

Research
Frontiers of Chemical Engineering—Review

电化学微反应技术的工程研究进展——一种新型有机化合物电合成方法

郑思源, 闫俊好, 王凯*

State Key Laboratory of Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 November 2019

Revised 31 May 2020

Accepted 19 June 2020

Available online 8 December 2020

关键词

电化学

电合成

微反应器

流动化学

摘要

电化学方法环境友好, 在有机化学合成中具有独特的优势。然而, 传统的电化学反应器存在复杂的传递问题, 限制了电化学方法的应用。近年来, 微反应技术在电合成研究中的应用缩短了离子的传递距离并增加了电极的比表面积, 从而促成了高效、连续且易于规模化的电合成技术。本文从过程强化的角度讨论了在电合成中使用微通道的工程优势, 分析了最近报道的电化学微反应器中的流型和传质行为, 并列出了反应器放大的典型例子。作为一个相对较新的研究领域, 在微反应器中进行电合成的许多科学规则和工程特征都有待研究。因此本文提出了潜在的研究重点, 认为其对新型电合成技术的发展至关重要。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

在大多数化学反应中, 都会发生由氧化性物质和还原性物质的化学势引起的电子传递。这种电子传递也可以由电极电位引起, 电极电位将电子直接从化学物质移动到外部电路。自1930年Mantell的有关电化学电池的出版以来, 电化学工程技术一直稳步发展, 并在氯碱工业中实现了大规模的工业化[1]。作为一种原子经济的反应技术[2], 电化学反应被广泛用于有机合成[3,4], 通常被称为电合成过程。例如, 有机物的电氧化会产生高反应性的中间体, 如“阳离子池”[5]和自由基[6], 它们会加入反应链以生成目标产物。与普通的氧化还原反应(其中标准化学势由氧化剂和还原剂确定)相比, 电化学反应可调控氧化或还原能力, 从而提高了对目标

产物的选择性。因此, 电化学方法对于在合成或加工过程中生产具有选择性的高价值化合物至关重要[7], 如药物中间体和天然同系物。例如, Kawamata等[8]报道了一种电化学方法, 该方法通过使用奎宁环作为氧化还原介质氧化非活性位的碳(C)-氢(H)键, 在一个装有廉价碳和镍电极的实验室规模的反应器中生成了50 g香紫苏内酯。该小组还报道了一种用于生成氮(N)-N连接的二聚吡啶生物碱的电氧化二聚法, 该方法已被用于迪克西霉素B的全合成[9]。

虽然已经证明了电合成方法的优点, 但电合成技术在化学工业中的应用并不广泛[10], 这可能是由于电化学反应体系复杂(包括添加剂电解质)以及传统电化学反应器中物质传递效率低产生的高能量成本。1969年初, Beck和Guthke [11]展示了在电化学过程中减小电

* Corresponding author.

E-mail address: kaiwang@tsinghua.edu.cn (K. Wang).

极之间距离的优点。最近，微反应技术与电合成方法的结合引起了学术界和工业界的兴趣[12,13]。从本质上来说，电化学反应是固液反应过程。使用微通道作为电化学反应器的流通池，可以大大缩短离子迁移的距离，从而减少反应的焦耳热，并有助于从反应系统中去除支持电解质。另外，配备平行电极的微通道中的电场更均匀，同时电极之间的短距离可保证稳定的内部层流，从而增强对反应物接触顺序的控制。作为一种混合技术，电合成微反应器兼具电化学反应手段和微反应器强化传递的优点，包括高反应选择性，停留时间控制精确，工作效率和安全性高[13,14]。此外，电化学和微反应装置都可以进行数量放大[15]，从而可以将相关过程按比例放大以用于工业应用。

根据我们的研究，在2015年出现第一篇相关文献报道前，电合成微反应技术未曾引起人们的广泛关注。此后与流动化学的快速发展相结合，微反应技术相关报道不断增加[7]。最近在亚洲、欧洲和北美洲举行的流动化学学会会议都以电合成为主题，包括醇的选择性氧化[16]、二氧化碳(CO₂)还原[17]、羧化[18]、碳-硫(S)交叉耦合[19]、三氟甲基化[6]、脱保护反应[20]、己基噻吩聚合[21]和有机化合物降解[22]。由于电化学方法的影响迅速增加，一些综述文章从化学创新的角度讨论了电合成微反应技术研究的实例[1,2,7,12]，但遗憾的是，从反应工程的角度进行的分析一直受到限制，而这对于新技术的设计和应用至关重要。为了解决这一问题，我们对电化学微反应器的功能进行了初步分析，并与传统的电化学反应器进行了比较。本文对一些不涉及有机合成的实例也进行了综述，从而说明相关的科学规律，并论证减小电极距离和扩大电极比表面积对电合成过程的影响。本文还讨论了部分规模化的电化学微反应器的实例及其在化学工业中的未来应用。

2. 微通道在电合成中的优势

电子是最清洁的化学试剂，因此，化学家很早就开始使用电化学方法生产化学药品。电化学反应器支持电化学反应并决定电化学过程的结果和工作效率。实验室有机合成中使用的电化学反应器大多是间歇反应器，如图1(a)~(c)所示[12,23]，它们是从带有电极和多孔隔膜的烧杯反应器演变而来的。如图1(a)所示，在这些反应器中，电极表面或附近的反应速率通常受朝向或远离电极移动的物质传质速率限制，这是因为电极之间

的长距离延长了反应时间，并且可能会由于所需反应物在电极附近浓度不足而引起不必要的副反应。一些反应器使用旋转电极[图1(b)]或搅拌棒(未展示)来促进本体溶液的混合，但是它们的功效仍会受到限制，尤其是在涉及多个液相的工作系统中。为了增加电合成反应器的容量，人们已经开发出了装配有大面积平行电极的流通池(主要用于能量存储中的流动电池)，如图1(d)、(e)所示[12,24]。这种紧凑型反应装置的特点是传质距离短，并且易于放大[1]。然而，据我们所知，这些并联设备中的电极间距离仍在毫米至厘米的范围内[25-27]，反应器的结构无法有效控制电极之间的流体流动。

缩短电合成设备中电极之间的距离非常重要，因为大多数有机反应在弱极性溶液中能更有利地进行，但这些溶液的离子传递性能较差。溶液的低电导率不仅降低了离子的传质速率，还导致电回路中出现高电阻，从而增加了能源成本和热量损失。根据溶液中离子传递的理论，克服电池电阻所需的电位可表示为

$$U_c = \frac{I \cdot L}{A_e \cdot \kappa} \quad (1)$$

式中， U_c 是电解池电阻； I 是电流； L 是电极之间的距离； A_e 是电极的表面积； κ 是溶液的电导率[13]。在许多电化学过程中，支持电解质被用于增加溶液的电导率，如四丁基四氟硼酸铵(Bu₄NBF₄) [28]和四丁基六氟磷酸铵(Bu₄NPF₆) [29]，但这些支持电解质反过来增加了反应后物质纯化的难度。但是，通过缩短离子传递路径，电阻会自动降低。一些小流通池中的电合成反应不需要支持电解质[30-32]。由于能斯特扩散层在电化学反应中通常为10~500 μm，因此微米级流通池可实现阳极和阴极附近质量传递的耦合[13]，且该过程受本体溶液中离子迁移的影响较小。在工程方面，该方法与常规方法相比需要的试剂(比如电解质)更少，从而改善了原子经济性。分离和纯化步骤因此更简单并且可能更安全。

图2展示了典型的电合成微反应器的图像和文献中发现的实验平台[33-36]。与常规微反应器类似[37]，电合成微反应器使用微通道作为流通池进行反应，不同之处在于通道的两个平行壁被用来充当电极，它们由铂[38]、石墨[39]、镍[16]、铁[40]或其他电极材料制成。根据实验需要，电极的方向可以是上下或左右的，如图2(a)、(b)所示[33,36]。离子膜也可以固定在两个平行的微通道之间，以隔离特定物质并防止不必要的副反应。与传统的电化学反应器中的流通池相反[1]，电合

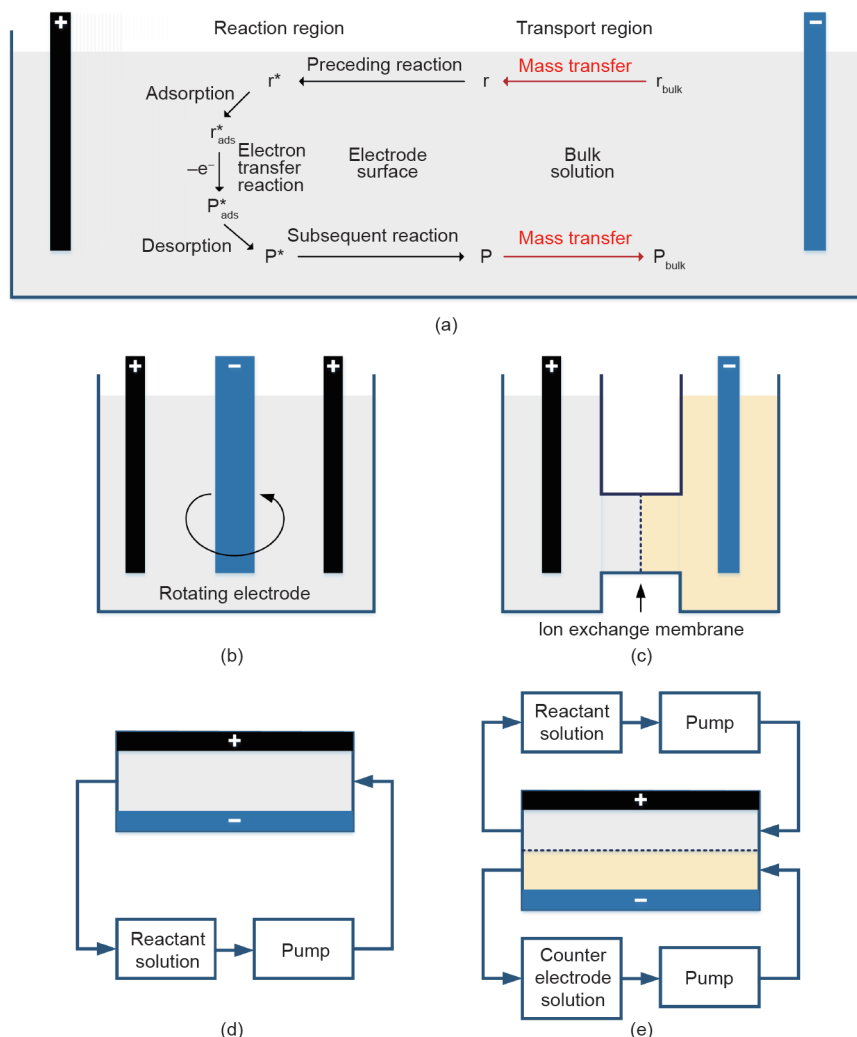


图1. 典型的电合成反应器示意图。(a) 间歇式电合成反应器(烧杯反应器)中的传质和反应步骤。 r 和 P 分别代表反应物和产物；*表示溶液中或电极上吸附的(下角标为ads)参与电合成反应的化学物质； r_{bulk} 表示本体溶液中的反应物； r_{ads}^* 表示吸附在电极上的反应物； P_{bulk} 表示本体溶液中的产物； P_{ads}^* 表示吸附在电极上的产物； e^- 表示电子；+表示正极；-表示负极。并非所有的电合成反应都涉及先前和(或)随后的反应，它们是为了一般性而指出的。(b) 带有旋转电极的烧杯反应器，用于促进本体溶液的混合。(c) 进行离子交换控制的电解合成的H型反应器。由于存在隔膜，传质主要取决于多孔膜附近区域的扩散。(d) 流通池反应器，用于在循环溶液中进行批次电合成反应。(e) 用于电解合成的流通池反应器，其中反应室被离子交换膜隔开。

成微反应器中的流通池不使用大空间反应室，而是使用微米尺寸的通道，该通道的宽度和高度均较小。通道壁可以很好地支撑电极之间的微小距离，但更重要的是，在狭窄的流动路径下，反应溶液的流动方向可以被任意地引导，如图2(c)所示[35]，流通池中流动方向的随机性使得反应更可控。随着流动路径的限制，停留时间分布变窄[41]，对具有较大比表面积的流通池来说，溶液到反应器外壳的传热也得到了改善[42]。此外，微通道较大的比表面积为单位体积的反应器提供了较大的电极面积，因此，电合成微反应器的工作效率高于传统的间歇反应器[38]。表1比较了电合成微反应器和间歇反应器在芳基亚磺酸存在时，4-氨基苯基醚与醌磺酰亚胺(QSI)的恒流氧化反应的结果[39]。电合成微反应器内

有一个宽度为1 mm的流通池，与间歇反应器相比，其生成的产物(QSI 1~3分别为 $C_{20}H_{17}NO_5S_2$ 、 $C_{18}H_{13}NO_5S_2$ 和 $C_{18}H_{11}Cl_2NO_5S_2$ ，它们是具有包括 CH_3 、氢和氯在内的不同取代基的醌磺酰亚胺)的纯度和收率更高，反应更快。这些反应工程因素有助于紧凑、高效且易于操作的电合成微反应平台的形成，如图2(d)所示[34]。

电合成微反应器流通池的组装是高度模块化的[43]，是连续流动化学系统的重要组成部分[44-46]，人们认为这是合成药物和高价值精细化学品的下一代技术。例如，Qu等[14]采用了图3(a)[14]中所示的两步流动化学法绿色合成N-苯基苯甘氨酸及其同系物。使用电合成微反应器通过适当的亚胺的羧化生成中间体阴离子碳，然后通过随后的盐酸(HCl)酸化将其转化为稳

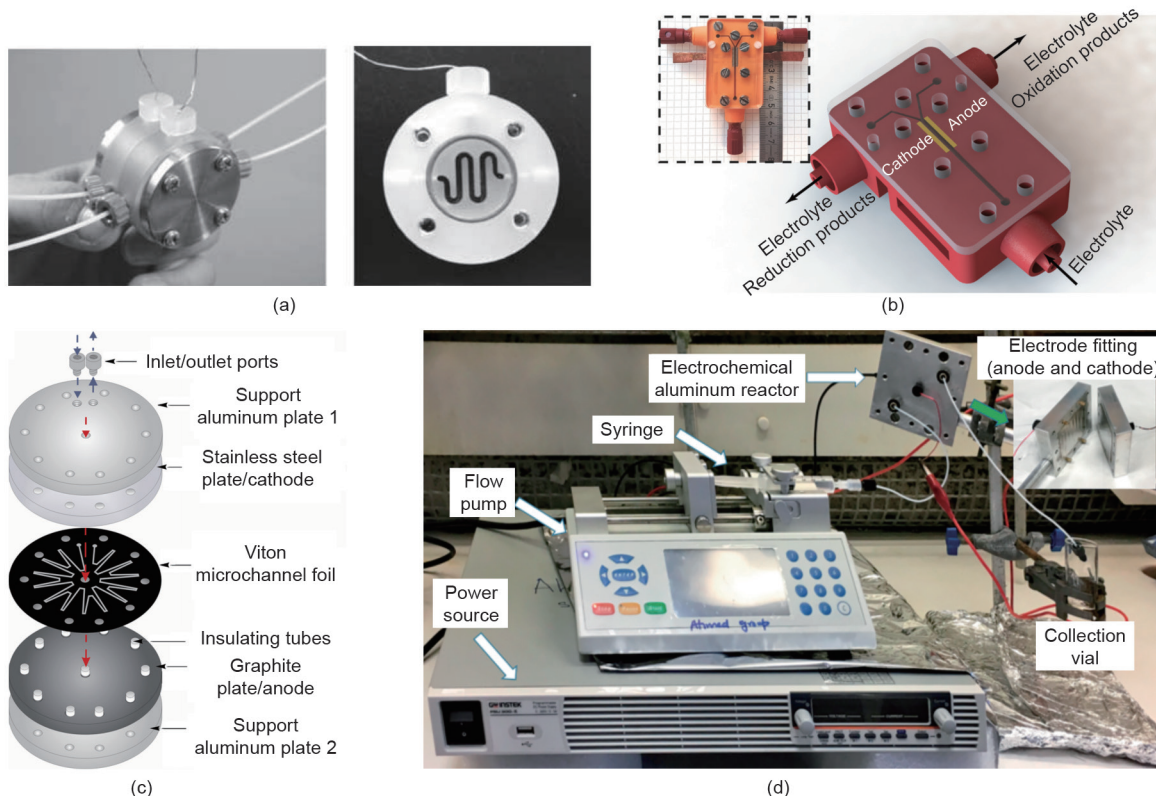


图2. 电合成微反应器和典型的实验平台。(a) 微通道反应器, 用于使用“阳离子池”将*N*-酰基亚胺离子和烯丙基合成酰胺。转载自参考文献[36], 经John Wiley & Sons许可, ©2005。(b) 三维(3D)打印的电化学微通道反应器, 带有侧放电极(黄色)和透明盖, 用于水(H₂O)的电解实验[33]。(c) 具有花型微通道的电合成微反应器的示意图。转载自参考文献[35], 经Elsevier许可, ©2011。(d) 装有微反应器、泵、电源和收集瓶的实验装置, 用于电合成噻唑烷-2-亚胺。转载自参考文献[34], 经John Wiley & Sons许可, ©2019。

表1 使用间歇反应器和微反应器对醌磺酰亚胺(QSI) 1~3进行电合成[39]

Product	Yield in batch reactor (%)	Yield in continuous microreactor (%)	Conversion in flow cell (%)	Electrolysis time in batch reactor (min)	Electrolysis time in microreactor (min)
QSI 1	90	94	95	242	30
QSI 2	75	90	95	242	30
QSI 3	80	90	90	242	30

定的 α -氨基酸。羧化和酸化连续进行。Green等[47]报道了一种更复杂的流动合成方法, 用于*N*-杂环卡宾介导的乙醛的阳极氧化酰胺化。如图3(b)所示, 使用微电解池氧化Breslow中间体[47]。电氧化后, 使中间体*N*-酰化的噻唑阳离子与伯胺反应并通过加热室。分别实现了99%的收率、 $2.6 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$ 的生产率和91%的电流效率。除了作为流动化学系统的一部分, 流动化学还可以用于电合成过程。图3(c)[48]显示了*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)通过带有阳离子交换膜的电合成微反应器辅助苯乙酮的电有氧氧化反应, 该反应器用于防止NHPI阴离子在阴极分解。使用Teflon AF套管内吸收器将氧饱和的反应物溶液送入阳极的流室, 并使用在线红外光谱(IR)检测器监控生产过程。

3. 电合成微反应器的流动和传质特性

电合成微反应器作为一种新型的微反应装置, 目前还不能被完全理解。为了促进电合成微反应器的开发, 需要了解电极嵌入的微通道的流动和传质的基本规律。与普通的微通道反应器相似, 电合成微反应器也通常由层流主导, 但有时电合成反应需要独特的流动形态和传质控制[2]。揭示电合成微反应器中流动和传递现象的方法是有限的, 已有报道中的方法主要来自传统的微流体研究, 如显微镜观察和计算流体力学(CFD)模拟。与以前壁载催化剂的微反应器相似[49,50], 关键的传递方向垂直于电合成微反应器的通道壁, 但是在处理离子传质问题时还应考虑电迁移的影响。以下是对电合成微

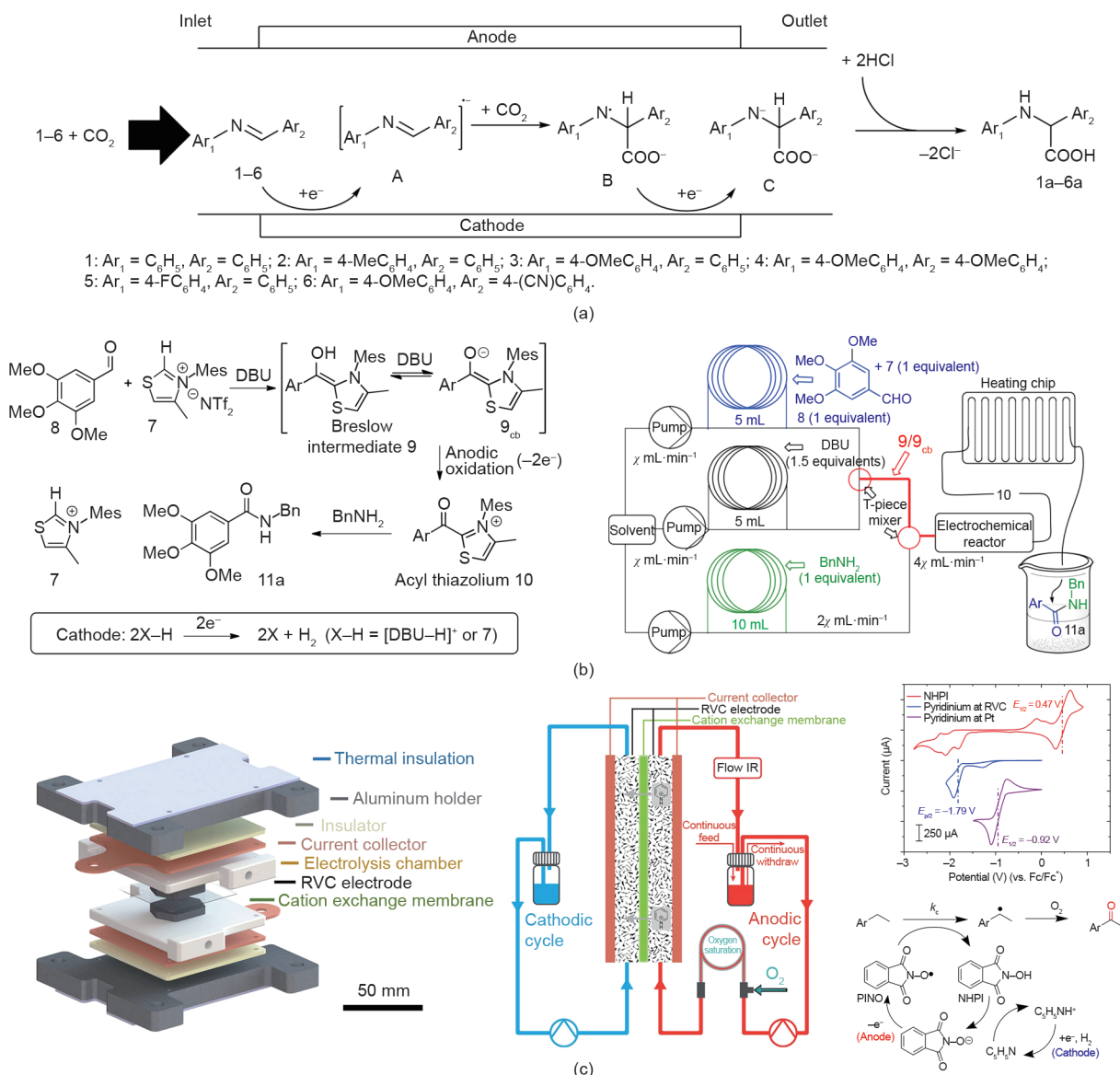


图3. 包含电合成微反应器的流动化学系统的典型示例。(a) 流动过程中电合成中间体阴离子碳及其随后酸化的示意图。转载自参考文献[14], 经Royal Society of Chemistry许可, ©2017。(b) 通过噻唑双磺胺导的乙醛(8)的流动电合成酰胺(11a)。Mes: 均三甲苯; DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯; X: 卤素; Bn: 苄基; NTf: N-三氟甲磺酰基。转载自参考文献[47], 经American Chemical Society许可, ©2016。(c) 用于NHPI导的苄基C-H键有氧氧化的流通池的计算机辅助设计(CAD)图像和示意图。在进入阳极室之前, 阴极电解液会在Teflon AF套管设备中被氧气饱和。采用在线红外光谱(IR)对阳极电解液中的物质浓度进行监测。图中还展示了反应机理和循环伏安图。RVC: 网状玻璃体碳; Pt: 铂; PINO: 邻苯二甲酰亚胺-N-氧基; E: 电位; E_{p/2}: 半峰电位; E_{1/2}: 半波电位; vs. Fc/Fc⁺: 与二茂铁/二茂铁氧化还原对相比较; k_c: 速率常数。转载自参考文献[48], 经John Wiley & Sons许可, ©2018。

反应器中流动模式和传质控制的典型研究的总结, 以阐明小型电合成装置的特点。

3.1. 微通道流通池中的液-液并流

在具有T型或Y型入口的直微通道中, 液-液并流易于产生层流。这种稳定的流型也可实现具有分支出口的流体分离。由于在微空间中流动方向具有良好的可控性, 因此有关液-液并流的研究较为广泛。通道壁之间的传质是由液-液并流中的分子扩散决定的, 这一过

程并不是很快, 但研究人员已经开发出许多先进的方法来打破并流以实现反应物的快速混合[51-53]。尽管液-液并流不会促进混合, 但它可以用于控制电合成过程中的反应[54], 参见图4中Atobe Mahito教授小组的示例[32,55,56]。液-液并流主要用于分隔阳极和阴极附近的不同反应区域。图4(a)[55]显示了乙醛和烯丙基氯化物通过阴极还原的选择性交叉耦合反应。反应机理表明, 乙醛和烯丙基氯化物均可在阴极上被还原, 但不同的还原顺序导致α-和γ-加合物的收率不同。作者首先

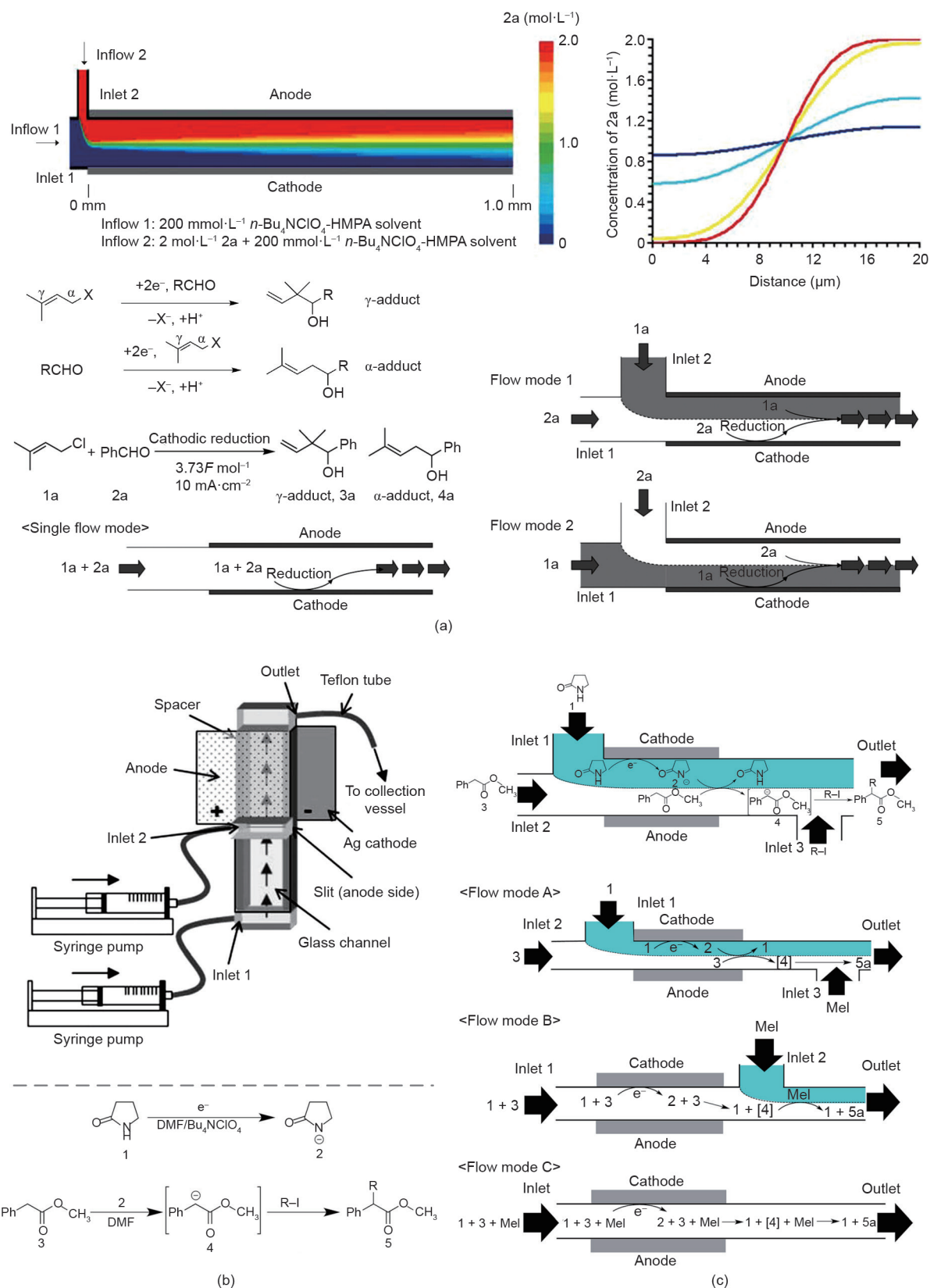


图4. 液-液并流在电化学微反应中的典型应用。(a)层流反应器,用于乙醛与烯丙基氯的选择性交叉耦合。该图显示了微反应器通道中2a从入口到下游1.0 mm扩散的CFD模拟,以及在特定位置的2a浓度分布。反应机理如图中左侧显示,微反应器中的三种流动模式如图中底部所示,由于流体分层,从而导致产品收率不同。HMPA:六甲基磷酸酰胺;F:法拉第常数;Ph:苯基。转载自参考文献[55],经Royal Society of Chemistry许可,©2011。(b)液-液并流反应器示意图。DMF:*N,N*-二甲基甲酰胺。转载自参考文献[32],经Electrochemical Society许可,©2008。(c)液-液并流中苯乙酸甲酯单烷基化的反应机理和三种流动模式。反应方程式显示了不同的流动区域。MeI:甲基碘;R:烷基。转载自参考文献[56],经Royal Society of Chemistry许可,©2015。

确定了苯甲醛的扩散系数[图4 (a)中的2a [55]], 然后通过CFD模拟获得了其在微通道中的浓度分布。结果表明, 苯甲醛在阴极表面附近的浓度接近零, 因此在反应过程中几乎只生成1-氯-3-甲基-2-丁烯 (1a)。使用图4 (b) [32]所示的设备测试了三种流动模式的性能[图4 (a) [55]], 它们代表了反应物混合(单股流体模式)和反应物分层模式[图4 (a)中的流动模式1和2] [55]。表2中的实验结果[55,56]表明, 收率和选择性取决于流动模式, 并且流动模式1获得的 α -加合物(4a)的选择性大于90%。在另一项研究中, Matsumura等[56]报道了2-吡咯烷酮[图4 (b) [32]中的化合物1]和阴极之间接触最大化时[图4 (c) [56]]的最佳结果。表2 [55,56]中列出的结果表明, 流动模式A实现了目标产品(甲基-2-甲基苯乙酸甲酯5a)的最高收率。流动模式B下的反应混合物中低浓度的2-吡咯烷酮以及流动模式C下的甲基磺与电极的接触都降低了反应物的转化率和单烷基化产物的选择性。注意, 在这些电合成微反应器中, 电极通常沿着微通道放置一段距离, 从而使反应随着溶液的通过而连续进行。有时, 不需要极快速地完成电合成反应, 而是需要合理控制传质过程。尽管没有离子交换膜那么直接, 但通过液-液并流将流通池分区, 也在一定程度上防止了副反应[48]。因此, 装有膜的电合成微反应器也可以被认为是液-液并流反应器。

3.2. 包含气泡的液(气-液)流微通道流通池

在电合成反应器中, 氧化和还原反应分别在阳极和阴极上进行。其中一极是我们研究的发生主要反应的工作电极, 另一极则是对电极, 常常作为电子的供体或受体产生氢气或二氧化碳, 如Folgueiras-Amador等[57]报道的异吡啶啉酮的合成反应, Horii等[58]报道的2,5-二甲氧基-2,5-二氢咪喃的合成反应, Wang等[16]研究的

醇的电化学氧化, 以及Wouters等[59]报道的硝基苯还原-甲醇氧化反应。许多电化学合成过程包含了气体生成反应, 从而将反应体系转变为气-液两相体系。由于工作电极和对电极之间的距离较长, 工作电极附近的传质作用也可忽略不计, 因此传统的间歇式电合成反应器中的气泡流动很少受到关注。但是, 在电极间距非常近的微通道中, 应仔细考虑气泡含量对液体流动的影响。电解液中气相的存在强烈影响着反应溶液的电导率和离子传递[60]。在图5 [33]中, Islam等[34]研究了图2 (b) [33]中显示的三维(3D)打印微型反应器的流动细节。尽管该研究不具备有机化合物电合成的特征, 但它通过水(H_2O)和氯化钠($NaCl$)溶液的电解反应, 研究了电化学微通道反应器中的气泡产生和流动[33]。微通道反应器中的流通池未安装离子交换膜, 产品通过分支出口直接分离, 如图5 (a)所示[33]。图5 (b)、(c) [33]表明, 涂覆有二氧化铱(IrO_2)、二氧化钌(RuO_2)和二氧化钛(TiO_2)的钛电极会产生大量气泡, 且气泡的尺寸沿流动方向增加。作者发现雷诺数(Re)极大地影响了微反应器的工作效率。从最低 Re 到最高 Re , H_2O 和 $NaCl$ 溶液分解的电流密度分别增加大约10%和20%, 从而减少了流通池中气体的体积分数。与常规微反应器中的气-液两相流(如气-液泰勒流)相比, 电化学微反应器中气体的生成方式有所不同[61-63], 且一般规律不能解释和预测电化学微反应器中气泡的产生、破裂和聚并。

4. 电合成微反应器的放大

作为一种前沿技术, 微反应器已在工业过程中投入使用[64], 且微反应器的放大主要依靠增加数目的方法[65-68]。对于本质上在固体表面发生反应的电合成反

表2 比较图4 (a)、(c)的不同流动模式的反应结果[55,56]

Flow mode	Cathode material	Total yield 3a + 4a (%)	Selectivity of 4a (%)	Conversion of 3 (%)	Yield of 5a (%)
Flow modes in Fig. 4(a) [55]					
Single flow mode	Pt	64	83	—	—
Flow mode 1	Pt	44	91	—	—
Flow mode 2	Pt	58	59	—	—
Flow modes in Fig. 4(c) [56]					
Flow mode A	Pt			52	85
Flow mode B	Pt			35	16
Flow mode C	Pt			—	—

Data are sourced from Refs. [55,56].

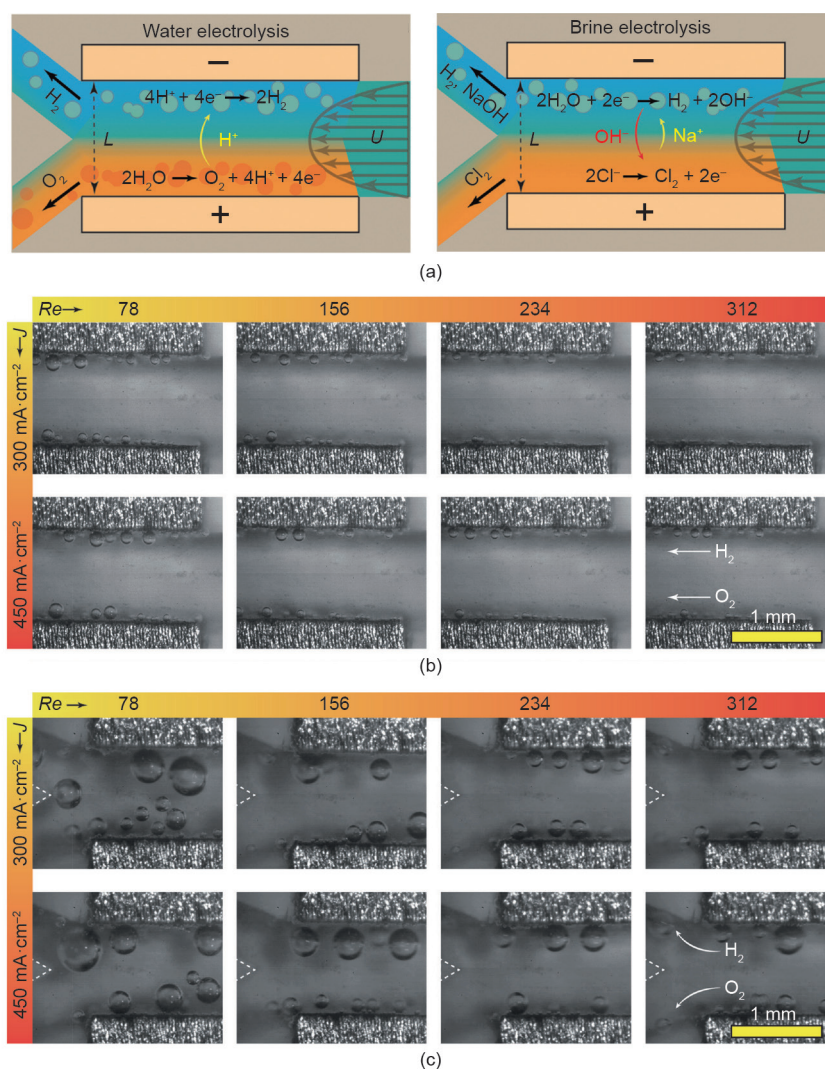


图5. 显微镜下观察到的电解微反应器中气泡的产生和流动[33]。(a) 间歇式流通池中电解反应的示意图。 U : 电解液流动的平均速度。(b) 微通道上游区域图像。 Re : 雷诺数; J : 电流密度。(c) 微通道的下游区域。

应, 反应生产率高度依赖电极面积。因此, 放大电合成微反应器也基于微通道单元的数目放大。如果可以接受流阻, 那么与传统的并联使用的微流控装置形成对比的是[69], 电化学微反应器中的微通道也可以串联使用。Laudadio等[15]最近比较了使用8通道设备的两种放大方法, 如图6(a)所示, 其中通道由短管单独连接。采用并联微通道和串联微通道进行硫代苯甲醚的氧化反应, 结果表明, 由于反应溶液停留时间较长, 串联微通道能够获得较高的亚砷收率, 但是并联微通道产生的亚砷收率也可以接受。电合成微反应的进一步放大可以通过并联或串联的反应器数目增加来实现。最近, Peters等[4]报道了通过并联反应器对4-甲基叔丁基二甲基硅氧基苯进行规模化的电还原反应, 这是一种有效的伯奇还原方法。通过使用更多的并联反应器, 4-甲基叔丁基二

甲基硅氧基苯的产量从10 g增加到100 g, 而收率没有明显降低。在另一个放大组件的实例中, 模块化微反应器用于二氯乙酸与氯乙酸的电转换, Scialdone等[70]报道了三个串联的微反应器可以更大程度地调节反应器的电流密度, 从而改善了反应的选择性控制。如表3所示[70], 尽管这项研究记录的生产率是毫摩尔级的, 但已充分证明了可规模化的电合成微反应器原型。作为电合成和微反应研究的新进展, 很少有报道涉及反应器放大的原理和方法。然而, 储能电池的现有原理可供参考。图6(b)[1]展示了基于溴-多硫化物氧化还原反应进行能量存储的100 kW液流电池模块堆(XL 200型, 200-双极电池, Regenesys, 英国)的照片, 图6(c)[1]显示了较小流量电池(XL 10型, 10-双极电池)的结构[1]。尽管液流电池中的反应室与电合成微反应器中

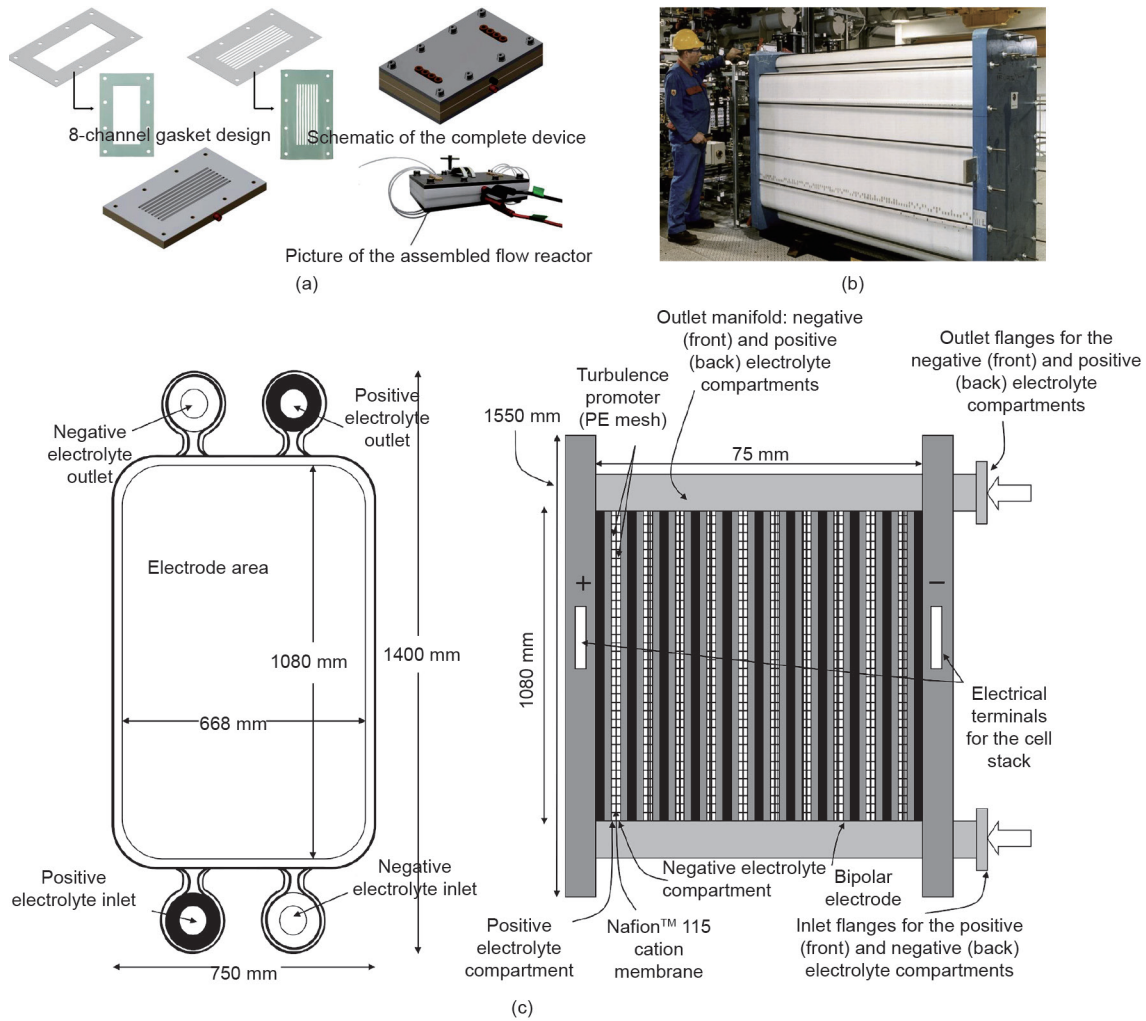


图6. 供参考的实验室规模化电合成微反应器原型和中试规模的液流电池。(a) 8通道电化学微反应器的示意图[15]; (b) 用于储能的XL 200液流电池模块堆的照片; (c) XL 10反应器的单个电极室和侧视图, 展示了法兰和管道位置 (未按比例绘制)。PE: 聚乙烯。(b、c) 转自参考文献[1], 经Elsevier许可, ©2018。

表3 微反应器在二氯乙酸水溶液中的串联或叠置反应性能[70]

Reactor and overall electrode surface (cm ²)	Current density (A·m ⁻²)/ flow rate (mL·min ⁻¹)	Initial dichloroacetic acid concentration (mol·L ⁻¹)	Conversion (%)/yield (%)	Productivity (mmol·h ⁻¹)
One reactor 4 cm ²	330/0.05	0.1	94/93	0.3
	330/0.10	0.1	51/50	0.3
Three reactors 12 cm ²	330/0.10	0.3	89/82	1.5
	480/0.10	0.4	82/80	1.9
	350, 330, 310 ^a /0.10	0.3	91/87	1.6
One reactor 6 cm ²	330/0.10	0.1	90/86	0.5
	330/0.10	0.3	61/57	1.0
Stack 12 cm ²	330/0.10	0.3	88/81	1.5
Stack 18 cm ²	330/0.10	0.3	97/93	1.7
	430/0.20	0.3	89/85	3.1
	370/0.10	0.5	92/84	2.5

^a The currents of three in series reactors were individually controlled.

的微通道不同，但反应器集成、包装和操作的原理是可以互通的。

5. 总结与展望

由于发展对环境负责和可持续的化学合成工艺成为了重要目标，人们对电合成方法产生了兴趣。作为流动化学系统的重要组成部分，在化学工业中电合成方法和微反应技术的结合具有巨大的潜力。电合成微反应器的优势包括原子经济、绿色安全加工，以及易于放大，被认为是实现化学和化学工程领域目标的多功能设备。减小电极之间的距离并增加电极面积，可有效降低离子传递阻力，实现可控的电合成，从而解决传统间歇反应器的不足，这也许能够推动电合成技术的产业化。尽管电合成微反应器具有许多优点，但仍需要阐明控制电合成过程的因素，原因是嵌入微通道的电极流动和传递现象规律独特，且电合成微反应过程的研究方法受限。除了已经讨论的流动模式外，其他有用的流动模式，如有机相-水相泰勒流[71]也可以用于电合成过程，以通过建立相变过程来克服有机溶液的低电导率[13]。众所周知，在微流体领域，微通道的润湿性会显著影响流型[72,73]，进而影响传质性能[74]，但在目前的电合成研究中，带电电极上流体接触角的变化规律仍未得到充分的报道。电极界面性质对电化学微反应过程的影响也需要仔细研究。另外，应该建立对电合成微反应器质量和传热速率的微尺度传递实验研究，重点是量化和建模。电合成反应中另一个重要且未被报道的方面是反应动力学。最后，大多数电合成反应器仍在使用经典的惰性电极，而没有先进的电催化剂材料。电合成和电催化技术的结合效果显著，例如，使用Ni_xB改性的镍泡沫（NF），在连续流膜反应器[76]中实现5-（羟甲基）糠醛的有效电氧化[75]和糠醛在Pd/C阴极中的氢化。因此，材料科学的发展将为电合成微反应技术提供参考。

致谢

感谢国家自然科学基金（21776150）和化学工程联合国家重点实验室（SKL-ChE-20Z01）的支持。

Compliance with ethics guidelines

Siyuan Zheng, Junyu Yan, and Kai Wang declare that

they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Walsh FC, Ponce de León C. Progress in electrochemical flow reactors for laboratory and pilot scale processing. *Electrochim Acta* 2018;280:121–48.
- [2] Hardwick T, Ahmed N. Advances in electro- and sono-microreactors for chemical synthesis. *RSC Adv* 2018;8(39):22233–49.
- [3] Xiang J, Shang M, Kawamata Y, Lundberg H, Reisberg SH, Chen M, et al. Hindered dialkyl ether synthesis with electrogenerated carbocations. *Nature* 2019;573(7774):398–402.
- [4] Peters BK, Rodriguez KX, Reisberg SH, Beil SB, Hickey DP, Kawamata Y, et al. Scalable and safe synthetic organic electroreduction inspired by Li-ion battery chemistry. *Science* 2019;363(6429):838–45.
- [5] Yoshida J, Suga S. Basic concepts of “cation pool” and “cation flow” methods and their applications in conventional and combinatorial organic synthesis. *Chemistry* 2002;33(40):289.
- [6] Arai K, Watts K, Wirth T. Difluoro- and trifluoromethylation of electron-deficient alkenes in an electrochemical microreactor. *ChemistryOpen* 2014;3(1):23–8.
- [7] Atobe M, Tateno H, Matsumura Y. Applications of flow microreactors in electrosynthetic processes. *Chem Rev* 2018;118(9):4541–72.
- [8] Kawamata Y, Yan M, Liu Z, Bao DH, Chen J, Starr JT, et al. Scalable, electrochemical oxidation of unactivated C–H bonds. *J Am Chem Soc* 2017;139(22):7448–51.
- [9] Rosen BR, Werner EW, O'Brien AG, Baran PS. Total synthesis of dixiamycin B by electrochemical oxidation. *J Am Chem Soc* 2014;136(15):5571–4.
- [10] Watts K, Gattrell W, Wirth T. A practical microreactor for electrochemistry in flow. *Beilstein J Org Chem* 2011;7:1108–14.
- [11] Beck F, Guthke H. Development of new cells for electroorganic syntheses. *Chemie Ingenieur Technik* 1969;41(17):943–50. Germany.
- [12] Pletcher D, Green RA, Brown RCD. Flow electrolysis cells for the synthetic organic chemistry laboratory. *Chem Rev* 2018;118(9):4573–91.
- [13] Noël T, Cao Y, Laudadio G. The fundamentals behind the use of flow reactors in electrochemistry. *Acc Chem Res* 2019;52(10):2858–69.
- [14] Qu Y, Tsuneishi C, Tateno H, Matsumura Y, Atobe M. Green synthesis of aamino acids by electrochemical carboxylation of imines in a flow microreactor. *React Chem Eng* 2017;2(6):871–5.
- [15] Laudadio G, de Smet W, Struik L, Cao Y, Noël T. Design and application of a modular and scalable electrochemical flow microreactor. *J Flow Chem* 2018;8(3–4):157–65.
- [16] Wang D, Wang P, Wang S, Chen YH, Zhang H, Lei A. Direct electrochemical oxidation of alcohols with hydrogen evolution in continuous-flow reactor. *Nat Commun* 2019;10(1):2796.
- [17] Ren S, Joulié D, Salvatore D, Torbensen K, Wang M, Robert M, et al. Molecular electrocatalysts can mediate fast, selective CO₂ reduction in a flow cell. *Science* 2019;365(6451):367–9.
- [18] Tateno H, Matsumura Y, Nakabayashi K, Senboku H, Atobe M. Development of a novel electrochemical carboxylation system using a microreactor. *RSC Adv* 2015;5(119):98721–3.
- [19] Folguezras-Amador AA, Qian XY, Xu HC, Wirth T. Catalyst- and supporting-electrolyte-free electrosynthesis of benzothiazoles and thiazolopyridines in continuous flow. *Chemistry* 2018;24(2):487–91.
- [20] Arai K, Wirth T. Rapid electrochemical deprotection of the isonicotinylloxycarbonyl group from carbonates and thiocarbonates in a microfluidic reactor. *Org Process Res Dev* 2014;18(11):1377–81.
- [21] Mizuno M, Tateno H, Matsumura Y, Atobe M. Synthesis and molecular weight control of poly(3-hexylthiophene) using electrochemical polymerization in a flow microreactor. *React Chem Eng* 2017;2(5):642–5.
- [22] García-Espinoza JD, Robles I, Gil V, Becerril-Bravo E, Barrios JA, Godínez LA. Electrochemical degradation of triclosan in aqueous solution. A study of the performance of an electro-Fenton reactor. *J Environ Chem Eng* 2019;7(4):103228.
- [23] Küpper M, Hessel V, Löwe H, Stark W, Kinkel J, Michel M, et al. Micro reactor for electroorganic synthesis in the simulated moving bed-reaction and separation environment. *Electrochim Acta* 2003;48(20–22):2889–96.
- [24] Green RA, Brown RCD, Pletcher D. Electrosynthesis in extended channel length microfluidic electrolysis cells. *J Flow Chem* 2016;6(3):191–7.
- [25] Recio FJ, Herrasti P, Sirés I, Kulak AN, Bavykin DV, Ponce-de-León C, et al. The preparation of PbO₂ coatings on reticulated vitreous carbon for the electrooxidation of organic pollutants. *Electrochim Acta* 2011;56(14):5158–65.
- [26] Ponce-de-León C, Reade GW, Whyte I, Male SE, Walsh FC. Characterization of the reaction environment in a filter-press redox flow reactor. *Electrochim Acta* 2007;52(19):5815–23.
- [27] Watt-Smith MJ, Ridley P, Wills RGA, Shah AA, Walsh FC. The importance of key operational variables and electrolyte monitoring to the performance of an

- all vanadium redox flow battery. *J Chem Technol Biotechnol* 2013;88(1):126–38.
- [28] Teng Q, Sun Y, Yao Y, Tang HT, Li JR, Pan YM. Metal- and catalyst-free electrochemical synthesis of quinazolinones from alkenes and 2-aminobenzamides. *Chem Electro Chem* 2019;6(12):3120–4.
- [29] Kabeshov MA, Musio B, Ley SV. Continuous direct anodic flow oxidation of aromatic hydrocarbons to benzyl amides. *React Chem Eng* 2017;2(6):822–5.
- [30] He P, Watts P, Marken F, Haswell SJ. Self-supported and clean one-step cathodic coupling of activated olefins with benzyl bromide derivatives in a micro flow reactor. *Angew Chem Int Ed* 2006;118(25):4252–5.
- [31] He P, Watts P, Marken F, Haswell SJ. Electrolyte free electro-organic synthesis: the cathodic dimerisation of 4-nitrobenzylbromide in a micro-gap flow cell. *Electrochem Commun* 2005;7(9):918–24.
- [32] Amemiya F, Horii D, Fuchigami T, Atobe M. Self-supported paired electro-synthesis using a microflow reactor without intentionally added electrolyte. *J Electrochem Soc* 2008;155(11):E162.
- [33] Hashemi SMH, Karnakov P, Hadikhani P, Chinello E, Litvinov S, Moser C, et al. A versatile and membrane-less electrochemical reactor for the electrolysis of water and brine. *Energy Environ Sci* 2019;12(5):1592–604.
- [34] Islam M, Kariuki BM, Shafiq Z, Wirth T, Ahmed N. Efficient electrosynthesis of thiazolidin-2-imines via oxysulfurization of thiourea-tethered terminal alkenes using the flow microreactor. *Eur J Org Chem* 2019;2019(6):1371–6.
- [35] Kuleshova J, Hill-Cousins JT, Birkin PR, Brown RCD, Pletcher D, Underwood TJ. A simple and inexpensive microfluidic electrolysis cell. *Electrochim Acta* 2011;56(11):4322–6.
- [36] Suga S, Okajima M, Fujiwara K, Yoshida J. Electrochemical combinatorial organic syntheses using microflow systems. *QSAR Comb Sci* 2005;24(6):728–41.
- [37] Makarshin LL, Pai ZP, Parmon VN. Microchannel systems for fine organic synthesis. *Russ Chem Rev* 2016;85(2):139–55.
- [38] Tanaka K, Yoshizawa H, Atobe M. A flow microreactor approach to a highly efficient Diels–Alder reaction with an electrogenerated *o*-quinone. *Synlett* 2019;30(10):1194–8.
- [39] Momeni S, Nematollahi D. Electrosynthesis of new quinone sulfonamide derivatives using a conventional batch and a new electrolyte-free flow cell. *Green Chem* 2018;20(17):4036–42.
- [40] Laudadio G, Straathof NJW, Lanting MD, Knoops B, Hessel V, Noël T. An environmentally benign and selective electrochemical oxidation of sulfides and thiols in a continuous-flow microreactor. *Green Chem* 2017;19(17):4061–6.
- [41] Gobert SRL, Kuhn S, Braeken L, Thomassen LCJ. Characterization of milli- and microflow reactors: mixing efficiency and residence time distribution. *Org Process Res Dev* 2017;21(4):531–42.
- [42] Mielke E, Plouffe P, Koushik N, Eyhölder M, Gottsponer M, Kockmann N, et al. Local and overall heat transfer of exothermic reactions in microreactor systems. *React Chem Eng* 2017;2(5):763–75.
- [43] Gütz C, Stenglein A, Waldvogel SR. Highly modular flow cell for electroorganic synthesis. *Org Process Res Dev* 2017;21(5):771–8.
- [44] Baumann M, Baxendale IR. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flowchemistry. *Beilstein J Org Chem* 2015;11:1194–219.
- [45] Britton J, Raston CL. Multi-step continuous-flow synthesis. *Chem Soc Rev* 2017;46(5):1250–71.
- [46] Gemoets HPL, Su Y, Shang M, Hessel V, Luque R, Noël T. Liquid phase oxidation chemistry in continuous-flow microreactors. *Chem Soc Rev* 2016;45(1):83–117.
- [47] Green RA, Pletcher D, Leach SG, Brown RCD. *N*-heterocyclic carbene-mediated microfluidic oxidative electrosynthesis of amides from aldehydes. *Org Lett* 2016;18(5):1198–201.
- [48] Mo Y, Jensen KF. Continuous *N*-hydroxyphthalimide (NHPI)-mediated electrochemical aerobic oxidation of benzylic C–H bonds. *Chemistry* 2018;24(40):10260–5.
- [49] Rebrov EV, Klinger EA, Berenguer-Murcia A, Sulman EM, Schouten JC. Selective hydrogenation of 2-methyl-3-butene-2-ol in a wall-coated capillary microreactor with a Pd₂₅Zn₇₅/TiO₂ catalyst. *Org Process Res Dev* 2009;13(5):991–8.
- [50] Tadepalli S, Halder R, Lawal A. Catalytic hydrogenation of *o*-nitroanisole in a microreactor: reactor performance and kinetic studies. *Chem Eng Sci* 2007;62(10):2663–78.
- [51] Mandal MM, Aggarwal P, Nigam KDP. Liquid–liquid mixing in coiled flow inverter. *Ind Eng Chem Res* 2011;50(23):13230–5.
- [52] Mansour M, Khot P, Thévenin D, Nigam KDP, Zähringer K. Optimal Reynolds number for liquid–liquid mixing in helical pipes. *Chem Eng Sci* 2020;214:114522.
- [53] Xie Y, Chindam C, Nama N, Yang S, Lu M, Zhao Y, et al. Exploring bubble oscillation and mass transfer enhancement in acoustic-assisted liquid–liquid extraction with a microfluidic device. *Sci Rep* 2015;5:12572.
- [54] Yoon SK, Choban ER, Kane C, Tzedakis T, Kenis PJA. Laminar flow-based electrochemical microreactor for efficient regeneration of nicotinamide cofactors for biocatalysis. *J Am Chem Soc* 2005;127(30):10466–7.
- [55] Amemiya F, Matsumoto H, Fuse K, Kashiwagi T, Kuroda C, Fuchigami T, et al. Product selectivity control induced by using liquid–liquid parallel laminar flow in a microreactor. *Org Biomol Chem* 2011;9(11):4256–65.
- [56] Matsumura Y, Kakizaki Y, Tateno H, Kashiwagi T, Yamaji Y, Atobe M. Continuous *in situ* electrogeneration of a 2-pyrrolidone anion in a microreactor: application to highly efficient monoalkylation of methyl phenylacetate. *RSC Adv* 2015;5(117):96851–4.
- [57] Folgueiras-Amador AA, Philipps K, Guilbaud S, Poelakker J, Wirth T. An easy-to-machine electrochemical flow microreactor: efficient synthesis of isoindolinone and flow functionalization. *Angew Chem Int Ed* 2017;56(48):15446–50.
- [58] Horii D, Atobe M, Fuchigami T, Marken F. Self-supported paired electrosynthesis of 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran using a thin layer flow cell without intentionally added supporting electrolyte. *Electrochem Commun* 2005;7(1):35–9.
- [59] Wouters B, Hereijgers J, De Malsche W, Breugelmanns T, Hubin A. Electrochemical characterisation of a microfluidic reactor for cogeneration of chemicals and electricity. *Electrochim Acta* 2016;210:337–45.
- [60] Křišťál J, Kodým R, Bouzek K, Jiříčný V. Electrochemical microreactor and gasevolving reactions. *Electrochem Commun* 2008;10(2):204–7.
- [61] Yao C, Dong Z, Zhao Y, Chen G. Gas–liquid flow and mass transfer in a microchannel under elevated pressures. *Chem Eng Sci* 2015;123:137–45.
- [62] Abolhasani M, Günther A, Kumacheva E. Microfluidic studies of carbon dioxide. *Angew Chem Int Ed* 2014;53(31):7992–8002.
- [63] Nieves-Remacha MJ, Kulkarni AA, Jensen KF. Gas–liquid flow and mass transfer in an advanced-flow reactor. *Ind Eng Chem Res* 2013;52(26):8996–9010.
- [64] Sui J, Yan J, Liu D, Wang K, Luo G. Continuous synthesis of nanocrystals via flow chemistry technology. *Small* 2019;16(15):1902828.
- [65] Schwolow S, Mutsch B, Kockmann N, Röder T. Model-based scale-up and reactor design for solvent-free synthesis of an ionic liquid in a millistructured flow reactor. *React Chem Eng* 2019;4(3):523–36.
- [66] Qiu M, Zha L, Song Y, Xiang L, Su Y. Numbering-up of capillary microreactors for homogeneous processes and its application in free radical polymerization. *React Chem Eng* 2019;4(2):351–61.
- [67] Shen Q, Zhang C, Tahir MF, Jiang S, Zhu C, Ma Y, et al. Numbering-up strategies of micro-chemical process: uniformity of distribution of multiphase flow in parallel microchannels. *Chem Eng Process Process Intensif* 2018;132:148–59.
- [68] Kriel FH, Woollam S, Gordon RJ, Grant RA, Priest C. Numbering-up Y–Y microfluidic chips for higher-throughput solvent extraction of platinum (IV) chloride. *Microfluid Nanofluid* 2016;20(10):138.
- [69] Conchouso D, Castro D, Khan SA, Foulds IG. Three-dimensional parallelization of microfluidic droplet generators for a litre per hour volume production of single emulsions. *Lab Chip* 2014;14(16):3011–20.
- [70] Scialdone O, Galia A, Sabatino S, Mira D, Amatore C. Electrochemical conversion of dichloroacetic acid to chloroacetic acid in a microfluidic stack and in a series of microfluidic reactors. *Chem Electro Chem* 2015;2(5):684–90.
- [71] Matsuoka A, Noishiki K, Mae K. Experimental study of the contribution of liquid film for liquid–liquid Taylor flow mass transfer in a microchannel. *Chem Eng Sci* 2016;155:306–13.
- [72] Li W, Nie Z, Zhang H, Paquet C, Seo M, Garstecki P, et al. Screening of the effect of surface energy of microchannels on microfluidic emulsification. *Langmuir* 2007;23(15):8010–4.
- [73] Tostado CP, Xu J, Luo G. The effects of hydrophilic surfactant concentration and flow ratio on dynamic wetting in a T-junction microfluidic device. *Chem Eng J* 2011;171(3):1340–7.
- [74] Wang K, Luo G. Microflow extraction: a review of recent development. *Chem Eng Sci* 2017;169:18–33.
- [75] Barwe S, Weidner J, Cychy S, Morales DM, Dieckhöfer S, Hiltrop D, et al. Electrocatalytic oxidation of 5-(hydroxymethyl)furfural using high-surface-area nickel boride. *Angew Chem Int Ed* 2018;57(35):11460–4.
- [76] Green SK, Lee J, Kim HJ, Tompsett GA, Kim WB, Huber GW. The electrocatalytic hydrogenation of furanic compounds in a continuous electrocatalytic membrane reactor. *Green Chem* 2013;15(7):1869–79.