

И. А. Джафаров (к.х.н., доц.)

ОСНОВАНИЯ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТОВ

Азербайджанский государственный педагогический университет,
кафедра «Органическая химия»

Республика Азербайджан, г. Баку, AZ 1000, ул. У. Гаджибейли, 68; e-mail: office@adpu.com

I. A. Jafarov

MANNICH BASES AS ANTIOXIDANTS

Azerbaijan State Pedagogical University

68, U. Hajibeyli Str, AZ1000, Baku, Republic of Azerbaijan; e-mail: office@adpu.com

Рассмотрены результаты исследований в области применения оснований Манниха в качестве антиоксидантов. Показаны основные типы антиоксидантов, их классификация по происхождению и способности растворяться в воде и липидах. С помощью известных физико-химических методов исследованы антиоксидантные свойства различных представителей оснований Манниха. Представлены основные области использования антиоксидантных свойств оснований Манниха.

Ключевые слова: антиоксиданты; основания Манниха; полифункциональные присадки; реакция аминометилирования; трехкомпонентная реакция.

Антиоксиданты представляют собой вещества, которые ингибируют окисление; они могут нейтрализовать окислительное действие свободных радикалов и других веществ. Они делятся на ферментативные (ферменты, синтезируемые эукариотическими и прокариотическими клетками) и неферментными. К наиболее известным неферментным антиоксидантам относятся: аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), β -каротин (провитамин А) и ликопин. К ним также относят полифенолы: флавины и флавоноиды (часто встречаются в овощах), танины (в какао, кофе, чае), антоцианы (в красных ягодах). По способности растворяться антиоксиданты делятся на растворимые в воде (гидрофильные) и растворимые в липидах (липофильные). Водорастворимые антиоксиданты окисляются в цитозоле клетки и плазме крови, в то время как липидорастворимые антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов. Антиоксиданты могут быть синтезированы в организме или

The presented work shows the results of research in the field of synthesis and application of Mannich bases as antioxidants. Shows the main types of antioxidants, their classification by origin and ability to dissolve in water and lipids. Using well-known physicochemical methods, the antioxidant properties of various representatives of Mannich bases were studied. The main areas of application of the antioxidant properties of Mannich bases are presented. In addition, the results of the author's own research are presented.

Key words: aminomethylation reaction; antioxidants; Mannich bases; polyfunctional additives; three-component reaction.

синтетически получены. В этой связи синтез новых антиоксидантных соединений, поиск и разработка новых антиокислительных систем является актуальной задачей для химиков.

В настоящей работе нами показаны результаты исследований в области изучения антиоксидантных свойств различных оснований Манниха. При этом мы базировались на работах, осуществленных исключительно в последнее десятилетие. Так, в работе¹ осуществлен синтез пяти новых оснований Манниха на основе ванилиновой кислоты и оценена их антиоксидантная активность с использованием свободнорадикальных методов DPPH (2,2-дифенил-2-пикрилгидразил) и FRAP. Структуры соединений были подтверждены на основе методов ИК-, ЯМР и масс-спектроскопии. В этом исследовании соединение 5-(пирролидин-1-илметил)ванилиновая кислота показало наилучшую активность поглотителя свободных радикалов, в то время как соединение 2-[(диэтиламино)метил]ванилиновая кислота показало наилучшую активность в качестве восстановителя трехвалентного железа. Показано, что основания

Дата поступления 29.10.23

Манниха усиливают активность поглотителя свободных радикалов, но снижают потенциал восстановления железа исходными соединениями. Эти соединения признаны умеренными антиоксидантными агентами.

Сообщается ², что биологическая важность антиоксидантов повлияла на синтез некоторых родственных куркумину соединений в качестве потенциальных антиоксидантов. Соответственно, путем модифицированных конденсаций Манниха был синтезирован ряд 2,4-диарил-3-азабицикло-[3.3.1]нонан-9-онов с полифенольными и/или полиметоксифенильными группами. Выход был значительно улучшен при использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$ в качестве гетерогенного катализатора в мягких условиях. Стереохимия всех синтезированных соединений была установлена как двойное кресло с экваториальным расположением арильных групп посредством их интерпретации ЯМР и РФА анализа. Синтезированные АВН 8 (аналог куркумина) и АВН 10 (аналог бис-деметоксикуркумина) продемонстрировали эффективный профиль по сравнению с куркумином, α -токоферолом и витамином С химическими методами.

Осуществлен синтез и оценена антиоксидантная и противовоспалительная активность ряда оснований Манниха ³. Их структуры были подтверждены с помощью методов ИК-Фурье, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР и масс-спектропии высокого разрешения. Противовоспалительную и антиоксидантную активность производных тестировали с использованием метода ингибирования денатурации белка и анализа поглощения свободных радикалов 2,2-дифенил-2-пикрилгидразилом. Значения LC_{50} для противовоспалительной активности производных 2,6-диметилморфолина, пирро-

лидина, 1-метилпиперазина и диметиламина составили 10.67, 10.72, 37.75 и 1.93 мкМ соответственно; для (2*E*, 6*E*)-2-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленден]-6-(фенилметиленден)циклогексан-1-она, диклофенака натрия и куркумина значения LC_{50} составили 56.29, 1.52 и 8.43 мкМ, соответственно. Значения LC_{50} антиоксидантной активности этих синтезированных соединений составили 229.62, 57.29, 280.43 и 219.22 мкМ соответственно; для производного морфолина, кверцетина и куркумина значения LC_{50} составили 144.22, 27.28 и 26.45 мкМ соответственно. Авторы работы показали, что замена оснований Манниха на (2*E*, 6*E*)-2-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метиленден]-6-(фенилметиленден)циклогексан-1-он повышает его противовоспалительную активность, но снижает антиоксидантную активность. Соединение (2*E*, 6*E*)-2-[(3-[(диметиламино)метил]-4-гидрокси-5-метоксифенил)метиленден]-6-(фенилметиленден)циклогексан-1-он проявляет мощную противовоспалительную активность, сравнимую с диклофенаком натрия и в четыре раза превышающую активность куркумина. Однако необходимы дальнейшие исследования механизма действия и токсичности этого соединения. Синтез оснований Манниха осуществлен по схеме 1.

Исследование ⁴ направлено на синтез пяти новых оснований Манниха производных дегидрозингерона (DHZ) и оценку их противовоспалительной и антиоксидантной активности. Синтез проводили при кипячении DHZ с формальдегидом и вторичными аминами, и структуры синтезированных соединений подтверждали с помощью ИК-Фурье-спектрометрии, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР и HR-МС методов. Оценку противовоспалительной и антиоксидантной активности проводили путем ингибирования индуцированной нагреванием

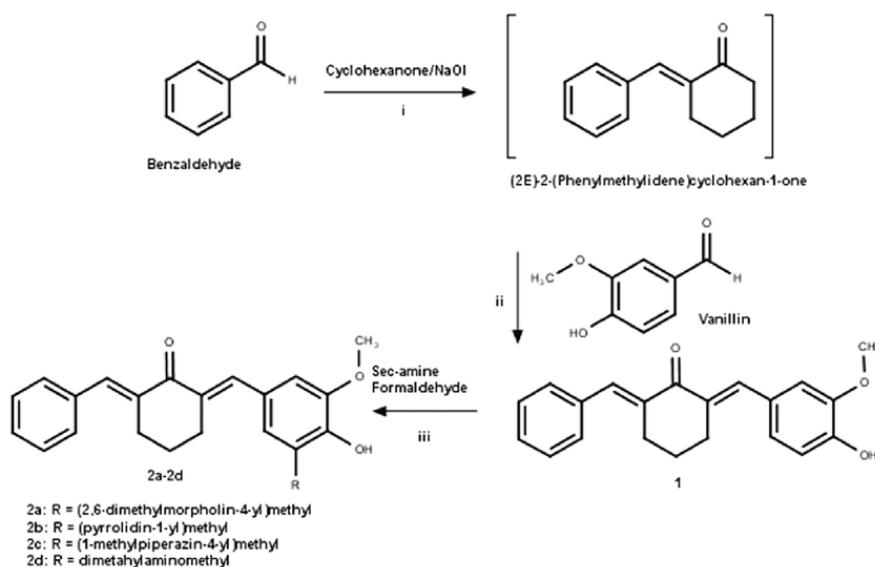
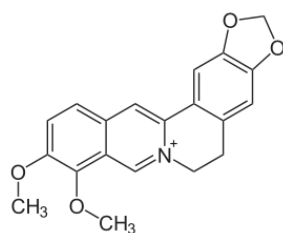


Схема 1. Синтез новых оснований Манниха – производных циклогексанона

денатурации альбумина и свободнорадикального метода DPPH соответственно. Показано, что все синтезированные соединения проявляли противовоспалительную и антиоксидантную активность. Активность была сравнима с активностью диклофенака натрия в качестве стандарта. Большинство производных оснований Манниха соединений DHZ проявляли более высокую антиоксидантную активность, чем DHZ.

Ряд оснований Манниха был синтезирован реакцией β -кетоефира, формальдегида и соответствующих аминов методом конденсации. В результате были получены различные производные 1,4-дигидропиридина с выходом 70%⁵. Структуры охарактеризованы с помощью спектральных данных. Все синтезированные соединения были подвергнуты биологической оценке на антибактериальную, противогрибковую и антиоксидантную активность. Показано, что синтезированные соединения обладают хорошей антиоксидантной активностью.

Сообщается⁶, что берберин представляет собой четвертичную аммониевую соль бензилизохинолиновых алкалоидов, обладающую привлекательными биологическими свойствами. В этой работе была изучена антиоксидантная и цитотоксическая активность новых производных берберина, полученных конденсацией Манниха.



берберин

Осуществлен синтез N-основания Манниха берберина, содержащего замещенные бензотиазольные фрагменты. Новые синтезированные

аналоги были проверены *in vitro* на антиоксидантную эффективность в отношении свободных радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS) и *in vitro* цитотоксичность по отношению к клеточным линиям рака шейки матки (HeLa и CaSki), клеточной линии рака яичников (SK-OV-3) и клеточной линии рака почки человека (Caki-2). Цитотоксичность соединений по отношению к нормальным клеточным линиям исследовали с использованием нераковой клеточной линии почки собаки Madin-Darby (MDCK). Показано, что аналоги берберина, несущие метоксифункциональную группу, кислотную функциональность и цианогруппу, продемонстрировали замечательный потенциал удаления радикалов в биоанализах DPPH и ABTS. Мощная цитотоксичность, проявляемая берберинном в отношении клеточной линии HeLa, объясняется наличием 2-аминобензотиазольного фрагмента и его 6-хлорконгенера в бербериновом ядре, а также 6-цианогруппы в бензотиазольном ядре. Кольцо показало сильную чувствительность к клеточной линии CaSki, в то время как подвергшиеся воздействию каркасы продемонстрировали пониженную активность в отношении клеточной линии SK-OV-3. Схема получения новых оснований Манниха производных берберина показана на схеме 2.

В работе⁷ основания Манниха привлекли внимание химиков и биологов из-за их реакционной способности в качестве синтетического промежуточного продукта и широкого спектра биологической активности. Основываясь на мощных антиоксидантных, цитотоксических и других биологических свойствах оснований Манниха, существует сильная мотивация для продолжения синтеза новых оснований Манниха, содержащих 2-индолиноновое ядро. В этом исследовании 3-(фенацилиден)-1-(пиперидин-1-илметил)индолин-2-он, 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он и 1,3-

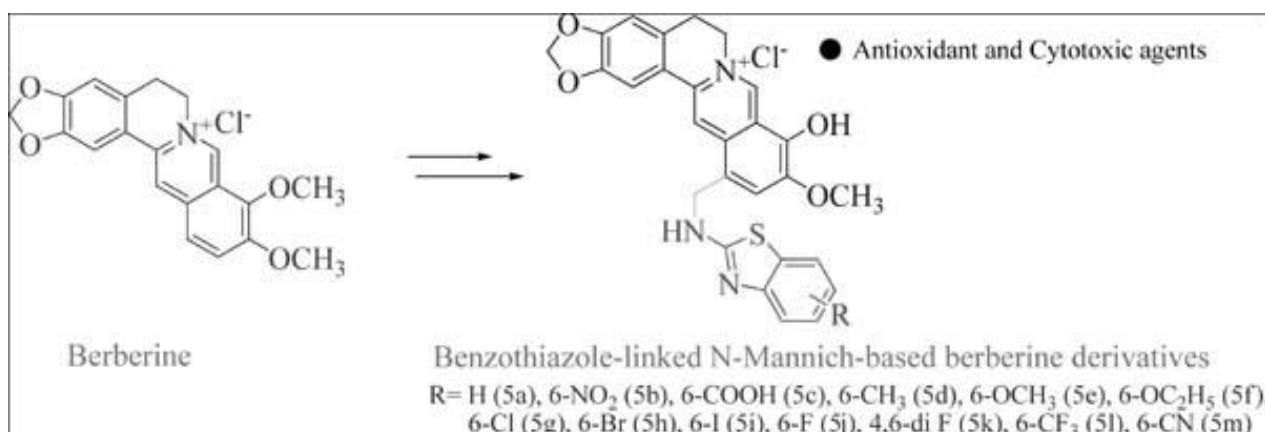


Схема 2. Получение оснований Манниха на основе берберина

ди(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетон были синтезированы и использованы в качестве ключевого интермедиата в синтезе новых производных 2-индолинона. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа. Антиоксидантную активность синтезированных соединений тестировали *in vitro* с использованием ABTS и блеомицин-зависимых анализов повреждения ДНК. Синтез новых оснований Манниха осуществлен по схеме 3.

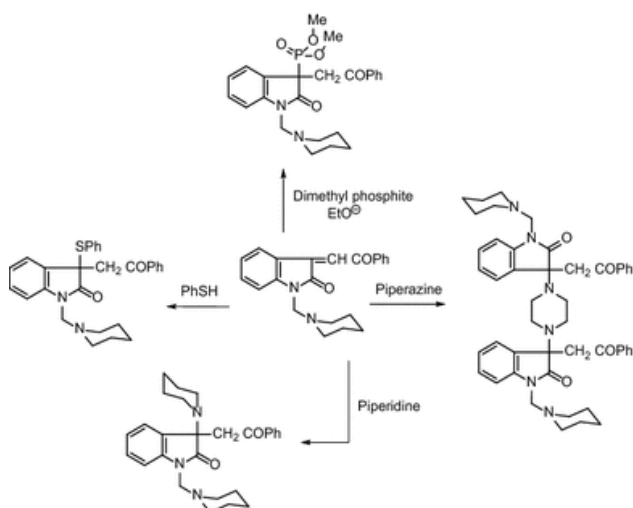


Схема 3. Синтез оснований Манниха, содержащих 2-индолиноновый фрагмент

Ряд моно- и бис-гидрохлоридов оснований Манниха и 3-кето-1,5-бисфосфонатов (схема 4) были получены и охарактеризованы на основе данных их ИК-, ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР спектров⁸. Все указанные соединения тестировали на их антиоксидантную активность *in vitro* с помощью 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (DPPH), H_2O_2 , методы гидроксильного радикала и восстановительной способности железа (FRP). Антиоксидантную активность этих соединений анализировали одновременно с их прооксидантной способностью. Отношение прооксидантной к антиоксидантной активности (ProAntidex) представляет собой важный показатель общего потенциала поглощения свободных радикалов синтезированными соединениями. Также оценивали хелатирующие способности ионов железа, кальция и магния. По-

казано, что все протестированные соединения показали значительную антиоксидантную активность и высокий уровень ProAntidex.

В работе⁹ двенадцать новых N-оснований Манниха 5-амино-4-[2-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)гидразинилиден]-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-она были синтезированы и проанализированы на основе спектральных исследований (ИК, ^1H -ЯМР и MASS). Эти соединения были проверены на их антиоксидантную активность *in vitro* методами DPPH, ABTS и FRAP и *in vitro* цитотоксическая активность в отношении клеточной линии эмбриональных фибробластов мыши (NIH 3T3) с помощью анализа МТТ. Полученные соединения показали значительные эффекты со значениями EC_{50} 22.45, 22.91, 23.58, 24.15, 25.12, 25.13 и 31.75 мкг/мл соответственно. Значения антиоксидантной активности по методу DPPH составили EC_{50} 23.70, 24.30, 22.83, 22.05, 77.76, 22.49 и 30.97 мкг/мл. Было обнаружено, что синтезированные соединения значительно ингибируют рост мышечных эмбрионов клеточной линии фибробластов (цитотоксическая активность) со значениями LC_{50} в диапазоне 26–10 мкМ.

В работе¹⁰ были синтезированы 3-алкил(арил)-4-(4-этилбензилиденамино)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-оны. Затем полученные основания Шиффа обрабатывали морфолином/N-метилпиперазином/3-метилпиперидином/4-пиперидинкарбоксамидом в присутствии формальдегида по реакции Манниха с получением новых соответствующих оснований Манниха. Структурные анализы двадцати четырех синтезированных новых соединений были охарактеризованы с использованием методов ^1H , ^{13}C -ЯМР, ИК-спектроскопии. Кроме того, противомикробную активность соединений определяли на шести бактериях. Также антиоксидантные способности веществ исследовали тремя различными методами (DPPH, восстанавливающая способность, металлохелатирование). Все синтезированные соединения проявляли металлохелатирующий эффект.

Основание Манниха получали с использованием пентандиамина, *n*-октилфенола и формальдегида в присутствии газообразного азота¹¹. FTIR-спектроскопия использована для доказательства структуры продукта. Поведение основы

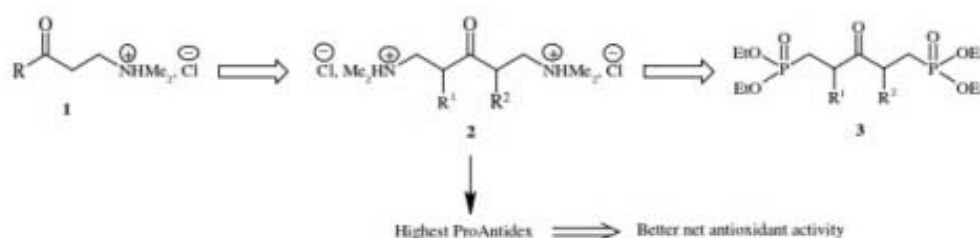


Схема 4. Получение гидрохлоридных оснований Манниха

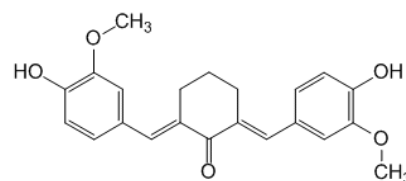
в качестве антиоксиданта для смазочного масла исследовали посредством изменения вязкости, кислотного числа и плотности по сравнению с образцом смазочного масла, не содержащим присадок. 2% продукта добавляли к образцу сырого смазочного масла типа SAE 50, полученному с нефтеперерабатывающего завода Al-Doga. Полученный состав выдерживали в повышенных условиях окисления при 393 К, в присутствии 0.1% перекиси бензоила в качестве свободнорадикального инициатора процесса окисления, окисленные образцы отбирали в период от 4 до 24 ч. Результаты показали, что в процессе окисления значения кислотного числа увеличивались, при этом наблюдалось снижение значений плотности и вязкости для несформулированных образцов по сравнению с образцами, содержащими процент основания Манниха, в которых сохранялись исследуемые параметры без изменения их исходных значений.

Работа¹² была направлена на синтез оснований Манниха производных пиперидина и *n*-хлоранилина и изучение их антиоксидантной и антимикробной активности. Синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР, ИК- и УФ-В спектроскопии. 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) радикал и методы диффузии в ячейке Агаг использовали для антиоксидантного и антимикробного скрининга соответственно.

Восемь оснований Манниха, а именно N-3-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)пропанамид (MB1), 3-((4-хлорфенил)амино)-2-гидрокси-1,2,3-трифенилпропан-1-он (MB2), 2-((3-((4-хлорфенил)амино)-3-фенилпропаноил)окси)бензойная кислота (MB3), 3-(((4-хлорфенил)амино)(фенил)метил)-5, 7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)хроман-4-он (MB4), 3-((4-хлорфенил)амино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он (MB5), 3-((4-хлорфенил)амино)-N,3-дифенилпропанамид (MB6), бензойный 2-((4-хлорфениламино)метил)бензойный пероксиангидрид (MB7) и 3-(4-хлорфениламино)-1,3-дифенилпропан-1-он (MB8) были проанализированы в этой работе. Антиоксидантный скрининг соединений *in vitro* методом удаления свободных радикалов DPPH показал, что соединения обладают значительной антиоксидантной активностью по сравнению со стандартами витамина С и бутилгидроксианизола (БНА). MB3 (73.56%, 71.17%), MB4 (78.83%, 75.25%), MB5 (73.06%, 70.58%), MB6 (74.55%, 72.47%) и MB8 (78.73%, 74.65%) показали значительное ингибирование при дозе 1.0 мг/мл и 0.5 мг/мл соответственно. MB1, MB2 и MB3 проявляют сильную противомикробную активность, в то время как MB4–MB8 проявляют умеренную активность в отношении бактериальных и грибковых штаммов по сравнению со стандартами –

гентамицином и тиокконазолом для бактерий и грибов соответственно.

Были синтезированы новые основания ди-Манниха производных цикловалона и оценена их антиоксидантная активность с использованием метода поглотителя свободных радикалов DPPH¹³. Структуры соединений были подтверждены на основании данных ИК-Фурье, ¹H, ¹³C-ЯМР и масс-спектрометрии. Результат антиоксидантной оценки показал, что ди-производное Манниха цикловалона с диэтиламино ((2*E*,6*E*)-2,6-бис({3-[(диэтиламино)метил]-4-гидрокси-5-метоксифенил}метилден)-циклогексан-1-он) проявляло наибольшую антиоксидантную активность с $LC_{50} = 39.0$ мкМ. Исследование взаимосвязи структура-активность показало, что чем выше pK_a основания Манниха, тем выше активность (ниже LC_{50}) соединения.



цикловалон

Три основания Манниха резацетофенона были синтезированы с использованием трех переменных электроотрицательных атомов (X=O/S/NH) мочевины/тиомочевины/гуанидина и проверены на антимикробную активность и скрининг антиоксидантов с помощью DPPH¹⁴. Было обнаружено, что соединение (X=O) проявляет максимальную зону ингибирования в *E.coli* и *S.aureus* и минимальную зону ингибирования в *B.subtilis*, соединение (X=S) демонстрирует максимальную зону ингибирования в *E.coli* в сравнении со стандартным препаратом стрептомицином. В случае соединения (X=NH) активность не обнаружена. Так, коэффициент распределения находится в следующем порядке: X=S: 4.63 > X=O: 4.03 > X=NH: 3.79. Коэффициент распределения X=S составляет 4.63, что больше, чем X=O (4.03) и X=NH (3.79), электроотрицательность S составляет 2.58, что находится между O=3.44 и NH=3.04. Электроотрицательные атомы O и S имеют две неподеленные пары электронов, но электроотрицательность для O: 3.44 > N: 3.04 > S: 2.58, а % ингибирования окисления DPPH наблюдается как NH (45.56) > O (37.76) > S > (36.5). Электроотрицательность N составляет 3.04, поэтому соединение NH (гуанидин) показало максимальное ингибирование 45.46%, электроотрицательность O составляет 3.44, поэтому соединение O (мочевина) показало ингибирование 37.76%, а электроотрицательность S составляет 2.58, поэтому соединение S (тиомочевина) показало 36.5% ингибирования.

ние. Значения $\log P$ соединения NH (гуанидина) составляют 3.79, что является минимальным, но показывает максимальное ингибирование 45.46%. Значение $\log P$ соединения O (мочевины) составляет 4.03, что свидетельствует об ингибировании 37.76%, и значение $\log P$ соединения S (тиомочевины) составляет 4.63, что свидетельствует о ингибировании 36.5%. Кислород и сера имеют две неподеленные пары электронов, поэтому значения % ингибирования находятся в очень узком диапазоне O (37.76), S (36.5), но это небольшое изменение связано с разницей в электроотрицательности: O: 3.44 и S: 2.58.

В работе ¹⁵ осуществлен синтез новых оснований Манниха по схеме 5.

Соединение **2** из этой схемы было синтезировано реакцией CS₂/KOH с соединением **1**. Обработка соединения **2** гидразингидратом давала соединение **3**. Затем соединение **3** превращали в основания Шиффа (**4a-d**) путем обработки несколькими ароматическими альдегидами. Обработкой

триазольных соединений **4a-d**, содержащих основание Шиффа, морфолином получены соединения **5a-d**. Все соединения были протестированы на их антиоксидантную и антимикробную активность. Результаты антиоксидантных испытаний методов удаления радикалов DPPH и восстановления железа/антиоксидантной силы показали хорошую антиоксидантную активность. Триазолтиол (**3**) оказался наиболее активным, и влияние типа заместителя тиофенового кольца на активность было одинаковым как для оснований Шиффа (**4a-d**), так и для оснований Манниха (**5a-d**).

Ряд из 21 производных O- и N-оснований Манниха 3,4-дигидропиримидинов были синтезированы с использованием метода микроволнового облучения с помощью многокомпонентной реакции в две стадии. Все соединения оценивали на их активность по удалению свободных радикалов четырьмя методами ¹⁶. Исследования взаимосвязи структуры и активности показали, что соединения проявляют выраженные антиок-

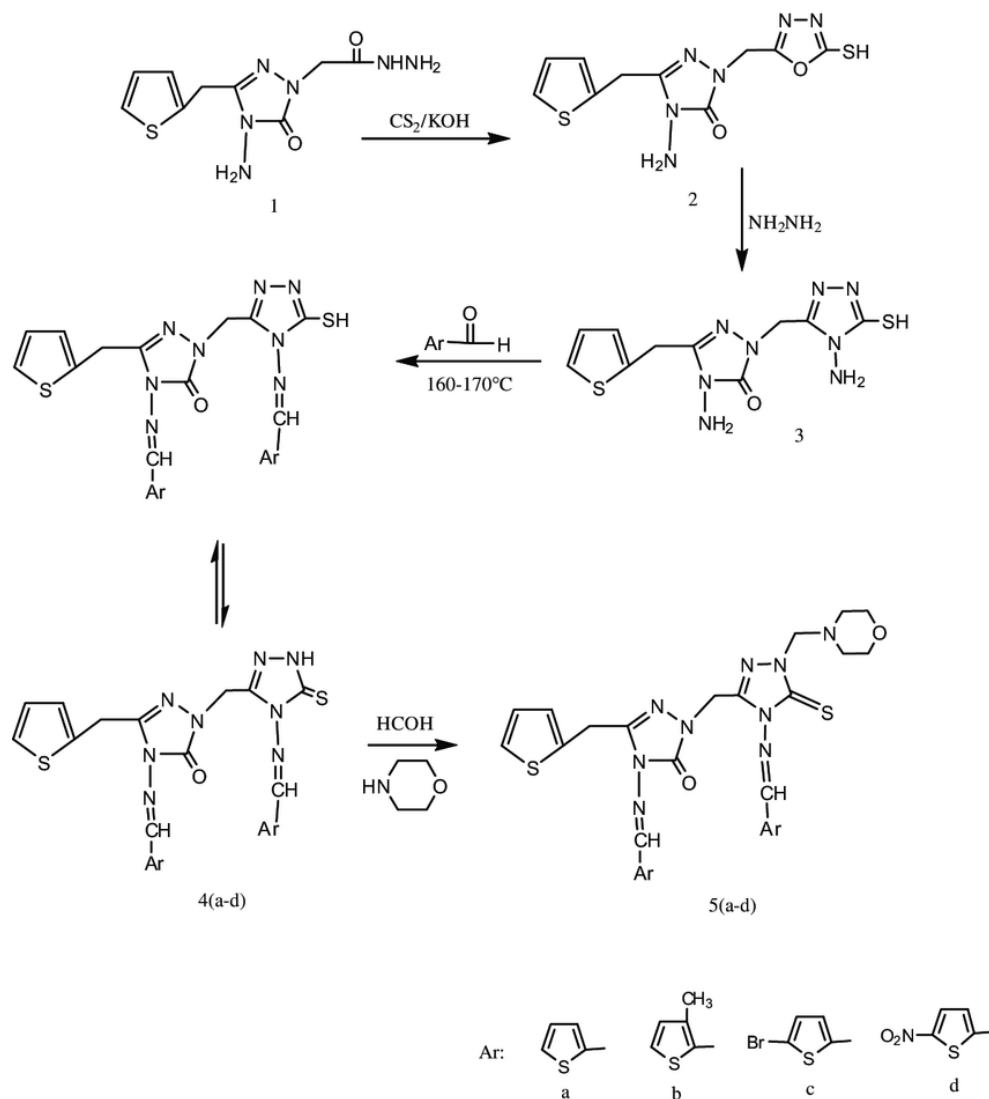


Схема 5. Синтез оснований Манниха на основе триазольных производных

сидантные свойства по сравнению со стандартной аскорбиновой кислотой. Было обнаружено, что среди О- и N-оснований Манниха основания N-Манниха более эффективно удаляют свободные радикалы. Корреляция между структурой и активностью этих соединений с учетом профиля лекарственной способности и других физико-химических параметров показана и подтверждена экспериментально.

Разработан удобный метод синтеза оснований Манниха замещенных производных 5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она для их скрининга в качестве антиоксидантов¹⁷. Метод основан на взаимодействии этилацетоацетата с гидразином, а затем путем бензоилирования в основной среде получения 1,2-дibenзоильного производного с гетероциклическим кольцом. Дальнейшая конденсация с гидразином дает основание Шиффа в трех положениях которого присутствует свободная кетонная группа. Это основание три-Шиффа было конденсировано с различными кетонными соединениями с образованием оснований Манниха в трех положениях для X=O/S/NH. Антиоксидантный скрининг основан на пятнистой иодной активности синтезированных соединений путем расчета диаметра зоны. Было замечено, что для полученных оснований Манниха производное гуанидина проявляло максимальную антиоксидантную активность. Профиль антиоксидантной активности следующий: Соединение (X=NH) > Соединение (X=S) > Соединение (X=O). Это объясняется за счет электроотрицательности: гетероатомов NH=3.1+2.2=5.3; S=2.4; O=3.5.

Серия асимметричных монокарбонильных аналогов куркумина (АМАС), содержащих морфолиновое основание Манниха ((2*E*, 6*E*)-2-((4-гидрокси-3-[морфолин-4-ил-]метил)фенил)метилиден)-6-(фенилметилиден)циклогексан-1-он) синтезирована в работе¹⁸. Все соединения оценивали на антиоксидантную и противовоспалительную активность с использованием 2,2-дифенил-2-пикрилгидразилового (DPPH) метода поглощения свободных радикалов и метода денатурации белка соответственно. Среди испытанных соединений только одно синтезированное соединение показало мощную антиоксидантную активность, сравнимую с цикловалоном. Все АМАС проявляли более низкую противовоспалительную активность, чем цикловалон. Однако два соединения проявляли мощную противовоспалительную активность, почти сравнимую с цикловалоном и стандартным диклофенаком натрия.

Отмечается¹⁹, что реакции 3-алкил(арил)-4-амино-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-онов с 3-метокси-4-(2-фурилкарбонилокси)бензальдегидом приводят к образованию 3-алкил(арил)-4-[3-

метокси-4-(2-фурилкарбонилокси)бензилиденамино]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-онов. Более того, были синтезированы их пять N-ацетильных производных. На основе этих соединений были получены новые основания Манниха по реакции аминометилирования с участием морфолина/N-метилпиперазина/пиперидин-4-карбоксиамида/пиперазина в присутствии формальдегида. Полученные тридцать четыре соединения были охарактеризованы по данным ИК, ЯМР и МС-спектроскопии. Кроме того, эти соединения оценивали на их антиоксидантную активность *in vitro*, получены обнадеживающие результаты.

Получены биологически активные основания Манниха с использованием диамидов с β -нафтолом и бензимидазолом²⁰. Синтезированные основания Манниха 1-((1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)мочевина (BIUF) и 1-((3-гидроксиафталин-2-ил)метил)тиомочевина (TNTUF) были охарактеризованы УФ-видимой, ИК-Фурье, ЯМР, масс-спектрометрией и элементным анализом и оценивали их противомикробную и антиоксидантную активность. Показано, что все синтезированные соединения показали лучшую активность в отношении протестированных микробных штаммов и значительную антиоксидантную активность. При этом синтезированное основание Манниха BIUF проявляет лучшую противомикробную и антиоксидантную активность, чем TNTUF. Большая активность в BIUF может быть обусловлена наличием двух атомов N в бензимидазольной группе, примыкающей к амидной группе.

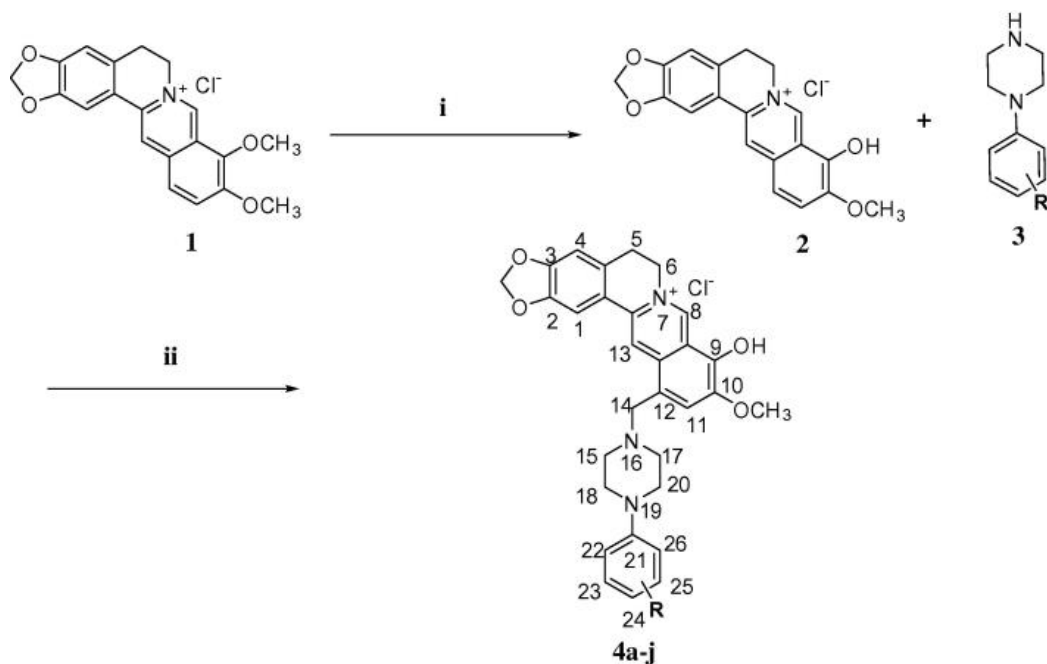
Осуществлен синтез ряда некоторых производных тиазолидиндиона и роданина²¹. Спектральный анализ производных проводили методами ИК и ЯМР ¹H. Синтезированные соединения исследовали на их антиоксидантный потенциал *in vitro*. При этом некоторые синтезированные соединения показали значительную антиоксидантную активность, которая иллюстрирует потребность в свободном NH для антиоксидантной активности и доказала, что незамещенные производные более эффективны. Выявлено, что N-3 незамещенные и ароматические аминзамещенные основания Манниха проявляют лучшую антиоксидантную активность.

Работа²² посвящена синтезу новых оснований Манниха из β -нафтола и габапентина с использованием реакции конденсации Манниха. Основания Манниха 2-[1-((3-гидроксиафталин-2-ил)метил)амино}метил]циклогексил]уксусная кислота (TNGF) и 2-[1-((3-гидроксиафталин-2-ил)-(фенил)метиламино}метил]циклогексил]уксусная кислота (TNGB) охарактеризовали с помощью УФ-видимого, ИК-Фурье, ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа. Син-

тезированные основания Манниха подвергали антимикробному анализу стандартным микробиологическим методом в отношении патогенов. Антиоксидантную активность анализировали стандартными методами, а аскорбиновую кислоту используют в качестве стандарта. Все синтезированные соединения TNGF и TNGV проявляют значительное ингибирование тестируемых патогенов, а также обладают умеренной антиоксидантной активностью.

В работе ²³ была представлена новая серия оснований Манниха аналогов берберина, связанных с пиперазином, для проверки антиоксидантного и противоракового потенциала полученных соединений. Алкоксигруппа в положении С-9 берберина была преобразована в гидроксильную функциональность для повышения способности конечных каркасов связываться с мишенью действия лекарственного средства в основном за счет гидрофобного эффекта, эффекта конъюгации, тогда как функциональность основания Манниха была введена в положение С-12 берберина. Каркасы были исследованы на их антиоксидантный потенциал по

нейтрализации свободных радикалов в анализах FRAP и DPPH, а также на проверку их способности восстанавливать Fe^{+3} в анализе ABTS. Потенциал удаления радикалов конечных производных оказался превосходным при $LC_{50} < 13$ мкг/мл и < 8 мкг/мл в анализах DPPH и ABTS, соответственно, в то время как некоторые аналоги показали значительную восстановительную способность Fe^{+3} с поглощением около 2 нм в анализе FRAP. Противораковые эффекты соединений проверяли в отношении клеточной линии рака шейки матки HeLa и Caski, адаптируя анализ SRB, в котором аналоги продемонстрировали < 6 мкг/мл LC_{50} и > 30 терапевтических индексов, таким образом проявляя низкие значения цитотоксичности в отношении линии клеток почки собаки Дарби (MDCK). Таким образом, на основании результатов биотестирования можно утверждать, что эти аналоги являются двойными активными агентами, поскольку они являются поглотителями активных форм кислорода и ингибиторами раковых клеток. Получение пиперазинсодержащих бербериновых оснований Манниха показано на схеме 6.



Reagents & conditions: i. 190°C, 20-30 mm Hg 40 min: ii. C_2H_5OH , $HCHO$, 80°C, 24 h

R =

- 4a** 4- CH_3
- 4b** 2- Cl
- 4c** 3- Cl
- 4d** 4- Cl
- 4e** 2- F
- 4f** 4- F
- 4g** 4- OCF_3
- 4h** 4- CF_3
- 4i** 2- NO_2
- 4j** 4- NO_2

Схема 6. Синтез берберинсодержащих оснований Манниха

В работе²⁴ восемь новых 1-(морфолин-4-ил-метил)-3-алкил(арил)-4-[4-(диметиламино)бензилиденамино]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-онов получены по реакции 3-алкил(арил)-4-[4-(диметиламино)бензилиденамино]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-онов с формальдегидом и морфолином. Новые синтезированные соединения идентифицированы по данным спектров ИК, ЯМР-спектроскопии. Кроме того, синтезированные соединения были проанализированы на их потенциальную антиоксидантную способность *in vitro* в трех различных тестах. Все соединения продемонстрировали значительную активность в отношении эффекта хелатирования металлов.

Проведена трехкомпонентная реакция Манниха ацетофенона или 4-иодацетофенона с различными замещенными анилинами и бензальдегидом, катализируемая хлорацетатом диэтаноламмония, в мягких условиях²⁵. Основания Манниха, пять из которых являются новыми, были получены с выходами от хороших до превосходных (схема 7). Все соединения были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ЯМР и ИК-спектроскопии. Кроме того, авторами впервые представлены подробные экспериментальные и смоделированные спектральные характеристики этих соединений в ультрафиолетовом и видимом диапазонах. Антиоксидантный потенциал синтезированных соединений *in vitro* оценивали с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил-радикала и термодинамического исследования теории функционала плотности. Показано, что соединения с анизидиновым фрагментом проявляют умеренную антиоксидантную активность.

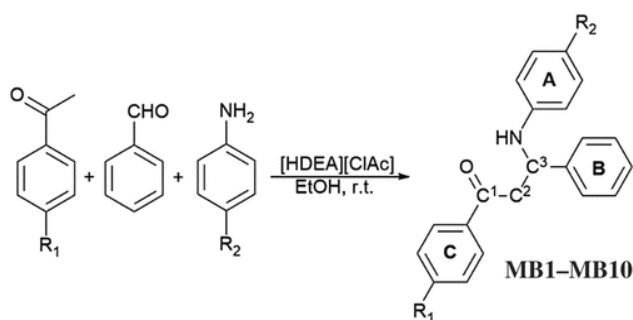


Схема 7. Реакция Манниха с участием ацетофенона

Одними из важных оснований Манниха являются серосодержащие аминотоксипроизводные. В этом направлении особо следует отметить исследования, совместно осуществленные в Азербайджанском государственном педагогическом университете и в лаборатории «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений» Института Нефтехимических процессов. В работах^{26, 27} показано, что серосодержащие основания Манниха также находят применение в качестве антиоксидантов. Так, в работе²⁶ осуществлен синтез новых представителей 2-аминотоксипроизводных 1-бензилтиогексана на основе трехкомпонентной конденсации Манниха с участием 1-бензилтиогексан-2-ола, формальдегида и вторичных аминов. Метиленоксиаминопроизводные 1-пропилтиогептана были синтезированы и испытаны в качестве антимикробных присадок к топливам и маслам в работе²⁷. Показана их высокая антибактериальная активность в отношении различных микроорганизмов.

Таким образом, представленный обзор результатов научных исследований в области применения оснований Манниха в качестве антиоксидантов показывает, что продукты, получаемые на основе реакции аминотилирования находят самое широкое применение в различных областях, в том числе и в качестве моно- и полифункциональных присадок, включая антиоксидантные присадки. Исследования в этой области продолжают интенсивно развиваться и количество работ, посвященных этим исследованиям ежегодно возрастает. Синтез новых оснований Манниха с различными функциональными группами, а также поиск новых областей их применения в качестве антиоксидантов, безусловно, вызывают большой практический и теоретический интерес для нефтехимической промышленности, поскольку результаты этих исследований позволяют усовершенствовать основы химии присадок, разработать направления синтеза и применения новых типов антиоксидантных присадок для топлив и масел.

Литература

1. Hayun A., Gavrilă I., Silviana S., Siahaan Kh. Synthesis and antioxidant activity study of new Mannich bases derived from vanillic acid // *Rasayan Journal of Chemistry*. – 2020. – V.13, №1. – Pp.131-138.
2. Park D.H., Venkatesan J., Kim S-K., Ramkumar V. Antioxidant properties of Mannich bases // *Bioorg. Medical Chem. Lett.* – 2012. – V.22, №20. – Pp.6362-6367.

References

1. Hayun A., Gavrilă I., Silviana S., Siahaan Kh. [Synthesis and antioxidant activity study of new Mannich bases derived from vanillic acid]. *Rasayan Journal of Chemistry*, 2020, vol.13, no.1, pp.131-138
2. Park D.H., Venkatesan J., Kim S-K., Ramkumar V. [Antioxidant properties of Mannich bases]. *Bioorg. Medical Chem. Lett.*, 2012, vol.22, no. 20, pp.6362-6367

3. Hayun A., Palanggatan B. Anti-inflammatory and antioxidant activity of synthesized Mannich base derivatives of (2*E*, 6*E*)-2-[(hydroxyl-3-methoxyphenyl)methylidene]-6-(phenylmethylidene)-cyclohexan-1-one // *International Journal of Applied Pharmaceutics*.– 2019.– V.11, №1.– Pp.19448-19452.
4. Arrahman A., Hayun A., Purwati E.M., Yanuar A. Synthesis, Anti-inflammatory, and Antioxidant Activity of Mannich Bases of Dehydrozingerone Derivatives // *Journal of Young Pharmacists*.– 2018.– V.10, №2.– Pp.6-10.
5. Shanmugasundaram P., Muthukumar V. Synthesis, characterization and *in vitro* antioxidant activity of Mannich bases of novel 1, 4-dihydro pyridines // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.– 2010.– V.1, №4.– Pp.926-932.
6. Mistry B.M., Shin H-S., Keum Y., Pandurangan M. Synthesis and Evaluation of Antioxidant and Cytotoxicity of the N-Mannich Base of Berberine Bearing Benzothiazole Moieties // *Anticancer Agents Med. Chem.*– 2017.– V.17, №12.– Pp.1652-1660.
7. Afsah E., Fadda A., Hammouda M. Synthesis and antioxidant activity of 2-indolinone bis(Mannich bases) and related compounds // *Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly*.– 2016.– V.147.– Pp.2009-2016.
8. Tarhouni M., Touil S. Evaluation of net antioxidant activity of mono- and bis-Mannich base hydrochlorides and 3-keto-1,5-bisphosphonates from their ProAntidex parameter // *Journal of Molecular Structure*.– 2015.– V.1091, №6.– Pp.152-158.
9. Sivakimar K.K., Rajasekharan A., Buggareddy S. Synthesis, characterization, *in vitro* anti-oxidant and cytotoxic activity of N-Mannich bases of 5-amino-4-[2-(6-bromo-1,3-benzothiazol-2-yl)hydrazinylidene]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*.– 2012.– V.2, №2.– Pp.327-337.
10. Kotan G. Novel Mannich Base Derivatives: Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antioxidant Activities // *Letters in Organic Chemistry*.– 2021.– V.18, №10.– Pp.830-841.
11. Abdalghani G. Comparative Study Between Traditional and Mannich Base as Lubricant Oil Antioxidants // *International Journal of Chemical Sciences*.– 2019.– V.17, №1.– Pp.307-311.
12. Oloyede G.K. Synthesis of Piperidine and p-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties // *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics*.– 2020.– V.7, №9.– Pp.31-33.
13. Jatmika C., Maswati E., Sandi S. Synthesis and Free Radical-Scavenging Activities of Di-Mannich Bases of Cycloalane Derivatives // *Oriental Journal of Chemistry*.– 2017.– V.33, №6.– Pp.2742-2757.
14. Arpit Sh., Raval D., Jatakiya V., Dhrubo Y. Comparison study of Antimicrobial activity with effect of DPPH for Antioxidant study of Synthesized Schiff bases of Mannich bases of Resacetophenone having variable Electronegative Atoms (:O:/S:/:NH) // *International Journal of Drug Development and Research*.– 2012.– V.4, №2.– Pp.205-215.
15. Yasemin U., Deniz S., Fatih C., Zeynep A. Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities // *Journal of Enzym. Inhib. Med. Chem.*– 2016.– V.31, №3.– Pp.89-95.
3. Hayun A., Palanggatan B. [Anti-inflammatory and antioxidant activity of synthesized Mannich base derivatives of (2*E*, 6*E*)-2-[(hydroxyl-3-methoxyphenyl)methylidene]-6-(phenylmethylidene)cyclohexan-1-one]. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2019, vol.11, no.1, pp.19448-19452.
4. Arrahman A., Hayun A., Purwati E.M., Yanuar A. [Synthesis, Anti-inflammatory, and Antioxidant Activity of Mannich Bases of Dehydrozingerone Derivatives]. *Journal of Young Pharmacists*, 2018, vol.10, no.2, pp.6-10.
5. Shanmugasundaram P., Muthukumar V. [Synthesis, characterization and *in vitro* antioxidant activity of Mannich bases of novel 1, 4-dihydro pyridines]. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2010, vol.1, no.4, pp.926-932.
6. Mistry B.M., Shin H-S., Keum Y., Pandurangan M. [Synthesis and Evaluation of Antioxidant and Cytotoxicity of the N-Mannich Base of Berberine Bearing Benzothiazole Moieties]. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2017, vol.17, no.12, pp.1652-1660.
7. Afsah E., Fadda A., Hammouda M. [Synthesis and antioxidant activity of 2-indolinone bis(Mannich bases) and related compounds]. *Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly*, 2016, vol.147, pp.2009-2016.
8. Tarhouni M., Touil S. [Evaluation of net antioxidant activity of mono- and bis-Mannich base hydrochlorides and 3-keto-1,5-bisphosphonates from their ProAntidex parameter]. *Journal of Molecular Structure*, 2015, vol.1091, no.6, pp.152-158.
9. Sivakimar K.K., Rajasekharan A., Buggareddy S. [Synthesis, characterization, *in vitro* anti-oxidant and cytotoxic activity of N-Mannich bases of 5-amino-4-[2-(6-bromo-1,3-benzothiazol-2-yl)hydrazinylidene]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one]. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2012, vol.2, no.2, pp.327-337.
10. Kotan G. [Novel Mannich Base Derivatives: Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antioxidant Activities]. *Letters in Organic Chemistry*, 2021, vol.18, no.10, pp.830-841.
11. Abdalghani G. [Comparative Study Between Traditional and Mannich Base as Lubricant Oil Antioxidants]. *International Journal of Chemical Sciences*, 2019, vol.17, no.1, pp.307-311.
12. Oloyede G.K. [Synthesis of Piperidine and p-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties]. *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2020, vol.7, no.9, pp.31-33.
13. Jatmika C., Maswati E., Sandi S. [Synthesis and Free Radical-Scavenging Activities of Di-Mannich Bases of Cycloalane Derivatives]. *Oriental Journal of Chemistry*, 2017, vol.33, no.6, pp.2742-2757.
14. Arpit Sh., Raval D., Jatakiya V., Dhrubo Y. [Comparison study of Antimicrobial activity with effect of DPPH for Antioxidant study of Synthesized Schiff bases of Mannich bases of Resacetophenone having variable Electronegative Atoms (:O:/S:/:NH)]. *International Journal of Drug Development and Research*, 2012, vol.4, no.2, pp.205-215.
15. Yasemin U., Deniz S., Fatih C., Zeynep A. [Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities]. *Journal of Enzym. Inhib. Med. Chem*, 2016, vol.31, no.3, pp.89-95.

16. Mamidala R., Bhimathati S., Vema A. Structure Activity Relationship, Drug Likeness and Evaluation of Antioxidant Activity of Some Mannich Bases of Dihydropyrimidinones // *Asian Journal of Chemistry*. – 2019. – V.31, №8. – Pp.1767-1773.
17. Urviben P., Ravi Natvarlal, Dhrubo J.S. Structure Activity Relationship Studies of Synthesised Schiff Bases and Mannich Bases of Substituted 5-Methyl-1, 2-Dihydro-3H-Pyrazol-3-One Derivatives Having Variable Electronegative Atoms for Antioxidant // *Research Journal of Sciences and Technology*. – 2011. – V.3, №2. – Pp.99-110.
18. Putri T.N., Bahtiar A., Hayun A. Synthesis, Antioxidant, and Anti-inflammatory Activity of Morpholine Mannich base of AMACs ((2E, 6E)-2-((4-hydroxy-3-[morpholin-4-yl]-methyl)phenyl)methylidene)-6-(phenylmethylidene) cyclohexan-1-one) and Its Analogs // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.8, №5. – Pp.20-25.
19. Manap S. Synthesis and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of novel 3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-furylcarbonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, and their N-acetyl, N-Mannich base derivatives // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2022. – V.19. – Pp.1347-1368.
20. Chakkaravarthi K., Gokula K., Thamburaj S. Tamilvendan D. Synthesize, spectral, antimicrobial and antioxidant studies of diamide mannich base derivatives // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – V.6, №1. – Pp.492-495.
21. Khare N., Kapoor A. Antioxidant evaluation of 2,4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives // *Der Pharmacia Letter*. – 2016. – V.8, №14. – Pp.38-46.
22. Chakkaravarthi K., Krishnan K., Thamburaj S. Synthesize, Spectral, Antimicrobial and Antioxidant Studies of Mannich Bases of β -Naphthol and Gabapentin // *International Journal of Chem. Tech. Research*. – 2014. – V.6, №1. – Pp.432-439.
23. Mistry B., Patel R., Keum Y-S., Kim D-H. Synthesis of N-Mannich bases of berberine linking piperazine moieties revealing anticancer and antioxidant effects // *Saudi Journal Biol. Sci*. – 2017. – V.24, №1. – Pp.36-44.
24. Gursoy K.O., Yuksek H., Manap S., Tokali S.F. Synthesis, characterization and antioxidant activities of novel 1- (morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[4-(dimethylamino)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones // *Journal of the Turkish Chemical Society – Section A – Chemistry*. – 2016. – V.3, №3. – Pp.105-118.
25. Petrovic V., Simijonovic D., Milovanovic V., Petrovic Z. Acetophenone Mannich bases: study of ionic liquid catalysed synthesis and antioxidative potential of products // *R. Soc. Open. Sci*. – 2018. – V.5, №11. – Pp.181232-181238.
26. Memmedbeyli E.G., Hajiyeva G.E., Ibrahimly S.I. et al. Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines // *PPOR*. – 2017. – V.18, №4. – Pp.331-340.
27. Мамедбейли Э.Г., Джафаров И.А., Кахраманова С.Н. и др. Аминометоксипроизводные 1-(3-метилфенокси)-3-(этилсульфанил)пропана в качестве антимикробных присадок к смазочным маслам // *Нефтехимия*. – 2018. – Т.58, №2. – С.233-238.
16. Mamidala R., Bhimathati S., Vema A. [Structure Activity Relationship, Drug Likeness and Evaluation of Antioxidant Activity of Some Mannich Bases of Dihydropyrimidinones]. *Asian Journal of Chemistry*, 2019, vol.31, no.8, pp.1767-1773.
17. Urviben P., Ravi Natvarlal, Dhrubo J.S. [Structure Activity Relationship Studies of Synthesised Schiff Bases and Mannich Bases of Substituted 5-Methyl-1, 2-Dihydro-3H-Pyrazol-3-One Derivatives Having Variable Electronegative Atoms for Antioxidant]. *Research Journal of Sciences and Technology*, 2011, vol.3, no.2, pp.99-110.
18. Putri T.N., Bahtiar A., Hayun A. [Synthesis, Antioxidant, and Anti-inflammatory Activity of Morpholine Mannich base of AMACs ((2E, 6E)-2-((4-hydroxy-3-[morpholin-4-yl]-methyl)phenyl)methylidene)-6-(phenylmethylidene) cyclohexan-1-one) and Its Analogs]. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2018, vol.8, no.5, pp.20-25.
19. Manap S. [Synthesis and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of novel 3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-furylcarbonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, and their N-acetyl, N-Mannich base derivatives]. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2022, vol.19, pp.1347-1368.
20. Chakkaravarthi K., Gokula K., Thamburaj S. Tamilvendan D. [Synthesize, spectral, antimicrobial and antioxidant studies of diamide mannich base derivatives]. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol.6, no.1, pp.492-495.
21. Khare N., Kapoor A. [Antioxidant evaluation of 2,4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives]. *Der Pharmacia Letter*, 2016, vol.8, no.14, pp.38-46.
22. Chakkaravarthi K., Krishnan K., Thamburaj S. [Synthesize, Spectral, Antimicrobial and Antioxidant Studies of Mannich Bases of β -Naphthol and Gabapentin]. *International Journal of Chem. Tech. Research*, 2014, vol.6, no.1, pp.432-439.
23. Mistry B., Patel R., Keum Y-S., Kim D-H. [Synthesis of N-Mannich bases of berberine linking piperazine moieties revealing anticancer and antioxidant effects]. *Saudi Journal Biol. Sci*, 2017, vol.24, no.1, pp.36-44.
24. Gursoy K.O., Yuksek H., Manap S., Tokali S.F. [Synthesis, characterization and antioxidant activities of novel 1- (morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[4-(dimethylamino)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones]. *Journal of the Turkish Chemical Society – Section A – Chemistry*, 2016, vol.3, no.3, pp.105-118.
25. Petrovic V., Simijonovic D., Milovanovic V., Petrovic Z. [Acetophenone Mannich bases: study of ionic liquid catalysed synthesis and antioxidative potential of products]. *R. Soc. Open. Sci*, 2018, vol.5, no.11, pp.181232-181238.
26. Memmedbeyli E.G., Hajiyeva G.E., Ibrahimly S.I. et al. [Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines]. *PPOR*, 2017, vol.18, no. 4, pp.331-340.
27. Mammadbayli E.H., Jafarov I.A., Qahramanova S.N., Suleymanova E.I. [Aminomethoxy Derivatives Of 1-(3-Methylphenoxy)-3-(Ethylsulfonyl)Propane As Antimicrobial Additives For Lubricating Oils]. *Petroleum Chemistry*, 2018, vol.58, no.3, pp.274-278.