



Dawid SKOWRON

Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii,
Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, Gliwice



Agnieszka SIEWNIAK

Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii,
Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, Gliwice
agnieszka.siewniak@polsl.pl

Zastosowania zasad Mannicha

Applications of Mannich bases



DOI: 10.15199/4.2024.3.3

Reakcja Mannicha, znana od początku XX wieku, znalazła zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. W przemyśle farmaceutycznym wykorzystywana jest w otrzymywaniu środków o właściwościach leczniczych i zapobiegających rozwojowi różnych chorób m.in. gruźlicy, Alzheimer'a, malarii, zapalenia otrzewnej oraz przeciwko wirusowi HIV. Produkcja nawozów dla roślin oraz środków ochrony roślin w rolnictwie to również obszary, w których stosuje się zasady Mannicha. Ponadto reakcja odgrywa rolę w produkcji wyrobów antykorozyjnych, oczyszczaniu ścieków oraz przedłużeniu terminu spożycia żywności. W pracy przedstawiono wybrane zastosowania produktów reakcji Mannicha.

Słowa kluczowe: reakcja Mannicha, zasady Mannicha

The Mannich reaction, known since the early 20th century, has found applications in many branches of industry. In the pharmaceutical industry, it is used to produce substances with therapeutic properties that prevent the development of various diseases, including tuberculosis, Alzheimer's, malaria, peritonitis, and the HIV virus. The production of plant fertilizers and plant protection products in agriculture are also areas where the Mannich bases are applied. Furthermore, the reaction plays a role in the production of anti-corrosive products, wastewater treatment, and extending the shelf life of food. This paper presents selected applications of Mannich reaction products.

Keywords: Mannich reaction, Mannich bases

Wstęp

We współczesnym świecie chemii istnieje wiele procesów, które wpływają na jakość codziennego życia. Wykorzystywane są one w różnych branżach przemysłu, pozwalając na wdrażanie coraz skuteczniejszych rozwiązań. Opracowane procesy to wyniki wieloletnich badań prowadzonych przez wybitnych naukowców z całego świata. Do tego znamienitego grona należy Profesor Carl Mannich, który jest twórcą wykorzystywanej w różnych dziedzinach chemii – reakcji Mannicha, będącej jedną z najistotniejszych przykładów reakcji α-aminoalkilowania [1,2].

Z aminoalkilowaniem związków CH-kwasowych spotkano się już wcześniej, lecz nie przywiązywano należytej uwagi do tego typu reakcji [3]. Zmieniło się to po odkryciu dokonany przez Carla Mannicha w 1912 roku [3,4,5]. Produkt reakcji Mannicha – β-aminoketon, nazywany też zasadą Mannicha, powstaje w wyniku trójskładnikowej reakcji między nieenolizowalnym aldehydem, związkiem zawierającym aktywny atom wodoru (najczęściej związek karbonylowy) i 1-, bądź 2-rzędową aminą [6, 7].

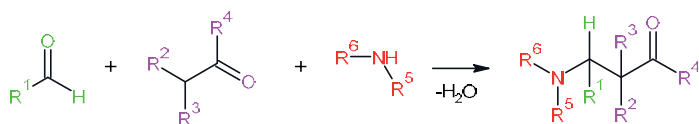
Reakcja Mannicha ma szerokie zastosowania (rys. 2). Jedną z gałęzi przemysłu, która czerpie korzyści z tej reakcji jest branża farmaceutyczna. Reakcja ta jest ważnym etapem w otrzymywaniu niektórych leków oraz produktów będących analogami związków naturalnych [8,9]. Wykorzystywana jest w rolnictwie, m.in. przy produkcji nawozów i regulatorów wzrostu roślin [10, 11]. Sprawdza się w procesach oczyszczania ścieków i produkcji materiałów antykorozyjnych [12-17].

Zasady Mannicha są stosowane także w przemyśle spożywczym m.in. do przedłużania terminu ważności żywności [18]. Warto również wspomnieć o innych ciekawych zastosowaniach tej reakcji jakimi są: produkcja materiałów o zdolności do recyklingu, przekształcania i samonaprawy [19], branża opakowań i środków ochrony osobistej [20] np. maseczek ochronnych, czy też produkcja ognioodpornej tkaniny bawełnianej [21].

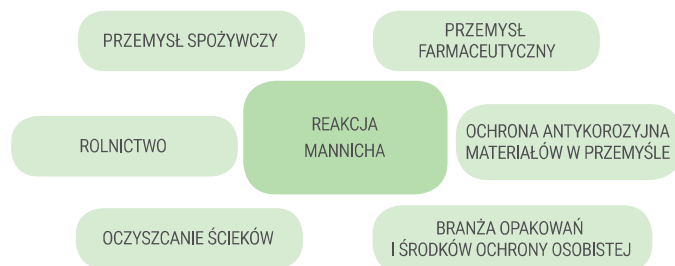
Przemysł farmaceutyczny

Globalizacja i postęp cywilizacyjny, oprócz wielu zalet, niosą ze sobą również ryzyko szybszego rozprzestrzeniania się chorób. Spowodowane jest to między innymi pogarszającymi się warunkami ekologicznymi wpływającymi na globalizację problemów zdrowotnych [22]. Pomocny w zwalczaniu chorób i infekcji okazał się rozkwit branży farmaceutycznej w XX wieku [23]. Zasady Mannicha zawierające ugrupowania heterocykliczne, ze względu na swoje właściwości biologiczne, od lat są obiektem badań, jako potencjalne leki lub półprodukty w ich syntezie [24]. Zainteresowali się nimi Marinescu i Cintează z zespołem, otrzymując w reakcji Mannicha chiralne związki (rys. 3). Synteza przebiegała z użyciem pochodnej benzimidazolu, 30% roztworu formaldehydu i różnych amin. Powstałe produkty wykazały się właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, przeciwgrzybiczymi i przeciwbiofilmowymi. Ponadto okazało się, że aminy heterocykliczne z pierścieniami tj. 1-metylopiperazyna czy morfolina, wpływały na zwiększoną aktywność biologiczną otrzymanych związków [23].

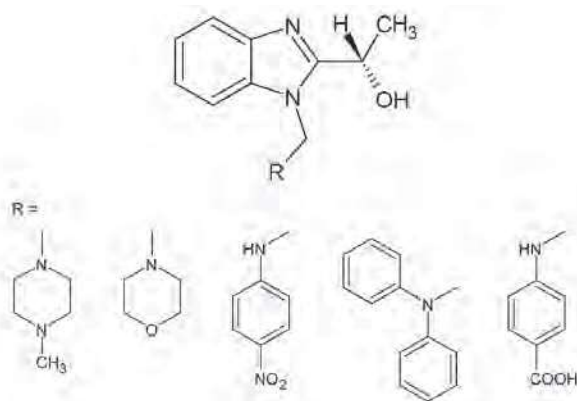
Gruźlica jest chorobą bakteryjną przenoszona między ludźmi głównie drogą kropelkową. Przyczyną choroby jest bakteria *Mycobacterium tuberculosis* – prątek gruźlicy [25]. W 2022 roku wg WHO zmarło na tę chorobę ok. 1,3 miliona osób. Celem zdrowotnym Zrównoważonego Rozwoju Organizacji Narodów Zjednoczonych stało się doprowadzenie do zakończenia epidemii gruźlicy do 2030 roku [26]. Jednym z kluczowych elementów w jego realizacji jest



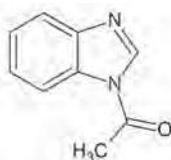
Rys. 1. Schemat reakcji Mannicha z utworzeniem związku β-aminokarbonylowego.



Rys. 2. Zastosowania reakcji Mannicha.



Rys. 3. Zasady Mannicha otrzymane w publikacji [23].



Rys. 4. Substrat użyty w reakcji Mannicha do otrzymania związków o działaniu przeciwrzucliczym [27].

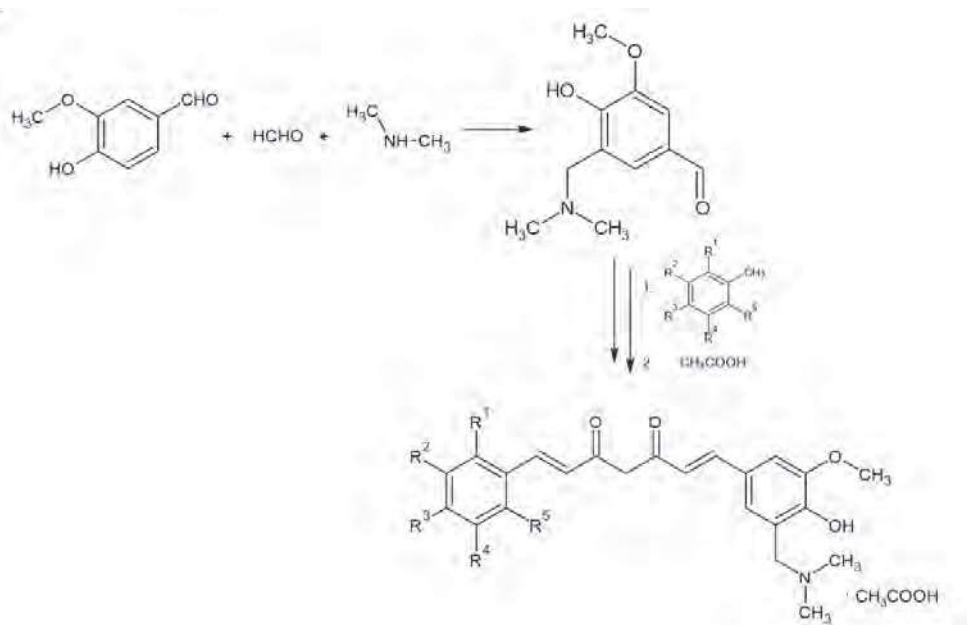
opracowanie nowych, skutecznych leków na tę chorobę. Gopi z zespołem zsyntezowali szereg zasad Mannicha opartych na pochodnej benzimidazolu (rys. 4), które następnie badano pod kątem ich działania przeciwrzucliczego [27]. Reakcje przeprowadzono między związkiem przedstawionym na rys. 4. a aminami alifatycznymi lub aromatycznymi. Dwie z otrzymanych tą drogą zasad Mannicha, zawierające grupy elektronodonorowe wprowadzane wraz z aminą, wyróżniały się porównywalną aktywnością do jednego ze standardowych leków używanych do leczenia grzlicy – izoniazydu [28].

Candida albicans jest często przyczyną ostrej i przewlekłej infekcji grzybiczych, tworząc biofilmy w organizmie ludzkim, które są odporne na konwencjonalne leki przeciwgrzybicze. W produkcji związków o możliwości kontrolowania zakażenia grzybiczego oraz problemów związanych z biofilmem można zastosować kurkuminy. Jest ona związkiem o szerokim zastosowaniu w medycynie, ze względu na jej aktywność biologiczną. Obecność grup -OH w strukturze pozwala na wykorzystanie jej m.in. w syntezie monomerów [29]. Taką syntezę przeprowadzili Raj

i Kim wraz z grupą, otrzymując monomer benzoksazyny sfunkcjonalizowany kurkuminy w wyniku reakcji Mannicha pomiędzy paraformaldehdem, aniliną i kurkuminy, który następnie poddano polimeryzacji. Powstały polimer poli(Cu-A) skutecznie hamował tworzenie biofilmu i może być propozycją w leczeniu przewlekłych infekcji wywołanych *Candida albicans* [29].

Pochodne kurkuminy przebadali również Li i Liu z zespołem, którzy wzięli pod uwagę problemy w zastosowaniu klinicznym kurkuminy ze względu na jej słabą rozpuszczalność w wodzie. Zsyntezowali octany pochodnych kurkuminy z podstawnikiem dimetyloaminometylowym w reakcji 2,4-pentanodionu z pochodnymi benzaldehydu, otrzymując półprodukty, które następnie poddali reakcji z zasadą Mannicha (rys. 5). Zasadę Mannicha otrzymali z waniliny, formaldehydu i dimetyloaminy. Z powstałych pochodnych kurkuminy można było łatwo utworzyć octany. Związki te wyróżniły się właściwościami przeciwutleniającymi, przeciwzapalnymi i przeciwdziałającymi promieniowaniu. Ochronę przed promieniowaniem przebadano wobec linii komórkowych PC-12. Próbkę z komórkami wraz z dodatkiem kurkuminy oraz jej pochodnych poddano napromieniowaniu. Ochrona przeciwko promieniowaniu okazała się najsukcesowniejsza w przypadku próbki z octanem pochodnej kurkuminy, gdzie $R^1, R^4, R^5 = -H$, $R^2 = -OH$, $R^3 = -OCH_3$. Przy użyciu tego związku otrzymano bowiem najlepszy współczynnik przeżywalności komórek [30].

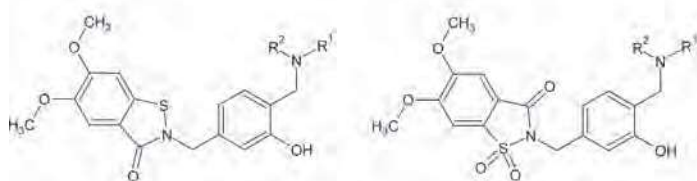
Wirus HIV jest ludzkim wirusem niedoboru odporności. Według Krajowego Centrum ds. AIDS obecnie na świecie żyje ok. 37 700 000 osób z HIV/AIDS [31]. Ponadto według wielu źródeł 2023 był rokiem, w którym wykryto rekordową liczbę zakażeń HIV w Polsce [32]. Niestety jest to choroba nieuleczalna, jednakże używając odpowiednich leków ogranicza się prawdopodobieństwo rozwoju AIDS, czyli końcowego etapu HIV [33]. Chiralne benzosulfonamidy są związkami o potencjalnej aktywności anti-HIV. Gonglin i jego zespół opracował innowacyjną metodę syntezy *syn*- i *anti*- benzosulfonamidów poprzez diastereoselektywną asymetryczną reakcję Mannicha. W tej reakcji brały udział cykliczne *N*-sulfonyloketiminy z ketonami wobec pierwszorzędowej aminy na bazie bispidyny jako chiralnego katalizatora [34]. Badacze udowodnili, że kluczową rolę w otrzymaniu *syn*- lub *anti*- produktów odgrywa woda. Jej dodatek sprzyja syntezie *anti*-



Rys. 5. Synteza pochodnych kurkuminy wg [30].

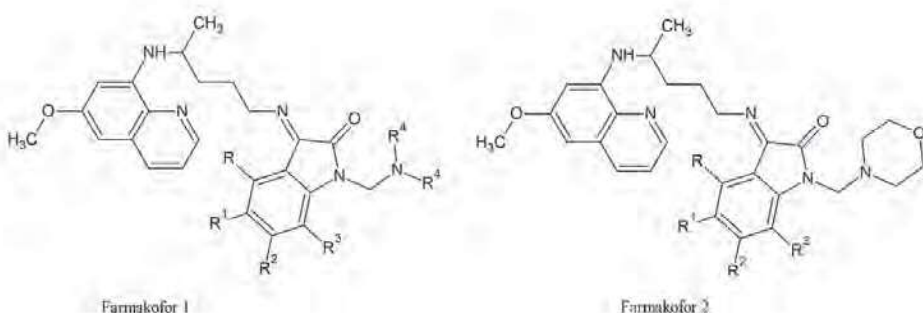
-benzosultamów, natomiast prowadzenie reakcji w warunkach bezwodnych prowadzi do *syn*-selektywnej reakcji Mannicha.

Choroba Alzheimer'a to nieuleczalna przewlekła choroba neurodegeneracyjna, która powoduje upośledzenie pamięci, problemy wykonawcze, wahania nastroju i trudności językowe [35]. Dotyka w większości starszych ludzi, a zważywszy na to, że polskie społeczeństwo się starzeje, choroba ta stanowi poważne zagrożenie w niedalekiej przyszłości [36]. Obecnie istnieją leki minimalizujące uciążliwe objawy schorzenia, jednak prowadzone są intensywne poszukiwania skutecznych leków na tę chorobę [37]. Pochodne zasad Mannicha przedstawione na rys. 6. otrzymane przez He i Xiao z zespołem zostały uznane za związki, które mają potencjał do dalszego ulepszania leków do leczenia osób chorych na Alzheimer'a. Wykazywały się one aktywnością przeciwutleniającą i działają jako inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE), która powoduje zwiększenie się poziomu acetylcholiny (ACh) w mózgu [38]. Jest to kluczowe, gdyż spadek poziomu ACh w mózgu dotyczy patofizjologii zaburzeń poznawczych, które są objawami choroby Alzheimer'a [39].

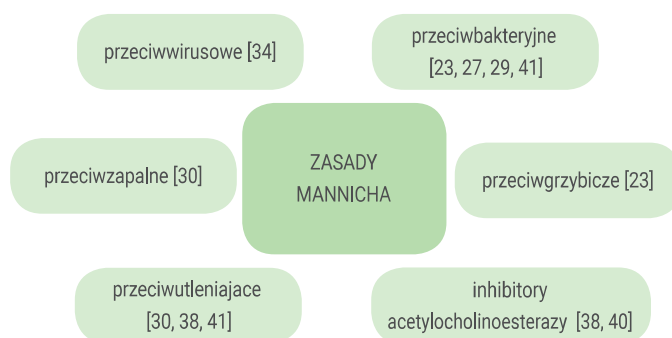


Rys. 6. Struktury związków badanych w pracy [38].

Malaria to choroba pasożytnicza, na którą rocznie choruje 300-500 mln ludzi na całym świecie, z czego znaczna część umiera z powodu ciężkich powikłań. Te infekcje pasożytnicze dotyczą głównie dzieci z południowych części świata. W przypadku malarii mózgowej konieczny jest odpowiedni transport leku do mózgu. Niesie to ze sobą wyzwanie, którym jest przekroczenie bariery krew-mózg, utrudnione dla obecnie używanych leków [40]. Kumar i Dhingra wraz z zespołem zsyntezowali pochodne zasad *N*-Mannicha zawierające heterocykliczne ugrupowania na bazie izatyny i prymachiny przedstawione na rys. 7. Prymachina to jedyny lek obecnie dopuszczony do radykalnego leczenia malarii, a izatyna jest związkiem wykazującym szeroki zakres aktywności biologicznych i farmakologicznych. Przyłączenie do grupy aminowej prymachiny lipofilowych pochodnych izatyny z różnymi grupami R, R^1-R^4 miało na celu zwiększenie lipofilowego charakteru związków, co powinno ułatwić transport leku przez barierę krew-mózg. Wszystkie zsyntezowane pochodne wykazały potencjał w leczeniu malarii mózgowej, jednak pochodna dla farmakoformu 1, gdzie $R, R^1, R^3 = H-$, $R^2 = Cl-$ i $R^4 = CH_3CH_2-$ charakteryzowała się najwyższą lipofilowością [40].



Rys. 7. Farmakoform 1 i 2.



Rys. 8. Wykaz właściwości biologicznych zasad Mannicha.

Zapalenie otrzewnej jako proces zapalny, spowodowany zwykle przez infekcję bakteryjną otrzewnej może stwarzać bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Obecnie do leczenia tej przypadłości stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania, ale wciąż istnieje potrzeba poszukiwania nowych leków [41]. Chen z grupą badawczą otrzymał nanocząsteczki na bazie biomasy w wyniku reakcji Mannicha między polifenolami roślinnymi a antybiotykiem – tygocykliną. Związki te charakteryzowały się aktywnościami antibakteryjnymi oraz przeciwutleniającymi. Przez zawarcie w strukturze zasady Mannicha antybiotyku, rozwiązanie to może być propozycją do leczenia zapalenia otrzewnej [41].

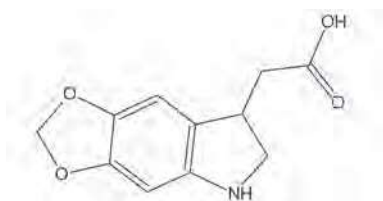
Rolnictwo

Zwiększająca się liczba mieszkańców globu potęguje zapotrzebowanie na żywność. Rolnictwo to dział gospodarki, która zaspokaja te potrzeby. Przewiduje się, że w przeciągu najbliższych kilkunastu lat ludność będzie liczyć 9 miliardów [10]. Nadmierna eksploatacja pól uprawnych powoduje wyjałowienie gleby, przez co plony stają się uboższe. Naprawa tego stanu wymaga opracowania nowych preparatów wzbogacających glebę.

Lignina techniczna jako jeden z odnawialnych polimerów wykorzystywanych w rolnictwie, przez swoje biodegradowalne właściwości pozwala utrzymać żyzność gleby [10]. Polimer ten stał się przedmiotem badań Fana i Suna z zespołem, w toku których przeprowadzili reakcję Mannicha z modyfikowaną grupami fenolowymi ligniną rozpuszczoną w wodorotlenku sodu, etylenodiaminą i wodnym roztworem formaldehydu przebiegającą przy użyciu mikrofalowego ogrzewania. Mikrofalowe ogrzewanie miało znaczący wpływ na zawartość azotu organicznego w otrzymanych nawozach azotowych na bazie ligniny. Wzrost zawartości azotu w związkach był spowodowany większą ilością użytej etylenodiaminy, wyższą temperaturą oraz dłuższym czasem reakcji przy ogrzewaniu mikrofalowym. Reakcja Mannicha pozwoliła otrzymać z ligniny nawóz azotowy przy niewielkim nakładzie energii. Dzięki tej ekologicznej metodzie możliwe jest zastosowanie tych związków w rolnictwie [10].

Regulatory wzrostu roślin z kolei inicjują lub modyfikują przebieg procesów życiowych roślin, przez co mogą wpłynąć na wielkość zbiorów uprawnych. Nowy regulator wzrostu roślin został opracowany przez Rebelo z zespołem. W jednym z końcowych etapów syntezy kwasu przedstawionego na rys. 9. wykorzystali reakcję Mannicha, by wprowadzić łańcuch boczny do cząsteczki. Reakcja Mannicha okazała

się tu niezbędna, dzięki czemu otrzymano aminę trzeciorzędową, którą poddano dalszym procesom prowadzącym do wprowadzenia podstawnika $-\text{CH}_2\text{COOH}$ [11].



Rys. 9. Regulator wzrostu roślin otrzymany przez grupę Rebelo [11].

Infekcje grzybicze roślin to kolejne zagrożenie dla rolnictwa. Choroby roślin powodują ogromne straty w tej gałęzi gospodarki. W pracy przeglądowej Quiroga i Coy-Barrera przedstawiono szereg badań, z których wynika, że zasady Mannicha, które zawierają w swojej strukturze odpowiednie układy heterocykliczne wykazują właściwości przeciugrzybicze. Przykładem mogą być zasady oparte na pochodnych kumaryny, allilofenolu czy flawonoidów [42].

Ochrona antykorozyjna materiałów w przemyśle

Korozja jest to proces stopniowej degradacji materiałów spowodowany działaniem środowiska zewnętrznego. Problem ten występuje w różnych gałęziach przemysłu m.in. w budownictwie, motoryzacji, gazownictwie czy konstrukcji morskich. Pojawienie się korozji może prowadzić do strat ekonomicznych oraz zagrażać bezpieczeństwu ludzi. Do zapobiegania następstw skutków niszczenia materiałów służą inhibitory korozji, które mają na celu spowolnienie przebiegu korozji [16]. Zhu z zespołem otrzymał kopolimer imidazolina – fosforan, w wyniku reakcji estrów fosforanowych z zasadą Mannicha na bazie imidazolin. Opracowany kopolimer jest dwufunkcyjnym preparatem, gdyż zasada Mannicha charakteryzuje się właściwościami przeciwkorozyjnymi, natomiast grupa fosforanowa ma za zadanie hamować osadzanie się kamienia [15].

Produkty reakcji Mannicha znajdują szerokie zastosowanie jako inhibitory korozji o czym świadczy praca przeglądowa Al-Amiry z zespołem. W zależności od podłoża metalowego i środowiska korozyjnego istnieje szeroki wybór związków na bazie zasad Mannicha, które będą zapobiegać korozji. [16].

Oczyszczanie ścieków

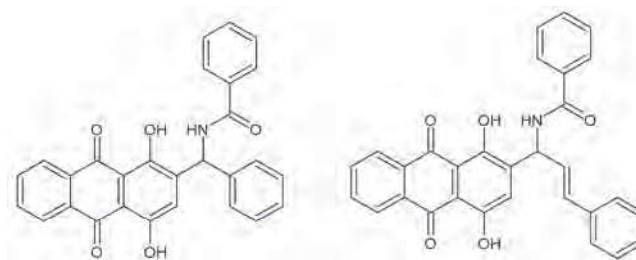
Przedostanie się ścieków przemysłowych do wód powierzchniowych i/lub podziemnych może prowadzić do katastrofalnych i nieodwracalnych zmian w środowisku. Ścieki niektórych branż mają specyficzne cechy takie jak słaba biodegradowalność, mętność, intensywne zabarwienie czy wysokie stężenie zanieczyszczeń organicznych. W związku z tym kluczowe jest podjęcie działań mających na celu minimalizację tych niekorzystnych właściwości [12]. Do oczyszczania ścieków przemysłowych mogą być wykorzystywane produkty na bazie ligniny. Odpowiednia modyfikacja ligniny poprawia jej właściwości adsorpcyjne. Song z zespołem wykorzystali ligninę kraft oraz ligninę kraft utlenioną przez H_2O_2 i poddali je reakcji Mannicha. Lignina kraft poddana utlenieniu a następnie wprowadzeniu grupy aminowej poprzez reakcję Mannicha wykazywała lepszą adsorpcję testowanego barwnika – zieleni malachitowej. Otrzymany materiał adsorpcyjny może mieć szerokie spektrum zastosowań w oczyszczaniu ścieków [12].

Z kolei Zhang ze swoją grupą badali superhydrofobowe kserożele fenolowe (ASO-PF), które zostały otrzymane przez przyłączenie aminosilanów do szkieletu kserożeli fenolowych w reakcji Mannicha. Kserożele fenolowe (PF) natomiast zsyntezowano metodą zol-żel z żywicy fenolowej wobec kwasu chlorowodorowego jako katalizatora, stosując jako rozpuszczalnik – glikol etylenowy. Opracowany ASO-PF wykorzystano do selektywnej adsorpcji zanieczyszczeń organicznych w homogenicznych wodnych roztworach metodą ściskania-zasysania-ściskania. W metodzie tej ASO-PF najpierw jest poddawany ściskaniu, a następnie przy rozprężeniu ciecz jest zasysana do wnętrza ASO-PF i wówczas zanieczyszczenia organiczne, tj. fenol czy barwniki, są zatrzymywane przez centra adsorpcji w kserożelu, a następnie pozostała woda jest odprowadzana przez ponowne ściskanie. Otrzymany ASO-PF jest bardzo obiecujący w zastosowaniach związanych z adsorpcją i odzyskiwaniem zanieczyszczeń organicznych [13].

W przypadku grupy badawczej Liu zauważono, że adsorbenty na bazie ligniny są trudne do wydzielania i recyklingu. W swojej pracy otrzymali ligninę modyfikowaną poli(etylenoiminą) oraz Fe_3O_4 i podwójnymi wodorotlenkami Zr-La ($\text{LG-NH}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Zr-La}$) przez reakcję Mannicha i następne współstrącanie. Ten magnetyczny bioadsorbent okazał się skutecznym materiałem w oczyszczaniu ścieków z fosforanów, który można regenerować. Ponadto przez swoje magnetyczne właściwości jest łatwy do oddzielenia [14].

Przemysł spożywczy

Żywność będąca jednym z głównych budulców funkcjonowania organizmu człowieka z uwagi na swoje właściwości, z upływem czasu ulega psuciu. Zapobieganie temu zjawiskowi stanowi wyzwanie w przemyśle spożywczym. Poszukiwane są nowe rozwiązania i metody by wydłużyć terminy spożycia, nie wpływając przy tym na zmniejszenie wartości odżywczych produktów. Zespół badawczy Akbara zsyntezował pochodne antrachinonu przez przeprowadzenie reakcji Mannicha. Otrzymane pochodne (rys. 10) wykazywały się bardzo dobrymi właściwościami antyoksydacyjnymi, przez co mają potencjał jako środki utrzymujące jakość żywności i przedłużające termin do spożycia jedzenia oraz leków [18]. Niemniej jednak wymagane są dodatkowe badania na temat ich wpływu na zdrowie człowieka.



Rys. 10. Pochodne antrachinonu o właściwościach antyoksydacyjnych [18].

Podsumowanie

Rozwój cywilizacji wymusza wprowadzanie ciągłych zmian i nowych rozwiązań dotyczących różnych sektorów gospodarczych m.in. tych przedstawionych w powyższym przeglądzie. Rozwiązania te mają na celu zaspokojenia rosnących potrzeb społeczeństwa. Potrzeby społeczeństwa są zróżnicowane – od oczekiwań związanych z poprawą życia codziennego, po troskę o zdrowie i środowisko naturalne. W tym kontekście, szerokie spektrum właściwości ofero-

wanych przez zasady Mannicha czyni je niezwykle wszechstronnymi i użytecznymi w wielu dziedzinach przemysłu. Choć przedstawiony przegląd nie wyczerpuje tematu, wyraźnie pokazuje potencjał i różnorodność zastosowań tych związków. Wyjątkowość tej reakcji sprawia, że jest ona nadal przedmiotem intensywnych badań.

Dawid SKOWRON. Jest studentem I stopnia studiów na kierunku Technologia chemiczna na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Jego głównym obszarem zainteresowań jest technologia organiczna.

Dr inż. Agnieszka SIEWNIAK ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W 2007 r. uzyskała stopień doktora nauk technicznych. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej. Specjalność – inżynieria chemiczna.

Otrzymano: 29.11.2024

Zrecenzowano: 11.12.2024

Zaakceptowano: 17.12.2024

Opublikowano: 31.12.2024

LITERATURA

- [1] Paul J., Presset M., Gall E. L., Multicomponent Mannich-Like Reactions of Organometallic Species, *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 2017(17), 2386-2406.
- [2] Mazurkiewicz R., Paździoch-Holewa A., Adamek J., Zielińska K., Chapter Two - α -Amidoalkylating Agents: Structure, Synthesis, Reactivity and Application, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2014, 111, 43-94.
- [3] Arend M., Westermann B., Risch N., Modern Variants of the Mannich Reaction, *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, 37(8), 1044-1070.
- [4] Mannich C., Krösche W., Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin, *Archiv der Pharmazie*, 1912, 250(1), 647-667.
- [5] Kumar V., Sharma U., Verma P. K., Kumar N., Singh B., Silica-supported boric acid with ionic liquid: a novel recyclable catalytic system for one-pot three-component Mannich reaction, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2011, 59(5), 639-645.
- [6] Shi Y., Wang Q., Gao S., Recent advances of Intramolecular Mannich Reaction in Natural Products Total Synthesis, *Organic Chemistry Frontiers*, 2018, 5(6), 1049-1066.
- [7] Kleinman E. F., The Bimolecular Aliphatic Mannich and Related Reactions, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, 2, 893-951.
- [8] Raouf S. S., Sadiq A. S., Mannich Bases: Synthesis, Pharmacological Activity, and Applications: A Review, *Iraqi Journal of Science*, 2022, 5086-5105.
- [9] Pu M. X., Guo H. Y., Quan Z. S., Li X., Shen Q. K., Application of the Mannich reaction in the structural modification of natural products, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2023, 38(1).
- [10] Wang H., Chen X., Zhang L., Li Z., Fan X., Sun S., Efficient production of lignin-based slow-release nitrogen fertilizer via microwave heating, *Industrial Crops and Products*, 2021, 166, 113481.
- [11] da Rosa F. A. F., Rebelo R. A., Nascimento M. G., Synthesis of new indolecarboxylic acids related to the plant hormone indoleacetic acid IAA, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2003, 14(1).
- [12] Song C., Gao C., Fatehi P., Wang S., Jiang C., Kong F., Influence of structure and functional group of modified kraft lignin on adsorption behavior of dye, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 240, 124368.
- [13] Li Y., Gong D., Zhou Y., Zhang C., Zhang C., Sheng Y., Peng S., Respiratory Adsorption of Organic Pollutants in Wastewater by Superhydrophobic Phenolic Xerogels, *Polymers*, 2022, 14(8), 1596.
- [14] Zong E., Wang X., Zhang L., Yang J., Liu X., A Recyclable Magnetic Aminated Lignin Supported Zr-La Dual-Metal Hydroxide for Rapid Separation and Highly Efficient Sequestration of Phosphate, *Molecules*, 2023, 28(7), 2923.
- [15] Meng J., Wang Q., Zhu Z., Lin X., Wang L., Novel single agent of imidazole-line – phosphate copolymer with excellent corrosion and scale inhibition effect for wells flooded by CO₂, *Energy proceedings*, 2023, 34.
- [16] Al-Amriy A. A., Al-Azzawi W. K., Mannich bases as corrosion inhibitors: An extensive review, *Journal of Molecular Structure*, 2023, 1294, 136421.
- [17] Pei L., Zhao S., Li H., Zhang X., Fan X., Wang W., Zhang C., Zhao G., Wang Z., Preparation of low temperature cure polybenzoxazine coating with enhanced thermal stability and mechanical properties by combustion synthesis approach, *Polymer*, 2021, 220, 123573.
- [18] Loganathan V., Akbar I., Ahmed M. Z., Kazmi S., Raman G., Spectroscopic studies on the antioxidant and anti-tyrosinase activities of anthraquinone derivatives, *Journal of King Saud University – Science*, 2023, 35(10), 102971.
- [19] Sriharshitha S., Krishnadevi K., Prasanna D., Vitrimers trigger covalent bonded bio-silica fused composite materials for recycling, reshaping, and self-healing applications, *RSC Advances*, 2022, 12(41), 26934-26944.
- [20] Hu S., Li Y., Yue F., Chen Y., Qi H., Bio-inspired synthesis of amino acids modified sulfated cellulose nanofibrils into multivalent viral inhibitors via the Mannich reaction, *Carbohydrate Polymers*, 2023, 299, 120202.
- [21] Zhao B., Kolibaba T. J., Lazar S., Grunlan J. C., Environmentally-benign, water-based covalent polymer network for flame retardant cotton, *Cellulose*, 2021, 28, 5855–5866.
- [22] Brattig N., Bergquist R., Vienneau D., Zhou X. N., Geography and health: role of human translocation and access to care, *Infect Dis Poverty*, 2024, 13(1), 37.
- [23] Marinescu M., Cintează L. O., Marton G. I., Chifiriuc M. C., Popa M., Stănculescu I., Zălaru C. M., Stavarache C. E., Synthesis, density functional theory study and in vitro antimicrobial evaluation of new benzimidazole Mannich bases, *BMC Chemistry*, 2020, 14(1), 45.
- [24] Vinoth Kumar S., Subramanian M. R., Chinnaiyan S. K., Synthesis, characterisation and evaluation of N-mannich bases of 2-substituted Benzimidazole derivatives, *J Young Pharm*, 2013, 5(4), 154-159.
- [25] Bloom B. R., Atun R., Cohen T., Dye C., Fraser H., Gomez G. B., Knight G., Murray M., Nardell E., Rubin E., Salomon J., Vassall A., Volchenkov G., White R., Wilson D., Yadav P., Tuberculosis, *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.
- [26] Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [27] Gopi C., Dhanaraju M. D., Pranusha K., Deepan T., Magesh A. R., Kavitha D., Design, Synthesis, Characterization and Antitubercular Activity of Novel Benzimidazole Mannich Base Derivatives: Anti-tubercular activity of novel Benzimidazole Mannich base derivatives, *Asian Journal of Chemistry*, 2024, 36(4), 969–973.
- [28] Klein D. J., Boukouvala S., McDonagh E. M., Shuldiner S. R., Laurieri N., Thorn C. F., Altman R. B., Klein T. E., PharmGKB summary: isoniazid pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(9), 436-444.
- [29] Raorane C. J., Periyasamy T., Haldhar R., Asrafali S. P., Raj V., Kim S. C., Synthesis of Bio-Based Polybenzoxazine and Its Antibiofilm and Anticorrosive Activities, *Materials*, 2023, 16(6), 2249.
- [30] Gu H., Liu S., Liang K., Xia Z., Zhang G., Li B., Liu S., Design and Synthesis of Dimethylaminomethyl-Substituted Curcumin Derivatives: Potent Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant, and Radioprotection Activity, Improved Aqueous Solubility Compared with Curcumin, *Molecules*, 2024, 29(9), 1985.
- [31] <https://aids.gov.pl/> Krajowe Centrum ds. AIDS – Agenda Ministra Zdrowia koordynująca zadania mające na celu zapobieganie HIV i zwalczanie AIDS w Polsce [dostęp 28.07.2024 r.]
- [32] <https://naukawpolsce.pl/> Kolejny wzrost zakażeń z powodu HIV w 2023 r. | Nauka w Polsce [dostęp 28.07.2024 r.]
- [33] Swinkels H. M., Justiz Vaillant A. A., Nguyen A. D., Gulick P. G., Pinto K. M., HIV and AIDS (Nursing), In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 33760438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568679/> [dostęp 28.07.2024 r.]
- [34] Li G., Zhang Y., Zeng H., Feng X., Su Z., Lin L., Water Enables Diastereodivergency in Bispidine-Based Chiral Amine-Catalyzed Asymmetric Mannich Reaction of Cyclic N-Sulfonyl Ketimines with Ketones, *Chemical Science*, 2022, 13(15), 4313-4320.
- [35] Long J. M., Holtzman D. M., Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies, *Cell*, 2019, 179(2), 312-339.
- [36] <https://stat.gov.pl/en/> Statistics Poland [dostęp 28.07.2024 r.]
- [37] Alhazmi H. A., Albratty M., An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2022, 30(12), 1755-1764.
- [38] He Y., Xiao G., Yu G., Song Q., Zhang H., Liu Z., Tan Z., Deng Y., 2-(3-Hydroxybenzyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one Mannich base derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer's agents, *Medical Chemistry Research*, 2021, 30, 1249–1264.
- [39] Marucci G., Buccioni M., Ben D. D., Lambertucci C., Volpini R., Amenta F., Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, *Neuropharmacology*, 2021, 190, 108352.
- [40] Kumar S., Arora D., Bhardwaj T. R., Dhinra N., Design, synthesis and studies on novel N-Mannich base derivatives of isatin targeting dihydrofolate reductase receptor, *Journal of Molecular Structure*, 2024, 1311, 138385.
- [41] Dong J., Wang T., Li H., Zhang J., Zhang H., Liu W., You X., Gu Z., Li Y., Chen X., Fu Q., Polyphenol-based antibacterial and antioxidative nanoparticles for improved peritonitis therapy, *Collagen and Leather*, 2023, 5(1).
- [42] Quiriga D., Coy-Barrera E., Synthesis of Antifungal Heterocycle-Containing Mannich Bases: A Comprehensive Review, *Organics*, 2023, 4(4), 503-523.