

УДК 547.99;541.12

ХИТИН И ЕГО ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Е. А. Плиско, Л. А. Нудьга, С. Н. Данилов

Освещено современное состояние исследований в области природного полисахарида хитина и хитозана.
Библиография — 225 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1470
II. Строение и свойства хитина	1470
III. Реакции в цепях макромолекулы хитина	1473
IV. Получение хитозана и его свойства	1476
V. Реакции в цепях хитозана	1478
VI. Применение хитина, хитозана и их производных	1481

I. ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что хитин известен давно^{1,2} и широко представлен в природе, он до настоящего времени мало изучен. Интерес к хитину возрастает, что связано с общим развитием химии полисахаридов и синтетических полимеров. В последнее время появился ряд работ, касающихся производных хитина, представляющих практическую ценность. Значительно расширились исследования и по изучению свойств дезацетилированного хитина (хитозана). В связи с этим обобщение литературного материала представляет определенную ценность, тем более, что имеющиеся обзоры³⁻⁷ недостаточно полно отражают достигнутые в этой области успехи.

II. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ХИТИНА

Хитин находится в природе в организмах некоторых низших животных и растений, преимущественно у ракообразных⁸⁻¹¹, насекомых¹² и в грибах¹³⁻¹⁵. Хитин всегда присутствует в сочетании с другими веществами¹⁶, такими, как белки, минеральные соли или полисахариды. Поэтому при его выделении в чистом виде хитинсодержащий материал обрабатывают соответствующими реагентами^{13, 17-19}, которые разлагают побочные вещества и не затрагивают макромолекулу хитина. Растительный и животный хитин идентичны, что подтверждается данными химического состава²⁰, удельным весом²¹, удельным вращением плоскости поляризации²² и периодом идентичности при рентгеноструктурном анализе²³.

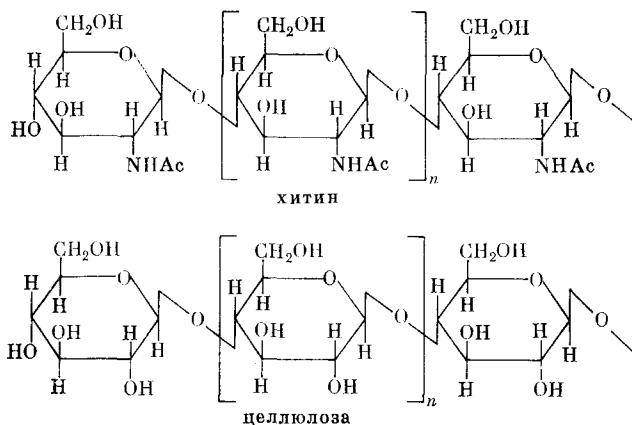
Хитин — один из наиболее распространенных полисахаридов в природе; только морские ракообразные ежегодно дают миллиарды тонн хитина²⁴. Однако промышленное использование хитина затруднено из-за его рассредоточенности в природе.

1. Гидролиз хитина

При полном кислотном гидролизе хитина образуется глюкозамин и эквимолекулярное количество уксусной кислоты²⁵. После гидролиза хитина 70—72%-ной серной кислотой при комнатной температуре в течение 2—3 дней удалось выделить моноацетилглюкозамин²⁶. Это важное открытие дало возможность установить положение ацетильной группы в моноацетилглюкозамине. Цехмейстер с сотр.^{27, 28}, проводя гидролиз хитина сверхконцентрированной соляной кислотой, получили не только конечный продукт гидролиза хитина — ацетилглюкозамин, но и ряд промежуточных фракций, при ацетилировании которых были получены октаацетат биозы и ацетат хитотриозы²⁹. Авторы отмечают, что октаацетат биозы идентичен с октаацетатом хитобиозы, выделенным в^{30, 31} путем ацетализа хитина. Позже в работах^{32–36} были получены при частичном гидролизе хитина концентрированной соляной кислотой N-ацетилхитоолигосахариды. Для разделения хитоолигосахаридов использовали тонкослойную^{37–39}, ионообменную⁴⁰ хроматографию и другие методы^{41–43}. Ацетализом растительного и животного хитина получены октаацетат хитобиозы и ундекаацетат хитотриозы, тождественные для растительного и животного хитина^{35, 36, 44, 45}.

Хитин очень устойчив к воздействию бактерий⁴⁶, однако существуют микроорганизмы, разрушающие его^{47–49}. В работах^{50, 51} было показано, что под действием энзима хитиназы происходит гидролиз хитина с образованием до 80% ацетилглюкозамина. Аналогичный выход ацетилглюкозамина получается при расщеплении хитиназой растительного хитина⁵². Упомянутые выше данные позволяют считать, что хитин является однородным линейным полимером.

Сопоставление энергий активации гидролиза хитина азотной кислотой⁵³ и целлюлозы серной кислотой⁵⁴ и их периодов идентичности при рентгеноструктурном анализе^{23, 55–57}, а также получение при ацетализе хитина октаацетата хитобиозы и специфичность действия хитиназы указывают на то, что остатки N-ацетилглюкозамина соединены через кислород с β -глюкозидной 1,4-связью и поочередно повернуты на 180°; т. е. макромолекула хитина построена аналогично целлюлозе, но отличается от нее тем, что у C(2) вместо гидроксила имеется ацетамидная группа:



Окисление хитина периодатом также подтверждает указанную выше структуру⁵⁸.

2. Надмолекулярная структура хитина

Многочисленные исследования структуры хитина⁵⁹⁻⁷¹ позволили сделать вывод о том, что хитин обладает высокоупорядоченной стереорегулярной структурой. Рентгенограмма его показывает хорошо очерченную орторомбическую решетку⁶⁶. Цепи макромолекул хитина включены в сильные водородные связи, как по группам NH и CO, так и по оксигруппам^{68, 69, 72}. Предложенная Карлстромом⁶⁸ кристаллическая структура подтверждается полученными в⁷² данными по изучению ИК-спектра хитина. Детальный анализ этого спектра подтверждает межмолекулярную $C=O \dots N-H$ водородную связь вдоль оси волокна и отсутствие в кристалле хитина свободных групп OH, NH и $C=O$, не включенных в водородную связь. Авторы считают, что OH-группа при C(6), которая имеет свободное вращение, может быть связана внутримолекулярной водородной связью с кислородом мостика и атомом азота в соседней глюкозаминной единице.

Рентгенографические исследования последнего времени^{4, 69, 73} указывают на существование хитина в трех кристаллических формах (α , β и γ), отличающихся размерами кристаллографической решетки. По данным⁷⁴, α -хитин является орторомбическим, его элементарная ячейка содержит фрагменты только двух цепей, идущих в противоположных направлениях. Все формы стабильны в кипящем 5%-ном растворе КОН или NaOH⁷⁵, но при обработке их 6N HCl происходит превращение β - и γ -формы в α -форму⁷⁵. Аналогичное превращение наблюдали и другие авторы^{41, 73}.

3. Свойства хитина

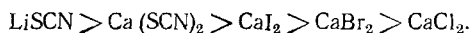
Несмотря на аналогию в строении хитина и целлюлозы, они существенно различаются. В отличие от целлюлозы хитин слабо набухает в растворах щелочей и не растворяется в растворителях, применяемых для целлюлозы (медноаммиачный комплекс, железо-винно-натриевый комплекс, гидроокись триэтилбензиламмония, кадмий-этилендиаминный комплекс), что, вероятно, обусловлено отсутствием в хитине двух рядом стоящих гидроксильных групп, которые в случае целлюлозы ответственны за образование молекулярных соединений^{76, 77}.

В то же время хитин сравнительно легко растворяется в концентрированных соляной и серной кислотах^{78, 79}, из которых он может быть выделен почти без изменения⁸⁰. Азотная и фосфорная кислоты также растворяют хитин^{81, 82}. При растворении хитина в кислотах происходит постепенный гидролиз, в результате которого образуется соль глюкозамина. Растворы хитина являются левовращающими; в соляной кислоте уд. в. 1,16 начальное удельное вращение составляет $-14,7^\circ$ и конечное $+56^\circ$ (которое соответствует вращению образующегося солянокислого глюкозамина²²). Ввиду того что растворы хитина в кислотах неустойчивы, их вязкость меняется во времени, поэтому невозможно определить истинное значение молекулярного веса методом вискозиметрии, осмометрии, светорассеяния или седиментации. Была сделана попытка оценить молекулярный вес хитина измерением его вязкости в 50%-ной азотной кислоте⁸¹ и экстраполяцией этой вязкости к нулевому времени растворения. Сопоставляя полученные значения с аналогичными величинами вязкости древесной целлюлозы в медноаммиачном растворе, авторы⁸¹ делают вывод о том, что хитин и древесная целлюлоза имеют сходные молекулярные веса; этот метод является приблизительным.

Метод медных чисел (определение содержания концевых альдегидных групп) был применен Итерсоном⁸³ для оценки степени полимеризации

зации (СП) хитина. По его данным, СП хитина соответствует 103 единицам. Однако этот же метод, использованный в другой работе⁸⁴, дал значение $СП=66$. Этот метод является относительно быстрым и может быть использован для характеристики изменения СП хитина. Однако он не дает однозначных результатов вследствие полидисперсности образцов и возможного окисления концевых альдегидных групп до карбоксильных. По данным других исследователей⁸⁵⁻⁸⁷, СП хитина колеблется от нескольких сотен до тысяч N-ацетилглюкозаминных остатков.

Хитин растворяется при нагревании в концентрированных растворах некоторых солей^{87, 88}, причем по силе диспергирования соли располагаются в ряд⁸⁸:

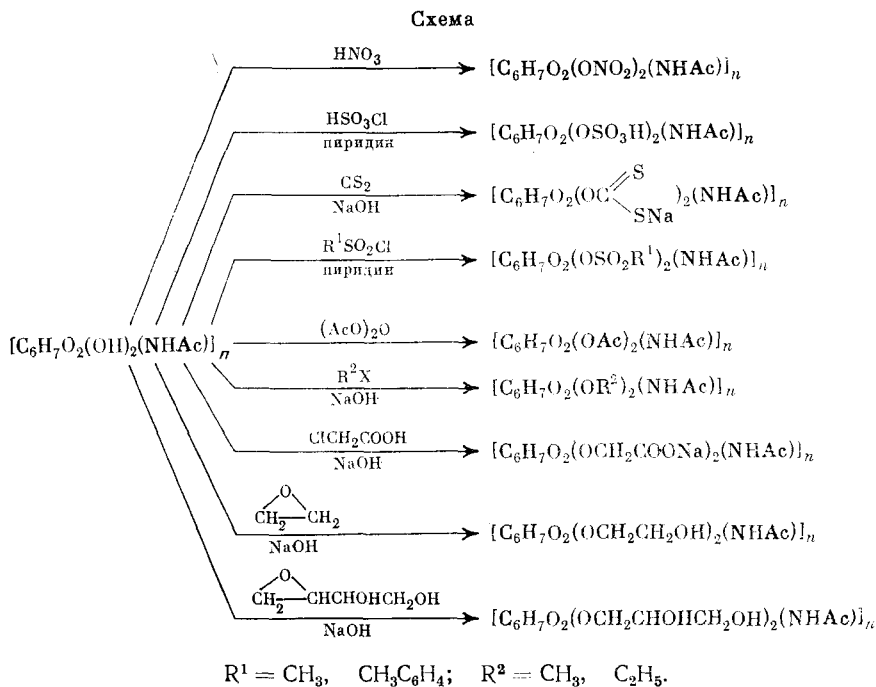


Частичное растворение хитина наблюдается в смесях диметилформамида с двуокисью азота⁸⁹.

III. РЕАКЦИИ В ЦЕПЯХ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ХИТИНА

Хитин обладает меньшей реакционной способностью, чем целлюлоза, при химической его модификации; это связано с особенностями его надмолекулярной структуры — наличием в хитине более сильных водородных связей и меньшей активной поверхностью, что следует из определения количества незамерзающей воды⁹⁰ и измерения теплот набухания хитина и целлюлозы⁹⁰.

В отличие от целлюлозы в хитине имеется только две гидроксильные группы, которые могут участвовать в химических превращениях и образовывать дизамещенные производные хитина. Однако вследствие их малой реакционной способности обычно полное замещение не достигается. Ниже приводится схема известных реакций модификации хитина:



1. Синтез сложных эфиров

Ацетаты хитина невозможно получить по методу⁹¹ с применением хлорной кислоты в качестве катализатора. В⁹² ацетилювали хитин действием уксусного ангидрида и сухого хлористого водорода в течение 120 час при комнатной температуре; была достигнута общая степень замещения 2,99 (с учетом ацетилов в исходном хитине). При такой степени замещения ацетат хитина растворяется в муравьиной кислоте и в 50%-ном водном растворе резорцина. При добавлении к раствору воды выпадает в осадок ацетилхитин. Концентрированные минеральные кислоты (серная, соляная) медленно растворяют ацетилхитин, но его не удается выделить из полученных растворов, так как происходит гидролиз. Концентрированная азотная кислота (уд. в. 1,50) очень быстро растворяет ацетилхитин, и он может быть выделен из раствора добавлением воды, причем происходит выпадение нитроацетилхитина, в котором содержится 2,14% нитроазота.

В⁵³ хитин ацетилювали в течение трех месяцев смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии хлористого цинка; при этом получили ацетат хитина, содержащий 2,5 ацетильных групп. Препарат был сильно деструктурирован.

В работе⁹³ проведено ацетилювание хитина, растворенного в фосфорной кислоте, в присутствии хлорной кислоты как катализатора и без нее. В присутствии 1% HClO_4 за 4 час при 75° было введено 27,5% ацетильных групп, что соответствовало степени замещения 1,80; без катализатора максимальная степень замещения 1,70 была получена при 80°. Из этих данных видно, что в гомогенных условиях не происходило предельного замещения. Полученные эфиры растворялись в 50%-ном водном растворе резорцина, феноле, частично в *m*-крезоле.

Нитраты хитина впервые были получены в⁹⁴ нитрацией хитина дымящей азотной кислотой. Шорыгин и Хаит⁸⁵ подробно исследовали этот процесс и установили, что при нитрации одной азотной кислотой (уд. в. 1,50) в течение часа достигается максимальный выход нитрата хитина, содержащего 7,51% нитроазота, что соответствует замещению 1,5 гидроксильных групп. Полученный нитрат хитина воспламеняется при 163°, денитруется сульфидратом натрия в течение трех часов при 16°. Рентгенограмма показывает волокнистую структуру с таким же периодом идентичности, как и у хитина⁸¹.

Из органических растворителей нитрохитин частично растворяется только в муравьиной кислоте и может быть выделен из раствора добавлением воды. Нитрохитин растворяется также в серной и соляной кислотах, но не осаждается при добавлении воды.

Ксантогенат хитина впервые описан Тором и Хендерсоном⁹⁶⁻⁹⁸. Авторы пропитывали хитин 43%-ным раствором NaOH при 25° в течение 2 час, затем смешивали его с толченым льдом и добавляли сероуглерод; при этом наблюдалась желатинизация, а затем и растворение хитина. Полученный раствор нестабилен, при комнатной температуре происходит деацетилювание хитина и из раствора выпадает осадок ксантогената хитозана. Во избежание коагуляции раствор необходимо хранить при температуре ниже 0°. Растворы ксантогената хитина пригодны для получения нитей и пленок⁹⁸.

Сернокислые эфиры хитина описаны в работах^{99, 100}, авторы которых использовали для сульфирования хитина хлорсульфоновую кислоту и сульфирование проводили в разных средах. В пиридине⁹⁹ сульфирование проводили в течение 7 час, при этом было введено 14,4% серы. Проведение реакции в среде дихлорэтана¹⁰⁰ в течение

2 час приводило к получению сульфированного хитина, содержащего, в зависимости от температуры, 13—15% серы. При таком содержании серы эфиры растворяются в воде. Методом осмометрии был определен молекулярный вес эфиров, который соответствовал величине 14 000—17 000, в зависимости от условий синтеза¹⁰⁰. Для устранения возможной деградации макромолекулы хитина в качестве растворителя хлорсульфоновой кислоты предложено использовать формамид¹⁰¹.

Мезиловые и тозилловые эфиры¹⁰² получены действием хлорангидридов метан- и *n*-толуолсульфокислот на хитин, предварительно активированный путем пересаживания из раствора в фосфорной кислоте, в присутствии сухого пиридина. Оптимальными условиями, при которых достигается максимальное содержание серы (10,22%) при тозилровании, являются соотношение хитин:тозилхлорид:пиридин=1:10:50 и проведение реакции при комнатной температуре в течение 10 суток. Монотозильному эфиру¹⁰² соответствует содержание серы 8,98%. Для получения мономезильного производного хитина лучшими условиями являются соотношение хитин:мезилхлорид:пиридин=1:10:40, комнатная температура и проведение синтеза в течение 7 суток¹⁰²; при этом вводится до 12,57% серы (у мономезильного эфира хитина должно быть 11,4% серы).

2. Синтез простых эфиров

Метиловые эфиры, содержащие 9,34% ОСН₃, были получены в¹⁰³ при 45-кратном метилировании алкалехитина диметилсульфатом. Предварительная активация хитина соляной кислотой и последующее 15-кратное метилирование в присутствии щелочи позволило повысить содержание метоксильных групп до 16,07%, что соответствует монометилхитину. Монометилхитин растворяется в муравьиной кислоте, сильно набухает и частично растворяется в ледяной уксусной кислоте.

Этиловые эфиры, содержащие 33,83% ОС₂Н₅-групп, что соответствует степени замещения 1,59, впервые получили¹⁰⁴ при действии на алкилхитин хлористого этила в течение 10 час при ступенчатом нагревании реакционной смеси до 130°. При синтезе эфира наблюдается гидролиз ацетильных групп в хитине. Полученный эфир содержит 2,04% свободных аминных, 2,75% гидроксильных и 4,53% ацетильных групп, что соответствует составу [C₆H₇O₂(OH)_{0,34}(NH₂)_{0,70}·(NHCOCH₃)_{0,21}(OS₂H₅)_{1,59}]_n. Молекулярный вес полученного в¹⁰³ эфира, определенный в метилэтилкетоне методом седиментации в ультрацентрифуге, составляет 66 000. Этилированный хитин дает пленки прочностью 6,8—7,3 кг/мм² и с удлинением 15—23%.

Оксиэтиловые эфиры получают обработкой алкалехитина окисью этилена в гетерогенных¹⁰⁴ или гомогенных условиях^{16, 105}. В гетерогенных условиях реакция протекает при более жестком режиме, чем в гомогенных. В обоих случаях для получения водорастворимых эфиров требуется значительный избыток окиси этилена. На основе оксиэтилового эфира получен нитрооксиэтиловый эфир хитина¹⁰⁴, содержащий 5,71% нитроазота.

Глицериновые эфиры¹⁰⁶ синтезированы действием на алкилхитин монохлоргидрина глицерина или глицидола. При обработке хитина монохлоргидрином глицерина не было получено растворимого в воде эфира, несмотря на высокое содержание глицериновых остатков (до 49%). Полученный эфир, в отличие от исходного хитина, не растворялся даже в соляной и фосфорной кислоте, что свидетельствовало о сшивке полученного эфира следами дихлоргидрина глицерина, при-

сутствующего в монохлоргидрине. При использовании для алкилирования хитина глицидного спирта получены эфиры, растворимые в 4- и 8%-ном едком натре.

Карбоксиметилловые эфиры в виде натриевых солей — (Na-KMX) описаны в работах^{107–110}. Изучена кинетика карбоксиметилирования хитина, растворенного в щелочи¹⁰⁸, и показано, что при повышении концентрации едкого натра до 15–20% и температуры до 20–30° скорость реакции резко возрастает. Однако при повышении температуры реакции наблюдается выпадение осадка из щелочного раствора из-за отщепления ацетильной группы и образования хитозана. Поэтому после окончания реакции карбоксиметилирования иногда проводят дополнительное ацетилирование реакционной смеси уксусным ангидридом при pH 10 в течение 2 час при комнатной температуре¹¹⁶. Для доказательства строения Na-KMX его подвергли периодатному окислению и кислотному гидролизу¹¹¹. Хроматографический анализ продуктов гидролиза показал, что замещение в основном протекает по C(6); об этом же говорит и восприимчивость Na-KMX к периодатному окислению. При карбоксиметилировании¹⁰⁸ в гетерогенных условиях не происходит гидролиза ацетильных групп. При комнатной температуре реакция протекает наиболее полно и достигается степень замещения 0,8–1,0. Повышение температуры реакции до 40–60° ускоряет гидролиз монохлоруксусной кислоты, так что на основную реакцию приходится меньшее количество алкилирующего реагента.

В работе¹¹⁰ описан новый способ получения карбоксиметилхитина, предлагающий предварительную активацию хитина диметилсульфоксидом. Таким путем синтезирован карбоксиметилхитин со степенью замещения 0,99, хорошо растворимый в воде. Подкислением Na-KMX разбавленным раствором соляной кислоты¹⁰⁹ получена хитино-гликолевая кислота, которая в отличие от целлюлозо-гликолевой кислоты¹¹² сильно набухает и частично растворяется в воде. Содержащий 6% Na и выше Na-KMX хорошо растворяется в воде. Водные растворы Na-KMX и H-KMX обладают полиэлектролитными свойствами, т. е. при разбавлении раствора наблюдается повышение приведенной вязкости¹¹³.

IV. ПОЛУЧЕНИЕ ХИТОЗАНА И ЕГО СВОЙСТВА

В многочисленных статьях^{34, 84, 114–117} и патентах^{118, 119} описано получение хитозана из хитина. Впервые хитозан был получен Гильсоном¹¹⁴ путем сплавления хитина с едким кали при 180–190°; при такой обработке происходит гидролиз N-ацетильной группы. В патенте¹¹⁸ предлагается более мягкий режим получения хитозана, заключающийся в нагревании хитина с 40%-ным едким натром при 110° в течение 4 час. Подробное исследование способов получения хитозана проведено в работе¹¹⁶. Автор отмечает, что при 135–140° деацетилирование хитина в 40%-ном едком натре протекает медленно: через 24 час гидролизуются 60% ацетильных групп. В работе¹¹⁵ описано деацетилирование хитина при 120° в безводной среде, состоящей из едкого кали (50%), этанола (25%) и моноэтиленгликоля (25%). Для получения желаемой степени деацетилирования и соответственно вязкости реакцию проводят в течение определенного времени; при этом получают хорошо воспроизводимые данные¹¹⁵. Труднее происходит деацетилирование хитина смесью едкого кали и гидроксилamina¹²⁰. При 100° и pH 13 в течение 10–20 час деацетилируется примерно 70% ацетильных групп.

Дармон и Рудалл⁶⁷ проследили за изменением ИК-спектров при деацетилировании хитина. В процессе образования хитозана умень-

шается интенсивность полос поглощения карбонила (1625 см^{-1}) и амидной группы (3265 и 3100 см^{-1}) и нарастает интенсивность полос при 3365 и 3445 см^{-1} , что свидетельствует о появлении NH_2 -группы. Рентгенографические исследования хитозана показывают, что он имеет ту же кристаллическую решетку, что и хитин, но меньшую упорядоченность макромолекул^{64, 67}. Хитозан, регенерированный в виде пленки в солевой или основной форме¹²¹, имеет рентгенограмму, характерную для аморфных веществ.

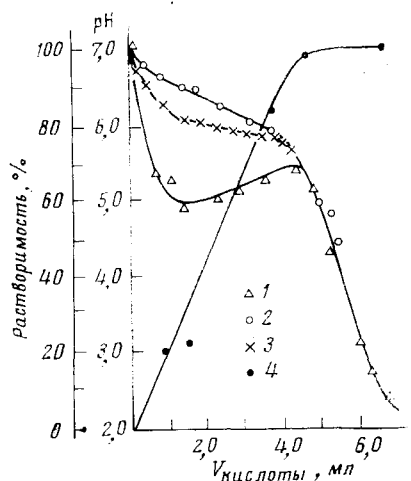


Рис. 1

Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования хитозана: 1 — прямое титрование исходного хитозана; 2 — обратное титрование; 3 — прямое титрование переосажденного хитозана; 4 — растворимость

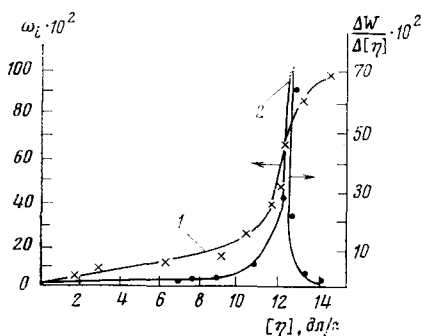


Рис. 2

Рис. 2. Интегральная (1) и дифференциальная (2) кривые распределения хитозана по молекулярному весу; ω_i — весовая доля фракции, W — суммарная весовая доля, $[\eta]$ — характеристическая вязкость

Мы установили, что за изменением надмолекулярной структуры в процессе растворения хитозана можно проследить при его потенциометрическом титровании. При прямом потенциометрическом титровании исходного хитозана кислотой методом отдельных проб (рис. 1, кривая 1) кривая титрования имеет две экстремальные точки. Точка минимума при pH 4,9 соответствует нейтрализации доступных аминных групп, после чего при добавлении кислоты происходит постепенное повышение pH до 5,5 (точка максимума кривой) в результате освобождения аминных групп, ранее связанных водородными связями. Эта точка соответствует полному растворению хитозана (рис. 1, кривая 4); при этом надмолекулярная структура разрушена и все аминные группы становятся доступными для титрования. Кривая обратного титрования (рис. 1, кривая 2) образует с кривой 1 гистерезисную петлю, по площади которой (при нанесении кривых зависимости $\text{pH} - \lg \alpha / (1 - \alpha)$ от α , где α — степень диссоциации) можно оценить энергию, затрачиваемую на разрушение структуры. Величина этой энергии, равная $2,8\text{ ккал/моль}$, соответствует энергии разрыва водородных связей. При прямом титровании переосажденного хитозана (рис. 1, кривая 3) площадь гистерезисной петли значительно меньше, что говорит о неполном восстановлении межмолекулярных водородных связей при переосаждении.

На вязкость и, следовательно, молекулярный вес хитозана оказывают значительное влияние условия дезацетилирования хитина: в атмосфере инертного газа (азот, аргон) получается более высокомолекулярный хитозан^{122, 123}. Хитозан в отличие от хитина растворяется в разбавленных растворах кислот, из которых он может быть выделен без изменения. Поэтому хитозан может быть легко охарактеризован по вязкости и полидисперсности. Исследование течения водных растворов солянокислого хитозана в капилляре показало¹²⁴, что его растворы не обладают структурной вязкостью.

Аминная группа сообщает хитозану полиэлектролитные свойства, что было показано при изучении вязкости солянокислого хитозана^{124, 125}. Найдено, что при достаточной ионной силе раствора приведенная вязкость становится линейной функцией от концентрации. Для полного подавления полиэлектролитного эффекта растворов хитозана в уксусной кислоте необходимо добавление хлористого натрия до концентрации 0,5 М; в соляной кислоте это достигается при концентрации кислоты 0,3 М.

Полидисперсность хитозана качественно показана при экстракции лиофилизированного хитозана спиртом¹²², в результате которой констатировалось уменьшение относительной вязкости. Распределение по молекулярным весам изучено путем фракционного осаждения хитозана из раствора в 2%-ной уксусной кислоте¹²³ ацетоном. Полученные интегральные и дифференциальные кривые распределения по молекулярному весу (рис. 2) указывают на сравнительную однородность хитозана.

V. РЕАКЦИИ В ЦЕПЯХ ХИТОЗАНА

Наличие в хитозане двух гидроксильных и первичной аминной групп расширяет возможности его модификации. Особый интерес при синтезе производных хитозана представляет получение направленно замещенных соединений (синтез О- или N-производных). К разработанному ранее способу направленного синтеза сложного эфира хитозана (О- и N-сульфохитозаны)¹²⁶ в последнее время присоединился способ направленного синтеза простых эфиров (О-сульфозтил- и О-карбоксиметилхитозана)¹²⁷. Синтез селективно замещенных производных хитозана обеспечивает получение соединений с определенными свойствами, необходимыми в различных областях применения.

1. Синтез сложных эфиров

Сульфирование хитозана впервые осуществлено¹²⁸ смесью серного и сернистого ангидридов при температуре кипения смеси. Полученный эфир содержал 14,8% серы и обладал антикоагуляционной активностью *in vivo* и *in vitro*. В дальнейшем для сульфирования хитозана были применены хлорсульфоновая кислота в среде пиридина¹²⁹, комплекс серный ангидрид — пиридин¹³⁰, серная кислота^{131, 132}. В последнем случае отмечалось получение полностью N-сульфированного хитозана¹³².

Авторы¹²⁶ разработали метод избирательного сульфирования хитозана путем применения реагентов и сред. При сульфировании комплекса пиридин — серный ангидрид в водно-щелочной среде при pH 9—10 они получили N-сульфохитозан, содержащий одну сульфаматную группу на каждую глюкозаминную единицу. При последующей обработке N-сульфохитозана смесью сернистого и серного ангидрида на холоду было произведено О-сульфирование (замещалось 75% гидроксильных групп).

Сульфирование хитозана осуществлено реакцией хлорангидридов бензол- и нафталинсульфокислот с алкалехитозаном¹³⁵. Полученные производные содержали около одной группы заместителя на глюкозаминное звено. Бензолсульфохитозан частично растворим в разбавленной соляной кислоте и легко растворим в щелочи, в отличие от нафталинсульфохитозана, трудно растворимого в щелочи.

$$\begin{aligned}
& [\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_2\text{NH}_2]_n + n\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO} \rightarrow [\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_2\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{R}^1]_n \\
& \quad (\text{I}) \qquad \qquad \qquad (\text{II}) \qquad \qquad \qquad (\text{III}) \\
& (\text{III}) \xrightarrow{\text{ClR}^2\text{ONa}} [\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{2-x}(\text{OR}^2\text{ONa})_x\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{R}^1]_n \\
& \qquad \qquad \qquad (\text{IV}) \\
& (\text{IV}) \xrightarrow{\text{CH}_3\text{COOH}} [\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{2-x}(\text{OR}^2\text{OH})_x\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}]_n + \text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO} \\
& \qquad \qquad \qquad (\text{V}) \\
& (\text{V}) \xrightarrow{\text{NaOH}} [\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{2-x}(\text{OR}^2\text{ONa})_x\text{NH}_2]_n \\
& \qquad \qquad \qquad (\text{VI}) \\
& \text{R}^1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{NO}_2; \quad \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_4\text{SO}_2, \text{CH}_2\text{CO};
\end{aligned}$$

x — степень замещения. Хитозан в нейтральной среде обрабатывали соответствующим ароматическим альдегидом при комнатной температуре в течение трех часов. Салициловый альдегид, в отличие от бензойного, анисового и *o*-нитробензальдегида полностью реагирует с аминными группами хитозана. Салицилиденхитозан устойчив в щелочной среде, но разлагается в кислой среде на исходные составляющие. Сульфозетилирование салицилиденхитозана осуществлялось в тех же условиях, в каких происходит сульфозетилирование хитозана¹³⁶. Полученный сульфозетилсалицилиденхитозан разлагали 50%-ной уксусной кислотой и затем обрабатывали 2%-ным едким натром для перевода в основную форму. Конечный продукт являлся *O*-сульфозетилхитозаном, что подтверждено анализом аминного азота по Ван-Слайку и кондуктометрическим титрованием; наибольшая степень замещения 0,31. Такой сульфозетилхитозан растворим в воде и в 2%-ной уксусной кислоте; при меньшей же степени замещения — только в разбавленных кислотах. *O*-Карбоксилирование хитозана также осуществлялось через салицилиденхитозан¹²⁷ обработкой последнего монохлорацетатом натрия; при расходе 9 молей реагента на моль хитозана был получен монозамещенный карбоксиметилхитозан со свободными аминными группами.

Цианэтилхитозан получен реакцией алкалехитозана с акрилонитрилом при различных температурах¹³⁸. Показано, что целесообразно вести реакцию при 20° в течение 24 час, так как при этом почти полностью замещаются обе оксигруппы при отсутствии гидролиза цианэтильных групп. Повышение температуры вызывает гидролиз цианэтильных групп, поэтому получают производные с меньшей степенью замещения. Цианэтирование в нейтральной среде не идет, в кислой среде за 24 час при 20° вводится по 0,31 цианэтильной группы на одно глюкозаминное звено.

3. N-Алкилирование хитозана

N-Метилирование хитозана проведено в¹³⁵ при нагревании порошкообразного хитозана с 10-кратным избытком иодистого метила при 100° в течение 6 час. Одна обработка дала моно-N-метилхитозан; последующие обработки не увеличили степени N-метилирования. Иодистоводородная соль моно-N-метилхитозана получена при обработке дважды метилированного хитозана иодистым метилом при 50° в течение 3 час.

N-Метилоксиэтилхитозан получен реакцией оксиэтилхитозана с иодистым метилом¹³⁹.

N-Триметил- и N-триэтилхитозан синтезированы нагреванием хитозана до температуры кипения соответствующего иодистого алкила в абсолютном этаноле в присутствии органических оснований¹⁴⁰. При этом действие органического основания тем эффективнее, чем выше его pK_a . В присутствии триэтиламина за одну обработку удалось получить почти полностью N-триметилированный хитозан, что подтверждается данными ЯМР-спектроскопии¹⁴⁰. Спектр ЯМР полученного N-триметилхитозана содержит сигнал при 6,80 м. д., подтверждающий наличие азота в четырехзамещенном состоянии. Сигналы, отвечающие протонам при вторичном и третичном азоте, отсутствуют.

N-Триметил- и N-триэтилхитозан в солевой форме легко растворимы в воде, в форме основания — в гидроокиси триэтилбензиламмония. Иодиды четвертичных соединений нестойки, при хранении выделяют иод. N-Производные хитозана являются полиэлектролитами, основность их увеличивается с ростом степени замещения.

VI. ПРИМЕНЕНИЕ ХИТИНА, ХИТОЗАНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Имеются многочисленные сведения о попытках применения хитина, хитозана и их производных в различных областях промышленности и медицины. При этом используются разнообразные свойства указанных соединений: способность к волокно- и пленкообразованию, к ионному обмену, комплексообразованию, а также физиологическая активность при отсутствии токсичности. Такое многообразие свойств соединений хитина и хитозана делает перспективным как синтез новых производных, так и практическое их использование.

1. Пленки и волокна на основе хитина и хитозана

Возможность образования пленок и волокон из дисперсии хитина была установлена уже в 1926 г.^{10, 141}. Однако более тщательная разработка этого процесса была проведена позже в работе⁹⁷, авторы которой получили пленки путем нанесения дисперсии ксантогената хитина на стеклянную подложку с последующей регенерацией хитина в коагуляционной ванне, содержащей 40% сульфата аммония и 5% серной кислоты в воде. Полученные пленки имели прочность на разрыв $9,49 \text{ кг/мм}^2$ в сухом и $1,75 \text{ кг/мм}^2$ во влажном состоянии. Пленки не набухали в воде, разбавленных кислотах и щелочах и в органических растворителях. Этот способ положен в основу получения смешанных хитино-целлюлозных волокон через ксантогенаты хитина и целлюлозы¹⁴². Волокна обладают повышенной крашиваемостью и по свойствам подобны рами. Волокно из частично гидролизованного хитина, полученное по способу⁹⁷, имеет ионообменные свойства и может быть использовано для регенерации и очистки антибиотиков, аминокислот, и других органических кислот¹⁴⁶.

Пленки из хитозана и его солей получают из кислотных или водных растворов^{143–145}. Пленки отличаются высокой прочностью, стойкостью по отношению к щелочам и хорошими электротехническими свойствами^{121, 146}. При ацетилировании таких пленок действием уксусной кислоты и дициклогексилкарбодиимида в щелочи или в воде, содержащей органическое основание, получены хитиновые пленки с высокой механической прочностью, жесткостью и прозрачностью¹⁴⁷. Пленки из регенерированного хитина сохраняют свои свойства в течение 30 лет¹⁴⁸.

Для получения волокон из хитозана Бао Чи Мин использовал раствор хитозана в уксусной кислоте с добавкой ацетата свинца, глицерина и спирта и осадительную ванну, содержащую щелочь, глицерин и сульфат натрия^{116, 149}. Прочность такого волокна — 9–10,8 разрывных км, разрывное удлинение 30%. Известен также способ получения волокна из смеси водных растворов хитозана и поливинилового спирта¹⁵⁰. Полученное волокно окрашивается прямыми кислотными красителями и обладает малой электризуемостью. На пленкообразующих свойствах хитозана основано его применение в текстильной промышленности в качестве аппретирующего¹⁵¹, шлихтующего¹⁵² и противусадачного средства¹⁵³, одновременно улучшающего крашиваемость тканей¹⁵⁴. Хитозан также может быть использован как загуститель в пастах для пигментного печатания тканей^{155–157}. В бумажной промышленности хитозан используется как проклеивающий реагент^{158–160}. Крафт-сополимер хитозана с 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновой кислотой, с акриламидом или с акриловой кислотой добавляют в бумажную массу для улучшения печатных и механических свойств бумаги^{161, 162}. При нанесении покрытия из хитозана на поверхность литографических бумаг¹⁶³ и фотобумаг^{164, 165} улучшается восприимчивость бумаги к изображению и

стабильность последнего. При добавления хитозана в бумажную массу и при поверхностной обработке бумаги растворами хитозана наблюдается улучшение многих свойств бумаги: разрывной прочности, излома, сопротивления излому и продавливанию, а также прочности во влажном состоянии¹⁶⁶. Такой же эффект достигается при введении в бумагу цианэтилхитозана или при поверхностной обработке бумаги растворами цианэтилхитозана; такие сорта бумаги обладают и улучшенными диэлектрическими свойствами¹⁶⁷.

2. Анионообменники на основе хитозана

Анионообменные свойства хитозана, обусловленные наличием первичной аминной группы, вызвали интерес к нему как основе для получения анионообменных смол. Такие смолы получены при обработке хитозана формальдегидом¹⁶⁸ и эпихлоргидрином^{169, 170} или при обработке хитина эпихлоргидрином с последующим деацетилизированием^{171, 172}. Смолы на основе хитозана устойчивы к щелочам, имеют обменную емкость около 4 ммоль/г (по нейтральной соли). Эти смолы были применены для разделения на оптические изомеры *DL*-миндальной кислоты¹⁷¹. Целлюлоза, импрегнированная формиатом хитозана¹⁷³, и бумага, импрегнированная хитозаном¹⁷⁴, используются для ионообменной хроматографии нуклеиновых кислот. Разделение на таких ионообменниках проходит лучше, чем на бумаге, пропитанной диэтиламиноэтилцеллюлозой.

3. Аналитическое применение хитина и хитозана

В последнее время хитин и хитозан получили применение в различных видах хроматографии для разделения производных нуклеиновых кислот^{175, 176}, выделения лизоцима яичного белка^{177, 178}, для разделения вируса табачной мозаики¹⁷⁹. С помощью хитина или хитозана осуществляется фракционирование агара по степени сульфирования¹⁸⁰ за счет образования комплекса с высокосульфированной частью агара.

Коллоидное титрование хитозана¹⁸⁹ и гликольхитозана¹⁸¹ используется для определения пектина и пектиновой кислоты, оксиэтил- и метилоксиэтилхитозана — для определения лигносульфоновой кислоты¹⁸².

На способности хитозана образовывать полимерные комплексы с ионами тяжелых металлов основано его применение для анализа их содержания в сточных водах, морской воде и водных рассолах^{183–195}. В качестве хроматографического твердого носителя хитозан был использован для селективного извлечения и накопления ионов Hg, Co, Au, Sb, Ag, Cr, Fe, Zn, Ir, Pd, Cu, Cd, Ni, Pb^{183, 184, 187–189, 192}. Радиационная устойчивость хитозана при сохранении хелатообразующих свойств позволила предложить его для концентрирования отходов ядерного топлива^{185, 190, 191}. Подробный обзор этих работ приведен в монографии⁷.

4. Применение хитозана и его производных в медицине

Имеются немногочисленные сведения о перспективности использования хитозана для лечения и диагностики различных заболеваний. Этому способствует низкая токсичность хитозана и его производных даже в больших дозах¹⁹⁶.

Начало работам в этом направлении было положено исследователями по использованию сульфохитина и сульфохитозана в качестве антикоагулянта крови. По активности указанные соединения сравнимы с природным антикоагулянтом гепарином^{197–200}. При изучении влияния строе-

ния сульфохитозана (О- и N-сульфопроизводные) на антикоагуляционную активность было отмечено, что она проявляется только при сульфировании всех аминогрупп и быстро возрастает при увеличении степени О-сульфирования²⁰¹. Введение карбоксильных групп путем окисления сульфата хитозана способствует повышению его активности. При внутривенном введении хитозана существенен его молекулярный вес: снижение последнего уменьшает токсичность препарата¹²⁹. Сульфированием пленок из хитозана получены антитромбогенные поверхности, задерживающие коагуляцию крови²⁰². Антикоагуляционной активностью обладают также комплексы хитозана с гепарином и сульфатом декстрана^{203, 204}.

Другое направление исследований — применение хитозана для заживления язвы желудка, основанное на его антацидном действии²⁰⁵ и способности подавлять активность пепсина²⁰⁶. Предложен состав, содержащий хитозан, который рекомендуется при повышенной кислотности²⁰⁷. Композиции на основе хитина ускоряют заживление ран при нанесении на пораженную поверхность^{208, 209}. В одной из работ²¹⁰ отмечено антисклеротическое действие сульфата хитозана, обусловленное активацией липопротеинлипазы²¹¹. В ряде работ отмечается влияние хитозана на активность некоторых ферментов: ингибирование дезоксирибонуклеазы²¹², активация гиалуронидазы²¹³ и β -глюкуронидазы²¹⁴. Физиологической активностью обладает и комплексная соль хитозана с 1,4-лактоном D-глюконовой кислоты²¹⁵.

В последнее время появились сообщения об исследованиях по применению хитозана для ингибирования роста²¹² и для разрушения клеток²¹⁶ некоторых видов злокачественных опухолей. Комплекс хитозана с иод-дезокситидиловой кислотой избирательно проникает в раковые клетки, что облегчает диагностику раковых заболеваний²¹⁷. Хитозан селективно агрегирует клетки L 1210 лейкемии *in vitro*²¹⁸.

5. Другие области применения хитина и хитозана

Отдельные сообщения свидетельствуют о полезности хитина, хитозана и их производных в самых различных областях хозяйства. В добывающей промышленности сульфат хитина, карбоксиметилхитин и карбоксиэтилхитин применяют для приготовления бурильных масс²¹⁹, водорастворимые соли этих производных пригодны для образования цементирующих материалов²²⁰. В красильной промышленности частично дезацетилированный хитин используется для улучшения окрашиваемости стеклянных²²¹ и синтетических²²² волокон. В косметической промышленности тонко измельченный хитин добавляют в кремы, желе и другие косметические средства²²³. В пищевой промышленности хитозан используется для осветления растительных соков и экстрактов²²⁴. Хитозан предложен также для коагуляции мочи в различных водных средах²²⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Bracconot, Ann. Chim., 79, 265 (1811).
2. A. Odier, Mem. Soc. Hist. Nat. (Paris), 1, 29 (1823).
3. К. Гецс, Химия целлюлозы и ее спутников, Госхимтехиздат, Л., 1934, стр. 67.
4. J. Conrad, Encycl. Polym. Sci. Technol., 3, 695 (1964).
5. J. Teng, W. L. Wistler, Phytochemistry, 1, 249 (1973).
6. A. B. Foster, J. M. Webber, Adv. Carbohydr. Chem., 15, 371 (1960).
7. R. A. A. Muzzarelli, in: Intern. Series of Monographs in Anal. Chem., v. 55, p. 83, 1973.
8. C. M. Jonge, Sci. Progress, 32, 644 (1938).
9. C. M. Jonge, Proc. Roy. Soc., B8, 769, 298 (1932).
10. E. Knecht, E. Hibbert, J. Soc. Dyers and Colour, 42, 343 (1926).
11. K. M. Rudall, Symposia Soc. Exptl. Biol., 9, 49 (1955).
12. A. Odier, Berz. Jahresb., 4, 247. (1832).

13. E. Scholl, *Monatsh.*, **29**, 1023 (1908).
14. J. W. Foster, *The Chemical Activities of Fungi*, Acad. Press, N. Y., 1949, p. 90.
15. J. Karkocka, *Rocz. Panstw. Zakl. Iyig.*, **19**, 307 (1968).
16. T. Okujama, *Protein Nucleic Acid Enzyme*, **15**, 47 (1970).
17. R. H. Hackman, *Austral. J. Biol. Sci.*, **7**, 168 (1954).
18. A. B. Foster, M. Stacey, J. M. Webber, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2218.
19. G. Richards, *Science*, **109**, 591 (1949).
20. H. Brach, *Biochem. Ztschr.*, **38**, 462 (1912).
21. B. J. Sollas, *Proc. Roy. Soc.*, **79**, 474 (1907).
22. J. C. Irvine, *J. Chem. Soc.*, **95**, 564 (1909).
23. H. W. Conell, *Z. Physiol. Chem.*, **152**, 18 (1926).
24. M. V. Tracey, *Rev. Pure Appl. Chem.*, **7**, 1 (1957).
25. Синтезы органических препаратов, сб. IV, ИЛ, 1953, стр. 140.
26. S. Fränkel, A. Kelly, *Monatsh.*, **23**, 123 (1902).
27. L. Zechmeister, G. Toth, *Ber.*, **64**, 2028 (1931).
28. L. Zechmeister, W. Grossmann, *Ber.*, **65**, 1706 (1932).
29. L. Zechmeister, G. Torh, *Там же*, **65**, 161 (1932).
30. M. Bergmann, L. Zervas, E. Silberkweit, *Naturwiss.*, **19**, 40 (1931).
31. M. Bergmann, L. Zervas, E. Silberkweit, *Ber.*, **64**, 2436 (1931).
32. J. A. Rupley, *Biochem. Biophys. Acta*, **83**, 245 (1964).
33. J. A. Rupley, V. Gates, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **57**, 496 (1967).
34. S. T. Horovitz, S. Rosemann, H. J. Blumental, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5046 (1957).
35. L. Zechmeister, G. Toth, *Z. Physiol. Chem.*, **223**, 53 (1934).
36. L. Zechmeister, G. Toth, *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, **2**, 212 (1939).
37. B. Capon, R. L. Foster, *J. Chem. Soc.*, **C**, 1970, 1654.
38. U. Zchavi, R. W. Jenloz, *Biochem. Prepr.*, **13**, 14 (1971).
39. M. Takeda, T. Tomida, *Suisan Daigakko Kenkyu Hokoku*, **17**, 143 (1969); РЖБиол., **1970**, 4Ф96.
40. В. И. Максимов, В. А. Мосин, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1969**, 2579.
41. M. A. Raftery, T. Rand-Meir, F. W. Dahlquist, S. M. Parsons, C. L. Borders, jr., R. G. Welcott, W. Beranek, jr., L. Jao, *Anal. Biochem.*, **30**, 427 (1969).
42. R. C. W. Berkeley, S. J. Brewer, J. M. Ortiz, *Там же*, **46**, 687 (1972).
43. В. И. Максимов, В. А. Мосин, *Авт. свид. СССР № 319607* (1963); Бюлл. изобр., **1971**, № 33, 78.
44. L. Zechmeister, J. Pinczesi, *Z. Physiol. Chem.*, **242**, 97 (1936).
45. G. Toth, *Там же*, **263**, 224 (1940).
46. E. Abderhalden, K. Heins, *Biol. Z.*, **259**, 320 (1933).
47. Ф. И. Конн, Е. М. Маркианович, *ДАН СССР*, **72**, 859 (1950).
48. Б. Л. Исаченко, *Природа*, **1939**, № 2, 97.
49. В. И. Алешина, *Микробиология*, **8**, 7 (1938).
50. P. Karrer, G. von Francois, *Helv. Chim. Acta*, **12**, 986 (1929).
51. P. Karrer, *Koll. Z.*, **52**, 304 (1930).
52. L. Zechmeister, G. Toth, F. Vayda, *Enzymologia*, **7**, 170 (1939).
53. K. H. Meyer, H. Wehrly, *Helv. Chim. Acta*, **20**, 353 (1937).
54. K. Freidenberg, G. Blomqvist, *Ber.*, **68**, 2070 (1935).
55. R. O. Herzog, *Naturwiss.*, **12**, 955 (1924).
56. K. H. Meyer, H. Mark, *Ber.*, **61**, 1936 (1928).
57. G. Iterson, K. H. Meyer, W. Lotmar, *Rec. trav. chim.*, **55**, 61 (1936).
58. R. Jeanloz, E. Forchielli, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1690 (1950).
59. A. Möhring, *Wiss. und Ind.*, **1**, 50 (1922).
60. A. Möhring, *Kolloidchem. Beih.*, **23**, 162 (1926); *Chem. Zbl.* **2**, 2532, 1926.
61. J. M. Diehl, G. Iterson, *Koll. Z.*, **73**, 142 (1935).
62. E. S. Castle, *J. General Physiol.*, **19**, 797 (1936).
63. K. H. Gardner, J. Blackwell, *J. Polym. Sci.*, **C**, **36**, 327 (1971).
64. G. L. Glark, A. K. Smith, *J. Phys. Chem.*, **40**, 863 (1936).
65. E. Winterstein, *Ber.*, **27**, 3113 (1894).
66. K. H. Meyer, G. W. Pankov, *Helv. Chim. Acta*, **18**, 589 (1935).
67. S. E. Darmon, K. M. Rudall, *Disc. Faraday Soc.*, **9**, 251 (1950).
68. D. Carlström, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **3**, 669 (1957).
69. N. E. Dweltz, *Biochim. Biophys. Acta*, **44**, 416 (1960).
70. N. E. Dweltz, *Там же*, **51**, 238 (1961).
71. D. Carlström, *Там же*, **59**, 361 (1962).
72. F. G. Pearson, R. H. Marchessault, C. G. Liang, *J. Polymer Sci.*, **43**, 101 (1960).
73. W. Lotmar, L. E. R. Picken, *Experientia*, **6**, 58 (1950).
74. D. Carlström, *Funct. Organ. Compound. and Dye*, *Proc. Int. Symp.*, Stockholm 1965, p. 15.
75. K. M. Rudall, *J. Polym. Sci.*, **C**, **28**, 83 (1969).
76. С. Н. Данилов, М. Г. Окунь, *Ж. общ. химии*, **24**, 2153 (1954).

77. С. Н. Данилов, М. Г. Окунь, Там же, 26, 3005 (1956).
78. В. Толленс, К. Эльснер, Краткий справочник по химии углеводов, 1938, ГОНТИ, Л.—М., стр. 650.
79. K. H. Meyer, Natural and Synthetic High Polymers, Intersci. N. Y., 1950, p. 11.
80. G. Ledderhose, Z. Physiol. Chem., 2, 213 (1878).
81. K. H. Meyer, H. Wehrly, Helv. Chim. Acta, 20, 15 (1937).
82. С. Н. Данилов, Е. А. Плиско, Ж. общ. химии, 24, 1761 (1954).
83. G. Iterson, Koll. Z., 73, 142 (1935).
84. G. K. Curata, K. Sano, J. Japan. Biochem. Soc., 31, 153 (1959).
85. B. Irgenson, Natural Organic Macromolecules, Pergamon Press, Oxford — London — New York — Paris, 1962, p. 171.
86. G. M. Haynes, Chitin as Chemical Raw Material in Encycl. of Chem. Technology, ed. A. Standen, Suppl. 2, John Wiley N. Y.—London, p. 222, 1960.
87. R. H. Hackman, Austral. J. Biol. Sci., 13, 568 (1960).
88. P. P. Weimarn, Koll. Z., 40, 120 (1926).
89. G. G. Allan, P. G. Johnson, V.-Z. Lai, K. V. Sarkanen, Ind. and Chem., 1971, 127.
90. Н. И. Кленкова, Е. А. Плиско, Ж. общ. химии, 27, 399 (1957).
91. D. Krüger, E. Tschirch, Ber., 64, 1877 (1931).
92. P. P. Schorigin, E. W. Hait, Там же, 68, 971 (1935).
93. Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Химия и обмен углеводов, «Наука», М., 1965, стр. 142.
94. O. Führt, B. J. Sollas, Chem. Zbl., 2, 910 (1907).
95. P. P. Schorigin, E. W. Hait, Ber., 67B, 1712 (1934).
96. Пат. США 2168374 (1939); С. А., 33, 9671 (1939).
97. C. J. B. Thor, W. F. Henderson, Amer. Dyestuff Report., 29, 461 (1940).
98. C. J. B. Thor, W. F. Henderson, Там же, 29, 489 (1940).
99. P. Karrer, H. Koenig, E. Usteri, Helv. Chim. Acta, 26, 1296 (1943).
100. J. B. Cushing, R. V. Davis, E. J. Kratochvil, D. W. Mac Corquodale, J. Am. Chem. Soc., 76, 4590 (1954).
101. Пат. США 2612499 (1952); С. А., 47, 3528 (1953).
102. С. Н. Данилов, Е. А. Плиско, Э. А. Пайвинен, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 1500.
103. P. P. Schorigin, N. N. Makarova-Semljanskaja, Ber., 68, 969 (1935).
104. С. Н. Данилов, Е. А. Плиско, Ж. общ. химии, 28, 2217 (1958).
105. S. Okimatsu, J. Agr. Chem. Soc. Japan, 30, 36 (1956).
106. С. Н. Данилов, Е. А. Плиско, Ж. общ. химии, 24, 2071 (1954).
107. Швейц. пат. 136717 (1952); С. А., 47, 12420 (1953).
108. S. Okimatsu, J. Agr. Chem. Soc. Japan, 32, 303 (1958).
109. С. Н. Данилов, Е. А. Плиско, Ж. общ. химии, 31, 469 (1961).
110. R. Trujillo, Carbohydr. Res., 7, 483 (1968).
111. T. Miyazaki, Y. Matsushima, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 2723 (1968).
112. S. F. Dickman, J. G. Jarrelb, R. S. Voris, Ind. Eng. Chem., 45, 2287 (1953).
113. R. L. Darskus, D. O. Jordan, T. Kurucsev, M. L. Martin, J. Polym. Sci., A3, 1941 (1965).
114. E. Gilson, Ber., 28, 821 (1895).
115. P. Broussignag, Chim. et Ind. génie Chim., 99, 1241 (1968).
116. Бао Чу-Мин, Химические волокна, 1960, № 3, 39.
117. E. Löwy, Biochem. Z., 23, N 2, 47 (1910).
118. Пат. США, 2040879 (1936); С. А., 30, 4598 (1936).
119. Англ. пат. 458839 (1936); С. А., 31, 3600 (1937).
120. M. Takeda, J. Schimonoseki, Univ. Fisch., 14, № 3, 173 (1966); РЖБиол., 1967, 8Ф57.
121. Е. А. Плиско, Л. А. Нудьга, Н. С. Шабанова, Ю. Г. Баклагина, Т. Н. Торонцева, С. Н. Канаева, Электротехнич. пром-сть. сер. хим. и физ. источников тока, вып. 7, 13 (1971).
122. C. V. Lusena, R. C. Rose, J. Fisheries Research Board of Canada, 10, 521 (1953).
123. Л. А. Нудьга, Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Ж. общ. химии, 41, 2555 (1971).
124. P. J. Van Duin, J. J. Hermans, J. Polym. Sci., 36, 295 (1959).
125. J. Nagata, T. Komatsu, T. Nakagawa, Repts. Progr. Polym. Phys. Japan., 11, 51 (1968).
126. D. T. Warner, L. L. Coleman, J. Org. Chem., 23, 1133 (1958).
127. Л. А. Нудьга, Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Ж. общ. химии, 43, 2752 (1973).
128. Англ. пат. 746870 (1956); С. А., 51, P1258 (1957).
129. M. L. Wolfrom, T. M. Shen Han, J. Am. Chem. Soc., 81, 1764 (1959).
130. Швейц. пат. 326792 (1958); С. А., 52, 18245 (1959).
131. K. Nagasawa, Y. Tohira, Y. Juone, N. Tanoura, Carbohydr. Res., 18, 95 (1971).
132. K. Nagasawa, N. Tanoura, Chem. Pharm. Bull., 20, 157 (1972).
133. F. Hoppe-Seyler, Ber., 27, 3329 (1894).
134. O. von Furth, M. Russo, Beitr. Chem. Physiol. Pathol., 8, 163 (1906).
135. P. Karrer, S. M. White, Helv. Chim. Acta, 13, 1105 (1930).
136. Л. А. Нудьга, Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Ж. прикл. химии, 47, 872 (1974).

137. Е. А. Плиско, Л. А. Нудьга, С. Н. Данилов, Авт. свид. СССР № 325234 (1970); Бюлл. изобр., 1972, № 3, 72.
138. Л. А. Нудьга, Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Ж. общ. химии, 45, 1145 (1975).
139. S. Okimasu, J. Agr. Chem. Soc., Japan, 20, 29 (1956).
140. Л. А. Нудьга, Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, Ж. общ. химии, 43, 2756 (1973).
141. G. Kunike, J. Soc. Dyers and Colorists, 42, 318 (1926).
142. J. Noguchi, O. Wada, S. Hirochi, S. Tokura, N. Norio, Kobunshi Kagaku, 30, 320 (1973).
143. Пат. США 2040880 (1936); С. А., 30, 4598 (1936).
144. Пат. США 2047220 (1936); С. А., 30, 6094 (1936).
145. Пат. США 2047218 (1936); С. А., 30, 6097 (1936).
146. Е. А. Плиско, С. Н. Данилов, С. С. Карпова, Н. С. Шабанова, Т. Н. Торопцева, С. Н. Канаева, Авт. свид. СССР № 246811 (1965); Бюлл. изобр., 1969, № 21, 87.
147. Япон. пат. 7319213 (1973); С. А., 80, 72291 (1974).
148. J. Joffe, H. R. Hepburn, J. Mater. Sci., 8, 1751 (1973).
149. Bao Chi Ming, Faserforsch. und Textiltechn., 11, 320 (1960).
150. J. Minory, Polym. Appl., 15, 128 (1966).
151. R. Hillary, Modern Text. Mag., 38, 50 (1957).
152. Ф. И. Садов, Г. Б. Маркова, Текст. пром-сть, 14, № 10, 36 (1954).
153. Пат. США 2669529 (1954); С. А., 48, 6110 (1954).
154. Г. Е. Кричевский, Ф. И. Садов, Изв. ВУЗов, технол. текст. пром., 3, 102 (1961).
155. Ф. И. Садов, Текст. пром-сть, 1941, № 2, 52.
156. Ф. И. Садов, Е. О. Вильдт, Там же, 18, № 4, 38 (1958).
157. Япон. пат. 7002799 (1970); С. А., 73, 16203 (1970).
158. Пат. США 2047226 (1936); С. А., 30, 6097 (1936).
159. Пат. СССР 125127 (1959); С. А., 54, 11479 (1960).
160. G. G. Allan, G. D. Grosly, J. H. Lee, M. L. Miller, W. M. Reif, Proc. Symp. Man-Made Polym. Papermaking, 1972, 85; С. А., 79, 93664 (1974).
161. Пат. США 3709780 (1973); С. А., 78, 73868 (1973).
162. Пат. США 3770673 (1974); С. А., 80, 49534 (1974).
163. Англ. пат. 930765 (1963); С. А., 59, 11758 (1963).
164. Пат. США 3003875 (1958); С. А., 56, P6827 (1962).
165. С. А. Бонгард, Н. В. Пругло, Ж. научн. и прикл. фотогр. и кинематогр., 18, № 2, 132 (1973).
166. Е. А. Плиско, В. Н. Баранова, Л. А. Нудьга, Авт. свид. СССР № 428053 (1972); Бюлл. изобр., 1974, № 18, 78.
167. Е. А. Плиско, В. Н. Баранова, Л. А. Нудьга, Авт. свид. СССР № 424933 (1979); Бюлл. изобр., 1974, № 15, 99.
168. А. А. Никольский, Ж. прикл. химии, 9, 1308 (1936).
169. J. Noguchi, S. Tokura, M. Iromata, T. Asano, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Soc., 68, 904 (1965).
170. Япон. пат. 24400 65 (1965); С. А., 64, P6856 (1966).
171. J. Noguchi, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sec., 72, 796 (1969).
172. Япон. пат. 7139322 (1971); С. А., 76, 100682 (1972).
173. K. Nagasawa, H. Watanabe, A. Ogamo, J. Chromatogr., 47, 408 (1970).
174. K. Nagasawa, T. Kaneko, A. Ogamo, Seikagaku, 42, 255 (1970); С. А., 74, 38997 (1971).
175. M. Takeda, T. Tamida, Suisan Daigakko Kenkyo Hokoku, 20, 241 (1972); С. А., 77, 44968 (1973).
176. M. Takeda, T. Tomida, J. Shimonoseki Univ. Fish., 18, 36 (1969); РЖБиол., 1970, 21Ф45.
177. И. А. Черкасов, Н. А. Кравченко, Биохимия, 34, 1089 (1969).
178. И. А. Черкасов, Н. А. Кравченко, Там же, 35, 182 (1970).
179. P. M. Townsley, Nature, 191, 626 (1961).
180. G. G. Allan, P. G. Johnson, Y-Z. Lai, K. V. Sarkanen, Carbohydr. Res., 17, 234 (1971);
181. J. Hirota, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Soc., 65, 1367 (1962); РЖХим., 1963, 23С74.
182. R. Senju, Bull. Chem. Soc. Japan, 26, 143 (1953).
183. R. A. A. Muzzarelli, O. Tubertini, Talanta, 16, 1571 (1969).
184. R. A. A. Muzzarelli, G. Reith, O. Tubertini, J. Chromatogr., 47, 414 (1970).
185. R. A. A. Muzzarelli, Water Res., 4, 451 (1970).
186. R. A. A. Muzzarelli, O. Tubertini, Mikrochim. Acta, 5, 892 (1970).
187. R. A. A. Muzzarelli, Anal. Chim. Acta, 54, 133 (1971).
188. R. A. A. Muzzarelli, L. Sipos, Talanta, 18, 853 (1971).
189. R. A. A. Muzzarelli, R. Rocchetti, G. Marangio, J. Radioanal. Chem., 10, 17 (1972).
190. R. A. A. Muzzarelli, B. Spalla, Там же, 10, 27 (1972).
191. R. A. A. Muzzarelli, O. Tubertini, Там же, 12, 431 (1972).
192. R. A. A. Muzzarelli, M. Marinelli, Inquinamento, 14, № 4, 27 (1972); С. А., 77, 117953 (1972).

193. Япон. пат. 7316683 (1973); С. А., 79, 45514 (1973).
194. M. S. Masri, M. Frieckman, Environ. Sci. Technol., 6, 745 (1972); С. А., 77, 127209 (1972).
195. T. Koshijima, R. Tanaka, E. Muraki, A. Jamada, T. Jaku, Cellul. Chem. Technol., 2, № 2, 197 (1973).
196. K. Arai, F. Fujita, T. Kinumaki, Tokaiku Suisan Kenkyasho Kenkyu Hokoku, 1968, № 56, 89, С. А., 73, 86001 (1970).
197. T. Astrup, M. Volkert, Acta Physiol. Scand., 8, 215 (1944); С. А., 39, 4976 (1945).
198. J. Piper, Acta Pharmacol. et Toxicol., 2, 138 (1946); С. А., 40, 7415 (1964).
199. O. C. Barste, Acta Pharmacol. et Toxicol., 2, 367 (1946); С. А., 41, 3207 (1947).
200. R. Reber, Acta Haematol., 21, 31 (1959).
201. R. L. Wistler, M. Kosik, Arch. Biochim. Biophys., 142, 106 (1971).
202. И. Г. Кочнев, В. М. Молодкин, Б. В. Мчедlishvili, Е. А. Плиско, Ж. прикл. химии, 46, 1141 (1973).
203. Y. Kikuchi, Makromol. Chem., 175, 2209 (1974).
204. Y. Kikuchi, H. Fukuda, Там же, 175, 3593 (1974).
205. J. W. Hübjar, J. Doczi, P. B. Kierman, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 115, 1108 (1964).
206. Пат. США 3155575 (1964); РЖХим., 1966, 12Н379.
207. Пат. США 3257275 (1966); С. А., 65, 5311 (1966).
208. Англ. пат. 1252373 (1971); С. А., 76, 17797 (1972).
209. Пат. США 3632754 (1972); С. А., 76, 103743 (1972).
210. H. Fujita, Sogo Jgaku, 13, 740 (1956); С. А., 54, 22997 (1960).
211. P. Bernfeld, T. F. Kelley, J. Biol. Chem., 238, 1236 (1963).
212. O. W. Regelson, M. Tunis, S. Kuhar, Acta Unio. Intern. contra Cancrum, 16, 729 (1960); С. А., 54, 23051 (1960).
213. M. Acino, Japan. J. Zool., 12, 527 (1960).
214. P. Bernfeld, H. C. Bernfeld, J. S. Nesselbaum, J. Am. Chem. Soc., 76, 4872 (1954).
215. А. Н. Аникеева, Е. А. Плиско, Л. А. Нудьга, Н. Н. Власов, Г. Б. Плисс, Авт. свид. СССР № 419529 (1971); Бюлл. изобр. 1974, № 10, 72.
216. M. Turlan, H. Moroson, Radiat. Prot. Sensitisation, Proc. II Int. Symp., 1969, 233; С. А., 73, 95157 (1970).
217. R. J. Woodman, Cancer Res., 28, 2007 (1968).
218. A. E. Sirika, R. J. Woodman, J. Natl. Cancer Inst., 47, 377 (1971); С. А. 75, 138825 (1971).
219. Пат. США 2670329 (1954); С. А., 49, 3520 (1955).
220. Пат. США 2782858 (1957); С. А., 51, 7698 (1957).
221. Пат. США 2961344 (1960); С. А., 55, 5900 (1961).
222. Франц. пат. 1284636 (1962); С. А., 58, 3546 (1963).
223. Франц. пат. 1552076 (1969); С. А., 71, 94692 (1969).
224. Пат. ГДР 1015764 (1957); С. А., 54, 15759 (1960).
225. Пат. США 3533940 (1970); С. А., 74, 15666 (1971).

Институт высокомолекулярных соединений
АН СССР, Ленинград