

МЕТОД СИНТЕЗА 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-НИТРОФЕНИЛКАРБОНИЛОВ ИЗ БЕНЗИЛОВЫХ СПИРТОВ

© 2024 г. Д. А. Казанцев^{а, *}, А. А. Денисов^{а, b}, А. В. Пестов^{а, b}

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

^bУральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
Институт Естественных Наук и Математики,
Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Куйбышева, 48

*e-mail: daniil_kazantsev@mail.ru

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 20.05.2024 г.

Принята к публикации 24.05.2024 г.

Разработан метод получения 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов, основанный на тандемном процессе окисления и нитрования бензиловых спиртов. Предложенный метод является одно-реакторным и позволяет получать целевые соединения с хорошим выходом в мягких условиях с использованием устойчивых коммерчески доступных исходных веществ. Основным требованием к структуре субстрата превращения является наличие в *пара*-положении по отношению к гидроксиметильной группе мезомерного донора.

Ключевые слова: нитроокисление, тандемный процесс, 4-хлор-3-нитробензальдегид, 4-бром-3-нитробензальдегид, 4-метил-3-нитробензальдегид, (4-метил-3-нитрофенил)фенилкетон

DOI: 10.31857/S0514749224120047 EDN: AQMXWT

ВВЕДЕНИЕ

Использование фотолабильных защитных групп значительно упростило управление реакционной способностью нуклеозидов и аминокислот в процессе синтеза биополимеров (РНК, ДНК, белков) на подложке. Это делает возможным применение методов фотолитографии для формирования биосенсорных материалов. Внедрение фотолитографического подхода в процесс создания биочипов (ДНК-, РНК-чипы) позволило упростить технологию и обеспечить возможность кастомизации микроструктуры устройств [1].

Особым образом следует отметить использование безмасочной фотолитографии для формирования биочипов. Данный метод позволяет создавать микроустройства с использованием простого обо-

рудования, но имеет высокие требования к фотохимическим свойствам используемых защитных групп. Они должны обладать хорошей способностью к поглощению ультрафиолетового излучения и обеспечивать высокий квантовый выход в реакциях фотодепротекции. Вместе с этим синтез защитных групп должен осуществляться просто и из доступных материалов. В наибольшей степени для реализации этой задачи подходят производные 2-(2-нитрофенил)пропилоксикарбонила (NPPOC-группы). Так с использованием фотолабильной защитной группы на основе (3-этил-4-нитрофенил)фенилкетона (BzNPPOC) был разработан метод синтеза ДНК-чипа высокой плотности [2].

Значительной сложностью синтеза фотозащитных групп этого класса является формирование ароматического ядра с нужным расположением

заместителей. В литературе описан метод получения (3-этил-4-нитрофенил)фенилкетона и фотолабильной защитной группы (BzNPPOCCl) на его основе из цианистого бензила и *орто*-нитроэтилбензола (схема 1). Несмотря на высокий выход промежуточных соединений в данной схеме синте-

схожих по строению с BzNPPOC, могут быть использованы 4-замещенные 3-нитрофенилкарбонилы (схема 2).

В литературе описаны 2 основных подхода к синтезу 4-замещенных 3-нитрофенилкарбонил:

Схема 1

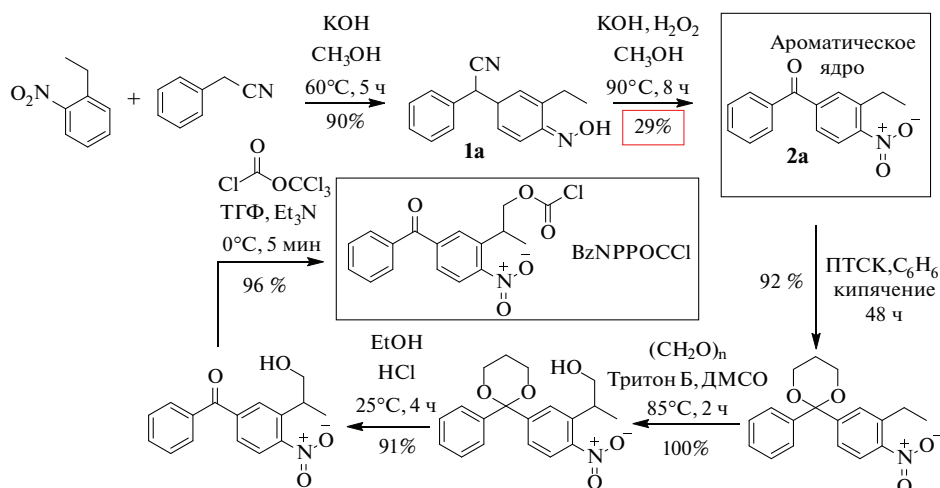
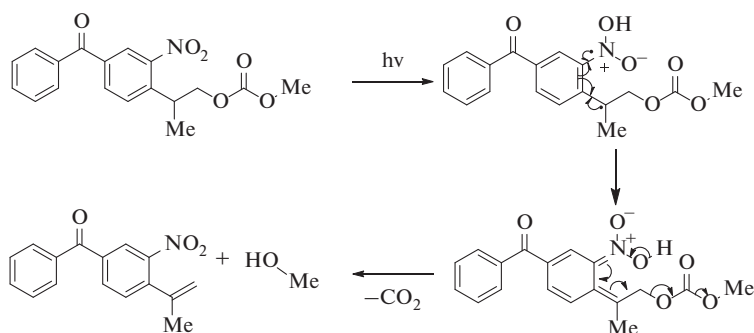


Схема 2

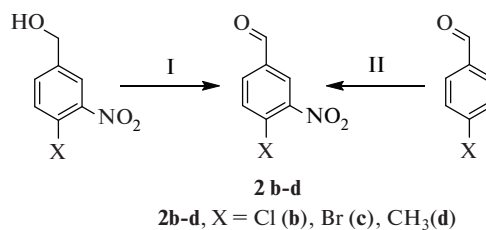


за, использование ее для наработки граммовых количеств фотолабильной защитной группы осложнено низким выходом процесса конверсии оксима **1a** в нитропроизводное **2a** [3].

Основными требованиями к структуре ароматического ядра фотолабильной защитной группы являются расположение нитрогруппы в *орто*-положении по отношению к алкильному фрагменту для обеспечения возможности формирования би-радикала при фотовозбуждении (схема 2) и расположение карбонильного фрагмента в *пара*-положении по отношению к нитрогруппе или алкильному фрагменту [4]. Таким образом, для формирования фотолабильных защитных групп класса NPPOC,

окисление нитропроизводных соответствующих бензиловых спиртов (схема 3, подход I) и нитрование 4-замещенных фенилкарбонил (схема 3, подход II).

Схема 3



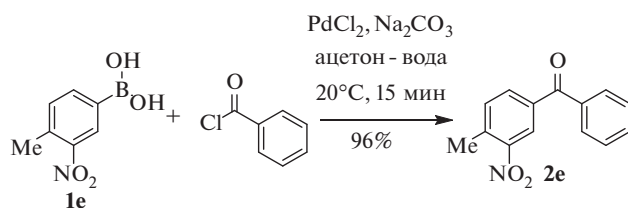
Значительными недостатками обоих подходов являются необходимость осуществления предварительного синтеза промежуточных соединений и сложность выделения целевого продукта (таблица).

Таблица. Влияние условий синтеза на выход 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов при использовании подходов I и II

Подход	Заместитель X	Использованные реагенты, реакция	Выход, %
I	Cl	$\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3/\text{i-PrOH}$, окисление	71 [5]
		Хлорхромат <i>N</i> -метилморфолина, окисление	98 [6]
	CH_3	MnO_2 , окисление	78 [7]
II	Cl	$\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, нитрование	97 [8]
	CH_3		55 [9]
	Br	$\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, нитрование	96 [10]

(4-Метил-3-нитрофенил)фенилкетон **2e** получен в результате безлигандной палладий-катализируемой реакции между арилборной кислотой **1e** и бензоилхлоридом (схема 4).

Схема 4



Очевидными недостатками метода являются необходимость предварительного синтеза 4-метил-3-нитрофенилборной кислоты и использование дорогого палладиевого катализатора [11].

Возможность использования соединений **2b–e** в синтезе фотолabileльных защитных групп подразумевает необходимость разработки простого и эффективного метода получения этих структур

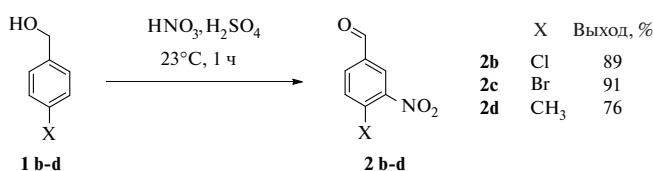
из коммерчески доступных соединений. Целью работы является разработка одностадийного препаративного метода синтеза 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов из соответствующих 4-замещенных бензиловых спиртов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для осуществления конверсии спиртовых групп в карбонильные часто используют соединения переходных металлов в высоких степенях окисления. Наиболее известными реагентами для этого являются соединения $\text{Cr}(\text{VI})$, $\text{Mn}(\text{IV})$, $\text{Mn}(\text{VII})$. Сложность использования этих реагентов заключается в низкой хемоселективности реакции вследствие возможности окисления спиртовой группы до карбоксильной и способности атомов переходных элементов к координации молекул органических соединений, в том числе продуктов реакции — альдегидов и кетонов, что значительно усложняет процесс выделения целевого соединения.

Обработкой 4-замещенных бензиловых спиртов **1b–d** смесью концентрированных растворов азотной и серной кислот в мольном соотношении 1 : 10 : 10 при температуре 23°C в течение 1 ч удалось получить соответствующие 4-замещенные 3-нитрофенилкарбонилы **2b–d** с хорошим выходом (схема 5).

Схема 5



Образование 4-замещенных 3-нитрофенилкарбониллов в условиях реакции может быть объяснено протеканием тандемного процесса окисления и нитрования бензиловых спиртов. В литературе описано окисление гидроксиметильной группы бензиловых спиртов под действием азотной кислоты (схема 6, стадия 1) [12]. Окисляющим агентом в данном процессе является оксид азота(IV). Его молекулой осуществляется атака атома водорода гидроксиметильной группы, формируется радикал бензильного типа. Затем происходит присоединение второй молекулы оксида азота(IV) — амбидентного радикала, приводящее к образованию промежуточного нитропроизводного или бензилнитрита, способных взаимно превращаться друг в друга. Перегруппировка продукта сочетания бензильного радикала с молекулой оксида азота(IV) приводит к формированию карбонильной функциональной группы. Особым образом следует отметить высокую скорость и хемоселективность процесса.

На следующем этапе происходит нитрование сформированного *in situ* 4-замещенного фенолкарбонила (схема 6, стадия 2). Быстрое протекание процесса окисления гидроксиметильной группы в карбонильную на предыдущей стадии создает согласованную ориентацию заместителей для осуществления региоселективного процесса электрофильного замещения в ароматической системе. Нитрогруппа вводится в *мета*-положение по отношению к карбонильной группе (мезомерный акцептор) и в *орто*-положение по отношению к заместителю X (мезомерный донор).

Обработка незамещенного бензильного спирта **1f**, 4-гидроксibenзильного спирта **1g** и 4-аминобензильного спирта **1h** смесью азотной и серной кислот не привела к образованию соответствующих 4-замещенных 3-нитрофенолкарбонилов (схема 7).

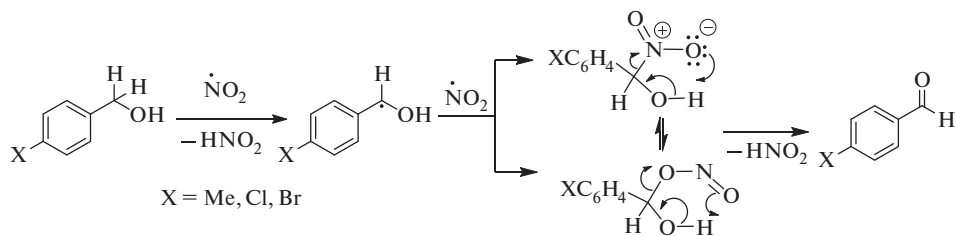
Окисление гидроксиметильной группы бензильного спирта **1f** происходит по свободнорадикальному механизму, скорость-лимитирующей стадией

которого является процесс взаимодействия бензильного радикала с молекулой оксида азота(IV). Для эффективного протекания этого процесса необходимо формирование устойчивого бензильного радикала на этом этапе взаимодействия. В структуре бензильного спирта **1f** нет заместителей, способных увеличивать стабильность соответствующего бензильного радикала. В случае 4-гидроксibenзильного спирта **1g** происходит формирование не-реакционноспособных хиноидных структур. При обработке 4-аминобензильного спирта **1h** смесью кислот происходит протонирование аминогруппы в условиях реакции. Формирование индуктивного акцептора в *пара*-положении по отношению к гидроксиметильной группе приводит к дестабилизации соответствующего бензильного радикала, образование карбонильного производного не происходит.

С целью оценки реакционной способности вторичных бензильных спиртов в tandemном превращении была произведена обработка (*пара*-толил)-фенолметанола **1i** концентрированным раствором

Схема 6

Стадия 1. Окисление гидроксиметильной группы



Стадия 2. Нитрование 4-замещенного бензальдегида

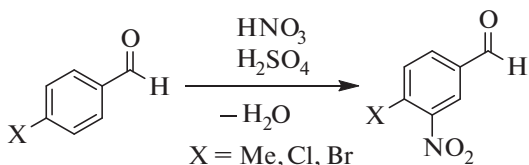


Схема 7

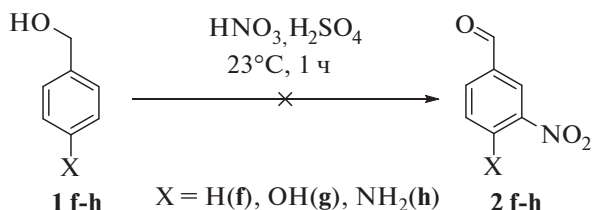
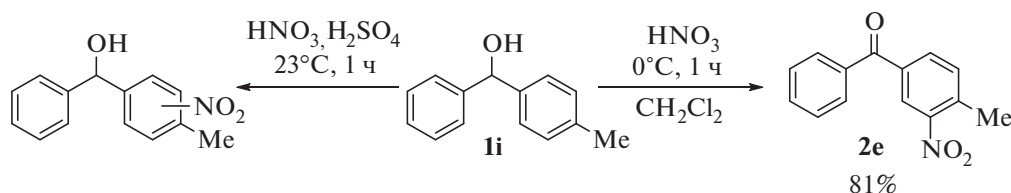


Схема 8



азотной кислоты при 0°C в течение 1 ч при мольном соотношении бензиловый спирт– HNO_3 1 : 10. Был получен (4-метил-3-нитрофенил)фенилкетон **2e** (схема 8). Использование смеси концентрированных растворов азотной и серной кислот в случае субстрата **1i** не привело к формированию соответствующего 4-замещенного 3-нитрофенилкарбонила. Это может быть объяснено высокой реакционной способностью 4-моноалкилзамещенных дифенилметанолов в процессе нитрования. При обработке соединения **1i** нитрующей смесью происходит образование нитропроизводных, не вступающих в реакцию окисления (схема 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Бензиловый спирт (99%), 4-бромбензиловый спирт (99%), 4-хлорбензиловый спирт (99%), 4-метилбензиловый спирт (99%), 4-гидроксibenзиловый спирт (99 %), 4-аминобензиловый спирт (99%) производства Alfa Aesar использовали без дополнительной очистки. (*para*-Толил)фенилметанол (97%) производства Sigma Aldrich был использован без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500 (Германия) Химические сдвиги ^1H измерены от внутреннего стандарта SiMe_4 , растворитель CDCl_3 . ИК спектры получены на спектрометре Nicolet 6700 (США) с использованием приставки НПВО с кристаллом алмаза в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Perkin Elmer CHN PE 2400 (США).

Соединения 2b–d. Общая методика. Смесь 7 мл (97 ммоль) концентрированной азотной кислоты (63%), 5 мл (97 ммоль) концентрированной серной кислоты (98%) и 9.7 ммоль бензинового спирта перемешивали 1 ч при температуре 23°C . Затем реакционную массу обрабатывали льдом, осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над оксидом фосфора до постоянной массы.

4-Хлор-3-нитробензальдегид (2b). Выход 1.60 г (89%, белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 62^\circ\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.76 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.28 Гц), 8.04 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.93, 8.25 Гц), 8.37 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.95 Гц), 10.04 с (1H ,

CONH). Найдено, %: С 45.33; Н 2.16; N 7.55; Cl 19.12. $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 45.31; Н 2.17; N 7.55; Cl 19.10.

4-Бром-3-нитробензальдегид (2c). Выход 2.03 г (91%, белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 103^\circ\text{C}$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 646, 1035 (C–Br); 1471, 1535 (NO_2); 1564, 1595, 1693 (C–C); 2859, 3043, 3092 (C–H, CONH); 3071 (C–H $_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.95 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.32 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.72), 10.04 с (1H , CONH). Найдено, %: С 36.59; Н 1.74; N 6.10; Br 34.77. $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 36.55; Н 1.75; N 6.09; Br 34.74.

4-Метил-3-нитробензальдегид (2d). Выход 1.22 г (76%, белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 43^\circ\text{C}$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1484, 1519 (NO_2); 1564, 1617, 1704 (C–C); 2851, 2995, 3084 (C–H, CONH); 3383 (C–H $_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.71 с (3H, CH_3), 7.55 д (1H , J 7.85 Гц), 8.03 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.60, 7.82 Гц), 8.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1.52 Гц), 10.05 с (1H , CONH). Найдено, %: С 58.20; Н 4.28; N 8.49. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 58.18; Н 4.27; N 8.48.

(4-Метил-3-нитрофенил)фенилкетон (2e). Смесь 7 мл азотной кислоты концентрацией 63 масс. % (97 ммоль) и раствора 1 г (*para*-толил)фенилметанола в 1 мл дихлорметана перемешивали 1 ч при температуре 0°C . Затем реакционную массу обрабатывали льдом, осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над оксидом фосфора до постоянной массы. Выход 1.90 г (81%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1446, 1532 (NO_2); 1575, 1604, 1651, 1704 (C–C); 3210, 3291 (C–H $_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.45 с (3H, CH_3); 7.27 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$); 7.46 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$); 7.56 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$); 7.72 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$); 7.78 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 69.71; Н 4.60; N 5.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.70; Н 4.60; N 5.81.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан одностадийный метод синтеза 4-замещенных 3-нитрофенилкарбонилов из бензиловых спиртов, позволяющий получать целевые соединения с хорошим выходом в мягких условиях

без использования сложных процедур выделения. Основным требованием к структуре субстрата превращения является наличие в *пара*-положении по отношению к гидроксиметильной группе мезомерного донора. Это необходимо для стабилизации бензильного радикала, являющегося интермедиатом в процессе окисления.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-26-00162)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Kazantsev Daniil Alekseevich
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8648-3395>

Denisov Alexander Alexandrovich
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4715-8284>

Pestov Alexander Viktorovich
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pease A.C., Solas D., Sullivan E.J., Cronin M.T., Holmes C.P., Fodor S.P. *Biochemistry*. **1994**, 91 (11), 5022–5026. doi 10.1073/pnas.91.11.5022
2. Kretschy N., Holik A.-K., Somoza V., Stengele K.-P., Somoza M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (29), 8555–8559.
3. Stengele K.-P. Международная заявка. WO 2012/136604. C.A. **2012**, 136604 A1.
4. Klan P., Solomek T., Bochet C.G., Blank A., Givens R., Rubina M., Popik V., Kostikov A., Wirz J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 119–191. doi 10.1021/cr300177k
5. Grigor'ev E.I., Zhil'tsov O.S. *Russ. J. Org. Chem.*, **1989**, 25 (9), 1963–1967.
6. Chandrappa S., Sadashiva M. P., Rangappa K.S. *Synth. Commun.* **2008**, 38 (15), 2638–2645. doi 10.1080/00397910802219502
7. Somey M. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34 (10), 4109–4115. doi 10.1248/cpb.34.4109
8. Saaidin A.S., Murai Y., Ishikawa T., Monde K. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 46, 7563–7567. doi 10.1002/ejoc.201901348
9. Flitsch W., Russkamp P., Langer W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 7, 1413–1421. doi 10.1002/chin.198546320
10. Swoboda P., Saf R., Hummel K., Hofer F., Czaputa R. *Macromolecules*. **1995**, 28 (12), 4255–4259. doi 10.1021/ma00116a028
11. Bykov V.V., Korolev D.N., Bumagin N.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1631–1632. doi 10.1007/BF02502959
12. Strazzolini P., Runcio A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3, 526–536. doi 10.1002/ejoc.200390090

Method of Synthesis of 4-Substituted 3-Nitrophenyl Carbonyls from Benzyl Alcohols

Kazantsev D. A.^{a,*}, Denisov A. A.^{a,b}, and Pestov A. V.^{a,b}

^a*I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IOS UB RAS),
Sofya Kovalevskaya st., 22/20, Yekaterinburg, 620108 Russia*

^b*Ural Federal University, The Institute of Natural Sciences and Mathematics,
Kuibysheva st., 48, Yekaterinburg, 620026 Russia*

**e-mail: daniil_kazantsev@mail.ru*

Received April 18, 2024; revised May 20, 2024; accepted May 24, 2024

A method has been developed for the production of 4-substituted-3-nitrophenyl carbonyls based on the tandem oxidation and nitration process of benzyl alcohols. The proposed method is single-reactor and makes it possible to obtain target compounds with good yield, under mild conditions, using stable commercially available starting substances.

Keywords: nitrooxidation, tandem process, 4-chloro-3-nitrobenzaldehyde, 4-bromo-3-nitrobenzaldehyde, 4-methyl-3-nitrobenzaldehyde, (4-methyl-3-nitrophenyl)phenylketon