

Fecha: del 04/05/2026 al 08/05/2026

CURSO DE DOCTORADO

## QUÍMICA EN FLUJO CONTINUO

### Fundamentos y Aplicaciones Sintéticas

#### OBJETIVOS Y ALCANCE DEL CURSO

La química de flujo continuo es el término ampliamente utilizado para describir el desempeño de una reacción de manera continua, dentro de los canales de un reactor fluídico. Intuitivamente, se puede describir un reactor de flujo como un recipiente con una entrada y una salida, en el que los reactivos se alimentan continuamente y los productos se eliminan continuamente. Los procesos de flujo continuo han surgido como un método interesante y alternativo para realizar diferentes transformaciones químicas. En los últimos 20 años la implementación de la química en flujo se ha extendido a distintas áreas de la ciencia, encontrando aplicaciones en la producción de intermediarios y productos de alto valor agregado, tanto en la academia como en la industria. Asimismo, es importante remarcar que los procesos químicos no sólo deben avanzar hacia nuevas y/o mejoradas transformaciones químicas, sino también a la implementación de nuevas tecnologías que habiliten nuevas ventanas de proceso. De esta manera el empleo de equipamiento y técnicas que promuevan una mejora significativa de los mismos (intensificación de los procesos) permite una producción a gran escala de manera más simple, segura y sustentable.

El curso de doctorado ofrece una formación integral en química en flujo continuo, abordando tanto los fundamentos de los fenómenos que gobiernan la química en flujo continuo como los aspectos operativos necesarios para el diseño, implementación y optimización de procesos en reactores de flujo.

A lo largo del programa se desarrollan los principios clave de la tecnología de microreactores, la selección y uso de equipamiento, y la correcta definición de parámetros de operación, con especial énfasis en la intensificación de procesos, la seguridad y la apertura de nuevas ventanas de operación. Asimismo, se analizan distintos tipos de reacciones en flujo (homogéneas, multifásicas, con gases y bajo condiciones extremas) brindando criterios prácticos para decidir cuándo y cómo implementar tecnologías de flujo continuo.

El alcance del curso se extiende al estudio de estrategias catalíticas y métodos de activación no convencionales en flujo continuo, incluyendo fotoquímica, electroquímica, biocatálisis y organocatálisis, con foco en el diseño racional de reactores, el control de la transferencia de masa y energía, y el escalado eficiente de reacciones. En paralelo, se integran los principios de la química verde y la sustentabilidad, junto con herramientas modernas de automatización. El curso se completa con el análisis de casos reales de la industria química, fina y farmacéutica, presentados por investigadores y profesionales internacionales del sector industrial, proporcionando una visión aplicada y actualizada de

los desafíos y oportunidades que ofrece la química en flujo continuo en contextos académicos e industriales.

## DESTINADO A

Egresados universitarios cursando carreras de postgrado o con interés por los procesos sintéticos en flujo continuo.

Profesionales, técnicos y analistas de laboratorios que recién comienzan a trabajar en el desarrollo de química de flujo continuo o que en un futuro deban utilizarla.

Para el personal del laboratorio de empresas e institutos de investigación interesados en iniciarse o profundizar conocimientos en el área de la química de flujo continuo.

## PROGRAMA

### 1. Introducción a la Química en Flujo<sup>[1]</sup>

- Principios básicos y ventajas de la tecnología de microreactores: definición, eficiencia del mezclado, regímenes de flujo, transferencia de masa y calor, nuevas ventanas de procesos (NWP), intensificación de procesos. Síntesis en flujo continuo a demanda.
- Principios operativos en flujo: tiempo de residencia, velocidad de flujo, presión, rendimiento, estequiometría de reactantes
- Equipamientos: microreactores, reactores tubulares y mesofluídicos, reactores laminares, sistemas basados en cartuchos, tipos de bombas, reguladores de presión, controladores de temperatura, mezcladores, controlador de gases. Ensamblado y uso de reactores. Procesos concatenados.
- Reactores comerciales

### 2. Aspectos prácticos para operar en flujo continuo<sup>[1],[2]</sup>

- Reacciones en fase líquida homogéneas
- Reacciones multi-fases (líquido/líquido; líquido/sólido)
- Reacciones con componentes gaseosos: gas, gas/líquido, gas/líquido/sólido.
- Procesos peligrosos o con condiciones extremas.
- Cuándo y cómo empezar química en flujo.

### 3. Catálisis y métodos de activación no convencionales en flujo continuo<sup>[3]</sup>

- Fotoquímica:<sup>[4]-[7],[8],[9]</sup> Activación fotoquímica. Consideraciones importantes para llevar a cabo reacciones fotoquímicas en reactores de flujo continuo. Ley de Bouguer–Lambert–Beer. Cómo construir un reactor fotoquímico. Selección

adecuada de fuentes de irradiación. Impacto del flujo continuo en reacciones fotoquímicas. Condiciones homogéneas. Reacciones de multi-fases.

- b) Electroquímica:<sup>[10],[11],[12]</sup> Aspectos generales. Procesos galvanostáticos y potencioestáticos en condiciones de flujo continuo. La importancia de la transferencia de masa. Comparación de procesos electroquímicos en batch y flujo continuo. Métodos ‘semi-batch’ y ‘single-pass’. Distancia de electrodos y densidad de corriente. Diseño y tipos de reactores. Reacciones con gases como productos. Ejemplos relevantes. Escalado de reacciones electroquímicas en flujo continuo.
- c) Biocatálisis:<sup>[13]-[15],[16],[17]</sup> Diseño de procesos biocatalíticos en flujo continuo. Elección del biocatalizador. Procesos de una sola enzima o multi-enzimáticos. Procesos basados en célula libre o célula entera (ventajas y desventajas). Biocatalizador inmovilizado o libre (carga del biocatalizador, actividad enzimática específica, actividad de la enzima inmovilizada, productividad, estabilidad del bio-reactor). Criterios claves del diseño de procesos en flujo continuo (parámetros operacionales, cinética, elección del reactor, métodos analíticos y control de proceso en línea).
- d) Organocatálisis:<sup>[18]-[20]</sup> Organocatálisis homogénea en flujo continuo: Evaluación de catalizadores y carga mínima del catalizador. Altas temperaturas manteniendo la selectividad. Métodos analíticos integrados. Transformaciones combinando Organocatálisis y Catálisis Fotoredox. Organocatálisis heterogénea en flujo continuo: Organocatalizadores unidos covalentemente a soportes sólidos. Métodos de adsorción. Interacciones electrostáticas e iónicas. Reactores monolíticos. Reactores funcionalizados en las paredes.

#### 4. De los principios de la química verde a la química en flujo sustentable<sup>[21],[22],[23],[2]</sup>

- a) Métricas de la química verde aplicadas en procesos de flujo continuo.
- b) Empleo de solventes renovables.
- c) Minimización de residuos.
- d) Reciclado y Reutilización.
- e) Síntesis sustentable asistida por la química en flujo.

#### 5. Laboratorios Self-driving, Automatización y Escalado de Reacciones en Flujo Continuo.<sup>[24][25]-[27][28],[29]</sup>

- a) Uso de PAT, robotica and automatización
- b) Plataformas de flujo continuo para síntesis de bibliotecas y self-optimization (ML/AI)
- c) Ejemplos industriales de tecnología de flujo continuo.
- d) Ejemplos de la Química Fina y Farmacéutica.

## DURACIÓN

40 h.

**DIRECTORA:** Dra. Gabriela Oksdath Mansilla

**COORDINADORES.** Dra. Gabriela Oksdath Mansilla y Dr. Fabricio Bisogno.

## COLABORADORES NACIONALES (modalidad presencial):

Dr. Fabricio Bisogno (Inv. Independiente, INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

Dra. Silvia Soria Castro (Inv. Asistente, INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)


Dra Lydia M. Bouchet (Inv. Adjunta, INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

Dr. Adrián Heredia (Inv. Adjunto, INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)


Dr. Jorge Uranga (Inv. Independiente, INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

## COLABORADORES INTERNACIONALES (modalidad virtual):

François Lévesque (Merck, USA) 

Benjamin Martin (Novartis, Switzerland) 

Jesus Alcázar (Johnson & Johnson, Spain) 

María José Nieves (Lilly, Spain) 

## EVALUACIÓN

Examen integrador al finalizar el curso.

## REFERENCIAS

- [1] S. V. L. Ferenc Darvas, György Dormán, Volker Hessel, Ed., in *Flow Chemistry Fundamentals and Applications*, Walter de Gruyter GmbH, Berlín/Boston, 2nd Editio., 2021.
- [2] D. Dallinger and C. O. Kappe, 'Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability', *Curr. Opin. Green Sustain.*

- Chem.*, **2017**, *7*, 6–12.
- [3] F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel and S. V. L. Eds, in *Flow Chemistry Fundamentals and Applications*, ed. S. V. L. Ferenc Darvas, György Dormán, Volker Hessel, Walter de Gruyter GmbH, Berlín/Boston, **2021**.
- [4] L. Buglioni, F. Raymenants, A. Slattery, S. D. A. Zondag and T. Noël, ‘Technological Innovations in Photochemistry for Organic Synthesis: Flow Chemistry, High-Throughput Experimentation, Scale-up, and Photoelectrochemistry’, *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 2752–2906.
- [5] F. Politano and G. Oksdath-Mansilla, ‘Light on the Horizon: Current Research and Future Perspectives in Flow Photochemistry’, *Org. Process Res. Dev.*, **2018**, *22*, 1045–1062.
- [6] C. G. Thomson, A. L. Lee and F. Vilela, ‘Heterogeneous photocatalysis in flow chemical reactors’, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1495–1549.
- [7] R. Crawford and M. Baumann, ‘Continuous Flow Technology Enabling Photochemistry’, *Adv. Synth. Catal.*, DOI:10.1002/adsc.202500133.
- [8] I. D. Lemir, G. Oksdath-Mansilla, W. D. Castro-Godoy, L. C. Schmidt and J. E. Argüello, ‘Photochemical Csp<sup>2</sup>-H bond thiocyanation and selenocyanation of activated arenes, batch and continuous-flow approaches’, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2022**, *21*, 849–861.
- [9] S. M. Soria-Castro, F. Politano, C. L. Raston and G. Oksdath-Mansilla, ‘Spinning Reactors for Process Intensification of Flow Photochemistry’, *Chempluschem*, **2024**, *89*, e202300784.
- [10] M. Elsherbini and T. Wirth, ‘Electroorganic Synthesis under Flow Conditions’, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 3287–3296.
- [11] Z. Angew, C. Int and J. Dutta, ‘Regioselective Electrosynthesis of Substituted ( deuterated ) Pyridines Through Enamine-Iminium Cross-Coupling’, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2026**, e21953.
- [12] S. E. Peters and L. Ackermann, ‘Synergizing Electrons and Photons in Motion: Continuous-Flow Implementation in Electro- and Photocatalyzed C – H Functionalization’, *JACS Au*, DOI:10.1021/jacsau.5c01706.
- [13] A. I. Benítez-Mateos, M. L. Contente, D. Roura Padrosa and F. Paradisi, ‘Flow biocatalysis 101: Design, development and applications’, *React. Chem. Eng.*, **2021**, *6*, 599–611.
- [14] S. C. Cosgrove and A. P. Mathey, ‘Reaching New Biocatalytic Reactivity Using Continuous Flow Reactors’, *Chem. - A Eur. J.*, DOI:10.1002/chem.202103607.
- [15] M. Santi, L. Sancineto, V. Nascimento, J. B. Azeredo, E. V. M. Orozco, L. H. Andrade, H. Gröger and C. Santi, ‘Flow biocatalysis: A challenging alternative for the synthesis of APIs and natural compounds’, *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, *22*, 1–32.
- [16] C. J. Hartley, C. C. Williams, J. A. Scoble, Q. I. Churches, A. North, N. G. French, T. Nebl, G. Coia, A. C. Warden, G. Simpson, A. R. Frazer, C. N. Jensen, N. J. Turner and C. Scott, ‘Engineered enzymes that retain and regenerate their cofactors enable continuous-flow biocatalysis’, *Nat. Catal.*

- [17] P. De Santis, L. E. Meyer and S. Kara, 'The rise of continuous flow biocatalysis-fundamentals, very recent developments and future perspectives', *React. Chem. Eng.*, **2020**, 5, 2155–2184.
- [18] S. B. Ötvös and C. O. Kappe, 'Continuous flow asymmetric synthesis of chiral active pharmaceutical ingredients and their advanced intermediates', *Green Chem.*, **2021**, 23, 6117–6138.
- [19] I. Atodiresei, C. Vila and M. Rueping, 'Asymmetric Organocatalysis in Continuous Flow: Opportunities for Impacting Industrial Catalysis', *ACS Catal.*, **2015**, 5, 1972–1985.
- [20] D. R. and A. M. Carmela De Risi, Olga Bortolini, Arianna Brandolese, Graziano Di Carmine, 'Recent advances in continuous-flow organocatalysis for process intensification', *React. Chem. Eng.*, **2020**, 5, 1017–1052.
- [21] F. Ferlin, D. Lanari and L. Vaccaro, 'Sustainable flow approaches to active pharmaceutical ingredients', *Green Chem.*, **2020**, 22, 5937–5955.
- [22] P. Natho and R. Luisi, 'Flow chemistry as green technology for the genesis and use of organometallic reagents in the synthesis of key building blocks and APIs – An update', *Tetrahedron Green Chem.*, **2023**, 2, 1000015.
- [23] V. Hessel and M. Escribà-gelonch, 'Sustainability of flow chemistry and microreaction technology', *Green Chem.*, **2024**, 26, 9503–9528.
- [24] E. López, M. L. Linares and J. Alcázar, 'Flow Chemistry As a Tool to Access Novel Chemical Space for Drug Discovery', *Future Med. Chem.*, **2020**, 12, 1547–1563.
- [25] B. Pijper, G. Oksdath-Mansilla, F. R. Bisogno and J. Alcazar, 'Activity Continuous-flow photochemistry as an automated platform integrated with closed-loop AI / ML approaches', *Chem Catal.*, **2023**, 3, 1–3.
- [26] A. Gioiello, A. Piccinno, A. M. Lozza and B. Cerra, 'The Medicinal Chemistry in the Era of Machines and Automation : Recent Advances in Continuous Flow Technology', *J. Fluor. Chem. Med. Chem.*, **2020**, 63, 6624–6647.
- [27] C. A. Shukla and A. A. Kulkarni, 'Automating multistep flow synthesis : approach and challenges in integrating chemistry , machines and logic', *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 960–987.
- [28] S. D. A. Zondag, D. Mazzarella and T. Noël, 'Scale-Up of Photochemical Reactions: Transitioning from Lab Scale to Industrial Production', *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **2023**, 14, 283–300.
- [29] Z. Dong, Z. Wen, F. Zhao, S. Kuhn and T. Noël, 'Scale-up of micro- and milli-reactors : An overview of strategies , design principles and applications', *Chem. Eng. Sci.* X, **2021**, 10, 100097.