

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年2月27日(27.02.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/016295 A1

- (51) 国际分类号⁷: C07D 291/06 LTD.); 中国北京市北三环中路40号, Beijing 100088 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN02/00513
- (22) 国际申请日: 2002年7月23日(23.07.2002)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
01120592.X 2001年7月25日(25.07.2001) CN
- (71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 张元宾 (ZHANG, Yuanbin) [CN/CN]; 中国河北省三河市李旗庄镇, Hebei 065206 (CN)。
- (72) 发明人;及
- (75) 发明人/申请人(仅对美国): 田年寿(TIAN, Nianshou) [CN/CN]; 中国北京市北礼士路103号楼413室, Beijing 100044 (CN)。 刘海明(LIU, Haiming) [CN/CN]; 中国北京市平谷区城关镇建设街南小区9号楼5单元4号, Beijing 101200 (CN)。
- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司(BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENT
- (81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告。
- 所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: THE PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE ACESULFAM SALTS

(54) 发明名称: 乙酰磺胺酸盐的合成方法

(57) Abstract: The invention refers to a novel process for preparing the acesulfam salts, in which the sodium phenoxide or substituted sodium phenoxide and the sulfonyl chloride are used as starting materials. The process can get the acesulfam salts, especially the acesulfam K, via the substitution and the cyclization, the latter is widely used as sweetening agent at present. The whole process is convenient, controllable, time-saving and safe, and the waste can be easily handled.

(57) 摘要

本发明提出了一种不同于现有技术的合成乙酰磺胺酸盐的方法, 该方法以苯酚钠或取代苯酚钠和磺酰氯为起始原料, 经过取代反应和环合反应过程, 最终合成出乙酰磺胺酸盐, 尤其是目前作为甜味剂主要使用的乙酰磺胺酸钾。整个合成过程工艺简便, 易于控制, 反应时间短, 操作安全, 且三废处理容易。

WO 03/016295 A1

乙酰磺胺酸盐的合成方法

技术领域

本发明涉及食品添加剂的合成制备工艺，具体地是涉及乙酰磺胺酸盐（Acesulfame）的合成工艺，该产品在食品加工中被用作甜味剂。

技术背景

随着社会进步和人们生活水平的提高，甜味剂被广泛应用于食品、医药等行业，尤其在食品方面被用于饮料、糖果、布丁、糕点、冰淇淋、果酱、烘烤食品、奶制品等等几乎所有甜味食品，人们对甜味食品的要求也就越来越高，甜味剂的合成及使用随之应运而生，以往的甜味剂如蔗糖、山梨糖醇、木糖醇等天然产品由于给人带来的负面作用（例如引发肥胖、龋齿心血管疾病等）、或甜度较低而价格贵的缺点不再能完全达到人们日常生活的要求，于是人们开始通过人工合成方法来生产所需的甜味剂，如第一代产品糖精、第二代产品甜蜜素及第三代产品阿斯巴甜等，虽然一时迎合了人们的口味，但由于其中的第一代、第二代产品或其代谢物、降解物的毒性反应（有致癌的隐患），致使一些国家开始禁止对它们的使用或食用；第三代产品有不耐热的问题，最近还发现多食对脑神经有影响，一些特殊病症的患者被禁止使用，另外，这种甜味剂的价格较贵。因此上述产品在使用中都存在这样或那样的缺陷，而有不同的限制。

而乙酰磺胺酸盐，尤其是乙酰磺胺酸钾的出现则解决了上述甜味剂产品的缺陷，它是第四代人工合成的甜味剂，甜度高，甜味清爽，无不良后味感，并且不含热量，耐高温，理化性质稳定，不被人体吸收，不参与人体代谢，不与其它食品成份或细菌发生任何作用，仅仅起到让人

感受甜味的作用。因此在食品工业中被广泛应用。

乙酰磺胺酸钾，又称乙酰舒泛 K (Acesulfame-K)，化学名：6-甲基-1, 2, 3-噁噻嗪-3, 4-二氢-4-酮-二氧钾盐，中国商品名是安赛蜜，其化学合成工艺在目前主要有以下几种：

5 (1)、以氟或氯磺酰基异腈酸酯 (FSO_2NCO 或 ClSO_2NCO) 与乙酰乙酸异丁基酯反应。

在此方法中，中间体氯磺酰基异腈酸酯需用剧毒药氰化钠 (NaCN) 来制备，因为 NaCN 的剧毒，极易发生人身死亡事故，另外，此反应是在低温下进行，能耗大，而且产品成本高，所以不适合工业化生产。

10 (2) 乙酰乙酰胺与氟磺酰反应。

(3) 双乙烯酮与氨基氟磺酰反应。

在上述 (2) 和 (3) 合成方法中，氟磺酰和氨基氟磺酰的工业生产难度很高，其中都需用到 HF ，无法成为常规生产方法，一般厂家不具备生产能力，因此也不适合工业化生产。

15 (4) SO_3 低温环合法。

在此法中， SO_3 的用量为乙酰乙酰胺-N-磺酸的 4-5 倍，每生产 1 吨乙酰磺胺酸钾就产生 2 吨硫酸副产物，给三废处理带来很大困难。另外，环合反应要在 -40°C - -30°C 低温下进行，故能耗很大，且 SO_3 非常容易聚合生成二聚或三聚物，它们的凝固点较高，在室温下为固体，因此在
20 实际操作中 SO_3 浓度不易被控制，其浓度的波动将直接影响产品的产率，另外， SO_3 为强氧化物质，吸水后成为硫酸，对设备腐蚀性很强，所以，此法也不是理想的乙酰磺胺酸钾合成方法。

另外，中国发明专利(申请号 93102189.8)，也公开了 6-甲基-1, 2, 3-噁噻嗪-4 (3H) -酮-2, 2-二氧化物及其盐的一种合成方法。但该专利公
25 开的技术方案中存在的不足之处主要有两个方面，一是合成过程步骤

(2) 用 NaN_3 生产的叠氮化物, 在蒸馏溶剂时, 温度不能超过 25°C , 否则易引起爆炸, 低于 25°C 则残留溶剂不易除尽, 进而影响下一步反应及产率; 二是合成过程步骤(3)用 NaBH_4 来还原叠氮化物, 所用还原剂 NaBH_4 在四氢呋喃中不溶, 仅能用其混悬液, 从而导致还原时间很长, 进而影响产率, 效果也不理想。

发明内容

基于目前食品甜味剂的生产状况, 为了克服上述现有技术的不足, 本发明提出了一种合成所述乙酰磺胺酸盐的新方法, 其具有原料易得, 工艺上操作简单、条件易于控制的优点。

本发明提供的乙酰磺胺酸盐的合成制备方法包括以下过程:

(1) 苯氧基(或取代苯氧基)磺酰氯的制备: 用苯酚钠或取代苯酚钠与磺酰氯反应, 反应温度为 $-10 - 20^\circ\text{C}$, 用烷基或烷氧基卤化铵作催化剂, 以烷基芳烃、卤代烷烃作溶剂;

(2) 苯氧基(或取代苯氧基)磺酰胺的制备: 将从上述过程(1)制得的苯氧基磺酰氯溶在卤代烷烃、芳烃或杂环烃溶剂中, 控制温度 $-5 - 30^\circ\text{C}$, 压力控制在 $2-10\text{Mpa}$, 在催化剂的作用下, 通入液氨或氨气, 进行反应;

(3) 乙酰乙酰胺基-N-磺酰-苯氧基的制备: 用经上述过程(2)得到的苯氧基磺酰胺与双乙烯酮反应, 反应溶剂选自芳烃、卤代烷烃类、醚、酮、四氢呋喃和乙腈, 反应温度 $-5 - 5^\circ\text{C}$, 用烷基胺或芳基胺作催化剂;

(4) 乙酰磺胺酸盐的制备: 在室温下, 将从过程(3)得到的乙酰乙酰胺-N-磺酰-苯氧基溶在低级醇中, 在搅拌下, 滴加碱金属的氢氧化物或其碳酸盐的低级醇类溶液, 进行环合反应, 当反应溶液 pH 值达到 $8-12$

时反应结束。

根据本发明提供的合成方法，采用的初始原料为取代或未取代的苯酚钠，与磺酰氯发生取代反应，生成相应的苯氧基磺酰氯，完成第（1）个过程，这是一个低温反应过程，反应温度 $-10 - 20^{\circ}\text{C}$ ，优选在 $-5 - 5^{\circ}\text{C}$ 下进行。当使用取代的苯酚钠时，其可选择邻-甲基-苯酚钠、2,6-二甲基-苯酚钠、邻-或对-氯苯酚钠、邻-或对-氨基苯酚钠。反应中两种原料的投料比基本上是等摩尔，但在实际制备中通常选择磺酰氯稍微过量，即优选苯酚钠或取代的苯酚钠与磺酰氯的摩尔比为 $1 : 1-1.5$ 。上述苯酚钠可以是以相应的苯酚为原料自行制备，也可以外购为委托生产。

上述过程（1）中的催化剂优选采用烷基或烷氧基卤化铵盐，使用量优选为苯酚钠或取代的苯酚钠摩尔量的大约 $0.1-0.3\%$ ，优选使用约 0.1% 。所述烷基或烷氧基卤化铵盐优选的示例可以是苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基溴化铵、四正丁基溴化铵、四叔丁基氯化铵、四叔丁基溴化铵，四丁基氢氧化铵。

所述过程（1）中使用的有机溶剂选自苯、各种甲苯、一氯甲烷、二氯甲烷，1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷，优选使用苯或二氯甲烷。为提高苯酚钠的溶解性，也可同时使用聚乙二醇（PEG）做为助溶剂，通常使用MW400-600规格，适量加入到溶剂中，优选加入与所述苯酚钠基本上等摩尔量。

本发明方法的第（2）个过程是使用液态或气态氨在一定的压力和温度下与过程（1）的产物（取代的苯氧基磺酰氯）作用制备取代的苯氧基磺酰胺，反应温度 $-5 - 30^{\circ}\text{C}$ ，优选 $-5 - 15^{\circ}\text{C}$ ，反应压力 $2-10\text{Mpa}$ ，优选 $2-5\text{Mpa}$ 。该过程中使用的催化剂由六亚甲基四胺与选自硅、铝、钛、钪、镍、铜等对胺有活性的金属或非金属的氧化物或络合物的混合物组

成。其中，所述硅、铝、钛、钪、镍、铜的氧化物或络合物包括： SiO_2 - Al_2O_3 、 TiO_2 、 ThO_2 、 NiO 、 CuO_2 、 NiO/SiO_2 、 Cu_2O 、 $\text{Cu(OH)NH}_4\text{CrO}_4$ 、 $\text{Ni}_6\text{Al}_2(\text{OH})_6\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ，它们可以直接使用或附着于载体上，载体通常选用活性炭、硅藻土、硅胶、小瓷柱。该反应过程中使用少量的六亚甲基四胺，可以起到阻止季铵和仲铵化合物生成的目的，其使用量可以为大约 0.5-2.0ppm，一般使用 1.0ppm 左右即可。

该反应过程中使用卤代烷烃、芳烃或杂环烃做溶剂，优选是选自苯、二氯甲烷，三氯甲烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、邻-、间-、或对-二甲苯、四氢呋喃等惰性溶剂。

10 所述过程(3)中，反应物的投料比基本上是等摩尔，但通常使双乙烯酮适当过量，例如，以取代的苯氧基磺酰胺与双乙烯酮的摩尔比 1:1-1.1 为好。反应中所用溶剂可选自苯、一氯甲烷、二氯甲烷，三氯甲烷、四氯化碳、一氯代乙烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、甲乙醚、丙酮、四氢呋喃、乙腈。作为催化剂的烷基胺或芳基胺可选自
15 二乙胺、三甲胺、三乙胺，三-正-丙胺、三异丙胺、三-正丁胺、三环己胺、乙基-二-异丙胺、N,N-二乙基胺、苄基-二甲胺或取代的苄基-二甲胺，优选的是三乙胺。

上述反应产物再经过程(4)的环合，即得到本发明的目的产物，环合过程中使用碱金属的氢氧化物或碳酸盐，可以是 NaOH 、 KOH 、 Na_2CO_3 、
20 或 K_2CO_3 ；优选使用 KOH 或 K_2CO_3 。它们与反应物的投料比可以是 2:1 (摩尔比) 左右，一般使所述碱金属的氢氧化物或碳酸盐的用量再超出 10% 左右，最好是再超量 5% 左右，得到的产物即为乙酰磺胺酸钾。反应在低级醇类溶剂中完成，该低级烷基醇一般选自 1-3 个碳原子的醇，例如甲醇、乙醇、丙醇；环合反应在室温下即可完成，例如温度范围控制在 10-30
25 $^{\circ}\text{C}$ ，当反应物溶液的 pH 值达到 8-12 时，可以判定反应完成。

根据本发明的方法，还包括对上述过程得到的产物进行精制的过程，例如用水进行重结晶，对最终产品进行检测，要求符合 FCC IV 的标准。

本发明提供的合成方法相对于中国专利 93102189.8 中公布的步骤 (2)，不再使用 NaN_3 ，而改用液氨或氨气，例如，在反应塔中，装入
5 催化剂 $\text{SiO}-\text{Al}_2\text{O}_3$ 或 NiO/SiO_2 ，将取代苯氧基磺酰氯二氯甲烷液用泵加入反应塔中，在 $-5 - 15^\circ\text{C}$ 下通入液氨，液氨通入速度不可太快，使表压在 2 小时内达到 2-5Mpa，在此压力温度下反应 2-3 小时，压力下降可适量通入液氨调节，取样检查取代苯氧基磺酰胺，含量达到 85-90% 时反应即可完毕。将反应后的溶液放入蒸馏器中，减压蒸出多余的氨，再减
10 压蒸去二氯甲烷，得到对氯苯氧基磺酰胺。

本发明的优点在于：工艺方法简便，合成反应时间较短，产率较高且稳定，产率一般可在 60-90%，副反应物生成较少且易分离，三废处理容易，克服了已有技术及中国专利申请（申请号 93102189.8）技术中的不足之处，生产的安全性大为提高。

15

具体实施方式

以下通过具体合成乙酰磺胺酸钾（乙酰舒泛 K）的实施例详细说明本发明的实现，但不能构成对本发明实施范围的限定，本发明的保护范围应以随后所附的权利要求书来界定。

20

实施例 1 —— 对氯苯氧基磺酰氯的制备

在 100 升反应釜中加入干燥的二氯甲烷 60 公斤和聚乙二醇（MW400-600）约 9 公斤（约 60mol），加入 9 公斤（60mol）对氯苯酚钠，并加入四丁基溴化铵约 2 公斤（约 6 mol），不断搅拌至釜内溶液温度降至 0
25 $^\circ\text{C}$ ，在 1.5 小时内滴加 8.1 公斤（60mol）溶在 3000ml CH_2Cl_2 的磺酰氯

溶液，滴加完毕后，在 0℃ 下搅拌 1.5 小时，再在室温下继续搅拌 2 小时，然后抽滤，蒸去溶剂，得到氯苯氧基磺酰氯 14.2 公斤，产率 90%。
沸点：113-114℃/7mmHg。

5 实施例 2 —— 对氯苯氧基磺酰胺的制备

将 9 公斤 (34 mol) 对氯苯氧基磺酰氯和 900 毫克六亚甲基四胺溶在 60 升二氯甲烷中，送入反应塔中，在反应塔中先加入固体催化剂 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 和 NiO 1800-3000 克，然后通入冷却盐水，并开动转轴，使溶液冷却至 -5℃ - 15℃，通入液氮，压力保持在 2-5Mpa，时间约为 2
10 小时左右，在此压力和温度下，继续搅动反应 2 小时，停止冷却，使温度升至室温，在此温度下再搅动反应 2 小时，取样分析，分析溶液中对氯苯氧基磺酰胺浓度为 12%，计算收率为 90%。

m. p.: 103-104℃

IR: ν_{NH} 3330, 3260 cm^{-1}

15 IR: ν_{SO_2} 1355, 1600 cm^{-1}

实施例 3 —— 乙酰乙酰胺-N-磺酰-对氯苯氧基的制备

取 2.8 公斤 (10mol) 对氯苯氧基磺酰胺和 1.01 公斤 (10mol) 三乙胺放入 50 升反应釜中，加入 20 升二氯甲烷，搅拌使之全部溶解，并将
20 溶液温度降至 -5℃ - 0℃，然后将 0.9 公斤双乙烯酮溶在 5 升二氯甲烷液体中，在 2 小时滴加完毕，反应混合物温度保持在 -5℃ - 0℃，继续搅拌 1.5 小时，再升至室温搅拌 6 小时，然后减压，蒸去 CH_2Cl_2 残留物，再用 CH_2Cl_2 重结晶，得到 2.35 公斤乙酰乙酰胺-N-磺酰-对氯苯氧基，收率为 80%。

25 m. p.: 96-98℃

IR: ν 3185 cm^{-1} ν_{CO} 1746, 1710 cm^{-1}

实施例 4 —— 乙酰磺胺酸钾的制备

将 2.9 公斤 (10mol) 乙酰乙酰胺-N-磺酰-对氯苯氧基溶在 10 升无水甲醇中, 使溶液温度保持在 10°C - 30°C, 在不断搅拌下, 滴加 1120 克 KOH 溶在 10 升无水甲醇中的溶液, 在 2 小时内滴加完毕。滴完后在同一温度下搅拌小时, 溶液 pH 值应在 8-10, 此时生成的乙酰磺胺酸钾从甲醇溶液中析出沉淀, 抽滤得到乙酰磺胺酸钾的粗品, 副产品及对氯苯酚钾留在滤液中。

10 先将乙酰磺胺酸钾的粗品溶在煮沸的纯水中, 冷却后, 得到结晶, 将此结晶用蒸馏水重结晶 2-3 次, 得到白色无嗅的可自由流动结晶粉末, 产率为 82%。该产品 3%溶液的甜度约为蔗糖的 200 倍。

检验结果如下:

执行标准: FCC IV 和 FAO/WHO JECFA (96) 及欧洲药典 (99 增补版)。

15 水中溶解度: 20°C, 27g,

乙醇溶解度: 微溶

紫外吸收: 227nm

钾反应: 显紫色

沉淀实验: 黄色沉淀

20 总纯度 (以干燥品计): 99.42%

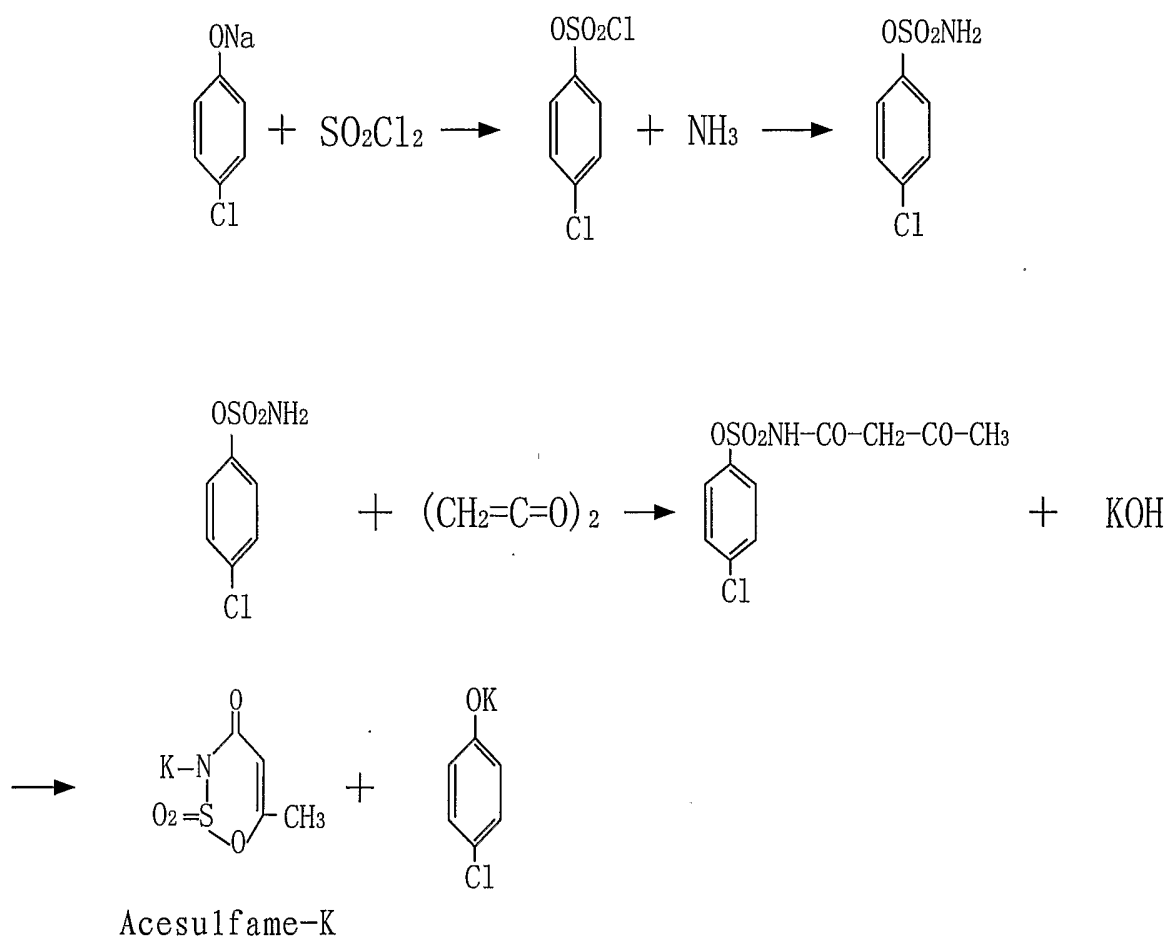
钾含量: 17.9%

pH 值 (1%溶液): 6.89

其它指标也符合标准。

25

实施例 1-4 的制备过程可依据反应式实现:



权利要求书

1、乙酰磺胺酸盐的合成方法，其包括以下过程：

(1) 苯氧基磺酰氯的制备：用苯酚钠或取代苯酚钠与磺酰氯反应，
5 反应温度为 $-10 - 20^{\circ}\text{C}$ ，用烷基或烷氧基卤化铵作催化剂，以烷基芳香
烃、卤代烷烃作溶剂；

(2) 苯氧基磺酰胺的制备：将从上述(1)制得的取代苯氧基磺酰
氯溶在卤代烷烃、芳烃或杂环烃溶剂中，控制温度 $-5 - 30^{\circ}\text{C}$ ，压力控
制在 $2-10\text{Mpa}$ ，在催化剂的作用下，通入液氨或氨气，进行反应；

10 (3) 乙酰乙酰胺基-N-磺酰-苯氧基的制备：用从上述(2)得到的
苯氧基磺酰胺与双乙烯酮反应，反应溶剂选自芳烃、卤代烷烃类、醚、
酮、四氢呋喃和乙腈，反应温度 $-5 - 5^{\circ}\text{C}$ ，用烷基胺或芳基胺作催化剂；

(4) 乙酰磺胺酸钾的制备：在室温下，将从(3)得到的乙酰乙酰胺
15 基-N-磺酰-苯氧基溶在低级醇中，在搅拌下，滴加碱金属的氢氧化物或
其碳酸盐的低级醇类溶液，进行环合反应，当反应溶液 pH 值达到 $8-12$
时反应结束。

2、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程(1)中所述取代的苯
酚钠，包括邻-甲基-苯酚钠、2,6-二甲基-苯酚钠、邻-或对-氯苯酚钠、
邻-或对-氨基苯酚钠。

20 3、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程(1)还包括以苯酚或
取代的苯酚为原料制备相应的苯酚钠的过程。

4、权利要求 1 所述的合成方法，过程(1)的反应中还使用聚乙二
醇作为助溶剂。

5、权利要求 1 或 2 所述的合成方法，过程(1)的反应中，苯酚钠
25 或取代的苯酚钠与磺酰氯的摩尔比为 $1 : 1-1.5$ 。

6、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程(1)中取代反应的温

度-5 - 5℃。

7、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程（1）中取代反应的催化剂为烷基或烷氧基卤化铵翁盐，使用量为苯酚钠或取代的苯酚钠摩尔量的 0.1-0.3%。

5 8、权利要求 7 所述的合成方法，该催化剂选自苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基溴化铵、四正丁基溴化铵、四叔丁基氯化铵、四叔丁基溴化铵。

9、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程（1）中取代反应的溶剂选自苯、甲苯、一氯甲烷、二氯甲烷，1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷。

10 10、权利要求 9 所述的合成反应，其中，所述溶剂为二氯甲烷或苯。

11、权利要求 1-10 任一项所述的合成反应，其中，取代反应的原料为对-氯苯酚钠，催化剂为四丁基溴化铵或苄基三乙基氯化铵。

12、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程（2）中所述的催化剂由六亚甲基四胺与选自硅、铝、钛、钪、镍、铜的氧化物或络合物的混
15 合物组成。

13、权利要求 12 所述的合成方法，其中，所述硅、铝、钛、钪、镍、铜的氧化物或络合物包括： $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 、 TiO_2 、 ThO_2 、 NiO 、 CuO_2 、 NiO/SiO_2 、 Cu_2O 、 $\text{Cu(OH)NH}_4\text{CrO}_4$ 、 $\text{Ni}_6\text{Al}_2(\text{OH})_6\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ，它们可以直接使用或附着于载体上，载体选用活性炭、硅藻土、硅胶、或小瓷柱。

20 14、权利要求 12 或 13 所述的合成方法，六亚甲基四胺的使用量为 0.5-2.0ppm。

15、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程（2）中所用卤代烷烃、芳烃或杂环烃溶剂选自苯、二氯甲烷，三氯甲烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、邻-、间-、或对-二甲苯、或四氢呋喃。

25 16、权利要求 1 的合成方法，其中，过程（2）中的反应压力为 5-10Mpa。

17、权利要求 1 所述的合成方法，过程（3）的反应中，溶剂选自苯、

一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、一氯代乙烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、甲乙醚、丙酮、四氢呋喃、乙腈。

18、权利要求 1 所述的合成方法，其中，过程（3）的反应中的催化剂选自二乙胺、三乙胺、三-正-丙胺、三异丙胺、三-正丁胺、三环己胺、乙基、二-异-丙胺、N, N-二乙基胺、苄基-二甲胺、取代的苄基-二甲胺。

19、权利要求 18 所述的合成方法，该催化剂为三乙胺。

20、权利要求 1 所述的合成方法，其中过程（4）中所用的碱金属氢氧化物或其碳酸盐选自 NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃。

21、权利要求 1 或 20 所述的合成方法，其中过程（4）所述低级醇溶剂包括甲醇、乙醇、丙醇。

22、权利要求 20 所述的合成方法，其中碱金属氢氧化物为 KOH。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT


International application No.
PCT/CN02/00513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D 291/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: REGISTRY, CA plus		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1257865A (Liu Ji Cai et al.), 28. Jun. 2000 , see the whole document	1-22
A	CN1092066A (Tian Nian Shou et al.), 14. Sep.1994, see the whole document	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 06. Nov. 2002 (06.11.02)	Date of mailing of the international search report 19 DEC 2002(19.12.02)	
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer <p style="text-align: right;">Chen Mao</p> Telephone No. 86-10-62093027	



国际检索报告

国际申请号
PCT/CN02/00513

<p>A. 主题的分类</p> <p>IPC 7 C07D 291/06</p> <p>按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)</p> <p>IPC 7 C07C, C07D</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)</p> <p>STN: REGISTRY, CA plus</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求编号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN1257865A (刘纪才等人), 28. 6 月.2000, 见全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN1092066A (田年寿等人), 14. 9 月.1994, 见全文</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号	A	CN1257865A (刘纪才等人), 28. 6 月.2000, 见全文	1-22	A	CN1092066A (田年寿等人), 14. 9 月.1994, 见全文	1-22
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号									
A	CN1257865A (刘纪才等人), 28. 6 月.2000, 见全文	1-22									
A	CN1092066A (田年寿等人), 14. 9 月.1994, 见全文	1-22									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的专用类型:</p> <p>“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利</p> <p>“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了解构成发明基础的理论或原理</p> <p>“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利成员的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>06.11 月.2002 (06.11.02)</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>19. 12 月 2002 (19. 12. 02)</p>									
<p>国际检索单位名称和邮寄地址</p> <p>ISA/CN</p> <p>中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)</p> <p>传真号: 86-10-62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>陈 矛</p>  <p>电话号码: 86-10-62093027</p>									