

基于连续流化学技术的布洛芬绿色合成工艺开发

夏 勇

北京市砚冰文化传播有限公司 北京

【摘要】布洛芬作为常用非甾体抗炎药，市场需求庞大。传统合成工艺存在步骤繁琐、副反应多、原料利用率低及污染重等问题。连续流化学技术凭借高效传质传热、精准控温及连续化生产优势，为其绿色合成带来突破。本研究运用微通道反应器，优化傅克酰化、缩酮化等关键步骤，通过调控浓度、温度等参数，提升反应效率与选择性，降低能耗与排放，该工艺兼具经济与环境效益，工业应用前景广阔。

【关键词】连续流化学技术；布洛芬；绿色合成工艺；微通道反应器；反应优化

【收稿日期】2025 年 5 月 16 日 **【出刊日期】**2025 年 6 月 21 日 **【DOI】**10.12208/j.jccr.20250027

Development of a green synthesis process for ibuprofen based on continuous flow chemistry technology

Yong Xia

Beijing Yanbing Culture Communication Co., Ltd, Beijing

【Abstract】Ibuprofen, a commonly used non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), has a huge market demand. Traditional synthesis methods are characterized by complex procedures, numerous side reactions, low raw material utilization, and significant pollution. Continuous flow chemistry technology, with its advantages of efficient mass and heat transfer, precise temperature control, and continuous production, has made a breakthrough in the green synthesis of ibuprofen. This study employs microchannel reactors to optimize key steps such as Friedel-Crafts acylation and acetalization. By adjusting parameters like concentration and temperature, the process enhances reaction efficiency and selectivity while reducing energy consumption and emissions. This process offers both economic and environmental benefits and has broad industrial application potential.

【Keywords】Continuous flow chemistry technology; Ibuprofen; Green synthesis process; Microchannel reactor; Reaction optimization

引言

布洛芬作为非甾体类抗炎药的典型代表，在缓解头痛、牙痛、关节痛及治疗感冒发热等方面疗效显著，市场需求呈现逐年递增态势。传统布洛芬合成工艺存在反应步骤冗长、催化剂用量大、有机溶剂消耗多等弊端，不仅增加生产成本，还带来严重的环境污染问题。连续流化学技术凭借反应条件精准控制、传质传热效率高、安全性强等优势，为布洛芬合成提供了新方向。将该技术引入布洛芬合成领域，旨在构建绿色、高效、可持续的合成路径，对推动布洛芬产业高质量发展与化工行业绿色转型具有深远意义。

1 布洛芬合成现状剖析

在医药化工领域，布洛芬作为非甾体抗炎药的重要代表，其合成工艺长期以来备受关注。传统布洛芬合

成工艺以经典的 Boots 工艺为典型，犹如一条蜿蜒曲折的漫长道路，从起始原料迈向最终产品，需历经多道复杂工序。傅克酰化反应作为关键起始步骤，却如同一位“挑剔的客人”，要求反应必须在低温环境下进行。这种严苛的条件不仅对反应设备的制冷性能提出极高要求，还需要操作人员具备精湛技艺，稍有不慎便会引发反应失控。低温环境下，反应物分子活性降低，反应速率缓慢，导致反应周期延长，生产效率大打折扣。更棘手的是，该反应过程中极易产生多种副产物，这些副产物如同混入珍珠中的砂砾，不仅造成原料的无端浪费，还为后续的分离纯化工作设置重重障碍，使得纯化步骤繁琐且成本高昂。

缩酮化、重排及水解等后续反应环节，同样面临诸多困境。缩酮化反应中，反应物之间的反应路径复杂，

副反应容易发生,导致产物纯度难以保证。重排反应对反应条件极为敏感,温度、压力等参数的微小波动,都可能引发反应选择性下降,生成大量无用的副产物^[1]。水解反应过程中,反应物与催化剂的相互作用复杂,难以精准控制反应进程,常常出现反应不完全或过度反应的情况。这些问题叠加在一起,使得传统工艺的原子经济性严重不足,大量原料未能有效转化为目标产物,而是以废弃物的形式排出,给环境带来沉重负担。

传统工艺采用的间歇式生产模式,就像一场场独立的“表演”,每次生产都需要经历设备的启动、运行、停止等多个环节。频繁的设备启停不仅耗费大量时间和能源,还容易造成设备磨损,缩短设备使用寿命。这种生产模式效率低下,难以实现大规模、稳定化生产^[2]。在面对市场对布洛芬日益增长的需求时,如同小马拉大车,显得力不从心,无法及时满足市场供应,限制了企业的发展与市场竞争力。

2 连续流技术原理优势

连续流化学技术的兴起,为化工合成领域带来了全新的变革,其核心依托的微通道反应器等设备,堪称化工反应的“新型利器”。在微通道这个微观世界里,反应物不再像传统反应釜中那样“慢条斯理”地混合,而是以连续流动的方式展开高效反应。微通道的尺寸微小,犹如为反应物分子搭建了一条条专属的“高速通道”,使得反应物分子之间的扩散距离大幅缩短。这就好比在拥挤的城市道路上开辟出一条条畅通无阻的小巷,反应物分子能够迅速穿梭其中,实现快速且均匀的混合。传质效率的显著提升,让反应物分子能在极短时间内充分接触并发生反应,为高效合成奠定基础。

微通道反应器的高比表面积特性,赋予了它强大的热量传递能力。在传统反应釜中,热量传递如同缓慢流淌的溪流,容易出现局部过热或过冷现象,进而影响反应的稳定性与产物质量。而微通道反应器则像一位精准的“温度调控大师”,凭借其高比表面积,能够快速且均匀地传递热量,使反应体系始终保持在温和、稳定的温度区间内^[3]。无论是吸热反应还是放热反应,微通道反应器都能迅速将热量吸收或释放,避免因温度波动引发的副反应,为反应创造理想的温度环境。这种精确的温度控制,让原本在传统条件下难以进行的反应,得以顺利开展。

连续流技术的优势不仅体现在传质与传热方面,更在于其对反应条件的精确调控能力。通过先进的控制系统,反应物浓度、温度、停留时间等关键参数都能被精准调节,如同操作精密仪器般,将反应条件控制在

最佳状态。这种精确调控极大地提高了反应的选择性与转化率,使得反应物能够更多地转化为目标产物,减少副产物生成。连续化生产模式更是颠覆了传统间歇式生产的弊端,它就像一条永不停歇的“生产线”,避免了频繁的设备启停,大幅提高生产效率。微通道反应器体积小,占地面积小,能够有效节省生产空间^[4]。连续流技术还能与自动化控制系统深度融合,实现生产过程的自动化与智能化,降低人工操作成本,提高生产过程的安全性及稳定性,为化工生产带来全新的发展机遇。

3 绿色合成工艺构建

在布洛芬绿色合成工艺的探索之路上,微通道反应器成为构建连续流反应体系的核心装备,为整个合成过程注入了绿色与高效的基因。在傅克酰化反应这一关键起始步骤中,微通道反应器展现出强大的优势。异丁基苯与2-氯丙酰氯作为反应物,通过精密的计量泵被精确控制流量及比例,以稳定的流速注入微通道反应器。在微通道内,它们如同两股有序汇聚的溪流,迅速且均匀地混合在一起。通过调节微通道反应器的温度、压力及停留时间等参数,为反应创造出最适宜的环境。温度的精确控制避免了因高温引发的副反应,压力的调节则有助于提高反应速率与选择性,停留时间的精准把握确保反应物充分反应。在这样的精确调控下,傅克酰化反应高效进行,副产物生成量大幅减少,为后续反应奠定了良好基础。

缩酮化反应阶段,合理选择二醇类化合物、脱水剂与催化剂是关键所在。不同的二醇类化合物具有不同的化学性质,通过筛选与优化,选择最适合的二醇类化合物,能够提高反应的活性与选择性^[5]。脱水剂的加入如同为反应创造了一个“干燥的小环境”,有效去除反应过程中生成的水分,推动反应向正方向进行。催化剂则像一位“反应加速师”,降低反应的活化能,提高反应速率。在微通道反应器中,精准控制各物料的流量比,确保它们以最佳比例参与反应。根据反应特性,调节适宜的温度与压力,使缩酮化反应在高效、稳定的状态下进行,最大程度地提高反应效率与产物收率。

重排反应与水解反应同样在连续流体系中得到优化升级。重排反应采用固定床反应器装填特定催化剂,这种装填方式为反应物料提供了稳定的反应环境。反应物料在连续流动过程中,与催化剂充分接触,在催化剂的作用下实现高效重排。固定床反应器的连续运行模式,避免了催化剂的频繁更换与处理,提高了生产的连续性与稳定性。水解反应阶段,精确控制无机碱溶液

的浓度与流量,使其与重排产物在微通道反应器中充分混合、反应。通过合理调控反应条件,确保水解反应完全,生成高纯度的布洛芬^[6]。整个合成过程中,各反应步骤紧密衔接,如同一条环环相扣的链条,产物直接流入下一步反应,无需中间产物的分离与储存环节,极大地提高了整体反应效率与原子经济性,实现了布洛芬绿色合成的目标。

4 工艺效果评估

经过大量实验的反复验证,基于连续流化学技术的布洛芬绿色合成工艺展现出令人瞩目的成效。从反应效率角度来看,该工艺彻底改变了传统工艺的缓慢节奏。在传统工艺中,每一步反应都如同一场漫长的“马拉松”,耗费大量时间。而连续流工艺凭借其高效的传质与传热性能,以及精确的反应条件控制,使各步反应时间大幅缩短。傅克酰化反应不再受限于低温下的缓慢进程,缩酮化、重排及水解等反应也都能在更短时间内完成,整体合成周期显著减少。这种效率的提升,就像为生产装上了“加速器”,能够快速响应市场需求,提高企业的生产能力与经济效益。

在反应选择性与产物收率方面,连续流工艺更是表现卓越。传统工艺中,由于反应条件难以精准控制,副反应频发,导致目标产物收率低下。而连续流工艺通过对反应物浓度、温度、停留时间等参数的精确调控,如同为反应设定了“精准导航”,使反应能够沿着生成目标产物的路径高效进行^[7]。傅克酰化反应中副产物减少,缩酮化、重排及水解反应的选择性提高,使得目标产物布洛芬的收率显著增加。副产物生成量大幅降低,这不仅减少了后续分离纯化的成本与难度,还降低了原料的浪费,提高了原料利用率,降低了生产成本。

在环保与产品质量方面,连续流工艺同样优势明显。副产物与废弃物的减少,极大地减轻了对环境的负面影响,符合绿色化学的发展理念,为化工行业的可持续发展做出贡献。连续化、自动化的生产模式,使得生产过程更加稳定、可控,产品质量也因此更具保障^[8]。每一批次的布洛芬产品都能保持高度的一致性,批次间差异极小,能够满足市场对高质量药品的严格要求。这种稳定的产品质量,增强了企业在市场中的竞争力,为布洛芬的大规模生产与广泛应用提供了坚实支撑。

5 结语

基于连续流化学技术的布洛芬绿色合成工艺在提升反应效率、选择性及环保性等方面成果斐然。未来,该工艺有望进一步优化,通过改进反应器设计、探索新型催化剂与反应路径,持续提高合成效率与产品质量,降低成本。加强与上下游产业协同,实现工业化大规模稳定生产,为布洛芬产业可持续发展注入强大动力,推动化工领域向绿色、高效方向不断迈进。

参考文献

- [1] 张飘飘,韩笑,刘玉兰.金银花口服液联合布洛芬混悬液治疗儿童发热的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2025,19(11):161-163.
- [2] 于铭超,李雪,倪雯,等.热熔挤出联合3D打印技术开发布洛芬药物共晶新制剂[J].医药导报,2025,44(06):900-905.
- [3] 孙奇,刘磊,阳旭阳.布洛芬的合成方法小结[J].广州化工,2025,53(09):45-55.
- [4] 潘庭峰,李欣然,朱健永,等.HPLC法测定布洛芬不同制剂中杂质的测定与比较[J].生物化工,2025,11(02):163-167+172.
- [5] 林常春,徐栋,王昕,等.UV/Cu(II)/亚硫酸盐自氧化工艺去除水中典型新污染物布洛芬[J].净水技术,2025,44(04):81-87.
- [6] 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(06):591-598.
- [7] 张春春,付海燕,王晓燕.β-环糊精-布洛芬超分子包合物的制备及其结构的核磁共振表征[J].实验科学与技术,2022,20(04):61-65.
- [8] 朱海华,王晓岗,孟珊珊.连续流动化学在药物合成中的应用[J].化工设计通讯,2020,46(08):208+221.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS