

УДК: 547.(822+823+833)

http://dx.doi.org/10.15328/chemb_2014_361-68

Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж.*, Мурзагулова К.Б., Абилов Ж.А.

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан,

*E-mail: t_mirgul@mail.ru

Стереохимические особенности непредельных аминодиэфиров – полупродуктов в синтезе рихлокаина

В статье приводятся сведения о методах синтеза непредельных аминодиэфиров, являющихся ключевыми полупродуктами в синтезе N-замещенных 2,5-диметилпиперидин-4-онов, в том числе 1,2,5-триметилпиперидин-4-она. Разработанный способ включает взаимодействие метилового эфира метакриловой кислоты с алкил(алкенил)аминами. Полученные N-алкил(алкенил)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)метиламин присоединяют к ацетоуксусному эфиру, находящемуся в енольной форме. Установлены оптимальные условия получения N-алкил(алкенил)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)метиламинов. Данные анализа с применением газо-жидкостной хроматографии показали, что при комнатной температуре реакция затягивается в полярных растворителях на 2-е суток. В неполярных растворителях реакция проводится с одновременной отгонкой воды в виде азеотропа с растворителем. Увеличение величины радикала у атома N мало сказывается на скорости реакции. Введение аллильного радикала у атома азота, очевидно, вследствие стерических затруднений приводит к снижению реакционной способности моноэфира с аллильным радикалом при конденсации с ацетоуксусным эфиром. Методом спектроскопии ПМР изучено строение (1-метил-2-карбэтоксиген)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)метил-амина. Изучение влияния хиральности на спектры ЯМР показало, что если в молекуле органического соединения имеется асимметрический атом углерода, то это может приводить к исчезновению магнитной эквивалентности соседних протонов или групп протонов. Наличие асимметрического атома углерода в β -положении к аминогруппе енамина приводит к исчезновению магнитной эквивалентности соседних протонов, которые наблюдаются в виде двух квартетов. Для енаминодиэфиров равновесие сдвинуто в сторону транс-S-цис конформера, где пространственных затруднений меньше.

Ключевые слова: метилметакрилат; ацетоуксусный эфир; енаминоэфир; *транс-S-цис* конформер; 1,2,5-триметилпиперидин-4-он; 2,5-диметилпиперидин-4-ол; анестезирующая активность; рихлокаин.

Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б., Абилов Ж.А.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Рихлокаин синтезіндегі жартылай өнімдер – қанықпаған аминодиэфирлердің стереохимиялық ерекшеліктері

Мақалада N-орынбасқан 2,5-диметилпиперидин-4-он, сондай-ақ 1,2,5-триметилпиперидин-4-онды синтездеуде басты жартылай өнім болып табылатын қанықпаған аминодиэфирлердің синтездеу әдістері туралы мағлұмат келтірілген. Жасалынған әдіс метакрил қышқылының ме-

тил эфирімен алкил(алкенил)аминдердің әрекеттесуін қамтиды. Алынған N-алкил(алкенил)-(2-метил-2-карбметоксиэтил)метиламин енолді формада болатын ацетосірке эфирімен әрекеттеседі. N-алкил(алкенил)-(2-метил-2-карбметоксиэтил)метиламинді алудың оңтайлы жағдайлары анықталды. Газ-сұйықты хроматографияда талдау нәтижелері бөлме температурасында реакция полярлы еріткіштерде екі тәулікке созылатынын көрсетті. Полярсыз еріткіштерде судың еріткішпен азеотропты түрінде айдалуымен реакция қатар жүреді. N атомындағы радикал ұзындығының өсуі реакция жылдамдығына әсері аз. Азот атомына аллил радикалын енгізу кеңістіктік шиеленісу әсерінен аллилді радикалды моноэфирдің ацетосірке эфирімен конденсациясы барысында реакциялық қабілетінің төмендеуіне алып келеді. ПМР спектроскопия көмегімен (1-метил-2-карбэтоксиэтен)-(2-метил-2-карбметоксиэтил)метиламин құрылысы зерттелінді. ЯМР спектрларына хиральділіктің әсерін зерттеу органикалық молекулада ассиметриялық көміртек атомының бар болуы көрші протондардың немесе протондар тобының магнитті эквиваленттілігінің жоғалуына алып келетіндігін көрсетті. Енаминнің аминотобына қарағанда β-орында ассиметриялық көміртек атомының болуы қос кuartет түрінде болатын көрші протондардың магнитті эквиваленттілігінің жоғалуына алып келеді. Енаминодифирлер үшін тепе-теңдік кеңістіктік шиеленісуі аздау транс-S-цис конформер жағына қарай ығысады.

Түйін сөздер: метилметакрилат; ацетосірке эфирі; енаминоэфир; *транс-S-цис*-конформер; 1,2,5-үшметилпиперидин-4-он; 2,5-диметилпиперидин-4-ол; анестезиялық белсенділік; рихлокаин.

Ospanov M.A., Turmukhanova M.Zh., Murzagulova K.B., Abilov Zh.A.

Al-Farabi Kazakh national university, Almaty, Republic of Kazakhstan

Stereochemical features of unsaturated aminodiester – intermediates in the synthesis of Richlocaine

The article provides information on the methods for synthesis of unsaturated aminodiester, which are the key intermediates in the synthesis of N-substituted 2,5-dimethyl-piperidin-4-ones, including 1,2,5-trimethylpiperidin-3-one. The developed method includes reaction of methyl ester of methacrylic acid with alkyl (alkenyl) amines. The obtained N-alkyl(alkenyl)-(2-methyl-2-carbmetoxyethyl) methylamine are attached to acetoacetic ester being in the enol form. The optimal conditions for synthesis of N-alkyl(alkenyl)-(2-methyl-2-carbmetoxyethene)methylamines have been established. Results of gas chromatographic analysis has showed that, at room temperature, the reaction in polar solvents is delayed for two days. In non-polar solvents, the reaction runs with simultaneous distillation of water as an azeotrope with the solvent. Increase of the radical size at N atom has little effect on the reaction rate. Introduction of allyl radical at the nitrogen atom, apparently due to steric hindrance, resulted in lower reactivity of the monoester with allyl radical by condensation with acetoacetic ester. The structure of (1-methyl-2-carbmetoxyethene)-(2-methyl-2-carbmetoxyethyl) methylamine has been studied by PMR spectroscopy. Study of the effect of chirality on the NMR spectra showed that, if the molecule of the organic compound has an asymmetric carbon atom, it may lead to the disappearance of the magnetic equivalence of neighboring protons or group of protons. Presence of an asymmetric carbon atom in β-position to the amino group of enamine leads to the disappearance of the magnetic equivalence of the neighboring protons is observed in the form of two quartets. For enaminiodiester, equilibrium is shifted toward the trans-S-cis conformer where less steric hindrance is pronounced.

Keywords: methyl methacrylate; acetoacetic ester; enaminoester; trans-S-cis-conformer; 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one; 2,5-dimethyl-piperidin-4-ol; anesthetic activity; richlocaine.

Введение

Новый оригинальный высокоэффективный местноанестезирующий препарат рихлокаин создан на кафедре органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби [1-6].

Наряду с местноанестезирующей актив-

ностью рихлокаин обладает выраженным антиаритмическим, анальгезирующим, противосудорожным, дерматопротекторным и антимикробным действием [5].

Разработаны новые лекарственные формы рихлокаина пролонгированного действия, фар-

макологические композиции с энергообеспечивающими и антиоксидантными веществами [7-8]. Изучение рихлокаина по новым показаниям и его различных фармакологических композиций находится на разных ступенях предклинических и клинических испытаний.

Гидрохлорид 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина (промедол) нашел широкое применение в анестезиологии как анальгетик наркотического типа. Опыт успешного применения промедола в течение 30 лет свидетельствует о том, что препарат прошел проверку временем и до настоящего времени является востребованным в различных областях практической медицины.

Основными ключевыми продуктами для синтеза рихлокаина и промедола являются 2,5-диметил- и 1,2,5-триметилпиперидин-4-оны, которые получают по традиционной схеме И.Н.Назарова из диметилвинилэтилкарбинола [9].

В связи с прекращением крупнотоннажного промышленного выпуска ДМВЭК возникла необходимость в разработке новых, промышленно доступных способов синтеза 2,5-диметилпиперидин-4-онов.

Анализ литературных данных показал, что наиболее приемлемым для промышленного применения способов синтеза пиперидин-4-онов является циклизация по Дикману аминокондиэфиров. Однако в настоящее время использование метода Дикмана для синтеза пиперидин-4-онов ограничено вследствие малой доступности разноразмещенных по атому азота и по углеродному скелету аминокондиэфиров, для которых нет общих методов получения.

Наиболее перспективным в этом плане представляется подход, заключающийся в использовании енаминов для синтеза аминокондиэфиров. В принципе, из енаминов возможно получение большого количества аминокондиэфиров с различными заместителями при атоме азота и по углеродному скелету.

Эксперимент

Синтез непредельных аминокондиэфиров (НДЭ) (4-6).

В колбу, снабженную насадкой Дина-Старка и холодильником Либиха, помещают моноэфир (1-3) и ацетоуксусный эфир (АУЭ), растворенные в абсолютном растворителе, добавляют п-толуолсульфокислоту, нанесенную на сили-

кагель. Смесь кипятят на водяной бане до тех пор, пока не выделится эквивалентное исходным реагентам количество воды. Затем оставшийся растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Продукт фракционируют в вакууме масляного насоса.

Синтез насыщенных аминокондиэфиров [7-9].

Рассчитанное количество непредельного диэфира (НДЭ) растворяют в изопропиловом спирте, рН которого примерно равен 6, и помещают в плоскодонную колбу. Растворенный НДЭ выдерживают при определенной температуре, затем небольшими порциями добавляют боргидрид натрия так, чтобы температура реакционной смеси не превышала комнатной. После добавления всего количества боргидрида натрия, реакционную массу подкисляют 18%-ой соляной кислотой до рН=2. Затем раствор отфильтровывают от выпавшего осадка и отгоняют азеотропную смесь растворителя с водой. После этого реакционную массу подщелачивают до рН=9–11 и многократно экстрагируют бензолом. Бензольные вытяжки объединяют и сушат над прокаленным сульфатом магния. Затем бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Полученные продукты не подвергаются ректификации из-за осмоления при температуре выше 100 °С.

ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в тонком слое, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker DRX400 с рабочей частотой 400 МГц при температуре 25 °С. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD₃OD, DMSO-d₆, CDCl₃, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

Результаты и обсуждение

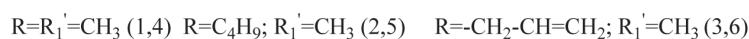
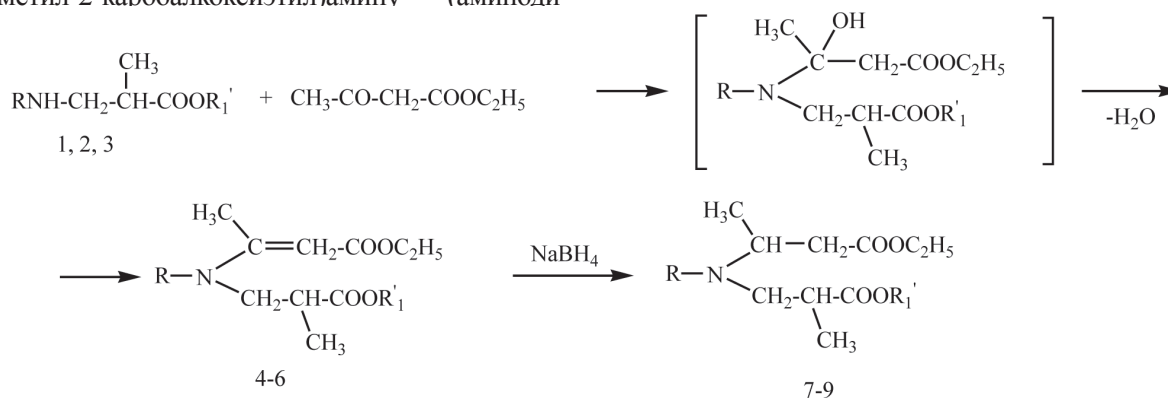
Нами впервые разработан принципиально новый подход к формированию 1,2,5-триметилпиперидин-4-она, исходя из реакции сложных эфиров β-аминопропановых кислот с ацетоуксусным эфиром.

Разработанный нами новый метод позволяет получать γ-пиперидоны, содержащие в положении 2 метильную группу и, в зависимости от природы акрилатов и аминов, различные заместители в положениях 1,5,6.

Разработанный способ включает взаимодействие метилового (алкилового) эфира метакриловой кислоты с насыщенным спиртовым раствором метиламина. Полученный N-алкил(алкенил)-(2-метил-2-карбметоксиэтил)метиламин (1-3) присоединяют к ацетоуксусному эфиру. Последующее восстановление образующегося непредельного аминоклиэфира комплексными гидридами металлов приводит к N-R-(1-метил-2-карбэтоксиэтил)-(2-метил-2-карбоалкоксиэтил)амину (аминокли-

эфиру). Циклизация восстановленного диэфира в присутствии технического алкоголята натрия с одновременной отгонкой выделяющегося в процессе реакции алифатического спирта приводит к целевому продукту γ -пиперидону.

В общем виде схему формирования енаминоклиэфиров, прекурсоров в производстве замещенных γ -пиперидонов, можно представить следующим образом:



Конденсация вторичных аминов (1-3) с ацетоуксусным эфиром проходит при повышенных температурах.

Анализ на ГЖХ показал, что при комнатной температуре реакция затягивается в полярных растворителях на 2-е суток (таблица 1, опыт № 1). В неполярных растворителях реакция проводится с одновременной отгонкой воды в виде азеотропа с растворителем. Увеличение величины радикала у атома N мало сказывается на скорости реакции (таблица 1,

опыт № 8-9). Введение аллильного радикала у атома азота, очевидно, вследствие стерических затруднений приводит к снижению реакционной способности моноэфира (3) при конденсации с АУЭ (опыт № 9).

Все енаминоклиэфиры (4-6) представляют собой кристаллические вещества, гидрохлориды их гигроскопичны. В ИК-спектре енаминоклиэфиров полосы поглощения $-\text{C}=\text{C}-$ и $-\text{C}=\text{O}$ группы понижены вследствие сопряжения и выписываются в области $1610, 1690, 1720 \text{ см}^{-1}$.

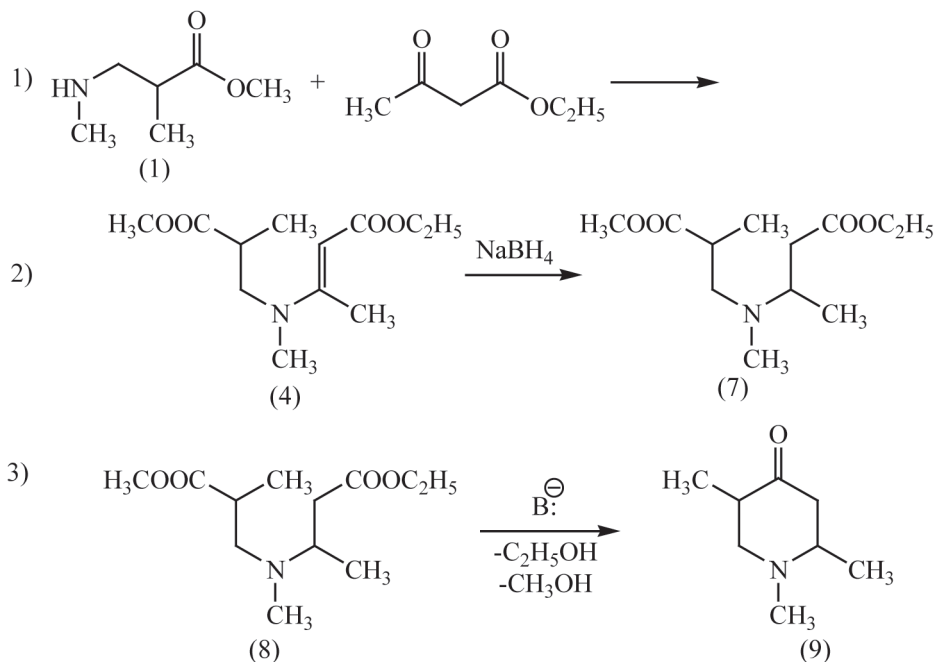
Таблица 1 – Условия конденсации ацетоуксусного эфира с вторичными аминами [1,2,3]

№ опыта	Моноэфир, моль	АУЭ*, моль	T, °C	Растворитель	Время, час	Выход от теор., %
1	0,5 (1)	2,0	25	Метанол	48	80,4
2	0,5 (1)	1,1	80	Бензол	1	94,7
3	0,5 (1)	1,1	110	Толуол	1	70,2
4	0,5 (1)	1,1	140	Ксилол	1	60,4
5	0,5 (1)	1,1	85	Дихлорэтан	1	82,6
6	0,5 (1)	1,1	40	Метилен хлористый	2	75,4
7	0,5 (1)	1,1	60	Хлороформ	1,5	85,9
8	0,5 (2)	1,1	80	Бензол	1,0	92,8
9	0,5 (3)	1,1	80	Бензол	3,0	85,4

* - АУЭ – ацетоуксусный эфир

Применение данного способа позволяет: сократить на одну стадию схему синтеза 1,2,5-триметилпиперидин-4-она; исключить при-

менение этилкротоната; сократить энергоемкий процесс перегонки склонного к полимеризации этилкротоната. Процесс идет по следующей схеме:



Процесс конденсации моноэфиров (1-3) сопровождается отщеплением воды от енольной формы ацетоуксусного эфира.

Особый интерес представляет енаминодиэфир (4) как ключевой полупродукт в синтезе 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (9). (1-Метил-2-карбэтоксизетен)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)

метиламин (непредельный аминадиэфир, НДЭ) (4) выделен в индивидуальном виде в форме бесцветных ромбических кристаллов.

Строение непредельного аминадиэфира (4) доказано на основании данных спектра ПМР (рисунок 1).

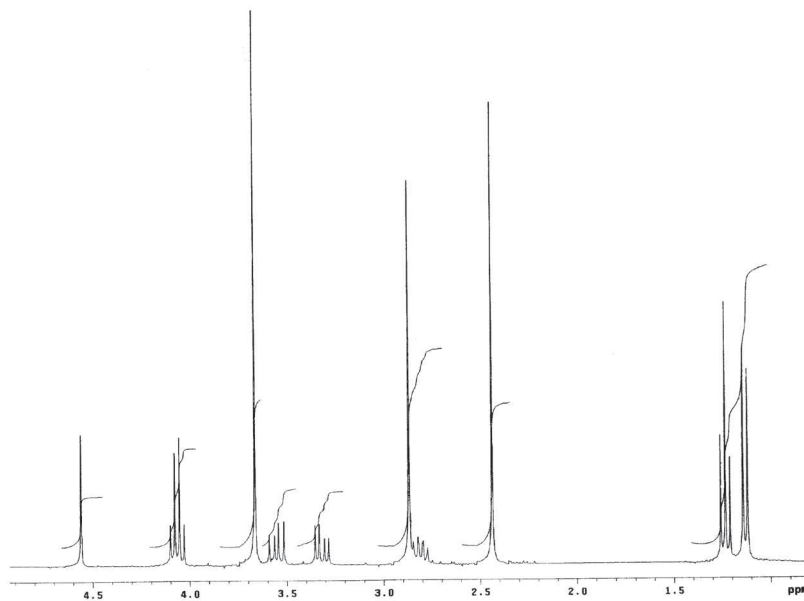


Рисунок 1 – Спектр ПМР непредельного аминадиэфира (4)

Спектр ПМР подтверждает строение непредельного аминоксида (4) (рисунк 2). В спектре (4) в области сильных полей имеются сигналы двух метильных групп: дублет с химическим сдвигом 1,13 м.д. и КССВ 7,0 Гц – метильная группа при С2 заместителя у азота 2-карбометокси-2-метилэтила (далее будет обозначаться как радикал А) и триплет с химическим сдвигом 1,19 м.д. и КССВ 7,2 Гц – метильная группа заместителя у азота 1-метил-2-карбэтоксиэтен-1-ил (далее обозначенный как радикал В).

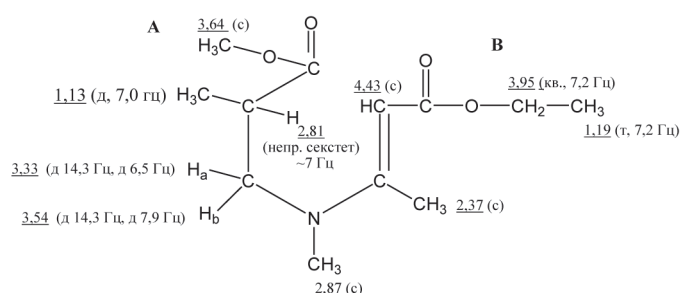


Рисунок 2 – Структура и химические сдвиги енаминоэфира (4)

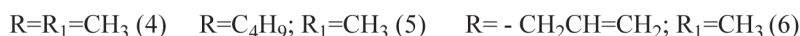
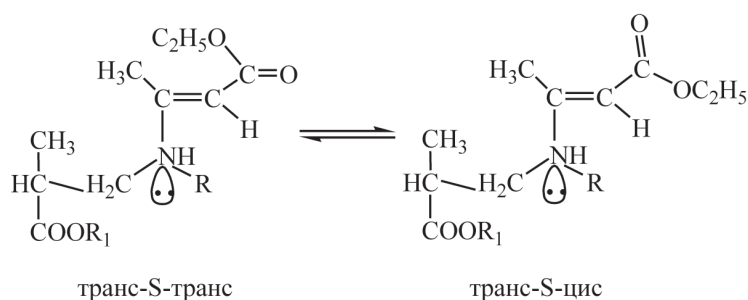
Двухпротонный сигнал с химическим сдвигом 3,95 м.д. в виде квартета с КССВ 7,2 Гц относится к метиленовой группе, стоящей между атомом кислорода и метильной группой радикала В. В спектре имеется ещё три однопротонных сигнала: секстет с химическим сдвигом 2,81 м.д. и КССВ около 7,0 Гц – протон при С2 в радикале А и два дублета дублетов геминальных энантиомерных протонов метиленовой группы радикала А с химическими сдвигами 3,33 и 3,54 м.д. с геминальной КССВ 14,3 Гц и константами взаимодействия с вицинальным протоном при С2, соответственно 6,5 и 7,9 Гц. Химические сдвиги сигналов протона при С=C различны: у (Е)-изомера сигнал протона находится в более сильном поле, чем у (Z)-изомера. В ПМР-спектре непредельного аминоксида (4) сигнал протона при С=C связи наблюдается в области 4,43

м.д. Исходя из этого, НДЭ существует преимущественно в Е-форме.

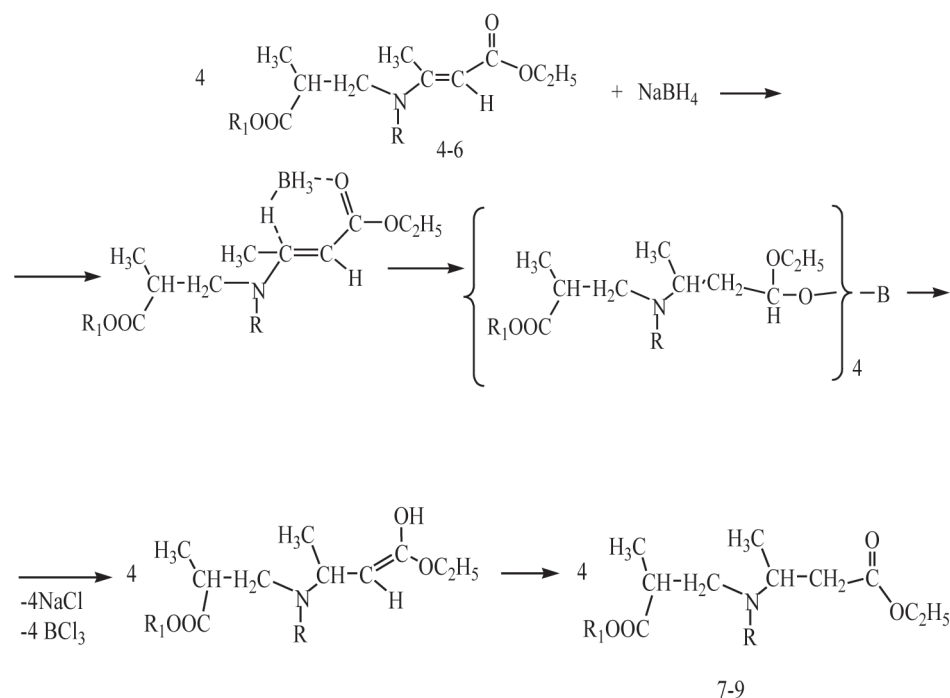
Таким образом, в ПМР спектре все сигналы протонов хорошо согласуются с предполагаемой структурой аминоксида (4).

Известно [10], что продукты взаимодействия производных кетокислот с вторичными аминами существуют исключительно в транс-форме, как равновесная смесь транс-8-транс и транс-8-цис-конформеров.

Так как у атома азота имеется разветвленный большой радикал ($\text{CH}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-COOR}_1)$), то в транс-S-транс конформации возникают определенные пространственные взаимодействия, дестабилизирующие эту конформацию. Поэтому для енаминоэфиров (4-6) равновесие сминуто в сторону транс-S-цис конформера, где пространственных затруднений меньше [10]



В (1-метил-2-карбэтоксиэтен)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)метиламине (4) вследствие отсутствия сопряжения неподеленной пары электронов атома азота с п-электронами двойной связи электрофильность C_{β} -углеродного атома повышена, и $-C=C-$ легко восстанавливается боргидридом натрия. Боргидрид натрия преимущественно присоединяется в положение 1,4-енаминного фрагмента, причем идут последовательные реакции образования моно-, ди-, три- и тетраалкоксидбората натрия. Тетраалкоксидбораты натрия при мольном соотношении 4:1 (енамин : $NaBH_4$) образуются почти с количественными выходами и представляют собой



(1-метил-2-карбэтоксиэтен)-(2-метил-2-карбометоксиэтил)метиламин (4) после восстановления боргидридом натрия после циклизации по Дикману может быть трансформирован в 1,2,5-триметилпиперидин-4-он [11], который после деметилирования превращается в 2,5-диметилпиперидин-4-он [12] – ключевой продукт в производстве обезболивающего препарата Рихлокаин.

Настоящая публикация осуществлена в рамках Подпроекта «Создание производства новых гидрогелевых лечебных форм фитопрепаратов на основе растительного сырья Казахстана»,

масло белого цвета, нерастворимое в воде.

Тетраалкоксидбораты натрия – довольно устойчивые комплексы, не разлагающиеся водой при комнатной температуре. Комплексы были разложены 18 % соляной кислотой при энергичном встряхивании. В кислой среде непредельные полуацетали изомеризуются с образованием соответствующих диэфиров (7-9). Выход продуктов восстановления при мольном соотношении енамин : $NaBH_4 = 4:1$ почти количественный. С увеличением количества боргидрида натрия (2:1) наблюдается и восстановление сложноэфирной группы, и выходы диэфиров (7-9) снижаются.

финансируемого в рамках Проекта Коммерциализации Технологий, поддерживаемого Всемирным Банком и Правительством Республики Казахстан.

Заключение

1. Предложен способ получения енаминодиэфиров в качестве прекурсора в синтезе анестезирующего препарата Рихлокаина.
2. Определены оптимальные условия синтеза енаминодиэфиров.
3. На основании анализа спектров ПМР установлена транс-S-цис-конформация синтезированных енаминодиэфиров.

Литература

- 1 Casy A.F., Hassan M.M.A., Simmonels A.B., Staniforth D. Structure-activity relation in analgetics based on 4-anilinopiperidine // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1969.- Vol.21. – P.434-440.
- 2 Changying C., Lemin L. Structure-activity relationship and the mechanism of analgesia of the analgesic drug 3-methyl-fentanyl and its analogs // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 1983. – Vol.23. – P.1597-1608.
- 3 Шарифканов А.Ш., Ахмедова Ш.С., Данилова К.Ф., Самарина Г.И., Гончарова Е.Р. Анестезирующее средство ридокаин-гидрохлорид // Авторское свидетельство №127973. СССР. 1976. – БИ-№5.
- 4 Шарифканов А.Ш., Ахмедова Ш.С., Мурзагулова К.Б., Галенко-Ярошевский П.А. Рихлокаин-бензойного эфира α -изомера 1-аллил-2,5-диметилпиперидола-4 в качестве анестезирующего средства // Патент №3191. – 1998. – БИ-№1.
- 5 Ахмедова Ш.С. Синтез, химические превращения и биологическая активность новых функционально замещенных пиперидинов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук. – Алматы, 1996. – 56 с.
- 6 Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Медицина, 1998. – 421 с.
- 7 Жубанов Б.А., Рухина Л.Б., Шипунова О.В., Ахмедова Ш.С., Мурзагулова К.Б. The application of synthetic and natural polymers as carriers of the local anesthetic richlocain // Тезисы докладов 7-ой Международной конференции по применению полимеров в медицине. – Нидерланды, 1993. – С.141-142.
- 8 Жубанов Б.А., Рухина Л.Б., Шипунова О.В., Ахмедова Ш.С., Мурзагулова К.Б. Местные анестетики пролонгированного действия // Депонированная рукопись КазГосИНТИ. Реферат опубликован в сборнике депонированных научных работ. – Алматы, 1994. – Вып.1. – С.80-86.
- 9 Назаров И.Н., Руденко В.А. Производные ацетилена. Сообщение 84. Синтез и исследование гетероциклических соединений. V. Действие аммиака и метиламина на винилаллилкетоны. Новый метод синтеза -пиперидонов // *Известия АН СССР*. – 1948. – №6. – С.610-618.
- 10 Якимович С.И., Зерова И.В. Конфигурационная и конформационная изомерия енаминокарбонильных соединений // Вопросы физической органической химии (ЛГУ). – 1980 – Вып.1. – С.45-72.
- 11 Ахмедова Ш.С., Литвиненко Г.С., Мурзагулова К.Б., Турмуханова М.Ж., Лычагов А.В. Способ получения 1,2,5-триметилпиперидин-4-она и непредельные диэфиры – (α -метил- β -карбэтоксиэтилен)-(β -метил- β -карбалкоксиэтил)метиламин, как полупродукты синтеза 1,2,5-триметилпиперидин-4-она // Предпатент 16299РК, опубликован 14.10.2005, Бюллетень №10.
- 12 Ахмедова Ш.С., Литвиненко Г.С., Турмуханова М.Ж., Лычагов А.В., Дубровина К.А. Способ получения 2,5-диметилпиперидин-4-она // Предпатент 15959РК, опубликован 15.07.2005, Бюллетень №7.

References

1. Casy AF, Hassan MMA, Simmonds AB (1969) *J Pharm Pharmacol* 21:434-440.
2. Changying C, Lemin L (1983) *Int J Quantum Chem* 23:1597-1608.
3. Sharifkanov ASH, Akhmedova ShS, Danilova KF, Samarin GI, Goncharova ER (1976) Anesthetic ridokain hydrochloride. Certificate of Authorship of USSR No. 127973. Published in Bulletin 5.
4. Sharifkhanov ASH, Ahmedova ShS, Murzagulova KB (Kazakhstan), Galenko-Yaroshevski PA (1998) Rihlokain-benzoic ester α -isomer of 1-allyl-2,5-dimethylpiperidola-4 as an anesthetic remedy [Rihlokain benzoinogo эфира α -izomera 1-allyl-2,5-dimethylpiperidola-4 v kachestve anesiziruyuchego sredstva]. Patent of Kazakhstan No.3191. (In Russian)
5. Ahmedova Sh.S. (1996) Synthesis, chemical transformations and biological activity of new functionally substituted pyridines [Syntez, himicheskie prevrasheniya i biologicheskaya aktivnost' novyh funktsional'no zameshennyh piperidonov]. Dissertation for Doctor of Chemical Science Degree, Almaty. (In Russian)
6. Mashkovski MD (1998) Medications of the XX century [Lekarstva XX veka]. Medicine, Moscow, Russia. (In Russian)
7. Zhubanov BA, Rukhina LV, Shipunova OV, Ahmedova ShS, Murzagulova KB (1993) The application of synthetic and natural polymers as carriers of the local anesthetic richlocain. Abstracts of the 7th International Conference on the Use of Polymers in Medicine, Netherlands. P.141-142.
8. Zhubanov BA, Rukhina LV, Shipunova OV, Ahmedova ShS, Murzagulova KB (1994) Local anesthetics with prolonged action [Mestnye anestetiki prolongirovannogo deistviya]. Deposited manuscript of KazSISTI. Abstract published in the Bulletin of Deposited Manuscripts, Is.1, p.80-86. (In Russian)
9. Nazarov IN, Rudenko VA (1948) News of the Academy of Sciences of USSR [Izvestiya AN SSSR] 6:610-618. (In Russian)
10. Yakimovich SI, Zerova IV (1980) Questions of physical organic chemistry (LSU) [Voprosy fizicheskoi organicheskoi himii (LGU)] 1:45-72. (In Russian)
11. Akhmedova ShS, Litvinenko GS, Murzagulova KB, Turmuhanova MZh, Lychagov AV A method of obtaining 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one and unsaturated diesters – (α -methyl- β -carbethoxyethylene)-(β -метил- β -карбалоксиэтил)метиламин, as the intermediate 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one. Preliminary patent of Kazakhstan 16299RK. (In Russian)
12. Akhmedova ShS, Litvinenko GS, Turmuhanova MZh, Lychagov AV, Dubrovin KA (2005) A method of obtaining 2,5-dimethylpiperidin-4-one [Sposob polycheniya 2,5-dimethyl-piperidin-4-one]. Preliminary patent of Kazakhstan 15959RK. (In Russian)