

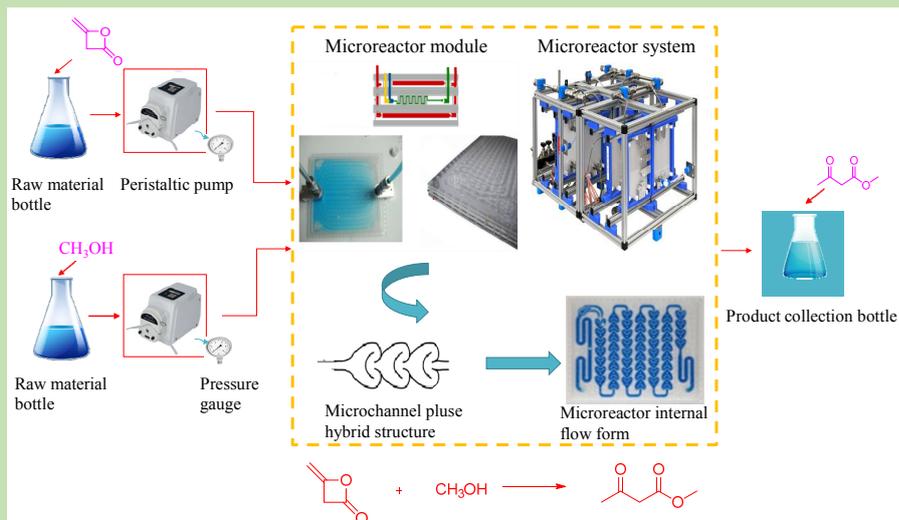
Continuous flow synthesis of methyl acetoacetate in microchannel reactor

Jianwu LIU^{1,2*}, Han JIANG^{1,2}, Shenghu YAN^{1,2}, Yue ZHANG², Jiefa SHEN^{1,2}, Daixiang CHEN^{1,2}

1. School of Pharmaceutical and Life Sciences, Changzhou University, Changzhou, Jiangsu 213164, China

2. Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou, Jiangsu 213164, China

Abstract: Synthesis using traditional batch reaction system has many problems. First of all, it is difficult to control temperature. Secondly, the production capacity is low, and lastly, the reaction time is more. In this work, using diketene and methanol as starting materials, a new method for synthesizing methyl acetoacetate in a microchannel reactor with variable diameter pulse structure, was explored. The method mainly studied the catalyst type,



material ratio, residence time, reaction temperature, and catalyst dosage. The best combination of conditions included sodium methoxide as the catalyst, $n(\text{diketene}):n(\text{methanol}):n(\text{sodium methoxide})=1:1:0.02$, reaction temperature of 90 °C, and residence time of 90 s. Under these conditions, the conversion rate of diketene was 100% and the selectivity of methyl acetoacetate was 96.8%. Compared with the traditional batch process, the operating mode of the reaction was updated and the reaction was carried out in an entirely continuous manner. This could achieve continuous automatic control of the process, thus preventing process fluctuation, unstable product quality and safety concerns caused by intermittent manual operation. The challenge was to provide reliable guaranty of heat transfer, mass transfer, environmental protection, and safety. Through process enhancement, precise temperature control, and reduction of liquid holding capacity, the production of by-products was greatly reduced and the production capacity was significantly improved. The microchannel reactor showed strong mass transfer and heat transfer conditions, which strengthened the reaction conditions and completed the reaction in a short time. The safety parameters of the reactor were good, the liquid holding capacity in the reaction zone was small, no unstable intermediates remained, the system was closed, the amplification effect was weak, side reactions were lesser, yield was higher, reaction could be precisely controlled, product quantity increased, there was energy saving and emission reduction, and also quick response to unexpected situations.

Key words: methyl acetoacetate; esterification; continuous flow process; microchannel reactor; optimization

收稿: 2019-09-26, 修回: 2019-12-27, 网络发表: 2020-01-19, Received: 2019-09-26, Revised: 2019-12-27, Published online: 2020-01-19

基金项目: 江苏省产学研前瞻性联合研究项目(编号: BY2014037-19)

作者简介: 刘建武(1973-), 男, 博士, 高级工程师, 硕士生导师, 主要从事化学工程以及连续流方面研究, E-mail: 1131930417@qq.com.

引用格式: 刘建武, 蒋晗, 严生虎, 等. 微通道反应器中乙酰乙酸甲酯的连续流合成工艺. 过程工程学报, 2020, 20(9): 1082-1088.

Liu J W, Jiang H, Yan S H, et al. Continuous flow synthesis of methyl acetoacetate in microchannel reactor (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2020, 20(9): 1082-1088, DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.219308.

微通道反应器中乙酰乙酸甲酯的连续流合成工艺

刘建武^{1,2*}, 蒋 晗^{1,2}, 严生虎^{1,2}, 张 跃², 沈介发^{1,2}, 陈代祥^{1,2}

1. 常州大学制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164

2. 石油和化工行业连续流技术工程实验室, 江苏 常州 213164

摘 要: 传统的间歇反应合成存在温度不易控制、生产能力低、时间长等一系列问题, 而微通道反应器可大幅度提高反应过程中的资源和能量的利用效率, 减小过程系统的体积或提高单位体积的生产能力, 实现化工过程强化、微型化和绿色化。本工作以双乙烯酮与甲醇为原料, 探究在变径脉冲结构的微通道反应器中合成乙酰乙酸甲酯新方法。对催化剂类型、物料配比、停留时间、反应温度及催化剂用量进行了考察分析, 最佳条件组合结果显示, 当催化剂选择甲醇钠, 且双乙烯酮:甲醇:甲醇钠=1:1.1:0.02(摩尔比), 反应温度为 90℃, 停留时间为 90 s 时, 双乙烯酮的转化率达 100%, 乙酰乙酸甲酯的选择性达 96.8%, 用此方法可以直接体现微通道反应器连续流合成的优势。

关键词: 乙酰乙酸甲酯; 酯化; 连续流合成工艺; 微通道反应器; 优化

中图分类号: TQ460.6+4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-606X(2020)09-1082-07

1 前 言

乙酰乙酸甲酯是一种重要的酮酯类化合物, 广泛应用于制药、染料、材料、催化剂、化工产品^[1]等有机合成工业中, 如乙酰乙酸甲酯是合成营养保健类药品维生素 B₁ 的重要中间体。

目前文献报道合成乙酰乙酸甲酯的方法有金属钠合成法^[2]、钴配合物催化法^[3]、固体碱催化合成法^[4]等。金属钠合成法是将乙酸甲酯在金属钠的作用下缩合制得产物, 该法原料来源困难、能耗较高、操作复杂、收率低; 钴配合物催化法是在钴催化的条件下, 氯丙酮经羰基化生成乙酰乙酸甲酯, 此法原料价格高、操作较复杂、反应时间长、过程安全无法保障; 固体碱催化合成法是由碳酸二甲酯与丙酮经碱催化反应生成乙酰乙酸甲酯, 该法反应时间较长且副产物较多。目前主流合成乙酰乙酸甲酯的方法是双乙烯酮法^[5], 该工艺采用间歇釜式反应, 双乙烯酮投料采用滴加的方式, 导致操作精确度低、过程控制不稳定、易冲料。姜维强等^[6]在现有间歇工艺的基础上, 研究出釜式串联的生产工艺, 但该工艺反应速度仍然较慢、反应系统复杂、生产稳定性差, 产品收率只有 77%。而使用微反应器结构进行酯化反应成功的案例较多, 贾少明等^[7]在微反应器中合成巯基乙酸甲酯, 反应时间由 8 h 缩短至 14.3 min, 反应收率提高了 10%, 有效缩短了反应时间, 提高了巯基乙酸甲酯的收率; 梁海等^[8]利用微反应器合成氯乙酸乙酯, 停留时间为 167 s, 收率达 93.7%, 缩短了反应时间, 降低了

生产成本。可见, 利用微反应器技术有利于提高酯化反应的效率。

本工作基于双乙烯酮酯化法合成乙酰乙酸甲酯的安全工艺, 以双乙烯酮和甲醇为底物, 设计搭建了一套连续流微通道反应器系统, 该反应器系统具有高换热面积、强传质传热效果、宽温度区间等特点, 可使通道里的温度均匀分布, 反应液通过过程强化可对反应全过程进行实时热量变化监测并积极响应, 安全性高^[9-11]。连续流工艺中, 通过精确控制温度, 物料高效混合, 提高了产品选择性和收率, 保障了产品质量, 反应效率可显著增强。连续化操作和大幅降低的反应区持液量能显著降低过程的危险性, 具有工艺路线新颖、安全性高、反应速率快、成本低等优点。与传统釜式工艺相比, 采用完全连续化方式进行反应可实现过程的连续化自动控制, 降低人工间歇操作带来的工艺波动性、产品质量不稳定性及安全性挑战等, 传质、传热效率得到大幅提高, 实现了双乙烯酮法合成乙酰乙酸甲酯的连续流酯化工艺。

2 实 验

2.1 实验试剂与实验仪器

双乙烯酮(化学纯, 南通醋酸化工试剂), 甲醇(分析纯, 江苏强盛化学试剂), 甲醇钠、二氯甲烷(分析纯, 上海凌峰化学试剂), 浓硫酸、三乙烯二胺、丙酮(分析纯, 国药集团化学试剂)。

IFR ST-HC-F200 型金属微通道反应模块组件(迪源

精密仪器公司), HR-50 型恒温循环换热器(晟泽理化器械公司), NP7030P 型液相计量泵(汉邦科技有限公司), FA2204 型分析天平(力辰仪器有限公司), 7890B 型气相色谱仪(GC, 美国安捷伦有限公司), 400 MHz 核磁共振检测器(美国布鲁克科技有限公司), 6410 高分辨质谱仪[HRMS (ESI), 美国安捷伦科技有限公司]。

微通道反应系统由模块、配件、输送装置组合而成, 其核心部分是具有脉冲变径结构的微通道模片, 完成搭建适合本反应的微反应器。微反应器具体尺寸见图 1, $a=1\text{ mm}$, $b=10\text{ mm}$, 换热系数为 $2500\text{ kW}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$, 反应器比表面积为 $1700\text{ m}^2/\text{m}^3$ 。反应器模块主要材料为哈氏合金, 由管道和外壳组成, 反应液在管道内先预热随后混合反应, 外壳中的换热介质可以控制通道内的反应温度。换热器有两个口, 换热液从进口进, 从出口出, 可以实现换热液内部的循环流动, 如图 2 所示。



图 1 微反应器结构
Fig.1 Microreactor structure

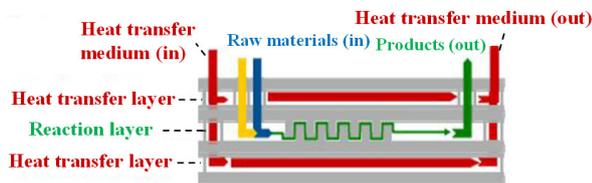
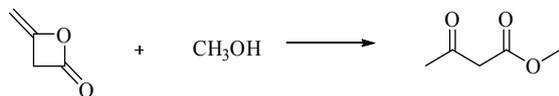


图 2 模片结构
Fig.2 Die structure

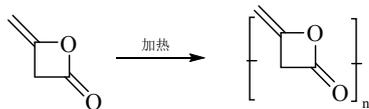
2.2 反应机理

双乙烯酮和甲醇在催化剂存在的条件下反应放出大量热, 反应热约为 $160\text{ kJ}/\text{mol}$, 其反应原理如下:

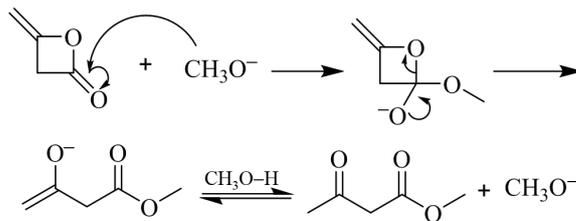
主反应:



副反应:



反应机理:



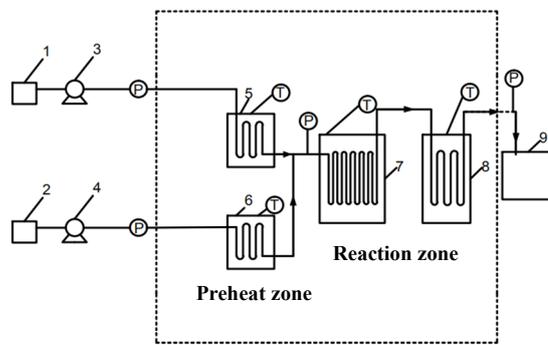
催化剂甲醇钠首先进攻双乙烯酮中的羰基, 进行加成-开环, 得到乙酰乙酸甲酯的钠盐, 后者从甲醇溶剂中夺取质子, 生成产物乙酰乙酸甲酯, 同时实现甲醇钠的再生。

2.3 分析方法

采用 GC-MS 进行定量分析, 条件为进样口温度 $240\text{ }^\circ\text{C}$, 检测器温度 $260\text{ }^\circ\text{C}$, 初始柱温 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 先恒温 3 min , 再以 $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率升温至 $150\text{ }^\circ\text{C}$, 进样量 $0.3\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.4 实验操作

按图 3 流程搭建连续流微通道反应系统。根据此反应需要, 设定微通道反应装置为预热区、反应区。首先将双乙烯酮溶液通过计量泵 3 输入装置的预热区 5, 甲醇和催化剂的混合液通过计量泵 4 输入装置的预热区 6, 充分预热后进入反应区进行反应。乙酰乙酸甲酯产物从 9 号出口连续出料, 收集到产品收集器中, 通过减压蒸馏分离得到产物, 产物通过 GC-MS 进行分析。



1, 2. Raw material 3, 4. Metering pumps 5, 6. Preheat zone
7. Reaction zone 8. Product quenching zone 9. Product collection zone
P. Pressure sensor T. Temperature sensor

图 3 连续流反应装置流程图

Fig.3 Continuous flow reaction device chart

2.5 产物分析

由合成产物的 ^1H NMR 及 HRMS 图谱(图 4)分析可知, ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 3.72 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。高分辨质谱 HRMS (ESI) 质荷比(m/z) 检测得到 139.0366 (Na 离子轰击), 计算后乙酰乙酸甲酯 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$) m/z 为 116.0507, 与乙酰乙酸甲酯标准品一致。

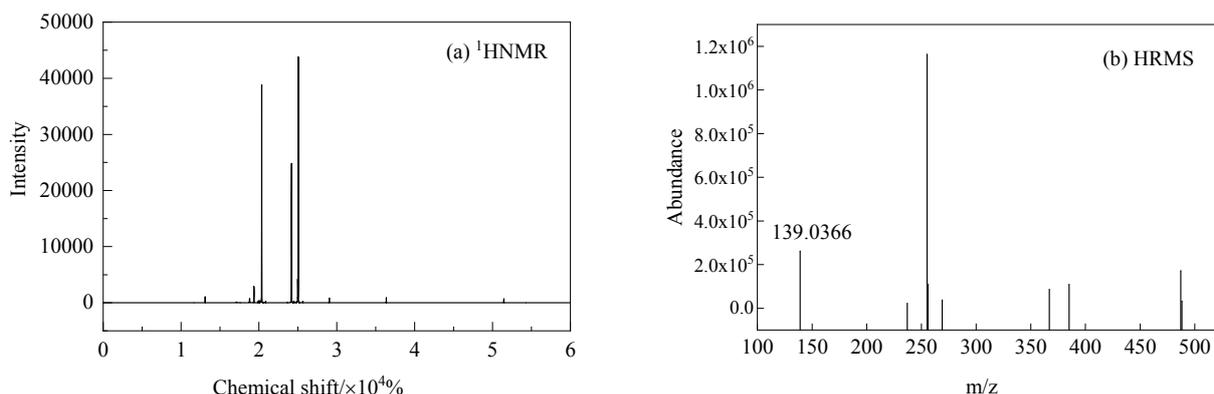


图 4 产物的 ^1H NMR 和 HRMS 谱
Fig.4 ^1H NMR and HRMS of the product

3 结果与讨论

在微通道反应器中,以双乙烯酮和甲醇为原料连续酯化合成乙酰乙酸甲酯,分别探究了催化剂种类、物料配比、反应温度、催化剂用量、停留时间等因素对乙酰乙酸甲酯合成的影响,并对比了不同反应器种类对反应效果的影响。

3.1 催化剂种类的影响

双乙烯酮分子结构中含两个双键,具有高度的不饱和性,化学性质极其活泼,可以与醇发生加成-开环反应,因此,催化剂的选择尤为重要。本工作选取了浓硫酸、三乙烯二胺和甲醇钠作为催化剂,探究其对反应的影响。在 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇}):n(\text{催化剂})=1:1.1:0.02$ (摩尔比, MR), 反应温度 $90\text{ }^\circ\text{C}$, 停留时间 120 s 的条件下,考察了不同催化剂对酯化反应的影响,结果如图 5 所示。由图可知,无催化剂条件下,双乙烯酮和甲醇混合后难以完全反应,导致原料双乙烯酮转化率低;乙酰乙酸甲酯传统生产工艺中常用浓硫酸为液体酸催化剂,但此工

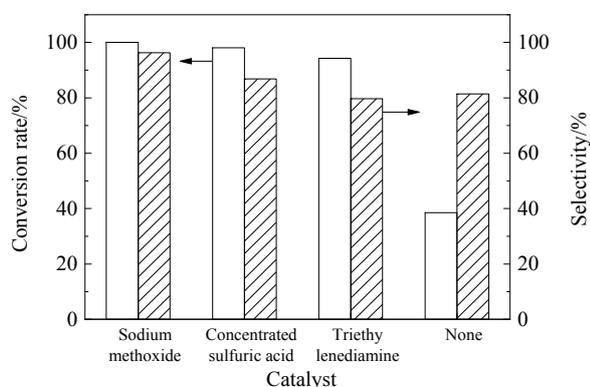


图 5 催化剂对反应的影响
Fig.5 Effects of catalyst on the reaction

艺反应不稳定,易冲料,难控制,浓硫酸易与甲醇发生酯化反应^[12],降低了催化活性,后处理工艺复杂、三废量较大,且浓硫酸具有一定腐蚀性,使用中具有一定危险性;三乙烯二胺为有机碱催化剂时,双乙烯酮转化很快,但因其与催化剂容易发生副反应生成酰胺类化合物^[13],乙酰乙酸甲酯选择性不高;甲醇钠为非质子性碱催化剂时,双乙烯酮能够完全分解,且甲醇钠在甲醇溶剂中有良好的溶解性,能充分混合,形成均相稳定体系,催化活性较高。从连续流反应器通道内流体流动性及催化效果来看,选择甲醇钠作为催化剂可得到高收率、高质量的乙酰乙酸甲酯。

3.2 物料配比的影响

在釜式间歇反应中常采取滴加方式控制双乙烯酮的进料,但容易导致双乙烯酮与甲醇浓度混合不均匀,通常需要过量的甲醇(理论摩尔比 1:1)。连续流微通道反应可通过计量泵准确控制进料量配比,质量传递响应灵活,原料能够迅速混合,提高反应效率^[14]。

以甲醇钠为催化剂,催化剂的反应量满足 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇钠})=1:0.02$ (MR, 下同), 反应温度 $90\text{ }^\circ\text{C}$, 停留时间 120 s 的条件下,考察了不同反应物料比对反应的影响,结果如图 6 所示。由图可知,反应物料比为 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇})=1:1.1$ (MR)时双乙烯酮转化率和乙酰乙酸甲酯的选择性均最高,效果最佳。理论上双乙烯酮与甲醇等比例反应,但为了得到合格的产品,必须提高反应选择性,甲醇需适当过量。在 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇})<1:1$ 时,双乙烯酮过量,此时双乙烯酮并不能完全转化,多余的双乙烯酮参与到副反应中,导致乙酰乙酸甲酯的选择性很低。当 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇})>1:1$ 时,此时甲醇过量,双乙烯酮能够完全转化,表明该反应很容易发生,且反应剧烈,但甲醇的量不能过多,太多会造成产物选择性下降。综上所述,当 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇})=1:1.1$ 时,

双乙烯酮转化率达 100%，产品选择性达 94.1%。

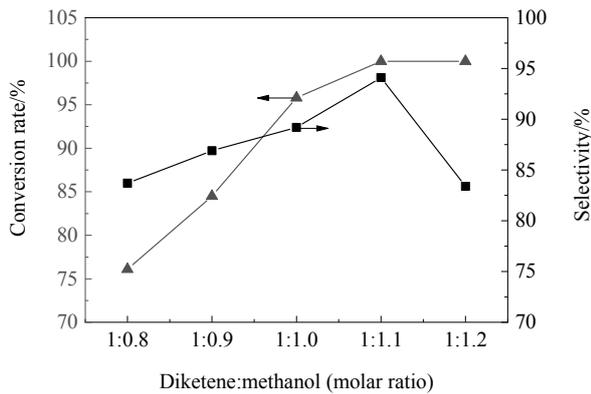


图6 物料配比(摩尔比)对反应的影响

Fig.6 Effects of molar ratio of raw materials on the reaction

3.3 反应温度的影响

双乙烯酮酯化合成乙酰乙酸甲酯是一个强放热反应，在传统釜式操作时，酯化反应釜搅拌不均匀时容易局部过热出现“热点”，反应物热量容易蓄积，发生双乙烯酮聚合及二次分解副反应并“飞温”失控，存在一定的安全隐患。连续流微通道反应器依靠换热器内换热介质的循环流动，均匀分布通道内的温度，实现化学反应全过程热量变化的实时监控^[15,16]。在 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇}):n(\text{甲醇钠})=1:1.1:0.02$ ，停留时间为 120 s 条件下，考察了反应温度对反应的影响。如图 7 所示，随反应温度由 70 °C 升高至 110 °C 时，双乙烯酮转化率呈上升趋势，最后完全转化，而乙酰乙酸甲酯选择性呈先上升后下降的趋势，90 °C 下产物的选择性最高。温度太低，反应速率较慢，反应物转化率低；温度太高，则容易导致产物分解，生成更多的副产物，降低产物的选择性。因此，本实验选择在 90 °C 的条件下进行反应，此时反应速度快，副反应少，产品质量好。

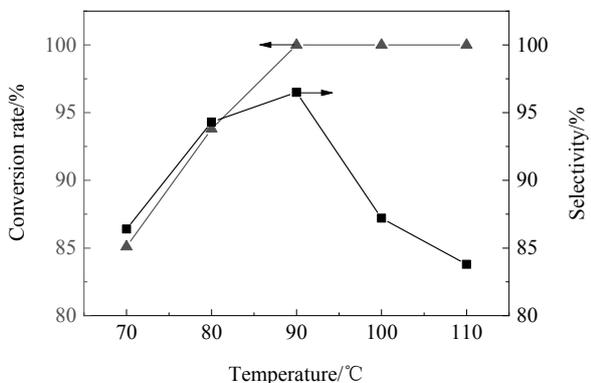


图7 反应温度对反应的影响

Fig.7 Effects of reaction temperature on the reaction

3.4 催化剂用量的影响

在 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇})=1:1.1$ ，反应温度为 90 °C，停留时间为 120 s 的条件下，考察了不同甲醇钠用量对反应的影响。如图 8 所示，甲醇钠用量为 0.004 mol 时，双乙烯酮转化率和乙酰乙酸甲酯的选择性均最高，催化效果最佳。当甲醇钠用量过多时，与双乙烯酮发生副反应生成高沸物，产品选择性和收率降低的同时，催化剂成本也会显著提高；但当甲醇钠用量较少时，反应较缓慢。因此，甲醇钠的量为 0.004 mol，双乙烯酮的量为 0.2 mol，即 $n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇钠})=1:0.02$ 时，催化效果较好。

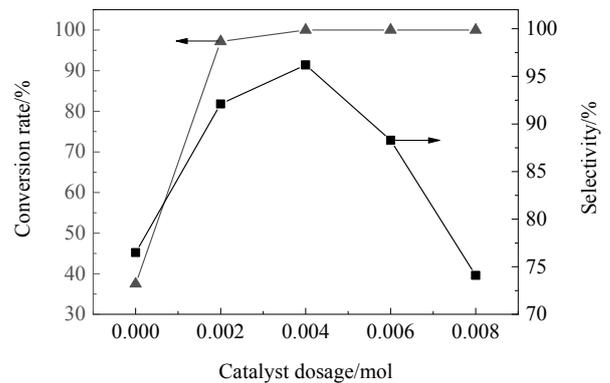


图8 催化剂用量对反应的影响

Fig.8 Effects of catalyst dosage on the reaction

3.5 停留时间的影响

釜式间歇工艺中，由于双乙烯酮和甲醇浓度分布不均匀，通常反应较缓慢，完全反应需 60 min，且导致副产物增多。连续流微通道反应器通过调节物料流速和模块数控制停留时间，大大提高了反应速率，反应液在微通道模块内部挡板扰动下，强化了混合，增强了反应动力学传递，强化了传质传热，缩短了反应时间^[17-19]。在

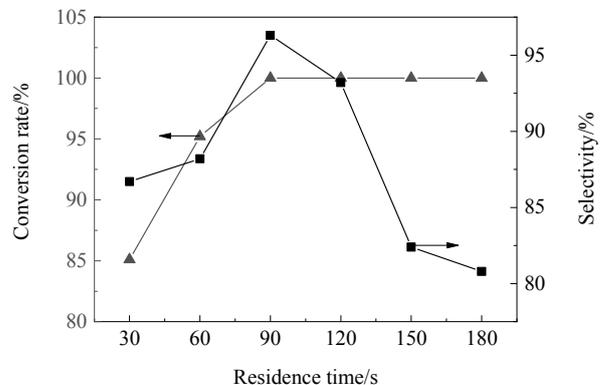


图9 停留时间对反应的影响

Fig.9 Effects of residence time on the reaction

$n(\text{双乙烯酮}):n(\text{甲醇}):n(\text{甲醇钠})=1:1.1:0.02$, 反应温度为 90°C , 考察了不同停留时间对反应的影响。由图 9 所示, 反应在停留时间为 90 s 时效果最佳。与间歇反应相比, 反应时间明显缩短, 效率大幅提升。当停留时间小于 90 s 时, 在微通道内部脉冲混合结构的作用下, 分子动能可支持分子间的快速碰撞, 导致反应加速进行, 转化率随时间延长而升高, 但停留时间大于 90 s 时会导致流速降低, 传质效果减弱, 副反应相应增多, 乙酰乙酸甲酯的选择性开始大幅降低。因此, 本实验反应停留时间 90 s 最合适。

3.6 不同种类反应器对反应的影响

由表 1 数据分析可知, 与传统釜式串联/间歇工艺相比, 连续流微通道酯化反应器的换热面积约为普通釜式反应器的 1000 倍, 通过快速换热, 反应生产的热点被消除, 有效地提高了原料的转化率与产品的选择性, 且大大缩短了停留时间, 反应区持液量仅为釜式的 1/1000, 且体系封闭, 放大效应微弱, 副反应少, 通过过程强化、精确控温及减少反应区持液量, 实现了产品的连续、安全、高效、稳定生产, 产品纯度和品质显著提高。

表 1 不同种类反应器对反应效果的影响

Table 1 Effects of different types of reactors on the reaction effect

Heat and mass transfer indicator	Microchannel reactor	Kettle type ^[6]	Jacketed stirred tank ^[19]
Heat exchange area per unit volume/(m^2/m^3)	2500	20~100	2.5~10
Total heat transfer coefficient/[$\text{kW}/(\text{m}^3\cdot\text{K})$]	1700	60~800	1~10
Process and process indicators	Microchannel reactor	Kettle type	Jacketed stirred tank
Safety (reaction liquid holding capacity)/L	4	5300	4000
Material ratio/(molar ratio)	1:1.1	1:(0.95~1.05)	1:1.02
Dwell time/min	1.5	360.0	60.0
Temperature reflex/ $^{\circ}\text{C}$	90	33~112	40~100
Catalyst	Sodium methoxide	Concentrated sulfuric acid	Concentrated sulfuric acid
Conversion rate/%	100.0	86.3	83.6
Selectivity/%	96.8	89.2	85.7
Yield/%	96.8	77	71.7

4 结论

以双乙烯酮和甲醇为底物, 甲醇钠为催化剂, 在具有脉冲变径混合结构的微通道反应器系统中研究了连续流酯化反应制备乙酰乙酸甲酯的本质安全工艺, 为其后续的实验放大提供了技术基础, 得到以下结论:

(1) 设计开发的连续流酯化微通道反应器系统, 具有高换热面积、强传质传热效果、宽温度区间特点, 通过强化反应过程中的热量、质量、动量传递过程, 解决了传统釜式间歇/串联存在反应时间长、安全系数低、收率不高等一系列难题, 通过微通道连续流合成乙酰乙酸甲酯, 提高了反应效率, 增加了安全性。

(2) 连续流反应系统为核心的工艺技术和反应装备应用到乙酰乙酸甲酯合成反应中, 实现了乙酰乙酸甲酯产品投料反应分离连续一体化, 强化了反应系统的稳定性, 大大缩短物料停留时间, 减少反应持液量, 停留时间缩短至 90 s, 安全性高, 产品选择性达 96.8%。

参考文献

[1] 王佳. 氯化反应区域选择性研究 [D]. 南京: 东南大学, 2016: 18.

Wang J. Regional selectivity study on chlorination [D]. Nanjing: Southeast University, 2016: 18.

[2] Sridhar S, Feldmann C. Electrodialysis in a non-aqueous medium: a clean process for the production of acetoacetic ester [J]. Journal of Membrane Science, 1997, 124(2): 175-179.

[3] 周浩, 姜玄珍. 钴配合物催化一氯丙酮羰基化合成乙酰乙酸甲酯 [J]. 催化学报, 2004, 25(4): 257-258.

Zhou H, Jiang X Z. Carbonylation of chloroacetone to methyl acetoacetate catalyzed by cobalt complex [J]. Chinese Journal of Catalysis, 2004, 25(4): 257-258.

[4] 吴都督, 李欢, 薛海霞, 等. 固体碱催化丙酮和碳酸二甲酯合成乙酰乙酸甲酯(英文) [J]. 精细化工, 2008, 25(4): 358-361.

Wu D D, Li H, Xue H X, et al. Synthesis of methyl acetoacetate from acetone and dimethyl carbonate over solid base catalyst [J]. Fine Chemicals, 2008, 25(4): 358-361.

[5] 王涛, 吕元, 熊凯, 等. BINAP 嵌入的多孔有机聚合物在多相不对称氢化反应中的作用(英文) [J]. 催化学报, 2017, 38(5): 890-898.

Wang T, Lü Y, Xiong K, et al. Chiral BINAP-based hierarchical porous polymers as platforms for efficient heterogeneous asymmetric catalysis [J]. Chinese Journal of Catalysis, 2017, 38(5): 890-898.

[6] 姜维强, 徐成刚, 葛恒杰. 一种连续法生产乙酰乙酸甲酯的方法: CN104292105A [P]. 2015-01-21.

[7] 贾少明, 李亚芳, 赵建宏, 等. 微结构反应器在羧基乙酸甲酯合成反应中的应用 [J]. 化工进展, 2011, 30(S1): 56-58.

Jia S M, Li Y F, Zhao J H, et al. Application of microstructure reactor

- in methyl mercaptoacetate synthesis reaction [J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2011, 30(S1): 56–58.
- [8] 梁海, 王婉婷, 吴丹, 等. 氰乙酸乙酯在微反应器中合成工艺研究 [J]. *精细石油化工*, 2018, 35(6): 45–48.
Liang H, Wang W T, Wu D, et al. Study on synthesis technology of ethyl cyanoacetate in microreactor [J]. *Speciality Petrochemicals*, 2018, 35(6): 45–48.
- [9] 陈昉, 胡佳煜, 吴家前, 等. 微尺度下渗透汽化-酯化反应耦合过程 [J]. *过程工程学报*, 2016, 16(2): 238–244.
Chen Y, Hu J Y, Wu J Q, et al. Micro-scale coupling process of pervaporation and esterification reaction [J]. *The Chinese Journal of Process Engineering*, 2016, 16(2): 238–244.
- [10] Wiles C, Watts P. *Micro reaction technology in organic synthesis* [M]. Boca Raton: CRC Press, 2011: 85.
- [11] 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.
- [12] 贾德明, 杨奕博. 双乙烯酮及其在医药中间体合成中的运用 [J]. *中国化工贸易*, 2017, 9(9): 125.
- [13] Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic chemistry* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2012: 253.
- [14] 张跃, 张菁, 辜顺林, 等. 微通道中硝基胍的连续流合成 [J]. *精细化工*, 2016, 33(8): 946–950.
Zhang Y, Zhang J, Gu S L, et al. Continuous synthesis of nitroguanidine in micro-channel reactor [J]. *Fine Chemicals*, 2016, 33(8): 946–950.
- [15] 穆金霞, 殷学锋. 微通道反应器在合成反应中的应用 [J]. *化学进展*, 2008, (1): 60–75.
Mu J X, Yin X F. Applications of microchannel reactors on synthesis reactions [J]. *Progress in Chemistry*, 2008, (1): 60–75.
- [16] Makarshin L L, Pai Z P, Parmon V N. Microchannel systems for fine organic synthesis [J]. *Russian Chemical Reviews*, 2016, 85(2): 139–155.
- [17] Nie Z H, Xu S Q, Seo M, et al. Polymer particles with various shapes and morphologies produced in continuous micro fluidic reactors [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(22): 8058–8063.
- [18] Tadepalli S, Haider R, Lawal A. Catalytic hydrogenation of o-nitroanisole in a microreactor: reactor performance and kinetic studies [J]. *Chemical Engineering Science*, 2007, 62(10): 2663–2678.
- [19] 王登峰, 张学兰, 柏冬, 等. Mg/Al 复合氧化物催化丙酮和碳酸二甲酯合成乙酰乙酸甲酯 [J]. *化工进展*, 2012, 31(9): 1985–1989.
Wang D F, Zhang X L, Bai D, et al. Synthesis of methyl acetoacetate from acetone and dimethyl carbonate over Mg/Al mixed oxides [J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2012, 31(9): 1985–1989.