

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.

En este curso se introducirán conceptos fundamentales de los fenómenos que gobiernan la química en flujo continuo y se mostrarán los últimos avances en el área. Se describirán diferentes transformaciones químicas en flujo y cómo trasladar una reacción convencional a un proceso de flujo continuo. Esto también implica la correcta elección del reactor de flujo para alcanzar la intensificación del proceso buscada, por lo que diferentes sistemas de reactores de flujo serán discutidos y comparados. Se discutirán casos desarrollados tanto en la academia como en la industria; y se contará con la participación de investigadores internacionales expertos en el área de la química en flujo continuo.

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

- 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

- 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

- Fotoquímica: 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.
- Electroquímica: 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.
- Biocatálisis: 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: 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

- 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. Escalado de Reacciones en Flujo Continuo (Micro y Mili reactores)

- a) Elección de equipamiento.
- b) Condiciones de reacción.
- c) Ejemplos industriales de tecnología de microreactores.
- d) Ejemplos de la Química Fina y Farmacéutica.

DURACIÓN

40 h.

DIRECTORA: Dra. Gabriela Oksdath Mansilla

COLABORADORES NACIONALES (modalidad presencial):

Dr. Fabrizio Politano (Inv. Asistente INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

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

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

Dr. Facundo Mattea (Inv. Independiente IPQA-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

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

Dr. Martín López Vidal (Posdoctorando INFIQC-CONICET-DQO-FCQ-UNC)

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

COLABORADORES INTERNACIONALES (modalidad virtual):

Dra. Selin Kara (*Leibniz University Hannover, Alemania y Aarhus University, Dinamarca*)

Dr. Timothy Noël (*University of Amsterdam, Países Bajos*)

Dr. Jean-Christophe Monbaliu (*University of Liège, Bélgica*)

Dr. Oliver Kappe (*University of Graz, Austria*)

Dr. Miquel Pericás (Director Fundador Emérito, *Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ) y Profesor Emérito, Universidad de Barcelona, España*).

EVALUACIÓN

Examen integrador al finalizar el curso.

REFERENCIAS

- (1) Noël, T.; Luque, R. *Accounts on Sustainable Flow Chemistry*; 2020.
- (2) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. Applying Flow Chemistry: Methods, Materials, and Multistep Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* 2013, 78 (13), 6384–6389. <https://doi.org/10.1021/jo400583m>.
- (3) Oksdath-Mansilla, G.; Kucera, R. L.; Chalker, J. M.; Raston, C. L. Azide-Alkyne Cycloadditions in a Vortex Fluidic Device: Enhanced “on Water” Effects and Catalysis in Flow. *Chemical Communications* 2021, 57 (5), 659–662. <https://doi.org/10.1039/d0cc04401f>.
- (4) Riesco-Domínguez, A.; Blanco-Ania, D.; Rutjes, F. P. J. T. Continuous Flow Synthesis of Urea-Containing Compound Libraries Based on the Piperidin-4-One Scaffold. *European Journal of Organic Chemistry* 2018, 2018 (11), 1312–1320. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701539>.

- (5) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. Continuous Flow Synthesis. A Pharma Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55 (9), 4062–4098.
<https://doi.org/10.1021/jm2006029>.
- (6) Glasnov, T. *Continuous-Flow Chemistry in the Research Laboratory*; Springer International Publishing: Cham, 2016.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-32196-7>.
- (7) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous-Flow Technology - A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. *Angewandte Chemie - International Edition* 2015, 54 (23), 6688–6728.
<https://doi.org/10.1002/anie.201409318>.
- (8) Elsherbini, M.; Wirth, T. Electroorganic Synthesis under Flow Conditions. *Accounts of Chemical Research* 2019.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00497>.
- (9) Hartley, C. J.; Williams, C. C.; Scoble, J. A.; Churches, Q. I.; North, A.; French, N. G.; Nebl, T.; Coia, G.; Warden, A. C.; Simpson, G.; Frazer, A. R.; Jensen, C. N.; Turner, N. J.; Scott, C. Engineered Enzymes That Retain and Regenerate Their Cofactors Enable Continuous-Flow Biocatalysis. *Nature Catalysis* 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41929-019-0353-0>.
- (10) Lisiecki, K.; Czarnocki, Z. Flow Photochemistry as a Tool for the Total Synthesis of (+)-Epigalcatin. *Organic Letters* 2018, 20 (3), 605–607.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03974>.
- (11) Aellig, C.; Scholz, D.; Conrad, S.; Hermans, I. Intensification of TEMPO-Mediated Aerobic Alcohol Oxidations under Three-Phase Flow Conditions. *Green Chemistry* 2013, 15 (7), 1975–1980.
<https://doi.org/10.1039/c3gc40159f>.
- (12) Ott, D.; Borukhova, S.; Hessel, V. Life Cycle Assessment of Multi-Step Rufinamide Synthesis – from Isolated Reactions in Batch to a Continuous Microreactor Networks. *Green Chemistry* 2015, No. 9, 1096–1116.
<https://doi.org/10.1039/C5GC01932J>.
- (13) Politano, F.; Oksdath-Mansilla, G. Light on the Horizon: Current Research and Future Perspectives in Flow Photochemistry. *Organic Process Research & Development* 2018, 22 (9), 1045–1062.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00213>.
- (14) Bédard, A. C.; Longstreet, A. R.; Britton, J.; Wang, Y.; Moriguchi, H.; Hicklin, R. W.; Green, W. H.; Jamison, T. F. Minimizing E-Factor in the

- Continuous-Flow Synthesis of Diazepam and Atropine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2017, 25 (23), 6233–6241.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.002>.
- (15) Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noël, T.; Wang, Q. Novel Process Windows for Enabling, Accelerating, and Uplifting Flow Chemistry. *ChemSusChem* 2013, 6 (5), 746–789. <https://doi.org/10.1002/cssc.201200766>.
- (16) Colomer, J. P.; Traverssi, M.; Oksdath-Mansilla, G. Oxidation of Organosulfur Compounds Promoted by Continuous-Flow Chemistry. *Journal of Flow Chemistry* 2020, 10 (1), 123–138.
<https://doi.org/10.1007/s41981-019-00066-5>.
- (17) Hessel, V. Process Windows - Gate to Maximizing Process Intensification via Flow Chemistry. *Chemical Engineering and Technology* 2009, 32 (11), 1655–1681. <https://doi.org/10.1002/ceat.200900474>.
- (18) Figueroa, F. N.; Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B.; Sampedro, D.; Argüello, J. E.; Oksdath-Mansilla, G. Regioselective Photocycloaddition of Saccharin Anion to π -Systems: Continuous-Flow Synthesis of Benzosultams. *Journal of Organic Chemistry* 2019, 84 (7), 3871–3880. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02984>.
- (19) *Sustainable Flow Chemistry: Methods and Applications*; Vaccaro, L., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2017.
<https://doi.org/10.1002/9783527689118>.
- (20) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews* 2017, 117 (18), 11796–11893.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.
- (21) Baxendale, I. R. The Integration of Flow Reactors into Synthetic Organic Chemistry. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 2013, 88 (4), 519–552. <https://doi.org/10.1002/jctb.4012>.
- (22) De Santis, P.; Meyer, L. E.; Kara, S. The Rise of Continuous Flow Biocatalysis-Fundamentals, Very Recent Developments and Future Perspectives. *Reaction Chemistry and Engineering* 2020, 5 (12), 2155–2184.
<https://doi.org/10.1039/d0re00335b>.
- (23) Okuno, Y.; Kitagawa, Y.; Kamiya, S.; Hasegawa, A.; Kawashima, T.; Otani, K.; Aoki, S.; Kanno, J.; Isomura, S.; Sato, Y.; Takeda, K. Triphasic Continuous-Flow Oxidation System for Alcohols Utilizing Graft-Polymer-Supported TEMPO. *Asian Journal of Organic Chemistry* 2018, 7 (6), 1071–1074. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800125>.

- (24) Dallinger, D.; Kappe, C. O. Why Flow Means Green – Evaluating the Merits of Continuous Processing in the Context of Sustainability. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* 2017, 7, 6–12.
<https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2017.06.003>.
- (25) Gleede, B.; Selt, M.; Gütz, C.; Stenglein, A.; Waldvogel, S. R. Large, Highly Modular Narrow-Gap Electrolytic Flow Cell and Application in Dehydrogenative Cross-Coupling of Phenols. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24 (10), 1916–1926. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00451>.
- (26) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (1), 2–25. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00325>.
- (27) Noël, T.; Cao, Y.; Laudadio, G. The Fundamentals Behind the Use of Flow Reactors in Electrochemistry. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (10), 2858–2869.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00412>.
- (28) Carangio, A.; Edwards, L. J.; Fernandez-Puertas, E.; Hayes, J. F.; Kucharski, M. M.; Rutherford, G. W.; Wheelhouse, K. M. P.; Williams, G. D. Evaluation of Sponge Metal Catalysts in a Trickle Bed Reactor for the Continuous Hydrogenation of an Aliphatic Nitro Intermediate. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24 (10), 1909–1915. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00447>.
- (29) *Green Chemistry in Drug Discovery: From Academia to Industry*; Richardson, P. F., Ed.; Methods in Pharmacology and Toxicology; Springer New York: New York, NY, 2022. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1579-9>.
- (30) Obermayer, D.; Damm, M.; Kappe, C. O. Design and Evaluation of Improved Magnetic Stir Bars for Single-Mode Microwave Reactors. *Organic & biomolecular chemistry* **2013**, 11 (30), 4949–4956.
<https://doi.org/10.1039/c3ob40790j>.
- (31) Razzaq, T.; Kappe, C. O. Continuous Flow Organic Synthesis under High-Temperature/Pressure :Conditions. *Chemistry - An Asian Journal* **2010**, 5 (6), 1274–1289. <https://doi.org/10.1002/asia.201000010>.
- (32) Gutmann, B.; Elsner, P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. Homogeneous Liquid-Phase Oxidation of Ethylbenzene to Acetophenone in Continuous Flow Mode. *ACS Catalysis* **2013**, 3 (12), 2669–2676.
<https://doi.org/10.1021/cs400571y>.
- (33) Gutmann, B.; Elsner, P.; O’Kearney-McMullan, A.; Goundry, W.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O. Development of a Continuous Flow Sulfoxide Imidation

- Protocol Using Azide Sources under Supercritical Conditions. *Organic Process Research & Development* **2015**, *19* (8), 1062–1067.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00217>.
- (34) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous-Flow Technology - A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. *Angewandte Chemie - International Edition* **2015**, *54* (23), 6688–6728.
<https://doi.org/10.1002/anie.201409318>.
- (35) Chen, Y.; Hone, C. A.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Continuous Flow Synthesis of Carbonylated Heterocycles via Pd-Catalyzed Oxidative Carbonylation Using CO and O₂ at Elevated Temperatures and Pressures. *Organic Process Research & Development* **2017**, *21* (7), 1080–1087.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00217>.
- (36) Rossa, T. A.; Suveges, N. S.; Sá, M. M.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous Multistep Synthesis of 2-(Azidomethyl)Oxazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14*, 506–514. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.36>.
- (37) Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Translating High-Temperature Microwave Chemistry to Scalable Continuous Flow Processes. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14* (1), 215–224.
<https://doi.org/10.1021/op900297e>.
- (38) Gutmann, B.; Kappe, C. O. Forbidden Chemistries Go Flow in API Synthesis. *Chimica Oggi/Chemistry Today* **2015**, *33* (3), 18–24.
- (39) von Keutz, T.; Strauss, F. J.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous Flow Multistep Synthesis of α -Functionalized Esters via Lithium Enolate Intermediates. *Tetrahedron* **2018**, *74* (25), 3113–3117.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.063>.
- (40) Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous Flow Synthesis of Terminal Epoxides from Ketones Using in Situ Generated Bromomethyl Lithium. **2019**.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04072>.
- (41) Ötvös, S. B.; Kappe, C. O. Continuous Flow Amide and Ester Reductions Using Neat Borane Dimethylsulfide Complex. *ChemSusChem* **2020**.
<https://doi.org/10.1002/cssc.201903459>.
- (42) Dallinger, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. The Concept of Chemical Generators: On-Site On-Demand Production of Hazardous Reagents in Continuous Flow. *Accounts of Chemical Research* **2020**.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00199>.

- (43) Hone, C. A.; Kappe, C. O. *The Use of Molecular Oxygen for Liquid Phase Aerobic Oxidations in Continuous Flow*; Springer International Publishing, 2019; Vol. 377. <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0226-z>.
- (44) Pieber, B.; Kappe, C. O. Aerobic Oxidations in Continuous Flow. *Topics in Organometallic Chemistry* **2016**, *57*, 97–136. https://doi.org/10.1007/3418_2015_133.
- (45) Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Catalytic Enantioselective Flow Processes with Solid-Supported Chiral Catalysts. *Chemical Record* **2019**, *19* (9), 1872–1890. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800097>.
- (46) Lai, J.; Sayalero, S.; Ferrali, A.; Osorio-Planes, L.; Bravo, F.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Immobilization of Cis-4-Hydroxydiphenylprolinol Silyl Ethers onto Polystyrene. Application in the Catalytic Enantioselective Synthesis of 5-Hydroxyisoxazolidines in Batch and Flow. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2018**, *360* (15), 2914–2924. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800572>.
- (47) Llanes, P.; Sayalero, S.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Asymmetric Cross- and Self-Aldol Reactions of Aldehydes in Water with a Polystyrene-Supported Triazolylproline Organocatalyst. *Green Chemistry* **2016**, *18* (12), 3507–3512. <https://doi.org/10.1039/c6gc00792a>.
- (48) Wang, S.; Izquierdo, J.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Asymmetric [4 + 2] Annulation Reactions Catalyzed by a Robust, Immobilized Isothiourea. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (4), 2780–2785. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00360>.
- (49) Sagamanova, I.; Rodríguez-Escrich, C.; Molnár, I. G.; Sayalero, S.; Gilmour, R.; Pericàs, M. A. Translating the Enantioselective Michael Reaction to a Continuous Flow Paradigm with an Immobilized, Fluorinated Organocatalyst. *ACS Catalysis* **2015**, *5* (11), 6241–6248. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01746>.
- (50) (6)
- (51) Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Organocatalysis on Tap: Enantioselective Continuous Flow Processes Mediated by Solid-Supported Chiral Organocatalysts. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *2015* (6), 1173–1188. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403042>.
- (52) Ranjbar, S.; Riente, P.; Rodríguez-Escrich, C.; Yadav, J.; Ramineni, K.; Pericàs, M. A. Polystyrene or Magnetic Nanoparticles as Support in

- Enantioselective Organocatalysis? A Case Study in Friedel-Crafts Chemistry. *Organic Letters* **2016**, *18* (7), 1602–1605.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00462>.
- (53) Llanes, P.; Rodríguez-Esrich, C.; Sayalero, S.; Pericàs, M. A. Organocatalytic Enantioselective Continuous-Flow Cyclopropanation. *Organic Letters* **2016**, *18* (24), 6292–6295. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03156>.
- (54) Alza, E.; Rodríguez-Esrich, C.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Pericàs, M. A. A Solid-Supported Organocatalyst for Highly Stereoselective, Batch, and Continuous-Flow Mannich Reactions. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (39), 10167–10172. <https://doi.org/10.1002/chem.200901310>.
- (55) J. Zhang, K. Wang, A.R. Teixeira, K.F. Jensen, G. Luo, Design and scaling up of microchemical systems: A review, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **8** **2017** 285–305. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101443>.
- (56) Z. Dong, Z. Wen, F. Zhao, S. Kuhn, T. Noël, Scale-up of micro- and milli-reactors: An overview of strategies, design principles and applications, *Chem. Eng. Sci. X*. **10** **2021**. [100097. doi:10.1016/j.cesx.2021.100097](https://doi.org/10.1016/j.cesx.2021.100097).
- (57) Meyer, L.-E.; Fogtman Hauge, B.; Müller Kvorning, T.; De Santis, P.; Kara, S. Continuous Oxyfunctionalizations Catalyzed by Unspecific Peroxygenase. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12* (21), 6473–6485.
<https://doi.org/10.1039/D2CY00650B>.
- (58) Vernet, G.; Hobisch, M.; Kara, S. Process Intensification in Oxidative Biocatalysis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2022**, *38*, 100692. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2022.100692>.
- (59) Meyer, L.-E.; Hobisch, M.; Kara, S. Process Intensification in Continuous Flow Biocatalysis by up and Downstream Processing Strategies. *Current Opinion in Biotechnology* **2022**, *78*, 102835.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102835>.
- (60) Chen, Y.; Renson, S.; Monbaliu, J. M. On Demand Flow Platform for the Generation of Anhydrous Dinitrogen Trioxide and Its Further Use in *N*-Nitrosative Reactions. *Angew Chem Int Ed* **2022**, *61* (41).
<https://doi.org/10.1002/anie.202210146>.
- (61) Silva-Brenes, D. V.; Emmanuel, N.; López Mejías, V.; Duconge, J.; Vlaar, C.; Stelzer, T.; Monbaliu, J.-C. M. Out-Smarting Smart Drug Modafinil through Flow Chemistry. *Green Chem.* **2022**, *24* (5), 2094–2103.
<https://doi.org/10.1039/D1GC04666G>.

- (62) Kassin, V.-E. H.; Silva-Brenes, D. V.; Bernard, T.; Legros, J.; Monbaliu, J.-C. M. A Continuous Flow Generator of Organic Hypochlorites for the Neutralization of Chemical Warfare Agent Simulants. *Green Chem.* **2022**, *24* (8), 3167–3179. <https://doi.org/10.1039/D2GC00458E>.
- (63) Gérardy, R.; Debecker, D. P.; Estager, J.; Luis, P.; Monbaliu, J.-C. M. Continuous Flow Upgrading of Selected C₂–C₆ Platform Chemicals Derived from Biomass. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (15), 7219–7347. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00846>.