文章编号:1674-2869(2024)06-0591-08

布洛芬的连续流合成研究进展

戴俊涛[1],冯康博[1],廖 杰[2],龙 姣[1],张双双[1],朱园园[3],古双喜*[1]
1. 武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,湖北 武汉 430205;
2. 湖北省染料中间体产业技术研究院,湖北 石首 434400;
3. 武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205

摘 要:布洛芬是一种临床上常用的非甾体抗炎药,兼具解热、镇痛及抗炎抗风湿的功效。自上市以来,布洛芬因其控制高热效果好、镇痛作用强和相对安全迅速成为解热镇痛的支柱药品之一,市场需求巨大。然而布洛芬的传统釜式生产工艺不仅效率低,而且会产生较多废料,污染严重。近些年来,新兴的连续流反应技术基于物料在微通道中的强混合效果和高效的传热传质可以有效避免上述问题,从而提高生产效率,降低成本。总结了近年来连续流反应技术在布洛芬合成中的研究进展,其中较为成熟的是Snead提出的一种合成工艺:以异丁基苯为原料,经过傅-克酰基化、1,2-芳基迁移和水解,仅需三步合成布洛芬钠盐,总收率达72%。同时,一些新试剂和新方法,如"超级碱"的使用、光催化条件下的连续流合成,为布洛芬的连续流合成提供了新的思路和途径。

关键词:布洛芬;连续流;微通道;合成工艺;进展
中图分类号:TQ463+.25 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202312016

Progress in continuous flow synthesis of ibuprofen

DAI Juntao[1], *FENG Kangbo*[1], *LIAO Jie*[2], *LONG Jiao*[1], *ZHANG Shuangshuang*[1], *ZHU Yuanyuan*[3], *GU Shuangxi**[1]
1. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China; 2. Hubei Industrial Technology Institute of Dye Intermediates, Shishou 434400, China; 3. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

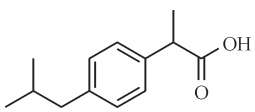
Abstract: Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug widely used in clinical settings for its antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, and anti-rheumatic properties. Its ability to manage high fever, provide potent pain relief with a relatively safe profile has made it a staple in the treatment of fever and pain, generating significant market demand. Nevertheless, the conventional batch manufacturing process for ibuprofen is not only inefficient but also generates substantial waste, causing serious pollution. In recent years, emerging continuous flow reaction technology based on the strong mixing effect and efficient heat and mass transfer of materials in microchannels has effectively addressed the aforementimed issues, enhancing production efficiency and reducing costs. This review summarizes the recent research progress in continuous flow reaction technology for the synthesis of ibuprofen. Notably, a mature synthesis process proposed by Snead involves using isobutylbenzene as the starting material and synthesizing ibuprofen sodium salt in just three steps through Friedel-Crafts acylation, 1, 2-aryl migration, and hydrolysis, achieving a total yield of

收稿日期:2023-12-10
基金项目:国家自然科学基金(22074114、22377097);湖北省自然科学基金(2024AFB233);湖北省教育厅青年人才项目(Q20221513)
作者简介:戴俊涛,硕士研究生。Email:juntaodai2000@163.com
***通信作者**:古双喜,博士,教授。Email:shuangxigu@163.com
引文格式:戴俊涛, 冯康博, 廖杰, 等. 布洛芬的连续流合成研究进展[J]. 武汉工程大学学报,2024,46(6):591-598.

72%. Meanwhile, the introduction of new reagents and methods, such as the use of "super bases" and continuous flow synthesis under photocatalytic conditions, presents innovative ideas and approaches for the continuous flow synthesis of ibuprofen.

Keywords: ibuprofen; continuous flow; microchannels; synthesis process; progress

布洛芬(**1**,Ibuprofen,图1)是一种临床上常用的非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs),具有缓解疼痛、退烧和减轻炎症等作用[1-4]。自20世纪70年代末上市以来[5],布洛芬因其兼具抗炎抗风湿功效、对持久高热疗效较好、镇痛作用强、相对安全等优点迅速成为解热镇痛市场上的支柱药品之一。



1

图1 布洛芬的结构

Fig. 1 Structure of ibuprofen

2023年10月以来,我国流感、肺炎支原体感染活动逐步增强,许多患者出现头痛、高烧等症状。在流感病毒大流行期间,布洛芬仍然是许多地区医院治疗发热症状的常用药物之一。在此背景下,布洛芬这一经典的解热镇痛药再次引起广泛关注。

布洛芬的传统合成方法较多,但目前已经实现工业化的主要有以下两种[6](图2):1961年,Boots公司以异丁基苯为起始原料,经傅-克酰基化、Darzens缩合、肟化、Beckmann重排、水解后成功合成了布洛芬[7]。但该合成路线步骤繁琐、原子利用率低、耗能大,且有大量无机盐产生,精制繁杂。1992年,Hoechst公司对上述工艺进行改进,采用可回收的氟化氢代替氯化铝来进行傅-克酰基化反应,经氢化还原、插羰反应3步合成了布洛芬[8]。尽管该路线将反应步骤缩短到3步,原料利用率得到显著提高,但反应过程中使用的氟化氢腐蚀性强,对反应设备要求较高。此外,最后一步羰化反应需要使用贵金属催化剂钯,难以回收利用,生产成本高,仍有进一步改进的空间。

流动化学,又称连续流动化学,是指将参与化学反应的物料或其溶液均匀连续地泵入微反应器,在微通道中快速混合,以连续流动模式发生化学反应的技术[9]。快速、经济、高效、绿色的技术手段正成为现代工业高速发展不断追求的目标,连续流反应技术在现代合成化学中的一些领域得到了广泛的应用并展现出巨大的应用潜力[10],如合成方法学[11-14]、材料科学[15]或生物活性目标化合物的有效制备[16]。作为一项新兴技术,流动化学在医药、化工等领域日益受到重视[17],与釜式生产工艺相比,具有明显的优势[18-21],主要体现在:1、安全性高[22-23],微通道反应器的反应体积比典型反应器小几个数量级,即使发生爆炸,也很难对环境造成较大的危害[24],从而大大降低了使用有毒试剂或危化品带来的风险[25];2、传质传热效率高[26-29],与釜式反应器相比,微通道反应器内径较小,比釜式反应器低几个等级,从而导致其具有更大的比表面积,一般可达到10 000~50 000 m^2/m^3(常规搅拌容器仅可实现约1 000 m^2/m^3的最大表面积

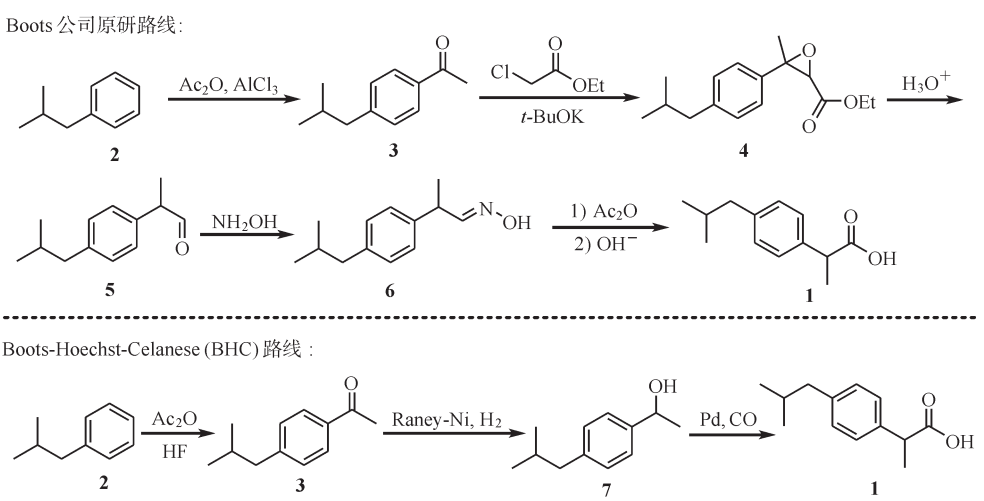


图2 布洛芬的传统合成工艺

Fig. 2 Traditional synthesis process for ibuprofen

体积比）[30-31]；3、没有放大效应，连续流设备以串联或并联组装可以快速实现放大生产，避免了传统工艺放大过程的“三传”问题[32]；4、连续化操作，采用连续流动的方式进行反应，能精确控制物料的反应时间，易实现自动化控制[33]。因此，微通道系统的使用可以带来相当大的经济和环境优势[34-37]，成功创新和采用连续流生产对化工行业的未来至关重要。

利用连续流反应技术的优势，解决传统合成方法存在的问题，能使化学药物的合成在更加安全高效的模式下运作[38-40]。因此，本文以布洛芬为例介绍了近年来连续流反应技术在其合成中的研究进展，以工艺流程图着手阐述制备工艺，以期为未来更加快速高效生产布洛芬提供有益的参考。

1　以异丁基苯为原料的合成方法

2009年，Bogdan等[41]报道了1种三步连续流合成布洛芬的新方法，采用简化的微反应器，无需中间体分离和纯化，快速高效地合成了布洛芬（图3）。首先用注射泵向盘管反应器中分别加入三氟甲磺酸（trifluoromethanesulfonic acid，TfOH）（28.7 μL/min），原料异丁基苯（**2**）以及丙酸（**8**）（15.1 μL/min），让反应流在全氟烷氧基（Perfluoroalkoxy，PFA）盘管反应器中经过傅克酰基化反应生成对异丁基苯丙酮（**9**）。随后，在第一个反应器的出口处连接1个乙烯四氟乙烯（Ethylene tetrafluoroethylene，ETFE）T形接头，将原甲酸三甲酯（trimethoxymethane，TMOF）和乙酸碘苯（$PhIOAc_2$）的MeOH溶液用注射泵注入PFA盘管反应器（131.5 μL/min），发生1，2-芳基迁移反应，形成中间体**10**。最后，再通过三通接头连接注射泵，将KOH的甲醇-水溶液（260.0 μL/min）泵入反应器，与中间体**10**进行水解，生成布洛芬粗品，三步总收率为68%，粗品产率约为9 μg/min。

为了实现布洛芬的连续流合成，Bogdan等[41]对布洛芬进行了逆合成分析，将布洛芬的合成看成一个整体，而不是一系列独立的反应步骤。因此，在设计反应时，必须确保每个反应的副产物和过量的试剂与下游反应相容。尝试了多种催化剂后，发现使用三氟甲磺酸作为催化剂与异丁基苯（**2**）和丙酸（**8**）一起混合是合成布洛芬的有效方法，该体系既对第一步反应有效，又能与第二步反应相容。然后，将傅克酰化反应的产物流转入1，2-芳基迁移反应，由于傅克酰化反应中过剩的三氟乙酸也能促进迁移反应，因此无需再添加酸。最后一步是用KOH对甲酯进行水解，以得到布洛芬的最终产物。微反应器的出色传热性能使得酸性流和碱性流能够有效混合，而不产生放热危险。Bogdan等通过增加平行反应器或延长其保留时间，成功实现了布洛芬连续流合成规模的扩大。

程荡等[42]认为Bogdan等工作是多步连续流药物合成领域的里程碑性工作，充分展示了连续流微反应技术在药物合成领域的显著优势和巨大潜力。与之前的传统生产工艺相比，该合成路线步骤简洁、原子利用率高且危险性低。此外，成功避免了中间体纯化和分离步骤，为后续更加快速

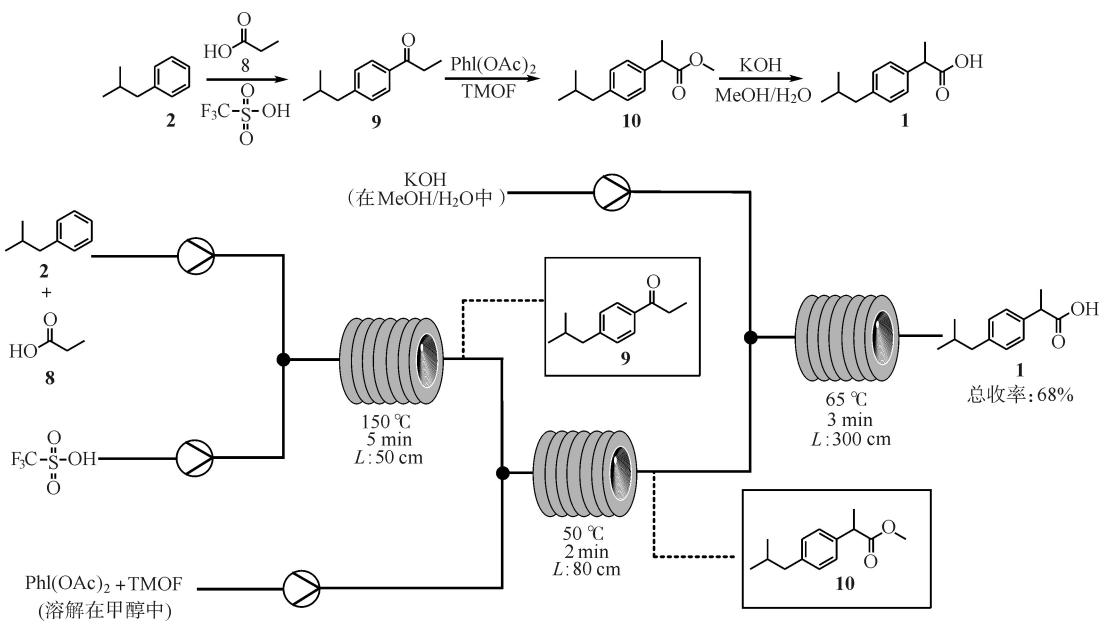


图3　Bogdan的布洛芬三步连续流合成工艺[41]

Fig. 3　Three-step continuous flow synthesis process of ibuprofen by Bogdan [41]

高效生产布洛芬提供了参考，但由于采用的试剂（乙酸碘苯）较为昂贵，因此难以用于大规模的工业化生产。

2015年，Snead等[43]对Bogdan的工作进行了改进，提出了一种改良的布洛芬钠盐（**6**）的多步连续流合成方法（图4）。其研究主要着眼于探索使用廉价易得的原料（如ICl、$AlCl_3$等），并结合在线分离纯化步骤来降低生产成本，进一步提高生产效率。整个工艺包括傅-克酰基化、1，2-芳基迁移和水解等反应步骤，从起始原料到目标化合物的合成只需3 min，且每步反应的收率均在90%以上，为布洛芬钠盐的合成提供了一种高效、经济的途径，并为进一步优化连续流合成过程提供了参考。

该研究发现在异丁基苯（**2**）和丙酰氯（**11**）的傅克酰化反应中，使用$AlCl_3$作为路易斯酸促进剂，能高效产出芳基酮（**9**）。然而，由于会产生异质混合物，传统的反应条件在连续流合成中并不适用。为了解决这个问题，Snead等[43]以丙酰氯作为载体，并使用Syris Asia泵输送$AlCl_3$（流速为136 μL/min），使用高效液相色谱泵输送异丁基苯（114 μL/min），二者被加入PFA管中进行反应，反应结束后借助高效液相色谱泵泵入1 mol/L HCl在线淬灭反应，得到两种不混溶的液体（有机相为产物**4**，水相为铝副产物），从而有效避免了反应器堵塞和放热不受控制的过程。淬灭反应后，通过在线液-液分离器以90%的分离产率获得产物**9**。在1，2-芳基迁移反应中，基于Yamauchi的方法[44]，Snead等[43]使用相对廉价且易获取的I_2、ICl和ICl_3作为促进剂。然而，I_2和ICl_3需要大量溶剂来溶解，且I_2储备液容易失效。与此相比，ICl是一种低熔点多晶型固体，在连续流系统中只需使用较少溶剂便能溶解，并且能够快速获得产物。为了促进反应进行，Snead等[43]在原甲酸三甲酯中加入*N*，*N*-二甲基甲酰胺，作为生成的I_2的溶剂，以避免堵塞反应器。产物**9**与TMOF和DMF相混合，由高效液相色谱泵（630 μL/min）输送至反应器，再用Syris Asia注射泵加入ICl（109 μL/min）。经1，2-芳基迁移反应后，并将2-巯基乙醇（18.0 mL，265 mmol）和NaOH（140 g，3.5 mol）组成的水解混合物溶解在水和甲醇的3∶1混合物中，并用高效液相色谱泵以3 mL/min的速率加入反应混合物中，反应完成后，收集粗产物，进行萃取等后处理步骤，得到布洛芬钠盐（**12**）。

该研究为连续流合成方法在复杂化合物生产中的应用提供了新的思路，并成功解决了操作上的挑战，相较于Bogdan等的工作具有以下优势：1、采用$AlCl_3$作为促进剂，能够高效产出目标产物；2、利用氯化铝、氯化碘等廉价易得的试剂作为反应物，降低了原料成本；3、采用在线液-液分离系统，实现了目标产物的高纯度分离，减少了后续

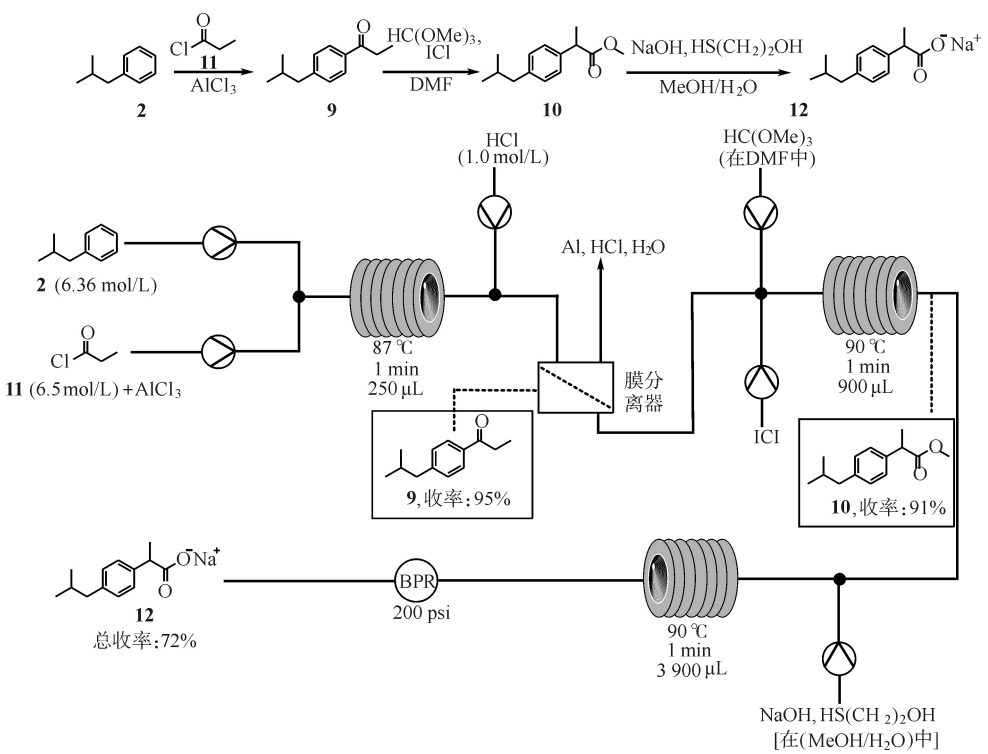


图4 Snead的布洛芬钠盐三步连续流合成工艺[43]

Fig. 4 Three-step continuous flow synthesis process of ibuprofen sodium salt by Snead[43]

纯化环节的需求。然而，由于涉及使用特定的试剂和设备，该方法的适用性和可操作性仍受到一定限制。

基于电化学[45-46]和光化学[47-49]在流动化学上的成功应用，2016年，Baumann等[50]提出一种在光催化条件下连续流合成布洛芬的方案（图5）。首先，在$AlCl_3$的催化作用下，原料异丁基苯（**2**）和氯丙酰氯经过傅-克酰基化反应生成2-氯-1-（4-异丁基苯基）-1-丙酮（**13**）。随后，该产物在365 nm灯光照射下通过连续流光反应器发生Favorskii重排反应得到螺环中间体**14**，最后经水解得到布洛芬**1**，三步总收率为76%，产率约为5.67 mmol/h。

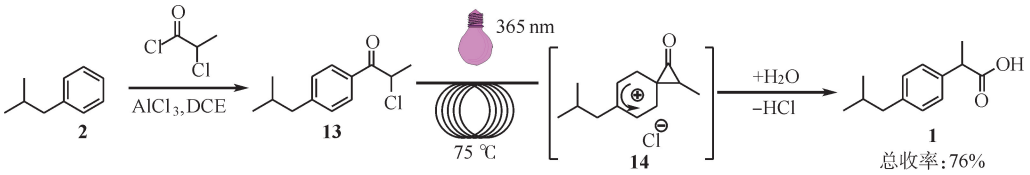


图5　Baumann的布洛芬光催化连续流合成工艺[50]

Fig. 5　Photocatalytic continuous flow synthesis process for ibuprofen by Baumann [50]

为了探究光催化下化合物**13**转化为布洛芬的过程，Baumann等[50]采用了E系列流动系统及UV-500光反应器，该装置可通过使用不同的滤波片来改变光源的波长。其中，能较好去除400 nm以上波长的滤波片被认为是可取的，因为其阻挡了大部分红外光，同时也减少了主动调节反应器线圈温度的必要性。对光反应装置进行初步分析后，Baumann等[50]选用丙酮/水体系作为绿色溶剂进行光催化反应，并向该体系中加入少量环氧丙烷（去除反应过程中产生的盐酸，实验结果表明通过优化环氧丙烷的浓度可以有效抑制Norrish I型裂解副产物生成）。在小型光谱仪实时分析的辅助下，对各种反应条件（包括不同的滤光片、停留时间、浓度、温度、光照功率等）进行了快速分析，确定了布洛芬的高生产率条件。最佳条件情况随后在更大规模上得到了验证，即在1个工作日内就能通过光化学方法生产出克级规模的布洛芬。

该实验中采用的原料氯丙酰氯可通过易得的生物可再生乳酸氯化来制备，且不需要进一步的官能团转化，原子利用率高，符合环保的主题[51-52]。同时，该实验表明这种新型光化学反应器可有效地用于实验室规模的化合物的连续流合成，为后续布洛芬的合成提供了新思路。

2　以对二甲苯为原料的合成方法

2019年，Lee等[53]在其研究中通过采用“超级碱”介导的去质子化反应，成功地将苄基阴离子直接进行烷基化（图6）。以无活性且廉价的对二甲苯作为起始反应物，通过在反应体系中引入叔丁醇钾和正丁基锂原位生成“超级碱”，使产生的苄基阴离子与足够的亲电体相互作用。随后与三氟甲磺酸甲酯、碘丙烷以及二氧化碳反应，在总反应时间10 min内成功地制得2.3 g的布洛芬，总收率为57%。

Lee等[53]通过原位生成的LICKOR型超级碱对苄基位置的3个金属化步骤进行了统一的排序[54-55]，并综合探索了100多种抑制竞争性副反应的条件，以抑制竞争性副反应。Lee等[53]选择了对二甲苯（**15**）作为原料，以实现原子经济的流程合成。为了建立适用于流程合成方法的合成路线，Lee等[53]首先研究了使用*t*-BuLi和*t*-BuOK原位生成的超级碱对二甲苯进行选择性苄基C—H金属化的反应，却发现采用文献[56]中的一锅法合成缺乏可重复性。因此，Lee等[53]探索了不同类型的锂试剂（*n*-BuLi和*t*-BuLi），并通过条件筛选来优化流动合成方案。−20 ℃下，分别用注射泵将对二甲苯（**15**）的*t*-BuOK溶液和*t*-BuLi溶液引入T形微混合器混合均匀后，通过盘管反应器R_1，随后再与三氟甲磺酸甲酯经微混合器后，于盘管反应器R2中发生反应得到1-甲基-4-乙基苯（**16**）（收率95%）。对于第二步金属化反应，Lee等[53]采用相似的处理方法，使用碘丙烷作为亲电体，通过使用碘丙烷对化合物**16**进行直接金属化反应生成1-乙基-4-异丁基苯（**17**）（收率93%）。最后一步中，Lee等[53]为了确保双相反应能够有效进行，使用2-甲基四氢呋喃来稀释反应液（高浓度的中间体会限制二氧化碳气体的溶解度，最终导致堵塞问题）。通过质量流量控制器（mass flow controller，MFC）引入了二氧化碳气体，溶液中的高活性中间体与二氧化碳气体的双相高效流动反应[57-58]，实现了高产能合成布洛芬**1**，充分发挥了微反应器的优势。该反应的起始原料较前者更廉价易得，混合碱的重复使用也提高了成本效益。但碱性较强，仍需加以改进才能用于工业用途[59]。

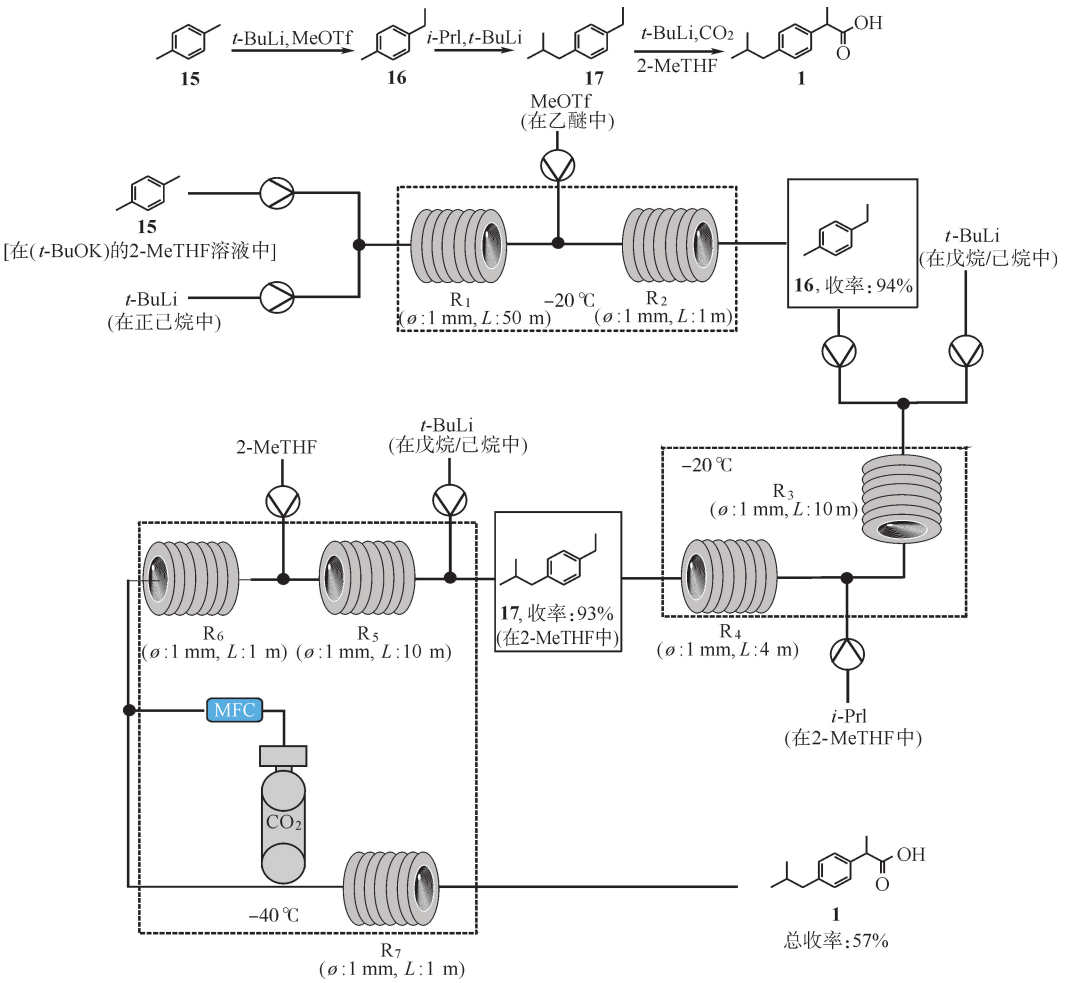


图6 Lee的布洛芬连续流合成工艺[53]

Fig. 6 Continuous flow synthesis process of ibuprofen by Lee[53]

3 结语与展望

连续流技术的应用为布洛芬的合成制备带来了新的思路,为克服传统釜式生产的不足提供了新的解决方法。研究人员通过改进和优化连续流微反应技术,实现了布洛芬的高效连续合成,并通过优化反应条件、选择适当的催化剂、引入在线分离纯化等手段,成功地实现了高产率和高纯度的布洛芬合成。同时,一些新的方法和新的试剂,如"超级碱"的使用,光催化条件下的连续流合成,为布洛芬的连续流合成提供了新的思路和途径。

然而,布洛芬的连续流合成还处于实验室研发阶段,距离实现工业批量生产仍有一些改进的空间:1、优化连续流微反应器,提高反应条件的精确控制能力,实现流动条件下的放大生产;2、探索新的催化剂和反应条件,提高反应的选择性,进一步提高布洛芬的合成效率和产率;3、探索可持续发展的制药工艺:借助连续流合成技术,可以降低废料产生和化学品的使用量,实现制药工艺的可持续发展。同时,结合绿色化学原则,开发更加环保和可持续的合成路线。

连续流微反应技术作为一项新兴的化工前沿技术,为布洛芬制备提供了高效、连续和可控的合成方法。未来将通过优化技术、研究新的催化剂和反应条件以及探索可持续发展的制药工艺,进一步推动连续流合成技术在布洛芬制造中的应用。

参考文献

[1] RUDY A C, KNOGHT P M, BRATER D C, et al. Stereoselective metabolism of ibuprofen in humans: administration of R-, S- and racemic ibuprofen[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1991, 259(3): 1133-1139.

[2] ALBERT K S, GERNAAT C M. Pharmacokinetics of ibuprofen[J]. American Journal of Medicine, 1984, 77(1): 40-46.

[3] RHEE Y S, CHANG S Y, PARK C W, et al. Optimization of ibuprofen gel formulations using experimental design technique for enhanced transdermal penetration[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008, 364(1): 14-20.

[4] WANG X H, SU T, ZHAO J, et al. Fabrication of polysaccharides-based hydrogel films for transdermal sustained delivery of ibuprofen[J]. Cellulose, 2020, 27:10277−10292.
[5] DESBOROUGH M J R, KEELING D M. The aspirin story-from willow to wonder drug[J]. British Journal of Haematology, 2017, 177(5): 674−683.
[6] 于凤丽，赵玉亮，金子林. 布洛芬合成绿色化进展[J]. 有机化学，2003，23(11)：1198−1204.
[7] NICHOLSON J S, ADAMS S S. Phenyl propionic acids: US3385886[P]. 1968-05-28.
[8] ELANGO V, MURPHY M A, SMITH B L, et al. Method for producing ibuprofen: US4981995 [P]. 1991-01-01.
[9] MCQUADE D T, SEEBERGER P H. Applying flow chemistry: methods, materials, and multistep synthesis[J]. Journal of Organic Chemistry, 2013, 78(13): 6384−6389.
[10] PLUTSCHACK M B, PIEBER B, GILMORE K, et al. The Hitchhiker's guide to flow chemistry[J]. 2017, 117(18): 11796−11893.
[11] LEY S V, FITZPATRICK D E, INGHAM R J, et al. Organic synthesis: march of the machines [J]. Angewandte Chemie (International Edition), 2015, 54(11): 3449−3464.
[12] JENSEN K F, REIZMAN B J, NEWMAN S G. Tools for chemical synthesis in microsystems[J]. Lab Chip, 2014, 14(17): 3206−3212.
[13] WEGNER J, CEYLAN S, KIRSCHNING A. Flow chemistry-a key enabling technology for (multistep) organic synthesis [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2012, 354(1): 17−57.
[14] BAXENDALE I R. The integration of flow reactors into synthetic organic chemistry [J]. Journal of Chemical Technology & Biotechnology, 2013, 88(4): 519−552.
[15] MYERS R M, FITZPATRICK D E, TURNER R M, et al. Flow chemistry meets advanced functional materials[J]. Chemistry-A European Journal, 2014, 20(39): 12348−12366.
[16] BAUMANN M, BAXENDALE I R. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry[J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2015, 11(1): 1194−1219.
[17] 马涛，马小波，徐志宏，等. 连续流微反应[J]. 化学进展，2016，28(6)：829−838.
[18] PASTRE J C, BROWNE D L, LEY S V. Flow chemistry syntheses of natural products[J]. Chemical Society Reviews, 2013, 42(23): 8849−8869.
[19] ROGERS L, JENSEN K F. Continuous manufacturing-the green chemistry promise[J]. Green Chemistry, 2019, 21(13): 3481−3498.
[20] BRITTON J, RASTON C L. Multi-step continuous-flow synthesis[J]. Chemical Society Reviews, 2017, 46(5): 1250−1271.
[21] MALET-SANZ L, SUSANNE F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(9): 4062−4098.
[22] GUERRA J, CANTILLO D, KAPPE C O. Visible-light photoredox catalysis using a macromolecular ruthenium complex: reactivity and recovery by size-exclusion nanofiltration in continuous flow [J]. Catalysis Science & Technology, 2016, 6(13): 4695−4699.
[23] AUDUBERT C, MARIN O J G, LEBEL H. Batch and continuous-flow one-pot processes using amine diazotization to produce silylated diazo reagents[J]. Angewandte Chemie (International Edition), 2017, 56(22): 6294−6297.
[24] 陈光文，袁权. 微化工技术[J]. 化工学报，2003，54(4)：427−439.
[25] KOLB G. Review: microstructured reactors for distributed and renewable production of fuels and electrical energy [J]. Chemical Engineering & Processing: Process Intensification, 2013, 65: 1−44.
[26] WILES C, WATTS P. Continuous flow reactors, a tool for the modern synthetic chemist[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2008:1655−1671.
[27] 赵晨熙，王池，董江湖，等. β-内酰胺酶抑制剂关键中间体的微通道技术合成[J]. 武汉工程大学学报，2024，46(1)：7−11.
[28] 杨昭，祝宏，曾祥聪，等. 美乐托宁微反应合成系统的开发[J]. 武汉工程大学学报，2018，40(3)：259−262.
[29] 刘一寰，胡欣，朱宁，等. 基于微流控技术制备微/纳米粒子材料[J]. 化学进展，2018，30(8)：1133−1142.
[30] JOVANOVIC J, REBROV E V, NIJHUIS T A, et al. Liquid-liquid flow in a capillary microreactor: hydrodynamic flow patterns and extraction performance[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2012, 51: 1015−1026.
[31] MCGOVERN S, HARISH G, PAI C S, et al. Multiphase flow regimes for hydrogenation in a catalyst-trap microreactor[J]. Chemical Engineering Journal, 2008, 135: S229−S236.
[32] 李晓佳，李松. 微通道反应器在药物产业化中的应用前景[J]. 中国医药工业杂志，2023，54(3)：320−329.
[33] MOVSISYAN M, DELBEKE E I P, BERTON J K E T, et al. Taming hazardous chemistry by continuous flow technology [J]. Chemical Society Reviews, 2016, 45(18): 4892−4928.
[34] QUIRAM D J, JENSEN K F, SCHMIDT M A, et al. Integrated microreactor system for gas-phase catalytic reactions. 3. Microreactor system design and system automation [J]. Industrial & Engineering Chemistry

Research, 2007, 46(25): 8319−8335.
[35] LEROU J J, TONKOVICH A L, SILVA L, et al. Microchannel reactor architecture enables greener processes[J]. Chemical Engineering Science, 2010, 65(1): 380−385.
[36] WANG Q, GURSEL I V, SHANG M J, et al. Life cycle assessment for the direct synthesis of adipic acid in microreactors and benchmarking to the commercial process [J]. Chemical Engineering Journal, 2013, 234: 300−311.
[37] KRALISCH D, KREISEL G. Assessment of the ecological potential of microreaction technology[J]. Chemical Engineering Science, 2007, 62(4): 1094−1100.
[38] 苏为科, 余志群. 连续流反应技术开发及其在制药危险工艺中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(4): 469−482.
[39] 刘玎, 朱园园, 古双喜, 等. 流动化学在卤化反应中的应用[J]. 有机化学, 2021, 41(3): 1002−1011.
[40] 冯康博, 陈炯, 古双喜, 等. 全连续流反应技术在药物合成中的新进展(2019—2022)[J]. 有机化学, 2024, 44(2): 378−397.
[41] BOGDAN A R, POE S L, KUBIS D C, et al. The continuous-flow synthesis of ibuprofen [J]. Angewandte Chemie (International Edition), 2009, 48(45): 8547−8550.
[42] 程荡, 陈芬儿. 连续流微反应技术在药物合成中的应用研究进展[J]. 化工进展, 2019,38(1):556−575.
[43] SNEAD D R, JAMISON T F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing[J]. Angewandte Chemie (International Edition),2015,54(3):983−987.
[44] YAMAUCHI T, HATTORI K, NAKAO K, et al. A facile and efficient preparative method of methyl 2-arylpropanoates by treatment of propiophenones and their derivatives with iodine or iodine chlorides [J]. Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(20): 4858−4859.
[45] KABESHOV M A, MUSIO B, MURRAY P R D, et al. Expedient preparation of nazlinine and a small library of indole alkaloids using flow electrochemistry as an enabling technology[J]. Organic Letter, 2014, 16(17): 4618−4621.
[46] ARAI K, WIRTH T. Rapid electrochemical deprotection of the isonicotinyloxycarbonyl group from carbonates and thiocarbonates in a microfluidic reactor [J]. Organic Process Research & Development, 2014, 18(11): 1377−1381.
[47] BEATTY J W, STEPHENSON C R J. Synthesis of (−)-pseudotabersonine, (−)-pseudovincadifformine, and (+)-coronaridine enabled by photoredox catalysis in flow [J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(29): 10270−10273.
[48] LEVESQUE F, SEEBERGER P H. Continuous-flow synthesis of the snti-malaria drug artemisinin [J]. Angewandte Chemie (International Edition), 2012, 51(7): 1706−1709.
[49] GILMORE K, SEEBERGER P H. Continuous flow photochemistry[J]. Chemical Record, 2014, 14(3): 410−418.
[50] BAUMANN M, BAXENDALE I R. Continuous photochemistry the flow synthesis of ibuprofen via a photo-Favorskii rearrangement [J]. Reaction Chemistry & Engineering, 2016, 1(2): 147−150.
[51] CHIRTEL J S,FLA T,MARK A M, et al. Hydroxyacyl-amino acids and their polymers: US 2786045 [P]. 1953-01-21.
[52] 邢将军, 张新荣, 刘加根, 等. 一种制备高光学活性的2-氯丙酰氯的方法:201010121575.0[P]. 2011-09-21.
[53] LEE H J, KIM H J, KIM D P. From p-Xylene to ibuprofen in flow: 3-step synthesis via unified sequence of chemoselective C−H metalations [J]. Chemistry-A European Journal, 2019, 25 (50): 11641−11645.
[54] SCHLOSSER M. The activation of organolithium reagents [J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1967, 8(1): 9−16.
[55] KIM H, YIN Z, SAKURAI H, et al. Sequential double C−H functionalization of 2, 5-norbornadiene in flow [J]. Reaction Chemistry & Engineering, 2018, 3(5): 635−639.
[56] FAIGL F, SCHLOSSER M. A one-pot synthesis of ibuprofen involving three consecutive steps of superbase metalation [J]. Tetrahedron Letter, 1991, 32(28): 3369−3370.
[57] NAGAKI A, TAKAHASHI Y, YOSHIDA J. Extremely fast gas/liquid reactions in flow microreactors: carboxylation of short-lived organolithiums [J]. Chemistry-A European Journal, 2014, 20(26): 7931−7934.
[58] WU J, YANG X Q, HE Z, et al. Continuous flow synthesis of ketones from carbon dioxide and organolithium or Grignard reagents [J]. Angewandte Chemie (International Edition),2014,126:8556−8560.
[59] HA M W, PAEK S M. Recent advances in the synthesis of ibuprofen and naproxen [J]. Molecules, 2021, 26(16): 4792.

本文编辑:张 瑞