

# 两步法连续高效合成依达拉奉工艺研究

周 闯<sup>1,2,3</sup>, 刘 涛<sup>4</sup>, 严生虎<sup>2,3\*</sup>, 张 跃<sup>2,3</sup>, 陈代祥<sup>2,3</sup>

- (1.常州大学石油化工学院,江苏常州 213164;  
2.常州大学石油和化工行业连续流技术工程实验室,江苏常州 213164;  
3.常州大学化工本质安全研究院,江苏常州 213164;  
4.浙江万丰化工股份有限公司,浙江绍兴 312000)

**摘要:**通过1,3-二羰基化合物或类似物与取代肼合成依达拉奉建立了一种高效的两步流动连续合成工艺;对连续合成的反应温度、停留时间、溶剂用量、环化用碱量等影响产品品质和收率的因素进行优化,确定工业化连续合成依达拉奉最佳工艺条件。结果表明,两步连续法与一步间歇法相比反应所需时间缩短近93%,产品收率提高17%;连续工艺能有效降低生产成本,避免因原料暴露空气而导致产品颜色过深,获得的产品无需纯化、脱色、再结晶即可得到高质量的依达拉奉。

**关键词:**两步法;连续流;依达拉奉;工艺优化;合成放大

中图分类号:TH3

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2024)08-0203-06

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2024.08.037

## Study on efficient synthesis of Edaravone by two-step continuous process

ZHOU Chuang<sup>1,2,3</sup>, LIU Tao<sup>4</sup>, YAN Sheng-hu<sup>2,3\*</sup>, ZHANG Yue<sup>2,3</sup>, CHEN Dai-xiang<sup>2,3</sup>

- (1.School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2.Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 3.Institute of Intrinsic Safety of Chemical Industry, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 4.Zhejiang Wanfeng Chemical Co., Ltd., Shaoxing 312000, China)

**Abstract:**A two-step flow continuous synthesis process is developed for the synthesis of Edaravone from 1,3-dicarbonyl compounds or analogues and substituted hydrazine. The factors affecting the product quality and yield, such as reaction temperature, residence time, the dosages of solvent and cyclization alkali, are optimized. The optimal process conditions are determined for industrial continuous synthesis of Edaravone. It is found that compared with one-step intermittent method, the reaction time required by this two-step continuous method is shortened by nearly 93%, and the product yield is increased by 17%. Continuous process can effectively reduce the production cost and effectively avoid the product color being too dark due to the oxidation of raw materials exposed to air. High quality Edaravone can be obtained without needing purification, decolorization and recrystallization.

**Key words:**two-step method; continuous flow; Edaravone; process optimization; synthetic amplification

依达拉奉是一种有机化合物,主要成分是3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,化学式为 $C_{10}H_{10}N_2O$ ,白色结晶粉末,溶于热水、醇、酸、碱,微溶于苯,不溶于醚。依达拉奉是n-杂环化合物,具有丰富的取代位点和多样的取代基等特点,在许多药物中是关键药效基团,因此具有不同的药物活性,广泛应用于脑神经类药物、抗癌药物<sup>[1-4]</sup>、抗炎药物<sup>[5]</sup>、染料<sup>[6]</sup>、发光材料<sup>[7]</sup>、植保<sup>[8]</sup>等领域。

依达拉奉作为重要的吡唑酮类化合物,合成路线由苯肼与乙酰乙酸甲酯在乙酸中反应制得或由苯肼和丁酮酰胺反应制得。而工业生产依达拉奉主要由苯肼与乙酰乙酸乙酯在乙醇中混合升温“一步法”制得,“一步法”工艺流程简单,但间歇釜式

反应传热效果欠佳,反应温度对依达拉奉的选择性影响较大,且反应时间较长需回流4 h以上,原料苯肼暴露易氧化造成产品颜色较深,需要对产品进行提纯、脱色、再结晶<sup>[9]</sup>。

为解决依达拉奉选择性差、纯度低,需对粗品进行重结晶、脱色、提纯等后处理工序。笔者开发“两步法”连续高效地合成高品质依达拉奉,与“一步法”间歇釜式反应工艺相比,利用微通道反应器的独特优势更小的孔径、更大的接触面积、更高的传热效率能够精准控制反应参数等优点<sup>[10-11]</sup>。第一步在常温条件下生成中间体,再用碱环化缩合获得依达拉奉,利用微通道反应器技术实现依达拉奉的连续性合成,从而提高产品生产的收率,降低生产

收稿日期:2023-11-23;修回日期:2024-05-29

作者简介:周闯(1999-),男,硕士生,研究方向为连续流化工工艺开发,2682644505@qq.com;严生虎(1972-),男,硕士,教授,研究方向为连续流化工工艺开发,通讯联系人,ysh@cczu.edu.cn。

成本<sup>[12-15]</sup>。

2017 年,王华课题组<sup>[16]</sup>报道了“一锅法”反应合成含硫多取代吡唑的方法,该反应以乙酰乙酸乙酯、苯肼、对甲基苯硫醇为原料,在 I<sub>2</sub> 的催化下, DMSO 作氧化剂,加热反应至 70℃,最终以 56%~84% 的收率得到 C-4 多取代吡唑。该方法无需金属催化剂和溶剂,具有良好的选择性,但收率较低,不符合企业经济生产要求。

也有报道用连续流技术合成依达拉奉,但只是克级合成无法实现工业规模生产且需要高温和色谱分离<sup>[17]</sup>。连续流技术与传统间歇性反应合成相比能够降低反应过程中原料受外界因素影响致苯肼氧化分解颜色变深,有利于提高产品的纯度和收率获得高质量的依达拉奉产品。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

苯肼(试剂级,98%);乙酰乙酸乙酯(试剂级,98%);蒸馏水;乙醇(工业级,98%);盐酸(工业级,30%);氢氧化钠溶液(工业级,40%)。

### 1.2 仪器

微通道反应模块组件,自制;管线,扬中东旭高分子材料有限公司生产;标准接头、阀门,日本 IBS 公司生产;HR-50 型恒温循环换热器,晟泽理化学机械公司生产;DFY-10L/20 低温恒温反应浴,予华仪器有限责任公司生产;NP7030P 型计量泵,汉邦科技有限公司生产;LC-2030C 型高效液相色谱仪,日本岛津公司生产;MS-70 型快速水分测定仪,日本 A&D 公司生产。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 合成路线

两步法合成依达拉奉的路线如图 1 所示。

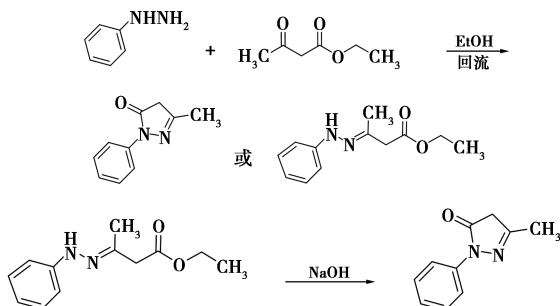


图 1 依达拉奉的合成路线

#### 1.3.2 实验装置

间歇反应装置及连续流反应流程分别如图 2、

图 3 所示。

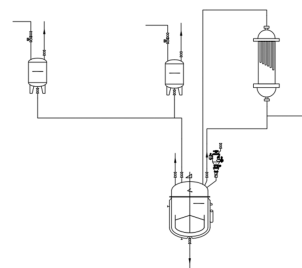


图 2 间歇反应装置

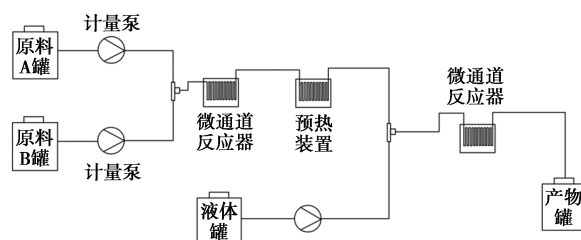


图 3 连续流反应流程

#### 1.3.3 间歇合成操作方法

将苯肼和乙醇在反应釜中加热至 50℃ 左右,开始加入乙酰乙酸乙酯,苯肼与乙酰乙酸乙酯当量比为 1:1。加完后保温回流 4 h,降温后过夜,析出黄色结晶,过滤,将粗品用乙醇重结晶、脱色获得依达拉奉产品。

#### 1.3.4 连续合成操作法

将原料苯肼和乙酰乙酸乙酯配成浓度 3.8 mol/L 的乙醇混合溶液避光储存,将两股原料通过计量泵连续泵入微通道反应器中,苯肼与乙酰乙酸乙酯当量比为 1:1,反应温度控制在 25℃。得到中间体的混合溶液经过预热装置,与 7.6 mol/L 氢氧化钠溶液在 60℃ 条件下进行混合,获得反应完成料。反应完成料用盐酸调至 pH 为中性,大量依达拉奉固体析出,过滤、烘干得到高质量的依达拉奉产品。

#### 1.3.5 产物收率计算

设连续合成获得的依达拉奉质量为  $m$  g(干品),投入原料苯肼的质量记为  $n$  克,产物收率的计算式为:

$$y = \frac{m}{nM} \times 100\%$$

式中: $M$  为苯肼的分子质量。

### 1.4 仪器分析方法

#### 1.4.1 液相色谱含量测定

液相色谱分析条件:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-0.05 mol/L 磷酸二氢铵溶液(用 20%磷酸溶液调节 pH 至 3.5)(体积比为 50:50)为流动相;检测波长为 254 nm;进样体积为 10  $\mu$ L,连

续合成依达拉奉液相色谱图如图4所示。

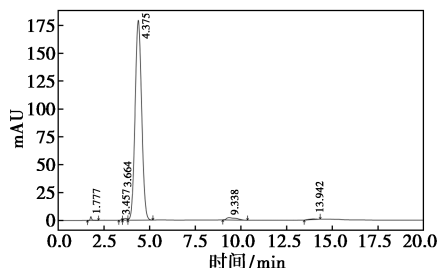


图4 连续合成依达拉奉液相色谱图

通过连续合成方法合成的依达拉奉产品纯度高、杂质较少,无需提纯再结晶。

#### 1.4.2 色度的检测

取依达拉奉产品 0.10 g,加入乙醇 10 mL 使其溶解,溶液澄清与黄色或黄绿色 1 号标准比色液(通则 0901 第一法)比较显色较浅。连续获得的依达拉奉产品无需脱色即可达到《中国药典》规定依达拉奉的医用标准。

## 2 结果与讨论

### 2.1 连续流合成工艺条件研究

#### 2.1.1 溶剂对产物纯度的影响

为减少其他杂质的产生,探究微通道反应过程中选择最佳溶剂,不同溶剂对产物依达拉奉纯度的影响如表1所示。

表1 溶剂对依达拉奉纯度的影响

序号	溶剂	停留时间/ min	温度/ ℃	依达拉奉 纯度 <sup>①</sup> /%	中间体 纯度 <sup>①</sup> /%
1	甲醇	4	25	10.4	80.25
2	醋酸	4	25	14.7	70.14
3	水	4	25	19.3	66.54
4	乙醇	4	25	2.21	95.76
5	甲苯	4	25	12.4	82.41

注:①液相色谱纯度。

常温下乙醇作为溶剂具有良好的溶解性,第1步席夫碱反应所获得的中间液相色谱含量最高、杂质最少,用计量泵定量将原料引入装置中,并在反应器中混合后在微通道反应最终得到反应液。优化反应温度、停留时间、压力和其他影响因素。考虑到对后续产品纯化过程中的再结晶,乙醇是5种溶剂中最好的选择。能够提高产品的纯度和收率(表1中序号4),并且能够实现工业规模生产。使用乙醇作为溶剂,良好的溶解性能够保证产生的中间体或者

产物在微通道反应器中不析出、不堵塞通道,整个反应过程压力无明显波动。通过该路线合成的依达拉奉的纯度和收率有明显提高,故连续流使用乙醇作为溶剂。

#### 2.1.2 停留时间对反应的影响

依达拉奉是一种自由基清除剂,高温或反应时间过长会导致产物的颜色加深,对产品的纯度和品质有所影响,不同的停留时间对中间体的影响情况如表2所示。

表2 停留时间对反应的影响

序号	溶剂	停留时间/ min	温度/ ℃	苯肼纯度 <sup>①</sup> / %	中间体 纯度 <sup>①</sup> /%
1	乙醇	1	25	15.74	80.20
2	乙醇	2	25	8.41	86.59
3	乙醇	3	25	4.72	90.68
4	乙醇	4	25	0	95.76
5	乙醇	5	25	1.54	93.14

注:①液相色谱纯度。

通过间歇实验发现,在高温条件下生成依达拉奉的速度较快,但同时会发生2种反应造成中间体种类较多、产品纯度降低明显。所以为提高纯度,选择两步反应:第1步先生成中间体;第2步在较高温下进行环化得到依达拉奉。实验在微通道反应器中进行,通过进料流量的调节,进而控制物料在微反应器中的停留时间。微通道反应器极大的比表面积使得其具有极大的换热效率,停留时间小于4 min 原料反应不完全,当停留时间为4 min 时,中间液相色谱含量最高为95.76%,本次连续实验停留时间控制在4 min 时转化率最高、效果最佳。

#### 2.1.3 温度对反应的影响

用乙醇作溶剂在不同温度下进行反应发现,在常温下中间液相色谱含量最多,随着反应温度的提高,苯肼上高活性位的伯胺基发生酯氨解反应和席夫碱反应产生双缩合杂质。微通道反应与间歇反应相比导热均匀,具有高传质传热的特点,可避免局部温度过高导致反应液中的产品和中间产物夹杂不利于产品品质和后续处理,不同温度对中间体产生的影响如表3所示。

表3 温度对中间体纯度的影响

序号	溶剂	停留时间/ min	温度/ ℃	依达拉奉 <sup>①</sup> / %	中间体 <sup>①</sup> / %
1	乙醇	4	25	2.21	95.76
2	乙醇	4	40	14.87	72.72

续表 3

序号	溶剂	停留时间/ min	温度/ ℃	依达拉奉 <sup>①</sup> / %	中间体 <sup>①</sup> / %
3	乙醇	4	50	43.55	33.65
4	乙醇	4	60	78.92	2.51
5	乙醇	4	70	79.25	1.11

注:①液相色谱纯度。

在 25℃ 下反应,液相中控结果如图 5 所示。

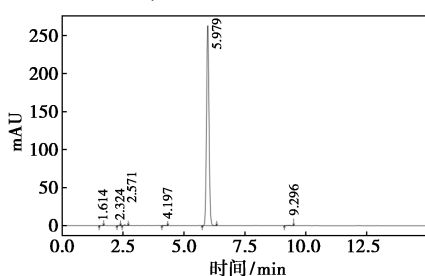


图 5 中间体及杂质液相色谱图

从表 1 可以看出,杂质较少,中间体 1 的液相色谱含量最高。通过不同反应温度对依达拉奉以及中间体生成情况进行研究发现,依达拉奉主要在高温下合成(表 3 中序号 4~5),但当反应温度为 70℃ 时依达拉奉的液相色谱含量为 79.25%,同时出现了很多其他杂质。在室温 25℃ 条件下中间体 1 液相色谱含量最大,达 95.76%(表 3 中序号 1),直接合成产物需要在高温条件下,这与预期有所差别。将合成依达拉奉分成两步:第 1 步在常温条件下进行席夫碱反应合成中间体,避免苯肼氧化变质;第 2 步在高温下进行环化发生酯氨解反应得到依达拉奉。第 1 步反应对温度压力的要求较低,容易实现工业化生产,降低生产成本。

#### 2.1.4 环化用碱对收率的影响

环化过程需要添加一个碱使得反应容易完成,这是由于氨基对羰基的亲核攻击,从四面体排出烷氧基在氨解过程中形成的四面体中间体几种质子化程度和位置不同的形式存在,如图 6 所示<sup>[18-19]</sup>。

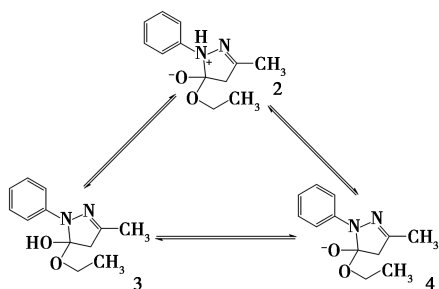


图 6 中间体 2~4 反应机理

从图 2 中可以看出,中间体 2 乙氧基阴离子的释放能力较差,其直接生成产物的速率较慢,加入碱参与反应能够让中间体 2 迅速稳定地转变成中间体 4,即便在温度较低的情况下也可以稳定快速地生成依达拉奉(表 4 中序号 6~10)。加入碱也能避免杂质的产生,抑制其他杂质的生成。

为研究环化反应,选择 5 种在常温下能够快速反应的常用碱:碳酸钾、氢氧化钠、乙醇钠、甲醇钠、三乙胺。该反应过程需要加入 2 当量的碱进行环化,不同种类碱所获得的产物收率如表 4 所示。

表 4 环化用碱对依达拉奉收率的影响

序号	种类	当量	温度/℃	停留时间/min	收率 <sup>①</sup> /%
1	NaOH	1.0	70	2	44.5
2	NaOH	1.5	70	2	68.7
3	NaOH	2.0	70	2	87.2
4	NaOH	2.0	50	2	90.4
5	NaOH	1.0	20	2	51.5
6	NaOH	2.0	20	2	93.2
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.0	20	2	92.4
8	CH <sub>3</sub> ONa	2.0	20	2	91.4
9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ONa	2.0	20	2	92.6
10	Et <sub>3</sub> N	2.0	20	2	91.2

注:①根据产品质量计算出。

环化过程需要添加一个碱使得反应容易完成,这是由于氨基对羰基的亲核攻击,从四面体排出烷氧基在氨解过程中形成的四面体中间体以几种质子化程度和位置不同的形式存在<sup>[14-15]</sup>,中间体 2 乙氧基阴离子的释放能力较差,其直接生成产物的速率较慢,加入碱参与反应能够让中间体 2 迅速稳定地转变成中间体 4,即便在温度较低的情况下也可以稳定快速地生成依达拉奉(表 4 中序号 6~10)。加入碱也能避免杂质的产生,抑制其他杂质的生成。

为研究环化反应,选择 5 种在常温下能够快速反应的常用碱:碳酸钾、氢氧化钠、乙醇钠、甲醇钠、三乙胺。从表 4 中可以看出,乙醇钠和甲醇钠的溶解性较差,这需要更多的乙醇溶解,造成溶剂使用量过多不利于产品析出;三乙胺是油状液体有强烈的氨臭味溶解性也同样较差;而碳酸钾和碳酸氢钠市场价格和作用效果差不多,但相比氢氧化钠,碳酸钾的分子质量更大,加入 2 当量碱则需要更多的水来溶解,这会降低产物在混合溶液中的溶解性,不利于

产物的析出。最终选择碳酸氢钠作为环化碱(表4中序号6),只需较少的水能对其进行溶解,在反应温度为20℃、停留时间为2 min时,依达拉奉收率为93.2%。

### 2.1.5 中间体1浓度对收率的影响

中间体1的浓度对收率影响如表5所示。

表5 中间体浓度对收率的影响

序号	中间体1浓度/ (mol·L <sup>-1</sup> )	温度/ ℃	停留时间/ min	依达拉奉 <sup>①</sup> / %
1	0.25	25	2	44.5
2	1.0	25	2	68.7
3	2.0	25	2	
4	2.0	60	2	90.4
5	3.5	60	2	51.5
6	4.5	60	2	
7	4.5	70	2	
8	3.8	50	2	91.4
9	3.8	60	2	92.6
10	3.8	70	2	91.2

注:①液相色谱纯度。

在工业化生产中应降低溶剂的使用,氢氧化钠为水溶液,中间体1是乙醇溶液。在温度25℃下中间体1混合溶液浓度为2 mol/L时,产物会析出堵塞微通道反应器,依达拉奉在混合溶液中达到饱和状态(表5中序号3),浓度低于2 mol/L,停留时间2 min时依达拉奉的液相色谱含量较低,环化不充分(表5中序号1~2)。适当提高温度,产物在混合溶液中的溶解度提高(表5中序号4)。当中间体在混合溶液中浓度超过4 mol/L时,通过提高温度对其溶解性的影响较小(表5中序号6~7)。通过研究不同浓度、不同温度、反应停留时间对中间体1转化率的影响,最终选择浓度为3.8 mol/L,在微通道反应温度为60℃、停留时间为2 min条件下,整个反应过程能够稳定流畅地进行,产物在混合溶液中的HPLC能达到92.6%以上(表5中序号8~10)。

### 2.1.6 混合溶液中pH对依达拉奉收率的影响

在优化确定合成依达拉奉最佳条件后,所面临的问题是产物在乙醇水溶液中的结晶产率的问题。将反应结束的溶液降温至0℃,混合溶液中仅有少量的依达拉奉析出,考虑到pH对固体结晶的影响,用盐酸将混合溶液pH调至中性有更多固体析出。所以需要优化混合溶液中乙醇与水的比例来提高收

率,结果如表6所示。

表6 混合溶液pH对收率的影响

序号	c(NaOH)/ (mol·L <sup>-1</sup> )	c(HCl)/ (mol·L <sup>-1</sup> )	m <sub>乙醇</sub> :m <sub>水</sub>	依达拉奉 <sup>①</sup> / %
1	1.9			
2	3.8	3	1.5:1	77.6
3	7.6	3	3.0:1	90.2
4	15.2	3	6.0:1	54.2
5	7.6	2	2.0:1	72.4
6	7.6	4	3.5:1	83.5

注:①根据产品质量计算出收率。

从表6中可以看出,中间体1在混合溶液中的浓度为3.8 mol/L,加入的液碱浓度越低意味着需要加入更多的水,水的比例越高混合溶液中溶解性降低固体析出堵塞微通道反应器(表6中序号1)。当液碱浓度过高导致产物收率降低(表6中序号4)。通过对氢氧化钠和盐酸用量的讨论获得表6的实验数据,氢氧化钠浓度为中间体浓度2倍即7.6 mol/L、盐酸浓度为3 mol/L、乙醇与水的比例为3:1可获得产物收率最高,达90.2%,结晶前混合溶液中依达拉奉的HPLC为99%无太多杂质。

### 2.2 依达拉奉的最佳连续合成工艺条件

通过研究各种影响依达拉奉收率的因素,得出两步连续合成依达拉奉最佳的合成工艺条件。将原料苯肼和乙酰乙酸乙酯分别配成3.8 mol/L的溶液避光储存,通过计量泵将原料定量泵入微通道反应器,反应温度为25℃,停留时间3 min。将获得的中间体1的混合溶液引入60℃的预热装置,进入微通道反应装置同时泵入7.8 mol/L的液碱溶液进行环化缩合,反应温度控制在60℃,停留时间为2 min。将反应完成料引入反应釜中用盐酸将体系pH调至中性,大量白色结晶的依达拉奉产品析出,过滤、烘干。

### 2.3 连续合成放大试验验证

在依达拉奉最佳合成工艺投料量下进行重复实验,如表7所示。

表7 重复实验数据结果

序号	m(苯肼)/ g	m(乙酰乙 酸乙酯)/g	m(乙醇)/ g	m(依达 拉奉)/g	收率/ %
1	100	120.4	200	143.69	89.2
2	200	240.2	400	289.31	89.8
3	300	361.5	600	435.89	90.2

根据得出的反应条件进行重复扩大的连续性实验,产物收率基本稳定在 90%左右,与传统间歇釜式反应相比提高了产品的收率和纯度,利于产品品质,提升经济效益。

### 3 总结

(1)以苯肼和乙酰乙酸乙酯为原料,在微通道反应器中进行依达拉奉的连续合成研究,开发一种全新的连续生产依达拉奉的工艺,该工艺降低反应时间、减少有机溶剂用量、降低反应温度、提高产品收率和纯度。苯肼与乙酰乙酸乙酯的投料当量比为 1:1,整个反应分成两步进行:第 1 步在常温 25℃ 下发生席夫碱反应生成中间体 1,第 2 步用液碱对中间体 1 环化缩合获得依达拉奉产品,整个反应流程溶剂用量相较于间歇反应降低近 50%,收率最高达 90.2%。

(2)与传统间歇反应相比收率提升 17%,连续工艺能保证产品稳定可控、安全性更高,明显降低了生产成本,提高了经济效益。获得的依达拉奉的纯度明显高于间歇反应,可达 95%以上。总反应时间缩短 93%,微通道反应器能够有效避光,避免原料氧化造成产品颜色过深的情况,可以获得无需脱色、重结晶的高质量依达拉奉产品。此工艺生产依达拉奉产品稳定,降低了能耗和生产成本。

### 参考文献

- [1] Ohta Y, Yamashita T, Nomura E, *et al.* Improvement of a decreased anti-oxidative activity by edaravone in amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 415: 116906.
- [2] Abe K, Tsuji S, Sobue G, *et al.* Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 7: 505-512.
- [3] Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, *et al.* How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62: 20-38.
- [4] Polkam N, Ramaswamy V R, Rayam P, *et al.* Molecular properties prediction and anticancer, antioxidant evaluation of new edaravone derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 2562-2568.
- [5] Dash R P, Babu R J, Srinivas N R. Two decades-long journey from riluzole to edaravone: Revisiting the clinical pharmacokinetics of the only two amyotrophic lateral sclerosis therapeutics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57: 1385-1398.
- [6] 张伟, 赵德丰, Harold S. Freeman. 吡啶啉酮型通用染料的合成与应用研究[J]. *染料与染色*, 2004, 41(2): 81-83.
- [7] 乐玉平, 蒋元松, 万文, 等. 含氟吡啶衍生物有机发光材料的研究[C]. 中国化学会第十一届全国氟化学会议论文摘要集, 2010, 150.
- [8] 朱有金, 成佳, 邹小毛, 等. 具有除草能力的吡啶啉并四嗪酮衍生物的设计、合成与定量构成关系的研究[J]. *有机化学*, 2008, 28(6): 1044-1049.
- [9] Wu B, Ling L, Dai Y, *et al.* Synthesis process of highpurity edaravone: CN106117144A[P]. 2016-11-16.
- [10] Chen Guangwen, Yuan Quan, Li Shulian. Microchannel reactor for methanol autothermal reforming[J]. *Chinese Journal of Catalysis*, 2002, 23(6): 26-32.
- [11] Chung C K, Shih T R, Chang C K, *et al.* Design and experiments of a short-mixing-length baffled microreactor and its application to microfluidic synthesis of nanoparticles[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 68(2): 790-798.
- [12] Mason B P, Price K E, Steinbacher J L, *et al.* Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology [J]. *Chem Rev*, 2007, 107: 2300-2318.
- [13] Malet-Sanz L, Susanne F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective[J]. *J Med Chem*, 2012, 55: 4062-4098.
- [14] Porta R, Benaglia M, Puglisi A. Flow chemistry: Recent developments in the synthesis of pharmaceutical products[J]. *Org Process Res Dev*, 2016, 20: 2-25.
- [15] Pastre J C, Browne D L, Ley S V. Flow chemistry syntheses of natural products[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 8849-8869.
- [16] Sun P, Yang D, Wei W, *et al.* Metal and solvent-free iodine-catalyzed cyclocondensation and CH bond sulphenylation: A facile access to C-4 sulfenylated pyrazoles via a domino multicomponent reaction[J]. *Tetrahedron*, 2017, 73: 2022-2029.
- [17] Yu J, Xu J, Li J, *et al.* A continuous-flow procedure for the synthesis of 4-Benzylidene-pyrazol-5-one derivatives [J]. *Flow Chem*, 2018, 8: 29-34.
- [18] Marlier J F, Haptonstall B A, Johnson A J, *et al.* Heavy-atom isotope effects on the hydrazinolysis of methyl formate [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8838-8842.
- [19] Singleton D A, Merrigan S R. Resolution of conflicting mechanistic observations in ester aminolysis. A warning on the qualitative prediction of isotope effects for reactive intermediates [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11035-11036. ■

《现代化工》欢迎广大作者踊跃投稿,投稿系统: <http://www.xdhg.com.cn>