

一种贝诺酯连续流合成方法研究

周泳磊¹, 陈念², 凌芳^{*1}, 秦建国¹, 周少方^{*1}, 查晓明²

(1.上海沃凯生物技术有限公司, 上海 202603; 2. 中国药科大学 工学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 贝诺酯作为一种通过对阿司匹林与扑热息痛进行酯化结构修饰得到的非甾体类解热镇痛药, 在临床上展现出良好的药效。迄今为止, 尽管对于贝诺酯的制备方法均较为成熟, 但高效实用的方法仍相对有限。现有的一些方法往往存在生产过程长期面临能耗偏高、反应周期长以及收率低等问题。因此, 开发一种高效、操作简单的合成方法是非常有必要的。基于连续流反应器技术, 设计以水杨酸和对氨基酚为原料, 在温和条件下成功实现了一种贝诺酯的新型连续流合成工艺。其中, 乙酰水杨酸的制备、乙酰水杨酰氯的制备、对乙酰氨基酚的制备以及贝诺酯的合成四步生产流程均改造为连续流工艺, 各步反应时间被大幅压缩至数分钟甚至数十秒级别, 目标产物的分离收率可高达 98.25%。该工艺路线不仅在反应效率和产品的纯度上实现了显著提升, 还通过对工艺条件的精确控制, 有效促进了产物的稳定生成, 同时显著降低了能耗与安全风险。研究结果为连续流技术在实现绿色、高效药物合成中的应用提供了有力支撑。

关键词: 贝诺酯; 连续流合成; 微通道反应; 乙酰水杨酸; 乙酰水杨酰氯; 对乙酰氨基酚

中图分类号: O62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283 (2026) --

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0065

A Continuous Flow Synthesis Method for Benorilate ZHOU Yong-lei¹, CHEN Nian², LING Fang^{*1}, QIN Jian-guo¹, ZHOU Shao-fang^{*1}, ZHA Xiao-ming² (1. Shanghai Our ChemBio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201506, China; 2. School of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Benorilate, a non-steroidal antipyretic and analgesic drug derived from the esterification of aspirin and paracetamol, has demonstrated favorable clinical efficacy. Although existing preparation methods for benorilate are well established, efficient and practical synthetic routes remain limited. Many current approaches suffer from drawbacks such as high energy consumption, prolonged reaction times, and low yields. Therefore, the development of efficient and operationally simple synthetic methods is of considerable importance. In this study, a novel continuous-flow synthesis process for benorilate was developed using salicylic acid and 4-aminophenol as starting materials under mild conditions. Based on continuous-flow reactor technology, the four-step sequence involving the synthesis of acetylsalicylic acid, acetylsalicyloyl chloride, acetaminophen, and benorilate was transformed into a continuous-flow process. The reaction time for each step was significantly reduced to several minutes or even tens of seconds. The isolated yield of the target product reached as high as 98.25%. This process not only significantly improves the reaction efficiency and product purity but also ensures stable product formation through precise control of process parameters, while markedly reducing energy consumption and safety risks. These findings strongly support the application of continuous-flow technology for the green and efficient synthesis of pharmaceutical compounds.

Key words: benorilate; continuous-flow synthesis; microchannel reaction; acetylsalicylic acid; acetylsalicyloyl chloride; acetaminophen

贝诺酯又名扑炎痛, 属于解热镇痛抗炎药, 为阿司匹林与对乙酰氨基酚的酯化产物。贝诺酯结合了阿司匹林的抗炎作用与对乙酰氨基酚的解热镇痛作用, 协同起效, 可用于缓解发热、头痛, 治疗类风湿关节炎等^[1]。相较于单用阿司匹林, 贝诺酯对胃肠道的刺激明显减轻, 降低了溃疡风

险; 与对乙酰氨基酚相比, 则增加了抗炎功效。此外, 贝诺酯作用维持时间较长, 服用次数可减少, 提高了用药依从性, 这使得其在临床上得到广泛应用^[2]。目前, 贝诺酯的常见合成工艺路线主要有 2 条^[3]。方法一: 直接合成法 (图 1a): 将乙酰水杨酸和对乙酰氨基酚在 DCC^[4]或 N, N-二

收稿日期: 2026-03-16; **修回日期:** 2026-04-24; **接受日期:** 2026-04-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21801249)。

作者简介: 周泳磊 (1999-), 男, 浙江衢州人, 硕士, 研发工程师, 主要研究方向为精细有机合成。

通讯作者: 凌芳, E-mail: lingfang@sinopharm.com; 周少方, E-mail: sfzhou0359@163.com。

甲基氯甲烯氯化铵^[5]等缩合剂存在下,直接缩合成贝诺酯。此法虽然原子利用率较高,仅需一步即可得到产物,且产物易分离,但普遍存在反应温度低,反应时间久,以及部分缩合剂价格昂贵且不稳定的不足。之后的研究也尝试通过变换缩合剂^[6,7]来弥补以上不足。方法二:酰氯合成法(图 1b):将乙酰水杨酸在氯化亚砷/吡啶体系^[8,9]、草酰氯/吡啶体系^[10]、光气体系^[11]、固体三光气体系^[12,13]进行氯化反应制备乙酰水杨酰氯,随后在碱性条件下与对乙酰氨基酚反应生成贝诺酯。传统的酰氯合成法虽然能在更为温和的条件下进行贝诺酯的合成,但由于酰氯不稳定,容易与水发生水解,导致产率降低,并且还存在着后处理复杂,容易产生污染等问题。后续的研究通过更换氯代试剂^[14]、引入相转移催化剂^[15-17]可以实现更高效环保的技术路线。

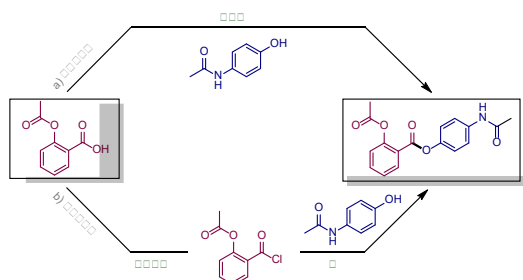


图 1 常见的贝诺酯合成工艺路线

Fig.1 Common synthetic process routes for benorilate

上述制备方法均采用间歇操作,普遍存在反应周期较长、产品收率偏低以及显著的放大效应等问题。近年来,微通道连续流技术在化学合成^[18-21]、医药中间体制造^[22,23]及材料科学^[24,25]等领域引起了广泛关注。该技术具有优异的传质与传热性能,能够显著加快反应速率,且安全性较高^[26-28]。目前,微通道连续流已在酯化^[29,30]、酰胺化^[31,32]等反应类型中得到成功应用,并逐步实现产业化。值得注意的是,该技术的突出优势正好能够针对性地解决贝诺酯现有生产工艺中效率低下、安全性不足等问题,为其工艺优化提供了新的发展方向。

本文针对现有贝诺酯釜式生产工艺的不足,引入连续流技术,成功建立了贝诺酯的连续流合成工艺。该路线以价格更为便宜的水杨酸和对氨基酚为起始原料,分别与乙酸酐反应制得乙酰水杨酸(阿司匹林)和对乙酰氨基酚;随后乙酰水杨酸与二氯亚砷反应生成乙酰水杨酰氯,再与对

乙酰氨基酚经酯化反应得到目标产物贝诺酯。得益于连续流反应器优异的传热与传质性能,该工艺相较于传统间歇釜式反应,在反应效率与环保性方面均得到显著提升,最终产品的分离收率高达 98.25%。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

ME103 型电子分析天平(梅特勒托利多科技(中国)有限公司); RTC basic 型磁力电动搅拌器(艾卡(广州)仪器设备有限公司); WRR 型熔点仪(上海仪电物理光学仪器有限公司); DRX-400MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司)。

水杨酸、吡啶、乙醇、氢氧化钠、四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)(国药集团化学试剂有限公司); 乙酸酐、对氨基酚(上海毕得医药科技股份有限公司); 所用试剂均为分析纯,使用前未进行处理。其他试剂和溶剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 乙酰水杨酸的连续流合成

合成路线如图 2 所示,将反应原料 20 mmol 水杨酸与 4 mmol 吡啶溶解于 40 mL 乙醇中,配制成组分 A;将 24 mmol 酸酐溶解于 40 mL 乙醇中,配制成组分 B;将组分 A 与组分 B 以相同流速混合后,进入连续流反应器,控制温度 25 °C,停留 30s 后,反应混合物流出连续流反应器,收集溶液,真空浓缩得白色或棕色固体,加入 1 倍量无水乙醇打浆,抽滤,40 °C 干燥可得白色固体。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 13.12 (br, 1H); 7.93~7.95(m, 1H); 7.62~7.92(m, 1H); 7.21~7.40(m, 1H); 7.19~7.21(m, 1H); 2.25(s, 3H)。m.p. 134.4~136.2 °C。

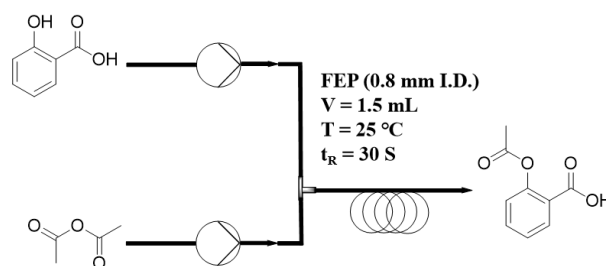


图 2 乙酰水杨酸的连续流合成

Fig.2 Continuous flow synthesis of acetylsalicylic acid

1.2.2 乙酰水杨酰氯的连续流合成

合成路线如图 3 所示, 将反应原料 4 mmol 乙酰水杨酸溶解于 40 mL 无水二氯甲烷中, 加入 0.2 mmol DMF 配制成组分 A; 将 8 mmol 氯化亚砷溶解于 40 mL 无水二氯甲烷中, 配制成组分 B; 将组分 A 与组分 B 以相同流速混合后, 进入连续流反应器, 室温反应, 停留 15 min 后, 反应混合物流出连续流反应器, 收集溶液, 真空浓缩可得浅黄色液体。

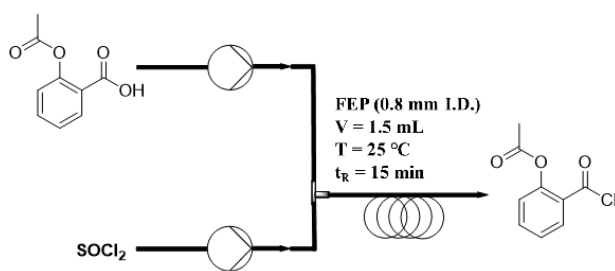


图 3 乙酰水杨酰氯的连续流合成

Fig.3 Continuous flow synthesis of acetylsalicyloyl chloride

1.2.3 对乙酰氨基酚的连续流合成

合成路线如图 4 所示, 将反应原料 4 mmol 对氨基酚溶解于 40 mL 乙醇中, 配制成组分 A; 将 4.4 mmol 乙酸酐溶解于 40 mL 乙醇中, 配制成组分 B; 将组分 A 与组分 B 以相同流速混合后, 进入连续流反应器, 控制温度 25 °C, 停留 10 s 后, 反应混合物流出连续流反应器, 收集溶液, 真空浓缩得白色或棕色固体, 加入 1 倍量无水乙醇打浆 2h, 抽滤, 真空干燥可得白色固体。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.67 (br, 1H); 9.16 (br, 1H); 7.32~7.34 (m, 2H); 6.67~6.68 (m, 2H); 1.98 (s, 3H)。m.p. 167.9~171.2 °C。

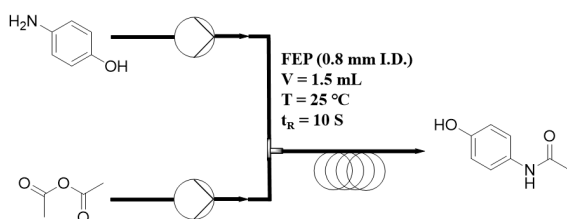


图 4 对乙酰氨基酚的连续流合成

Fig.4 Continuous flow synthesis of acetaminophen

1.2.4 贝诺酯连续流合成

合成路线如图 5 所示, 将 4 mmol 对乙酰氨基酚溶解于 40 mL 四氢呋喃中配制成组分 A; 将 40 mL 质量分数为 7% 的氢氧化钠水溶液标为组分 B; 将 4 mmol 乙酰水杨酰氯溶解于 40 mL 四氢呋喃中

配制成组分 C。将组分 A 与组分 B 以相同流速混合后, 进入连续流反应器, 室温反应, 停留 2 min。反应混合物与组分 C 以相同流速混合后, 进入连续流反应器室温反应, 停留 7.5 min, 流出连续流反应器。旋干四氢呋喃, 抽滤, 冷水洗至中性, 得白色粗品贝诺酯, 用 95% 的乙醇重结晶, 干燥, 得白色晶体贝诺酯。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.23 (dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz); 7.67 (td, 1H, $J=7.8, 1.7$ Hz); 7.52 (d, 2H, $J=8.9$ Hz); 7.40 (td, 1H, $J=7.6, 1.3$ Hz); 7.16 (dd, 1H, $J=8.1, 1.2$ Hz); 7.11 (d, 2H, $J=9.0$ Hz); 2.33 (s, 3H); 2.16 (s, 3H)。m.p. 178.9~181.1 °C。

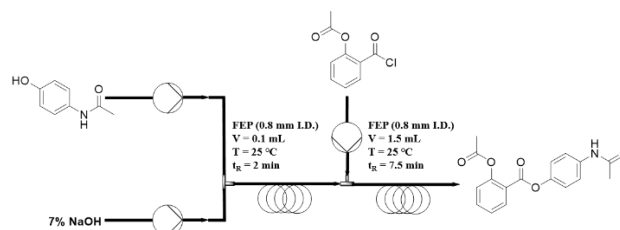


图 5 贝诺酯的连续流合成

Fig.5 Continuous flow synthesis of benorilate

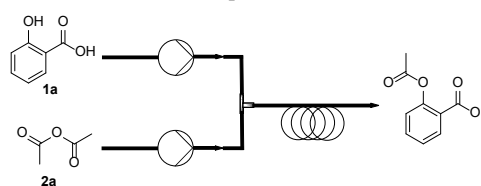
2 结果与讨论

2.1 乙酰水杨酸的连续流合成条件筛选

将 0.5 mol/L 水杨酸的乙醇溶液 (40 mL) 和 0.6 mol/L 乙酸酐的乙醇溶液 (40 mL) 进行连续流微反应器反应, 通过改变反应时间和调控吡啶浓度和温度, 反应结果如表 1 所示。首先降低反应保留时间, 时空产率变化并不大。随后在 30 s 的反应时间条件下对不同温度进行了尝试, 结果表明, 不管是升高温度还是降低温度, 产率都有所降低。在此条件下, 同时对吡啶浓度进行了筛选, 随着吡啶用量逐渐降低, 目标产物的产率逐渐升高, 当吡啶用量降低至 0.2 当量时, 产率可达 99.37%。因此, 本文确定乙酰水杨酸的连续流合成最优条件为 0.5 mol/L 水杨酸的乙醇溶液、0.6 mol/L 乙酸酐的乙醇溶液、0.2 当量吡啶, 反应保留时间为 30 s, 温度为 25 °C。

表 1 筛选保留时间、吡啶用量和温度[‡]

Tab.1 Optimization of retention time, pyridine amount and temperature



Entry	Retention time /s	Temperature /°C	Pyridine amount / mmol	STY ¹⁾ /%
1	200	25	10	98.22
2	100	25	10	98.56
3	70	25	10	98.41
4	50	25	10	98.55
5	30	25	10	98.67
6	30	20	10	98.43
7	30	30	10	98.51
8	30	40	10	98.51
9	30	50	10	98.55
10	30	25	4	99.37
11	30	25	6	99.10
12	30	25	8	98.97
13	30	25	12	98.38

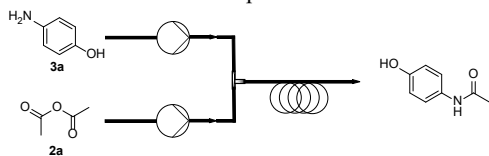
注：反应条件：0.5 mol/L 水杨酸的乙醇溶液，0.6 mol/L 乙酸酐的乙醇溶液，4mmol 吡啶，25°C 反应，保留时间为 30s。1) STY = space and time yield.

2.2 对乙酰氨基酚的连续流合成条件筛选

将对氨基酚和乙酸酐进行连续流反应，首先对对氨基酚的浓度和保留时间进行考察，反应结果如表 2 所示。在 0.1 mol/L 对氨基酚的乙醇溶液（40 mL）条件下对反应保留时间进行筛选，在反应时间 10 s 及以上的反应产率均在 100%。为了考察能否降低试剂使用量，本文将反应保留时间设定在 10 s，并在此基础上对对氨基酚的浓度进行筛选。从表中结果来看，随着浓度不断降低，目标产物的收率也在逐渐降低。确定最佳的保留时间和对氨基酚浓度后，对乙酸酐的用量和温度进行考察，反应结果如表 3 所示。从实验结果来看，当乙酸酐的用量为 4.4 mmol 时，反应可以实现完全转化，而增加或减少乙酸酐的用量则会略微降低产率。在此条件下，延长反应时间对反应效果并没有影响。因此，本文确定对乙酰氨基酚的连续流合成最优条件为对氨基酚浓度为 0.1 mol/L，反应保留时间为 10 s，乙酸酐的用量为 4.4 mmol，温度为 25 °C。

表 2 筛选保留时间和对氨基酚浓度[‡]

Tab.2 Optimization of retention time and concentration of aminophenol

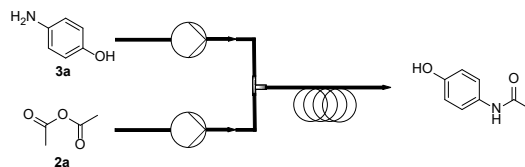


Entry	Retention time/s	Concentration of compound 3a/(mol·L ⁻¹)	STY ¹⁾ /%
1	100	0.1	100
2	35	0.1	100
3	20	0.1	100
4	15	0.1	100
5	10	0.1	100
6	10	0.08	98.99
7	10	0.06	98.82
8	10	0.04	98.68

注：反应条件：0.1 mol/L 对氨基酚的乙醇溶液，0.11 mol/L 乙酸酐的乙醇溶液，25°C 反应，保留时间为 10 s。1) STY = space and time yield.

表 3 筛选乙酸酐用量和温度[‡]

Tab.3 Optimization of acetic anhydride amount and temperature



Entry	2a amount / mmol	Temperature/°C	STY ¹⁾ /%
1	4.8	25	98.31
2	4.4	25	100
3	4.2	25	98.21
4	4	25	99.17
5	4.4	30	100
6	4.4	40	100
7	4.4	50	100

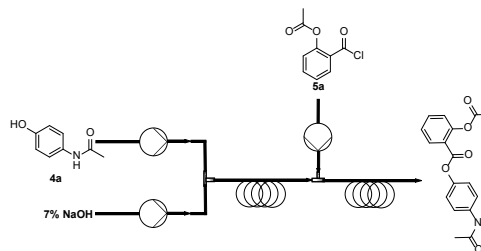
注：反应条件：0.1 mol/L 对氨基酚的乙醇溶液，0.11 mol/L 乙酸酐的乙醇溶液，25°C 反应，保留时间为 30s。1) STY = space and time yield.

2.3 贝诺酯的连续流合成条件筛选

将 0.1 mol/L 的对乙酰氨基酚的四氢呋喃溶液（40 mL）和 0.1 mol/L 的乙酰水杨酰氯的四氢呋喃溶液（40 mL）在 7% 的氢氧化钠水溶液碱性条件下进行连续流反应，通过改变反应保留时间和调控乙酰水杨酰氯浓度和温度，反应结果如表 4 所示。首先尝试降低反应保留时间，产率大致呈上升趋势，当保留时间为 7.5 min 时，收率达到最大值，为 82.31%。随后维持保留时间不变，增加乙酰水杨酰氯的浓度，实验结果显示在 0.3 mol/L 的浓度下，反应收率有了大幅度提升，为 98.25%。最后对反应温度进行考察，得到的数据表明温度越高反而使收率有所降低。因此，本文确定贝诺酯的连续流合成最优条件为对乙酰氨基酚的四氢呋喃溶液浓度为 0.1 mol/L，乙酰水杨酰氯的四氢呋喃溶液浓度为 0.3 mol/L，反应保留时间为 7.5 min，温度为 25 °C。

表 4 筛选保留时间、乙酰水杨酰氯浓度和温度[‡]

Tab.4 Optimization of retention time, concentration of acetylsalicyloyl chloride and temperature



Entry	Retention time/min	Concentration of compound 5a/(mol·L ⁻¹)	Temperature /°C	STY ¹ /%
1	30	0.1	25	41.39
2	21.4	0.1	25	65.67
3	16.7	0.1	25	81.73
4	15.0	0.1	25	81.13
5	12.0	0.1	25	78.81
6	8.6	0.1	25	71.97
7	7.5	0.1	25	82.31
8	7.5	0.15	25	90.16
9	7.5	0.2	25	84.81
10	7.5	0.3	25	98.25
11	7.5	0.3	35	94.78
12	7.5	0.3	45	87.34

注:反应条件: 0.1 mol/L 对乙酰氨基酚, 7%的氢氧化钠水溶液, 0.3 mol/L 乙酰水杨酰氯, 25°C 反应, 保留时间为 7.5min。1) STY = space and time yield

2.4 贝诺酯的纯度表征



图 6 贝诺酯的核磁氢谱图

Fig.6 ¹H NMR spectrum of benorilate

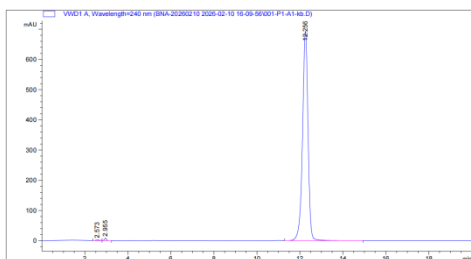


图 7 贝诺酯的高效液相色谱图

Fig.7 HPLC of benorilate

表 5 贝诺酯的高效液相色谱数据

Tab.5 HPLC data of benorilate

Peaks number	Retention time/min	Area /(mAU · s)	Area percentage /%	Height of peaks /mAU	Type
1	2.573	26.269	0.2118	2.193	BV
2	2.955	52.572	0.4238	8.256	VB
3	12.256	12325.7	99.3644	692.507	BB

贝诺酯的核磁氢谱图如图 6 所示, 能清晰显示预期产物的骨架特征和官能团的相应信号, 并且杂质含量较低。为了进一步明确杂质含量, 本研究还进行了液相色谱测试, 高效液相色谱图和实验数据如图 7 和表 5 所示, 产物贝诺酯的保留时间位于 12.256 min 处, 峰面积高达 99.36%, 杂质含量仅为 0.64%。综合 ¹H NMR 和 HPLC 的表征结果, 可以确认利用连续流的方法制备贝诺酯所得到的纯度较高。

3 结论

相较于传统合成贝诺酯的方法, 本文利用连续流的方法将乙酰水杨酸的制备、乙酰水杨酰氯的制备、对乙酰氨基酚的制备以及贝诺酯的合成四个步骤进行了改进, 大幅度提高了生产效率以及产率。通过对各个步骤的保留时间、原料浓度和温度等条件进行筛选, 确认了最佳的反应时间可以缩短至数分钟甚至数十秒级别, 同时反应在室温下即可进行反应, 反应条件温和。在产品纯度方面, 该工艺路线能够实现高效转化, 将杂质含量降低到小于 1% 的范围。本文开发的连续流方法, 为贝诺酯的合成提供了新的合成路径。

参考文献:

- [1] Peng S X. Medicinal chemistry. Beijing: China Medical Science Press, 1999: 117.
- [2] Wang W J, Lu W, Lu Z. *J. Henan Univ. Med. Sci.*, 2006, **25**(1): 39; 42.
- [3] Liu G Z, Xue L P, Xu Y F, Jia Y Y. *Henan Sci.*, 2018, **36**(9): 1362-1366.
- [4] CA 1035782. Mario P, Giorgio R. 1973-10-02.
- [5] ES 457185. Salat F. 1976-03-20.
- [6] Yang C, Huang X C, He R J, Su H, Yao Z X. *Guangdong Chem. Ind.*, 2018, **45**(18): 11-13.
- [7] Li X H, Zhang W, Gong Y P, Zhao J, Xia H Y, Wang Z G, Li C C, Shu G. *J. Sichuan Agric. Univ.*, 2016, **34**(1): 110-114, 120.

- 李霞辉, 张伟, 龚永平, 赵谨, 夏寒玉, 王志刚, 李川川, 舒刚. 四川农业大学学报, 2016, **34(1)**: 110-114, 120.
- [8] Li X Y. *Chem. Enterp. Manag.*, 2014(**14**): 122.
李晓媛. 化工管理, 2014(**14**): 122.
- [9] Ma Y. *Chem. Ind. Times*, 2014, **28(3)**: 19-20.
马艳. 化工时刊, 2014, **28(3)**: 19-20.
- [10] Fu X Z, Li L, Rao G L, Tang L, Dong Y X. *J. Guiyang Med. Coll.*, 2012, **37(4)**: 440-441; 443.
傅晓钟, 李零, 饶光玲, 汤磊, 董永喜. 贵阳医学院学报, 2012, **37(4)**: 440-441; 443.
- [11] X01108751. Wang Y L, Wang J H. 2001-08-17.
X01108751. 王远亮, 王建华. 2001-08-17.
- [12] Xiong L. Synthesis of Acylthioureas Derived from Acetylsalicylic Acid and Benorilate by Triphosgene. Lanzhou: Northwest Normal University, 2010.
熊琳. 固体光气法合成乙酰水杨酰基硫脲衍生物和贝诺酯. 兰州: 西北师范大学, 2010.
- [13] Zhao D S, Wang W, Tang E J, Fu J T, Zheng L Y, Liang C. *Mod. Chem. Ind.*, 2012, **32(10)**: 62-65.
赵地顺, 王薇, 唐二军, 付江涛, 郑连义, 梁策. 现代化工, 2012, **32(10)**: 62-65.
- [14] Chen Q X, Zhang Y C, Ren J B, Cao Z C, Liu S W, Song Z L, Qi Q, Wang M J, Yuan W P. *Zhejiang Chem. Ind.*, 2021, **52(5)**: 12-15.
陈启绪, 张永春, 任继波, 曹智超, 刘圣玮, 宋子龙, 祁祺, 王明君, 袁文鹏. 浙江化工, 2021, **52(5)**: 12-15.
- [15] Zhao L N, Liu F R, Li M, Wang Z X, Cao J Y. *Shandong Chem. Ind.*, 2024, **53(14)**: 33-37.
赵莉娜, 刘方蕊, 李曼, 王智贤, 曹江营. 山东化工, 2024, **53(14)**: 33-37.
- [16] Zhai Y Y. *Chem. Enterp. Manag.*, 2016, **20**: 60.
翟媛媛. 化工管理, 2016, **20**: 60.
- [17] Wu Y X. *Mod. Chem. Res.*, 2018, **7**: 171-172.
武艺焯. 当代化工研究, 2018, **7**: 171-172.
- [18] Hosoya M, Nishijima S, Kurose N. *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24(3)**: 405-414.
- [19] Tao J, Li H J, Zuo J, Li Y, Chen F R, Kang Y. *Org. Process Res. Dev.*, 2024, **28(5)**: 1640-1647.
- [20] Zhang J G, He Q W, Mao M Z, Ning B K. *Chem. Reag.*, 2018, **40(8)**: 797-800.
张建功, 何琦文, 毛明珍, 宁斌科. 化学试剂, 2018, **40(8)**: 797-800.
- [21] Ke D H, Zhang W, Wu X L, Yan K, Xu S. *Chem. Reagents*, 2023, **45(9)**: 146-153.
柯德宏, 张文, 吴孝兰, 颜轲, 许胜. 化学试剂, 2023, **45(9)**: 146-153.
- [22] Zhang H, Li Y F, Wu X Y, Wang N, Chen X L, Jin Y X, Dai F L, Xia C N. *Org. Process Res. Dev.*, 2024, **28(3)**: 780-789.
- [23] Bonner A, Baumann M. *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22(41)**: 8323-8327.
- [24] Xin Y, Peng S, Chen J X, Yang Z J, Zhang J Y. *Chin. Chem. Lett.*, 2020, **31(6)**: 1448-1461.
- [25] Senthil Raja D, Tsai D H. *Chem. Commun.*, 2024, **60(65)**: 8497-8515.
- [26] Cheng D, Chen F E. *Chem. Ind. Eng. Prog.*, 2019, **38(1)**: 556-575.
程荡, 陈芬儿. 化工进展, 2019, **38(1)**: 556-575.
- [27] Zhao Y C, Chen G W. *Scientia Sinica Chim.*, 2015, **45(1)**: 16-23.
赵玉潮, 陈光文. 中国科学(化学), 2015, **45(1)**: 16-23.
- [28] Gérardy R, Debecker D P, Estager J, Luis P, Monbaliu J M. *Chem. Rev.*, 2020, **120(15)**: 7219-7347.
- [29] Gong T F, Ji F, Shi Y C, Dong Y Y, Xia Y, Wu F W, Zha X M. *Org. Process Res. Dev.*, 2025, **29(1)**: 146-154.
- [30] Azevedo L S D, Aguilon A R, Lima M T, Leão R A C, de Souza R O M A. *J. Flow Chem.*, 2022, **12(1)**: 59-69.
- [31] Mu X Y, Zhu R, Yu L J, Wang W L. *Lett. Org. Chem.*, 2025, **22(3)**: 194-202.
- [32] Atapalkar R S, Kulkarni A A. *Chem. Commun.*, 2023, **59(60)**: 9231-9234.