

На правах рукописи



ФРОЛОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ЦИКЛОБУТАНА С Р-, N- И O-НУКЛЕОФИЛАМИ**

02.00.03 – Органическая химия



АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2009

Работа выполнена на кафедре химии и биосинтеза
ГОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический
университет им. И. Я. Яковлева»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Митрасов Юрий Никитич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Фридланд Сергей Владимирович

кандидат химических наук, доцент
Семенова Инесса Изосимовна

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Казанский государствен-
ный университет им. В. И. Ульянова-
Ленина»


Защита диссертации состоится «27» ноября 2009 г. в 13.00 ч. на заседа-
нии диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государст-
венном технологическом университете по адресу: 420029, г. Казань, ул.
Сибирский тракт, 12, ауд. Д-414.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского
государственного технологического университета.

Электронный вариант автореферата размещен на сайте Казанского го-
сударственного технологического университета <http://www.kstu.ru>

Автореферат разослан «26» октября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



В. М. Захаров

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Малые карбоциклические соединения занимают особое место в органической химии, поскольку вследствие значительной энергии напряжения обладают повышенной химической активностью. Перспективным направлением развития химии малых карбоциклов является синтез и изучение фосфорсодержащих циклобутанов (ФЦБ). Повышенный интерес к этим соединениям обусловлен, прежде всего, значительной биологической активностью обоих структурных фрагментов. Исходя из этого, можно было предположить, что наличие в одной молекуле фосфорного и циклобутанового фрагментов приведет к усилению этой активности, а также позволит прогнозировать создание новых соединений с неизвестными ранее ценными свойствами.

К настоящему времени ФЦБ представляют собой сравнительно мало изученный класс органических веществ. Основной причиной, сдерживающей развитие химии ФЦБ, а также их практическое применение, является отсутствие хорошо разработанных препаративных методов синтеза этих соединений. Существующие до сих пор способы их получения, как правило, являются сложными в аппаратурном оформлении, базируются на применении труднодоступных, дорогих, токсичных или взрывоопасных реактантов. В связи с этим для синтеза ФЦБ особенно перспективными представляются реакции легкодоступных эфиров кислот фосфора (III), а также фосфорилированных N- и O-нуклеофилов с электрофильными реагентами, содержащими четырехчленный карбоцикл, которые несмотря на обширный экспериментальный материал, являются неизученными. Поэтому исследования в этой области представляются актуальными.

Цель работы. Изучение реакций карбонильных соединений циклобутанового ряда с P-, фосфорилированными N- и O-нуклеофилами, исследование свойств и выявление биологической активности синтезированных ФЦБ.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) синтезировать и исследовать реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона с эфирами кислот фосфора (III);
- 2) синтезировать фосфорилированные N-нуклеофилы и исследовать их реакции с циклобутанкарбонилхлоридами;
- 3) синтезировать фосфорилированные O-нуклеофилы и изучить их реакции с циклобутанкарбонилхлоридами;
- 4) выявить биологическую активность синтезированных ФЦБ.

Характеристика методологической основы диссертации. Методологическая основа диссертационной работы заключается в перво-

начальном теоретическом прогнозировании реакций карбонильных соединений циклобутанов с эфирами и амидоэфирами кислот фосфора (III), α -амино- и α -гидроксиалкилфосфонатами на основе литературных данных, в последующем их экспериментальном оформлении и в дальнейшем расширении круга вовлеченных во взаимодействие реагентов.

Экспериментальное оформление заключалось в нагревании смеси реагентов в атмосфере инертного газа с отделением низкокипящих галогеналканов. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии, а структура выделенных продуктов реакции устанавливалась спектрами ЯМР ^1H и ^{31}P , их элементарным и функциональным анализом.

Научная новизна и практическая значимость. Впервые проведены систематические исследования реакций эфиров кислот фосфора (III), а также фосфорилированных N- и O-нуклеофилов с 3-фенил-2,2-дихлорциклобутаном, хлорангидами циклобутанкарбоневой и 1,3-циклобутандикарбоневой кислот.

Установлено, что 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанон реагирует с диалкилфосфитами и O-алкиларилфосфонитами в присутствии основных катализаторов по схеме реакции Абрамова без разрыва четырехчленного цикла с образованием диалкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)фосфонатов и алкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)арилфосфинатов, которые при действии оснований претерпевают фосфонат-фосфатную изомеризацию. Выявлено, что 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанон взаимодействует с эфирами и эфирамидами фосфористой и арилфосфонистых кислот по схеме реакции Перкова без разрыва четырехчленного цикла с образованием 3-фенил-2-хлор-1-циклобутенилфосфатов и -арилфосфонатов.

Установлено, что реакции эфиров кислот фосфора (III) с хлорангидами циклобутанкарбоневой и 1,3-циклобутандикарбоневой кислот протекают без разрыва цикла с образованием диалкоксифосфорилкарбонилциклобутанов и 1,3-бис[(диалкоксифосфорил- или алкоксиарилфосфорил)карбонил]циклобутанов.

Показано, что ацилирование α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонатов и α -аминофосфонатов, синтезированных присоединением диалкилфосфитов к моно- и дииминам, полученным на основе 1,6-гександамина, 1,1-ди(4-аминофенил)циклогексана, *m*-фенилендиамина и гем-дихлорциклопропиламина, хлорангидридом циклобутанкарбоневой кислоты в присутствии третичных оснований протекает без разрыва трех- и четырехчленного циклов.

Разработанные методики позволили осуществить синтезы новых типов фосфорсодержащих полифункциональных соединений циклобу-

танового ряда, некоторые из которых проявили рострегулирующую активность и были использованы в сельском хозяйстве для предпосевной обработки семян сельскохозяйственных культур.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на XVIII Российской молодежной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Кузнецова (Екатеринбург, апрель, 2008), II Республиканской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Проблемы молодежи в контексте естественно-научных исследований» (Чебоксары, апрель, 2008), Региональной 42-й научной студенческой конференции «Студенческая наука – будущее России» (Чебоксары, апрель, 2008), Третьем международном научном семинаре «Фундаментальные исследования и инновации» и Всероссийском молодежном научном семинаре «Наука и инновации – 2008» (Йошкар-Ола, июль, 2008), XIX Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева (Екатеринбург, апрель, 2009), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования» (Курск, май, 2009), Четвертом международном научном семинаре «Фундаментальные исследования и инновации» и Всероссийском молодежном научном семинаре «Наука и инновации – 2009» (Йошкар-Ола, июль, 2009), итоговых научных сессиях аспирантов, докторантов ГОУ ВПО «ЧГПУ им. И. Я. Яковлева» (Чебоксары, апрель, 2007–2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей, из них 1 статья – в центральных издательствах согласно перечню ВАК РФ и 2 тезиса докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (175 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов) и приложения (спектры синтезированных соединений, прогноз физиологической активности ФЦБ по данным программы «PASS», акты внедрения).

Общий объем диссертации 167 страниц, включая 28 таблиц и 10 рисунков.

Диссертационная работа выполнена по плану госбюджетных научно-исследовательских работ кафедры химии и биосинтеза ГОУ ВПО «ЧГПУ им. И. Я. Яковлева» по теме: «Синтез новых биогенных препаратов и ингибиторов коррозии», код ГРНТИ 31.15.25, и в рамках аналитической ведомственной программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 годы)», № 1979.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

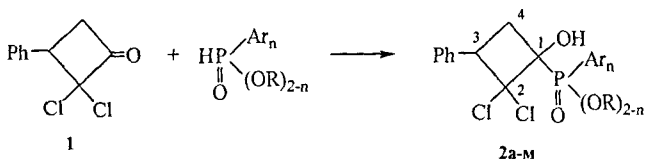
1. Реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона с эфирами кислот фосфора (III)

1.1. Реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона с диалкилфосфитами

Известно, что алифатические карбонильные соединения (альдегиды и кетоны) легко присоединяют диалкилфосфиты с образованием α -гидроксиалкилфосфонатов (Абрамов В. С., 1952). Некоторые из них нашли широкое применение в качестве пестицидов в сельском хозяйстве (хлорофос). В то же время кетоны циклического ряда, особенно представители малых карбоциклов, в эту реакцию практически не вовлекались. В связи с этим нами впервые было изучено взаимодействие 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (1) с диалкилфосфитами. Выбор исходного объекта фосфорилирования был обусловлен как его доступностью, высокой реакционной способностью карбонильной группы, так и наличием ароматического кольца и атомов хлора. Это создает предпосылки для дальнейшей модификации продуктов фосфорилирования с получением новых типов ФОС или наблюдать нестандартные пути их реагирования.

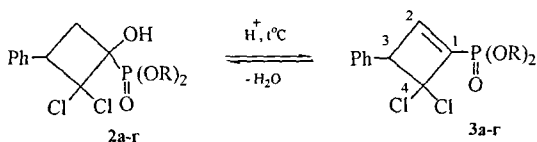
Взаимодействие 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (1) с диалкилфосфитами и кислотными арилфосфонитами проводили при эквимольном соотношении реагентов и температуре 40-50°C в присутствии основных катализаторов (насыщенные спиртовые растворы алкоголятов натрия, триэтиламин). Образовавшиеся фосфорилированные продукты очищали колоночной хроматографией, а их структуры исследовали методами ИК, ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии, рефрактометрии, состав – элементным анализом, а чистоту подтверждали тонкослойной хроматографией. В ИК спектрах полученных эфиров содержатся интенсивные полосы поглощения валентных колебаний гидроксильной группы с максимумами 3345-3285 cm^{-1} . Смещение максимума поглощения в низкочастотную область указывает образование межмолекулярных водородных связей. В этом процессе, по-видимому, принимает участие и фосфорильная группа, о чем может свидетельствовать уменьшение ее частоты колебаний (1245-1250 cm^{-1}) в среднем на 10-20 cm^{-1} по сравнению со стандартным значением. Ароматическое кольцо характеризуется сигналами 3065, 3030 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$), 1600-1590 и 1420-1495 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-C}}$) и 710 cm^{-1} ($\delta_{\text{C-H}}$), связь C-Cl – 785 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^1H протоны четырехчленного цикла проявляются в виде мультиплетов с δ 3,64 (C^3H) и 4,73 (C^4H) м. д. Протоны ароматических и алкоксигрупп проявляются в виде мультиплетов с δ 7,21-7,57 (C_6H_5), 1,59-1,63 (CH_2), 3,74-4,12

(ОСН₂, ОСН₃) и триплетов с δ 0,94-1,33 (СН₃, ³J_{НН} 7,0 Гц) м. д. соответственно. Протон О-Н группы резонирует в виде синглетов с δ 4,61-4,65 м. д. В спектре ЯМР ³¹Р фосфонаты (2а-г) и арилфосфинаты (2д-м) характеризуются химическими сдвигами в области 20-39 м. д. Эти данные указывают на образование в результате реакции диалкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)фосфонатов (2а-г) и алкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)арилфосфинатов (2д-м).



n = 0, R = CH₃ (а), C₂H₅ (б), C₃H₇ (в), C₄H₉ (г); n = 1, Ar = C₆H₅, R = CH₃ (д), C₂H₅ (е), C₃H₇ (ж), C₄H₉ (з); Ar = C₆H₄CH₃, R = CH₃ (и), C₂H₅ (к), C₃H₇ (л), C₄H₉ (м).

При нагревании фосфонатов (2а-г) в кислой среде происходит внутримолекулярное отщепление воды и образование диалкил(3-фенил-4,4-дихлор-1-циклобутенил)фосфонатов (3а-г).



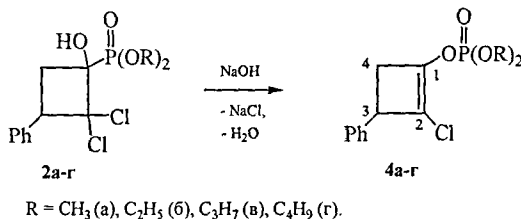
R = CH₃ (а), C₂H₅ (б), C₃H₇ (в), C₄H₉ (г).

В ИК спектрах соединений (3а-г) содержатся интенсивные полосы поглощения, характерные для валентных колебаний =С-Н, С=С, Р=О связей с максимумами 3050, 1620, 1270, 565 см⁻¹ соответственно.

В спектре ЯМР ¹Н протоны ненасыщенного четырехчленного цикла проявляются в слабом поле [δ 6,79 м. д. (С²Н), 4,68 (С³Н) м. д.], а протоны алкоксильной группы у атома фосфора – в виде дублета с δ 3,64 (ОСН₃, ³J_{НР} 10,35 Гц), мультиплетов с δ 3,96-4,14 (ОСН₂), триплетов с δ 0,95-1,29 (СН₃, ³J_{НН} 7,3 Гц) и мультиплетов с δ 1,50 (СН₂) м. д. Протоны ароматического кольца резонируют в обычных областях. Сигналы протона гидроксильной группы не наблюдаются. В спектре ЯМР ³¹Р фосфонаты (4а-г) характеризуются химическими сдвигами в области 16-17 м. д.

При нагревании с гидроксидом натрия фосфонаты (2а-г) в результате фосфонат-фосфатной перегруппировки превращаются диалкил(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)фосфаты (4а-г). О протекании

перегруппировки надежно подтверждают и данные ЯМР ^{31}P спектроскопии, в которых наблюдаются сигналы в области 4,0-4,5 м. д.

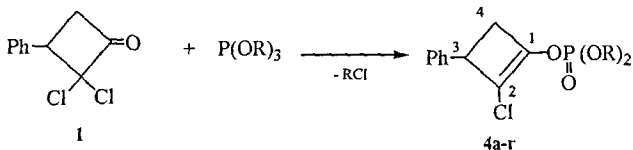


В ИК спектрах фосфатов (4а-г) появляются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям $\text{C}=\text{C}$ (1605 см^{-1}) и полярной $=\text{C}-\text{O}$ ($1195-1210 \text{ см}^{-1}$) связей. Наряду с этим в спектре имеются характеристические полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}_6\text{H}_5)$ – $1590, 1445, \nu(\text{P}=\text{O}) 1285-1290, \nu(\text{P}-\text{O}-\text{C}) 1040-1060, \nu(\text{C}-\text{Cl}) 745-750 \text{ см}^{-1}$ и отсутствует поглощение в области $3100-3600 \text{ см}^{-1}$, характерной для $\nu(\text{O}-\text{H})$. В спектре ЯМР ^1H протоны ненасыщенного четырехчленного цикла проявляются в виде дублета с $\delta 3,89$ м. д. (OCH_3 , $^3J_{\text{HP}} 10,8 \text{ Гц}$), мультиплетов с $\delta 4,04-4,39$ м. д. (OCH_2 , $^3J_{\text{HP}} 8,8 \text{ Гц}$), триплетов с $\delta 1,30-1,34$ м. д. (CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7,1 \text{ Гц}$) и мультиплетов с $\delta 2,07$ м. д. (CH_2). Протоны ароматического кольца резонируют в виде мультиплетов с $\delta 6,72-7,57$ м. д., а сигналы протона $\text{O}-\text{H}$ группы отсутствуют.

1.2. Реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона с триалкилфосфитами и диалкиларилфосфонитами

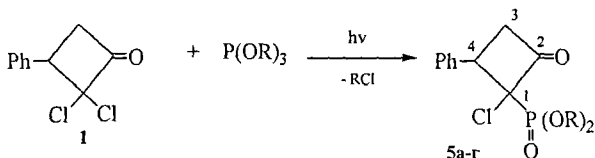
Взаимодействие средних эфиров кислот фосфора (III) с α -галогидкарбонильными соединениями в зависимости от строения исходных веществ и условий проведения реакции может протекать как с образованием эфиров 2-оксоалкилфосфоновых кислот, так и виниловых эфиров соответствующих кислот фосфора (IV) или их смесей.

Нами с целью разработки методов синтеза ФЦБ были изучены реакции циклобутанона (1) с триалкилфосфитами и арилфосфонитами. В результате проведенных исследований было установлено, что взаимодействие 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (1) с триалкилфосфитами протекает при нагревании до $95-100^\circ\text{C}$. Окончание реакции контролировали по количеству выделившихся хлоралканов и методом тонкослойной хроматографии, а очистку продуктов проводили перегонкой в вакууме. Изучение строения полученных соединений методами ИК, ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии показало, что им соответствуют структуры фосфатов (4а-г).



R = CH₃ (a), C₂H₅ (б), C₃H₇ (в), C₄H₉ (г).

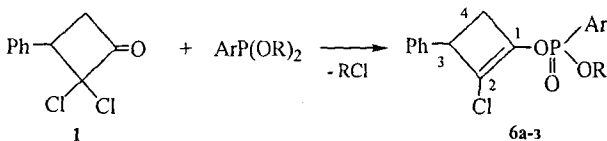
При изменении условий реакции на радикальные (применение УФ-облучения) реакция протекает по схеме Арбузова с образованием диалкил(2-оксо-4-фенил-1-хлор-циклобутенил)фосфонатов (5a-г).



R = CH₃ (a), C₂H₅ (б), C₃H₇ (в), C₄H₉ (г).

На это, прежде всего, указывают данные ЯМР ³¹P спектроскопии, в которых имеются сигналы с химическими сдвигами в области 18-19 м. д. Строение полученных соединений подтверждены также данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, которые свидетельствуют о сохранении четырехчленного цикла. Он характеризуется в спектре ЯМР ¹H дублетом с δ 3,62 (С³H) и триплетом с δ 4,53 (С⁴H, ³J_{HH} 7,75 Гц) м. д. Протоны ароматического кольца и алкоксильной группы резонируют в обычных областях.

Взаимодействие 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (1) со средними фосфонитами протекает при температуре 80-90°C также по Перкову с образованием О-алкил-О-(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)-арилфосфонатов (6a-з).



Ar = C₆H₅, R = CH₃ (a), C₂H₅ (б), C₃H₇ (в), C₄H₉ (г);

Ar = C₆H₅CH₃, R = CH₃ (д), C₂H₅ (е), C₃H₇ (ж), C₄H₉ (з).

В ИК спектрах фосфонатов (6a-з) имеются полосы поглощения валентных колебаний ароматического кольца с максимумами 3065, 3030 см⁻¹ (ν_{C-H}), 1590-1595 и 1420-1495 см⁻¹ (ν_{C-C}) и 710 см⁻¹ (δ_{C-H}), а P=O, P-O-C и =C-O групп – интенсивными полосами поглощения

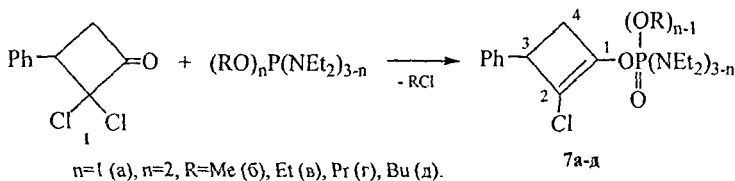
1255-1265, 1040-1070 и 1290-1295 см^{-1} соответственно. В то же время обращает на себя внимание наличие в спектрах полосы поглощения двойной связи в области 1605-1610 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H протоны ненасыщенного четырехчленного цикла проявляются в виде мультиплетов с δ 3,89 (C^3H) и 3,71 (C^4H) м. д., протоны алкоксильной группы – в виде дублета с δ 3,79 (OCH_3 , $^3J_{\text{HP}}$ 10,57), мультиплетов с δ 3,91-4,25 (OCH_2 , $^3J_{\text{HP}}$ 8,37), триплетов с δ 0,94-1,13 (CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7,1) и мультиплетов с δ 1,59 (CH_2) м. д., протоны ароматических ядер – мультиплетов с δ 6,71-7,78 м. д. В спектрах ЯМР ^{31}P фосфонатов (6а-з) наблюдаются сигналы химических сдвигов в области 15-16 м. д.

1.3. Реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона с амидофосфитами и фосфонитами

Известно, что амидоэфиры кислот фосфора (III) реагируют с α -галогенкарбонильными соединениями по схеме реакции Перкова. α -Хлорциклоалканоны вовлекались в эту реакцию крайне редко.

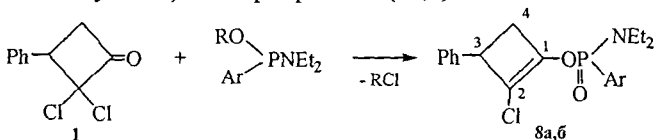
Нами установлено, что реакции 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (I) с амидами кислот фосфора (III) при температуре 120-130 $^\circ\text{C}$ и эквимольном соотношении реагентов завершаются образованием фосфатов (7а-д).



В ИК спектрах имеются полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{P}=\text{O}$ и $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ связей в области 1285-1290, 1040-1070 см^{-1} соответственно. Ароматическое кольцо характеризуется сигналами 3065, 3030 см^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$), 1590-1595 и 1420-1495 см^{-1} ($\nu_{\text{C-C}}$) и 710 см^{-1} ($\delta_{\text{C-H}}$). В то же время обращает на себя внимание наличие в спектрах полосы поглощения двойной связи в цикле в области 1605-1610 см^{-1} и отсутствие интенсивной полосы поглощения в области 1710 см^{-1} , характерные для кетонной группы. В спектрах ЯМР ^1H соединений (7а-д) протоны циклобутанового кольца проявляются в виде дублета с δ 3,00 (C^4H) и триплета с δ 3,89 (C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 6,69 Гц) м. д., протоны NC_2H_5 группы – в виде мультиплетов с δ 3,29-3,30 (NCH_2) и триплетов с δ 1,08-1,10 (CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7,1 Гц) м. д., протоны алкоксильной группы – в виде дублета с δ 3,80 (OCH_3 , $^3J_{\text{HP}}$ 11,34 Гц), мультиплетов с δ 4,22-4,23

(OCH₂), триплетов с δ 1,27-1,28 (CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7,1 Гц) м. д. В спектрах ЯМР ^{31}P фосфонатов (7а-д) наблюдаются сигналы с химическими сдвигами в области 10-12 м. д.

Взаимодействие эквимольных количеств 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанона (1) и средних амидофосфонитов протекает при нагревании до 100°C также по Перкову с образованием арил-О-(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)амидофосфонатов (8а,б).



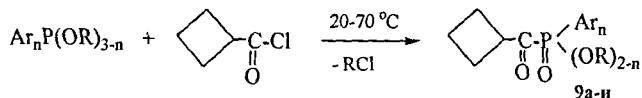
Ar=Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б)

В ИК спектрах имеются полосы поглощения валентных колебаний связей ароматического кольца в области 3065, 3030 см⁻¹ ($\nu_{\text{C-H}}$), 1600-1590 и 1420-1495 см⁻¹ ($\nu_{\text{C-C}}$) и 710 см⁻¹ ($\delta_{\text{C-H}}$). В то же время обращает на себя внимание наличие в спектрах полосы поглощения двойной связи (1605-1610 см⁻¹), P=O и P-O-C групп (1245-1250, 1020-1060 см⁻¹). В спектрах ЯМР ^1H амидофосфонатов (8а,б) протоны циклобутанового кольца проявляются в виде дублета с δ 3,00 (C⁴H) и триплета с δ 3,89 (C³H, $^3J_{\text{HH}}$ 6,69 Гц) м. д., протоны бензольного кольца в виде мультиплета с δ 6,71-7,78 м. д., как и сигналы протонов NC₂H₅ и OCH₂ групп с δ 3,29 и 4,22 м. д. соответственно. Протоны метоксильной группы проявляются в виде дублета с δ 3,8 м. д. (OCH₃, $^3J_{\text{HP}}$ 11,34 Гц), а метильных групп – триплетов с δ 1,27 м. д. (CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7,17 Гц). В спектре ЯМР ^{31}P амидофосфоната (8а) имеется сигнал химическим сдвигом с δ_{P} 21 м. д.

2.1. Реакции хлорангидридов циклобутанкарбоновой и 1,3-циклобутандикарбоновой кислот с эфирами кислот фосфора (III)

Среди разнообразных реакций фосфорорганических соединений важнейшее значение имеет реакция Арбузова. Несмотря на обширный материал в литературе отсутствуют сведения об использовании в этой реакции производных циклобутанов. В связи с этим нами было изучено взаимодействие хлорангидридов циклобутанкарбоновой и 1,3-циклобутандикарбоновой кислот с триалкилфосфитами и диалкиларилфосфонитами. Оказалось, что наличие четырехчленного карбоцикла не препятствует протеканию реакции и при эквимольном соотношении реагентов в мягких условиях реализуется нуклеофильная атака

триалкилфосфитов или диалкиларилфосфонитов по атому углерода карбонильной группы по схеме реакции Арбузова.

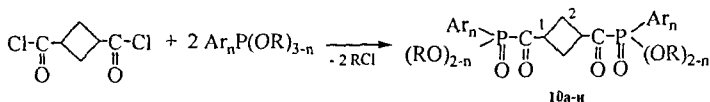


$n=0$, R=Me (а), Et (б), Pr (в), $n=1$, Ar=C₆H₅, R=Me (г), Et (д), Pr (е);

Ar=C₆H₄CH₃-4, R=Me (ж), Et (з), Pr (и).

Окончание реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. В ИК спектрах фосфонатов (9а-и) содержатся интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной и фосфорильной групп в области 1710-1715 и 1255-1265 см⁻¹ соответственно. Наряду с этим в спектрах содержатся интенсивные сигналы, соответствующие валентным колебаниям Р-О-С связей (985-1095 и 1175-1195 см⁻¹). В спектре ЯМР ¹Н фосфонатов (9а-и) протоны четырехчленного цикла представлены в виде мультиплетных сигналов с δ 3,06-3,39 (С¹Н), 2,41 (С²Н), 2,23 (С³Н) м. д. Протоны алкоксильных и ароматических групп резонируют в обычных областях. В спектрах ЯМР ³¹Р фосфонаты (9а-и) характеризуются химическими сдвигами с δ_р 2-3 м. д.

Аналогично с сохранением четырехчленного цикла протекает взаимодействие дихлорангида 1,3-циклобутандикарбоновой кислоты с эфирами кислот фосфора (III). При мольном соотношении реагентов 1 : 2 образуются 1,3-бис[(диалкоксифосфорил- или алкоксиарилфосфорил)карбонил]циклобутаны (10а-и).



$n=0$, R=Me (а), Et (б), Pr (в), $n=1$, Ar=C₆H₅, R=Me (г), Et (д), Pr (е);

Ar=C₆H₄CH₃-4, R=Me (ж), Et (з), Pr (и).

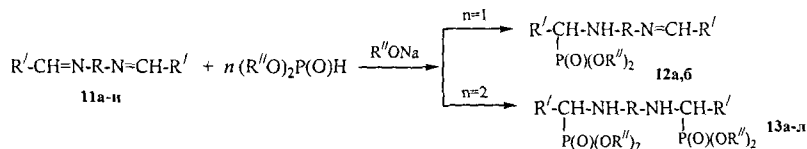
В ИК спектрах фосфонатов (10а-и) содержатся интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной и фосфорильной групп с максимумами 1710-1715 и 1255-1265 см⁻¹ соответственно. Наряду с этим в спектрах имеются интенсивные сигналы в области 985-1095 и 1175-1195 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям Р-О-С связей. В спектре ЯМР ¹Н фосфонатов (10а-и) протоны четырехчленного цикла представлены в виде триплета с δ 3,80 (С¹Н, ²J_{НН} 11,8 Гц) и мультиплета с δ 3,51 (С²Н) м. д. Протоны алкоксигруппы проявляются в виде дублетов с δ 3,63 (ОСН₃, ³J_{НН} 10,57 Гц), триплетов

с δ 4,32-3,96 (OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 8,37 Гц) и 0,95 (CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7,3 Гц) м. д. соответственно. Протоны ароматической группы резонируют в обычных областях. В спектре ЯМР ^{31}P фосфонаты (**10а-н**) характеризуются химическими сдвигами с δ_{P} 1,5-2 м. д.

2.2. Реакции фосфорсодержащих N-нуклеофилов с циклобутанкарбонилхлоридами

Одним из доступных представителей фосфорсодержащих N-нуклеофилов являются α -аминофосфонаты, которые легко синтезируются присоединением диалкилфосфитов к соединениям, содержащим кратные азот-углеродные связи. В качестве последних нами были использованы моно- и диимины, синтезированные на основе ароматических альдегидов и 1,6-гександиамина, 1,1-бис(4-аминофенил)циклогексана, *m*-фенилендиамина, *n*-гем-дихлорциклопропиланилина.

Взаимодействие дииминов (**11а-н**) с диалкилфосфитами проводили в мольных соотношениях 1 : 1 и 1 : 2 по Пудовику.



12а,б: R = $-(\text{CH}_2)_6-$, R' = α -фурил, R'' = CH_3 (а), $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (б).

13а-л: R = $-(\text{CH}_2)_6-$, R'' = CH_3 , R' = *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (а), *m*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (б), *n*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (в),

n- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (г), α -фурил (л); R' = α -фурил, R'' = $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (е);

R = цикло-1,1-(C_6H_4) $_2$, R'' = CH_3 , R' = C_6H_5 (ж), *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (з), *n*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (и),

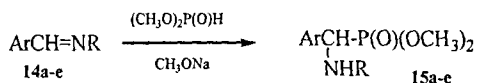
n- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (к); R = *m*- C_6H_4 , R' = *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, R'' = CH_3 (л).

При эквимольном соотношении реагентов в реакции участвует только одна азометиновая группа и образуются моноаминофосфонаты (**12а,б**), а при мольном соотношении реагентов 1 : 2 – диаминофосфонаты (**13а-л**).

Строение аминоксфосфонатов (**12а,б**, **13а-л**) подтверждали данными ИК, ЯМР ^1H и ^{31}P спектров. В ИК спектрах содержатся характерные полосы поглощения валентных колебаний N–H (3300 см^{-1}), P=O ($1230\text{--}1240\text{ см}^{-1}$) и P–O–C ($1025\text{--}1060\text{ см}^{-1}$) и C–O ($1170\text{--}1185\text{ см}^{-1}$) связей. Наряду с этим в спектрах имеются полосы поглощения, соответствующие фурильной и ароматической кольцам. Деформационные колебания группы N–H маскируются скелетными колебаниями ароматического кольца. В случае соединений (**13а-в,з,и**) в спектрах присутствуют сигналы валентных асимметричных (1520 см^{-1}) и симметричных (1340

см⁻¹) колебаний N–O связей нитрогруппы. В спектрах ЯМР ¹H протон аминогруппы проявляется в виде синглетов с δ 5,55-5,56 м. д., а метиновый протон у атома фосфора – дублета с δ 4,76-5,26 м. д., ²J_{HP} 10,3 Гц. Величина химического сдвига этого протона зависит от природы радикала R. При переходе от алифатического к ароматическим радикалам наблюдается их слабopольный сдвиг. Метоксигруппа и ароматическое кольцо характеризуются дублетами с δ 3,58-3,62 м. д., ³J_{HP} 10,3 Гц и мультиплетами – с δ 6,55-8,03 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ³¹P фосфонаты (9а-и) характеризуются сигналами в области 23-26 м. д.

Аналогично вышеописанному, проводили взаимодействие моноаминов (14а-е) с диметилфосфитом.



R = *m*-AcNHNC₆H₄, Ar = *o*-O₂NC₆H₄ (а), *n*-O₂NC₆H₄ (б), *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (в);

R = 4-CH₂CCl₂CHC₆H₄, Ar = *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (г); R = (CH₂)₆NH₂, Ar = *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (д);

R = цикло-1-C₆H₄NH₂, Ar = *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (е).

Структуры полученных соединений (15а-е) подтверждали методом ИК спектроскопии, их чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии, а состав – элементным анализом.

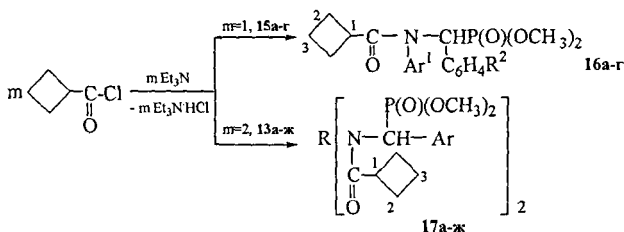
2.3. Реакции α-аминофосфонатов с циклобутанкарбонилхлоридом

Амиды циклобутанкарбоновых кислот представляют повышенный интерес в качестве биологически активных соединений. Введение фосфорсодержащих заместителей в амидную группу может привести к усилению их активности. Однако в литературе отсутствуют сведения по синтезу, свойствам и практическому использованию фосфорилированных амидов циклобутанкарбоновых кислот.

В связи с этим, с целью разработки методов синтеза новых типов амидов, нами изучены реакции хлорангидрида циклобутанкарбоновой кислоты с α-аминофосфонатами.

Установлено, что циклобутанкарбонилхлорид легко вступает в реакцию с α-аминофосфонатами (13а-ж, 15а-г) в присутствии третичных аминов, используемых для связывания выделяющегося хлористого водорода, с образованием *N*-арил-*N*-(α-диметоксифосфорилбензил)-циклобутанкарбоксамидов (16а-г, 17а-ж).

Образовавшиеся фосфорилированные амиды (16а-г, 17а-ж) очищали колоночной хроматографией и исследовали методами ИК, ЯМР ¹H и ³¹P спектроскопии, рефрактометрии и элементного анализа.



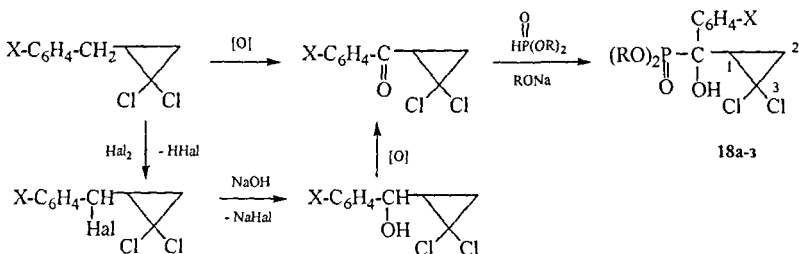
15a-г: R²=*m*-AcNH, Ar¹=*o*-O₂NC₆H₄ (а), *n*-O₂NC₆H₄ (б), *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (в),
R²=4-CH₂CCl₂CH-, Ar¹=*n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (г).

13a-ж: R=(CH₂)₆-, R¹=CH₃, Ar=*o*-O₂NC₆H₄ (а), *m*-O₂NC₆H₄ (б), *n*-O₂NC₆H₄ (в), *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (г);
R=1,1-(*n*-C₆H₄)₂-C₆H₁₀-цикло, R¹=CH₃, Ar=*o*-O₂NC₆H₄ (з), *n*-O₂NC₆H₄ (е), *n*-(CH₃)₂NC₆H₄ (ж).

В ЯМР ¹H спектрах амидов (16a-г, 17a-ж) протоны четырехчленного цикла проявляются в виде мультиплетов с δ 3,06-3,19 (C¹H), 2,26-2,35 (C²H), 2,16 (C³H) м. д. Протоны ароматических и метоксигрупп проявляются в обычных областях. Значения химических сдвигов протона P-C-N группы [дублеты с δ 5,97-7,42 м. д. ²J_{HP} 11,89 Гц] при одном и том же радикале R зависят от природы и положения заместителей в кольце. При наличии в *o*-положении электроноакцепторных групп наблюдается слабополюный сдвиг, который уменьшается при их перемещении в *n*-положение. В спектре ЯМР ³¹P амиды (16a-г, 17a-ж) характеризуются сигналами в области 23-25 м. д.

3.1. Реакции циклобутанкарбонилхлоридов с фосфорсодержащими O-нуклеофилами

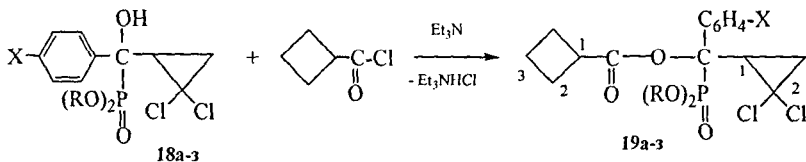
Известно применение ограниченного числа O-нуклеофилов (2,3,3-трифтор-2-хлорциклобутанол, α-гидроксиалкилфосфонаты) для синтеза ФЦБ. С целью расширения ассортимента O-нуклеофилов для синтеза полициклических ФЦБ нами использованы α-гидрокси-α-гем-дихлорциклопропилбензилфосфонаты (18a-з), которые были получены взаимодействием арил-гем-дихлорциклопропилкетон с диалкилфосфитами.



X = H, R = Me (а), Et (б), Pr (в), Bu (г); X = 2-OC₂H₅, R = Me (д), Et (е), Pr (ж), Bu (з).

В ИК спектре фосфонатов (18а-з) обращает внимание широкая полоса поглощения валентных колебаний О–Н связи в области 3345-3285 см⁻¹, что указывает на образование межмолекулярных водородных связей. В этом процессе, по-видимому, принимает участие и фосфорильная группа, о чем свидетельствует уменьшение частоты колебаний (1245-1250 см⁻¹) в среднем на 10-20 см⁻¹ по сравнению со стандартным значением. Наряду с этим в спектре имеются полосы поглощения в области 3090-3095 и 760-765 см⁻¹, подтверждающие наличие *гем*-дихлорциклопропильной группы, 975, 1030-1070 см⁻¹ связи Р–О–С, сохраняются полосы поглощения валентных колебаний, характерные для ароматического кольца в области 3040-3060, 1590-1585, 1540, 1490 см⁻¹. Важно отметить, что отсутствуют колебания в области 1685 см⁻¹, которые указывали бы на наличие карбонильной группы. В спектрах ЯМР ¹Н фосфонатов (18а-з) протоны трехчленного цикла проявляются в виде триплетов с δ 2,44 (С¹Н) и дублетов с δ 1,38 (С²Н) м. д. В спектрах ЯМР ³¹Р фосфонаты (18а-з) характеризуются химическими сдвигами в области 21-22 м. д.

Взаимодействие фосфорилированных *гем*-дихлорциклопропилбензиловых спиртов (18а-з) с хлорангидридом циклобутанкарбоновой кислоты проводили в среде инертного органического растворителя в присутствии триэтиламина. Смешение компонентов осуществляли при охлаждении, а для завершения реакции смесь нагревали при температуре 60°С в течение 1 ч. После отделения осадка солянокислого триэтиламина, продукты реакции очищали колоночной хроматографией. Изучение строения полученных соединений методами ИК, ЯМР ¹Н и ³¹Р спектроскопии показало, что им соответствуют структуры α-[(диалкоксифосфорил)-α-(2,2-дихлорциклопропил)бензил]циклобутанкарбоксилатов (19а-з).



X = H, R = Me (а), Et (б), Pr (в), Bu (г); X = 2-OC₂H₅, R = Me (д), Et (е), Pr (ж), Bu (з).

В ИК спектре карбоксилатов (19а-з) сложноэфирная группа характеризуется сильным характеристическим сигналом карбонильной группы в области 1725-1730 см⁻¹ и С–О связи – 1160, 1225 см⁻¹. В спектре также имеются полосы поглощения в области 3095-3100 и 765-770 см⁻¹, подтверждающие наличие *гем*-дихлорциклопропильной группы. Сохраняются полосы поглощения валентных колебаний, характерные

для ароматического кольца в области 3040-3060, 1590-1585, 1540, 1490 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений (19а-з) протоны трехчленного цикла проявляются в виде триплетов с δ 2,44-2,53 (C¹H, ³J_{HH} 7,39 Гц) и дублетов с δ 1,34-1,35 (C²H) м. д., а протоны четырехчленного цикла проявляются в виде мультиплетов с δ 2,95 (C¹H), дублета с δ 2,31 (C²H, ³J_{HH} 7,88 Гц) и триплетов с δ 1,87 (C³H, ³J_{HH} 7,75 Гц) м. д. Протоны ароматических и алкоксигрупп проявляются в виде мультиплетов с δ 7,35-7,71, дублетов с δ 3,77-3,93 (OCH₃, ³J_{HH} 10,35 Гц), мультиплетов с δ 1,59 (CH₂), триплетов с δ 0,94 (CH₃, ³J_{HH} 7,3 Гц) м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ³¹P соединения (19а-з) характеризуются химическими сдвигами в области 17-18 м. д.

4.1. Исследование синтезированных ФЦБ на биологическую активность

За последние годы широкое распространение получили интенсивные технологии возделывания посевов сельскохозяйственных культур. Обязательным агроприемом для получения более высокой полевой всхожести является проведение предпосевной обработки семян биогенными препаратами, ассортимент которых постоянно пополняется. Поскольку многие ФОС проявляют биологическую активность повышенный интерес представляло изучение влияния разбавленных водных растворов синтезированных фосфорсодержащих циклобутанов на энергию прорастания и лабораторную всхожесть семян зерновых и бобовых культур.

Определение энергии прорастания и лабораторной всхожести проводили согласно ГОСТ 12038-84 «Семена сельскохозяйственных культур. Методика определения всхожести».

В качестве биогенных веществ были использованы разбавленные водные растворы (ω 5·10⁻² – 5·10⁻⁴ %) следующих соединений: диметил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)фосфонат (2а), диметил(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)фосфат (3а) и метил(1-гидрокси-3-фенил-4,4-дихлорциклобутил)фенилфосфинат (5а), α-[(диметоксифосфорил)-α-(2,2-дихлорциклопропил)бензил]циклобутанкарбоксилат (19а), а сельскохозяйственных культур – пшеница яровая сорта «Энита» и «Московская 35», рожь озимая сорта «Безенчукская 87», ячмень яровой сорта «Московский 121», горох посевной «Дружинник».

Определение энергии прорастания в опытах показало, что семена растений по сравнению с контролем (вода) положительно реагируют на их обработку 0,0005% водными растворами фосфоната (2а), фосфата (3а) и фосфината (5а). Так, обработка семян пшеницы яровой

сорта «Московская 35» повышает энергию прорастания в опытных образцах с фосфонатом (2a) на 10-12%, с фосфатом (3a) – 9-10%, а с фенилфосфинатом (5a) – 11-13%. Фосфонат (2a) и фенилфосфинат (5a) имеют достаточно высокую эффективность в качестве стимуляторов всхожести и энергии прорастания семян ячменя ярового. Так, после обработки семян ячменя ярового сорта «Московский 121» раствором фосфоната (2a) энергия прорастания и всхожести увеличилась на 12%, фенилфосфината (5a) энергия прорастания увеличилась на 13%, а всхожесть – на 16%. Стимулирующее действие оказало также на обработку семян гороха посевного, которое возрастает по мере уменьшения концентраций.

Изучено влияние разбавленного раствора α -[(диметоксифосфорил)- α -(2,2-дихлорциклопропил)бензил]циклобутанкарбоксилата (19a) на энергию прорастания, лабораторную всхожесть и предпосевные качества зерновок пшеницы. Выявлено, что при проращивании зерновок в 0,001-0,0005% растворах циклобутанкарбоксилата (19a) наблюдается стимулирующий эффект по сравнению с контролем (вода). Причем во втором варианте (0,05% раствор) происходит незначительное подавление появления проростков от трех до семи дневного срока (продолжительность опыта). Энергия прорастания зерновок пшеницы яровой сорта «Энита» была наибольшей при их проращивании в 0,0005% растворах, которая оказалась выше контрольной на 12%, а лабораторной всхожести 16%. Аналогичная закономерность обнаружена и при определении лабораторной всхожести и силы роста зерновок.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены систематические исследования реакций эфиров кислот фосфора (III), а также фосфорилированных N- и O-нуклеофилов с 3-фенил-2,2-дихлорциклобутаном, хлорангидридами циклобутанкарбоновой и 1,3-циклобутандикарбоновой кислот.

2. Установлено, что 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанон реагирует с диалкилфосфитами и O-алкиларилфосфонитами в присутствии основных катализаторов без разрыва четырехчленного цикла по схеме реакции Абрамова с образованием диалкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)фосфоната и алкил(1-гидрокси-3-фенил-2,2-дихлорциклобутил)арилфосфоната, которые при действии оснований претерпевают фосфонат-фосфатную перегруппировку.

3. Выявлено, что 3-фенил-2,2-дихлорциклобутанон взаимодействует с триалкилфосфитами и диалкиларилфосфонитами без разрыва четырехчленного цикла по схеме реакции Перкова с образованием ди-

алкил(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)фосфатов и алкил(3-фенил-2-хлор-1-циклобутенил)арилфосфонатов.

4. Установлено, что реакции эфиров кислот трехкоординированного фосфора с хлорангидридами циклобутанкарбоновой и 1,3-циклобутандикарбоновой кислот протекают без разрыва цикла с образованием ди(алкокси)фосфорилкарбонилциклобутанов и 1,3-бис[ди(алкокси)фосфорил- или алкоксиарилфосфорил]карбонил]циклобутанов.

5. Показано, что ацилирование α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонатов и α -аминофосфонатов, синтезированных присоединением диалкилфосфитов к моно- и дииминам, полученным на основе 1,6-гександиамина, 1,1-ди(4-аминофенил)циклогексана, м-фенилендиамина и гем-дихлорциклопропиланилина, хлорангидридом циклобутанкарбоновой кислоты в присутствии третичных оснований протекает без разрыва трех- и четырехчленного циклов.

6. Выявлено, что обработка семян сельскохозяйственных культур разбавленными водными растворами синтезированных фосфорсодержащих циклобутанов оказывает стимулирующее действие на всхожесть.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Митрасов, Ю. Н. Синтез и свойства функциональных производных четырехчленных карбоциклов, содержащих кратные связи / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова, И. Н. Смолина, Н. А. Лукичева, О. А. Колямшин. – Чебоксары, 2008. – 169 с. – Деп. в ВНИИ-ТИ 30.09.2008, №776–В2008.
2. Митрасов, Ю. Н. Фосфорилирование и борилирование производных бициклических углеводов / Ю. Н. Митрасов, О. В. Кондратьева, Н. А. Лукичева, А. В. Гаврилова, М. А. Фролова, Д. А. Соснов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XIX Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2009. – С. 231–232.
3. Лукичева, Н. А. Реакции циклобутанкарбонилхлорида с эфирами фосфористой кислоты / Н. А. Лукичева, Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова, Д. А. Соснов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XVIII Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. В. А. Кузнецова, Екатеринбург, 22-25 апреля 2008 г. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2008. – С. 363–364.
4. Соснов, Д. А. Синтез циклобутанкарбонилфосфонатов / Д. А.

- Соснов, Ю. Н. Митрасов, Н. А. Лукичева, М. А. Фролова // Проблемы молодежи в контексте естественно-научных исследований : сб. науч. ст. – Чебоксары : Чуваш. гос. пед. ун-т им. И. Я. Яковлева, 2008. – С. 84–85.
5. Соснов, Д. А. Реакции циклобутанкарбонилхлорида с производными фосфористой кислоты / Д. А. Соснов, Ю. Н. Митрасов, Н. А. Лукичева, М. А. Фролова // Студенческая наука – будущее России : сб. тр. Регион. 42-ой науч. студен. конф. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2008. – С. 278.
 5. Митрасов, Ю. Н. Биологическая активность иминов и аминоксидов, синтезированных на основе алифатических и ароматических диаминов / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова. – Чебоксары, 2009. – 17 с. – Деп. в ВИНТИ 27.02.2009, №199–В2009.
 7. Митрасов, Ю. Н. Синтез и биологическая активность фосфорилированных диаминов / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова, Д. С. Зайтов, Т. Г. Андреева // Актуальные проблемы химической науки, практики и образования : сб. ст. Междунар. научно-практ. конф. : в 2 ч. Ч. 1 / Курск. гос. техн. ун-т ; [редкол.: Ф. Ф. Ниязи (отв. ред.) и др.]. – Курск, 2009. – С. 169–172.
 8. Митрасов, Ю. Н. Реакции арил-гем-дихлорциклопропанов с некоторыми электрофильными реагентами / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова. – Чебоксары, 2009. – 21 с. – Деп. в ВИНТИ 09.04.2009, №199–В2009.
 9. Митрасов, Ю. Н. Синтез и биологическая активность фосфорилированных амидов циклопропан- и циклобутанкарбонильных кислот / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова. – Казань : Вестник КГТУ, 2009. – № 6. – С. 512–517.*
 10. Митрасов, Ю. Н. Стратегия целенаправленного поиска регуляторов роста / Ю. Н. Митрасов, Н. П. Савинова, И. Н. Смолина, О. В. Кондратьева, М. А. Фролова, Н. А. Лукичева, А. В. Гаврилова // Материалы Третьей межд. науч. школы «Наука и инновации – 2008» ISS «SI – 2008» : Материалы Третьего межд. науч. семинара «Фундаментальные исследования и инновации» и Всерос. молодеж. науч. семинара «Наука и инновации – 2008». – Йошкар-Ола : МарГУ, 2008. – С. 141–152.
 11. Митрасов, Ю. Н. Реакции циклобутанкарбонилхлоридов с N- и P-нуклеофилами / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова // Материалы Четвертой межд. науч. школы «Наука и инновации – 2009» ISS «SI – 2009» : Материалы Четвертого межд. науч. семинара «Фундаментальные исследования и инновации» и Всерос. моло-

деб. науч. семинара «Наука и инновации – 2009». – Йошкар-Ола : МарГУ, 2009. – С. 167–171.

* – публикации соответственно в центральных издательствах и ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК России.

Подписано к печати 26.10.2009 г. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать оперативная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 1,0 л. Тираж 100 экз. Заказ № 158.

Отдел оперативной полиграфии ГОУ ВПО «Чувашский
государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева»,
г. Чебоксары, ул. К. Маркса, 38