

Э. Г. Мамедбейли (д.х.н., проф.), И. Г. Аюбов (к.х.н., доц.),
С. В. Исмаилова (н.с.), Г. Э. Гаджиева (с.н.с.)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПИПЕРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВАНИЯ МАННИХА

Институт нефтехимических процессов им. Ю. Г. Мамедалиева
Национальной Академии Наук Азербайджана,
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»
AZ 1025, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: nkpi@nkpi.az

E. H. Mammadbeyli, I. H. Ayyubov, S. V. Ismayilova, G. E. Hajiyeva

BIOLOGICALLY ACTIVE PIPERIDIN-CONTAINING MANNICH BASES

Institute of Petrochemical Processes of National Academy of Sciences of Azerbaijan
30, Prospekt Khodzhalı Str., AZ 1025, Baku, Azerbaijan Republic; e-mail: nkpi@nkpi.az

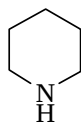
Представлен обзор результатов научных исследований в области синтеза и изучения биологически активных свойств пиперидинсодержащих оснований Манниха, осуществленных в последние годы. Показано наличие высокой биологической активности у аминометоксипроизводных, содержащих пиперидиновый фрагмент. Сообщается, что некоторые пиперидиновые основания Манниха обладают высокой антибактериальной активностью в отношении *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.typhi*, *Sh.flexneri* и *Pr.mirabilis*, а также антифунгальной активностью против *M.gypseum*, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* и *C.albicans*.

Ключевые слова: антимикробные свойства; биологическая активность; основания Манниха; пиперидин; фунгициды.

A review of the results of scientific research in the field of synthesis and study of the biologically active properties of piperidine-containing Mannich bases carried out in recent years is presented. The presence of high biological activity in aminomethoxy derivatives containing a piperidine fragment was shown. Some Mannich piperidine bases are reported to have high antibacterial activity against *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.typhi*, *Sh.flexneri* and *Pr.mirabilis*, as well as antifungal activity against *M.gypseum*, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* and *C.albicans*.

Key words: antimicrobial properties; biological activity; fungicides; Mannich bases; piperidine.

Пиперидин (пентаметиленимин) – представляет собой шестичленный насыщенный цикл с одним атомом азота и по своим химическим свойствам является типичным вторичным алифатическим амином.



В представляемой статье осуществлен анализ научных результатов исследований в области синтеза и нахождения областей применения пиперидинсодержащих оснований Манниха. Так, в обзоре ¹ обсуждается биологическая активность оснований Манниха, полученных из различных суб-

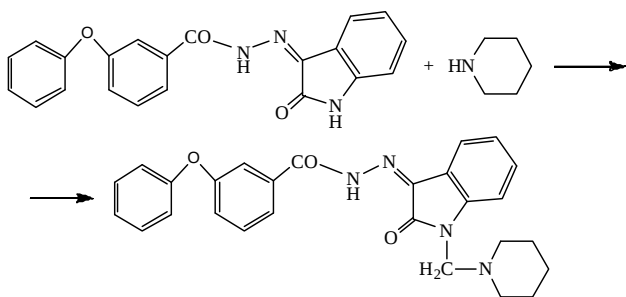
стратов посредством реакции аминометилирования, с акцентом на взаимосвязь между структурой и биологической активностью. Обзор широко охватывает литературные отчеты, в которых за последнее десятилетие были описаны основания Манниха как противоопухолевые и цитотоксические агенты или соединения с потенциальной антибактериальной и противогрибковой активностью, в том числе описаны и пиперидинсодержащие основания Манниха.

Гидрохлориды этилимида были получены пропусканием газообразного HCl через растворы замещенных цианидов бензила и абсолютного этанола. На их основе реакцией с этилкарбаматом получены этоксикарбонилгидразоны, а последующее их превращение посредством гидразингидрата приводит к образованию замещенных 4-амино-4,5-дигидро-1-Н-1,2,4-триазол-5-онов. Это соеди-

Дата поступления 16.01.22

нение стало ключевым при взаимодействии с изатином и 5-хлоризатином для получения оснований Манниха при взаимодействии последних с формальдегидом и пиперидином. Их химическое строение подтверждено методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа ².

В работе ³ были рассмотрены синтез, характеристика, антимикробная активность некоторых новых производных пиразолона. Авторы синтезировали (4Z)-2-(4-((15Z)-4-(2-фенилгидразоно)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксопиразол-1-ил)фениламино)-N'-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетогидразид и подвергали его реакции Манниха с циклическими вторичными аминами (пиперидин, морфолин, N-метилпиперидин) в присутствии формальдегида в среде ДМФ с получением (4Z)-2-(4-((15Z)-4-(2-замещенный арилгидразоно)-4,5-дигидро-3-метил-5-оксопиразол-1-ил)фениламино)-N-(2-оксо-1-((пиперидин-1-ил)метил)-индолин-3-илиден)ацетогидразид.

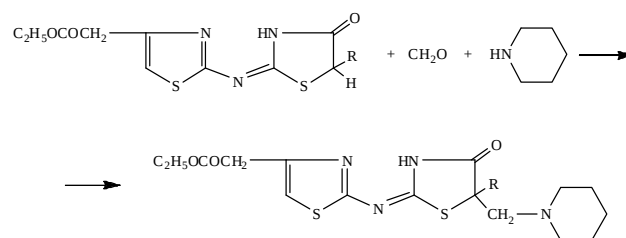


Строение полученных оснований Манниха подтвердили данными ^1H ЯМР и масс-спектро스코пии. Антибактериальную активность синтезированных соединений изучали диско-диффузионным методом в отношении патогенных бактерий и грибов. Показана их высокая антимикробная и антифунгальная активность.

Отмечается, что химия оснований Манниха вызывает все больший и растущий интерес ⁴. Основания Манниха являются потенциально полезными синтетическими промежуточными продуктами и используются для синтеза разнообразных карбоциклических, гетероциклических соединений и природных продуктов. Также растет интерес к основаниям Манниха из-за их широкого спектра биологической и фармакологической активности. Авторы отмечают, что реакция Манниха с использованием нитроалканов и связанных с ними соединений в качестве субстратов имеет синтетическое значение, а продукты обладают потенциалом в качестве биологически активных веществ. Сообщается об успешном синтезе нитрооснований Манниха, полученных из нитроалканов и морфолина или пиперидина. Настоящая работа сосредоточена на изучении реакционной способ-

ности β -нитростирола в реакции Манниха с использованием различных подходов. Синтезированные нитро-основания Манниха были протестированы как противомикробные агенты, которые показали высокую активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

4-Карбэтоксиметил-2-[(α -хлорпропионил/ α -бромбутирил/ α -хлор-(α -фенил)ацетил)амино]тиазолы были синтезированы реакцией 4-карбэтоксиметил-2-аминотиазола с α -хлорпропионилхлоридом, α -бромбутирилбромидом и α -хлор- α -фенилацетилхлоридом соответственно, что затем кипятили с обратным холодильником с тиоцианатом аммония с получением 5-замещенных 2-[(4-карбэтоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидинонов ⁵. Последние перемешивали с формальдегидом и различными вторичными аминами, в том числе пиперидином, с целью получения 15 новых соединений со структурой 5-замещенного 5-(N,N-дизамещенный аминометил)-2-[(4-карбэтоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидиноны.

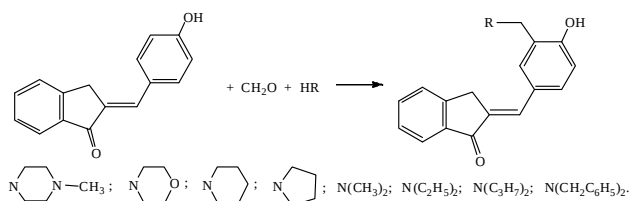


Антибактериальная активность соединений против *S.aureus* ATCC 6538, *S.epidermidis* ATCC 12228, *E.coli* ATCC 8739, *K.pneumoniae* ATCC 4352, *P.aeruginosa*, ATCC 1539, *S.typhi*, *Sh.flexneri* и *Pr.mirabilis* ATCC 14153 были протестированы с использованием метода дисковой диффузии, в то время как противогрибковая активность соединений против *M.gypseum* NCPF-580, *M.canis*, *T.mentagrophytes*, *T.rubrum* и *C.albicans* ATCC 10231 тестировали с использованием метода микроразбавления. Показана высокая активность полученных оснований Манниха в отношении представленных микроорганизмов.

Описан общий метод получения мультизамещенных хиральных пиперидинов, разработанный на основе биосинтеза природных продуктов пиперидина ⁶. В биосинтезе Δ^1 -пиперидин играет ключевую роль в качестве обычного промежуточного соединения, дающего начало множеству природных алкалоидов на основе пиперидина. Природа использует L-лизин в качестве строительного блока, ферментативно превращая его в δ -аминокарбонильный промежуточный продукт в качестве предшественника для циклизации в Δ^1 -пипери-

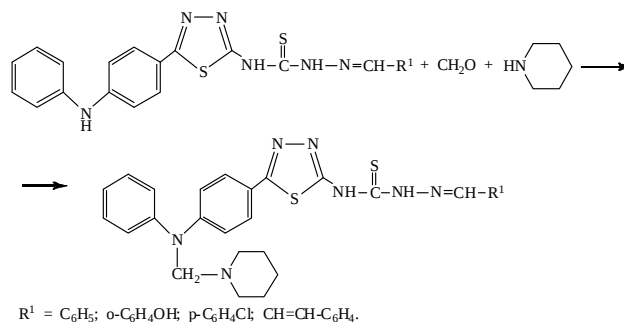
дин. Авторы предполагали, что такой процесс может быть осуществлен с помощью реакции Манниха винилогического типа, если использовать функционализированный диенолят. Была разработана стереоселективная трехкомпонентная винилогическая реакция типа Манниха 1,3-бис-триметилсилинол эфира, обнаружено, что он дает циклизованное хиральное дигидропиридиновое соединение в качестве аддукта. Подобно Δ^1 -пиперидину в биосинтезе, полученное хиральное 2,3-дигидропиридиновое соединение является универсальным промежуточным продуктом для создания множества новых хиральных соединений пиперидина. Этот универсальный промежуточный продукт был использован для получения множества новых хиральных хинолизиновых соединений, включая природный алкалоид (–)-эпимиртин.

В работе ⁷ сообщается, что халконы и основания Манниха представляют собой группу соединений, известных своей цитотоксичностью. В этом исследовании ограниченный аналог халкона, соединение 2-(4-гидроксифенилиден)-2,3-дигидроинден-1-он был использован в качестве исходного соединения для синтеза новых оснований Манниха, поскольку основания Манниха могут вызывать большую цитотоксичность, чем аналоги халкона. В этом исследовании циклические и ациклические амины были использованы для синтеза оснований Манниха, в том числе и пиперидин. Все соединения были протестированы против Ca9-22 (карцинома десны), HSC-2, HSC-3 и HSC-4 (плоскоклеточная карцинома полости рта) в качестве линий опухолевых клеток и HGF (фибробласты десен), HPC (клетки пульпы) и HPLF (пародонтальные клетки). Для соединений определяли значения индекса селективности и значения выражения эффективности-селективности.



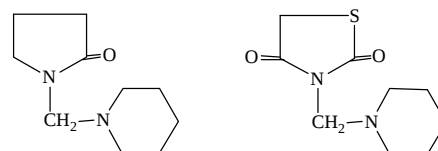
Осуществлен синтез ряда N-Манниховых оснований изатина, полученных из изатина, 5-метил- и 5-бромизатина в качестве активного водородного компонента и диметиламина, диэтиламина, морфолина, пиперидина, N-этилциклогексиламина, 3-аза-бицикло[3.2.2]-нонана и 3-аза-бицикло[3.2.1]-октана в качестве фрагмента вторичного амина. Эти соединения испытаны на наличие фармакологических свойств ⁸.

Ряд некоторых новых оснований N-Манниха гетероциклического 1,3,4-тиадиазола был синтезирован путем конденсации 1,3,4-тиадиазола, содержащего ароматический вторичный амин, ароматические альдегиды и циклические соединения, с использованием реакции Манниха и с помощью обычного синтеза ⁹. Выход всех синтезированных соединений находился в диапазоне 57.41–83.3 %.



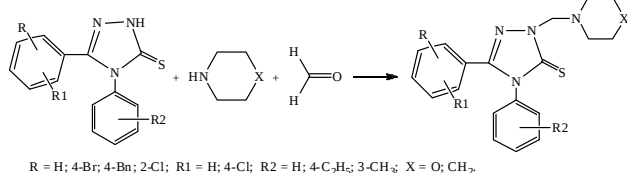
Строение синтезированных соединений подтверждено методами УФ-, ИК-, ЯМР ¹H спектроскопии. *In vitro* определена антибактериальная активность синтезированных соединений в отношении двух грамположительных (*S.aureus* и *B.subtilis*) и грамотрицательных (*E.coli* и *K.pneumoniae*) бактерий методом чашки с использованием стандартного препарата ципрофлоксацин. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изменялись в диапазоне 1.56–200 мг/мл. Показана высокая антимикробная активность полученных соединений. Противогрибковая активность синтезированных соединений *in vitro* также была оценена методом чашки против грибов *A.niger* и *C.albicans* по сравнению со стандартным препаратом флуконазолом. Результаты показали, что соединения активны против исследуемых патогенов и нетоксичны.

В работе ¹⁰ осуществлен синтез нескольких новых оснований Манниха путем конденсации вторичных аринов в смеси с формальдегидом со следующими соединениями: 2-пирролидон, 2,4-тиазолидиндион, гидантоин, 5,5-диметилгидантоин, урацил, этилнитрамин и *n*-бутилнитрамин. Получены основания Манниха следующего типа:



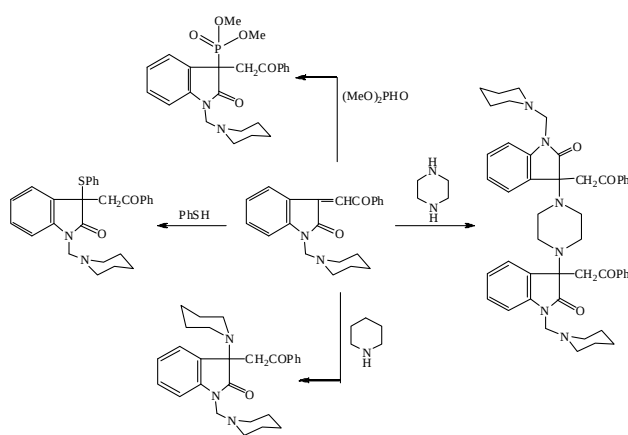
В рамках исследования потенциала антигипертензивных свойств морфолин- и пиперидиновых производных, были разработаны и синтезированы 10 новых соединений, содержащих 1,2,4-триазольные и морфолиновые или пиперидиновые

фрагменты. *In silico* исследования показали, что все синтезированные соединения являются перспективными ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и относятся к 4 и 5 классам токсичности по классификация химических веществ ¹¹.

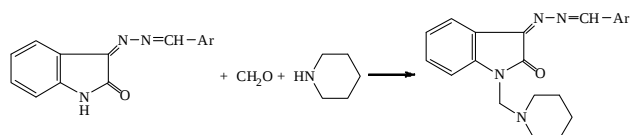


В работе ¹² описана серия новых {4-[3-метил-5-оксо-4-(4-замещенный фенилгидразоно)-4,5-дигидропиразол-1-ил]фенокси}-уксусная кислота-(2-оксо-1-пиперидин-1-илметил-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-гидразилов, синтезированных по реакции Манниха из {4-[3-метил-5-оксо-4(4-замещенный фенилгидразоно)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-фенокси}-уксусная кислота-(2-оксо-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-гидразида с водным формальдегидом и раствором пиперидина в диметилформамиде. Синтезированные основания Манниха охарактеризованы данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. Электрохимическое поведение этих соединений изучали двумя методами, а именно: полярографией и циклической вольтамперометрией. Результаты обоих методов были сопоставлены, и предложены механизмы восстановления в кислой, а также в основной среде.

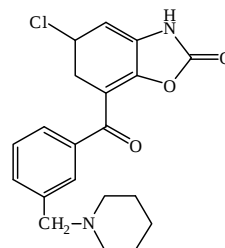
Показано, что основания Манниха привлекают интерес химиков и биологов из-за их реакционной способности как синтетического промежуточного продукта и их широкого спектра биологической активности. Основываясь на мощных антиоксидантных, цитотоксических и других биологических свойствах оснований Манниха, существует сильная мотивация для продолжения синтеза новых оснований Манниха, содержащих 2-индолиноновое ядро. В настоящем исследовании 3-(фенацилиден)-1-(пиперидин-1-илметил)-индолин-2-он, 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он и 1,3-ди-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетон были синтезированы и использовались в качестве ключевого интермедиата при синтезе новых производных 2-индолинона. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, масс-спектрометрии и элементным анализом. Синтезированные соединения были протестированы на их антиоксидантную активность *in vitro* с использованием блеомицин-зависимых анализов повреждения ДНК ¹³.



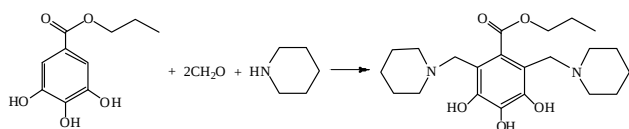
Химия изатина (2,3-индолиндиона) и его производных является предметом широкого и растущего интереса из-за их широкого диапазона биологической и фармакологической активности ¹⁴. Был проведен обзор обширной литературы, посвященной химии и фармакологической активности изатина и родственных ему соединений. В частности, большой интерес был сосредоточен вокруг N-оснований Манниха изатина, которые обладают широким спектром действия, включая антибактериальное, противосудорожное, анти-ВИЧ, противогрибковое, цитотоксическое и противоопухолевое и это стимулировало дальнейшие исследования в этой области. В работе показаны пиперидин производные изатина, полученные на основе трехкомпонентной реакции Манниха:



В работе ¹⁵ серия новых оснований Манниха 7-ацил-5-хлор-2-оксо-3Н-бензоксазолов, синтезированных их взаимодействием с формальдегидом и некоторыми вторичными аминами. Их химическая структура были изучены с помощью их ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Исследование *in vitro* антимикробной активности синтезированных соединений осуществляли методом микробульона против шести патогенных бактерий. Показана высокая активность полученных аддуктов в отношении этих патогенов.



Реакция Манниха – единственный известный одностадийный синтетический метод замены атома водорода в органическом субстрате аминокильной группой. Подходящими органическими субстратами в реакции Манниха являются богатые электронами молекулы. Фенолы являются классическим примером таких богатых электронами субстратов в реакции Манниха, и хотя моногидроксильные фенолы широко использовались в качестве субстратов в этом превращении, в литературе имеется скудная информация об аминокилировании полигидроксильных фенолов. В статье ¹⁶ исследуется реакция Манниха такого полигидроксильного субстрата, а именно хорошо известного антиоксиданта *n*-пропилгаллата, с формальдегидом в качестве альдегидного компонента и двумя эквивалентами циклических вторичных аминов (пиперидин, морфолин, 4-бензилпиперазин, 4-фенилпиперазин и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) в качестве аминных реагентов.



Структура полученного бис-аминометильного производного *n*-пропилгаллата, разработанного в качестве потенциального ингибитора образования радикалов подтверждено анализом ЯМР.

Работа ¹⁷ была направлена на синтез оснований Манниха пиперидина и производных *n*-хлоранилина и исследование их антиоксидантной и антимикробной активности. Синтезированные соединения были охарактеризованы ЯМР, ИК и УФ-В спектроскопией. Использовали 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикал и методы диффузии *Agar Well* для антиоксидантного и антимикробного скрининга соответственно. Было получено 8 оснований Манниха:

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);

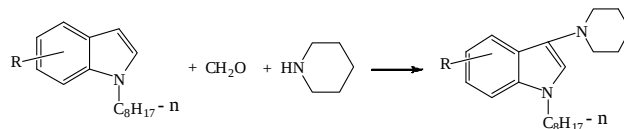
3-((4-хлорфенил)амино)-N,3-дифенилпропанамид (MB6);

2-((4-хлорфениламино)метил)бензойный пероксидангидрид (MB7);

и 3-(4-хлорфениламино)-1,3-дифенилпропан-1-он (MB8). ЯМР подтвердил присутствие

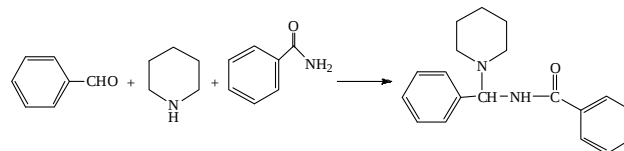
ароматического участка N–H в диапазоне $\delta=4.00$ м.д. ИК также подтвердил наличие C=O, O–H и N–H связей, типичных для оснований Манниха. Показано, что соединения обладают значительной антиоксидантной активностью по сравнению со стандартами витамина С и бутилированного гидроксиланизола и показали значительное ингибирование при 1.0 мг/мл и 0.5 мг/мл соответственно. MB1, MB2 и MB3 проявляют сильную антимикробную активность, в то время как MB4–MB8 проявляют умеренную активность против бактерий и грибов.

Включение азаспирокетальных оснований Манниха, в том числе содержащих пиперидиновый фрагмент в мембрану с целью получения 6-метокси-1-*n*-октил-1-Н-индольного каркаса, обладающего противотуберкулезными свойствами, привело к появлению аналогов с улучшенной селективностью и субмикромольной активностью против *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Усиление активности за счет спирального кольца был подтвержден на мышинной модели туберкулеза. Как и ожидалось, для агентов, вводящих мембрану, индолилазаспирокеталовые основания Манниха нарушают фосфолипидные везикулы, проницаемые бактериальные клетки и индуцированные микобактериальные клетки ¹⁸.



Было обнаружено, что трибромид тетрабутиламмония является эффективным катализатором для однократного синтеза высокозамещенных пиперидинов посредством комбинации 1,3-дикарбонильных соединений, ароматических альдегидов и различных аминов в этаноле при комнатной температуре ¹⁹. Экономическая целесообразность, хорошие выходы аддуктов, экологически безвредные и мягкие условия реакции – вот некоторые из важных особенностей этой реакции аминокилирования.

В статье ²⁰ описывается синтез нового типа основания Манниха, N-(1-пиперидинобензил)-бензамида и его комплекссообразование с ионами Cu (II), Co (II), Ni (II) и Zn (II).

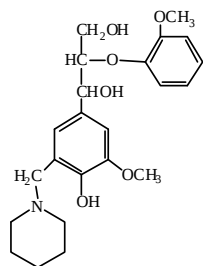


Структурные особенности комплексов охарактеризованы данными микроанализа, методами ИК, УФ-видимого, ЯМР, ЭПР и ТГА. Электролитическое поведение хелатов оценивали по данным

их молярной проводимости. Мономерная природа хелатов подтверждается их магнитными значениями восприимчивости. Спектры ЭПР в X-диапазоне комплекса меди в ДМСО при 300 и 77 К, и их основные особенности были определены. Антимикробная активность лиганда и его комплексов были широко изучены методом диффузии с использованием ДМФА в качестве растворителя в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Aspergillus niger*, *Rhizoctonia bataicola*. Значения зоны ингибирования были обнаружены при 37 °С в течение 24 ч. Авторы отмечают, что все комплексы обладают более высокой активностью, чем свободный лиганд и стандартные препараты.

Дигидрохлориды N,N-бис[1-арил-3-(пиперидин-1-ил)пропилен]гидразина были синтезированы на основе реакции 2 моль гидрохлоридов 1-арил-3-(пиперидин-1-ил)-1-пропанона с 1 моль гидразингидрата в работе ²¹. Арильная часть представляет собой C₆H₅ (P1), 4-CH₃C₆H₄ (P2), 4-CH₃OC₆H₄ (P3), 4-НОС₆H₄ (P4), 4-ClC₆H₄ (P5), 3-CH₃OC₆H₄ (P6), 4-FC₆H₄ (P7) и 4-BrC₆H₄ (P8). За исключением P1, все соединения были синтезированы впервые. Химическая структура подтверждена УФ, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопией. Показано, что комплексы P1, P2, P7 и P8 обладают активностью против клеток гепатомы человека (Huh7), а P1, P2, P4, P5, P6, P7 и P8 против клеток рака груди (T47D) показали цитотоксичность. P1, P2 и P7 имели более сильную цитотоксичность в отношении клеток Huh7, чем у контрольного соединения 5-FU, тогда как только P2 был более эффективен, чем 5-FU, против клеток T47D.

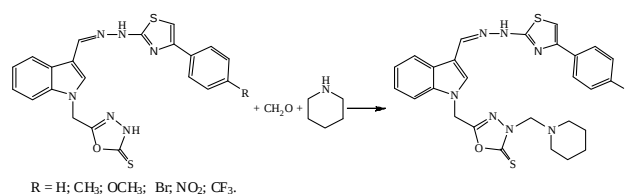
Изучена реакционная способность модельных соединений лигнина в реакции Манниха с пиперидином и формальдегидом ²².



Было подтверждено, что пиперидинометильная группа вводится количественно в стерически беспрепятственных положениях *орто*- к фенольному гидроксилу, когда субстрату дают возможность реагировать в условиях окружающей среды. Последовательное применение реакции Манниха с последующим количественным ³¹P ЯМР на различных образцах лигнина позволило определить количество различных ароматических групп, не-

сущих свободные фенольные гидроксильные группы. В частности, методика позволила количественно определить *para*-гидроксилфенолы, катехолы, гваяколы и фенолы, содержащие заместители C₅ или C₆. Количественная надежность метода была также проверена серией растворенных крафт-лигнинов, выделенных с различной степенью делигнификации. Было обнаружено, что эти данные лучше по сравнению с данными, полученными перманганатным окислением. Показана высокая биологическая активность синтезированных соединений.

Работа ²³ направлена на синтез, характеристику и скрининг биологической активности ряда N-((3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамидов. Индол-3-карбальдегид и хлорэтилацетат растворяли в ДМФ. К этой реакционной смеси добавляли безводный K₂CO₃ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (35 °С) в течение 8 ч с получением 2-(3-формил-1H-индол-1-ил)ацетата. В этой реакционной смеси растворяли эквимольное количество гидразинкарботиоамида в абсолютном спирте, добавляли три капли уксусной кислоты и затем ее нагревали на паровой бане в течение 5–6 ч при 100 °С для получения этил-2-(3-((2-карбамоилгидразон)метил)-1H-индол-1-ил)ацетата. α-Галогенкетоны (хлорацетофенон, хлорацетон) в количестве 10 мМ добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в результате чего был получен этил-2-(3-((2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)гидразон)метил)-1H-индол-1-ил)ацетат. К полученному продукту добавляли монохлорацетилхлорид (0.01 моль), затем по каплям основания Шиффа (0.01 моль) и триэтиламин (0.02 моль) в диоксане (25 мл) при комнатной температуре с получением этил-2-(3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата. В конечном счете был получен N-((3-(4-хлор-3-оксо-1-((4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)азетидин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид.

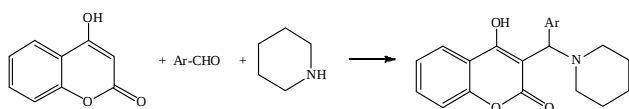


Структуры синтезированных соединений характеризовались ¹H и ¹³C ЯМР, масс-спектрометрией, ИК и элементным анализом. Антимикробную активность новых соединений проверяли ме-

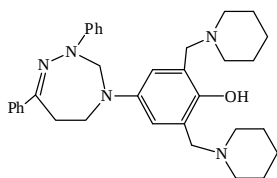
тодом диффузии в агаре. Показана высокая активность этих соединений в отношении различных микроорганизмов.

В патенте ²⁴ показан синтез нового спироукцинимидного основания Манниха, обладающего антилейкемической, антиконвульсионной и седативной активностью. Состав этого соединения включает гетероциклический фрагмент (морфолин, пиперидин, пиперазин) и низшую алкильную, гидроксиалкильную, алкоксиалкильную и др. группы.

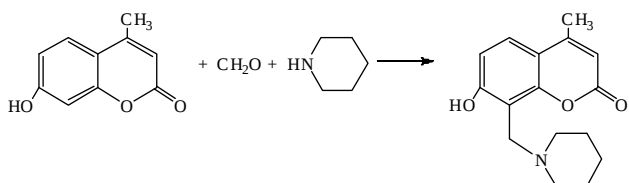
Простой и эффективный препаративный подход для синтеза различных α -бензиламинокумаринов включает трехкомпонентную реакцию 4-гидроксикумарина, ароматических альдегидов и вторичных аминов в экологически чистых условиях в водной среде. Основные преимущества этого метода – аэробные условия, короткое время реакции и мягкие условия ²⁵.



Трансаминирование между кетоновыми основаниями Манниха и первичными арилами дало ряд кетоновых втор-оснований Манниха. Различные тетрагидро-1,2,4-триазепины были синтезированы путем обработки арилгидразонов формальдегидом. 3-стирил-2Н-1,2,4-триазепин был получен из фенилгидразона и коричневого альдегида. Реакция Манниха с 4-(*n*-гидроксифенил)-тетрагидро-1,2,4-триазепином дала соответствующие основания Манниха. Показана высокая антибактериальная активность этих соединений ²⁶.



В работе ²⁷ описан синтез Манниховых оснований кумарина с применением реакции аминотетирования на основе 7-гидрокси-4-метилкумарина с использованием обычной, а также микроволновой технологии для сравнения осуществимости, времени реакции и выхода продукта. Для этого 7-гидрокси-4-метилкумарин был получен с использованием конденсации Пехмана. Целевой продукт был синтезирован взаимодействием полученного кумарина с различными вторичными аминами.

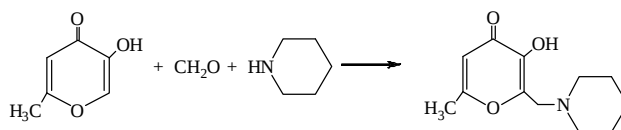


Сравнение традиционных и микроволновых методов продемонстрировали, что микроволновой синтез более удобен и проще, с лучшим выходом и меньшим образованием побочных продуктов по сравнению с обычным методом синтеза.

Последние достижения в области пиперидиновой составляющей в составе оснований Манниха в лечении рака описаны в обзоре ²⁸.

В работе ²⁹ отмечается, что кумарин и модифицированные азотистые гетероциклические ядра проявляют биологическую активность. Объединение их в гибридную молекулу может привести к новым фармакологическим агентам. Был синтезирован ряд гибридных соединений, объединяющих кумарин и пиперидин, пиперазин, пуриновый или тетрагидроизохинолиновый фрагменты, и была проведена оценка их антиаритмической активности. Показано, что реакция Манниха кумаринов (пеурутеницин, пеуценол и 6-цианумбеллиферон) с формальдегидом и различными аминами, включая несколько алкалоидов – анабазин, теofilлин или тетрагидроизохинолины, протекает при нагревании с обратным холодильником в диоксане в присутствии 4-диметиламиногруппы. Двадцать два новых основания Манниха на основе кумарина были синтезированы путем введения функциональной аминотетильной группы в положение 8 из 6 замещенных 7-гидрокси-2Н-хромен-2-онов по реакции Манниха. Результаты показали, что эффект заместителей С-6 и С-8 был очевиден в разработанной авторами системе и существовала взаимосвязь между структурами и антиаритмической активностью 6,7,8-тризамещенных кумаринов. 8-(6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)тетрагидроизохинолинилметил)-замещенные производные пеуценола показали *in vivo* выраженную и избирательную антиаритмическую активность при эпинефриновых аритмиях по сравнению с природным кумариновым пеуценолом. Умеренная токсичность нового соединения стимулировала дальнейшую разработку терапевтически релевантных аналогов на основе этого нового типа гибридов кумарин-тетрагидроизохинолин.

Ряд структурных соединений 3-гидрокси-6-метил-2-[(замещенный пиперидин-1-ил)метил]-4Н-пиран-4-она был синтезирован взаимодействием 5-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-она с подходящими производными пиперидина с использованием условий реакции Манниха ³⁰.

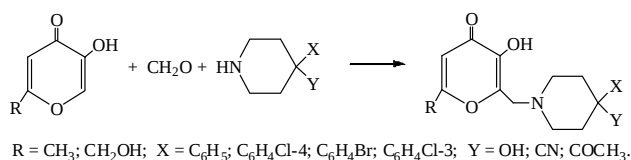


Антибактериальная активность соединений для *E.coli* ATCC 25922, *S.paratyphi* ATCC BAA-1250, *S.flexneri* ATCC 12022, *E.ergoviae* ATCC 33426 и *M.Smegmatis* ATCC 14468 оценивали *in vitro* методом разбавления бульона для определения МИК. Кроме того, их ингибирующее действие на фермент ДНК-гиразу оценивали с использованием метода суперспирализации ДНК-гиразы. Все синтезированные соединения показали значение МИК 8 или 16 мкг/мл, для *M.smegmatis*, тогда как для остальных была достигнута активность от минимальной до умеренной. Анализ суперспирализации показал в лучшем случае очень слабое ингибирование фермента. Авторы отмечают, что синтезированные соединения также будут испытаны для тестирования на виды *Mycobacterium* и ингибирования топоизомеразы II для разработки новых ведущих препаратов для лечения нетуберкулезных микобактериальных инфекций.

В исследовании ³¹ серия оснований Манниха была синтезирована с использованием 4-гидроксиацетофенона в качестве предшественника. Первой стадией синтеза было получение 4-метоксиацетофенона метилированием фенольной гидроксильной группы 4-гидроксиацетофенона. Показано, что и 4-гидроксиацетофенон, и 4-метоксиацетофенон кипятили с обратным холодильником отдельно с пиперидином и формальдегидом, используя абсолютный этанол в качестве растворителя, с получением 4-гидрокси-3,5-(дипиперидин-1-илметил)ацетофенона и 4-метокси-3-(пиперидин-1-илметил)ацетофенона соответственно. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Структуры полученных конечных соединений были определены с использованием нескольких спектроскопических методов, включая ИК, ¹H и ¹³C ЯМР. Обе реакции дали основания Манниха в виде желтовато-коричневой жидкости. Показана высокая антимикробная активность полученных соединений.

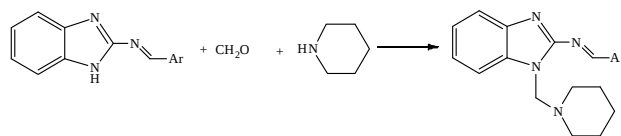
Сообщается, что реакция Манниха издавна используется для приготовления многих фармацевтически важных молекул. В работе ³² синтезированы новые основания Манниха класса β-амино-диарилдиенонов с выраженным антипростатным действием и выраженной активностью против рака. Авторы отмечают, что синтезированные основания Манниха содержат пиперидиновый фрагмент.

Ряд новых 3-гидрокси-6-гидроксиметил/метил-2-замещенных 4Н-пиран-4-онов был синтезирован и получен реакцией коджевой кислоты или алломальтола с производными пиперидина и формалином в качестве потенциальных противосудорожных соединений ³³.



Структура синтезированных соединений была подтверждена с использованием результатов ИК, ¹H ЯМР. Противосудорожную активность оценивали с помощью тестов с максимальным электрошоком (*MES*) и подкожным введением метразола (*scMet*). Нейротоксичность определяли тестом на токсичность ротора. Все эти тесты проводились в соответствии с процедурами программы *Antiepileptic Drug Development (ADD)*. Согласно исследованиям активности и во всех дозах, 3-гидрокси-2-[(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил]-6-метил-4Н-пиран-4-он и 2-[(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-ил)метил]-3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-он проявляют противосудорожную активность против *MES*-индуцированных судорог через 4 ч. Также было установлено, что 2-{[4-(4-бромфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]метил}-3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-он наиболее активное соединение против вызванных *scMet* судорог во всех дозах через 0.5 и 4 ч. При скрининге нейротоксичности роторных двигателей все соединения не показали токсичности при всех дозах.

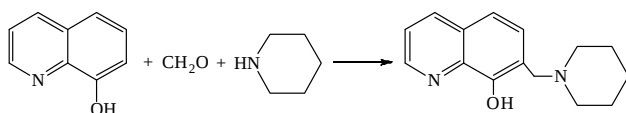
Был получен новый класс оснований Манниха – производных 2-амино-1Н-бензимидазола конденсацией оснований Шиффа или 2-бензиламинобензимидазолов с выбранными вторичными аминами (морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин, N-фенилпиперазин, 1-(2-пиридил)пиперазин, 1-(2-метоксифенил)пиперазин, 1-(2-пиримидинил)пиперазин) и формальдегидом в этаноле ³⁴.



Производные пиридобензимидазола были синтезированы в реакциях основания Шиффа с выбранными соединениями, содержащими активные метиленовая группа: ацетилацетон, бензоилацетон и малонитрил. Структуры синтезированных соединений подтверждены результатами элементарного анализа, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектрами. Продукты представляют интерес для биологических исследований и могут быть субстратами для дальнейшего синтеза. Все соединения были проверены против клеток человеческого лейкоза MV4-11, а затем наиболее активные из них были протестированы в отношении человеческих клеток рака груди T47D и легкого A549, а

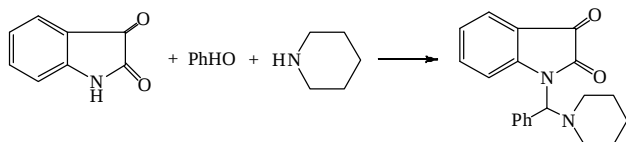
также нормальные фибробласты мыши (BALB/3Т3). Самым активным соединением против раковых клеток был 4-амино-3-циано-2-(4-гидроксифенил)-1,2-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (IC₅₀ 0.23±0.05 мкг/мл против MV4-11 клеток), одновременно проявляя очень низкую цитотоксичность по отношению к фибробластам мыши. Цисплатин был контрольным препаратом.

В работе³⁵ показано, что противораковая активность 8-гидроксихинолинов зависит от образования комплексов с окислительно-восстановительной медью и ионами железа. Авторы использовали УФ-видимую спектрофотометрию и спектроскопию ЭПР для сравнения процессов диссоциации протонов и комплексообразования эталонного соединения 8-гидроксихинолина и трех связанных оснований Манниха для выявления возможных корреляций с биологической активностью.



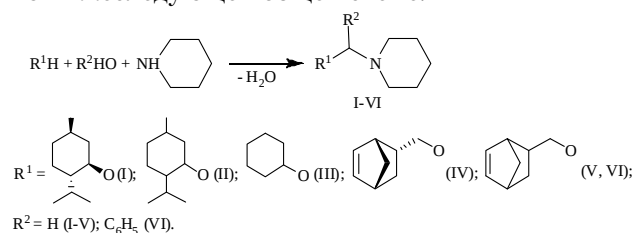
Исследуемые производные содержат фрагмент CH₂-N в положении 7, связанные с морфолином, пиперидином, также хлором и фторбензиламином. Твердофазные структуры полученных комплексов характеризовались рентгеноструктурным анализом монокристаллов. Кроме того, окислительно-восстановительные свойства комплексов меди и железа были изучены с помощью циклической вольтамперометрии и прямой реакции с физиологически релевантными восстановителями (глутатион и аскорбиновая кислота). Исследования цитотоксичности *in vitro* на людях показали, что синтезированные соединения проявляют активность в отношении клеток саркомы матки MES-SA/Dx5 в субнижком микромолярном диапазоне (значения IC₅₀ 0.2–3.3 мкМ).

Взаимодействие изатина с бензальдегидом и втор-амином или подходящим альдимином дало основание N-Манниха и бис-основание. В этой работе были синтезированы новые пиперидинсодержащие основания Манниха и изучена их антибактериальная активность в отношении различных микроорганизмов³⁶.



В наших исследованиях были осуществлены синтезы пиперидинсодержащих оснований Манниха на основе реакции аминотилирования с участием спиртов (*l*-(–)-ментол, *d,l*-(–)-ментол, циклогексанол, (+)-норборнилметанол, нор-

борнилметанол), альдегидов (формальдегид, бензальдегид) и пиперидина. Реакции протекают по нижеследующей общей схеме:



Выходы *l*-(–)-2-изопропил-5-метил-пиперидинометоксициклогексана (I)³⁷, *d,l*-(–)-2-изопропил-5-метил-пиперидинометоксициклогексана (II)³⁸, пиперидинометоксициклогексана (III)³⁹, (+)-5-пиперидинометоксиметилбисцикло[2.2.1]гепт-2-ена (V)⁴⁰, 5-пиперидинометоксиметилбисцикло[2.2.1]гепт-2-ена (V)⁴¹, N-{(бисцикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметокси)(фенил)метил}пиперидина (VI)⁴² составили 41–70 %. Синтезы провели в растворе бензола при 78–80 °С. При участии формальдегида, реакции протекали 4–5 ч при мольном соотношении реагентов: спирта, формальдегида и амина – 1:2:1 соответственно. Реакции с бензальдегидом провели в течение 6–7 ч при мольном соотношении реагентов: спирта, бензальдегида и амина – 1:1:1 соответственно. Соединения (I–VI) представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, бензол, CCl₄, CHCl₃ и др.). Состав и строение полученных соединений подтверждены с помощью данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также масс-спектрометрией.

Изучены антимикробные свойства полученных соединений в отношении грамположительных (*S.aureus*, *B.anthracooides*), грамотрицательных (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*) бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода Кандиды^{43–45}. Для этого были подготовлены 1%-ные спиртовые растворы исследуемых веществ. Анализ проводили методом серийных разведений. В качестве питательной среды использовали мясо-пептонный агар pH 7.2–7.4 для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате была 18–24 ч при 37 °С. Высевы делались через 10, 20, 40, 60 мин. Результаты представлены в табл. 1.

Результаты анализа (табл. 1) показали, что соединения (I–VI) обладают высокой биологической активностью, в частности, антимикробной и антифунгальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов, причем их губительное воздействие на микроорганизмы проявляется гораздо быстрее, чем у широко используемых в медицинской практике эталолов: риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин (табл. 2).

Таблица 1

**Антимикробная активность синтезированных оснований Манниха
в отношении различных микроорганизмов**

Микро- организм	Время экспозиции, мин	<i>t: f</i>																							
		I				II				III				IV				V				VI			
		1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4
<i>S. aureus</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	±	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	+
	20	–	–	±	+	–	–	–	±	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
	40	–	–	–	+	+	+	±	±	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
	60	–	–	–	+	+	+	±	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>E. coli</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+
	20	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>K. pneu- moniae</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+
	20	–	–	–	+	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
	40	–	–	–	–	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	+	+	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>P. aeru- ginosa</i>	10	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	20	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	40	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	60	–	–	–	+	+	±	±	+	–	–	–	–	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>B. anthrax- coide</i>	10	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	20	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	40	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
	60	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>C. albicans</i>	10	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	+	±	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 2

Антимикробная активность контрольного препарата и эталонов

Микро- организм	Время экспози- ции, мин	<i>t: f</i>															
		Этанол (контроль)				Карболовая кислота				Хлорамин				Риванол			
		1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4
<i>S. aureus</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	–
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	–	–	+	–
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	–	–	+	–
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–
<i>K. pneu- moniae</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>P. aeru- ginosa</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>B. anthra- coide</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+

Примечание: (+) – рост, (–) – отсутствие роста, (±) – слабый рост; *t* – 1%-ный раствор исследуемого соединения в этиловом спирте; *f* – физиологический раствор.

Кроме того, методом серийных разведений определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация синтезированных соединений в отношении некоторых выше указанных микроорганизмов. Установлено, что полученные соединения реагиру-

ют на микроорганизмы при очень низких концентрациях.

Таким образом, пиперидинсодержащие основания Манниха не теряют своей актуальности, так как являются фармакофорными и проявляют высокую биологическую активность.

Литература

1. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V.89. – Pp.743-816.
2. Bekircan O., Bektas H. Synthesis of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones // *Molecules*. – 2008. – V.13. – Pp.2126-2135.
3. Kanchana S. N., Burra V., Nath L. K. R. Novel Synthesis and Anti-Microbial Activity Study of Innovative Mannich Bases Containing 2-Phenoxy-1,3,2-Dioxaphospholanes And Indole Systems // *Oriental J. Chem.* – 2014. – V.30, №3. – Pp.92-97.
4. El-Sayed M. T., Kishk E., Afsah E-S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Nitro-Mannich Bases Derived from β -Nitrostyrene // *Open Journal of Chemistry*. – 2015. – №4. – Pp.61-66.
5. Altintas H., Ates O., Irteksoz S. B. Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities // *Turk. J. Chem.* – 2005. – V.29. – Pp.425-435.
6. Yang Y. Building polyfunctional piperidines: a stereoselective strategy of a three-component Mannich reaction inspired by biosynthesis and applications in the synthesis of natural alkaloids (+)-241D; (–)-241D; isosolenopsin A and (–)-epimyrine // *RSC Advances*. – 2020. – №65. – Pp.561-564.
7. Tugrak M., Yamali C., Sakagami H., Gul H. I. Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2016. – V.31, №5. – Pp. 818-823.
8. Varma R. S., Lewis W. Nobles Synthesis of isatin-N-mannich bases // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1966. – V.5, №4. – Pp.462-465.
9. Charanjeet S. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel N-Mannich Bases of Heterocyclic 1,3,4-thiadiazole // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2019. – V.11, №3. – Pp.101-110.
10. Bombardieri C. C., Taurins A. The Mannich condensation of compounds containing acidic imino groups // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1955. – V.33. – Pp.923-928.
11. Perekhoda L., Georgiyants V., Yeromina H., Drapak I. The synthesis and in silico antihypertensive activity prognosis of new Mannich bases containing the 1,2,4-triazole moiety // *Chem. Chem. Technol.* – 2020. – V.14, №2. – Pp.214-220.
12. Naik K., Raghavendra A., Prasad G., Spoorthy Y. N. Novel Mannich bases bearing pyrazolone moiety. Synthesis, characterization and electrochemical studies // *J. Electrochem. Sci. Eng.* – 2013. – V.3, №2. – Pp.57-79.
13. Afsah E. M., Fadda A. A., Hammouda M. 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.
14. Afsah E. M., Elmorsy S. S., Abdelmageed S. M., Zaki Z. E. Synthesis of some new mixed azines, Schiff and Mannich bases of pharmaceutical interest related to isatin // *Zeitschrift fur Naturforschung B*. – 2015. – V.70, №6. – Pp. 89-104.

References

1. Roman G. [Mannich bases in medicinal chemistry and drug design]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, vol.89, pp.743-816.
2. Bekircan O., Bektas H. [Synthesis of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones]. *Molecules*, 2008, vol.13, pp.2126-2135.
3. Kanchana S. N., Burra V., Nath L. K. R. [Novel Synthesis and Anti-Microbial Activity Study of Innovative Mannich Bases Containing 2-Phenoxy-1,3,2-Dioxaphospholanes And Indole Systems]. *Oriental J. Chem.*, 2014, vol.30, no.3, pp.92-97.
4. El-Sayed M. T., Kishk E., Afsah E-S. [Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Nitro-Mannich Bases Derived from β -Nitrostyrene]. *Open Journal of Chemistry*, 2015, no.4, pp.61-66.
5. Altintas H., Ates O., Irteksoz S. B. [Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities]. *Turk. J. Chem.*, 2005, Vol.29, pp.425-435.
6. Yang Y. [Building polyfunctional piperidines: a stereoselective strategy of a three-component Mannich reaction inspired by biosynthesis and applications in the synthesis of natural alkaloids (+)-241D; (–)-241D; isosolenopsin A and (–)-epimyrine]. *RSC Advances*, 2020, no.65, pp.561-564.
7. Tugrak M., Yamali C., Sakagami H., Gul H. I. [Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, vol.31, no.5, pp.818-823.
8. Varma R. S., Lewis W. [Nobles Synthesis of isatin-N-mannich bases]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1966, vol.5, no.4, pp.462-465.
9. Charanjeet S. [Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel N-Mannich Bases of Heterocyclic 1,3,4-thiadiazole]. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2019, vol.11, no.3, pp.101-110.
10. Bombardieri C. C., Taurins A. [The Mannich condensation of compounds containing acidic imino groups]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1955, vol.33, pp.923-928.
11. Perekhoda L., Georgiyants V., Yeromina H., Drapak I. [The synthesis and in silico antihypertensive activity prognosis of new Mannich bases containing the 1,2,4-triazole moiety]. *Chem. Chem. Technol.*, 2020, vol.14, no.2, pp.214-220.
12. Naik K., Raghavendra A., Prasad G., Spoorthy Y. N. [Novel Mannich bases bearing pyrazolone moiety. Synthesis, characterization and electrochemical studies]. *J. Electrochem. Sci. Eng.*, 2013, vol.3, no.2, pp.57-79.
13. Afsah E. M., Fadda A. A., Hammouda M. 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.
14. Afsah E. M., Elmorsy S. S., Abdelmageed S. M., Zaki Z. E. [Synthesis of some new mixed azines, Schiff and Mannich bases of pharmaceutical interest related to isatin]. *Zeitschrift fur Naturforschung B*, 2015, vol.70, no.6, pp.89-104.

15. Erol D. D., Rosen A., Erdogan H., Yulug N. Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from 6-acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3H)-Benzoxazolones and Their Biological Activities // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*– 1989.– V.39, №8.– Pp.851-858.
16. Roman G. *n*-Propyl gallate as substrate in the mannich reaction // *Proc. Rom. Acad. Series B.*– 2016.– V.18, №3.– Pp.175-180.
17. Oloyede G. K., Onisade A. Q. Synthesis of Piperidine and *p*-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties // *Journal of American Science.*– 2020.– V.16, №5.– Pp.59-70.
18. Nyantakyi S. A., Li M., Gopal P., Zimmerman M. Indolyl Azaspiroketal Mannich Bases Are Potent Antimycobacterial Agents with Selective Membrane Permeabilizing Effects and *in Vivo* Activity // *J. Med. Chem.*– 2018.– V.61, №13.– Pp.5733-5750.
19. Khan A. T., Lal M., Khan Md. M., Khan A. T. Synthesis of highly functionalized piperidines by one-pot multicomponent reaction using tetrabutylammonium tribromide (TBATB) // *Tetrahedron Letters.*– 2010.– V.51.– Pp.4419-4424.
20. Emelda A. R., Jayachandramani N., Ravichandran S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Study of a New Mannich Base, N-(1-Piperidinobenzyl)benzamide and its Transition Metal (II) Complexes // *Asian Journal of Chemistry.*– 2008.– V.20, №4.– Pp. 2485-2490.
21. Kucukoglu K., Gul H. I., Cetin-Atalay R., Baratlı Y., Charles A-L. Synthesis of new N,N-bis[1-aryl-3-(piperidine-1-yl)propylidene]hydrazine dihydrochlorides and evaluation of their cytotoxicity against human hepatoma and breast cancer cells // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*– 2014.– V.29, №3.– Pp.420-426.
22. Jiang H., Argyropoulos D. S. Coupling P-31 NMR with the Mannich reaction for the quantitative analysis of lignin // *Can. J. Chem.*– 1998.– V.76.– Pp.612-622.
23. Muralikrishna S., Padmalatha Y., Ravindranath L. K., Raveendra Reddy P. Synthesis, characterization and biological evaluation of certain novel Mannich bases containing indole moiety linked with thione possessing azetidine-4-one, thiazolidine-2-one and tetrazoles // *Acta Chim. Pharm. Indica.*– 2014.– V.4, №4.– Pp.197-206.
24. Pat. №4925841 USA. Mannich bases of spirosuccinimides / Borenstein M., Doukas P. // *Опубл.* 15.05.1990.
25. Ghashang M., Shafiee M. R. M., Delzendeh S., Fazlinia A. Preparation of α -benzylamino coumarin derivatives using oxalic acid in aqueous media // *Bulgarian Chemical Communications.*– 2016.– V.48, №4.– Pp.694-697.
26. Afsah E. M., Keshk E. M., Abdel-Rahman A-R. H., Jomah N. F. Mannich Bases as Synthetic Intermediates: Convenient Synthesis of Functionalized 1,2,4-Triazepines, 1,4-Diazepines and 1,5-Diazocines // *Z. Naturforsch.*– 2011.– V.66b.– Pp.577-584.
27. Bhardwaj Y. R., Chauhan M., Pareek A., Kishore D. Comparative Study of the Synthesis of 7 Hydroxy-4-Methyl Coumarin Mannich Bases by Conventional and Microwave Method // *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry.*– 2013.– V.3, №3.– Pp.250-256.
15. Erol D. D., Rosen A., Erdogan H., Yulug N. [Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from 6-acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3H)-Benzoxazolones and Their Biological Activities]. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 1989, vol.39, no.8, pp.851-858.
16. Roman G. [*n*-Propyl gallate as substrate in the Mannich reaction]. *Proc. Rom. Acad. Series B*, 2016, vol.18, no.3, pp.175-180.
17. Oloyede G. K., Onisade A. Q. [Synthesis of Piperidine and *p*-Chloroaniline Mannich bases and Investigation of their Antioxidant and Antimicrobial properties]. *Journal of American Science.*, 2020, Vol.16, no.5, pp.59-70.
18. Nyantakyi S. A., Li M., Gopal P., Zimmerman M. [Indolyl Azaspiroketal Mannich Bases Are Potent Antimycobacterial Agents with Selective Membrane Permeabilizing Effects and *in Vivo* Activity]. *J. Med. Chem.*, 2018, vol.61, no.13, pp.5733-5750.
19. Khan A. T., Lal M., Khan Md. M., Khan A. T. [Synthesis of highly functionalized piperidines by one-pot multicomponent reaction using tetrabutylammonium tribromide (TBATB)]. *Tetrahedron Letters*, 2010, vol.51, pp.4419-4424.
20. Emelda A. R., Jayachandramani N., Ravichandran S. [Synthesis, Characterization and Antimicrobial Study of a New Mannich Base, N-(1-Piperidinobenzyl)-benzamide and its Transition Metal (II) Complexes]. *Asian Journal of Chemistry*, 2008, vol.20, no.4, pp.2485-2490.
21. Kucukoglu K., Gul H. I., Cetin-Atalay R., Baratlı Y., Charles A-L. [Synthesis of new N,N-bis[1-aryl-3-(piperidine-1-yl)propylidene]hydrazine dihydrochlorides and evaluation of their cytotoxicity against human hepatoma and breast cancer cells]. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2014, vol.29, no.3, pp.420-426.
22. Jiang H., Argyropoulos D. S. [Coupling P-31 NMR with the Mannich reaction for the quantitative analysis of lignin] *Can. J. Chem.*, 1998, Vol.76, pp.612-622.
23. Muralikrishna S., Padmalatha Y., Ravindranath L. K., Raveendra Reddy P. [Synthesis, characterization and biological evaluation of certain novel Mannich bases containing indole moiety linked with thione possessing azetidine-4-one, thiazolidine-2-one and tetrazoles]. *Acta Chim. Pharm. Indica*, 2014, vol.4, no.4, pp.197-206.
24. Borenstein M., Doukas P. [Mannich bases of spirosuccinimides]. Patent USA no.4925841, 1990.
25. Ghashang M., Shafiee M. R. M., Delzendeh S., Fazlinia A. [Preparation of α -benzylamino coumarin derivatives using oxalic acid in aqueous media]. *Bulgarian Chemical Communications*, 2016, vol.48, no.4, pp.694-697.
26. Afsah E. M., Keshk E. M., Abdel-Rahman A-R. H., Jomah N. F. [Mannich Bases as Synthetic Intermediates: Convenient Synthesis of Functionalized 1,2,4-Triazepines, 1,4-Diazepines and 1,5-Diazocines]. *Z. Naturforsch.*, 2011, vol.66b, pp.577-584.
27. Bhardwaj Y. R., Chauhan M., Pareek A., Kishore D. [Comparative Study of the Synthesis of 7 Hydroxy-4-Methyl Coumarin Mannich Bases by Conventional and Microwave Method]. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry*, 2013, vol.3, no.3, pp.250-256.

28. Goel P., Alam O., Naim M. J., Nawaz F. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer – A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*.– 2018.– №4.– Pp.1-25.
29. Lipeeva A. V., Brysgalov A. O., Tolstikova T. G., Shults E. E. Synthesis, Transformations and Characterization of 8 Aminomethyl Substituted Umbelliferones as Probable Anti-Arrhythmic Agents // *Current Bioactive Compounds*.– 2019.– V.15, №1.– Pp.71-82.
30. Us D., Berk B., Gurdal E., Aytekin N., Kocagoz T. Mannich base derivatives of 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one with antimicrobial activity // *Turk. J. Chem.*– 2010.– V.34.– Pp.447-456.
31. Asmariati W. N., Hasan W., Ahmad F. Synthesis of Mannich bases of 4-hydroxyacetophenone // *Proceedings in Chemistry*.– 2017.– V.2, №1.– Pp.57-62.
32. Elshan R. D., Rettig M. B., Jung M. E. Synthesis of β -Amino Diaryldienones Using the Mannich Reaction // *Org. Lett.*– 2019.– V.21.– Pp.4039-4043.
33. Aytemir M. D., Calis U. Anticonvulsant and Neurotoxicity Evaluation of Some Novel Kojic Acids and Allomaltol Derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*– 2010.– V.343.– Pp.173-181.
34. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W. P., Wietrzyk J., Sadowska J. Synthesis and *In Vitro* Antiproliferative Activity of Novel 2-Arylideneaminobenzimidazole Derivatives // *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*.– 2015.– V.72, №5.– Pp.951-963.
35. Pape V. F. S., May N. V., Gal G. T. Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases // *Dalton Trans.*– 2018.– V.47.– Pp.17032-17038.
36. Afsah E. M., Fadda A. A., Hanash A. H. Synthesis of a New Series of N-Mannich Bases and Polyhydroxy Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin and Its Schiff Bases // *J. Heterocyclic Chem.*– 2018.– V.55, №3.– Pp.736-742.
37. Мамедбейли Э. Г., Исмайлова С. В., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Назаров И. Г. Синтез аминотоксипроизводных *l*-(–)-ментола // *Химические проблемы*.– 2017.– №3.– С.271-275.
38. Исмайлова С. В. Синтез и сравнительное изучение биологической активности аминотоксипроизводных *dl*- и *l*-ментола // *Нефтепереработка и нефтехимия*.– 2019.– №11.– С.24-30.
39. Исмайлова С. В., Гаджиева Г. Э., Эфендиева К. М. Синтез и исследование биологической активности циклогексансодержащих оснований Манниха // *Матерл. Межд. науч. конф. «Перспективы инновационного развития химической технологии и инженерии»*.– Сумгаит, 2019.– С.62-63.
40. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Исмайлова С. В. Синтез оптически активных норборненсодержащих оснований Манниха // *Матер. Межд. науч. конф. «Актуальные проблемы современных естественных и экономических наук»*.– Гянджа, 2019.– С.236-238.
41. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Основания Манниха на основе бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметанола, вторичных аминов и формальдегида // *ЖОХ*.– 2018.– Т. 88, №10.– С.1718-1722.
42. Hajiyeva, G. E. Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde
28. Goel P., Alam O., Naim M. J., Nawaz F. [Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer – A review]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, no.4, pp.1-25.
29. Lipeeva A. V., Brysgalov A. O., Tolstikova T. G., Shults E. E. [Synthesis, Transformations and Characterization of 8 Aminomethyl Substituted Umbelliferones as Probable Anti-Arrhythmic Agents]. *Current Bioactive Compounds*, 2019, vol.15, no.1, pp.71-82.
30. Us D., Berk B., Gurdal E., Aytekin N., Kocagoz T. [Mannich base derivatives of 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one with antimicrobial activity]. *Turk. J. Chem.*, 2010, vol.34, pp.447-456.
31. Asmariati W.N., Hasan W., Ahmad F. [Synthesis of Mannich bases of 4-hydroxyacetophenone]. *Proceedings in Chemistry*, 2017, vol.2, no.1, pp.57-62.
32. Elshan R. D., Rettig M. B., Jung M. E. [Synthesis of β -Amino Diaryldienones Using the Mannich Reaction]. *Org. Lett.*, 2019, vol.21, pp.4039-4043.
33. Aytemir M. D., Calis U. [Anticonvulsant and Neurotoxicity Evaluation of Some Novel Kojic Acids and Allomaltol Derivatives]. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2010, vol.343, pp.173-181.
34. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W. P., Wietrzyk J., Sadowska J. [Synthesis And In Vitro Antiproliferative Activity Of Novel 2-Arylideneaminobenzimidazole Derivatives]. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2015, vol.72, no.5, pp.951-963.
35. Pape V. F. S., May N. V., Gal G. T. [Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases]. *Dalton Trans.*, 2018, vol.47, pp.17032-17038.
36. Afsah E. M., Fadda A. A., Hanash A. H. [Synthesis of a New Series of N-Mannich Bases and Polyhydroxy Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin and Its Schiff Bases]. *J. Heterocyclic Chem.*, 2018, vol.55, no.3, pp.736-742.
37. Mammadbayli E. H., Ismayilova S. V., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Nazarov I. G. *Sintez aminometoksiproizvodnykh l(-)-mentola* [Synthesis of aminomethoxy derivatives of *l*-(–)-menthol]. *Kimiya Problemleri* [Chemical problems], 2017, no.3. pp.271-275.
38. Ismayilova S.V. *Sintez i sravnitel'noye izucheniye biologicheskoy aktivnosti aminometoksiproizvodnykh dl-i l-mentola* [Synthesis and comparative study of biological activity of aminomethoxy derivatives of *dl*- and *l*-menthol]. *Neftepererabotka i neftekimiya* [Oil refining and petrochemistry], 2019, no.11, pp.24-30.
39. Ismayilova S. V., Hajieva G. E., Efendiyeva K. M. *Sintez i issledovaniye biologicheskoy aktivnosti tsiklogeksansoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of biological activity of cyclohexane-containing Mannich bases]. *Proc. Int. scientific. conf. «Prospects for the innovative development of chemical technology and engineering»*, Sumgait, 2019, pp.62-63.
40. Mammadbayli E. H., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Ismayilova S. V. *Sintez opticheski aktivnykh norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis of optically active norbornene-containing Mannich bases]. *Proc. Int. sci. conf. «Actual problems of modern natural and economic sciences»*, Gandja, 2019, pp.236-238.
41. Mammadbayli E. H., Hajiyeva G. E., Ibrahimli S. I., Jafarova N. A. [Mannich Bases from Bicyclo[2.2.1] Hept-5-En-2-Yl-methanol, Secondary Amines And

- and their antimicrobial activity // *Azerbaijan Chemical Journal*. – 2019. – №3. – Pp. 68-74.
43. Мамедбейли Э. Г., Исмайылова С. В., Кочетков К. А., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И. Синтез и исследование антимикробных свойств хиральных аминотоксипроизводных *l*-(–)-ментола на основе вторичных аминов // *ЖОрХ*. – 2019. – Т.55, №11. – С.1695-1702.
 44. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Синтез и исследование антимикробной активности норборненсодержащих оснований Манниха // *Прикладная химия*. – 2019. – Т.92, №8. – С.1070-1078.
 45. Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Гурбанов А. И., Мурадова С. А., Магеррамова Л. М. Синтез и исследование антимикробной активности аминотоксипроизводных бицикло[2.2.1]-гепт-2-ена // *Нефтепереработка и нефтехимия*. – 2019. – №4. – С.15-19.
 42. Hajiyeva G. E. [Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde and their antimicrobial activity]. *Azerbaijan Chemical Journal*, 2019, no.3, pp.68-74.
 43. Mammadbayli E. H., Ismayilova S. V., Kochetkov K. A., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I. *Sintez opticheski aktivnykh norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of the antimicrobial properties of chiral aminomethoxy derivatives of *l*-(–)-menthol based on secondary amines]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Journal of Organic Chemistry], 2019, vol.55, no.11, pp.1695-1702.
 44. Mammadbayli E. H., Hajieva G. E., Ibrahimli S. I., Jafarova N.A. *Sintez i issledovaniye antimikrobnoy aktivnosti norbornensoderzhashchikh osnovaniy Mannikha* [Synthesis and study of the antimicrobial activity of norbornene-containing Mannich bases]. *Applied chemistry* [Prikladnaya khimiya], 2019, vol.92, no.8, pp.1070-1078.
 45. Mammadbayli E.H., Hajiyeva G. E., Ibrahimli S.I., Gurbanov A.I., Muradova S.A., Maharramova L.M. *Sintez i issledovaniye antimikrobnoy aktivnosti aminometoksiproizvodnykh bitsiklo[2.2.1]-gept-2-yena* [Synthesis and study of the antimicrobial activity of aminomethoxy derivatives of bicyclo [2.2.1]-hept-2-ene] *Neftepererabotka i neftekhimiya* [Oil refining and petrochemistry], 2019, no.4, pp.15-19.