24]. Көптеген молекулалық және молекулааралық реакциялар сол молекуланың өзінің электрондық қасиеттеріне байланысты

жүреді. Мысалы N-пропаргилді β-енаминдер ауыспалы металдармен активациялағанда, молекулалық конденсацияның бастамасы бола алады [25]. Күміс, алтын, платина сияқты әр түрлі металдардың үштік байланысқа тартымды оң ион түзетіні әдебиеттерден белгілі. Ион мейлінше электрофилді үштік байланыс түзе алады, сөйтіп оған енаминдердің α-көміртегі сияқты нуклеофилді көміртектер шабуыл жасайды, соның нәтижесінде гетероцикл пайда болады [26].

8-Метокси-3-фенил-5-метилпропаргиламинометил-2Н-1-бензопиран-2-он [27] қосылысы улылығы төмен антибактериялық қасиет көрсететін фармацевтикалық препарат ретінде ұсынылған.

Алкиндер көптеген синтетикалық өнімдер мен жаңа материалдардағы құрылыс блоктары ретінде маңызды рөл ойнайды [28]. Бірнеше 1,3-дииндар синтетикалық органикалық химияда басқа функционалды топтарды алмастырғыш ретінде қолданылған. Сонымен қатар, 1,3-дииндар, көптеген табиғи қосылыстардан табылған көп тараған құрылымдық блоктар болып табылады және маңызды биологиялық қасиеттер көрсетеді, әсіресе, саңырауқұлақтарға қарсы. Соңғы

онжылдықтарда дииндар органикалық молекулалық материалдардағы маңызды функционалды блоктар ретінде мойындалып, нанометрлік масштабтарда молекулалық сымдар мен молекулалық архитектура бөлігі ретінде орнықты [29]. Қосарласқан дииндар мен полииндар көптеген табиғи қосылыстардың құрамына кіріп, антибактериялық, саңырауқұлақтарға қарсы және басқа да биологиялық белсенділікке ие болғандығымен маңызды [30]. Сонымен қатар, көптеген алкиндер биологиялық қызығушылыққа ие, мысалы Каприллин **25** табиғаттан алынған саңырауқұлақтарға қарсы препарат, Дактилин **26** теңізден алынған табиғи өнім, ал Этинил эстрадиол **27** синтетикалық эстроген болып табылады [31].

Жоғарыда келтірілген мәліметтер негізінде, ацетилен туындыларының түрленуі негізінен екі бағытта, үштік байланыстың бұзылуы немесе қозғалмалы сутектің қатысы арқылы жүретінін атап кеткен жөн.

Қорытынды. Қарастырылған мысалдар негізінде ацетилен қосылыстарын түрлендіру саласында жан-жақты ізденістер жасалып жатқанын көрдік. Сондай жұмыстар нәтижесінде

ацетилен туындыларын синтездеудің оңтайлы әдістері жасалған және жаңа биологиялық белсенді қосылыстар синтезделген. Алынған қосылыстар негізінен паразиттерге, микробтарға қарсы әсер көрсетіп, адамның жүйке жүйесіне қатысты ауруларды емдеуде қолданыс тапқан. Сонымен, осы шолудан ацетилен туындыларының синтетик галымдардың ерекше назарына ие екенін қорытындылауға болады.

ӘДЕБИЕТТЕРТІЗІМІ

1. Садыков Т.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Изучение регионарности взаимодействия N-метил-N-фенилпропаргиланилина с 1,2,5-триметил-4-кетопиперидином в суперосновной среде // Изв. НАН РК. Сер. хим. – 1995. – № 5. – С. 14-18.
2. Бадмаева И.А., Суворцев Н.В., Малиновский В.К., Свешникова Л.Л. Исследование методами ИК и КР спектроскопии фотополимеризации пленок Ленгмюра-Блоджетт ацетиленовой кислоты // Журнал структурной химии. - 2010. - Т. 51. - № 2. - С. 259-265.

3. Курманкулов Н.Б. Регионаправленность взаимодействия N-метил-N-пропаргиланилина с циклогексаном и 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном в сверхосновной среде // Труды ИХН МОН РК «Химия природных и синтетических биологически активных веществ (строение, превращения и свойства). – Алматы: 2001. – Т. 76. – С. 176-184.
4. Котляревский И.Л., Шварцберг М.С., Фишер Л.Б. Реакции ацетиленовых соединений. – Новосибирск: Наука, 1967. – С.356.
5. Бидушенко И.А. Реакции третичных пропаргильных спиртов в суперосновных средах: циклодимеризация, ацетализация, винилирование: автореф. канд. хим. наук. – Иркутск: 2013. – 22 с.
6. Бутин Б.М., Логунов А.П., Курманкулов Н.Б., Ирдан Нигметович Азербайев // Труды Межд. конф. «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан», посвященной 90-летию член-корр. АН КазССР И.Н.Азербайева. – Алматы-Шымкент: 2002. – С. 5-18.
7. Ержанов К.Б., Визер С.А., Курманкулов Н.Б. Научный вклад лаборатории химии физиологически активных соединений в развитие химии ацетиленовых и гетероциклических соединений // Хим. журн. Казахстана. – 2005. - № 4. - С.208-239.
8. Басымбеков М.Б., Ержанов Қ.Б. Өсімдік өсуін реттегіштер – Алматы: Кайнар, 1995. – 176 с.
9. Рубина К., Флейшер М., Абеле Э., Попелис Ю., Лукевич Э. Прототропная перегруппировка N-, O- и S-пропаргилпроизводных гетаренов в условиях межфазного катализа: механизм и ограничения // Ж. Орг. Хим. – 2003. – Т. 39, № 7. – С. 1024-1028.
10. Zindo F.T., Quinton R.B., Joubert J., Bergh J.J., Petzer J.P., Malan S.F. Polycyclic propargylamine and acetylene derivatives as multifunctional neuroprotective agents // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – vol. 80. - P. 122-134.
11. Semwal Abha, Bhattacharya Arunasis, Nayak Sandip K. Ultrasound mediated selective monoalkylation of 4-tert-butylcalix[6]arene at the lower rim // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 26. – P. 5288-5290.
12. Altman R.A., Shafir A., Choi A., Lichtor Ph. A., Buchwald S.L. An Improved Cu-Based Catalyst System for the Reactions of Alcohols with Aryl Halides // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73, N 1. – P. 284-285.
13. Balasubramanian K.K., Venugopalan B. Studies in the Claisen rearrangement. Claisen rearrangement of bispropargyl ethers // Tetrahedron Lett. – 1973. – Vol. 29. – P. 2707-2710.
14. Ariamala G., Balasubramanian K.H. A simple route for the synthesis of 4-chlorochromenes and chroman-4-ones // Tetrahedron Lett. – 1988. – Vol. 29, № 28. – P. 3487-3488.
15. Ahluwalia Vinod K., Prakash Chandra, Jolly Ravinder S. Synthesis of linear 3-phenylpyranocoumarins: Synthesis of robustin, robustic acid, and their methyl ethers // J. Chem. Soc. Perkin Trans.1. – 1981. – № 6. – P. 1697-1702.
16. Садыков Т., Ержанов К.Б., Басымбеков М.Б., Пралиев С.Д. Гидратация о-, м-, п-ди(пропилокси)бензолов и их гликолей // Изв. АН КазССР. Сер. хим. – 1988. – № 1. – С. 63-67.
17. Басымбеков М.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т., Серикбаев К.С., Ержанов К. Синтез замещенных феноксипропилипериодолов и влияние заместителей на строение продуктов, полученных в условиях реакции гидратации // Изв. АН РК. Сер. хим. – 1992. – № 4. – С. 50-56.
18. Ержанов К.Б. Функционально замещенные моно- и полиацетиленовые спирты: синтез, строение, превращения и ростстимулирующая активность: автореф. докт. хим. наук. – Алма-Ата: 1991. – 51 с.
19. Otter B.A., Saluja S.S., Fox J.J. Pyrimidines. XII. A propargyl claisen rearrangement in the pyrimidine series. Synthesis of Furo- and Pyrano[3,2-d]pyrimidines // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37, N 18. – P. 2858-2860.
20. Kenny R.S., Mashelkar U.C., Rane D.M., Bezawada D.K. Intramolecular electrophilic hydroarylation via Claisen rearrangement: synthesis of cromenes, heterothiochromenes and heterodihydrothiochromenes // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. – № 39. – P. 9280-9288.
21. Dahlen A., Petersson A., Hilmersson G. Diastereoselective intramolecular SmI₂-H₂O-amine mediated couplings // Org. and Biomol. Chem. – 2003. – Vol. 1, № 14. – С. 2423-2426.
22. Abad A., Agullo C., Cunat A.C., Llosa M.C. Stereoselective construction of the tetracyclic scalarane skeleton from carvone // Chem. Commun. – 1999. – № 5. – P. 427-428.
23. Пат. 6538685 В2 США. Compositions containing and methods of using 1-aminoindan and derivatives thereof and process for preparing optically active 1-aminoindan derivatives. // Оpubл. 04.03.03.
24. Кияшев Д.К., Кулумбетова К.Ж., Ержанов А.И., Абиоров Б.Д. Каталитическое гидрирование ацетиленовых и диацетиленовых производных 2,6-дифенилтетрагидропиридин-4-она // Изв. АН КазССР. Сер.хим. –Алма-Ата: 1979. - № 6. – С. 73-76.
25. Курманкулов Н.Б. Гетеро(N-, O-, S)-атомные пропаргильные соединения в качестве химических средств защиты и регуляторов роста растений // Пищевая технология и сервис – 2008. – № 4. – С. 51-56.
26. Anisimov A.V., Viktorova E.A. Thio-claisen rearrangement in the synthesis of sulfur-containing heterocyclic compounds // Chem. Heterocyclic Comp. – 1980. – Vol. 16, № 4. – P. 321-333.
27. Пат. 4218467 США. 8-Methoxy-3-phenyl-5-methyl-propargylamino-methyl-2H-1-benzopyran-2-one and pharmaceutical compositions containing it. // Оpubл. 19.08.80.
28. Визер С.А., Ержанов К.Б. Производные 4-ариламино-2-бутиновых кислот как вещества с потенциальной фармакологической активностью. Тезисы докл. научно-практ. конф. "Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства". – Алматы: НИЦ "Бастау". – 1997. – С. 115.
29. Dzhalmakhanbetova R.I., Ivashenko S.A., Kulyaysov A.T., Khasenov B.B., Adekenov S.M., Kurmankulov N.B. Phosphorus derivatives of natural lactones. Synthesis of new grosshemin dialkylphosphonates // Chemistry of Natural Compounds. – 2004. – Vol. 40, N 4. – P. 381-386.
30. Ивашенко С.А., Джалмаханбетова Р.И., Кулясов А.Т., Курманкулов Н.Б., Адекенев С.М. Строение промежуточного продукта в реакции присоединения диалкилфосфористых кислот к гроссгемину // ХПС. – 2004. – № 4. – С. 316-318.
31. Шемякин М.М., Хохлов А.С. Химия антибиотиков. – М.: АН СССР, 1961. – 774 с.

Д.А. АБДАМБАЕВ, М.Т. ОМЫРЗАКОВ, А.С. КОЖАМЖАРОВА, У.М. ДАТХАЕВ, Т.Б. БАЙЗОЛДАНОВ

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Модуль «Фармацевт-технолог»*

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТИЛЕНА

Резюме: В области органической химии ацетиленовые производные занимают одно из лидирующих положений в качестве основных реагентов для производства важных биологически активных веществ и продуктов хозяйственной промышленности. Специфические особенности химического поведения и биологическая активность производных ацетиленов вызваны высоко энергичной тройной связью и мобильным этильным водородом. Это объясняет легкость, с которой ацетиленовые соединения вступают во многие реакции. В связи с этим в данной статье приводится обзор особенностей синтеза и биологической активности производных ацетилена.

Ключевые слова: Ацетилен, третичная связь, пропаргил, биологическая активность.

D.A. ABDAMBAYEV, M.T. OMYRZAKOV, A.S. KOZHAMZHAROVA, U.M. DATKHAEV, T.B. BAIZOLDANOV

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Module of «Pharmacist-technologist»*

FEATURES OF SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ACETYLENE DERIVATIVES

Resume: In the field of organic chemistry, acetylene derivatives have a leading position as the main reagent for the production of important biologically active substances and products of agriculture industry. Specific features of the chemical behavior and biological activity of acetylene derivatives caused by highly energetic triple bond and mobile ethynyl hydrogen. This explains that the acetylenic compounds easily undergo to many reactions: joining the triple bond (electrophilic, nucleophilic, radical), complexation, hydrogen substitution, etc. In this regard, this article provides an overview of features of the synthesis and biological activity of acetylene derivatives.

Key words: Acetylene, triple bond, propargyl, biological activity