# 地美硝唑的连续流合成工艺及有关物质制备

金诗馨，蔡鸿铭，刘毓彬，蔡正艳，林快乐 *

（中国医药工业研究总院，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

**摘要**：地美硝唑（**1**）属于硝基咪唑类抗菌药，是一种抗原虫兽药。传统釜式甲基化反应合成 **1** 存在收率低、双取代杂质多、安全风险高等问题。文章通过连续流反应器制备 **1**，有效降低了甲基化反应中的潜在风险，收率由文献的 53%提高至 73%。同时，发现并合成了 4 个 **1** 的有关物质，分别是 1,2- 二甲基 -4- 硝基 -1*H*- 咪唑（**3**），1,2,3- 三甲基 -5- 硝基咪唑硫酸单甲酯镒盐（**4**）和 *N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -2- 硝基乙烯基）乙酰胺（**5**）与 *N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -1- 硝基乙烯基）乙酰胺（**6**）的混合物，以期为 **1** 的质量控制提供一定的参考。另外，在甲基化反应的后处理流程中，用氨水将体系调至 pH 12，可把季铵盐杂质 **4** 脱甲基转化为目标产物，为变废为宝提供了新思路。

**关键词**：地美硝唑；抗菌药；抗原虫药；连续流工艺；甲基化；有关物质；合成

**中图分类号**：TQ460.6；R978.1$^{+}$9；R978.61　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)09-1139-06

**引用**：金诗馨，蔡鸿铭，刘毓彬，等．地美硝唑的连续流合成工艺及有关物质制备［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1139-1144．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.004

# Continuous Flow Synthesis Process of Dimetridazole and Preparation of Its Related Substances

JIN Shixin, CAI Hongming, LIU Yubin, CAI Zhengyan, LIN Kuaile*

(*National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

**ABSTRACT**: Dimetridazole (**1**) is a nitroimidazole antibacterial agent and an antiprotozoal veterinary drug. The traditional batch methylation for the synthesis of **1** has issues such as low yield, abundant disubstituted impurities, and high safety risks. In this study, **1** was prepared through a continuous flow reactor, which effectively reduced potential risks in the methylation reaction and increased the yield from 53% (reported in the literature) to 73% . Meanwhile, four related substances of **1** were discovered and synthesized, namely 1,2-dimethyl-4-nitro-1*H*-imidazole (**3**), 1,2,3-trimethyl-5-nitroimidazolium monomethyl sulfate (**4**), and a mixture of *N*-methyl-*N*-(2-methylamino-2-nitrovinyl) acetamide (**5**) and *N*-methyl-*N*-(2-methylamino-1-nitrovinyl) acetamide (**6**), which provided some references for the quality control of **1**. In addition, it was found that when ammonia was used in the work-up of the methylation reaction, the quaternary ammonium salt **4** could be demethylated into the target product, offering a new approach to turning waste into valuable product.

**Key Words**: dimetridazole; antibacterial agent; antiprotozoal drug; continuous flow process; methylation; related substance; synthesis

地美硝唑（dimetridazole，**1**，图 1），化学名为 1,2-二甲基 -5- 硝基咪唑，属于硝基咪唑类抗菌药，是动物专用的抗原虫药，主要用于治疗禽弧菌性肝炎、坏死性肠炎、火鸡组织滴虫病、禽的毛滴虫病等[1]。

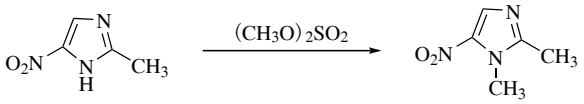
目前，**1** 的主要合成路线[2—3]以 2- 甲基 -5- 硝基咪唑（**2**）为起始原料，硫酸二甲酯为甲基化试剂，经甲基化反应后得目标产物 **1**，收率 51%～53%。甲基化反应通常采用无溶剂体系，底物浓度较大。

**收稿日期**：2025-04-16

**作者简介**：金诗馨，硕士研究生，专业方向：药物化学。

**通信作者**：林快乐，研究员，科技成果转化中心副主任，从事药物化学的研究。

由于原料和产物中氮元素比例较高，若反应时间过长，反应物易堆积，会产生一定的安全风险。此外，该反应在高温下进行，且无反应溶剂参与，反应液呈浓稠状，使得反应体系稳定性变差，对反应条件的变化更为敏感，易发生副反应。




**2**　　**1**

**图 1　1 的合成路线**

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

在上述甲基化反应中，1- 位取代产物为目标产物。在实际生产中，单取代产物虽为主要产物，但因双取代的反应条件与单取代相当 [4]、反应时间较长，很容易进一步烷基化生成双取代杂质。目前主要通过降低转化率（**2** 过量投料）、原料的回收套用解决该问题 [5—6]。但回收套用存在杂质容易累积、产品质量不稳定等弊端；另外，回收套用的效率有限，还会提高生产成本。本研究还在 **1** 的甲基化反应中发现了 4 个杂质，分别为 **1** 的异构体 1,2- 二甲基 -4- 硝基 -1*H*- 咪唑（**3**）、双取代杂质 1,2,3- 三甲基 -5- 硝基咪唑硫酸单甲酯镓盐（**4**），以及开环杂质 *N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -2- 硝基乙烯基）乙酰胺（**5**）与 *N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -1- 硝基乙烯基）乙酰胺（**6**）的混合物。上述杂质作为 **1** 的有关物质，未见相关报道，但杂质 **3** 与杂质 **4** 的结构已被披露 [4,7]。与原料 **2** 相比，**1** 及其异构体 **3** 在核磁氢谱中都会出现氮甲基信号峰，且后二者化学位移极为相近，核磁氢谱难以直接区分。通过异核多键相关谱（heteronuclear multiple bond correlation，HMBC）可看出后二者的结构差异：**1** 中 1- 位氮甲基上的氢与咪唑环 2- 位、5- 位上的碳存在远程相关；异构体 **3** 中 3- 位氮甲基上的氢与咪唑环 2- 位、4- 位上的碳存在远程相关。因此，可通过 HMBC 谱的差异进行结构确证。双取代杂质 **4** 相较于原料 **2**，核磁氢谱上会多出 2 个氮甲基的信号峰和 1 个甲氧基信号。开环杂质 **5** 和 **6** 为混合物，在核磁氢谱上会出现 2 套信号。

连续流反应器的传质传热性能较强 [8]。底物以持续流动的方式进行反应，能避免积聚。同时，连续流技术可精确控制反应参数 [9]，有效减少链式反应中产生的杂质。基于此，本研究采用连续流工艺制备 **1**，并合成了异构体杂质 **3**、双取代杂质 **4** 以及开环杂质 **5** 和 **6** 的混合物，路线如图 2 所示。通过制备相应对照品，可为 **1** 合成工艺优化和原料药的质量控制提供参考。

为优化连续流甲基化反应条件，进行如下考察，具体结果如表 1 所示。（注：含量均采用 HPLC 归一化法检测；进样前样品处理方法为：反应液用甲

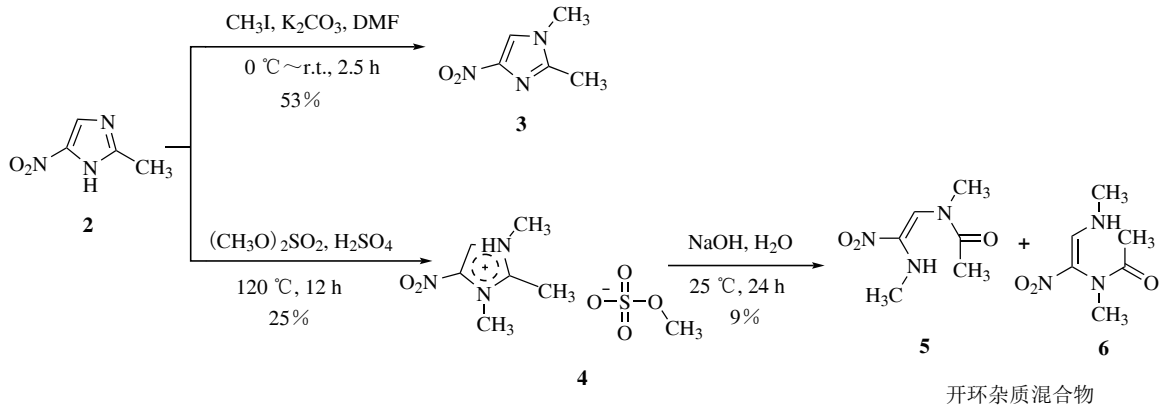



**图 2　杂质 3、4、5 和 6 的合成路线**

Fig.2　The Synthetic Routes of Impurities **3**, **4**, **5** and **6**

**表 1 溶剂对釜式反应器中进行的甲基化反应的影响**

Tab.1 Influence of Solvent on Methylation in Batch Reactor

| 编号 | **2**/g | 硫酸二甲酯 | 反应溶剂（用量均为 100 mL） | 温度 /℃ | 反应时间 /h | 反应液中各组分含量 /% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **2** | **1** | **3** | **4** |
| 1 | 1（1.0 eq） | 4.0 eq | 甲酸 | 110 | 26 | 34.69 | 61.34 | 2.17 | 1.55 |
| 2 | 1（1.0 eq） | 2.0 eq | DMSO | 120 | 24 | 32.87 | 27.35 | 8.12 | 19.03 |
| 3 | 1（1.0 eq） | 2.0 eq | DMF | 120 | 24 | 33.51 | 22.31 | 7.18 | 35.51 |
| 4 | 1（1.0 eq） | 2.3 eq | 甲苯 | 80 | 26 | 5.32 | 77.98 | 0.92 | 15.87 |
| 5 | 1（1.0 eq） | 2.3 eq | 邻二甲苯 | 80 | 26 | 4.83 | 78.05 | 0.74 | 16.37 |
| 6 | 1（1.0 eq） | 2.3 eq | 正庚烷 | 80 | 26 | 3.06 | 78.61 | 1.00 | 17.33 |
| 7 | 1（1.0 eq） | 2.3 eq | 乙腈 | 80 | 26 | 4.62 | 74.19 | 1.65 | 19.54 |
| 8 | 1（1.0 eq） | 2.0 eq | 邻二甲苯（含 0.2 eq 浓硫酸） | 110 | 20 | 5.43 | 79.04 | 1.66 | 13.87 |
| 9 | 1（1.0 eq） | 2.0 eq | 邻二甲苯 | 110 | 20 | 5.56 | 74.44 | 1.06 | 18.86 |

醇稀释至约 1 mg/mL；在非均相反应体系中，甲苯层基本无产物，直接取反应液下层。）

①首先，筛选均相反应体系（编号 1 ～ 3）。室温时，甲酸、DMSO、DMF 均能溶解原料 **2**，但反应情况较差，在硫酸二甲酯过量的情况下，反应仍不完全（**2** 剩余 30% 以上）；以 DMSO、DMF 为溶剂时，产生的异构体和双取代杂质都较多。

②其次，考察非均相反应体系（编号 4 ～ 7）。采用甲苯、邻二甲苯、正庚烷、乙腈作溶剂时，反应均能进行顺利；考虑到预留反应温度的上升空间，最终选用沸点更高的邻二甲苯作为反应溶剂。但该体系仍产生较多的双取代杂质。双取代杂质是过度反应导致的，因此期望借助连续流技术控制反应时间，以减少杂质生成。

③观察到甲酸作反应溶剂时双取代杂质较少（编号 1），提示酸可能会抑制双取代杂质的生成。于是对酸进行考察（编号 8、9），结果显示加入浓硫酸后，双取代杂质有所减少、目标产物收率较高，后续将在连续流反应中进一步考察浓硫酸用量。

目前，实验室常用的连续流反应器分为微通道反应器和盘管反应器。由于非均相体系易堵塞微通道反应器，故选用盘管反应器。**1** 的甲基化反应连续流工艺示意图如图 3 所示。

进一步对物料输送方式、盘管内径、盘管长度、硫酸二甲酯和浓硫酸的投料量、反应温度等因素进行优化，得到以下结果。

①以蠕动泵负压形式进行输送，可减少物料堆积。

② 1.6 mm 的管径因流通截面积大，对高黏度反应液的耐受性强，可保障物料输送稳定。

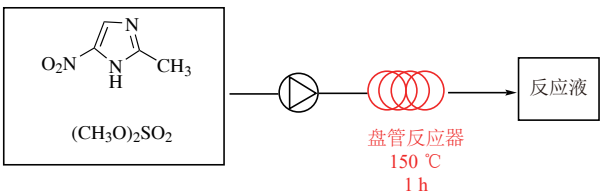



**图 3 1 的连续流工艺示意图**

Fig.3 Schematic Diagram of Continuous Flow Synthesis of **1**

③在硫酸二甲酯用量的考察中，观察到 2.0 eq 可避免通道堵塞，是反应效果较好的最低当量。

④当反应温度为 150 ℃时，原料基本反应完全，但会产生较多的双取代杂质。

⑤当浓硫酸投料量为 0.4 eq 时，既能有效推动反应进行，又能显著抑制双取代杂质的生成，但存在少量原料未反应完全的情况；然而，当浓硫酸用量提升至 0.6 eq 以上时，会对反应速率产生抑制作用，导致大量原料残留。综合考虑，最终选择 0.4 eq 作为浓硫酸的最佳投料量。

⑥为进一步提升 **1** 的转化率，通过 2 种策略（调控蠕动泵负压程度和调整盘管长度）实现对反应停留时间的精确控制。通过将盘管长度延长至 60 m，同时将蠕动泵流速调整至 4 mL/min，使反应时间延长至 1 h，可实现反应体系内大部分原料的充分转化。

最终确定以蠕动泵负压形式输送物料，蠕动泵流速 4 mL/min、盘管内径 1.6 mm、盘管长度 60 m，以邻二甲苯为反应溶剂，加入硫酸二甲酯 2.0 eq、浓硫酸 0.4 eq，反应为 150 ℃。分别采用釜式反应器与连

续流反应器进行甲基化反应，结果如表 2 所示。可见，连续流反应的转化率和选择性优于釜式反应，双取代杂质含量降至约 11%。另外，反应底物以持续流动的方式参与反应，反应结束即可进行淬灭处理，能有效降低爆炸风险。重结晶后，**1** 的收率达 71%（以 **2** 计）。

双取代杂质 **4** 具有季铵盐结构。有文献 [10] 表明，咪唑环的 1-、3- 位取代季铵盐可在酸性或碱性条件下，脱去 3- 位的烷基，从而得到咪唑环单取代产物。因此，本研究期望对双取代杂质加以利用，促使双取代杂质发生脱甲基反应转化为单取代的目标产物，以此提升原子经济性与反应收率。

由于双取代杂质 **4** 呈酸性，其水溶液 pH 值约为 1。在考察脱甲基反应条件时，向水溶液中加入碱，得到不同 pH 值的溶液体系。**4** 脱甲基反应的筛选结果如表 3 所示。（注：含量均采用 HPLC 归一化法测定；进样前样品处理方法为：反应液用水稀释至约 1 mg/mL。）

首先，在氢氧化钠溶液体系中进行考察（编号 1 ～ 3）。结果显示，氢氧化钠浓度较低时，季铵盐很稳定；提高氢氧化钠浓度后，极易生成开环产物 **5** 和 **6**。当处于弱碱性的氨水体系中（编号 4 ～ 6），在 pH 值约为 12 时，**4** 可脱去 3- 位的甲基，得目标产物 **1**，HPLC 法测得含量约为 27%，柱色谱纯化后收率 13%，剩余大部分则为极性较大的降解杂质，尝试过分离但没有成功。此外，还尝试了酸性条件（编号 7），反应几乎不发生。

季铵盐可能的降解机制如图 4 所示。由于咪唑环带正电荷，咪唑环 2- 位碳原子的电负性高于咪唑环侧链甲基上的碳原子。因此，在碱性条件下，亲核试剂主要进攻咪唑环 2- 位碳原子，其次进攻咪唑环侧链甲基碳原子。又因咪唑环是共轭结构，可发生互变异构，咪唑环 1- 位或 3- 位的氮原子均有可能携带正电荷，亲核试剂进攻 1- 位或 3- 位侧链甲基上的碳原子均存在可能性。上述试验结果表明，在强碱性的氢氧化钠体系中，亲核试剂倾向于进攻咪唑环上的 2- 位碳原子，引发分子内开环。而在弱碱性的氨水反应体系中，亲核试剂部分进攻咪唑环 3- 位侧链甲基的碳原子，在此过程中咪唑基团作为离去基团离去，最终生成目标产物 **1**。

结合甲基化反应后处理需要用碱中和体系酸性的状况，将该脱甲基反应条件融入甲基化反应的后处理流程中。表 4 中编号 1 呈现的是反应结束时反应液中各组分的含量情况；编号 2 呈现的是体系经氨水调至 pH 12，并室温搅拌 1 h 的结果。

结果表明，经氨水处理后，目标产物含量提升，

**表 2　釜式和连续流反应器中的甲基化反应结果比较**

Tab.2　Comparisons of the Results of Methylation between Batch Reactor and Continuous Flow Reactor

| 编号 | **2**/g | 硫酸二甲酯 | 邻二甲苯（含 0.4 eq 浓硫酸）/mL | 温度 /℃ | 反应时间 /h | 反应液中各组分含量 /% | | | | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **2** | **1** | **3** | **4** | |
| 1 | 10（1.0 eq） | 2.0 eq | 100 | 150 | 1 | 6.65 | 81.19 | 1.09 | 11.06 | 连续流 |
| 2 | 10（1.0 eq） | 2.0 eq | 100 | 150 | 4 | 0.45 | 69.21 | 0.10 | 30.25 | 釜式 |
| 3 | 10（1.0 eq） | 0.9 eq | 100 | 150 | 4 | 3.72 | 78.90 | 0.75 | 16.63 | 釜式 |

**表 3　化合物 4 脱甲基反应条件考察**

Tab.3　Investigation of the Demethylation Reaction Conditions of Compound **4**

| 编号 | **4**/g | 反应体系 | 温度 /℃ | 反应时间 /h | 反应液中各组分含量 /% | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **1** | **3** | **4** | **5** 和 **6** | 未知杂质 |
| 1 | 0.5 | NaOH/$H_2O$（pH 4） | 25 | 1 | 0.75 | 0.03 | 98.43 | 0.52 | — |
| 2 | 0.5 | NaOH/$H_2O$（pH 8） | 25 | 1 | 0.72 | 0.04 | 97.89 | 1.13 | — |
| 3 | 0.5 | NaOH/$H_2O$（pH 12） | 25 | 1 | 0.39 | 0.07 | 60.87 | 37.13 | — |
| 4 | 0.5 | 氨水 /$H_2O$（pH 6） | 25 | 1 | 0.15 | — | 97.32 | — | — |
| 5 | 0.5 | 氨水 /$H_2O$（pH 9） | 25 | 1 | 0.28 | 0.02 | 92.85 | — | — |
| 6 | 0.5 | 氨水 /$H_2O$（pH 12） | 25 | 1 | 26.98 | — | 3.04 | 1.54 | 63.43 |
| 7 | 0.5 | 1 mol/L 盐酸 | 100 | 20 | — | — | 98.97 | — | — |

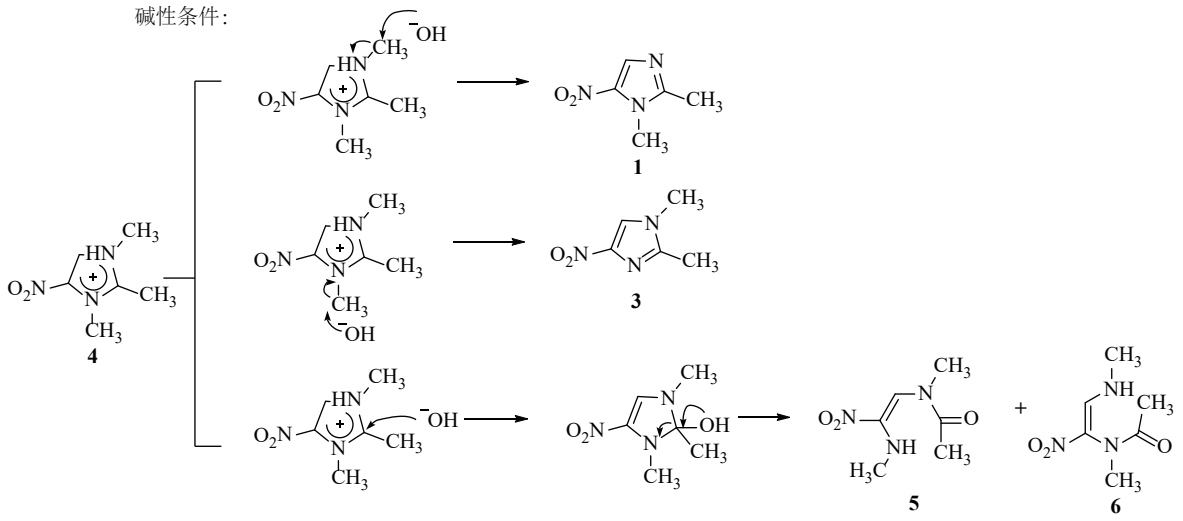



**图 4　4 脱甲基和开环反应的可能机制示意图**

Fig.4　Schematic Diagram of the Possible Mechanisms of Demethylation and Ring-opening of **4**

说明该处理方法对于提高产物转化率有一定效果。在原料 **2** 投料量为 20 g 的连续流甲基化反应中，将脱甲基反应条件融入后处理流程，重结晶后 **1** 收率为 73%，相较于原有工艺 [2—3]（51%～ 53%）有显著提升。

**表 4　氨水处理前后反应体系中各组分含量的对比**

Tab.4　Comparison of Contents of Components in Reaction System before and after Ammonia Treatment

| 编号 | 粗品中各组分含量 /% | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **2** | **1** | **3** | **4** | **5** 和 **6** | 未知杂质 |
| 1 | 5.81 | 80.63 | 0.82 | 12.74 | — | — |
| 2 | 5.84 | 87.20 | 1.01 | — | — | 5.95 |

本研究通过连续流反应技术，筛选出优于釜式反应的条件。在连续流体系中，反应底物以持续流动的方式参与反应，避免了积聚，降低了反应过程中存在的潜在风险，同时降低了双取代杂质的含量。进一步将双取代杂质 **4** 脱 3- 位甲基得目标产物 **1**，并将该步骤成功融合到甲基化反应的后处理流程中。虽然目前脱甲基反应的收率尚低，但该思路值得进一步完善。

## 实验部分

**地美硝唑（1）**

将 **2**（20.00 g，157 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、硫酸二甲酯（39.69 g，315 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、浓硫酸（6.17 g，62.94 mmol，国药集团化学试剂有限公司）、邻二甲苯（200 mL）在室温条件下搅拌均匀，所得非均相悬浮液，待下一步备用。

将上述非均相溶液通过蠕动泵（卡川尔流体科技上海有限公司）泵入盘管反应器（1.6 mm，60 m，南京润泽流体控制设备有限公司）中，蠕动泵流速为 4 mL/min，反应温度 150 ℃，反应停留时间 1 h。所得反应液冷却至室温，加入水（10 mL），再用氨水调至 pH 12，室温搅拌 1 h，有淡黄色固体析出；过滤，滤饼于 70 ℃减压干燥，用乙醇重结晶，得白色固体 **1**（16.19 g，73 %）。mp 138.9 ～ 139.2 ℃（文献 [2]：138 ～ 140 ℃）。纯度 99.68%［HPLC 归一化法：色谱柱 Eclipse Plus $C_{18}$ 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为25 mmol/L 磷酸二氢钾缓冲液（用磷酸调至 pH 3.5），B 为甲醇，梯度洗脱（0—5 min，A 95 %；5—23 min，A 95 %—30 %；23—24 min，A 30%—95%；24—30 min，A 95%）；柱温 25 ℃；检测波长 298 nm；流速 1 mL/min］。$^1$H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.92（s, 1H）, 3.91（s, 3H）, 2.49（s, 3H）；MS（*m*/*z*）: 142.06［M+H］$^+$。

**1,2- 二甲基 -4- 硝基 -1*H*- 咪唑（3）**

将 **2**（1.00 g，7.87 mmol，上海泰坦科技股份有

限公司）、碳酸钾（1.63 g，11.80 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、DMF（6 mL）加至 25 mL 三颈瓶中，置冰浴中降至 0 ℃，缓慢滴加碘甲烷（1.56 g，11.01 mmol，上海泰坦科技股份有限公司），滴毕，移去冰浴，升至室温，反应 2.5 h。向反应液中加入水（20 mL）和乙酸乙酯（30 mL），静置分层，有机相合并后用饱和氯化钠（20 mL×2）洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤后减压浓缩，得黄色固体粗品，经柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体 **3**（0.59 g，53 %）。mp 182.2 ～ 183.5 ℃（文献[11]：182 ～ 184 ℃）。纯度 99.59 %［HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**。与 **1** 的相对保留时间为 0.83］。$^1$H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.69（s, 1H）, 3.69（s, 3H）, 2.43（s, 3H）；MS（*m*/*z*）: 142.06［M+H］$^+$。

**1,2,3- 三甲基 -5- 硝基咪唑硫酸单甲酯镓盐（4）**

室温，将浓硫酸（0.345 mL，国药集团化学试剂有限公司）、甲醇（0.21 mL）、**2**（5.00 g，39.35 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）和硫酸二甲酯（4.2 g，33.83 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）加至 25 mL 反应瓶中，于 120 ℃反应 12 h，再降至 100 ℃，加入水（2.5 mL），水解反应 0.5 h。反应液降至室温，用氨水调至 pH 7，减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 100 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体 **4**（2.65 g，25.2 %）。mp 153.1 ～ 153.7 ℃（文献[4]：153 ～ 154 ℃）。纯度 98.94 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 0.19）。$^1$H NMR（400 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 8.99（s, 1H）, 4.01（s, 3H）, 3.86（s, 3H）, 3.36（s, 3H）, 2.72（s, 3H）；MS（*m*/*z*）: 156.08［M］$^+$。

***N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -2- 硝基乙烯基）乙酰胺（5）和 *N*- 甲基 -*N*-（2- 甲基氨基 -1- 硝基乙烯基）-乙酰胺（6）的混合物**

将 **4**（10.00 g，37.4 mmol）和 4 mol/L 氢氧化钠水溶液（20 mL）加至 25 mL 反应瓶中，25 ℃反应 24 h，反应液减压浓缩，得黄色固体粗品，经柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 50 ∶ 1）］分离、纯化，得黄色固体（0.6 g，9.25 %），即 **5** 和 **6** 的混合物。mp 164.0 ～ 164.8 ℃。纯度 99.68 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 0.70）。$^1$H NMR（400 MHz, $CH_3OD$）δ: 8.39（s, 0.7H）, 7.60（s,0.3H）, 3.2（s, 1H）, 3.14（s, 2H）, 3.02（s, 1H）, 2.97（s, 2H）, 1.91（s, 1H）, 1.88（s, 2H）；MS（*m*/*z*）: 196.07［M+Na］$^+$。

**参考文献：**


[1] 刘永琼，余红霞，邹　军，等. 二甲硝咪唑盐的合成研究［J］. 中国兽药杂志，2001,（4）: 23-25.

[2] 石荣显，邓小群，赵永林. 二甲唑的合成［J］. 中国医药工业杂志，1994, **25**（8）: 1.

[3] 刚典臣，殷斌烈. 二甲硝咪唑合成工艺研究［J］. 适用技术市场，1996,（8）: 9-10.

[4] KATRITZKY A R, YANG H F, ZHANG D Z, *et al*. Strategies toward the design of energetic ionic liquids: nitro- and nitrile-substituted *N*,*N*′-dialkylimidazolium salts［J］. *New J Chem*, 2006, **30**（3）: 349-358.

[5] 钟国清. 饲料添加剂二甲硝咪唑的合成和应用［J］. 饲料博览，1996,（3）: 1.

[6] 方　耀，邓支华，喻莎莎，等. 一种合成 1,2- 二甲基 -5- 硝基咪唑的方法：中国，108689941B［P］. 2023-05-16.

[7] 奥克兰联合服务有限公司. 激酶抑制剂的前药形式及其在治疗中的用途：中国，102348708A［P］. 2012-02-08.

[8] SONG Y, SHANG M J, ZHANG H, *et al*. Process characteristics and rheological properties of free radical polymerization in microreactors［J］. *Ind Eng Chem Res*, 2018, **57**（32）: 10922-10934.

[9] SCHNEIDER M A, STOESSEL F. Determination of the kinetic parameters of fast exothermal reactions using a novel microreactor-based calorimeter［J］. *Chem Eng J*, 2005, **115**（1/2）: 73-83.

[10] WANG B S, QIN L, MU T C, *et al*. Are ionic liquids chemically stable?［J］. *Chem Rev*, 2017, **117**（10）: 7113-7131.

[11] KATRITZKY A R, SCRIVEN E, MAJUMDER S, *et al*. Direct nitration of five membered heterocycles［J］. *Arch Org Chem*, 2005,（3）: 179-191.