

· 综合评述 ·

微通道反应器在合成工艺改进中的应用研究进展

朱梅^{1,2}, 漆亚云^{1,2}, 甘宜远^{1,2}, 胡伟男^{1,2}, 唐思雨^{1,2}, 欧阳贵平^{1,2,3*}, 王贞超^{1,2,3*}

(1. 贵州大学药学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 3. 贵州省合成药物工程实验室, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 随着对低耗能、环保、连续化生产工艺的不断探索, 微通道反应器极佳的传质传热性能、精确的反应条件控制及反应过程的安全性等优势引起了研究人员的广泛关注。本文就微通道反应器的研究进展及其在工艺参数优化、连续化合成中的应用进行综述, 对反应器现存问题及解决方法进行分析, 并对其未来发展进行展望。

关键词: 微通道反应器; 工艺参数优化; 连续化合成; 综述

中图分类号: TQ202

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjse.1005-1511.19184

Research Progress on Application of Microchannel Reactor in Improvement of Synthetic Process

ZHU Mei^{1,2}, QI Ya-yun^{1,2}, GAN Yi-yuan^{1,2}, HU Wei-nan^{1,2},
TANG Si-yu^{1,2}, OUYANG Gui-ping^{1,2,3*}, WANG Zhen-chao^{1,2,3*}

(1. School of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. State Key Laboratory of Efficiency and Utilization of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 3. Guizhou Pharmaceutical Engineering Laboratory, Guiyang 550025, China)

Abstract: With the continuous exploration of low energy consumption, environmental protection and continuous production process, the advantages of micro-channel reactor, such as excellent mass and heat transfer performance, accurate control of reaction conditions, and safety of reaction process, have attracted extensive attention of researchers. In this paper, the research progress of micro-channel reactors and its application in process parameters optimization and continuous synthesis were reviewed, the existing problems and corresponding solutions of the reactor were analyzed, and the future development of the reactors was also prospected.

Keywords: micro-channel reactor; technological parameter optimization; continuous synthesis; review

传统化工反应设备在合成工艺上的局限性及连续流反应的优势, 共同推动了微反应器的快速发展^[1-2]。微反应器实现了合成过程与换热、混合、控制等反应辅助操作的集合, 其制作材料常为

玻璃、硅、陶瓷, 而这些材质的微反应器生产成本高、兼容性差、灵活度低, 所以, 大多用于相对简单的化学合成工艺设计^[3-4], 以突出在较小范围内进行连续流操作的特殊优势^[5]。以全氟聚合物

收稿日期: 2019-04-27; 修订日期: 2019-09-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21867004); 药用植物功效与利用国家重点实验室(FAMP201707K); 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才20185781); 贵州省科技计划(黔科合基础20181051)

作者简介: 朱梅(1997-), 女, 汉族, 贵州贵阳人, 硕士, 主要从事合成工艺改进研究。E-mail: ml7854237360@163.com

通信联系人: 欧阳贵平, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: oygp710@163.com; 王贞超, 博士, 副教授, 硕士生导师, E-mail: wzc.4884@qq.com

或不锈钢管为材料,能有效降低微反应器的生产成本,从而使得连续流微反应器的应用得到迅速扩展。目前,微反应器主要用于反应信息的获取,如对反应机理的探索、动力学研究和反应条件优化等^[6-7]。此外,由于微反应器独特的物理和化学性质,在无机合成^[8]、纳米颗粒的制备^[9]、光化学^[10-12]、电化学^[13-14]及生化与生物合成^[15-16]等应用中表现出独特优势。随着微反应器制造加工技术的不断更新,如蚀刻、光刻、注塑、激光微加工,以及 LIGA(Lithographie Galvanoformung Abformung) 技术等微反应器制造中的使用,使得越来越多的新型微反应器得以问世^[17-19]。

微反应器常分为芯片型微反应器和毛细管型微反应器两大类,在实际生产中可根据特定的反应选择适合材质及结构的微反应器,也可以根据具体的生产需要进行设计或改进。微通道反应器是众多微反应器中使用最为广泛的,是通过精加工技术制备的高度集成反应设备,包含一个或多个特殊反应通道,直径从几微米至几百微米,是一种建立在连续流动基础上的通道式反应器^[20-21]。

微通道反应器在操作的连续性、原料及能源的消耗、产率、安全性、反应条件的可控性,以及产物的选择性等方面均显示出独特的优势^[22-23],受到了领域内众多研究者的青睐。这些优良的性能,对于各类有机合成工艺和大批量的生产而言,都是极为重要的。

1 用于传统釜式反应工艺参数的优化

传统釜式反应设备在进行工业化生产时,存在放大效应,工艺参数需要随着反应设备的放大不断地进行优化。同时,由于反应参数的改变会对结果产生较大影响,因此,在原有合成路线基础上进行反应条件的优化,是化学合成工艺改进的重要研究方向。采用微通道反应器作为新的反应容器,不仅避免了放大效应,还能对传统釜式反应工艺的优化参数做进一步改进,以实现经济及环境效益的最大化。

微通道反应器在实现生产无隙放大的同时,有效地提高了反应的时空转化率。顺丁烯二酸酐与乙烯在光催化下,进行[2+2]环加成反应,得到环状酸酐。酸酐在不同反应条件下,形成不同手性的1,2-二甲酸环丁烷,游离的羧酸基团又可通过进一步反应,得到不同手性的产物。虽然常

规的光化学合成设备可以实现该环加成反应,但是由于存在光的穿透性及气液混合问题,其放大生产过程仍存在较大阻碍。Williams等^[24]在 Corning 连续流光化学微通道反应器中对该反应进行了深入研究,工艺过程见图 1。LED 灯提供了高强度的光源,且微反应器中较小的持液量,使得该反应的时空转化率大幅提升,超过原反应的 3.3 倍。最后,利用 Corning G1 光化学微通道反应器实现了放大化生产,在 10 h 的运行时间里获得了超过 100 g 的产物。

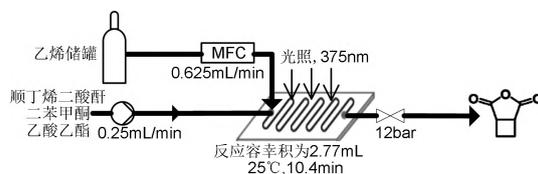


图 1 马来酸酐与乙烯在微通道反应器中的环化工艺流程^[24]

Figure 1 Cyclization process of maleic anhydride and ethylene in microchannel reactor^[24]

同样,在常规反应器中进行氯苯硝化时, n (硝酸)/ n (硫酸) = 1/3、 n (硝酸)/ n (氯苯) = 1.2/1,于 80 °C 反应 3 h,转化率可达 99%。而采用微通道反应器作为新的反应容器,在保持其他条件不变的情况下,可使反应时间缩短至 6.48 s,时空转化率为原工艺的 3.08×10^4 倍^[25]。其中,Corning G1 型微通道反应器的反应功能模块由三层结构通道组成,上下两层用于换热,中间一层为心型反应通道,结构见图 2。反应通道的心形设计,使得物料能够进行充分的接触、混合,但又巧妙的避免了返混现象的发生。

对于一些反应而言,其传统工艺就可实现较高收率,但是反应时间较长、物料消耗较大,而微通道反应工艺就能很好的解决这些问题。2018 年,Pawlowska-Zygarowicz 等^[26]分别在间歇釜式反应器和微反应器中,用 Karstedt 催化剂催化 1,1,1,3,5,5,5-七甲基三硅氧烷(HMTS)与 1-辛烯、3-烯丙基氧基-1,2-丙二醇或烯丙基甘油醚进行反应。通过分析两种反应器中的反应结果发现:虽然两种反应器中产物的选择率相似,均在 97% 以上,但是在相同的反应停留时间内,微反应器中底物的转化率明显高于间歇釜式反应,且微反应器中的反应温度、催化剂浓度及副产物的量都得到了有效控制。

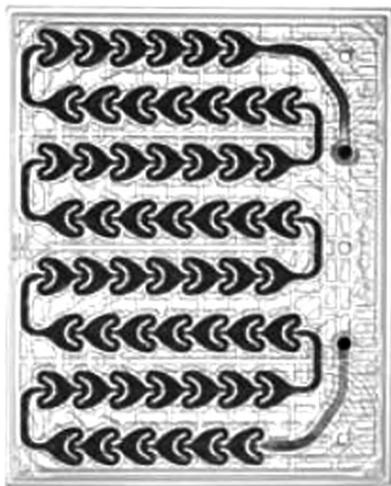


图2 康宁 G1 心型模块结构图(图片来源:Corning)

Figure 2 Corning G1 Heart Module Structural Diagram(image source: Corning)

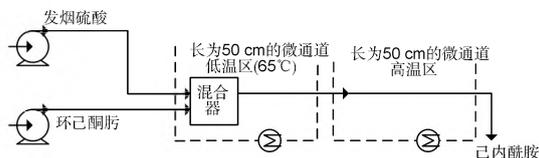


图3 微通道反应器中合成 ϵ -己内酰胺的工艺流程^[28]

Figure 3 Process flow of synthesis of ϵ -Caprolactam in microchannel reactor^[28]

在传统玻璃夹套反应器中进行 2-甲基萘的酰化反应,以制备 2-甲基-6-丙酰萘,其反应条件为: $n(2\text{-甲基萘})/n(\text{丙酰氯})/n(\text{三氯化铝}) = 1/1.4/1.7$,硝基苯为溶剂,混合温度为 $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应温度为 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应时间 300 min。Li 等^[27]采用微通道反应器对该工艺进行优化,优化结果为:投料摩尔比降为 $1/1.3/1.5$,混合温度不变,反应温度为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$,停留时间 60 min,与传统的间歇反应相比,产品的选择性和收率均有所提高,并减少了催化剂和酰化剂的用量,缩短了反应时间。

微通道反应器高效的传热特性,有效的改善了强放热反应过程中出现的局部升温问题。 ϵ -己内酰胺作为一种重要的化工中间体,可通过环己酮与硫酸羟胺在高温下进行缩合反应生成环己酮肟,也可通过环己烷与氯亚硝酰的光化学反应得到环己酮肟。再以发烟硫酸为催化剂,环己酮肟经贝克曼重排生成己内酰胺。但是,在进行贝克曼重排时,反应放出大量热且反应速度快,现有的大多工艺都采用物料外循环的方式进行移热,但是这种方式会导致反应混合液在反应釜中的停留时间延长,从而形成了大量的硫酸铵副产物。

2012 年,Zuidhof 等^[28]采用低温混合区和高温反应区组成的微通道反应器进行该合成工艺的改进(工艺流程见图 3),不仅实现了 99% 的选择性,而且将反应停留时间控制到 10 s,减少了副产物的生成。

二氯乙二肟是一种高效的工业杀菌剂,但合成中涉及的氯化反应放热剧烈、反应迅速,需要及时移热。同时,由于氯气的腐蚀性,反应釜的材料也有相应要求,因此在传统釜式反应设备中进行该工艺的放大存在一定的危险性。张建功等^[29]以 Corning G1 双层玻璃微通道反应器作为反应容器,在反应温度为 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $n(\text{氯气})/n(\text{乙二肟}) = 2.2/1$ 、停留时间为 90 s 的操作条件下,达到了 85% 的收率,而釜式反应器中反应温度为 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、摩尔投料比为 2.5/1、反应时间为 6 h 时,收率仅为 78%。微通道反应结果与釜式反应相比,收率有所增加,反应时间大为缩短,氯气用量减少,而且反应过程更容易控制,从而降低了反应的危险性。

2 实现多步间歇反应的连续化操作

目前,精细化工品的生产主要是间歇或半间歇式工艺,合成过程常涉及多步间歇反应,同时需要多步分离纯化操作,如何将繁琐的间歇式生产转变为简便的连续化生产,一直是精细化工行业不断努力的方向。但是合成中的一些难点使得传统的连续化生产设备应用受限,如涉及有毒、强腐蚀性底物、高温高压条件,或者中间体易燃、易爆、不稳定等。越来越多研究^[30-31]证明:连续流合成在解决间歇生产问题上具有独特优势,研究者借助微通道反应器使间歇反应工艺实现了连续化生产,减少了操作步骤,降低了副产物的生成,同时微通道反应器的生产能力也能够满足大批量的生产要求^[32-36]。

阿扎那韦是最为常用的艾滋病病毒蛋白酶抑制剂,该药物的生产工艺研究价值不言而喻。关键中间体 **3**(2-(4-(吡啶-2-基)苄基)胍-1-羧酸叔丁酯)的合成涉及钯催化的 Suzuki 偶联反应(合成 4-(吡啶-2-基)苯甲醛)、脲的合成、加氢反应,还包括多步分离纯化操作,整个合成操作过程繁杂,且总收率较低。Dalla-Vechia 等^[32]在微通道及 H-cube pro 连续流微反应器内采用三步连续流动法制备中间体 **3**,连续合成工艺见图 4,该工艺

不仅避免了繁杂的分离纯化操作,还使总收率提高到 74%。

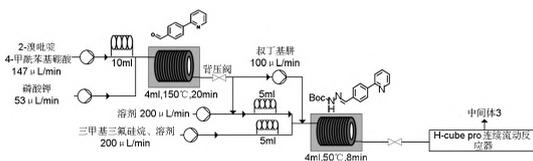


图 4 阿扎那韦中间体 3 的三步流合成工艺^[32]

Figure 4 Three-step flow synthesis of azanavir intermediate 3^[32]

2-溴噻吩是一种重要的中间体,市场需求量逐年增加,但是传统间歇釜式工艺中存在一些难以克服的问题,如反应温度急剧上升、物料返混严重等。为解决这些问题,申志伟等^[33]采用 H_2O_2 -Br 氧化溴化法,在微通道反应器进行连续合成 2-溴噻吩的新工艺研究,工艺流程如图 5 所示。多步间歇反应在一个反应设备中得以连续进行,最佳的工艺参数为: $n(\text{噻吩})/n(\text{氢溴酸})/n(\text{过氧化氢})=1/1.25/1.375$,反应温度为 25 °C,停留时间为 30 s,噻吩转化率为 84.3%,选择性为 79.9%。与原工艺相比,反应时间明显缩短,操作过程安全简便,转化率及选择性都有较大提高。

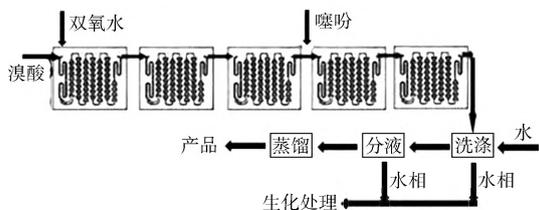


图 5 Corning G1 微通道反应器中连续合成 2-溴噻吩^[33]

Figure 5 Continuous synthesis of 2-Bromothiophene in Corning G1 microchannel reactor^[33]

二丁基二硫代氨基甲酸酯是一种具有抗氧、高压和抗磨性能的多功能添加剂,广泛应用于齿轮油、液压油、压缩机油等。传统工艺分缩合、烷基化两步,二正丁胺与碱液混合后,滴加二硫化碳(低温)进行缩合反应,然后与二氯甲烷(滴加)进行烷基化反应,反应结束后,进行分液、水洗,真空蒸馏回收轻组分,底液即为产品,产品纯度为 98.5%,收率为 85.4%。其中,缩合反应为强放热反应,容易导致温度的急剧上升,而形成较多副产物,影响产品纯度和色度;烷基化反应容易起泡、液泛,造成冲料,操作难度有所增加。微通道反应工艺改变了原来的加料顺序,直接将二硫化

碳、二氯甲烷、二正丁胺 3 种原料输送到 Corning G1 微通道反应器内,工艺流程见图 6。加料顺序的改变使得反应机理也有所改变,通过对中间体的获取及其结构分析,确定了新的机理过程,新工艺不仅简化了工艺过程,降低了操作难度,而且产品纯度达到 99% 以上,收率升至 90%^[34]。



图 6 微通道反应器制备二丁基二硫代氨基甲酸酯的工艺流程^[34]

Figure 6 Preparation of dibutyl dithiocarbamate in microchannel reactor arbamate process^[34]

硝化反应,也属于剧烈放热反应,在反应操作中存在较大的安全隐患,且工艺的稳定性无法得到保证。硝基胍的原合成工艺同样也不可避免这些问题的出现,而采用 G1 型微通道连续流反应器作为新的反应容器,就能在连续流动下实现硝化反应,该工艺具有过程稳定、安全、杂质较少、反应速度快的特点^[35]。

微通道反应器也可以用于改善传统工艺繁琐的后处理问题,如利用传统混酸工艺生产二硝基萘时,需消耗大量的硫酸,同时,硝化结束后产物易溶于废酸,需加水进行稀释使产物析出,但是,稀释后的废酸浓度降低且成分复杂,浓缩难度增加。而微通道反应器中的连续流工艺则只采用硝酸进行硝化,废酸成分简单,浓缩后即可回收套用,生产效率较高,同时也解决了间歇反应工艺中的局部过热问题^[36]。

3 在其他方面的应用

微通道反应器内反应迅速且高产的这一特性,对建立基于快速模拟的高通量化学反应器具有重要意义,同时微通道反应器的高效传热、传质特性,使其与传统反应设备相比,在有不稳定中间体产生的反应中具有明显的优势^[21]。此外,将微反应器与分离芯片进行耦合,可实现反应液中 Z、E 异构体的分离提纯及提高产物的对映选择性,有利于存在异构体副产物生成的合成、分离工艺的改进^[37-38]。微通道反应器优良的混合性能,使得该反应器中的一些反应能够在不需要添加溶剂及催化剂的情况下进行,使非均相反应的高效进行成为可能^[39-42],进而实现了一些非均相反应的

优化和条件改进。2017年,Zanati等^[39]在Y型微通道反应器中进行乙醇与脂肪酸的反应,在不添加催化剂、 $n(\text{乙醇})/n(\text{脂肪酸}) = 4/1$ 、反应温度为25℃、停留时间为30s的操作条件下,反应转化率接近99.3%。

4 总结和展望

微通道反应器所具有的优良特性对可持续发展的生产工艺而言,其重要性不言而喻。它能有效减少副产物的生成、降低原料和能源的消耗、增加操作过程的安全性。但是对于微通道反应器进一步的发展而言,依然存在一些急需解决的问题:(1)堵塞问题,有研究者^[43-46]对此提出了相应的解决办法,如采用超声波粉碎固体物料而保持管道畅通、改变固体催化剂的引入方式及管道的连接方式、流体的进口流速及入口角度等方式消除堵塞,但这些方法的可行性,仍需进一步研究,如固载催化剂经长时间使用会出现粉化、脱落和催化性能下降的现象,而催化剂更换的难度较大^[47];(2)材料问题,现有材料存在的兼容性、密封性等问题需要进一步提高加工技术,以增加材料的兼容性,或者寻找能用于代替的、性能更好的新型材料;(3)检测问题,为了充分利用微通道反应器在工艺改进中的优势,需要对反应参数和反应过程进行实时的监测。然而,直接光谱法、色谱法或质谱法对微通道反应器中反应过程的检测应用是有限的,目前主要是对出口物料的检测^[48]。此外,如果微通道反应工艺改变了加料的顺序,那么原反应的机理也有可能发生改变,所以,微反应器中相应的反应机理仍需进一步研究。

为了获得更高的产率和选择性,需要对通道的结构和尺寸分布等进行更多的研究工作。为了实现实时、在线监测,需要不断完善传感控制系统,还要加强微通道内堵塞形成及消除方面的研究,使微通道反应器不再局限于气、液相的反应,而实现真正的高效多相反应过程。随着对结构、检测及加工技术的不断探索,微通道反应器将适用于改善更多的工艺条件。

参考文献

[1] HOPKIN M D. A flow-based synthesis of Imatinib: The API of Gleevec [J]. Chem Commun, 2010, **46** (14): 2450 - 2452.

- [2] CORREIA C A, GILMORE K, MCQUADE D T, *et al.* A concise flow synthesis of efavirenz [J]. Angew Chem Int Edit, 2015, **54** (16): 4945 - 4948.
- [3] SURYAWANSHI P L, GUMFEKAR S P, BHANVASE B A, *et al.* A review on microreactors: Reactor fabrication, design, and cutting-edge applications [J]. Chem Eng Sci, 2018, **189**: 431 - 448.
- [4] YAO X, ZHANG Y, DU L, *et al.* Review of the applications of microreactors [J]. Renew Sust Energ Rev, 2015, **47**: 519 - 539.
- [5] JENSEN K F. Flow chemistry-Microreaction technology comes of age [J]. Aiche J, 2017, **63** (3): 858 - 869.
- [6] ELVIRA K S, SOLVAS X C I, WOOTTON R C R, *et al.* The past, present and potential for microfluidic reactor technology in chemical synthesis [J]. Nat Chem, 2013, **5** (11): 905 - 915.
- [7] 何伟, 方正, 陈克涛, 等. 微反应器在合成化学中的应用 [J]. 应用化学, 2013, **30** (12): 1375 - 1385.
- [8] YU L, PAN Y, WANG C, *et al.* A two-phase segmented microfluidic technique for one-step continuous versatile preparation of zeolites [J]. Chem Eng J, 2013, **219**: 78 - 85.
- [9] WAGNER J, KÖHLER J M. Continuous synthesis of gold nanoparticles in a microreactor [J]. Nano Lett, 2005, **5** (4): 685 - 691.
- [10] LI L, TANG D, SONG Y, *et al.* Dual-film optofluidic microreactor with enhanced light-harvesting for photocatalytic applications [J]. Chem Eng J, 2018, **339**: 71 - 77.
- [11] PARRINO F, LODDO V, AUGUGLIARO V, *et al.* Heterogeneous photocatalysis: Guidelines on experimental setup, catalyst characterization, interpretation, and assessment of reactivity [J]. Catal Rev, 2019, **61** (2): 163 - 213.
- [12] LI A, TAN C, YUAN T, *et al.* Efficient photocatalytic oxidation sensitized by conjugated polymers in a batch reaction and microreactors under visible light [J]. J Mater Chem A, 2018, **6** (33): 15927 - 15932.
- [13] WIEBE A, GIESHOFF T, MÖHLE S, *et al.* Electrifying organic synthesis [J]. Angew Chem Int Edit, 2018, **57** (20): 5594 - 5619.
- [14] NEMATOLLAHI D, MOMENI S. Electrosynthesis of new quinone sulfonimide derivatives using conventional batch and a new electrolyte free flow cells [J]. Green Chem, 2018, **20**: 4036 - 4042.
- [15] BEGUM G, LALWANI S, RANA R K. Designing microreactors resembling cellular microenvironment via polyamine-mediated nanoparticle-assembly for

- tuning glucose oxidase kinetics[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, **29**(8):2586–2593.
- [16] WANG T, OEHRLEIN S, SOMOZA M M, *et al.* Optical tweezers directed one-bead one-sequence synthesis of oligonucleotides [J]. *Lab Chip*, 2011, **11**(9):1629–1637.
- [17] MENG Z, ZHANG X, QIN J. A high efficiency microfluidic-based photocatalytic microreactor using electrospun nanofibrous TiO₂ as a photocatalyst[J]. *Nanoscale*, 2013, **5**(11):4687–4690.
- [18] WU N, WANG S, YANG Y, *et al.* DNA-directed trypsin immobilization on a polyamidoamine dendrimer-modified capillary to form a renewable immobilized enzyme microreactor[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **113**:38–44.
- [19] KUNTE A, RAGHU A K, KAISARE N S. A spiral microreactor for improved stability and performance for catalytic combustion of propane [J]. *Chem Eng Sci*, 2018, **187**:87–97.
- [20] PINHEIRO D S, SILVA R R O, CALVO P V C, *et al.* Microreactor technology as a tool for the synthesis of a glitazone drug intermediate[J]. *Chem Eng Technol*, 2018, **41**(9):1800–1807.
- [21] VAN DEN BROEK S B A M W, LELIVELD J R, BECKER R, *et al.* Continuous flow production of thermally unstable intermediates in a microreactor with inline IR-analysis: Controlled Vilsmeier-Haack Formylation of electron-rich arenes [J]. *Org Process Res Dev*, 2012, **16**(5):934–938.
- [22] MADADKAR P, SELVAGANAPATHY P R, GHOSH R. Continuous flow microreactor for protein PEGylation[J]. *Biomicrofluidics*, 2018, **12**(4):1–10.
- [23] TAKEI G, KITAMORI T, KIM H B. Photocatalytic redox-combined synthesis of L-pipecolinic acid with a titania-modified microchannel chip [J]. *Catal Commun*, 2005, **6**(5):357–360.
- [24] WILLIAMS J D, NAKANO M, GÉRARDY R, *et al.* Finding the Perfect Match: A combined computational and experimental study toward efficient and scalable photosensitized [2 + 2] cycloadditions in flow [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **23**(1):78–87.
- [25] 余武斌, 高建荣, 李郁锦, 等. 微通道反应器内氯苯硝化反应研究 [J]. *精细化工*, 2010, **27**(1):97–100.
- [26] PAWLOWSKA-ZYGAROWICZ A, KUKAWKA R, MACIEJEWSKI H, *et al.* Optimization and intensification of hydrosilylation reactions using a microreactor system [J]. *New J Chem*, 2018, **42**(18):15332–15339.
- [27] LI W, YANG S, GUO X, *et al.* The effect of operating conditions on acylation of 2-methylnaphthalene in a microchannel reactor [J]. *Chinese J Chem Eng*, 2018, **26**(6):1307–1311.
- [28] ZUIDHOF N T, DE CROON M H J M, SCHOUTEN J C, *et al.* Beckmann Rearrangement of cyclohexanone oxime to ϵ -caprolactam in a microreactor[J]. *Chem Eng Technol*, 2012, **35**(7):1257–1261.
- [29] 张建功, 何琦文, 毛明珍, 等. 微通道反应器内合成二氯乙二肟的工艺研究 [J]. *化学试剂*, 2018, **40**(8):797–800.
- [30] LEE C C, SUI G, ELIZAROV A, *et al.* Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics [J]. *Science*, 2005, **310**(5755):1793–1796.
- [31] YEAP E W Q, NG D Z L, LAI D, *et al.* Continuous flow droplet-based crystallization platform for producing spherical drug microparticles [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **23**(1):93–101.
- [32] DALLA-VECHIA L, REICHAERT B, GLASNOV T, *et al.* A three step continuous flow synthesis of the biaryl unit of the HIV protease inhibitor Atazanavir [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, **11**(39):6806–6813.
- [33] 申志伟, 刘焯, 王静静, 等. 微通道反应器中制备2-溴噻吩的工艺研究 [J]. *现代化工*, 2018, **38**(6):114–116, 118.
- [34] 黄伟. 微通道反应器中二丁基二硫代氨基甲酸酯反应的研究 [J]. *现代化工*, 2017, **37**(6):137–140.
- [35] 张跃, 张菁. 微通道中硝基胍的连续流合成工艺研究 [J]. *精细化工*, 2016, **33**(8):946–950.
- [36] 倪伟, 马晓明, 陈代祥, 等. 微通道反应器中合成二硝基萘的连续流工艺 [J]. *南京工业大学学报(自然科学版)*, 2016, **38**(3):120–125.
- [37] SKELTON V, GREENWAY G M, HASWELL S J, *et al.* The preparation of a series of nitrostilbene ester compounds using micro reactor technology [J]. *Analyst*, 2001, **126**(1):7–10.
- [38] WILES C, WATTS P, HASWELL S J, *et al.* Stereoselective alkylation of an Evans auxiliary derivative within a pressure-driven micro reactor [J]. *Lab Chip*, 2004, **4**(3):171–173.
- [39] EL ZANATI E, ABDALLAH H, ELNAHAS G. Micro-reactor for non-catalyzed esterification reaction: Performance and modeling [J]. *Int J Chem React Eng*, 2017, **15**(2):1–12.
- [40] ZHU X, FENG H, CHEN R, *et al.* Experimental study on the durability of the polydopamine function-

- alized gas-liquid-solid microreactor for nitrobenzene hydrogenation[J]. RSC Adv, 2018, **8**:5661 – 5669.
- [41] YAO C Q, ZHAO Y C, CHEN G W. Multiphase processes with ionic liquids in microreactors: Hydrodynamics, mass transfer and applications [J]. Chem Eng Sci, 2018, **189**:340 – 359.
- [42] 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.
- [43] HARDWICK T, AHMED N. Advances in electro-and sono-microreactors for chemical synthesis [J]. RSC Adv, 2018, **8**(39):22233 – 22249.
- [44] RIVAS D F, KUHN S. Synergy of microfluidics and ultrasound [M]. Sonochemistry Springer, Cham, 2017:225 – 254.
- [45] BINGS N H, WANG C, SKINNER C D, *et al.* Microfluidic devices connected to fused-silica capillaries with minimal dead volume [J]. Anal Chem, 1999, **71** (15):3292 – 3296.
- [46] 程迪. 基于堵塞故障分析的微通道优化设计[D]. 呼和浩特:内蒙古工业大学, 2018.
- [47] TANAKA Y, TONOMURA O, ISOZAKI K, *et al.* Detection and diagnosis of blockage in parallelized microreactors [J]. Chem Eng J, 2011, **167** (2-3): 483 – 489.
- [48] PFEIFFER S A, BORISOV S M, NAGL S. In-line monitoring of pH and oxygen during enzymatic reactions in off-the-shelf all-glass microreactors using integrated luminescent microsensors [J]. Microchim Acta, 2017, **184** (2):621 – 626.

(上接第 912 页)

- [14] LIANG T, KURIGEN H P C, MULDER D J, Anisotropic dye adsorption and anhydrous proton conductivity in smectic liquid crystal networks: The role of cross-link density, order, and orientation [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, **9**:35218 – 35225.
- [15] 谭帅, 王彩虹, 郭勇, 等. 新型棒状磺酸液晶的合成与表征 [J]. 合成化学, 2012, **20** (1): 43 – 45.
- [16] WOJCIK M, LEWANDOWSKI W, MATRASZEK J, *et al.* Liquid-crystalline phases made of gold nanoparticles [J]. Angew Chem Int Ed, 2009, **48**:5167 – 5169.
- [17] LUB J, BROER D, BROEK N. Synthesis and polymerization of liquid crystals containing vinyl and mercapto groups [J]. Liebigs Ann Recueil, 1997: 2281 – 2288.
- [18] KAŠPAR M, BUBNOV A, SEDLÁKOVÁ Z, *et al.* Liquid crystalline polybutadiene diols with chiral thiol side-chain units [J]. Eur Polym J, 2008, **44**:233 – 243.
- [19] KAWATSUKI N, SAKASHITA S, TAKATANI K. Synthesis, characterization and photoreaction of side-chain liquid-crystalline polymers comprising einamoyl biphenyl mesogen [J]. Macromol Chem Phys, 1996, **197**:1919 – 1935.
- [20] KATO T, FRÉVHET J. New approach to mesophase stabilization through hydrogen-bonding molecular interactions in binary mixtures [J]. J Am Chem Soc, 1989, **111**:8533 – 8534.

(上接第 922 页)

- [55] LORRET O, LAFOND V, MUTIN P H, *et al.* One-step synthesis of mesoporous hybrid titania-silica Xerogels for the epoxidation of alkenes [J]. Chemistry of Materials, 2006, **18** (20):4707 – 4709.
- [56] PAN F, ZHANG B, CAI W. The effect of hydrophilicity/hydrophobicity of TiO₂-SiO₂ composite aerogels in the epoxidation reaction [J]. Catalysis Communications, 2017, **98**:121 – 125.
- [57] MOHD E J, LEE S L, NUR H. Niobium oxide and phosphoric acid impregnated silica-titania as oxidative-acidic bifunctional catalyst [J]. Applied Catalysis A: General, 2014, **471**:142 – 148.