К ВОПРОСУ ОБ ОБРАЗОВАНИИ И СТРОЕНИИ ПИРРОЛОВ В ПРОЦЕССАХ УГЛЕВОД-АМИННЫХ КОНДЕНСАЦИЙ

¹ЧЕРЕПАНОВ И. С., ²ТРУБАЧЕВ А. В.

¹ Удмуртский государственный университет, 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1

² Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, 426067, г. Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34

АННОТАЦИЯ. Проведен анализ механизмов образования пиррольных фрагментов структуры меланоидинов, выделенных из системы *D*-лактоза – *n*-толуидин. Показано, что известные механизмы образования пирролов в принятых условиях эксперимента не могут рассматриваться как основные пути формирования структуры «браун»-полимеров. Наиболее корректными предположены механизмы, включающие классическую схему реакции Кнорра, а также ее модифицированный вариант, на ключевой стадии которого реализуется альдольное присоединение 3-дезоксизонона к кетонной группе продукта перегруппировки Амадори с последующей кислотнo-катализируемой гетероциклизацией и конденсацией замещенных пирролов по механизму электрофильного замещения. Строение конечных продуктов меланоидинообразования подтверждено данными ИК-Фурье и масс-спектрометрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *D*-лактоза, *n*-толуидин, пирролы, ИК-Фурье спектроскопия, масс-спектрометрия, водно-этанольные среды, меланоидины.

ВВЕДЕНИЕ

Продукты реакций неферментативного окрашивания в системах лактоза – ароматический амин имеют важное практическое значение как синтетические антиоксиданты и фармацевтические препараты [1]. Исследование строения синтезированных в водных [2, 3] и спиртовых [4] средах низкомолекулярных соединений

позволяет с достаточной степенью достоверности постулировать участие замещенных пирролов в формировании структуры меланоидинов. Механизмы образования описанных 1,2,5-, 1,2,3- и 1,2,3,4-замещенных пирролов в условиях реакции Майяра авторами цитируемых работ детализированы не были.

В работах [5, 6] описаны структуры высокомолекулярных меланоидиновых продуктов, представляющих собой линейно-конденсированные или разветвленные гетероциклические структуры на основе замещенных фуранов и пирролов

при этом механизмы формирования последних также не рассмотрены. Авторами [7] в кислых этанольных средах были синтезированы 2-замещенные N-арилпирролы в системах на основе фуран-2-карбальдегида (образуется как один из ранних продуктов реакции Майяра); механизм образования продуктов включает стадию дециклизации фурфурола. Показано, что реакции в этом случае благоприятствует наличие акцепторных заместителей в бензольном кольце амина [7], тогда как донорные заместители существенно снижают выход продукта, что предполагает незначительную роль механизма конденсации с предшествующим раскрытием фуранового цикла в формировании структуры меланоидинов в системах на основе лактозы в принятых условиях эксперимента. Близкий подход был развит Хофманном [8] при детализации механизма образования замещенных 3[2H]-пирролинонов из фуран-2-карбальдегида. Подобные продукты вполне могут образоваться в условиях эксперимента как относительно низкомолекулярные хромофоры ($\lambda_{\text{max}} = 320, 405, 480$ нм), но формировать описанные выше конечные структуры они в полной мере не способны [6]. Альтернативные механизмы образования пиррольных фрагментов меланоидинов в литературе не описаны, в связи с чем целью настоящего исследования является детализация механизмов образования пиррольных структур в процессе углеводов-аминных конденсаций в системе D-лактоза – *n*-толуидин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовались реагенты марки «ч.д.а.» без дополнительной очистки, синтез меланоидиновых продуктов осуществлялся нагреванием исходных реагентов (0,002 моль, 90 °C) в водно-этанольных растворах (62 % EtOH, 25 мл, HOAc_{лед} в качестве катализатора) в колбах с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании термостатирования избыток растворителя удалялся, продукты дважды промывались эфиром и высушивались. Контроль за ходом реакции выполнялся методами УФ-спектрофотометрии и тонкослойной хроматографии [5], элементный анализ выполнялся на анализаторе «Vario MICRO Cube». Электронные спектры разбавленных проб снимались на спектрофотометре СФ-2000 с использованием кварцевых кювет ($l = 1$ см), динамика формирования нарастания интенсивности окрашивания, отвечающая образованию высокомолекулярных продуктов, оценивалась по поглощению в области длин волн 400 – 430 нм. Хроматографирование проводилось на пластинках «Silufol» в элюентной системе бутанол–этанол–вода (5:2:1) с проявлением в иодной камере. Колебательные спектры снимались на ИК-Фурье спектрометре ФСМ-2201 в таблетках бромида калия (1:200) со спектральным разрешением $2 - 4 \text{ см}^{-1}$ при 40 сканах и обрабатывались в программе FSpec, масс-спектрометрические измерения проводились на масс-спектрометре «Varian MAT 311A» с пиролитической ячейкой (250 – 300 °C).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было показано ранее [9], на начальных этапах реакция Майяра в водно-этанольных системах углеводов – *n*-толуидин проходит через стадии N-гликозилирования и перегруппировки Амадори, продукт которой распадается с выделением ариламина и образованием 1,2-диоксопроизводных (3-дезоксизононов), что подтверждается наличием в масс-спектрах продуктов ранних стадий сигналов, характерных для *n*-толуидина ($m/z = 106, 107$) [10] (рис. 1, А) и отвечающих фрагментации N-гликозиламинов и продуктов Амадори. Масс-спектры конечных продуктов меланоидинообразования характеризуются большим числом сигналов различной интенсивности (рис. 1, В), которые также могут быть отнесены к фрагментам гетероциклических структурных единиц [7, 11]. Так, сигнал 91 может быть отнесен к *n*-толильному фрагменту, образуемому путем разрыва связи C-N_{pyr} в N-арилпирролах [11], при этом часть сигналов отвечает фурановой составляющей структуры меланоидинов [3]: пики с $m/z = 96, 95, 81, 67$ относятся к соответствующим продуктам фрагментации α -замещенных производных фуранов [12].

Рис. 1. Фрагмент масс-спектра первичного продукта конденсации, выделенного из реакционной системы на основе лактозы (А); фрагмент масс-спектра «браун»-продукта, выделенного из системы *D*-лактоза – *n*-толуидин (В)

Более детальную информацию о строении «браун»-продуктов позволяет получить ИК-Фурье спектроскопия. ИК-Фурье спектры конечного продукта меланоидинообразования регистрировались с различным спектральным разрешением в нескольких областях, что позволило более детально провести отнесение сигналов к структурным элементам.

Рис. 2. ИК-Фурье спектр поглощения «браун»-продукта, выделенного из реакционной системы *D*-лактоза – *n*-толуидин (А); четвертая производная спектральной полосы поглощения в области 1435 см^{-1} (В)

Анализ спектра поглощения (рис. 2, А) дополняет выводы, сформулированные ранее [3], и подтверждает сделанные выше предположения о строении меланоидинов:

- отсутствие четких полос в интервалах $3100 - 3130\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{C}^3\text{-H}}$, $\nu_{\text{C}^4\text{-H}}$) и $1013 - 1017$, $1063 - 1071\text{ см}^{-1}$, относимых к деформационным $\text{C}=\text{C}_\alpha\text{-H}$ -колебаниям пиррольного кольца, а также высокоинтенсивных сигналов внеплоскостных веерных колебаний $=\text{C-H}$ в области

720 – 730 cm^{-1} [13, 14], свидетельствует о наличии преимущественно замещенных пиррольных фрагментов в структуре меланоидинов;

- «пиррольная» полоса при 1190 cm^{-1} ($\nu_{\text{CN}}^{\text{ring}}$) несколько смещена в высокочастотную область [7] вследствие высокой степени замещения кольца;

- полоса в области 1435 cm^{-1} , вероятно, является составной и при четырехкратном дифференцировании проявляется в виде сигналов 1430 и 1456 cm^{-1} (рис. 2, В), относимых к сложным $\nu_{\text{C}=\text{C}} + \nu_{\text{C}=\text{N}}$ колебаниям N-арилпиррольного гетероцикла в совокупности с δ_{CH} алифатических фрагментов [13];

- полосы при 1653 и 1705 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) проявляются в виде сателлитного пика и слабого плеча соответственно (остаточные сопряженные и несопряженные карбонилы на фоне высокомолекулярной структуры), что говорит об участии оксогрупп в процессах формирования конечной структуры посредством конденсации. Остальные полосы в спектре относятся к структурным фрагментам *n*-толуидина (815 cm^{-1} , $\gamma_{\text{C-H}}$), фуранов (1031, $\nu_{\text{COC}}^{\text{s}}$; 1220, $\nu_{\text{COC}} + \delta_{\text{CH}}$; 1620, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$; полоса 3150 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}\beta\text{-H}}$ проявляется в виде слабого плеча) и алифатических остатков исходного углевода (2860, 2920 cm^{-1} , ν_{CH}) [2, 5].

Таким образом, механизм образования пирролов в процессе меланоидинообразования должен объяснить высокую степень замещения гетероциклического кольца, предполагающую образование пирролов посредством реакций конденсации. Следующие за перегруппировкой Амадори взаимодействия могут развиваться по классической схеме Кнорра [2], где в качестве аминокетона выступает продукт перегруппировки Амадори, а в качестве метиленового компонента – 3-дезоксизон:

Движущей силой реакции в этом случае должна являться гетероциклизация с последующим образованием ароматической системы [2]. Преимущественная атака нуклеофила должна быть направлена на менее активную C_2 -кетогруппу, что, возможно, связано с частичной блокировкой C_1 -альдегидной группы за счет образования полуацетала (или ацетала) в водном этаноле [15] и в реакционной системе «концентрация» C_2 -кетогрупп оказывается выше. Кроме того, C_1 -оксогруппа участвует в образовании циклической формы дезоксиозона, которая, вероятно, преобладает в растворе [15], что также выводит данный реакционный центр из взаимодействия. Тем не менее, не в пользу реализации классического механизма Кнорра в условиях эксперимента свидетельствует низкая даже при наличии донорного заместителя к бензольному кольце донорная способность атома азота ариламина, затрудняющая стадию гетероциклизации. В принятых условиях эксперимента логичной также представляется альдолизация с участием оксогруппы перегруппировки Амадори и метиленовой компоненты 3-дезоксизона, осложняющаяся автоконденсацией последнего [8].

Тем не менее избыток продукта Амадори на основе лактозы, активность которого ниже аналогичных продуктов в системах с моносахаридами [2], дает ощутимый выход продукта перекрестной конденсации:

Последующая гетероциклизация близка к описанной авторами [16] кислотно-катализируемой конденсации, рассматривающими ее как модифицированный вариант синтеза Кнорра с участием замещенных анилинов. В этом случае нуклеофильность ариламинов (в условиях кислотного катализа) достаточна для образования 4,5-дигидропирролов, при этом донорные заместители в бензольном кольце ариламина не препятствуют реакции [16]. Дальнейшая реализация процессов развивается как электрофильное замещение в молекулах пирролов **1** по свободным α -положениям (стрелками указаны реакционные центры) [6], что приводит к разветвленным олиго- или полипиррольным структурам:

В условиях реакции Майяра в исследуемых системах не исключена одновременная реализация нескольких параллельных механизмов образования пиррольных колец, тем не менее процессы конденсации, вероятно, будут основными процессами формирования высокозамещенных гетероциклических структур. Степень замещения гетероциклов может оказывать влияние на антиоксидантные и другие биологически важные свойства продуктов реакций неферментативного окрашивания [17], в связи с чем дальнейшее исследование процессов формирования структуры меланоидинов представляется перспективным как для биоорганической химии, так и для пищевой промышленности.

ВЫВОДЫ

Проведен анализ механизмов образования пиррольных фрагментов структуры меланоидинов, выделенных из системы *D*-лактоза – *n*-толуидин. Показано, что известные механизмы образования пирролов в принятых условиях эксперимента не могут рассматриваться как основные пути формирования структуры «браун»-полимеров. Наиболее корректными предположены механизмы, включающие классическую схему реакции Кнорра, а также ее модифицированный вариант, на ключевой стадии которого реализуется альдольное присоединение 3-дезоксизонона к кетонной группе продукта перегруппировки Амадори с последующей кислотнo-катализируемой гетероциклизацией и конденсацией замещенных пирролов по механизму электрофильного замещения. Строение конечных продуктов меланоидинообразования подтверждено данными ИК-Фурье и масс-спектрометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qui Z., Stowell J., Morris K., Byrn S., Pinal R. Kinetic study of the Maillard reaction between metoclopramide hydrochloride and lactose // *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 303, no. 1, pp. 20-30.
2. Sonobe H., Kato H., Fujimaki M. Formation of 1-Butyl-5-hydroxymethylpyrrole-2-carboxaldehyde in the Maillard Reaction between Lactose and *n*-Butylamine // *Agricultural and Biological Chemistry*, 1976, vol. 41, no. 3, pp. 609-610.
3. Knerr T., Severin T. Investigation of the glucose/propyl amine reaction by HPLC // *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1993, vol. 196, no. 4, pp. 366-369.
4. Klein E., Ledl F., Bergmüller W., Severin T. Reactivity of Maillard products with pyrrole structure // *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1992, vol. 194, no. 3, pp. 556-560.
5. Черепанов И. С., Абдулина Г. М., Корнев В. И. Взаимодействие *D*-лактозы с ароматическими аминами в водно-этанольной среде // *Бутлеровские сообщения*. 2016. Т. 46, №4. С. 71–76.
6. Gerrard J. New Aspects of an AGEing Chemistry – Recent Developments Concerning the Maillard Reaction // *Australian Journal of Chemistry*, 2002, vol. 55, no. 5, pp. 299-310.
7. Del Pina K., Budylin V., Rodrigues M., Terent'ev P., Bundel'Y. Synthesis and spectral properties of 1-aryl-2-formylpyrroles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1989, vol. 25, iss. 2, pp. 142-146.
8. Hofmann T. Determination of the chemical structure of novel colored compounds generated during Maillard-type reaction // In book: *The Maillard reaction in food in medicine*. Edit. by J. O'Brien, H. Nursten, M.J. Crabbe, J.M. Ames. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2005, pp. 82-88.
9. Черепанов И. С., Трубачев А. В. Эффекты среды в реакциях неферментативного окрашивания в системах углевод-ариламин // *Химическая физика и мезоскопия*. 2018. Т. 20, №1. С. 137-144.
10. Birch E., Lelievre J. Richards E. Influence of the amine moiety on the thermal degradation of *N*-substituted 1-amino-1-deoxyfructoses // *Carbohydrate Research*, 1984, vol. 128, iss. 2, pp. 351-355.
11. Klyba L. V., Nedolya N. A., Tarasova O. A., Zhanchipova E. R., Volostnykh O. G. Mass spectra of new heterocycles: Fragmentation of the molecular ions of 1-Alkyl(cycloalkyl, aryl)-3-alkoxy(aryl)2-methylsulfanyl-1H-pyrroles // *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, no. 7, pp. 1038-1048.
12. Obretenov T., Argirov O., Rashkov I. On melanoidin formation with furfural participation: synthesis of melanoidins from furfural and glycine // *Journal of Food Processing and Preservation*, 1983, vol. 7, pp. 105-113.
13. Diaw A. K. D., Yassar A., Gningue-Sall D., Aaron J.-J. Synthetic routes, characterization, electrochemical and spectral properties of *p*-substituted *N*-phenylpyrroles // *ARKIVOC (Archive for Organic Chemistry)*, 2008, vol. 2008, part XVII, pp. 122-144.
14. Dzhemilev U. M., Selimov F. A., Tolstikov G. A. New method for the synthesis of 2,5-disubstituted pyrroles with the participation of palladium complexes // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 1979, no. 11, pp. 2652.
15. Anet E. F. L. J. 3-Deoxyglycosuloses (3-Deoxyglycosones) and the Degradation of Carbohydrates // *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 1964, vol. 19, pp. 181-218.
16. Zhang Y., Jiang Y., Liang X. A new variant of Knorr's pyrrole synthesis // *Chinese Journal of Chemistry*, 1997, vol. 15, no. 4, pp. 371-378.
17. Shiratsuchi H., Chang S., Wei A. Biological activity of low-molecular weight compounds found in food and plants // *Journal of Food and Drug Analysis*, 2012, vol. 20, no. 1, pp. 359-365.

TO THE PROBLEM OF PYRROLE FORMATION AND STRUCTURE IN CARBOHYDRATE-AMINE CONDENSATIONS

¹Cherepanov I. S., ²Trubachev A. V.

¹ Udmurt State University, Izhevsk, Russia

² Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russia

SUMMARY. Non-enzymatic browning products in lactose – aromatic amine system have important practical value as synthetic antioxidants and pharmaceutical medicines. Study of low-molecular products structure synthesized in aqueous and ethanolic media under condition of Maillard reaction allows with sufficient degree of reliability to postulate participation of substituted pyrroles in

formation of melanoidin's structure. High-molecular the melanoidin structure representing linearly condensed or branched heterocyclic structures on the basis of substituted furan and pyrroles are described in literature, but at the same time mechanisms of formation of the last are also not considered. The aim of the present study is specification of formation mechanisms of pyrrole structures during carbohydrate-aryl amine condensation in *D*-lactose – *p*-toluidine system. The advanced melanoidin product's structure is confirmed with IR-Fourier transform spectroscopy and mass spectrometry data. Melanoidin's mass spectra are characterized by a large number of various intensity signals, which can be assigned to fragments of heterocyclic structural units. IR-Fourier transform spectroscopy data also show the high substituted pyrrole rings in brown-products structure. Based on spectroscopic data obtained analysis of mechanisms of pyrrole structure fragments formation of the melanoidins is carried out. It is shown that the known mechanisms of pyrrole formation in the accepted experimental conditions cannot be considered as the main pathways of brown polymers structure formation. The most correct assumed the mechanisms including the classical scheme of Knorr reaction and also its modified option at which key stage aldol-type condensation of 3-desoxyozone ketone group of Amadori rearrangement product with the subsequent acid catalyzed hetero cyclization and condensation of substituted pyrrole on the mechanism of electrophilic substitution is implemented.

KEYWORDS: *D*-lactose, *p*-toluidine, pyrroles, IR-Fourier transform spectroscopy, mass-spectrometry, aqueous-ethanolic media, melanoidins.

REFERENCES

1. Qui Z., Stowell J., Morris K., Byrn S., Pinal R. Kinetic study of the Maillard reaction between metoclopramide hydrochloride and lactose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 303, no. 1, pp. 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.016>
2. Sonobe H., Kato H., Fujimaki M. Formation of 1-Butyl-5-hydroxymethylpyrrole-2-carboxaldehyde in the Maillard Reaction between Lactose and *n*-Butylamine. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1976, vol. 41, no. 3, pp. 609-610. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.41.609>
3. Knerr T., Severin T. Investigation of the glucose/propyl amine reaction by HPLC. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1993, vol. 196, no. 4, pp. 366-369. <https://doi.org/10.1007/BF01197937>
4. Klein E., Ledl F., Bergmüller W., Severin T. Reactivity of Maillard products with pyrrole structure. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1992, vol. 194, no. 3, pp. 556-560. <https://doi.org/10.1007/BF01185483>
5. Cherepanov I. S., Abdullina G. M., Kornev V. I. Vzaimodeistviye *D*-laktozi s aromaticheskimi aminami v vodno-etanol'noi srede [Interaction of *D*-lactose with aromatic amines in aqueous-ethanolic medium]. *Butlerovskiy soobshcheniya* [Butlerov Communication], 2016, vol. 46, no. 4, pp. 71-76.
6. Gerrard J. New Aspects of an AGEing Chemistry – Recent Developments Concerning the Maillard Reaction. *Australian Journal of Chemistry*, 2002, vol. 55, no. 5, pp. 299-310. <https://doi.org/10.1071/CH02076>
7. Del Pina K., Budylin V., Rodrigues M., Terent'ev P., Bundel' Y. Synthesis and spectral properties of 1-aryl-2-formylpyrroles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1989, vol. 25, iss. 2, pp. 142-146. <https://doi.org/10.1007/BF00479906>
8. Hofmann T. Determination of the chemical structure of novel colored compounds generated during Maillard-type reaction. In book: *The Maillard reaction in food in medicine*. Edit. by J. O'Brien, H. Nursten, M.J. Crabbe, J.M. Ames. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2005, pp. 82-88.
9. Cherepanov I. S., Trubachev A. V. Effekti sredi v reaktsiyakh nefermentativnogo okrashivaniya v sistemakh uglevod-arilamin [Media effects in the non-enzymatic browning reactions in carbohydrate-aryl amine systems]. *Khimicheskaya fizika I mezoskopiya* [Chemical physics and mesoscopy], 2018, vol. 20, no. 1, pp. 137-144.
10. Birch E., Lelievre J. Richards E. Influence of the amine moiety on the thermal degradation of *N*-substituted 1-amino-1-deoxyfructoses. *Carbohydrate Research*, 1984, vol. 128, iss. 2, pp. 351-355. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(84\)85343-4](https://doi.org/10.1016/0008-6215(84)85343-4)
11. Klyba L. V., Nedolya N. A., Tarasova O. A., Zhanchipova E. R., Volostnykh O. G. Mass spectra of new heterocycles: Fragmentation of the molecular ions of 1-Alkyl(cycloalkyl, aryl)-3-alkoxy(aryl)2-methylsulfanyl-1H-pyrroles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, no. 7, pp. 1038-1048. <https://doi.org/10.1134/S1070428010070134>
12. Obretenov T., Argirov O., Rashkov I. On melanoidin formation with furfural participation: synthesis of melanoidins from furfural and glycine. *Journal of Food Processing and Preservation*, 1983, vol. 7, pp. 105-113. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4549.1983.tb00667.x>
13. Diaw A. K. D., Yassar A., Ngingue-Sall D., Aaron J.-J. Synthetic routes, characterization, electrochemical and spectral properties of *p*-substituted *N*-phenylpyrroles. *ARKIVOC* (Archive for Organic Chemistry), 2008, vol. 2008, part XVII, pp. 122-144. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.h12>
14. Dzhemilev U. M., Selimov F. A., Tolstikov G. A. New method for the synthesis of 2,5-disubstituted pyrroles with the participation of palladium complexes. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. Division of Chemical Sciences*, 1979, vol. 28, no. 11, pp. 2470. <https://doi.org/10.1007/BF00951754>
15. Anet E. F. L. J. 3-Deoxyglycosuloses (3-Deoxyglycosones) and the Degradation of Carbohydrates. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 1964, vol. 19, pp. 181-218. [https://doi.org/10.1016/S0096-5332\(08\)60282-9](https://doi.org/10.1016/S0096-5332(08)60282-9)
16. Zhang Y., Jiang Y., Liang X. A new variant of Knorr's pyrrole synthesis. *Chinese Journal of Chemistry*, 1997, vol. 15, no. 4, pp. 371-378. <http://dx.doi.org/10.1002/cjoc.19970150413>
17. Shiratsuchi H., Chang S., Wei A. Biological activity of low-molecular weight compounds found in food and plants. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2012, vol. 20, no. 1, pp. 359-365. <https://www.fda.gov.tw/upload/189/Content/2014012910250885392.pdf>

Черепанов Игорь Сергеевич, кандидат химических наук, доцент кафедры Фундаментальной и прикладной химии УдГУ, тел. 8(3412)916-437, e-mail: cherchem@mail.ru

Трубачев Алексей Владиславович, кандидат химических наук, главный специалист УдмФИЦ УрО РАН, тел. 8(3412)508-200, e-mail: trub_av@mail.ru