

中图分类号: R979.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)01-0128-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.027



原料药生产中溶剂杂质控制及溯源研究进展

陈 烨

(南通大学药学院, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 提升原料药中杂质的控制水平。方法 分析溶剂引入杂质的主要途径,并基于溶剂的反应活性特点分析原料药生产过程中常用溶剂(醇、酰胺、腈、酮、酯、卤代烃、醚、芳烃类溶剂)和溶剂中杂质参与化学反应引入的杂质及其机理。结果与结论 常见溶剂直接引入的杂质易被识别和清除,但由溶剂或溶剂中杂质参与化学反应而间接引入的新杂质隐蔽性较强,易出现在原料药中,且易被忽略。建议原料药生产企业在工艺开发初期选择合适的反应溶剂,从源头上控制由溶剂间接引入的杂质。

关键词:原料药;溶剂;杂质引入;化学反应

Research Progress on the Control and Traceability of Impurities Introduced by Solvents in the Production of Active Pharmaceutical Ingredients

CHEN Ye

(School of Pharmacy, Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226001)

Abstract: Objective To improve the control level of impurities in active pharmaceutical ingredients (APIs). **Methods** The main ways in which solvents introduced impurities were analyzed. Based on the reaction activity characteristics of solvents, the introduction of impurities in commonly used solvents (alcohols, amides, nitriles, ketones, esters, halogenated hydrocarbons, ethers, aromatic solvents) in the production process of APIs, the introduction of impurities in chemical reactions by impurities in solvents, and their mechanisms were analyzed. **Results and Conclusion** Impurities directly introduced by common solvents are easy to identify and remove, but new impurities indirectly introduced by solvents or impurities in solvents participating in chemical reactions have strong concealment and are prone to appear in APIs, and they are easily overlooked. It is recommended that APIs manufacturers choose appropriate reaction solvents in the early stages of process development to control impurities indirectly introduced by solvents from the source.

Key words: active pharmaceutical ingredients; solvents; introduction of impurities; chemical reactions

药品质量直接关系到人民群众的身体健康与生命安全,《药品管理法》《药品生产质量管理规范》等都强调,在药品的生命周期,应根据科学知识及经验对质量风险进行评估,以保证产品质量^[1]。化学原料药作为药品中的有效活性成分,控制其杂质是生产过程中的重点工作,以保证药品的安全性和有效性^[2]。有机杂质、无机杂质及残留溶剂是原料药中存在的主要杂质,由生产过程中的人员、设备、物料、环境等直接引入^[3],也可由副反应或降解产生。溶剂在原料药生产中不可或缺,其可增强混合效果,促进反应发生,移除反应放热,也

可用作萃取分离、结晶除杂等,常见溶剂按其化学组成(官能团)特点可分为醇、酰胺、腈、酮、酯、卤代烃、醚、芳烃等^[4]。人用药品注册技术国际协调会(ICH)在2014年发布了《元素杂质指导原则》(ICH Q3D),详细规定了溶剂残留控制的指导原则,但由溶剂引入的其他有机杂质易被忽略。本研究中对化学原料药生产过程中由溶剂引入的杂质进行了综述,旨在为相关生产企业原料药杂质的控制与溯源工作提供参考。现报道如下。

1 溶剂引入杂质途径

溶剂引入杂质主要有3个途径,一是溶剂本身作为

第一作者:陈烨,女,大学本科,工程师,研究方向为药品质量管理及国内外注册,(电子信箱)2330921015@qq.com。

- [43] YAN S, WU XG, JIANG J, et al. Dupilumab improves clinical symptoms in children with Netherton syndrome by suppressing Th2 - mediated inflammation [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1054422.
- [44] WANG JB, YU L, ZHANG SA, et al. Successful treatment of Netherton syndrome with dupilumab: A case report and review of the literature [J]. J Dermatol, 2022, 49(1): 165 - 167.
- [45] LARIJANI M, ZAROWIN D, WOHLSCHLAEGER A, et al. Atopic dermatitis - like graft - versus - host disease treated

- with dupilumab [J]. Pediatr Dermatol, 2022, 40(2): 320 - 322.
- [46] KAZEMI S, MURPHREY M, HAWKES JE. Rapid resolution of widespread cutaneous lichen planus and generalized pruritus in an elderly patient following treatment with dupilumab [J]. JAAD Case Rep, 2022, 30: 108 - 110.
- [47] ZAHID S, SAUSSINE A, CALUGAREANU A, et al. Dramatic response to dupilumab in papular amyloidosis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(12): e1071 - e1072.

(收稿日期:2023-11-23;修回日期:2024-07-21)

杂质存在于原料药中,二是溶剂中的杂质残留于原料药中,三是溶剂本身或溶剂中的杂质参与反应引入杂质。前2种方式是由溶剂直接引入杂质,通常溶剂的生产均涉及精馏纯化,市售溶剂中易存在的工艺杂质也是可随精馏馏分被蒸出的溶剂类杂质;另外,某些溶剂需添加稳定剂,这些稳定剂可直接成为杂质由溶剂引入原料药中。无论是溶剂本身,还是溶剂中的工艺杂质或稳定剂杂质,都与原料药的结构及性质差异明显,易在结晶离心、干燥等工序被清除,也易被事先识别评估。但第3种方式间接引入的杂质因涉及复杂的化学反应,往往难以被识别与溯源,甚至给患者和企业带来巨大损失。如2018年,浙江华海药业股份有限公司的抗高血压药缬沙坦及相关制剂从中国、美国、日本、欧洲等市场被召回^[5],是由于使用了 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂,其残留后引入的二甲胺与后续工艺使用的亚硝酸钠发生反应,使原料药中存在微量的基因毒性杂质 N,N -二甲基亚硝胺。这类杂质的毒性大,在原料药中的残留限度要求很高,往往需使用气相色谱法或液相色谱联用质谱法才能有效检测^[6],其检测难度大,成本高,也易发生漏检。

2 常用溶剂的反应活性及其参与反应引入的杂质

2.1 醇类溶剂

2.1.1 反应活性

醇类溶剂由脂肪烃与羟基相连组成,其反应活性主要表现为羟基的亲核性、还原性和脱水消除或取代^[7]。用作溶剂的醇通常为甲醇、乙醇、异丙醇等低分子醇,脱水消除相对较困难。

2.1.2 参与反应引入的杂质

醇类溶剂在酸催化下与羧酸的酯化反应(Fischer酯化反应^[8])为其亲核性表现。为改善药物的溶解度,常需将原料药成盐,如马来酸氟吡啶、苯甲酸阿格列汀、甲磺酸倍他司汀等药物都是成盐形式。

对于有机酸盐的成盐反应,应尽可能避免使用醇类溶剂,否则可能引入酯类杂质。如将马来酸(1)溶于乙醇中升温,观察到马来酸酯(2,3)的产生(见图1),故即使少量存在于原料药中也不应被忽视。

对于磺酸盐类原料药的成盐反应,更应使用避免醇类溶剂。因为磺酸酯类化合物为基因毒性杂质,在药物中的限度要求非常严。如2007年,瑞士Roche公司生

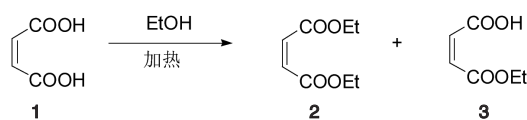


图1 马来酸(1)与乙醇反应产生马来酸酯(2,3)

Fig. 1 Generation of ethyl maleate(2,3) via the reaction between maleic acid (1) and ethanol

产的奈非那韦甲磺酸盐就因甲磺酸乙酯杂质超标(含量超过0.11%而被召回^[9]。

由于氧气易存在于反应体系中,在高温、铜/铁等金属催化条件下,醇可能被氧化为醛或酸^[10-11],进而引入杂质。邻苯二胺(4)的精馏中会产生2-甲基苯并咪唑(5),可能是由于粗品中乙醇残留,高温氧化为乙酸后与邻苯二胺(4)反应产生。产生过程见图2。

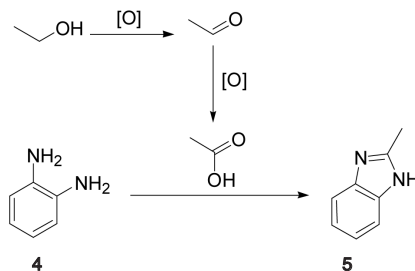


图2 邻苯二胺(4)精馏中2-甲基苯并咪唑(5)的产生过程

Fig. 2 Generation of 2-methylbenzimidazole (5) in the distillation of O -phenylenediamine (4)

甲醇作为溶剂的氢化脱苄基反应,由于甲醇可被钌催化脱氢为甲醛,甲醛与产物胺缩合为亚胺,再被还原引入了甲基化杂质(6)^[12]。产生过程见图3。Oril Industrie公司的研究人员发现,含氯化氢的甲醇溶液久置后会产生氯甲烷气体,发生气体溢出喷洒事故^[13]。说明甲醇在酸性条件下发生了脱水,羟基被氯原子取代,产生了较大安全隐患。氯甲烷为基因毒性杂质^[9],在原料药中的残留需严格管控。

2.2 酰胺类溶剂

2.2.1 反应活性

酰胺可看作羧酸的含氮衍生物,可水解为酸和胺;作为偶极溶剂,其偶极正端藏于分子内部,偶极负端暴露于分子外部^[14],又受氨基的供电子共轭效应影响,羰基氧具有较强的亲核性,可作为催化剂使用^[15]。DMF是最常用的酰胺类溶剂,其结构简单、位阻小,在高温、强酸、强碱、氧化剂或还原剂存在条件下均可能发生副反应,产生二甲胺、一氧化碳等^[16]。

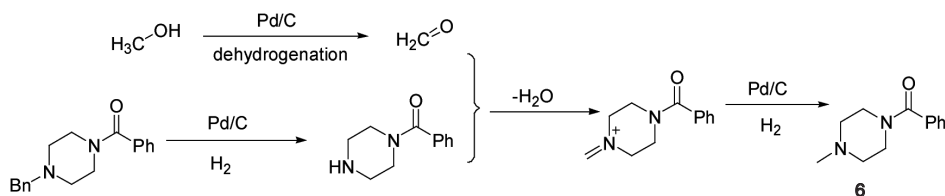


图3 氢化脱苄基反应中甲基化杂质(6)的产生过程^[12]

Fig. 3 Generation of the methylation impurity (6) in debenzilation reaction^[12]

2.2.2 参与反应引入的杂质

酰胺常用作酸酐缩合反应、双分子亲核取代(SN₂)反应、芳环亲核取代(SNAr)反应等的反应溶剂,可能因酰胺水解产生胺而引入氨基化杂质。如2-氯-5-硝基-硝基苯(7)参与的SNAr反应中,使用DMF作为反应溶剂,因DMF分解,可能引入二甲胺取代杂质(8)^[17]。产生过程见图4。

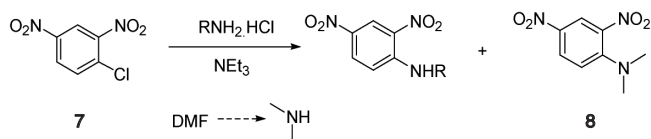


图4 DMF引入二甲胺取代杂质(8)的产生过程

Fig. 4 Generation of the substituted impurities (8) of dimethylamine introduced by DMF

缬沙坦合成工艺中,以DMF为溶剂,亚硝酸钠为淬灭剂,导致产生基因毒性杂质N,N-二甲基亚硝胺(NDMA),也是由于DMF提供了二甲胺来源^[18]。

Vilsmeier-Haack反应是芳烃、活泼烯烃化合物与二取代甲酰胺在三氯氧磷、氯化亚砷、草酰氯等作用下生成甲酰化产物的反应^[19]。在反应中,二取代甲酰胺(9)作为亲核试剂,与酰氯(10)反应提供氯代亚胺离子,也称为Vilsmeier盐(11),该氯代亚胺离子与噻吩(12)、酚醚、苯胺等富电子芳环发生芳香亲电取代反应生成亚胺离子中间体(13),经水解得到芳基醛(14)。以DMF为例,反应过程见图5。

在羧酸酐氯化反应中,DMF常被用作催化剂,其原理是产生Vilsmeier盐(11)催化反应进行。因此,对于含有富电子芳环的羧酸酐氯化反应,添加DMF催化时,Vilsmeier-Haack反应是可能的副反应,可引入底物的甲酰化杂质(即芳香醛),而醛类为基因毒性杂质^[9],在原料药的杂质控制中十分重要。且生成Vilsmeier盐的中间体I可转化为N,N-二甲氨基甲酰氯(DMCC, 15)基因毒性杂质^[15]。产生过程见图6。

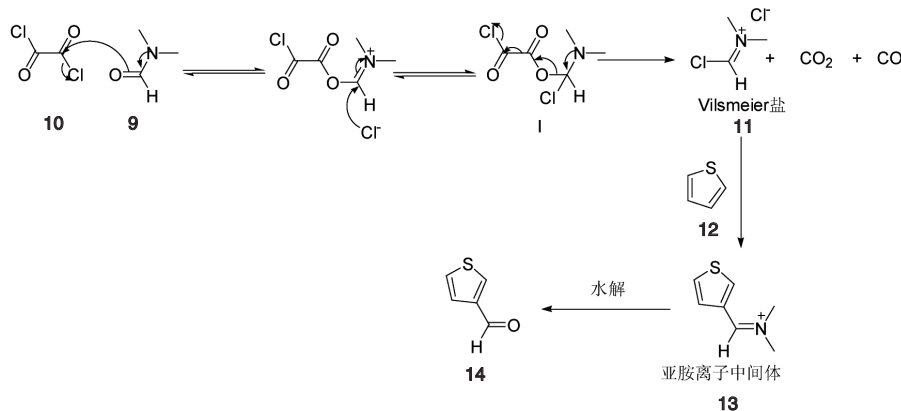


图5 Vilsmeier-Haack反应过程

Fig. 5 Reaction process of Vilsmeier-Haack reaction

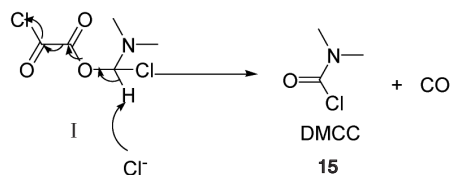


图6 DMF催化酰氯化反应中DMCC(15)产生过程^[15]

Fig. 6 Generation of DMCC (15) in acyl chlorination reaction catalyzed by DMF^[15]

2.3 腈类溶剂

2.3.1 反应活性

腈类溶剂由烃基与氰基相连组成,以乙腈为代表溶剂,氰基可水解为酰胺或酸,其碳-氮三键具有一定的亲核性和亲电性,以发生Ritter反应^[20](亲核性)和Pinner反应^[21](亲电性)为代表,可能参与反应而引入杂质。

2.3.2 参与反应引入的杂质

Ritter反应是指腈类化合物与碳正离子反应生成N-烷基酰胺的反应。如在酸性条件下,使用乙腈作为溶剂,当反应体系有碳正离子产生时,则易发生该副反应。达格列净(16)的制备中,若关键中间体还原反应的温度过高,可经历Ritter反应引入乙酰氨基杂质(17)^[22](见图7)。以乙腈作为溶剂的Sandmeyer反应中,也发现有经历Ritter反应生成的乙酰苯胺类杂质(18)^[23](见图8)。

2.4 酮类溶剂

2.4.1 反应活性

酮是羰基与2个烃基相连的化合物,丙酮、丁酮等低分子酮常作为溶剂使用。酮羰基碳缺电子,具有亲电性^[7];同时,羰基的α-H具有一定酸性,其烯醇式具有亲核性,可发生羟醛缩合反应而生成α,β-不饱和酮^[24]。如丙酮中可能含有其自身缩合产生的异亚丙基丙酮。

2.4.2 参与反应引入的杂质

底物中含有醛、酮结构时,应避免使用丙酮作为溶

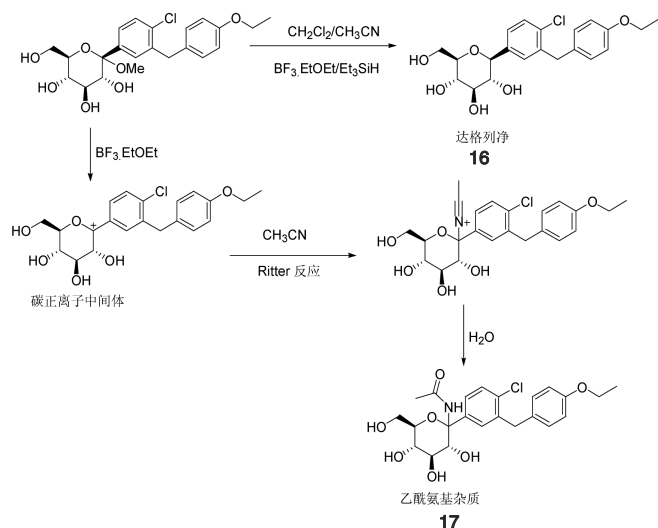


图 7 Ritter 反应引入乙酰氨基杂质 (17)^[22]

Fig. 7 Acetylamino impurity (17) introduced via Ritter reaction^[22]

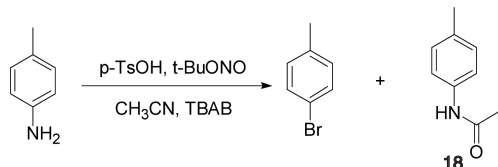


图 8 Sandmeyer 反应(乙腈酸性条件下)引入乙酰苯胺类杂质(18)^[23]

Fig. 8 Acetanilide impurities (18) introduced via Sandmeyer reaction (under acetonitrile acidic condition)^[23]

剂。邻羟基苯甲醛(19)的甲基化反应中,选用丙酮作为溶剂,发现丙酮与醛基的 Aldol 缩合反应产生杂质(20)^[25-26]。产生过程见图 9。

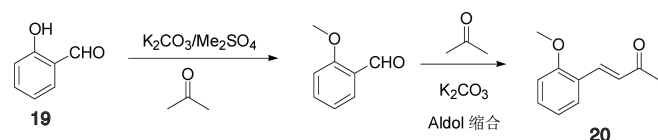


图 9 丙酮参与的 Aldol 缩合反应引入杂质(20)^[25-26]

Fig. 9 Impurity (20) introduced via Aldol condensation with acetone^[25-26]

Arevipharma 公司的盐酸西替利嗪成盐反应中,以丙酮作为溶剂,在杂质研究中重点关注了丙酮在酸性条件下的缩合反应及引入的氯代物基因毒性杂质(21, 22)^[27]。产生过程见图 10。

2.5 酯类溶剂

2.5.1 反应活性

酯可由有机酸或无机含氧酸与醇脱水反应获得,乙酸乙酯、乙酸异丙酯等乙酸酯类化合物在原料药生产中是良好的萃取溶剂。酯类可水解为羧酸和醇,也可被其他亲核试剂进攻,作为酰基化试剂使用,如氨与羧酸甲酯反应制备伯酰胺^[7]。

2.5.2 参与反应引入的杂质

对于含伯胺、仲胺结构的化合物,应避免使用乙酸乙酯萃取后加热浓缩,尤其在放大生产中,随着时间的

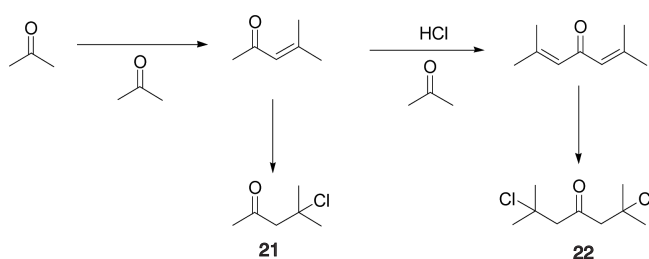


图 10 丙酮在酸性条件下的缩合反应及引入杂质^[28]

Fig. 10 Condensation reaction of acetone under acidic condition and introduced impurities^[28]

延长,易产生乙酰氨基杂质。如苯佐卡因合成过程中,对氨基苯甲酸(23)用乙酸乙酯萃取,浓缩后则可能产生乙酰氨基杂质(24)^[28]。产生过程见图 11。

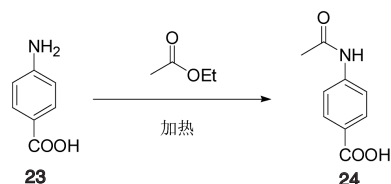


图 11 乙酸乙酯引入乙酰氨基杂质(24)

Fig. 11 Acetyl impurity (24) introduced via ethyl acetate

2.6 卤代烃

2.6.1 反应活性

卤代烃由烃基与卤原子相连形成,此类化合物难以生物降解,对环境污染大,应尽量避免使用^[29],但卤代烃对有机物良好的溶解性其在某些应用方面不可替代。如二氯甲烷在原料药生产中最常用,其氯原子具有良好的离去性,可与氨基、巯基等亲核性试剂发生亲核取代反应,故底物中含有二级胺、三级胺等亲核基团时应避免使用二氯甲烷作为溶剂,以及长时间储存或加热^[30]。

2.6.2 参与反应引入的杂质

利格列汀(25)的合成中,因产物溶解度差,萃取分层使用二氯甲烷,导致在后处理过程中生成化合物 25 与二氯甲烷缩合的二聚杂质(26)^[31]。产生过程见图 12。

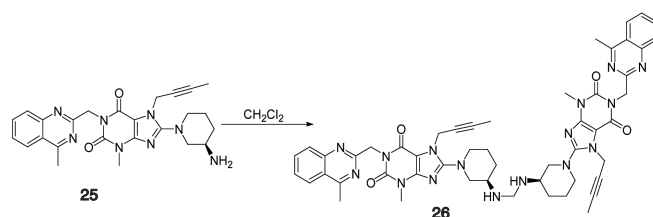


图 12 二氯甲烷引入二聚杂质(26)^[31]

Fig. 12 Dimer impurity (26) introduced via dichloromethane^[31]

1-羟基苯并三唑(HOBT, 27)常用作酰胺缩合反应的催化剂,该反应常在二氯甲烷中进行,两者反应会生成单取代杂质(28)或双取代杂质(29)^[32]。产生过程见图 13。

配制 10% 的吡啶(30)二氯甲烷溶液时,随着静置时间的延长,两者发生反应会生成不溶物吡啶鎓盐杂

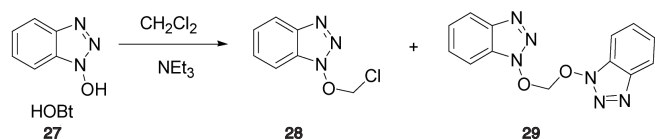


图13 HOBt与二氯甲烷反应产生杂质(28,29)^[32]

Fig. 13 Impurities (28,29) generated via the reaction between HOBt and dichloromethane^[32]

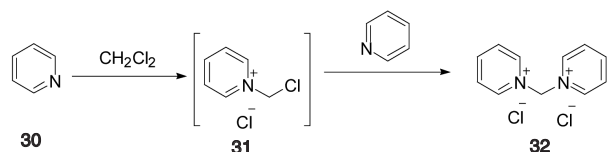


图14 二氯甲烷与吡啶(30)反应产生不溶物杂质(31,32)^[33]

Fig. 14 Insoluble impurities (31,32) generated via the reaction between dichloromethane and pyridine (30)^[33]

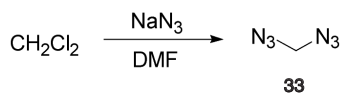


图15 二氯甲烷与叠氮化钠反应生成二叠氮甲烷(33)^[34]

Fig. 15 Diazide methane (33) generated via the reaction between dichloromethane and sodium azide^[34]

质(31,32)^[33]。故含吡啶环的底物应慎用二氯甲烷作为溶剂。产生过程见图14。具有亲核性的叠氮化钠也可与二氯甲烷反应,生成高爆炸性的二叠氮甲烷(33)^[34]。产生过程见图15。

2.7 醚类溶剂

2.7.1 反应活性

醚键由1个氧原子连接2个烃基形成,是较稳定的化合物,常温下一般不与碱、金属、还原剂等反应,强酸下可发生醚键断裂反应。醚键氧原子 α 位氢较活泼,可被氧气或氧化剂氧化为过氧化物^[7]。常用的醚类溶剂有四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

2.7.2 参与反应引入的杂质

醚键断裂引入难除有机杂质的例子较少,需重点关注其氧化引入的过氧化物杂质,过氧化物稳定性差,火灾爆炸危险性强^[35],醚的过氧化物可进一步分解产生醇或酯,在反应体系引入潜在杂质。四氢呋喃氧化产生过氧化物(34)后可进一步分解产生 γ -丁内酯(35)、2-羟基四氢呋喃(36)等杂质,其可与反应物的活性官能团反应而产生杂质^[36]。如久置的四氢呋喃用作酸胺缩合反应溶剂时,产生的 γ -丁内酯(35)可能被胺进攻开环产生 γ -羟基-丁酰胺类杂质(37),酸则可能活化后与2-羟基四氢呋喃(36)产生酯杂质(38)。产生过程见图16。因此,工业化生产时四氢呋喃开桶后应及时使用。

2.8 苯系芳烃溶剂

2.8.1 反应活性

芳烃是指具有芳香性的苯环或杂环的碳氢化合物的总称,苯系芳烃常用作溶剂,主要有苯、甲苯等。苯的

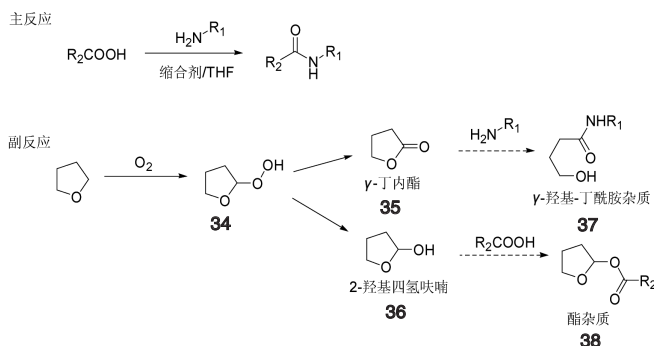


图16 四氢呋喃氧化引入可能杂质

Fig. 16 Possible impurities introduced via oxidation of THF

毒性大,一般不用于原料药工艺中;但甲苯化学性质相对稳定,主要可发生亲电取代反应。

2.8.2 参与反应引入的杂质

甲苯可与氯苯(39)在三氟化硼(40)存在下发生傅-克烷基化反应,此反应经历碳正离子中间态(41)^[37],生成二苯基甲烷类产物(42,43,44),产生过程见图17。因此,经历碳正离子过程的反应用到甲苯时应关注该副反应的发生情况。

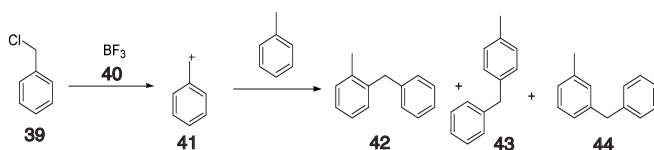


图17 甲苯与碳正离子的傅-克烷基化反应^[37]

Fig. 17 Friedel - Crafts alkylation of toluene with carbon cations^[37]

3 溶剂中的杂质参与反应引入的杂质

溶剂中的杂质主要来源于其生产工艺,不同来源的溶剂所含杂质不同,因此,应结合使用溶剂的生产工艺来研究杂质。

丙酮的工业化生产工艺主要有发酵法^[38]、异丙苯(45)氧化法^[39]等,工业上以异丙苯氧化法为主,该法联产苯酚(46)。产生过程见图18。所得丙酮中含有微量原料苯,苯作为基因毒性杂质需严格管控。

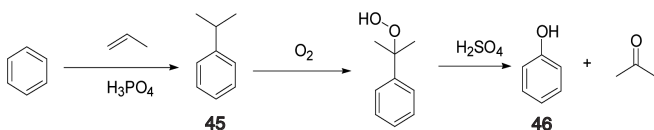


图18 异丙苯氧化法联产苯酚和丙酮^[39]

Fig. 18 Co - production of phenol and acetone via oxidation of cumene^[39]

乙酸乙酯的工业化生产方法主要有乙酸酯化法、乙醛缩合法、乙醇脱氢法和乙酸乙烯加成法^[40],不同工艺合成的乙酸乙酯中杂质不同,在进行杂质研究过程中应考虑其合成工艺的影响。如二甘醇(47)脱水环化合成1,4-二氧六环(48),其主要副产物为2-甲基-1,3-二氧戊环(49),该杂质微量存在于1,4-二氧六环中,可分解产生乙二醇(50)和乙醛(51)^[41]。产生过程

见图19。

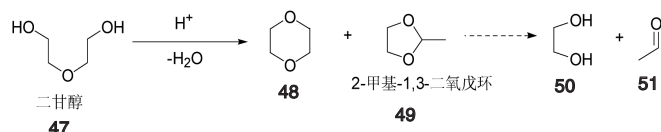


图19 二甘醇(47)脱水环化合成1,4-二氧六环(48)^[41]

Fig. 19 Synthesis of 1,4-dioxane (48) via dehydration and cyclization of diethylene glycol (47)^[41]

邱小龙等^[42]公开了一种乙醛引入的二聚杂质,并未讨论该杂质的来源,由于其合成方法中使用1,4-二氧六环作为溶剂,可推测乙醛来源于溶剂1,4-二氧六环。

一些溶剂久置易降解或产生过氧化物,在生产中往往需添加稳定剂。稳定剂作为杂质存在于溶剂中也可能参与反应引入杂质。如氯仿降解可产生光气和氯化氢^[43],常添加1%以上的乙醇作为稳定剂,在使用氯仿作为反应试剂进行Bargellini反应^[44]时,稳定剂乙醇可参与反应引入杂质(52)。产生过程见图20。

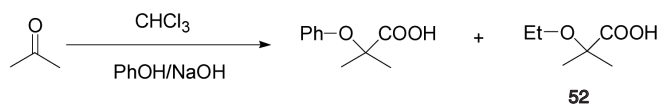


图20 氯仿中稳定剂乙醇引入乙氧基杂质(52)

Fig. 20 Ethoxy impurity (52) introduced via stabilizer involved in chloroform

戊烯、氢醌等可作为稳定剂加入二氯甲烷中^[45],烯烃类稳定剂在酸性条件下可形成碳正离子而引入杂质。如二氯甲烷作为傅克反应的溶剂时,可能发生戊烯引入的傅-克烷基化杂质^[46]。

乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环等醚类溶剂易氧化产生过氧化物,2,6-二叔丁基对甲苯酚(BHT, 53)是醚类溶剂中最常用的抗氧化剂,其会被氧化产生杂质(54, 55)^[47-48]。产生过程见图21。当使用含BHT稳定剂的溶剂时,需关注BHT及其衍生杂质在产品中的残留情况。

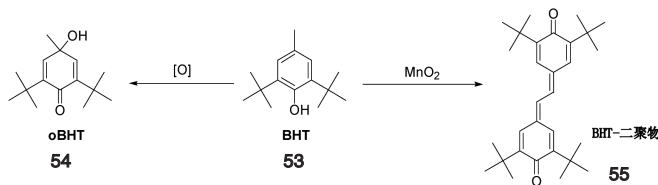


图21 BHT(53)被氧化产生杂质(54, 55)^[47-48]

Fig. 21 Impurities (54, 55) generated via oxidation of BHT (53)^[47-48]

4 结语

溶剂是原料药生产中不可或缺的重要物料,可作为杂质残留于产品中,其中的杂质(含稳定剂)也可能成为杂质残留于产品中。不同工艺来源的溶剂所含杂质不同,在原料药杂质研究过程中,需基于溶剂的生产工艺进行杂质研究,尤其关注高毒性杂质的存在。同

时,也不可忽略溶剂、溶剂中的杂质(含稳定剂)也具有反应活性的特点,也可能参与化学反应而引入新的杂质。建议原料药生产企业引起重视,不断总结溶剂引入杂质的案例,在工艺开发初期选择合适的反应溶剂,以提升原料药中杂质的控制水平。

参考文献

- [1] 陈 炜,杨 凯,徐一鸣,等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(3): 399-406.
- [2] 张哲峰. 药物杂质研究中风险控制的几个关键问题[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 327-333.
- [3] 邹慧航,钟旭斌,黄丽. 化学原料药生产过程中的质量风险管理[J]. 化工管理, 2022(2): 14-16.
- [4] 程能林. 溶剂手册(第四版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 9.
- [5] MASADA S, TSUJI G, ARAI R, et al. Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of *N*-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its products[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 1-6.
- [6] 詹 健,朱登文,张甲利,等. *N*-亚硝胺类化合物检测研究进展[J]. 分析化学进展, 2023, 13(4): 513-522.
- [7] 邢其毅,徐瑞秋,周 政,等. 基础有机化学(第二版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 1993: 379-605.
- [8] HASLAM E. Recent developments in methods for the esterification and protection of the carboxyl group [J]. Tetrahedron, 1980, 36(17): 2409-2433.
- [9] 张 霖,张英俊,聂 颢. 药物研发中基因毒性杂质的控制策略与方法探索进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(9): 1203-1220.
- [10] 韩兴旺. 铜催化醇的氧气氧化反应研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2014.
- [11] 李莎莎. 氨基酸促进的铁催化醇的有氧氧化反应研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2016.
- [12] GOYAL V, GAHTORI J, NARANI A, et al. Commercial Pd/C-Catalyzed *N*-Methylation of Nitroarenes and Amines Using Methanol as Both C₁ and H₂ Source[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2019, 84(23): 15389-15398.
- [13] HARDOUIN C, LEMAITRE S. Safety case study. Intrinsic instability of concentrated solutions of alcoholic hydrogen chloride: Potential hazards associated with methanol [J]. Organic Process Research & Development, 2020, 24(5): 867-865.
- [14] 陈荣业. 实用有机分离过程[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014: 20.
- [15] LEVIN D. Potential toxicological concerns associated with carboxylic acid chlorination and other reactions [J]. Organic Process Research & Development, 1997, 1(2): 182.
- [16] YANG Q, SHENG M, HUANG YL. Potential safety hazards associated with using *N,N*-Dimethylformamide in chemical reactions [J]. Organic Process Research & Development, 2020, 24(9): 1586-1601.
- [17] GARCIA J, SORRENTINO J, DILLER EJ, et al. General meth-

- od for nucleophilic aromatic substitution of aryl fluorides and chlorides with dimethylamine using hydroxide - assisted decomposition of *N,N* - dimethylformamide[J]. Synthetic Communications, 2016, 46(5): 475 - 481.
- [18] PARR MK, JOSEPH JF. NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: Analytical methods for the determination of *N* - nitrosamines[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, 164: 536 - 549.
- [19] JACKSON WG, SARGESON AM, TUCKER PA, et al. The synthesis and X - ray crystal structure of a novel Vilsmeier - Haack adduct: [tris(2 - aminoethyl) amine] [3 - (dimethylamino) - 2 - aminoaryl chloride] cobalt(III) chloride tetrachlorozincate hydrate[J]. Journal of the American Chemical Society, 1981, 103(3): 533 - 540.
- [20] CHANG SJ. Scale up of a ritter reaction[J]. Organic Process Research & Development, 1999, 3(3): 232 - 234.
- [21] PFAFF D, NEMECEK G, PODLECH J. A lewis acid - promoted piner reaction[J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2013, 9: 1572 - 1577.
- [22] ELLSWORTH B, WASHBURN WN, SHER PM, et al. C - aryl glucoside SGLT - 2 inhibitors and method: 2002137903[P]. 2002 - 09 - 26.
- [23] LEE YM, MOON ME, VAJPAYEE V, et al. Efficient and Economic Halogenation of Aryl Amines via Arenediazonium Tosylate Salts[J]. Tetrahedron, 2010, 66(37): 7418 - 7422.
- [24] PERRIN CL, CHANG KL. The complete mechanism of an aldol condensation[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2016, 81(13): 5631 - 5635.
- [25] BOX V, HOLLINGSWORTH R, ROBERTS E. 2 - Methoxybenzylidene Acetals, Efficient Protecting Groups for Aldohexopyranosides[J]. Heterocycles, 1980, 14(11): 1713 - 1716.
- [26] BALLERINI E, MINUTI L, PIERMATTI O. High - Pressure Diels - Alder Cycloadditions between Benzylideneacetones and 1,3 - Butadienes: Application to the Synthesis of (*R,R*) - (-) - and (*S,S*) - (+) - Δ^8 - Tetrahydrocannabinol[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(12): 4251 - 4260.
- [27] LEISTNER A, HAERLING S, KREHER JD, et al. Risk assessment report of potential impurities in cetirizine dihydrochloride[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020, 189(10): 113425.
- [28] TONG XL, REN ZS, QU XL, et al. Efficient amide formation from arylamines and esters promoted by $\text{AlCl}_3 / \text{Et}_3\text{N}$: an experimental and computational investigation[J]. Research on Chemical Intermediates, 2012, 38(8): 1961 - 1968.
- [29] 陈翔, 许嘉琳, 张铁垣. 几种氯代烃的光催化降解试验研究[J]. 北京师范大学学报, 1997, 33(2): 270 - 274.
- [30] ANDERSON NG. Practical process research & Development (Edition 2) [M]. Amsterdam: Academic Press, 2012: 148.
- [31] WANG HL, CHEN K, LIN BY, et al. Process development and optimization of Linagliptin aided by the design of experiments (DoE) [J]. Organic Process Research & Development, 2022, 26(12): 3254 - 3264.
- [32] JI JG, ZHANG DY, YE YH, et al. Studies on the reactions of HOBt, HOOBt, HOSu with dichloroalkane solvents[J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(36): 6515 - 6516.
- [33] RUDINE AB, WALTER MG, WAMSER CC. Reaction of dichloromethane with pyridine derivatives under ambient conditions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(12): 4292 - 4295.
- [34] TREITLER DS, LEUNG S. How dangerous is too dangerous? A perspective on azide chemistry[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2022, 87(17): 11293 - 11295.
- [35] 薛岩. 有机过氧化物热危害评估研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2012.
- [36] 王猛, 惠永海, 张雪华, 等. 四氢呋喃的氧化[J]. 化学进展, 2013, 25(7): 1158 - 1165.
- [37] HUANG RF, ZHANG XH, PAN J, et al. Benzylolation of arenes with benzyl halides synergistically promoted by in situ generated superacid boron trifluoride monohydrate and tetrahaloboric acid[J]. Tetrahedron, 2015, 71(10): 1540 - 1546.
- [38] 朱会芹, 王瑞飞. 丙酮 - 丁醇的微生物发酵生产[J]. 科技创新导报, 2015(34): 120 - 121.
- [39] 胡玉龙. 苯酚丙酮生产废水处理技术研究进展[J]. 广东化工, 2016, 43(9): 171.
- [40] 李小东, 许婧文, 巨婷婷. 乙酸乙酯生产工艺研究进展及市场分析[J]. 云南化工, 2019, 46(4): 158 - 159.
- [41] 余布谷, 钱仰东, 周立红. 1,4 - 二氧六环制备工艺的研究[J]. 化工生产与技术, 1999, 6(3): 33 - 34.
- [42] 邱小龙, 王虎, 徐涛, 等. 一种利拉利汀中间体的有关物质及其合成方法: CN112592320[P]. 2021 - 04 - 02.
- [43] 张彭义, 陈清, 余刚, 等. 相对干燥条件下甲苯、苯和氯仿的光催化降解[J]. 中国环境科学, 2003, 23(2): 139 - 143.
- [44] BUTCHER KJ, HURST J. Aromatic amines as nucleophiles in the bargellini reaction[J]. Tetrahedron Letters, 2009, 50(21): 2497 - 2500.
- [45] 大野博基, 大井敏夫. 二氯甲烷的精制方法以及使用该精制方法的二氯甲烷的制造方法: CN201480025690[P]. 2015 - 12 - 30.
- [46] SARTORI G, BIGI F, MAGGI R, et al. Acidity effect in the regiochemical control of the alkylation of phenol with alkenes[J]. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1997(3): 257 - 260.
- [47] COOKE JWB, BRIGHT R, COLEMAN MJ, et al. Process research and development of a dihydropyrimidine dehydrogenase inactivator: Large - scale preparation of eniluracil using a sonogashira coupling[J]. Organic Process Research & Development, 2001, 5(4): 383 - 386.
- [48] DORNAN PK, ANTHOINE T, BEAVER MG, et al. Continuous process improvement in the manufacture of carfilzomib, Part 1: Process understanding and improvements in the commercial route to prepare the epoxyketone warhead[J]. Organic Process Research & Development, 2020, 24(4): 481 - 489.

(收稿日期: 2023 - 11 - 08; 修回日期: 2024 - 07 - 29)