

Д.А. АБДАМБАЕВ, М.Т. ОМЫРЗАКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, З.Б. САКИПОВА  
Фармацевт-технологтарды даярлау модулі ҚазҰМУ

### НАФТОЛ ҚОСЫЛЫСТАРЫН СИНТЕЗДЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІНЕ ШОЛУ

Жаңа биологиялық белсенді субстанцияларды фармацевтикалық әзірлеу фармацевтикалық химияда көкейкесті мәселе болып табылады. Ондай субстанциялар көбінесе жаңа қосылыстарды синтездеу арқылы алынады. Синтез нысанасы ретінде, негізінен, биологиялық белсендігі анықталған қосылыстар қолданылады. Солардың ішінде нафтол қосылысын атап кеткен жөн, себебі оның туындылары көп таралған әрі көпшілігінің биологиялық белсенділігі мәлім. Молекуласының құрылысы мен функционалдық топтарына байланысты олар ауыл шаруашылығында инсектицид, фунгицид, гербицид, өсімдік өсуін реттегіштер ретінде, ал медицинада инфекцияларға қарсы препараттар, әр түрлі ферменттердің ингибиторлары (антидепрессанттар) ретінде және т.б. қолданылады. Сондықтан, жаңа биологиялық белсенді субстанцияларды нафтол туындылары қатарынан іздеу маңызды шара болып табылады.

**Түйінді сөздер:** Нафтол, ароматты қосылыстар, биологиялық белсенділік

Нафтол тобы мен нафтил сақинасы көптеген препараттардың құрамында кездеседі: пропранолол (анаприлин), нафазолин, дулоксетин, напроксен, нафтамон, толнафат, тербинафин, нафтифин, набуметон және рифампицин қатарындағы антибиотиктер және т.б. [1-3].

Нафтолдарды алкилдеу әшейінде спирттар, олефиндар және алкилгалогенидтармен жүзеге асырылады. Олефиндар нафтолды сұйық фазада катализаторлар қатысында оңай алкилдейді. Катализаторлар ретінде негізінен негіздер, қышқылдар, металл галогенидтері, катионалмастырғыш шайырлар, алюмосиликаттар қолданылады.

Бұл жұмыста 2-нафтолдың  $\alpha$ -пиненнан экзо-циклдық қос байланысымен өзгешеленетін бициклды монотерпен (1S)-(-)- $\beta$ -пиненмен алкилденуі жүзеге асырылған [4]. Жұмысты бастамастан бұрын, реакцияны жүргізудің оңтайлы жағдайлары мен алкилдеу өнімдерін анықтау үшін фенолдың (1S)-(-)- $\beta$ -пиненмен байланысуы жасалған. Мұнда катализатор ретінде алюминий феноляттары қолданылған, ал температура 100 және 160 °C болған. Нәтижесінде мақсатты қосылыстар орташа шығыммен алынған [5-7].

$\alpha$ -Нафтолдың ең бір атақты туындыларына нафтилоксиалканкарбон қышқылдары мен олардың туындыларын жатқызуға болады. Нафтилоксиацетил-аминқышқылдарының да жоғары биологиялық белсенділігі байқалған [8]. Бұл қосылыстардың биологиялық белсенділігі тек қышқылдың құрылысына ғана емес, құрамдас амин қышқылының құрылысына да тәуелді. Ол өсімдік ферменттерінің әсерінен қышқылдардың ыдырау жылдамдығының ерекшелігіне байланысты болуы тиіс. Ескере кететін жай, нафтилоксиацетил аминқышқылдары тек қана ағзаларда емес, өсімдіктерде де түзілуі мүмкін [9-11].

[12] жұмыста авторлар гетероциклды гетерометилкетондар қатарында төменде келтірілген сызбанұсқа бойынша біраз қосылыстар синтездеген. 1-нафтилоксиацетил-Вал-Асп қаңқасы негізіндегі гетероциклдық метилкетондарды көптеген апатоз және цитокин өнуіне, ағзадағы қабыну процесстерін реттеуде критикалық рөл ойнайтын ферменттер, каспаз түрлерін ингибирлеу белсенділігін анықтаған. Нәтижесінде, 5 қосылыстың оксазолды және үшфторметилпиримидинді туындылары (R) каспаз-3-ке қатысты жақсы селективтілік көрсетті.

[13] жұмыста авторлар потенциалды антивирустық препараттар алу мақсатында, *Human cytomegalovirus* (HCMV) вирусына қарсы құрамында фенилокси, бензилокси, бензил, фениламин, бензиламин, сульфонафтил және нафтилокси радикалдары бар әр түрлі азетидиндік өнімдер алды. Барлық өнімдер арасынан ең жоғарғы белсенділікті нафтилокси радикалы бар қосылыс (6) көрсететіні анықталды, ал қалғандары елеуге тұрарлық белсенділік көрсетпеді.

Әр түрлі анилиндтер, амидтер және соған ұқсас туындыларының белсенділігі сәйкес қышқылдардың белсенділігіне ұқсас, бірақ кейбір жағдайларда олардың әсері анағұрлым селективті [14]. Осы уақытқа дейін нафтилоксикарбон қышқылдарының көптеген анилиндтері мен амидтері синтезделіп, олардың биологиялық белсенділігі егжей-тегжейлі зерттелсе де, олар үлкен масштабта кең қолданыс таппады [15].

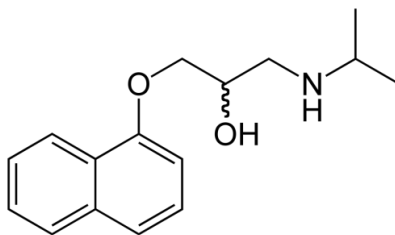
Нафтолдардың гетероциклдық туындыларын синтездеу ерекше қызық бағытқа жатады. Осы қатардағы кең таралған қосылысқа дулоксетинді **9** жатқызуға болады [16]. Дулоксетин – серотонин мен норэпинефинді (норадреналин) кері ұстаудың селективті ингибиторы болып табылады. Дулоксетин мен оның аралық өнімдерін алу жолдары [17] жұмыстарында келтірілген. Сондағы негізгі қолданылған реакция келесі сызбанұсқада келтірілген:

2-(Трифторметил)-1Н-бензимидазолды жүйесін жаңа биологиялық қасиеті бар агент ретіндегі потенциалын анықтау мақсатында, авторлар осы қосылыстың төрт сериясын синтездеп, белсендігін тексерген [18-19]. Бұл қосылыстар пробиркада *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* протозойлы паразиттерге және *T. Spiralis* ішек құрттарына қарсы сынаған. Осы қосылыстардың RCB20 **15** деп аталған 6-хлор-5-(1-нафтилокси)-2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол туындысы белгілі қосылыс ABZ-ға теңдес паразиттерге қарсы қасиет көрсетті [20]. Оны алу үшін, 4,5-дихлор-2-нитроанилин **10** белгілі жағдайларда 1-нафтолмен электрофилдік орынбасу реакциясына түсті, ал алынған эфир сутекпен каталтикалық тотықсыздандырылды. Алынған 1,2-фенилендиаминді лезде үшфторсірке қышқылымен конденсациялап, RCB20 **15** қосылысын алған.

[21] жұмыста авторлар TCBZ (6-хлор-5-(2,3-дихлорфенокси)-2-метилтиобензимидазол) қосылысының аналогы, 5-хлор-2-метилтио-6-(1-нафтилокси)-1Н-бензимидазолды синтездеп, *Fasciola hepatica* қарсы антифасциолездік қасиетін пробиркада және қалыпты жағдайларда анықтаған. In vitro анализі нәтижесінде 6 қосылыс 29.34-9.68 мМ (77,5%) концентрацияда 1-4 күндік ерте, әлі жетілмеген трематодтарды өлтірген. In vivo анализдері барсында 6 қосылыс 15 мг/кг дозада 10-апталық трематодтарға қарсы 86,90% тиімділік көрсеткен.

[22] жұмыс авторлары нуклеиндік негіздер негізінде дәрілік заттардың жаңа класын синтездеп, олар арқылы ЖҚТБ мен оппортунистік цитомегаловирусты инфекцияларды емдеу мүмкіндігін қарастырған.

Нафтолдардың физиологиялық белсенділігі жоғары азотты туындылары көпшілікке мәлім [23]. Осы кластың маңызды өкілдерінің бірі –  $\beta 1$  және  $\beta 2$  адренэргиялық рецепторлары сияқты әсер ететін  $\beta$ -блокатор, анаприлин **16**. Ол жүрек соғысының жиілігі мен күшін, импульстардың миокард  $\beta$ -рецепторларына әсерін кеміту арқылы азайтып, мембранотұрақтандырғыш қасиет көрсетеді. Кетахоламиндердің оң хроно- және ионотропты эффектін тежейді [24].



Сонымен, осы мақалада нафтол туындыларын синтездеу әдістері жайлы мәліметтер мен олардың сан алуан биологиялық белсенділігі қарастырылған.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б., Ержанов К.Б. Синтез пропаргилнафтиламинов и их превращения // Труды Межд. конф. «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан», посвященной 90-летию член-корр. АН КазССР И.Н.Азербайбаева. – Алматы-Шымкент, 2002. – С. 175-177.
- 2 Визер С.А. Новые направления реакций и трансформации ацетиленовых аминов и аминокарбонильных соединений: автореф. ... докт. хим. наук: 02.00.03. – Алматы, Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, 2005. – 43 с.
- 3 Омирзак М.Т., Омырзаков М.Т., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Еркасов Р.Ш. Синтез и биологическая активность производных  $\alpha$ -нафтола // Химический журнал Казахстана. - 2012. - №2. - С.142-150.
- 4 Шумова О.А. Алкилирование фенола  $\beta$ -пиненом в присутствии фенолята алюминия // Тезисы докладов V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире». - Санкт-Петербург, 2011. - С. 276-278.
- 5 Шумова О.А., Чукчиева И.Ю. Алкилирование нафтолов камфеном и исследование их антиоксидантной активности // Материалы XIV Всероссийской молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. - С. 410-412.
- 6 Шумова О.А. Чукчиева И.Ю. Синтез оптически активных терпенофенолов // Тезисы докладов Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар, 2011. - 59 с.
- 7 Kishore V., Kumar S., Parmar S.S., Stenberg V. I. Anti-inflammatory and Antiproteolytic properties of naphthylthiosemicarbazides and cyclized oxadiazoles // Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology. - 1975. – № 11. – P. 581-594.
- 8 Narayana B., Vijaya R.K., Ashalatha B.V., Suchetha K.N. Synthesis of Some New 2-(6-Methoxy-2-Naphthyl)-5-Aryl-1,3,4-Oxadiazoles as Possible Non-steroidal Anti-inflammatory and Analgesic Agents // Archive der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences. - 2005. – Vol. 338, № 8. – P. 373-377.
- 9 Diederich F. Catalytic cyclophanes // Nature. - 1994. - № 369. - P. 201-206.
- 10 Байзакова К.К., Пралиев К.Д., Шин С.Н., Ю В.К., Ихсанова З.А. Биологическая активность и токсичность соединений пиперидинового ряда // Материалы научно-практической конференции «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация)». - Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2006. – 15 с.
- 11 Brandsma L., Verkruisje H.D. Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes. // A laboratory manual. – Elsevier, 1981. - Vol 8. – P. 276.
- 12 Brett R.U., Teresa A., Ning C., Jose-Luis D., Xin G., Julia H., Vincent J.K. and eth. Structure-activity relationships within a series of caspase inhibitors. Heterocyclic warheads // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2005. - Vol. 15, Issue 15, Part 2. - P. 3632-3636.
- 13 Pérez-Faginas P.M., Aranda T.M., López T.G., Graciela R.S., Balzarini A.J., Muñoz R.G. Synthesis and SAR studies on azetidene-containing dipeptides as HCMV inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2011. - Vol. 19, Issue 3. - P. 1155-1161.
- 14 Абдулганеева С.А., Ержанов К.Б., Манчук З.Н., Лелюх М.И., Танатарова К.Т. Улучшенный метод N-пропаргиллирования галогенанилинов // Известия НАН РК. Сер. хим. – 1995. – № 6, – С. 43-49.
- 15 Пат. 6273 РК. Способ получения N,N-дипропаргилгалогенанилинов / Визер С.А., Ержанов К.Б.; опубл. 14.07.2000.
- 16 Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009. - Т.2, ч.1 - 568 с.; ч.2 - 560 с.
- 17 Dunner D.L., et al. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression // Depression and Anxiety. – 2003. – Vol. 18, №2. – P. 53-61.4
- 18 Vázquez G.N., Cedillo R., Campos A.H., Yépez L., Luis F.H., Valdez J., Morales R., Cortés R., Hernández M., Castillo R. Synthesis and antiparasitic activity of 2-(Trifluoromethyl)benzimidazole derivatives // Bioorganic & medicinal chemistry letters. - 2001. – Vol. 11, № 2. - P. 187-190.
- 19 Vázquez G.N., Yépez L., Campos A.H., Tapia A., Luis F.H., Cedillo R., González J., Fernández A.M., Grueiro M.M., Castillo R. Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues // Bioorganic & medicinal chemistry. - 2003. – Vol. 11, № 21. - P. 4616-4622.
- 20 Aguirre Y.R., Mulia L.Y., Castillo I., Vallejo F.L. и др. Studies on 6-chloro-5-(1-naphthoxy)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole/2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin association: Characterization, molecular modeling studies, and in vivo anthelmintic activity // Bioorganic & medicinal chemistry. - 2011. – Vol. 19, № 2. - P. 789-797.
- 21 Hanna R.E.B., Edgar H.W.J., McConnell S., Toner E., McConnell M., Brennan G.P., Devine C., Flanagan A., Halferty L., Meaney M., Shaw L., Moffett D., McCoy M., Fairweather I. Fasciola hepatica: Histological changes in the reproductive structures of triclabendazole (TCBZ)-sensitive and TCBZ-resistant flukes after treatment in vivo with TCBZ and the related benzimidazole derivative, Compound Alpha // Veterinary Parasitology. - 2010. – Vol. 168, Issues 3-4, № 25. - P. 240-254.
- 22 Навроцкий М.Б., Кубеков К.В., Брель А.К., Озеров А.А. Конденсация 1,2,5-триметилпиперидона-4 с п-диэтилбензолом // Вестник Волгогр. гос. мед. универс. – 2002. – Т. 58. Вып. 8. – С. 27-30.
- 23 Thirunarayanan G. Synthesis, characterization and spectral correlations in substituted styryl 6-methyl-2-naphthyl ketones // Indian J. Chem. – 2007. - 46B. – P. 1511-1517.

- 24 Dimmock J.R., Arora V.K., Quail J.W., Pugazhenth U., Allen T.M., Kao G.Y., De Clercq E. Cytotoxic evaluation of some 3,5-diarylidene-4-piperidones and various related quaternary ammonium compounds and analogs // J. of pharm. scienc. – 1994. – Vol. 83, № 8. – P. 1124 – 1130.

**АБДАМБАЕВ Д.А. ОМЫРЗАКОВ М.Т., ДАТХАЕВ У.М., САКИПОВА З.Б.**  
**ОБЗОР МЕТОДОВ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТОЛА**

**Резюме:** Фармацевтическая разработка новых биологически активных субстанции является важным аспектом фармацевтической химии. Такие субстанции часто получают в результате синтеза новых соединений. В основном, в качестве объекта синтеза используются соединения, активность которых всеобща известна. Среди них можно отметить нафтол, производные которого имеют широкое распространение и обладают различной биологической активностью. В связи с особенностями структуры молекул и функциональных групп, производные нафтола широко применяются в народном хозяйстве как инсектициды, гербициды, регуляторы роста растений и т.д., а в медицине они нашли применение в качестве дезинфицирующих средств, противомикробных препаратов, антидепрессантов и т.д. Исходя из вышесказанного, можно отметить, что поиск новых биологически активных субстанции на основе производных нафтола имеет большое значение.

**Ключевые слова:** Нафтол, ароматические соединения, биологическая активность

**D.A. ABDAMBAYEV, M.T. OMYRZAKOV, U.M. DATKHAEV, Z.B. SAKIPOVA**  
**REVIEW FOR THE METHODS OF SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NAPHTHOL DERIVATIVES**

**Resume:** Pharmaceutical development of new biologically active substance is an important aspect of pharmaceutical chemistry. Such substances are often obtained in the result of synthesis of new compounds. Basically, as a object for synthesis are taken compounds, the activity of which is universally known. Among them we may note naphthol derivatives, which are widespread and have different biological activity. Due to the specific structure of the molecules and functional groups, naphthol derivatives are widely used in agriculture as insecticides, herbicides, plant growth regulators and etc., also in medicine they have found use as disinfectants, anti-infective drugs, antidepressants and etc. Based on the foregoing, it can be noted that the search of new biologically active substances based on naphthol derivatives is significant.

**Keywords:** Naphthol, aromatic substances, biological activity.