

УДК 547.812:547.642:547.824:546.47

DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-50-60

Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО
(Обзор литературы)**

В обзоре рассмотрено получение спирогетероциклических соединений, обладающих анальгетической активностью посредством реакции алициклических реактивов Реформатского с α,β -непредельными карбонильными соединениями или диметил 2-(1-карбонил-1-цинкбромциклоалкан)-2-метилмалонатов с ароматическими альдегидами.

Ключевые слова: реактивы Реформатского; спиродигидропираноны; спиропиперидиндионы; спиро-пирандионы; спиролактоны; спиролактамы; анальгетическая активность.

E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov

Perm State University, Perm, Russia

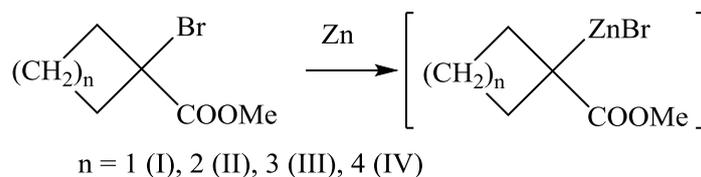
**ANALGESIC ACTIVITY OF SPIROHETEROCYCLIC COMPOUNDS
FORMED ON BASE OF CARBOCYCLIC REFORMATSKY REAGENTS
(Review)**

In the review discussed synthesis of spiroheterocyclic compounds with analgesic activity by interaction of alicyclic Reformatsky reagents with α,β -unsaturated carbonyl compounds or dimethyl 2-(1-carbonyl-1-zinkbromocycloalcan)-2-methylmalonates with aromatic aldehydes

Keywords: Reformatsky reagents; spirodihydropyranones; spiroperidindiones; spiropyrandiones; spiro lactones, spiro lactams; analgesic activity.

Как известно, карбоновые кислоты и их производные проявляют анальгетическую активность [1]. Это также относится и к циклическим аналогам производных карбоновых кислот – лактонам и лактамам [2–4]. С целью получения подобных соединений со спироуглеродными ато-

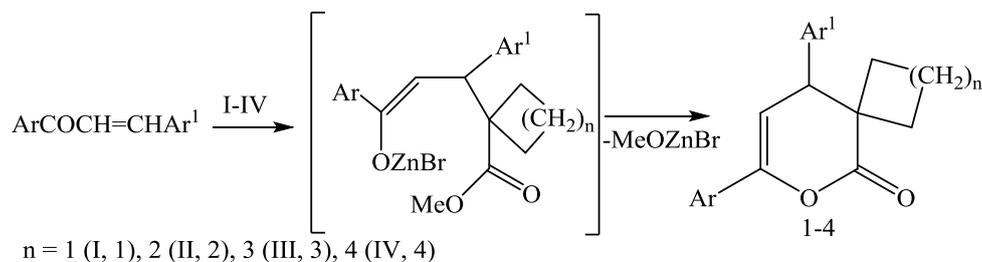
мами и исследования их анальгетической активности нами была разработана общая методология синтеза на основе карбоциклических реактивов Реформатского. В наших исследованиях были использованы реактивы Реформатского (I, II, III, IV), полученные по следующей схеме:



Реактивы Реформатского присоединяются к α,β -непредельным соединениям, эфирам и амидам карбоновых кислот в положение 1–4 фрагмента (C=C-C=O) с образованием соответствующих интермедиатов. Дальнейшее протекание реакции может отличаться в зависимости от заместителя при карбонильном атоме углерода. Так, продукты присоединения реактивов Реформатского к α,β -непредельным кетонам в результате атаки атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, способны циклизоваться с выделением бромцинкметилата и образованием δ -лактонов. Эфиры и вторичные амиды α,β -непредельных карбоновых кислот дают после гидролиза реакционной массы соответствующие продукты присоединения, а продукты присоединения реактивов Реформатского к пер-

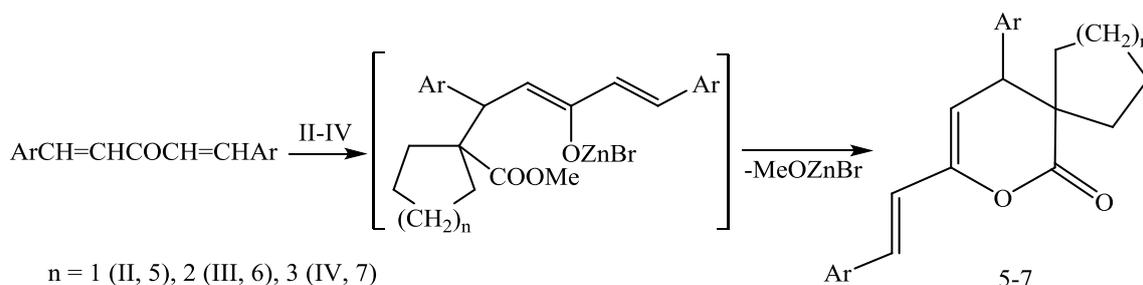
вичным амидам таких кислот способны циклизоваться с образованием замещенных глутаримидов. Изучение анальгетической активности синтезированных соединений показало, что большинство соединений обладают этой активностью на уровне эталонного препарата – метамизола натрия, а некоторые превышают ее. Одними из таких соединений являются соединения, содержащие спиродигидропиран-2-оновый фрагмент, полученные взаимодействием реактивов Реформатского с непредельными кетонами.

Так, 4-арил-6-арил-3,4-дигидропиран-2-оны, содержащие в положении 3 спироуглеродный атом (1–4), образуются при взаимодействии реактивов Реформатского с 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онами [5, 6].

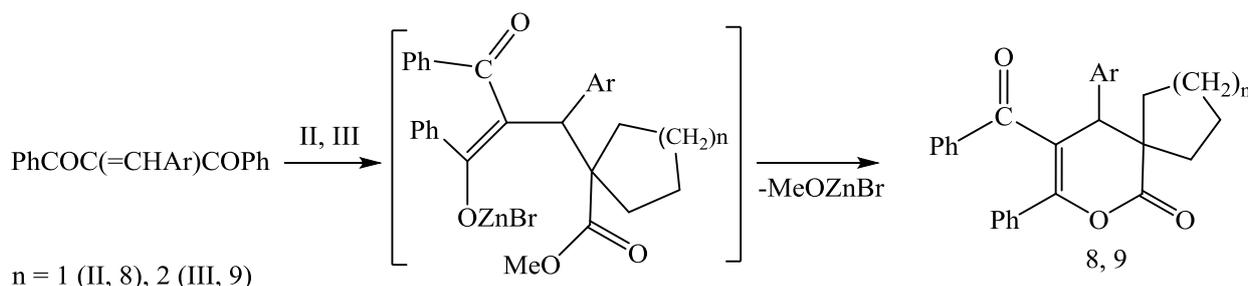


Цинкорганические реагенты (II, III, IV) присоединяются к 1,5-диарилпента-1,4-диен-3-онам давая после циклизации промежуточных продук-

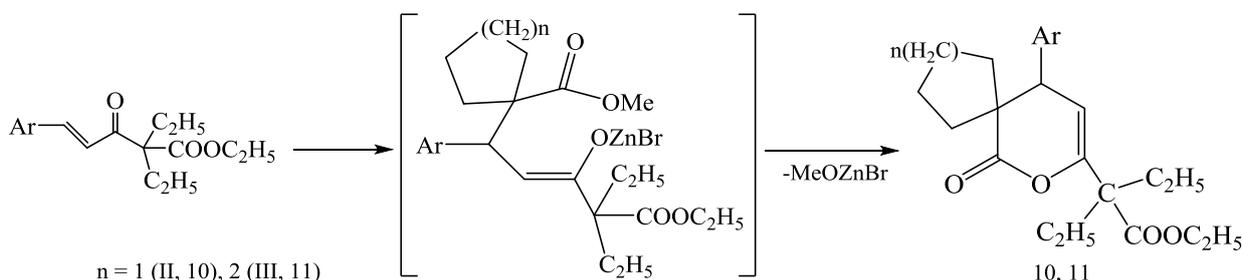
тов соединения (57), содержащие арилэтенильный заместитель [7].



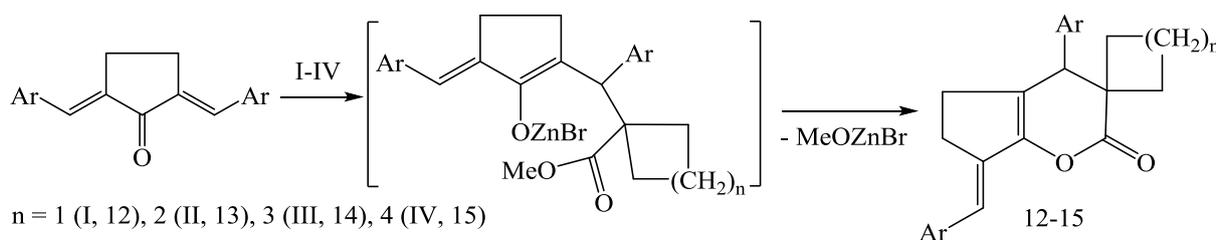
Взаимодействие реактивов Реформатского с 2-арилметил-1,3-дифенилпропан-1,3-дионом приводит к образованию соединений с бензоильным заместителем в 5-м положении гетероцикла – 4-арил-5-бензоил-6-фенил-3,4-дигидропиран-2-онов (8–9) [8].



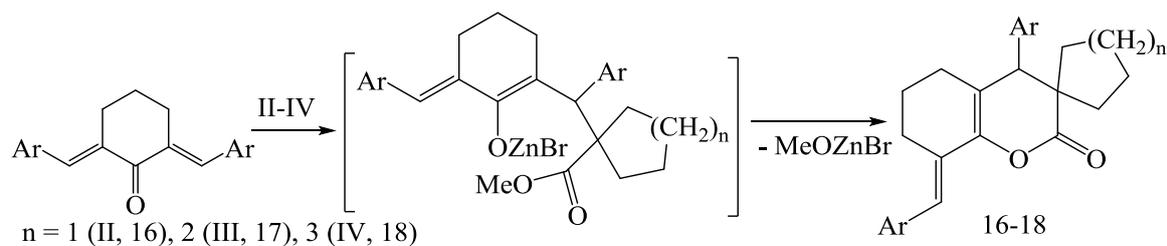
Цинкорганические реагенты (II, III) в результате реакции с 5-арил-3-оксо-2,2-диэтилпент-4-еноатами дают соединения, содержащие в спиро[3.5]нонаноновом цикле сложноэфирную группу (10–11) [9, 10].



Реактивы Реформатского (I–IV) присоединяются к 2,5-бис-(арилметил)циклопентанонам, образуя в результате циклизации промежуточных соединений 4'-арил-7'-(арилметил)-4',5',6',7'-тетрагидро-2'-H-спиро[циклоалкан-1,3'-циклопента[b]пиран]-2'-оны (12-15), соответственно [11].

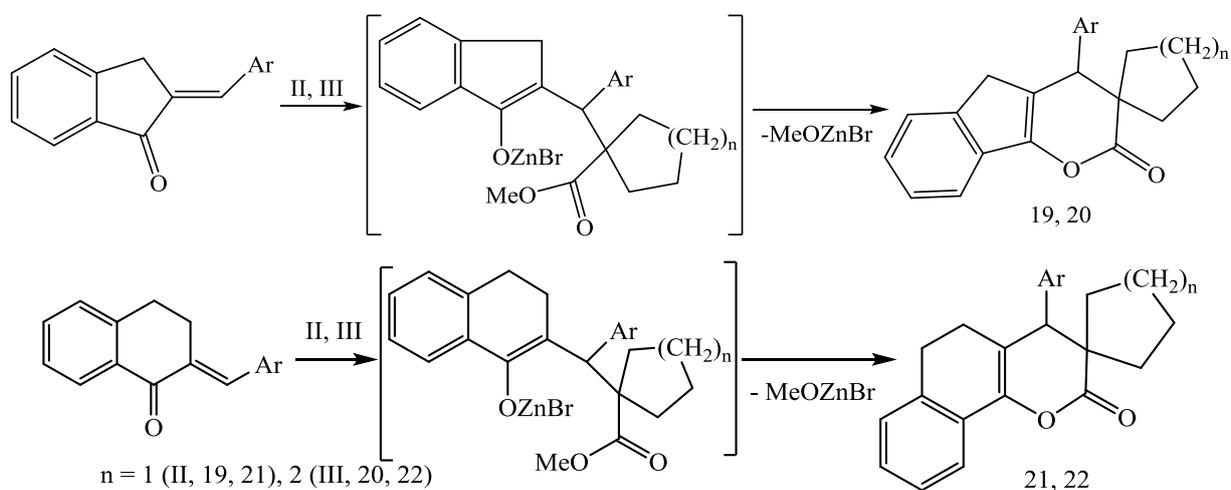


4-Арил-8-(арилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-спиро[хромен-3,1'-циклоалкан]-2(4H)-оны (16–18) получены взаимодействием реактивов Реформатского (II–IV) с 2,6-бис-(арилметил)циклогексанонами с последующей циклизацией промежуточных продуктов [12].



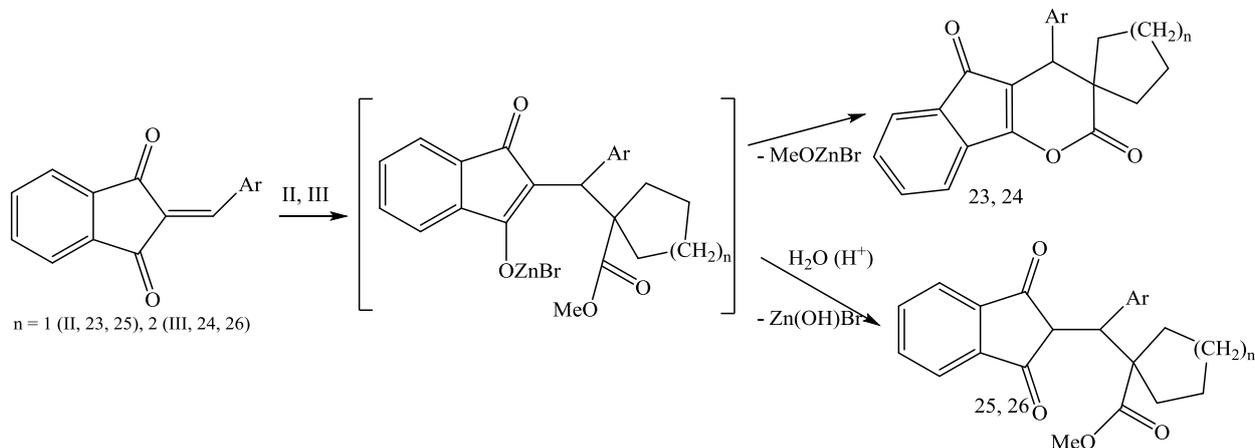
Цинкорганические реагенты (II, III) взаимодействуют с 2-арилметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-онами и 2-арилметил-3,4-дигидро-нафталин-1(2H)-онами с образованием 4-арил-

4,5-дигидро-2H-спиро[индено[1,2-b]пиран-3,1'-циклоалкан]-2-онов (19, 20) и 4-арил-5,6-дигидроспиро[бензо[h]хромен-3,1'-циклоалкан]-2(4H)-онов (21,22), соответственно [13].



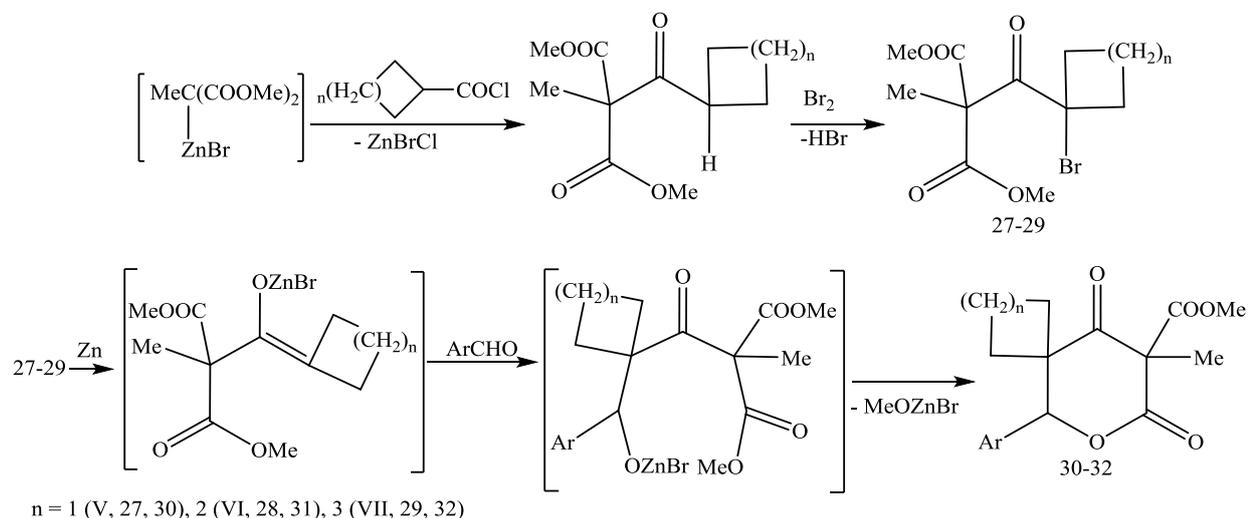
Реактивы Реформатского (II, III) присоединяются к непредельным циклическим дикетонам в положение 1,4 сопряженной системы с образованием промежуточных соединений. В результате реакции были выделены или продукты циклизации интермедиатов – 4-арил-2H-спиро[индено

[1,2-b]пиран-3,1'-циклоалкан]-2,5(4H)-дионы (23, 24), соответственно, или образующиеся при гидролизе промежуточных соединений метил-1-[арил-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-метил]циклоалканкарбоксилаты (25, 26) [14].



При взаимодействии диметил 2-(1-бромциклоалкан-1-карбонил)-2-метилмалонатов (27–29) с цинком и ароматическими альдегидами образуются, в результате циклизации интермедиатов, метил 6-арил-3-метил-2,4-диоксотетра-

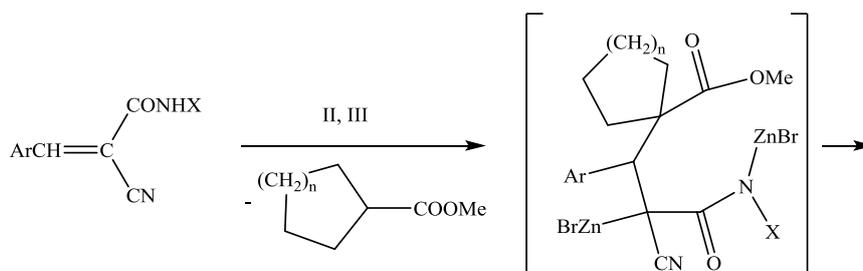
гидро-2H-пиран-3-карбоксилаты, содержащие в положении 5 гетероцикла спироуглеродный атом (30–32), которые проявляют анальгетическую активность на уровне или превышающие такую для анальгина [15].

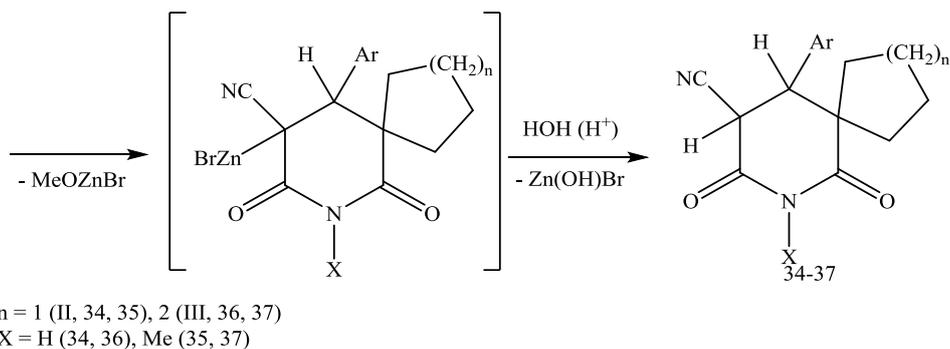


Авторами работы [4] установлено, что спиро-пиперидин-2,6-дионы, содержащие цианогруппу, проявляют анальгетическую активность. В связи с этим были проведены исследования анальгетической активности цианоспиропиперидин-2,6-дионов, полученных на основе алициклических реактивов Реформатского.

Как показали наши исследования, реактивы Реформатского (II, III) при нагревании в среде бензол – этилацетат – ГМФТА присоединяются к двойной связи амидов и метиламидов 3-арил-2-цианопропеновых кислот, образуя соответ-

ствующие интермедиаты. Последние, в результате нуклеофильной атаки атомом азота амидной группы карбонильного атома углерода сложно-эфирной группы, циклизуются с образованием промежуточных и после разложения реакционной массы дают замещенные 4-арил-5-цианопиперидин-2,6-дионы, содержащие в положении 3 спироуглеродный атом (34–37) [16, 17].

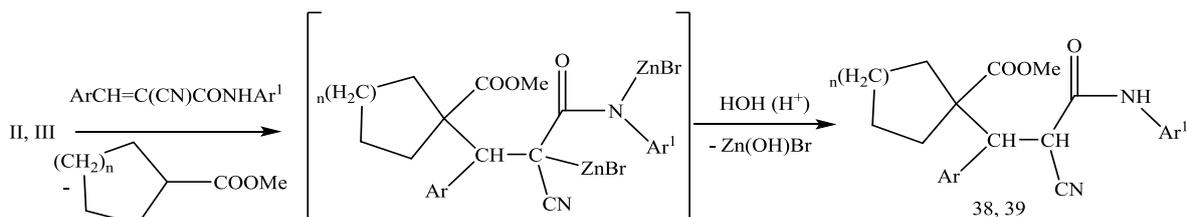




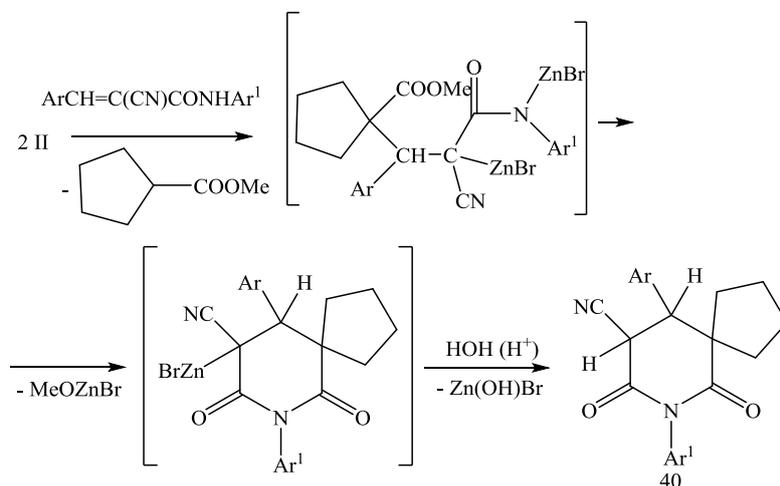
Эти соединения обладают анальгетической активностью на уровне или выше эталонного препарата – аналгина, причем наиболее высокой активностью обладает соединение (34), содержащее 4-метоксифенильный фрагмент [18].

Ариламида 3-арил-2-цианопропеновых кислот с реагентами Реформатского также образуют продукты присоединения. Однако вследствие

больших стерических препятствий, создаваемых как циклоалкильным заместителем, так и арильным заместителем у атома азота, не происходит циклизация этих промежуточных соединений, в результате чего после разложения реакционной массы были выделены метиловые эфиры 1-(1-арил-3-ариламино-3-оксо-2-цианопропил) циклоалканкарбоновых кислот (38, 39) [19].

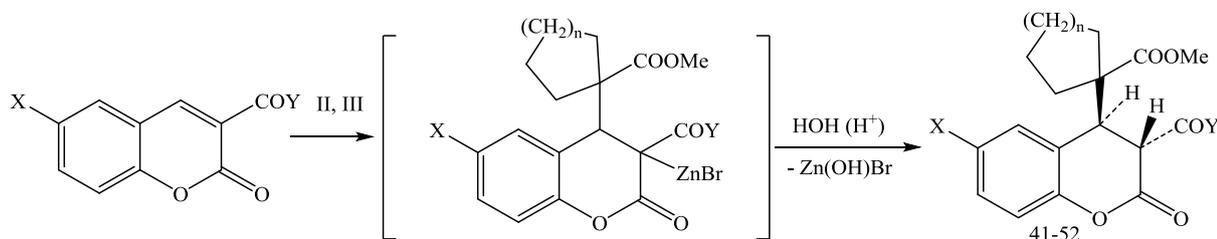


При повышении температуры реакции (в качестве растворителя использовалась смесь ксилол – ГМФТА 30:1) в случае реагента Реформатского (III) произошло осмоление реакционной массы, а реагент Реформатского (II) дает промежуточные продукты, циклизующиеся в ходе реакции с образованием после гидролиза реакционной массы 7-арил-10-(4-бромфенил)-6,8-диоксо-7-азаспиро[4.5]декан-9-карбонитрилов (40).



Эти соединения также обладают анальгетической активностью, которая в большинстве случаев несколько превышает анальгетическую активность эталонного препарата – метамизола натрия [19].

Цинкорганические реагенты (II, III) взаимодействуют с 3-замещенными 2-оксохроменами, давая соответствующие продукты присоединения, обладающие анальгетической активностью (41–52) [20, 21].



n = 1 (II, 41, 43, 45, 47, 49, 51), 2 (III, 42, 44, 46, 48, 50, 52);
 X = H, Br;
 Y = Ph (41, 42), OMe (43, 44), OEt (45, 46), piperidin-1-yl (47, 48),
 morpholyn-4-yl (49, 50), NH-C₆H₁₁ (51, 52)

№	Соединение	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с
1	5-(4-Бромфенил)-3-фенил-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-он	50	24,10±3,38
2	3-Фенил-5-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-он	50	26,10±3,28
3	5-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-хлорфенил)этинил]-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-он	50	26,20±4,04
4	Этил 2-(1-оксо-5-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-3-ил)-2-этилбутаноат	50	22,10±1,05
5	7'-(2,4-Дихлорбензилиден)-4'-(2,4-дихлорфенил)-4',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклогептан-1,3'-циклопента[b]пиран]-2'-он	50	26,20±4,04
6	Метил-1-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-(4-метилфенил)метил]циклогексанкарбоксилат	50	23,86±4,65
7	2-Метил-5-(4-метоксифенил)-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрил	50	25,7±1,56
Контроль, 2 %-ная крахмальная слизь		50	10,20±0,37
Анальгин		93 (ЕD ₅₀)	16,33±3,02

В таблице представлены синтезированные соединения, показавшие наиболее высокую анальгетическую активность

Таким образом, с помощью реакции Реформатского возможно осуществить синтез спирогетероциклических соединений, обладающих анальгетической активностью относительно простым и доступным методом. Представляет интерес дальнейшее исследование взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с субстратами, позволяющими получить спирогетеро-

циклические структуры, с целью разработки новых лекарственных препаратов.

Библиографический список

1. Вартанян Р. С. Синтез основных лекарственных средств. М.: МИА, 2004. С. 61–81.
2. Rao P. N. P., Amini M., Li H., Habeeb A. G., Knaus E. E. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 6-Substituted-3-(4-methane-

- sulfonylphenyl)-4-phenylpyran-2-ones: A Novel Class of Diarylheterocyclic Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 46, №. 23. P. 4872–4882.
3. Kumar A., Lohan P., Aneja D. K. et al. Design, synthesis, computational and biological evaluation of some new hydrazino derivatives of DNA and pyranopyrazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 50. P. 81–89.
 4. El Batran S. A., Osman A. E. N., Ismail M. M. et al. Synthesis and evaluation of 2,6-piperidinedione derivatives as potentially novel compounds with analgesic and other CNS activities // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14. P. 62–71.
 5. Кириллов Н. Ф., Гаврилов А. Г. Взаимодействие замещенных халконов с метиловыми эфирами 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинком // *Журнал общей химии*. 2008. Т. 78, вып. 7. С. 1189–1191.
 6. Кириллов Н. Ф., Гаврилов А. Г. Взаимодействие реактива Реформатского, полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с замещенными халконами // *Журнал органической химии*. 2008. Т. 44, вып. 7. С. 975–976.
 7. Кириллов Н. Ф., Гаврилов А. Г., Вахрин М. И., и др. Взаимодействие 1,5-диарилпента-1,4-диен-3-онов с метиловыми эфирами 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинком // *Журнал общей химии*. 2011. Т. 81, вып. 6. С. 1002–1004.
 8. Кириллов Н. Ф., Никифорова Е. А., Вахрин М. И. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского 2-арилметилена-1,3-дифенилпропан-1,3-диолами // *Журнал общей химии*. 2011. Т. 81, вып. 6. С. 1050–1052.
 9. Кириллов Н. Ф., Никифорова Е. А., Слепухин П. А., Вахрин М. И. Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и этил-5-арил-3-оксо-2,2-диэтилпент-4-еноатами // *Журнал общей химии*. 2012. Т. 82, вып. 5. С. 788–792.
 10. Этил 2-этил-2-(1-оксо-5-фенил-2-оксаспиро [5.5]ундец-3-ен-3-ил)бутаноат, проявляющий анальгетическую активность и способ получения: пат. РФ № 2453542. Н. Ф. Кириллов, Р. Р. Махмудов, Е.А. Никифорова, Л. Г. Марданова. Опубл. 20.06.2012. Бюл. № 17.
 11. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г., Слепухин П.А. и др. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 2,5-бис(арилметилена)циклопентанонами // *Журнал органической химии*. 2012. Т. 48, вып. 6. С. 771–775.
 12. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г., Васянин А.Н. и др. Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот с цинком и 2,6-бис(арилметилена)циклогексанами // *Журнал общей химии*. 2012. Т. 82, вып. 2. С. 294–298.
 13. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г., Вахрин М.И. Взаимодействие метил-1-бромциклопентан- и метил-1-бромциклогексанкарбоксилатов с цинком и 2-арилметилена-2,3-дигидро-1H-инден-1-онами или 2-арилметилена-3,4-дигидронафталин-1(2H)-онами // *Журнал органической химии*. 2012. Т. 48, вып. 3. С. 374–377.
 14. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. Взаимодействие метил 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов с цинком и 2-арилметилениндан-1,3-диолами // *Журнал органической химии*. 2014. Т. 50, вып. 6. С. 804–807.

15. Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р. и др. Анальгетическая активность метиловых эфиров замещенных 2,4-диоксоспиротетрагидропиран-3-карбоновых кислот // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. № 2. С. 288–289.
16. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Шуров С.Н. и др. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты с цинком и амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот // Журнал общей химии. 2012. Т. 82, вып. 7. С. 1124–1128.
17. Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, С.Н. Шуров Взаимодействие метил 1-бромциклопентанкарбоксилата с цинком и амидами 3-арил-2-цианопропеновых кислот // Журнал органической химии. 2014. Т. 50, вып. 6. С. 846–849.
18. Способ получения 5-арил-2-метил-1,3-диоксо-2-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбонитрилов и средство, проявляющее анальгетическую активность: пат. РФ № 2455284. Н.Ф. Кириллов, Р.Р. Махмудов, Е.А. Никифорова, Л.Г. Марданова. Опубл. 10.07.2012 г. Бюл. № 19.
19. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А. и др. Синтез и анальгетическая активность метил-1-(1-арил-3-ариламино-3-оксо-2-цианопропил)-циклогексанкарбоксилатов // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46, № 9. С. 29–30.
20. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф. и др. Взаимодействие алициклических реактивов реформатского с замещенными 3-бензоилхромен-2-онами // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2012. Вып. 4. С. 79–81.
21. Никифорова Е.А., Зелина Е.Ю., Кириллов Н.Ф. и др. Взаимодействие метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты с цинком и производными 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2012. Вып. 4. С. 75–78.

References

1. Vartanyan R.S. (2004), “Sintez osnovnikh lekarstvennikh sredstv” [Synthesis of general medicaments] MIA, Moscow, Russia, pp. 61–81.
2. Rao P. N. P., Amini M., Li H., Habeeb A. G., Knaus E. E. (2003), “Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 6-Substituted-3-(4-methanesulfonylphenyl)-4-phenylpyran-2-ones: A Novel Class of Diarylheterocyclic Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors”, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, no. 23, pp. 4872–4882.
3. Kumar A., Lohan P., Aneja D. K., Gupta G. K., Kaushik D., Prakash O. (2012), “Design, synthesis, computational and biological evaluation of some new hydrazino derivatives of DHA and pyranopyrazoles”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 50, pp. 81–89.
4. El Batran S. A., Osman A. E. N., Ismail M. M., El Sayed A. M. (2006), “Synthesis and evaluation of 2,6-piperidinedione derivatives as potentially novel compounds with analgesic and other CNS activities”, *Inflammopharmacology*, vol. 14, pp. 62–71.
5. Kirillov N.F., Gavrilov A.G. (2008), “Reaction of substituted chalcones with methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates and zinc”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 78, no. 7, pp. 1422–1424.
6. Kirillov N.F., Gavrilov A.G. (2008), “Reaction of Reformatsky reagent prepared from methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc with

- substituted chalcones”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 44, no. 7, pp. 963–964.
7. Kirillov N.F., Gavrilov A.G., Vakhrin M.I., Feshin V.P. (2011), “Reaction of 1,5-diarylpenta-1,4-dien-3-ones with methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates and zinc”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 81, no. 6, pp. 1195–1197.
 8. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vakhrin M.I. (2011), “Reaction of alicyclic reformatsky reagents with 2-arylmethylene-1,3-diphenylpropane-1,3-diones”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 81, no. 6, pp. 1243–1244.
 9. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Vakhrin M.I., Slepukhin P.A. (2012), “Reaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and ethyl 5-aryl-3-oxo-2,2-diethylpent-4-enoates”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 82, no. 5, pp. 891–894.
 10. Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. (2012), Etil 2-etil-2-(1-okso-5-fenil-2-oksaspiro[5.5]undec-3-en-3-il)butanoat, proyavlyayushchij analgeticheskuyu aktivnost i sposob polucheniya [Ethyl 2-ethyl-2-(1-oxo-5-phenyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-en-3-yl)butanoate showing analgesic activity and method of synthesis], RU, Pat. № 2453542.
 11. Kirillov N.F., Gavrilov A.G., Vakhrin M.I., Vasyanin A.N., Shurov S.N., Slepukhin P.A. (2012), “Reaction of alicyclic reformatsky reagents with 2,5-bis(arylmethylidene)cyclopentanones”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 48, no 6, pp. 767–771.
 12. Kirillov N.F., Gavrilov A.G., Vasyanin A.N., Shurov S.N., Vakhrin M.I., Slepukhin P.A. (2012), “Reaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and 2,6-bis(arylmethylene)cyclohexanones”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 82, no. 2, pp. 289–293.
 13. Kirillov N.F., Gavrilov A.G., Vakhrin M.I. (2012), “Reaction of methyl 1-bromocyclopentane- and 1-bromocyclohexanecarboxylates with zinc and 2-arylmethylidene-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ones or 2-arylmethylidene-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-ones”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 48, no. 3, pp. 368–372.
 14. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., (2014), “Reaction of methyl 1-bromocyclopentane- and -cyclohexanecarboxylates with zinc and 2-arylmethylideneindan-1,3-diones”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, no. 6, pp. 786–789.
 15. Melekhin V.S., Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. (2009), “Analgesic activity of methyl esters of substituted 2,4-dioxospirotetrahydropyran-3-carboxylic acids”, *Vestnik Uralskoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. No 2, pp. 288–289.
 16. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Shurov S.N., Vakhrin M.I., Slepukhin P.A. (2012), “Reaction of methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate with zinc and 3-Aryl-2-cyanopropenoic acids amides”, *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 82, no. 7, pp. 1228–1232.
 17. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Shurov S.N. (2014), “Reaction of methyl 1-bromocyclopentane-1-carboxylate with zinc and 3-aryl-2-cyanoprop-2-enamides”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, no. 6, pp. 829–832.
 18. Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. (2012), Sposob polucheniya 5-aryl-2-metil-1,3-dioksa-2-

- azaspiro[5.5]undekan-4-karbonitrilov i sredstvo, proyavlyayushchee analgeticheskuyu aktivnost [Method of synthesis of 5-aryl-2-methyl-1,3-dioxo-2-azaspiro[5.5]undecane-4-carbonitriles and product showing analgesic activity], RU, Pat. № 2455284.
19. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Mardanova L.G., Makhmudov R.R. (2012), "Synthesis and analgesic activity of methyl-1-(1-aryl-3-arylamino-3-oxo-2-cyanopropyl)cyclohexane carboxylates", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 46, no. 9, pp. 549-550.
20. Nikiforova E.A., Baybarodskikh D.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I. (2012), "Reaction of alicyclic Reformatsky reagents with substituted 3-benzoylchromen-2-ones", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*. No. 4(8). pp. 73–75. (In Russ.)
21. Nikiforova E.A., Zelina E.Ju., Kirillov N.F., Vakhrin M.I. (2012), "Reaction of methyl 1-bromocyclopentanecarboxylate with zinc and 2-oxochromen and 6-bromo-2-oxochromen-3-carboxylic acids derivatives", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*. No. 4(8). pp. 69–72. (In Russ.)

Поступила в редакцию 12.12.2016 г.

Об авторах

Никифорова Елена Александровна
кандидат химических наук, старший
преподаватель кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Кириллов Николай Федорович
кандидат химических наук, доцент кафедры
органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
kirillov@psu.ru

About the authors

Nikiforova Elena Alexandrovna
candidate of chemistry, Senior Lecturer,
Department of organic chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva St.,
Perm, Russia

Kirillov Nikolay Fedorovich
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of organic chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva St.,
Perm, Russia
kirillov@psu.ru

Информация для цитирования:

Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф. Анальгетическая активность спирогетероциклических соединений, полученных на основе карбоциклических реактивов Реформатского. (Обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2016. Вып. 4(24). С. 50–60. DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-50-60.

Nikiforova E.A., Kirillov N.F. *Anal'geticheskaya aktivnost' spirogeterotsiklicheskih soedineniy, poluchennykh na osnove karbotsiklicheskih reaktivov Reformatskogo. (Obzor literatury)* [Analgesic activity of spiroheterocyclic compounds formed on base of carbocyclic Reformatsky reagents. (Review)] // *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry*. 2016. № 4(24). P. 50–60. (In Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-50-60.