



微反应器在合成化学中的应用

何伟^a 方正^a 陈克涛^b 万志东^a 郭凯^{c*}

(南京工业大学^a药学院;^b食品与轻工学院;^c生物与制药工程学院 南京 210009)

摘要 微反应器在传质、换热方面具有较明显的优势,可以强化混合和精确控温,还可以大大缩短工艺筛选和工艺放大的周期。本文着重从液相反应、气相反应和气/液反应3个方面对微反应技术在合成中的应用做了较详细的评述,同时也简略介绍了其在光化学和电化学反应中的应用,并概要介绍了微反应技术现阶段存在的问题。

关键词 微反应器,传热,传质,液相反应,气相反应,气液反应

中图分类号:O621.2

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)12-1375-11

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20617

20世纪90年代以来,微型化学反应设备因其具有结构简单、无放大效应、操作条件易控制和安全可靠等优点,已引起众多学者的研究兴趣。微型反应器通常是指其内部流体通道或分散空间尺度在微米量级的微结构化学反应器^[1]。在这种反应器中,由于反应体系的传质和传热过程获得极大改进,因而可使化学反应过程获得更高的转化率和收率。按微结构不同,微反应器可分为微通道式、毛细管式、降膜式、多股并流式、微孔阵列式和膜分散式。其中使用最广泛的是微通道式反应器。对毛细管微反应器,可通过改变毛细管长度来调节反应物的停留时间^[2];而降膜式微反应器和多股并流式微反应器只在局部获得微米级的分散和混合尺度的情况下才适合大通量反应^[3-4];因微孔阵列式和膜分散式微反应器是在一个常规尺度混合通道内集成了众多微孔结构,所以可高效地完成均相流体的混合和非均相流体的分散过程^[5-6]。这些微反应器均可通过增加外场作用进一步强化反应过程^[7-8]。

自 Ramshaw 教授于19世纪70年代在ICI(Imperial Chemical Industries)上提出减小设备的尺寸,强化反应过程,提高原料转化率和产率,降低对环境的影响的观点以来^[9],作为过程强化的有力工具的微反应器已获得广泛的应用^[10-11]。Roberge等^[12]认为有50%精细化学品和药物生产过程可通过微反应技术提高其产率和降低能耗,其中约有44%的合成反应可在微反应器中进行。同时可通过增加微结构单元的数量来扩大产量,即使有个别反应器出现问题,其它反应器仍然可以继续生产。近年来,微反应技术广泛应用于高通量合成^[13]、多相化学合成^[14]、催化反应^[15]、涉及高活性和危险试剂的反应^[16-17]及电化学反应^[18]。以下按反应相态的不同分类介绍微反应器在各类型合成反应中的应用。

1 液相反应

微反应系统很适合需高传热传质效率、易产生副反应、化学反应速率快的液相反应。与气相相比,由于液体的黏度比气体高许多,若要进行高通量反应,就需要较高的压差。

1.1 硝化反应

由于硝化是易爆和放热的反应,其传质传热过程就成为硝化反应的主要控制参数,因而很适合在微反应器中进行。前期的研究主要集中在萘^[19-20]、甲苯^[21]及苯^[22]和苯的衍生物^[19]的硝化反应。Antes等^[19]用 N_2O_5 为硝化剂,研究了萘在微反应器中的硝化反应。在常规反应器中,硝化反应需要维持低温;而在微反应器中温度可高达50℃, N_2O_5 浓度可过量8倍。Burns和Ramshaw^[21]研究了不同黏度(2~20 cm/s)和温度(60和90℃)下苯的硝化反应。研究表明,随 H_2SO_4 浓度增大,反应速率可明显提高,副

产物二硝基苯的含量也明显降低。在甲苯的硝化中,产物中二硝基甲苯的含量提高很大。当 H_2SO_4 浓度为 80% 时,二硝基甲苯的转化率随酸/有机相体积比升高而增大。在相同反应速率下,微反应器中副产物含量比现有工业设备中降低很多。由于 *N,N*-二烷基尿素的硝化产物被广泛用作增塑剂, Antes 等^[19,23] 研究了它在微通道反应器中的硝化,结果发现,单硝基尿素衍生物产率可高达 100%。Knapkiewicz 等^[23] 研究了 2-异丙氧基苯甲醛在硅玻璃微反应器中的硝化反应,2-异丙氧基-5-硝基苯甲醛的产率从常规反应器中的 38% 提高到 87%,产量达到 13 g/h。Chen 等^[24] 在微反应器中一步法合成了地乐酚除草剂,与常规两步法操作相比,反应过程中省去了分离中间的操作,同时减少了溶剂的使用。在数秒的停留时间下,*N*-(1-乙基丙基)-3,4-二甲基-2,6-二硝基苯胺的转化率可达 100%,选择性可达 97%。

1.2 酯化反应

生物柴油为混合脂肪酸的甲酯,在常规反应器中由脂肪酸甘油酯和甲醇经酯交换生成。Haswell 等^[25] 在硼硅酸盐玻璃微反应器中研究了一系列羧酸酯化反应,分别合成了乙酰甘氨酸的乙酯和苯基酯,转化率从 91% 提高至 100%。张利雄等^[26] 将一定比例的油酸、低碳醇及无机碱催化剂的混合物注入到微通道反应器中,在常压和 20 ~ 65 °C 下进行酯化反应。当微通道内径为 0.1 ~ 2.0 mm 时,在常压和 90 ~ 170 °C 下,控制停留时间为 5 ~ 60 min,脂肪酸酯产率可高达 97.1%。当硝酸和异辛醇按 1:1 进料,反应温度控制在 35 °C 以下,液体空速为 4000 h⁻¹ 时,生成的硝酸异辛酯纯度可达 99.5%,收率达到 99.1%。而在三颈瓶中进行上述反应时,硝酸异辛酯的纯度虽可达 99.3%,但收率仅为 96.5% (加添加剂)。

1.3 酶催化反应

由于酶能够在常温常压下催化反应,并且具有较高的选择性,因而越来越多的研究者运用酶来催化反应,例如苯酚的生物催化氧化^[27]。Maruyama 等^[28] 在两相流微通道反应器中进行了漆酶催化的 *p*-氯酚降解反应。通过增加接触面,提高了 *p*-氯酚的转化率。Belder 等^[29] 在微反应器中用环氧化物水解酶突变体将环氧丙基苯基乙醚催化水解成了相应的二醇,转化率从常规反应器中的 22.0% 提高到 43.0%,目标化合物的含量在 49% ~ 95% 之间。Kanno 等^[30] 在 PMMA 微反应器中,在 37 °C 下,将 *p*-硝基苯- β -D-半乳糖皮苷定量水解为 *D*-半乳糖,并且反应速率是常规反应器的 5 倍多。

1.4 相转移催化反应

相转移催化是一种常用的加速两液相间反应的方法^[31-32]。Hisamoto 等^[33] 在微反应器中制备 5-甲基-4-(4-硝基苯偶氮基)苯-1,3-二醇。反应结束后,产物溶解在有机相里,而非有机相溶解在水相里。Ahmed-Omer 等^[34] 将分段流、相转移催化剂和超声技术结合起来,考察了乙酸对硝基苯酯的水解反应。随着反应中加入相转移催化剂 Bu_4NHSO_4 ,反应速率加快。Kitamori 等^[35] 以乙基-2-酮环戊羧酸酯与溴苄的烷基化反应为模型,研究了微反应器中的两相反应。当反应温度为常温,流速为 1.2 $\mu\text{L}/\text{min}$ 时,烷基化产率可达 96.0%,而在常规反应器中,产率只有 49%。

1.5 聚合反应

聚合过程通常采用悬浮或者乳化聚合。在悬浮聚合中,通过加入表面活性剂,将单体分散到水相中。Nakashima 等^[36] 用膜乳化微反应设备完成了一系列聚合反应。

由于反应器壁上的积垢会抑制链反应的进行,因而 Bayer 等^[37-38] 以丙烯酸酯的自由基聚合反应为例,研究了如何提高单体和引发剂之间的均化作用。在反应温度 150 °C,压力 1.6 kPa,流量 6 ~ 8 kg/h 和停留时间为 40 min 的条件下,在微混合器中可很好地完成聚合。由于强化了单体和引发剂之间的混合,未出现相对分子质量超过 6×10^4 的产物,从而可防止堵塞管状反应器。在常规聚合器中,控制聚合物的平均相对分子质量和相对分子质量分布常是个难题。而在微混合器中则能快速混合和更好地控制快速反应,因而反应结果明显比常规反应器好。考虑到微反应系统的特殊优点,Takeshi Honda 等^[39] 选取 NCA 的聚合为模型反应,研究了在微反应器中制备聚合产物的特点,证明微反应器中生成的聚合物相对分子质量分布较窄。

1.6 氧化反应

Kraut 等^[40] 在微反应器中以 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 为催化剂, H_2O_2 为氧化剂,将乙醇氧化成乙酸。在反应器进

口温度为 70 ~ 115 ℃,压力为 0.3 ~ 0.5 kPa,停留时间为 3 s 条件下,乙醇的转化率可达 99%,乙酸的选择性也可达 99%,时空转换率为常规反应器的 700 多倍。

此外,Kawaguchi^[41]研究了微反应器中一系列的 Moffat-Swern 反应,当三氟醋酸酐作为 DMSO 的引发剂时,反应温度为 0 ℃,停留时间为 0.01 s 的转化率可达 90%,环己烯酮的收率可达 89%。

Mikami 等^[42]研究发现纳米流动系统可使 Baeyer-Villiger 氧化的区域选择性得到增强。将 $\text{Sc}[\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_2]_3$ 和 2-甲基环己烯酮的混合液以及 30% 的过氧化氢溶液分别从 2 个入口加入到混合器中,在停留时间为 8.1 s,流速为 100 nL/min 的情况下,2-甲基环己烯酮的转化率高达 91.0%,区域选择性更高达 100%;而在常规反应器中,2-甲基环己烯酮的转化率只有 28%,区域选择性反为 69%。

Stevens 等^[43]尝试了酮在微反应器中的 Baylis-Hillman 氧化重排反应,当反应物流速为 1.4 mL/min,停留时间为 118 min 时,生成的酯产率可达 82%,采用止流法可使产率增加到 95% (停留时间为 590 min)。

此外,用微通道反应器能明显提高过氧乙酸^[44-45]、反-1,2-环己二醇^[46]、甲乙酮过氧化物^[47-48]、不稳定的过氧化羧酸^[49]和叔丁基过氧化新戊酸酯^[50]等的合成产率和选择性。

1.7 烷基化反应

Worz 等^[51]以二取代甲胺为原料,研究了芳香族衍生物在微通道反应器中的甲基化反应。虽然与常规反应器中产率相同(95%),但反应温度却可由 -70 ℃ (分批操作)提高到微反应器中的 0 ℃,反应时间由 15 min 缩短为 6 s。

Lu 等^[52]在硅硼酸盐玻璃微反应器中合成了一系列同位素标记化合物。当反应流速为 1.0 μL/min 时,产物平均收率(RCY)可达 88.0%。由羧酸甲基化制备苯二氮受体的配体时,在优化反应条件下(流速为 1.0 μL/min)产物平均收率(RCY)可达 65.0%。

由于 1,3,5-三甲氧基苯的选择性亲电取代反应是个放热反应,反应热易造成多烷基化反应,因而在常规反应器中二烷基化产物可占 46%。反应温度由常规反应器中 -10 ℃降低到 -78 ℃时,单烷基化产物的产率由常规反应器 30.0% 提高到了 92.0%,二烷基化产物含量则由 18% 降至 4%^[53]。

Kitamori 等^[35]研究了乙基-2-酮环戊羧酸酯和溴苄在微反应器中的烷基化反应,产率由常规反应器中的 49% 提高至 96%。

1.8 加成反应

Nagaki 等^[54]在微反应器中研究了芳基锂及其衍生物与草酸二烷基的反应,在使用 1:1 快速混合后,原料转化率由常规反应的 83% 提高到 98%。Wiles 等^[55]在微反应器中以一系列 1,3-二酮为原料,用有机碱催化制备烯醇化物,随后烯醇化合物和一些 Michael 受体反应,生成 1,4-加成产物。通过使用止流法,转化率由 15% 提高至 34%。当将停留时间延长到 10 s 时,其转化率可高达 100%。Hessel 等^[56]和 Koch 等^[57]以氯化苯镁和三甲基硼酸为原料,考察了在 4 种微反应器中通过格氏加成反应来制备苯硼酸的反应。最佳结果如表 1 所列。

表 1 苯硼酸在 4 种反应器中的参数比较
Table 1 The parameters of phenylboronic acid in four reactors

	Cross type glass mixer ^[55]	Crawler type mixer ^[56]	Stainless stell cross type mixer ^[57]	Traditional glass ^[57]
product(Ph(OH) ₂)/ %	83	89	95	83
by-product(Ph ₂ (OH))/ %	1.4	0	0.6	13.8
Temperature/℃	22	10	20	20
Residence time/s	8	10	5	-

为了除去合成烯胺过程中产生的水,通常需要高沸点溶剂和高温。但在硼硅酸盐玻璃微反应器^[58]中,当反应温度为 25 ℃,停留时间为 20 min 时,原料的转化率可达 42%。

此外,微反应器也被广泛应用于有机锂试剂加成^[59]、格氏反应^[59-63]、3-羟甲基吡啶制备^[64]、异戊烯和 α-对甲基苯乙烯的环加成^[65]、Diels-Alder 反应^[66]、仲胺和 α,β-不饱和羰基化合物(氰基)的加成^[67]、二乙基丙二酸酯和 C60-富勒烯的环加成^[67]等反应中。

1.9 缩合反应

多肽和多肽类物质正被广泛应用于制药工业,多肽合成方法是很多制药企业致力开发领域。Watts 等^[68-69]在电动学控制条件下,在微反应器中进行了多肽的合成研究。当使用 5 倍量的 DCC,且采用止流法时,多肽产率可达 93% (表 2)。

表 2 微反应器和常规反应器在多肽缩合反应中的应用
Table 2 The application of microreactors in peptide condensation

	Microreactors	Traditional reactors
Reaction type	DCC condensation reaction	DCC condensation reaction
Reaction time	20 min	24 h
Conversion/%	93	92
Reaction type	active ester condensation reaction	active ester condensation reaction
Reaction time	20 min	120 h
Conversion/%	100	60

非均相催化已被广泛应用于精细化学品和药物的合成,在常规反应器中需对反应混合物进行催化剂的后处理,而在微反应器中使用固载催化剂,则可省略此操作。Greenway 等^[70]在硼硅酸盐玻璃微反应器中研究了在常温、停留时间为 6 s 情况下的连续 Suzuki 反应,产率可达 68%;而在常规反应器中分批操作时,反应时间长达 8 h,产率仅为 60%。

Salimi-Mososavi 等^[71]在电渗流微反应器中进行了重氮化反应,Wootton 等^[72]研究了在流体动力学控制下,在微反应器中的相似反应。Hisamoto 等^[34]在玻璃微反应器中用相转移催化剂催化合成了偶氮化合物。在使用玻璃微反应器,停留时间为 2.3 s 的情况下,转化率可达 100%,而在普通的玻璃搅拌容器中,反应 10 min 的转化率仅为 80%。

此外,微反应器已广泛用于 Kumada-Corriu 反应^[73]、Aldol 合成^[74]、Hantzsch 反应^[75]、Sonogashira 缩合^[76]、Suzuki-Miyaura 缩合^[77,55]、Paal-Knorr 反应^[78]、Mozoroki-Heck 反应^[79]、Witting 反应^[79]、Knoevenagel 反应^[79]、Baylis-Hillman 反应^[59]和 Hemetsberger-Knittel 反应^[80]等。

2 气相反应

由于绝大多数气相反应是非均相催化反应,反应发生在气固界面上。对于多相体系,传质和传热效率会显著影响反应进程。现阶段,微反应器主要应用于气相氧化反应、加氢反应、脱氢反应和有毒气体物质的合成等类型的气相反应中。

2.1 气相氧化反应

催化燃烧和烃类选择性氧化反应正越来越受到关注。Janicke 等^[81]在错流换热式微反应器中研究了燃料电池阳极 H₂尾气的催化燃烧反应。Veser 等^[82]以 H₂/O₂反应为模型,考察了微反应器的性能。由实验结果估计出大约 100 个微通道组成的催化剂反应时,就可以保证在 10 s 内由汽车废气加热到催化处理温度。

作为醇酸树脂重要中间体马来酸酐已被广泛通过二烯的氧化来合成。Kursawe 等^[83]在微通道反应器中进行了上述反应,以附着催化剂的阳极氧化铝细丝为催化床,当转化率为 87% 时,马来酸酐的选择性约为 30%。

Kursawe 等^[83]在铝制微反应器中使用纯氧气氧化乙烯制环氧乙烷,当乙烯浓度为 4%,停留时间为几秒时,乙烯转化率达 40% ~ 60%,选择性约为 45%,环氧乙烷的收率为 19% ~ 29%。Kestenbaum 等^[84]用特殊的微反应器,以多晶银为催化剂,反应的选择性为 65%,转化率为 24%。

此外,微反应器也用于气相氧化异戊二烯生成柠康酸酐^[85]、甲醇氧化制甲醛^[86]、甲烷部分氧化制备合成气^[85]、PrO_x 选择性氧化 CO 和金属氧化物催化氧化甲醇^[87]等反应中。

2.2 加氢反应

Schubert 等^[88]在负载钨催化剂的微反应器中研究了苯的加氢制备环己烷的过程。在温度为 60 ℃、

压力为 110 kPa、停留时间为 530 ms 条件下,苯的转化率和环己烷选择性分别达到 13% 和 20%。

Jahnisch 等^[89]在微反应器中研究了 Pt 催化环己烯加氢制备环己烷的反应。反应温度为 120℃,环己烯转化率为 95% 时环己烷的选择性高达 100%。

2.3 脱氢反应

微反应器除可用于甲醇氧化制甲醛外,还可用于丙烷的非氧化脱氢制丙烯和环己烷脱氢制苯。Jahnisch 等^[89]在含丝状 Pt-Sn/ γ -Al₂O₃ 催化剂(直径 3 ~ 10 μ m)的床层微反应中研究了丙烷非氧化脱氢制丙烯的反应。反应物在催化剂床层中以类似微通道中的层流方式流动,得到了超过平衡值的转化率,转化率达 30% 时选择性高达 96 %。

J·H·布罗菲等^[90]设计了一种可用于催化氧化脱氢的微反应器,将包含烃的流体和氧气通入负载催化剂的微反应器中,在 335 ~ 1000 $^{\circ}$ C 下,生成水和至少一种烯烃和/或芳烃,热量则排到相邻的热交换器中。当气体空速大于 10000 h⁻¹时,氧气的转化率大于 90%,最高可达 99%。

2.4 异氰酸甲酯及多种其他危险气体的合成

杜邦公司^[91]很早就开展了在微反应器中合成有毒气体的工业应用研究。几个研究的反应过程(见表 3)都是在模块化设备内进行的。

表 3 多种危险气体的合成
Table 3 The synthesis of some dangerous gas

Reactant	Main product	Reaction type
Cyclohexylamine, carbonyl chloride	isocyanatocyclohexane	hyperthermia, dangerous
Butylamine, carbonyl chloride	butyl isocyanate	hyperthermia, dangerous
Hydrogen chloride, oxygen	chlorine, water	catalytic, dangerous
Carbon monoxide, oxygen	carbonyl chloride	catalytic, dangerous
N-methylformamide, oxygen	methyl isocyanate	catalytic, hyperthermia, dangerous
Methane, ammonia	hydrocyanic acid	catalytic, hyperthermia, dangerous

3 气/液反应

3.1 卤化反应

Becker 等^[92]研究了在微通道反应器中乙酰苯的 α -溴化反应,在 20 $^{\circ}$ C、60 s 的条件下,一溴产物的产率可达 99%。Jahnisch 等^[93]研究了在微通道反应器中甲苯的直接氟化反应,Chambres 等^[94]考察了 4-硝基甲苯和 2,4-二硝基甲苯的氟化反应及 1,3-二羰基化合物、芳香族化合物和杂环化合物的选择性氟化反应,优化后的反应条件可以直接应用到工业生产上(表 4)。

表 4 微反应器在氟化反应中的应用
Table 4 The application of microreactors in fluoridation

	Microcolumn ^[95-97]	Falling film microreactor ^[95-97]	Bubble column	Silicon microchannel reactor ^[98-99]
Temperature/ $^{\circ}$ C	- 15	- 16	- 17	r. t.
Ratio	0. 54equiv	2. 0equiv	1. 0equiv	2. 5equiv
Conversion/%	26	76	34	58
Yield/%	11	28	8	14
Selectivity/%	42	37	22	24

此外,微通道反应器也被广泛应用于类似于(-)-儿茶精的碘化^[100]、4-羟基吡啶-2,6-二羧酸的氯化^[101]、类固醇的直接氟化^[102]等反应。

3.2 氢化反应

使用管壳式微反应器可以避免在高压条件下的氢气氢化反应。Kobayashi 等^[103]将基质和氢气分别泵入负载 Pd 微反应器中,在常温下常压下进行了反应。Kunz 等^[104]研究了非 Pd 催化剂的催化氢化反应。Bimbisar Desai 等^[105]分别以 Pd/C 和 Raney-Ni 为催化剂,在微通道反应器中研究了 DHPM C5 苄基酯的氢化反应,产率可达 96%,产物纯度也大于 98%。微反应器对杂环化合物的还原具有很好的应

用前景,如芳基化合物的氢化硝基还原和硫酮化合物的硫酮基还原等。

Fodisch 和 Yeong 分别研究了硝基甲苯^[106-107]和硝基苯^[108-109]在微反应器中的氢化还原胺化反应。在 70 ℃、H₂气压力 2 kPa、循环比 43% 及停留时间为 280 s 条件下,硝基甲苯的转化率可达 98%;当流速为 0.5 mL/min 时,硝基苯最高产率可达 85%。

Honick 等^[110]系统研究了环二烯的氢化反应,结果列于表 5。

表 5 微反应器中环二烯化合物的氢化反应
Table 5 The hydrogenation of cyclic diolefine compounds in microreactors

Reactant	1,5-Cyclooctadiene	c,t,t,1,5,9-Cyclododecatriene	Benzene
Reaction temperature/℃	150	150	—
Conversion/%	99.5	90	10
Selectivity/%	98	90	36

3.3 氧化反应

Park 和 Kim^[111]在 120 cm 长的双重通道(DC)微反应器中进行了 Heck 氧化反应,由分批操作时,12 h 后的选择性仅为 74.3% 及 3 d 后产率 19%,提高为 30 min 后产物产率达到 82%,选择性也超过 80%。

Irfan 等^[112]在流动臭氧氧化分解反应器(O-Cube)中研究了一系列化合物的臭氧分解反应。经由臭氧分解反应后,二取代苯乙烯生成了相应的醛/酮,产率达 72% ~ 90%。 β -蒎烯、1,1-二苯基丙炔-1-醇、正辛胺的臭氧分解反应产率明显优于常规反应器中的产率。

4 在其它化学反应中的应用

4.1 光化学反应

光化学反应作为合成复杂分子的一种环境友好型反应,在大规模生产中尚需解决连续流在微反应器中需足够强光源等技术问题。

Mizuno 等^[113]将萘的衍生物进行光催化环加成反应,提高了反应的效率和区位选择性。当物料流速为 0.50 μ L/min,照射时间为 3.4 min 时,环加成产物的产率分别为 59% 和 9%;而在分批操作时,产率虽可分别达 56% 和 17%,但反应时间要长达 3 h。Ueno 等^[114]在双 Y 型微反应器中研究了芘的光氰化反应,使用三层回流(水-油-水)式反应可使转化率达 73.0%。

在微反应器中 2,4-二异氰基甲苯的光化学氯化反应^[105],当温度 130 ℃,停留时间 9 s 时,产率可达 81%,反应器的时空转换率可高达 401.0 mol/(L·h);而在常规反应器中则仅为 1.3 mol/(L·h)。

4.2 电化学反应

常规的电化学合成需要在电解质中进行,但在微流体系统中可不添加电解质进行电化学合成反应。Horcajada 等^[115]在微流体系统中研究了在阳极上的甲烷氧化生成甲醇的反应,当甲烷流速为 50.0 μ L/min,电流为 11 mA 时,甲醇产率可达 90%。

由于酶的不稳定性和价格限制了它作为催化剂的工业应用。Kenis 等^[116]等采用多股层流微反应器体系,用金电极表面生成还原型二磷酸吡啶核苷酸及 NADH 为催化床,催化电化学氧化非手性丙酮酸为 L-乳酸,产率可达 41.0%。

5 总结与展望

自 20 世纪 80 年代“微通道散热器”的概念首次被提出以来,以微反应系统为核心的微反应器便受到合成化学研究者和工业应用的青睐。微反应器的几何特性、传递特性和宏观流动特性决定了它在特定化学和化工领域有着常规反应器无法比拟的精确控温、反应时间短、安全性高和易于放大等优势。

但要取代传统反应器应用于实际生产,还亟需解决如微通道易堵塞、适宜催化剂的设计、传感器和控制器的集成以及微反应器放大等诸多问题。虽然通过增加微反应器数量可扩大生产规模,但微反应器的监测和控制难度也会相应地增大。目前一些科研机构正针对这些问题开展研究,如 Bayer 公司开发出的 Fixed bed meander reactor 反应器就可以适用于固液相反应体系。

参 考 文 献

- [1] Ehrfeld W, Hessel V, Lowe H. Microreactor: New Technology for Modern Chemistry [M]. LUO Guangsheng, WANG Yujun, LU Yangcheng, Trans. Beijing: Chemical Industry Press, 2004 (in Chinese).
艾菲尔 W, 海瑟 V, 李卫 H. 微反应器: 现代化学中的应用技术 [M]. 骆广生, 王玉军, 吕阳成, 译. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [2] Dumann G, Quittmann U, Groschell L, *et al.* The Capillary-microreactor: A New Reactor Concept for the Intensification of Heat and Mass Transfer in Liquid-Liquid Reactions [J]. *Catal Today*, 2003, **79**(1/4): 433-439.
- [3] Pennemann H, Hessel V, Lowe H. Chemical Microprocess Technology-form Laboratory-scale to Production [J]. *Chem Eng Sci*, 2004, **59**(22/23): 4789-4794.
- [4] Lob P, Lowe H, Hessel V. Fluorinations, Chlorinations and Brominations of Organic Compounds in Micro Reactors [J]. *J Fluorine Chem*, 2004, **125**(11): 1677-1694.
- [5] Chen G G, Luo G S, Li S W, *et al.* Experimental Approaches for Understanding Mixing Performance of a Minireactor [J]. *AIChE J*, 2005, **51**(11): 2923-2929.
- [6] Xu J H, Luo G S, Chen G G, *et al.* Mass Transfer Performance and Two-phase Flow Characteristic in Membrane Dispersion Mini-Extractor [J]. *J Membr Sci*, 2005, **249**(1/2): 75-81.
- [7] Kralj J G, Schmidt M A, Jensen K F. Surfactant-Enhanced Liquid-Liquid Extraction in Microfluidic Channel with Inline Electric-field Enhanced Coalescence [J]. *Lab Chip*, 2005, **5**(5): 531-535.
- [8] Dendukuri D, Tsoi K, Hatton T A, *et al.* Controlled Synthesis of Nonspherical Microparticles Using Microfluidics [J]. *Langmuir*, 2005, **21**(6): 2113-2116.
- [9] Rebrov E V, Duinkerke S A, Schouten J C, *et al.* Optimization of Heat Transfer Characteristics, Flow Distribution, and Reaction Processing for a Microstructured Reactor/Heat-exchanger for Optimal Performance in Platinum Catalyzed Ammonia Oxidation [J]. *Chem Eng J*, 2003, **93**(3): 201-216.
- [10] Pohar A, Plazl I. Laminar to Turbulent Transition and Heat Transfer in a Microreactor: Mathematical Modeling and Experiments [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2008, **47**(19): 7447-7455.
- [11] Antes J, Boskovic D, Krause H, *et al.* Analysis and Improvement of Strong Exothermic Nitrations in Microreactors [J]. *Chem Eng Res Des*, 2003, **81**(A7): 760-765.
- [12] Roberge D M, Ducry L, Bieler N, *et al.* Microreactor Technology: a Revolution for the Fine Chemical and Pharmaceutical Industries [J]. *Chem Eng Technol*, 2005, **28**(3): 318-323.
- [13] Haswell S J, Middleton R J, O'Sullivan B, *et al.* The Application of Microreactors to Synthetic Chemistry [J]. *Chem Commun*, 2001, (5): 391-398.
- [14] Nikbin N, Ladlow M, Ley S V. Continuous Flow Ligand-Free Heck Reactions Using Monolithic Pd[0] Nanoparticles [J]. *Org Process Res Dev*, 2007, **11**(3): 458-462.
- [15] SUN Feifei, ZHONG Shunhe. Chemisorption of Supported Au/TiO₂ Catalyst in Direct Epoxidation of Propylene [J]. *Chinese J Appl Chem*, 2003, **20**(9): 849-852 (in Chinese).
孙菲菲, 钟顺和. 丙烯在 Au/TiO₂ 催化剂上的化学吸附与临氢环氧化反应 [J]. 应用化学, 2003, **20**(9): 849-852.
- [16] Fortt R, Wootton R C R, de Mello A J. Continuous-Flow Generation of Anhydrous Diazonium Species: Monolithic Microfluidic Reactors for the Chemistry of Unstable Intermediates [J]. *Org Process Res Dev*, 2003, **7**(5): 762-768.
- [17] Bou-Diab L, Fierz H, Gwerder C, *et al.* A New Multipurpose Microreactor for Process Safety Studies [J]. *Org Process Res Dev*, 2003, **7**(6): 1077-1078.
- [18] Watts P, Haswell S J. Electrochemical Oxidation of Tertiary Amines to Form Iminium Ions Which Deprotonate to Form Enamines [P]: GB 2387171, 2003-08-08.
- [19] Antes J, Tuercke T, Marioth E, *et al.* Topical Conference Proceedings; IMRET 4, 4th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting, March 5-9, 2000, Atlanta, GA; New York: American Institute of Chemical Engineers, 2000: 194-200.
- [20] Lobbecke S, Antes J, Turcke T, *et al.* In Proceedings of the 31st International Annual Conference ICT: Energetic Materials-Analysis, Diagnostics and Testing, June 27-30, 2000, Karlsruhe, Germany.
- [21] Burns J R, Ramshaw C. Development of a Microreactor for Chemical Production [J]. *Chem Eng Res Des*, 1999, **77**(3): 206-211.
- [22] Burns J R, Ramshaw C. In Topical Conference Proceedings; IMRET 4, 4th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting, March 5-9, 2000, Atlanta, GA; New York: American Institute of Chemical Engineers, 2000: 133-140.
- [23] Knapkiewicz P, Skowerski K, Jaskolska D E, *et al.* Nitration Under Continuous Flow Conditions: Convenient Synthesis of 2-Isopropoxy-5-nitrobenzaldehyde, an Important Building Block in the Preparation of Nitro-Substituted Hoveyda-Grubbs

- Metathesis Catalyst[J]. *Org Process Res Dev*, 2012, **16**:1430-1435.
- [24] Chen Y Z, Zhao Y C, Han M, *et al.* Safe, Efficient and Selective Synthesis of Dinitroherbicides *via* a Multifunctional Continuous-Flow Microreactor: One-step Dinitration with Nitric Acid as Agent[J]. *Green Chem*, 2013, **15**:91-94.
- [25] Wiles C, Watts P, Haswell S J, *et al.* Solution Phase Synthesis of Esters within a Microreactor[J]. *Tetrahedron*, 2003, **59**(51):10173-10179.
- [26] ZHANG Lixiong, JU Jingxi, XU Nanping. Method for Manufacturing Biological Diesel Oil with Microchannel Reactor[P]: CN, 1861751A, 2006-11-15 (in Chinese).
张利雄, 鞠景喜, 徐南平. 一种利用微通道反应器制备生物柴油的方法: 中国, 1861751A[P], 2006-11-15.
- [27] Madalina T, Diana M, Cristian T, *et al.* Biocatalytic Microreactor Incorporating HRP Anchored on Micro-/Nano-lithographic Patterns for Flow Oxidation of Phenols[J]. *J Mol Catal B*, 2011, **69**:133-139.
- [28] Maruyama T, Uchida J I, Ohkawa T, *et al.* Enzymatic Degradation of *p*-Chlorophenol in a Two-phase Flow Microchannel System[J]. *Lab Chip*, 2003, **3**(4):308-312.
- [29] Belder D, Ludwig M, Wang L, *et al.* Enantioselective Catalysis and Analysis on a Chip[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(15):2463-2466.
- [30] Kanno K, Maeda H, Izumo S, *et al.* Rapid Enzymatic Transglycosylation and Oligosaccharide Synthesis in a Microchip Reactor[J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(1):15-18.
- [31] Sasson Y, Neumann R, Eds. Handbook of Phase Transfer Catalysis; London: Blackie Academics and Professionals, 1997.
- [32] Fiamegos Y C, Stalikas C D. Phase-Transfer Catalysis in Analytical Chemistry[J]. *Anal Chim Acta*, 2005, **550**(1/2):1-12.
- [33] Hisamoto H, Saito T, Tokeshi M, *et al.* Fast and High Conversion Phase-Transfer Synthesis Exploiting the Liquid Liquid Interface Formed in a Microchannel Chip[J]. *Chem Commun*, 2001, (24):2662-2663.
- [34] Ahmed-Omer B, Barrow D, Wirth T. Effect of Segmented Fluid Flow, Sonication and Phase Transfer Catalysis on Biphasic Reactions in Capillary Microreactors[J]. *Chem Eng J*, 2007, **135**(Suppl. 1):S280-S283.
- [35] Ueno M, Hisamoto H, Kitamori T, *et al.* Phase-Transfer Alkylation Reactions Using Microreactors[J]. *Chem Commun*, 2003, (8):936.
- [36] Nakashima T, Shimizu M, Kukizaki M. Membrane Emulsification by Microporous Glass [J]. *Key Eng Mater*, 1992, (61/62):513-516.
- [37] Bayer T, Pysall D, Wachsen O. In Topical Conference Proceedings; IMRET 3, 3rd International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting; Ehrfeld W, Ed.; Berlin: Springer-Verlag, 2000:165-170.
- [38] Pysall D, Wachsen O, Bayer T, *et al.* Method and Device for Continuous Production of Polymers; DE 19816886 C1[P], 1998-04-17.
- [39] Honda T, Miyazaki M. Controllable Polymerization of *N*-Carboxy Anhydrides in a Microreaction System[J]. *Lab Chip*, 2005, **5**(8):812-818.
- [40] Kraut M, Nagel A, Schubert K. In Topical Conference Proceedings; IMRET 6, 6th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting, March 11-14, 2002, New Orleans, LA; American Institute of Chemical Engineers; New York, 2002:352-356.
- [41] Kawaguchi T, Miyata H, Ataka K, *et al.* Room-Temperature Swern Oxidations by Using a Microscale Flow System[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(16):2413-2416.
- [42] Mikami K, Islam M N, Yamanaka M, *et al.* Nanoflow System for Perfect Regiocontrol in the Baeyer-Villiger Oxidation by Aqueous Hydrogen Peroxide Using Lowest Concentration of a Fluorous Lanthanide Catalyst[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**(18):3681-3683.
- [43] Acke D R J, Stevens C V. Study of the Baylis-Hillman Reaction in a Microreactor Environment; First Continuous Production of Baylis-Hillman Adducts[J]. *Org Process Res Dev*, 2006, **10**(3):417-422.
- [44] WU Wei, ZHANG Jing, QIAN Gang, *et al.* Continuous Synthesis of Peracetic Acid in Micro-Channel Reactor[J]. *Chem React Eng Technol*, 2009, **25**(2):180-183 (in Chinese).
吴巍, 张晶, 钱刚, 等. 微通道内连续合成过氧乙酸[J]. 化学反应工程与工艺, 2009, **25**(2):180-183.
- [45] Ebrahimi F, Kolehmainen E, Turunen I. Safety Advantages of On-site Microprocesses[J]. *Org Process Res Dev*, 2009, **13**(5):965-969.
- [46] Hartung A, Keane M A, Kraft A. Advantages of Synthesizing Trans-1,2-Cyclohexanediol in a Continuous Flow Microreactor over a Standard Glass Apparatus[J]. *J Org Chem*, 2007, **72**(26):10235-10238.
- [47] Zhang J, Wu W, Qian G, *et al.* Continuous Synthesis of Methyl Ethyl Ketone Peroxide in a Microreaction System with Concentrated Hydrogen Peroxide[J]. *J Hazard Mater*, 2010, **181**(1/3):1024-1030.
- [48] Wu W, Qian G, Zhou X, *et al.* Peroxidization of Methyl Ethyl Ketone in a Microchannel Reactor[J]. *Chem Eng Sci*, 2007, **62**(18/20):5127-5132.
- [49] Ebrahimi F, Kolehmainen E, Oinas P, *et al.* Production of Unstable Percarboxylic Acids in a Microstructured Reactor[J]. *Chem Eng J*, 2011, **167**(2/3):713-717.

- [50] Illg T, Hessel V, Lob P, *et al.* Novel Process Window for the Safe and Continuous Synthesis of Tert-butyl Peroxy Pivalate in a Microreactor[J]. *Chem Eng J*, 2011, **167**(2/3):504-509.
- [51] Worz O. In Topical Conference Proceedings; IMRET 5, 5th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting; Matlosz M, Ehrfeld W, Baselt J P, Eds; Berlin: Springer-Verlag, 2001:377-386.
- [52] Lu S Y, Watts P, Chin P T, *et al.* Syntheses of ^{11}C - and ^{18}F -labeled Carboxylic Esters within a Hydrodynamically-driven Micro-reactor[J]. *Lab Chip*, 2004, **4**(6):523-525.
- [53] Suga S, Nagaki A, Yoshida J. Highly Selective Friedel-Crafts Monoalkylation Using Micromixing[J]. *Chem Commun*, 2003, (3):354-355.
- [54] Nagaki A, Ichinari D, Yoshida J I. Reactions of Organolithiums with Dialkyl Oxalates: A Flow Microreactor Approach to Synthesis of Functionalized α -Keto Esters[J]. *Chem Commun*, 2013, **49**:3242-3244.
- [55] Wiles C, Watts P, Haswell S J, *et al.* 1,4-Addition of Enolates to α,β -Unsaturated Ketones within Micro Reactor[J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(2):62-64.
- [56] Hessel V, Lowe H, Hofmann C, *et al.* In Topical Conference Proceedings; IMRET 4, 4th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting, March 5-9, 2000, Atlanta, GA; American Institute of Chemical Engineers; New York, NY, 2000:39-54.
- [57] Koch M, Wehle D, Scherer S, *et al.* Process for the Preparation of Aryl and Boron Compounds in Micro Reactors; DE 10140857[P], 2001-08-21.
- [58] Sands M, Haswell S J, Kelly S M, *et al.* The Investigation of an Equilibrium Dependent Reaction for the Formation of Enamines in a Microchemical System[J]. *Lab Chip*, 2001, **1**(1):64-65.
- [59] O'Brien A G, Lévesque F, Seeberger P H. Continuous Flow Thermolysis of Azidoacrylates for the Synthesis of Heterocycles and Pharmaceutical Intermediates[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**:2688-2690.
- [60] Roberge D M, Bieler N, Mathier M, *et al.* Development of an Industrial Multi-Injection Microreactor for Fast and Exothermic Reactions-Part II[J]. *Chem Eng Technol*, 2008, **31**(8):1155-1161.
- [61] Roberge D, Bieler N, Ducry L. Method for Grignard Type Reactions in Microreactors; US7939698 B2[P], 2011-05-10.
- [62] Riva E, Gagliardi S, Martinelli M, *et al.* Reaction of Grignard Reagents with Carbonyl Compounds under Continuous Flow Conditions[J]. *Tetrahedron*, 2010, **66**(17):3242-3247.
- [63] Muñoz Molina J, Alcázar J, Hoz Ayuso A, *et al.* Preparation of Amides Mediated by Isopropylmagnesium Bromide under Continuous Flow Conditions[J]. *Green Chem*, 2012, **14**:1335-1341.
- [64] Tricotet T, Donal F O. Bipyridyl Derivatives as Photomemory Devices: A Comparative Electronic-Structure Study[J]. *Chem Eur J*, 2010, **16**(22):6678-6686.
- [65] Okafor O C, Tadepalli S, Tampy G, *et al.* Microreactor Performance Studies of the Cycloaddition of Isoamylene and α -Methylstyrene[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, **49**(12):5549-5560.
- [66] Abele S, Hock S, Schmidt G, *et al.* High-Temperature Diels-Alder Reactions; Transfer from Batch to Continuous Mode[J]. *Org Process Res Dev*, 2012, **16**(5):1114-1120.
- [67] Silvestrini S, Dalle Nogare D, Carofiglio T, *et al.* Continuous Flow Synthesis of Methanofullerenes in Microstructured Reactors: A Kinetic Study[J]. *Eur J Org Chem*, 2011, 5571-5576.
- [68] Watts P, Wiles C, Haswell S J, *et al.* The Synthesis of Peptides Using Micro Reactors[J]. *Chem Commun*, 2001, (11):990-991.
- [69] Watts P, Wiles C, Haswell S J, *et al.* Solution Phase Synthesis of β -Peptides Using Micro Reactors[J]. *Tetrahedron*, 2002, **58**(27):5427-5439.
- [70] Greenway G M, Haswell S J, Morgan D O, *et al.* The Use of a Novel Microreactor for High Throughput Continuous Flow Organic Synthesis[J]. *Sens Actuators B*, 2000, **63**(3):153-158.
- [71] Salimi-Moosavi H, Tang T, Harrison D J. Electroosmotic Pumping of Organic Solvents and Reagents in Microfabricated Reactor Chips[J]. *J Am Chem Soc*, 1997, **119**(37):8716-8717.
- [72] Wootton R C R, Fortt R, de Mello A J. On-chip Generation and Reaction of Unstable Intermediates-monolithic Nanoreactors for Diazonium Chemistry: Azo Dyes[J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(1):5-7.
- [73] Haswell S J, O'Sullivan B, Styring P. Kumada-Corriu Reactions in a Pressure-Driven Microflow Reactor[J]. *Lab Chip*, 2001, **1**(2):164.
- [74] Wiles C, Watts P, Haswell S J, *et al.* The Aldol Reaction of Silyl Enol Ethers within a Micro Reactor[J]. *Lab Chip*, 2001, **1**(2):100-101.
- [75] Garcia-Egido E, Wong S Y F, Warrington B H. A Hantzsch Synthesis of 2-Aminothiazoles Performed in a Heated Microreactor System[J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(1):31-33.
- [76] Fukuyama T, Shinmen M, Nishitani S, *et al.* A Copper-free Sonogashira Coupling Reaction in Ionic Liquids and Its Application to a Microflow System for Efficient Catalyst Recycling[J]. *Org Lett*, 2002, **4**(10):1691-1694.
- [77] Noël T, Musacchio A J. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Heteroaryl Halides and Arylboronic Acids in Continuous Flow

- [J]. *Org Lett*, 2011, **13**:5180-5183.
- [78] Nieuwland P J, Segers R, Koch K, *et al.* Fast Scale-Up Using Microreactors: Pyrrole Synthesis from Micro to Production Scale[J]. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**:783-787.
- [79] Viviano M, Glasnow T N, Reichart B, *et al.* A Scalable Two-Step Continuous Flow Synthesis of Nabumetone and Related 4-Aryl-2-Butanones[J]. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**(4):858-870.
- [80] O'Brien A G, Le-vesque F, Seeberger P H. Continuous flow Thermolysis of Azidoacrylates for the Synthesis of Heterocycles and Pharmaceutical Intermediates[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**:2688-2690.
- [81] Janieke M T, Kestenbaum H, Sehuth U, *et al.* The Controlled Oxidation of Hydrogen from an Explosive Mixture of Gases Using a Microstructured Reactor/Heat Exchanger and Pt/Al₂O₃ Catalyst[J]. *J Catal*, 2000, **191**(2):282-293.
- [82] Vesper G, Friedrich G. A Modular Microreactor Design for High Temperature Catalytic Oxidation Reactions[C]. in Ehrfeld W(Ed) Microreaction Technology: 3rd International Conference on Microreaction Technology, Proceedings of IMRET 3, Berlin: Springer-Verlag, 2000:674-686.
- [83] Kursawe A, Dietzsch E, Kah S, *et al.* Selective reactions in Microchannel Reactors[C]. in Ehrfeld W, Ed. Microreaction Technology: 3rd International Conference on Microreaction Technology, Proceedings of IMRET 3, Berlin: Springer-Verlag, 2000:213-223.
- [84] Kestenbaum H, Lange de Olivera A, Schmidt W, *et al.* Synthesis of Ethylene Oxide in a Catalytic Microreactor System[C]. in proceedings of the "12th Int. Conf. On Catalysis 2000", 2000; Granada, Spain.
- [85] Fichtner M, Mayer J, Wolf D, *et al.* Microstructured Rhodium Catalysts for the Partial Oxidation of Methane to Syngas under Pressure[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2001, **40**(16):3475-3483.
- [86] Worz O, Jekel K, Richter T, *et al.* Microreactors—A New Efficient Tool for Reactor Development[J]. *Chem Eng Technol*, 2001, **24**(2):138-142.
- [87] Shah K, Ouyang X, Besser R S. Microreaction for Microfuel Processing: Challenges and Prospects[J]. *Chem Eng Technol*, 2005, **28**(3):303-313.
- [88] Schubert K, Bier W, Brandner J, *et al.* Realization and Testing of Microstructure Reactors, Micro Heat Exchangers and Micromixers for Industrial Applications in Chemical Engineering[C], in Ehrfeld W, Rinard I H, Wegeng R S, Eds. Process Miniaturization; 2nd International Conference on Microreaction Technology, IMRET 2; Topical Conference Preprints, AIChE, New Orleans, USA, 1998:88-95.
- [89] Jahnisch K, Hessel V, Lowe H, *et al.* Chemistry in Microstructured Reactors[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, **43**(4):406-446.
- [90] Brophy J H, Carrosg K, Mazanek T J, *et al.* Microreactors for Catalytic Oxidative Dehydrogenation: CN, 101367695A[P], 2003-06-12 (in Chinese).
布罗菲 J H, 加罗斯克 K, 马扎内克 T J, 等. 催化氧化脱氢以及用于催化氧化脱氢的微通道反应器: 中国, 101367695A[P], 2003-06-12.
- [91] Ashmead J W, Blaisdell C T, Johnson M H, *et al.* Intergrated Chemical Processing Apparatus and Processes for the Preparation Thereof: EP0688242 B1[P], (19.03.1993); E. I. Du Pont de Nemours Co.
- [92] Becker R, Nieuwland P J, Koch K, *et al.* Optimisation and Scale-up of α -Bromination of Acetophenone in a Continuous Flow Microreactor[J]. *J Flow Chem*, 2012, **2**(3):87-91.
- [93] Chambers R D, Holling D, Spink R C H, *et al.* Elemental Fluorine Part 13: Gas liquid Thin Film Microreactors for Selective Direct Fluorination[J]. *Lab Chip*, 2001, **1**(2):132-137.
- [94] Chambers R D, Spink R C H. Microreactors for Elemental Fluorine[J]. *Chem Commun*, 1999, (10):883-884.
- [95] Jahnisch K, Baerns M, Hessel V, *et al.* Direct Fluorination of Toluene Using Elemental Fluorine in Gas/Liquid Microreactors[J]. *J Fluorine Chem*, 2000, **105**:117.
- [96] Jahnisch K, Baerns M, Hessel V, *et al.* In Proceedings of the 37th ESF/EUCHEM Conference on Stereochemistry, April 13-19, 2002, Burgenstock, Switzerland.
- [97] Hessel V, Ehrfeld W, Golbig K, *et al.* In Topical Conference Proceedings; IMRET 3, 3rd International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting; Ehrfeld W, Ed.; Berlin: Springer-Verlag, 2000:526-540.
- [98] de Mas N, Gunther A, Schmidt M A, *et al.* Microfabricated Multiphase Reactors for the Selective Direct Fluorination of Aromatics[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2003, **42**(4):698-710.
- [99] de Mas N, Jackman R J, Schmidt M A, *et al.* In Topical Conference Proceedings; IMRET 5, 5th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting; Matlosz M, Ehrfeld W, Baselt J P, Eds.; Berlin: Springer-Verlag, 2001:60-67.
- [100] Betts J W, Kitney S P, Fu Y, *et al.* Production of Deuterium Labelled (–)-Epicatechin in a Microreactor[J]. *Chem Eng J*, 2011, **167**(2/3):545-547.
- [101] Battilocchio C, Baumann M, Baxendale I R, *et al.* Scale-Up of Flow-Assisted Synthesis of C2-Symmetric Chiral PyBox Ligands[J]. *Synthesis*, 2012, **44**:635-647.

- [102] Negi D S, Ko-ppling L, Lovis K, *et al.* Kinetics and Process Development for Deoxofluorination of a Steroid[J]. *Org Process Res Dev*, 2008, **12**(2):345-348.
- [103] Kobayashi J, Mori Y, Okamoto K, *et al.* A Microfluidic Device for Conducting Gas-Liquid-Solid Hydrogenation Reactions[J]. *Science*, 2004, **304**(5675):1305-1308.
- [104] Kunz U, Kirschning A, Wen H L, *et al.* Monolithic Polymer/Carrier Materials: Versatile Composites for Fine Chemical Synthesis[J]. *Catal Today*, 2005, **105**(3/4):318-324.
- [105] Desai B, Kappe C O. Heterogeneous Hydrogenation Reactions Using a Continuous Flow High Pressure Device[J]. *J Comb Chem*, 2005, **7**(5):641-643.
- [106] Fodisch R, Honicke D, Xu Y, *et al.* In Topical Conference Proceedings; IMRET 5, 5th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting; Matlosz M, Ehrfeld W, Baselt J P, Eds.; Berlin: Springer-Verlag, 2001:470-478.
- [107] Fodisch R, Reschetilowski W, Honicke D. In Proceedings of the DGMK-Conference on the Future Role of Aromatics in Refining and Petrochemistry; Erlangen, Germany, 1999:231-238.
- [108] Yeong K K, Gavrilidis A, Zapf R, *et al.* Catalyst Preparation and Deactivation Issues for Nitrobenzene Hydrogenation in a Microstructured Falling Film Reactor[J]. *Catal Today*, 2003, **81**(4):641-651.
- [109] Yeong K K, Gavrilidis A, Zapf R, *et al.* Experimental Studies of Nitrobenzene Hydrogenation in a Microstructured Falling Film Reactor[J]. *Chem Eng Sci*, **59**(16):3491-3493.
- [110] Dietzsch E, Honicke D, Fichtner M, *et al.* Topical Conference Proceedings; IMRET 4, 4th International Conference on Microreaction Technology, AIChE Spring National Meeting, March 5-9, 2000, Atlanta, GA; New York: American Institute of Chemical Engineers, 2000:89-99.
- [111] Park C P, Kim D P. Dual-Channel Microreactor for Gas-Liquid Syntheses[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**:10102-10106.
- [112] Irfan M, Glasnov T N, Kappe C O. Continuous Flow Ozonolysis in a Laboratory Scale Reactor[J]. *Org Lett*, 2011, **13**(5):984-987.
- [113] Maeda H, Mukae H, Mizuno K. Enhanced Efficiency and Regioselectivity of Intramolecular($2\pi + 2\pi$) Photocycloaddition of 1-Cyanonaphthalene Derivative Using Microreactors[J]. *Chem Lett*, 2005, **34**(1):66-67.
- [114] Ueno K, Kitagawa F, Kitamura N. Photocyanation of Pyrene across an Oil/Water Interface in a Polymer Microchannel Chip[J]. *Lab Chip*, 2002, **2**(4):231-234.
- [115] Horcajada R, Okajima M, Suga S, *et al.* Microflow Electroorganic Synthesis without Supporting Electrolyte[J]. *Chem Commun*, 2005:1303.
- [116] Yoon S K, Kenis. Laminar Flow-Based Electrochemical Microreactor for Efficient Regeneration of Nicotinamide Cofactors for Biocatalysis[J]. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(30):10466-10467.

Application of Microreactor Technology in Synthetic Chemistry

HE Wei^a, FANG Zheng^a, CHEN Ketao^b, WANG Zhidong^a, GUO Kai^{c*}

(^aSchool of Pharmaceutical; ^bCollege of Sciences; ^cCollege of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

Abstract Micro Reactor Technique (MRT), which shows great advantages in heat transfer, mass transfer and mixing, can enhance the mixing process and control the reaction temperature precisely. In addition, it can dramatically shorten the screening period and scale-up process. This review emphasized the application of the microreactor technology in liquid phase reaction, gas phase reaction and gas-liquid phase reaction in detail. Meanwhile, photochemistry and electrochemistry were introduced briefly. We also presented the existing problems in such technique.

Keywords microreactor, heat transfer, mass transfer, liquid phase microreaction, gas phase microreaction, gas-liquid phase microreaction