



布洛芬连续流合成技术: 进展与挑战

任彦荣^{1*}, 杨伟臣^{1,2}, 李雯倩¹, 吕洁¹, 罗志强¹, 张有理¹, 袁紫亮^{1*}

1. 重庆第二师范学院生物与化学工程学院, 重庆 400067

2. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054

*通讯作者, E-mail: renyr@cque.edu.cn; yuan-zi-liang@outlook.com

收稿日期: 2025-08-21; 接受日期: 2025-09-30; 网络版发表日期: 2025-10-21

重庆市自然科学基金创新发展联合基金(市教委)(编号: CSTB2023NSCQ-LZX0171)、重庆市教育委员会科学技术研究计划青年项目(编号: KJQN202401619)和重庆第二师范学院2025年度重大科研项目培育项目(编号: 25XJZDKYPYXM02)资助

摘要 布洛芬是临床常用的非甾体抗炎药(NSAIDs), 以其镇痛、退热和抗炎作用广泛应用于医药领域. 随着医药工业的快速发展, 对布洛芬的绿色合成技术提出了更高要求. 连续流技术因其绿色高效、溶剂用量少, 且有助于产率提升等优势, 逐渐成为布洛芬合成的重要研究方向. 本文从连续流技术的基本原理出发, 综述了布洛芬合成工艺的主要进展, 包括连续流催化技术开发、反应器设计及优化等内容. 同时, 结合当前研究, 分析了现阶段存在的问题和技术瓶颈, 并对其未来的工业应用前景进行展望. 通过本文的讨论, 旨在为布洛芬合成技术的进一步优化和绿色医药工业的可持续发展提供理论支持.

关键词 布洛芬, 连续流技术, 绿色合成, 催化反应

1 引言

布洛芬(ibuprofen, 图1), 化学名称是2-(4-异丁基苯基)丙酸或对异丁苯丙酸; 商品名是异丁苯丙酸、芬必得(布洛芬缓释剂)、大亚克芬(布洛芬缓释剂)、异丁洛芬、拔怒风、炎痛停等. 布洛芬是一种非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 在镇痛、退热及抗炎等方面具有显著疗效且相对安全, 广泛应用于治疗感冒、发热、疼痛、关节炎和痛经等疾病^[1-3], 是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)唯一共同推荐的儿童(六个月以上)退烧药^[1,2]. 自20世纪60年代布洛芬被开发以

来, 经过60多年的发展, 布洛芬已成为非甾体类药物中销量巨大的药品, 并获得了全球超过130个国家及所有主要市场的广泛认可. -2024年全球市场价值约为7.2亿美元^[4], 年产量约4.8万吨, 我国是全球布洛芬的第一大生产国和出口国, 年产量占1/2^[1,4]. 由于环境要求的提高和布洛芬市场需求的持续增长, 推动了布洛芬合成工艺不断改进. 传统布洛芬合成方法多采用间歇式反应, 合成工艺非常成熟, 但依然存在能耗高、废弃物排放多及操作复杂等问题^[5], 对绿色可持续发展理念提出了极大挑战.

据报道, 制药行业每合成1 kg药物分子, 将产生25~100 kg废弃物, 因此寻求高效、绿色、低成本的布洛芬及其他药物分子合成技术成为学术界和工业界关

引用格式: Ren Y, Yang W, Li W, Lv J, Luo Z, Zhang Y, Yuan Z. Continuous flow synthesis technology for ibuprofen: progress and challenges. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 3197–3211, doi: 10.1360/SSC-2025-0218

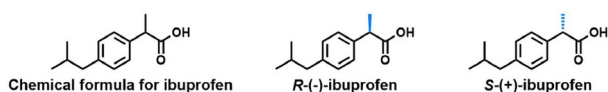


图1 (网络版彩图)布洛芬的结构

Figure 1 (Color online) Structures of ibuprofen.

注的焦点^[5~7]. 连续流技术以其高效传质与传热、易于规模化放大和反应条件精准控制等特点, 在近年来逐渐成为化学工艺革新的重要方向, 为布洛芬的绿色高效合成带来了新契机^[7~11]. 同时, 结合自动化控制系统, 连续流技术的灵活性与精确性可得到进一步提升.

虽然连续流技术在布洛芬合成的应用中已取得了一定进展, 但仍面临诸多挑战. 例如, 催化剂选择性与稳定性、产品杂质、反应器设计与优化、反应体系的连续性及多步骤工艺的整合等问题, 均限制了该技术的广泛工业应用^[8,10,12,13]. 此外, 对于布洛芬合成中的复杂反应路径, 如何通过连续流系统实现高效催化和精准控制, 仍是值得深入研究的课题.

本文旨在系统性回顾布洛芬合成中连续流技术的研究进展, 探讨其在工业化生产中的应用前景与潜力. 文章将从连续流技术的基本原理及优势, 其近年来在布洛芬合成中的相关技术突破与案例分析, 现阶段的主要技术瓶颈及未来研究方向等方面展开. 希望通过本文的梳理, 能够为布洛芬绿色合成的进一步发展提供理论指导与实践参考.

2 连续流技术的原理与优势

2.1 连续流技术的原理

连续流技术(continuous flow technology)是一种基于釜式连续(连续搅拌)反应、流动反应器或微反应器的化学工艺, 其核心思想是将反应物以恒定的流速连续输入反应器, 在受控的温度、压力及停留时间条件下完成化学反应, 并将产物连续输出. 该过程区别于传统间歇式(批量式)反应方式, 不再依赖于大型反应釜中的整体混合模式, 而是通过窄小的反应通道或管道来实现反应物混合、传热与传质, 从而大幅提升反应效率与可控性^[8,10].

鉴于其符合现代工业高速发展追求的目标, 连续流技术正逐渐在现代化学工业中广泛应用, 并展现出巨大的应用潜力和经济效益^[8], 如生物活性或药物分

子合成^[3,5~7,14~17]、危化品合成^[16,18~21]、材料合成^[22~24]和合成方法学^[25~28]等领域日益受到重视.

2.2 连续流技术的主要优势

传统间歇式工艺在工艺开发和优化过程中常常需要长时间的小试、中试与调整, 不仅增加了工艺开发成本, 也延长了产品从实验室到工业化生产的周期^[29~34]. 与传统间歇式工艺不同, 连续流反应的核心在于反应物在反应器内持续流动, 反应物与催化剂或反应界面保持持续接触, 从而实现高效转化过程. 连续流技术避免了传统工艺放大过程的“三传”问题^[35,36], 实现连续操作、高效传质、避免放大效应, 并提高安全性, 加速了工艺开发与优化过程(图2). 并且反应条件(如温度、压力、流速等)可以实时调控, 科技工作者能够更快地测试不同反应参数对产物的影响, 从而缩短工艺开发周期, 加快新产品上市时间. 另外, 连续流技术能够在更小的体积内实现高效反应过程, 这对于空间有限的生产环境来说是一个巨大优势. 因此, 使用连续流技术可以带来相当大的经济和环境优势^[37~39], 创新性地采用连续流生产技术对化工与制药行业的未来发展至关重要.

3 连续流技术在布洛芬合成中的应用

最初, 英国博姿(Boots)公司的John Nicholson、Stewart Adams和Colin Burrows为寻找到合适的解热镇痛抗炎药, 合成了超过1500种化合物, 也是他们采用苯乙酸侧链简单甲基化首次合成布洛芬(图3). 国内外对布洛芬的合成做了大量研究, 并衍生出许多合成路线.

主要工业化路线均是基于异丁基苯作为起始原料的间歇式生产方法, 包括Boots法、Boots-Hoechst-Celanese (BHC)法和芳基-1,2-迁移重排法等(图4和表1)^[2,40]. 近年来, 也相继报道了环氧丙烷重排法、烯烃加氢法、卤代烃羧化法, 以及基于对异丁基苯乙烯/1-乙基-4-异丁基苯的氢甲酰化-氧化、氢酯化-水解及氢羧化等方法^[41]. 这些合成方法主要存在三个问题: (1) 副反应多、收率低, 催化剂多为均相催化剂、昂贵且易失活; (2) 间歇反应涉及多步, 需在高/低温、高/低压间切换, 流程复杂; (3) 强酸强碱使用, 造成环境污染, 且易产生安全问题^[40,41]. 我国主要采用芳基-

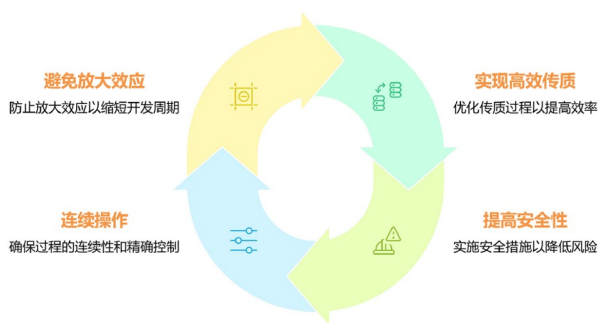


图 2 (网络版彩图)连续流技术的主要优势

Figure 2 (Color online) The key benefits of continuous flow technology.

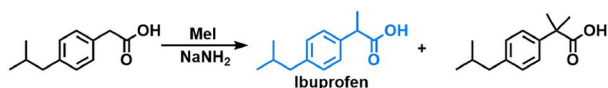


图 3 (网络版彩图)最初的布洛芬合成方法

Figure 3 (Color online) The original ibuprofen synthesis method.

1,2-迁移重排法合成布洛芬(图4c), 该方法共涉及4步, 具有产率相对较高、安全性较好和重排催化剂价廉易得、无毒等优点^[3]. 但是, 也存在溶剂(石油醚)用量大、难回收、产生废水、新戊二醇价格昂贵等缺点^[41]. 鉴于连续流技术的优点, 众多科技工作者对布洛芬合成方法开展了连续化改造研究.

3.1 Boots法和BHC法的连续化改造

传统Boots法和BHC法均为间歇工艺, 而连续流技术能够优化反应条件, 实现流程一体化. 但是, Boots法复杂的生产过程产生大量三废, 目前主要在印度生产, 几乎没有相关连续流合成案例. 相对来说, BHC法仅三步过程, 更加环保, 是“原子经济性”的典型方法之一^[42], 且催化剂成熟. 该工艺获1997年度美国第二届“总统绿色化学挑战奖”, 现归巴斯夫(BASF)所有, 作为全球化工行业的领导者, 其布洛芬产量在全球市场中占重要地位. 近年来, 许多研究人员开始对BHC法进行连续化改造, 以使其更加符合可持续发展理念. 2018年, Collins等^[43]开发了基于BHC法的釜式连续制备工艺和改进的腈水解工艺(图5a), 涉及制备布洛芬、萘普生及其衍生物. 该工艺首先使用 AlCl_3 作为催化剂进行Friedel-Crafts酰基化, 获得1-(4-异丁基苯基)乙酮, 乙酰基源包括乙酰氯、乙酸酐等, 随后还原为

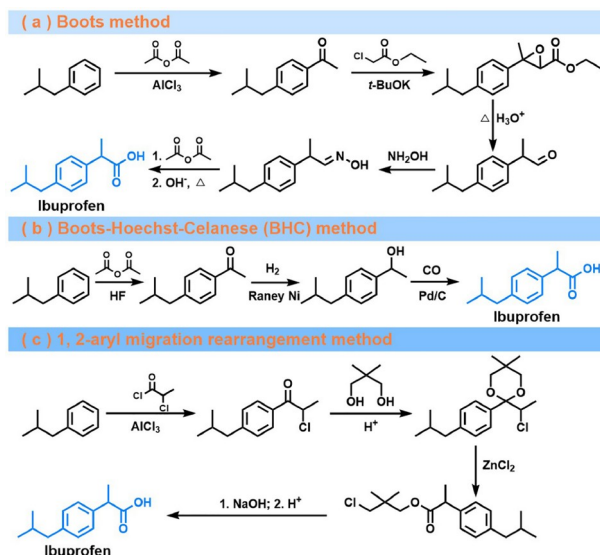


图 4 (网络版彩图) (a~c) 布洛芬的工业化合成方法

Figure 4 (Color online) (a~c) The industrial synthesis method of ibuprofen.

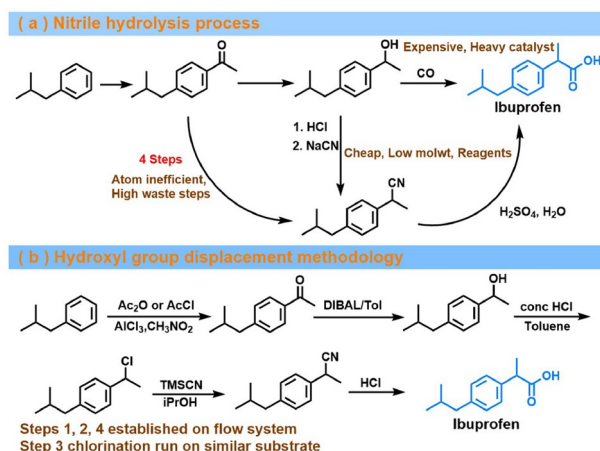


图 5 (网络版彩图) (a, b) 基于BHC法的连续化改造案例

Figure 5 (Color online) (a, b) The case of continuous transformation based on the BHC method.

相应的醇; 之后将醇转化为具有离去基团的衍生物(甲磺酸盐或氯化物), 离去基团被氰化物取代, 得到2-(4-异丁基苯基)丙腈; 最后, 2-(4-异丁基苯基)丙腈的氰基在酸性或碱性条件下水解为布洛芬, 分离纯化后经NMR分析, 布洛芬纯度>98%. 筛选优化了系列合成条件, 该工艺也可以直接使用1-(4-异丁基苯基)乙酮被氰化物取代, 从而缩短合成步骤. 但是, 该工艺总收率较低, 也没有研究直接从异丁基苯出发的综合收率. 随后, 进一步研究了使用氯化物(HCl)将醇转化为具有离

去基团衍生物的方法, 强化了该过程(图5b)^[44].

Swartling等^[45]也报道了类似的过程并使用太阳能热源以更环保地合成布洛芬, 但存在同样的问题, 并且新使用的三甲基氰硅烷(TMSCN)和HCl/H₂SO₄/NaOH等试剂, 将产生三废, 降低原子经济性. 2018年, Montes等^[46]基于BHC法建立布洛芬连续化合成模型. 采用模拟计算方式, 在模型参数和假设范围内成功实现了循环稳定状态, 每个循环内可结晶约48 kg布洛芬(93%的晶体). 其中, 最有影响力的工艺参数是反应器操作温度, 还需要进一步研究如何在广泛设计空间内分离副产物.

鉴于Boots法与BHC法在连续化改造中面临较大技术障碍, 当前研究更趋向于优化我国主流采用的芳基-1,2-迁移重排法用于布洛芬合成(表1). 该路径不仅工艺简洁、原子经济性高, 更契合我国绿色可持续发展战略, 有望推动布洛芬原料药传统制造企业向绿色、高效和低碳方向转型升级.

3.2 芳基-1,2-迁移重排法的连续化改造

3.2.1 间歇式反应

芳基-1,2-迁移重排合成羧酸或羧酸酯的方法由来已久, 主要衍生出三种方案^[47-49]. Tamura等^[50]使用异丁基苯和丙酸/丙酰氯为原料, 使用二乙酰氧基碘苯和原甲酸三甲酯催化芳基-1,2-迁移重排合成布洛芬, 并在随后研究了该过程的催化重排机理(图6a)^[51]. 机理研究显示, 原甲酸三甲酯诱导芳基-1,2-迁移重排, 且原甲酸三甲酯可以替换为甲醇, 但是使用甲醇时会产生更多副产物. 与此同时, 基于 α -卤代烷基芳基酮(使用2-氯丙酰氯或2-溴丙酰溴与异丁基苯合成)的芳基-

1,2-迁移重排法合成 α -芳基烷酸酯(布洛芬)方法也获得发展. 1982年, Giordano等^[52,53]率先报道了该过程, 强调将羰基掩盖为缩醛及芳基取代基调控重排过渡态的重要性(图6b), 并讨论了酸碱性对反应选择性的影响. 这类芳基-1,2-迁移重排合成布洛芬的方法共涉及4步, 首先以异丁苯为原料与2-氯丙酰氯发生Friedel-Crafts酰基化反应生成2-氯-1-(4-异丁基苯基)丙酮; 随后在酸催化下与醇(通常为甲醇或新戊二醇)发生缩酮化反应生成缩酮; 之后使用ZnCl₂催化重排, 碱性条件下水解并酸化后获得布洛芬(图3c).

另一种方案是基于光化学的芳基-1,2-迁移重排法(图6c). 1990年, Sonawane等^[54]率先发现基于光化学的芳基-1,2-迁移重排作为关键步骤, 可以有效将2-氯苯丙酮转化为2-芳基丙酸, 并且观察到取代基可定向控制激发态, 从而显著影响重排过程, 该过程使用环氧丙烷作为盐酸(HCl)清除剂以确保2-芳基丙酸产率. 随后, 通过优化反应条件, 发展了从 α -氯苯丙酮合成 α -芳基丙酸的新型单步高效光化学方法^[55], 反应机理为羰基三重激发态($n,\pi^*/\pi,\pi^*$)定向的芳基-1,2-迁移, 以中等产率合成布洛芬和酮洛芬. 值得注意的是, 羰基三重态($n,\pi^*/\pi,\pi^*$)的性质在手性转移中起着重要作用, 该方法可用于合成光学活性(异构体)的布洛芬和酮洛芬, 但是选择性有待提升(图6c). 另外, 2-氯丙酰氯原料易得(生物可再生乳酸氯化)、原子利用率高, 符合工业绿色可持续发展要求.

3.2.2 连续化合成布洛芬

随着连续流反应器的不断发展, 一些研究人员也将其应用于芳基-1,2-迁移重排合成布洛芬. 2009年,

表 1 布洛芬工业化合成工艺路线对比

Table 1 Comparison of industrial synthesis processes for ibuprofen

特点	Boots法	BHC法	芳基-1,2-迁移重排法
关键原料	异丁基苯、氯乙酸乙酯	异丁基苯、乙酸酐、H ₂ 、CO	异丁基苯、丙酰氯(或丙酸)
反应步骤	酰基化、Darzens反应、脱羧、水解、氧化(六步)	酰基化、加氢还原、羰基化(三步)	酰基化、芳基-1,2-迁移、水解等
催化体系	路易斯酸、 <i>t</i> -BuOK	路易斯酸、Pd/C	路易斯酸、ZnO催化剂
产率	相对较低	较高, 原子经济性好	高收率和高选择性
环境影响	废弃物多(废酸、铝盐), 原子经济性差, 污染较大	显著优于Boots法, 废弃物少, 原子经济性好	提高安全性, 更环保
连续流适用性	传统间歇式, 整体连续流改造难度大, 经济性不高	具有较好连续流潜力, 特别是羰基化反应	本身是连续流工艺的组成部分, 具有较好连续流潜力

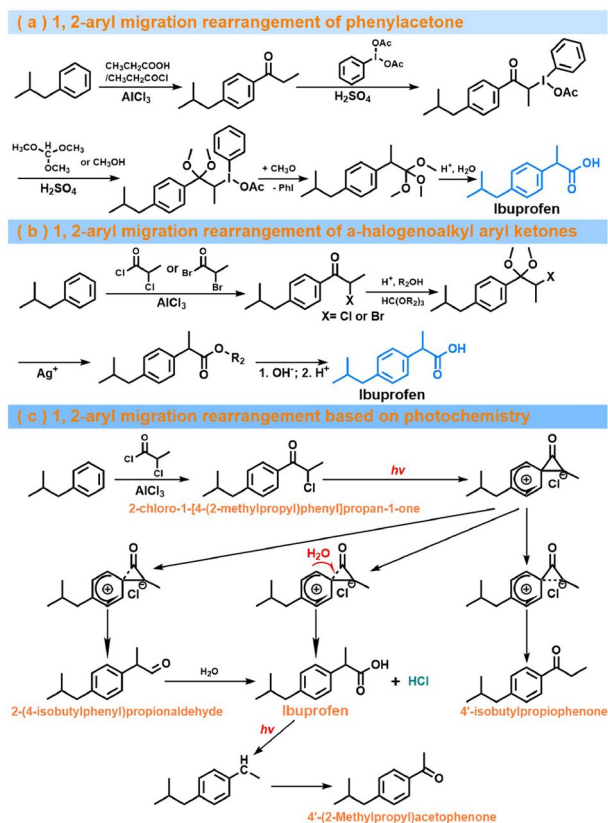


图 6 (网络版彩图) (a~c) 基于芳基-1,2-迁移重排合成布洛芬的方法

Figure 6 (Color online) (a~c) Synthesis of ibuprofen based on 1,2-aryl migration rearrangement.

McQuade等^[7,56]率先报道了异丁基苯和丙酸为原料的连续流合成布洛芬方法, 该方法采用高效的三步工艺, 分别使用三氟甲磺酸、二乙酰氧基碘苯和NaOH作为Friedel-Crafts酰基化(150℃)、芳基-1,2-迁移重排(50℃, 原甲酸三甲酯诱导重排)和酯水解(65℃)催化剂, 使用总长不到500 cm的管道(内径320 μm)和5个注射泵的简化连续流微反应器, 无需纯化中间体, 连续流动合成粗布洛芬, 三步总收率为68%, 时空收率约9 mg/min (图7a), 气相色谱(GC)和气相色谱-质谱(GC-MS)分析纯度约为96%. 该研究还提供了一种分离提纯方法: 首先将固体溶解在乙醚(Et_2O)中并用活性炭处理, 活性炭经无水 MgSO_4 柱过滤除去, 除去乙醚后得到灰白色固体; 随后用庚烷重结晶, 除去滤液、真空干燥晶体, 得到灰白色固体布洛芬, GC和GC-MS分析纯度>99%. 另外, 增加并联反应器、延长保留时间或结合替代泵机将实现连续、高通量合成布洛芬. 值

得注意的是, 他们发现使用三氟甲磺酸作为催化剂既可促进Friedel-Crafts酰基化, 也可与芳基-1,2-迁移重排反应相容. 该连续流微反应器具有出色的温度控制和放热控制特点, 但是批量控制温度变化具有挑战性.

陈芬儿院士团队和Baxendale等^[57,58]均认为该工作是多步连续流药物合成领域的标志性工作, 展现了连续流反应技术在药物合成方面的巨大优势和潜力, 对连续流技术发展具有积极和有益的贡献. 但是, 批量控制温度变化具有挑战性, 碘和三氟甲磺酸等化学试剂本身非常昂贵, 大规模采购难, 并且使用过程中产生的废液也难以处理, 导致其大规模生产应用难度大. Gerogiorgis等^[59,60]对布洛芬连续化生产工艺进行了系统的过程建模与模拟分析, 结果表明相较于传统间歇式工艺, 连续化工艺在工厂占地、固定资产投资等方面具备显著优势, 为布洛芬生产向集约化、高效化方向发展提供了有力支持.

受McQuade等^[7]工作的启发, Jamison等^[11]在2015年改进了该方法, 发展了一种使用异丁基苯和丙酰氯为原料的连续流布洛芬合成方法(图7b), 三个合成操作依次进行, 分别使用三氯化铝(AlCl_3)、一氯化碘(ICl)和NaOH作为Friedel-Crafts酰基化(87℃)、芳基-1,2-迁移重排(90℃, 原甲酸三甲酯诱导重排)和酯水解(90℃)催化剂, 每个合成反应在1 min内完成, 每一步的平均产率超过90%, 合成布洛芬的总产率为83% (表2), 分离纯化后经核磁共振(NMR)测定布洛芬纯度>99%. 但是, 所用原料上下游兼容性差, 连续流工艺需设置在线分离纯化步骤. 解决方案为: Friedel-Crafts酰基化之后, 往反应器内通入1 mol/L的HCl进行淬灭, 获得不互溶的液-液两相混合物, 产物对异丁基苯丙酮为有机相, 含铝化合物进入水相. 经膜分离器分离出异丁基苯丙酮后, 再通入原甲酸三甲酯和 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)的混合物进行芳基-1,2-迁移重排. 五阶段过程(3个合成步骤、1个后处理和1个在线液-液分离过程)经连续流反应放大后, 时空收率约为135 mg/min (8.09 g/h, 相当于70.8 kg/年; 表2), 该研究为布洛芬的连续化、规模化生产奠定了可行性基础, 为连续流技术在复杂化合物生产中的应用提供了新思路. 相较于McQuade等的工作, 该过程使用简单、廉价且易得的试剂, 用三氯化铝(AlCl_3)代替三氟甲磺酸, 用一氯化碘(ICl)代替二乙酰氧基碘苯, 所用系统的总占地面积小. 但是, 设备和试剂上的限制使得该方法适用性和

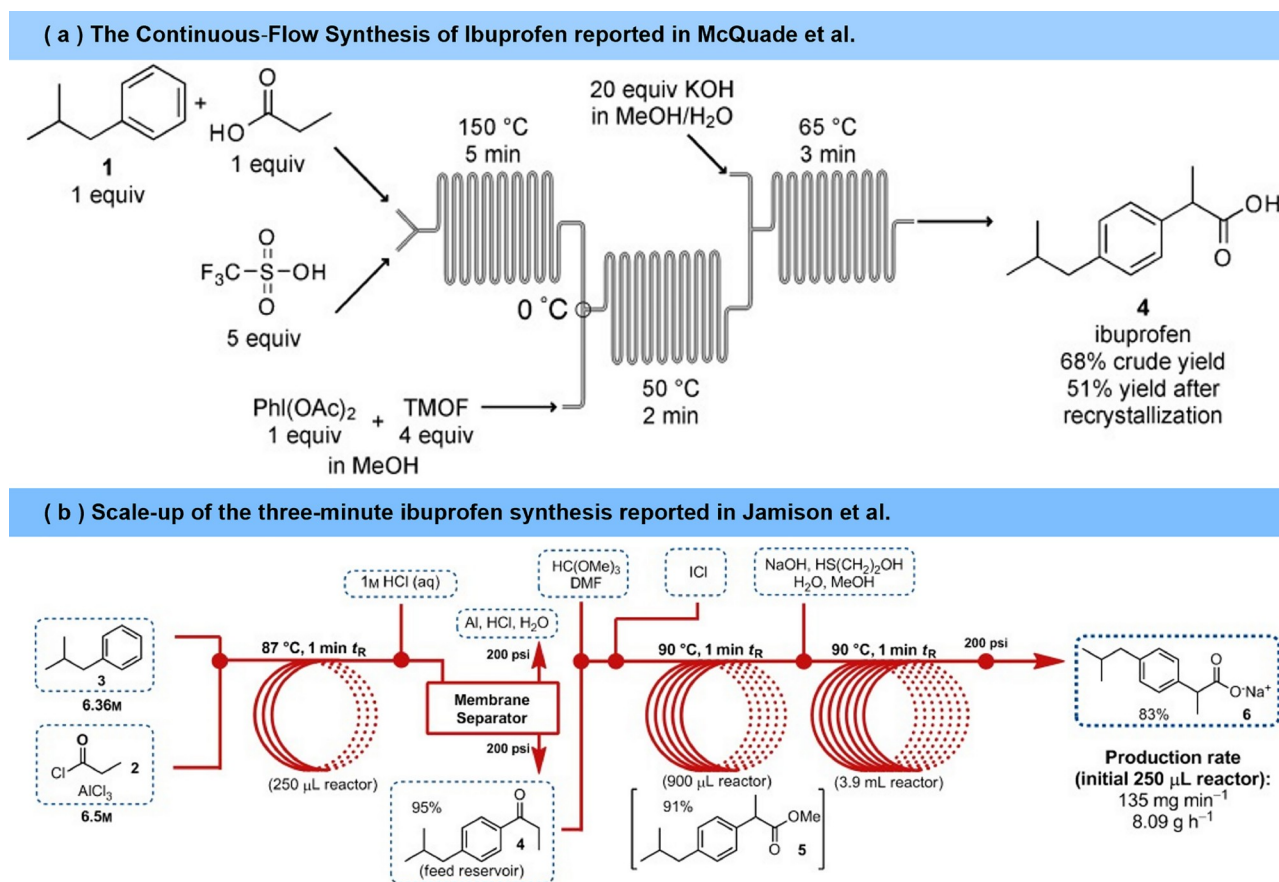


图 7 (网络版彩图)使用(a) 丙酸^[7]和(b) 丙酰氯^[11]为原料连续合成布洛芬的方法

Figure 7 (Color online) Continuous synthesis of ibuprofen using (a) propionic acid [7] and (b) propionyl chloride [11] as feedstock.

表 2 各种连续流生产工艺对比

Table 2 Comparison of various continuous flow production processes

Entry	Catalysis	Works	Yield (%)	Time space yield (mg/min)	Reference
1	Thermocatalysis	McQuade <i>et al.</i> in 2009	68	9	[7]
2		Jamison <i>et al.</i> in 2015	83	135	[11]
3		Chen <i>et al.</i> in 2024	81	254	[6]
4	Photochemistry	Baxendale <i>et al.</i> in 2016	76	8.7	[67]
5			54	19.5	
6		Itoh <i>et al.</i> in 2023	38	47	[68]
7		Chen <i>et al.</i> in 2024	77	79	[3]

可操作性仍难以工业化应用^[57,61].

芳基-1,2-迁移重排法的三种方案中,已经工业生产的间歇式布洛芬合成方法仍多为使用新戊二醇的芳基-1,2-迁移重排法^[62].如前所述,该方案优点明显,但也存在溶剂(石油醚)用量大、难回收、产生废水,且

新戊二醇价格较贵等缺点.因此,该方法的连续化改造同样受到科技工作者关注.2018年,青岛科技大学崔培哲课题组^[63]以山东新华制药公司使用的新戊二醇1,2-迁移重排法间歇式合成布洛芬方案为基础,通过实验研究确定了Friedel-Crafts酰基化反应的最佳反

应温度为13~15°C, 新戊二醇参与酮反应的反应时间为8 h, 并设计了一种新的釜式连续反应器, 该方法已实现工业应用. 并且, 采用碱洗-吸收-蒸馏一体化技术, 减少了酸性气体排放, 并将石油醚回收率提高到90%以上. 另外, 改进后的工艺使废水COD低于150 mg/L, 废气中VOCs含量低于100 mg/m³, 符合国家排放标准. 2023年, 陈芬儿院士团队^[64]采用四个微通道反应器, 以四步(六个操作步骤)合成的方式研究了布洛芬连续流合成, 最优条件下, 多步连续反应总收率为82%, 产物纯度>99%. 该方法相比传统间歇釜式合成方法, 安全性好、反应时间短、自动化程度高、时空产率高、能耗低、易于工业放大应用. 随后, 2024年, 他们成功开发出一种以Zn(ibup)₂(H₂O)₂为均相催化剂, 催化芳

基-1,2-迁移重排为关键步骤的连续流布洛芬合成方法(图8)^[6], 评估了不同类型的混合器, 解决了无溶剂酰化、用水淬灭AlCl₃和不混溶相水解中遇到的传质不足问题. 结合了包括淬灭、萃取和液-液分离在内的在线后处理程序, 实现了无需人工干预的单流系统. 在总反应时间为32.5 min的情况下, 每个步骤平均收率为94.7%, 布洛芬总收率为80.6% (表2, 产物纯度>99%), 时空收率约为254 mg/min (15.2 g/h, 相当于133.2 kg/年). 该研究的创新点在于采用全新催化合成策略, 成功规避了传统工艺中对有毒且昂贵试剂的依赖, 实现布洛芬高效合成, 并且显著提升了反应绿色性、经济性和合成效率, 有望为大规模生产提供可行的解决方案, 对医药行业具有重要意义.

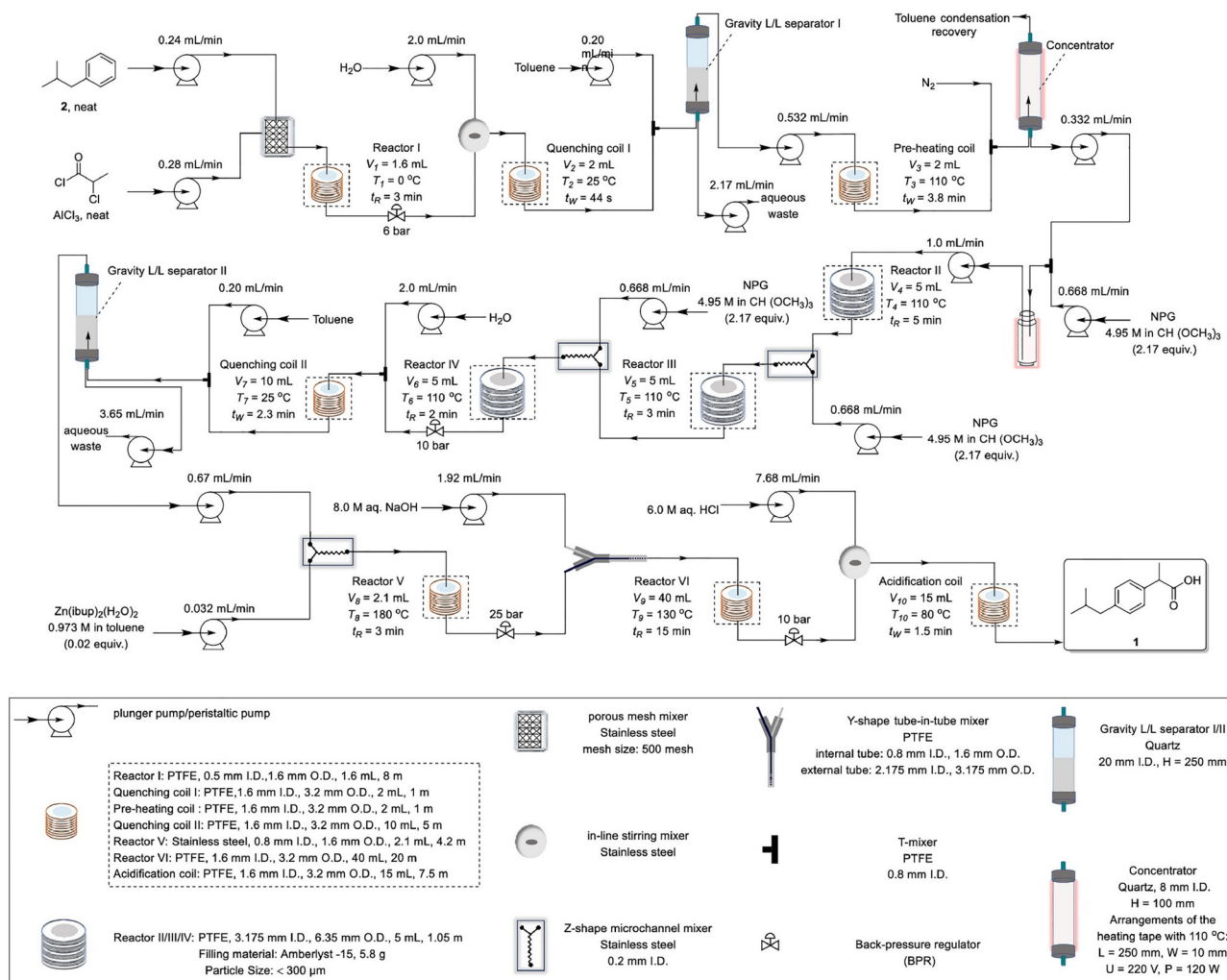


图 8 (网络版彩图) Zn(ibup)₂(H₂O)₂催化剂催化芳基-1,2-迁移重排连续合成布洛芬^[6]

Figure 8 (Color online) Sequential synthesis of ibuprofen by catalytic aryl 1,2-migration rearrangement over Zn(ibup)₂(H₂O)₂ catalyst [6].

3.2.3 基于光化学的布洛芬连续合成方法

基于光化学在连续流技术上的应用^[10,57,65,66], Baxendale等^[67]率先于2016年提出了一种在光催化条件下快速高效的连续流布洛芬合成方案. 他们设计了一套光化学反应器单元, 该连续工艺通过 α -氯苯丙酮前体进行光-Favorskii重排(基于光化学的芳基-1,2-迁移重排法)来生产布洛芬, 使布洛芬合成步骤缩短至两步(表2), 并可与现有市售流动反应器系统结合使用. 借助小型光谱仪实时分析, 对不同的过滤器、停留时间、浓度等反应条件进行优化, 为布洛芬高效生产建立条件. 在大规模连续流实验上验证了最佳条件, 在布洛芬收率为76%的高收率条件下, 时空收率约为8.7 mg/min (0.52 g/h); 在布洛芬收率为54%的条件下, 时空收率约为19.5 mg/min (1.16 g/h). 并且, 经过分离提纯, 布洛芬纯度>99%. 该方法还可以应用于其他烷基酸合成, 表明该光化学反应器可以有效地用于实验室规模的高附加值化合物连续合成. 虽然该工作仅研究了光催化步骤, 但为后续连续流光催化合成布洛芬奠定了基础.

2023年, Itoh等^[68]开发了一种带有自动化机械臂的连续集成生产系统用于两步连续流光催化合成布洛芬(图9). 详细研究了Friedel-Crafts酰基化和光-Favorskii重排反应的连续流动反应(包括后处理和纯化), 该研究获得的布洛芬总收率为38%, 时空收率约为47 mg/h. 虽然该研究的布洛芬生产效率不高, 但在实验室规模下实现了合成有机化学的自动化, 并成功应用于布洛芬连续流光催化合成. 以上两个光催化连续流的案例表明, 光催化合成布洛芬的生产效率较低, 这可能是因为反应过程中会定量产生HCl. 因此, 2024年, 陈芬儿院士团队^[3]成功开发了使用甲酸钠(HCOONa)作为酸清除剂的光-Favorskii重排法(光介导2-氯-1-芳基丙酮向2-芳基丙酸的光1,2-芳基迁移重排法, 反应温度: 55°C). 该方案可在环境友好条件下快速合成多种2-芳基丙酸, 消除了工业上采用ZnO促进重排策略中的多步骤序列, 并提高了连续流光催化合成布洛芬的生产效率, 布洛芬收率为77% (表2), 时空收率约为79 mg/min (4.8 g/h, 相当于41.7 kg/年), 分离纯化后经NMR测定布洛芬纯度>99%. 该研究还对比了间歇式

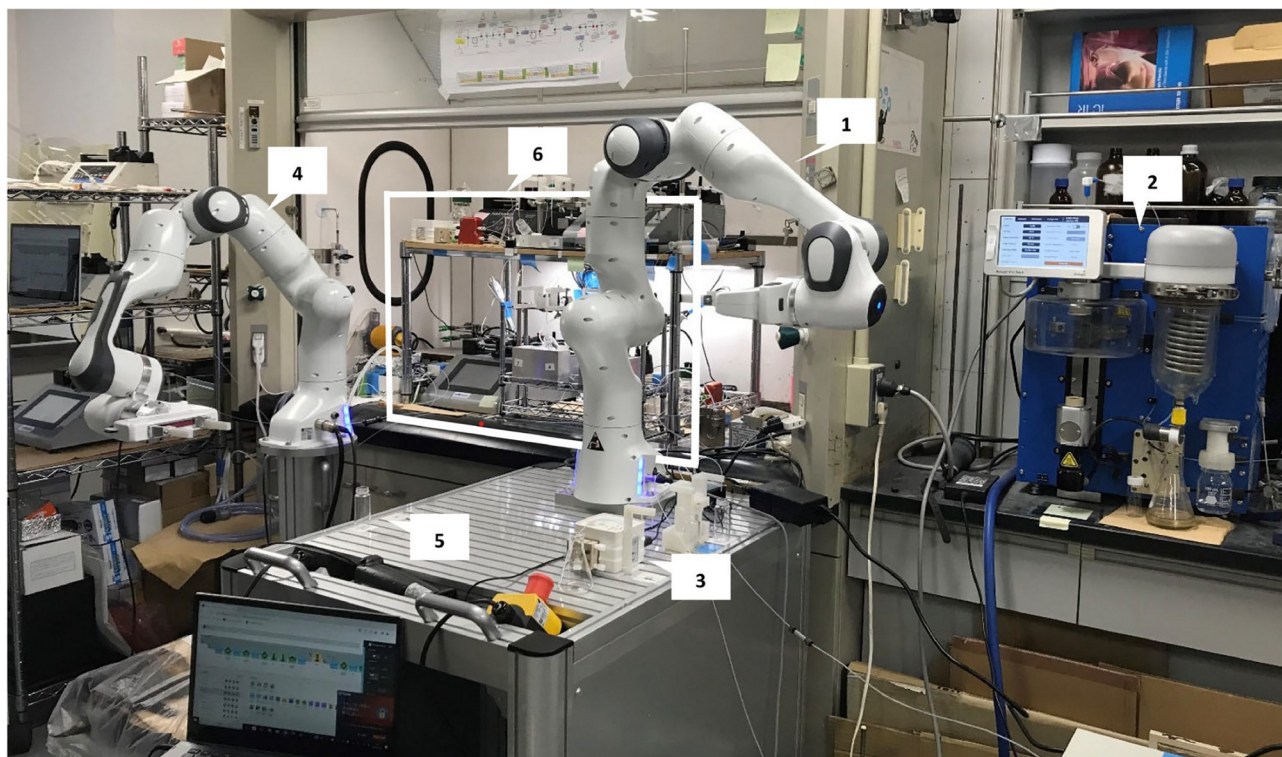


图9 (网络版彩图)光-Favorskii重排合成布洛芬的机器臂^[68]

Figure 9 (Color online) Robotic arm for photo-Favorskii rearrangement in *Ibuprofen* synthesis [68].

合成方法和连续流技术对布洛芬收率的影响, 研究表明连续流合成技术可提高布洛芬收率, 且对大于16种 α -甲基酸有效.

鉴于连续流光催化合成布洛芬前期研究结果的实际工业化应用较困难, 中南大学谢乐等^[69]于2025年建立了连续流光催化合成布洛芬的动态反应器模型, 该模型与反应动力学模型耦合, 基于遗传算法确定了布洛芬合成的10个未知动力学参数, 并进行光强、停留时间和初始反应物浓度对布洛芬浓度分布的敏感性分析. 研究发现, 布洛芬浓度和不同光强度下的位置之间存在典型抛物线关系, 并且布洛芬出口浓度在所有停留时间随着初始反应物浓度的增加而线性增加. 另外, 对于流动反应系统, 最佳停留时间仅与流速和反应器长度有关, 几乎与初始反应物浓度和光强无关.

总之, 基于芳基-1,2-迁移重排法的布洛芬连续流合成技术目前已初具规模, 但是仍需进一步优化以提高布洛芬产率和纯度, 降低生产成本, 满足工业化大规模生产需求.

3.3 其他连续化生产方法

除了上述方法外, 科技工作者也在寻求更为经济和普适的布洛芬合成方案. 如图10所示, 包括环氧丙烷重排法、烯烃加氢法和卤代烃羧化法等也已被逐渐开发, 这些合成方法各有优缺点, 目前均未见其连续化

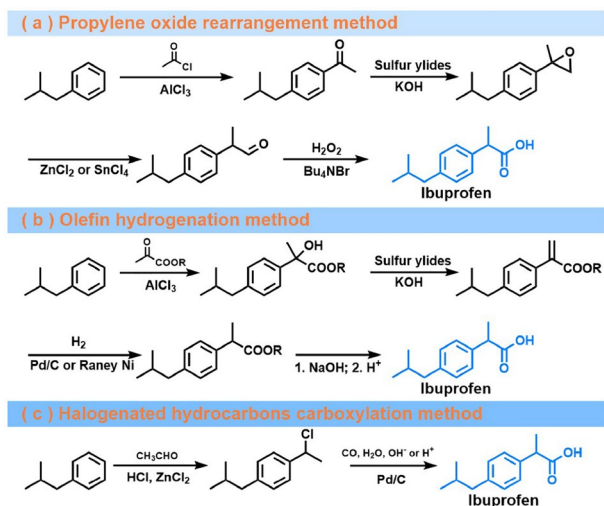


图 10 (网络版彩图) (a~c) 环氧丙烷重排法、烯烃加氢法和卤代烃羧化法合成布洛芬

Figure 10 (Color online) (a~c) Synthesis of ibuprofen by epoxypylene compound rearrangement, olefin hydrogenation and halogenated hydrocarbon carboxylation.

改造相关的研究^[40,70]. 另外, 基于对异丁基苯乙烯/1-乙基-4-异丁基苯, 使用 CO/H_2 (或 CO_2)作为氢甲酰化-氧化、氢酯化-水解及氢羧化试剂的合成方法具有与BHC方法相似的合成路径, 符合绿色可持续发展理念^[71,72].

2019年, Kim等^[73]报道了一种基于无活性的廉价大宗化工原料——对二甲苯为起始底物, 反应途径经过1-乙基-4-异丁基苯中间体, 并使用 CO_2 作为氢羧化试剂的连续流合成方案(图11). 该研究综合探索了超过100种抑制竞争性副反应的条件以抑制副反应, 通过在反应体系中引入叔丁醇钾(*t*-BuOK)和叔丁基锂(*t*-BuLi)原位生成“超强碱”, 使对二甲苯产生的苄基阴离子能与足够的亲电体相互作用, 然后与三氟甲磺酸甲酯(MeOTf)、碘丙烷(iPrI)以及 CO_2 反应, 三步反应的总反应时间为10 min, 总收率为50%, 并成功合成2.3 g布洛芬. 在该条件下, 时空收率约为230 mg/min (13.8 g/h, 相当于120.9 kg/年). 廉价易得的起始材料、使用 CO_2 和重复利用混合碱提高了该方案的成本效益, 但是该工艺的强碱性使得生产设备维护成本高, 仍需要改进以便更好地用于工业生产.

4 布洛芬连续流技术的设备与工艺设计

根据当前研究, 为提供实验室条件下的对比, 总结了间歇式和连续流布洛芬合成方法的特点(表3), 传统间歇式合成路线通常涉及3~5步反应, 烷基化反应、酰

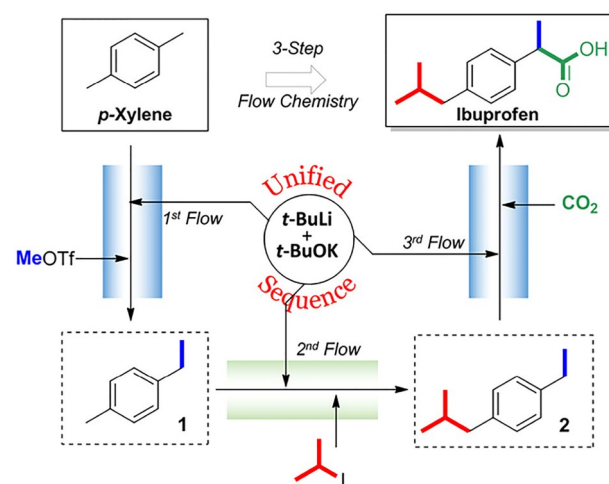


图 11 (网络版彩图)以对二甲苯为起始底物合成布洛芬的方法^[73]

Figure 11 (Color online) Synthesis of ibuprofen using *p*-xylene as feedstock ^[73].

表 3 间歇式和连续流布洛芬合成方法对比

Table 3 Comparison of batch and continuous flow ibuprofen synthesis methods

特点	间歇式合成方法	连续流合成方法
安全性	风险高(局部过热、爆炸、火灾)	风险低(体积小、传热快、精确控温)
传质传热	效率低	效率高
反应控制	难以精确控制	精确控制(温度、压力、停留时间)
产品质量	波动大, 批次间差异大	稳定, 收率和纯度相对较高
自动化程度	低, 人工操作多	高, 易于自动化和智能化
放大性	简单放大体积, 易出现放大效应	通过并联模块放大, 避免放大效应
工艺集成	难以实现多步串联	易于实现多步串联和全流程集成

基化反应剧烈放热, 需高温加氢和多步分步分离等问题. 连续流技术解决了布洛芬多步合成过程中的反应控制和放大效应问题, 明显增强布洛芬综合收率^[3]. 并且连续流技术可以方便地将多个反应步骤串联起来, 实现“一锅法”或“多锅法”连续化生产, 减少中间分离纯化步骤, 简化工艺流程, 降低生产成本、溶剂消耗和废液排放. 另外, 其连续流反应技术使用的设备, 包括固定床/流化床反应器和微通道反应器等, 易于实现多步串联和全流程集成, 当然, 连续流技术也是现阶段我国的一个重要鼓励研究方向^[74].

基于热催化过程的连续流设备率先被开展研究, 2019~2021年, 山东新华制药股份有限公司杜德平等开发了系列连续化方法用于大型设备生产布洛芬, 包括布洛芬Friedel-Crafts酰基化的连续化生产设备^[75]、布洛芬粗品母液液碱连续自动调pH处理系统^[76]和布洛芬连续结晶工艺与设备^[77].

由于热催化过程使用剂量大、种类多的合成试剂, 其连续化设备的设计存在较大困难. 相对而言, 光催化过程合成步骤少、简单易操作, 因此其连续化设备和工业设计更为丰富和完整. 2016年, Baxendale等^[67]使用市售的Vapourtec E系列流动系统及其UV-150光反应器设计了一套光化学反应器并将其应用于布洛芬合成(图12). 该光反应器可通过调光轻松调整功率(50%~100%相当于75~150 W), 可通过主动冷却或加热场景(−5~80°C)在不同温度下运行. 2023年, 南京工业大学郭凯等^[78]开发了利用微通道连续制备布洛芬的模块反应装置, 并开发了一种用于布洛芬制备新型光催化方法. 该方案使用异丁基苯和2-溴丙酸甲酯为原料, 通过光催化合成获得对异丁基苯丙酸甲酯, 然后酸性条件下水解获得布洛芬. 该方案利用微通道

模块反应装置连续制备布洛芬, 反应效率高、能耗低、反应条件温和, 反应过程更加安全、高效和绿色环保, 在后期工业化应用方面具有较大潜力. 2024年, 陈芬儿院士团队^[3]使用液相色谱泵作为进样设备, FEP线圈反应器作为反应装置, 背压阀作为过程控制单元, 搭建了一种实验室条件下简易的连续流微通道装置用于光催化 α -氯代烷基芳基酮合成布洛芬, 但未进一步研究异丁基苯直接连续流合成布洛芬. 该装置简单易操作、方便实验室人员搭建并应用于基础研究, 为实现工业化应用还需要深入研究和过程强化.

5 布洛芬合成的技术瓶颈与未来展望

5.1 连续流合成布洛芬的技术瓶颈

布洛芬(ibuprofen)作为全球最常用的非甾体抗炎药之一, 其高效、绿色合成技术备受关注. 连续流反应

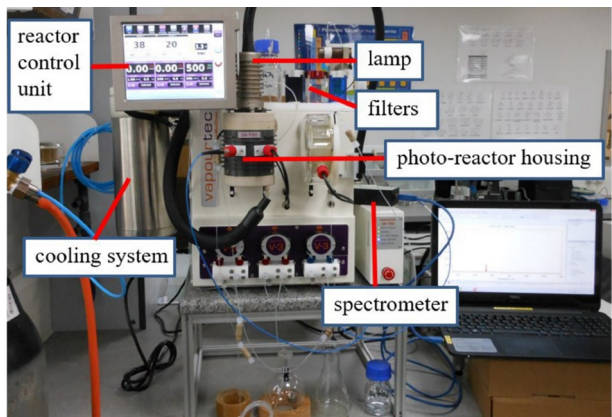


图 12 (网络版彩图)光-Favorskii重排合成布洛芬的装置^[67]
Figure 12 (Color online) Photo-Favorskii rearrangement device for the synthesis of Ibuprofen ^[67].

技术凭借其高传质传热效率、精准工艺控制和易于放大等优势, 被视为新一代药物合成的突破口。然而, 在布洛芬的连续合成中, 仍存在一系列技术瓶颈亟待突破。

5.1.1 多步反应的工艺集成难题

布洛芬的经典合成路线均是多步反应, 各步骤反应条件差异大(如温度、pH、催化剂类型)^[7,56], 实现多步连续化需要解决反应器模块兼容性和中间产物的在线分离等问题。但是, 目前的布洛芬连续流合成装置, 模块间无缝衔接技术尚不完善, 且反应器内固液分离或相分离效率不足, 造成产物纯度偏低^[79]。另外, 各步骤反应动力学差异显著, 需通过连续通道结构设计(如蛇形通道、分段控温)精确调控反应过程, 否则易出现反应不完全或副反应增多等问题。

5.1.2 传质与混合效率的局限性

微通道反应器的核心优势是高比表面积带来的高效传质过程, 但在布洛芬合成中仍面临高黏度流体混合障碍、多相体系界面调控和放大后传质衰减等挑战。部分反应步骤(如酰基化)中反应液黏度较高, 层流状态下分子扩散速率低, 导致局部浓度不均, 影响反应选择性。而连续通道内气泡或固体颗粒的分布难以控制, 可能引发催化剂失活。

5.1.3 催化剂适配性与回收难题

布洛芬的合成多依赖均相或非均相催化剂(如 AlCl_3 、贵金属催化剂), 在连续流系统中面临均相催化剂分离困难, 非均相催化剂的微通道壁载涂层易因流体剪切力脱落, 而填充式催化剂床层则可能加剧压降和堵塞风险等问题。另外, 连续流动条件下催化剂的稳定性测试数据不足, 再生工艺(如原位氧化、化学清洗)尚未系统化。

5.1.4 工业化放大的经济性瓶颈

尽管实验室规模已证明连续流技术的可行性, 但工业化推广仍受制于设备成本高昂、长周期工艺验证不足等问题。并且现有原料供应链多基于间歇式设计, 适配性改造难度较高。

5.2 未来展望

未来, 通过智能化反应器设计、先进材料科学和

数字技术的深度融合, 有望实现从实验室“概念验证”到规模化生产的跨越, 将推动布洛芬合成工艺的升级, 助力整个原料药行业的连续化、低碳化转型。

5.2.1 模块化与智能化反应器设计

开发可快速更换的标准化反应模块, 兼容不同反应步骤的温区、压力和催化剂需求, 例如利用人工智能(AI)/机器学习模型预测多步反应的最佳参数组合(如流速、温度梯度)^[80,81]。结合在线过程分析技术(process analytical technology, PAT)实时调整条件, 减少实验试错成本。例如, 通过在线红外(IR)、质谱、NMR及高效液相色谱等手段, 实时监测反应物、产物及杂质的浓度变化, 从而为过程调控与质量把控提供有力支持。当然, 并非所有药物均适合采用连续流合成技术, 特别是对于杂质谱复杂、对工艺中断与反馈控制依赖度高的反应, 仍需慎重评估其连续化可行性。

5.2.2 强化传质与混合的创新技术

采用分形流道、涡流发生器或静态混合单元的结构化微通道设计增强湍流效应, 例如, 仿生学设计的“叶片式”微通道可提升高黏度流体的混合效率。另外, 对于酸性条件的控制, 可引入超临界 CO_2 作为反应介质或载气制造酸性环境, 并降低体系黏度促进多相界面传质, 同时简化后续分离步骤。

5.2.3 绿色催化与循环工艺开发

当前, 布洛芬生产技术普遍存在反应选择性差、能耗高、环境污染大、均相催化剂难回收和用量大等缺点。传统工艺过程复杂, 成本较高, 难以实现高效、绿色和可持续的生产。未来, 设计新型多相催化剂应用于系列过程, 提高反应选择性, 进一步提高布洛芬的合成效率和收率。同时, 将部分氧化还原和重排步骤改为电化学或光化学驱动反应, 通过微通道电极/光栅阵列精准控制电子转移, 减少化学试剂使用并提高原子经济性。

5.2.4 规模化生产的技术融合

构建小型化、模块化的连续流生产单元, 贴近原料供应地或市场需求端布局, 降低物流成本并提升供应链韧性。建立基于计算流体力学(CFD)的连续流反应器数字孪生模型, 模拟不同尺度下的流体行为, 加

速工艺放大进程。

5.2.5 S-(+)-布洛芬连续流技术的开发与应用

布洛芬的药理活性来自S-(+)-布洛芬(图1)^[82], 但是目前的工业化技术, 主要获得R-(-)-布洛芬和S-(+)-布洛芬的外消旋体(±), 单独使用S-(+)-布洛芬的药效更高, 毒副作用更小。因此, 未来可加强S-(+)-布洛芬合成技术的开发, 尤其是连续流S-(+)-布洛芬合成技术将全面提高全社会的健康水平。值得注意的是, 光催化可能实现S-(+)-布洛芬的选择性合成^[55]。

6 总结

连续流技术以其高效、绿色的特点为布洛芬合成

提供了全新路径, 科技工作者通过对连续流技术的改进与优化, 实现了布洛芬高效连续合成。通过精确调控反应条件、选择合适的催化剂, 并引入在线分离和纯化技术, 显著提高了布洛芬的产率、纯度和生产效率。这些优化措施有效提升了工艺稳定性和可控性, 为布洛芬高效生产提供了新的解决方案。然而, 其在工业化应用中仍面临诸多挑战, 例如设备维护成本高、光催化条件下连续流合成效率低等问题。要实现真正的产业化落地, 还需在多步反应集成、传质强化及经济性优化等方面持续攻关。未来, 随着智能化技术应用、新型高效催化剂开发、绿色工艺推进, 以及工艺放大的逐步实现, 连续流技术有望在布洛芬合成中发挥更大作用, 并为全球制药行业可持续发展提供新的解决方案。

参考文献

- Zhang XP, Xu Z. *World Notes Antibiotics*, 2020, 41: 404–410 (in Chinese) [张霄鹏, 徐志. 国外医药(抗生素分册), 2020, 41: 404–410]
- Rainsford KD. *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2015. 1–602
- Li Q, Liu M, Jiang M, Wan L, Ning Y, Chen FE. *Chin Chem Lett*, 2024, 35: 108576
- Research Nester. Ibuprofen API market size, by application (headache, arthritis), end-user (cros & cmos pharmaceutical & biopharmaceutical companies)-growth trends, regional share, competitive intelligence, forecast report 2025-2037. New York, 2025
- Zhang T. *Shandong Chem Ind*, 2024, 53: 223–226 (in Chinese) [张田. 山东化工, 2024, 53: 223–226]
- Li Q, Liu M, Zhang Y, Wan L, Chen FE. *ACS Sustain Chem Eng*, 2024, 12: 8512–8520
- Bogdan A, Poe S, Kubis D, Broadwater S, McQuade D. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8547–8550
- Plutschack MB, Pieber B, Gilmore K, Seeberger PH. *Chem Rev*, 2017, 117: 11796–11893
- Jensen KF. *AIChE J*, 2017, 63: 858–869
- Capaldo L, Wen Z, Noël T. *Chem Sci*, 2023, 14: 4230–4247
- Snead DR, Jamison TF. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 983–987
- Baumann M, Moody TS, Smyth M, Wharry S. *Org Process Res Dev*, 2020, 24: 1802–1813
- Guidi M, Seeberger PH, Gilmore K. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 8910–8932
- Zhang DH, Zhao CX, Dong JH, Wang C, Deng XH, Yan QJ. *J Central China Normal Univ (Nat Sci)*, 2024, 58: 661–667 (in Chinese) [张丹华, 赵晨熙, 董江湖, 王池, 邓鑫浩, 严琼姣. 华中师范大学学报(自然科学版), 2024, 58: 661–667]
- Wang C, Dong JH, Zhao CX, Zhang DH, Deng XH, Yan QJ. *Chem Bioeng*, 2024, 41: 53–56 (in Chinese) [王池, 董江湖, 赵晨熙, 张丹华, 邓鑫浩, 严琼姣. 化学与生物工程, 2024, 41: 53–56]
- Wu YJ, Zhan LW, Hou J, Li BD. *Chin J Exp Propel*, 2025, 48: 265–270 (in Chinese) [吴越江, 詹乐武, 侯静, 李斌栋. 火炸药学报, 2025, 48: 265–270]
- Ötvös SB, Kappe CO. *Green Chem*, 2021, 23: 6117–6138
- Ji L, Li SL, An TW, Guo S, Wei W, Wang K, Fan N, Liu D. *Agrochemicals*, 2025, 64: 94–100 (in Chinese) [纪璐, 李书龙, 安亭旺, 郭帅, 魏微, 王珂, 范娜, 刘东. 农药, 2025, 64: 94–100]
- Song Q. Study on the continuous flow microreaction synthesis process of 2,5-dimethylnitrobenzene. Dissertation for Master's Degree. Chengdu: Xihua University, 2023 (in Chinese) [宋巧. 2,5-二甲基硝基苯的连续流微反应合成工艺研究. 硕士学位论文. 成都: 西华大学, 2023]
- Wen Z, Jiao F, Yang M, Zhao S, Zhou F, Chen G. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 1843–1850
- Guo S, Zhan L, Li B. *Chem Eng J*, 2023, 477: 147011

- 22 Qiu M, Jin J, Zhou YN, Luo ZH, Su YH. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 2092–2100 (in Chinese) [邱敏, 金婕, 周寅宁, 罗正鸿, 苏远海. 中国科学: 化学, 2024, 54: 2092–2100]
- 23 Wan Y. Optimization and application research of continuous flow large-scale synthesis of bismuth-based fluoride luminescent nanomaterials. Dissertation for Master's Degree. Nanchang: Xiangxi Normal University, 2024 (in Chinese) [万义龙. 铋基氟化物发光纳米材料的连续流宏量合成优化及应用研究. 硕士学位论文. 南昌: 江西师范大学, 2024]
- 24 Xin Y, Peng S, Chen J, Yang Z, Zhang J. *Chin Chem Lett*, 2020, 31: 1448–1461
- 25 Xue X, Shang MJ, Su YH. *CIESC J*, 2024, 75: 1439–1454 (in Chinese) [薛潇, 商敏静, 苏远海. 化工学报, 2024, 75: 1439–1454]
- 26 Ley SV, Fitzpatrick DE, Ingham RJ, Myers RM. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3449–3464
- 27 Cambié D, Bottecchia C, Straathof NJW, Hessel V, Noël T. *Chem Rev*, 2016, 116: 10276–10341
- 28 Slattery A, Wen Z, Tenblad P, Sanjosé-Orduna J, Pintossi D, den Hartog T, Noël T. *Science*, 2024, 383: Eadj1817
- 29 Liu YH, Hu X, Zhu N, Guo K. *Prog Chem*, 2018, 30: 1133–1142 (in Chinese) [刘一寰, 胡欣, 朱宁, 郭凯. 化学进展, 2018, 30: 1133–1142]
- 30 McGovern S, Harish G, Pai C, Mansfield W, Taylor J, Pau S, Besser R. *Chem Eng J*, 2008, 135: S229–S236
- 31 Irfan M, Glasnov TN, Kappe CO. *ChemSusChem*, 2011, 4: 300–316
- 32 Wiles C, Watts P. *Green Chem*, 2012, 14: 38–54
- 33 Movsisyan M, Delbeke EIP, Berton JKET, Battilocchio C, Ley SV, Stevens CV. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 4892–4928
- 34 Yu J, Liu J, Li C, Huang J, Zhu Y, You H. *Chem Commun*, 2024, 60: 3217–3225
- 35 Li XJ, Li S. *Chin J Pharmaceut*, 2023, 54: 320–329 (in Chinese) [李晓佳, 李松. 中国医药工业杂志, 2023, 54: 320–329]
- 36 Zuliani A, Carmen Castillejos M, Khair N. *Green Chem*, 2023, 25: 10596–10610
- 37 Kralisch D, Kreisel G. *Chem Eng Sci*, 2007, 62: 1094–1100
- 38 Newman SG, Jensen KF. *Green Chem*, 2013, 15: 1456–1472
- 39 Hessel V, Mukherjee S, Mitra S, Goswami A, Tran NN, Ferlin F, Vaccaro L, Galogahi FM, Nguyen NT, Escribà-Gelonch M. *Green Chem*, 2024, 26: 9503–9528
- 40 Ha MW, Paek SM. *Molecules*, 2021, 26: 4792
- 41 Jiang Z. Research on the Improvement of Ibuprofen Synthesis Process. Dissertation for Master's Degree. Jinan: Shandong University, 2013 (in Chinese) [姜卓文. 布洛芬合成工艺改进研究. 硕士学位论文. 济南: 山东大学, 2013]
- 42 Trost BM. *Science*, 1991, 254: 1471–1477
- 43 Collins N, Malerich J, Szeto J, Kozocas JA. Continuous flow synthesis of ibuprofen. US Patent, WO2018/187717A1, 2018-11-10
- 44 Collins N, Malerich J, Szeto J, Kozocas JA. Continuous flow synthesis of ibuprofen. US Patent, US11639326B2, 2023-05-02
- 45 Agee BM, Mullins G, Swartling DJ. *Sustain Chem Process*, 2016, 4: 1–9
- 46 Montes FCC, Gernaey K, Sin G. *Ind Eng Chem Res*, 2018, 57: 10026–10037
- 47 McKillop A, Swann BP, Taylor EC. *J Am Chem Soc*, 1973, 95: 3340–3343
- 48 Shen TY. *Angew Chem Int Ed*, 1972, 11: 460–472
- 49 Achenbach C, Ziskoven R, Koehler F, Bahr U, Schulten H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1979, 18: 882–883
- 50 Tamura Y, Shirouchi Y, Haruta J. *Synthesis*, 1984, 1984(3): 231–232
- 51 Tamura Y, Yakura T, Shirouchi Y, Haruta J. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 1097–1103
- 52 Giordano C, Castaldi G, Casagrande F, Abis L. *Tetrahedron Lett*, 1982, 23: 1385–1386
- 53 Giordano C, Castaldi G, Casagrande F, Belli A. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1982, 1: 2575–2581
- 54 Sonawane HR, Kulkarni DG, Ayyangar NR. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 7495–7496
- 55 Sonawane HR, Bellur NS, Kulkarni DG, Ayyangar NR. *Tetrahedron*, 1994, 50: 1243–1260
- 56 McQuade DT, Bogdan A, Poe SL. Method and apparatus for continuous flow synthesis of ibuprofen. US Patent, 8426630, 2013-04-23
- 57 Cheng D, Chen FE. *Chem Ind Eng Prog*, 2019, 38: 556–575 (in Chinese) [程荡, 陈芬儿. 化工进展, 2019, 38: 556–575]
- 58 Baumann M, Baxendale IR. *Beilstein J Org Chem*, 2015, 11: 1194–1219
- 59 Jolliffe HG, Gerogiorgis DI. *Chem Eng Res Des*, 2015, 97: 175–191
- 60 Jolliffe HG, Gerogiorgis DI. *Beilstein J Org Chem*, 2016, 112: 310–325
- 61 Britton J, Raston CL. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 1250–1271
- 62 Wang F. Research on new ibuprofen process. Dissertation for Master's Degree. Jinan: Shandong University, 2014 (in Chinese) [王凤军. 布洛芬

新工艺研究. 硕士学位论文. 济南: 山东大学, 2014]

- 63 Ma Y, Zhang X, Zhu Z, Wang Y, Gao J, Cui P. *J Cleaner Production*, 2018, 194: 396–405
- 64 Chen F, Li Q, Wan L, Jiang M, Liu M, Huang S. A fully continuous flow method for the preparation of ibuprofen. China Patent, CN202311043270.6, 2023-12-01 (in Chinese) [陈芬儿, 李俏, 万力, 姜梅芬, 刘敏杰, 黄诗琪. 一种布洛芬的全连续流制备方法. 中国专利, CN202311043270.6, 2023-12-01]
- 65 Malet-Sanz L, Susanne F. *J Med Chem*, 2012, 55: 4062–4098
- 66 Buglioni L, Raymenants F, Slattery A, Zondag SDA, Noël T. *Chem Rev*, 2021, 122: 2752–2906
- 67 Baumann M, Baxendale IR. *React Chem Eng*, 2016, 1: 147–150
- 68 Itoh A, Tanemura T, Tada N, Yamaguchi E. *React Chem Eng*, 2023, 8: 978–983
- 69 Tang R, Liang D, Wang Y, Su Y, Zhou YN, Luo ZH, Xie L. *Chem Eng Sci*, 2025, 304: 121047
- 70 Nugent WA, McKinney RJ. *J Org Chem*, 1985, 50: 5370–5372
- 71 Meng QY, Wang S, Huff GS, König B. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 3198–3201
- 72 Meng QY, Schirmer TE, Berger AL, Donabauer K, König B. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 11393–11397
- 73 Lee H, Kim H, Kim D. *Chem Eur J*, 2019, 25: 11641–11645
- 74 https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202407/content_6962816.htm
- 75 Du D, Yue J, Tan X, Xu W, Kou Z, Zheng S, Xia B, Jia J, Sun K, Zeng M. A continuous production method suitable for the ibuprofen Foucault reaction. China Patent, CN202111286033.3, 2023-02-03 (in Chinese) [杜德平, 岳金彩, 谭心顺, 徐文辉, 寇祖星, 郑世清, 夏丙堃, 贾健波, 孙科, 曾民成. 一种适用于布洛芬傅克反应的连续化生产方法. 中国专利, CN202111286033.3, 2023-02-03]
- 76 Du D, Kou Z, Xu W, Sun K, Wei Y, Yu G, Liu X. A kind of ibuprofen crude mother liquor liquid alkali continuous automatic pH adjustment processing system. China Patent, CN202111312807.5, 2021-12-31 (in Chinese) [杜德平, 寇祖星, 徐文辉, 孙科, 魏亿萍, 于桂花, 刘旭. 一种布洛芬粗品母液液碱连续自动调pH处理系统. 中国专利, CN202111312807.5, 2021-12-31]
- 77 Du D, Zhang M, Kou Z, Zhou L, Sun K, Xia B, Guo F, Zhang L. A multistage continuous reaction crystallisation method for the production of ibuprofen. China Patent, CN201910976064.8, 2019-12-31 (in Chinese) [杜德平, 张美景, 寇祖星, 周玲, 孙科, 夏丙堃, 郭发志, 张玲. 一种多级连续反应结晶生产布洛芬的方法. 中国专利, CN201910976064.8, 2019-12-31]
- 78 Guo K, Jia C, Duan J, Fang Z, Xu G, Yan H, Shen L, Li Y, Ji D. A method for the continuous preparation of isobutylphenylpropionic acid using a microchannel modular reaction device. China Patent, CN202310342914.5, 2023-07-04 (in Chinese) [郭凯, 贾成龙, 段金电, 方正, 徐高晨, 延欢, 沈磊, 李玉光, 季栋. 一种利用微通道模块反应装置连续制备异丁苯丙酸的方法. 中国专利, CN202310342914.5, 2023-07-04]
- 79 Ling Y, Lin C, Zhou D, Cao L, Wang C. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 48–65 (in Chinese) [凌誉, 林昶旭, 周达, 曹凌云, 汪骋. 中国科学: 化学, 2023, 53: 48–65]
- 80 Wang Y, Shen C, Qiu M, Shang M, Su Y. *AIChE J*, 2023, 69: E18102
- 81 Zhang K, Yang X, Wang Y, Yu Y, Huang N, Li G, Li X, Wu JC, Yang S. *Nat Med*, 2025, 31: 45–59
- 82 Chavez-Flores D, Salvador JM. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2012, 23: 237–239

Continuous flow synthesis technology for ibuprofen: progress and challenges

Yanrong Ren^{1*}, Weichen Yang^{1,2}, Wenqian Li¹, Jie Lv¹, Zhiqiang Luo¹, Youli Zhang¹, Ziliang Yuan^{1*}

¹ Department of Biological and Chemical Engineering, Chongqing University of Education, Chongqing 400067, China

² School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

*Corresponding authors (email: renyr@cque.edu.cn; yuan-zi-liang@outlook.com)

Abstract: Ibuprofen is a commonly used *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) in clinical practice, widely applied in the pharmaceutical field for its analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects. With the rapid growth of the pharmaceutical industry, there is an increasing demand for green synthesis technologies for ibuprofen production. Continuous-flow technology, owing to its advantages of being green and efficient, requiring less solvent, and contributing to improved yields, has gradually become an important research direction in the synthesis of ibuprofen. This review explores the fundamental principles of continuous flow technology and summarizes recent advances in ibuprofen synthesis, including the development of continuous flow catalytic technologies, reactor design, and process optimization. Furthermore, we analyze current challenges and technical bottlenecks, offering insights into its future industrial applications. This discussion aims to support the optimization of ibuprofen synthesis and promote the sustainable development of green pharmaceutical manufacturing.

Keywords: ibuprofen, continuous flow technology, green synthesis, catalytic reaction

doi: [10.1360/SSC-2025-0218](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0218)