(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101007772 B
(45)授权公告日 2010.05.26

(21)申请号 200710066960.8

(22)申请日 2007.01.29

(73)专利权人 浙江大学
地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路38号

(72)发明人 陈新志 钱超

(74)专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224
代理人 胡红娟

(51)Int.Cl.
*C07C 227/02*(2006.01)
*C07C 227/34*(2006.01)
*C07C 229/08*(2006.01)

(56)对比文件
US 4792565 A,1988.12.20, 说明书第28栏制备实施例10.
CN 1651400 A,2005.08.10, 说明书第2页第1行至说明书第5页第10行.
L.NEELAKANTAN,WALTER H.HARTUNG. α-Hydroxylamino Nitriles and α-Hydroxylamino Acids.Journal of Organic Chemistry23 7.1958,23(7),964-967.

审查员 刘红彦

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54)发明名称

一种手性正缬氨酸的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种手性正缬氨酸的合成方法,以正丁醛和氰化钠、氯化铵为原料,包括氨基戊腈的制备、氰基酰胺化、拆分、重结晶、水解。本发明采用化学合成法生产手性正缬氨酸,生产工艺简单,成本低,并且采用氨基酸的常用拆分方法就可以得到高质量的产品;与传统的发酵工艺相比,更是具有产量大,生产周期短等优点。

CN 101007772 B

1. 一种手性正缬氨酸的合成方法，其特征在于：以正丁醛和氰化钠、氯化铵为原料，包括下述步骤：

(1)、氨基戊腈的制备：正丁醛与氰化钠、氯化铵在水和低级醇的混合溶剂中进行反应，反应温度为 50℃～ 80℃，反应时间为 4h ～ 8h，经萃取、脱除溶剂，得到氨基戊腈；

其中，正丁醛与氰化钠的物质的量比为 1 ： 1.1 ～ 1 ： 2；正丁醛与氯化铵的物质的量比为 1 ： 1.1 ～ 1 ： 2；低级醇为甲醇或乙醇，混合溶剂中醇与水的体积比为 1 ： 3 ～ 1 ： 4；萃取采用的萃取剂为乙酸乙酯；(2)、氰基酰胺化：将氨基戊腈在浓硫酸中，于 50℃～ 150℃水解 1h ～ 3h，再进行中和、萃取、脱除溶剂，得到外消旋氨基戊酰胺；

(3)、拆分：用 L- 酒石酸或 D- 酒石酸将外消旋氨基戊酰胺进行拆分，对应得到氨基戊酰胺 L- 酒石酸盐或氨基戊酰胺 D- 酒石酸盐；

(4)、重结晶：将所得到的氨基戊酰胺 L- 酒石酸盐或氨基戊酰胺 D- 酒石酸盐重结晶得到重结晶料；

(5)、水解：将重结晶料用水溶解后与阳离子交换树脂进行离子交换，并于温度 50℃～ 150℃下进行水解，反应时间 1h ～ 3h，再用氨水将树脂上的料洗出，后处理得到手性正缬氨酸。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：步骤 (2) 中，所用浓硫酸浓度为 98 ～ 100％、用量为氨基戊腈重量的 2 ～ 4 倍；中和步骤中所用碱为 15％～ 35％的氨水，中和温度 10℃～ 30℃、时间 1h ～ 3h；萃取步骤中萃取剂为四氢呋喃、二氯甲烷或氯仿。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：步骤 (3) 中：将外消旋氨基戊酰胺加入 L- 酒石酸的或 D- 酒石酸甲醇溶液中进行拆分，用料重量比为外消旋氨基戊酰胺 / 甲醇 / 酒石酸＝ 1/3/0.3 ～ 1/5/0.5；反应温度 0℃～ 15℃，反应时间 1h ～ 3h。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：步骤 (5) 中，将重结晶料溶于 8 ～ 15 倍量的水中；流经装有阳离子交换树脂的柱子，再将树脂升温至 100℃～ 150℃、反应 1h ～ 2h；反应结束后用 5％～ 10％的氨水将料从树脂上洗出。

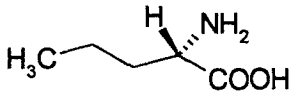
# 一种手性正缬氨酸的合成方法

## 技术领域

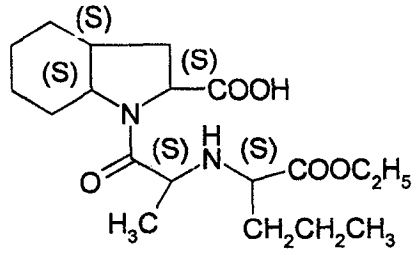
[0001] 本发明涉及一种有机化合物的合成方法，特别是一种手性正缬氨酸的合成方法。

## 背景技术

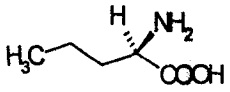
[0002]



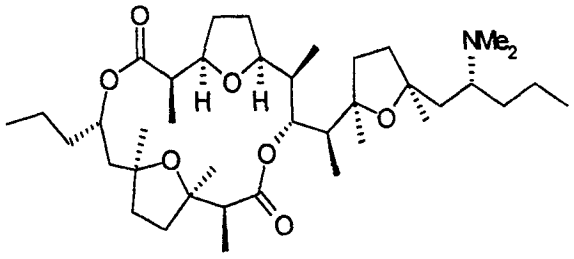
S-1



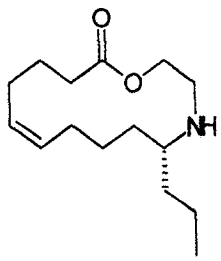
S-2



S-3



pamamycin-607



(R)-epilachnene

S-4 S-5

[0003] 分子式如S-1所示的手性正缬氨酸，是合成药物培多普利（分子式如S-2所示）的关键中间体。现有的手性正缬氨酸的合成方法较少见于报道，专利JP7553587采用发酵法制取，产量约为3.7g/L，远低于一般发酵生产氨基酸的产量，难以满足工业化的生产需要。中国专利申请200410084417.7，公开了以正丁醛和丙酮氰醇为原料合成L-正缬氨酸的技术，但原料丙酮氰醇不易得，价格偏高；而本发明采用氰化钠为反应原料，大大降低了原料成本。

[0004] 分子式如S-3所示的手性正缬氨酸，可以作为D-源定向合成一些具有D-的大环内酯如Pamamycin-607及生物碱(R)-瓢虫素内酯(Epilachnene)。由于D-正缬氨酸不是天然的氨基酸，现有的文献报道以化学合成法为主。如Nozaki Hiroyuki等人的文章“D-Amino acid production by E.coli co-expressed three genes encoding hydantoin racemase,D-hydantoinase and N-carbamoyl-D-amino acid amidohydrolase.”《Journal of Molecular CatalysisB:Enzymatic》2005,32(5-6):213-218;Badorrey Ramon等人的文章“Stereodivergent addition of allylmetal reagents to imines derived

from(R)-2,3-di-O-benzylglyceraldehyde by appropriate selection of metal and double stereodifferentiation.”《European Journal of Organic Chemistry》2002,(22):3763-3767 等,但在这些文献报道的合成方法中,起始原料复杂,或者需要使用复杂的催化剂。Alexandre Francois-Rene 等人的文章“Amine-boranes:effective reducing agents for the deracemisation of DL-amino acidsusing L-amino acid oxidase from Proteus myxofaciens.”《Tetrahedron Letters》2002,43(4):707-710 和 Galkin Andrey 等人的文章“Synthesis of optically active amino acids from α-keto acids with Escherichia coli cellsexpressing heterologous genes.”《Applied and Environmental Microbiology》1997,63(12):4651-4656) 中公开了通过拆分 α-氨基正戊酸来得到 D- 正缬氨酸的方法,但是此方法的成本较高,合成工艺复杂,有其应用的局限性。

## 发明内容

[0005] 本发明提供一种工艺简单,原料成本低的手性正缬氨酸合成方法。

[0006] 一种手性正缬氨酸的合成方法,以正丁醛和氰化钠、氯化铵为原料,包括下述步骤:

[0007] (1)、氨基戊腈的制备:正丁醛与氰化钠、氯化铵在水和低级醇的混合溶剂中进行反应,反应温度为 50℃～ 80℃,反应时间为 4h ～ 8h,经萃取、脱除溶剂,得到氨基戊腈;

[0008] (2)、氰基酰胺化:将氨基戊腈在浓硫酸中,于 50℃～ 150℃水解 1h ～ 3h,再进行中和、萃取、脱除溶剂,得到外消旋氨基戊酰胺;

[0009] (3)、拆分:用 L- 酒石酸或 D- 酒石酸将外消旋氨基戊酰胺进行拆分,对应得到氨基戊酰胺 L- 酒石酸盐或氨基戊酰胺 D- 酒石酸盐;

[0010] (4)、重结晶:将所得到的氨基戊酰胺 L- 酒石酸盐或氨基戊酰胺 D- 酒石酸盐重结晶得到重结晶料;

[0011] (5)、水解:将重结晶料用水溶解后与阳离子交换树脂进行离子交换,并于温度 50℃～ 150℃下进行水解,反应时间 1h ～ 3h,再用氨水将树脂上的料洗出,后处理手性正缬氨酸。

[0012] 步骤 (1) 中,正丁醛与氰化钠的物质的量比为 1 ： 1.1 ～ 1 ： 2;正丁醛与氯化铵的物质的量比为 1 ： 1.1 ～ 1 ： 2;低级醇为甲醇或乙醇,混合溶剂中醇与水的体积比为 1 ： 3 ～ 1 ： 4;萃取采用的萃取剂为乙酸乙酯。

[0013] 步骤 (2) 中,所用浓硫酸浓度为 98 ～ 100%、用量为氨基戊腈重量的 2 ～ 4 倍;所述中和步骤中所用碱为 15%～ 35%的氨水,中和温度 10℃～ 30℃、时间 1h ～ 3h;所述萃取步骤中萃取剂为四氢呋喃、二氯甲烷或氯仿。

[0014] 步骤 (3) 中:将外消旋氨基戊酰胺加入 L- 酒石酸的或 D- 酒石酸甲醇溶液中进行拆分,用料重量比为外消旋氨基戊酰胺 / 甲醇 / 酒石酸＝ 1/3/0.3 ～ 1/5/0.5;反应温度 0℃～ 15℃,反应时间 1h ～ 3h。

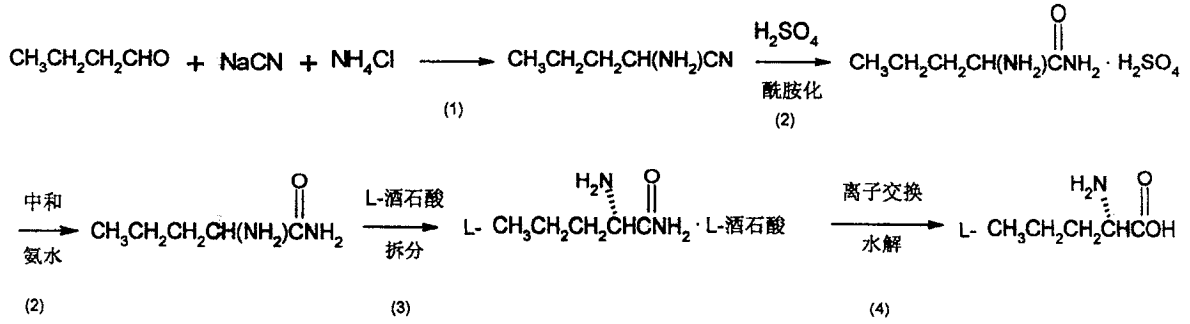
[0015] 步骤 (4) 中,L- 氨基戊酰胺酒石酸盐或 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐 / 水 / 甲醇的重量比为＝ 1/2/6 ～ 1/4/10。

[0016] 步骤 (5) 中,将重结晶料溶于 8 ～ 15 倍量的水中;流经装有阳离子交换树脂的柱子,再将树脂升温至 100℃～ 150℃、反应 1h ～ 2h;反应结束后用 5%～ 10%的氨水将料从

树脂上洗出。

[0017] 本发明的合成方法，其合成路线如下（以 L- 正缬氨酸的合成为例）：

[0018]




[0019] 本发明采用化学合成法生产手性正缬氨酸即 L- 正缬氨酸或 D- 正缬氨酸，生产工艺简单，成本低，并且采用氨基酸的常用拆分方法就可以得到高质量的产品；与传统的发酵工艺相比，更是具有产量大，生产周期短等优点。

**具体实施方式：**

[0020] 实施例 1

[0021] L- 正缬氨酸的合成方法，以正丁醛和氰化钠、氯化铵为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

[0022] (1) 氨基戊腈的制备：

[0023] 在 50ml 甲醇和 200ml 水配成的混合溶剂中，加入正丁醛 (14.4g，0.2mol)、氰化钠 (10.8g，0.22mol)、氯化铵 (11.8g，0.22mol)，搅拌溶解，此时溶液不分层；控制温度 70℃左右反应 6h。停止反应后，分别用 50ml 乙酸乙酯萃取两次反应液，合并有机相，脱除溶剂后得到氨基戊腈粗品 (12.6g，0.13mol)。

[0024] (2) 氰基酰胺化，即外消旋氨基戊酰胺的制备：

[0025] 将上步所得氨基戊腈粗品 (9.8g，0.1mol) 于 30min 内滴加入 32g98％的浓硫酸中，滴加时控制温度在 20℃以内，滴加完毕后，升温至 100℃，并保持该温度反应 1h 后冷却至室温出料。将所得水解产物氨基戊酰胺硫酸盐于 30min 内滴加入 50g25％的氨水中，滴加过程中控制温度在 20℃以内，滴加完毕后继续搅拌 2h 后加入 30g 四氢呋喃萃取。取上层四氢呋喃层在旋转蒸发仪上脱除溶剂后即得到外消旋氨基戊酰胺粗品，用于下步拆分。

[0026] (3) 拆分：

[0027] 将 L- 酒石酸 (4g，0.027mol) 溶于 40g 甲醇中，5℃以下缓慢滴加上步所得的外消旋氨基戊酰胺粗品。滴加完毕，继续反应 2h 后，出料过滤，滤饼即为拆分产物 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0028] (4) 重结晶：

[0029] 将上述所得滤饼（即 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐）与 30g 水、1g 活性炭混合，40℃搅拌 2h 后过滤，滤液加入 90g 甲醇中进行重结晶，即得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0030] (5) 水解，即 L- 正缬氨酸的制备：

[0031] 将上步所得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐溶于 10 倍重量的水中，令溶液流经装有强酸性阳离子交换树脂的柱子中；完毕后以水将柱子洗至中性，回收洗液，经浓缩可

得回收 L- 酒石酸。然后将柱子升温至 100℃并保温 1h，使酰胺水解；再以 5％的氨水洗柱子，收集洗出液，至旋光度为 0 时停止收集。将洗出液以活性炭脱色后浓缩脱水，再经甲醇淋洗，干燥后即得成品 L- 正缬氨酸 3.2g，分子式如 S-1 所示，比旋光度$[\alpha]_D^{20} = +22.6$（c = 10，20％盐酸中）。

[0032] 实施例 2

[0033] L- 正缬氨酸的合成方法，以正丁醛和氰化钠、氯化铵为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

[0034] (1) 氨基戊腈的制备：

[0035] 在 50ml 乙醇和 200ml 水配成的混合溶剂中，加入正丁醛 (14.4g，0.2mol)、氰化钠 (14.7g，0.3mol)、氯化铵 (16.1g，0.3mol)，搅拌溶解，此时溶液不分层；控制温度 80℃左右反应 8h。停止反应后，分别用 50ml 乙酸乙酯萃取两次反应液，合并有机相，脱除溶剂后得到氨基戊腈粗品 (10.3g，0.11mol)。

[0036] (2) 氰基酰胺化，即外消旋氨基戊酰胺的制备：

[0037] 将上步所得氨基戊腈粗品 (9.8g，0.1mol) 于 30min 内滴加入 38g100％的浓硫酸中，滴加时控制温度在 20℃以内，滴加完毕后，升温至 50℃，并保持该温度反应 2h 后冷却至室温出料。将所得水解产物氨基戊酰胺硫酸盐于 30min 内滴加入 50g35％的氨水中，滴加过程中控制温度在 30℃以内，滴加完毕后继续搅拌 3h 后加入 30g 氯仿萃取。取下层氯仿层在旋转蒸发仪上脱除溶剂后即得到外消旋氨基戊酰胺粗品，用于下步拆分。

[0038] (3) 拆分：

[0039] 将 L- 酒石酸 (4g，0.027mol) 溶于 40g 甲醇中，10℃以下缓慢滴加上步所得的外消旋氨基戊酰胺粗品。滴加完毕，继续反应 3h 后，出料过滤，滤饼即为拆分产物 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0040] (4) 重结晶：

[0041] 将上述所得滤饼（即 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐）与 60g 水、1g 活性炭混合，40℃搅拌 2h 后过滤，滤液加入 150g 甲醇中进行重结晶，即得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0042] (5) 水解，即 L- 正缬氨酸的制备：

[0043] 将上步所得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐溶于 15 倍重量的水中，令溶液流经装有阳离子交换树脂的柱子中；完毕后以水将柱子洗至中性，回收洗液，经浓缩可得回收 L- 酒石酸。然后将柱子升温至 150℃并保温 2h，使酰胺水解；再以 10％的氨水洗柱子，收集洗出液，至旋光度为 0 时停止收集。将洗出液以活性炭脱色后浓缩脱水，再经甲醇淋洗，干燥后即得成品 L- 正缬氨酸 2.4g，分子式如 S-1 所示，比旋光度$[\alpha]_D^{20} = +22.6$（c = 10，20％盐酸中）。

[0044] 实施例 3

[0045] L- 正缬氨酸的合成方法，以正丁醛和氰化钠、氯化铵为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

[0046] (1) 氨基戊腈的制备：

[0047] 在 66ml 甲醇和 200ml 水配成的混合溶剂中，加入正丁醛 (14.4g，0.2mol)、氰化钠 (19.6g，0.4mol)、氯化铵 (21.4g，0.4mol)，搅拌溶解，此时溶液不分层；控制温度 50℃左右反应 4h。停止反应后，分别用 50ml 乙酸乙酯萃取两次反应液，合并有机相，脱除溶剂后得到

氨基戊腈粗品 (7.3g,0.07mol)。

[0048] (2) 氰基酰胺化,即外消旋氨基戊酰胺的制备 :

[0049] 将上步所得氨基戊腈粗品 (9.8g,0.1mol) 于 30min 内滴加入 38g99％的浓硫酸中,滴加时控制温度在 20℃以内,滴加完毕后,升温至 150℃,并保持该温度反应 3h 后冷却至室温出料。将所得水解产物氨基戊酰胺硫酸盐于 30min 内滴加入 100g15％的氨水中,滴加过程中控制温度在 30℃以内,滴加完毕后继续搅拌 1h 后加入 30g 二氯甲烷萃取。取下层氯仿层在旋转蒸发仪上脱除溶剂后即得到外消旋氨基戊酰胺粗品,用于下步拆分。

[0050] (3) 拆分 :

[0051] 将 L- 酒石酸 (4g,0.027mol) 溶于 40g 甲醇中,10℃以下缓慢滴加上步所得的外消旋氨基戊酰胺粗品。滴加完毕,继续反应 3h 后,出料过滤,滤饼即为拆分产物 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0052] (4) 重结晶 :

[0053] 将上述所得滤饼 ( 即 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐 ) 与 45g 水、1g 活性炭混合,40℃搅拌 2h 后过滤,滤液加入 105g 甲醇中进行重结晶,即得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0054] (5) 水解,即 L- 正缬氨酸的制备 :

[0055] 将上步所得产物重结晶 L- 氨基戊酰胺酒石酸盐溶于 8 倍重量的水中,令溶液流经装有阳离子交换树脂的柱子中 ;完毕后以水将柱子洗至中性,回收洗液,经浓缩可得回收 L- 酒石酸。然后将柱子升温至 125℃并保温 1.5h,使酰胺水解 ;再以 8％的氨水洗柱子,收集洗出液,至旋光度为 0 时停止收集。将洗出液以活性炭脱色后浓缩脱水,再经甲醇淋洗,干燥后即得成品 L- 正缬氨酸 1.2g,分子式如 S-1 所示,比旋光度$[\alpha]_D^{20} = +22.6$ (c = 10,20％盐酸中 )。

[0056] 实施例 4

[0057] D- 正缬氨酸的合成方法,以正丁醛和氰化钠、氯化铵为主要起始原料,依次经下述步骤制成 :

[0058] (1) 氨基戊腈的制备 :

[0059] 在 50ml 甲醇和 200ml 水配成的混合溶剂中,加入正丁醛 (14.4g,0.2mol)、氰化钠 (10.8g,0.22mol)、氯化铵 (11.8g,0.22mol),搅拌溶解,此时溶液不分层 ;控制温度 70℃左右反应 6h。停止反应后,分别用 50ml 乙酸乙酯萃取两次反应液,合并有机相,脱除溶剂后得到氨基戊腈粗品 (12.6g,0.13mol)。

[0060] (2) 氰基酰胺化,即外消旋氨基戊酰胺的制备 :

[0061] 将上步所得氨基戊腈粗品 (9.8g,0.1mol) 于 30min 内滴加入 32g98％的浓硫酸中,滴加时控制温度在 20℃以内,滴加完毕后,升温至 100℃,并保持该温度反应 1h 后冷却至室温出料。将所得水解产物氨基戊酰胺硫酸盐于 30min 内滴加入 50g25％的氨水中,滴加过程中控制温度在 20℃以内,滴加完毕后继续搅拌 2h 后加入 30g 四氢呋喃萃取。取上层四氢呋喃层在旋转蒸发仪上脱除溶剂后即得到外消旋氨基戊酰胺粗品,用于下步拆分。

[0062] (3) 拆分 :

[0063] 将 D- 酒石酸 (4g,0.027mol) 溶于 40g 甲醇中,5℃以下缓慢滴加上步所得的外消旋氨基戊酰胺粗品。滴加完毕,继续反应 2h 后,出料过滤,滤饼即为拆分产物 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0064] (4) 重结晶：

[0065] 将上述所得滤饼（即 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐）与 30g 水、1g 活性炭混合，40℃搅拌 2h 后过滤，滤液加入 90g 甲醇中进行重结晶，即得产物重结晶 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0066] (5) 水解，即 D- 正缬氨酸的制备：

[0067] 将上步所得产物重结晶 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐溶于 10 倍重量的水中，令溶液流经装有强酸性阳离子交换树脂的柱子中；完毕后以水将柱子洗至中性，回收洗液，经浓缩可得回收 D- 酒石酸。然后将柱子升温至 100℃并保温 1h，使酰胺水解；再以 5％的氨水洗柱子，收集洗出液，至旋光度为 0 时停止收集。将洗出液以活性炭脱色后浓缩脱水，再经甲醇淋洗，干燥后即得成品 D- 正缬氨酸 3.5g，分子式如 S-3 所示，比旋光度$[\alpha]_D^{20} = -22.6$（c = 10，20％盐酸中）。

[0068] 实施例 5

[0069] D- 正缬氨酸的合成方法，以正丁醛和氰化钠、氯化铵为主要起始原料，依次经下述步骤制成：

[0070] (1) 氨基戊腈的制备：

[0071] 在 50ml 乙醇和 200ml 水配成的混合溶剂中，加入正丁醛（14.4g，0.2mol）、氰化钠（14.7g，0.3mol）、氯化铵（16.1g，0.3mol），搅拌溶解，此时溶液不分层；控制温度 80℃左右反应 8h。停止反应后，分别用 50ml 乙酸乙酯萃取两次反应液，合并有机相，脱除溶剂后得到氨基戊腈粗品（10.3g，0.11mol）。

[0072] (2) 氰基酰胺化，即外消旋氨基戊酰胺的制备：

[0073] 将上步所得氨基戊腈粗品（9.8g，0.1mol）于 30min 内滴加入 38g100％的浓硫酸中，滴加时控制温度在 20℃以内，滴加完毕后，升温至 50℃，并保持该温度反应 2h 后冷却至室温出料。将所得水解产物氨基戊酰胺硫酸盐于 30min 内滴加入 50g35％的氨水中，滴加过程中控制温度在 30℃以内，滴加完毕后继续搅拌 3h 后加入 30g 氯仿萃取。取下层氯仿层在旋转蒸发仪上脱除溶剂后即得到外消旋氨基戊酰胺粗品，用于下步拆分。

[0074] (3) 拆分：

[0075] 将 D- 酒石酸（4g，0.027mol）溶于 40g 甲醇中，10℃以下缓慢滴加上步所得的外消旋氨基戊酰胺粗品。滴加完毕，继续反应 3h 后，出料过滤，滤饼即为拆分产物 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0076] (4) 重结晶：

[0077] 将上述所得滤饼（即 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐）与 60g 水、1g 活性炭混合，40℃搅拌 2h 后过滤，滤液加入 150g 甲醇中进行重结晶，即得产物重结晶 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐。

[0078] (5) 水解，即 D- 正缬氨酸的制备：

[0079] 将上步所得产物重结晶 D- 氨基戊酰胺酒石酸盐溶于 15 倍重量的水中，令溶液流经装有阳离子交换树脂的柱子中；完毕后以水将柱子洗至中性，回收洗液，经浓缩可得回收 D- 酒石酸。然后将柱子升温至 150℃并保温 2h，使酰胺水解；再以 10％的氨水洗柱子，收集洗出液，至旋光度为 0 时停止收集。将洗出液以活性炭脱色后浓缩脱水，再经甲醇淋洗，干燥后即得成品 D- 正缬氨酸 2.4g，分子式如 S-3 所示，比旋光度$[\alpha]_D^{20} = -22.6$（c = 10，20％盐酸中）。

[0080] 以上所述仅为本发明的若干个具体实施方式，应当指出，对于本领域的普通技术

人员来说，还可以作出许多变型和改进，例如改变氨水溶液的浓度，所有的变型或改进均应视为本发明的保护范围。