

Г. Э. Гаджиева (к.х.н., в.н.с.)

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОРБОРНЕНСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА

Институт Нефтехимических Процессов им. акад. Ю.Г. Мамедалиева,
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»
AZ 1025, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

G. E. Hajiyeva

FUNGICIDE ACTIVITY OF NORBORNENE CONTAINED MANNICH BASES

Institute of Petrochemical Processes
30, Prospekt Khodzhaly Str., AZ 1025, Baku, Azerbaijan Republic; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

Представлен обзор результатов научных исследований в области фунгицидной активности оснований Манниха, полученных на основе трехкомпонентной реакции аминометилирования. Показано, что аминометоксипроизводные (основания Манниха) обладают высокой фунгицидной активностью в отношении различных грибковых патогенов. Также представлены результаты собственных исследований автора. Показано, что норборненсодержащие основания Манниха, синтезированные на основе норборненилметанола, формальдегида и вторичных алифатических аминов, обладают достаточно высокой фунгицидной активностью в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и оказывают на них более быстрое губительное воздействие по сравнению с широко известными в медицинской практике контрольными препаратами.

Ключевые слова: вторичные алифатические амины; норборненилметанол; основания Манниха; противогрибковые препараты; реакция аминометилирования; фунгициды; фунгицидность.

Основания Манниха являются продуктами реакции аминометилирования и обладают высокой биологической активностью. Отмечается, что отдельные основания Манниха проявляют различную фармакологическую активность, такую как противораковая, противомикробная, противогрибковая, противосудорожная, противомаларийная, обезболивающая и противовоспалительная¹. Используя фармакологическую концепцию, первые основания Манниха были синтезированы с использованием альдегидов, кетонов и вторичных аминов алифатической, ароматической, циклической и гетероциклической структуры с использованием со-

A review of the results of scientific research in the field of studying the fungicidal activity of Mannich bases obtained on the basis of a three-component aminomethylation reaction is presented. It has been shown that aminomethoxy derivatives (Mannich bases) have a high fungicidal activity of various fungal pathogens. The results of the author's own research are also presented. It has been shown that norbornene-containing Mannich bases synthesized on the basis of norbornenylmethanol, formaldehyde and secondary aliphatic amines have a sufficiently high antifungal activity against yeast-like fungi of the genus *Candida*, and also have a more rapid destructive effect on them compared to control drugs widely known in medical practice.

Key words: antifungality; antifungals; aminomethylation reaction; fungicides; Mannich bases; norbornenylmethanol; secondary aliphatic amines.

ответствующей реакции Манниха. В данной работе представлены результаты исследований по выявлению фунгицидной активности оснований Манниха, в том числе результаты собственных работ автора по изучению фунгицидных свойств норборненсодержащих оснований Манниха.

Так, в работе² отмечается, что такие гидроксинафтохиноны, как лавсон (2-гидрокси-1,4-нафтохинон), оказались эффективными противогрибковыми средствами. Эти соединения тестировали на противогрибковую активность в отношении стандартных и клинических штаммов дрожжей методом микроразведений в бульоне. Среди синтетических производных лавсона серия оснований Манниха - 2-гидрокси-3-((2-гидрокси-

Дата поступления 01.06.22

фенил)(пирролидин-1-ил)метил)нафталин-1,4-дион, 2-гидрокси-3-(((4-нитрофенил)амино)(фенил)метил)нафталин-1,4-дион и 2-гидрокси-3-(((2-гидроксифенил)((4-нитрофенил)амино)метил)нафталин-1,4-дион показали высокую активность в отношении *Candida albicans* ATCC 10231, с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) и минимальными фунгицидными концентрациями (МФЦ) в диапазоне от 20 до 330 и от 80 до 330 мкг/мл, соответственно. Эти данные позволяют предположить, что 2-гидрокси-3-(((2-гидроксифенил)(пирролидин-1-ил)метил)нафталин-1,4-дион, 2-гидрокси-3-(((4-нитрофенил)амино)(фенил)метил)нафталин-1,4-дион и 2-гидрокси-3-(((2-гидроксифенил)((4-нитрофенил)амино)метил)нафталин-1,4-дион имеют потенциал в качестве ведущих соединений против грибковых инфекций человека. Реакции получения оснований Манниха на основе лавсона представлены на схеме 1.

В работе³ сообщается, что 3-(2-пиридил)-3-иминоизатин, 1-пиперидинометил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин и 1-ацетил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин влияют на прорастание спор *Alternaria alternata*, *A. carthemi*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporum* f.sp.cieri и *F. udum* и на развитие мучнистой росы (*Erysiphe pisi*) на горохе в тепличных условиях, а также на рост *E. pisi* на срезанных листьях гороха. Прорастание спор ингибиро-

валось в последовательности: 1-ацетил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин > 1-пиперидинометил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин > 3-(2-пиридил)-3-иминоизатин соответственно. Влияние на развитие мучнистой росы и прорастание *E. pisi* также меняется в последовательности: 1-пиперидинометил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин > 1-ацетил-3-(2-пиридил)-3-иминоизатин > 3-(2-пиридил)-3-иминоизатин.

Синтезирован ряд новых оснований Манниха на основе 3-(4,6-дизамещенных-2-тиометилпиримидил)-4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов (схема 2)⁴. Некоторые из синтезированных оснований Манниха были испытаны на наличие противогрибковой и антибактериальной активности, причем большинство из этих соединений проявляли значительную активность. Данные о фунгицидной активности синтезированных соединений представлены в табл. 1

Таблица 1

Изучение фунгицидных свойств синтезированных оснований Манниха, содержащих триазольный фрагмент

Соединения	Диаметр зоны ингибирования, мм			
	<i>A.niger</i>		<i>C.albicans</i>	
	50 мкг	100 мкг	50 мкг	100 мкг
19a	6 (0.03)	9 (0.01)	5 (0.05)	8 (0.06)
19b	4 (0.04)	8 (0.03)	6 (0.02)	9 (0.04)
20a	5 (0.01)	12 (0.06)	5 (0.02)	11 (0.05)
20b	4 (0.02)	12 (0.04)	6 (0.05)	12 (0.03)
Клотримазол	9 (0.04)	14 (0.03)	8 (0.01)	13 (0.01)

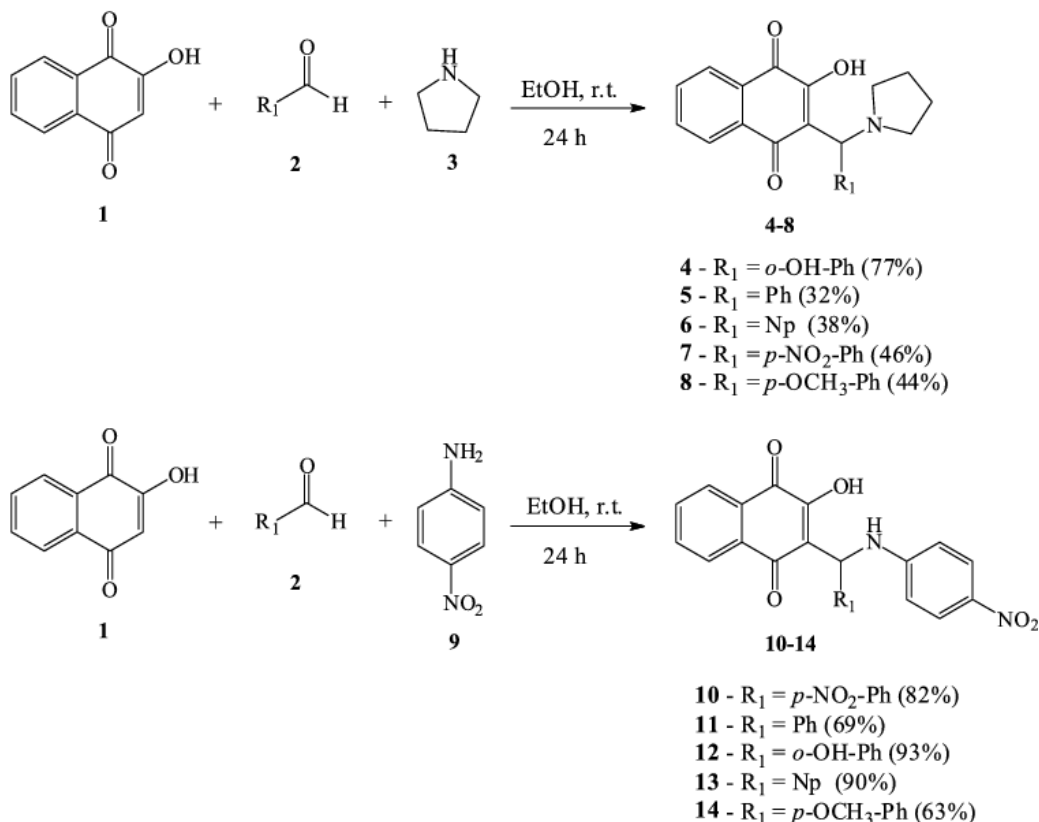


Схема 1. Синтез новых оснований Манниха на основе лавсона

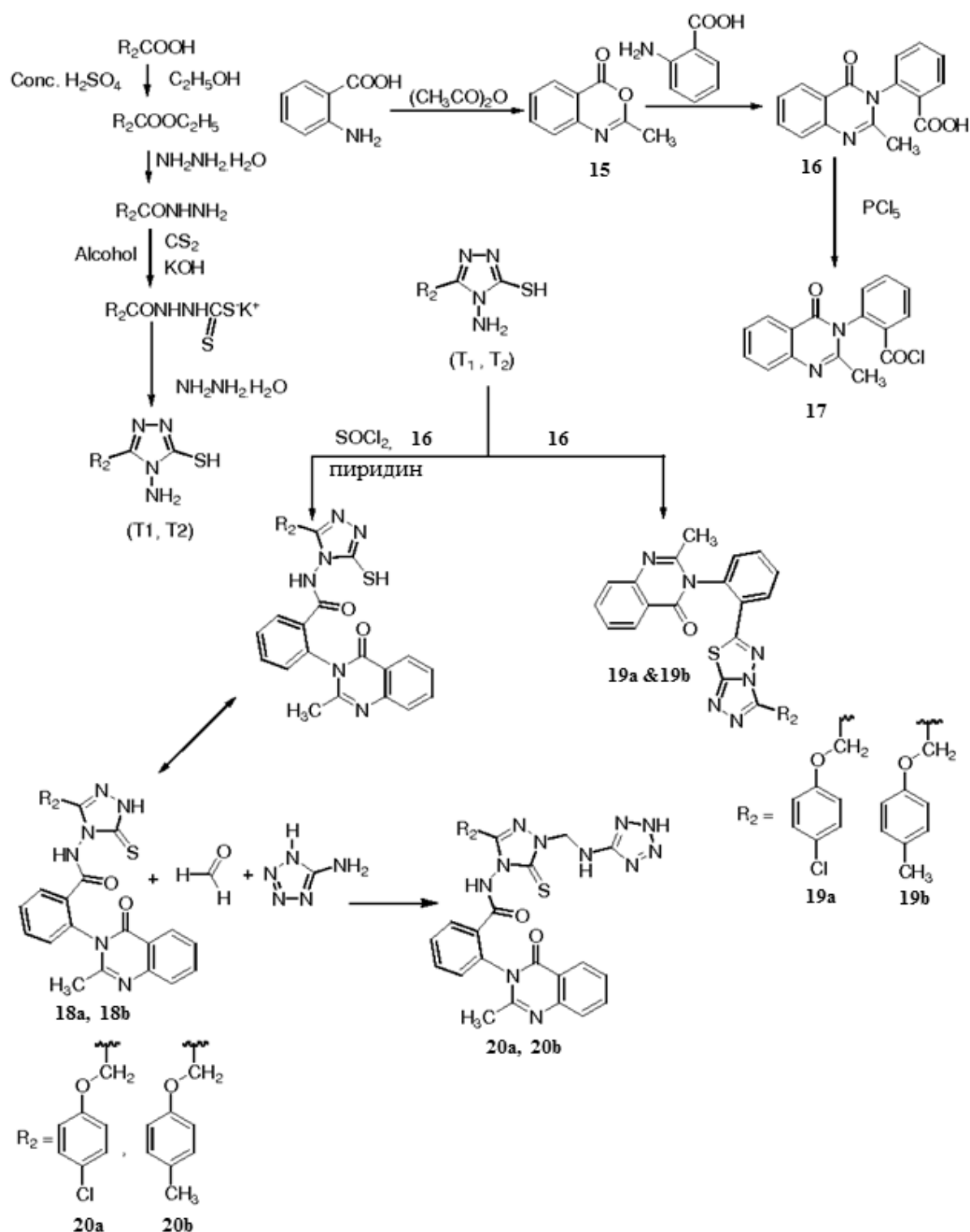


Схема 2. Синтез оснований Манниха, содержащих триазольный фрагмент

Замещенные ароматические амины были использованы в синтезе оснований Манниха – 1-фениламинометил-нафталин-2-ола (**21**) и (2-{[2-гидроксиэтил]амино}метил)фенил)фенилпероксиангидрида (**22**)⁵. В их ИК-спектрах были отмечены пики, обусловленные функциональными группами –OH, –CO и –NH. Высокие температуры плавления при 134 °C (**21**) и 122 °C (**22**) и зна-

чения *R_f* подтвердили чистоту соединений. Оба соединения практически нерастворимы в воде, но растворимы в органических растворителях. Они показали умеренную противомикробную активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonellae typhi*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum* и *Rhizopus stolonifer*, но значительный

ингибирующий эффект наблюдался в отношении *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* по сравнению со стандартами, гентамицином и тиоконазолом для бактерий и грибов соответственно. Таким образом, эти основания Манниха могут служить исходными реагентами в синтезе противомикробных агентов (схема 3).

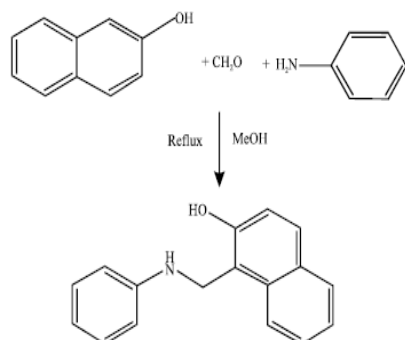
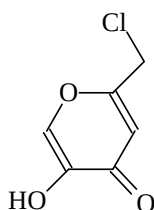


Схема 3. Синтез фенолсодержащего основания Манниха

В работе ⁶ описан синтез нового ряда производных 6-хлорметил-3-гидрокси-2-замещенного 4Н-пиран-4-она (хлорокислоты), их антибактериальные, противогрибковые и противовирусные свойства были протестированы *in vitro*.



хлорокислоты

С точки зрения активности (МИК: 8 мкг/мл) полученные соединения были более активны в отношении *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*. Эти соединения проявляли высокую активность в отношении *Candida albicans* и *C. parapsilosis* со значением МИК 8 мкг/мл. Установлено, что соединение, содержащее 3-хлорфенильный фрагмент, является наиболее активным соединением в отношении РНК-вируса Р1-3.

В попытке разработать сильное противомикробное средство был синтезирован ряд оснований Манниха на основе 2,5-дизамещенных индолов (схема 4) с целью исследования их противомикробной активности ⁷. Все соединения показали значительную активность в отношении грамположительных бактерий: *S. aureus*, *B. subtilis*, грамотрицательных бактерий: *E. coli*, *P. aeruginosa* и штаммов грибов: *C. albicans*, *A. niger* методом пробирочного разведения. Соединения N-((2-(4-бромфенил)-5-нитро-1Н-индол-3-ил)метил)-N-фенилбензоламин и N-бензил-N-((2-(4-бромфенил)-

5-нитро-1Н-индол-3-ил)метил)(фенил)метанамины оказались лучшими противомикробными агентами.

Таблица 2

Изучение фунгицидной активности синтезированных оснований Манниха (28a-h)

Соединения	Диаметр зоны ингибирования, мм	
	<i>A. niger</i> NCCS 1196	<i>C. albicans</i> NCCS 3471
28a	11	13
28b	14	12
28c	10	16
28d	17	19
28e	9	11
28f	12	14
28g	8	10
28h	14	16
Кетоконазол	22	25

Реакция аминотилирования проходит через стадии а, b, с при следующих условиях:

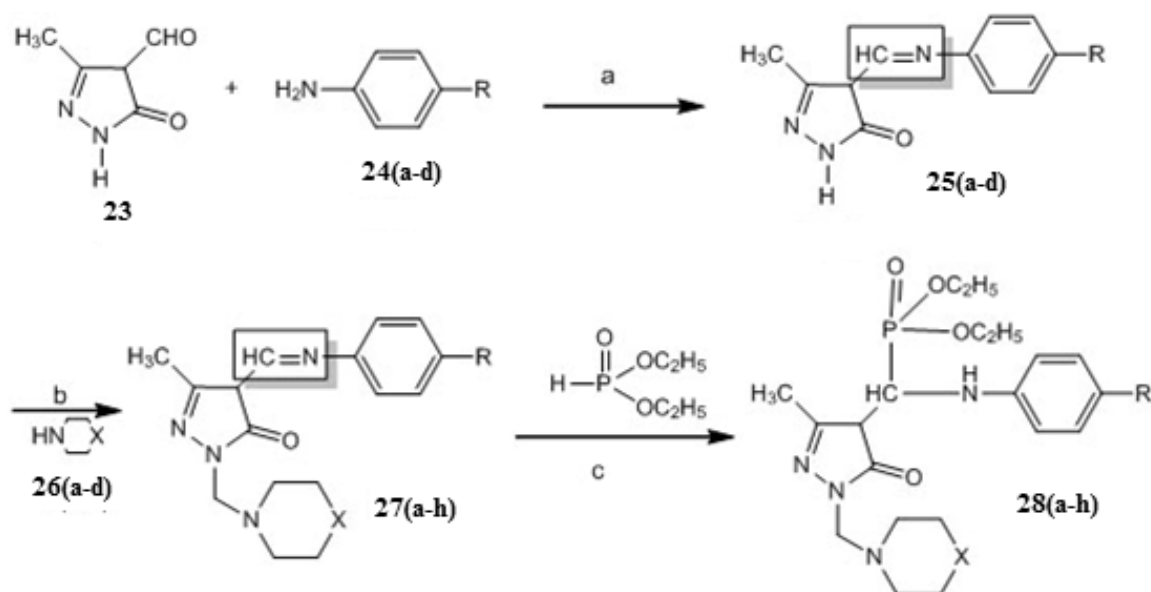
а – в среде уксусной кислоты при нагревании на водяной бане в течение 5–6 ч; после этого смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч.

б – в среде диметилформамида в присутствии льда и перемешивании в течение 2 ч.

с – в среде толуола при перемешивании в течение 0.5 ч при комнатной температуре.

Сообщается ⁸, что производные 1,3,4-оксадиазола обладают широким спектром таких биологических активностей, как противогрибковая, антибактериальная, противовирусная и противотуберкулезная.

В последние годы большое внимание привлекали основания Манниха, содержащие 1,3,4-оксадиазольное кольцо, и сообщалось, что многие подобные соединения, содержащие гетероциклический каркас, обладают особой биологической активностью ⁹. Тем не менее, в этой работе указывалось, что не было сообщений о молекулярном каркасе, состоящем из основания Манниха на основе 1,3,4-оксадиазола, несущего пиримидиновый фрагмент. Благодаря этим наблюдениям из 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона на основе исходного 1,3,4-оксадиазола, формальдегида и замещенного аминопиримидина был по реакции Манниха синтезирован ряд производных, содержащих пиримидиновый фрагмент. Производные 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиона получали из ароматических кислот в качестве исходного сырья путем последующих стадий этерификации, гидразинолиза и циклизации. Исследована их биологическая активность в отношении четырех растительных патогенов, содержащих *Gibberlla nicotiancola*, *Gibberlla saubinetii*, *Fusarium oxysporium f. sp. niveum*, *Pythium solani*. Предварительные результаты показали, что большинство соединений проявляют относительно лучшую фунгицидную активность по сравнению с триазолоном.



R=F, X=O (27a, 28a); R=Cl, X=O (27b, 28b); R=Br, X=O (27c, 28c);
R=CF₃, X=O (27d, 28d); R=F, X=N-CH₃ (27e, 28e); R=Cl, X=N-CH₃ (27f, 28f);
R=Br, X=N-CH₃ (27g, 28g); R=CF₃, X=N-CH₃ (27h, 28h).

Схема 4. Синтез новых оснований Манниха, содержащих 2,5-дизамещенный индольный фрагмент

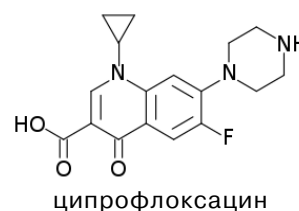
Таблица 3

Фунгицидная активность синтезированных оснований Манниха 29-34

Соединение	Диаметр зоны ингибирования, мм								
	<i>Candida albicans</i>			<i>Fusarium solani</i>			<i>A. niger</i>		
	Концентрация, мкг/мл			Концентрация, мкг/мл			Концентрация, мкг/мл		
	20	40	60	20	40	60	20	40	60
Ципрофлоксацин	-	8.00	8.20	-	-	-	-	-	-
29	-	11.54	11.32	-	-	8.42	-	-	8.14
30	-	13.26	14.34	-	-	8.22	-	-	8.02
31	-	13.44	15.74	-	-	8.64	-	-	8.66
32	-	8.12	13.64	-	-	8.66	-	-	8.22
33	-	12.02	14.12	-	-	8.28	-	-	8.44
34	-	14.44	16.64	-	-	8.26	-	-	8.62
Миконазол нитрат	23.22	28.04	32.08	24.04	26.48	30.16	20.34	26.42	28.24

В работе ¹⁰ описан синтез шести аналогов оснований Манниха **29-34** на основе ципрофлоксацина, которые были получены с помощью реакции с участием исходного ципрофлоксацина, формальдегида и азотсодержащих компонентов - пиперазина, морфолина, изатина, индола, имидазола и ацетофенона соответственно – для исследования их фунгицидной активности. Антимикробная активность была протестирована методом дисковой диффузии. Антимикробную активность аналогов **29-34** по сравнению с исходным препаратом оценивали в отношении трех грамположительных, восьми грамотрицательных штаммов бактерий и трех различных штаммов грибов. Синтезированные соединения показали различные антимикробные профили, среди которых производные **29, 30** и **33** обладали повышенной активностью. Кроме того, было обнаружено, что большинство

производных демонстрировали противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*.



Результаты исследований фунгицидной активности синтезированных оснований Манниха показаны в табл. 3

В работе ¹¹ синтезирован ряд 3-замещенных-4-(5-нитро-2-фурфуриден)амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов и их оснований Манниха. Вышеупомянутые соединения также подвергали скринингу на их противогрибковую активность в отношении *C.albicans*, показавшему их высокую антифунгальную активность.

Сообщается¹², что антимикробные агенты широко используются для лечения инфекционных заболеваний, но у большинства микроорганизмов постепенно выработалась резистентность к этим медикаментам. Чтобы преодолеть эту проблему и уменьшить побочные эффекты, можно использовать множество подходов, и реакция Манниха является одним из них. В этой работе цинхофен, нерастворимое в воде соединение, обладающее антимикробной активностью, содержащий карбоксильную группу, был преобразован в амид ($-\text{CONH}_2$) и использован для синтеза оснований Манниха. Сначала цинхофен был синтезирован синтезом Добнеара, затем он был преобразован в хлорид цинхофена с использованием оксалилхлорида. Хлорид цинхофена превращали в амид с использованием аммиака. Основания Манниха **35-39** на базе цинхофена были синтезированы реакцией амида цинхофена с формальдегидом и вторичным амином. Антибактериальный скрининг синтезированных соединений проводили в отношении *E. coli*, *P. aureoginosa*, *S. aureus* и антифунгальную активность в отношении *C. albicans* и *A. niger* по чашечному методу. Результаты исследований представлены в табл. 4.

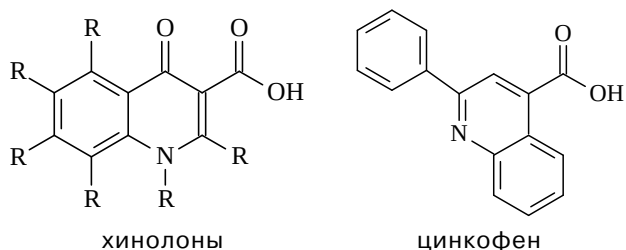


Таблица 4
Результаты испытаний антифунгальной активности синтезированных соединений

Соединение	Концентрация, мкг/мл; аминный компонент	Диаметр зоны ингибирования, мм	
		<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
35	250; морфолин	19.5	19.0
36	250; пиперидин	20.2	21.4
37	250; дигексиламин	18.4	15.4
38	250; диметиламин	—	—
39	250; диэтиламин	—	—
Контроль	100	15.7	16.3

Конденсацией сукцинимиды, 4-хлорбензальдегида и мочевины синтезировано новое основание Манниха 1-((4-хлорфенил)(2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил)мочевина¹³. Его противомикробная активность протестирована в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и грибов *Aspergillus niger* и *Candida albicans* с использованием метода диффузии в лунки агар. Сообщается о высокой антифунгальной активности полученного соединения.

В работе¹⁴ два новых основания Шиффа и Манниха, а именно 1-морфолинометил-3-(1'-N-дитиооксамид)иминоизатин (**40**) и 1-дифениламинометил-3-1'-N-дитиооксамид)иминоизатин (**41**) получали реакцией конденсации нового основания Шиффа 3-(1'-N-дитиооксамид)иминоизатина с морфолином или дифениламиноом соответственно в присутствии формальдегида. Были получены комплексы металлов с этими двумя лигандами. Все комплексы имели октаэдрическую геометрию, за исключением комплексов палладия, которые были квадратно-плоскими. Биологическую активность полученных соединений тестировали в отношении трех видов грибов. Результаты испытаний показаны в табл. 5.

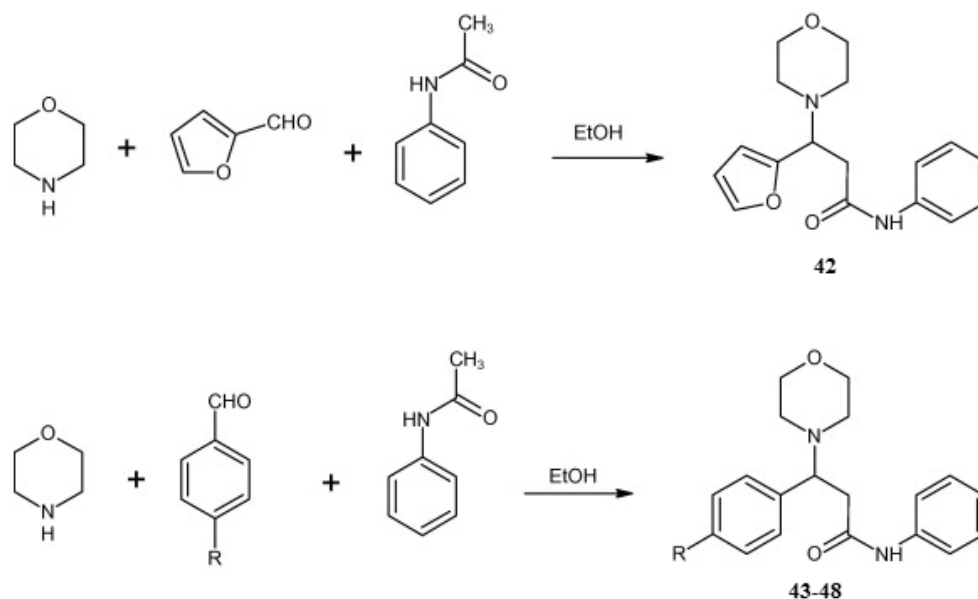
Таблица 5
Результаты испытаний антифунгальной активности синтезированных соединений

Соединение	Диаметр зоны ингибирования, мм		
	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida albicans</i>
40	24	25	14
41	11	—	10
Кетоконазол (50 мкг)	14	16	12

По реакции фенил/метил-2-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидинонов с формальдегидом и морфолином или пирролидином синтезированы новые основания Манниха¹⁵. Антибактериальная активность новых соединений в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* и *Proteus mirabilis*, а также противогрибковая активность в отношении *Candida 10 AT* проверены методом дисковой диффузии. Эти соединения оказались активными в отношении *S. aureus* ATCC 6538 (МИК: 312.5; 39; 19.5; 39; 156 и 78 мкг/мл соответственно), а также в отношении *S. flexneri* (МИК: оба 312.5 мкг/мл). Минимальные ингибирующие концентрации этих соединений определяли методом микро-разведения.

Реакцией Манниха синтезирован также ряд 2-(фенил)-2-(морфолин-4-ил)-N-фенилацетамидов **42-48** (схема 5)¹⁶.

Синтезированные соединения исследовали на антибактериальную активность в отношении различных штаммов бактерий и сравнивали со стандартным ципрофлоксацином в концентрации 100 мкг/мл и на противогрибковую активность в отношении различных штаммов грибов и сравнивали с клотримазолом в концентрации 100 мкг/мл. Результаты исследований показаны в табл. 6.



R = H (43), –Cl (44), –OH (45), –NO₂ (46), –OCH₃ (47), –N(CH₃)₂ (48)

Схема 5. Синтез производных 2-(фенил)-2-(морфолин-4-ил)-N-фенилацетамидов (42-48)

Таблица 6

Результаты испытаний антифунгальной активности синтезированных соединений

Соединение	Диаметр зоны ингибирования, мм			
	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>M. audouinii</i>
42	7	8	–	–
43	–	8	7	9
44	10	6	5	6
45	–	6	8	25
46	12	25	10	6
47	–	8	6	–
48	–	6	13	12
Клотримазол	22	24	25	26

Сообщается ¹⁷, что растущее клиническое значение резистентных к лекарствам грибковых и бактериальных патогенов придает дополнительную актуальность микробиологическим исследованиям и разработке новых противомикробных соединений. С этой целью методом конденсации был синтезирован новый ряд оснований Манниха, таких как N-[(дизамещенный-амино)метил]-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензамид на основе конденсации 4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензамида с формальдегидом и вторичным амином. Все соединения были проверены *in vitro* на их антибактериальную и противогрибковую активность. Было обнаружено, что некоторые из этих соединений обладают сильной антибактериальной и противогрибковой активностью.

Новые синтезированные основания Манниха были охарактеризованы на основе УФ-видимого, FT-IR, FT-Raman, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, 2D ЯМР, масс-спектральных методов и элементного анализа ¹⁸. Антибактериальные и противогрибковые исследования были проведены для оснований Манниха против группы из пяти патогенных бактери-

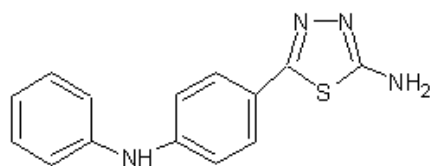
альных штаммов, а именно *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli* и *Bacillus cereus*, и противогрибковой активности против панели из пяти патогенных грибковых штаммов, а именно, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*. В качестве стандартов использовали гентамицин и тетрациклин.

В работе ¹⁹ исследована противомикробная и противогрибковая активность ряда 5-нитро-3-фенилиминоиндол-2(3Н)-онов и их 1-пиперидино-метильных аналогов (N-основания Манниха). Синтезы осуществляли из 5-нитроиндол-2,3-диона путем конденсации с соответствующим анилином с последующим образованием N-основания Манниха.

Наблюдалось ингибирование роста грамположительных бактерий с незначительной активностью или отсутствием активности в отношении грамотрицательных бактерий. Противогрибковая активность была незначительной.

Ряд новых N-оснований Манниха гетероциклического 1,3,4-тиадиазола был синтезирован в

результате реакции конденсации 1,3,4-тиадиазола, содержащего ароматический вторичный амин, с ароматическими альдегидами и циклическими соединениями, с использованием реакции Манниха²⁰. Все синтезированные соединения были получены в диапазоне выходов 41–83.3 %. Существенные структурные особенности, ответственные за взаимодействие с рецепторным участком, устанавливаются в рамках предполагаемого фармакофора. Определена антибактериальная активность синтезированных соединений *in vitro* в отношении двух грамположительных бактерий, а именно *S. aureus* и *B. subtilis*, и грамотрицательных, а именно *E. coli* и *K. pneumoniae*, чашечным методом с использованием стандартного препарата ципрофлоксацина. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изменялись в пределах 1.56–200 мкг/мл. Противогрибковую активность синтезированного соединения *in vitro* также оценивали чашечным методом в отношении грибов *A. niger* и *C. albicans* в сравнении со стандартным препаратом флуконазолом. Некоторые соединения показали превосходную активность против обоих грибов. Результат показал, что соединения достаточно активны в отношении исследуемых патогенов и нетоксичны.



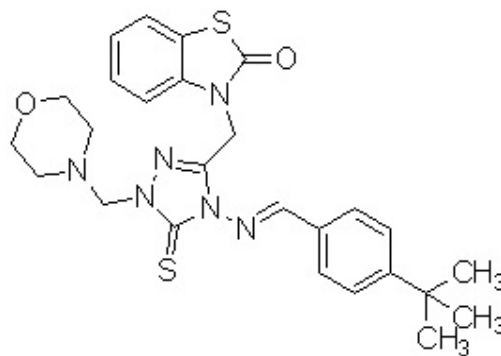
5-[4-(фениламино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин
49

Синтезированы различные пиримидины, связанные с 1,3,4-тиадиазолманновыми основаниями, и определена их биологическая активность²¹. С использованием 3-фенилпропиоальдегида и гидрохлорида ацетамида были с хорошим выходом синтезированы новые соединения. Показано, что некоторые из этих соединений обнаруживают высокую биологическую активность. Для антибактериальных исследований были использованы *Staphylococcus aureus* ATCC 9144, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2853, для противогрибковых – *Aspergillus niger* ATCC 9029 и *Aspergillus fumigatus* ATCC 46645.

Сообщается²², что ядро триазола в последнее десятилетие привлекло большое внимание вследствие его высокой и разносторонней биологической активности. Фармакологическое применение триазолов широко известно и хорошо подтверждено научными результатами. Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы синтезировать новые основания Манниха из основания Шиффа,

несущего ядро 1,2,4-триазола, для изучения их антимикробной активности. Основания Манниха тестировали против различных штаммов бактерий (грамположительных и грамотрицательных), а также против грибковых штаммов. Синтезированные основания Манниха показали активность от хорошей до умеренной в отношении тестируемых бактериальных и грибковых штаммов.

Бактериальная и грибковая резистентность почти ко всем противомикробным агентам наблюдалась у болезнетворных бактерий и грибов²³. Ряд 3-({4-[замещенный бензилиденамино]-1-(морфолин-4-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил}метил)-2(3Н)-бензотиазолонов получали реакцией Манниха морфолина в присутствии формальдегида с использованием микроволнового излучения с выходом от 50 до 98 %. Все синтезированные соединения были протестированы на антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, их клинических изолятов и противогрибковую активность в отношении видов *Candida in vitro*. Многие из этих соединений проявляли мощную противогрибковую активность, в то время как одно из них (МИК: 32 мкг/мл) имело активность, сравнимую с ампициллином и гентамицином (МИК: 4 мкг/мл) в отношении *E. faecalis*.



Ряд 2,3-дигидро-2-оксо-1,3-дизамещенных индолов был получен по реакции 2,3-дигидро-2-оксо-3-замещенных индолов с 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенилуксусной кислотой в присутствии формальдегида²⁴. Все синтезированные соединения были испытаны на их антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и противогрибковую активность. Некоторые из них проявляли умеренную антибактериальную активность в отношении *B. subtilis*, умеренную антибактериальную активность в отношении *P. aeruginosa*, а два соединения показали хорошую противогрибковую активность в отношении *P. notatum*.

Четыре основания Манниха на основе ряда сопряженных стирилкетонов были исследованы

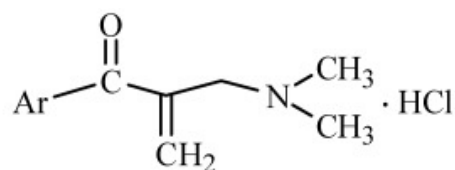
на противогрибковую активность²⁵. Эти соединения были разработаны как тиол-алкилаторы и имели два центра атаки клеточными тиолами. Наиболее сильнодействующие соединения обладают гидрофобными, притягивающими электроны заместителями в арильных кольцах и, как правило, имеют значения минимальной ингибирующей концентрации (МПК) 0.2–25 мкМ против различных грибов. Однако, ни одно из четырех соединений не ингибировало рост ряда бактерий (МИК > 100 мкМ). Значения минимальной фунгицидной концентрации (МФК) для них в целом были либо одинаковыми, либо в два раза превышали значения МПК для грибов. Одно соединение продемонстрировало быстрое, зависимое от концентрации ингибирование роста *Candida albicans* В311, а его токсичность для нормальных клеток человека была намного ниже, чем концентрация этого соединения, необходимая для ингибирования роста грибов. Таким образом, данный класс соединений имеет потенциал для дальнейшего развития в качестве потенциальных противогрибковых агентов.

Птеролактамы (5-метоксипирролидин-2-он) представляет собой гетероцикл, встречающийся в природе в растениях²⁶. В попытке идентифицировать противогрибковые агенты была синтезирована серия новых амидных оснований Манниха, полученных из птеролактама, и их противогрибковая активность была оценена на панели из девяти штаммов грибов и трех видов дрожжей *non albicans Candida*, которые продемонстрировали пониженную чувствительность к распространенным противогрибковым препаратам. Треть целевых соединений проявляла противогрибковую активность от хорошей до высокой, по крайней мере, в отношении одного штамма с ЕС₅₀ ниже, чем у контрольного противогрибкового агента. N,N'-аминала. Полученные из птеролактама соединения оказались потенциальными реагентами для получения фунгицидов.

Развитие резистентности к современным противогрибковым препаратам стимулирует поиск новых эффективных агентов. В работе²⁷ разработаны и синтезированы некоторые основания Манниха, полученные из ацетофенона, (50–57) и 2-ацетилтиофена (58), для оценки их противогрибковой активности (схема 6). Разработанные химические структуры содержат α,β-ненасыщенные кетонные фрагменты, ответственные за биологическую активность оснований Манниха. Арильная часть представляла собой C₆H₅ (50); 4-CH₃C₆H₄ (51); 4-CH₃OC₆H₄ (52); 4-ClC₆H₄ (53); 4-FC₆H₄ (54); 4-BrC₆H₄ (55); 4-НОС₆H₄ (56); 4-NO₂C₆H₄ (57); и C₄H₃S(2-ил) (58). Разра-

ботанные соединения были синтезированы традиционным методом нагревания, а также с использованием микроволнового облучения, чтобы сравнить эти методы по времени реакции и выходам, и найти оптимальный метод синтеза, который может быть применен в дальнейших исследованиях.

Для теста на противогрибковую активность использовали 15 видов грибов. Амфотерицин В был использован в качестве эталонного противогрибкового соединения. Соединения 50–55 и 59, которые обладали более мощной (в 2–16 раз) противогрибковой активностью в отношении некоторых грибов, чем эталонное соединение амфотерицин В, могут быть модельными соединениями для дальнейших исследований по разработке новых противогрибковых средств.



Ar: C₆H₅ (50); 4-CH₃C₆H₄ (51); 4-CH₃OC₆H₄ (52); 4-ClC₆H₄ (53); 4-FC₆H₄ (54); 4-BrC₆H₄ (55); 4-НОС₆H₄ (56); 4-NO₂C₆H₄ (57); C₄H₃S(2-yl) (58)

Схема 6. Строение ацетофенон-содержащих оснований Манниха

Результаты исследований фунгицидной активности синтезированных соединений показаны в табл. 7.

Таблица 7

Результаты испытаний антифунгальной активности синтезированных соединений

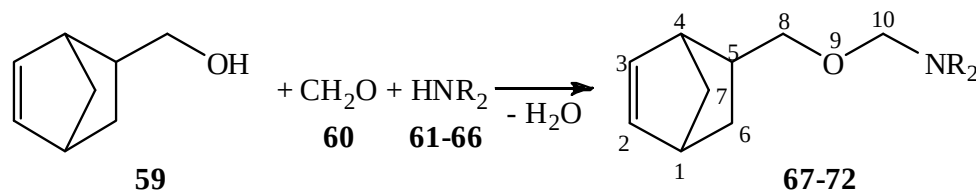
Грибы	Диаметр зоны ингибирования, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Alternaria alternata</i>	11	26	18	9	21	14	-	-	16
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	14	13	-	12	11	-	-	9
<i>Aspergillus niger</i>	8	8	10	-	-	10	-	-	10
<i>Cladosporium herbarum</i>	7	19	7	9	13	10	-	-	8
<i>Fusarium monifolia</i>	13	21	14	10	18	20	-	-	15
<i>Fusarium proliferatum</i>	11	21	13	9	18	14	-	-	17
<i>Fusarium solani</i>	13	19	10	12	20	16	-	-	17
<i>Mucor</i> sp	13	18	17	-	16	-	-	-	17
<i>Peecilomyces sulpheroloides</i>	20	34	18	12	26	26	10	10	23
<i>Penicillium expansum</i> (lemon)	-	10	7	-	9	10	-	-	8
<i>Penicillium expansum</i> (Clinic)	-	21	14	-	15	19	-	-	12
<i>Penicillium italicum</i>	14	32	28	26	40	50	12	10	38
<i>Phoma</i> sp	-	9	9	-	9	10	-	-	0

Таким образом, основания Манниха обладают высокой фунгицидной активностью, поэтому нами был осуществлен синтез норборненсодержащих оснований Манниха и изучены их антифунгальные свойства^{28–36}. Для синтеза целевых

Изучение фунгицидных свойств синтезированных оснований Манниха

Время экспозиции, мин	Исследуемые соединения																							
	67				68				69				70				71				72			
	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
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: (+) – рост; (–) – отсутствие роста



где R = C₂H₅ (61, 67); C₃H₇ (62, 68); C₄H₉ (63, 69); i-C₄H₉ (64, 70); C₃H₁₁ (65, 71); C₆H₁₃ (66, 72)

Схема 7. Синтез норборненсодержащих оснований Манниха на основе норборненилметанола, формальдегида и алифатических аминов

соединений была использована трехкомпонентная реакция Манниха с участием норборненилметанола, формальдегида и алифатических аминов по схеме 7.

Определены физико-химические показатели синтезированных соединений.

Анализ антибактериальной и антифунгальной активности провели на следующих соединениях:

5-(N,N-Диэтиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (67);

5-(N,N-Дипропиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (68);

5-(N,N-Дибутиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (69);

5-(N,N-Дипентиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (71);

5-(N,N-Дигексиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]-гепт-2-ен (72).

Фунгицидную активность полученных соединений изучали дисперсионно-контактным методом, т.е. методом серийных разведений. В качестве тест-культуры использовали дрожжеподобные

грибы *Candida albicans*. В качестве питательной среды использовали среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для грибов 1–10 дней при 28 °С. Степень разведения соединений составила 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делались через 5, 15, 30, 45, 60 мин (для соединений 67–72). Результаты испытаний представлены в табл. 8.

Таким образом, из табл. 8 видно, что синтезированные соединения обладают высокой активностью в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Кроме того, для сравнения были проведены испытания с контрольными препаратами, находящими широкое применение в медицинской практике (этанол, риванол, карболовая кислота, фурациллин). Показано, что синтезированные норборненсодержащие основания Манниха обладают более высокой антифунгальной активностью в отношении грибов *Candida* по сравнению с контрольными препаратами. В связи с этим синтезированные соединения были рекомендованы для применения в качестве фунгицидных препаратов.

Литература

1. Rossignol T., Kocsis B., Bouquet O., Kustos I. Antifungal activity of fused Mannich ketones triggers an oxidative stress response and is Cap1-dependent in *Candida albicans* // PLOS ONE.– 2013.– V.4, №2.– Pp.2142-2157.
2. Fillio J.F., Roldi L., M. Delarmelina, R. Fiorot Synthesis, in vitro Antifungal Activity and Molecular Modeling Studies of New Mannich Bases Derived from Lawsone // Journal of the Brazilian Chemical Society.– 2016.– V.27, №11.– Pp.2127-2140.
3. Sarma B.K., Srivastava I.S., Prithiviraj B., Singh U.P., Pandeva S.N. Effect of Mannich bases on some plant pathogenic fungi // Folia Microbiologica.– 1998.– V.43.– Pp.393-398.
4. Lingappa B., Girisha K.S., Kalluraya B., Rai S. Regioselective reaction: Synthesis of novel Mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-tri azoles and their antimicrobial properties // Indian Journal of Chemistry Section B.– 2008.– V.47, №12.– Pp.1858-1864.
5. Sahoo S., Patwari P., Kumar M., Maliikarjuna C. Synthesis and Biological Activity of Certain Mannich Bases Derivatives from 1, 2, 4-Triazoles // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.– 2013.– V.9, №4.– Pp.51-60.
6. Oloyede G., Fisayo-Bambi, Nwachukwu T. Spectroscopic Properties and Antimicrobial Activity of Synthesized Mannich Bases: 1-phenylaminomethyl-naphthalen-2-ol and (2-([2-hydroxyethyl]amino)methyl)phenyl)Phenyl Peroxyanhydride // American Journal of Drug Discovery and Development.– 2014.– V.4, №2.– Pp.113-120.
7. Aytemir M., Ozcelik B. Synthesis and biological activities of new Mannich bases of chlorokojic acid derivatives // Medicinal Chemistry Research.– 2011.– V.20, №4.– Pp.443-452.
8. Kapoor A., Amandeep K. Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal evaluation of novel Mannich bases of 2,5-disubstituted indoles // Der Pharma Chemica.– 2016.– V.8, №12.– Pp.247-253.
9. Shen S. Xiaohong S., Yuanfa L., Bang C. Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazole Mannich Bases Containing Pyrimidine Ring // Chem. J. Chinese Universities.– 2014.– V.35, №7.– Pp.1427-1432.
10. Rabbani M.G., Islam M.R. Synthesis and Characterization of Some Mannich Base Analogues of Ciprofloxacin: Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activities // Journal of Scientific Research.– 2021.– V.13, №2.– Pp.545-559.
11. Shivananda M.K., Prakash S.M. Antifungal activity studies of some Mannich bases carrying nitrofur moiety // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.– 2011.– V.3, №2.– Pp.303-307.
12. Chourasia A.J., Jumade P.P., Kharabe U.V., Mude D. Synthesis of newer Mannich bases of quinoline derivative for antimicrobial activity // International Journal of Chemical Science.– 2009.– V.7, №3.– Pp.1518-1530.
13. Abdullahi M.R., Rajeswari S. Synthesis, characterization and biological activity of new Mannich base 1-((4-chlorophenyl)(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) methyl) urea / Abstracts of 39th CSN Annual International Conference, Workshop and Exhibition, Rivers State University of Science and Technology.– 2016.– Port Harcourt, Nigeria.– Pp.26-29.

References

1. Rossignol T., Kocsis B., Bouquet O., Kustos I. [Antifungal activity of fused Mannich ketones triggers an oxidative stress response and is Cap1-dependent in *Candida albicans*]. PLOS ONE, 2013, vol.4, no.2, pp.2142-2157.
2. Fillio J.F., Roldi L., M. Delarmelina, R. Fiorot [Synthesis, in vitro Antifungal Activity and Molecular Modeling Studies of New Mannich Bases Derived from Lawsone]. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2016, vol.27, no.11, pp.2127-2140.
3. Sarma B.K., Srivastava I.S., Prithiviraj B., Singh U.P., Pandeva S.N. [Effect of Mannich bases on some plant pathogenic fungi]. Folia Microbiologica, 1998, vol.43, pp.393-398.
4. Lingappa B., Girisha K.S., Kalluraya B., Rai S. [Regioselective reaction: Synthesis of novel Mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-tri azoles and their antimicrobial properties]. Indian Journal of Chemistry Section B, 2008, vol.47, no.12, pp.1858-1864.
5. Sahoo S., Patwari P., Kumar M., Maliikarjuna C. [Synthesis and Biological Activity of Certain Mannich Bases Derivatives from 1, 2, 4-Triazoles]. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, vol.9, no.4, pp.51-60.
6. Oloyede G., Fisayo-Bambi, Nwachukwu T. [Spectroscopic Properties and Antimicrobial Activity of Synthesized Mannich Bases: 1-phenylaminomethyl-naphthalen-2-ol and (2-([2-hydroxyethyl]amino)methyl)phenyl)Phenyl Peroxyanhydride]. American Journal of Drug Discovery and Development, 2014, vol.4, no.2, pp.113-120.
7. Aytemir M., Ozcelik B. [Synthesis and biological activities of new Mannich bases of chlorokojic acid derivatives]. Medicinal Chemistry Research, 2011, vol.20, no.4, pp.443-452.
8. Kapoor A., Amandeep K. [Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal evaluation of novel mannich bases of 2,5-disubstituted indoles]. Der Pharma Chemica, 2016, vol.8, no.12, pp.247-253.
9. Shen S. Xiaohong S., Yuanfa L., Bang C. [Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazole Mannich Bases Containing Pyrimidine Ring]. Chem. J. Chinese Universities, 2014, vol.35, no.7, pp.1427-1432.
10. Rabbani M.G., Islam M.R. [Synthesis and Characterization of Some Mannich Base Analogues of Ciprofloxacin: Antibacterial, Antifungal, and Cytotoxic Activities]. Journal of Scientific Research, 2021, vol.13, no.2, pp.545-559.
11. Shivananda M.K., Prakash S.M. [Antifungal activity studies of some mannich bases carrying nitrofur moiety]. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2011, vol.3, no.2, pp.303-307.
12. Chourasia A.J., Jumade P.P., Kharabe U.V., Mude D. [Synthesis of newer Mannich bases of quinoline derivative for antimicrobial activity] International Journal of Chemical Science, 2009, vol.7, no.3, pp.1518-1530.
13. Abdullahi M.R., Rajeswari S. [Synthesis, characterization and biological activity of new Mannich base 1-((4-chlorophenyl)(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) methyl) urea]. Abstracts of 39th CSN Annual International Conference, Workshop and Exhibition, Rivers State University of Science and Technology, 2016, Port Harcourt, Nigeria, pp.26-29.

14. Abdulqhani A., Abbas N. Synthesis characterization and biological activity study of new Schiff and Mannich bases and some metal complexes derived from isatin and dithiooxamide // *Bioinorg. Chem. Applied.*– 2011.– №3.– Pp.706262-706271.
15. Kocabalkanli A., Ates O., Otuk G. Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities // *Archiv der Pharmazie.*– 2001.– V.334, №2.– Pp.35-39.
16. Idhayadhulla A., Surendra R., Kumar A., Abdul J. Nasser Synthesis of some Mannich base derivatives and their antimicrobial activity study // *Arabian Journal of Chemistry.*– 2014.– V.7, №6.– Pp.994-999.
17. Singh A., Wahi A.K. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new Mannich bases derived from 4-amino triazoles // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.*– 2011.– V.2, №2.– Pp.896-903.
18. Nadu T. Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal activities of some Mannich bases // *Biology Engineering.*– 2013.– №4.– Pp.213-217.
19. Daisley R.W., Shah V.K. Synthesis and antibacterial activity of some 5-nitro-3-phenyliminoindol-2(3H)-ones and their N-Mannich bases // *J. Pharm. Sci.*– 1984.– V.73, №3.– Pp.403-407.
20. Sharma P., Singh D.C. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel-Mannich bases of heterocyclic 1,3,4-thiadiazole // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.*– 2019.– V.9, №4.– Pp.220-228.
21. Prabhakar V., Sudhakar K. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel pyrimidine linked 1,3,4-thiadiazole Mannich-base derivatives for their antimicrobial activities // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.*– 2019.– V.11, №3.– Pp.101-110.
22. Deo P. S., Rawat R., Shakya B. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 4-(Furan-2-yl-methyleneamino)-3-(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thione // *Journal of Nepal Chemical Society.*– 2021.– V.42, №1.– Pp.6-15.
23. Dundar Y., Onurdag F., Onkol T. Synthesis and biological evaluation of some 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles bearing Mannich base // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Reports.*– 2019.– №1-2.– Pp.32-37.
24. Ravichandran V., Mohan I.S., Kumar K.S. Synthesis and antimicrobial activity of Mannich bases of isatin and its derivatives with 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid // *ARKIVOC.*– 2007.– №14.– Pp.51-57.
25. Manavathu E.K., Vashishtha S.C., Alanqaden G.J., Bimmock J.R. In vitro antifungal activity of some Mannich bases of conjugated styryl ketones // *Canadian J. Microbiol.*– 1998.– V.44, №1.– Pp.44-49.
26. Dascalu E., Ghinet A., Lipka E., Furman C. Design, synthesis and antifungal activity of pterolactam-inspired amide Mannich bases // *Fitoterapia.*– 2020.– V.143.– Pp.104581-104587.
27. Mete E., Gul H., Bilqiner S., Algul O. Synthesis and antifungal evaluation of 1-aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one hydrochlorides // *Molecules.*– 2011.– V.16, №6.– Pp.4660-4671.
28. Hajiyeve G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. Norbornene containing Mannich bases on the base of aliphatic amines // *Azerbaijan Chemical Journal.*– 2018.– №3.– Pp.50-56.
14. Abdulqhani A., Abbas N. [Synthesis characterization and biological activity study of new Schiff and Mannich bases and some metal complexes derived from isatin and dithiooxamide]. *Bioinorg. Chem. Applied*, 2011, no.3, pp.706262-706271.
15. Kocabalkanli A., Ates O., Otuk G. [Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities]. *Archiv der Pharmazie*, 2001, vol.334, no.2, pp.35-39.
16. Idhayadhulla A., Surendra R., Kumar A., Abdul J. Nasser [Synthesis of some Mannich base derivatives and their antimicrobial activity study] *Arabian Journal of Chemistry*, 2014, vol.7, no.6, pp.994-999.
17. Singh A., Wahi A.K. [Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new Mannich bases derived from 4-amino triazoles]. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2011, vol.2, no.2, pp.896-903.
18. Nadu T. [Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal activities of some Mannich bases]. *Biology Engineering*, 2013, no.4, pp.213-217.
19. Daisley R.W., Shah V.K. [Synthesis and antibacterial activity of some 5-nitro-3-phenyliminoindol-2(3H)-ones and their N-Mannich bases]. *J. Pharm. Sci.*, 1984, vol.73, no.3, pp.403-407.
20. Sharma P., Singh D.C. [Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel Mannich bases of heterocyclic 1,3,4-thiadiazole]. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019, vol.9, no.4, pp.220-228.
21. Prabhakar V., Sudhakar K. [Synthesis, characterization and biological evaluation of novel pyrimidine linked 1,3,4-thiadiazole mannich-base derivatives for their antimicrobial activities]. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2019, vol.11, no.3, pp.101-110.
22. Deo P. S., Rawat R., Shakya B. [Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 4-(Furan-2-yl-methyleneamino)-3-(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thione]. *Journal of Nepal Chemical Society*, 2021, Vol.42, no.1, pp.6-15.
23. Dundar Y., Onurdag F., Onkol T. [Synthesis and biological evaluation of some 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles bearing Mannich base]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Reports*, 2019, no.1-2, pp.32-37.
24. Ravichandran V., Mohan I.S., Kumar K.S. [Synthesis and antimicrobial activity of Mannich bases of isatin and its derivatives with 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid]. *ARKIVOC*, 2007, no.14, pp.51-57.
25. Manavathu E.K., Vashishtha S.C., Alanqaden G.J., Bimmock J.R. [In vitro antifungal activity of some Mannich bases of conjugated styryl ketones]. *Canadian J. Microbiol.*, 1998, vol.44, no.1, pp.44-49.
26. Dascalu E., Ghinet A., Lipka E., Furman C. [Design, synthesis and antifungal activity of pterolactam-inspired amide Mannich bases]. *Fitoterapia*, 2020, vol.143, pp.104581-104587.
27. Mete E., Gul H., Bilqiner S., Algul O. [Synthesis and antifungal evaluation of 1-aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one hydrochlorides]. *Molecules*, 2011, vol.16, no.6, pp.4660-4671.
28. Hajiyeve G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. [Norbornene contain Mannich bases on the base of aliphatic amines]. *Azerbaijan Chemical Journal*, 2018, no.3, pp.50-56.

29. Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines // *Processes of Petrochemistry and oil Refining*.– 2017.– V.18, №4.– Pp.331-340.
30. Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. Synthesis and properties of Mannich bases on the basis of norbornenylmethanol, aliphatic amines and benzaldehyde // *Processes of Petrochemistry and oil Refining*.– 2020.– V.21, №1.– Pp.36-44.
31. Hajiyeva G.E. Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde and their antimicrobial activity // *Azerbaijan Chemical Journal*.– 2019.– №3.– Pp.68-74.
32. Гаджиева Г.Э. Аминометоксипроизводные норборненилметанола как ингибиторы биокоррозии // *Практика противокоррозионной защиты*.– 2020.– Т.25, №1.– С.31-38.
33. Гаджиева Г.Э., Мамедбейли Э.Г., Ибрагимли С.И. Исследование антимикробной активности аминометоксипроизводных бицикло-[2.2.1]гепт-2-ена на основе алифатических аминов // *Гяджинское отделение НАНА «Сборник известий»*.– 2018.– №4 (74).– С.62-67.
34. Гаджиева Г.Э. О взаимосвязи оптической и фармакологической активности веществ // *Труды молодых ученых*.– 2014.– №9.– С.28-31.
35. Гаджиева Г.Э. Биологически активные производные норборнена: синтез бицикло(2.2.1)-гепт-5-ен-содержащих оснований Манниха // *Химия в интересах устойчивого развития*.– 2021.– №4.– С.201-221.
36. Гаджиева Г.Э. Ионные жидкости в реакциях аминометилирования // *Процессы нефтехимии и нефтепереработки*.– 2020.– №4.– С.234-241.
29. Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. [Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines]. *Processes of Petrochemistry and oil Refining*, 2017, vol.18, no.4, pp.331-340.
30. Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. [Synthesis and properties of Mannich bases on the basis of norbornenylmethanol, aliphatic amines and benzaldehyde]. *Processes of Petrochemistry and oil Refining*, 2020, vol.21, no.1, pp.36-44.
31. 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.
32. Hajiyeva G.E. *Aminometoksiproizvodnye norbornenilmetanola kak inhibitory biokorroziy* [Aminomethoxy derivatives of norbornenylmethanol as biocorrosion inhibitors]. *Praktika protivikorroziionnoy zashity* [Practice of anticorrosion protection], 2020, vol.25, no.1, pp.31-38.
33. Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ibrahimli S.I. *Issledovanie antimikrobnoy aktivnosti aminometoksiproizvodnykh bitsiklo[2.2.1]-hept-2-ena na osnove alifaticheskikh aminov* [Study of the antimicrobial activity of aminomethoxy derivatives of bicyclo-[2.2.1]hept-2-ene based on aliphatic amines]. *Gandzhinskoe otделение NANA Sbornik izvestiy* [Gyazha branch of ANAS «Collection of news»], 2018, no.4 (74), pp.62-67.
34. Hajiyeva G.E. *O vzaimosvyazi opticheskoy I farmakologicheskoy aktivnosti veshchestv* [On the relationship between the optical and pharmacological activity of substances]. *Trudy molodykh uchenykh* [Proceedings of young scientists], 2014, no.9, pp.28-31.
35. Hajiyeva G.E. *Biologicheski aktivnye proizvodnye norbornena: sintez bitsiklo[2.2.1]-hept-5-en-soderzhashikh osnovaniy Mannikha* [Biologically active derivatives of norbornene: synthesis of bicyclo(2.2.1)-hept-5-ene-containing Mannich bases]. *Khimiya v interesax ustoychivogo razvitiya* [Chemistry for Sustainable Development], 2021, no.4, pp.201-221.
36. Hajiyeva G.E. *Ionnye zhidkosti v reaktsiyax aminometilirovaniya* [Ionic liquids in aminomethylation reactions]. *Protsessy neftekhimii i neftepererabotki* [Processes of petrochemistry and oil refining], 2020, no.4, pp.234-241.