



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
C07D 215/04 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018142477, 30.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.11.2018

Дата регистрации:  
21.05.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.11.2018

(45) Опубликовано: 21.05.2019 Бюл. № 15

Адрес для переписки:

450075, Рес. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт  
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ  
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Джемилев Усеин Меметович (RU),  
Кутепов Борис Иванович (RU),  
Григорьева Нелля Геннадьевна (RU),  
Костылева Светлана Алексеевна (RU),  
Гатаулин Артур Радикович (RU),  
Хазипова Альфира Наилевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2309952 C1, 10.11.2007. RU  
2409567 C2, 20.01.2011. SU 1759839 A1,  
07.09.1992. SU 1416487 A1, 15.08.1988. US  
6103904 A1, 15.08.2000. JP 10251233 A,  
22.09.1998. Practical and Simple Synthesis of  
Substituted Quinolines by an HCl-DMSO  
System on a Large Scale: Remarkable Effect  
of the Chloride Ion. Tanaka, Shinya; Yasuda,  
Makoto; Baba, Akio (см. прод.)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,3-ДИАЛКИЛХИНОЛИНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 2,3-диалкилхинолинов взаимодействием анилина с альдегидами в присутствии катализатора на основе цеолита, при этом в качестве катализатора используют цеолит Y в H-форме, реакцию анилина с алифатическими альдегидами (пропионовый или масляный) проводят в

присутствии 10-20% мас. катализатора при мольном соотношении анилин : альдегид 1:1-2 в автоклаве при 70-160°C в течение 6 ч в растворе диметилформамида. Способ позволяет упростить синтез производных хинолина и снизить энерго- и материалоемкость процесса гетероциклизации. 1 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

(Department of Applied Chemistry and Handai Frontier Research Center, Graduate School of Engineering, Osaka University, Osaka, 565-0871, Japan). Journal of Organic Chemistry, 71(2), 800-803 (English) 2006. DOI: 10.1021/jo052004y.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*C07D 215/04 (2018.08)*

(21)(22) Application: **2018142477, 30.11.2018**

(24) Effective date for property rights:  
**30.11.2018**

Registration date:  
**21.05.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **30.11.2018**

(45) Date of publication: **21.05.2019** Bull. № 15

Mail address:

**450075, Res. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt  
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I  
KATALIZA UFITS RAN**

(72) Inventor(s):

**Dzhemilev Usein Memetovich (RU),  
Kutepov Boris Ivanovich (RU),  
Grigoreva Nellya Gennadevna (RU),  
Kostyleva Svetlana Alekseevna (RU),  
Gataulin Artur Radikovich (RU),  
Khazipova Alfira Nailevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE  
BYUDZHETNOE NAUCHNOE  
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI  
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY  
AKADEMII NAUK (RU)**

(54) **METHOD OF 2,3-DIALKYLQUINOLINES PRODUCTION**

(57) Abstract:

FIELD: technological processes.

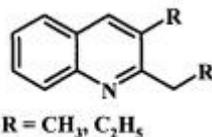
SUBSTANCE: invention relates to a method of producing 2,3-dialkylquinolines by reacting aniline with aldehydes in the presence of a zeolite based catalyst, wherein catalyst used is zeolite Y in H-form, reaction of aniline with aliphatic aldehydes (propionic or oily) is carried out in presence of 10–20 wt% catalyst in

molar ratio of aniline:aldehyde 1:1–2 in autoclave at 70–160 °C for 6 hours in a solution of dimethylformamide.

EFFECT: method simplifies synthesis of quinoline derivatives and reduces energy and material consumption of the heterocyclisation process.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, в частности к способу получения 2,3-диалкилхинолинов общей формулы:



Хинолин и его производные обладают широким спектром биологической и фармацевтической активности. Производные хинолина входят в состав высокоэффективных противомаларийных [Larsen, R.D., Corley, E.G., 1996. J. Org. Chem. 61, 3398. Chauhan, P. M. S., Srivastava, S.K., 2001. Curr. Med. Chem. 8, 1535], противоопухолевых [Myers, A.G., Tom, N.J., 1997. J. Am. Chem. Soc. 119, 6072. Comins, D.L., Hong, H., Saha, J.K., 1994. J. Org. Chem. 59, 5120], противовоспалительных [Roma, G., Braccio, M.D., 2000. Eur. J. Med. Chem. 35, 1021], противоастматических [Dube, D., Blouin, M., 1998. Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1255], антигипертонических [Ferrarini, P.L., Mori, C., 2000. Eur. J. Med. Chem. 35, 815] и антибактериальных [Chen, Y.L., Fang, K. G., 2001. J. Med. Chem. 44, 2374] лекарственных препаратов, а также широко используются в качестве гербицидов и пестицидов [Larsen, R.D., Corley, E.G., 1996. J. Org. Chem. 61, 3398. Chauhan, P. M. S., Srivastava, S.K., 2001. Curr. Med. Chem. 8, 1535]. Производные хинолина нашли применение в оптической электронике [Agarwal, A.K., Jenekhe, S.A., 1991. Macromolecules 24, 6806].

Классическими способами получения производных хинолина являются реакции Скраупа, Фридлендера, Дебнера-Миллера, Кнорра и Пфитцингера [Skraup, Z.H., 1880. Ber. Dtsch. Chem. Ges.; Dobner, O., von Miller, W., 1881. Ber. Dtsch. Chem. Ges.; Gould, R. G., Jacobs, W. A. 1939. J. Am. Chem. Soc.]. Известно использование в качестве катализатора в данных реакциях органических кислот, металлоорганических соединений, ионных жидкостей. Существенными недостатками способов синтеза производных хинолина с использованием традиционных каталитических систем являются образование большого количества отходов и побочных продуктов, высокая токсичность и коррозионная активность катализаторов.

В последнее время развиваются методы синтеза производных хинолина на гетерогенных катализаторах, в том числе на цеолитах и мезопористых алюмосиликатах.

В работе [Li B., Li Y., Zheng C, Gao D., Huang W. RSC Adv. 2016, 6, 38079] описано получение хинолина (1) методом Скраупа на цеолитном катализаторе Ni/H-Beta с мольным соотношением Si/Al=25 (схема 1).

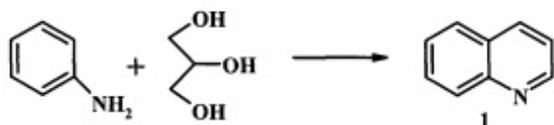


Схема 1

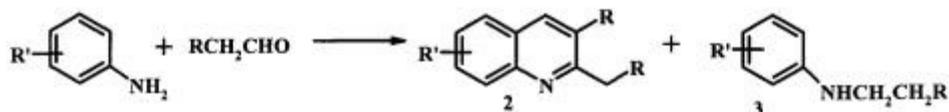
40 Реакцию проводят в проточном реакторе. Максимальный выход хинолина (1) (74,3%) получали при следующих условиях: объемная скорость = 0,13 ч<sup>-1</sup>, 470°C, мольное отношение анилин : глицерин = 1:4.

Недостатками данного метода является очень низкая объемная скорость подачи сырья, высокая температура реакции, большой избыток глицерина.

45 Известен [Guo Q., Liao L., Teng W., Ren S., Wang X., Lin Y., Meng F. Catalysis Today 2016, 263, 117] метод синтеза замещенных 2,3-диалкилхинолинов (2) с выходом 29-81% из ариламинов и альдегидов на катализаторе Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/MCM-41 (схема 2). Опыт проводили в реакторе периодического действия в растворе дихлорметана при мольном

соотношении анилин : альдегид = 1:4 в атмосфере азота при 40°C в течение 4 ч.

Схема 2



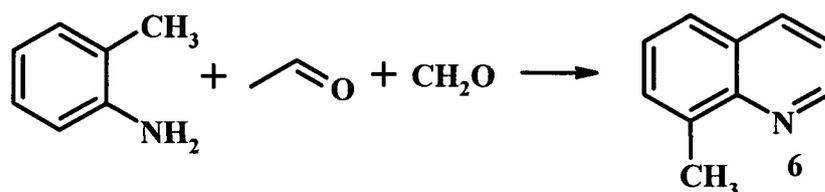
$\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2, \text{Ph-CH=CHCHO}$

$\text{R}' = \text{H or m-CH}_3, \text{o-OCH}_3, \text{o-CH}_3, \text{p-NO}_2, \text{p-Br}, \text{p-Cl}, \text{p-OCH}_3, \text{p-CH}_3$

К недостаткам данного метода можно отнести использование сложного в  
10 изготовлении и дорогостоящего катализатора, содержащего металлокомплексное  
соединение. Подобные каталитические системы требуют создания специальных условий  
использования, поскольку термически и гидролитически нестабильны.

Запатентован [Mcateer, С.Н.; Davis, R.D., Sr.; Calvin, J.R., U.S. Patent 5 700 942, 1997]  
15 способ получения 8-метилхинолина (6) реакцией 2-метиланилина с формальдегидом и  
ацетальдегидом при 350°C в реакторе с псевдоожиженным слоем катализатора на  
основе цеолитов : Н-ZSM-5, Н-Beta, Н-Y (схема 4). Мольное соотношение 2-метиланилин  
: формальдегид: ацетальдегид составляет 1:2:1. Выход 8-метилхинолина (6) - 50-55%  
при использовании цеолита Н-Beta, 42-51% - на цеолите Н-ZSM-5 и 29-53% на цеолите  
Н-Y.

Схема 4

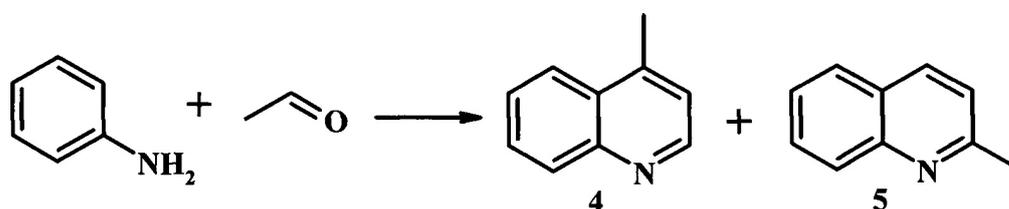


Недостатками данного способа является высокая температура реакции и получение  
в качестве основного продукта моноалкилхинолина, а не 2,3-диалкилхинолина.

30 Авторами [R. Brosius, D. Gammon, F. Van Laar, E. Van Steen, B. Sels, P. Jacobs, J. Catal.,  
2006, 239, 362] разработан метод синтеза 2- (4) и 4-метилхинолинов (5) реакцией анилина  
с ацетальдегидом на цеолите Н- Beta с мольным соотношением Si/Al=21,6 (схема 3).

Реакцию проводили при 450°C, объемной скорости = 0,2 ч<sup>-1</sup> и мольном соотношении  
анилин : ацетальдегид = 1:4 в течение 4,5 ч. Выход смеси метилхинолинов составил 83%.

Схема 3



Недостатками данного метода является высокая температура реакции, большой  
45 избыток ацетальдегида, низкая объемная скорость подачи сырья и образование  
трудноразделимой смеси метилхинолинов. Кроме того, продуктами реакции являются  
моноалкилхинолины, а не 2,3-диалкилхинолины.

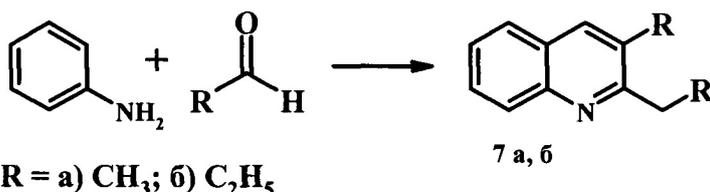
Задачей настоящего изобретения является разработка способа синтеза 2,3-  
диалкилхинолинов в более «мягких» условиях, более простого и селективного.

Решение этой задачи достигается тем, что синтез 2,3-диалкилхинолинов осуществляют  
реакцией анилина с алифатическими альдегидами (пропионовый, масляный) в

присутствии цеолита Y в H-форме (H-Y).

Степень декатионирования (обмена катионов  $\text{Na}^+$  на  $\text{H}^+$ ) цеолита H-Y составляет 60-95%. Реакцию проводят в присутствии 10-20% мас. катализатора (H-Y) при 70-160°C в растворе диметилформамида в течение 6 ч при мольном соотношении анилин : альдегид = 1:1-2. Конверсия анилина составляет 75-99%). Основным продуктом реакции являются 2,3-диалкилхинолины (7 а, б), образующиеся с селективностью 67-79% (схема 5). Кроме 2,3-диалкилхинолинов (7 а, б), в реакционной массе содержатся другие N-содержащие производные (например, 2,3-диалкил-N-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амины, 2,3-диалкил-дигидрохинолины) в количестве 21-33%.

Схема 5



Использование предлагаемого способа позволяет снизить энерго- и материалоемкость процесса получения диалкилхинолинов, поскольку:

1. Синтез 2,3-диалкилхинолинов проходит при более низкой температуре (70-160°C), чем в известных способах;
2. Используется мольное соотношение анилин : альдегид = 1:1-2, а не 1:4, как в описанных методиках.

Предлагаемый способ синтеза 2,3-диалкилхинолинов (7 а, б) осуществляют следующим образом.

Используют анилин и карбонильные соединения: пропионовый альдегид, масляный альдегид.

В качестве катализатора используют цеолит Y ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 5.0$ ), синтезированный в Na-форме по методу, приведенному в [Патент 2456238 RU// Б.И. 2012. №20]. Путем ионного обмена из раствора  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  цеолит NaY переводят в  $\text{NH}_4$ -форму; последующей прокалкой при 540°C в течение 4 ч полученные образцы переводят в H-форму с различной степенью ионного обмена - 0,6HNaY, 0,8HY и 0,95HY (цифры перед обозначением цеолита показывают степень обмена ионов  $\text{Na}^+$  на  $\text{H}^+$ ). В процессе ионного обмена с промежуточными термообработками аморфизация кристаллического каркаса цеолита не происходит.

Синтез 2,3-диалкилхинолинов проводят в металлическом автоклаве. В автоклав загружают анилин, альдегид (пропионовый, масляный), катализатор и растворитель, герметично закрывают и помещают в термостатируемый шкаф, где автоклав непрерывно вращается при выбранной температуре. По окончании реакции реакционную массу охлаждают, отфильтровывают от нее катализатор. Состав продукта анализируют методом газожидкостной хроматографии. Условия ГЖХ-анализа: хроматограф Shimadzu GC-9A, пламенно-ионизационный детектор, 3 м насадочная колонка, фаза SE-30, программированный нагрев 50-250°C, газ-носитель гелий.

Структуру полученных 2,3-диалкилхинолинов (7 а, б) устанавливают на основании данных 1D и 2D ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, их брутто-состав подтверждают регистрацией пика молекулярного иона в ГХ-МС спектре.

Изобретение иллюстрируется следующим примером:

Пример 1. В металлический автоклав загружают 0.25 мл (2.8 ммоль) анилина, затем 0.4 мл (5.6 ммоль) пропионового альдегида, 1 мл диметилформамида и 0.12 г (20% мас. в расчете на исходную смесь) цеолита 0,95Н-У ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 5.0$ ), автоклав герметично закрывают и помещают в термостатируемый шкаф. Реакцию проводят при температуре 160°C, 6 ч при непрерывном вращении автоклава. После окончания реакции реакцию массу охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают катализатор и хроматографируют на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюент гексан → смесь гексан-этилацетат). Конверсия анилина 99%, селективность образования 2,3-диалкилхинолина (7а) 79%.

Пример 2. В металлический автоклав загружают 0.25 мл (2.8 ммоль) анилина, затем 0.52 мл (5.6 ммоль) масляного альдегида, 1 мл диметилформамида и 0.13 г (20% мас. в расчете на исходную смесь) цеолита 0,95Н-У ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3=5.0$ ), автоклав герметично закрывают и помещают в термостатируемый шкаф. Реакцию проводят при температуре 160°C, 6 ч при непрерывном вращении автоклава. После окончания реакции реакцию массу охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают катализатор и хроматографируют на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюент гексан → смесь гексан-этилацетат). Конверсия анилина 97%, селективность образования 2,3-диалкилхинолина (7б) 79%.

Другие примеры (1,2, 4-8) осуществления способа приведены в таблице.

Таблица. Синтез 2,3-диалкилхинолинов реакцией анилина с альдегидами в присутствии цеолита Н-У

№	Степень декаатионирования, α	Альдегид	Мольное соотношение анилин:альдегид	Температура, °С	Кол-во катализатора, %	Конверсия, %	Селективность, %	
							(7 а, б)	Другие N-содержащие продукты
1	0,6	Пропионовый	1:2	160	20	80	71	29
2	0,8	Пропионовый	1:2	160	20	98	75	25
3	0,95	Пропионовый	1:2	160	20	99	79	21
4	0,95	Пропионовый	1:2	70	20	75	68	32
5	0,95	Пропионовый	1:1	160	20	92	69	31
6	0,95	Пропионовый	1:2	160	10	91	74	26
7	0,6	Масляный	1:2	160	20	75	67	33
8	0,8	Масляный	1:2	160	20	90	76	24
9	0,95	Масляный	1:2	160	20	97	79	21

Реакцию проводят при 70-160°C, мольном соотношении анилин : альдегид = 1:1-2, 10-20% мас. катализатора, 6 ч, растворитель - диметилформамид.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ получения 2,3-диалкилхинолинов взаимодействием анилина с альдегидами в присутствии катализатора на основе цеолита, отличающийся тем, что в качестве катализатора используют цеолит У в Н-форме, реакцию анилина с алифатическими альдегидами (пропионовый или масляный) проводят в присутствии 10-20% мас. катализатора при мольном соотношении анилин : альдегид 1:1-2 в автоклаве при 70-160°C в течение 6 ч в растворе диметилформамида.

2. Способ по п. 1, в котором степень ионного обмена катионов  $\text{Na}^+$  на  $\text{H}^+$  в цеолите Н-У составляет 60-95%.