微通道反应器在药物产业化中的应用前景

李晓佳[1,2]，李　松[2*]
（1. 沈阳药科大学制药工程学院，辽宁沈阳 110016；
2. 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院，国家应急防控药物工程技术研究中心，北京 100850）

摘要：药物的产业化通常涉及危险的化学反应步骤，在环境、健康和安全方面会影响到大规模工业制备的可行性。微通道反应器与传统釜式反应器相比，传质、传热效果更高效，安全性能更高。文章综述了微通道反应器的特性及优点，总结了微反应技术在药物规模化制备中的应用，如硝化反应、重氮化反应、氯化反应、氧化反应、氢化反应，以及环合反应等，并对其产业化应用发展前景作出展望。

关键词：微通道反应器；药物产业化；危险工艺；安全
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0320-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.004

Application Prospect of Microreactor in Drug Industrialization

LI Xiaojia[1,2], LI Song[2*]
(*1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmceutical University, Shenyang 110016;*
2. National Engineering Research Center for the Emergency Prevention and Control Drugs,
Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Military Medical Sciences (AMMS), Beijing 100850)

ABSTRACT: The industrialization of drugs often involves some dangerous chemical reaction steps, which affect the feasibility of large-scale industrial preparation in terms of environment, health and safety. Microreactor is a new type of reactor, compared with the traditional tank reactor, it has a more efficient mass and heat transfer effects, and higher safety performance. This paper reviews the characteristics and advantages of microreactor, summarizes the application of micro-reaction technology in the large-scale preparation, such as nitration, diazotization, chlorination, oxidation, hydrogenation, cyclization, and discusses its prospects of development of industrial applications.

Key Words: microreactor; drug industrialization; hazardous process; safety

在药物产业化方面，传统的釜式反应解决了大量原料药和中间体制备的问题。但药品生产是一个耗时、耗空间的过程，传统釜式反应存在自动化控制水平低（容易因反应失控而导致火灾、爆炸、中毒事故等安全隐患）、环境污染、能源消耗巨大、批次之间产品质量稳定性差等问题。随着药物生产规模的不断扩大，企业在环境、健康和安全方面的要求越来越高，急切期望新型技术的产生与发展。20 世纪 90 年代初，可持续与高新技术的发展促进了微化工技术的研究[1—3]。流体化学是一种非常有前景的前沿技术，连续流动工艺可以在紧凑的系统中进行，不仅克服了与药品批量生产相关的时空成本问题，而且能确保药物从实验室转移到生产阶段，实现规模化制备的可行性和可重复性[4—6]。

1　微通道反应器及其特点

1.1　微通道反应器简介

微通道反应器是利用精密加工技术制造的特征尺寸为 10 ～ 1 000 μm 的反应器；通过精密的计算、设计和加工，让流体在微通道内混合、反应，将层

收稿日期：2022-10-27
作者简介：李晓佳(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：药物的设计与合成研究。
通信作者：李　松(1963—)，男，研究员，博士生导师，从事药物分子设计和合成研究。
E-mail：lis.lisong@gmail.com

流模式改变为接近湍流，同时在进料泵系统和温控系统的辅助下，大大提升传质、换热效率。因此，微通道反应器在诸多反应上都具备优势[7—8]。

1.2 微通道反应器特点

1.2.1 高效的传质、传热能力

微通道反应器的微构造使其具有较大的比表面积，可达到搅拌釜的几百甚至上千倍，实现物料的瞬间均匀混合和高效的传热[9]。

1.2.2 安全性高

反应过程持液量低，可减少昂贵、有毒、有害反应物的用量；停留时间短、热交换效率高，避免了物料及热量的积累。

1.2.3 连续反应

采用连续流动的方式进行反应，通过调节反应物的流速和微通道的长度，能精确控制物料在微通道反应器中的反应时间[10]。

1.2.4 无放大效应

利用微通道反应器技术进行生产时，工艺放大是通过增加微通道的数量来实现的，而不是改变微通道的尺寸，这就避免了传统工艺中“小试—中试—大生产过程”中所遇到的流动、传质和传热的“三传”问题，重现性好、批次稳定性好[11—12]。

1.2.5 自动化程度提高

能够精确控制微通道反应器的反应参数，实现工艺过程的自动控制和主要参数指标的自动报警、自动停机，可以实现现场无人值守[13]。此外，微通道反应器体积小、可节省能源消耗，节约用地。

2 微通道反应器在药物规模化制备中的应用

与传统釜式技术相比，连续流微通道反应的传质、传热效率可提升上千倍，反应安全性高、物料配比精确、生产重现性好、自动化程度高，在药物分子合成中的应用越来越广泛，非常适合于强放热反应、涉及不稳定物质的反应、使用爆炸性和有毒试剂（如重氮甲烷和光气）的反应，会带来特定安全性问题的反应物工艺，以及对反应物配比要求严格的快速反应、危险化学反应、高温和高压反应等[14—20]。

2.1 硝化工艺

硝化反应是一个强放热反应，反应速度快，硝化剂具有强腐蚀性、强氧化性，硝化产物、副产物也具有爆炸危险，但该反应在药物分子合成中应用广泛。硝化工艺主要有间歇硝化工艺和连续硝化工艺。在传统间歇式工艺生产中，很容易因换热不及时、温度不易控制，造成飞温现象；但使用连续流微通道反应可以精确控制反应的条件与时间，物料混合性高、传热快速，提高了硝化工艺的安全性[21]。

间硝基苯乙酮是一个重要的药物中间体。王晓东等[22]在碳化硅材质的微通道反应器中，以苯乙酮为原料、硝酸为硝化剂、浓硫酸为溶剂合成了间硝基苯乙酮，反应式如图1所示；通过对反应物和混酸的投料比、反应温度、反应时间等工艺参数的精确控制，得到了反应的最优条件：*n*（苯乙酮）∶*n*（硝酸）∶*n*（硫酸）=1 ∶ 1.5 ∶ 2，反应体系温度为10 ℃，停留时间为110 s。在此反应条件下，收率可达90.2%，反应时间由原先的30～60 min减少为2～3 min，降低了生成二硝基副产物的概率，而反应温度为10 ℃，降低了传统釜式反应可能造成的飞温风险。

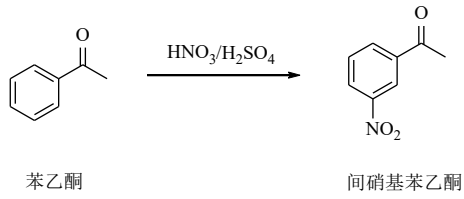


图1 间硝基苯乙酮的合成

Fig.1 Synthesis of *m*-Nitroacetophenone

该团队同样利用碳化硅材质的微通道反应器合成了2,4-二甲基-6-硝基苯酚（DMNT）[23]，反应式如图2所示。试验中研究了硝酸质量分数、反应温度、反应物投料比、反应停留时间对反应结果的影响。与传统的间歇工艺相比，该连续工艺的传热、传质效率与安全性显著提升，生产效率大幅提高，收率从83.2%提高至90.2%，反应时间由2～3 h缩短到88 s，所得产物纯度为98.4%。

2022年，李金平等[24]应用微通道反应器对唑草酮的中间体1-（4-氯-2-氟苯基）-3-甲基-4-二氟甲基-1*H*-1,2,4-三唑啉-5-酮（**1**）的连续硝化反应

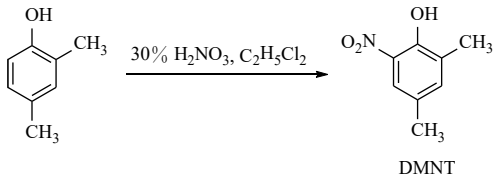


图 2　DMNT 的合成

Fig.2　Synthesis of DMNT

进行研究（图 3）。通过对微通道反应器材质、空速比、硝酸与底物的配比、85%硫酸用量及循环套用、反应温度梯度控制等工艺条件的研究，使得中间体的硝化转化率≥ 99%、硝化产品收率≥ 95%，实现了工艺的连续化。

利用微通道反应器优良的传质、传热效率和精确控制反应的特点，可以降低能耗并增加硝化工艺的安全性来实现绿色硝化，同时也可实现二次硝化。CHEN 等[25]在微通道反应器系统中成功开发了一种通过“一步二硝化方法”合成二硝基类除草剂的连续选择性方法（图 4）。与传统的“两步间歇法”相比，连续流反应不需要分离中间体，通过控制条件，化合物 **2a** 和 **2b** 的比例可由 7 ∶ 3 提升至 4.2 ∶ 1，产率增加，同时杂质 **2e** 未生成。产量可达每日 12.96 kg，大幅提高了生产力。

GUO 等[26]利用 2 个串联的微通道反应器研究了间二甲苯的两步硝化工艺（图 5）。在传统间歇反应中，以混酸作硝化剂时，通过改变反应条件很难控制产物选择性；为解决多硝基杂质的产物选择性和收率问题，设计了两步硝化法。首先，用硝酸作为硝化剂与间二甲苯反应，再将硫酸添加到第二个微反应器中作为催化剂继续活化硝酸，与未转化的间二甲苯反应。优化了温度、投料比和硫酸质量分数等工艺参数后，单硝基产物平均含量为 99%，多硝基杂质含量为 0.45%，生产量为 1 kg/h，大幅提高了生产效率。

2.2　重氮化工艺

重氮化指芳香族伯胺与亚硝酸盐在低温以及强酸水溶液条件下生成重氮化合物的反应，在医药、农药、染料等领域应用广泛。重氮化反应属于危险化学反应，会瞬间大量放热，产物易分解。与传统的间歇反应相比，连续流微通道反应器具有更好的传热、传质效率，反应参数控制更准确、易于

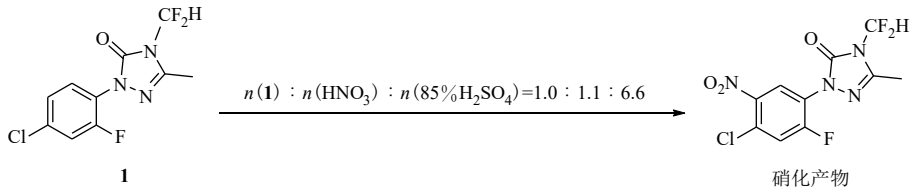


图 3　唑草酮中间体的硝化反应

Fig.3　Nitration of the Intermediate of Carfentrazone-ethyl

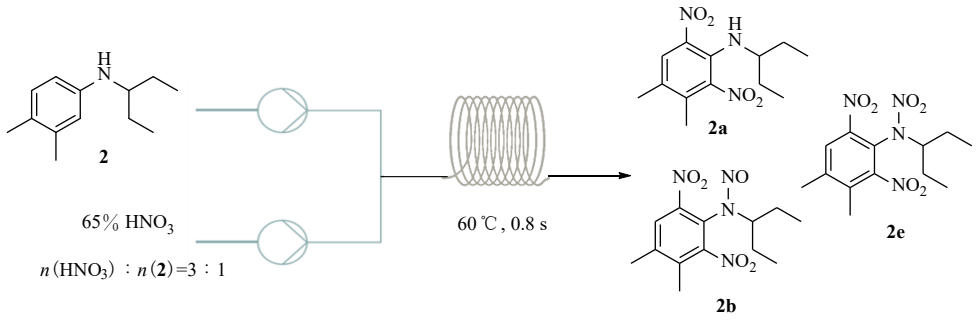


图 4　连续流在硝化合成中的应用

Fig.4　Application of Continuous Flow in the Nitration Reaction

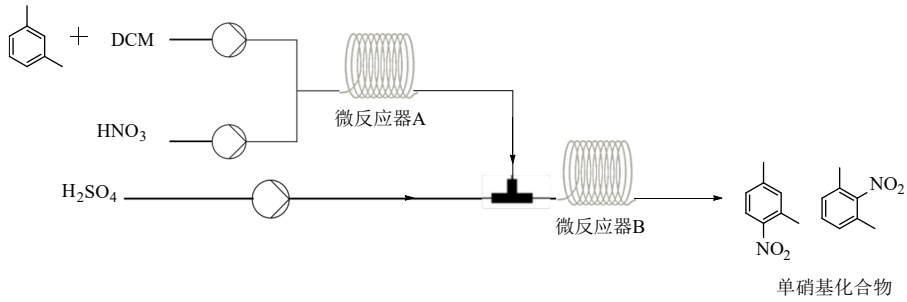


图 5 间二甲苯在微通道反应器中的硝化

Fig.5 Nitration of *m*-Xylene in the Microreactor

连续实施；因反应器体积小、持液量低，处理与爆炸性中间体相关的放热反应时的安全隐患被最小化，且传统的间歇或半间歇反应需要大量的冰来抵消反应热及机械升温，能源消耗大[27—28]。2002 年，WOOTTON 等[29]利用微通道反应器进行重氮盐的连续合成，为后续发展提供了一定借鉴。

2018 年，LIU 等[30]设计了一种新的连续重氮化微反应工艺，系将胺与亚硝酸钠水溶液混合形成水包油（O/W）型微滴，再与无机酸进行重氮化反应（图 6）。因胺与浓酸反应会产生固体、堵塞通道，因此用微混合器同轴流动的方式将微滴与酸混合，可以有效防止堵塞。该工艺使用浓酸和亚硝酸钠溶液，通过高效的连续重氮化反应，最大限度地减少了废水的产生。对亚硝酸钠浓度、酸浓度、反应物投料比、反应时间和温度等工艺参数进行优化，结果表明当投料时 *n*（酸）：*n*（胺）为 3 ：1、*n*（亚硝酸钠）：*n*（胺）为 1.05 ：1，于 9 ℃下反应时，最终收率可达 90%。

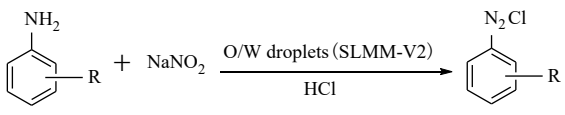


图 6 芳香胺的重氮化反应

Fig.6 Diazotization Reaction of Aromatic Amines

2021 年，张万圣等[31]采用具有脉冲变径结构的微通道反应器，连续合成了 2,4- 二硝基 -6- 溴苯胺重氮盐。通过对工艺参数的考察及优化，2,4- 二硝基 -6- 溴苯胺转化率达 99.4%，重氮盐选择性达 96.9%，较间歇反应提高了 6%，反应时间由 2 h 缩短为 5 min，由此避免了间歇釜式反应中因反应时间过长而引发的不可逆自偶及分解反应，从而减少副产物生成，且可避免反应大量放热而产生的爆炸危险。岳家委等[32]以甘氨酸乙酯盐酸盐和亚硝酸钠为原料，研究了在微通道反应器中以连续流工艺合成重氮乙酸乙酯的条件，结果显示反应体系温度为 10 ℃、停留时间 120 s。该法避免了传统釜式间歇操作容易造成的局部过热、存在较大安全隐患和产物分解的缺点，保证了反应安全性并提高了反应效率，收率可达 92.8%。

卢兵等[33]在合成 3,4- 二甲基苯肼盐酸盐时，应用了微通道反应器进行重氮化、还原、成盐反应。其中，重氮化反应温度为 5 ℃，反应 54 s；还原反应温度为 85 ℃，停留时间 38 s；成盐温度为 25 ℃，反应时间 18 s，最终收率为 85.7%，纯度 99.2%。该连续流合成工艺可有效解决传统半间歇工艺中重氮化反应对温度的高敏感性，避免了反应温度控制困难、高潜在热失控风险带来的安全隐患，反应过程如图 7 所示。

2.3 氧化工艺

氧化反应是化学合成中的一个重要反应。现有的氧化工艺多以间歇反应为主，有报道使用微通道反应器进行氧化工艺研究，以降低传统间歇工艺的复杂性及安全性风险[34—36]。

YANG 等[37]采用连续流微通道反应器，研究了以含少量水的乙酸为溶剂，$Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$、

$Mn(OAc)_2·4H_2O$、KBr 组成的催化体系，选择性催化氧化邻氯甲苯以合成重要的药物中间体邻氯苯甲醛的工艺（图 8），并优化了催化体系组成、分子氧和邻氯甲苯投料比、反应温度和压力，以及停留时间等反应参数，得到了选择性氧化邻氯甲苯制备邻氯苯甲醛的优化工艺；在相同的原料转化率下，在微通道反应器中合成邻氯苯甲醛的选择性高达 71.8%。2021 年，王中豪等 [38] 研究了此反应的本征动力学，通过试验获得反应动力学数据，结果表明基于动力学模型得到的计算值与实验值具有良好的一致性。

2021 年，HAN 等 [39] 在膜微通道反应器中实现了钴卟啉催化苯甲醇高效、选择性氧化，以制备苯甲醛。大多数苯甲醇的选择性催化氧化过程是在气泡塔反应器中进行的，催化效率受到气液传质的不利影响，限制了其工业应用，但采用膜微通道反应器，增加了气液接触面积，解决了气 - 液 - 固三相催化反应时气液界面传质阻力大的问题，有效实现了快速的气液传质和高效混合，苯甲醇的转化率提高至 82%，氧化生成苯甲醛的选择性高达 98%。

2.4 氯化工艺

氯化反应为强放热反应，属于危险工艺，但在医药、农药、化工及材料等众多领域有重要作用。目前的氯化工艺是通过传统釜式反应进行的，鉴于反应所用到的氯化剂多为剧毒化学品，且反应副产物具有强烈的腐蚀性，反应过程剧烈，温度不易控制，安全隐患大。使用新兴的连续流微通道反应器开发操作简单、安全的氯化工艺以适应大规模工业制备是非常必要的 [40—41]。

IORDANIDIS 等 [42] 采用连续流微通道技术研究了环辛烯的氯化工艺，当以 PhS(O)Me 和三甲基氯硅烷 (TMSCl) 为催化体系，于 25 ℃反应 8 min 时，收率达到 85%，方法操作简单、安全，适合大规模工业制备。

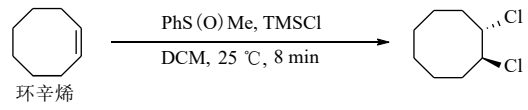


图 9　环辛烯的氯代

Fig.9　Chlorination of Cyclooctene

王银等 [43] 发明了一种采用连续流动催化氯化邻氯三氟甲苯来合成 2,5- 二氯三氟甲苯的方法，后者是合成口服多酶抑制剂索拉非尼的关键中间体。反应在 0 ～ 30 ℃即可进行，产物纯度 99% 以上，收率高于 81%，具有较好的工业化应用前景。

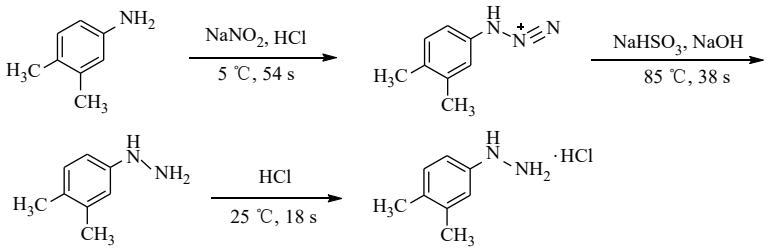


图 7　3,4- 二甲基苯肼盐酸盐的合成

Fig.7　Synthesis of 3,4-Dimethylphenylhydrazine Hydrochloride

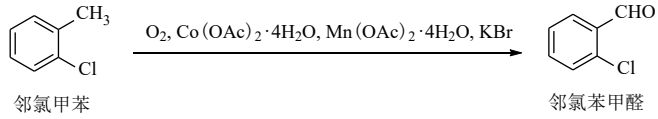


图 8　邻氯甲苯的氧化反应

Fig.8　Oxidation Reaction of Ortho-chlorotoluene

2.5 环化工艺

目前，国内生产除草剂敌草快（1,1'- 乙撑 -2,2'- 联吡啶二鎓盐）采用常规釜式反应，需常压近沸点条件，反应速率低，反应时间长达 10 ～ 20 h，转化率仅约 60%。文献[44—45]报道采用微通道反应器，以 2,2'- 联吡啶和二溴乙烷为原料，直接进行高温、高压环合，并采用热水萃取直接制得敌草快水剂（图 10），时间由 10 h 降至 8 min，敌草快粗产品收率达 84%以上，生产效率大幅提高，同时将合成与萃取工艺转变为连续化生产，大幅简化了工艺流程。

Gould-Jacobs 反应是经典的热环化反应，通常需要温度大于 200 ℃，并需要长时间加热和高沸点溶剂（如二苯醚或 Dowtherm）。此反应可构建稠环嘧啶与喹诺酮的基本骨架。TSOUNG 等[46]利用高温、高压连续流动反应器，研究了通过 Gould-Jacobs 反应高效和选择性合成稠环嘧啶酮和喹诺酮衍生物的方法。采用模型底物（**3**）研究优化条件（图 11），使用低沸点溶剂四氢呋喃，反应 0.5 ～ 8 min，得到了原本难以合成的杂环化合物 **4**，且无脱羧副产物，产率达到 82%。此条件可适用于各种稠环嘧啶酮及喹诺酮衍生物的合成，并且可控制压力，选择性得到相应的脱羧产物。

Diels-Alder 反应是一种常用的环加成反应。近年来，流动化学在 Diels-Alder 加成反应中也有较多应用[47—48]。FENG 等[49]研究了合成双环酯的连续流微反应技术，以双环［2,2,1］-5- 庚烯 -2- 甲酯（**5**）的合成为例（图 12），对环戊二烯与丙烯酸甲酯的投料比、反应温度、反应停留时间等工艺参数进行优化，反应时间由 4.5 h 缩短为 335 s，大幅缩短了双环酯的合成时间；通过控制时间与温度，减少了副产物二环戊二烯（DCPD）的生成，收率由 93% 提高至 96.7%，反应选择性提高。

2.6 氢化工艺

高压氢化是药物合成中的一个重要反应，传统的高压釜式反应操作烦琐、安全性差、反应过程难以控制。微通道反应器技术的发展为解决上述问题提供了有效途径[50—53]。BALTI 等[54]使用连续流动工艺进行了乙烯基醚的氢化反应，以化合物 **6** 的氢化（图 13）为例，在 20% $Pd(OH)_2/C$、氢压 5 MPa、流速 0.1 mL/min、温度 50 ℃和乙酸乙酯作溶剂的条件下，收率高达 96%。

2019 年，WANG 等[55]采用蜂窝式微通道反应器研究了 1- 己烯的加氢甲酰化（图 14），与间歇式反应器相比，微反应器通过增强气液传质效率加快了反应速率，反应时间由 3 h 缩短至 30 min。

2,4- 二氨基苯甲醚是医药、农药领域的重要中

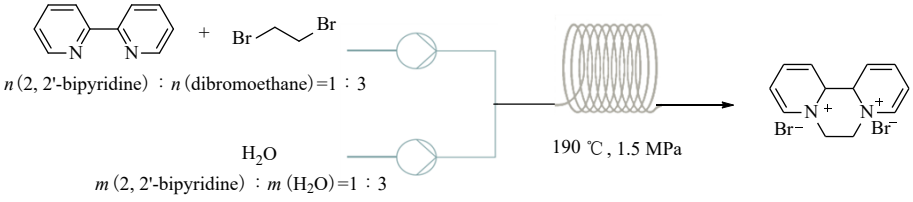


图 10 敌草快在微通道反应器中的合成

Fig.10 Synthesis of 1,1'-Ethylene-2,2'-bipyridinium Salt in the Microreactor

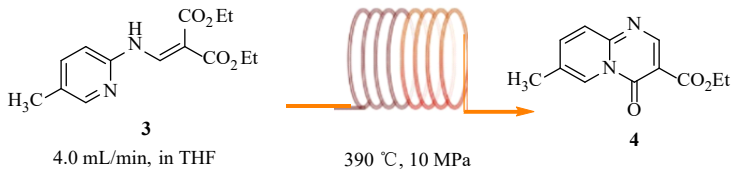


图 11 连续流中的热环化反应

Fig.11 Thermal Cyclization Reaction under Continuous Flow Conditions

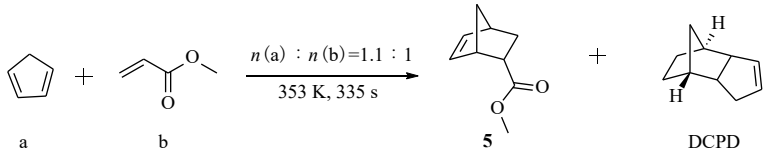


图 12　5 的制备工艺

Fig.12　Preparation Process of **5**

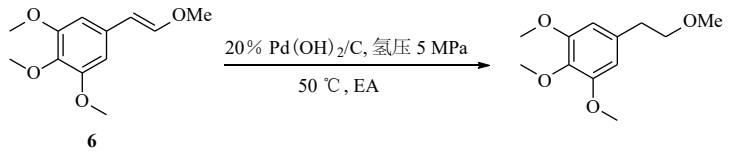


图 13　化合物 6 的氢化反应

Fig.13　Hydrogenation of Compound **6**

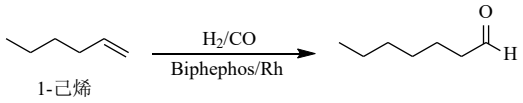


图 14　1- 己烯的加氢甲酰化

Fig.14　Hydroformylation of 1-Hexene

间体，可由 2,4- 二硝基苯甲醚催化加氢制得。2022 年，SI 等 [56] 通过使用基于微填充床反应器（μPBR）的连续流氢化方法，实现了高效合成（图 15），并优化了反应条件：氢压 2.0 MPa，$Pd(OH)_2/C$ 为催化剂，四氢呋喃为溶剂，液体流速（F_L）为 0.7 mL/min，气液流速比为 60，反应温度 55 ℃。在此条件下，转化率为 100%，选择性高达 99.5%。

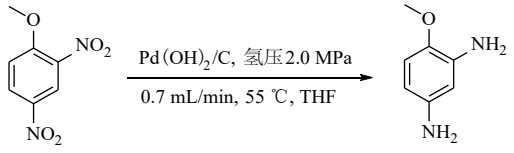


图 15　2,4- 二氨基苯甲醚的连续流动合成

Fig.15　Synthesis of 2,4-Diaminoanisole Dihydrochloride under Continuous Flow Conditions

2.7　酯化工艺

甲基酯的合成可利用重氮甲烷作甲基化试剂，在温和条件下进行羧酸酯化，但重氮化试剂的毒性和爆炸性限制了其适用性。为了克服与重氮化合物相关的安全问题，AUDUBERT 等 [57] 设计了一种通过胺的连续流动重氮化对羧酸进行温和酯化的方法，该方法研究了各种胺（包括甲胺）的重氮化，得到了一种在 90 ℃条件下、20 min 内从各种羧酸高产率地合成相应羧酸酯的方法（图 16）。该反应是通过瞬时重氮物而不是重氮中间体进行的，从而减轻了与此类试剂相关的安全问题和副反应。此条件与高度官能化和空间位阻的羧酸相容，有良好的官能团耐受性，含氮杂环、炔烃、烯烃、醇和酚等基团均不影响反应。

使用传统釜式反应生产古龙酸甲酯存在副反应较多、催化剂消耗量大、收率低、反应时间长以及设备腐蚀等多方面问题。安卫红等 [58] 以 2- 酮基 -L- 古龙酸、甲醇为原料，浓硫酸为催化剂，利用微通道反应器合成古龙酸甲酯，浓硫酸可减少至 0.2%，且成本下降、废酸减少、安全性提高，反应时间缩短为 90 min，符合绿色化工的要求。

2.8　其他合成工艺

李瑞端等 [59] 采用高效连续流微通道反应器进行羟醛缩合，制得 2,2,4- 三甲基 -1,3- 戊二醇（TMPD），并优化了反应条件：使用 50% 氢氧化钠，投料时 n（异丁醛）∶ n（异丁醛）为 1 ∶ 1，停留时间 10 min，反应温度 40 ℃。异丁醛转化率可达 99.02%，TMPD 选择性达到 93.57%，收率 92.65%。

TOUPY 等[60]设计了制备非对称碳酸苄酯衍生物的有机催化连续流动工艺。以苯甲醇为模型底物，碳酸二甲酯（DMC）作试剂和溶剂，1,5,7- 三氮杂二环［4.4.0］癸 -5- 烯（TBD）为有机催化剂，对不同取代的苯甲醇进行选择性甲氧基羰基化（图 17）。该反应条件温和，在短时间内实现了高转化率和高选择性（>99%），并通过将条件转移到具有不同吸电子基团或给电子基团的苯甲醇衍生物库中来评估该条件的适用范围，获得了一个包含 18 个非对称碳酸苄基甲酯的库。

3 总结与展望

连续流微通道反应器以其高效的传质和传热效率、精确控温和控时性能、安全性和稳定性、无放大效应以及便于实时监控反应等优点引起了各研究领域学者的密切关注，也被越来越广泛地应用于制药行业中。有很多国际知名制药公司布局了这项技术，并有许多关于活性药物成分多步全合成的成功实例[61—63]。微反应技术为药物产业化中一些危险的合成步骤提供了有效的解决途径，但目前也存在一定的缺陷，如连续制备中通道堵塞的问题、泵的脉动问题、设备腐蚀及工业化实现困难问题等，但随着流动化学技术及其设备的发展受到工业界越来越多的认可，未来其在制药领域将具有更为广阔的应用前景。

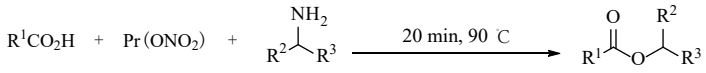


图 16 由羧酸和胺的重氮化合成酯

Fig.16 Synthesis of Esters from Carboxylic Acids by Diazotization of Amines

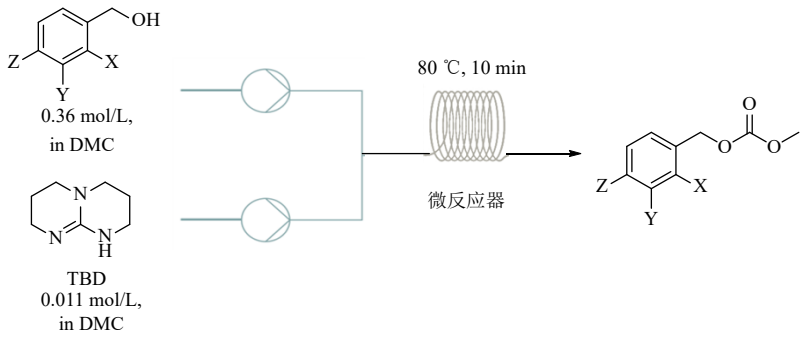


图 17 苯甲醇的羰基化

Fig.17 Carbonylation of Benzyl Alcohol

参考文献：

［1］ FANELLI F, PARISI G, DEGENNARO L, *et al*. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis［J］. *Beilstein J Org Chem*, 2017, **13**(1): 520-542.

［2］ MCMULLEN J P, JENSEN K F. Integrated microreactors for reaction automation: new approaches to reaction development［J］. *Annu Rev Anal Chem*(Palo Alto Calif), 2010, **3**(1): 19-42.

［3］ JIAO J, NIE W, YU T, *et al*. Multi-step continuous-flow organic synthesis: opportunities and challenges［J］. *Chem-Eur J*, 2021, **27**(15): 4817-4838.

［4］ ZHAO D. Updated applications of flow chemistry in pharmaceutical synthesis［J］. *Chin J Inorg Chem*, 2013, **33**(2): 389-405.

［5］ YOSHIDA J, NAGAKI A, YAMADA D. Continuous flow synthesis［J］. *Drug Discov Today Technol*, 2013, **10**(1): e53-e59.

［6］ WILES C, WATTS P. Continuous-flow organic synthesis: a tool for the modern medicinal chemist［J］. *Future Med Chem*, 2009, **1**(9): 1593-1612.

［7］ SADLER S, MOELLER A R, JONES G B. Microwave and

continuous flow technologies in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2012, **7**(12): 1107-1128.

[8] GUIDI M, MOON S Y, ANGHILERI L, *et al*. Combining radial and continuous flow synthesis to optimize and scale-up the production of medicines [J]. *React Chem Eng*, 2021, **6**(2): 220-224.

[9] BRIVIO M, VERBOOM W, REINHOUDT D N. Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions [J]. *Lab Chip*, 2006, **6**(3): 329-344.

[10] MOVSISYAN M, DELBEKE E I, BERTON J K, *et al*. Taming hazardous chemistry by continuous flow technology [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, **45**(18): 4892-4928.

[11] 殷国强, 龚党生, 鄢冬茂. 微通道反应器在危险工艺中的应用研究[J]. 染料与染色, 2020, **57**(1): 55-61.

[12] 凌　芳, 顾小焱, 柯德宏. 微通道反应器的发展研究进展[J]. 上海化工, 2017, **42**(4): 35-38.

[13] 郭红卫. 微通道反应器在精细化工行业的安全应用[J]. 现代职业安全, 2020, (10): 92-95.

[14] BANA P, ÖRKÉNYI R, LÖVEI K, *et al*. The route from problem to solution in multistep continuous flow synthesis of pharmaceutical compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, **25**(23): 6180-6189.

[15] BLOEMENDAL V R L J, JANSSEN M A C H, VAN HEST J C M, *et al*. Continuous one-flow multi-step synthesis of active pharmaceutical ingredients [J]. *React Chem Eng*, 2020, **5**(7): 1186-1197.

[16] BRITTON J, RASTON C L. Multi-step continuous-flow synthesis [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, **46**(5): 1250-1271.

[17] BOGDAN A R, DOMBROWSKI A W. Emerging trends in flow chemistry and applications to the pharmaceutical industry [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(14): 6422-6468.

[18] FANELLI F, PARISI G, DEGENNARO L, *et al*. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2017, **13**(1): 520-542.

[19] 张经纬, 周弋惟, 陈　卓, 等. 微反应器内的有机合成前沿进展[J]. 化工学报, 2022, **73**(8): 3472-3482.

[20] 张家康, 张月成, 赵继全. 微通道反应器中精细化学品合成危险工艺研究进展[J/OL]. 精细化工, 2023[2023-01-26]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C45S0n9fL2suRadTyEVl2pW9UrhTDCdPD66OhYevtMPieRzzykhH450MBmhgnD9rCkyP5XcbXne43R0Eq6qf5kFI&uniplatform=NZKPT&src=copy.

[21] BROCKLEHURST C E, LEHMANN H, LA VECCHIA L. Nitration chemistry in continuous flow using fuming nitric acid in a commercially available flow reactor [J]. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**(6): 1447-1453.

[22] 王晓东, 刘　健, 蒋　涛, 等. 间硝基苯乙酮在微通道反应器中的连续流合成研究[J]. 现代化工, 2021, **41**(9): 165-167.

[23] 王晓东, 刘　健, 宋智谦, 等. 微通道反应器中合成2,4-二甲基-6-硝基苯酚的连续流工艺的研究[J]. 现代化工, 2021, **41**(11): 188-191.

[24] 李金平, 丁小兵. 微通道反应器在唑草酮硝化反应中的应用[J]. 精细化工中间体, 2022, **52**(3): 16-19.

[25] CHEN Y, ZHAO Y, HAN M, *et al*. Safe, efficient and selective synthesis of dinitro herbicidesvia a multifunctional continuous-flow microreactor: one-step dinitration with nitric acid as agent [J]. *Green Chem*, 2013, **15**(1): 91-94.

[26] GUO S, ZHU G, ZHAN L, *et al*. Process design of two-step mononitration of *m*-xylene in a microreactor [J]. *J Flow Chem*, 2022, **12**(3): 327-336.

[27] 丁云成, 王法军, 艾　宁. 微反应器内连续重氮化/偶合反应进展[J]. 化工学报, 2018, **69**(11): 4542-4552.

[28] 杨林涛, 刘　东, 王永华. 微通道反应器在重氮化偶合反应中的应用研究[J]. 染料与染色, 2017, **54**(2): 57-62.

[29] WOOTTON R C R, FORTT R, DE MELLO A J. On-chip generation and reaction of unstable intermediates—monolithic nanoreactors for diazonium chemistry: azo dyes [J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(1): 5-7.

[30] LIU Y, ZENG C, WANG C, *et al*. Continuous diazotization of aromatic amines with high acid and sodium nitrite concentrations in microreactors [J]. *J Flow Chem*, 2018, **8**(3/4): 139-146.

[31] 张万圣, 张　跃, 严生虎, 等. 2,4-二硝基-6-溴苯胺连续重氮化的工艺研究[J]. 化学工程, 2021, **49**(7): 56-60.

[32] 岳家委, 辜顺林, 刘建武, 等. 重氮乙酸乙酯的连续合成工艺研究[J]. 现代化工, 2021, **41**(6): 205-208.

[33] 卢　兵, 陈争一, 潘　亮. 3,4-二甲基苯肼盐酸盐的连续流合成工艺研究[J]. 冶金与材料, 2022, **42**(2): 63-64.

[34] HONE C A, KAPPE C O. The use of molecular oxygen for liquid phase aerobic oxidations in continuous flow [J]. *Top Curr Chem* (Cham), 2018, **377**(1): 2.

[35] 王　珂, 鄢冬茂. 微通道技术在氧化反应中的应用[J]. 染料与染色, 2020, **57**(6): 53-56.

[36] 李绪根, 王建芝, 刘　捷, 等. 微反应器在精细化工领域氧化反应中的应用进展[J]. 化学与生物工程, 2022, **39**(8): 1-9.

［37］ YANG L, LIU P, ZHANG H, *et al*. Catalytic oxidation of o-chlorotoluene with oxygen to o-chlorobenzaldehyde in a microchannel reactor［J］. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(10): 2034-2042.

［38］ 王中豪, 杨利均, 张月成. 微通道反应器中邻氯甲苯选择性氧化反应的动力学研究[J]. 精细石油化工, 2021, **38**(2): 24-30.

［39］ HAN Q, ZHOU X, HE X, *et al*. Mechanism and kinetics of the aerobic oxidation of benzyl alcohol to benzaldehyde catalyzed by cobalt porphyrin in a membrane microchannel reactor［J］. *Chem Eng Sci*, 2021, **245**: 116847.

［40］ 刘 玎, 朱园园, 古双喜. 流动化学在卤化反应中的应用［J］. 有机化学, 2021, **41**(3): 1002-1011.

［41］ 贾志远, 刘 嵩, 杨林涛, 等. 微通道技术在氯化反应工艺中的应用[J]. 染料与染色, 2021, **58**(2): 49-54.

［42］ IORDANIDIS N S, ZOGRAFOS A L, GALLOS J K, *et al*. Continuous flow organocatalytic chlorination of alkenes［J］. *Eur J Org Chem*, 2021, **2021**(36): 5058-5062.

［43］ 王 银, 万 里, 申 茂, 等. 一种连续流催化氯化合成 2,5-二氯三氟甲苯的方法: 中国, 113831214A[P]. 2021-12-24.

［44］ GARCÍA - LACUNA J, DOMÍNGUEZ G, PÉREZ - CASTELLS J. Flow chemistry for cycloaddition reactions［J］. *ChemSusChem*, 2020, **13**(19): 5138-5163.

［45］ 韦永飞, 黄永升, 王长才. 敌草快的微反应器连续化合成［J］. 安徽化工, 2018, **44**(5): 82-84.

［46］ TSOUNG J, BOGDAN A R, KANTOR S, *et al*. Synthesis of fused pyrimidinone and quinolone derivatives in an automated high-temperature and high-pressure flow reactor［J］. *J Org Chem*, 2017, **82**(2): 1073-1084.

［47］ BAUMANN M, BAXENDALE I R. Flow chemistry approaches applied to the synthesis of saturated heterocycles［M］. Cham: Springer, 2018.

［48］ GALAVERNA R, FERNANDES L P, BROWNE D L, *et al*. Continuous flow processing as a tool for the generation of terpene-derived monomer libraries［J］. *React Chem Eng*, 2019, **4**(2): 362-367.

［49］ FENG B, HOU X, WANG T, *et al*. Synthesis of bicyclic esters in a continuous-flow microreactor［J］. *ChemistrySelect*, 2020, **5**(3): 952-956.

［50］ 王 珂, 鄢冬茂, 龚党生, 等. 连续化加氢工艺和设备研究进展[J]. 染料与染色, 2019, **56**(3): 51-59.

［51］ 安亭旺, 于 锦, 明卫星, 等. 连续流微反应技术在硝基加氢反应中的应用[J]. 染料与染色, 2022, **59**(5): 51-55.

［52］ 屠佳成, 桑 乐, 艾 宁, 等. 连续微反应加氢技术在有机合成中的研究进展[J]. 化工学报, 2019, **70**(10): 3859-3868.

［53］ 司 阳, 明卫星, 刘 嵩, 等. 微反应器在非均相催化加氢中的应用[J]. 染料与染色, 2021, **58**(5): 49-56.

［54］ BALTI M, EFRIT M L, LEADBEATER N E. Preparation of vinyl ethers using a Wittig approach, and their subsequent hydrogenation employing continuous-flow processing［J］. *Tetrahedron Lett*, 2016, **57**(16): 1804-1806.

［55］ WANG S, ZHANG J, PENG F, *et al*. Enhanced hydroformylation in a continuous flow microreactor system［J］. *Ind Eng Chem Res*, 2019, **59**(1): 88-98.

［56］ SI Y, LIU S, MING W, *et al*. Micropacked-bed reactor for continuous hydrogenation of aromatic dinitro compounds［J］. *ChemistrySelect*, 2022, **7**(47): e202203577.

［57］ AUDUBERT C, LEBEL H. Mild esterification of carboxylic acids via continuous flow diazotization of amines［J］. *Org Lett*, 2017, **19**(16): 4407-4410.

［58］ 安卫红, 卢晓明. 微通道反应器中进行古龙酸甲酯化反应的研究[J]. 煤炭与化工, 2021, **44**(10): 135-137.

［59］ 李瑞端, 潘 宵, 栗晓宁, 等. 微通道反应器中合成 2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇的连续流工艺及其动力学[J]. 含能材料, 2022, **30**(5): 424-430.

［60］ TOUPY T, BOVY L, MONBALIU J C M. Continuous flow organocatalyzed methoxycarbonylation of benzyl alcohol derivatives with dimethyl carbonate［J］. *J Flow Chem*, 2022, **12**(2): 207-217.

［61］ VASUDEVAN N, SHARMA M K, REDDY D S, *et al*. A multi-step continuous flow synthesis of the cystic fibrosis medicine ivacaftor［J］. *React Chem Eng*, 2018, **3**(4): 520-526.

［62］ SAGANDIRA C R, AKWI F M, SAGANDIRA M B, *et al*. Multistep continuous flow synthesis of stavudine［J］. *J Org Chem*, 2021, **86**(20): 13934-13942.

［63］ DI FILIPPO M, BAUMANN M. Continuous flow synthesis of anticancer drugs［J］. *Molecules*, 2021, **26**(22): 6992.