

文章编号: 1673-3193(2021)02-0159-06

## 多潘立酮的新合成工艺研究

王 宁<sup>1</sup>, 崔建兰<sup>1</sup>, 于思源<sup>1</sup>, 钟丛杉<sup>1</sup>, 王 晓<sup>1</sup>, 龙义强<sup>2</sup>

(1. 中北大学 化学工程与技术学院, 山西 太原 030051;

2. 四川五洲华普工程设计有限公司, 四川 泸州 646000)

**摘要:** 报道了一种多潘立酮的新合成工艺方法。在反应釜中的氮气氛围下, 以 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮与 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮为原料, KI 为催化剂, 4-甲基-2-戊酮与二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 通过单因素实验和 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)正交实验考察了反应物物质的量比、溶剂、反应温度和反应时间对反应的影响。实验结果表明: 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮与 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮物质的量比为 1:1.1, KI 的物质的量为 5%, 反应温度为 100 ℃, 4-甲基-2-戊酮与 DMSO 为溶剂, 体积比为 8:1, 可得到最佳效果, 收率为 67.2%, 纯度为 99.0%。该合成工艺方法优势在于可以防止反应物以及产物的氧化, 减少不必要的副产物的产生, 同时使用混合溶剂显著提高了产品质量和收率, 缩短了反应时间, 之后以活性炭为吸附剂, 对产物进行了有效的脱色处理, 得到了杂质较少的多潘立酮。

**关键词:** 多潘立酮; 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮; 混合溶剂; 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮; 合成工艺

中图分类号: TQ463 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-3193.2021.02.012

## New Synthetic Process Research of Domperidone

WANG Ning<sup>1</sup>, CUI Jian-lan<sup>1</sup>, YU Si-yuan<sup>1</sup>, ZHONG Cong-shan<sup>1</sup>, WANG Xiao<sup>1</sup>, LONG Yi-qiang<sup>2</sup>

(1. School of Chemical Engineering and Technology, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. Sichuan Wuzhou Huapu Engineering Design Co. Ltd., Luzhou 646000, China)

**Abstract:** In this paper, a new synthetic way for domperidone was reported. The reaction kettle is used as the reaction vessel, under the nitrogen atmosphere, 1-(3-chloropropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-2-one and 5-chloro-1-(piperidine-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one as raw material, KI as catalyst, 4-methyl-2-pentanone and DMSO as solvents, the effects of the volume ratio, solvent, reaction temperature and reaction time of reactive matter on the reaction were investigated by single factor experiment and L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)orthogonal experiment. The results show that, the molar ratio of 1-(3-chloropropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-2-one and 5-chloro-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one is 1:1.1, the amount of KI is 5%, the reaction temperature is 100 ℃, 4-methyl-2-pentanone and DMSO are used as the solvent, volume ratio is 8:1, the best effect can be obtained, the yield is 67.2%, the purity is 99.0%. The advantages of the synthesis process reported in this paper are that it can prevent the oxidation of reactants and products, reduce the production of unnecessary by-products, at the same time, the mixed solvent is used to significantly improve the product quality and yield, shorten the reaction time, and the active carbon is used as an adsorbent to effectively decolorize the product to obtain domperidone with less impurities.

**Key words:** domperidone; 1-(3-chloropropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-2-one; mixed solvent; 5-chloro-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one; synthetic process

收稿日期: 2020-06-05

作者简介: 王 宁(1996—), 男, 硕士生, 主要从事药物中间体及药物的开发与新型剂型的研究。

通信作者: 崔建兰(1967—), 女, 教授, 博士, 主要从事药物中间体及药物的开发与新型剂型的研究。

## 0 引言

多潘立酮是一种具有抗呕吐作用的多巴胺受体拮抗剂, 可以选择性阻断多巴胺 2(DA2)受体, 主要作用于周围神经系统。由于 DA2 受体也是胃肠道的主要受体, 因此, DA2 受体拮抗剂可减少多巴胺介导的胃平滑肌松弛, 增加消化道的动力<sup>[1-5]</sup>。目前已报道的多潘立酮合成工艺主要有两种, 一种为杨森公司所报道, 以 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮与 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮为原料, 在 4-甲基-2-戊酮中反应 24 h, 收率为 30%; 另一种为成都卡迪夫科技有限公司所报道, 以 1-(3-氯丙基)苯并咪唑-2-酮与 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮为原料, 在硝基甲烷中反应 32 h, 收率为 51%, 两种工艺制得的多潘立酮都呈类白色, 收率、纯度均较低, 所含杂质较多, 而且存在反应时间较长、后处理繁琐等缺点<sup>[6-8]</sup>。

卡迪夫公司报道的工艺方法, 原料易变质, 不适合化工生产, 因此, 在杨森公司基础上以 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮, 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮为原料, 4-甲基-2-戊酮与二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 体积比为 8:1, 合成了多潘立酮, 将反应时间从 24 h 缩短到 10.5 h, 提高了收率和纯度, 将类白色多潘立酮在 DMSO-活性炭体系下进行脱色, 得到纯白产品。

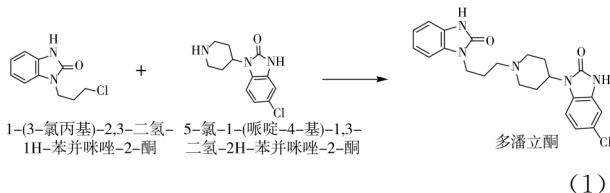
## 1 实验部分

仪器: JHX-5C+ 显微熔点热分析仪; UV98-1 可变波长紫外可见分光检测器; 日本岛津傅里叶变换红外光谱仪 IRAffinity-1(KBr 压片); 安捷伦 1290 Infinity II 液相色谱仪, N2000 色谱工作站。

试剂: 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮与 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮: 分析纯, 岳阳市嘉诚生物科技有限公司; KI, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4-甲基-2-戊酮, DMSO, 乙醇: 分析纯, 天津市致远化学试剂有限公司。

## 2 实验方法

合成路线如式(1)所示。



在高压釜中加入 10.54 g 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮, 0.64 g KI, 80 mL 4-甲基-2-戊酮, 10 mL DMSO, 2.8 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 14 g 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮, 打开调节阀, 交替通入 N<sub>2</sub>, 然后用真空泵抽真空, 重复置换 3 次, 在 100 ℃ 的氮气氛围下封闭反应 10.5 h, 之后收集瓶内浑浊液体, 抽滤, 滤出固体在 40 ℃ 真空干燥箱中干燥, 干燥后将得到的粗品多潘立酮先用乙醇洗涤, 再用 50 ℃ 热水洗涤, 得到较纯净的多潘立酮, 然后将多潘立酮加入 DMSO 和无水乙醇混合溶剂中煮沸溶解, 稍冷后加入活性炭粉, 煮沸 30 min, 趁热过滤, 冷却后析出白色晶体, 用少量乙醇洗净, 在 40 ℃ 真空干燥箱中干燥 10 h, 得多潘立酮白色固体 7.18 g, 收率为 67.2%, 纯度为 99.0%, 熔点为 242.3 ℃ ~ 242.7 ℃。红外光谱显示: 1 692 cm<sup>-1</sup> (C=O), 3 130 cm<sup>-1</sup> (仲胺 N—H), 732 cm<sup>-1</sup> (C—Cl)<sup>[9]</sup>。

## 3 结果与讨论

### 3.1 各因素对多潘立酮收率的影响

#### 3.1.1 溶剂对多潘立酮收率的影响

1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮和 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的物质的量比为 1:1.1, 反应时间为 10.5 h, 反应温度为 100 ℃, 混合溶剂体积比为 8:1, 考察溶剂对多潘立酮收率的影响, 结果见表 1。

表 1 溶剂对收率的影响

Tab. 1 Effect of solvents on the yield

溶剂	收率/%
甲苯	34.9
甲苯与 DMSO(8:1)	49.3
4-甲基-2-戊酮	50.1
4-甲基-2-戊酮与 DMSO(8:1)	67.2
DMSO	69.0

根据溶剂极性顺序甲苯 < 4-甲基-2-戊酮 < DMSO, 极性越大, 收率越高, 越有利于反应进行, 而且在极性较小的溶剂中加入极性很大的 DMSO, 反应也会更容易进行<sup>[10-11]</sup>。以 4-甲基-2-戊酮为例, 偶极溶剂正端埋在分子内部, 空间阻力大, 很难对负离子溶剂化, 但对正离子有较强的溶剂化作用, 分散在 4-甲基-2-戊酮质子化物中的 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的六元环上的 N—H 键上的 H 质子会与羰基氧原子结合, 形成 4-甲基-2-戊酮质子化物, 失去 H

质子的 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮转化为氧化物, 亲核能力增强, 迅速与 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮发生取代反应, 脱落的  $\text{Cl}^-$  与 4-甲基-2-戊酮质子化物上的 H 质子结合脱落, 产生较好离去的  $\text{HCl}$ , 具体过程如图 1 所示。由表 1 可知, DMSO 作为溶剂时收率最高, 但后处理时需要大量水析出多潘立酮, 在工业生产中会产生大量废水, 而且回收的 DMSO 中含有较多水分, 会使反应物质质子化, 影响本反应的进行, 增加成本, 所以, 选择 4-甲基-2-戊酮与 DMSO 混合溶剂为宜。

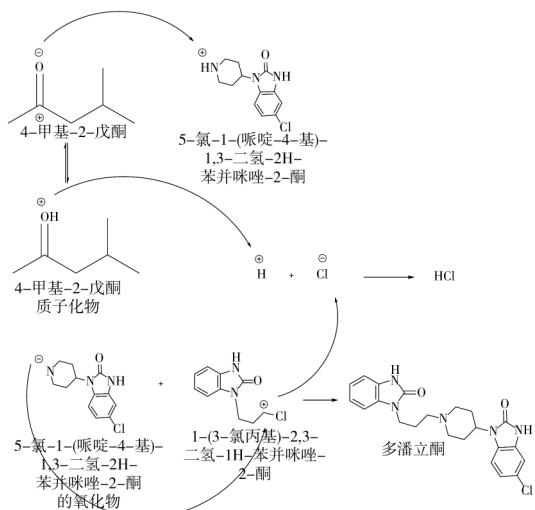


图 1 溶剂化图

Fig. 1 Solvation map

### 3.1.2 溶剂体积比对多潘立酮收率的影响

1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮和 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的物质的量比为 1:1.1, 反应温度为 100 °C, 反应时间为 10.5 h, 溶剂为 4-甲基-2-戊酮与 DMSO, 考察溶剂体积比(4-甲基-2-戊酮:DMSO)对多潘立酮收率的影响, 结果见表 2。

表 2 溶剂体积比对收率的影响

Tab. 2 Effect of solvent volume ratio on the yield

体积比	12:1	10:1	8:1	6:1	4:1
收率/%	61.7	64.6	67.2	66.1	63.3

加入 DMSO 可以明显提高收率, 但 DMSO 加入的量越多, 产物溶解到溶剂里的就越多, 由表 2 可知, 随着 DMSO 的增加, 收率在减少; 若 DMSO 过少, 由于极性降低, 反应速率也会减缓, 导致收率降低。此外, 可以在纯 DMSO 中加入水, 采用反溶剂法析出产物, 但 4-甲基-2-戊酮与 DMSO 混合溶剂采用此方法会分液, 无法析出产物, 旋蒸多次除净溶剂后的固体为粘稠状, 含有多种

杂质, 无法分离。采用 4-甲基-2-戊酮与 DMSO (8:1)混合溶剂旋蒸残余粘状物最少, 所以体积比 8:1 为佳。

### 3.1.3 反应温度对多潘立酮收率的影响

1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮和 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的物质的量比为 1:1.1, 反应时间为 10.5 h, 溶剂为 4-甲基-2-戊酮与 DMSO, 体积比为 8:1, 考察反应温度对多潘立酮收率的影响, 结果见表 3。

表 3 反应温度对收率的影响

Tab. 3 Effect of reaction temperature on the yield

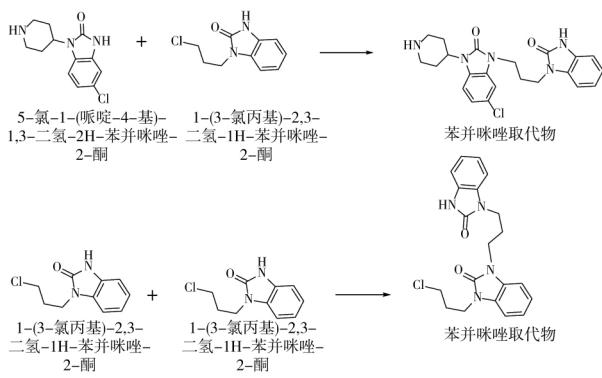
温度/°C	70	80	90	100	110	120
收率/%	49.6	55.4	66.0	67.2	66.3	65.7

Arrhenius 方程式为

$$\lg k = \lg A - E_a / 2.303RT, \quad (2)$$

式中:  $A$  为指数前因子;  $k$  为反应速率常数;  $E_a$  为经验活化能, 简称活化能。

由式(2)可知, 对同一反应  $E_a$  一定时, 温度愈高,  $k$  值愈大, 即反应速率越快。但对于实际反应而言, 温度升高, 主反应速率加快, 副反应速率也同样加快, 所以, 需要反复实验取得最佳反应温度。由表 3 可知, 随着反应温度的升高, 多潘立酮的收率逐渐上升, 超过 100 °C 后, 收率逐渐降低, 随着温度继续升高, 会增加副反应的发生几率, 导致收率降低。而且, 在较低温度(50 °C)下 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮会与 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮生成副产物 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮苯并咪唑取代物, 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮自身也会反应, 生成其苯并咪唑取代物, 见式(3), 影响产物收率与纯度。所以, 加料后应该快速升温至 100 °C, 即选择 100 °C 为宜<sup>[12]</sup>。



(3)

### 3.1.4 反应时间对多潘立酮收率的影响

1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮和5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的物质的量比为1:1.1, 反应温度为100℃, 溶剂为4-甲基-2-戊酮与DMSO, 体积比为8:1, 考察反应时间对多潘立酮收率的影响, 结果见表4。

表4 反应时间对收率的影响

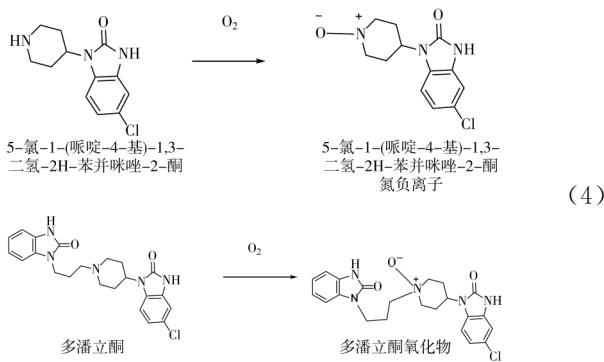
Tab. 4 Effect of reaction time on the yield

时间/h	7.5	9	10.5	12	13.5	15
收率/%	60.8	63.7	67.2	64.3	65.0	64.9

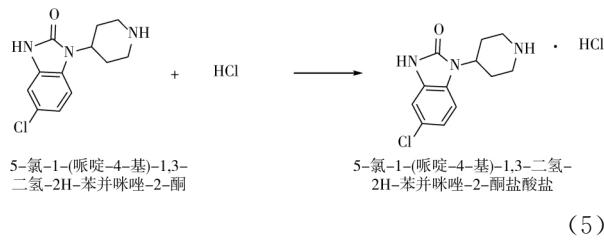
由表4可知, 随着反应时间的延长, 多潘立酮的收率逐渐上升, 超过10.5 h后, 收率逐渐平缓降低, 继续反应可能导致副反应的产生, 而且在工业生产中会增加耗能, 浪费资源, 因此, 反应时间以10.5 h为宜。

### 3.1.5 氧气和HCl对多潘立酮收率的影响

由式(4)可知, 5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和多潘立酮都容易氧化, 所以真空反应和保存极为重要。



由式(5)可知, 因为反应过程中有HCl的生成, 虽然有Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>吸收HCl, 但仍然有部分未反应的HCl与原料5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮成盐, 成盐后的5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐可以溶于50℃热水, 通过热水可以除去盐酸盐。



### 3.1.6 缤酸剂对多潘立酮收率的影响

1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮和5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

的物质的量比为1:1.1, 反应温度为100℃, 溶剂为4-甲基-2-戊酮与DMSO, 体积比为8:1, 反应时间为10.5 h, 考察缤酸剂对多潘立酮收率的影响, 结果见表5。

表5 缤酸剂对收率的影响

Tab. 5 Effect of acid binding agent on the yield

缤酸剂	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	三乙胺	NaOH
收率/%	67.2	61.5	30.4	35.6

按照原杨森公司生产工艺, 使用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缤酸剂, 但传统无机碱不溶于4-甲基-2-戊酮, 对HCl的吸收效果很差, 会导致盐酸盐的生成, 阻止反应进行。随着碱性的增强, 反应物逐步开始发生连串反应, 溶剂蒸干后发现有大量粘稠物, 导致收率降低, 改用有机碱三乙胺为缤酸剂, 收率也较低, 可能是与反应物发生了季铵化反应, 产生了更多副反应, 因此, 在仍选用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缤酸剂的情况下, 尽可能增大其溶解度将会提高多潘立酮收率, 而混合溶剂的使用则增加了Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在反应体系中的溶解度, 产生的NaCl用水洗即可除去。

### 3.1.7 反应物物质的量比对多潘立酮收率的影响

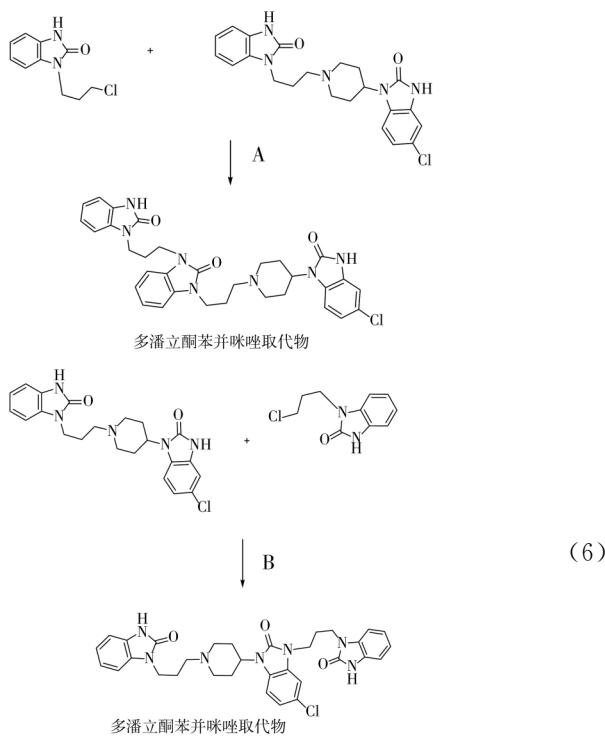
以1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮与5-氯-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮为原料, 反应温度为100℃, 溶剂为4-甲基-2-戊酮与DMSO, 体积比为8:1, 反应时间为10.5 h, 考察反应物物质的量比对多潘立酮收率的影响, 结果见表6。

表6 反应物物质的量比对收率的影响

Tab. 6 Effect of molar ratio of reactive substances on the yield

反应物物质的量比	1.2:1	1.1:1	1:1	1:1.1	1:1.2
收率/%	51.6	54.4	57.3	67.2	67.0

由表6知, 随着反应物物质的量比的变化, 多潘立酮的收率也在较大幅度改变, 由于1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮会不同程度地进攻多潘立酮环上的N-H键, 导致连串反应的发生, 如式(6)发生路线A, B的反应, 产生副产物多潘立酮苯并咪唑取代物和多潘立酮氯苯并咪唑取代物, 导致收率降低, 1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮过量越多, 收率越低。当反应物物质的量的比为1:1.1时, 收率达到62.7%。同时, 为了节约原料, 方便后处理, 防止1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮过多导致的副反应, 以反应物物质的量比为1:1.1为宜。



### 3.2 合成条件优化

采用三因素{反应时间(A), 反应物摩尔比(B), 反应溶剂(C)}三水平进行  $L_9(3^3)$  正交实验, 考察各因素对反应的影响<sup>[13-16]</sup>, 结果见表 7 和表 8, 表 8 中  $K_1$ ,  $K_2$  和  $K_3$  为因素 1, 2, 3 水平下的收率均值;  $R$  为各因素收率极差.

表 7 因素水平表

Tab. 7 Factor level tablet

序号	A/h	B	C
1	7.5	1.1:1 (8:1)	4-甲基-2-戊酮与 DMSO
2	10.5	1:1	甲苯与 DMSO(8:1)
3	13.5	1:1.1	4-甲基-2-戊酮

表 8 正交实验设计与结果

Tab. 8 Design and result of orthogonal experiment

No.	A/h	B	C	收率/%
1	1	1	1	56.7
2	1	2	2	42.3
3	1	3	3	42.0
4	2	1	2	49.3
5	2	2	3	38.2
6	2	3	1	67.2
7	3	1	3	49.0
8	3	2	1	55.1
9	3	3	2	47.3
$K_1$	47.0	51.7	59.7	
$K_2$	51.6	45.2	46.3	
$K_3$	50.5	52.2	43.1	
$R$	4.6	7	16.6	

由表 8 可知, 各因素对多潘立酮收率影响  $C > B > A$ , 最佳反应条件为  $A_2B_3C_1$ , 即反应摩尔比为 1:1.1, 反应时间为 10.5 h, 反应溶剂为 4-甲基-2-戊酮与 DMSO 混合溶剂, 体积比为 8:1.

### 4 结 论

在合成目标化合物时, 氧气会氧化一部分产物, 导致产物收率、纯度降低, 利用高压釜作为反应容器, 可以在氮气氛围下进行长时间保护反应, 极大提高了产物的质量, 而且通过对合成工艺各因素的改善, 采用混合溶剂法将多潘立酮收率从文献方法的 30% 提高到 67.2%, 反应时间从 24 h 缩短为 10.5 h, 此外对后处理工艺也进行了改善, 在 DMSO 中加入活性炭脱色后可观察到明显的脱色效果, 纯度提高, 色度由类白色变为纯白, 简化了后处理工艺, 具有良好的工业前景.

### 参考文献:

- [1] Smolina K, Mintzes B, Hanley G E, et al. The association between domperidone and ventricular arrhythmia in the postpartum period[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016, 25(10): 1210-1214.
- [2] 王戈, 刘英慧, 袁波. 国产多潘立酮原料及其片剂有关物质现状观察[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(2): 79-81.  
Wang Ge, Liu Yinghui, Yuan Bo. The survey of related substances in domperidone raw materials and domperidone tablets[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2013, 30(2): 79-81. (in Chinese)
- [3] Mahrouse M A, El-Zaher A A, Al-Ghani A M. Validated chromatographic methods for simultaneous estimation of cinnarizine in binary mixture with domperidone and paracetamol in tablets[J]. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2019, 15(5): 429-438.
- [4] Koch M W, Liu W Q, Zhang Y Y, et al. Domperidone-induced elevation of serum prolactin levels and immune response in multiple sclerosis[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2019, 334: 577008.
- [5] 张世纹, 王蕾, 陈静. 多潘立酮联合奥美拉唑对喉咽反流性疾病治疗的影响[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(4): 31-33.  
Zhang Shiwen, Wang Lei, Chen Jing. Effect of domperidone combined with omeprazole on the treatment of laryngeal reflux disease[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2019, 9(4): 31-33. (in Chinese)

- [6] Pharmaceutica J. 1,3-Dihydro-1-[3-(1-piperidinyl)propyl]-2H-benzimidazol-2-ones and related compounds[P]. US Patent: US4066772A, 1978.
- [7] 成都卡迪夫科技有限公司. 一种胃动力药物多潘立酮的合成方法: 中国, CN201510982504.2[P]. 2016-05-04.
- [8] 王超. 帕潘立酮的合成[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [9] Japanese pharmacopoeia [M]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016.
- [10] 王冬, 卢丹, 张兴哲. 超高效液相色谱-质谱联用法测定多潘立酮的含量[J]. 中国药物价, 2019, 36(2): 97-100.  
Wang Dong, Lu Dan, Zhang Xingzhe. Determination of domperidone by UPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2019, 36(2): 97-100. (in Chinese)
- [11] 陆涛. 有机化学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [12] 耿晶, 吕玲燕, 冯星月, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定不同厂家生产的多潘立酮片中多潘立酮的含量[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 33-36.

- Geng Jing, Lü Lingyan, Feng Xingyue, et al. Determination of domperidone in domperidone tablets produced by different manufacturers by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. China Medical Herald, 2019, 16(7): 33-36. (in Chinese)
- [13] 严春腾. 克霉唑缩合反应的改进[J]. 中国医药工业杂志, 1985, 16(11): 28.  
Yan Chunteng. Improvement of the condensation reaction of clotrimazole[J]. Pharmaceutical Industry, 1985, 16(11): 28. (in Chinese)
- [14] 李萌. 新型苯并咪唑衍生物的合成研究[D]. 长春: 长春工业大学, 2017.
- [15] Boikov A V, Savelev R V, Payor V A, et al. DEM calibration approach: orthogonal experiment [J]. Journal of Physics Conference Series, 2019, 1210(1): 012025.
- [16] Li X X, Wang X L, Chen Y D, et al. Optimization of combined phytoremediation for heavy metal contaminated mine tailings by a field-scale orthogonal experiment[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 168: 1-8.

(上接第 150 页)

- [6] 潘颜楠, 杨鹏. 北斗导航系统应用前景分析[J]. 电子元器件与信息技术, 2019(1): 42-44.  
Pan Yannan, Yang Peng. Application prospect analysis of Beidou navigation system[J]. Electronic Component and Information Technology, 2019(1): 42-44. (in Chinese)
- [7] 马越. 卫星导航与 5G 移动通信融合架构与关键技术研究[J]. 电脑知识与技术, 2019, 15(24): 38-39.  
Ma Yue. Research on the fusion architecture and key technologies of satellite navigation and 5G Mobile

communication[J]. Computer Knowledge and Technology, 2019, 15(24): 38-39. (in Chinese)

- [8] 杨羊, 马玉秋. 电动汽车智能充电系统控制策略研究[J]. 电气传动, 2019, 49(12): 64-70.  
Yang Yang, Ma Yuqiu. Research on control strategy of electric vehicle intelligent charging system[J]. Electrical Drive, 2019, 49(12): 64-70. (in Chinese)
- [9] 荣雅洁. 电动汽车充电桩智能状态监测系统的设计与实现[D]. 济南: 山东大学, 2020.

(上接第 158 页)

- [31] Grift B V D, Griffioen J. Modelling assessment of regional groundwater contamination due to historic smelter emissions of heavy metals[J]. Journal of Contaminant Hydrology, 2008, 96(1-4): 48-68.
- [32] 魏峰. 稳态条件下土壤溶质运移特征解析分析[D].

西安: 西安理工大学, 2015.

- [33] 王振兴. 重金属 Cr(VI)迁移模型及健康风险动态评价预警研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [34] 张德生. 土壤溶质运移数学模型研究[D]. 西安: 西安理工大学, 2004.