

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 255/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045450.0

[43] 公开日 2009年10月7日

[11] 公开号 CN 101553462A

[22] 申请日 2007.12.11

[21] 申请号 200780045450.0

[30] 优先权

[32] 2006.12.12 [33] US [31] 60/874,401

[86] 国际申请 PCT/US2007/025298 2007.12.11

[87] 国际公布 WO2008/073411 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.8

[71] 申请人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 J·奇拉科维克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 段晓玲 李炳爱

权利要求书 3 页 说明书 17 页

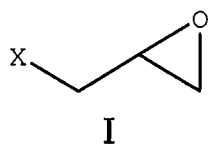
[54] 发明名称

用于合成 3-羟基戊二腈的方法

[57] 摘要

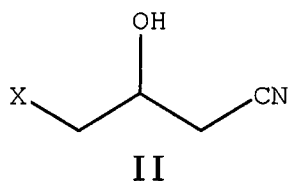
通过在水和离子液体的存在下,使环氧卤丙烷或 4-卤代-3-羟基-丁腈或包含不同离去基团的类似化合物与氰化物(CN-)反应,以高收率和高生产效率制备 3-羟基戊二腈的方法。离子液体与水一起用作共溶剂可致使生产效率和选择性增加。

1. 制备 3-羟基戊二腈的方法，所述方法包括以下步骤：（a）提供 CN<sup>-</sup>源的水溶液；（b）将所述溶液的 pH 调节至约 8 至 10；（c）向所述溶液中加入由通式（I）代表的化合物：



- 其中 X 是离去基团；（d）向所述溶液中加入离子液体以及任选的相转移催化剂；以及（e）在使所述溶液的 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。
2. 权利要求 1 的方法，其中所述 CN<sup>-</sup>源包括碱金属氰化物、三甲基甲硅烷基氰化物或丙酮合氰化氢。
  3. 权利要求 1 的方法，其中 X 选自：Cl、Br、I、乙酸根、甲苯磺酸根和甲磺酸根。
  4. 权利要求 1 的方法，其中所述离子液体选自：1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑 2-H-全氟丙磺酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-乙基-3-甲基咪唑 1,1,2-三氟-2-(五氟乙氧基)-乙磺酸盐、和 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐。
  5. 权利要求 1 的方法，其中所述溶液包含相转移催化剂。
  6. 权利要求 1 的方法，其中在步骤（e）中，以 8 至 10 份加入所述额外的 CN<sup>-</sup>。
  7. 权利要求 1 的方法，其中每隔 15 至 30 分钟加入一份 CN<sup>-</sup>。
  8. 权利要求 1 的方法，其中在不从所述反应混合物中回收的情况下，使 3-羟基戊二腈经历转变，生成化合物、单体、低聚物或聚合物。
  9. 根据权利要求 1 的方法，所述方法还包括使所述 3-羟基戊二腈经历反应以由此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。

10. 根据权利要求 25 的方法，其中所制备的聚合物包括吡啶并咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物、或聚[(1,4-二氢咪唑[4,5-b:4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-亚苯基)]聚合物。
11. 制备 3-羟基戊二腈的方法，所述方法包括以下步骤：
- 提供水和离子液体的两相混合物；
  - 向所述混合物中加入由通式 (II) 代表的化合物：



其中 X 是离去基团；

- 向所述混合物中加入 CN<sup>-</sup>源以及任选的相转移催化剂；以及
  - 在使所述溶液的 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。
12. 权利要求 11 的方法，其中所述 CN<sup>-</sup>源包括碱金属氰化物、三甲基硅烷基氰化物或丙酮合氰化氢。
13. 权利要求 11 的方法，其中 X 选自：Cl、Br、I、乙酸根、甲苯磺酸根和甲磺酸根。
14. 权利要求 11 的方法，其中所述离子液体选自：1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑 2-H-全氟丙磺酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、1-乙基-3-甲基咪唑 1,1,2-三氟-2-(五氟乙氧基)-乙磺酸盐、和 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐。
15. 权利要求 11 的方法，其中所述溶液包含相转移催化剂。
16. 权利要求 11 的方法，其中在步骤 (e) 中，以 8 至 10 份加入所述额外的 CN<sup>-</sup>。
17. 权利要求 11 的方法，其中每隔 15 至 30 分钟加入一份 CN<sup>-</sup>。
18. 权利要求 11 的方法，其中在不从所述反应混合物中回收的情况下，使 3-羟基戊二腈经历转变，生成化合物、单体、低聚物或聚合物。

- 
19. 根据权利要求 11 的方法, 所述方法还包括使所述 3-羟基戊二腈经历反应以由此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。
  20. 根据权利要求 19 的方法, 其中所制备的聚合物包括吡啶并咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物、或聚[(1,4-二氢咪唑[4,5-b:4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-亚苯基)]聚合物。

## 用于合成 3-羟基戊二腈的方法

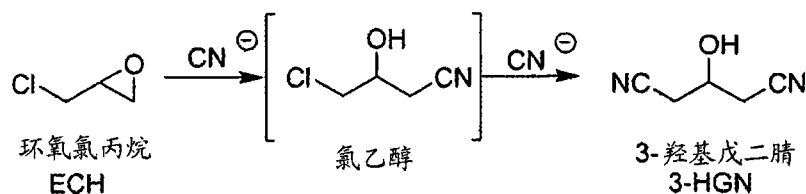
本专利申请要求享有 2007 年 12 月 12 日提交的美国临时申请 60/874,401 的优先权，将所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的。

技术领域

本发明涉及制备 3-羟基戊二腈，它是化学合成中有用的中间体。

背景技术

化合物 3-羟基戊二腈（“3-HGN”）是多种可用物质，诸如药物活性化合物、毛发着色中使用的二胺、以及用于高强度纤维的单体的前体。它通常可通过用无机氰化物的水溶液处理环氧氯丙烷（“ECH”），制备作为中间体的 4-氯-3-羟基丁腈（还被称为“氯乙醇”）来合成，如 F. Johnson 等人的“J. Org. Chem.”（1962, 27, 第 2241 至 2243 页）中所示：



此方法的不利之处在于生产效率低并且生成副产物。例如，Johnson 等人报导，在 10 至 11℃ 下反应约 54 小时，并且用乙酸乙酯连续萃取 48 小时后，收率是 60%。显著的副产物（18%）包括中间体 4-氯-3-羟基丁腈和 4-羟基巴豆腈。

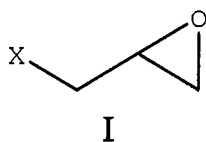
因此，仍需要一种以高生产效率和高选择性来合成 3-羟基戊二腈的方法。

### 发明概述

本文所公开的发明包括制备 3-羟基戊二腈的方法、制备由 3-羟基戊二腈转化而来的产物的方法、以及由此类方法获得的和可获得的产物。

因此，本发明提供了通过在水和离子液体的存在下，使表卤代醇或 4-卤代-3-羟基丁腈或与这些原料相类似的化合物（其中离去基团不是卤素）分别与氰化物（CN<sup>-</sup>）反应，以高收率和高生产效率制备 3-羟基戊二腈的方法。使用离子液体与水一起用作共溶剂，可致使生产效率和选择性增加。

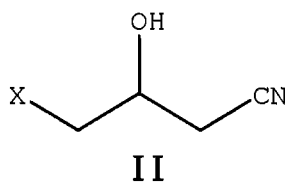
本文方法的一个实施方案提供了制备 3-羟基戊二腈的方法，所述方法是（a）提供 CN<sup>-</sup>源的水溶液；（b）将所述溶液的 pH 调节至约 8 至 10；（c）向所述溶液中加入由通式（I）代表的化合物



其中 X 是离去基团；（d）向所述溶液中加入离子液体以及任选的相转移催化剂；以及（e）在使所述溶液的 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。

本文方法的另一个实施方案提供了制备 3-羟基戊二腈的方法，所述方法是：

- a. 提供水和离子液体的两相混合物；
- b. 向所述混合物中加入由通式（II）代表的化合物：



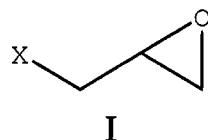
其中 X 是离去基团；

- c. 向所述混合物中加入 CN<sup>-</sup>源以及任选的相转移催化剂；以及
- d. 在使所述溶液 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。

### 发明详述

本发明的一个实施方案提供了制备 3-羟基戊二腈 (“3-HGN”) 的方法, 所述方法依次包括以下步骤:

- a. 提供 CN<sup>-</sup>源的水溶液;
- b. 将所述溶液的 pH 调节至约 8 至约 10;
- c. 向所述溶液中加入 (i) 表卤代醇 (I):

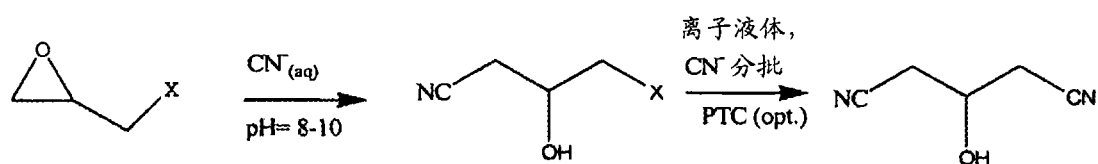


其中 X 是离去基团, 诸如 Cl、Br 或 I, 或 (ii) 与上述表卤代醇相类似的化合物, 其中 X 是不同于卤素的离去基团;

- d. 向所述溶液中加入离子液体以及任选的相转移催化剂;
- e. 在使所述反应混合物 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。

如果需要, 可分离并且回收 3-HGN 产物, 或可使 3-HGN 产物直接经历其它步骤以将其转变成另一种产物, 诸如另一种化合物或单体, 或由其形成的低聚物或聚合物。

所述方法可由以下图表示:



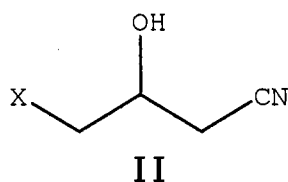
离子液体共溶剂的使用可通过缩短反应时间来增加方法的生产效率, 而不会对收率有不利的影晌。在使所述反应混合物 pH 保持 pH 小于约 12、或小于约 11、或在约 9.5 至约 10.5 范围内的速率下连续加入氰化物; 或以一个以上的不连续部分非连续地加入氰化物。高 pH 可降低或减少 3-羟基丁腈中间体在反应混合物中的含量。避免高 pH 的便利方法是分批加入氰化物。因此当分批加入氰化物时, 除了避免高 pH 以外, 不需要在反应期间严

格控制 pH。已发现,所述部分是诸如十分之一、八分之一或六分之一是适宜的,但是各部分无需等量。各部分加入的间隔可以是约 10 至约 80 分钟,或约 15 至约 60 分钟,或约 15 至约 30 分钟范围内的时间量;但是所述间隔无需时长相等。

对于将在步骤 (c) 中加入的每摩尔表卤代醇 (或类系化合物), 步骤 (a) 中提供的水溶液包含约 1 至约 1.5, 优选约 1.1 至约 1.3 摩尔的 CN<sup>-</sup>。适宜的 CN<sup>-</sup>源包括但不限于碱金属氰化物, 诸如 KCN、NaCN 和 LiCN; 和三甲基甲硅烷基氰化物。可使用丙酮合氰化氢, 在此情况下将碱诸如三乙基胺与其一起加入, 碱的相对量使得每摩尔碱可加入一摩尔以上的丙酮合氰化氢, 或每摩尔碱可加入约 3 至约 4 摩尔丙酮合氰化氢。

然后在步骤 (b) 中, 通过加入足够的酸来将 pH 降低到约 8 至约 10 的范围内来调节氰化物水溶液的 pH。优选的 pH 是约 8。步骤 (b) 中所用的具体酸不是关键性的; 实施例包括但不限于 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和 HCl。

在步骤 (c) 中, 将表卤代醇加入到氰化物水溶液中, 并且使其与 CN<sup>-</sup>源反应足够长的时间, 以制备 4-卤代-3-羟基-丁腈 [当 X 是卤素离去基团诸如 Cl、Br 或 I 时, 其如通式 (II) 代表] 作为中间体, 足够的时间是例如约 10 至约 12 小时:



作为另外一种选择, 在步骤 (c) 中, 可加入与表卤代醇相类似的化合物, 相类似的化合物是下述的化合物, 其具有与表卤代醇相同的结构, 但具有的离去基团不是卤素, 而是诸如乙酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根的基团。此上下文中的离去基团是易于被 CN<sup>-</sup>离子置换的基团。在此情况下, 式 I 和式 II 中的 X 将代表除卤素之外的可供选择的离去基团, 并且本文中所提及的表卤代醇以及所提及的 4-卤代-3-羟基丁腈应被理解为包括所提及的当 X 是不同于卤素的离去基团时所形成的相关化合物。

环氧氯丙烷是优选的环氧卤丙烷，并且易于商购获得。环氧溴丙烷可通过使纯的或混合的二溴丙醇异构体环氧化来合成[参见例如 J. Manaf 和 R. Audinos 的“Bull. Soc. Chim. Fr.” (1997), 134, 第 93 至 100 页; 和 G. Braun 的“J. Amer. Chem. Soc.” (1930), 52, 第 3167 至 76 页]。环氧溴丙烷(纯度 98%)还可从 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin, USA) 商购获得。环氧碘丙烷可例如通过环氧氯丙烷与含水碘化钾的反应来合成[D. Liu 等人, “Harbin Ligong Daxue Xuebao”, 1996, 1(3), 第 96 至 99 页]。环氧碘丙烷(X = I)和环氧溴丙烷(X = Br)可通过环氧氯丙烷与 KX 在催化量冠醚 18-冠-6 的存在下的反应来合成[Y. Kawakami 和 Y. Yamashita, “J. Org. Chem.”, 1980, 45(19), 第 3930 至 3932 页]。

具有可供选择的离去基团的示例性化合物还可根据已知的方法获得。制备乙酰氧基环氧化物的适宜方法包括公开于例如以下来源中的那些:

“Catalyst-free gas-phase epoxidation of alkenes”; Berndt, Torsten 和 Boege, Olaf; Leibniz-Institut fuer Troposphaerenforschung e.V., Leipzig, Germany; “Chemistry Letters”, 2005, 34(4), 第 584 至 585 页; 出版商: Chemical Society of Japan.

“Regioselective opening of an oxirane system with trifluoroacetic anhydride, A general method for the synthesis of 2-monoacyl- and 1,3-symmetrical triacylglycerols”; Stamatov, Stephan D. 和 Stawinski, Jacek; Department of Chemical Technology, University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria; “Tetrahedron”, 2005, 61(15), 第 3659 至 3669 页; 出版商: Elsevier B.V..

“Novel synthesis and enzymatic resolution of ( $\pm$ )-2,3-epoxy propyl esters”; Nair, Ranjeet V., Patil, Prashant N. 和 Salunkhe, Manikrao M.; Department of Chemistry, The Institute of Science, Mumbai, India; “Synthetic Communications”, 1999, 29(15), 第 2559 至 2566 页; 出版商: Marcel Dekker, Inc..

“Organotin templates in organic reactions; 7. A convenient synthesis of glycidyl esters (2,3-epoxypropyl alkanoates)” ; Otera, Junzo 和 Matsuzaki, Shinjiro; Okayama Univ. Sci., Okayama, Japan; “Synthesis”, (1986), (12), 第 1019 至 1020 页。

适于制备甲磺酰氧基环氧化物的方法包括公开于例如以下来源中的那些:

“Palladium-catalyzed synthesis of tetrahydrofurans from  $\gamma$ -hydroxy terminal alkenes: Scope, limitations, and stereoselectivity” ; Hay, Michael B.、Hardin, Alison R.、和 Wolfe, John P., Department of Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; “Journal of Organic Chemistry”, (2005), 70(8), 第 3099 至 3107 页; 出版商: American Chemical Society.

“ Poly(per)fluoroalkanesulfonyl fluoride-promoted olefin epoxidation with 30% aqueous hydrogen peroxide” ; Yan, Zhaohua 和 Tian, Weisheng ; Shanghai Institute of Organic Chemistry , Laboratory of Organofluorine Chemistry , Chinese Academy of Sciences, Shanghai, Peop. Rep. China; “Tetrahedron Letters” , (2004) , 45(10) , 第 2211 至 2213 页; 出版商: Elsevier Science B. V. .

“ Process for producing glycidyl sulfonate derivatives by cyclization and sulfonation” ; Sakata, Midori、Furukawa、Yoshiro、Takenaka 和 Keishi ; Daiso Co. , Ltd. , Japan ; WO 97/26254 A1 19970724.

适用于制备甲磺酰氧基环氧化物的方法包括公开于例如以下文献中的那些 : “ Process and catalysts for the manufacture of epoxy sulfonates” ; Schroeder, Georg、Arlt, Dieter 和 Jautelat, Manfred ; Bayer A.-G. , Germany ; EP 412,359 A1 19910213.

步骤 (a)、(b) 和 (c) 中水溶液的适宜温度可以在例如约 0 至约 25 °C 的范围内。对于步骤 (d) , 如果在步骤 (d) 之前所述溶液并没有达到环境温度, 则通常使其达到环境温度; 作为另外一种选择, 可通过温和加热使

其达到此温度。温度高于约 25°C 可使反应更快加速反应，但是 3-HGN 的收率会降低。

在步骤 (d) 中，在环境温度下加入离子液体共溶剂或离子液体混合物以及任选的相转移催化剂 (“PTC”)，并且将所得混合物额外加热一段时间。已发现，在约 40 至约 65°C 下加热最多约 1 小时的一段时间是适宜的。

离子液体是完全由离子组成的液体，其在约或低于 100°C 下是流体，更具体地描述于 “Science” (2003)，第 302: 792 至 793 页中。离子液体通常是有机盐。在本发明的方法中，离子液体优选但不必须不可溶于水中。适宜的离子液体的实例包括但不限于 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 (“[BMIM]PF<sub>6</sub>”)、1-丁基-3-甲基咪唑 2-H-全氟丙磺酸盐、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 (“[BMIM]BF<sub>4</sub>”)、1-乙基-3-甲基咪唑 1,1,2-三氟-2-(五氟乙氧基)-乙磺酸盐、和 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐。优选 [BMIM]PF<sub>6</sub>。适用于本文中的其它离子液体公开于 U.S. 2006/0197053 以及其中引用的文献中，将 U.S. 2006/0197053 全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的。所加入的离子液体的体积与步骤 (a) 中水的体积大致相同。

适用于本文的相转移催化剂包括已知物质类别中的一个或多个成员，所述物质通过将一种反应物 (最通常是阴离子) 萃取通过界面进入到另一相中，以使反应能够进行，来提高位于不同相 (例如不可混溶的液体) 中的化学物质间的反应速率。相转移催化剂通常是 “鎓离子” 的盐 (例如四烷基铵盐) 或可络合无机阳离子的试剂 (例如冠醚)。适宜相转移催化剂的实例包括但不限于四烷基铵盐诸如碘化四丁基铵 (“TBAI”) 和具体的冠醚，如果 CN<sup>-</sup>源是碱金属氰化物，则所述具体冠醚由阳离子的大小来指定 (例如当 KCN 是氰化物来源时，用于 K<sup>+</sup> 的是 18-冠-6)。优选 TBAI。在无相转移催化剂的情况下，可以较低的收率制备 3-HGN; 因此，相转移催化剂的使用是任选的，但却是优选的。当使用时，对于每摩尔环氧卤丙烷而言，相转移催化剂的量是约 0.01 至约 0.10 mol，优选约 0.05 至 0.1 mol。

在步骤 (e) 中，通常加入 CN<sup>-</sup>，使得相对于步骤 (c) 中加入的每摩尔环氧卤丙烷，步骤 (a) 和 (e) 中合起来加入的 CN<sup>-</sup>总量是至少约 2.05 摩尔 CN<sup>-</sup>。例如，如果约 1.25 摩尔的 CN<sup>-</sup>制备步骤 (a) 中的水溶液，并且

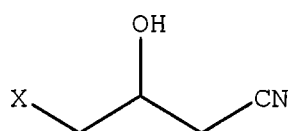
在步骤 (c) 中加入约 1 摩尔环氧卤丙烷, 则通常在步骤 (e) 中另外加入至少 0.80 摩尔的  $\text{CN}^-$ 。还可在使所述反应混合物 pH 保持 pH 小于约 12、或小于约 11、或在约 9.5 至约 10.5 范围内的速率下连续加入氰化物; 或以一个以上的不连续部分非连续地加入氰化物。避免高 pH 的便利方法是分批加入氰化物。因此当分批加入氰化物时, 除了避免高 pH 以外, 不需要在反应期间严格控制 pH。已发现, 所述部分是诸如十分之一、八分之一或六分之一是适宜的, 但是各部分无需等量。各部分加入的间隔可以是在约 10 至约 80 分钟, 或约 15 至约 60 分钟, 或约 15 至约 30 分钟范围内的时间量; 但是所述间隔无需时长相等。在上述情况下, 例如, 可将 0.80 摩尔分成例如 8 份, 每份包含 0.10 摩尔  $\text{CN}^-$ , 并且可每隔 15 至 30 分钟加入一份, 直至加入所有 8 份。

在加入最后一份  $\text{CN}^-$  后, 在加热下将所述混合物再搅拌一段时间。已发现, 在约 45 至约 65°C 范围内的温度下搅拌约 45 分钟至约 2 小时是适宜的。然后冷却所述反应混合物, 以使有机层和含水层分离。一般来讲, 3-HGN 产物大部分存在于含水相中, 因此可用例如乙酸乙酯、四氢呋喃 (“THF”)、环戊酮、环己酮或甲基乙基酮 (“MEK”) 萃取所述水层。将有机萃取物浓缩, 并且用本领域已知的任何适宜方法 (例如柱色谱法) 纯化残余物, 以获得黄色油状产物 3-HGN。

如果需要, 可分离并且回收 3-HGN 产物, 或可使其直接经历其它步骤以转变成另一种产物, 诸如另一种化合物或低聚物或聚合物。

本发明的第二实施方案提供了制备 3-羟基戊二腈的方法, 所述方法依次包括以下步骤:

- a. 提供水和离子液体的两相混合物;
- b. 向所述混合物中加入 (i) 4-卤代-3-羟基-丁腈:



其中 X 是离去基团, 诸如 Cl、Br 或 I, 或 (ii) 与 4-卤代-3-羟基-丁腈相类似的化合物, 其中 X 是不同于卤素的离去基团;

- c. 向所述混合物中加入 CN<sup>-</sup>源以及任选的相转移催化剂；以及
- d. 在使所述反应混合物的 pH 保持小于约 12 的速率下连续加入或以一个以上的不连续部分非连续地加入额外的 CN<sup>-</sup>。

如上所述，用于步骤 (a) 中的离子液体优选但不必须是不溶于水的。[BMIM]PF<sub>6</sub> 是离子液体的适宜选择。两相混合物中离子液体的体积与水的体积大致相同。

可如 Bajwa 等人在 “Tetrahedron Letters” (1991), 32(26), 第 3021 至 3024 页中所描述，通过使相应的环氧化物与 LiX (X = Cl、Br 或 I) 反应；或如 JP 2002/241,357 中所描述，通过在碱金属或碱土金属的硫酸盐、硝酸盐和/或磷酸盐水溶液的存在下，使相应环氧化物与 HCN 反应，来制备用于加入到步骤 (b) 中的 4-卤代-3-羟基-丁腈 (II)。优选 4-氯-3-羟基丁腈，其可商购获得。

作为另外一种选择，在步骤 (b) 中，可加入与 4-卤代-3-羟基-丁腈相类似的化合物，相类似的化合物是下述化合物，其具有与 4-卤代-3-羟基-丁腈相同的结构，但具有的离去基团不是卤素，而是诸如乙酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根的基团。此上下文中的离去基团是易于被 CN<sup>-</sup>离子置换的基团。在此情况下，式 II 中的 X 将代表除卤素之外的可供选择的离去基团，并且本文中所提及的 4-卤代-3-羟基-丁腈应当被理解为包括所提及的当 X 是不同于卤素的离去基团时所形成的相关化合物。

用于加入到步骤 (c) 中的适宜 CN<sup>-</sup>源以及任选的相转移催化剂如上所述。优选 KCN，并且优选使用 TBAI 作为相转移催化剂。将步骤 (c) 中制备的混合物加热，并且已发现，对于此目的，加热至约 40 至约 65°C 的温度范围内是适宜的。

在步骤 (d) 中，加入一定量的 CN<sup>-</sup>使得相对于步骤 (b) 中加入的每摩尔 4-卤代-3-羟基-丁腈 (或具有非卤素离去基团的类似化合物) 而言，步骤 (c) 和 (d) 中合起来加入的 CN<sup>-</sup>总量是至少约 2.05 摩尔 CN<sup>-</sup>。在使所述反应混合物的 pH 保持 pH 小于约 12、或小于约 11、或在约 9.5 至约 10.5 范围内的速率下连续加入氰化物；或以一个以上的不连续部分非连续地加入氰化物。已发现，所述部分是诸如十分之一、八分之一或六分之一是适宜的，但是各部分无需等量。各部分加入的间隔可以是在约 10 至约 80 分钟，或约

15 至约 60 分钟，或约 15 至约 30 分钟范围内的时间量；但是所述间隔无需时长相等。

在加入最后一份 CN-后，将所述混合物在加热下再搅拌一段时间。已发现，在约 45 至约 65°C 范围内的温度下搅拌约 45 分钟至约 2 小时是适宜的。然后冷却所述反应混合物，以使有机层和含水层分离。一般来讲，3-HGN 产物大部分存在于含水相中，因此可用例如乙酸乙酯、四氢呋喃（“THF”）、环戊酮、环己酮或甲基乙基酮（“MEK”）萃取所述水层。将有机萃取物浓缩，并且用本领域已知的任何适宜方法（例如柱色谱法）纯化残余物，以获得黄色油状产物 3-HGN。

如果需要，可如上所述分离和回收 3-HGN 产物。在经历或不经历从反应混合物中回收的情况下，还可使其经历其它步骤，以将其转变成另一种产物，诸如另一种化合物（例如单体）或低聚物或聚合物。因此，本发明方法的另一个实施方案提供了使 3-HGN 经由一个或多个反应转变成另一种化合物或低聚物或聚合物的方法。可通过如上所述的方法制备 3-HGN，然后转变成例如化合物诸如二氨基吡啶。在多步方法中，二氨基吡啶可继而经历聚合反应以由此制备低聚物或聚合物，诸如具有酰胺官能团、酰亚胺官能团或脲官能团的那些，或吡啶并咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物。

可通过下述方法将 3-HGN 转变成二氨基吡啶，其中使 3-HGN 与氨或铵供体诸如脂族胺、环胺或芳族胺反应，包括的胺诸如正丁胺、苜胺、哌嗪和苯胺。使反应在溶剂诸如醇中，在 100 至 200°C 下进行，优选使用过渡金属催化剂诸如铜、钴、锰或锌盐。与上述方法相类似的方法描述于 US 5,939,553 中。

在一个方法中，二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终为其前体）可通过与二元酸（或二元酰卤）的反应转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中例如聚合反应在有机化合物溶液中进行，所述有机化合物在反应条件下是液体，是二元酸（二元酰卤）和二氨基吡啶的溶剂，并且对聚合产物具有溶胀或部分溶剂化作用。所述反应可在适中的温度例如 100°C 下实施，并且优选在同样可溶于所选溶剂中的酸受体的存在下实施。适宜的溶剂包括甲基乙基酮、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、包含 5% 氯化锂的二甲基甲酰胺以及包含氯化季铵盐诸如甲基三正丁基氯化铵或甲基三正丙基氯化铵的 N-甲基吡咯烷酮。反应物

组分的混合导致产生相当大的热量，并且搅拌也会导致产生热能。鉴于此原因，当需要冷却来保持所需的温度时，溶剂体系和其它物质在所述过程的整个期间内被冷却。与上述方法相类似的方法描述于 US 3,554,966; US 4,737,571; 和 CA 2,355,316 中。

在一个方法中，二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）还可通过与二元酸（或二元酰卤）的反应转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中例如在酸受体的存在下，溶于一种溶剂中的二氨基吡啶溶液接触溶于第二溶剂中的二元酸或二元酰卤诸如二酰氯的溶液，所述第二溶剂与所述第一溶剂不混溶，以使聚合反应在两相界面处进行。所述二氨基吡啶可例如溶解或分散于含碱的水中，其中碱以足以中和聚合反应期间生成的酸的量使用。氢氧化钠可用作酸受体。二元酸（二元酰卤）的优选溶剂是四氯乙烯、二氯甲烷、石脑油和氯仿。用于二元酸（二元酰卤）的溶剂应相对不是酰胺反应产物的溶剂，并且应与胺溶剂相对不混溶。优选的不混溶性的阈值如下：可溶于胺溶剂中的有机溶剂应至多介于 0.01 重量% 至 1.0 重量% 之间。将二氨基吡啶、碱和水一起加入，并且剧烈搅拌。搅拌器的高剪切作用是重要的。将酰氯溶液加入到含水浆液中。一般在 0°C 至 60°C 下，使接触进行例如约 1 秒至 10 分钟，并且优选在室温下使接触进行 5 秒至 5 分钟。聚合反应快速发生。与上述方法相类似的方法描述于 US 3,554,966 和 US 5,693,227 中。

在一个方法中，二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）还可通过与四元酸（或其卤化衍生物）或二酐的反应转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中每种试剂（通常以等摩尔量）溶解于共同的溶剂中，并且将所述混合物加热至在 100 至 250°C 范围内的温度下，直至产物具有在 0.1 至 2dL/g 范围内的粘度。适宜的酸或酸酐包括二苯基甲醇 3,3',4,4'-四甲酸、1,4-双(2,3-二羧基苯氧基)苯二酸酐和 3,3',4,4'-二苯甲酮四甲酸二酐。适宜的溶剂包括甲酚、二甲苯酚、二甘醇二醚、 $\gamma$ -丁内酯和环丁砜。作为另外一种选择，可从反应混合物中回收聚酰胺-酸产物，并且通过与脱水剂诸如乙酸酐和  $\beta$ -甲基吡啶的混合物一起加热，进一步转变成聚酰亚胺。与上述方法相类似的方法描述于 US 4,153,783; US 4,736,015; 和 US 5,061,784 中。

二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）还可通过与多异氰酸酯的反应转变成聚脲低聚物或聚合物，所述多异氰酸酯的代表性实例包括甲苯二异氰酸酯；亚甲基双(异氰酸苯酯)；己二异氰酸酯；苯二异氰酸酯。所述反应可在溶液中进行，诸如在环境温度和剧烈搅拌下，将两种试剂溶解于环丁砜和氯仿的混合物中。通过用水或丙酮和水分离，然后在真空烘箱中干燥，来将产物后处理。与上述方法相类似的方法描述于 US 4,451,642 以及 Kumar 的“Macromolecules” 17, 第 2463 页 (1984) 中。形成聚脲的反应还可在界面条件下进行，诸如通过将二氨基吡啶溶解于通常含有酸受体或缓冲剂的含水液体中。多异氰酸酯溶解于有机液体诸如苯、甲苯或环己烷中。剧烈搅拌后，在两相界面处形成聚合物产物。与上述方法相类似的方法描述于 US 4,110,412 以及 Millich 和 Carraher 的“Interfacial Syntheses” 第 2 卷 (Dekker, New York, 1977) 中。诸如在如 US 2,816,879 中所描述的界面方法中，二氨基吡啶还可通过与光气的反应转变成聚脲。

还可通过 (i) 将二氨基吡啶转变成二氨基二硝基吡啶，(ii) 将所述二氨基二硝基吡啶转变成四氨基吡啶，以及 (iii) 将所述四氨基吡啶转变成吡啶并咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物，将二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）转变成吡啶并咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物。

二氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）可通过使其接触硝酸以及三氧化硫的发烟硫酸溶液转变成二氨基二硝基吡啶，如 WO 97/11058 中所述。通过在强酸的存在下使用氢化催化剂氢化，并且使用共溶剂诸如低级醇、烷氧基醇、乙酸或丙酸，可将二氨基二硝基吡啶转变成四氨基吡啶，如 US 3,943,125 中所述。

如 US 5,674,969（将所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的）中所公开，可通过在多磷酸强酸中，在高于 100°C 至最多约 180°C 下缓慢加热并且在减压下，使 2,5-二羟基对苯二甲酸与四氨基吡啶的三盐酸化一水合物聚合，接着在水中沉淀；或如提交于 2005 年 3 月 28 日、公布为 WO 2006/104974 的美国临时申请 60/665,737（将所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的）中所公开，通过在约 50°C 至约 110°C 的温度下混合单体，然后在 145°C 下形成低聚物，然后使低聚物在约 160°C 至约

250℃下反应，而使四氨基吡啶（从而 3-HGN 最终是其前体）转变成吡啶并二咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物。如此制备的吡啶并二咪唑-2,6-二基(2,5-对二羟基亚苯基)聚合物可以是例如聚(1,4-(2,5-二羟基)亚苯基-2,6-吡啶并[2,3-d:5,6-d']二咪唑)聚合物，或聚[(1,4-二氢二咪唑[4,5-b:4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-亚苯基)]聚合物。然而，这些聚合物的吡啶并二咪唑部分可以被置换为苯并二咪唑、苯并二噻唑、苯并二噁唑、吡啶并二噻唑和吡啶并二噁唑中的任何一种或多种；而这些聚合物的 2,5-对二羟基亚苯基部分可以被替代为一种或多种以下物质的衍生物：间苯二甲酸、对苯二甲酸、2,5-吡啶二甲酸、2,6-萘二甲酸、4,4'-二苯基二甲酸、2,6-喹啉二甲酸、以及 2,6-双(4-羧基苯基)吡啶并二咪唑。

### 实施例

可从如下所述的一系列实施例（实施例 1 至 7）中，了解本发明方法的有利特征和效果。作为这些实施例基础的这些方法的实施方案仅是例证性的，并且选择那些实施方案来示例本发明并不表示在这些实施例中描述的条件、排列、方法、方案、技术、规程和反应物不适用于实施这些方法，或并不表示没有在这些实施例中描述的主题被排除在附权利要求及其等同物的范畴之外。通过将由所述实施例得出的结果与由下述反应得出的结果进行比较，可更好地理解所述实施例的重要性，所述反应旨在用作对照实验（对照例 A），并且由于在反应期间没有使用离子液体，因此可向此比较提供标准。

以下物质用于实施例中。所有商购试剂均按原样使用。

碘化四丁基铵（纯度 98%）、丙酮合氰化氢（纯度 99%）、三乙基胺（纯度 99.5%）和环氧氯丙烷（纯度 99%）均得自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin, USA)。

氰化钾（纯度 97%）得自 Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA)。

1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐（纯度未标明）和 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐（纯度未标明）均得自 Acros Organic (Geel, Belgium)。

如下由环氧氯丙烷和一当量氰化物合成 4-氯-3-羟基丁腈：将氰化钠 (9.93g) 溶解于 60mL 水中，并且使溶液冷却至 0℃。向此溶液中，滴加浓硫酸，直至溶液的 pH 是 8.5。然后滴加环氧氯丙烷 (15g)，并且使所述混合物过夜达到室温。然后用乙酸乙酯将所述反应混合物萃取三次，用硫酸钠干燥，过滤并且真空浓缩。获得 18.5g (分离产率 96%) 4-氯-3-羟基丁腈。纯度是至少 95%，95% 是 NMR 测量的极限。

如美国临时专利申请 60/719,370 实施例 10 中所描述的，通过使 1-丁基-3-甲基氯化咪唑与 1,1,2,3,3,3-六氟丙磺酸钾的丙酮溶液反应，合成 1-丁基-3-甲基咪唑 2-H-全氟丙磺酸盐，将所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的。类似地，同样依照美国临时专利申请 60/719,370 中所描述的方法，通过使 1-乙基-3-甲基氯化咪唑与 1,1,2-三氟-2-(全氟乙氧基)乙磺酸钾的丙酮溶液反应，合成 1-乙基-3-甲基咪唑 1,1,2-三氟-2-(全氟乙氧基)-乙磺酸盐。

缩写的含义如下：“TBAI”是指碘化四丁基铵，“THF”是指四氢呋喃，“EtOAc”是指乙酸乙酯，“h”是指小时，“min”是指分钟，“mL”是指毫升，“g”是指克，“mmol”是指毫摩尔，而“NMR”是指核磁共振光谱。如本文所用，术语“盐水”是指饱和的氯化钠水溶液。

#### 实施例 1

向氰化钾 (0.224g, 3.587mmol) 的水 (7.00mL) 溶液中加入浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>，直至所述溶液的 pH 达到 8。然后将所述溶液在冰浴中冷却，接着滴加环氧氯丙烷 (0.22mL, 0.281mmol)。五分钟后，移除冰浴，并且使混合物在 12h 内达到室温。然后加入 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 (6.00mL)，随后加入碘化四丁基铵 (0.097g, 0.262mmol)。将两相混合物在 45℃ 下加热一小时。此后，分八份加入氰化钾，每份 0.016g (0.248mmol)，每隔 30 分钟加入一份。在最后一份氰化物加入后，将反应混合物在 65℃ 下加热两小时。然后使混合物冷却至室温，并且分层。用盐水 (3.0mL) 将离子液体层萃取一次。用 THF (4 份，每份 5mL) 萃取混合的含水层。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物，并且真空浓缩。通过柱色谱纯化 (己烷: EtOAc = 3:2 至己烷: EtOAc = 1:1)，制备纯 3-羟基戊二腈 (0.247g, 分离收率 80%)。

### 实施例 2

向冷却 (0°C) 的 KCN (2.04g, 31.3mmol) 水溶液中加入硫酸, 直至所述溶液的 pH 是 8。然后加入环氧氯丙烷 (2.31g, 25.0mmol), 并且使所述混合物在 11h 内达到室温。然后将碘化四丁基铵 (0.920g, 2.5mmol) 和离子液体 [BMIM]PF<sub>6</sub> (10.0mL) 加入到所述反应混合物中, 并且将所得两相混合物加热至 45°C。一小时后, 分 8 份加入 KCN, 每份 0.130g (20mmol), 每隔 30 分钟加入一份。在最后一份氰化物加入后, 使所述混合物在 45°C 下搅拌 45 分钟。然后使混合物冷却至室温, 并且分层。用乙酸乙酯萃取水层。浓缩有机萃取物, 并且通过柱色谱纯化残留物, 获得黄色油状 3-HGN (分离收率 80%)。

### 实施例 3

向水 (2.00mL) 和 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 (2.00mL) 的两相混合物中加入 4-氯-3-羟基丁腈 (0.079g, 0.660mmol), 然后加入 TBAI (0.025g, 0.067mmol) 和氰化钾 (0.007g, 0.104mmol)。将混合物加热至 45°C。每隔 30 分钟, 加入氰化钾 (~0.004g, 0.061mmol), 氰化钾总量是 0.046g (0.706mmol)。然后将混合物在 65°C 下加热两小时。然后使混合物冷却至室温, 并且分层。用盐水 (5.0mL) 稀释水层, 然后用 THF (3 份, 每份 5mL) 萃取。然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机物, 并且浓缩。通过柱色谱纯化 (己烷: EtOAc = 1:1), 制备纯 3-HGN (0.060g, 分离收率 82%)。

### 实施例 4

向水 (4.00mL) 和 1-丁基-3-甲基咪唑 2-H-全氟丙磺酸盐 (4.00mL) 的两相混合物中加入 4-氯-3-羟基-丁腈 (0.109g, 0.912mmol), 随后加入 TBAI (0.047g, 0.126mmol) 和氰化钾 (0.007g, 0.104mmol)。将混合物加热至 45°C。每隔 30 分钟, 加入氰化钾 (约 0.006g, 0.096mmol), 氰化钾总量是 0.062g (0.957mmol)。然后将混合物在 65°C 下加热两小时。然后使混合物冷却至室温, 并且分层。用盐水 (5.0mL) 稀释水层, 然后用 THF (3 份, 每份 5mL) 萃取。然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机物, 并且浓缩。通过柱色谱纯化 (己烷: EtOAc = 1:1), 制备纯 3-HGN (0.045g, 分离收率 47%)。

### 实施例 5

向水 (3.00mL) 和 1-乙基-3-甲基咪唑 1,1,2-三氟-2-(全氟乙氧基)-乙磺酸盐 (3.00mL) 的两相混合物中加入 4-氯-3-羟基-丁腈 (0.299g, 2.500mmol), 随后加入 TBAI (0.090g, 0.250mmol) 和氰化钾 (0.018g, 0.275mmol)。将混合物加热至 45℃。每隔 30 分钟, 加入氰化钾 (约 0.018g, 0.275mmol), 氰化钾总量是 0.180g (2.750mmol)。然后将混合物在 65℃ 下加热两小时。然后使混合物冷却至室温, 并且分层。用盐水 (5.0mL) 稀释水层, 然后用 THF (3 份, 每份 5mL) 萃取。然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机物, 并且浓缩。通过柱色谱纯化 (己烷: EtOAc = 1:1), 制备纯 3-HGN (0.220g, 分离收率 80%)。

#### 实施例 6

向水 (3.00mL) 和 1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 (3.00mL) 的两相混合物中加入 4-氯-3-羟基-丁腈 (0.299g, 2.500mmol), 然后加入 TBAI (0.090g, 0.250mmol) 和氰化钾 (0.018g, 0.275mmol)。将混合物加热至 45℃。每隔 30 分钟, 加入氰化钾 (约 0.018g, 0.275mmol), 氰化钾总量是 0.180g (2.750mmol)。然后将混合物在 65℃ 下加热两小时。然后使混合物冷却至室温, 并且分层。用盐水 (5.0mL) 稀释水层, 然后用 THF (3 份, 每份 5mL) 萃取。然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机物, 并且浓缩。通过柱色谱纯化 (己烷: EtOAc = 1:1), 制备纯 3-HGN (0.228g, 分离收率 81%)。

#### 实施例 7

向包含水 (1.50mL) 和 1-甲基-3-丁基咪唑六氟磷酸盐 (1.50mL) 的烧瓶中加入 3-羟基-4-氯丁腈 (0.359g, 3.000mmol) 和碘化四丁基铵 (0.111g, 0.300mmol)。搅拌两相混合物, 并且加入三乙基胺 (0.042mL, 0.300mmol) 和丙酮合氰化氢 (0.091mL, 0.990mmol)。将混合物加热至 45℃。每隔 30 分钟, 将由约 0.042mL (0.300mmol) 三乙基胺和约 0.091mL (0.990mmol) 丙酮合氰化氢组成的一份加入到反应混合物中, 直至加入上述九份, 以使得加入的三乙基胺总量是 0.418mL (3.000mmol), 并且加入的丙酮合氰化氢总量是 0.906mL (9.900mmol)。然后将所述混合物在 65℃ 下加热一小时。反应混合物的薄层色谱分析显示, 其有约 50% 为所需产物 3-HGN。

#### 对照例 A

向水 (1.00mL) 和乙酸乙酯 (1.00mL) 的两相混合物中加入 4-氯-3-羟基-丁腈 (0.177g, 1.481mmol)、TBAI (0.054g, 0.145mmol) 和氰化钾 (0.011g, 0.170mmol), 并且将所述混合物加热至 65°C。每隔 30 分钟, 加入氰化钾 (约 0.011g, 0.170mmol), 氰化钾总量是 0.110g (1.700mmol)。加入后, 使所述混合物冷却, 并且分层。用乙酸乙酯将水层萃取十次。用饱和的含水  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和盐水洗涤合并的有机萃取物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并且真空干燥。残留物的 NMR 分析显示, 有 0.057g 的 3-羟基戊二腈 (分离收率 35%)。

凡在本文中给出某一数值范围之处, 所述范围包括其端点, 以及位于所述范围内的所有单独整数和分数, 并且还包括其中由那些端点和内部整数和分数的所有各种可能组合形成的每一个较窄范围, 以在相同程度的所述范围内形成更大数值群的子群, 如同每一个那些较窄范围被明确给出一样。

当本文中的数值范围被描述为大于某设定值时, 所述范围仍然是有限的, 并且被如本文所述的发明上下文中切实可行的值限定其上限。当本文中的数值范围被描述为小于某设定值时, 所述范围仍然被非零值限定其下限。