

УДК 547.458

СИНТЕЗ N-АРИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Т.И. Тарадейко^{1*}, С.Н. Галашева¹, Д.Н. Куткина¹, О.Б. Щенникова¹,
А.А. Иозеп¹

Резюме. Исследована реакция гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты с ароматическими альдегидами. Определено влияние времени выдержки, соотношения реагентов и структуры карбонильного соединения на выход целевого продукта. Установлено, что электроноакцепторные заместители в бензольном кольце альдегида ускоряют реакцию образования гидразонов, а электронодонорные – замедляют.

Ключевые слова: альгиновая кислота, гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, полимераналогичная реакция.

SYNTHESIS OF N-ARILIDENHYDRAZIDE OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID

T.I. Taradeyko^{1*}, S.N. Galasheva¹, D.N. Kutkina¹, O.B. Schennikova¹, A.A. Iozep¹

Abstract. The reaction of hydrazide of carboxyethyl alginic acid with aromatic aldehydes was studied. The effect of the time limit, the reagent ratio and the structure of the carbonyl compound to delivery end of the product were determined. It has been established that electron-withdrawing substituting groups in the benzene ring of aldehyde accelerate the reaction of formation of hydrazones, and electron-donating-inhibit.

Keywords: alginic acid, amid, hydrazide of carboxyethyl alginic acid, polymer analogous reaction.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., Saint-Petersbourg, 197376, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: tania91@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря ценным биологическим и физико-химическим свойствам альгиновая кислота и её соли применяются как в качестве биологически активных, так и вспомогательных веществ (разрыхлителей, эмульгаторов, загустителей, стабилизаторов суспензий) в производстве лекарственных средств, а также в виде медицинских изделий (марли, ваты, салфеток и др.).

Препараты на основе альгинатов проявляют иммуномодулирующее, противоопухолевое, противовоспалительное, регенерирующее, противовирусное, антибактериальное, противогрибковое действие. При этом не обладают аллергизирующим, эмбриотоксическим и мутагенным действием и могут использоваться в лечебных и профилактических целях в течение длительного времени. Клиническое применение этих препаратов подтвердило полную безопасность и отсутствие побочных эффектов [1].

Альгинатные препараты (альгинаты натрия, кальция, магния, «Канальгат», «Топалкан», «Гевискон») используются для профилактики и лечения

заболеваний пищеварительной системы. Препараты «Натальгин», «Кальцилан», «Калий-Альгалан», «Магний-Альгалан», «Канальгат биогель» способны связывать радионуклиды стронция, цезия, бария, радия, плутония, а также тяжелые металлы (свинец, кадмий) и выводить их из организма [2].

Лечебные покрытия «Альгипор», «Альги-маф», «Теральгим», «Статин» предназначены для лечения ожогов, ран различного происхождения, трофических язв, лучевых поражений кожи, пролежней. Не менее эффективными являются мази, кремы, гели, аэрозольные и порошкообразные препараты на основе альгинатов.

Благодаря таким свойствам альгиновая кислота должна представлять большой интерес и при конструировании лекарственных средств пролонгированного и направленного действия. Однако в доступной нам литературе имеются лишь единичные сообщения о синтезе физиологически активных полимеров (ФАП) на её основе, что, вероятно, связано с малой изученностью химических свойств полисахарида.

В этой связи в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии:

- изучена лактонообразующая способность альгиновой кислоты, разработаны методики получения её гидразида, N-арилиденгидразидов и азида; исследована устойчивость и ацилирующая активность последнего в реакциях с ароматическими аминами в водных и неводных средах [3–6];
- синтезированы сульфатированная и карбоксиметилированная альгиновые кислоты, их сложные эфиры, гидразиды, N-арилиденгидразиды, азиды и изучены их свойства [7–16];
- осуществлена модификация альгиновой кислоты некоторыми лекарственными субстанциями и показано, что сама кислота, а также её сульфатированные и карбоксиметилированные производные в качестве носителя препаратов нитрофуранового ряда в целом не снижают противомикробный эффект, а в ряде случаев увеличивают его в 10–100 раз [17].

Для синтеза ФАП большой интерес представляют и производные карбоксиэтилальгиновой кислоты [18], в частности недавно синтезированный гидразид [19], который предполагается использовать для совершенствования ряда лекарственных субстанций, по химическому строению представляющих собой карбонильные соединения, превращая их в полимерные гидразоны. Однако химические свойства гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты в литературе не описаны, поэтому целью нашей работы стало изучение его активности в реакциях с различными альдегидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали альгиновую кислоту (CAS № 9005-32-7, Acrosorganics, США). Ранее методом гель-хроматографии на сефадексе G-200 было установлено [13], что она состоит из нескольких полисахаридных фракций с молекулярной массой до 200000 Да, которые после алкилирования альгиновой кислоты в основном сохраняются, изменяя лишь скорость элюирования из колонки. Содержание карбоксильных групп после переосаждения – 97%, а после очистки водной щелочью – 100%.

ИК-спектры регистрировали в таблетках с KBr с помощью ИК-фурье-спектрометра ФСМ-1201 (ЗАО «ЛОИП», Россия). Содержание азота определяли фотометрическим методом с реактивом Несслера (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия). Оптическую плотность образцов определяли на фотоколориметре КФК-2 (Загорский оптико-механический завод, Россия). Для кондуктометрического титрования использовали лабораторный кондуктометр АНИОН-4120 (сертификат Госстандарта RU.C.31.060.A № 25048, ООО НПП «Инфраспек-Аналит», Россия).

Алкилирование альгиновой кислоты в диоксане

2 г альгиновой кислоты (**1**) (рисунок 1) суспендировали в диоксане и термостатировали при 40 °С. Затем к полученной суспензии добавляли 20% раствор тетраметиламмония гидроксида и воду. Смесь перемешивали в течение 10–15 мин при 40 °С до полной гомогенизации. Затем прибавляли 4,8–8,0 г акрил-амида (6–10 молей в расчете на 1 моль-звено полисахарида) и реакционную массу перемешивали в течение 5 ч. По окончании выдержки реакционную массу подщелачивали 1 н. раствором гидроксида натрия до pH 12. Продукт реакции осаждали этанолом и отстаивали. Спирт декантировали, осадок промывали этанолом, затем растворяли в дистиллированной воде, отфильтровывали от частиц нерастворенного вещества и пропускали через колонку с катионитом КУ-2-8 для получения H⁺-формы аминокарбонилэтилальгиновой кислоты. Полученный элюат упаривали досуха, остаток растирали и сушили в вакууме при 61 °С в течение 2 ч. Полученную кислоту растворяли в 0,1 н. растворе гидроксида натрия до pH 12, осаждали этанолом и отстаивали. Спирт декантировали, осадок соли (**2**) промывали этанолом, центрифугировали, затем сушили в вакууме при 61 °С в течение 2 ч.

Ацилирование гидразина гидрата

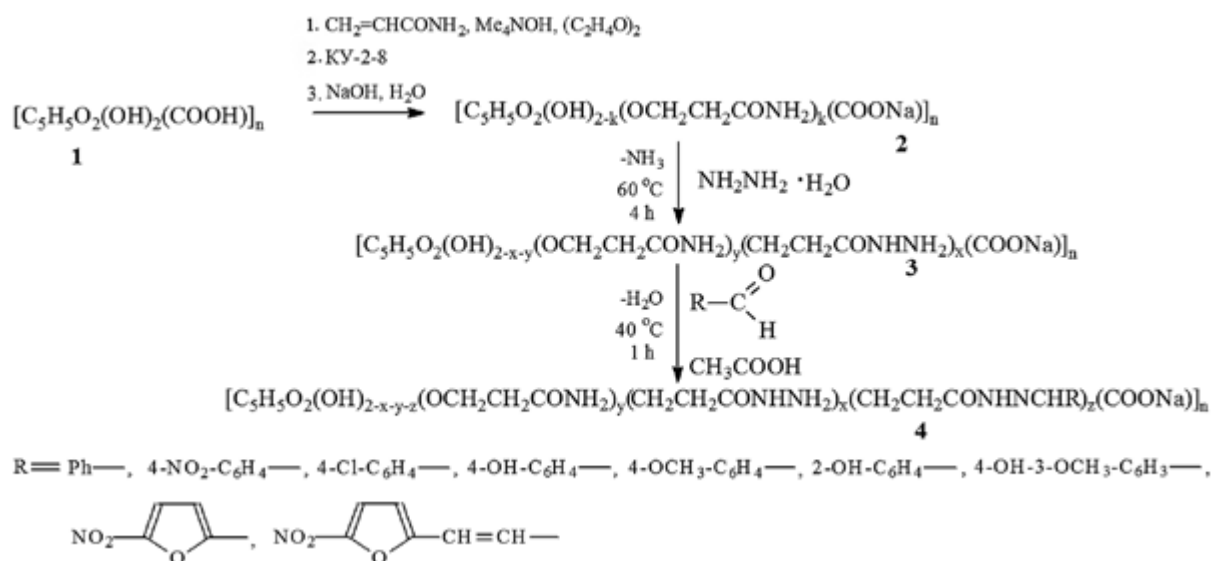
0,5 г синтезированного ранее нами амида карбоксиэтилальгиновой кислоты (**2**) растворяли в 5 мл гидразина гидрата (ИМП, ЗАО «Вектон», Россия) и выдерживали при температуре 50 °С в течение 12 ч. Затем к реакционной массе приливали избыток этанола, выпавший в осадок продукт растворяли в водной щелочи и снова осаждали этанолом для удаления ионно-связанного гидразина и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч.

Синтез N-бензилиденгидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты

200 мг гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты (**3**) (рисунок 1) растворяли в 2 мл 0,2 н. водного раствора уксусной кислоты и добавляли раствор альдегида (1–15 моль на моль гидразидных групп) в 2 мл этилового спирта. Реакционную массу перемешивали в течение 1 часа при температуре 40 °С, после чего полисахарид осаждали этанолом и центрифугировали. Полученный осадок растворяли в минимальном количестве воды, доводили pH до 8 0,1 н. раствором водной щелочи и продукт **4** осаждали спиртом, центрифугировали и промывали спиртом. Затем сушили в вакууме в течение 4 часов (20–25 мм рт. ст.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическую модификацию альгиновой кислоты проводили по схеме:



где x , y и z могут равняться нулю.

Рисунок 1. Схема химической модификации альгиновой кислоты

Альгиновую кислоту (**1**) алкилировали избытком акриламида в диоксане в присутствии тетраметиламмония гидроксида, как описано в работе [18]. В результате были получены образцы (**2**) со степенью аминокарбонилэтилирования ($C_{\text{акэ}}$ – количество групп $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, k) от 0,68 до 1,20, а степень карбоксиэтилирования ($C_{\text{кэ}}$ – количество групп $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, m) не превышает 0,05 моль на моль-звено моносахаридного фрагмента. Гидразиды карбоксиэтилальгиновой кислоты (КЭАК) (**3**) получали ацилированием гидразина гидрата ее амидами (**2**) при температуре 50°C в течение 12 ч [19]. Синтезированные образцы имели степень гидразинокарбонилэтилирования ($C_{\text{гкэ}}$ – количество введенных групп $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$, x) от 0,24 до 0,36, степень аминокарбонилэтилирования ($C_{\text{акэ}}=y$) – от 0,13 до 0,23 и степень карбоксиэтилирования ($C_{\text{кэ}}=z$) – не более 0,1 моль на моль-звено полисахарида. Реакцию гидразида КЭАК с бензальдегидом проводили по методике синтеза N-бензилиденгидразидов полисахаридкарбоновых кислот [20]. К натриевой соли гидразида в 0,2 н. уксусной кислоте приливали спиртовой раствор бензальдегида и смесь выдерживали при температуре $18\text{--}20$ и 40°C в течение 0,5–6 ч при перемешивании.

Образцы N-арилиденгидразидов КЭАК представляют собой аморфные порошки от светло-бежевого до желто-коричневого цвета, растворимые в водных растворах щелочей и нерастворимые в этиловом спирте, ацетоне и большинстве обычных полярных и неполярных органических растворителях.

В ИК-спектрах полученных образцов обнаружены полосы поглощения в области $1650\text{--}1670$ и 1580 см^{-1} , соответствующие $\nu(\text{C}=\text{O})$ «амид I» и $\delta(\text{N-H})$ «амид II», полосы при $760\text{--}690\text{ см}^{-1}$ и $810\text{--}840\text{ см}^{-1}$, характерные для моно- и дизамещенного бензольного кольца, а также полоса поглощения карбоксилат-

ионов уруновых кислот в области $1610\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Полосы карбоксилат-ионов этилкарбоксильных групп (около 1580 см^{-1}) в спектрах отсутствуют. В спектрах продуктов реакции с 4-нитробензальдегидом, 5-нитрофурфуролом и β -(5-нитро-2-фурил)-акролеином обнаружены полосы поглощения нитрогруппы при 1520 см^{-1} и 1356 см^{-1} .

Качественный и количественный анализ продукта проводили методом УФ-спектрофотометрии, так как значения λ_{max} водных растворов полученных веществ и исходных альдегидов отличаются, а полисахарид в этой области не поглощает (таблица 1). Данный метод позволяет также судить об отсутствии в образцах примесей исходных альдегидов.

Для количественного анализа синтезированных образцов их гидролизovali в 0,2 н. уксусной кислоте в присутствии формальдегида при комнатной температуре и перемешивании. После завершения гидролиза в УФ-спектре обнаружена полоса поглощения только исходного альдегида. Это позволяет считать, что гидролиз ацилгидразона прошел нацело и найденное количество альдегида в растворе соответствует связанному альдегиду в синтезированных образцах ацилгидразонов.

Синтезированные образцы характеризовали по степени замещения $S_{\text{за}}$ (число молей гидразонов, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию образования ацилгидразона – по степени превращения гидразидных групп в гидразоны $S_{\text{г}}$ (процент гидразидных групп, прореагировавших с карбонильными соединениями).

Для определения условий проведения реакции, позволяющих вводить в образец заданное число арилиденных групп, исследовали зависимость степени превращения гидразидных групп полисахарида в гид-

разоны от времени реакции и избытка альдегида на примере взаимодействия гидразида КЭАК с бензальдегидом (рисунок 2, таблица 2).

Таблица 1.

Положение максимумов поглощения в УФ-спектрах альдегидов и их ацилгидразонов

Альдегид	λ_{max} растворов, нм	
	альдегидов	ацилгидразонов КЭАК
$n\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	268	324
$n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	258	258
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	248	285
$n\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	285	290
$n\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	285	288
$5\text{-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_2\text{OCHO}$	312	365
$5\text{-NO}_2\text{C}_4\text{H}_2\text{OCH}_2\text{H}_2\text{CHO}$	357	291, 375
салициловый альдегид	255, 325	277, 287

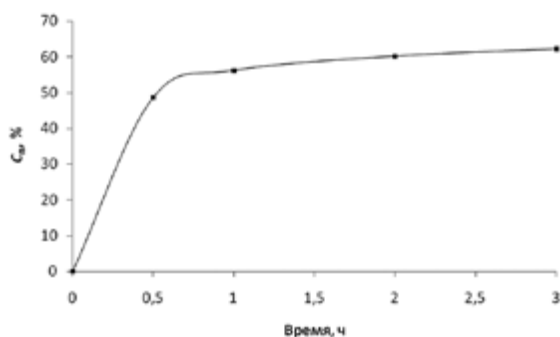


Рисунок 2. Влияние времени выдержки на результаты реакции гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты ($C_{\text{ГКЭ}}=0,34$, $C_{\text{акэ}}=0,23$) с бензальдегидом

Как и в случае гидразидов карбоксиметилальгиновой кислоты [11], равновесие в реакции устанавливается уже после 30 мин выдержки гидразида КЭАК с бензальдегидом в среде уксусной кислоты, при этом C_{3a} достигает 0,16 моль на моносакхаридный фрагмент. Дальнейшее увеличение времени (до 6 ч) нецелесообразно, так как C_{3a} изменяется незначительно (до 0,21 моль на моль-звено полисахарида).

При увеличении избытка бензальдегида от 1 до 10 моль альдегида на моль звена альгиновой кислоты C_{3a} увеличивается от 0,16 до 0,22 моль на моносакхаридное звено. Дальнейшее увеличение концентрации реагента не повышает выход продукта, а наоборот, уменьшает (при 15 моль альдегида $C_3=0,188$, $C_n=54,8\%$). Вероятно, это можно объяснить тем, что добавление бензальдегида в спирте к раствору полисахарида в уксусной кислоте сопровождается гелеобразованием реакционной массы. При увеличении избытка бензальдегида до величины более 10 моль/моль образуется устойчивая суспензия, где субстрат и реагент находятся в разных фазах, и процесс резко замедляется.

Таким образом, наилучшие результаты синтеза N-бензилиденгидразида карбоксиэтилальгиновой

кислоты достигаются при нагревании гидразида кислоты в среде 0,2 н. уксусной кислоты при 40 °С со спиртовым раствором бензальдегида, взятого в избытке 5 моль на моносакхаридный фрагмент, в течение 1 ч.

Таблица 2.

Влияние избытка бензальдегида на результаты реакции гидразида КЭАК ($C_{\text{ГКЭ}}=0,34$, $C_{\text{акэ}}=0,23$) с бензальдегидом ($t=40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau=1\text{ ч}$)

Избыток бензальдегида, моль/моль	Характеристика N-бензилиденгидразида КЭАК	
	C_{3a} , моль/моль	C_n , %
1	0,160	47,18
5	0,181	53,12
7	0,188	55,17
10	0,218	64,18
15	0,187	54,84

При исследовании реакции гидразида КЭАК с ароматическими альдегидами оказалось, что, так же как и в случае предыдущих исследований, проведенных с гидразидом карбоксиэтилдекстрана [20], гидразидами альгиновой, сульфатированной альгиновой [11] и карбоксиметилированной альгиновой кислот [3], электроноакцепторные заместители в бензольном ядре альдегида ускоряют реакцию образования гидразонов, а электронодонорные – затрудняют. Так, при замене гидроксильной группы в п-положении бензальдегида на нитрогруппу процент гидразидных групп полисахарида, прореагировавших с альдегидом, увеличивается с 30% до 76%.

При этом число ацилгидразонов в образцах полисахарида линейно зависит от константы Гаммета заместителя в альдегиде (рисунок 3). Это может свидетельствовать о том, что гидразиды КЭАК реагируют с ароматическими альдегидами по одному механизму и пространственные факторы оказывают примерно одинаковое влияние на реакцию гидразида с используемыми в исследовании п-замещенными бензальдегидами.

Как и ожидалось, гидразиды карбоксиэтилированной альгиновой кислоты более активны в реакциях с ароматическими альдегидами, чем гидразиды альгиновой и сульфатированной альгиновой кислот, что, вероятно, связано с большей доступностью гидразидов карбоксиэтильных групп для реагента (они находятся дальше от полимерной цепи, чем гидразиды уроновых кислот самого полисахарида). Оказалось также, что гидразиды карбоксиметил- и карбоксиэтилальгиновой кислоты реагируют примерно с одинаковой скоростью, хотя, по нашим предположениям, нуклеофильность гидразида КЭАК выше. Вероятно, и этот факт можно объяснить доступностью гидразидных групп, которая в образцах карбоксиметилальгиновой кислоты выше, чем у гидразидов КЭАК, из-за большей более чем в 2 раза степени замещения (таблица 3).

При взаимодействии гидразидов КЭАК с 5-нитрофурфуролом и 3-(5-нитро-1-фурил)-2-пропенам степень превращения гидразидных групп достигает 97,1% и 95,6% и превышает степень превращения гидрази-

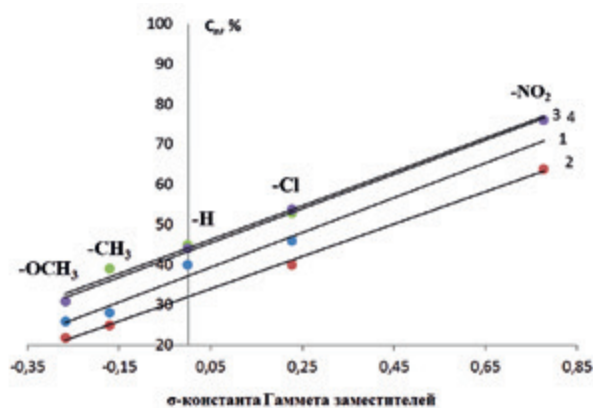


Рисунок 3. Зависимость степени превращения гидразидных групп сульфатированной альгиновой кислоты (1), альгиновой кислоты (2), карбоксиметилальгиновой кислоты (3) и карбоксиэтилированной альгиновой кислоты (4) в гидразоны от о-констант Гаммета заместителей

дов сульфатированной, карбоксиметилированной и самой альгиновой кислоты. Вероятно, это можно объяснить большей реакционной способностью гидразидных групп карбоксиэтилальгиновой кислоты и их доступностью для альдегида.

Таблица 3.

Результаты реакции гидразидов сульфатированной альгиновой кислоты (ГАКС), альгиновой кислоты (ГАК), карбоксиметилальгиновой кислоты (ГКМАК) и гидразидов КЭАК с ароматическими альдегидами

Альдегид	Степень превращения $C_{пр}$, %			
	ГАКС ($C_{зг}=0,46$)	ГАК ($C_{зг}=0,26$)	ГКМАК ($C_{зг}=0,86$)	ГКЭАК ($C_{зг}=0,34$)
$n\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	59,2	63,51	-	76,2
$n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	45,7	39,51	53,3	53,8
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	39,6	43,41	45,4	43,8
$n\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	27,9	25,41	39	-
$n\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	25,6	22,01	30,7	30,7
$o\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	41,6	-	46,1	57,5
$5\text{-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_2\text{OCHO}$	73,6	74	78	97,1
$5\text{-NO}_2\text{C}_4\text{H}_2\text{OC}_2\text{H}_2\text{CHO}$	58,3	56	75	95,6

Примечание: 178 °С, этанол, 1 ч, каталитическое количество уксусной кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом:

1. Гидразиды карбоксиэтилированной альгиновой кислоты, так же как и гидразиды других полисахаридкарбоновых кислот, образуют полимерные ацилгидразоны с ароматическими альдегидами со степенью превращения гидразидных групп в гидразоны до 100%.
2. Степень превращения гидразидных групп карбоксиэтилальгиновой кислоты в гидразоны зависит от электрофильности альдегидной группы,

поэтому электроноакцепторные заместители в n -положении ароматического кольца увеличивают, а электронодонорные уменьшают число бензилиденовых групп в полисахариде.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.М. Титов. Целительные свойства морских водорослей. – СПб.: Нева, 2004. 128 с.
2. Н.А. Hoppe, T. Levring, Y. Tanaka. Marine alga in Pharmaceutical science. – Berlin; N.Y. 1979. 351 p.
3. С.И. Ансон, Е.В. Новикова, А.А. Ионоп. О гидразиде альгиновой кислоты и его реакции с ароматическими альдегидами // Журнал прикладной химии. 2008. Т. 81. № 4. С. 611–613.
4. С.И. Ансон, Е.В. Новикова, А.А. Ионоп. Азид альгиновой кислоты и его реакции с ароматическими аминами // Журнал прикладной химии. 2009. Т. 82. № 3. С. 451–454.
5. С.И. Ансон, Е.В. Новикова, А.А. Ионоп. Внутримолекулярные ложные эфиры альгиновой кислоты // Журнал прикладной химии. 2009. Т. 82. № 6. С. 1037–1039.
6. Е.С. Серебрянникова, С.И. Ансон, О.Б. Щенникова, А.А. Ионоп. Реакции азидов альгиновой кислоты с ароматическими аминами в органических средах // Химическая промышленность. 2012. Т. 89. № 3. С. 113–117.
7. Е.С. Серебрянникова, А.А. Ионоп. Сульфатирование альгиновой кислоты раствором серного ангидрида в 1,2-дихлорэтаноле // Химическая промышленность. 2011. Т. 88. № 6. С. 277–280.
8. Е.С. Серебрянникова, А.А. Ионоп. Сульфатирование альгиновой кислоты хлорсульфоновой кислотой в среде формамида и 1,2-дихлорэтанола // Журнал общей химии. 2012. Т. 82. № 2. С. 340–342.
9. Е.С. Серебрянникова, А.А. Ионоп. Сложные эфиры сульфатированной альгиновой кислоты // Бутлеровские сообщения. 2011. Т. 28. № 19. С. 41–44.
10. Е.С. Серебрянникова, Е.С. Грошева, А.А. Ионоп. Азиды сульфатированной альгиновой кислоты и их реакции с ароматическими аминами // Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 29. № 2. С. 13–17.
11. Е.С. Серебрянникова, О.Б. Щенникова, А.А. Ионоп. Гидразиды и бензилиденгидразиды сульфатированной альгиновой кислоты // Химическая промышленность. 2012. Т. 89. № 2. С. 80–85.
12. Е.С. Серебрянникова, Е.О. Коломина, А.А. Ионоп. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами // Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 30. № 6. С. 57–62.
13. Е.С. Серебрянникова, М.С. Мороз, А.И. Черемушкин, А.А. Ионоп. Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами // Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 31. № 7. С. 18–23.
14. А.И. Черемушкин, А.А. Ионоп. Азиды карбоксиметилальгиновой кислоты и их реакции с N-нуклеофилами // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 12. С. 1991–1996.
15. А.И. Черемушкин, Т.И. Тарадейко, А.А. Ионоп. Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его ацилирующая активность в реакциях с N-нуклеофилами // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 6. С. 1012–1016.
16. Д.Н. Куткина, А.И. Черемушкин, А.А. Ионоп. Особенности N-ацилирования бензиламина карбоксиметилальгиновой кислотой // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 8. С. 1402–1403.
17. Е.С. Серебрянникова, В.Л. Давыдова, С.В. Гурина, А.А. Ионоп. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 15. № 4. С. 60–62.
18. Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, Т.А. Тарасова, А.А. Ионоп. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 8. С. 1345–1349.
19. Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, С.Н. Галашева, А.А. Ионоп. Синтез гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 3(20). С. 110–114.
20. А.А. Ионоп, Н.К. Бессонова, Б.В. Пассет. Синтез гидразидов, азидов и замещенных амидов карбоксиэтилдекстрана // Журнал прикладной химии. 1998. Т. 71. Вып. 6. С. 998–1003.