盐酸氨酮戊酸的合成工艺改进

常金珂[1]，刘 毅[2,3]，张乃华[2,3]，祝士国[1,2,3]*

（1. 桂林医科大学药学院，广西桂林 541199；2. 鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400；3. 山东省手性制药技术创新中心，山东临沂 276005）

摘要：对盐酸氨酮戊酸（**1**）的合成工艺进行了改进。以邻苯二甲酰亚胺（**2**）为起始原料，与环氧氯丙烷经取代反应制得*N*-(2,3-环氧丙基）邻苯二甲酰亚胺（**3**）和2-(3-氯-2-羟基丙基）异吲哚啉-1,3-二酮（**6**）的混合物。**3**经盐酸开环氧反应转化为**6**，随后**6**经琼斯试剂氧化得到2-(3-氯-2-氧代丙基）异吲哚啉-1,3-二酮（**4**）；再以三乙胺为缚酸剂，**4**与米氏酸发生取代反应合成2-[3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基）-2-氧代丙基］异吲哚啉-1,3-二酮（**5**）。最后，**5**经盐酸水解得**1**，精制后纯度99.6%，总收率66.8%（以**2**计）。**2**与环氧氯丙烷反应时无需加入碳酸钾，可避免杂质A、B、C产生。在**4**的合成过程中，将原工艺的“一锅法”优化为两步合成法，消除了氯气生成的风险。在**4**的后处理中采用异丙醇打浆，革除了烦琐的柱色谱操作。优化了**5**的水解反应时间，杜绝了水解中间态的残留。通过改进精制方法，避免了成品二聚杂质的产生。改进后的工艺操作简便、生产成本低，已经完成公斤级放大验证，适合工业化生产。

关键词：盐酸氨酮戊酸；卟啉类光敏剂；光线性角化病；光动力疗法；抗肿瘤；合成；工艺改进

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0407-06

引用：常金珂, 刘 毅, 张乃华, 等. 盐酸氨酮戊酸的合成工艺改进［J］. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 407-412. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.005

Optimization of the Synthesis Process of Aminolevulinic Acid Hydrochloride

CHANG Jinke[1], LIU Yi[2,3], ZHANG Naihua[2,3], ZHU Shiguo[1,2,3]*

(*1. School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199; 2. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400; 3. Shandong Chiral Pharmaceutical Technology Innovation Center, Linyi 276005*)

ABSTRACT: A synthetic process of aminolevulinic acid hydrochloride (**1**) was optimized. Starting with phthalimide (**2**), a nucleophilic substitution reaction with epichlorohydrin yielded a mixture of *N*-(2,3-epoxypropyl)-phthalimide (**3**) and 2-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-1*H*-isoindoline-1,3(2*H*)-dione (**6**). Subsequently, compound **3** was converted to **6** via HCl-mediated epoxide ring-opening. Next, **6** was oxidized using Jones reagent to afford 2-(3-chloro-2-oxopropyl)-1*H*-isoindoline-1,3(2*H*)-dione (**4**). Using triethylamine as an acid scavenger, **4** underwent a substitution reaction with Meldrum's acid to synthesize 2-[3-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-oxopropyl]-1*H*-isoindoline-1,3-dione (**5**). Finally, **5** was hydrolyzed with HCl to yield the target product **1**. After purification, the optimized process achieved a total yield of 66.8% (based on **2**) with 99.6% purity. During the reaction of **2** with epichlorohydrin, potassium carbonate was not required, thus avoiding the formation of impurities A, B, and C. In the synthesis of **4**, the "one-pot method" of the original process was optimized to a two-step synthesis, thereby eliminating the risk of chlorine gas generation. For the post-treatment of **4**, trituration with isopropanol was employed, obviating the cumbersome column chromatography operation. The hydrolysis time of **5** was optimized to eliminate the residual hydrolysis intermediate. By improving the purification method, the formation of dimer impurity in the final product was avoided. The simplified operation, reduced production cost, and excellent reproducibility have been successfully demonstrated at kilogram-scale, confirming its suitability for industrial production.

Key Words: aminolevulinic acid hydrochloride; porphyrin photosensitizer; actinic keratosis; photodynamic therapy; anti-tumor; synthesis; process improvement

盐酸氨酮戊酸（aminolevulinic acid hydrochloride，**1**，图 1），化学名为 5- 氨基 -4- 氧代戊酸盐酸盐，是美国 DUSA 公司研发的第二代卟啉类光敏剂[1]。该药于 2000 年经 FDA 批准上市，商品名为 Levulan®。临床上，**1** 主要通过光动力疗法治疗光线性角化病[2]。目前，**1** 在光动力疗法中的应用呈增长趋势[3-4]，适应证已拓展至基底细胞癌和脑胶质瘤[5-6]。

鉴于 **1** 良好的临床需求、昂贵的市场售价，本课题组对 **1** 的合成工艺进行优化。尽管已报道的 **1** 的合成方法较多（图 1）[7-12]，但大部分路线存在操作步骤烦琐、反应条件苛刻或成本高等问题。

路线一：以四氢呋喃 -2- 甲胺（**7**）为起始原料，**7** 与邻苯二甲酸酐发生酰胺化反应制得 *N*-（四氢糠基）邻苯二甲酰亚胺（**8**），**8** 在三氯化钌三水合物的催化作用下和高碘酸钠发生氧化反应生成 5- 邻苯二甲酰亚氨基乙酰丙酸（**9**），**9** 经水解得到目标产物 **1**。总收率 35.8%（以 **7** 计）[7]。路线一提供了一种工业上可行的方法，但涉及金属钌催化剂，成本高且收率低。

路线二：以乙酰丙酸（**10**）为起始原料，先与溴素和甲醇经溴代甲酯化反应，得 5- 溴 -4- 氧代戊酸甲酯（**11**），**11** 经叠氮化反应生成 5- 叠氮基 -4- 氧代戊酸甲酯（**12**），**12** 再经还原、水解，得目标产物 **1**。总收率 36%（以 **10** 计）[8]。该路线操作简单，但存在溴代副产物，且涉及易制爆试剂叠氮化钠，危险性大，难以实现工业化生产。

路线三：以丁二酸酐（**13**）为原料，先和甲醇经单酯化反应得丁二酸单甲酯（**14**），然后和氯化亚砜反应得酰氯，紧接着进行氰化反应得到 4- 氰基 -4- 氧代丁酸甲酯（**15**），最后 **15** 经还原、水解，在酸性条件下成盐，得目标产物 **1**。总收率 57.5%（以 **13** 计）[9]。该路线原料经济、易得，操作步骤简单，但使用剧毒物质氰化亚铜，存在安全隐患，不适合工业化生产。

路线四：同样以 **13** 为原料，在叔丁醇钾作用下先与氯化亚砜反应，之后和硝基甲烷发生亲核取代反应生成 5- 硝基 -4- 氧代戊酸（**16**），**16** 在酸性条件下经锌粉还原得目标化合物 **1**，总收率为 60%（以 **13** 计）[10]。该合成路线步骤简单，原料经亲核取代、金属还原两步即可得到 **1**，但使用易制爆试剂硝基甲烷，存在安全隐患，不适合工业化生产。

路线五：以邻苯二甲酰亚胺（**2**）为原料，经 Gabriel 反应生成 *N*-(2,3- 环氧丙基）邻苯二甲酰亚胺（**3**）；**3** 在酸性条件下开环，不需分离，直接与琼斯试剂以“一锅法”制得 2-(3- 氯 -2- 氧代丙基）- 异吲哚啉 -1,3- 二酮（**4**）；**4** 在碱性条件下与米氏酸发生取代反应，制得 2-[3-(2,2- 二甲基 -4,6- 二氧代 -1,3- 二噁烷 -5- 基）-2- 氧代丙基］异吲哚啉 -1,3- 二酮（**5**）；**5** 在酸性条件下水解脱羧得目标化合物 **1**。该路线共 4 步反应，总收率为 54%（以 **2** 计）[11-12]。该路线因物料相对易得、反应条件温和、收率较高等优点，具备较好的产业化潜力。美中不足的是，详尽的工艺改进、相关杂质谱及杂质衍生传承等研究未见报道。经试验验证，该路线存在如下问题：**2** 在碳酸钾作用下与环氧氯丙烷反应时，杂质生成量较大，主要为杂质 A、B、C（化学结构如图 2 所示）；**3** 的开环 - 氧化一锅反应中，体系内过量盐酸易被氧化为氯气，存在显著的安全隐患；所得 **4** 需经柱色谱纯化，致使工艺成本偏高；在 **5** 的合成过程中，若米氏酸、三乙胺投料量不足，会造成 **4** 残留，加之氯仿作为溶剂时反应效果欠佳，进一步降低了产物纯度与收率；在 **1** 的合成阶段，由于反应时长不足，水解中间态未能完全转化，且粗品的精制工艺易引入大量杂质，最终导致采用该路线所得的 **1** 难以符合药用级要求。

鉴于此，本研究在路线五的基础上，对 **1** 的合成工艺进行优化，具体如图 3 所示。

2 与环氧氯丙烷经取代反应制得 **3** 和 2-(3- 氯 -2- 羟基丙基）异吲哚啉 -1,3- 二酮（**6**）的混合物，**3** 经盐酸开环氧反应全部转化为 **6**，随后 **6** 经琼斯试剂氧化得到 **4**。再以三乙胺为缚酸剂，**4** 与米氏酸发

收稿日期：2025-08-12

作者简介：常金珂，男，硕士研究生，专业方向：化药工艺优化与产业化改进。

通信作者：祝士国，男，高级工程师，硕士生导师，从事药物研发及工程化研究。

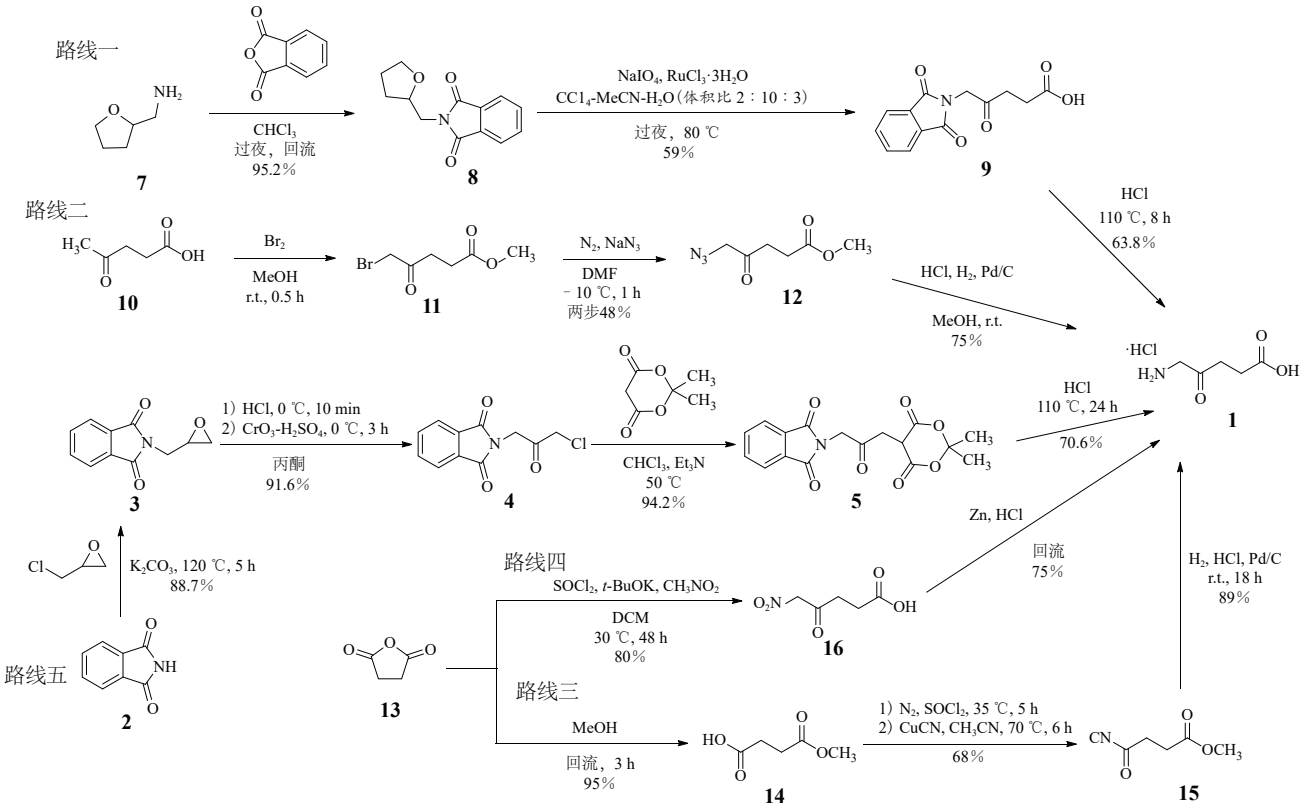


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　The Synthetic Routes of **1** in the Literature

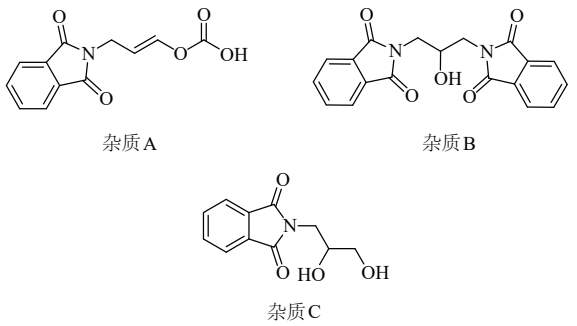


图 2　杂质 A、B 和 C 的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of Impurities A, B and C

生取代反应合成 **5**。最后，**5** 经盐酸水解得 **1**，精制后总收率 66.8%（以 **2** 计），纯度 99.6%。

该工艺有以下优势。

① **2** 和环氧氯丙烷反应不可避免地会产生较难去除的杂质，包括 (*E*)-3-(1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基)- 丙 -1- 烯 -1- 基碳酸氢酯（杂质 A）、1,3- 双邻苯二甲酰亚胺基 -2- 丙醇（杂质 B）和 2-(2,3- 二羟基丙基)- 异吲哚啉 -1,3- 二酮（杂质 C），且杂质 A、B 和 C 的生成量与碳酸钾用量呈正相关。原工艺的后处理流程是过滤除去碳酸钾，母液减压浓缩后，经乙醇重结晶得到纯品 **3**（收率 88.7%）。

优化后为无碱条件，反应得 **3** 和 **6** 的混合油状物。改进后的工艺革除了过滤和重结晶步骤，并且避免了较难去除的杂质 A、B、C 的生成，简化了反应操作。

②化合物 **4** 的制备。文献 [12] 中使用“一锅法”氧化制备 **4**，体系中的盐酸被琼斯试剂氧化产生氯气，在放大生产中可能引发安全事故。另外，经后处理所得的 **4** 中有较多有机杂质及铬盐残留，需经硅胶柱分离，增加了生产成本。

优化后为 2 步合成法。将 **3** 和 **6** 的混合产物（油状物）溶于异丙醇，于 35 ～ 45 ℃滴加盐酸，可将 **3** 转化为 **6**，随后加水析出固体，过滤即可得 **6**。收率 94.6%，纯度 97.9%。有效避免了氯气的产生，

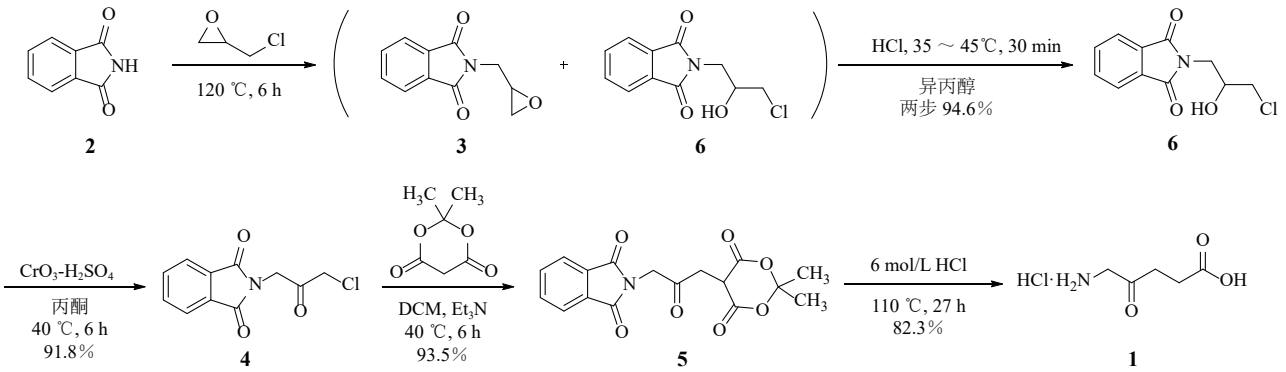


图 3　1 的改进合成工艺

Fig.3　The Improved Synthetic Route of **1**

提高了安全性。

另外，优化了后处理流程。A. 氧化反应萃取后的有机相用水洗涤，以去除水溶性铬盐；B. 精制 **4** 时，考察了 10%、20%、30%丙酮水溶液热溶冷析，以及乙醇或异丙醇热打浆的方法，最终采取异丙醇热打浆得到高纯度 **4**。这解决了原工艺中铬盐及杂质残留的问题，且无需硅胶柱提纯，简化了操作。收率 91.8%，纯度 99.1%。

③化合物 **5** 的制备。文献[12]报道的合成方法采用米氏酸和三乙胺的用量为 1.0 eq，但具体操作时发现反应转化不完全，且反应温度高于 40 ℃时未知杂质明显增多。此外，该反应采用氯仿为溶剂，不够环保、经济。

本研究优化投料量为米氏酸 1.1 eq、三乙胺 1.3 eq，有效避免了 **4** 的残留及后续杂质生成，收率 93.5%，纯度 97.9%。此外，将溶剂替换为 DCM，提高产物纯度的同时降低了溶剂的毒性和成本。

④目标产物 **1** 的制备。按原工艺操作，反应 24 h 时仍无法反应完全，且粗品使用乙醇进行重结晶时，酸性条件下 **1** 易与乙醇发生酯化反应，收率较低（甚至无法析晶）。

优化后将水解反应时间延长至 27 h，实现了原料的彻底转化。另外参考文献[13]，**1** 在 pH 值小于 2 的水溶液中较为稳定，但在中性或碱性条件易发生二聚反应。该二聚体可被弱氧化剂氧化降解，因此优化工艺先用盐酸溶解粗品，再加入异丙醇析晶，抽滤即可得 **1**。该方法有效避免了产品降解，收率 82.3%，**1** 纯度 99.6%。

改进后的工艺反应条件温和，操作简便，总收率由 54%[12]提升至 66.8%（以 **2** 计），纯度 99.6%，为工业化生产提供可靠的技术方案。

实验部分

2-（3- 氯 -2- 羟基丙基）异吲哚啉 -1,3- 二酮（6）

将环氧氯丙烷（4.40 kg，47.56 mol，天津渤天化工有限责任公司）加至 30 L 的玻璃釜中，搅拌，加入化合物 **2**（1.00 kg，6.80 mol，安徽泽升科技股份有限公司），升至 120 ℃，反应 6 h。反应液于 95 ℃减压浓缩至干，得淡黄色油状物（1.88 kg）。向所得油状物中加入异丙醇（0.79 kg，西陇科学股份有限公司），60 ℃搅拌溶清，控温 35 ～ 45 ℃滴加浓盐酸（0.40 kg，西陇科学股份有限公司），滴毕，加水（10.00 kg），于 0 ℃搅拌析晶 1 h。抽滤，滤饼用水（2.00 kg）淋洗，再于 60 ℃鼓风干燥 12 h，得白色固体 **6**（1.54 kg，94.6%）。mp 94.3 ～ 95.6 ℃（文献[14]：95.0 ℃）。纯度 97.9%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Bonus-RP 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 90%—85%；5—20 min，A 85%—65%；20—25 min，A 65%—40%；25—26 min，A 40%—90%；26—33 min，A 90%）；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；进样

量 5 μL。保留时间为 16.1 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.89(m, 4H), 5.49(d, *J*=5.46 Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.65(m, 4H);^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 167.97, 134.30, 131.77, 122.96, 67.50, 47.54, 41.47;ESI-MS(*m*/*z*): 240.042 8[M+H]$^+$。

2-(3-氯-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(4)

将丙酮(5.29 kg)加至 30 L 的玻璃釜中,搅拌下加入 **6**(1.34 kg,5.59 mol),降至 0 ℃,滴加琼斯试剂(5.63 kg,自制),控温 40 ~ 50 ℃,滴毕于 40 ℃保温反应 6 h,降至室温,加入异丙醇(3.16 kg)淬灭反应。加入水(6.70 kg)和 DCM(8.88 kg),搅拌均匀,水相用 DCM(8.88 kg)反萃,有机相合并后用水(6.70 kg)洗涤,于 40 ℃减压浓缩至干,得白色固体(1.29 kg),加入异丙醇(5.27 kg)于 60 ℃打浆 1 h,抽滤,滤饼用异丙醇(1.05 kg)淋洗,再于 60 ℃鼓风干燥 12 h,得白色固体 **4**(1.22 kg,91.8%)。mp 141.5 ~ 142.2 ℃(文献[12]:121.0 ~ 122.0 ℃)。纯度 99.1%[HPLC 归一化法:色谱柱 CHIRALPAK IG-3 柱(4.6 mm×150 mm,3 μm);流动相 20 mmol/L 乙酸铵水溶液和乙腈(体积比 30∶70),等度洗脱;柱温 30 ℃;检测波长 220 nm;流速 0.8 mL/min;进样量 5 μL。保留时间为 5.2 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.91(m, 4H), 4.78(s, 2H), 4.72(s, 2H);^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 196.14, 167.18, 134.81, 131.43, 123.40, 47.03, 44.65;ESI-MS(*m*/*z*): 238.027 2[M+H]$^+$。

2-[3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-2-氧代丙基]异吲哚啉-1,3-二酮(5)

将 DCM(7.74 kg)加至 30 L 的玻璃釜中,搅拌下加入 **4**(1.17 kg,4.92 mol)和米氏酸(0.78 kg,5.41 mol),溶清后控温 35 ~ 40 ℃,滴加三乙胺(0.65 kg,6.42 mol),滴毕,40 ℃保温反应 6 h。反应液于 50 ℃减压浓缩至干,得黄色固体(3.65 kg),加入丙酮(2.78 kg)、水(7.60 kg)、浓盐酸(0.69 kg),于 60 ℃打浆 1 h。静置,室温抽滤,滤饼用 30%丙酮水溶液(1.08 kg)淋洗后,于 60 ℃鼓风干燥 12 h,得白色固体 **5**(1.59 kg,93.5%)。mp 140.8 ~ 142.0 ℃(文献[12]:136.0 ~ 137.5 ℃)。纯度 99.4%[HPLC 归一化法:色谱柱 Agilent ZORBAX SB-Phenyl 柱(4.6 mm×150 mm,3.5 μm);流动相 A 为 0.1%磷酸水溶液,B 为乙腈,梯度洗脱(0—5 min,A 80%—75%;5—10 min,A 75%—60%;10—20 min,A 60%—5%;20—25 min,A 5%;25—25.5 min,A 5%—80%;25.5—33 min,A 80%);柱温 30 ℃;检测波长 210 nm;流速 1.0 mL/min;进样量 5 μL。保留时间为 13.7 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.89(m, 4H), 4.75(t, *J*=3.96、4.02 Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.43(d, *J*=3.9 Hz, 2H), 1.79(s, 3H), 1.66(s, 3H);^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 200.79, 167.17, 165.59, 134.75, 131.42, 123.31, 104.91, 45.97, 41.36, 36.71, 27.70, 25.96;ESI-MS(*m*/*z*): 346.092 6[M+H]$^+$。

盐酸氨酮戊酸(1)

室温,将盐酸(1.65 kg)和水(1.40 kg)加至 5 L 的三口瓶中,搅拌下加入 **5**(0.40 kg,1.16 mol),110 ℃反应 27 h。反应液降至室温,加活性炭(0.04 kg)搅拌脱色 1 h,抽滤,滤液于 80 ℃减压浓缩至干,得 **1** 的类白色固体粗品(193.50 g)。用浓盐酸(10.87 g)和水(184.29 g)溶解粗品,再加入异丙醇(3.04 kg),搅拌析晶,抽滤,滤饼用异丙醇(152.15 g)淋洗,于 35 ℃减压干燥 12 h,得白色固体 **1**(159.73 g,82.3%)。mp 152.2 ~ 155.1 ℃(文献[12]:147.0 ~ 148.0 ℃)。纯度 99.6%[HPLC 归一化法:色谱柱 Waters ACQUITY UPLC BEH-C_{18} 柱(2.1 mm×100 mm,1.7 μm);流动相 A 为硫酸水溶液(pH 2.2),B 为甲醇,梯度洗脱(0—2 min,A 95%;2—6 min,A 95%—60%;6—8 min,A 60%;8—9 min,A 60%—95%;9—23 min,A 95%);柱温 30 ℃;检测波长 210 nm;流速 0.4 mL/min;进样量 5 μL。保留时间为 0.7 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.29(s, 1H), 8.35(s, 3H), 3.92(s, 2H), 2.74(t, *J*=6.36、6.66 Hz, 2H), 2.49(t, *J*=6.66、6.36 Hz, 2H);^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 202.85, 173.42, 46.59, 34.41, 27.36;ESI-MS(*m*/*z*): 132.065 7[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 吴　彬, 陆家政, 贺丽敏. 第二代光敏剂的研究进展及其临床应用[J]. 广东药学院学报, 2008, **24**(5): 527-531.

[2] JEFFES E W B. Levulan®: the first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis [J]. *J Dermato Treat*, 2002, **13**(S1): 19-23.

[3] TECHNAVIO. Photodynamic therapy (PDT) market analysis: North America, Europe, Asia, Rest of World (ROW)—US, UK, Germany, China, France - size and forecast 2024—2028 [EB/OL]. (2024-07-01) [2025-05-20]. https://www.technavio.com/report/photodynamic-therapy-market-analysis.

[4] SUN Pharmaceutical Industries Limited. Annual report 2023—2024 [EB/OL]. (2025-03-31) [2025-05-20]. https://sunpharma.com/wp-content/uploads/2025/07/SPIL-Annual-Report-2024-25.pdf.

[5] EATZ T A, EICHBERG D G, LU V M, *et al*. Intraoperative 5-ALA fluorescence-guided resection of high-grade glioma leads to greater extent of resection with better outcomes: a systematic review [J]. *J Neuro-Oncol*, 2022, **156**: 233-256.

[6] SOLOMOU G, GHAROONI A A, PATEL W, *et al*. Utility of 5-ALA for resection of CNS tumours other than high-grade gliomas: a protocol for a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2022, **12**(7): e056059.

[7] KAWAKAMI H, EBATA T, MATSUSHITA H. A new synthesis of 5-aminolevulinic acid [J]. *Agric Biol Chem*, 1991, **55**(6): 1687-1688.

[8] HA H J, LEE S K, HA Y J, *et al*. Selective bromination of ketones. A convenient synthesis of 5-aminolevulinic acid [J]. *Synth Commun*, 1994, **24**(18): 2557-2562.

[9] KANG M S, KIM D M, KIM J S, *et al*. Synthesis of 5-aminolevulinic acid (ALA) and its *t*-butyl ester for the fluorescence detection of early cancer [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, **28**(10): 1111-1113.

[10] 夏强强, 袁江培, 边启龙. 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的工艺合成[J]. 化学研究, 2017, **28**(6): 722-725.

[11] 迟鹏利, 谢崔越, 林吉茂. 5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成新方法[J]. 有机化学, 2013, **33**(3): 640-642.

[12] 迟鹏利. 5-氨基酮戊酸盐酸盐和曲沙他滨的合成研究 [D]. 济南： 山东大学硕士学位论文 , 2013.

[13] BUNKE A, ZERBE O, SCHMID H, *et al*. Degradation mechanism and stability of 5-aminolevulinic acid [J]. *J Pharm Sci*, 2000, **89**(10): 1335-1341.

[14] IELO L, MIELE M, PILLARI V, *et al*. Taking advantage of lithium monohalocarbenoid intrinsic α-elimination in 2-MeTHF: controlled epoxide ring-opening en route to halohydrins [J]. *Org Biomol Chem*, 2021, **19**(9): 2038-2043.