

研究论文

DOI: 10.11949/j.issn.0438-1157.20171290

连续流微反应器中简单咪唑的制备

周峰^{1,2}, 刘宏臣^{1,2}, 王克军^{1,2}, 温正慧^{1,2}, 陈光文¹¹中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023; ²中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 研究了微反应器中 Radziszewski 反应连续高效制备咪唑的工艺过程, 考察了停留时间、反应温度、甲醛/乙二醛摩尔比、醋酸铵/乙二醛摩尔比、乙二醛浓度及不同氨源等工艺参数对咪唑收率的影响, 优化了咪唑合成的工艺路线。以醋酸铵为氨源、压力为 1.7 MPa、反应温度为 140°C、乙二醛浓度为 0.25 mol/L、甲醛/乙二醛摩尔比为 1.4、醋酸铵/乙二醛摩尔比为 2.0、停留时间为 159.4 s 的条件下, 咪唑收率高达 81.6%。此外, 探索了所构建的微反应器系统对于 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑的合成过程适用性, 并对其合成过程中存在的问题进行了讨论。

关键词: 乙二醛; 咪唑; 微反应器; Radziszewski 反应; 合成

中图分类号: TQ 25

文献标志码: A

文章编号: 0438—1157 (2018) 06—2481—07

Preparation of simple imidazoles in continuous-flow microreactor

ZHOU Feng^{1,2}, LIU Hongchen^{1,2}, WANG Kejun^{1,2}, WEN Zhenghui^{1,2}, CHEN Guangwen¹¹Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China;²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Highly efficient process of imidazole synthesis by Radziszewski reaction was explored in a continuous-flow microreactor. Process variables of residence time, reaction temperature, molar ratio of formaldehyde to glyoxal, molar ratio of ammonium acetate to glyoxal, glyoxal concentration, and different ammonia sources on imidazole yield were studied to obtain optimized condition for imidazole synthesis in the continuous-flow microreactor. Under the optimal operating conditions of ammonium acetate as ammonia source, pressure 1.7 MPa, reaction temperature 140°C, glyoxal concentration 0.25 mol/L, molar ratio of formaldehyde to glyoxal 1.4, molar ratio of ammonium acetate to glyoxal 2.0, and residence time 159.4 s, yield of imidazole could be reached to 81.6%. Besides, the continuous-flow microreactor was tentatively investigated for preparation of 2-methylimidazole, 2-ethylimidazole, 2-isopropylimidazole and challenges appeared in the process were discussed.

Key words: glyoxal; imidazole; microreactor; Radziszewski reaction; synthesis

引言

咪唑环是许多常用化学物质的重要组成部分, 咪唑类物质在杂环化学、农药化学、医药化学、生物化学等众多领域都有重要应用价值, 尤其是简单

的咪唑类物质包括咪唑、2-甲基咪唑、2-乙基咪唑、2-异丙基咪唑等, 因其在药物生产中的大量应用显得更为重要^[1-5]。研究者主要通过开发新型的合成路线和传统工艺过程的强化技术, 实现咪唑类化合物合成过程更廉价、高效和环保。酒石酸法^[6-7]、Phillips

2017-09-26 收到初稿, 2017-10-31 收到修改稿。

联系人: 陈光文。第一作者: 周峰 (1991—), 男, 博士研究生。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21506205, U1608221, U1662124); 科技部重点领域创新团队项目 (2016RA4053)。

Received date: 2017-09-26.

Corresponding author: Prof. CHEN Guangwen, gwchen@dicp.ac.cn

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (21506205, U1608221, U1662124) and the MOST Innovation Team in Key Area (2016RA4053).

法^[8-9]、韦登哈根法^[10-11]等新型的咪唑类物质合成方法取得了一些进展。但经典的 Radziszewski 反应由于原料来源丰富、生产成本低、工艺可靠等方面的显著优势,在咪唑类物质的工业生产中仍居重要地位^[12-17]。因此, Radziszewski 反应过程的强化技术也是重要研究方向,如微波辅助合成咪唑类化合物^[18]。

Radziszewski 反应以 1,2-二羰基化合物、相应的醛和氨源为原料经缩合反应制备相应的咪唑。传统反应过程采用釜式操作,耗时长、操作烦琐,同时由于原料醛类物质化学性质活泼,易发生副反应,产物收率低。微反应器在热质传递、反应条件的调控、过程效率、安全控制等方面相对于传统的操作过程具有非常显著的优势^[19-27]。例如由于釜式反应器中过程参数难以精确操控,反应停留时间及温度分布范围宽,而微反应器中反应停留时间以及温度分布则更加均匀,有利于过程优化操作。此外,微反应器由于连续化操作和易于并行放大等特点,可大幅缩短从研发到工业化生产所需的时间。

本文围绕 Radziszewski 反应构建一个连续流微反应器系统,开展简单咪唑的合成过程行为研究,在系统中引入背压阀增加系统压力从而消除传统常压反应过程的因体系物料沸点受限问题,大幅提高过程反应速率。本文具体考察了停留时间、反应温度、原料配比、乙醛的浓度以及催化剂的种类对咪唑收率的影响以获得优化的工艺路线。同时,采用微反应器研究了 Radziszewski 反应连续合成 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑的过程。

1 实验部分

1.1 试剂

试剂:甲醛、乙醇(天津市大茂化学试剂厂),乙醛、碳酸铵(阿拉丁试剂(上海)有限公司),丙醛、异丁醛、乙二醛、2-甲基咪唑、氨水、硫酸铵(国药集团化学试剂有限公司),咪唑、碳酸氢铵、醋酸铵、亚硫酸钠、浓硫酸、氢氧化钠、邻苯二甲酸氢钾(天津市科密欧化学试剂有限公司),2-乙基咪唑、2-异丙基咪唑(梯希爱(上海)化成工业发展有限公司),百里香酚酞(天津市福晨化学试剂厂),溴百里香酚酞(天津市瑞金特化学品有限公司)。甲醛、乙二醛和氨水的含量由滴定分析确定。所有的化学药品均未经过进一步的纯化。

仪器:GC 7890A 气相色谱仪(安捷伦科技有

限公司),电子天平(梅特勒 ME104E),计量泵(Series II 型; Chrom. Tech. Inc.; 量程 0.01~10.00 ml/min; 精度 0.2% RSD)。

1.2 实验步骤及分析

1.2.1 甲醛标定 试样中的甲醛与过量的中性亚硫酸钠溶液反应,生成氢氧化钠,以百里香酚酞作指示剂,用硫酸标准溶液滴定。配制 126 g/L 亚硫酸钠溶液,0.5 mol/L 硫酸标准溶液,于 250 ml 锥形瓶中加入 50 ml 亚硫酸钠溶液及 3 滴百里香酚酞指示液,用硫酸标准溶液中和至蓝色刚刚消失。称取 1 g 左右待分析样品,精确至 0.0001 g,放入上述锥形瓶中,摇匀,用硫酸标准溶液滴定,蓝色刚刚消失即为终点。甲醛的含量为

$$\text{甲醛的含量} = \frac{(V/1000)CM}{m} \times 100\%$$

式中, V 为硫酸标准滴定溶液体积, ml; C 为硫酸标准滴定溶液准确浓度, mol/L; M 为甲醛摩尔质量, $M=30.03$ g/mol; m 为待分析样品的质量, g。

1.2.2 乙二醛标定 试样中的乙二醛通过康尼扎罗反应与过量的氢氧化钠发生反应,再用硫酸标准溶液中和反应液,测定出乙二醛含量。配制 0.1 mol/L 和 1.5 mol/L 的氢氧化钠标准溶液,0.5 mol/L 的硫酸标准溶液,称取 1 g 左右待分析样品置于含有 30 ml 水的锥形瓶中,精确至 0.0001 g,加入 2 滴溴百里香酚酞指示剂,用 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液滴定至微蓝色,向上述锥形瓶中加入 1.5 mol/L 的氢氧化钠标准溶液 10.00 ml,静置 15 min,用 0.5 mol/L 的硫酸标准溶液滴定至蓝色消失。乙二醛的含量为

$$\text{乙二醛的含量} = \frac{0.05804(C_1V_1 - 2C_2V_2)}{m} \times 100\%$$

式中, C_1 为 1.5 mol/L 氢氧化钠溶液的准确浓度, mol/L; C_2 为硫酸标准溶液准确浓度, mol/L; V_1 为氢氧化钠标准溶液体积, ml; V_2 为硫酸标准溶液体积, ml; m 为待分析样品的质量, g。

1.2.3 实验流程 图 1 是基于 Radziszewski 反应、以醋酸铵为氨源的简单咪唑合成(咪唑、2-甲基咪唑、2-乙基咪唑、2-异丙基咪唑)的反应路线。图 2 为连续流微反应器系统。以水为溶剂,分别配制成一定浓度的乙二醛/醛(甲醛/乙醛/丙醛)和氨源(醋酸铵/碳酸铵/碳酸氢铵/氨水/硫酸铵)水溶液;以乙醇为溶剂,配制乙二醛/异丁醛溶液。将反应溶液以设定流量泵送至微反应器系统中,计量泵后端安装单向阀以避免反应液回流。两股反应流体经过一个 T 型不锈钢三通混合后进入延时管(316L 不锈钢,

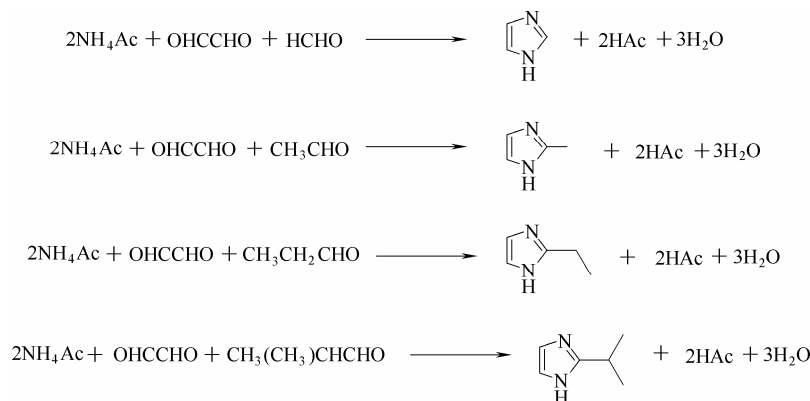


图1 简单咪唑的合成

Fig. 1 Schematic overview for synthesis of simple imidazoles

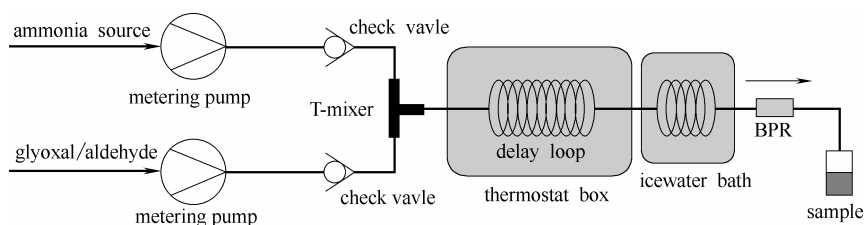


图2 连续流微反应器系统

Fig. 2 Schematic overview of continuous-flow microreactor system

内径 0.6 mm), 延时管主体置于恒温箱中精确控制反应过程温度, 延时管尾端放置在冰水浴中抑制反应进行。延时管出口连接有背压阀控制系统, 压力为 1.7 MPa, 以拓宽反应温度操作范围。实验过程中, 待系统运行稳定后开始收集样品, 并将样品迅速溶解于乙醇中, 咪唑含量由气相色谱仪的外标曲线法实现定量分析。

2 结果与讨论

2.1 停留时间和反应温度

釜式反应器中采用常压滴加方式经由 Radziszewski 反应合成咪唑, 滴加和保温时间长、过程效率低。温度升高、增加反应速率, 因此, 在微反应器中通过提高反应体系压力以拓宽反应温度操作范围, 使咪唑合成过程更高效。图 3 展示了微反应器中咪唑的收率对反应温度和停留时间的依赖性, 温度较低时 ($<100^\circ\text{C}$), 反应速率较慢, 延长停留时间有利于咪唑收率的显著增加; 温度较高时 ($>140^\circ\text{C}$), 反应已经接近完成, 停留时间的延长并不能显著改善咪唑收率。此外, 随着温度的升高, 咪唑收率先显著上升后趋缓, 在停留时间为 159.4 s 时, 咪唑收率随温度升高甚至呈现出先升后降趋势, 主要是由于反应温度过高将导致副反应增加, 降低

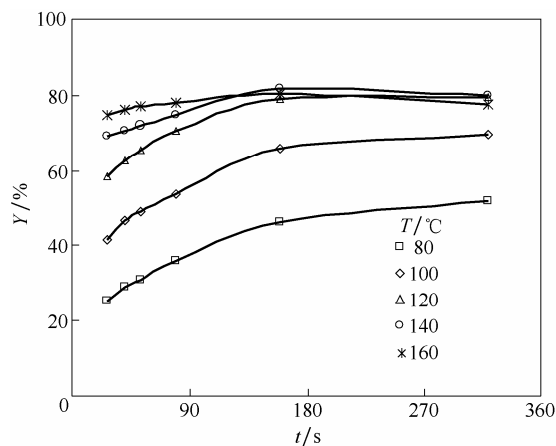


图3 停留时间 (t) 和反应温度 (T) 对咪唑收率 (Y) 的影响 (乙二醛浓度 $C_G=0.25\text{ mol/L}$, 甲醛/乙二醛摩尔比 $M_{FG}=1.4$, 醋酸铵/乙二醛摩尔比 $M_{AG}=2.0$)

Fig. 3 Effect of residence time and reaction temperature on yield of imidazole

($C_G=0.25\text{ mol/L}$, $M_{FG}=1.4$, $M_{AG}=2.0$)

了咪唑收率。

2.2 甲醛/乙二醛摩尔比

原料配比也是影响咪唑收率的一个重要因素, 反应体系中主要涉及甲醛/乙二醛摩尔比 (M_{FG}) 和醋酸铵/乙二醛摩尔比 (M_{AG})。图 4 表明了微反应器中甲醛/乙二醛摩尔比对咪唑收率的影响, 当甲醛/

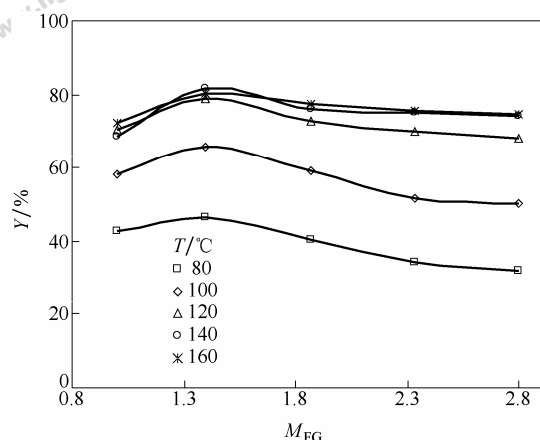


图 4 甲醛/乙二醛摩尔比对咪唑收率的影响

Fig. 4 Effect of molar ratio of formaldehyde to glyoxal on yield of imidazole
($C_G=0.25$ mol/L, $t=159.4$ s, $M_{AG}=2.0$)

乙二醛摩尔比从 1.0 增加到 1.4 时,不同温度下咪唑的收率都呈现上升趋势,由于乙二醛具有较高的反应活性,增加甲醛的含量可以减少乙二醛自身缩合所带来的消耗;甲醛含量增加可以提高反应原料的浓度,加快反应速率,促进咪唑收率增加。但当甲醛/乙二醛摩尔比继续增大时,不同温度下咪唑收率都呈现下降的趋势,这是由于过量甲醛与咪唑以及反应过程的中间体相互间发生反应,导致咪唑收率降低。

2.3 醋酸铵/乙二醛摩尔比

图 5 表明了醋酸铵/乙二醛摩尔比对咪唑收率的影响。反应温度升高,咪唑收率随着醋酸铵/乙二醛摩尔比的变化呈现出两种不同的趋势。反应温度较低 ($<100^\circ\text{C}$) 时,咪唑收率随着醋酸铵/乙二醛摩尔比的增加呈先升后降趋势,由于温度较低时,反应速率较慢,反应未充分进行,醋酸铵/乙二醛摩尔比增加可以增加反应原料醋酸铵浓度,加快反应速率,使得咪唑收率增加;当醋酸铵/乙二醛摩尔比继续增加时,醋酸铵对于咪唑合成过程中副反应(如咪唑和乙二醛在醋酸铵的存在下生成 2-甲酰基咪唑)的促进作用开始逐步凸显,导致咪唑收率下降。反应温度较高 ($>140^\circ\text{C}$) 时,咪唑收率呈现明显的下降趋势,这主要是由于温度较高时,反应速率较快,反应已经接近完成,随着醋酸铵/乙二醛摩尔比的增加,咪唑合成过程中的副反应速率增加更快,导致咪唑收率降低。

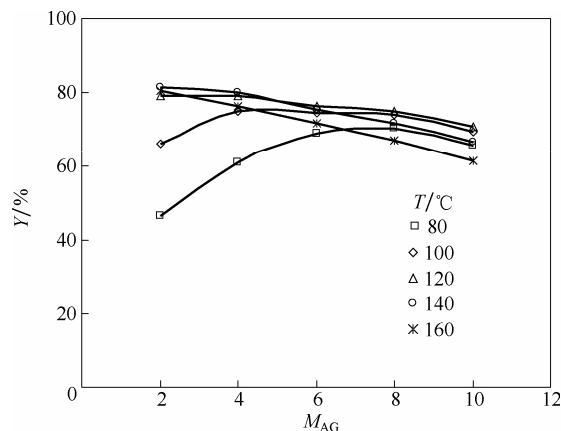


图 5 醋酸铵/乙二醛摩尔比对咪唑收率的影响

Fig. 5 Effect of molar ratio of ammonium acetate to glyoxal on yield of imidazole
($C_G=0.25$ mol/L, $t=159.4$ s, $M_{FG}=1.4$)

2.4 乙二醛浓度

图 6 表明了微反应器中乙二醛浓度对咪唑收率的影响,随着反应温度的升高,咪唑收率随着乙二醛浓度的变化亦呈现不同趋势。温度较低时 ($<100^\circ\text{C}$),咪唑收率随乙二醛浓度增加呈上升趋势,反应温度低,反应速率慢,反应未充分进行,增加乙二醛浓度可以提高主反应速率;温度较高时 ($>120^\circ\text{C}$),咪唑收率随乙二醛浓度增加呈下降趋势,由于温度高,主反应速率已经较快,增加乙二醛浓度更易于提高副反应速率,导致咪唑收率降低。

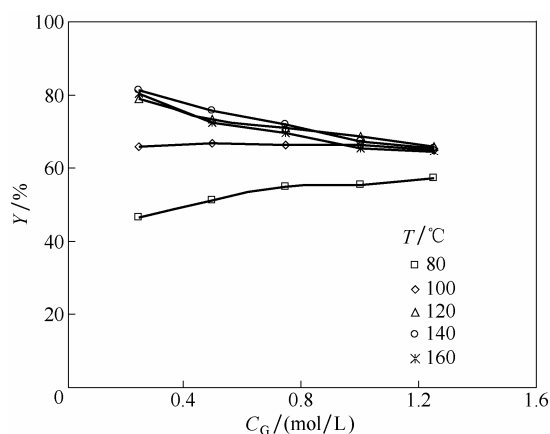


图 6 乙二醛浓度 (C_G) 对咪唑收率的影响

Fig.6 Effect of glyoxal concentration on yield of imidazole
($t=159.4$ s, $M_{FG}=1.4$, $M_{AG}=2.0$)

2.5 氨源

对于 Radziszewski 反应制备咪唑所需要的氨源包括醋酸铵、碳酸氢铵、碳酸铵、硫酸铵、氨水等,而不同氨源对咪唑合成的影响尚缺详细研究。图 7 表明了微反应器中不同氨源对咪唑收率的影响,以

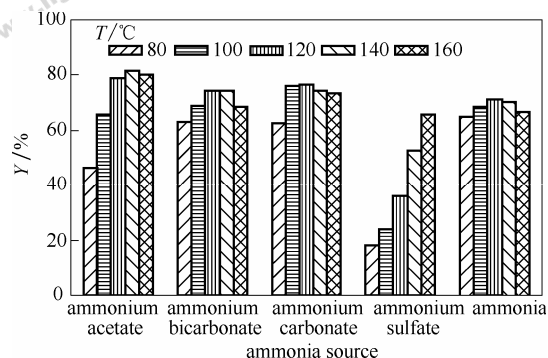


图7 氨源对咪唑合成反应性能的影响

Fig. 7 Influence of ammonia source on synthesis of imidazole ($C_G=0.25$ mol/L, $t=159.4$ s, $M_{FG}=1.4$, $M_{AG}=2.0$)

碳酸氢铵和碳酸铵为氨源,若反应温度较高,反应过程中碳酸氢铵和碳酸铵会发生分解,并产生大量气泡,导致系统运行不稳定,这种现象在放大生产时尤为明显;以硫酸铵为氨源,其反应速率大大低于其他氨源,需较高反应温度才能获得相近的咪唑收率;而对于氨水,反应温度较低(80°C)也可获得较高的咪唑收率;醋酸铵为氨源,咪唑收率最高。

相比于文献中所报道的釜式反应器中以硫酸铵为氨源、85~95°C下反应80 min、咪唑收率为69%的传统工艺过程而言^[28],连续流微反应器中以硫酸铵为氨源时咪唑收率与文献收率相当,但反应时间显著缩短,过程效率大幅提高。本文中通过对咪唑合成过程工艺参数的研究,咪唑收率可高达81.6%,显著高于文献值,此时的反应条件为:醋酸铵为氨源、压力为1.7 MPa、反应温度为140°C、乙二醛浓度为0.25 mol/L、甲醛/乙二醛摩尔比为1.4、醋酸铵/乙二醛摩尔比为2.0、停留时间为159.4 s。

2.6 微反应器应用于其他简单咪唑的制备

除了咪唑外, Radziszewski 反应也是制备 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑的重要途径。如图 1 所示,与咪唑的合成反应类似,2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑的合成可以通过改变反应原料中醛的种类(乙醛/丙醛/异丁醛)来实现。图 8 (a) 为微反应器中合成不同简单咪唑的收率,相比于咪唑而言,在微反应器中 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑的收率远低于咪唑收率;同时,2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑合成过程中也发现有咪唑的生成。如图 9 所示^[29],咪唑生成不仅可经乙二醛/甲醛/醋酸铵之间的反应,也可在无甲醛条件下生成咪唑,此条件下一分子咪唑的生成会消耗两分子乙二醛。2-甲基咪唑、2-乙基

咪唑和 2-异丙基咪唑合成过程中生成的咪唑的含量如图 8 (b) 所示,随着反应温度的升高,反应速率增加,直接由乙二醛生成的咪唑收率也增加,如 2-异丙基咪唑合成过程中咪唑的收率在 140°C 条件下高达 19.5%,这也反映了 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑合成过程收率远低于咪唑合成过

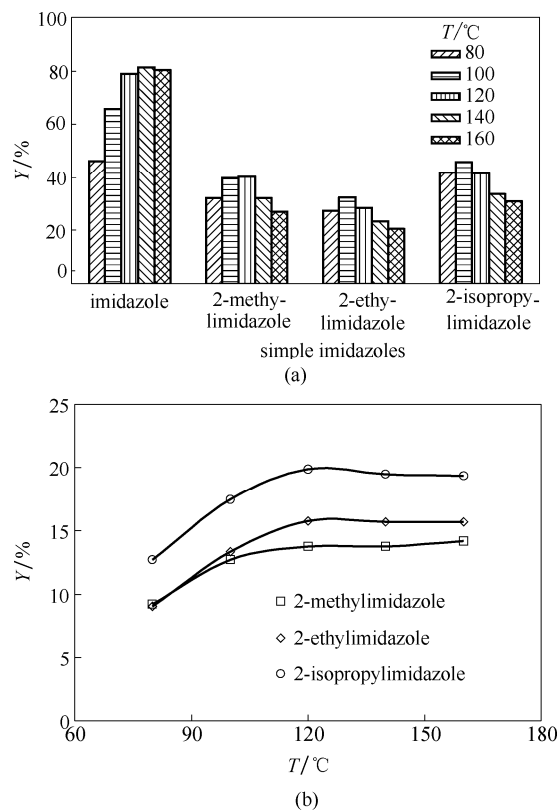


图8 微反应器 Radziszewski 反应合成简单咪唑的适用性
Fig. 8 Applicability of Radziszewski reaction for synthesis of simple imidazoles in microreactor ($C_G=0.25$ mol/L, $t=159.4$ s, $M_{FG}=1.4$, $M_{AG}=2.0$)

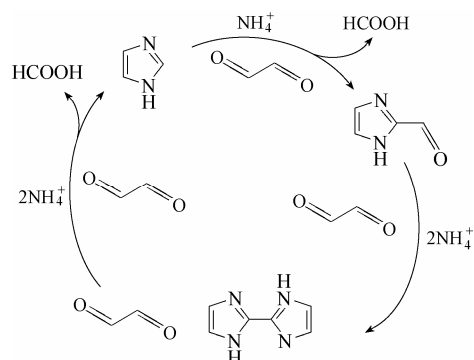


图9 无机铵溶液中乙二醛反应生成咪唑、2-甲酰基咪唑以及 2,2'-联-1H-咪唑反应
Fig. 9 Successive formation of imidazole/imidazole-2-carboxaldehyde/2,2'-bis-1H-imidazole from glyoxal in aqueous inorganic ammonium salt solutions

程收率的原因。此外,图 9 中咪唑和乙二醛生成 2-甲酰基咪唑,2-甲酰基咪唑和乙二醛生成 2,2'-联-1*H*-咪唑都会导致咪唑合成过程中以乙二醛为基准的咪唑收率的降低。

3 结 论

本文通过构建连续流微反应器系统使得 Radziszewski 反应制备咪唑的过程在可控状态下连续进行,从而改善了传统釜式咪唑制备过程。在微反应器中考察了停留时间、反应温度、甲醛/乙二醛摩尔比、醋酸铵/乙二醛摩尔比、乙二醛浓度以及不同的氮源对咪唑收率的影响,优化了咪唑合成的工艺路线。以醋酸铵为氮源、压力为 1.7 MPa、乙二醛浓度为 0.25 mol/L、反应温度为 140℃、停留时间为 159.4 s、甲醛/乙二醛摩尔比为 1.4、醋酸铵/乙二醛摩尔比为 2.0 的条件下,咪唑收率可高达 81.6%。与传统工艺过程相比,本工艺大幅缩短了反应时间,显著提升了过程效率,同时实现了过程的连续化操作。此外,本文也探索了所构建的微反应器系统对于 2-甲基咪唑、2-乙基咪唑和 2-异丙基咪唑合成过程的适用性,并对其合成过程中存在的问题进行了讨论。

符 号 说 明

C_G ——反应液中乙二醛浓度, mol/L

M_{AG} ——反应液中醋酸铵/乙二醛摩尔比

M_{AIG} ——反应液中铵根离子/乙二醛摩尔比

M_{FG} ——反应液中甲醛/乙二醛摩尔比

T ——反应温度, °C

t ——停留时间, s

Y ——收率, %

References

- [1] KLAUS E, HERMANN K, GAMER A O, *et al.* Imidazole and Derivatives [M]// Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000: 637-645.
- [2] KONG L, LV X, LIN Q, *et al.* Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1, 2-diketones under superheating conditions by using a continuous flow microreactor system under pressure[J]. Organic Process Research & Development, 2010, **14**(4): 902-904.
- [3] 谢玉艳, 施先义. 2-甲基咪唑的合成及应用[J]. 广东化工, 2010, **37**(6): 93-94.
XIE Y Y, SHI X Y. Synthesis and application of 2-methylimidazole[J]. Guangdong Chemical Industry, 2010, **37**(6): 93-94.
- [4] 李京海, 王中洋, 袁军, 等. 咪唑及其衍生物合成的研究进展[J]. 化工中间体, 2012, (11): 4-8.

- LI J H, WANG Z Y, YUAN J, *et al.* Research progress of the synthesis of imidazole and its derivatives[J]. Chemical Intermediate, 2012, (11): 4-8.
- [5] 伍晓春. 咪唑类化合物的合成与应用研究[J]. 精细与专用化学品, 2010, **18**(7): 51-55.
WU X C. Study on synthesis and applications of imidazole derivatives[J]. Fine and Specialty Chemicals, 2010, **18**(7): 51-55.
- [6] 邢其毅. 基础有机化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1983: 1029.
XING Q Y. Fundamental Organic Chemistry[M]. Beijing: Higher Education Press, 1983: 1029.
- [7] 章思规, 辛忠. 精细有机化工制备手册[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1994: 609.
ZHANG S G, XIN Z. Handbook of Fine Organic Chemical Preparation[M]. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 1994: 609.
- [8] PHILLIPS M A. The formation of 2-methylbenzimidazoles[J]. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1928: 172-177.
- [9] PHILLIPS M A. The formation of 2-substituted benzimidazoles[J]. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1928: 2393-2399.
- [10] WEIDENHAGEN R, HERRMANN R. Eine neue synthese von imidazol-derivaten[J]. European Journal of Inorganic Chemistry, 1935, **68**(10): 1953-1961.
- [11] WEIDENHAGEN R, HERRMANN R, WEGNER H. Über neue abkömmlinge des imidazols (IV. Mitteil. über Imidazole)[J]. European Journal of Inorganic Chemistry, 1937, **70**(3): 570-583.
- [12] 刘纪寿, 王珏. 2-甲基咪唑的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1989, **20**(5): 237.
LIU J S, WANG J. Synthesis of 2-methylimidazole[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1989, **20**(5): 237.
- [13] 高学民, 缪留福, 李向欣. *N*-甲基咪唑的制备[J]. 化学试剂, 1992, **14**(4): 248-248.
GAO X M, LIAO L F, LI X X. Preparation of *N*-methylimidazole[J]. Chemical Reagents, 1992, **14**(4): 248-248.
- [14] 张平, 汤琳, 张婷, 等. *N*-甲基咪唑合成工艺研究[J]. 安徽科技学院学报, 2016, **50**(2): 71-75.
ZHANG P, TANG L, ZHANG T, *et al.* Research on the synthetic technology of *N*-methylimidazole[J]. Journal of Anhui Science and Technology University, 2016, **50**(2): 71-75.
- [15] 于宏伟, 施继成. 1-烷基咪唑的合成[J]. 精细石油化工进展, 2014, **15**(4): 48-50.
YU H W, SHI J C. Synthesis of 1-alkylimidazole[J]. Advances in Fine Petrochemicals, 2014, **15**(4): 48-50.
- [16] 钱永, 杨海, 王建军, 等. 咪唑的合成工艺改进[J]. 化工中间体, 2012, **09**(4): 49-52.
QIAN Y, YANG H, WANG J J, *et al.* Improvement on the synthesis of imidazole[J]. Chemical Intermediate, 2012, **09**(4): 49-52.
- [17] 杨卉, 丁一刚, 杨昌炎, 等. 咪唑合成工艺优化[J]. 武汉工程大学学报, 2011, **33**(11): 19-22.
YANG H, DING Y G, YANG C Y, *et al.* Optimization for synthesis of imidazole[J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2011, **33**(11): 19-22.
- [18] 孟江平, 徐强, 宋仲容, 等. 微波辅助合成咪唑类化合物的研究[J]. 重庆高教研究, 2011, **30**(3): 42-45.
MENG J P, XU Q, SONG Z R, *et al.* Research on microwave-assisted

- synthesis of imidazole derivatives[J]. Chongqing Higher Education Research, 2011, **30**(3): 42-45.
- [19] CHEN Y Z, ZHAO Y C, HAN M, *et al.* Safe, efficient and selective synthesis of dinitro herbicides *via* a multifunctional continuous-flow microreactor: one-step dinitration with nitric acid as agent[J]. Green Chemistry, 2013, **15**(1): 91-94.
- [20] CHEN Y Z, SU Y H, JIAO F J, *et al.* A simple and efficient synthesis protocol for sulfonation of nitrobenzene under solvent-free conditions *via* a microreactor[J]. RSC Advances, 2012, **2**(13): 5637-5644.
- [21] SHEN J N, ZHAO Y C, CHEN G W, *et al.* Investigation of nitration processes of *iso*-octanol with mixed acid in a microreactor[J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2009, **17**(3): 412-418.
- [22] WIRTH T. Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [23] DIETRICH T R. Microchemical Engineering in Practice[M]. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2011.
- [24] NOËL T, SU Y H, HESSEL V. Beyond organometallic flow chemistry: the principles behind the use of continuous-flow reactors for synthesis[J]. Topics in Organometallic Chemistry, 2015, **9**(1): 27-35.
- [25] ZHAO Y C, CHEN G W, YUAN Q. Liquid-liquid two-phase mass transfer in the T-junction microchannels[J]. AIChE Journal, 2007, **53**(12): 3042-3053.
- [26] YUE J, CHEN G W, YUAN Q, *et al.* Hydrodynamics and mass transfer characteristics in gas-liquid flow through a rectangular microchannel[J]. Chemical Engineering Science, 2007, **62**(7): 2096-2108.
- [27] 尧超群, 乐军, 赵玉潮, 等. 微通道内气-液弹状流动及传质特性研究进展[J]. 化工学报, 2015, **66**(8): 2759-2766.
- YAO C Q, YUE J, ZHAO Y C, *et al.* Review on flow and mass transfer characteristics of gas-liquid slug flow in microchannels[J]. CIESC Journal, 2015, **66**(8): 2759-2766.
- [28] SCHULZE H. Imidazole synthesis: US3715365[P]. 1973-02-06.
- [29] MAXUT A, NOZIERE B, FENET B, *et al.* Formation mechanisms and yields of small imidazoles from reactions of glyoxal with NH_4^+ in water at neutral pH[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2015, **17**(31): 20416-20424.