



ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2020

7-8



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**
лекарственных средств и медицинских изделий

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацевцией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

ПОДПИСКА НА 2021 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30

3 месяца – 2 304,90

6 месяцев – 4 609,80

12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60

3 месяца – 2 317,80

6 месяцев – 4 635,60

12 месяцев – 9 271,20



ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.


При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО «Казпочта», в головном офисе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» в г. Нур-Султан, редакции (территориальный филиал НЦЭЛС в г. Алматы), отделениях почтовых операторов – ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство «Евразия Пресс» (в том числе для подписчиков из Российской Федерации).

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам:

 +7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17

 pharmkaz@dari.kz

 www.pharmkaz.kz

Подписной индекс издания: 75888

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



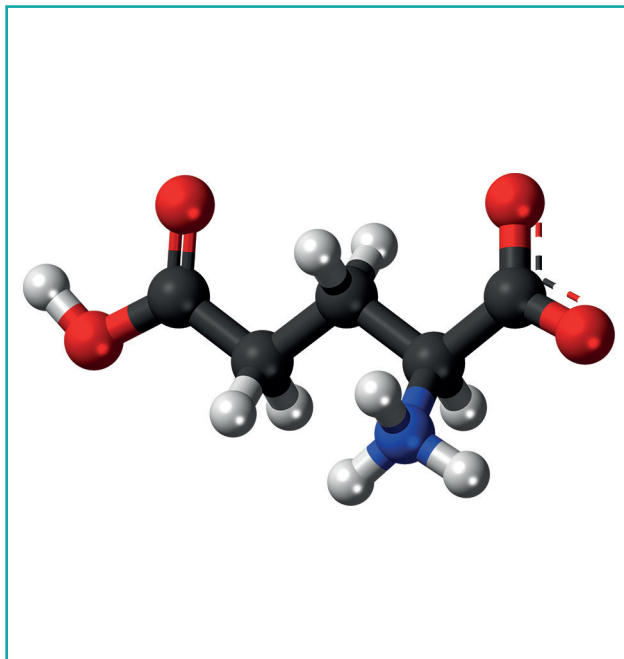
Вышел в свет III том Государственной фармакопеи
Республики Казахстан на казахском и русском языках

Pharmkaz.kz – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».



ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРИЛОВ АЛЬФА-АМИНОПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

Аминокислоты широко используются в современной фармакологии. Являясь не только структурными элементами белков и других эндогенных соединений, они имеют большое функциональное значение. Некоторые из них выступают в качестве нейромедиаторных веществ. Некоторые аминокислоты нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств. В животноводстве и ветеринарии используются для питания и лечения животных.



АННОТАЦИЯ

В представленной публикации описаны результаты нашего исследования, посвященного синтезу новых α -аминонитрилов, где в качестве исходных реагентов использовались амины гетероциклического ряда (пиперидин и морфолин), алифатического ряда (метиламин и диэтиламин) и также бензиламин.

Помимо этого, в ходе исследования α -аминонитрилы были подвергнуты кислотному и щелочному гидролизу с образованием различных α -аминокислот и α -аминоамидов, очищенных методом перекристаллизации. Структура полученных веществ анализировалась нами с помощью методов ИК-спектроскопии и ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: α -аминонитрил, субстанция, морфолин, диэтиламин, аминокислоты, спектроскопия, спектроскометрия, COVID-2019, белки.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с начавшейся пандемией COVID-2019 многократно выросла потребность в использовании высокоэффективных противовирусных и антимикробных средств для комплексного лечения сопутствующих заболеваний. Поэтому разработка отечественных форм

фармацевтических субстанций стала стратегически важной задачей для проведения прикладных исследований в Казахстане. В ряду функциональных производных азот- и кислородсодержащих органических соединений, как основных синтонов для синтеза практически полезных веществ и материалов, можно выделить ряд аминонитрилов и производные азотистых гетероциклов, что связано с их высокой реакционной способностью, дающей возможность широкой химической функционализации. [1,2,3]

Нитрилы α -аминопропановых кислот представляют значительный теоретический и практический интерес, как ценные ключевые полупродукты в процессе синтеза физиологически активных искусственных α -аминокислот и амидов α -аминокислот. [4,5]

Следует отметить, что пиперидиновый и морфолиновый циклы являются важными структурными элементами природных биологических активных соединений, в частности, алкалоидов. Многие аминонитрилы и их производные являются физиологически активными соединениями, включая противовирусную активность [6]. Так, аминонитрил $(CF_3)_2CH(C_6H_5)CH_2NHCH_2CN$ доказанно признан хорошим регулятором липидного метаболизма в организме теплокровных.

Простейший представитель N-аминоацетонитрил ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$) и его производные ингибируют различные ферменты и оказывают большое влияние на эластичность мышц, механические свойства костей, препятствуют введению галлия в ткани [7,8]. Впервые сведения о противоопухолевой активности аминитрила $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CN}$ были представлены в литературных источниках японскими исследователями Кохе Т. и Сиоирой Т. [9]

Ряд сиднонов и сиднониминов на основе аминитрилов используют в производстве спазмолитических препаратов, расслабляющих мускулатуру, и лекарственных средств, успокаивающих нервную систему. Активное действие этих препаратов обусловлено, по-видимому, наличием в них фермента CH_2CN . [10]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа потенциально биологически активных соединений нами в лабораторных условиях осуществлен синтез новых α -аминитрилов, где в качестве исходных реагентов использовались амины гетероциклического ряда (пиперидин, морфолин), алифатического ряда (метиламин, диэтиламин), а также бензиламин и ацетонциангидрин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез и гидролиз нитрилов α -аминопропановой кислоты

Нитрил α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты (I). К раствору 25.55 г (0.3 моль) пиперидина в 12 мл дистиллированной воды при охлаждении (от -5 до 0°C) медленно прибавляли (при перемешивании) 28.08 г (0.33 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь выдержали в течение 30 минут при температуре -5°C , затем 30 минут при температуре 20°C и 2 часа при температуре 40°C . После охлаждения реакционную смесь экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над прокаленным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток повторно перегнали. У Нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты (I) температура кипения достигает $92^\circ\text{C}/10$ мм. рт. ст. Продукт при отстаивании кристаллизуется, температура же его плавления составляет $42\text{-}43^\circ\text{C}$. На выходе получили (I) 41.18 г (90.4% от теоретически установленного) целевого продукта.

Нитрил α -метил- α -(N-морфолинил)пропановой кислоты (II). К раствору 8.7 г (0.1 моль) морфолина, растворённого в 5 мл воды, в вышеописанных условиях прибавили 8.94 г (0.11 моль) ацетонциангидрина. На следующем этапе реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 . Затем растворитель отгоняли, остаток же подвергли перегонке. Нитрил α -метил- α -(N-морфолинил)пропановой кислоты имеет температуру кипения в $70^\circ\text{C}/3$ мм. рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4625$. Выход целевого продукта (II) составил 11.79 г (76.6% от теоретически вычисленного).

Альфа-метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрил (III). К раствору массой 3.2 г (0.1 моль) диэтиламина, растворённого в 5 мл воды, в вышеописанных условиях добавили 8.94 г (0.11 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над безводным Na_2SO_4 . Далее растворитель отгоняли, остаток снова перегнали. Температура кипения α -метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрила определена в $49^\circ/3$ мм. рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4295$. Выход целевого продукта (III) составил 7.22 г (76% от теоретически вычисленного показателя).

Альфа-метил- α -(N-метиламино)пропионитрил (IV). Раствор 6.75 г (0.1 моль) солянокислого метиламина в 10 мл дистиллированной воды при охлаждении от -5° до 0°C нейтрализовали 5.6 г (0.1 моль) гидроксида калия, после чего медленно прибавили 8.5 г (0.1 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре $-5\text{-}0^\circ\text{C}$, затем 30 минут при температуре 20°C и 2 часа – в пределах 40°C . По окончании реакции смесь экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки просушили над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток вновь подвергли перегонке, получив таким образом α -метил- α -(N-метил-амино)пропионитрила с точкой кипения $67\text{-}72^\circ\text{C}/4$ мм. рт. ст.. Выход целевого продукта (2.9) составил 6 г (68% от теоретически ожидаемого).

Альфа-метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрил (III). К раствору массой 16 г (0.15 моль) бензиламина, растворённого в 7 мл воды, в вышеописанных условиях прибавили 13.6 г (0.16 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток подвергли перегонке, получив, в результате, α -метил- α -(N-бензиламино)пропионитрил (V) с точкой кипения – $86\text{-}96^\circ\text{C}/2$ мм рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4940$. Выход целевого продукта (V), таким образом, составил 23.36 г (89% от целевого).

Гидролиз аминитрилов

Альфа-метил- α -(N-пиперидинил)пропиоамид (VI). К 9 г (0.058 моль) нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты постепенно прибавляли по каплям (при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании) 258 г концентрированной H_2SO_4 . Реакционную смесь выдержали 48 часов при 20°C , далее разбавили водой, нейтрализовав 20% раствором аммиака, затем подвергли упариванию до сухого остатка. Продукт реакции извлекли с помощью кипящего бензола. После соответствующей обработки получили 1.95 г (20% от теоретически ожидаемого показателя) кристаллизованного α -метил- α -(N-пиперидинил)-пропиоамида, точка кипения которого – $105^\circ\text{C}/2$ мм. рт. ст. Температура плавления соединения (VI) колеблется в пределах $86^\circ\text{-}87^\circ\text{C}$, растворяется получившееся вещество в этилацетате, бензоле, этаноле.

Альфа-метил-α-(N-диэтиламино)пропиоамид (VII). К 4.2 г (0.0304 моль) α-метил-α-(диэтиламино)пропионитрила (III) нами добавлено (постепенно и по каплям) при охлаждении и интенсивном перемешивании 23.5 г концентрированной серной кислоты. Реакционная смесь выдерживалась 48 часов при 20° С, затем ее разбавили 260 г воды (при охлаждении), далее нейтрализовали 20% раствором аммиака и подвергли упариванию до сухого остатка. Продукт, получившийся в результате реакции, извлекли, подвергнув обработке кипящим бензолом. В итоге получили маслообразную субстанцию, которую очистили, применив метод хроматографирования на силикагеле (элюент бзл.: эт. – 1: 2). На выходе получили 1.95 г (20% от теоретически вычисленного) 2-метил-2-N-диэтиламинопропиоамида (VII) с точкой кипения в 160° С.

Альфа-метил-α-(N-пиперидинил)пропановая кислота (VIII):

Методика 1. Раствор, полученный из 8 г (0.0526 моль) нитрила α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты и 78 мл 2N+NaOH, кипятили в течение 8 часов, затем подкислили соляной кислотой до слабокислой реакции и выпарили на водяной бане досуха. Остаток обработали абсолютным этанолом, отделив образовавшийся хлорид натрия, фильтрат опять же выпарили. Осадок в форме кристаллов был получен под воздействием ацетона. Вес его составил 2.36 г (26.2% от ожидаемого теоретического) (VIII) с температурой плавления определилась в пределах 230°-233° С.

Методика 2. Реакционную смесь из 4.56 г (0.03 моль) нитрила α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты и 6 мл концентрированной HCl кипятили в течение 5 часов, затем резко охладили, отфильтровав хлорид аммония. В фильтрат добавили абсолютный этанол, затем нагревали в течение 5 часов при пропускании через реакционную смесь сухого хлороводорода. На следующем этапе испытания раствор упарили вакуумом до сухого остатка с помощью водоструйного насоса. Сухой остаток обработали изопропиловым спиртом. Продукт (VIII) был выделен в виде гидрохлорида α-метил-α-(N-пиперидинил)-пропановой кислоты (VIII), представляющего собой кристаллы игольчатой структуры. Получил 3.2 г (50% от теоретически вычисленного) (VIII), температура плавления – 240° С.

α-Метил-α-(N-морфолинил)пропановая кислота (IX). Смесь, составленную из 15.2 г (0.097 моль) нитрила α-метил-α-(N-морфолинил)пропановой кислоты (III) и 11 мл концентрированной HCl, подвергли кипячению в течение 5 часов. После соответствующей обработки выделился гидрохлорид α-метил-α-(N-морфолинил)пропановой кислоты в виде кристаллического продукта массой 8.64 г (43% от теоретически ожидаемого) температура плавления которого достигает 174°-175° С.

Альфа-метил-α-(N-диэтиламино)пропановая кислота (X). Согласно методике 2, смесь из 2.9 г (0.025

моль) α-метил-α-(N-диэтиламино)пропионитрила (III) и 5 мл концентрированной HCl кипятили 5 часов. После соответствующей обработки выделился гидрохлорид α-метил-α-(N-диэтиламино)пропановой кислоты в виде кристаллического продукта пластинчатой структуры, массой в 2.17 г (44.5% от теоретически вычисленного) и температурой плавления, равной 225° С.

Альфа-метил-α-(метиламино)пропановая кислота (XI). Раствор из 4.9 г α-метил-α-(метиламино)пропионитрила и 20 мл 2M KOH подвергли кипячению в течение 8 часов. Затем охладили, подкислив соляной кислотой до слабокислой реакции. Затем выпарили досуха на водяной бане. Остаток обработали также абсолютным этанолом. Затем, отделив хлорид натрия, получившийся фильтрат вновь выпарили. Маслообразный продукт кристаллизировался под воздействием ацетонитрила. Кристаллы хорошо растворимы в спирте и воде. Получено 0.64 г (23% от теоретически вычисленного) продукта (XI), точка кипения которого составила 220° С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза α-аминонитрилов нами использовалась реакция конденсации гетероциклических (пиперидин и морфолин) и алифатических аминов (диэтиламин, метиламин) с ацетонциангидрином в водной среде. Таким образом произошло фазовое расслоение продукта реакции от исходных реагентов в водной среде. Структуры веществ были подтверждены анализу с помощью описанных выше физических и химических методов исследования, ИК-спектрофотометрии, ПМР и Масс-спектрометрии.

В ИК-спектре α-метил-α-(N-пиперидинил)-пропановой кислоты I) наблюдается полоса поглощения нитрильной группы при 2216 см⁻¹ и полоса поглощения геминально расположенных метильных групп фиксируется при 1387 см⁻¹.

Циангидрин, в составе которого содержатся нитрильная и гидроксильная группы, разделённые только одним углеродом, обладает специфическими свойствами и высокой реакционной способностью.

Атом углерода, вследствие соседства с двумя заместителями (-CN и OH), обладающими отрицательным индуктивным эффектом, имеет реакционный центр, доступный для атаки нуклеофильными агентами.

Реакция аминирования циангидрина относится к реакциям нуклеофильного замещения второго порядка. По-видимому, взаимодействие происходит, когда амин сталкивается с молекулой циангидрина со стороны, наиболее удалённой от гидроксила [11]. Переходное состояние можно представить в виде формулы (рисунок 1):

Так, повышенная скорость реакции аминирования ацетон-циангидрина в полярных растворителях, по сравнению с апротонными, объясняется большими сольватирующими способностями молекул растворителя, что характерно для нуклеофильных реакций SN2 с нейтральными нуклеофилами. [11]

Для получения новых гетероциклических α-аминокислот нами исследована реакция гидролиза α-аминонитрилов (I-IV). Предварительно рассчитали распределение электронных плотностей и зарядов в структурах α-аминонитрилов, используя в этих целях программное обеспечение HyperChem [12]. Из полученных α-аминонитрилов только соединение I является кристаллическим веществом с острым специфическим запахом, остальные соединения (II-IV) – жидкие вещества. Однако именно они являются кристаллическими, в форме гидрохлоридов.

Гидролиз α-аминонитрилов (I-IV) осуществляли в разных условиях. При проведении реакции в концентрированной серной кислоте (при комнатной температуре) образуются преимущественно амиды (VI, VII), в то время как в щелочной среде гидролиз проходит вплоть до образования кислоты. [12, 13, 14, 15]

Состав и структура соединений в результате синтеза и модификации нитрилов α-аминопропановой кислоты (I-VII) доказаны на основании результатов ИК-спектроскопии (рисунок 2). [12]

В ИК-спектре α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VIII) наблюдали полосы поглощения, характерные для аминокислот: 1764 см⁻¹ (карбонильная группа), 2624 см⁻¹, 2141 см⁻¹ (карбоксильная группа в диссоциированном виде). Следовательно, структура в кристаллическом состоянии сохраняется в цвиттерийной форме.

В ИК-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) нами отмечены две четкие характерные полосы поглощения незамещенной амидной группы в области 3430 и 3181 см⁻¹, а также высокоинтенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1677 см⁻¹.

В ПМР-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) в ДМСО прописываются ха-

рактерные сигналы пиперидинового кольца. Сигналы 6 протонов метиленовых групп в положениях 3,4,5 пиперидинового кольца проявились в виде мультиплета в области 1.52 м.д. Сигнал четырех протонов метиленовых групп в положении 2,6 пиперидинового кольца проявлялся в виде мультиплета в области 2.5 м.д. Сигналы 6 протонов двух метильных групп, расположенных геминально у C₂, резонировали в виде синглета в области 1.3 м.д. Сигналы протонов амидной группы прописаны в виде синглета в области 7.0 м.д.

В масс-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) не наблюдался пик молекулярного иона с m/z 170 вследствие неустойчивости образующегося под воздействием электронного удара молекулярного иона. Набор осколочных ионов с m/z (%) получился следующим: 127 (12), 126 (100), 124 (1.5), 112 (0.5), 111 (0.5), 110 (2.5), 96 (2), 85 (2), 84 (8), 70 (16), 58 (22), 55 (13), 44 (16), 42 (22), 41 (45), 39 (14).

В ИК-спектре соединения (VII) наблюдались опять же две четкие характерные полосы поглощения незамещенной амидной группы в области 3329 и 3228 см⁻¹, а также высокоинтенсивная полоса поглощения карбонильной группы в амидной группировке, в области 1685 см⁻¹.

В ПМР спектре α-метил-α-(N-диэтиламино)пропиоамида (VII) в ДМСО сигналы метильных групп C(CH₃)₂ представлены в виде триплета в области 2.5 м.д., интенсивностью в 6 протонов. Сигналы метильных групп N(CH₂CH₃)₂ резонируют в области 1.15 м.д. в виде триплета интенсивностью в 6 протонов, а метиленовые группы – в виде мультиплета в области VIII м.д. Амидные протоны резонируют при 6.2 м.д.

Отметим, что ранее нами для соединения нитрил α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты бы-

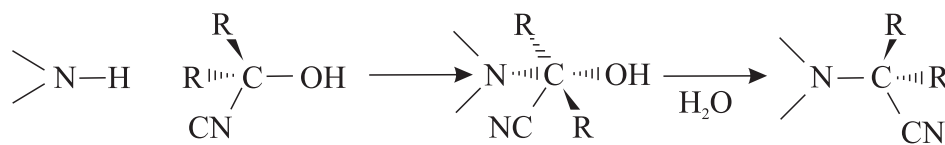


Рисунок 1 – Реакция аминирования циангидринов

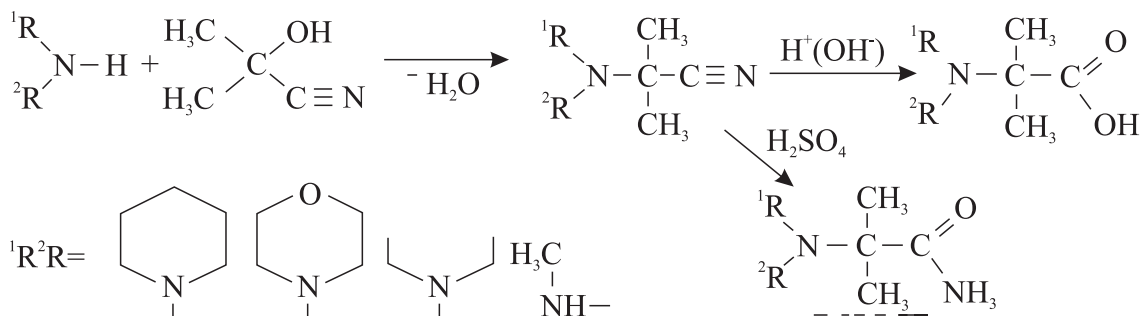


Рисунок 2 – Схема синтеза и модификации нитрилов α-аминопропановой кислоты

ла определена биологическая активность, показывающая спазмолитическую, анальгетическую и умеренную антимикробную активность, но достаточно высокую острую токсичность при внутрибрюшинном введении [14]. С целью снижения острой токсичности мы работаем над модификацией структуры молекулы. В настоящее время занимаемся синтезом сложных эфиров новых гетероциклических аминокислот.

Однако в процессе работы мы столкнулись с очень низкими выходами, что, по-видимому, связано с нахождением α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты и α -метил- α -(N-морфолинил)-пропановой кислоты в цвиттер ионных формах, что затрудняет синтез сложных эфиров в обычных условиях.

ВЫВОДЫ

На основании полученных в ходе лабораторных исследований данных о биологической активности нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты, обладающего широким спектром биологической активности, нами выбрано направление модификации структуры в целях поиска новых производных с лучшими свойствами и биологической активностью.

Таким образом, нами были синтезированы нитрилы α -аминопропановой кислоты и описаны различия в условиях щелочного и кислотного гидролиза, кото-

рый приводит к образованию аминокислот и аминокислотам соответственно.

Состав и структура синтезированных соединений доказаны на основании ИК-спектрофотометрии, ПМР-спектроскопии и масс-спектрологии.

SUMMARY

BEKEZHANOVA T.S.¹, BERILLO D.A.¹,

¹Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

A-AMINOPROPANIC ACID NITRILE DERIVATIVES

The work presents the synthesis of new α -aminonitriles, where the heterocyclic amines – piperidine, morpholine – were used as starting reagents; aliphatic series – methylamine, diethylamine, as well as benzylamine.

Acidic and basic hydrolysis of α -aminonitriles were carried out leading to formation of α -aminoacids and α -aminoamides, which were purified via recrystallization.

Structures of obtained compounds were confirmed using FT-IR spectrophotometry and H-NMR spectroscopy and element analysis.

Keywords: α -aminonitrile, piperidine, substance, morpholine, diethylamine, α -aminoacids, α -aminoamides, COVID-2019, pandemic.

Литература:

1. Лапа Г.Б., Толкачев, О.Н., Использование кислотокатализируемой циклизации нитрилов в синтезе 3-аминоизохинолинов (обзор). – Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – №24. – С. 3-6.
2. Canavelli P., Islam S., Powner M.W. Peptide ligation by chemoselective aminonitrile coupling in water. – Nature. – 2019. – №571 (7766). – P. 546-549. [Электронный ресурс]: <https://www.nature.com>.
3. Indalkar K.S., Khatri C.K., Chaturbhuj, G.U. Expedient and efficient synthesis of Strecker's α -aminonitriles catalyzed by sulfated polyborate. – Tetrahedron Letters. – 2017. – №58 (22). – P. 2144-2148.
4. Гусейнов Ф.И., Писцов М.Ф., Лаврова О.М., Бурангулова Р.Н., Гарифуллин М.Р. Функционально замещенные нитрилы. – Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №15(14). – С. 312-318.
5. Дюмаева И.В., Рольник К.Б., Мовсумзаде Э.М. Синтез циклических нитрилов и их координированных d-элементами производных. – Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2009. – №52(3). – С. 124-125.
6. Губанова Г.С., Желонкина Д.А., Запасака И.А. Синтез и противовирусная активность органических и фосфорорганических производных α -аминонитрилов. – Химико-фармацевтический журнал. – 1992. – Т. 7. – №8. – С. 60-62.
7. Патент №4629776 (США) «Способ получения полиамидов из α -амино-нитрилов с использованием окислов серы как катализаторов. Авторы: Куратоло Б.С., Сентмен Р.С., Кофби Дж.П. Опубликовано: РЖХим.19С498П, 1987.
8. Kouznetsov V.V., Galvis C.E.P., Strecker reaction and α -amino nitriles: recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. – Tetrahedron. – 2018. – №74(8). – P. 773-810.
9. Патент №56-5219 (Япония) «Получение амидов α -аминокарбоновых кислот». Авторы: Ямада С., Кохе Т., Сиоира Т. Опубликовано: РЖХим. 24Н56П, 1981.
10. Патент №3758501 (США) «Substituted heterocyclic derivatives of apizine». The authors: Joseph W.V., Gibls G.G. Published: РЖХим. Н449П, 1974.
11. Реутов О.В., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2004, с. 94-117.
12. Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Синтез и превращения аминонитрилов кислот гетероциклического ряда. – Вестник КазНУ, серия «Химия». – 2006. – Т. 41. – №1. – С. 5-11.
13. Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Производные аминонитрилов кислот гетероциклического ряда. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». – город Алматы, 2007, с. 48-52.
14. Патент №22017 (Инновационный патент РК) «Нитрил 2-метил-2-(N-пиперидинил)пропановой кислоты, обладающий анальгетической, спазмолитической и антимикробной активностью. Авторы: Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С., Шин С.Н., Берилло О.А. Опубликовано: Бюллетень №12, 2009.
15. Berillo D.A., Turmukhanova M.Zh., Ahmedova Sh.S. Synthesis and biological activity of iminoethers of 2-methyl-2-aminoderivatives of propane acid // Materialy VI Mezinárodní vědecko-praktická conference «DNY VĚDY-2010» 27.03.2010-05.04.2010. – Praha: 2010, p. 21-23.