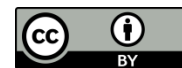


Научная статья

УДК 547.1:543.42

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-291-298>



## Синтез и изучение гидролитической и термоокислительной стабильности *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)аминобензойной кислоты

Игорь Сергеевич Черепанов, Артур Алексеевич Белков

Удмуртский государственный университет,

г. Ижевск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Черепанов Игорь Сергеевич, [cherchem@mail.ru](mailto:cherchem@mail.ru)

**Аннотация.** Выполнен синтез продукта конденсации *p*-аминобензойной кислоты с *D*-маннозой, являющегося по данным колебательной спектроскопии *N*-маннопиранозиламином с  $\beta$ -конфигурацией аномерного центра. Изучена реакционная способность синтезированного продукта в процессах кислотного гидролиза и термоокисления в свободно-азрируемой среде. Исследование гидролитической стабильности показывает, что устойчивая в условиях синтеза в этанольных средах *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)аминобензойная кислота постепенно гидролизуеться при нагревании (50 °C) в кислых водных растворах, что подтверждено данными ИК-Фурье спектроскопии и тонкослойной хроматографии. Термоокисление синтезированного продукта показывает достаточную устойчивость при нагревании до 30–50 °C, увеличение температуры до 70 °C ускоряет деструкцию, что проявляется в усилении интенсивности полосы 1690 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}}$ ) в спектрах вторых производных термостатированных образцов. Предполагается, что при этом происходит прямое окисление *N*-гликозиламина, вероятно, в ациклической форме енаминола. Дополнительно была изучена природа побочных продуктов *N*-гликозилирования: данные электронной и колебательной спектроскопии указывают на образование меланоидинов – окрашенных продуктов глубокой деструкции, для которых прогнозируется рострегулирующая и другие виды биоактивности. Предполагается, что основные структурные фрагменты меланоидинов формируются в растворах посредством взаимодействия енаминольных форм с  $\alpha$ -дикарбонильными производными. Полученные нами ранее экспериментальные данные также указывают на проявление биологической активности меланоидинами ариламино-карбонильных реакций, в связи с чем представляется возможным объединение технологии получения функциональных продуктов разных стадий сахараминных взаимодействий на базе единого синтеза. Перспективность последней определяется доступностью реагентов, мягкими условиями синтеза и разделения продуктов, а также их экологичностью.

**Ключевые слова:** *p*-аминобензойная кислота, *D*-манноза, конденсация, гидролиз, окисление, спектроскопия, меланоидины

**Для цитирования:** Черепанов И. С., Белков А. А. Синтез и изучение гидролитической и термоокислительной стабильности *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)аминобензойной кислоты // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2022. Т. 12. N 2. С. 291–298. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-291-298>.

## Synthesis and study of the hydrolytic and thermo-oxidative stability of *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-mannopyranosyl)aminobenzoic acid

Igor S. Cherepanov, Artur A. Belkov

Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation

Corresponding author: Igor S. Cherepanov, cherchem@mail.ru

**Abstract.** The performed condensation of *p*-aminobenzoic acid with *D*-mannose produced *N*-mannopyranosylamine with  $\beta$  configuration at the anomeric centre, which was confirmed by vibrational spectroscopy. The reactivity of the synthesized product in the processes of acid hydrolysis and thermal oxidation in a freely aerated medium was studied. A hydrolytic stability study showed *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-mannopyranosyl)aminobenzoic acid, which is stable in ethanolic media, to gradually hydrolyse upon heating (50 °C) in acidic aqueous solutions, as confirmed by FTIR spectroscopy and thin-layer chromatography. Upon thermal oxidation, the synthesized product shows sufficient stability when heated up to 30–50 °C. However, a further increase in temperature to 70 °C accelerates destruction, which is manifested in an increase in the band intensity of 1690 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ O=C–C=N) in the spectra of the second derivatives of thermostated samples. This process is assumed to involve direct oxidation of *N*-glycosylamine, most likely in the acyclic form of enaminol. Additionally, the nature of *N*-glycosylation by-products was studied by electron and oscillatory spectroscopy. These studies indicated the formation of melanoids – coloured products of deep destruction, which might exhibit growth-regulating and other types of biological activity. The main structural fragments of melanoids are assumed to be formed in solutions through the interaction of enaminol forms with  $\alpha$ -dicarbonyl derivatives. Our experimental data obtained earlier also indicate the biological activity of melanoids in arylamino-carbonyl reactions, thereby allowing the technology of obtaining functional products of different stages of sugar-amine interactions to be combined within a single synthesis operation. The feasibility of this approach is determined by the availability of reagents, mild synthesis and product separation conditions, as well as by their environmental friendliness.

**Keywords:** *p*-aminobenzoic acid, *D*-mannose, condensation, hydrolysis, oxidation, spectroscopy, melanoids

**For citation:** Cherepanov I. S., Belkov A. A. Synthesis and study of the hydrolytic and thermo-oxidative stability of *p*-(*N*- $\beta$ -*D*-mannopyranosyl)aminobenzoic acid. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2022;12(2):291-298. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-291-298>.

### ВВЕДЕНИЕ

Потенциальные возможности реакций *N*-гликозилирования ароматических аминов углеводами в органическом синтезе обусловлены простотой и доступностью методик непосредственно получения и выделения достаточно стабильных целевых продуктов [1–3]. В большинстве случаев последние образуются при непосредственном взаимодействии исходных реагентов в мягких условиях, что позволяет относить их к разряду «зеленых» синтезов [4]: ограничениями в подобных системах может быть природа ариламинов, многие из которых токсичны.

Одним из потенциально интересных реагентов *N*-гликозилирования является *p*-аминобензойная кислота (*p*-АБК) – важное биологически активное соединение (витамин В<sub>10</sub>), проявляющее широкий спектр биоактивности [5], участвующее в процессах метаболизма. Особое место среди производных *p*-АБК занимают ее достаточно стабильные *N*-гликозиламины: описаны такие области их практического применения, как способность к самосборке супрамолекулярных жидких кристаллов за счет специфических межмолекуляр-

ных взаимодействий активных заместителей [1], проявление антимикробной, антивирусной и иммуностимулирующей активности [2, 6].

Интересными представляются методики [7] для разделения моносахаридов и их селективного окисления с использованием *N*-гликозилариламинов в качестве промежуточных продуктов. Основным ограничением последних является применение достаточно токсичного *p*-нитроанилина, выбор которого, вероятно, обусловлен его относительно низкой основностью: *N*-гликозиламины более нестабильны в растворах, чем основные амины и аминокислоты, и при добавлении кислот претерпевают перегруппировку Амандори, давая дезоксиаминокетозы [8].

Следует отметить, что большинство работ посвящено изучению проблем синтеза, строения и биоактивности продуктов конденсации *p*-АБК с *D*-галактозой и *D*-глюкозой [1, 2], тогда как другие углеводы не менее интересны как в плане образования биологически активных производных, так и в качестве промежуточных продуктов многостадийных синтезов. В частности, еще один диастереомер глюкозы – *D*-манноза – ме-

нее распространен, при этом не менее интересен как потенциальный предшественник практически значимых продуктов, обладающих антиоксидантной и антимутагенной активностью [9]. Кроме того, большинство работ ориентировано на изучение структурных особенностей продуктов гликозилирования [1, 10] либо их биоактивности [2, 3], тогда как их реакционная способность в отношении различных видов распада, которые могут существенно влиять на проявление различных видов активности [11, 12], практически мало изучена [9], в связи с чем целью настоящей работы являлось изучение синтеза и термоокислительной и гидролитической стабильности продукта конденсации *l*-АБК и *D*-маннозы (*l*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)аминобензойной кислоты).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика синтеза: в 20 мл 96%-го этанола (Merck, Германия) вносили по 0,002 моль *l*-аминобензойной кислоты и *D*-маннозы, после чего добавляли 0,1 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали смесь в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч при температуре 70 °С. После окончания синтеза удаляли избыток этанола и высушивали твердый продукт в эксикаторе, дважды промывали спиртовоэфирной (1:1) смесью и повторно высушивали.

*l*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)аминобензойная кислота (МАБК) представляет собой твердое вещество серого цвета, растворимое в воде и умеренно растворимое в этаноле,  $T_{пл}$  164,6 °С, выход 73%, элементный анализ: С, % 52,44; Н, % 5,32; N, % 4,45 (найдено); С, % 52,17; Н, % 5,69; N, % 4,68 (вычислено). ИК-Фурье спектр,  $cm^{-1}$  [3, 4, 9, 10]: 3500–3200 ( $\nu_{NH} + \nu_{OH}$ ), 3050 ( $\nu_{CH_{Ar}}$ ), 2930–2850 ( $\nu_{CH}$ ), 2800–2500 ( $\nu_{OH \cdots O=C}$ ), 1920 ( $\nu_{Ar-N}$ ), 1675 ( $\nu_{C=O}$ ), 1606, 1527, 1495 ( $\nu_{C=C_{Ar}} + \delta_{NH} + N$ -гликозид), 1427 ( $\delta_{CH}$ ), 1317, 1282 ( $\nu_{C-N} + \nu_{ring}$ ), 1178, 1147, 1120 ( $\delta_{COC} + \delta_{CO} + \nu_{COH}$ ), 1100–1010 ( $\delta_{ring} + \delta_{COH} +$  гликозид), 883 ( $\delta_{C_1-N}$  гликозид), 844 ( $\nu_{CH_{Ar}}$ ), 650 ( $\nu_{C_1-N}$  гликозид).

ИК-Фурье спектры твердых продуктов снимали на ИК-Фурье спектрометре ФСМ-2201 (ООО «ИНФРАСПЕК», Россия) в таблетках KBr (1:250) в интервале волновых чисел 4000–400  $cm^{-1}$  с разрешением 4  $cm^{-1}$ , полученные спектры обрабатывали в программе FSpec 4.0.3.9. Спектры вторых производных получены в результате численного дифференцирования с использованием сглаживания полиномом 4-го порядка в окнах до 15 точек, анализ и отнесение проводили по экстремумам выше нулевой линии. ИК-Фурье спектры отражения спиртово-эфирных вытяжек снимали с использованием приставки МНПВО-36 (ООО «ИНФРАСПЕК», Россия) в интервале волновых чисел 650–4000  $cm^{-1}$ , их электронные спектры регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «СПЕКТР», Россия) в кварцевых кюветах (1 см) в диапазоне длин волн 200–600 нм с шагом 5 нм. Элементный анализ твердых продуктов

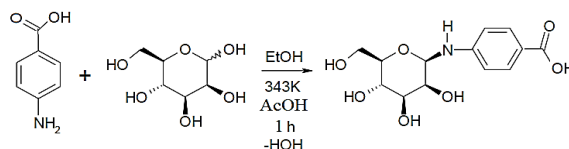
осуществляли на анализаторе Vario MICRO Cube (Elemental Analyzer GmbH., Германия).

Гидролиз синтезированного продукта проводили нагреванием 0,1 г препарата в 20 мл воды в колбе с обратным холодильником с добавлением 0,1 мл ледяной уксусной кислоты при 50 °С в течение 1 ч. После удаления растворителя твердую фазу исследовали спектроскопически (KBr, 1:250). Дополнительно контроль за ходом гидролиза осуществляли методом тонкослойной хроматографии (Silufol, Cavalier, Чехия; элюентная система бутанол–этанол–вода 5:2:1) по исчезновению пятен *N*-гликозида ( $R_f = 0,62$ ) и появлению пятен *l*-аминобензойной кислоты ( $R_f = 0,89$ ).

Устойчивость МАБК к термоокислительному стрессу изучали в KBr-матрице по ранее предложенной методике [9]: 1 мг синтезированного продукта смешивали с 150 мг предварительно прокаленного KBr, измельчали и прессовали на ручном прессе в таблетки диаметром 10 мм. Спектры регистрировали непосредственно перед испытаниями (25 °С) и после термоокислительного стресса, который моделировали нагреванием таблетированных образцов при 30, 50 и 70 °С в течение 1 ч в свободно-аэрируемой атмосфере в сушильном шкафу. Признаком начала окислительной термодеструкции считали появление ИК-полос поглощения в области 1690–1700  $cm^{-1}$ .

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

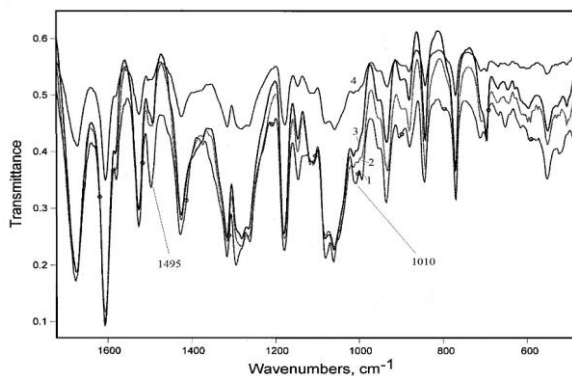
Синтез целевого продукта протекает в соответствии с общей схемой:



Данные ИК-Фурье спектроскопии подтверждают строение выделенного продукта как *N*-маннопиранозиламина: несколько отдельных полос в спектральных областях 1100–1000 и 1180–1120  $cm^{-1}$  указывают на циклическую пиранозную форму гликозидного кольца. В «аномерной» области регистрируется сигнал при 883  $cm^{-1}$ , относимый к деформационным колебаниям  $C_1-N$ -связи гликозидного фрагмента, что в совокупности с сигналом 771  $cm^{-1}$  подтверждает  $\beta$ -конфигурацию аномерного центра [3, 10]. Данные элементного анализа указывают на достаточную чистоту целевого продукта.

Следующим этапом исследования являлось изучение кислотного гидролиза МАБК, что позволило оценить возможность реверсии *N*-гликозиламина, например, после окисления  $C_6-OH$ -фрагмента в процессах синтеза уроновых кислот [7], т. е. применения  $-NH-Ar$  в качестве защитной группы. Исследование проводили комбинацией методов ИК-Фурье спектроскопии и ТСХ. Тради-

ционно применяемая ранее поляриметрия не дает надежных результатов, поскольку изменение удельного вращения может быть связано не только с гидролизом N-гликозидов. Сравнение спектров N-гликозиламина со спектрами гидролизированных систем после удаления растворителя показывает, что общий профиль сигналов мало изменяется (рис. 1).



**Рис. 1.** ИК-Фурье спектры *l*-(N-β-D-маннопиранозил)аминобензойной кислоты (1) и продуктов ее кислотного гидролиза в течение 20 мин (2), 40 мин (3), 60 мин (4) (50 °C)

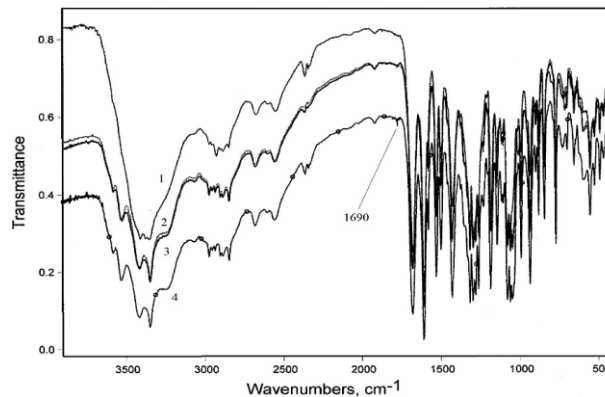
**Fig. 1.** IR Fourier transform spectra of MABA (1) and its acidic hydrolysis products during 20 min (2), 40 min (3), 60 min (50 °C)

Тем не менее можно отметить закономерное уменьшение интенсивности полосы 1010 см<sup>-1</sup>, относимой к колебаниям N-гликозидного фрагмента [10], а также полосы 1495 и 650 см<sup>-1</sup>, вклад в которые вносят колебания аномерного центра C<sub>1</sub>-N, что свидетельствует о гидролитическом расщеплении N-гликозида. Сформулированный вывод подтверждается данными тонкослойной хроматографии: в системе, гидролизованной в течение 60 мин, пятна N-гликозида (*R<sub>f</sub>* = 0,62) практически не проявляются. Следует дополнительно отметить тот факт, что N-гликозиламины гидролизуются значительно легче O-гликозидов, традиционно применяемых для защиты C<sub>1</sub>-ОН в процессах функционализации углеводов, что, вероятно, связано с легкостью передачи электронной плотности от атома азота с переходом в ациклическую форму основания Шиффа [13].

Ряд методик модифицирования углеводных фрагментов предполагает проведение процессов в гетерогенных системах твердое-газ, а также необходимость увеличения температуры в зоне реакции [7]. Поскольку известным фактом является неустойчивость углеводов и их производных в подобных условиях, следующим этапом исследования стало изучение стабильности МАБК в условиях термоокислительного стресса. Спектры термостатированных при разных температурах в течение 1 ч систем представлены на рис. 2.

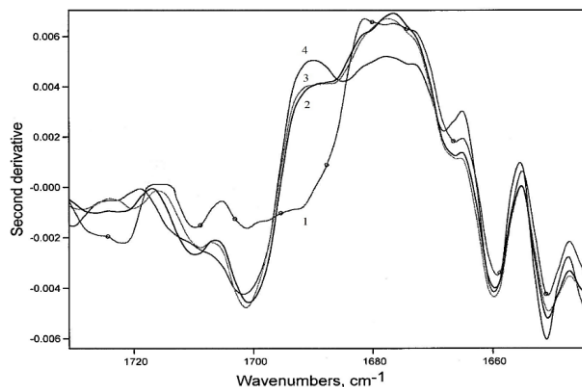
В спектре нетермостатированной МАБК (1) полос поглощения продуктов окислительной де-

струкции не наблюдается, тогда как для уже термостатированных образцов регистрируются слабые полосы около 1690 см<sup>-1</sup> (C=O-группы продуктов деструкции [9]). Более отчетливо данный вывод (сигнал 1693 см<sup>-1</sup>) подтверждается анализом спектров вторых производных (рис. 3).



**Рис. 2.** ИК-Фурье спектры *l*-(N-β-D-маннопиранозил)аминобензойной кислоты (1) и продуктов ее термоокислительной деструкции при 30 °C (2), 50 °C (3), 70 °C (4) (1 ч)

**Fig. 2.** IR Fourier transform spectra of MABA (1) and its thermooxidative destruction products, thermostatted at 30 °C (2), 50 °C (3), 70 °C (4) (1 h)



**Рис. 3.** Вторые производные ИК-Фурье спектров *l*-(N-β-D-маннопиранозил)аминобензойной кислоты (1) и продуктов ее термоокислительной деструкции при 30 °C (2), 50 °C (3), 70 °C (4)

**Fig. 3.** IR Fourier transform spectra second derivative of of MABA (1) and its thermooxidative destruction products, thermostatted at 30 °C (2), 50 °C (3), 70 °C (4)

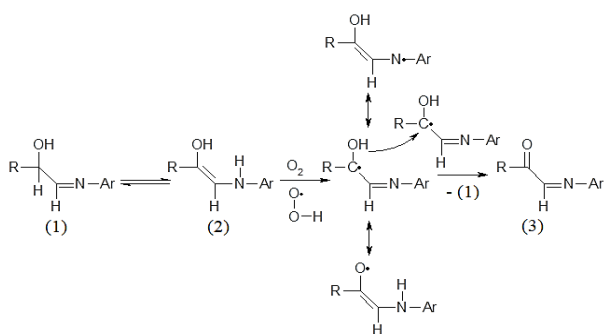
При переходе от температурного режима 30 к 50 °C интенсивность полосы возрастает незначительно, тогда как при нагревании до 70 °C рост более значительный. Кроме того, максимум основной полосы νC=O карбоксильной группы для термостатированных образцов несколько смещается в низкочастотную область.

Характер протекающих при этом процессов, вероятно, отличен от описанного ранее для производных более основного *l*-аминоацетанилида, претерпевающих при термодеструкции перегруппировку Амадори [9]. Не происходит в дан-



ном случае и прямого окисления  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -фрагмента с образованием N-гликозида маннуроной кислоты, поскольку поглощение  $\text{C}=\text{O}$  карбонильных групп уроновых кислот регистрируется в интервале  $1720\text{--}1740\text{ см}^{-1}$  [14]. Регистрируемая в спектрах полоса около  $1690\text{ см}^{-1}$  должна отвечать колебаниям фрагментов структурно промежуточных между  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$  и, вероятно, оксоиминным  $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$  сопряженным фрагментам.

На основании проведенного анализа более вероятным в данных условиях можно считать прямое окисление N-гликозиламина [15], протекающее по радикальному механизму. В реакции, скорее всего, участвует ациклическая форма [15], для которой характерно равновесие имин (1) – енаминол (2) [16], окисление которого дает стабилизированный сопряжением радикал [17] и далее оксоимин (3) ( $\text{R}-\text{C}_4$ -остаток углеводной цепи) [17, 18]:



Известной особенностью реакций образования N-гликозиламинов является наличие ряда побочных процессов, в частности неферментативное окрашивание (меланоидинообразование) [9, 12]; окрашенные в желтый цвет продукты данного процесса извлекаются при промывке твердой фазы спиртово-эфирной смесью. Электронный и ИК-Фурье спектры отражения спиртово-эфирной вытяжки, содержащей побочно образующиеся вещества, представлены на рис. 4.

Электронный спектр показывает непрерывное поглощение в области  $420\text{--}480\text{ нм}$ , свойственное высокомолекулярным меланоидинам, ИК-Фурье спектр содержит широкую полосу в карбонильной области с максимумом при  $1658\text{ см}^{-1}$  ( $\nu\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ ) и плечами  $1645$  ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ) и  $1700$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$ )  $\text{см}^{-1}$ , а также пик малой интенсивности при  $1605$  ( $\nu\text{C}=\text{C}$ )  $\text{см}^{-1}$ . Таким образом, описанные сигналы традиционно относят к валентным колебаниям  $\text{C}=\text{X}$  в различном структурном окружении [9, 12] с преобладанием сопряженных карбонильных фрагментов. Механизм их образования в реакционной системе N-гликозилирования может быть представлен аналогично описанному выше: дальнейшее развитие процессов сводится к гидролизу оксоимина (3) до  $\alpha$ -дикарбонильного производного (4) и его взаимодействию с енаминольной формой (2) [18, 19]:

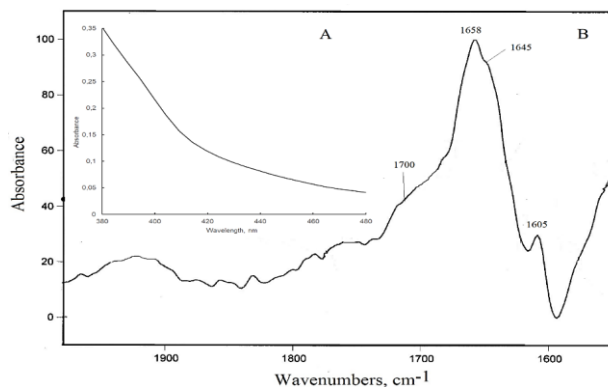
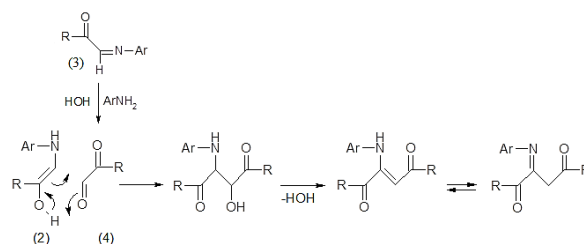


Рис. 4. Электронный (А) и ИК-Фурье спектры отражения (В) побочных продуктов N-гликозилирования

Fig. 4. UV-Vis (A) and IR Fourier transform reflection (B) spectra of N-glycosylation side products

В конечном итоге образуются сложные полимерные составы с описанной выше функционализацией [18, 20]. Являясь побочными продуктами синтеза, продукты поздних стадий аминокарбонильных реакций (реакции Майяра) также находят практическое применение, в частности проявляют рострегулирующие свойства [18]. На основании результатов корреляционного анализа [21] и полученных ранее экспериментальных данных [18] можно прогнозировать биоактивность побочных продуктов N-гликозилирования в отношении ростовых процессов сельскохозяйственных культур, что будет детально изучено в дальнейшем. Исходя из полученных данных, можно предположить принципиальную возможность объединения технологии получения целевых продуктов разных стадий сахар-аминовых реакций в рамках одного синтеза.

## ВЫВОДЫ

Выполнен синтез продукта конденсации *l*-аминобензойной кислоты с *D*-маннозой, являющегося по данным колебательной спектроскопии *N*-маннопиранозиламином с  $\beta$ -конфигурацией аномерного центра. Изучена реакционная способность синтезированного продукта в процессах кислотного гидролиза и термоокисления в свободно-азерируемой среде.

Исследование гидролитической стабильности показывает, что устойчивая в условиях синтеза в этанольных средах *l*-(*N*- $\beta$ -*D*-маннопиранозил)-аминобензойная кислота постепенно гидролизует-

ся при нагревании (50 °С) в кислых водных растворах, что подтверждено данными ИК-Фурье спектроскопии и тонкослойной хроматографии.

Термоокисление синтезированного продукта показывает достаточную устойчивость при нагревании до 30–50 °С; увеличение температуры до 70 °С ускоряет деструкцию, что проявляется в усилении интенсивности полосы 1690 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}}$ ) в спектрах вторых производных термостатированных образцов. Предполагается, что при этом происходит прямое окисление N-гликозиламина, вероятно, в ациклической форме енаминола.

Дополнительно изучена природа побочных продуктов N-гликозилирования: данные электронной и колебательной спектроскопии указывают на образование меланоидинов – окрашенных продуктов глубокой деструкции, для которых

прогнозируется рострегулирующая и другие виды биоактивности. Предполагается, что основные структурные фрагменты меланоидинов формируются в растворах посредством взаимодействия енаминольных форм с  $\alpha$ -дикарбонильными производными.

Полученные нами ранее экспериментальные данные также указывают на проявление биологической активности меланоидинами ариламинокарбонильных реакций, в связи с чем представляется возможным объединение технологии получения функциональных продуктов разных стадий сахар-аминных взаимодействий на базе единого синтеза. Перспективность последней определяется доступностью реагентов, мягкими условиями синтеза и разделения продуктов, а также их экологичностью.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Volkova T. G., Talanova I. O. Possibility of hydrogen bonding between molecules of pentyl ester of *p*-(N- $\alpha$ -D-glucopyranoside)aminobenzoic acid // *Liquid Crystals and their Application*. 2016. Vol. 16, no. 2. P. 46–51. <https://doi.org/10.18083/LCAppl.2016.2.46>.
2. Джаманбаев Ж. А., Абдурашитова Ю. А., Сарымзакова Р. К., Эралиева М. Г. Синтез углеводных производных *l*-аминобензойной кислоты // *Успехи современного естествознания*. 2019. N 3. С. 127–133.
3. Kulakov I. V. Synthesis of new N-aminoglycosides based on halo substituted *p*-phenylenediamines and *p*-aminophenols // *Chemistry of Natural Compounds*. 2009. Vol. 45, no. 4. P. 522–524. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9392-0/>.
4. Magdalinova N. A., Volkova T. G., Klyuev M. V., Gruzdev M. S. Propanal hydroamination with *p*-aminobenzoic acid // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2010. Vol. 46, no. 5. P. 634–636. <https://doi.org/10.1134/S1070428010050052>.
5. Кириллова Л. Л., Назарова Г. Н., Иванова Е. П. *p*-Аминобензойная кислота стимулирует всхожесть семян, рост растений, фотосинтез и ассимиляцию азота у амаранта (*Amaranthus L.*) // *Сельскохозяйственная биология*. 2016. Т. 51. N 5. С. 688–695. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.5.688eng>.
6. Kratky M., Konecna K., Janousek J., Brablikova M., Jand'ourek O., Trejtnar F., et al. 4-Aminobenzoic acid derivatives: converting folate precursor to antimicrobial and cytotoxic agents // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, no. 1. P. 9. <https://doi.org/10.3390/biom.10010009>.
7. Bilik V., Tihlarik K., Kratky Z. Conversion of N-(4-nitrophenyl)glycosylamines of aldoses to aldohexuronic acids by nitrogen dioxide // *Bulletin of the academy of sciences of the USSR. Division of chemical sciences*. 1982. Vol. 36, no. 6. P. 831–835.
8. Van Outersterp R., Moons S., Engelke U., Bentlage H., Peters T., Rooij A., et al. Amadori rearrangement products as potential biomarkers for inborn errors of amino-acid metabolism // *Communication Biology*. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 367. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01909-5>.
9. Черепанов И. С. Термодеструкция продукта конденсации *d*-маннозы с *l*-аминоацетанилидом в системах без растворителя // *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2020. Т. 10. N 4. С. 581–589. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2020-10-4-581-589>.
10. Kublashvili R. N-glucosides of aminobenzoic acids and aminophenols // *Chemistry of Natural Compounds*. 2003. Vol. 39, no. 6. P. 586–588. [https://doi.org/0009-3130/03/3906-0586\\$25.00](https://doi.org/0009-3130/03/3906-0586$25.00).
11. Sangwan R., Khaman A., Mandal P. An overview of chemical N-functionalization of sugars and formation of N-glycosides // *European Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 37. P. 5949–5977. <https://doi.org/10.1002/ejoc.20200813>.
12. Li T.-X., Ji L.-B., Jiang Z.-R., Geng Z.-Z., Shentu H.-Q., Liu M.-Ch., et al. Caramel products of glucose with water during heating processes and their bioactivities // *International Journal of Food Properties*. 2020;23(1):978-985. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1770778>.
13. Na Y., Shen H., Byers L. N-phenylglucosylamine hydrolysis; a mechanistic probe of  $\beta$ -glucosidase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 39, no. 3. P. 111–113. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2011.02.003>.
14. Follain N., Montanari S., Jeacomine I., Gambarelli S., Vifnon M. Coupling of amines with polyglucuronic acids: evidence for amide bonds formation // *Carbohydrate Polymers*. 2008. Vol. 74, no. 3. P. 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.02.016>.
15. Yim H.-S., Kang S.-O., Hah Y.-C., Boon Chock P., Yim M. B. Free radical generated during the glycation reaction of amino acids by methylgly-

oxal // Journal of Biological Chemistry. 1995. Vol. 270, no. 47. P. 28228–28233.

16. Kalmykov P. A., Klyuev M. V., Khodov I. A., Klochkov V. V. Theoretical and experimental study of imine-enamine tautomerism of condensation products of propanal with 4-aminobenzoic acid in ethanol // Russian Chemical Bulletin. 2017. Vol. 66, no. 1. P. 70–75.

17. Mossine V., Linetsky M., Glinsky G., Ortwerth B., Feather M. Superoxide free radical generation by Amadori compounds: the role of acyclic forms and metal ions // Chemical Research in Toxicology. 1999. Vol. 12, no. 3. P. 230–236. <https://doi.org/10.1021/tx980209e>.

18. Cherepanov I. S. Growth regulating activity of *p*-aminobenzoic acid–*D*-glucose system melanoidins // AIP Conference Proceedings. 2022. Vol. 2390. P. 030009. <https://doi.org/10.1063/5.0068900>.

19. Moshin G., Schmitt F.-J., Kanzler C., Epping J.,

Flemig S., Hornemann A. Structural characterization of melanoidins formed from *D*-glucose and *L*-alanine at different temperatures applied FTIR, NMR, EPR and MALDI-ToF-MS // Food Chemistry. 2018. Vol. 245, no. 3. P. 761–767. <https://doi.org/10.1016/j.foochem.2017.11.115>.

20. Shi N., Liu Q., Ju R., He X., Zhang Y., Tang S., et al. Condensation of  $\alpha$ -carbonyl aldehydes lead to the formation of solid humins during the hydrothermal degradation of carbohydrates // ACS Omega. 2019. Vol. 4. P. 7330–7343. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00508>.

21. Aguiar N. O., Novotny E. H., Oliveira A. L., Rumjanek V. M., Olivares F. L., Canellas L. P. Prediction of humic acid bioactivity using spectroscopy and multivariate analysis // Journal of Geochemical Exploration. 2013. Vol. 129, no. 1. P. 95–102. <https://doi.org/10.106/j.gexplo.2012.10.005>.

## REFERENCES

1. Volkova T. G., Talanova I. O. Possibility of hydrogen bonding between molecules of pentyl ester of *p*-(*N*- $\alpha$ -*D*-glucopyranoside)aminobenzoic acid. *Liquid Crystals and their Application*. 2016;16(2):46–51. <https://doi.org/10.18083/LCAppl.2016.2.46>.

2. Dzhamanbaev Zh. A., Abdourashitova U. A., Sarymzakova R. K., Eralieva M. G. The synthesis of carbohydrate derivatives of para-aminobenzoic acid. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in current natural sciences*. 2019;(3):127–133. (In Russian).

3. Kulakov I. V. Synthesis of new *N*-aminoglycosides based on halo substituted *p*-phenylenediamines and *p*-aminophenols. *Chemistry of Natural Compounds*. 2009;45(4):522–524. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9392-0/>.

4. Magdalinova N. A., Volkova T. G., Klyuev M. V., Gruzdev M. S. Propanal hydroamination with *p*-aminobenzoic acid. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2010;46(5):634–636. <https://doi.org/10.1134/S1070428010050052>.

5. Kirillova L. L., Nazarova G. N., Ivanova E. P. para-Aminobenzoic acid stimulates seed germination, plant growth, development, photosynthesis and nitrogen assimilation in the Amaranth (*Amaranthus* L.). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya = Agricultural Biology*. 2016;51(5):688–695. (In Russian). <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2016.5.688eng>.

6. Kratky M., Konecna K., Janousek J., Brablikova M., Jand'ourek O., Trejtnar F., et al. 4-Aminobenzoic acid derivatives: converting folate precursor to antimicrobial and cytotoxic agents. *Biomolecules*. 2020;10(1):9. <https://doi.org/10.3390/biom.10010009>.

7. Bilik V., Tihlarik K., Kratky Z. Conversion of *N*-(4-nitrophenyl)glycosylamines of aldoses to aldohexuronic acids by nitrogen dioxide. *Bulletin of the academy of sciences of the USSR. Division of chemical sciences*. 1982;36(6):831–835.

8. Van Outersterp R., Moons S., Engelke U.,

Bentlage H., Peters T., Rooij A., et al. Amadori rearrangement products as potential biomarkers for inborn errors of amino-acid metabolism. *Communication Biology*. 2021;4(1):367. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01909-5>.

9. Cherepanov I. S. Thermal destruction of *d*-mannose condensation products using *p*-aminoacetanilide in solvent-free systems. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2020;10(4):581–589. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2020-10-4-581-589>.

10. Kublashvili R. *N*-glucosides of aminobenzoic acids and aminophenols. *Chemistry of Natural Compounds*. 2003;39(6):586–588. <https://doi.org/10.1007/s10600-003-9906-0>.

11. Sangwan R., Khaman A., Mandal P. An overview of chemical *N*-functionalization of sugars and formation of *N*-glycosides. *European Journal of Organic Chemistry*. 2020;37:5949–5977. <https://doi.org/10.1002/ejoc.20200813>.

12. Li T.-X., Ji L.-B., Jiang Z.-R., Geng Z.-Z., Shentu H.-Q., Liu M.-Ch., et al. Caramel products of glucose with water during heating processes and their bioactivities. *International Journal of Food Properties*. 2020;23(1):978–985. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1770778>.

13. Na Y., Shen H., Byers L. *N*-phenylglycosylamine hydrolysis; a mechanistic probe of  $\beta$ -glucosidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;39(3):111–113. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2011.02.003>.

14. Follain N., Montanari S., Jeacomine I., Gambarelli S., Vifnon M. Coupling of amines with polyglucuronic acids: evidence for amide bonds formation. *Carbohydrate Polymers*. 2008;74(3):333–343. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.02.016>.

15. Yim H.-S., Kang S.-O., Hah Y.-C., Boon Chock P., Yim M. B. Free radical generated during the glycation reaction of amino acids by methylgly-

oxal. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(47):28228-28233.

16. Kalmykov P. A., Klyuev M. V., Khodov I. A., Klochkov V. V. Theoretical and experimental study of imine-enamine tautomerism of condensation products of propanal with 4-aminobenzoic acid in ethanol. *Russian Chemical Bulletin*. 2017;66(1):70-75.

17. Mossine V., Linetsky M., Glinsky G., Ortwerth B., Feather M. Superoxide free radical generation by Amadori compounds: the role of acyclic forms and metal ions. *Chemical Research in Toxicology*. 1999;12(3):230-236. <https://doi.org/10.1021/tx980209e>.

18. Cherepanov I. S. Growth regulating activity of *p*-aminobenzoic acid–*D*-glucose system melanoidins. *AIP Conference Proceedings*. 2022;2390:030009. <https://doi.org/10.1063/5.0068900>.

19. Moshin G., Schmitt F.-J., Kanzler C., Epping J., Flemig S., Hornemann A. Structural characterization of melanoidins formed from *D*-glucose and *L*-alanine at different temperatures applied FTIR, NMR, EPR and MALDI-ToF-MS. *Food Chemistry*. 2018;245(3):761-767. <https://doi.org/10.1016/j.foochem.2017.11.115>.

20. Shi N., Liu Q., Ju R., He X., Zhang Y., Tang S., et al. Condensation of  $\alpha$ -carbonyl aldehydes lead to the formation of solid humins during the hydrothermal degradation of carbohydrates // *ACS Omega*. 2019;4:7330-7343. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00508>.

21. Aguiar N. O., Novotny E. H., Oliveira A. L., Rumjanek V. M., Olivares F. L., Canellas L. P. Prediction of humic acid bioactivity using spectroscopy and multivariate analysis. *Journal of Geochemical Exploration*. 2013;129(1):95-102. <https://doi.org/10.1061/j.gexplo.2012.10.005>.

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

##### **И. С. Черепанов,**

к.х.н., доцент,  
Удмуртский государственный университет,  
426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1,  
Российская Федерация,  
[cherchem@mail.ru](mailto:cherchem@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0880-5474>

##### **А. А. Белков,**

студент,  
Удмуртский государственный университет,  
426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1,  
Российская Федерация,  
[cherchem@mail.ru](mailto:cherchem@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-5467-8552>

#### **Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

#### **Информация о статье**

Поступила в редакцию 13.05.2022.  
Одобрена после рецензирования 27.05.2022.  
Принята к публикации 30.05.2022.

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

##### **Igor S. Cherepanov,**

Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor,  
Udmurt State University,  
1, Universitetskaya St., Izhevsk, 426034,  
Russian Federation,  
[cherchem@mail.ru](mailto:cherchem@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0880-5474>

##### **Artur A. Belkov,**

Student,  
Udmurt State University,  
1, Universitetskaya St., Izhevsk, 426034,  
Russian Federation,  
[cherchem@mail.ru](mailto:cherchem@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-5467-8552>

#### **Contribution of the authors**

The authors contributed equally to this article.

#### **Conflict interests**

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.*

#### **Information about the article**

The article was submitted 13.05.2022.  
Approved after reviewing 27.05.2022.  
Accepted for publication 30.05.2022.