

УДК 547.458

СИНТЕЗ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Т. И. Тарадейко^{1*}, М. В. Сидорова¹, А. А. Иозеп¹

Резюме. Проведен щелочной гидролиз амида карбоксиэтилальгиновой кислоты, полученного алкилированием альгиновой кислоты акриламидом. Осуществлен синтез ранее не описанной в литературе карбоксиэтилальгиновой кислоты. Изучены условия получения поликислоты. Исследована реакция ее этерификации. Показано влияние концентрации кислоты, времени реакции и степени карбоксиэтилирования полисахарида на степень этерификации и выход целевого продукта.

Ключевые слова: альгиновая кислота, карбоксиэтилальгиновая кислота, этиловый эфир карбоксиэтилальгиновой кислоты, полимераналогичная реакция.

SYNTHESIS OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID AND ITS ETHYL ETHER

T. I. Taradeyko^{1*}, M. V. Sidorova¹, A. A. Iozep¹

Abstract. Alkaline hydrolysis of amide carboxyethylalginic acid, obtained by alkylation of alginic acid with acrylamide was carried out. The synthesis of carboxyethylalginic acid, which was not described before in the literature, was carried out. Conditions for obtaining polyacid were studied. The reaction of its esterification was investigated. The effect of acid concentration, reaction time and degree of carboxyethylation of the polysaccharide on the degree of esterification and the yield of the target product were shown.

Keywords: alginic acid, carboxyethyl alginic acid, ethyl ether 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

В настоящее время для лечения различных заболеваний используются десятки препаратов на основе альгиновой кислоты, которая выступает как в роли действующего, так и вспомогательного вещества («Топалкан», «Гевискон», «Калий альгалан», Альгипор, Альгимаф и др.), и их число с каждым годом возрастает [1, 2].

Полисахарид безвреден для живых организмов и, в той или иной степени, обладает противовоспалительным, регенерирующим, иммуномодулирующим, противомикробным действием и другими ценными свойствами. Благодаря этому альгиновая кислота и её производные используются для конструирования физиологически активных полимеров, синтез которых позволяет совершенствовать уже существующие и создавать новые лекарственные вещества [3,4]. Исследование активности соединений, полученных введением в молекулу альгиновой кислоты антимикробных веществ [5, 6], показали, что они, в целом, не снижают противомикробный эффект низкомолекулярной лекарственной субстанции, а в ряде случаев увеличивают его в 10–100 раз. В отличие от препаратов нитрофуранового ряда, они хорошо растворяются в воде и обладают высокой фунгицидной и фунгистатической активностью.

Наряду с альгиновой кислотой, продуктами её сульфатирования и карбоксиметилирования, для синтеза полимерных БАВ используются и производные карбоксиэтилальгиновой кислоты (КЭАК). Однако, пу-

бликации о методах синтеза самой КЭАК и её реакционной способности нам неизвестны. Предпринятая нами попытка синтеза КЭАК кислотным гидролизом её амидов, синтезированных алкилированием альгиновой кислоты акриламидом, оказалась неудачной [7]. Поэтому целью работы было исследовать реакцию щелочного гидролиза амида карбоксиэтилальгиновой кислоты (амид КЭАК) и реакцию этерификации синтезированной КЭАК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали альгиновую кислоту (CAS № 9005-32-7, Acrosorganics, США). Ранее методом гель-хроматографии на сефадексе G-200 было установлено [8], 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). 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 водной щелочи

2 грамма альгиновой кислоты **I** (рисунок 1) растворяли в водном растворе гидроксида натрия с концентрацией 3–7%. К раствору добавляли от 4,8 до 8,0 г акриламида (6–10 молей в расчете на 1 моль-эквивалент полисахарида). Реакционную массу перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Далее реакцию массу подкисляли уксусной кислотой до pH 8, продукт реакции **2** осаждали 5–7-кратным объемным избытком этанола. Осадок растирали в этиловом спирте, фильтровали, промывали спиртом и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч. Выход составил 73–84% от теоретического.

Щелочной гидролиз амидов карбоксиэтилальгиновой кислоты

Амид карбоксиэтилальгиновой кислоты **II** (рисунок 1) гидролизовали в 4,0 М NaOH в течение 7 суток при комнатной температуре. После выдержки реакцию массу подкисляли уксусной кислотой, продукт осаждали этанолом, осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч. Выход составил 70–84% от теоретического.

Получение Н-формы карбоксиэтилальгиновой кислоты

Натриевую соль карбоксиэтилальгиновой кислоты **III** (рисунок 1) растворяли в минимальном количестве дистиллированной воды, раствор пропускали через колонку с катионитом КУ-2-8 в H⁺ – форме, колонку промывают избытком дистиллированной воды до нейтральной реакции промывных вод по универсальному индикатору. Элюат упаривали досуха в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при температуре 61 °С. Про-

дукт растирали и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч. Выход составил 53–101% от теоретического.

Синтез сложных эфиров карбоксиэтилальгиновой кислоты

В условиях автокатализа

Сложные эфиры карбоксиэтилальгиновой кислоты **V** (рисунок 1) получали ее нагреванием со спиртами (метиловым, этиловым и пропиловым) при температурах кипения реакционной массы в условиях автокатализа от 2 до 12 часов. По окончании выдержки спиртовой раствор упаривали досуха в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при температуре не выше 50 °С. Продукт растирали и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч. Выход составил 85–90% от теоретического.

В условиях кислотного катализа

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 0,2 г карбоксиэтилальгиновой кислоты в H-форме **IV** (рисунок 1), приливали от 2 до 20 мл 0,025–0,1 М раствора HCl в спирте. Смесь выдерживали от 1 до 3 часов при температуре от 30–80 °С. По окончании выдержки, нерастворимый продукт отмывали спиртом от кислоты, центрифугировали, растирали и сушили в вакууме при нагревании (20–25 мм рт. ст., 61 °С) 2 часа. Спиртовой раствор упаривали досуха в вакууме (20 – 25 мм рт. ст.) при температуре не выше 50 °С. Растворимый в спирте продукт растирали и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61 °С в течение 2 ч. Выход нерастворимого в спирте продукта составил 10–89% от теоретического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическую модификацию альгиновой кислоты проводили по схеме:

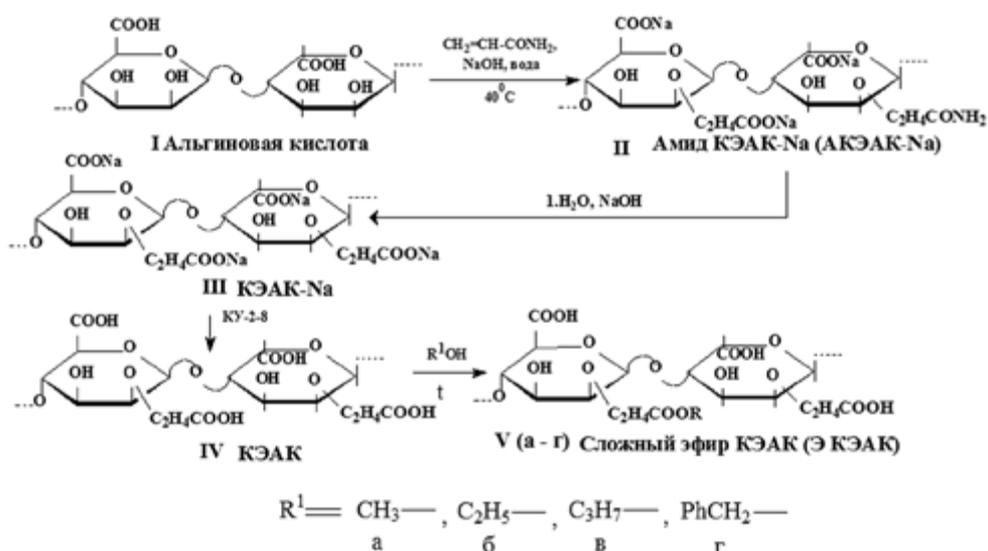


Рисунок 1. Схема химической модификации альгиновой кислоты

Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в водной щелочи, как описано в работе [9]. В результате были получены образцы (II) со степенью аминокарбонилэтилирования ($C_{акэ}$ – количество групп $-OCH_2CH_2CONH_2$) от 0,14 до 0,97 и степенью карбоксиэтилирования ($C_{кэ}$ – количество групп $-OCH_2CH_2COONa$) – от 0,21 до 0,85 моль на моль-звено моносахаридного фрагмента.

Омыление амидов КЭАК (II) до карбоновых кислот осуществляли водным раствором щелочи в течение 7 суток при комнатной температуре. Реакционную массу подкисляли уксусной кислотой и целевой продукт (III) осаждали этанолом.

Натриевые соли КЭАК (III) представляют собой аморфные порошки от белого до кремового цвета, растворимые в воде, нерастворимые в этиловом спирте, ацетоне и большинстве обычных полярных и неполярных органических растворителей.

В ИК спектрах полученных продуктов гидролиза (III) наблюдаются полосы поглощения при 1580 и 1618–1620 $см^{-1}$, характерные для ν (COO^-) карбоксиэтильной группы и уроновых кислот, соответственно. Полосы поглощения амидной группы (ν ($C=O$) «амид I» и δ (N-H) «амид II» в спектрах отсутствуют. Также изменилось соотношение полос поглощения в области 1000–1100 $см^{-1}$, в связи с частичным уменьшением числа эфирных связей (C–O–C) в полисахариде.

Число амидных групп в полисахаридных образцах рассчитывали по количеству азота, определенному методом с использованием реактива Несслера [10], а карбоксильных групп – по результатам кондуктометрического титрования. Полученные образцы КЭАК-На характеризовали степенью карбоксиэтилирования ($C_{кэ}$), а процесс гидролиза амида КЭАК – степенью элиминирования ($C_{Е-}$ % отщепившихся от полисахарида заместителей).

Таблица 1.

Результаты щелочного гидролиза некоторых образцов натриевых солей амидов КЭАК (4 MNaOH, 17–20 °C, 7 суток)

Характеристики амида КЭАК			$C_{кэ}$ КЭАК-На, в		$C_{Е-}$ в % от $C_{зо}$
$C_{акэ}$	$C_{кэ}$	$C_{зо}$	моль/моль	% от исходной $C_{кэ}$	
0,14	0,21	0,35	0,2	95	43
0,31	0,71	1,02	0,51	72	50
0,4	0,7	1,1	0,54	77	51
0,69	0,8	1,48	0,73	91	51
0,78	0,69	1,47	1,08	156	27
0,97	0,63	1,6	1,05	167	34

Как и в случае карбоксиэтилдекстрана [11], после выдержки образцов амида КЭАК в растворе щелочи амидные группы в продуктах реакции не обнаружены. Однако, степень элиминирования заместителей

(аминокарбонилэтильных и карбоксиэтильных) оказалась высокой: от 30 до 50%. Причем число карбоксиэтильных групп в полимере увеличивалось лишь при $C_{Е}$ около 30%, в остальных случаях оно уменьшалось. Вероятно, при такой концентрации щелочи помимо основной реакции от АК отщепляется как акриламид с последующим его гидролизом, так и акрилат натрия, поэтому увеличение числа карбоксиэтильных групп в полимере в большинстве случаев не наблюдается (таблица 1).

Карбоксиэтилальгиновую кислоту (IV) получали из её натриевой соли с помощью ионообменной хроматографии.

Полученные образцы представляют собой белые или кремово-желтые аморфные порошки растворимые в щелочных растворах и нерастворимые в воде, этиловом спирте, ацетоне и большинстве обычных полярных и неполярных органических растворителей.

В ИК спектрах образцов КЭАК, как и ожидалось, наблюдается широкая полоса поглощения при 1736–1742 $см^{-1}$, характерная для ν ($COOH$), и исчезают полосы поглощения карбоксилат-ионов при 1578–1580 и 1618–1620 $см^{-1}$ этилкарбоксильных групп и уроновых кислот. Кроме того появилась комбинационная полоса поглощения в области 1248–1252 $см^{-1}$, характерная для водородных связей димеров карбоновых кислот.

Число карбоксильных групп в образцах КЭАК определяли кондуктометрическим титрованием, предварительно выдерживая анализируемый образец в титрованной щелочи 12 ч.

Таблица 2.

Характеристика образцов карбоксиэтилальгиновой кислоты, полученных с использованием катионита КУ-2-8.

$C_{кэ}$ КЭАК-На, моль/моль	$C_{кэ}$ КЭАК, моль/моль	Увеличение $C_{кэ}'$, %	Выход продукта, %
0,24	0,69	187,5	53
0,30	0,74	146,7	55
0,36	0,7	94,44	67
0,41	0,71	73,17	73
0,47	0,78	65,96	71
0,59	0,9	52,54	81
0,82	1,1	34,15	93
1,08	1,1	1,85	101

Обобщая результаты получения Н-формы КЭАК (таблица 2) следует отметить, что выход продукта, а также степень карбоксиэтилирования зависят от $C_{кэ}$ исходных образцов и условий выделения Н-формы.

При анализе полученных образцов карбоксиэтилальгиновой кислоты оказалось, что, как и в случае карбоксиметилальгиновой кислоты, число карбоксилатных групп, приходящее на моносахаридный фрагмент в Н-форме, больше, чем $C_{кэ}$ исходной соли

КЭАК-Na. При этом, чем больше $C_{кз}$ исходной соли, тем меньше разница в величинах степеней замещения в соли и в конечном продукте (рисунок 2).

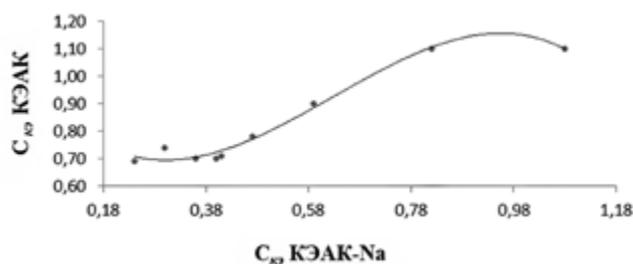


Рисунок 2. Влияние $C_{кз}$ исходной соли КЭАК-Na на $C_{кз}$ КЭАК

Это можно объяснить, прежде всего, неравномерностью алкилирования полисахарида, наличием в продукте реакции высоко-, низко- и вообще незамещенных молекул полимера, которые в Н – форме сильно отличаются по растворимости в воде и имеют разную скорость движения по хроматографической колонке. Молекулы Н – формы КЭАК с низкой степенью замещения, как и исходной альгиновой кислоты, не растворяются или плохо растворяются в воде, сорбируются на смоле и остаются в хроматографической колонке. При этом элюат обогащается высокозамещенными молекулами продукта.

В связи с этим, от $C_{кз}$ исходных образцов КЭАК-Na и условий выделения Н – формы сильно зависит и выход продукта, который увеличивается с повышением $C_{кз}$ исходной соли и достигает 90–100% при использовании солей КЭАК с $C_{кз}$ более 0,8 (таблица 2).

Вполне вероятно, что в процессе получения Н-формы из исходной соли КЭАК-Na с высокой степенью замещения (больше 1 моль/моль-звено полисахарида) может происходить частичное деалкилирование полисахарида с отщеплением акриловой кислоты, что зависит от времени пропускания раствора через колонку с катионитом [7]. Чем дольше образец находится в хроматографической колонке в кислой среде, тем больше вероятность отщепления карбоксиэтильных групп от полисахарида.

Для определения реакционной способности карбоксиэтилальгиновой кислоты (IV) её нагревали в избытке спирта в условиях автокатализа от 2 до 8 часов. Полученные эфиры КЭАК (V) представляют собой желтоватые аморфные порошки, растворимые в водной щелочи, нерастворимые в этиловом спирте, эфире и других полярных и неполярных органических растворителях.

В ИК спектрах образцов эфиров КЭАК увеличивается интенсивность полосы поглощения в области 1740 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям п

(C=O) карбоксильной группы и сложного эфира. После обработки образцов этилатом натрия в ИК спектрах обнаружены полосы поглощения при 1732 см^{-1} , характерных п(C=O) сложного эфира, при $1574\text{--}1578$ и $1618\text{--}1620\text{ см}^{-1}$, что соответствует п(COO⁻) этилкарбоксильных групп и урановых кислот, соответственно.

Количество сложноэфирных групп в эфире КЭАК определяли УФ спектроскопией и гидроксамовым методом. Число карбоксильных групп в образцах КЭАК определяли кондуктометрическим титрованием, как описано ранее.

Синтезированные продукты характеризовали степенью алкоксикарбонилэтилирования (C_{33} – число сложноэфирных групп, приходящее на моносахаридный фрагмент), а реакцию – степенью этерификации (C_3 – % прореагировавших карбоксильных групп).

Как и следовало ожидать, температура и время, а также длина углеродной цепи спирта оказывают существенное влияние на процесс этерификации (таблица 3). При этом, вполне ожидаемо, увеличение времени реакции повышает число сложноэфирных групп в полисахариде, температуры – увеличивает степень элиминирования, а длины радикала спирта – затрудняет образование эфиров.

К сожалению, образцы, полученные в условиях автокатализа, имеют значительно меньшее число сложноэфирных групп, чем ожидалось, что препятствует их дальнейшему использованию в химической модификации альгиновой кислоты.

Таблица 3.

Результаты этерификации образца КЭАК ($C_{кз}=0,6$) спиртами при их температуре кипения

Время реакции, ч	Метиловый $t_{кип}=64,7\text{ °C}$			Этиловый $t_{кип}=78,2\text{ °C}$			Пропиловый $t_{кип}=97,0\text{ °C}$		
	C_3 , %	$C_{кз}$, моль/моль	$C_{эф}$, %	C_3 , %	$C_{кз}$, моль/моль	$C_{эф}$, %	C_3 , %	$C_{кз}$, моль/моль	$C_{эф}$, %
2	–	–	–	6,0	0,51	7,5	–	–	–
6	15,1	0,48	5,5	8,3	0,49	10,0	8,0	0,43	21,2
12	27,3	0,38	9,5	17,7	0,41	13,0	12,0	0,33	33,1

Одним из способов повышения выхода продукта в реакции этерификации является кислотный катализ. Поэтому в дальнейшем этиловый эфир получали нагреванием КЭАК в избытке этанола в присутствии соляной кислоты.

Для определения условий получения сложных эфиров КЭАК в условиях кислотного катализа варьировали концентрацию кислоты, время и температуру реакции.

Как и ожидалось, при повышении концентрации соляной кислоты в спирте с 0,025 до 0,5 моль/л степень превращения карбоксильных групп в сложноэфирные увеличивается с 15 до 80% (время реакции 2 ч). При этом резко сокращается выход не растворимого в спирте продукта. Это связано: во-первых, с ростом липофильности и, следовательно, растворимости продукта в спирте при увеличении числа сложноэфирных групп в полимере; во-вторых, с деструкцией альгиновой кислоты и переходом ее низкомолекулярных этерифицированных фракции в спиртовую фазу (рисунок 3). Поэтому в дальнейшем использовали кислоты с концентрацией не более 0,05 моль/л.

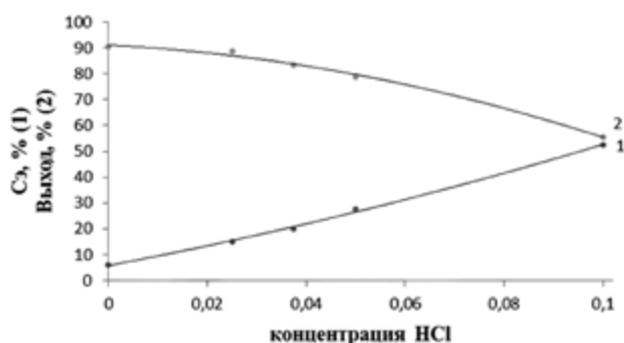


Рисунок 3. Влияние концентрации соляной кислоты в этаноле на степень этерификации КЭАК (1) и выход не растворимого в спирте продукта (2) ($C_{кэ}=0,4$; 2 ч; 80 °С)

Более подробное изучение влияния времени и температуры на результаты реакции КЭАК с 0,05 М спиртовым раствором НСl, показало, что с увеличением длительности процесса с 1 до 3 часов, степень этерификации возрастает с 15 до 42,5%, а с повышением температуры от 30 до 80 °С за 2 часа — с 13 до 46%. При этом выход целевого продукта менялся от 15% до 51% в зависимости от образца КЭАК, поэтому нами исследовано влияние числа карбоксиэтильных групп на результаты этерификации КЭАК.

Оказалось, что с увеличением степени карбоксиэтирования альгиновой кислоты число сложноэфирных групп в полисахариде возрастает (с 0,11 моль на моносахаридный фрагмент при $C_{кэ} = 0,04$, до 0,62 — при $C_{кэ} = 0,78$) (таблица 4). При этом растет и степень этерификации до 79,5%. Что можно объяснить увеличением концентрации карбоксильных групп в реакционной массе и повышением доли карбоксиэтильных групп в молекуле альгиновой кислоты, способных более активно реагировать со спиртом, чем уроновые кислоты. Так, при концентрации НСl 0,05 моль/л за два часа в реакцию этерификации альгиновой кислоты вступает всего лишь около 3% уроновых кислот. Как и следовало ожидать, с увеличением $C_{кэ}$ КЭАК и повышением степени этерификации выход целевого продукта падает, что связано с увеличением липофильности

и растворимости в спирте высокозамещенных образцов эфиров КЭАК. В связи с этим в дальнейшем выбор условий этерификации КЭАК осуществляли в зависимости от характеристики образца поликислоты и от требуемых параметров целевого продукта.

Таблица 4.

Влияние степени карбоксиэтирования на результаты этерификации КЭАК этанолом ($C(НСl)=0,05$ моль/л; 2 ч; 80 °С)

$C_{кэ}$, моль/моль	Характеристика продукта, не растворившегося в спирте		
	$C_{ээф}$, моль/моль	$C_{э}$, %	Выход, %
0	0,03	–	83,5
0,4	0,11	27,50	78,7
0,55	0,29	52,73	60,8
0,58	0,35	60,34	34,9
0,74	0,53	71,62	14,6
0,78	0,62	79,49	14,3

Количество сложноэфирных групп в образцах этилового эфира КЭАК, выделенных из спиртового раствора, гораздо выше, чем в образцах, не растворимых в спирте. С увеличением концентрации соляной кислоты $C_{э}$ и выход таких продуктов возрастает. Так же оказалось, что при концентрации кислоты больше 0,1 моль/л содержание сложноэфирных групп больше, чем количество карбоксиэтильных групп в исходном полисахариде и степень этерификации достигает 132,5%. Вероятно, в этих условиях в реакцию этерификации вступают не только введенные в альгиновую кислоту карбоксиэтильные фрагменты, но и уроновые кислоты. В связи с этим, смешанные эфиры, не пригодные для изучения реакционной способности сложных эфиров КЭАК, из спиртового раствора в дальнейшем не выделялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом:

1. Щелочным гидролизом амидов КЭАК впервые были получены натриевые соли карбоксиэтилальгиновой кислоты.
2. Карбоксиэтилальгиновую кислоту можно получать из её соли методом ионного обмена, используя колонку с катиониты типа КУ-2-8 (в H^+ -форме). При этом отделяется низко замещенная фракция полисахарида и повышается степень карбоксиэтирования продукта.
3. Степень превращения карбоксильных групп в сложные эфиры в реакции карбоксиэтилальгиновая кислота со спиртами в условиях автокатализа не достаточна для дальнейшей модификации альгиновой кислоты. Повышение температуры (выше 70 °С) и времени реакции не позволяет суще-

ственно увеличить число сложноэфирных групп в полисахариде.

4. В условиях кислотного катализа степень этерификации КЭАК увеличивает до 80%. При этом с увеличением концентрации кислоты, времени реакции и степени карбоксиэтилирования КЭАК выход целевого продукта падает из-за растворения сложного эфира поликислоты в спирте и деструкции полисахарида.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. 16-е издание. Изд.: «Новая волна». 2012. С. 1216. [Mashkovskij M. D. *Lekarstvennyye sredstva*. 16-e izdanie. Izd.: «Novaya volna». [Medicinal products. 16th edition. Ed.: New Wave.] 2012. P. 1216.]
2. *Mandel K. G., Daggy B. P., Bro-die D. A., Jacoby H. I.* Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. V. 14. P. 3–22. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x.
3. *Huiguang Z., Rongyi L., Changyou G., Linxian F., Jiacong S.* Surface engineering of poly (DL-lactic acid) by entrapment of alginate-amino acid derivatives for promotion of chondrogenesis // *Biomaterials*. 2002. V. 23. P. 3141–3148. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00058-3.
4. Патент RU 2283848 (2005). Способ получения конъюгатов альгиновой кислоты / Понеделькина И. Ю., Одинокоев В. Н., Лукина Е. С., Валиева Л. В., Джемилев У. М., Башкатов С. А., Суфиярова Р. Ш, Парфенова Т. И., Серик Е. М.; патентообладатель Институт нефтехимии и катализа РАН. – Заявл. 16.06.2005; опубл. 20.09.2006. [Patent RU 2283848 (2005). *Sposob polucheniya kon'yugatov al'ginovoj kisloty / Ponedel'kina I. YU., Odinokov V. N., Lukina E. S., Valieva L. V., Dzhemilev U. M., Bashkatov S. A., Sufiyarova R. SH, Parfenova T. I., Serik E. M.*; patentoobladatel' Institut neftekhimii i kataliza RAN. – Zayavl. 16.06.2005; opubl. 20.09.2006.] [Patent RU 2283848 (2005). Method for producing alginic acid conjugates / patent holder Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences. - Appl. 06.16.2005; publ. September 20, 2006.]
5. *Серебренникова Е. С., Давыдова В. Л., Гурина С. В., Иозеп А. А.* Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты // *Проблемы медицинской микологии*. 2013. Т. 15. № 4. С. 60–62. [Serebrennikova E. S., Davydova V. L., Gurina S. V., Iozep A. A. *Izuchenie antimikrobnoj aktivnosti nekotoryh proizvodnyh al'ginovoj kisloty // Problemy medicinskoj mikologii*. [Study of the antimicrobial activity of some derivatives of alginic acid // Problems of medical mycology.] 2013. T. 15. № 4. S. 60–62.]
6. *Косарева Д. Н., Тарадейко Т. И., Галашева С. Н., Ананьева Е. П., Иозеп А. А.* Антимикробная активность N-арилденгидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. № 3(24). С. 92–95. [Kosareva D. N., Taradejko T. I., Galasheva S. N., Anan'eva E. P., Iozep A. A. *Antimikrobnaya aktivnost' N-arilidengidrazidov karboksiehtilal'ginovoj kisloty // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. [Antimicrobial activity of N-arylidene hydrazides of carboxyethylalginic acid // Development and registration of drugs.] 2018. № 3(24). P. 92–95.]
7. *Тарадейко Т. И., Сидорова М. В., Галашева С. Н., Иозеп А. А.* Особенности кислотного гидролиза амида карбоксиэтилальгиновой кислоты // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 4(21). С. 78–81. [Taradejko T. I., Sidorova M. V., Galasheva S. N., Iozep A. A. *Osobennosti kislotnogo gidroliza amida karboksiehtilal'ginovoj kisloty // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. [Features of acid hydrolysis of carboxyethylalginic acid amide // Drug development and registration.] 2017. № 4(21). P. 78–81.]
8. *Серебренникова Е. С., Мороз М. С., Черёмушкин А. И., Иозеп А. А.* Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами // *Бутлеровские сообщения*. 2012. Т. 31. № 7. С. 18–23. [Serebrennikova E. S., Moroz M. S., Cheryomushkin A. I., Iozep A. A. *Reakcii karboksimetilal'ginovoj kisloty s nekotorymi N-nukleofilami // Butlerovskie soobshcheniya*. [Reactions of carboxymethylalginic acid with some N-nucleophiles // Butlerov Communications.] 2012. T. 31. № 7. P. 18–23.]
9. *Тарадейко Т. И., Седелкина Т. М., Тарасова Т. А., Иозеп А. А.* Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 8. С. 1345–1349. [Taradejko T. I., Sedelkina T. M., Tarasova T. A., Iozep A. A. *Alkilirovanie al'ginovoj kisloty akrilamidom // ZHON*. [Alkylation of alginic acid with acrylamide // JOC.] 2016. T. 86. Vyp. 8. P. 1345–1349.]
10. *Сиггия С., Ханна Г. Дж.* Количественный органический анализ по функциональным группам. М.: Химия, 1983. С. 672. [Siggia S., Hanna G. Dzh. *Kolichestvennyj organicheskiy analiz po funkcional'nym gruppam*. М.: Himiya, [Quantitative organic analysis of functional groups. М.: Chemistry.] 1983. С. 672.]
11. *Иозеп А. А., Соколенко Д. В.* Химическая модификация микробных полисахаридов, или гликанов. – СПб.: Издательство «Менделеев». 2004. С. 72. [Iozep A. A., Sokolenko D. V. *Himicheskaya modifikaciya mikrobnih polisaharidov, ili glikanov*. – SPb.: Izdatel'stvo «Mendeleev». [Chemical modification of microbial polysaccharides, or glycans. – SPb.: Mendeleev Publishing House.] 2004. P. 72.]