

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ (ОБЗОР)

© Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглу (а), Джафаров Иса Ага оглу (б), Гаджиева Гюльсум Энвер гызы (с), Мирзоева Гюльназ Али гызы (д), Джафарова Нахида Али гызы (е)

(а) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, доктор химических наук, профессор, зав. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений», eldar_mamedbeyli@mail.ru, Баку

(б) Азербайджанский Государственный Педагогический Университет, кандидат химических наук, доцент кафедры «Аналитическая и органическая химия», isa_djafarov@mail.ru, Баку

(с) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, кандидат химических наук, доцент, вед.н.с. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений», gulsum.mete@mail.ru, Баку

(д) Азербайджанский Технический Университет, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Химия», mirzoyeva_g@mail.ru, Баку

(е) Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Промышленности, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Химия и технология неорганических веществ», jafarova-naxida@rambler.ru, Баку

Аннотация. В представленной работе показаны результаты исследований в области применения серосодержащих соединений в качестве компонента в трехкомпонентной реакции аминометилирования. Показаны основные области применения синтезированных серосодержащих оснований Манниха, а также основные закономерности протекания этих реакций. Отмечается, что реакция аминометилирования, открытая уже более ста лет назад, является одной из наиболее интересных и практически важных превращений в тонком органическом синтезе. В последующие годы охарактеризовались значительным ростом литературных публикаций по синтезу оснований Манниха. Данный обзор ставит своей целью обобщение результатов современных исследований по синтезу ряда серосодержащих оснований Манниха.

Ключевые слова: реакция аминометилирования, трехкомпонентная реакция, основания Манниха, серосодержащие компоненты.

APPLICATION OF SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN A THREE-COMPONENT AMINOMETHYLATION REACTION. REVIEW

© Mammadbayli Eldar Huseyngulu (a), Jafarov Isa Agha (b), Hajiyeva Gulsum Anvar (c), Mirzoyeva Gulnaz Ali (d), Jafarova Nahida Ali (e)

(a) Institute of Petrochemical processes of the Ministry of Science and Education of

Azerbaijan, doctor of chemical sciences, professor, head of laboratory “Study of antimicrobial properties and biodamage”, eldar_mamedbeyli@mail.ru, Baku

(b) Azerbaijan State Pedagogical University, candidate of chemical sciences, docent, senior lecturer at the Department of Analytical and Organic Chemistry, isa_djafarov@mail.ru, Baku

(c) Institute of Petrochemical processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, doctor of chemical sciences, professor, head of laboratory “Study of antimicrobial properties and biodamage”, gulsum.mete@mail.ru, Baku

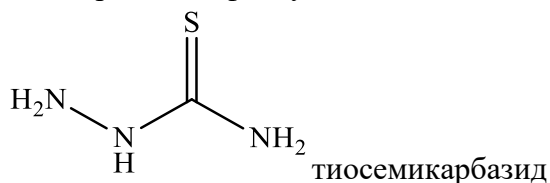
(d) Azerbaijan Technical University, candidate of chemical sciences, senior lecturer at the Department of Chemistry, mirzoyeva_g@mail.ru, Baku

(e) Azerbaijan State University of Oil and Industry, candidate of chemical sciences, senior lecturer at the Department of Chemistry and Technology of Inorganic Substances, jafarovanaxida@rambler.ru, Baku

Annotation. The presented work shows the results of research in the field of using sulfur-containing compounds as a component in a three-component aminomethylation reaction. The main areas of application of the synthesized sulfur-containing Mannich bases are shown, as well as the main patterns of these reactions. It is noted that the aminomethylation reaction, discovered more than a hundred years ago, is one of the most interesting and practically important transformations in fine organic synthesis. The following years were characterized by a significant increase in literary publications on the synthesis of Mannich's bases. This review aims to summarize the results of modern research on the synthesis of a number of sulfur-containing Mannich bases.

Key words: aminomethylation reaction, three-component reaction, Mannich bases, sulfur-containing components.

Реакция аминометилирования в последние годы стала одной из важнейших многокомпонентных реакций органического синтеза, находящих широкое применение в синтезе целого ряда значимых промышленных субстратов. В этом направлении наиболее широкое исследование получает реакция аминометилирования с участием серосодержащих компонентов. В этой работе нами рассмотрены основные представители серосодержащих соединений, используемых в трехкомпонентной реакции аминометилирования, закономерности протекания этих реакций, а также наиболее важные области применения полученных серосодержащих аддуктов. Так, в работе [1] сообщается, что для введения соединений серы в флокулянты на основе таннинов в качестве сырья был выбран тиосемикарбазид (ТС) для взаимодействия с таннином и формальдегидом коры черного плетня по реакции Манниха с целью синтеза серосодержащего таннинового флокулянта (ТФА) с функциями хелатирования, флокуляции и осаждения.



Физико-химические характеристики ТФА были охарактеризованы с помощью элементного анализа, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (ФТ-ИР), твердотельного ядерного магнитного резонанса ЯМР ^{13}C и дзета-потенциала для идентификации.

ции успешного синтеза. Эффективность флокуляции TFA оценивали путем измерения скорости удаления Cu^{2+} . Влияние pH, начальной концентрации Cu^{2+} , дозировки TFA, сосуществующих неорганических соединений и органических комплексообразователей на скорость удаления Cu^{2+} исследовали с помощью экспериментов по флокуляции. Результаты показали, что скорость удаления Cu^{2+} увеличивается с увеличением pH, а максимальная скорость удаления Cu^{2+} для исходных концентраций Cu^{2+} 5, 10 и 25 мг/л достигает 100% при повышении дозировки TFA. Сосуществующие неорганические соединения, такие как KCl, NaCl, CaCl_2 , MgCl_2 , NaNO_3 и Na_2SO_4 , оказывали незначительное влияние на удаление Cu^{2+} , тогда как присутствие органических комплексообразователей (гуминовая кислота, динатрий этилендиаминтетраацетат, лимонная кислота и аминокислота) оказывало значительное влияние на удаление Cu^{2+} . Механизмы флокуляции Cu^{2+} TFA в основном включают сочетание мостиковой агрегации и хелатирующего осаждения, сопровождающегося эффектом вытеснения.

Однореакторные реакции диметилсульфонилдиацетата и *N*-метил-2г,6с-ди(метоксикарбонил)-3т,5т-дифенилтетрагидро-1,4-тиазин-1,1-диоксида с формальдегидом и первичными аминами приводят к производным 9-тиа- 9,9-диоксид 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, которые образуются в результате декарбоксилирования эфирных групп в положениях 1 и 5 [2]. Изучено влияние условий реакции и строения исходных реагентов на выходы 9-тиа- 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов.

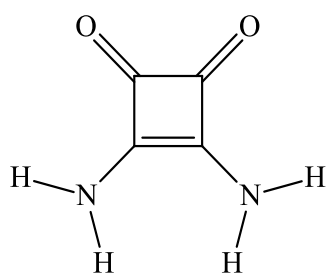
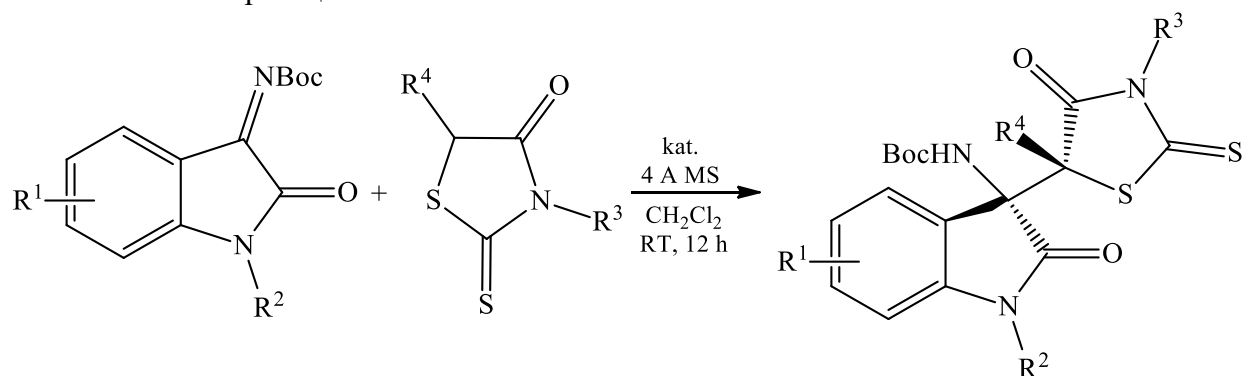
Проведен обзор и систематизация научных исследований в области синтеза азот- и серосодержащих соединений на основе реакции Манниха, проведенных за последние десять лет [3]. Показаны области применения этих соединений.

В патенте [4] показано, что продукты реакции Манниха с участием тиодефенола, альдегидов и аминов являются эффективными добавками, снижающими трение в смазочных материалах.

В работе [5] сообщается о синтезе и успешном использовании новых бензоксазинов в качестве армирующих смол в полиизопреновых резиновых смесях. С этой целью по реакции конденсации Манниха были синтезированы три новых дибензоксазина, содержащих один (4DTP-fa) или два гетероатома серы (3DPDS-fa и 4DPDS-fa). Структурные особенности каждого предшественника бензоксазина были охарактеризованы методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C , инфракрасного преобразования Фурье (FTIR) и комбинационного рассеяния света. Новые предшественники показали хорошую реакционную способность, охарактеризованную дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) и реологией, и были включены в резиновые смеси. После смешивания были проверены профили отверждения, морфология и механические свойства материалов. Эти результаты показывают, что структурная особенность каждого изомера существенно влияет на его поведение при отверждении резиновых смесей. Среди протестированных бензоксазинов 3DPDS-fa продемонстрировал лучшую способность армировать резиновую смесь даже по сравнению с обычной фенольной смолой. Эти результаты доказывают возможность армирования резиновых смесей бензоксазиновыми смолами в качестве возможной альтернативной замене традиционных фенольных смол. В этой статье представлено первое руководство по использованию бензоксазинов в качестве армирующих смол для резиновых изделий, основанное на кинетике их отверждения.

Катализируемое энантиоселективное нуклеофильное присоединение роданинов

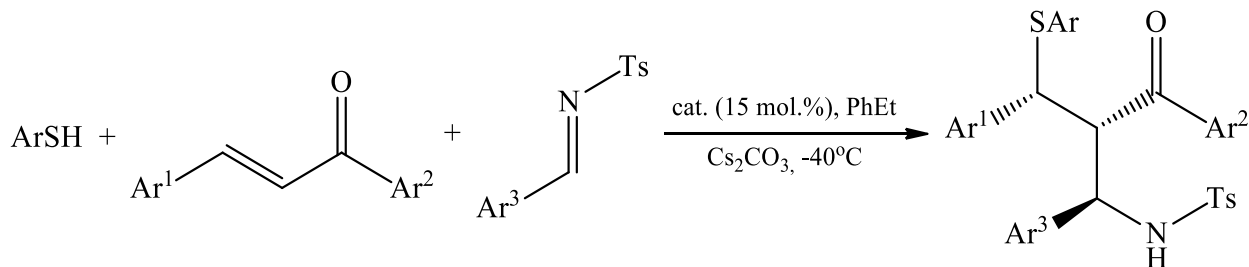
было установлено с использованием иминов изатинового происхождения в качестве подходящих партнеров при катализе хиральным скварамидом [6]. Используя эту стратегию, полученные 3-замещенные 3-амино-2-оксиндолы, содержащие как роданин, так и вицинальные серосодержащие тетразамещенные структурные фрагменты стереоцентров, были получены с высокими выходами и превосходными энантиоселективностью и диастереоселективностью по реакции Манниха.



скварамид (катализатор)

Схема 1. Энантиоселективное нуклеофильное присоединение роданинов в присутствии хиральных скварамидных катализаторов

Был разработан новый подход для асимметричной трехкомпонентной межмолекулярной реакции домино Михаэля/Манниха, опосредованной серой, с использованием халконов в качестве акцепторов Михаэля [7]. Эта реакция катализируется хиральными четвертичными аммониевыми солями, полученными из модифицированного хинина, и обеспечивает легкий доступ к сложным серосодержащим соединениям с тремя смежными стереогенными центрами с выходами до 93%, 95:5 dr и 95% ee. Эти соединения были дополнительно разработаны, чтобы дать эквивалент хиральной реакции аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана с участием халконов и азетидинов, несущих четыре хиральных центра.



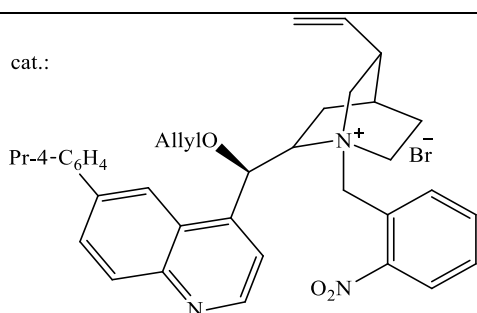


Схема 2. Асимметричная трехкомпонентная реакция Михаэля/Манниха в присутствии халконов

В работе [8] представлены синтез, антипролиферативная и антимикробная оценка новой серии производных оснований Манниха, содержащих 1,2,4-триазольную систему. Новые соединения были получены реакцией 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-тионов с формальдегидом и различными аминами. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C и элементным анализом. Двенадцать соединений были оценены на предмет их антипролиферативной активности *in vitro* против шести выбранных линий раковых клеток. Все синтезированные соединения были проверены на антимикробную активность *in vitro* методом разведения в агаре. Для 17 потенциально активных соединений подтверждена их антибактериальная активность на основании МИК (минимальной ингибирующей концентрации) методом микроразведения в бульоне с использованием эталонных грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов.

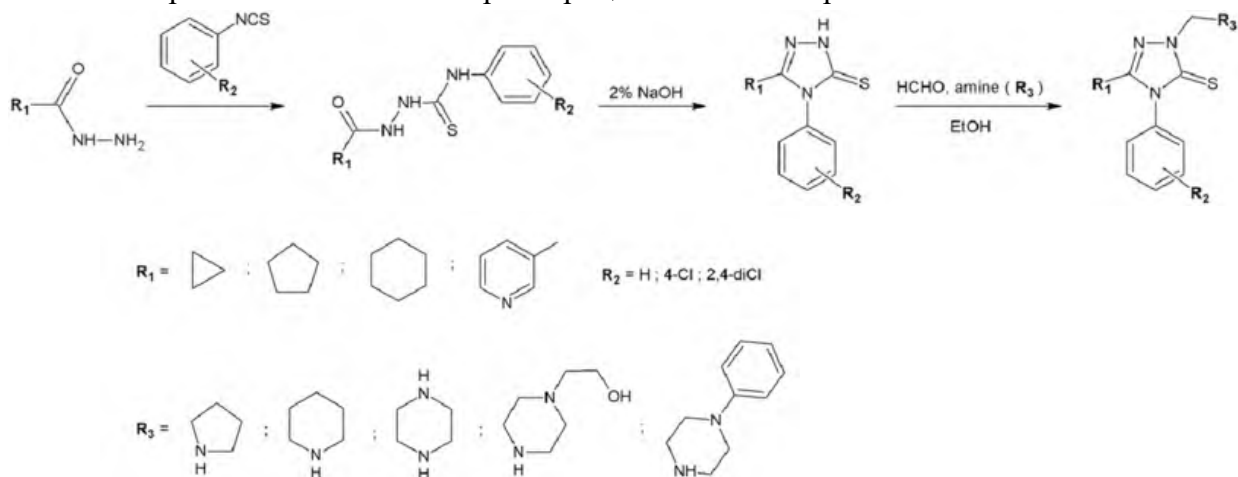


Схема 3. Синтез новых оснований Манниха, содержащих 1,2,4-триазольную систему

Производные β -аминокислот являются ключевыми структурными элементами в синтетической и биологической химии [9]. Несмотря на то, что прямая реакция Манниха является отличительным методом их получения, она сталкивается с серьезными проблемами при использовании производных карбоновых кислот. Действительно, не только хемоселективное образование енолятов является ловушкой (особенно с карбоксамидами), но, что наиболее важно, невозможность надежного доступа к α -третичным аминам посредством сочетания енолята/кетимина является нерешенной проблемой этой реакции вековой давности. В этой работе авторы сообщают о стратегии, позволяющей впервые напрямую сочетать карбоксамиды с кетиминами для диастерео- и энантиоселективного синтеза β -аминоамидов. Этот концептуально новый подход основан на инновационном

использовании энантиочистых сульфинимидов в перегруппировках сульфония и сразу решает проблемы хемоселективности, реакционной способности и (относительной и абсолютной) стереоселективности процесса Манниха. Углубленные компьютерные исследования объясняют наблюдаемую неожиданную (диа)стереоселективность и демонстрируют ключевую роль внутримолекулярных взаимодействий, включая лондоновскую дисперсию, для точного описания механизма реакции.

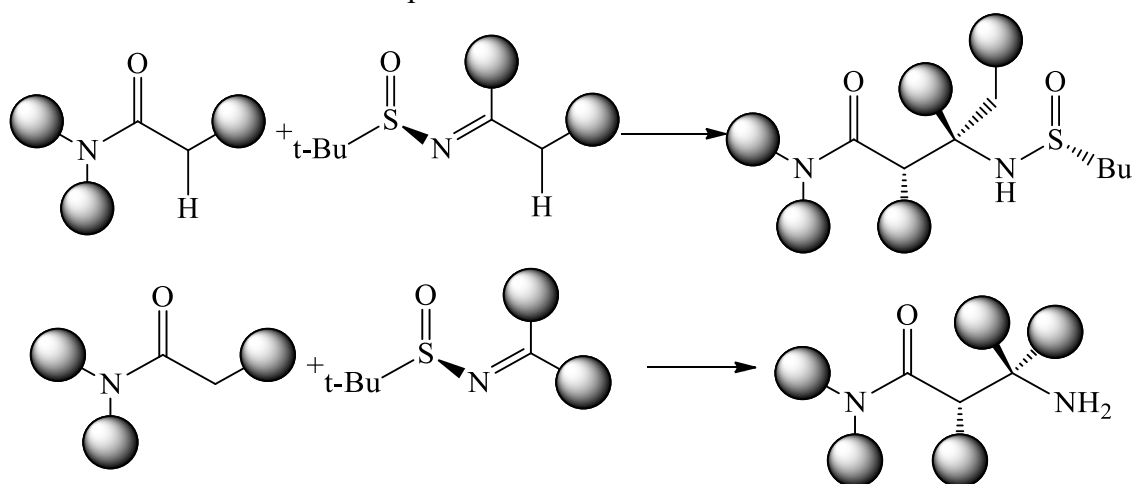


Схема 4. Энантиоселективный синтез β -аминоамидов

В работе [10] авторы сообщают о высокостереоселективном присоединении серо-содержащих гетероциклических соединений к кетиминам, производным изатина, эффективно катализируемом производной цинхонида бифункциональной третичной аминотимочевинной (1 мол.%). Этот органокаталитический метод позволяет получить новый тип оптически активного гетероциклического соединения с двумя соседними хиральными четвертичными углеродными стереоцентрами с хорошим выходом (до 98%), превосходной диастереоселективностью (до 20 : 1 dr) и высокой энантиоселективностью (до 96% ee).

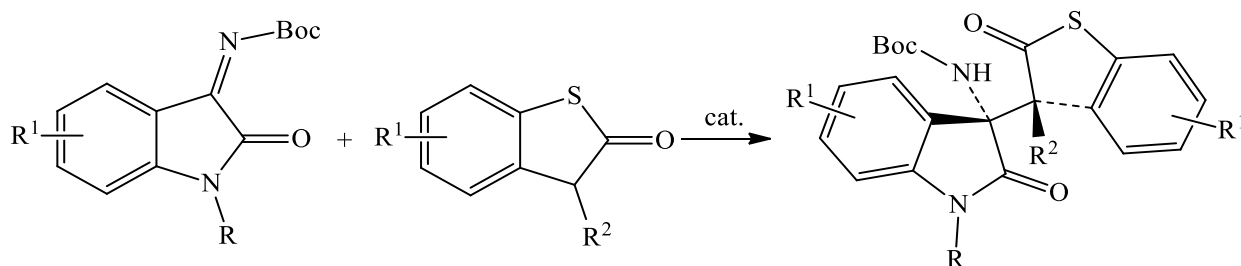


Схема 5. Стереоселективное присоединение серосодержащих гетероциклов к кетиминам

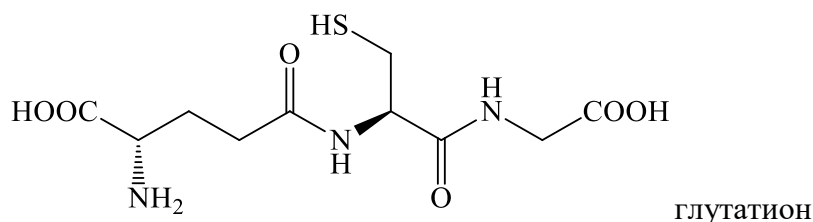
Образование оснований Манниха с 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазолом (III) и некоторыми его производными исследованы в работе [11]. В зависимости от количества формальдегида и вторичного амина в результате реакции были получены три различных типа оснований Манниха. При эквимолекулярных количествах обоих реагентов было получено моно-основание Манниха, но с использованием избытка формальдегида было выделено моногидроксиметилмоно-Манних-основание. Если оба реагента использовали в количествах, соответствующих двум эквивалентам, образовывалось бис-основание Манниха. Доказательства для структур всех этих продуктов были представлены на основе химических превращений и спектроскопических данных. Моно-основание Манниха превращали в его *S*-метильное производное, которое получали независимо по реакции Манниха. Таким об-

разом, аминоалкилирование сначала протекает на атоме азоте кольца, а в дальнейшей реакции происходит замещение экзо-циклической серы.

Конденсация 1-фенокси-3-пропилтиопропан-2-ола с формальдегидом и вторичными алифатическими, а также гетероциклическими аминами привела к образованию новых аминотоксипроизводных 1-фенокси-3-пропилтиопропана с выходами 69-77% [12]. Определены физико-химические параметры синтезированных соединений, их строение подтверждено методами элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Полученные соединения были испытаны как антисептические вещества против бактерий и грибов. Установлено, что они более эффективны, чем используемые в настоящее время медицинские препараты.

Основания Манниха и тиосемикарбазид по отдельности проявляют противомикробную, противогрибковую, противосудорожную, противомаларийную, анальгетическую и противовоспалительную активность различной фармакологической активности [13]. Новизной настоящей работы является синтез оснований Манниха тиосемикарбазида как пролекарств. На этапе 1 основания Манниха синтезируются с использованием альдегидов, кетонов и аминов алифатической, ароматической, циклической и гетероциклической природы. На этапе 2 синтезированные основания конденсировались с тиосемикарбазидом с образованием оснований Манниха тиосемикарбазида. Структурная характеристика синтезированных соединений проводили с помощью ИК-, масс- и Н-ЯМР-спектроскопии. Соединения были проверены на противогрибковую активность с использованием метода разведения бульона ВНИ (инфузия мозга и сердца) против *Candida albicans* и *Apergillus niger*. Докирование синтезированных соединений осуществлено на CYP51A1, P45014DM (фермент ланостерол 14 α -деметилаза) с использованием Vlife MDS 3.5 для соответствия механизма противогрибкового действия. Исследование стыковки показало сильное гидрофобное взаимодействие между аминокислотными остатками арганина (ARG141), глутамина (GLU146), лейцина (LEU54), лицина (LYC227) и треонина (THR147) с углеродом кетона, азотом амина и серой тиосемикарбазида. Сильные взаимодействия стенки Вандера наблюдаются также с углеродом кетона, азотом амина и серой тиосемикарбазида. Наименьшую активность проявили аналоги с ароматическими и замещенными ароматическими альдегидами, тогда как аналоги с алифатическими альдегидами, кетоны и амины проявили большую активность у *C.albicans* по сравнению с *A.niger*. Аналоги, содержащие морфолин в качестве амина, показали сопоставимую активность в обоих случаях.

Сообщалось, что 4'-гидроксиалконы обладают рядом полезных биологических эффектов. Накоплено несколько доказательств, демонстрирующих повышенную биологическую активность производных оснований Манниха исходных 4'-гидроксиалконов [14]. Биологическая активность халконов и родственных им α,β -ненасыщенных кетонов часто связана с их реакционной способностью по отношению к клеточным тиолам, таким как глутатион GSH.



Для сравнения реакционной способности GSH были синтезированы два бис-

основания Манниха двух 4'-гидроксихалконов, которые прореагировали с GSH в неключевых условиях. Анализ обращенно-фазовой тонкослойной хроматографии (ОФ-ТСХ) и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) показал образование двух полярных продуктов, структура которых была подтверждена методами ОФ-ВЭЖХ-ESI-MS (ОФ-ВЭЖХ-ионизация электрораспылением), масс-спектрометрия – в виде аддуктов халкон-GSH 1:1 в каждом случае. При значениях pH ниже 8,0 два бис-основания Манниха показали более высокую реакционную способность GSH, чем два 4'-гидроксихалкона. Также было исследовано влияние природы аминогрупп, заместителей кольца В и pH среды на реакционную способность. Полученные данные могут послужить полезной информацией о структуре и активности для последующей молекулярной модификации тиол-реактивных 4'-гидроксихалконов.

Методами ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии установлено, что аминотилирование 2,2-диметилзамещенных кислород-, серо- и азотсодержащих шестичленных циклических γ -кетонатов дает соответствующие 5-аминотилпроизводные [15].

Реакция Манниха циркониевого МОКС $[Zr_6O_4(OH)_4(bdc-NH_2)_6]$ (UiO-66-NH₂, bdc-NH₂=2-амино-1,4-бензолдикарбоксилат) с параформальдегидом и пиразолом, имидазолом или 2-меркаптоимидазолом приводила к постсинтетической модификации (PCM) посредством образования связи C-N [16]. Реакция с имидазолом (Him) идет до конца, тогда как с пиразолом (Hpyz) и 2-меркаптоимидазолом (HimSH) дают конверсию до 41 и 36 % соответственно. Площадь поверхности по БЭТ для продуктов Манниха меньше, чем у UiO-66-NH₂, но соединения проявляют повышенную селективность в отношении адсорбции CO₂ над N₂ при 273 К. Тиолсодержащие MOF адсорбируют ионы ртути(II) из водного раствора, удаление до 99 %. Реакция Манниха с пиразолом протекает на $[Zn_4O(bdc-NH_2)_3]$ (IRMOF-3), но аналогичная реакция на $[Zn_2(bdc-NH_2)_2(dabco)]$ (dabco=1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан) дал $[Zn_3(bdc-NH_2)1.32(bdc-NHCH_2pyz)1.68(dabco)] \cdot 2 C_7H_8$, тогда как реакция с имидазолом дала ожидаемый продукт PSM. Соединение образуется в результате процесса растворения-перекристаллизации, который запускается «свободным» атомом азота пиразолатом, конкурирующим с дабко за координацию с центром цинка(II). Напротив, «свободный» атом азота имидазолатом находится слишком далеко, чтобы конкурировать таким образом. Реакции Манниха на $[In(OH)(bdc-NH_2)]$ (MIL-68(In)-NH₂) прекращаются после первой стадии, и продукт идентифицирован как $[In(OH)(bdc-NH_2)0,41(bdc-NHCH_2OCH_3)0,30(bdc-N=CH_2)0,29]$, причем добавление гетероцикла предотвращается стерическими взаимодействиями.

Шесть новых 2-*o*-, (*m*- и *p*-)хлорбензилтио-6-метил-5-пиперидино-(или морфолино-)метилурацилы были синтезированы в работе [17]. Структуры этих соединений подтверждены методами спектроскопии (ИК-Фурье, УФ-Вид, ¹H и ¹³C ЯМР, и НМВС) и элементным анализом. Проведена оценка фармакотерапевтического потенциала синтезированных соединений на основе прогнозирования спектров активности веществ.

В наших исследованиях серосодержащие соединения стали объектом пристального исследования в качестве одного из компонентов реакции аминотилирования. В этом направлении проведено большое количество исследований и опубликовано соответствующее количество публикаций. Так, в работе [18] на основе трехкомпонентной реакции Манниха 1-этилтиогексан-2-ола, вторичных аминов и формальдегида синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные представители аминотоксипроизводных 1-

этилтиогексана, которые были испытаны в качестве антимикробных присадок к смазочным маслам, а также антисептических веществ против бактерий и грибов.

Конденсацией по Манниху бензилсульфанилпентана, формальдегида и вторичных аминов, взятых в эквимольных количествах, получены новые аминотоксипроизводные бензилсульфанилпентана в течение 3-4 ч. при 45-50°C с выходом 72-76% [19].

Аналогичные исследования были проведены также в работах [20-30].

Из представленного анализа результатов в области синтеза и изучения свойств серосодержащих оснований Манниха можно сделать вывод о том, что серосодержащие аминотоксипроизводные органических субстратов не теряют своей актуальности и по сегодняшний день, и исследования в этой области продолжают интенсивно развиваться, а количество работ, посвященных этим публикациям, ежегодно возрастает. В этом направлении трехкомпонентная реакция аминотетрамеризации является наиболее эффективным и универсальным методом синтеза серосодержащих оснований Манниха. Следует отметить, что указанные соединения обладают весьма широким спектром практического применения, в том числе предложена возможность их использования в качестве антимикробных присадок к топливам, смазочным маслам и смазочно-охлаждающим жидкостям, в качестве местных антисептических препаратов, а также в других областях практической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Xubing, S. Flocculation performance and evaluation of a sulfur-containing tannin flocculant for Cu²⁺ removal / S.Xubing, L.Shuangli, Y.Xiong, Y.Yaohui // Separation and Purification Technology. – 2022. - vol. 303. - no. 12. - pp. 122277-122284.
- 2.Vlasova, L.I. The Mannich-type interaction of sulfur-containing CH acids with formaldehyde and primary amines / L.I.Vlasova, N.Z.Baibulatova, V.A.Dokichev, Y.V.Tomilov // Russian Chemical Bulletin. – 2012. - vol. 61. - pp. 2139-2142.
- 3.Mammadbayli, E.H. Synthesis of nitrogen and sulfurcontaining organic compounds based on Mannich reaction and their properties / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, A.H.Talybov // Azerbaijan Chemical Journal. – 2011. - no. 2. - pp. 150-154.
- 4.Pat. 4440655A. US. 1982. Sulfur-containing Mannich bases and lubricants containing same.
- 5.Trejo-Machin, A. Synthesis of Novel Benzoxazines Containing Sulfur and Their Application in Rubber Compounds / A.Trejo-Machin, J.P.Fernandez, L.Puchot, S.Balko // Polymers (Basel). – 2021. - vol. 13. - no. 8. - pp. 1262-1269.
- 6.Huang, Q. Enantioselective Construction of Vicinal Sulfur-containing Tetrasubstituted Stereocenters via Organocatalyzed Mannich-Type Addition of Rhodanines to Isatin Imines / Q.Huang, L.Zhang, Y.Cheng, L.Pengfei // Advanced Synthesis and Catalysis. – 2018. - vol. 360. - no. 17. - pp. 3266-3270.
- 7.Ding, R. A Cation-Directed Enantioselective Sulfur-Mediated Michael/Mannich Three-Component Domino Reaction involving Chalcones as Michael Acceptors / R.Ding, B.Zheng, Y.Wang, Y.Peng // Org. Lett. – 2015. - vol. 17. - no. 17. - pp. 4128-4131.
- 8.Popionek, L. Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activity of new Mannich bases bearing 1,2,4-triazole moiety / L.Popionek, J.Rzymowska, U.Kosikowska, A.Hordyewska // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. - 2014. - vol. 29. - no. 6. - pp. 786-795.

9.Feng, M. Deployment of Sulfinimines in Charge-Accelerated Sulfonium Rearrangement Enables a Surrogate Asymmetric Mannich Reaction / M.Feng, L.Mosiagin, D.Kaiser, B.Maryasin // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2022. - vol. 144. - no 29,. - pp. 13044-13049.

10.Franc, M. Highly enantioselective addition of sulfur-containing heterocycles to isatin-derived ketimines / M.Franc, M.Urban, I.Cisarova, J.Vesely // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2019. - vol. 17. - no. 31. - pp. 7309-7314.

11.Kobe, J. The Mannich Reaction for 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazole / J.Kobe, A.Pollak, B.Stanovnik, M.T.Tisler // *Croatica Chemica Acta.* – 1965. - vol. 37. - pp. 215-221.

12.Jafarov, I.A. Synthesis of novel Mannich bases on the base of 1-phenoxy-3-propylthiopropene-2-ol and secondary amines / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, K.A.Kochetkov, G.M.Talybov // *Azerbaijan Chemical Journal.* – 2019. - no. 2. - pp. 29-41.

13.Pishawikar, S.A. Synthesis, docking and in-vitro screening of Mannich bases of thiosemicarbazide for anti-fungal activity / S.A. Pishawikar, H.N. More // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2013. - vol. 30. - pp. 1-9.

14.Bernardes, A. Study of Reactions of Two Mannich Bases Derived of 4'-Hydroxychalcones with Glutathione by RP-TLC, RP-HPLC and RP-HPLC-ESI-MS Analysis / A.Bernardes, G.Perez, M.Mayer, C.Silva // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2017. - vol. 28. - no. 6. - pp. 31-42.

15.Golovin, E.T. Mannikh reaction in a series of six-membered heterocyclic γ -ketones / E.T.Golovin, B.M.Gladkov, L.S.Botsman, T.V.Burdeleva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1975. - vol. 11. - pp. 792-794.

16.Hamzah, H.A. Post-Synthetic Mannich Chemistry on Metal-Organic Frameworks: System-Specific Reactivity and Functionality-Triggered Dissolution / H.A.Hamzah, W.Gee, P.Raithby, S.Teat // *Chemistry. A European Journal.* – 2018. - vol. 24. - no. 43. - pp. 11094-11102.

17.Pospieszny, A. Thio Analogs of Pyrimidine Bases: Synthesis, Spectroscopic Study, and *In Silico* Biological Activity Evaluation of New 2-*o*-(*m*- and *p*-)Chlorobenzylthio-6-Methyl-5-Piperidino-(Morpholino-)Methyluracils / A.Pospieszny, M.Szymankiewicz, E.Wyrzykiewicz // *International Scholarly Research Notices.* – 2011. - no. 2. - pp. 111-118.

18.Jafarov, I.A. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiohexane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, S.K.Rahimova, T.G.Kyazimova // *Azerbaijan Chemical Journal.* – 2011. - no. 3. - pp. 44-48.

19.Mammadbeyli, E.H. Synthesis of aminomethoxy derivatives of 1-(benzylsulfanyl)pentane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // *ZhOrKh.* – 2011. - vol. 47. - no. 6. - pp. 830-833.

20.Mammadbeyli, E.H. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiopentane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, S.I.Ibrahimli, Kh.I.Gasanov // *Journal of General Chemistry.* – 2012. - vol. 82. - no. 11. - pp. 1802-1806.

21.Jafarov, I.A. Amine derivatives of benzylthioneptanol / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, V.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // *Processes of petrochemistry and oil refining.* – 2010. - vol. 11. - no. 2. - pp. 153-156.

22.Mammadbeyli, E.H. Aminomethoxy derivatives of benzylsulfanylheptane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // *Journal of Applied Chemistry.* - 2010. - vol. 83. - no. 11. - pp. 1841-1856.

23.Mammadbeyli, E.H. Aminomethoxy derivatives of 1-benzylthiohexane as antimicro-

bial additives for lubricating oils / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // *Neftekhimiya*. – 2011. - vol. 51. - no. 6. - pp. 477-480.

24.Jafarov, I.A. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiopentane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, V.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // *Processes of petrochemistry and oil refining*. – 2011. - vol. 12. - no. 2. - pp. 93-99.

25.Mammadbeyli, E.H. Synthesis of aminomethoxy derivatives of 1-propylsulfanylhexane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, T.G.Kyazimova // *ZhOrKh*. – 2010. - vol. 46. - no. 2. - pp. 185-188.

26.Mammadbeyli, E.H. Synthesis and properties of methyleneoxyamine derivatives of 1-(propylthio)octane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, T.G.Kyazimova // *Journal of General Chemistry*. – 2010. - vol. 80. - no. 5. - pp. 798-801.

27.Jafarov, I.A. Synthesis of amino derivatives of 1-propylthiooctan-2-ol / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, Z.M.Naghiyev, Kh.I.Gasanov // *Chemical Problems*. – 2009. - no. 3. - pp. 330-333.

28.Jafarov I.A., Synthesis and properties of methyleneoxyamine derivatives of 1-propylthiopentane / I.A. Jafarov, E.H. Mammadbayli, T.H. Kyazimova, Kh.I.Gasanov // *Azerbaijan Chemical Journal*. – 2009. - no. 3. - pp. 34-37.

29.Mammadbeyli, E.H. Methyleneoxyamine derivatives of 1-propylthioheptane as antimicrobial additives for lubricating oils / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // *Neftekhimiya*. – 2009. - vol. 49. - no. 6. - pp. 532-536.

30.Jafarov, I.A. Synthesis of methyleneoxyamine derivatives of 1-butylthioheptane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, X.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // *Journal of Applied Chemistry*. – 2009. - vol. 82. - no. 4. - pp. 696-698.

REFERENCES

1.Xubing, S. Flocculation performance and evaluation of a sulfur-containing tannin flocculant for Cu²⁺ removal / S.Xubing, L.Shuangli, Y.Xiong, Y.Yaohui // *Separation and Purification Technology*. – 2022. - vol. 303. - no. 12. - pp. 122277-122284.

2.Vlasova, L.I. The Mannich-type interaction of sulfur-containing CH acids with formaldehyde and primary amines / L.I.Vlasova, N.Z.Baibulatova, V.A.Dokichev, Y.V.Tomilov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2012. - vol. 61. - pp. 2139-2142.

3.Mammadbayli, E.H. Synthesis of nitrogen and sulfurcontaining organic compounds based on Mannich reaction and their properties / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, A.H.Talybov // *Azerbaijan Chemical Journal*. – 2011. - no. 2. - pp. 150-154.

4.Pat. 4440655A. US. 1982. Sulfur-containing Mannich bases and lubricants containing same.

5.Trejo-Machin, A. Synthesis of Novel Benzoxazines Containing Sulfur and Their Application in Rubber Compounds / A.Trejo-Machin, J.P.Fernandez, L.Puchot, S.Balko // *Polymers (Basel)*. – 2021. - vol. 13. - no. 8. - pp. 1262-1269.

6.Huang, Q. Enantioselective Construction of Vicinal Sulfur-containing Tetrasubstituted Stereocenters via Organocatalyzed Mannich-Type Addition of Rhodanines to Isatin Imines / Q.Huang, L.Zhang, Y.Cheng, L.Pengfei // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2018. - vol. 360. - no. 17. - pp. 3266-3270.

7.Ding, R. A Cation-Directed Enantioselective Sulfur-Mediated Michael/Mannich Three-

Component Domino Reaction involving Chalcones as Michael Acceptors / R.Ding, B.Zheng, Y.Wang, Y.Peng // *Org. Lett.* – 2015. - vol. 17. - no. 17. - pp. 4128-4131.

8.Popionek, L. Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activity of new Mannich bases bearing 1,2,4-triazole moiety / L.Popionek, J.Rzymowska, U.Kosikowska, A.Hordyewska // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* - 2014. - vol. 29. - no. 6. - pp. 786-795.

9.Feng, M. Deployment of Sulfinimines in Charge-Accelerated Sulfonium Rearrangement Enables a Surrogate Asymmetric Mannich Reaction / M.Feng, L.Mosiagin, D.Kaiser, B.Maryasin // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2022. - vol. 144. - no 29,. - pp. 13044-13049.

10.Franc, M. Highly enantioselective addition of sulfur-containing heterocycles to isatin-derived ketimines / M.Franc, M.Urban, I.Cisarova, J.Vesely // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2019. - vol. 17. - no. 31. - pp. 7309-7314.

11.Kobe, J. The Mannich Reaction for 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazole / J.Kobe, A.Pollak, B.Stanovnik, M.T.Tisler // *Croatica Chemica Acta.* – 1965. - vol. 37. - pp. 215-221.

12.Jafarov, I.A. Synthesis of novel Mannich bases on the base of 1-phenoxy-3-propylthiopropene-2-ol and secondary amines / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, K.A.Kochetkov, G.M.Talybov // *Azerbaijan Chemical Journal.* – 2019. - no. 2. - pp. 29-41.

13.Pishawikar, S.A. Synthesis, docking and in-vitro screening of Mannich bases of thiosemicarbazide for anti-fungal activity / S.A. Pishawikar, H.N. More // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2013. - vol. 30. - pp. 1-9.

14.Bernardes, A. Study of Reactions of Two Mannich Bases Derived of 4'-Hydroxychalcones with Glutathione by RP-TLC, RP-HPLC and RP-HPLC-ESI-MS Analysis / A.Bernardes, G.Perez, M.Mayer, C.Silva // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2017. - vol. 28. - no. 6. - pp. 31-42.

15.Golovin, E.T. Mannikh reaction in a series of six-membered heterocyclic γ -ketones / E.T.Golovin, B.M.Gladkov, L.S.Botsman, T.V.Burdeleva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1975. - vol. 11. - pp. 792-794.

16.Hamzah, H.A. Post-Synthetic Mannich Chemistry on Metal-Organic Frameworks: System-Specific Reactivity and Functionality-Triggered Dissolution / H.A.Hamzah, W.Gee, P.Raithby, S.Teat // *Chemistry. A European Journal.* – 2018. - vol. 24. - no. 43. - pp. 11094-11102.

17.Pospieszny, A. Thio Analogs of Pyrimidine Bases: Synthesis, Spectroscopic Study, and *In Silico* Biological Activity Evaluation of New 2-*o*-(*m*- and *p*-)Chlorobenzylthio-6-Methyl-5-Piperidino-(Morpholino-)Methyluracils / A.Pospieszny, M.Szymankiewicz, E.Wyrzykiewicz // *International Scholarly Research Notices.* – 2011. - no. 2. - pp. 111-118.

18.Jafarov, I.A. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiohexane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, S.K.Rahimova, T.G.Kyazimova // *Azerbaijan Chemical Journal.* – 2011. - no. 3. - pp. 44-48.

19.Mammadbeyli, E.H. Synthesis of aminomethoxy derivatives of 1-benzylsulfanyl)pentane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // *ZhOrKh.* – 2011. - vol. 47. - no. 6. - pp. 830-833.

20.Mammadbeyli, E.H. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiopentane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, S.I.Ibrahimli, Kh.I.Gasanov // *Journal of General Chemistry.* – 2012. - vol. 82. - no. 11. - pp. 1802-1806.

21.Jafarov, I.A. Amine derivatives of benzylthioneptanol / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, V.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // *Processes of petrochemistry and oil refining.*

– 2010. - vol. 11. - no. 2. - pp. 153-156.

22.Mammadbeyli, E.H. Aminomethoxy derivatives of benzylsulfanylheptane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // Journal of Applied Chemistry. - 2010. - vol. 83. - no. 11. - pp. 1841-1856.

23.Mammadbeyli, E.H. Aminomethoxy derivatives of 1-benzylthiohexane as antimicrobial additives for lubricating oils / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // Neftekhimiya. – 2011. - vol. 51. - no. 6. - pp. 477-480.

24.Jafarov, I.A. Synthesis and properties of aminomethoxy derivatives of 1-ethylthiopentane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, V.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // Processes of petrochemistry and oil refining. – 2011. - vol. 12. - no. 2. - pp. 93-99.

25.Mammadbeyli, E.H. Synthesis of aminomethoxy derivatives of 1-propylsulfanylhexane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, T.G.Kyazimova // ZhOrKh. – 2010. - vol. 46. - no. 2. - pp. 185-188.

26.Mammadbeyli, E.H. Synthesis and properties of methyleneoxyamine derivatives of 1-(propylthio)octane / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, T.G.Kyazimova // Journal of General Chemistry. – 2010. - vol. 80. - no. 5. - pp. 798-801.

27.Jafarov, I.A. Synthesis of amino derivatives of 1-propylthiooctan-2-ol / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, Z.M.Naghiyev, Kh.I.Gasanov // Chemical Problems. – 2009. - no. 3. - pp. 330-333.

28.Jafarov I.A., Synthesis and properties of methyleneoxyamine derivatives of 1-propylthiopentane / I.A. Jafarov, E.H. Mammadbayli, T.H. Kyazimova, Kh.I.Gasanov // Azerbaijan Chemical Journal. – 2009. - no. 3. - pp. 34-37.

29.Mammadbeyli, E.H. Methyleneoxyamine derivatives of 1-propylthioheptane as antimicrobial additives for lubricating oils / E.H.Mammadbayli, I.A.Jafarov, K.A.Kochetkov, Kh.I.Gasanov // Neftekhimiya. – 2009. - vol. 49. - no. 6. - pp. 532-536.

30.Jafarov, I.A. Synthesis of methyleneoxyamine derivatives of 1-butylthioheptane / I.A.Jafarov, E.H.Mammadbayli, X.S.Gasanov, Kh.I.Gasanov // Journal of Applied Chemistry. – 2009. - vol. 82. - no. 4. - pp. 696-698.