

2-氯乙基乙基醚的无溶剂合成

吴小春, 何 勇, 岳志伟, 毛业翔, 张洪模*

(四川德峰药业有限公司, 四川 眉山 620000)

摘要: 对 2-氯乙基乙基醚的合成工艺进行了无溶剂合成改进。以三乙胺为催化剂, 乙二醇单乙醚与二氯亚砷发生氯代反应合成了 2-氯乙基乙基醚, 产物经饱和碳酸钠溶液碱洗、饱和氯化钠溶液水洗、无水硫酸钠干燥, 得到 2-氯乙基乙基醚, 采用 ^1H NMR 和 GC-MS 对产物结构进行了表征。采用单因素实验考察了投料物质的量比、反应温度和反应时间对产物 GC 纯度和收率的影响。优化后 2-氯乙基乙基醚的合成工艺为 $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{三乙胺}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$ 、反应温度为 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间为 4 h。在该工艺下经公斤级中试放大, 产品的收率可达 90.2% 以上、GC 纯度达到 99.4% 以上、含量达到 99.2% 以上。

关键词: 2-氯乙基乙基醚; 乙二醇单乙醚; 二氯亚砷; 三乙胺; 无溶剂合成; 精细化工中间体

中图分类号: TQ316.6; TQ223.24 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 05-1143-06

Solvent-free synthesis of 2-chloroethyl ethyl ether

WU Xiaochun, HE Yong, YUE Zhiwei, MAO Yexiang, ZHANG Hongmo*

(Sichuan Defeng Pharmaceutical Co., Ltd., Meishan 620000, Sichuan, China)

Abstract: Solvent-free synthesis process of 2-chloroethyl ethyl ether was improved. 2-Chloroethyl ethyl ether was obtained from the reaction of 2-ethoxyethanol and thionyl chloride using triethylamine as catalyst, and a series of washing with saturated sodium bicarbonate solution, saturated sodium chloride solution and drying with anhydrous sodium sulfate. The structure of the sample produced was then characterized by ^1H NMR and GC-MS. The effects of molar ratio of reactants, reaction temperature and reaction time on the GC purity and yield of the product were further investigated *via* single factor experimental analysis. The optimized synthesis process of 2-chloroethyl ethyl ether was as follows: $n(2\text{-ethoxyethanol}) : n(\text{thionyl chloride}) : n(\text{triethylamine}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$, reaction temperature of $70\text{ }^\circ\text{C}$, and reaction time of 4 h. Under the above conditions, the yield and GC purity of product was over 90.2% and 99.4%, respectively, and the content was over 99.2% after kilogram scale pilot amplification.

Key words: 2-chloroethyl ethyl ether; 2-ethoxyethanol; thionyl chloride; triethylamine; solvent-free synthesis; fine chemical intermediates

2-氯乙基乙基醚 (化学名: 1-氯-2-乙氧基乙烷, CAS 号: 628-34-2) 为无色至淡黄色液体, 是重要的医药化工中间体, 常作为侧链用于合成富马酸依美斯汀^[1-2]、比拉斯汀^[3-4]等药物。

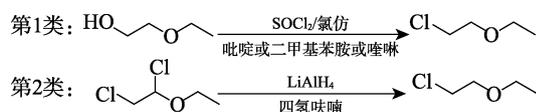
文献报道的 2-氯乙基乙基醚合成方法如下: 第 1 类^[5-6]: 将乙二醇单乙醚预先冷却到 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 以氯仿 (TCM) 为溶剂, 在等物质的量比的催化剂与二氯亚砷 (SOCl_2) 中反应 ($100\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h), 产物经稀

盐酸中和后用乙醚萃取、无水硫酸钠干燥后经刺形分馏柱蒸馏得到 2-氯乙基乙基醚^[5-6]。此法目前应用较为广泛, 但要求在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入二氯亚砷, 反应条件较为苛刻、后处理繁琐、收率均不高 (吡啶为催化剂时收率为 $58\% \sim 80\%$ ^[5-6], 二甲基苯胺为催化剂时收率为 81% ^[6], 喹啉为催化剂时收率为 84% ^[6])。第 2 类^[7]: 以四氢呋喃 (THF) 为溶剂, 1,2-二氯乙基乙基醚被氢化铝锂 (LiAlH_4) 还原 ($65\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h)

收稿日期: 2022-08-11; 定用日期: 2022-11-11; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220745

作者简介: 吴小春 (1979—), 男, 助理工程师, E-mail: wu9820168@126.com。联系人: 张洪模 (1972—), 男, 工程师、执业药师, E-mail: 2582303381@qq.com。

制得 2-氯乙基乙基醚, 收率仅为 53%^[7]。因用到价格相对较高的 1,2-二氯乙基乙基醚和 LiAlH_4 , 所以成本较高。反应路线如下所示。



通常用于乙二醇单乙醚等端羟基氯代反应的试剂主要有卢卡斯试剂 ($\text{HCl}-\text{ZnCl}_2$)、五氯化磷以及二氯亚砷等。而二氯亚砷与端羟基反应会释放 HCl 、 SO_2 等酸性物质, 加入缚酸剂 (吡啶、三乙胺等) 可促进反应向正向进行, 从而提高端羟基的取代率, 反应条件温和, 产品收率较高^[8-9]。

本文在文献[5-6]工艺条件的基础上, 并参考文献[8-11]进行工艺改进: (1) 将催化剂替换为毒性更低、价格更低廉的三乙胺 (TEA), 且催化剂与乙二醇单乙醚的物质的量比从 1.0 : 1.0 减少到 0.3 : 1.0; (2) 将反应温度从 100 °C 降至 70 °C, 降低了安全风险; (3) 无溶剂合成, 优化了后处理步骤, 避免引入有机溶剂作为反应溶剂和萃取剂, 更有利于绿色合成, 取消了刺形分馏柱蒸馏环节, 提高了生产效率, 且反应条件温和、安全风险更小、成本更低。改进后的反应路线如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

无水硫酸钠, AR, 天津市致远化学试剂有限公司; 乙二醇单乙醚、 SOCl_2 、无水碳酸钠、氢氧化钠、氯化钠、无水乙醇, AR, 成都市科隆化学品有限公司; TEA, AR, 广东光华科技股份有限公司; 乙腈, 色谱纯, 美国 TEDIA 公司; 2-氯乙基乙基醚对照品 (批号 K2104169, 色谱纯度 98.30%, 含量 98.21%), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 水为纯化水。

Avance NEO 400 型超导核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; Q Exactive GC 型气相色谱-傅里叶变换静电场轨道阱超高分辨质谱联用仪, 美国赛默飞世尔科技有限公司; 916 Ti-Touch 型一体式电位滴定仪 (配备费休氏水分测定模块), 瑞士 Metrohm 公司; GC-2014C 型气相色谱仪 [配备氢火焰离子检测器 (FID) 和电子俘获检测器 (ECD)], 日本 Shimadzu 公司; DF-101T 型集热式恒温加热磁力搅拌器、DW-3 型数显电动搅拌器, 巩义市予华仪器有限责任公司; DT-2002A 型电子天平 (分度值 0.01 g),

常熟市佳衡天平仪器有限公司; SHB-III 型循环水真空泵, 郑州长城科工贸有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 2-氯乙基乙基醚的合成

在带温度计和球形冷凝管的洁净干燥三口瓶中加入乙二醇单乙醚 135.18 g (1.50 mol)、三乙胺 45.54 g (0.45 mol), 开启机械搅拌, 在内温 ≤ 10 °C 下滴加二氯亚砷 232.00 g (1.95 mol)。滴毕, 内温升至 70 °C 搅拌反应 4 h, 反应过程中采用质量分数 20% 的氢氧化钠溶液进行尾气吸收。反应结束后, 内温降至 10 °C, 在此温度下滴加约 200 mL 饱和碳酸钠溶液至 pH 为 6~7, 萃取分液, 有机层再用 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 萃取分液, 有机层加入无水硫酸钠 20 g, 搅拌干燥 1 h, 抽滤, 得到略带浅黄色滤液 143.25 g, 即为目标产物, 摩尔收率 (简称收率) 为 87.96%, 费休氏水分 (简称水分)^[12] 质量分数为 0.08%, 气相色谱纯度 (简称纯度) 为 99.32%, 含量为 99.17%。¹H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 1.17~1.21 (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.52~3.58 (q, $J=7$ Hz, 2H, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.61~3.64 (m, 2H, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.66~3.70 (m, 2H, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); EI-MS, m/z ($\text{C}_4\text{H}_9\text{ClO}$): 理论值 108.0342, 实测值 108.0338, 证实目标产物为 2-氯乙基乙基醚。

1.2.2 产物纯度和含量检验

参照文献[13-14]并进行优化, 采用气相色谱法检验产物的纯度 (面积归一化法) 和含量 (外标法)。色谱条件为: 色谱柱: HP-INNOWAX (30 m \times 0.32 mm \times 0.50 μm); 升温程序: 初始温度 55 °C, 维持 2 min, 以 10 °C/min 升温至 100 °C, 维持 2 min, 再以 30 °C/min 升温至 220 °C, 保持 10 min; 进样口温度: 220 °C; 检测器 (FID) 温度: 270 °C; 分流比: 10 : 1; 进样量: 1 μL ; 气体流速: 载气 (高纯氮气) 3 mL/min, 燃气 (高纯氢气) 30 mL/min, 空气 300 mL/min。

供试液的制备: 称取 1.2.1 节中的反应产物 0.25 g 至 25 mL 容量瓶中, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度, 制成质量浓度为 10 g/L 的溶液。

对照液的制备: 称取 2-氯乙基乙基醚对照品 0.25 g 至 25 mL 容量瓶中, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度, 制成质量浓度为 10 g/L 的溶液。

供试液和对照液的气相色谱图如图 1 所示。由图 1 可知, 溶剂无水乙醇的保留时间为 4.058 min, 2-氯乙基乙基醚的保留时间为 5.531 min。

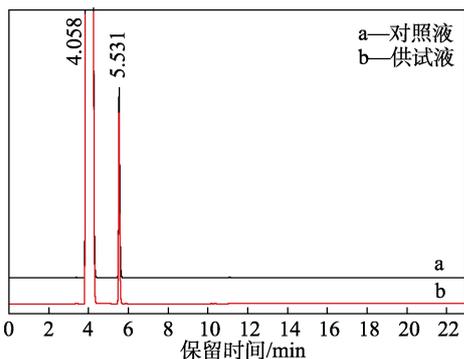


图1 2-氯乙基乙基醚的GC谱图

Fig. 1 GC spectrum of 2-chloroethyl ethyl ether

2 结果与讨论

2.1 反应条件的考察

2.1.1 反应溶剂的影响

按 1.2.1 节方法, 在 $n(\text{二氯亚砷})/n(\text{乙二醇单乙醚})=1.1$ 、反应温度 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间 2 h 条件下, 对反应溶剂, 如氯仿^[5]、四氢呋喃^[7]、甲苯^[11]等进行筛选, 结果见表 1。可以看出, 从氯仿、四氢呋喃、甲苯为溶剂效果并不理想。实验中发现, 反应前期不加入溶剂, 以乙二醇单乙醚、二氯亚砷和三乙胺反应物本身为溶剂, 随着反应的进行, 反应物不断消耗, 同时不断有 2-氯乙基乙基醚产生, 此时产物自身作为溶剂效果最好, 避免了新溶剂的引入。

表1 不同溶剂对产品收率和纯度的影响

Table 1 Effect of different solvents on yield and purity

溶剂	$m(\text{溶剂})/m(\text{乙二醇单乙醚})$	$w(\text{水分})/\%$	收率/ $\%$	纯度/ $\%$
氯仿	1	0.05	78.24	97.88
四氢呋喃	1	0.06	80.28	98.13
甲苯	1	0.06	84.57	98.27
无溶剂	—	0.08	87.83	99.18

2.1.2 不加催化剂下原料物质的量比的影响

按 1.2.1 节方法, 固定反应温度和反应时间不变, 不加入催化剂三乙胺, 分别按 $n(\text{二氯亚砷})/n(\text{乙二醇单乙醚})$ 为 1.1、1.2、1.3、1.4 和 1.5, 平行制备 5 批产品。采用产品收率和纯度两个指标进行评价, 结果如图 2a 所示。由图 2a 可知, 随着二氯亚砷用量的增加, 产品收率和纯度均逐渐升高; 当 $n(\text{二氯亚砷})/n(\text{乙二醇单乙醚})=1.3$ 时, 产品收率为 69.52%、纯度为 98.02%, 均达到最高值; 继续增大二氯亚砷用量, 产品收率和纯度都有所降低。故确定 $n(\text{二氯亚砷})/n(\text{乙二醇单乙醚})=1.3$ 。

2.1.3 催化剂三乙胺投料量的影响

按 1.2.1 节方法, 参考文献^[5-11]对常用催化剂二甲基苯胺、吡啶、喹啉、三乙胺的催化效果进行比

较, 结果见表 2。由表 2 可知, 三乙胺催化效果较好。

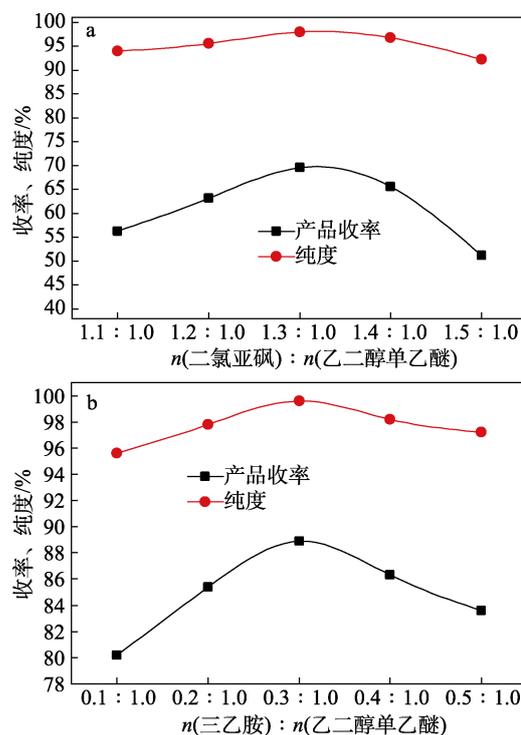


图2 投料物质的量比对产品收率和纯度的影响

Fig. 2 Effects of molar ratio of feed on yield and purity of product

表2 不同催化剂对产品收率和纯度的影响

Table 2 Effect of different catalysts on yield and purity of product

催化剂	$w(\text{水分})/\%$	收率/ $\%$	纯度/ $\%$
三乙胺	0.08	81.82	96.59
吡啶	0.07	78.91	94.22
二甲基苯胺	0.05	80.11	92.55
喹啉	0.06	80.76	95.67

注: $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{催化剂})=1.0 : 1.3 : 1.0$, 反应温度 $70\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间 4 h 。

按 1.2.1 节方法, 固定反应温度和反应时间, $n(\text{二氯亚砷})/n(\text{乙二醇单乙醚})=1.3$, 考察 $n(\text{三乙胺})/n(\text{乙二醇单乙醚})$ 对产品收率和纯度的影响, 结果见图 2b。由图 2b 可以看出, 随着三乙胺用量的增加, 产品收率和纯度均逐渐升高; 当 $n(\text{三乙胺})/n(\text{乙二醇单乙醚})=0.3$ 时, 产品收率为 88.91%、纯度为 99.62%, 均达到最高值; 继续增大三乙胺用量, 产品收率和纯度都有所降低。故确定 $n(\text{三乙胺})/n(\text{乙二醇单乙醚})=0.3$ 。

对比图 2a 和图 2b 不难发现, 引入三乙胺作为催化剂, 产品的收率和纯度都有所提高, 其反应机理如图 3 所示。图 3 表明, 在过量二氯亚砷存在下, 乙二醇单乙醚和二氯亚砷反应首先生成氯代亚硫酸酯(即中间产物), 生成的 SO_2 及 HCl 气体离开反

应体系，促进反应生成氯代物，而三乙胺与中间产物氯代亚硫酸酯及氯化氢成盐而促进反应进行，降低了反应温度，在低温时，可以分离出该中间产物氯代亚硫酸酯，经加热分解成氯代烷和 SO₂（即分子内亲核取代）；同时三乙胺也中和反应产生的 HCl，加速反应向正向进行^[8-10]，故引入三乙胺作为催化剂后，产品的收率和纯度都有所提高。

与文献^[5,6,15]报道的催化剂三乙胺与反应底物等物质的量比才能达到催化效果相比，本工艺中催化剂三乙胺与反应底物物质的量比降低至 0.3 : 1.0 即可达到较好的催化效果。

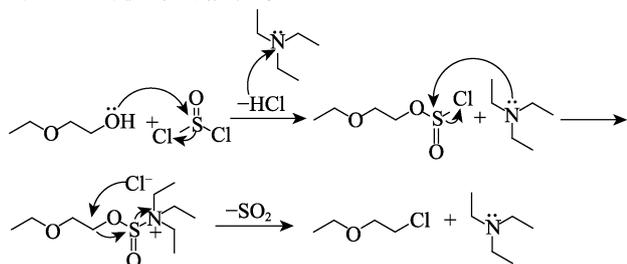


图 3 乙二醇单乙醚和二氯亚砷的氯化反应机理

Fig. 3 Mechanism of chlorination between 2-ethoxyethanol and thionyl chloride

2.1.4 反应温度的影响

提高反应温度能加快反应速度，但因二氯亚砷沸点较低(79 °C)、乙二醇单乙醚沸点较高(135 °C)，过高的温度会加速二氯亚砷的挥发，而且安全风险较大。实验过程中发现，在初始滴加二氯亚砷时，反应溶液的温度快速上升，这表明该反应总体为放热反应，基于安全风险考虑需要控制滴加过程的温度 ≤ 10 °C。因此，控制热量扩散及反应温度对反应过程有较大影响。

按 1.2.1 节方法，固定 $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{三乙胺}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$ 、反应时间为 4 h，考察不同反应温度对产品收率和纯度的影响，结果见图 4a。由图 4a 可以看出，随着反应温度的升高，产品收率和纯度逐渐升高；当反应温度为 70 °C 时，产品收率为 90.33%，纯度为 99.50%，均达到最高；继续升高温度，产品收率略有下降。故确定反应温度为 70 °C。

2.1.5 反应时间的影响

按 1.2.1 节方法，固定 $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{三乙胺}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$ 、反应温度为 70 °C，考察不同反应时间对产品收率和纯度的影响，结果见图 4b。由图 4b 可以看出，随着反应时间的增加，产品收率和纯度逐渐升高；当反应时间为 4 h 时，产品收率为 88.74%，纯度为 99.81%，均达到最高值；继续延长反应时间，产品收率呈下降趋势。故确定反应时间为 4 h。

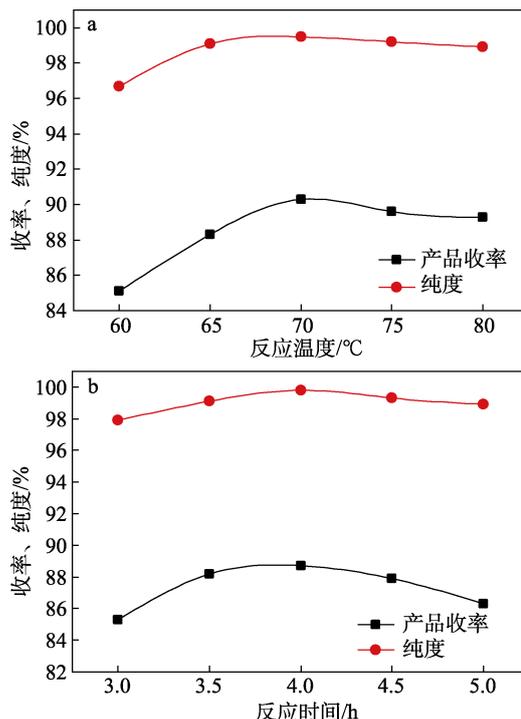


图 4 反应条件对产品收率和纯度的影响

Fig. 4 Effects of reaction conditions on yield and purity of product

2.2 不同催化剂的催化效果

按 1.2.1 节方法，在优化反应条件，即 $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{催化剂}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$ ，反应温度 70 °C、反应时间 4 h，加入几种常用催化剂对比催化效果，结果见表 3。

表 3 不同催化剂的催化效果比较
Table 3 Comparison of catalytic effects of different catalysts

催化剂	收率/%	w(水分)/%	纯度/%	含量/%
三乙胺	88.02	0.06	99.39	99.22
吡啶	82.31	0.08	98.71	98.25
二甲基苯胺	78.29	0.09	94.23	94.03
喹啉	82.22	0.07	98.37	98.11

由表 3 可见，在最佳条件下以三乙胺为催化剂时产品的收率和纯度均高于其他 3 种，与 2.1.3 节选用三乙胺为催化剂的结论一致。

2.3 产物中二氯亚砷残留量分析

近年来，有文献报道本反应中氯化剂二氯亚砷属于基因毒性警示结构，具有潜在基因毒性^[16]。中国国家药品监督管理局（NMPA）已于 2017 年 6 月加入国际人用药品注册技术协调会（ICH），这就要求国内制药企业在药品研发和生产的各个环节都需要严格按 ICH 的各类指南进行相关研究。ICH 在 2014 年修订了同时满足欧美的关于基因毒性杂质的指导原则（ICH-M7），其决策逻辑树可以归纳为“避免-控制-清除”^[17]，欧洲药品质量管理局（EDQM）

每年发布的上一年度申报资料中存在的十大常见缺陷问题报告中曾多次提到企业缺乏对基因毒性杂质的讨论, 因此, 对药品进行充分的基因毒性杂质研究也成为药品能否获批、上市的关键因素之一^[18]。在本反应中过量的二氯亚砷在后处理时与水反应分解淬灭, 这种方法属于“清除”, 因最终产物 2-氯乙基乙基醚是用于原料药合成的关键侧链, 基于风险管理的原则, 有必要按 ICH M7 指导原则要求, 对其残留量进行检验来判断二氯亚砷“清除”是否彻底^[19]。因此, 参照文献[20], 采用气相色谱法(ECD 检测器)测定反应产物中的二氯亚砷残留量。色谱条件如下: 色谱柱: Agilent DB-1701 (30 m×0.32 mm×0.5 μm); 升温程序: 初始温度 40 °C, 维持 5 min, 以 10 °C/min 升温至 120 °C, 再以 40 °C/min 升温至 220 °C, 保持 5 min; 进样口温度: 100 °C; 检测器 (ECD) 温度: 300 °C; 分流比: 1:100; 进样量: 0.2 μL; 气体流速: 载气 (高纯氮气) 3 mL/min。

对照液的制备: 称取二氯亚砷 0.5 g 至 10 mL 容量瓶中, 加乙腈溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照贮备液, 临用前精密量取贮备液适量, 用乙腈逐级定量稀释制成质量浓度为 0.5 mg/L 的溶液。

供试液的制备: 称取 1.2.1 节中反应产物 1 g 至

10 mL 容量瓶中, 加乙腈溶解并稀释至刻度, 制成质量浓度为 100 g/L 的溶液。

二氯亚砷残留分析典型的气相色谱图如图 5 所示。由图 5 可知, 二氯亚砷的保留时间为 2.885 min, 溶剂乙腈的保留时间为 3.946 min, 供试液中未检出二氯亚砷。

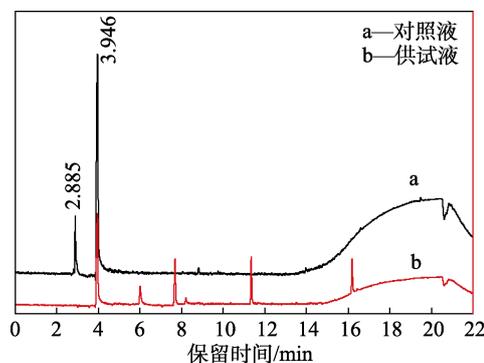


图 5 二氯亚砷残留 GC 谱图

Fig. 5 GC spectrum of residue of thionyl chloride

2.4 中试放大实验结果

按上述优化反应条件, 即 $n(\text{乙二醇单乙醚}) : n(\text{二氯亚砷}) : n(\text{三乙胺}) = 1.0 : 1.3 : 0.3$, 反应温度 70 °C, 反应时间 4 h, 将投料量同比例放大 10 倍, 中试放大 3 批, 结果见表 4。

表 4 中试放大实验结果

Table 4 Result of amplification test

序号	乙二醇单乙醚/g	二氯亚砷/g	三乙胺/g	收率/%	w(水分)/%	纯度/%	含量/%	二氯亚砷残留量/%
1	1351.80	2319.91	455.32	90.78	0.05	99.53	99.37	未检出
2	1351.76	2320.15	455.45	90.29	0.06	99.47	99.24	未检出
3	1352.00	2320.41	455.83	91.10	0.08	99.45	99.26	未检出

由表 4 可知, 在最优工艺条件下进行批量放大 10 倍的 3 批中试放大实验, 产品收率较中试有所提高, 达到 90.2%以上、纯度达到 99.4%以上、含量达到 99.2%以上, 且产物中无二氯亚砷残留, 重复性较好, 表明本合成工艺可行。

3 结论

用工业化生产中重要的技术经济指标 (产品收率、色谱纯度) 作为评价依据, 采用三乙胺作为催化剂, 乙二醇单乙醚与二氯亚砷经氯化反应合成 2-氯乙基乙基醚, 在筛选的最优反应条件下, 经公斤级中试放大, 产品的收率达到 90.2%以上、纯度达到 99.4%以上, 含量达到 99.2%以上, 均高于文献^[5-6]水平。

此工艺反应条件温和、后处理简单, 原材料易得、产物成本较低, 产物中无二氯亚砷残留, 可用

于工业化生产, 但还有待于进一步进行工业化生产工艺验证。

参考文献:

- [1] SERRADELL M N, CASTAER J. KB-2413[J]. *Drugs Fut*, 1985, 10(5): 397.
- [2] IEMURA R, KAWASHIMA T, FUKUDA T, *et al.* Benzimidazole derivative, process for the preparation thereof and pharmaceutical composition: EP0123962 A2[P]. 1984-11-07.
- [3] DING H X, LIU K K C, SAKYA S M, *et al.* Synthetic approaches to the 2011 new drugs[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 21(11): 2795-2825.
- [4] KOMMERA R, YERRABLELLY J R, KASIREDDY V, *et al.* A new and competitive synthetic approach for an antihistamine agent, bilastine[J]. *Letters in Organic Chemistry*, 2018, 15(10): 815-821.
- [5] HURD C D, FOWLER G W. Alkoxyalkyl derivatives of resorcinol[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1939, 61(2): 249-254.
- [6] AMES D E, BOWMAN R E. The preparation of 2-ethoxyethyl chloride and bromide[J]. *Journal of the Chemical Society*, 1950: 406-407.

- [7] TREVOY L W, BROWN W G. Mechanism of lithium aluminum hydride reactions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1949, 71(5): 1675-1678.
- [8] XING Q Y (邢其毅), PEI W W (裴伟伟), XU R Q (徐瑞秋), *et al.* Basic organic chemistry[M]. Beijing: Peking University Press (北京大学出版社), 2016: 288-290.
- [9] WANG Y T (王宜涛), ZHANG S G (张舜光), ZHEN B (甄彬), *et al.* Synthesis of chloro-terminated polyethylene glycol *via* reaction of polyethylene glycol and thionyl chloride[J]. *Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities (高校化学工程学报)*, 2017, 31(6): 1389-1394.
- [10] ZHANG J (张进), CUI S P (崔尚平), XI Z (席征), *et al.* Research progress in terminal hydroxyl modification of polyethylene glycol [J]. *Chemical Propellants & Polymeric Materials (化学推进剂与高分子材料)*, 2015, 13(2): 46-50.
- [11] CHEN P P (陈朋朋), JIANG H H (蒋慧华), ZHOU X J (周晓军), *et al.* The study on the synthesis method of 1-(2-chloroethoxy) propane[J]. *Guangdong Chemical Industry (广东化工)*, 2017, 44(11): 99,107.
- [12] The State Pharmacopoeia Commission of P. R. China. Pharmacopoeia of the People's Republic of China(2020)[S]. Volume IV. Beijing: China Medical Science Press (中国医药科技出版社), 2020: 114.
- [13] General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of China. Determination of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol and 2-(2-methoxyethoxy) ethanol in cosmetics-gas chromatography: GB/T 30942—2014[S]. Beijing: Standards Press of China (国家标准出版社), 2014: 12.
- [14] ZENKEVICH I G, ELISEENKOV E V, KASATOCHKIN A N, *et al.* Identification of the products of nonregioselective organic reactions by chromatography-mass spectrometry: Chloro derivatives of dialkyl ethers[J]. *Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 66(14): 1445-1454.
- [15] LU J (陆瑾), LIN D Q (林东强), YAO S J (姚善泾). Improvement on thionyl chloride method to activate hydroxyl group of polymer for affinity partition[J]. *CIESC Journal (化工学报)*, 2004, 55(7): 1179-1182.
- [16] CHEN S (陈爽), HUANG Q Q (黄巧巧). Determination of dichlorosulfane potentially genotoxic impurity in levofloxacin by GC-MS[J]. *Strait Pharmaceutical Journal (海峡药学)*, 2019, 31(5): 54-56.
- [17] ZHANG J (张霁), ZHANG Y J (张英俊), NIE B (聂颺). Advances in control strategies and methods for genotoxic impurities in drug research & development[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志)*, 2018, 49(9): 1203-1220.
- [18] WAN J Y (万君玥), CHEN H (陈华), YIN J (尹婕). Strategies for genotoxicity assessment and advances in analytical techniques of impurities of chemical drugs[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis (药物分析杂志)*, 2022, 42(4): 557-571.
- [19] GUAN Y Z (关元宙), LIANG Y (梁毅). Classification, removal and control strategies of genotoxic impurities in API[J]. *Chemical and Pharmaceutical Engineering (化工与医药工程)*, 2021, 42(3): 35-41.
- [20] XIE L L (谢玲玲). Research for potential genotoxic impurity in raw materials of indapamide[D]. Suzhou: Soochow University (苏州大学), 2016.

(上接第 1129 页)

- [8] WANG Z Y, JIANG H R, ZHANG Y S, *et al.* Stepwise flotation separation of WEEE plastics by polymeric aluminum chloride towards source control of microplastics[J]. *Waste Management*, 2022, 149: 1-10.
- [9] ZAKARIA Z, AHMAD W. Organic and inorganic matter removal using high polymeric Al₁₃ containing polyaluminium chloride[J]. *Water, Air, & Soil Pollution*, 2020, 231: 310.
- [10] MA X Y, ZENG G M, ZHANG C, *et al.* Characteristics of BPA removal from water by PACl-Al₁₃ in coagulation process[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, 337(2): 408-413.
- [11] KONG Y L, MA Y Q, DING L, *et al.* Coagulation behaviors of aluminum salts towards humic acid: Detailed analysis of aluminum speciation and transformation[J]. *Separation and Purification Technology*, 2021, 259: 118137.
- [12] MAKI H, BABA K, OH Y, *et al.* Analysis of hydrolysis reaction of aluminum polynuclear complex with Cl⁻ and SO₄²⁻ anions by quantitative multinuclear NMR and evaluation of coagulation behavior of model sludge water[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2021, 630: 127623.
- [13] YUE Y, AN G Y, LIU L B, *et al.* Pre-aggregation of Al₁₃ in optimizing coagulation for removal of humic acid[J]. *Chemosphere*, 2021, 277: 130268.
- [14] LIU L B (刘丽冰), WANG X (王希), YANG C G (杨承刚), *et al.* The analysis of dominant species in aluminous coagulants and their coagulation properties[J]. *Acta Scientiae Circumstantiae (环境科学学报)*, 2020, 40(12): 4249-4262.
- [15] HU C Z, CHEN G X, LIU H J, *et al.* Characterization of flocs generated by preformed and in situ formed Al₁₃ polymer[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2012, 197: 10-15.
- [16] YAN M Q, WANG D S, QU J H, *et al.* Relative importance of hydrolyzed Al(III) species (Al_a, Al_b, and Al_c) during coagulation with polyaluminum chloride: A case study with the typical micro-polluted source waters[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2007, 316: 482-489.
- [17] YANG Z L (杨忠莲), GAO B Y (高宝玉). Progress in the research of concentration, speciation, hazard and control of residual Al in drinking water[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2013, 30(4): 412-419.
- [18] KE S Z (柯水洲), TU J Y (涂家勇), ZHU J (朱佳), *et al.* Effect of PAC hydrolysis species on coagulation efficiency and floc characteristics[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering (环境工程学报)*, 2017, 11(2): 733-738.
- [19] HU C Z, LIU H J, QU J H, *et al.* Coagulation behavior of aluminum salts in eutrophic water: Significance of Al₁₃ species and pH control[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40: 325-331.
- [20] JIMÉNEZ C, SÁEZ C, MARTÍNEZ F, *et al.* Electrochemical dosing of iron and aluminum in continuous processes: A key step to explain electro-coagulation processes[J]. *Separation and Purification Technology*, 2012, 98(19): 102-108.
- [21] ZHANG Y H (张玉华), AI J Y (艾娇燕). Optimization of flocculated conditions based on the Zeta potential for the treatment of paper-making middle section wastewater[J]. *Industrial Water Treatment (工业水处理)*, 2014, 34(8): 72-75.
- [22] HUANG X G (黄小光), XU J Q (许金泉). Energy principle of pitting evolution and nucleation of corrosion fatigue cracks[J]. *Chinese Journal of Solid Mechanics (固体力学学报)*, 2013, 34(1): 7-12.
- [23] XIONG W (熊伟). Dissolution behaviour and mechanism of aluminum anode in solution containing chloride[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology (华中科技大学), 2011.
- [24] KEYIKOGLU R, CAN O, AYGUN A, *et al.* Comparison of the effects of various supporting electrolytes on the treatment of a dye solution by electrocoagulation process[J]. *Colloid and Interface Science Communications*, 2019, 33: 100210.
- [25] TROMPETTE J, LAHITTE J. Effects of some ion-specific properties in the electrocoagulation process with aluminum electrodes[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*, 2021, 629: 127507.
- [26] GAO X (高旭), LI P (李鹏), WANG X G (王学刚), *et al.* Comparison of treatment efficiency of uranium(VI) containing wastewater using flocculation and electrocoagulation processes[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering (环境工程学报)*, 2018, 12(2): 488-496.