



***MICROONDAS Y QUÍMICA EN FLUJO.
DOS TÉCNICAS NO CONVENCIONALES CON EXCELENTES
CONTRIBUCIONES A LA QUÍMICA VERDE***

Antonio de la Hoz

Universidad de Castilla-La Mancha

Microwave and Sustainable Organic Chemistry

<https://www.uclm.es/grupos/umsoc>

Antonio.Hoz@uclm.es

Chihuahua

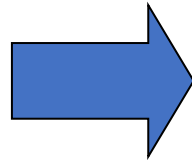
Diciembre 2020



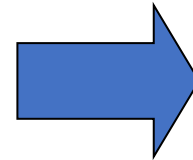
MICROONDAS



Robert Wilhelm Bunsen,
1855



Isomantle, 1920

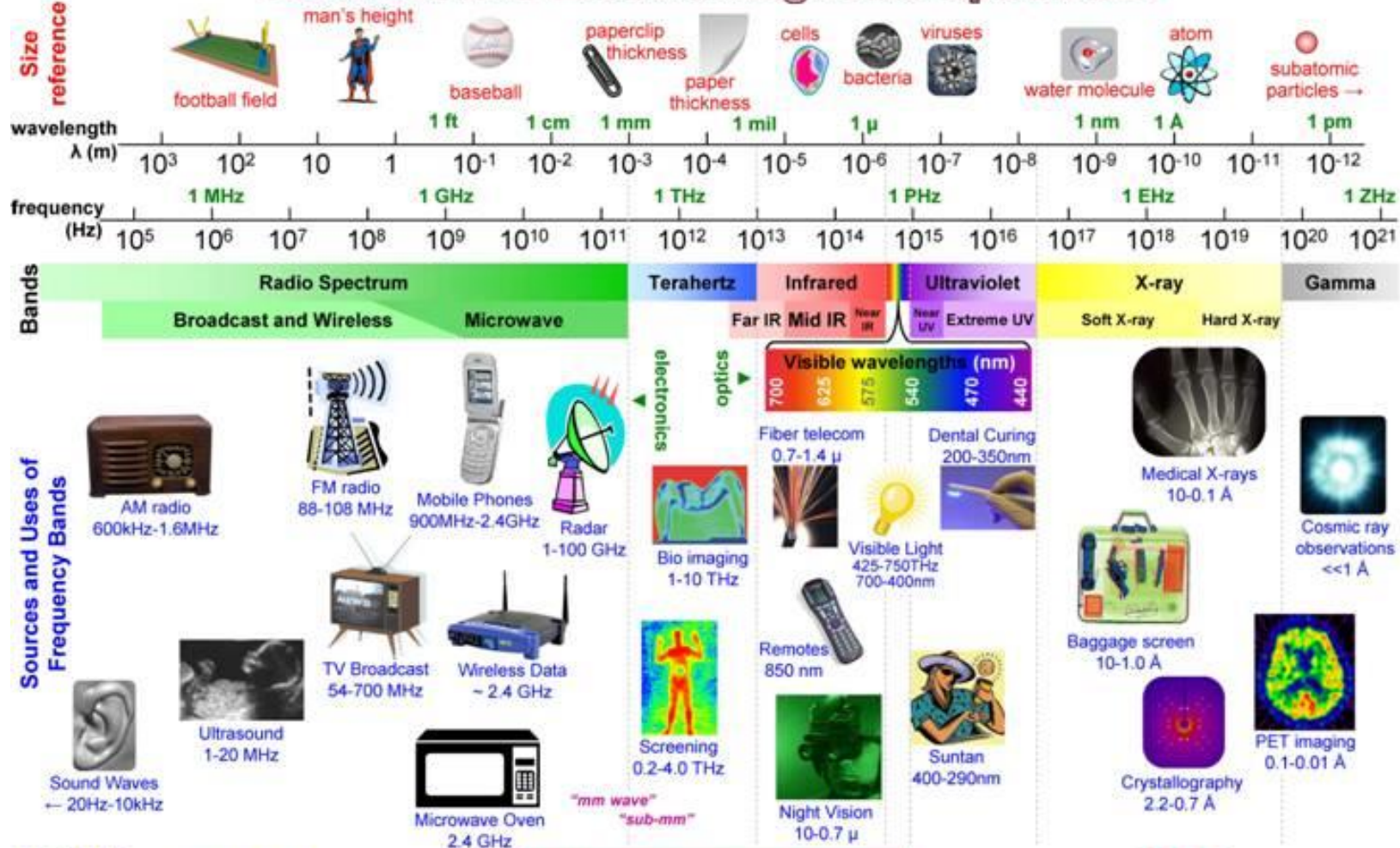


Microwaves

The Bunsen
Burner of the
21th Century



Chart of the Electromagnetic Spectrum



300 GHz-300 MHz
 λ 1 cm-1 m

ν 2450 MHz, λ 12,2 cm.

E 0,12 cal mol⁻¹ cuanto



Propiedades dieléctricas

($\nu = 3 \text{ GHz}$, $T = 298 \text{ K}$)

Material	ϵ'	ϵ''	$\text{Tan } \delta \times 10^4$
Hielo	32,7	0,0288	9
Agua	76.7	12,0419	1570
NaCl 0,1 M	75,5	18,12	2400
Metanol	23,9	15,296	6400
Etanol	6,5	1,625	2500
CCl_4	2,2	0,00088	4
Heptano	1,9	0,00019	1

ϵ' Constante dieléctrica (permitividad, parte real)

ϵ'' Constante de pérdida dieléctrica (permitividad, parte imaginaria)

Factor de disipación: $\text{Tan } \delta = \epsilon''/\epsilon'$



Velocidad de calentamiento (Disolventes)

Disolvente	T. (°C) 1 min. Baño	M.O.	T. Eb. (°C)
Agua	39	81	100
Metanol	58	65	65
Etanol	66	78	78
Ácido acético	55	110	119
Acetato de etilo	65	73	77
Diclorometano	43	41	43
Cloroformo	58	49	61
Tetraclorometano	38	28	77
Acetona	53	56	56
DMF	43	131	153



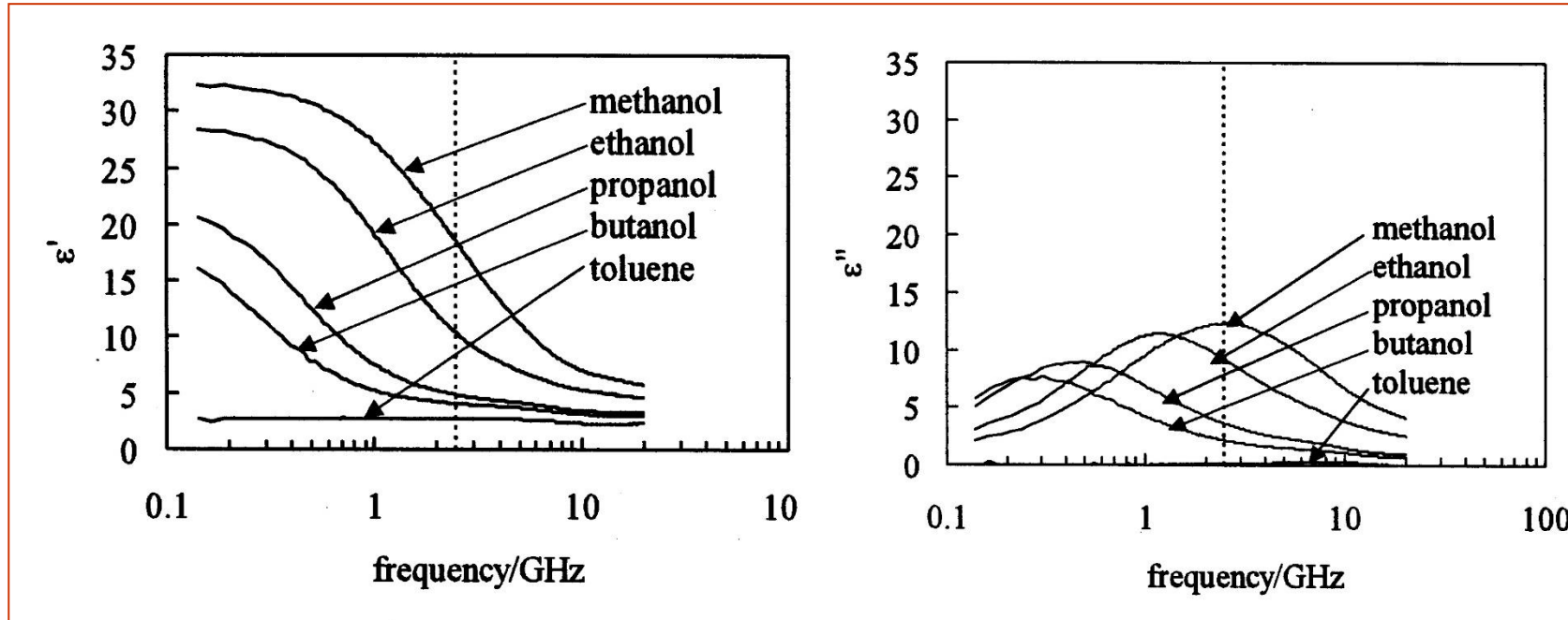
Velocidad de calentamiento (Sólidos)

	T. irradiación (min.)	Temperatura (°C)
Fe	7	768
Zn	3	581
ZnO	5	326
MnO	6	113
MnO ₂	6	1287
Fe ₂ O ₃ (Hematita)	7	182
Fe ₃ O ₄ (Magnetita)	2,75	1258



Variación de ϵ' y ϵ'' con la frecuencia

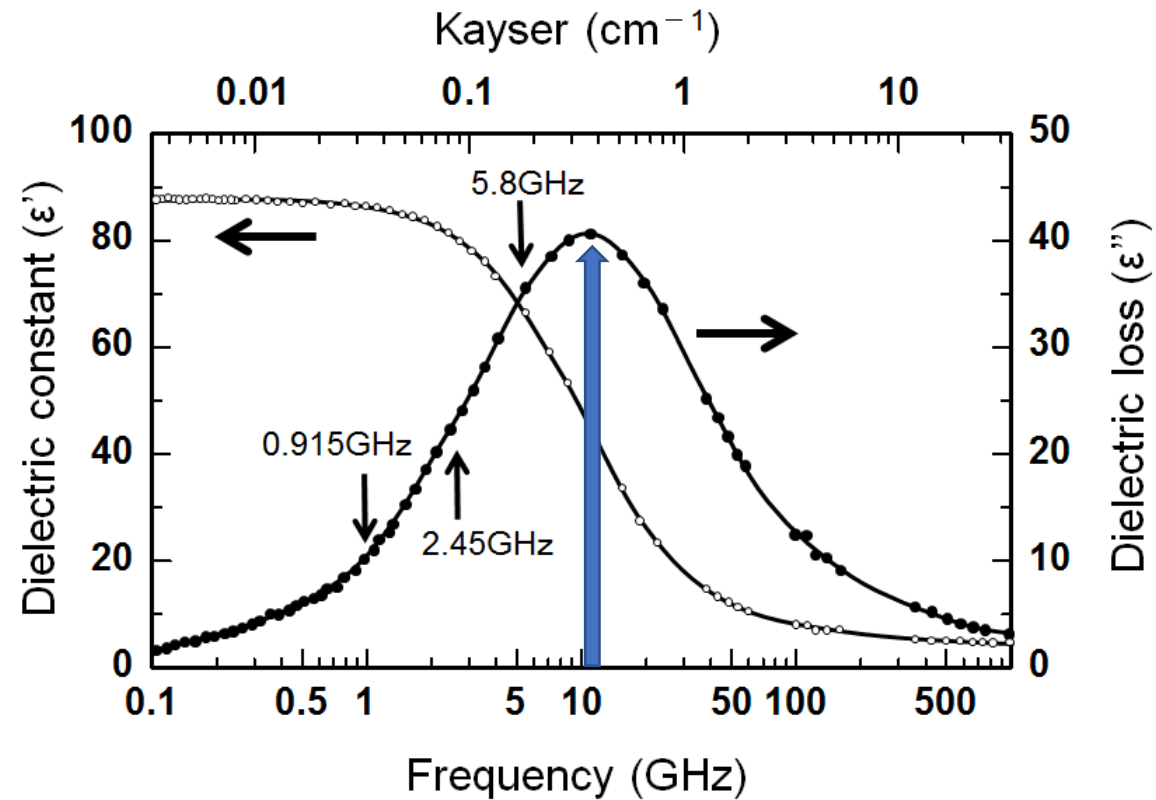
Disolventes polares





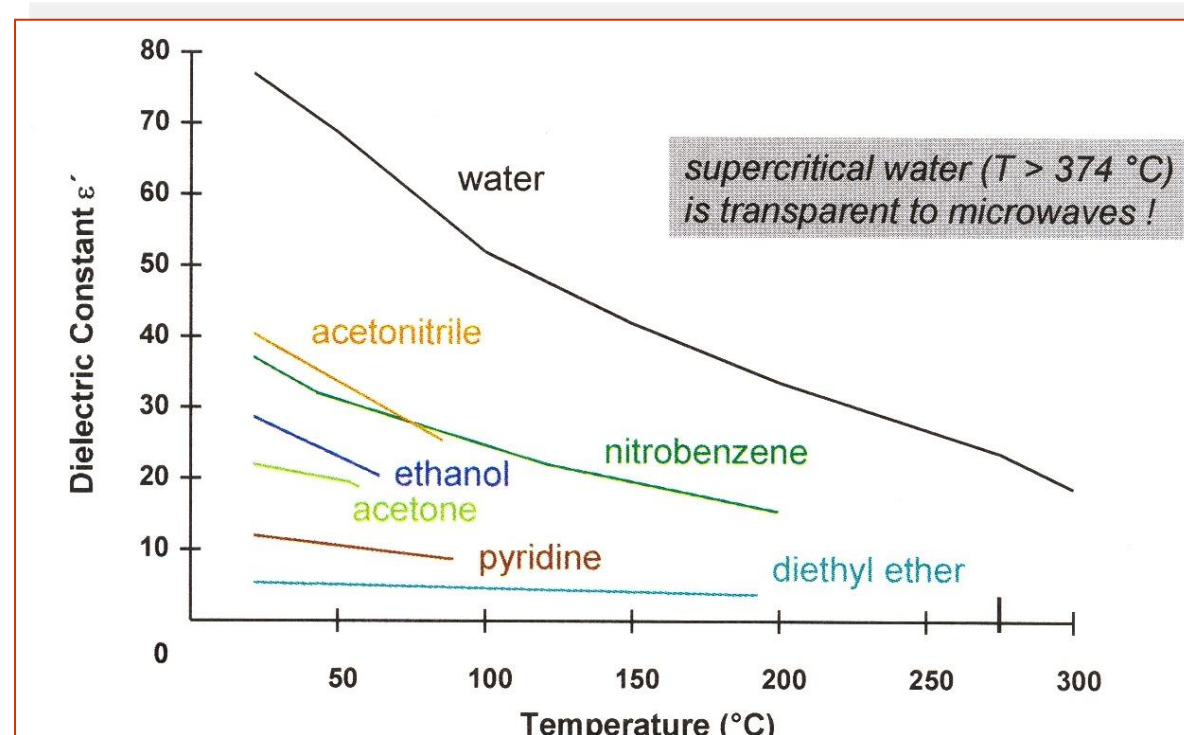
Variación de ϵ' y ϵ'' con la frecuencia

(H₂O)





Variación de la **constante dieléctrica** con la temperatura.





Tipos de materiales

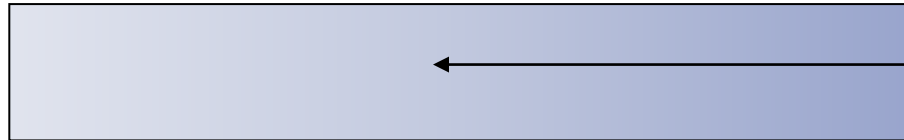
Metales



Reflectante

(Conductor)

Disolventes

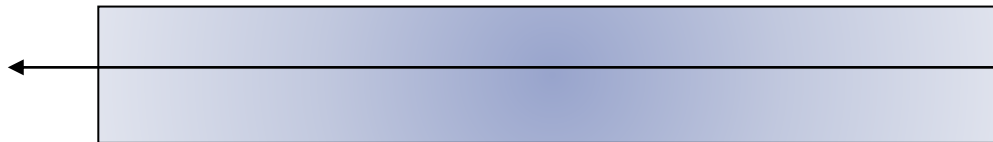


Absorbente

($\tan \delta$ 0.05-1)

(Dieléctrico)

Teflón, Vidrio, Cuarzo



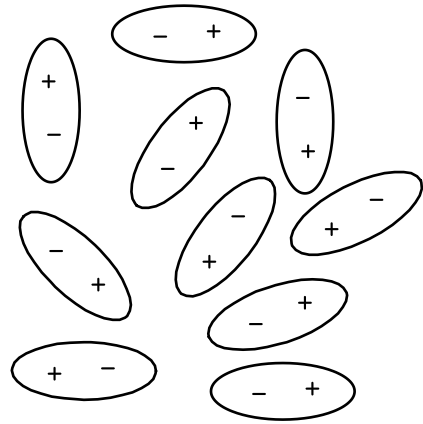
Transparente

($\tan \delta < 0.01$)

(Aislante)

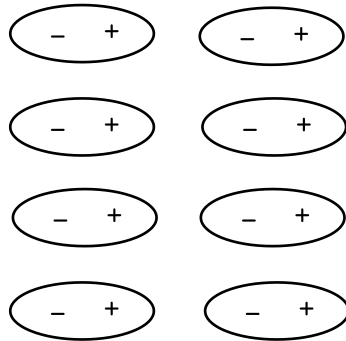


Mecanismos de **polarización**

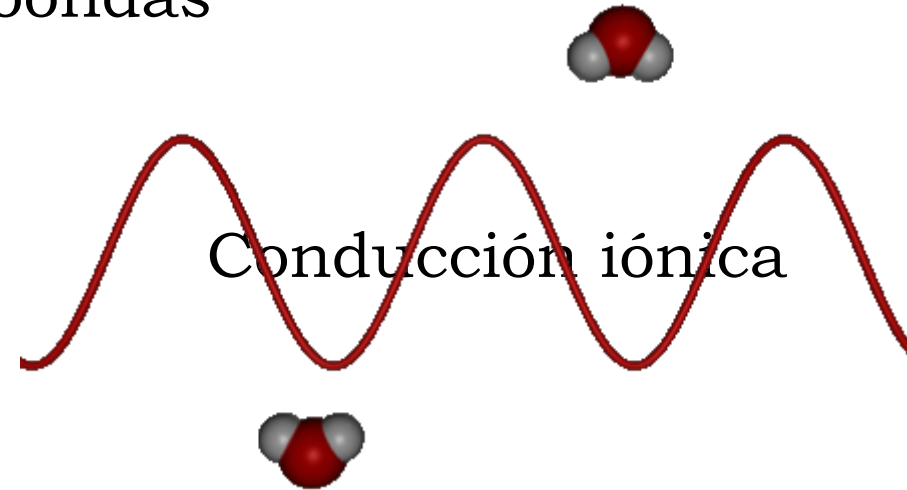


Sin microondas

Rotación dipolar



Con microondas

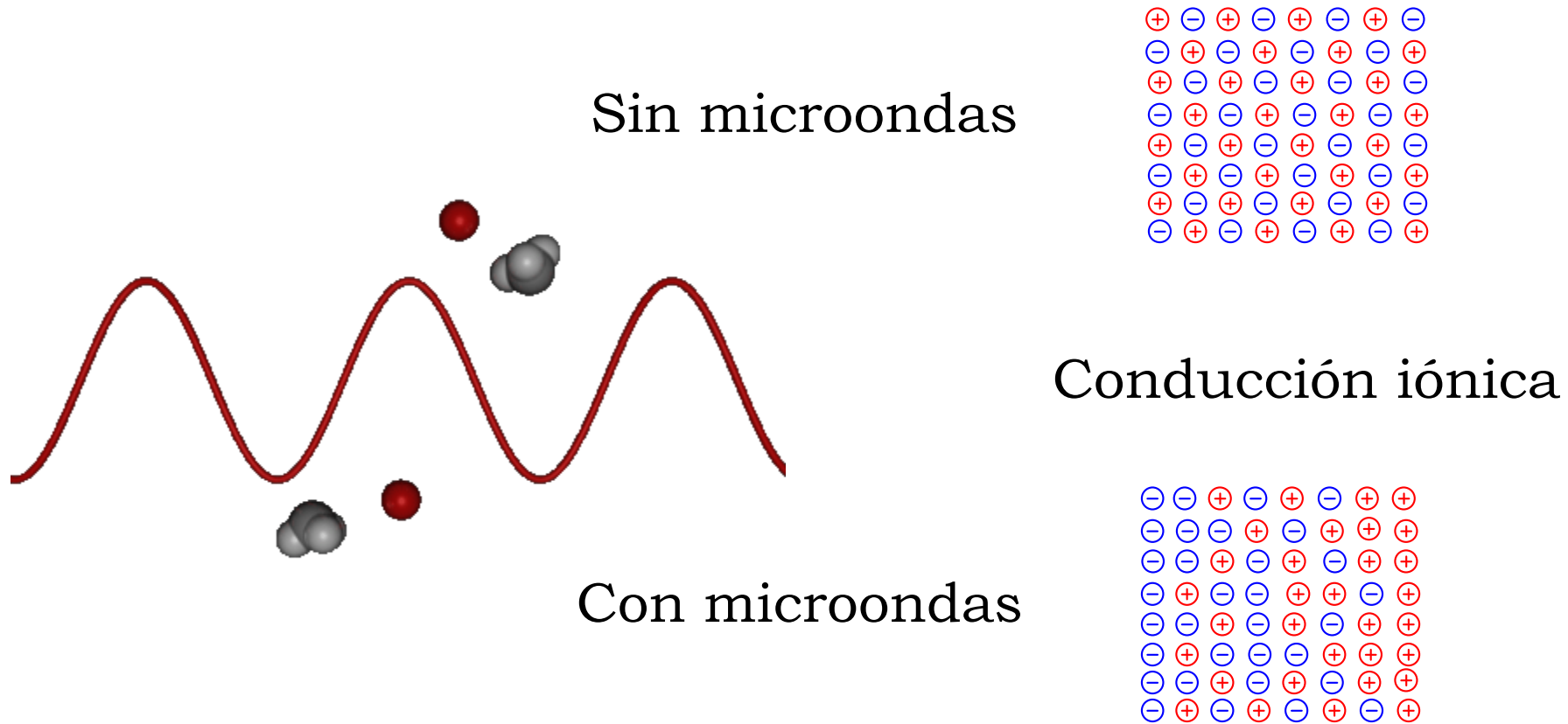


Conducción iónica

2450 MHz $4,9 \times 10^9$
veces por segundo



Mecanismos de **polarización**





Penetración

$$PD = \frac{\lambda}{2\pi} \cdot \frac{\sqrt{\epsilon'}}{\epsilon''}$$

Penetración a la cual el campo disminuye un 37% de su valor inicial

PD a 2,45 GHz

Agua (25°C) 1,4 cm

Hielo (-12°C) 11 m

Agua (95°C) 5,7 cm

Teflón (25°C) 9,2 m

Cuarzo (25°C) 160 m

Una mayor frecuencia implica una mayor energía pero una menor longitud de onda y por tanto una menor penetración

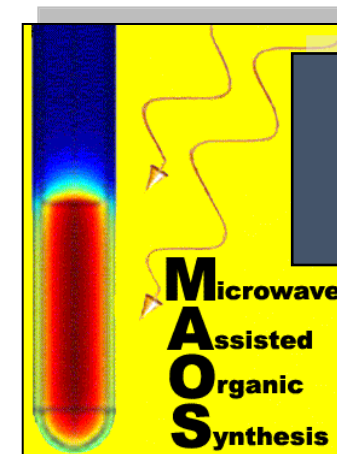


Microondas vs. Calefacción clásica

Microondas	Calefacción clásica
Acoplamiento energético	Conducción/convección
Acoplamiento a nivel molecular	Calefacción superficial
Volumétrica	Superficial
Rápida	Lenta
Selectiva	No selectiva
Dependiente de las propiedades del material	Menos dependiente
Control “inteligente”	Control por temperatura superficie
Tecnología emergente	Tecnología establecida



Microwave Assisted Organic Synthesis

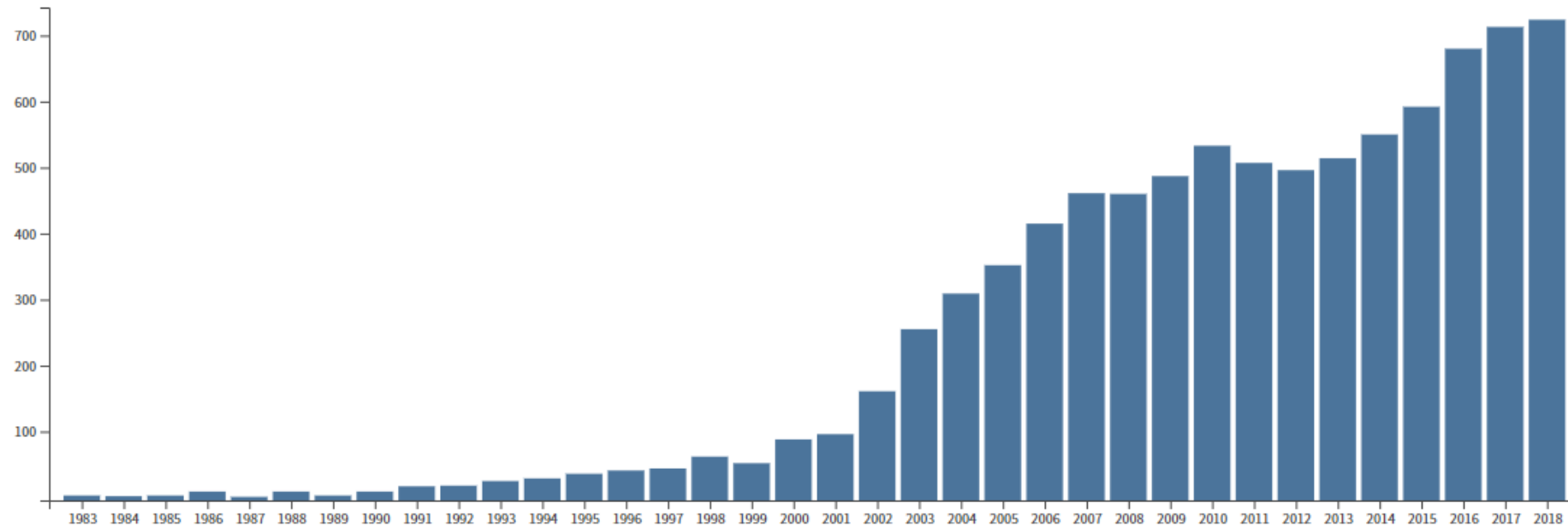


Definición

“Preparación de compuestos orgánicos a partir de productos de partida asequibles por procedimientos (multietapas), que implique la irradiación con microondas”

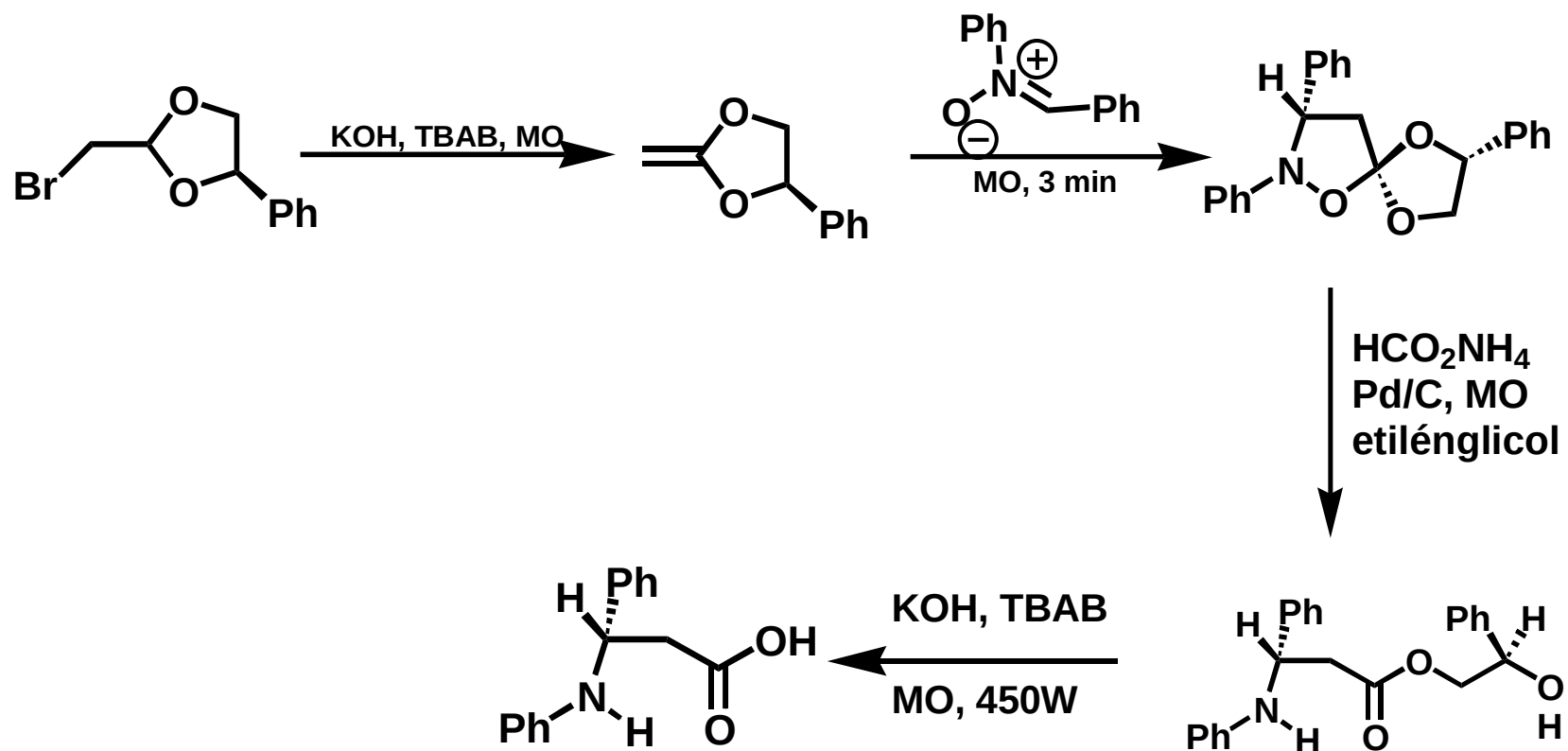


Número de publicaciones de MAOS



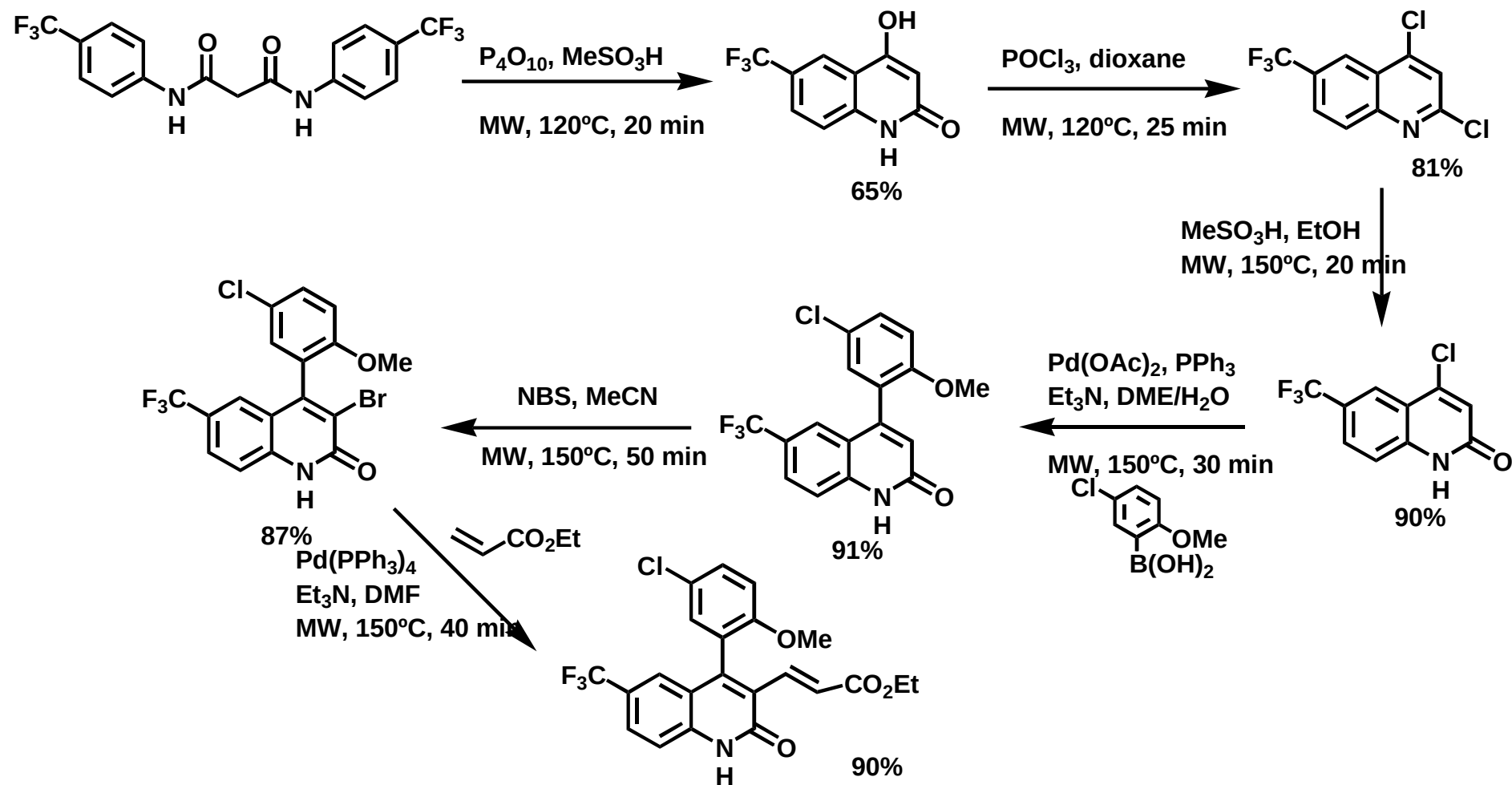


Síntesis en *varias etapas*





Síntesis en *varias etapas*



C. O. Kappe, et al. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3864-3870



Microondas en Química Sostenible

(Green Chemistry)

La Química Sostenible es la utilización de un conjunto de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicación de productos químicos.



(Green Chemistry)

- ***Prevención.***
- ***Economía atómica.***
- ***Métodos de síntesis menos peligrosos.***
- ***Diseño de productos más seguros.***
- ***Disolventes y auxiliares más seguros.***
- ***Eficacia energética.***
- ***Uso de materias primas renovables.***
- ***Reducir el uso de derivados.***
- ***Catálisis.***
- ***Diseño para la degradación.***
- ***Análisis a tiempo real para prevención de la polución.***
- ***Síntesis químicas intrínsecamente más seguras para prevención de accidentes.***



Los 12 Principios de Química Sostenible

(Green Chemistry)

- **Prevención.**
- **Economía atómica.**
- **Métodos de síntesis menos peligrosos.**
- **Diseño de productos más seguros.**
- **Disolventes y auxiliares más seguros.**
- **Eficacia energética.**
- **Uso de materias primas renovables.**
- **Reducir el uso de derivados.**
- **Catálisis.**
- **Diseño para la degradación.**
- **Análisis a tiempo real para prevención de la polución.**
- **Síntesis químicas intrínsecamente más seguras para prevención de accidentes.**



microwave

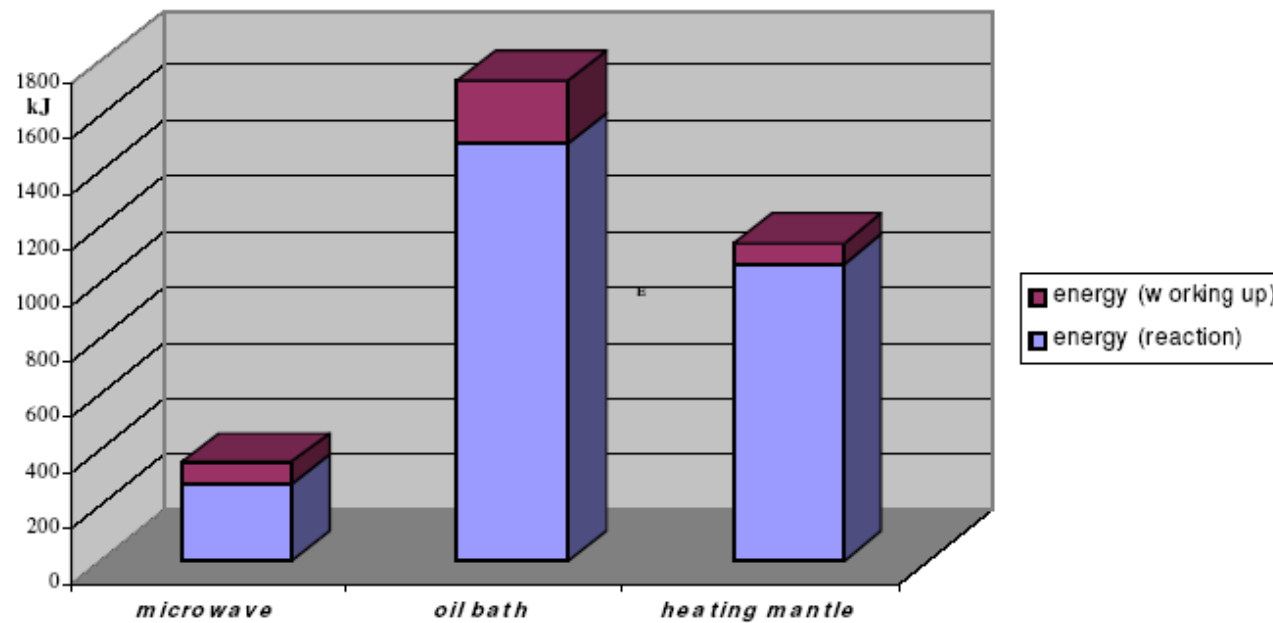


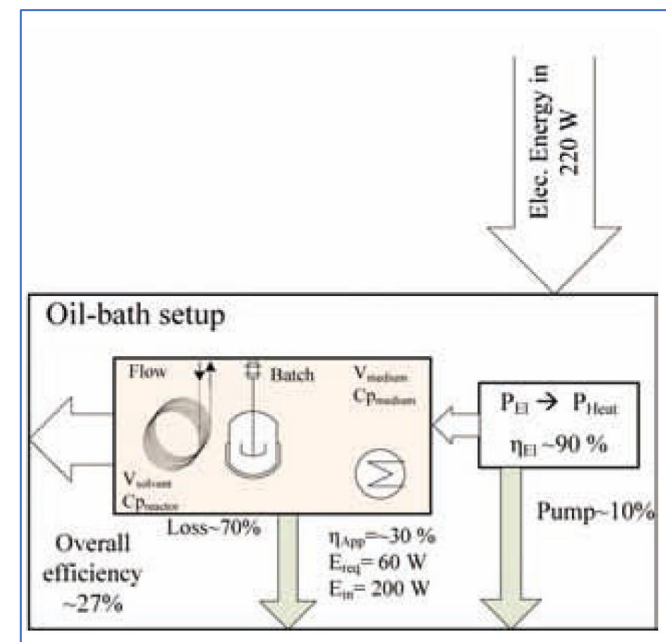
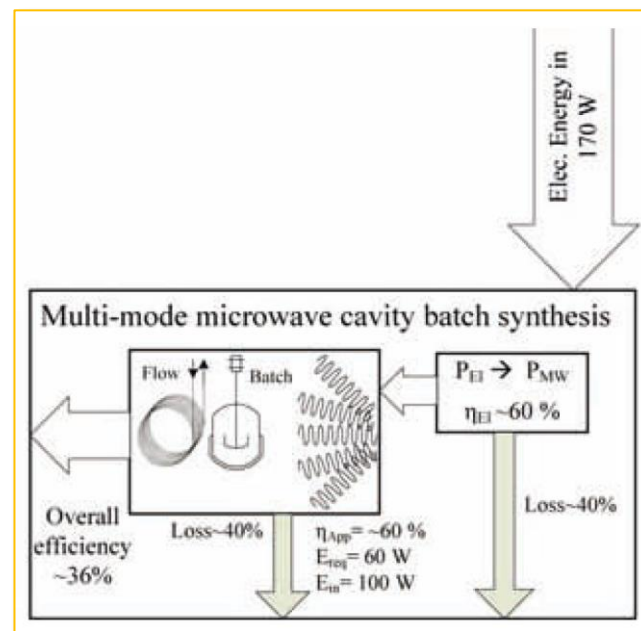
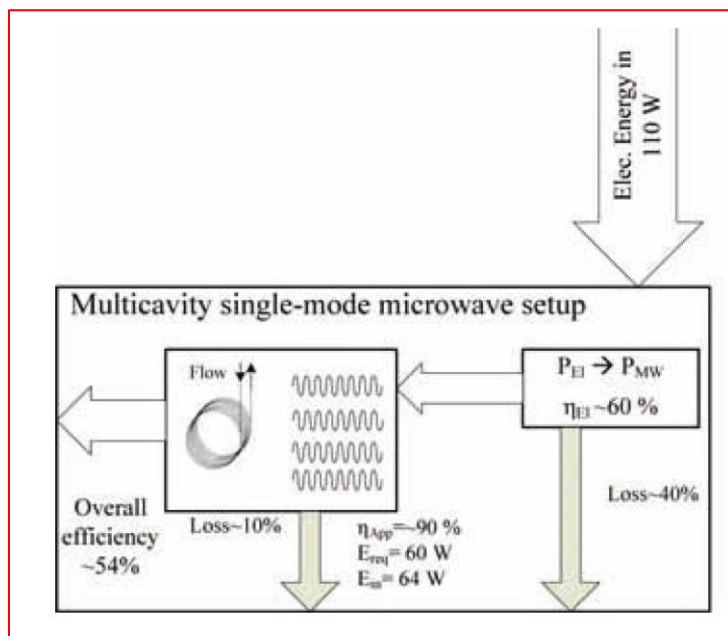
oil bath



heating mantle

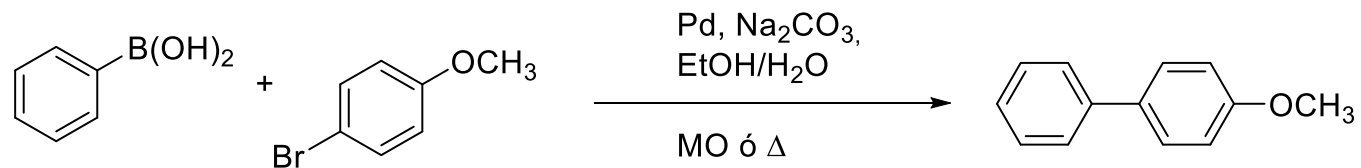
Energy consumption of the syntheses







- Las reacciones **microondas en tubo cerrado** son más eficientes que las reacciones con calefacción convencional en recipientes abiertos a reflujo.
- La energía utilizada con microondas depende de la absorción de la mezcla de reacción. Las reacciones son más eficientes en **medios que absorban la radiación muy eficientemente**.
- La moderada **eficacia del magnetrón (50–65 %)** que transforma la energía eléctrica en radiación electromagnética, limita la eficacia energética.



Calefacción	Escala [mmol]	$V_{\text{disolvente}}$ [mL]	T_{R} [°C]	t_{R} [min]	Yield [%]	E [kW h]	t_{Δ} total [min]	E [kW h mol ⁻¹]
MO-A Cerrado	1.5	2.4	150	7	96	0.002	8.4	1.39
MO-B Abierto	15	24	80	20	98	0.056	21.8	3.81
CC	15	24	80	20	97	0.032	32	2.20
MO-C Abierto	150	240	80	20	94	0.209	23.3	1.48
CC	150	240	80	20	95	0.087	29.75	0.61



Efectos térmicos

Reacción	E_a	ΔH	Conclusiones
Type I	< 20 kcal mol ⁻¹	< 0	No se mejora
Type II		> 0	Mejora
Type III	20-30 kcal mol ⁻¹	< 0	Mejora
Type IV		> 0	Mejora
Type V	> 30 kcal mol ⁻¹	> 0	Mejora con susceptores
Type VI		< 0	No ocurre



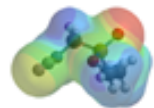
Type I

$E_a < 20 \text{ kcal mol}^{-1}$

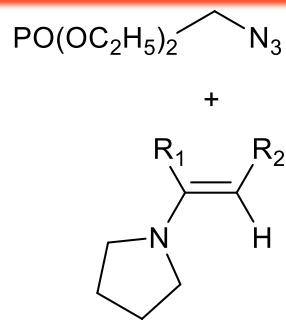
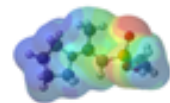
$\Delta H < 0$

μ (D)

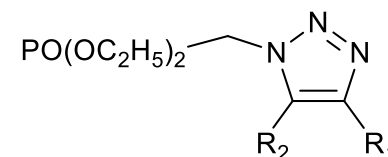
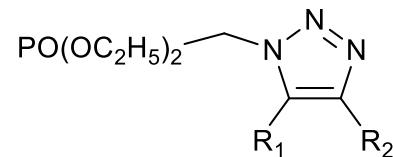
1.63



6.99



Solvent-free



a) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{PO(OC}_2\text{H}_5)_2$

b) $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{CO}_2\text{Et}$

Modificación de la selectividad

E_a (kcal/mol) 18.16

Type I

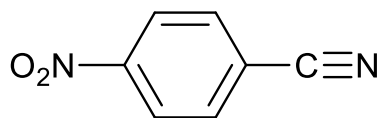
30.10

Type III

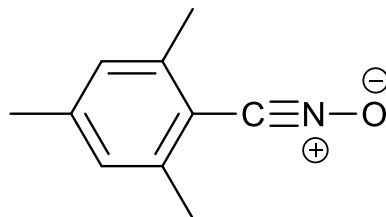
Type II

$E_a < 20 \text{ kcal mol}^{-1}$

$\Delta H < 0$

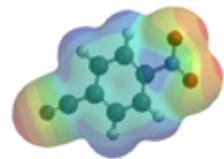
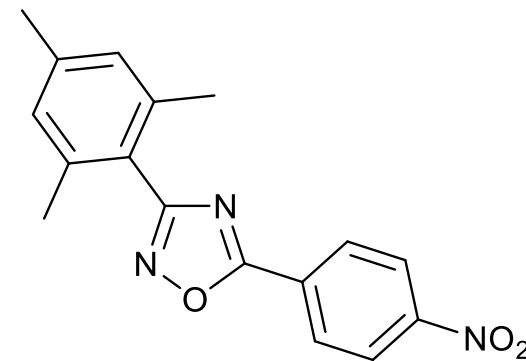


+

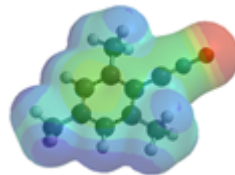


Solvent-free

Alumina: Magnetite

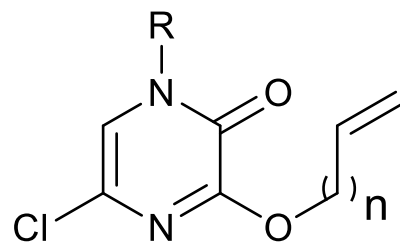
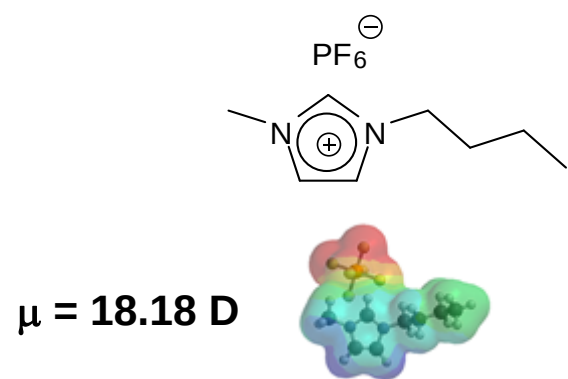


2.1

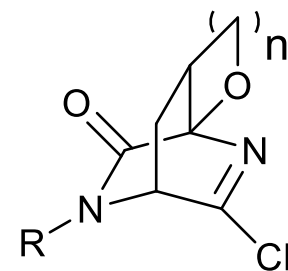
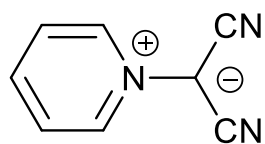
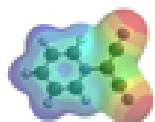


14,7

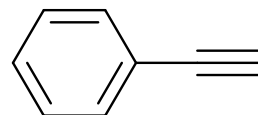
Aceleración = 1.7

**Type III****Ea 20-30 kcal mol⁻¹** **$\Delta H < 0$** 

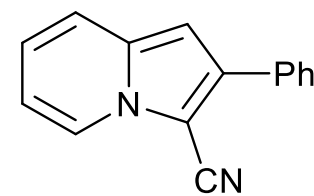
a: n=2
b: n=3

DCE, bmimPF₆**Aceleración****Type IV****Ea 20-30 kcal mol⁻¹** **$\Delta H > 0$** $\mu = 8.45 \text{ D}$ 

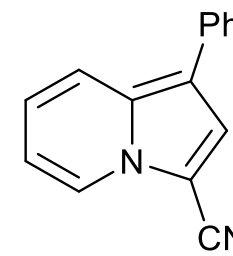
+

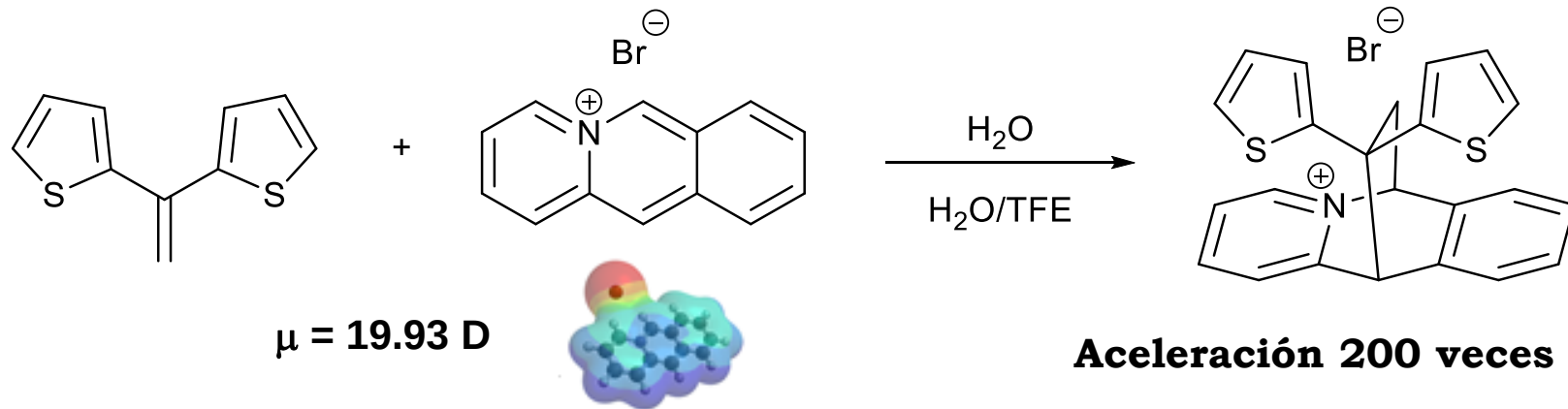
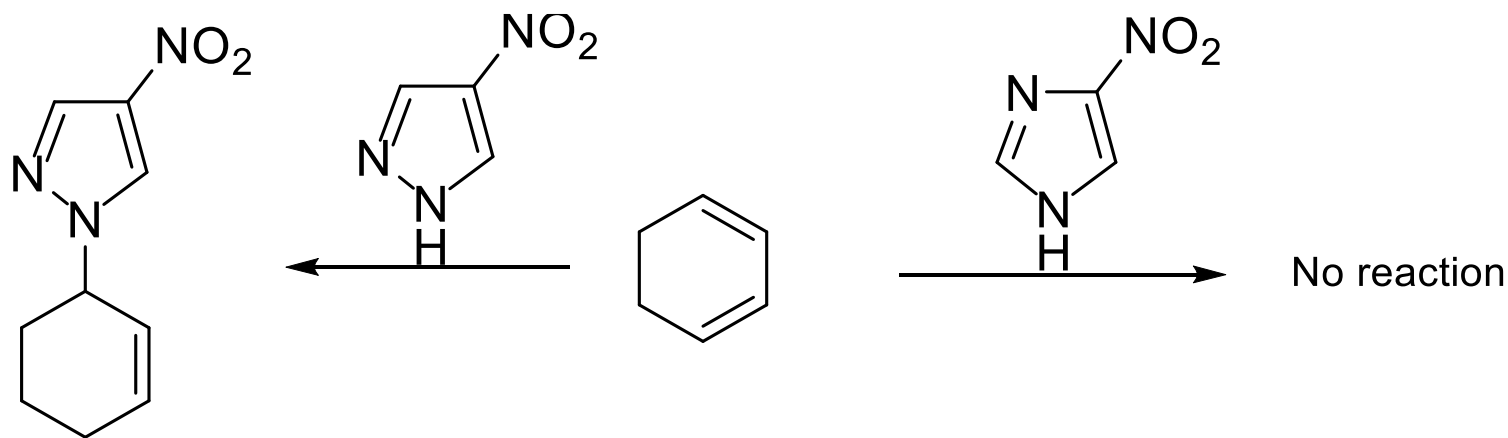


Solvent-free
Bentonite



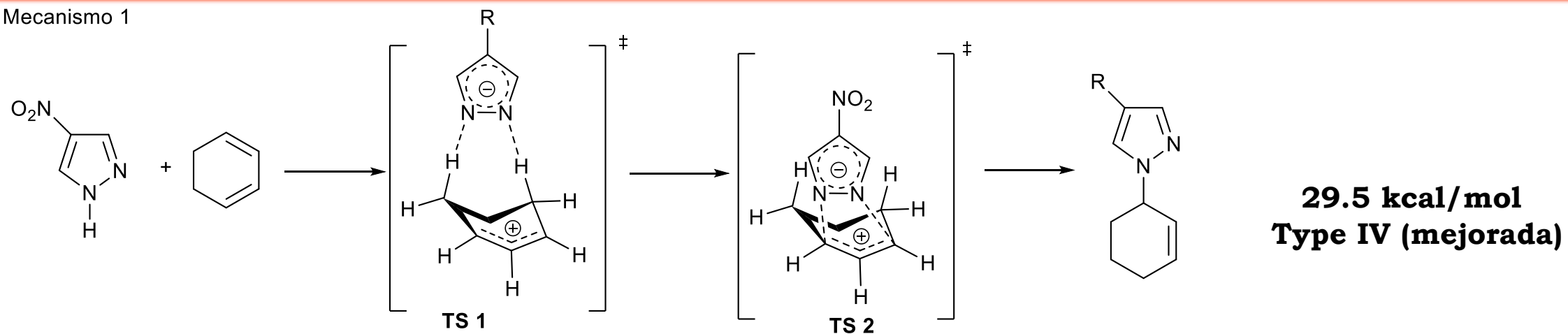
+

**Sólo ocurre con microondas**

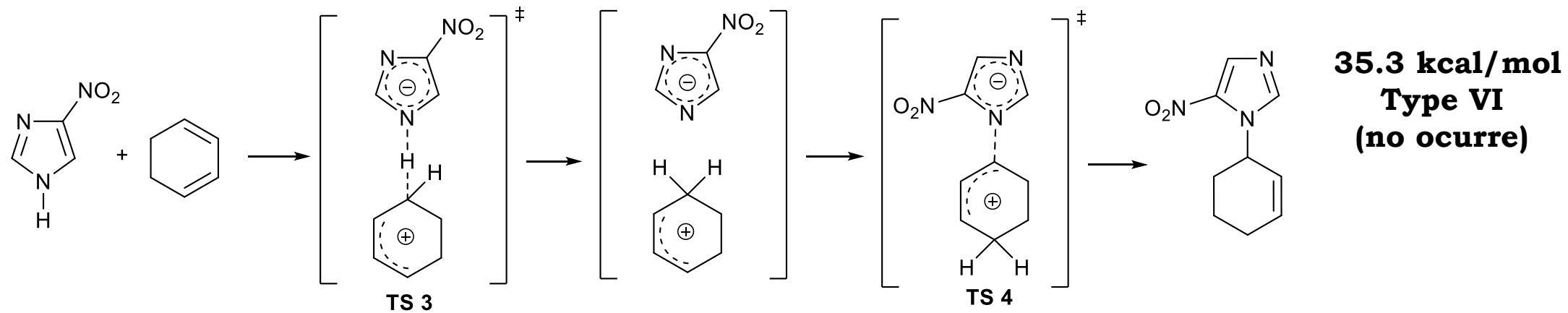
**Type V** **$E_a > 30 \text{ kcal mol}^{-1}$** **$\Delta H < 0$** **$E_a = 41.82 \text{ Kcal mol}^{-1}$** **Type VI** **$E_a > 30 \text{ kcal mol}^{-1}$** **$\Delta H > 0$** 



Mecanismo 1



Mecanismo 2





(Green Chemistry)

- *Prevención.*
- *Economía atómica.*
- *Métodos de síntesis menos peligrosos.*
- *Diseño de productos más seguros.*
- *Disolventes y auxiliares más seguros (Disolventes verdes. Reacciones sin disolvente)*
- *Eficacia energética.*
- *Uso de materias primas renovables.*
- *Reducir el uso de derivados.*
- *Catálisis (Soportes sólidos. Catálisis heterogénea).*
- *Diseño para la degradación.*
- *Análisis a tiempo real para prevención de la polución.*
- *Síntesis químicas intrínsecamente más seguras para prevención de accidentes.*



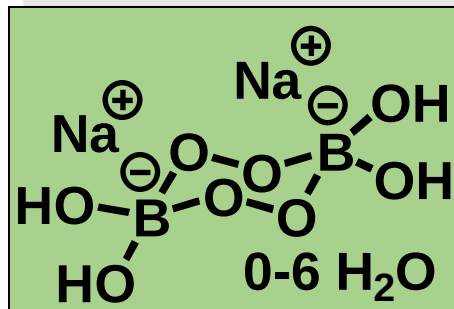
Reacciones de oxidación

- *Los oxidantes más económicos usados a gran escala son altamente contaminantes*
- *Perborato sódico (SPB) y percarbonato sódico (SPC) son agentes oxidantes baratos y no contaminantes cuyo uso está siendo estudiado en síntesis orgánica.*
- *La oxidación de sulfuros son procesos interesantes debido a la utilidad de los productos formados*
 - *Productos intermedios de rutas sintéticas*
 - *Tratamiento de aguas residuales.*



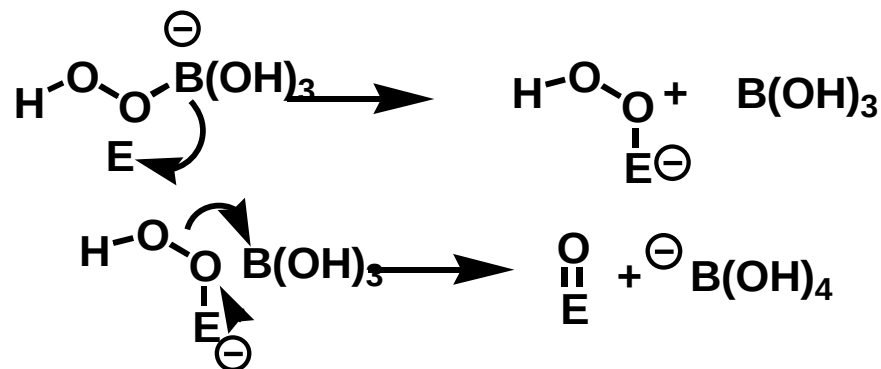
Perborato sódico (SPB)

UMSOC



- *En fase acuosa presenta la química del peróxido de hidrógeno*
- *Agente oxidante de **sustratos electrófilos***

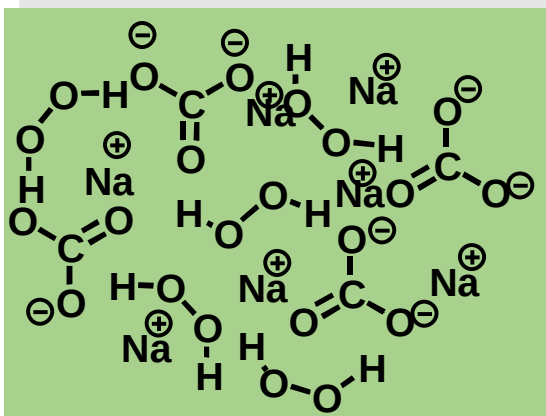
- *Mecanismo de oxidación secundario en fase acuosa.*



- *En medio orgánico el agente oxidante es un perácido.*

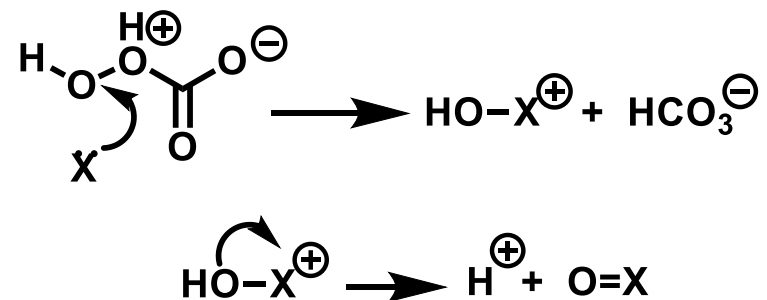


Percarbonato sódico (SPC)



- *En fase acuosa presenta la química del peróxido de hidrógeno*
- *Agente oxidante de **sustratos nucleófilos**.*

- *Mecanismo de oxidación secundario en fase acuosa.*

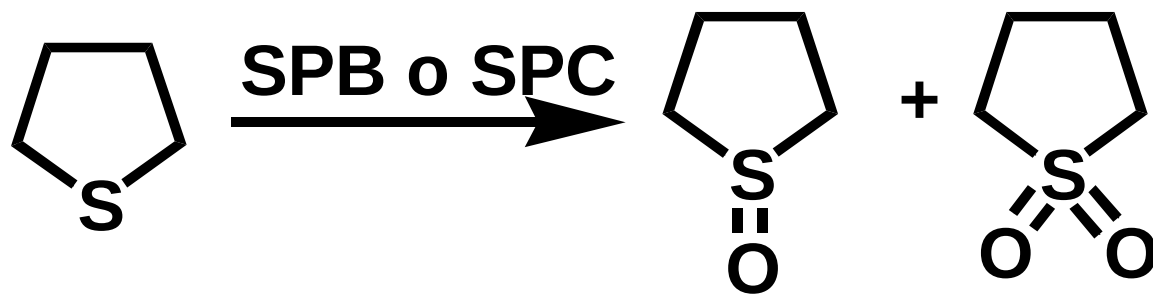


- *En medio orgánico el SPC se comporta como la mezcla de sus componentes.*



Objetivos

- *Desarrollar un método de oxidación de sulfuros acorde con los principios de la Química Verde*
- *Estudiar las diferencias del uso de SPB y SPC*
- *Comparar el uso de distintos soportes sólidos*
- *Mostrar las ventajas del uso de radiación microondas para acelerar las reacciones y favorecer la selectividad.*





Oxidación en **agua**



Oxidante	THT : oxidante	CC	MO	CC (%) RSOR : RSO ₂ R	MO (%) RSOR : RSO ₂ R
SPB	1 : 3		90° C, 30 W, 45 min.		99 % 0 : 100
SPB	1 : 3	90° C, 45 min.		90 % 0 : 100	
SPC	1 : 3	90° C, 45 min.		20 % 53 : 47	
SPC	1 : 3		90° C, 30 W, 45 min.		21 % 42 : 58
SPB	1 : 1.5		90° C, 30 W, 45 min.		70 % 22 : 78
SPC	1 : 1.5		90° C, 30 W, 45 min.		7 % 78 : 22
SPC	1 : 1.5	90° C, 45 min.		24 % 83 : 17	

E. Vázquez, A. de la Hoz *et al.* *Green Chem.*, **2007**, 9, 331–336



Oxidación en **agua**

UMSOC



Oxidante	THT : oxidante	CC	MO	CC (%) RSOR : RSO ₂ R	MO (%) RSOR : RSO ₂ R
SPB	1 : 3		90° C, 30 W, 45 min.		99 % 0 : 100
SPB	1 : 3	90° C, 45 min.		90 % 0 : 100	
SPC	1 : 3	90° C, 45 min.		20 % 53 : 47	
SPC	1 : 3		90° C, 30 W, 45 min.		21 % 42 : 58
SPB	1 : 1.5		90° C, 30 W, 45 min.		70 % 22 : 78
SPC	1 : 1.5		90° C, 30 W, 45 min.		7 % 78 : 22
SPC	1 : 1.5	90° C, 45 min.		24 % 83 : 17	



Influencia del **soporte sólido**

Soporte	Tiempo (h)	Conversión (%)	% Sulfóxido	% Sulfona
SiO ₂	12	4	94	6
KSF	12	15	68	32
Al ₂ O ₃ Básica	12	8	27	73
Dowex	12	10	82	18
Amberlyst	12	5	100	0



Influencia del **soporte sólido**

Soporte	Tiempo (h)	Conversión (%)	% Sulfóxido	% Sulfona
SiO ₂	12	4	94	6
KSF	12	15	68	32
Al ₂ O ₃ Básica	12	8	27	73
Dowex	12	10	82	18
Amberlyst	12	5	100	0



Oxidaciones con soportes sólidos sin disolvente

Oxidante	Soporte	THT : oxidante	CC	MO	CC (%) RSOR : RSO ₂ R	MO (%) RSOR : RSO ₂ R
SPC	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1		60° C, 30 min.		29 % 38 : 62
SPC	Amberlyst	1 : 1		60° C, 30 min.		29 % 91 : 9
SPB	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1		60° C, 30 min.		2 % 63 : 37
SPB	Amberlyst	1 : 1		60° C, 30 min.		30 % 94 : 6
SPC	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1	60° C, 3h		36 % 63 : 37	
SPC	Amberlyst	1 : 1	60° C, 3h		47 % 82 : 18	
SPB	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1	60° C, 3h		31 % 91 : 9	
SPB	Amberlyst	1 : 1	60° C, 3h		50 % 94 : 6	
SPC	Amberlyst	1 : 1.5	60° C, 3h		99 % 95 : 5	

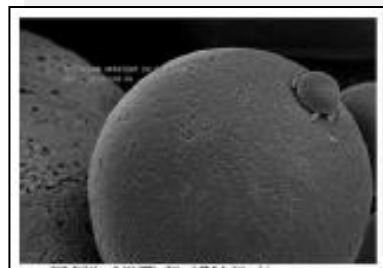
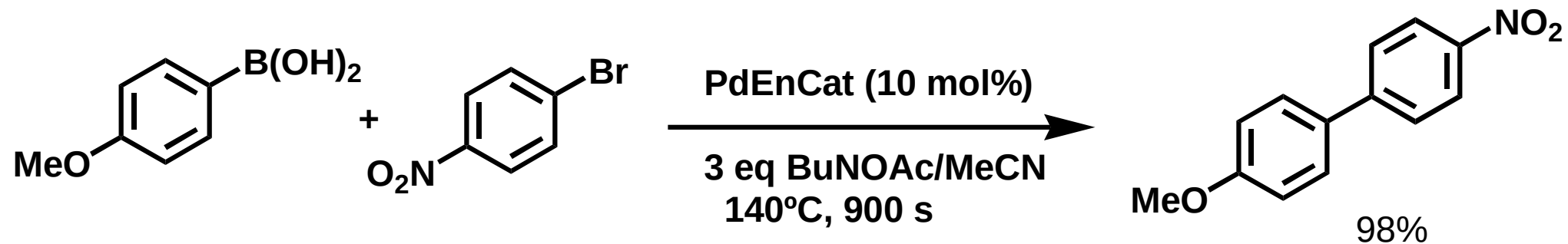


Oxidaciones con soportes sólidos sin disolvente

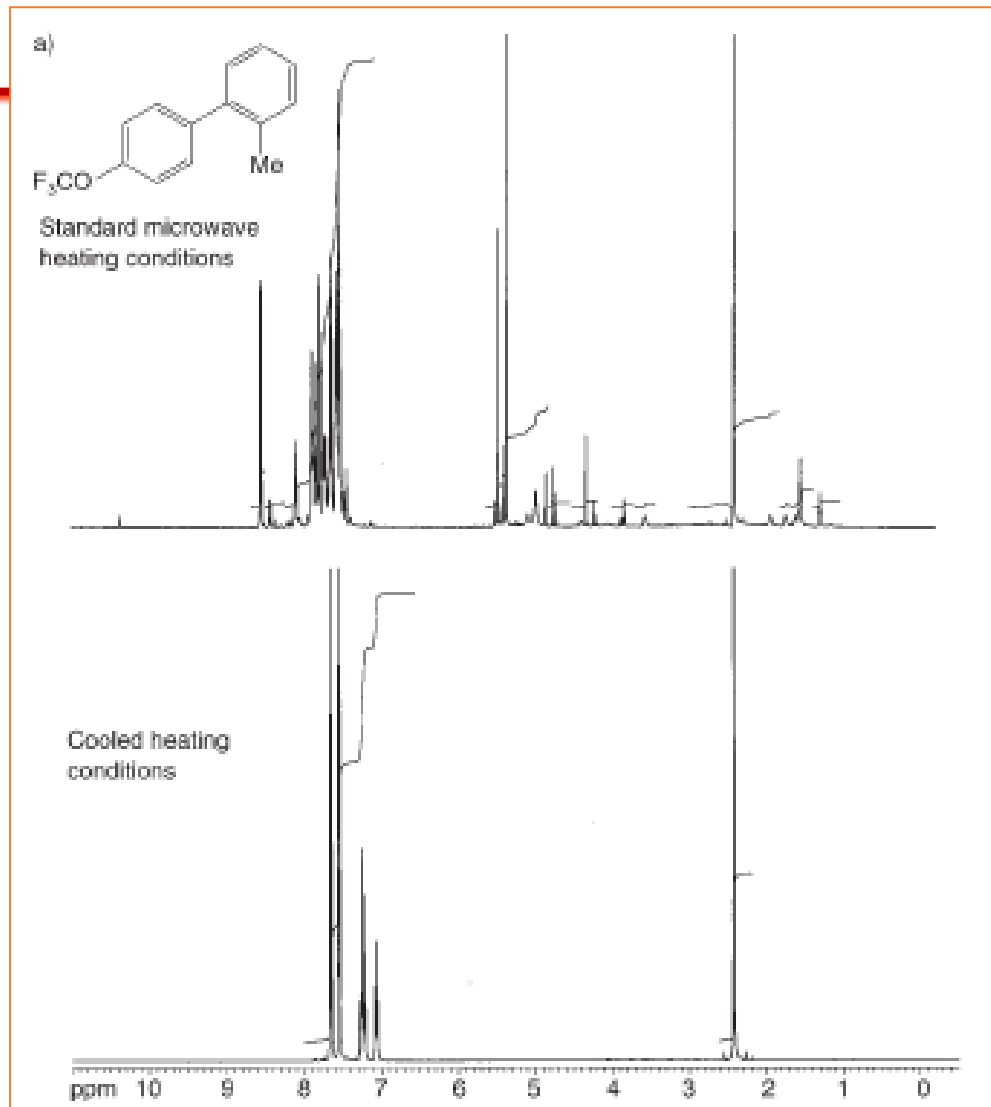
Oxidante	Soporte	THT : oxidante	CC	MO	CC (%) RSOR : RSO ₂ R	MO (%) RSOR : RSO ₂ R
SPC	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1		60° C, 30 min.		29 % 38 : 62
SPC	Amberlyst	1 : 1		60° C, 30 min.		29 % 91 : 9
SPB	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1		60° C, 30 min.		2 % 63 : 37
SPB	Amberlyst	1 : 1		60° C, 30 min.		30 % 94 : 6
SPC	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1	60° C, 3h		36 % 63 : 37	
SPC	Amberlyst	1 : 1	60° C, 3h		47 % 82 : 18	
SPB	Al ₂ O ₃ Básica	1 : 1	60° C, 3h		31 % 91 : 9	
SPB	Amberlyst	1 : 1	60° C, 3h		50 % 94 : 6	
SPC	Amberlyst	1 : 1.5	60° C, 3h		99 % 95 : 5	



Oxidante	Soporte	THT : oxidante	CC	MO	CC (%) RSOR : RSO ₂ R	MO (%) RSOR : RSO ₂ R
SPB Agua		1 : 3		90° C, 30 W, 45 min.		99 % 0 : 100
SPC Sin disolvente	Amberlyst	1 : 1.5	60° C, 3h		99 % 95 : 5	



Pd EnCat



MW standard conditions

50 W, 15 min, 120°C

Purity, 48%

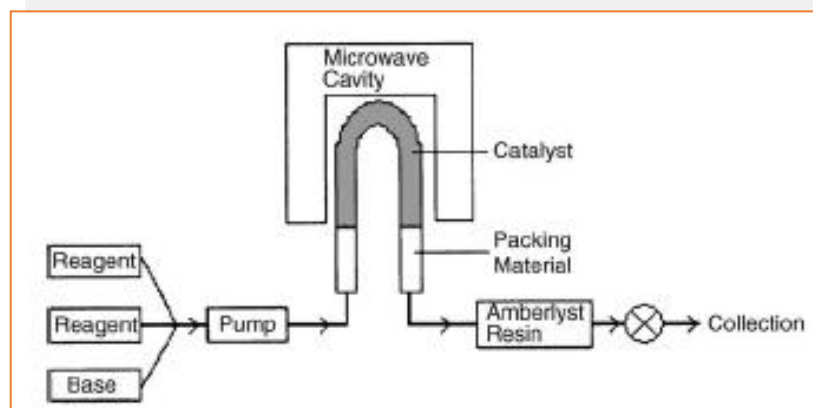
MW cooling conditions

50W, 15 min, 76°C

Purity >98%

Increased product purity

S.V. Ley et al, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4407 – 4416

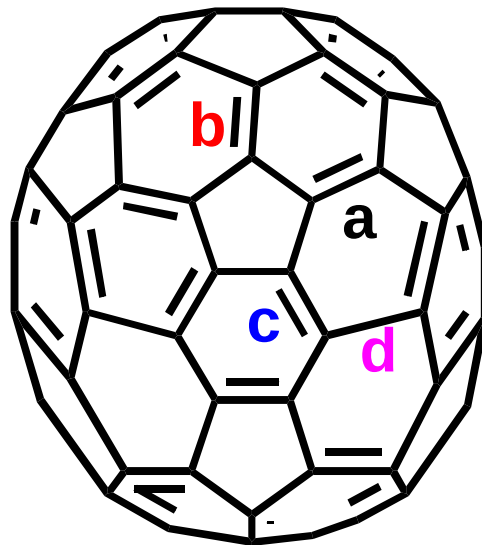


S.V. Ley et al, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4407 – 4416



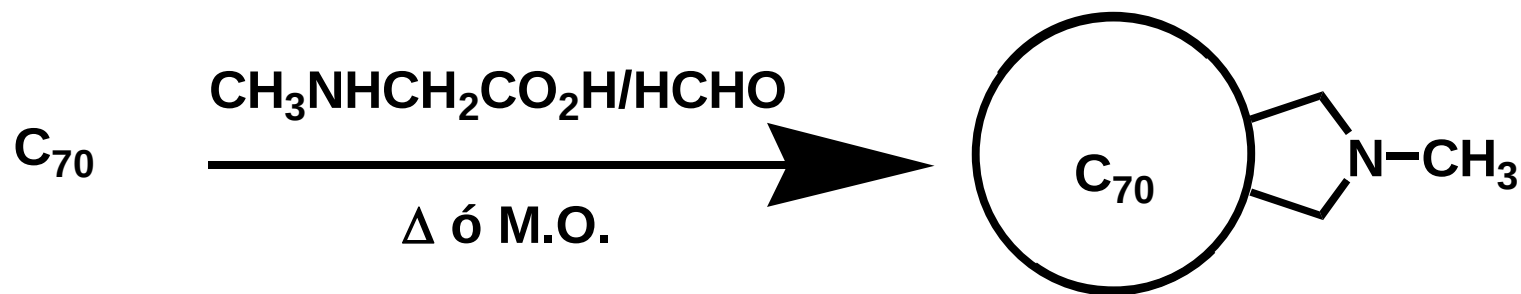
EFFECTOS NO TÉRMICOS

UMSOC

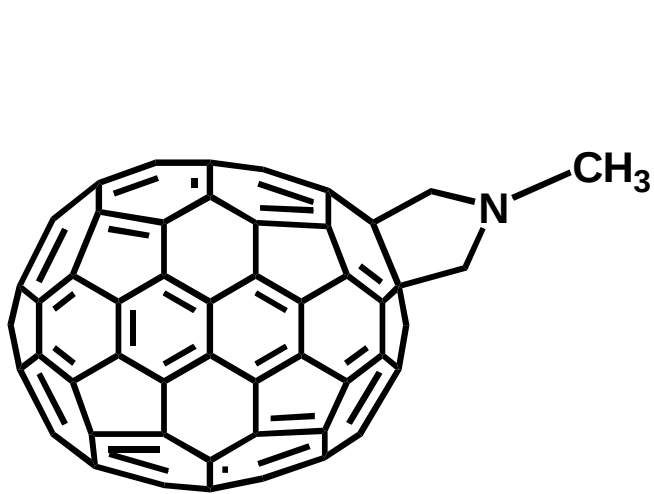


Longitud de enlace

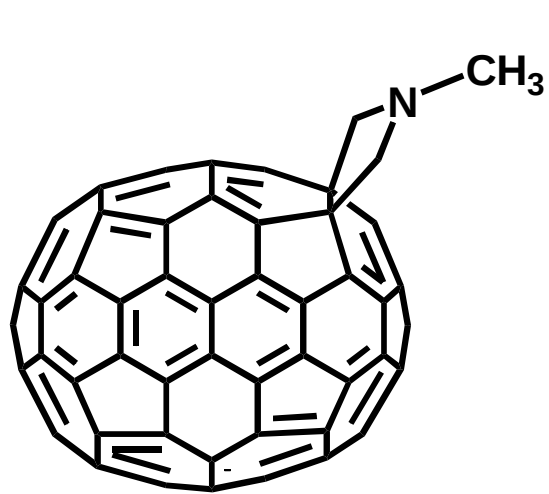
1-2	a:	1.375 Å
5-6	b:	1.387 Å
7-21	c:	1.414 Å
20-21	d:	1.465 Å



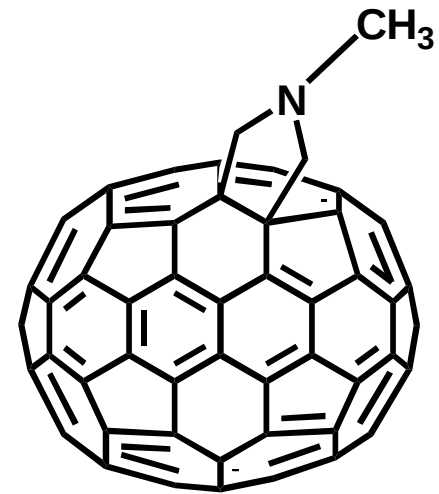
F. Langa et al. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2499



a

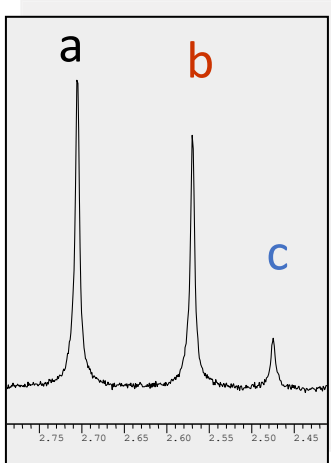


b

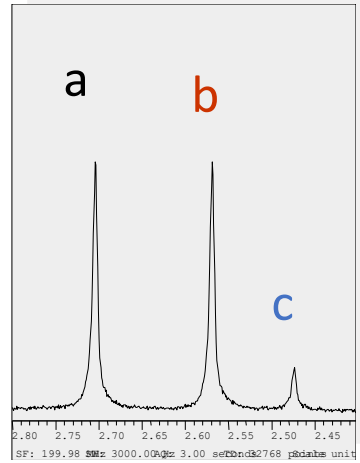


c

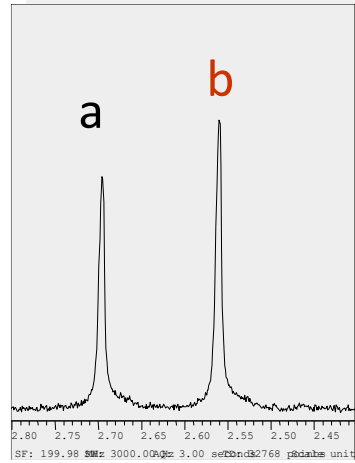
1)



2)



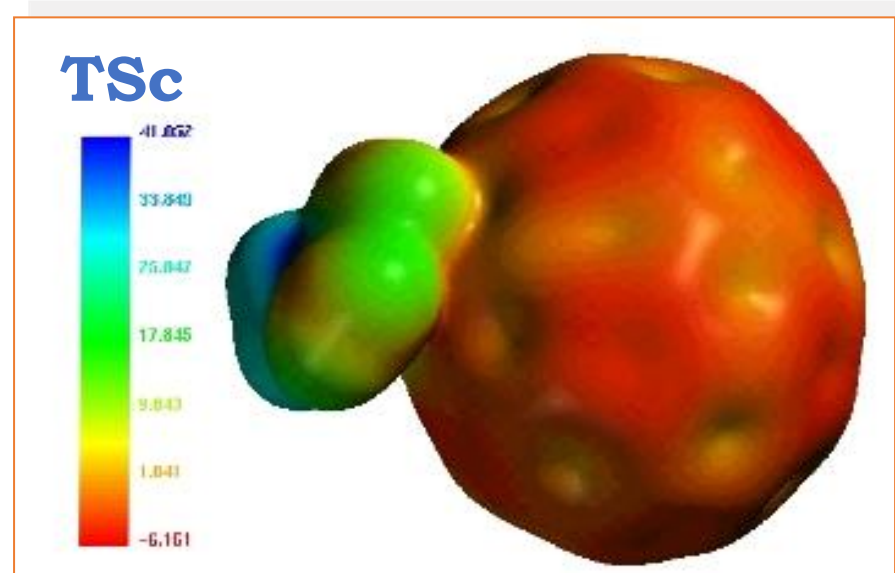
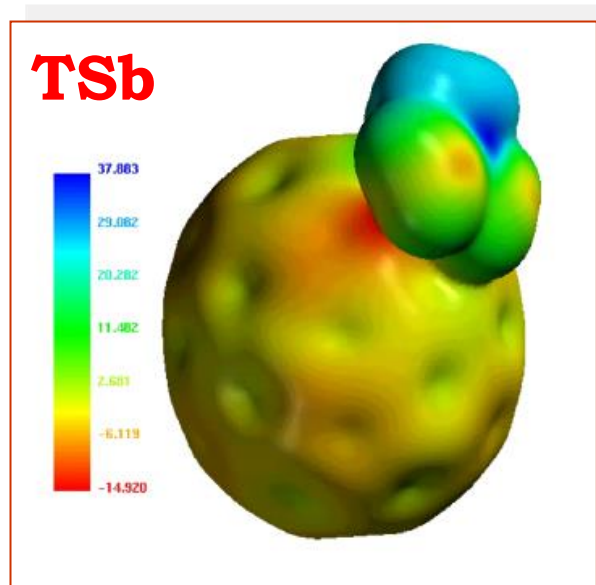
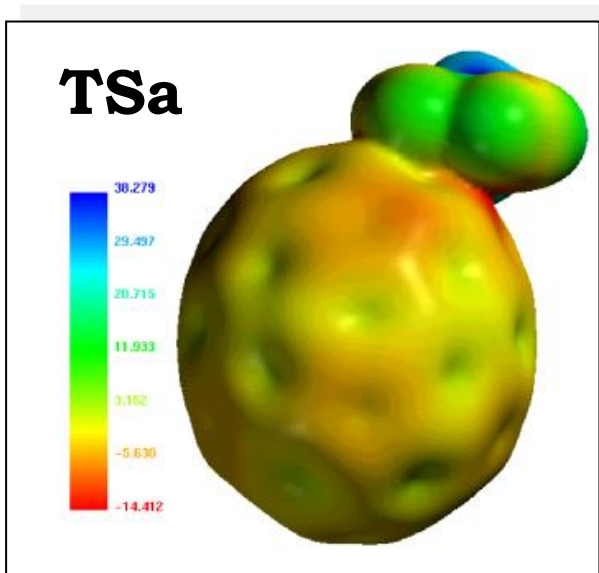
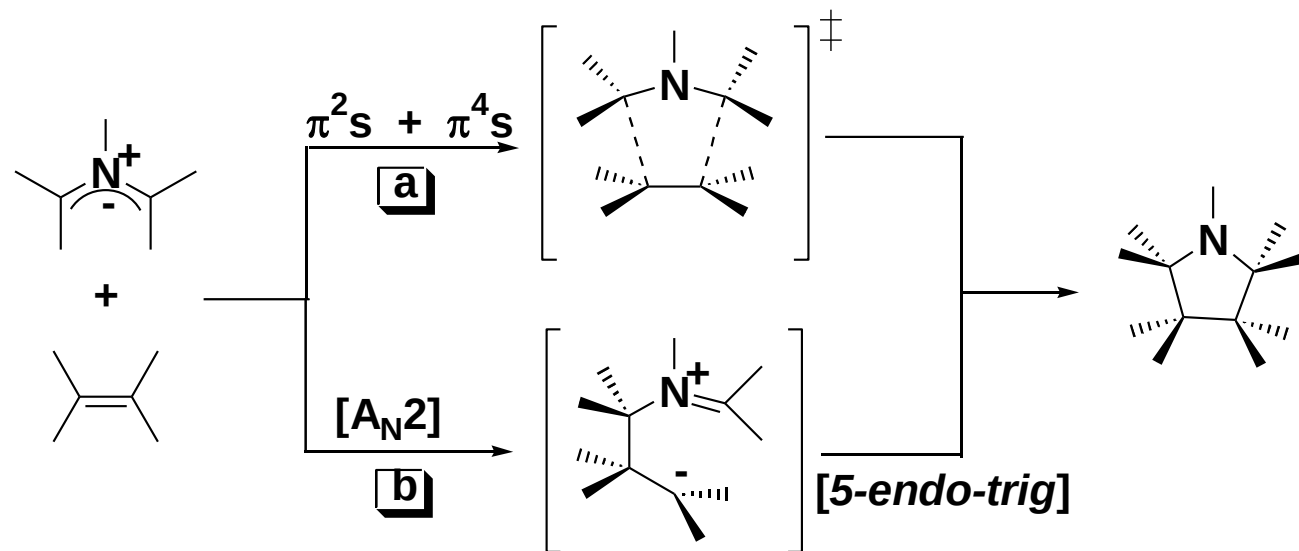
3)



1) Calefacción clásica, Tolueno

2) Calefacción clásica, ODCB

3) Microondas, ODCB

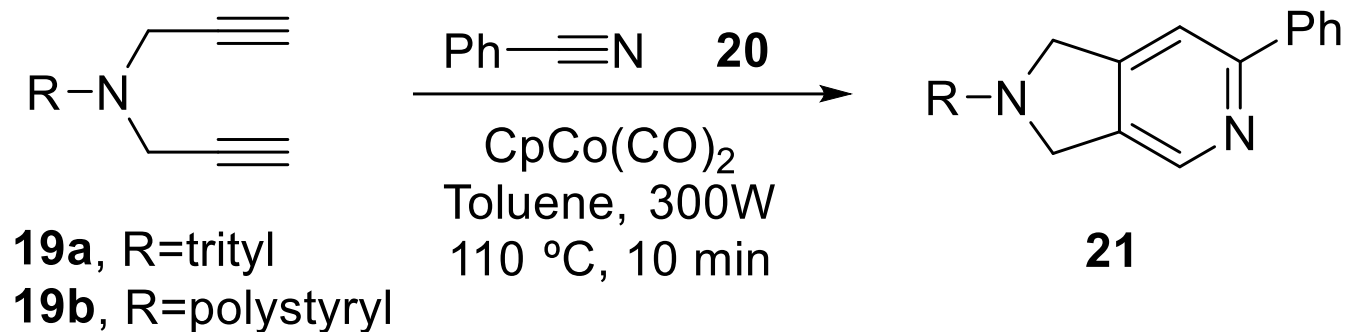


**Dureza****TSa**; η : 2.492 eV**TSb**; η : 2.505 eV**TSc**; η : 2.488 eV**Energía de activación (ΔG°)**

	384 K	405 K	454 K
TSa ;	855.70	850.95	838.00
TSb ;	855.69	850.94	839.00
TSc ;	858.41	853.75	842.00



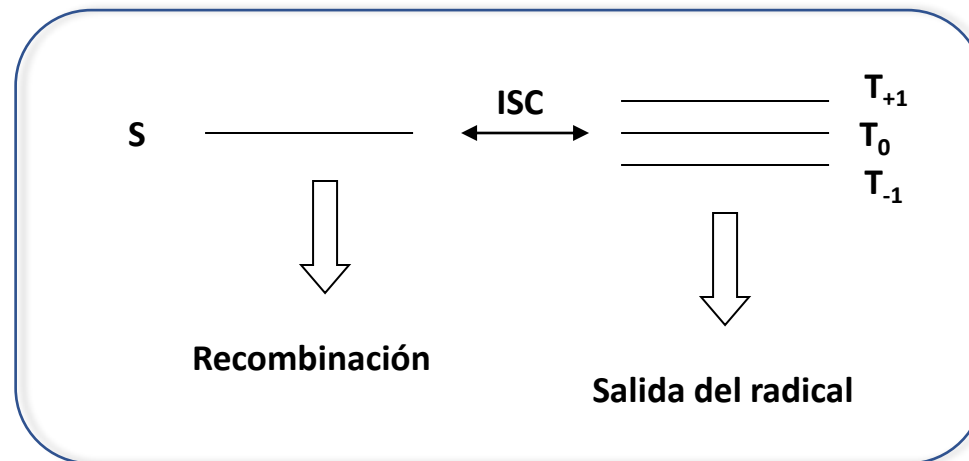
EFFECTOS NO TÉRMICOS



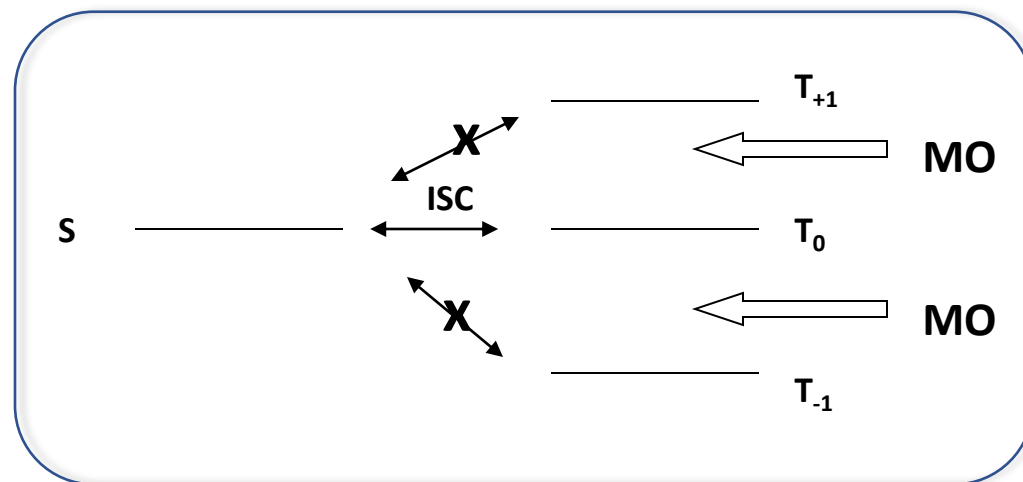
Conventional heating: 9%

Microwaves: 46%

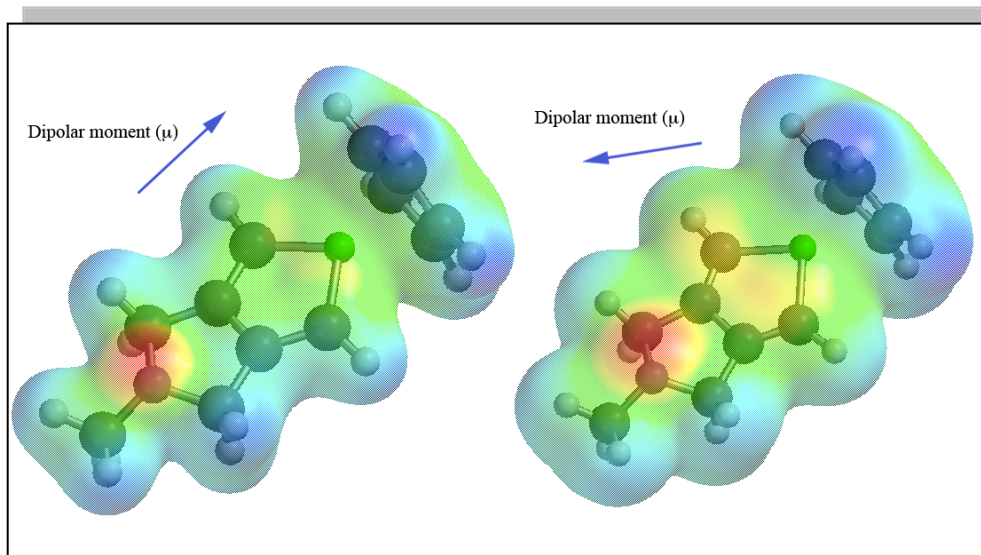
Microwaves and solid support: 92%



a) Sin campo externo



b) Con campo externo



Inversión del momento dipolar

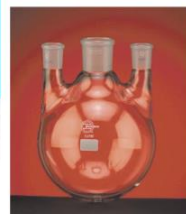
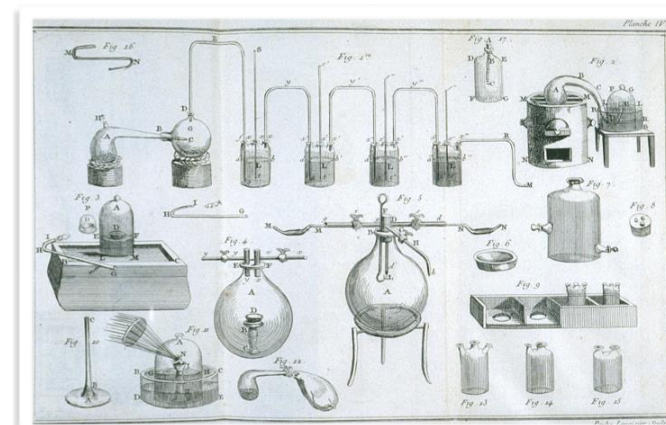
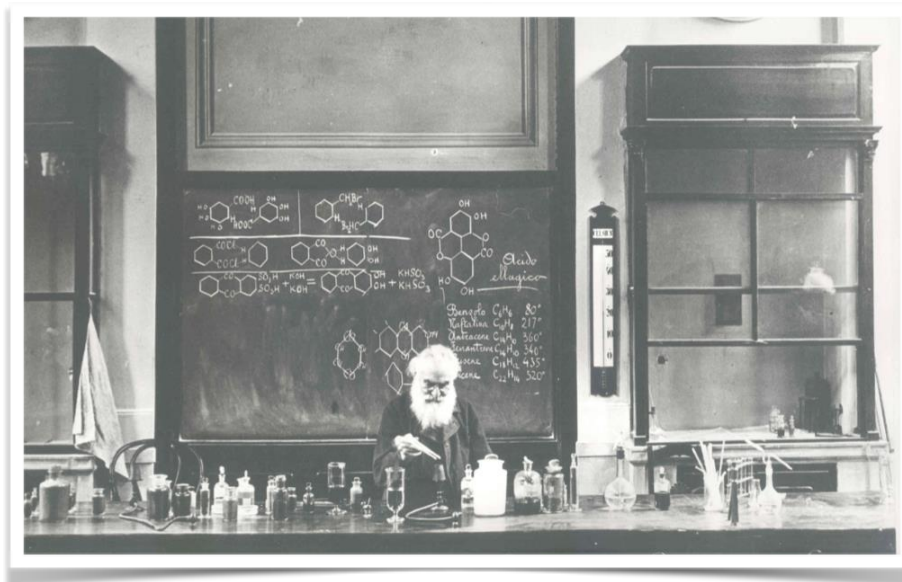
- Microwave irradiation can increase the triplet lifetime and promote the reaction and produce higher yields (V. Cirkva Microwaves in Organic Synthesis, 2006).

La radiación microndas puede mejorar reacciones que ocurren *via* **estados triplete**.

Este efecto abre nuevas posibilidades en la aplicación de la radiación microondas en química organometálica.



QUÍMICA EN FLUJO

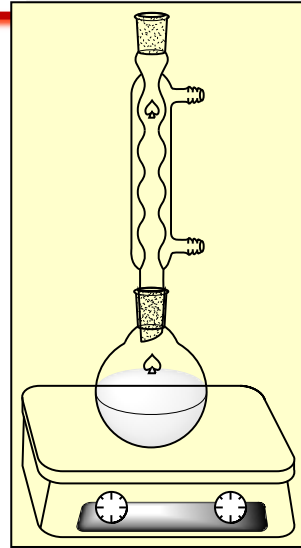


Laboratorio del S. XIX
vs
Laboratorio actual





Escalado



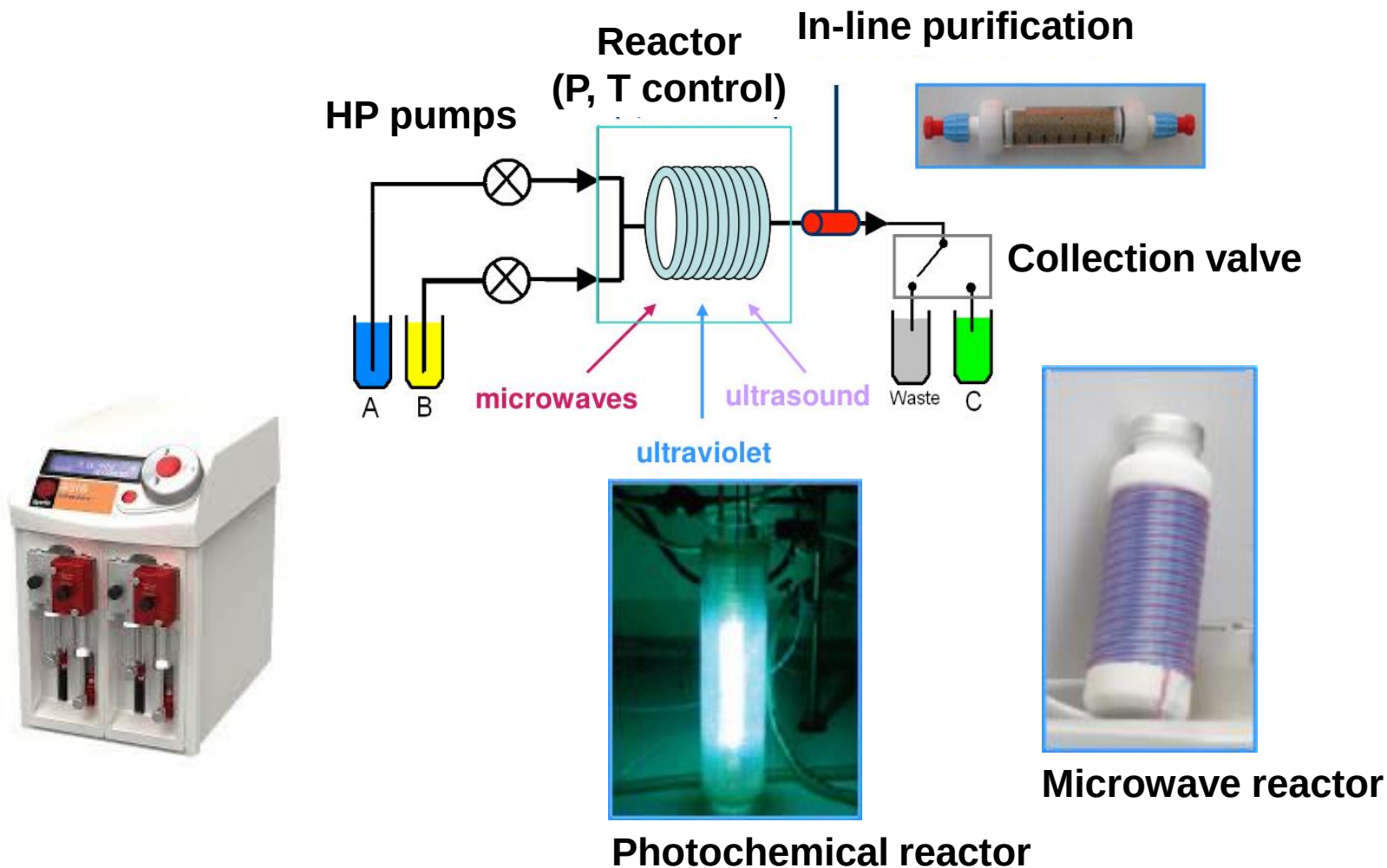


Enabling Technologies

UMSOC

En flujo, las reacciones tienen lugar en microreactores.

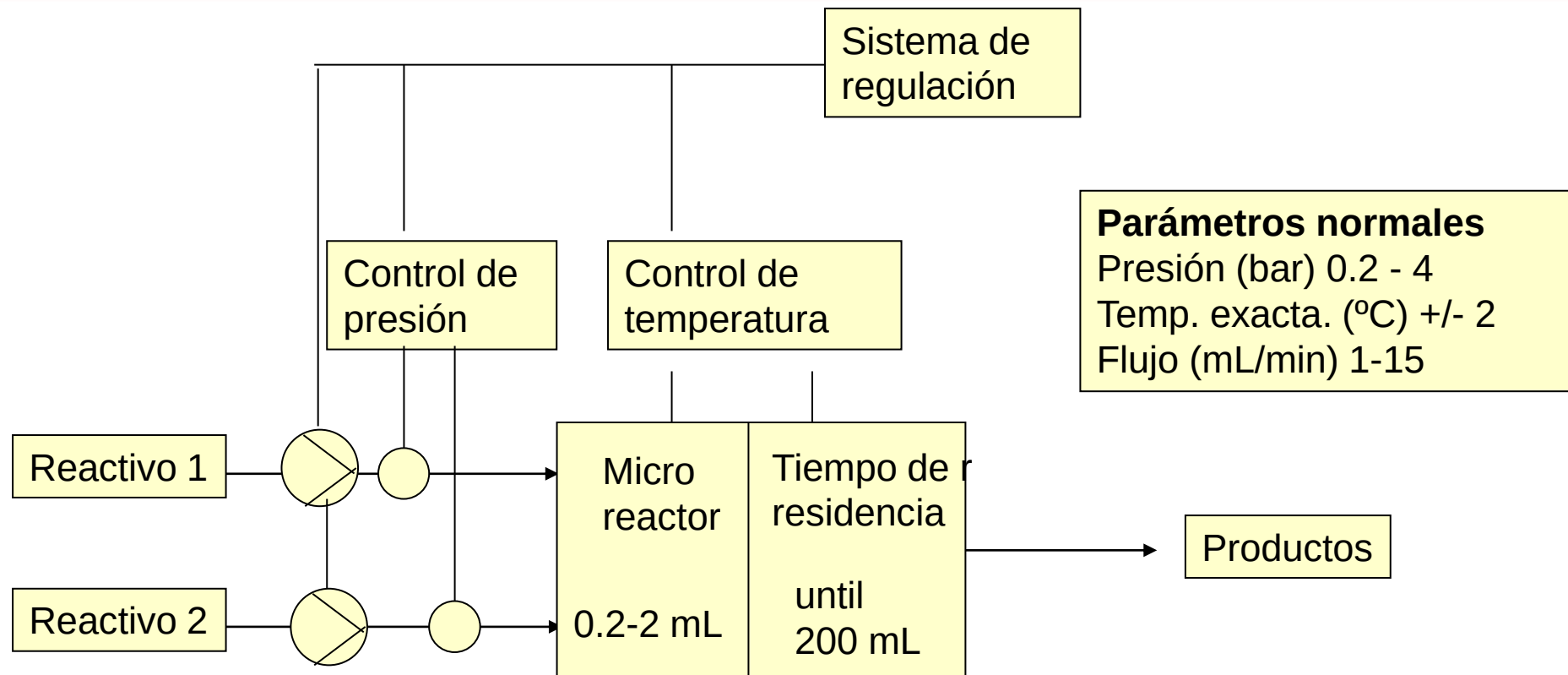
Se aprovecha la **facilidad de mezcla**, la eficiente **transmisión de materia y calor**, la posibilidad de utilizar varias **fuentes de energía** y la posibilidad de **purificación en línea**.





Esquema de Flujo

UMSOC

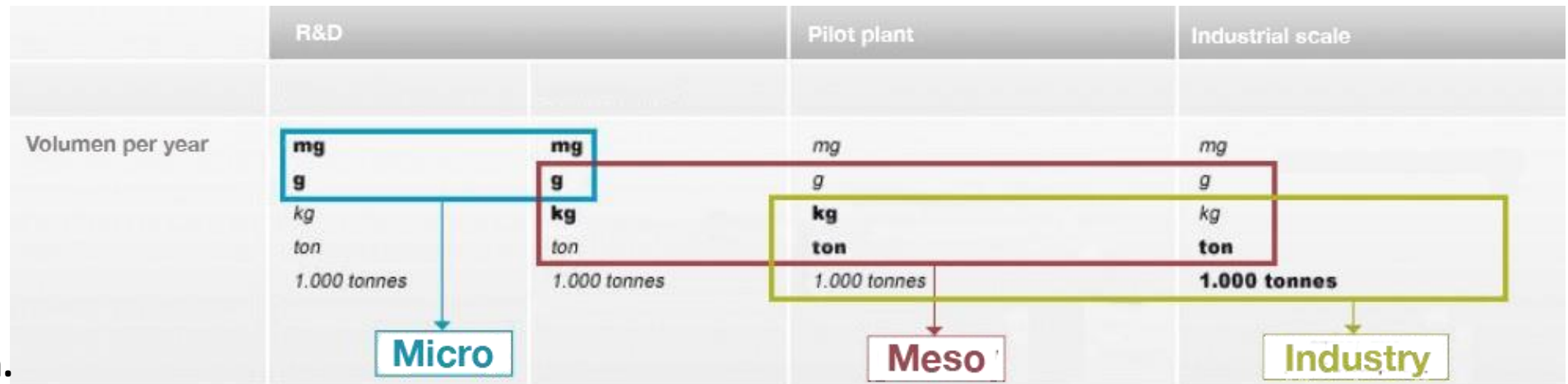


- El tiempo de residencia es el tiempo de reacción:
- $t = \text{Volumen de reacción [mL]} / \text{velocidad de flujo total [mL/min]}$.
- La salida está gobernada por el tiempo de operación más que en batch.
- Los productos deben estar en solución.



Escalado

UMSOC



Es más fácil que en batch.

Existen tres posibilidades:

- Aumentar el tiempo de flujo
- Realizar reacciones en paralelo (numbering up)
- Utilizar reactores más grandes (scaling-up).



[LabTrix Start
www.chemtrix.com](http://www.chemtrix.com)



[Vapourtech
http://www.vapourtec.co.uk/](http://www.vapourtec.co.uk/)



[Corning
http://www.corning.com](http://www.corning.com)



Principio 1. El uso de síntesis **telescopicas** y **concentraciones** más altas tienen un alto impacto en la reducción de residuos

Principio 2. Las reacciones muestran una mayor **eficiencia sintética**.

Principios 3 y 12. Los **compuestos e intermedios peligrosos** puede utilizarse con seguridad debido a la reducción de la escala y la posibilidad de generación *in situ*.

Principios 4, 7 y 10. Se abre la ventana a reacciones inaccesibles por otros métodos (**New Process Windows**).

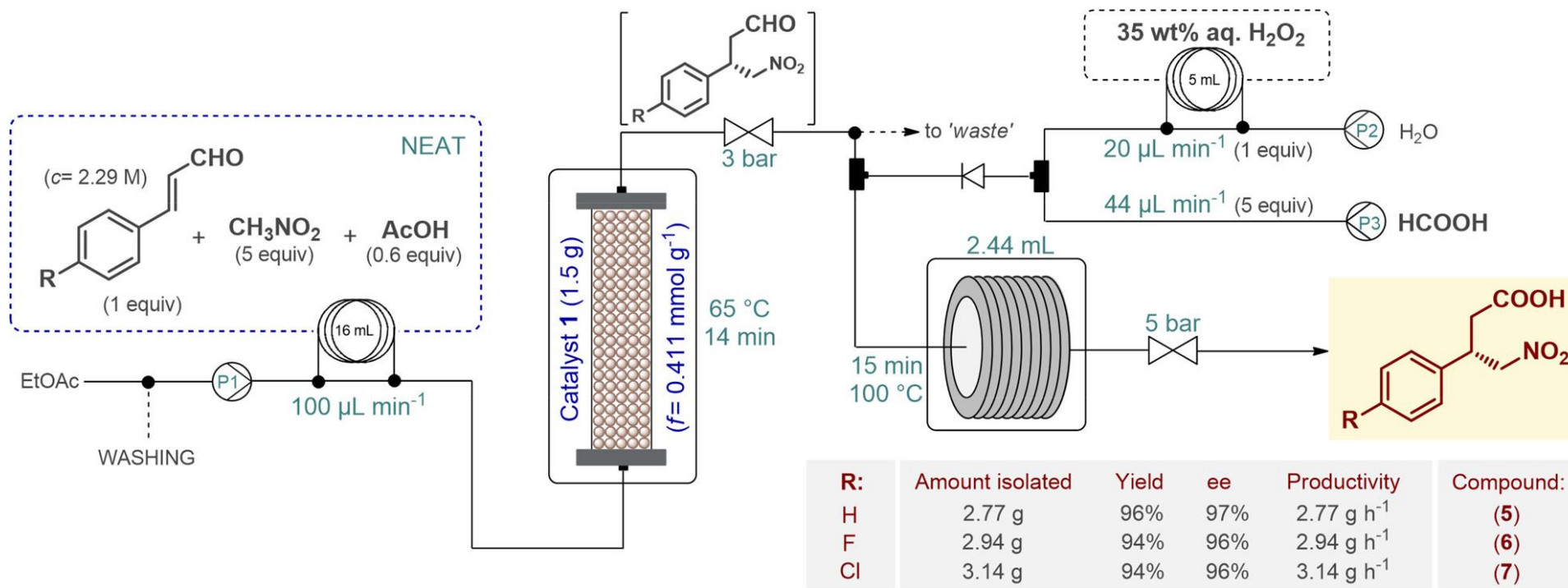
Principio 5. Pueden utilizarse **disolventes benignos** (supercríticos, reciclables, etc...)

Principio 6. Las reacciones muestran una mayor **transferencia de energía**.

Principio 8. Puede realizarse reacciones en varias fases, reduciendo la necesidad de **grupos activantes y protectores**.

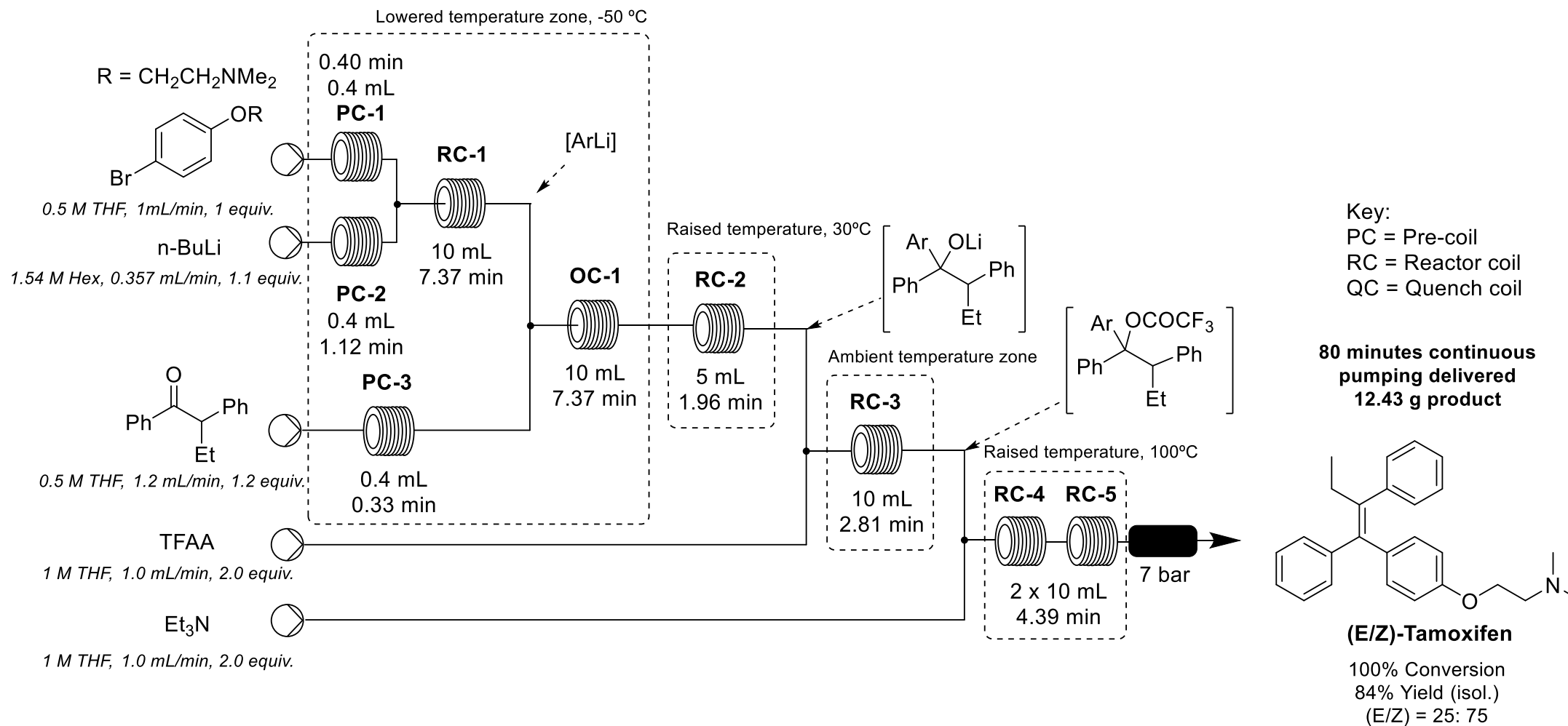
Principio 9. La **catálisis** (homogénea, heterogénea y biocatálisis) pueden beneficiarse de esta metodología, reduciendo la cantidad de catalizador por inmovilización.

Principio 11. La metodologías en flujo están especialmente indicadas para el **análisis a tiempo real** mediante métodos espectroscópicos. Lo que abre la posibilidad de **automatización y de inteligencia artificial**.



Intermedios de Baclofen, Phenibut, y Fluorophenibut análogos de GABA

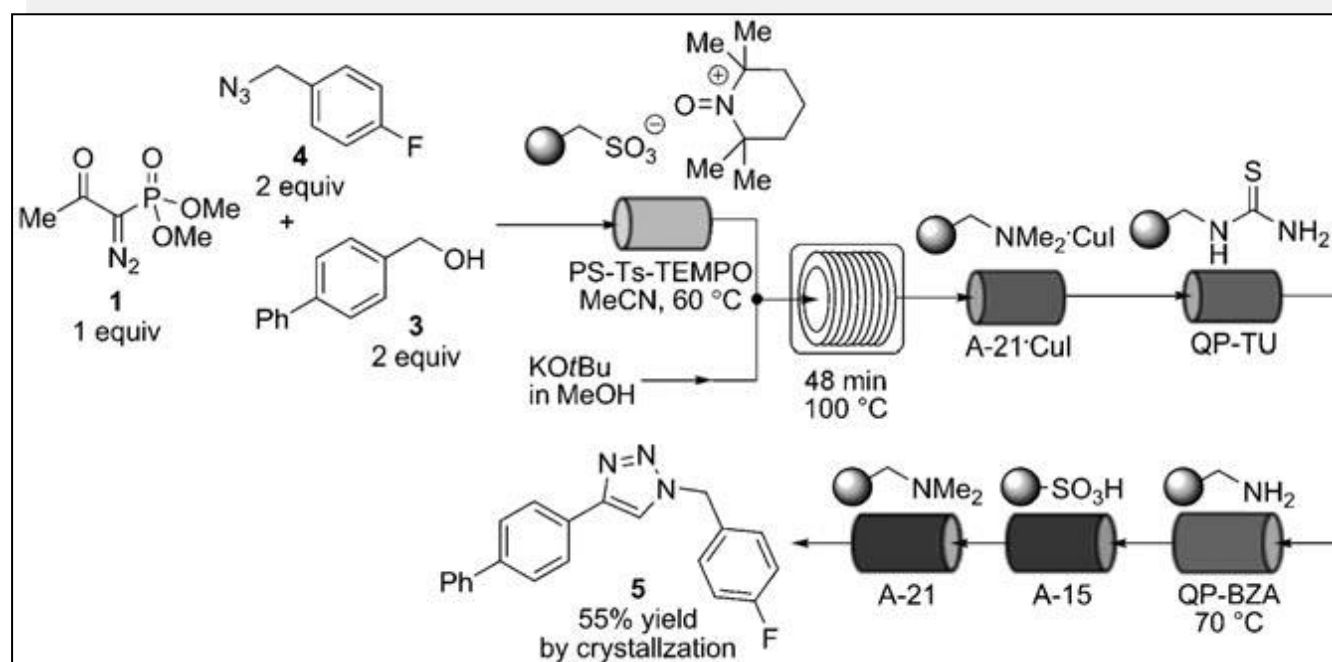
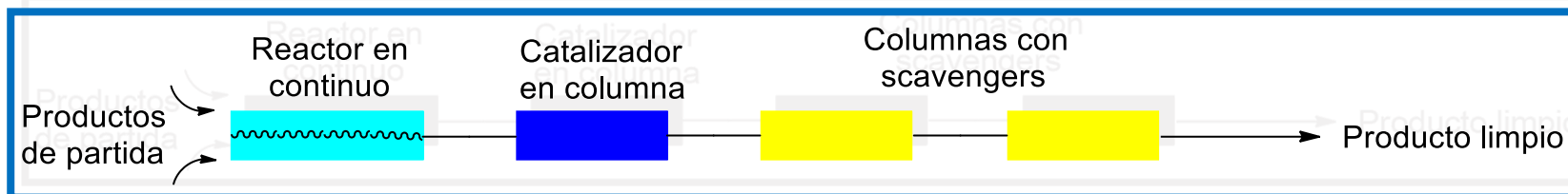
C.O. Kappe and col. *Org. Lett.* 2020, 22, 20, 8122–8126



S.V. Ley and col. , *Org. Proc. Res. Dev.*, 2013, 17,. 1192-1208.

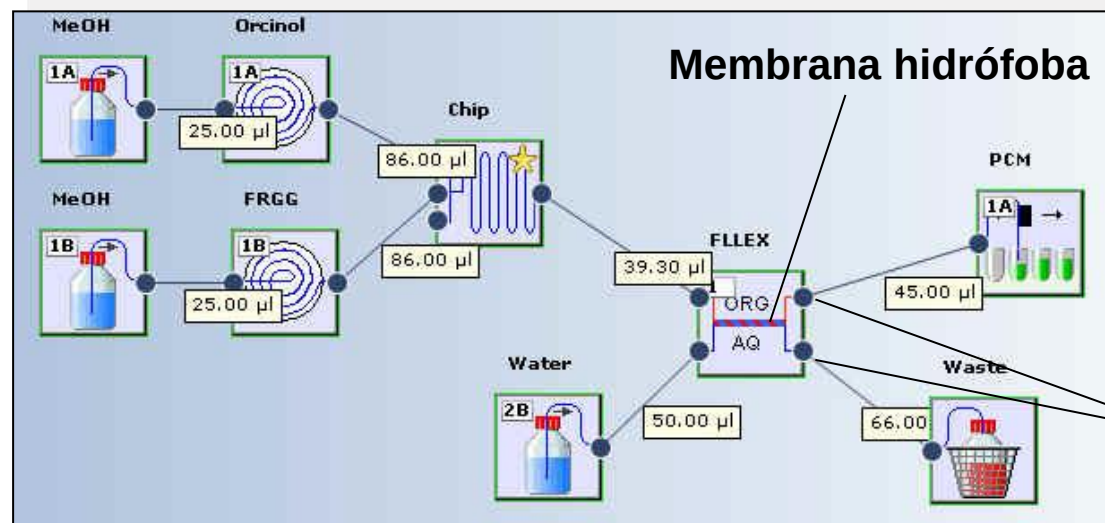
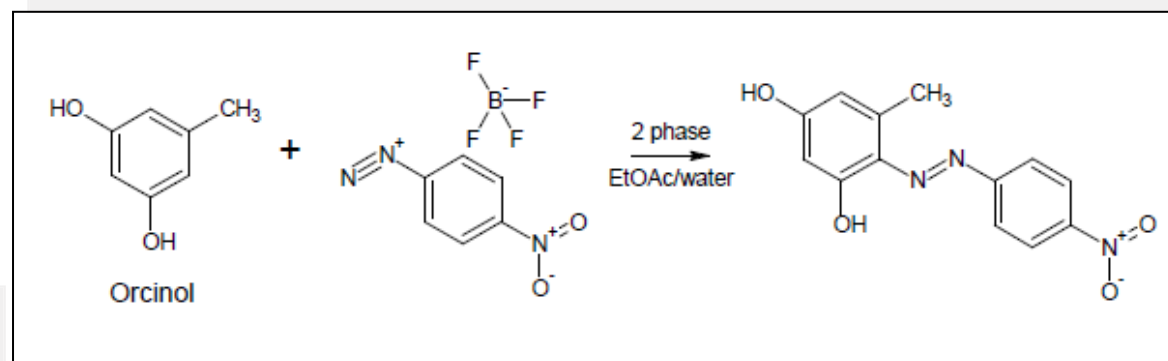
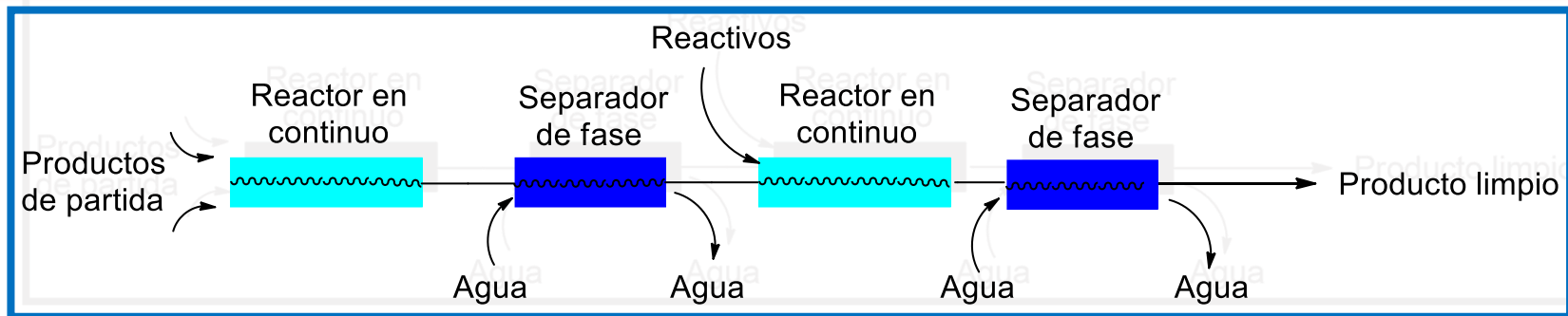


Métodos de purificación





Métodos de purificación

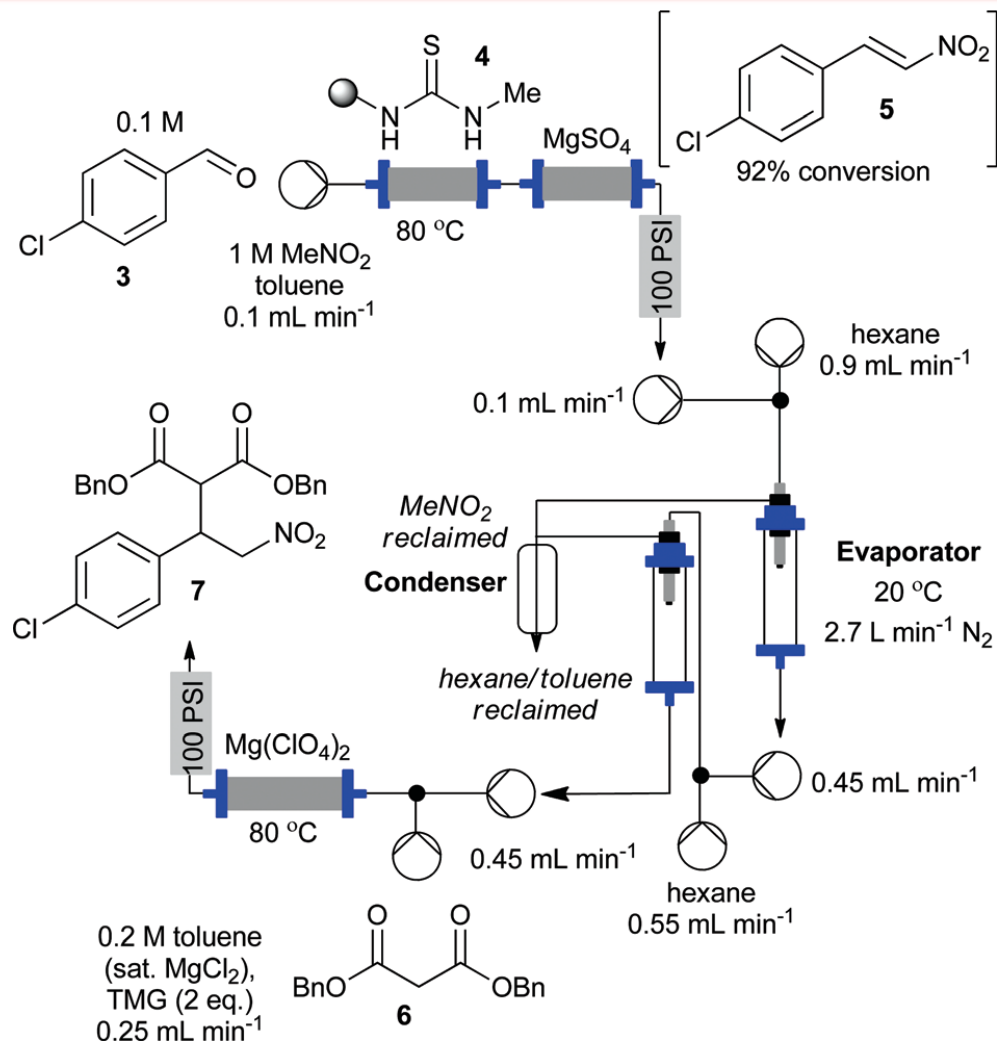
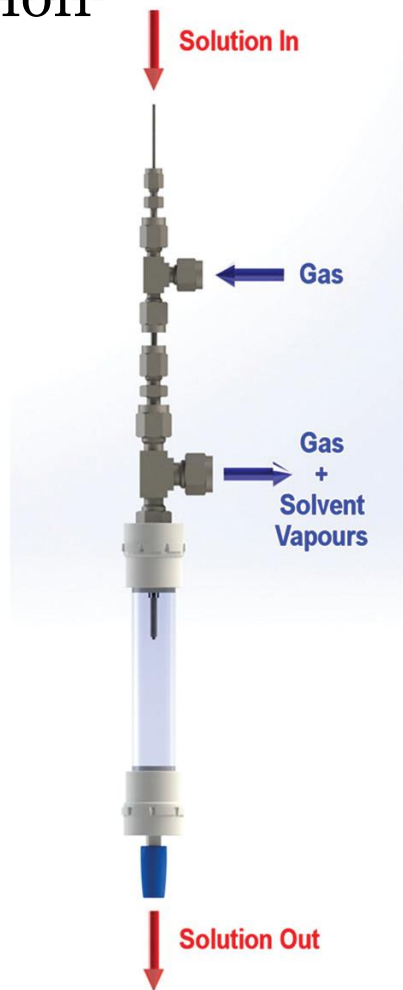


BPR



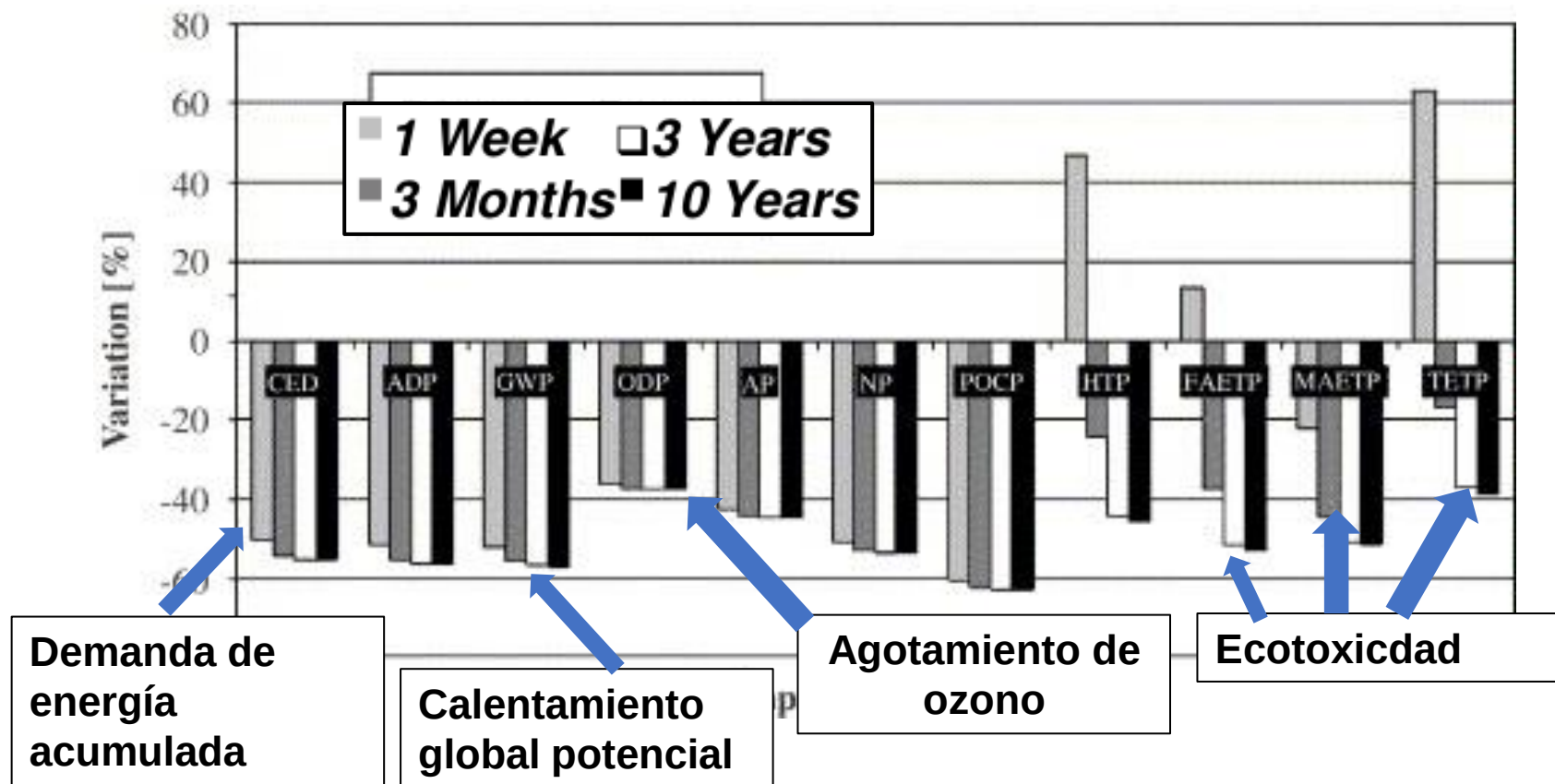
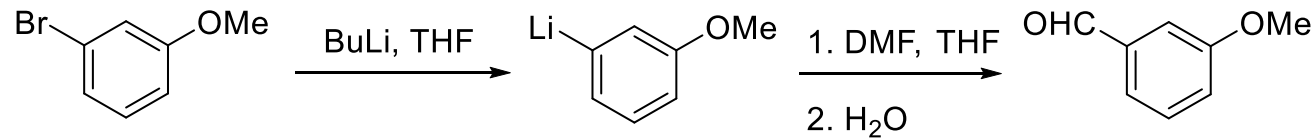


Evaporación



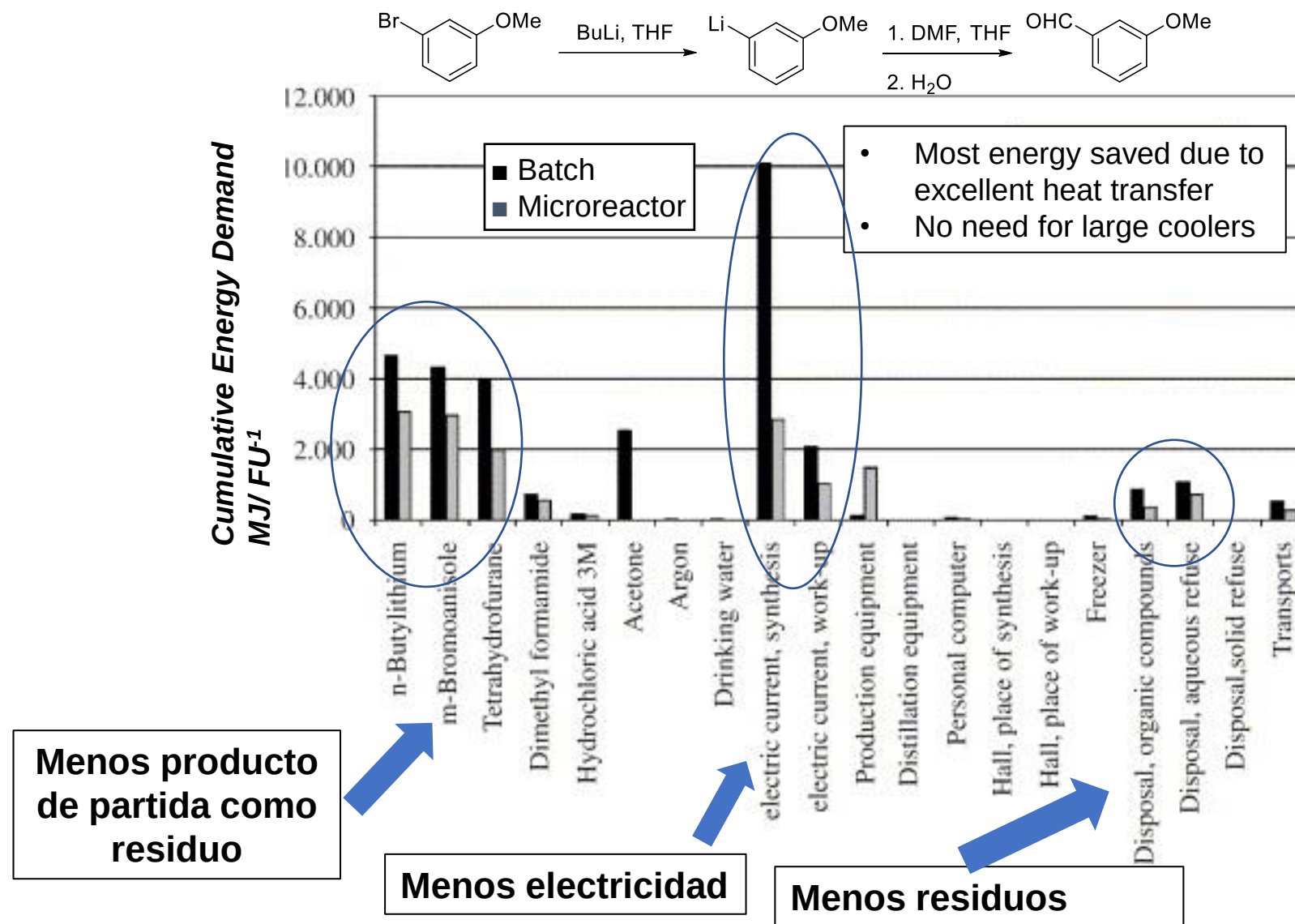


Análisis de ciclo de vida





Análisis de ciclo de vida





Reacciones con productos peligrosos

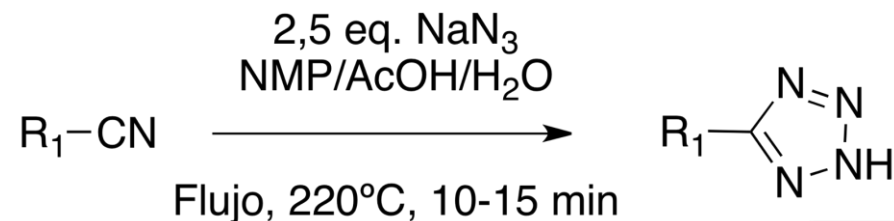
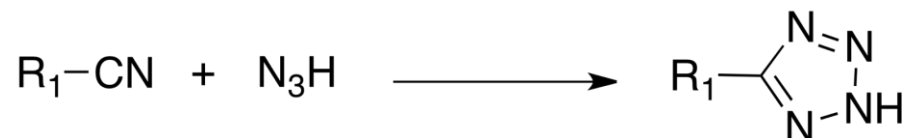
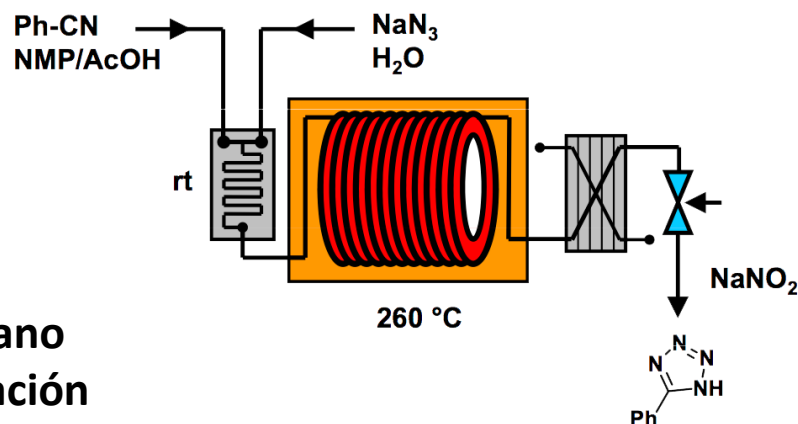
UMSOC



HN_3 es un líquido volátil (b.p. 37 °C), extremadamente tóxico y explosivo.
- La entalpía de descomposición es mayor que la del TNT. Velocidad de detonación: ~ 8000 m/s.
- Forma una mezcla explosiva con N_2 a concentraciones tan bajas como 8%.

Azidas
Diazometano
Hidrogenación
Carbonilación

Pueden generarse *in situ*
Se utilizan en pequeña escala
Se evita su almacenamiento

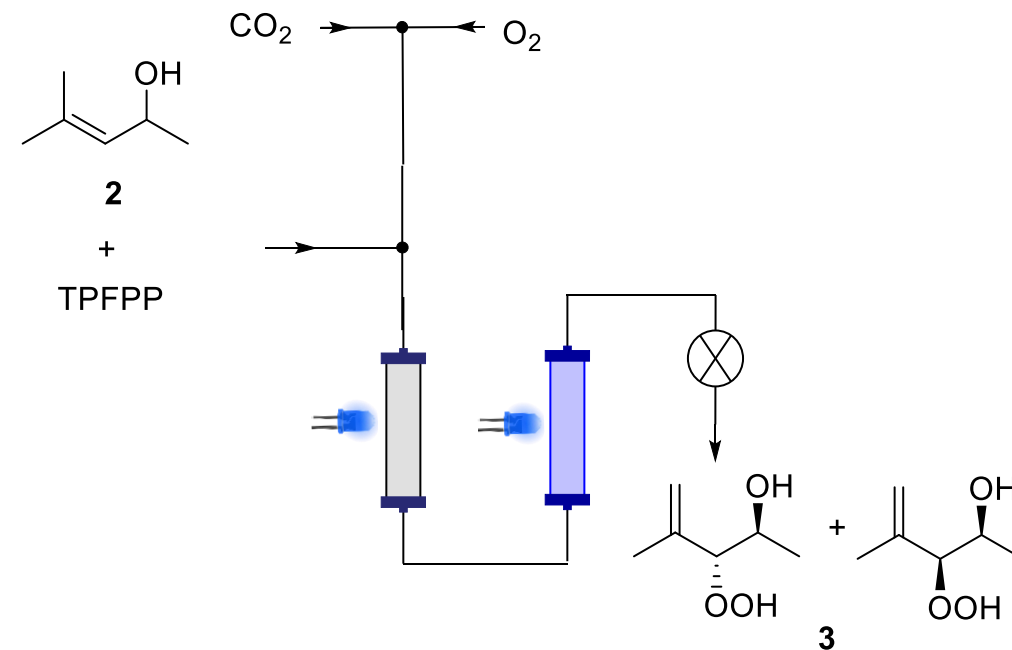
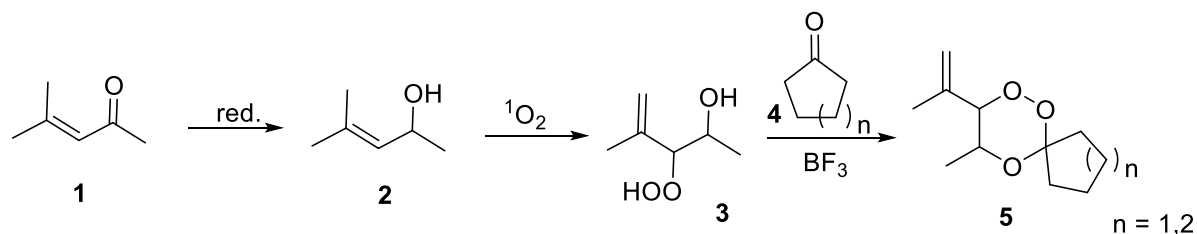




- Fluidos supercríticos (Sc)
- Líquidos iónicos (IL)
 - Líquidos iónicos soportados (SILP)
 - Líquidos iónicos soportados en fase pseudolíquida (SILLPs)
 - Líquidos iónicos como esponja (SLILs)
- Disolventes eutécticos (DES)
- Disolventes derivados de la biomasa
- Disolventes conmutables

Poliakoff y col. Describen una foto-oxidación en una etapa para la síntesis de trioxanos antimaláricos **5**.

La síntesis comienza con un alcohol alílico y utiliza 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina (TPFPP) como fotosensibilizador y una cíclica **4** como codisolvente con scCO_2 .





Reacciones en fase heterogénea

Soportes

- Resinas Merrifield
- Nanopartículas Magnéticas
- Polímeros monolíticos
- MCM-41 (mesoporosos)
- Sílicas modificadas
- Tamices moleculares
- Catalizadores intercalados
- Capilares impregnados
- ✓ Reactivos
- ✓ Catalizadores
- ✓ Scavengers
- ✓ Purificación

Ventajas

- Producción continua
- Fácil separación del producto/catalizador y reutilización del catalizador
- Velocidad de reacción elevada
- Mejor control de la temperatura y transmisión de calor
- Mejor transmisión de masa
- Síntesis más segura
- Facilidad de escalado
- Facilidad de trabajo en condiciones severas
- Uso más eficiente de las fuentes y menor generación de residuos
- Integración de procesos de monitorización y procesado



- Óptica
- Electroquímica
- Espectrometría de masas
- Métodos no convencionales

La mayoría de los métodos se basan en métodos espectroscópicos:

- UV-vis
- IR
- Raman
- Rayos-X
- RMN



Medidas Off-line

*Tomando alícuotas de la mezcla de reacción y llevándolas a análisis.
Los componentse deben ser estables.*

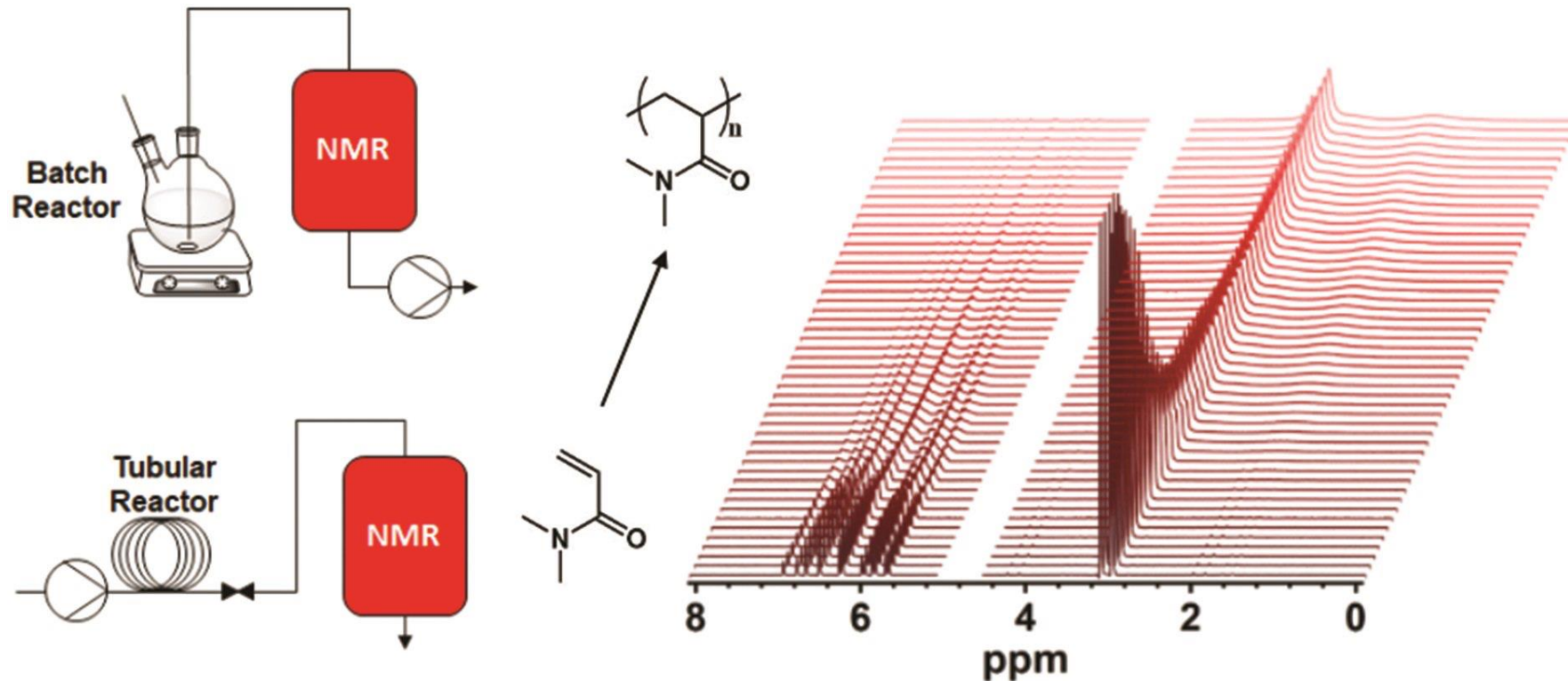




Medidas on-line

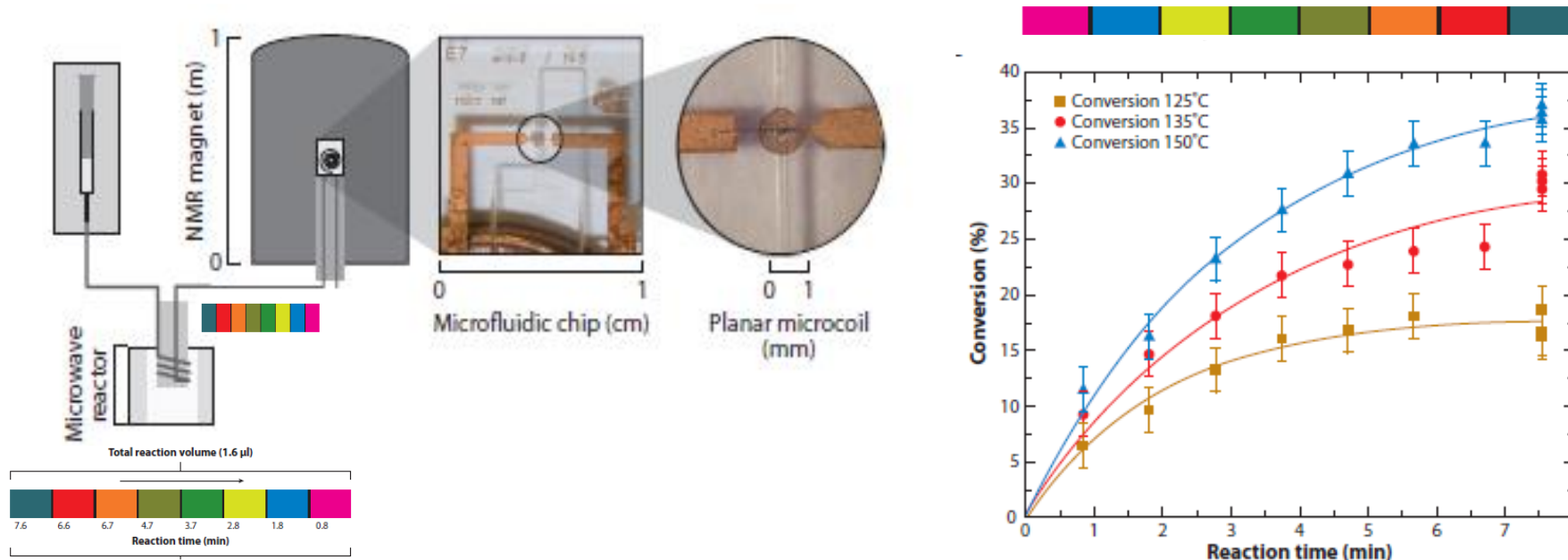
Stopped Flow: Permite el análisis rápido y frecuente de una solución tanto en línea como con un sensor no invasivo.

Análisis in-line: El detector se coloca en línea con la reacción, al final del microreactor.





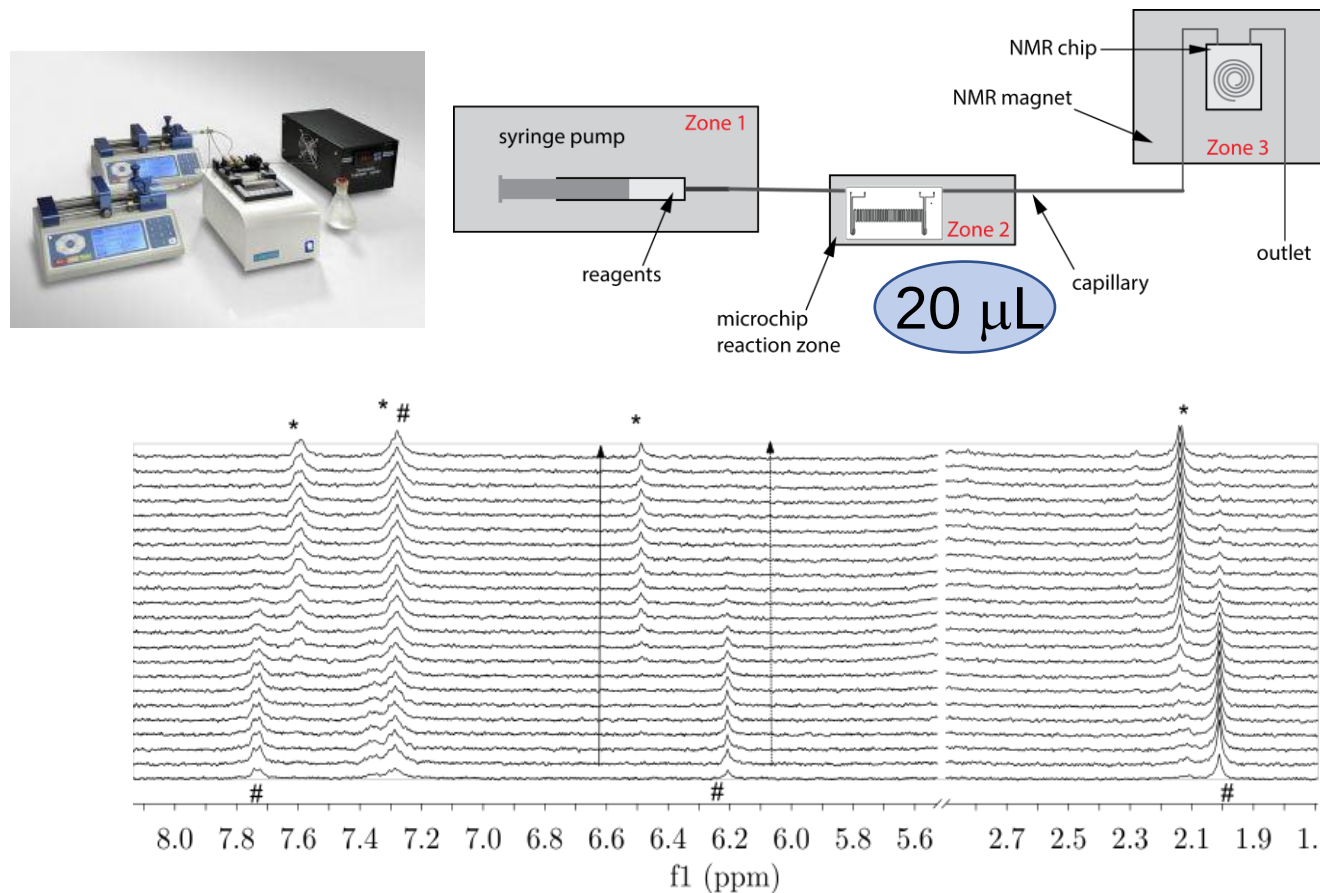
NMR in-line. Monitorización de una reacción asistida por microondas



- ✓ Análisis de la reacción en estado estacionario
- ✓ La velocidad de flujo debe ajustarse para permitir la magnetización de la muestra y para asegurar el tiempo de residencia correcto.



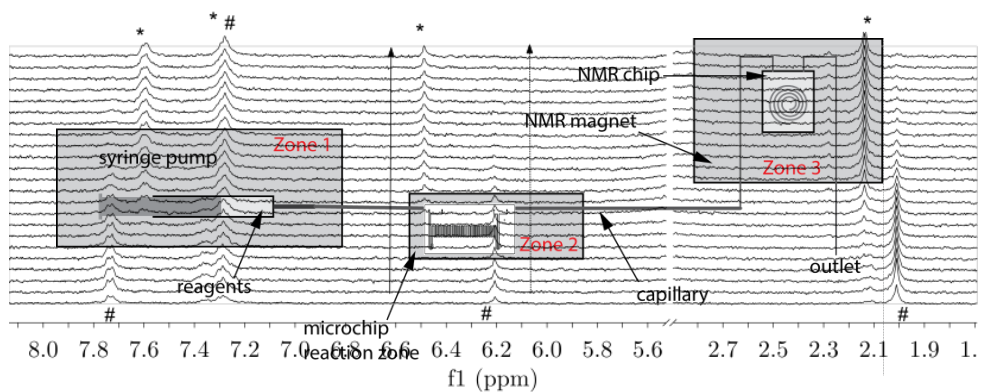
NMR In-line Monitorización de una reacción con calefacción convención.
Análisis de la reacción antes del estado estacionario



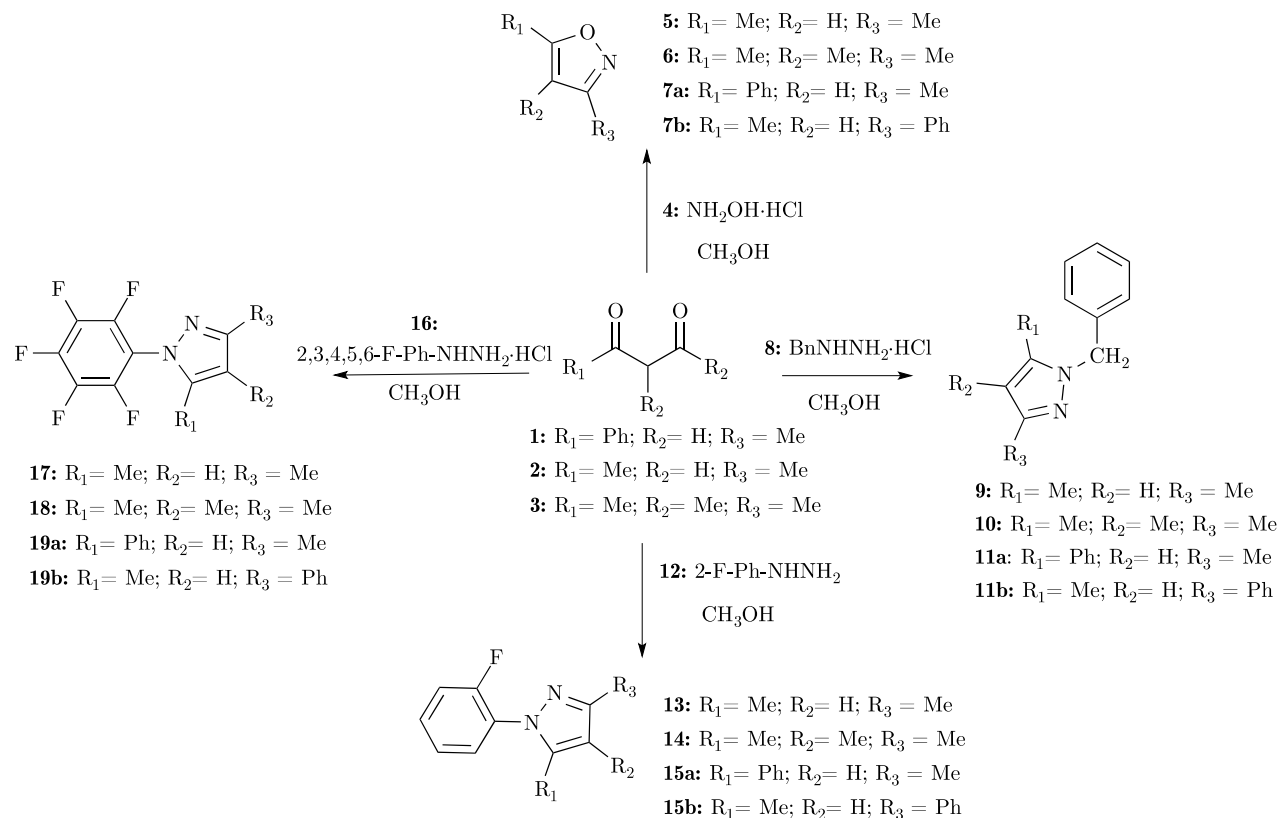


Análisis de una librería de compuestos

La zona de reacción consiste en un microreactor de 20 μl conectado a un microchip de RMN fijado en el interior de imán de RMN.
El volumen total del sistema es de 50 μl .

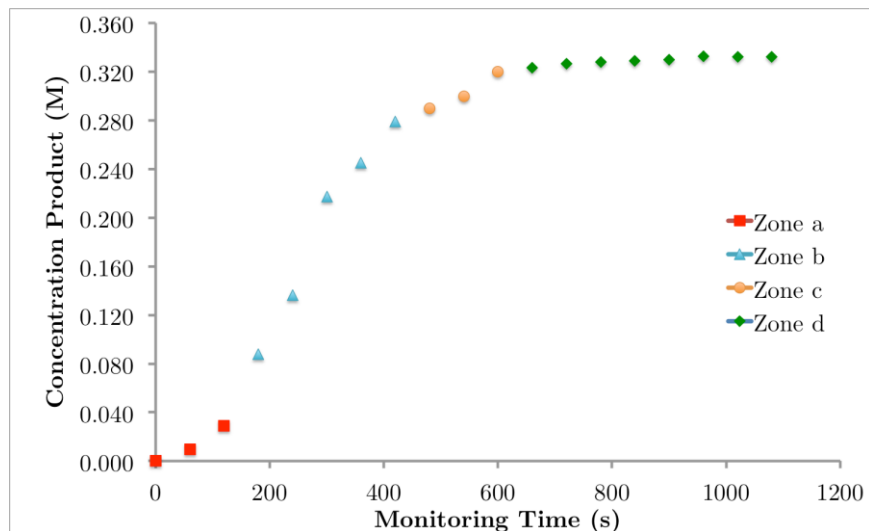
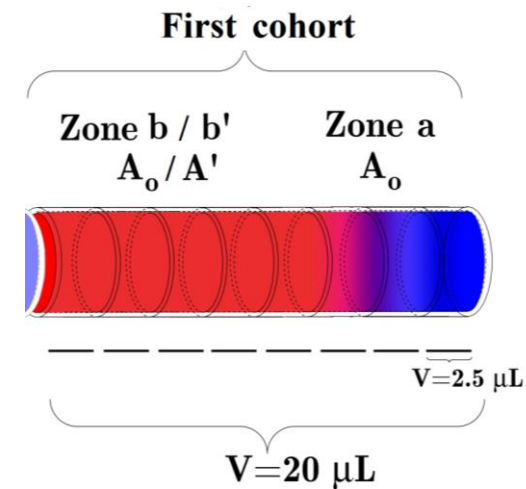
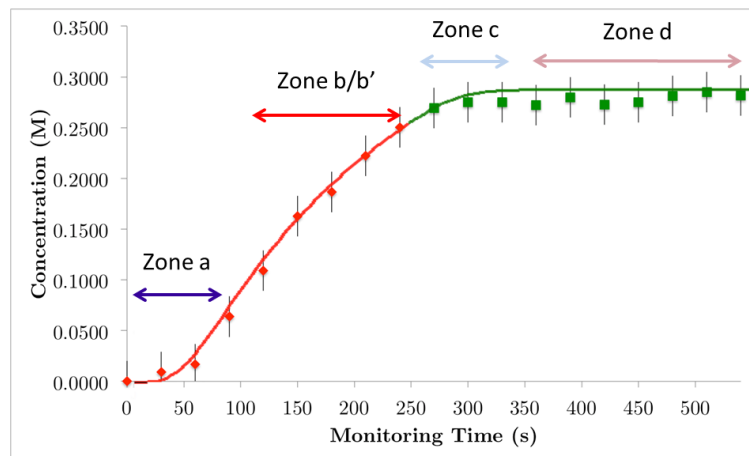
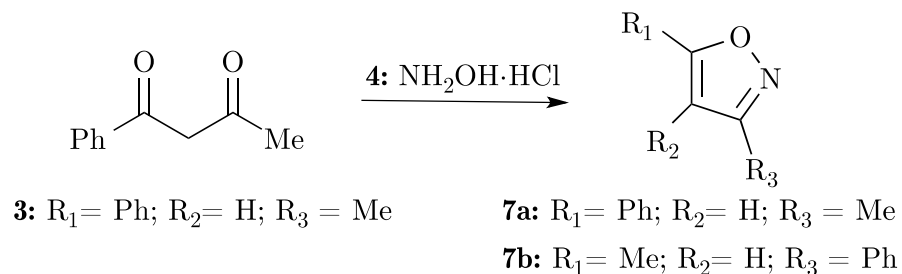


Anal. Chem., **2015**, *87*, 10547-10555





Determinación de los parámetros cinéticos en condiciones no-isotérmicas en un único experimento



Zone	Constant residence time	Constant temperature	Starting concentration at $t=0$
a+b	NO	NO	A_0
b'	NO	YES	A'
c	YES	NO	A_0
d	YES	YES	A_0



Reacciones fotoquímicas

Estas técnicas abren nuevas vías para la síntesis de moléculas complejas



- Los fotones pueden considerarse reactivos inocuos y renovables
- Puede evitarse el uso de iniciadores radicálicos

Batch

- Baja penetración de la luz en la mezcla de reacción (Ley de Lambert-Beer)
- Se producen reacciones fotoquímicas secundarias que dan mezclas complejas de fotoproductos

Flujo

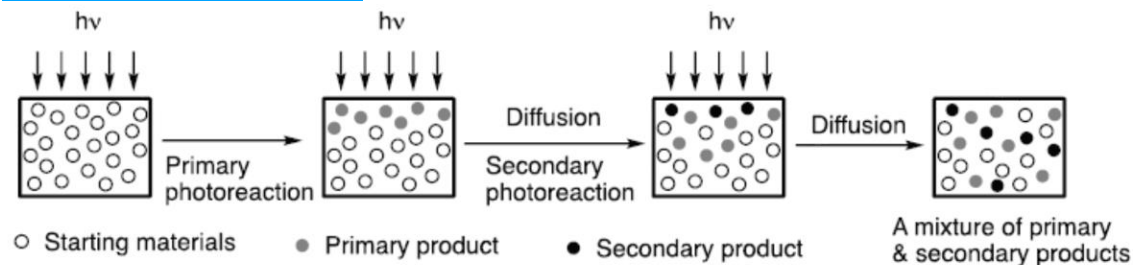
- El pequeño diámetro de los microreactores facilita un proceso más eficiente
- Pueden utilizarse fuentes de irradiación sencillas y de baja intensidad (LED)
- El escalado puede realizarse fácilmente utilizando reactores en paralelo o aumentando el tiempo de flujo



Reacciones fotoquímicas

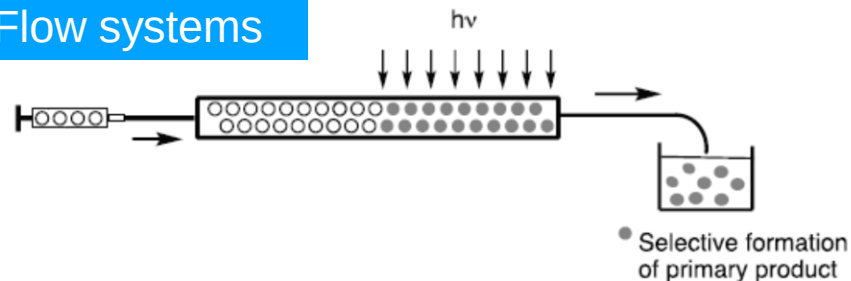
La luz se absorbe mayoritariamente por las moléculas localizadas cerca de la superficie

Batch systems



La luz se absorbe por las moléculas en todo el volumen y pueden emplearse concentraciones más elevadas

Flow systems



Los productos primarios salen rápidamente del reactor

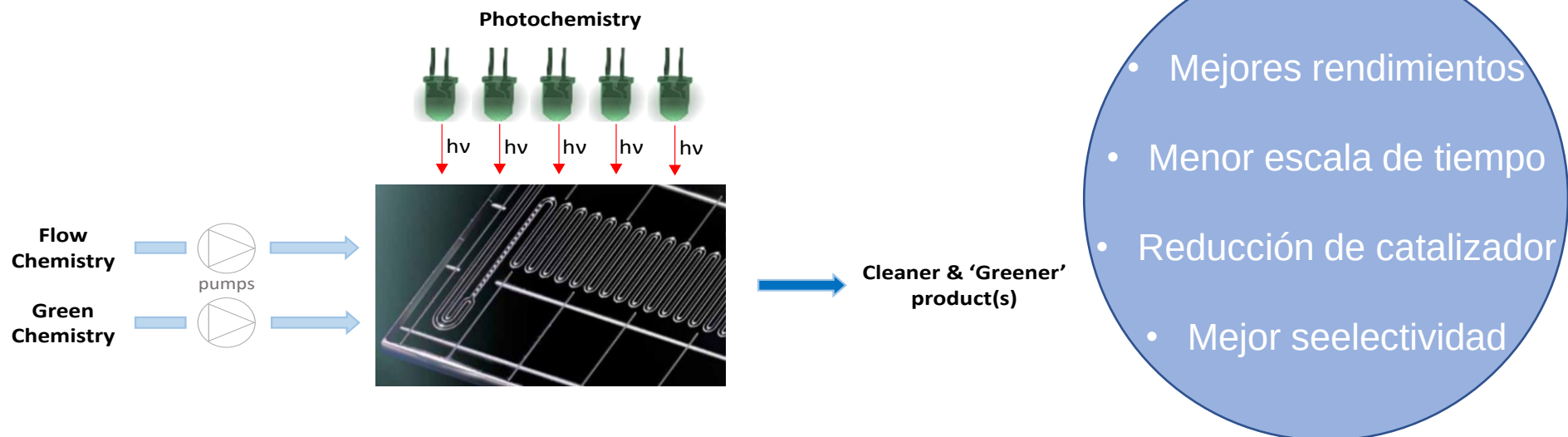


No se transforman en productos secundarios



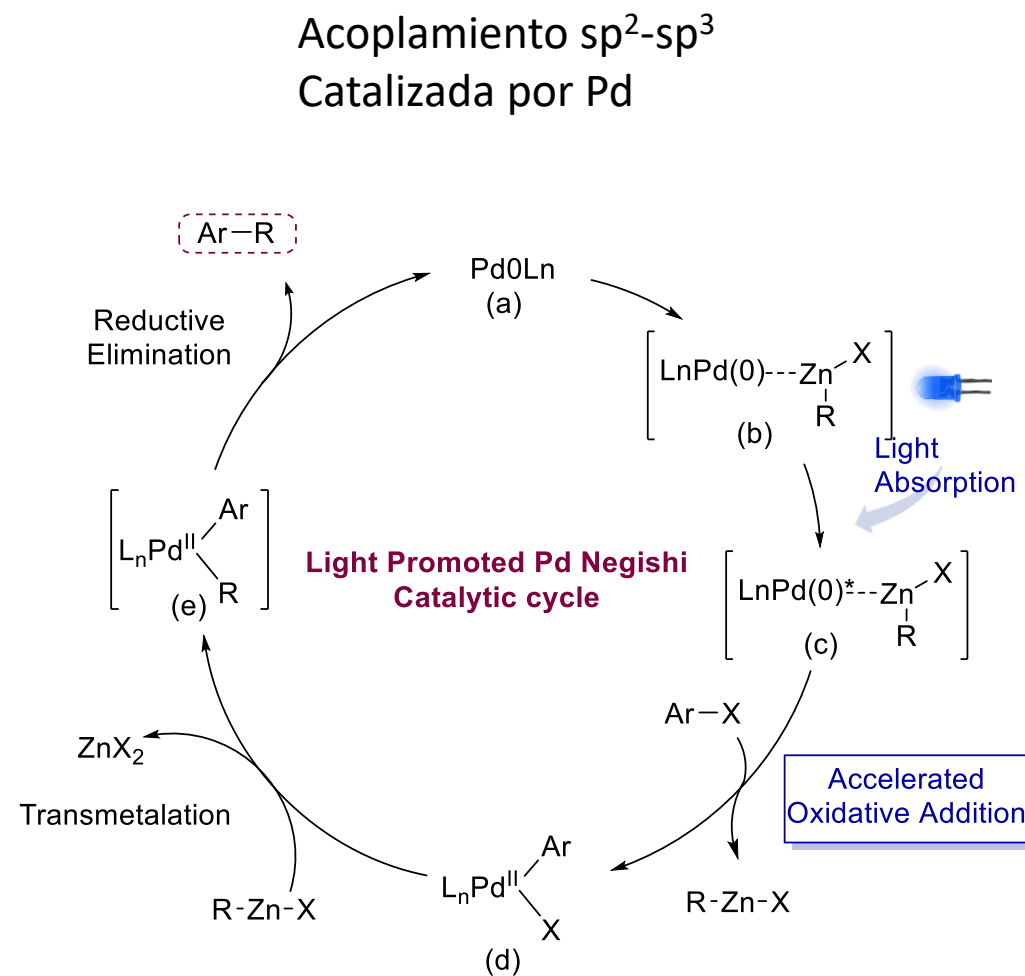
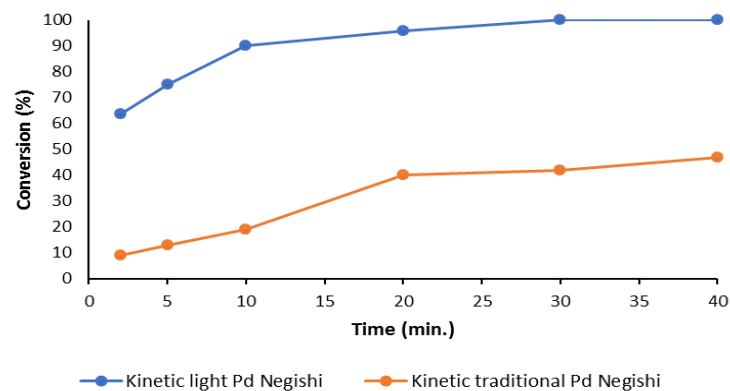
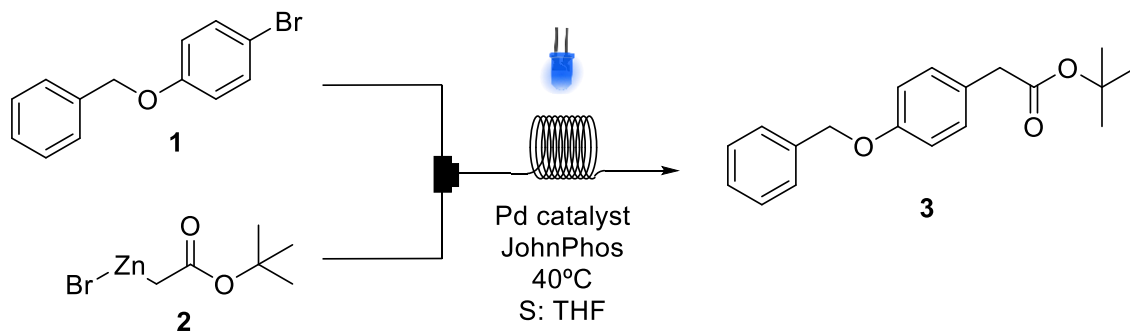
Reacciones fotoquímicas

- La temperatura así como el tiempo de reacción se controlan mejor en flujo
- El tiempo de mezcla de los reactivos es más corto y eficiente
- **La alta relación superficie/volumen facilita la óptima absorción de la luz**
- Pueden realizarse eficientemente reacciones heterogéneas
- **La formación de productos secundarios puede suprimirse**
- **Se minimiza la formación de residuos y el uso de disolventes**
- **Se utiliza material fotoquímico más simple y barato**
- Se puede monitorizar in-situ ó inline/online





Reacción foto-Neghisi



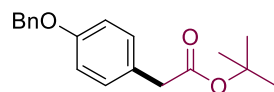


Reacción foto-Neghisi

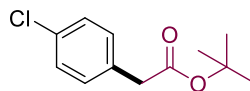
UMSOC



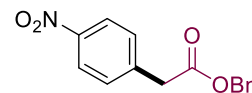
Ligand= JohnPhos
X= Br



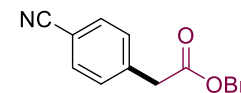
3
Light: 94% (85%)
No light: 15%



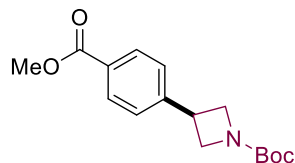
4
Light: 85% (73%)
No light: 21%



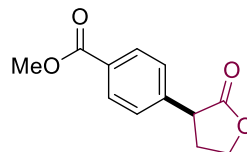
5
Light: 100% (91%)
No light: 50%



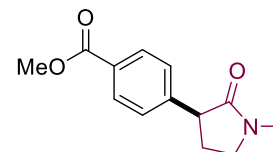
6
Light: 100% (84%)
No light: 35%



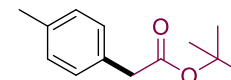
7
Light: 80% (65%)
No light: 0%



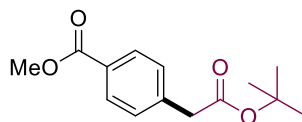
8
Light: 70% (65%)
No light: 24%



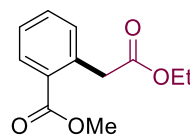
9
Light: 72% (68%)
No light: 35%



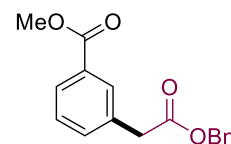
10
Light: 100% (91%)
No light: 14%



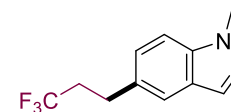
11
Light: 100% (94%)
No light: 10%



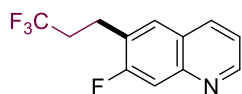
12
Light: 100% (97%)
No light: 35%



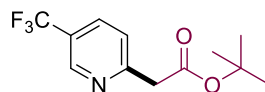
13
Light: 85% (77%)
No light: 15%



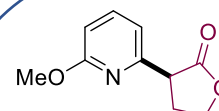
14
Light: 58% (52%)
No light: 6%



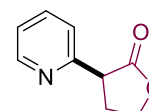
15
Light: 67% (66%)
No light: 40%



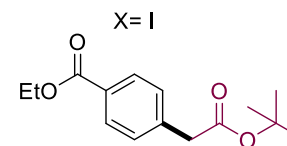
16
Light: 70% (69%)
No light: 12%



17
Light: 90% (76%)
No light: 10%



18
Light: 65% (40%)
No light: 8%



19
Light: 100% (83%)
No light: 9%

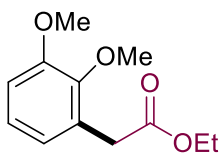
X= I



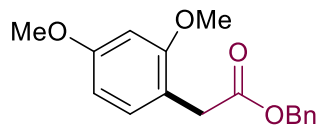
Reacción foto-Neghisi

UMSOC

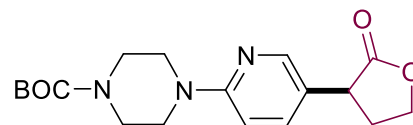
Ligand= X-Phos
X= Br



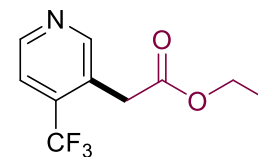
20
Light: 100% (98%)
No light: 31%



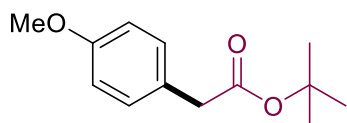
21
Light: 80% (57%)
No light: 25%



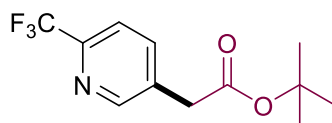
22
Light: 96% (94%)
No light: 40%



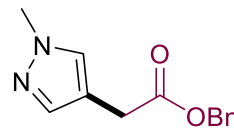
23
Light: 100% (90%)
No light: 31%



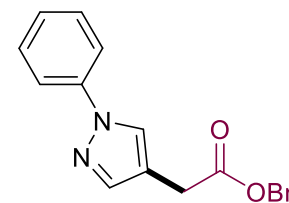
24
Light: 95% (90%)
No light: 20%



25
Light: 100% (73%)
No light: 21%

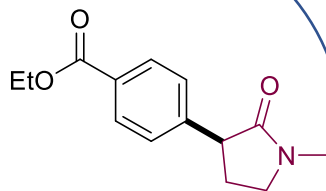


26
Light: 40% (36%)
No light: 15%

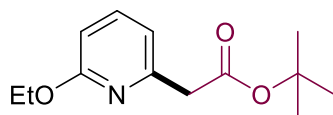


27
Light: 75% (69%)
No light: 15%

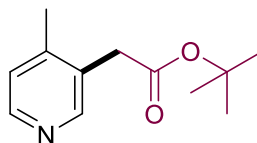
X= Cl



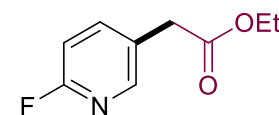
28
Light: 100% (70%)
No light: 17%



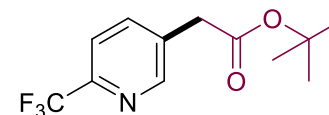
29
Light: 100% (79%)
No light: 12%



30
Light: 100% (65%)
No light: 12%



31
Light: 60% (62%)
No light: 3%

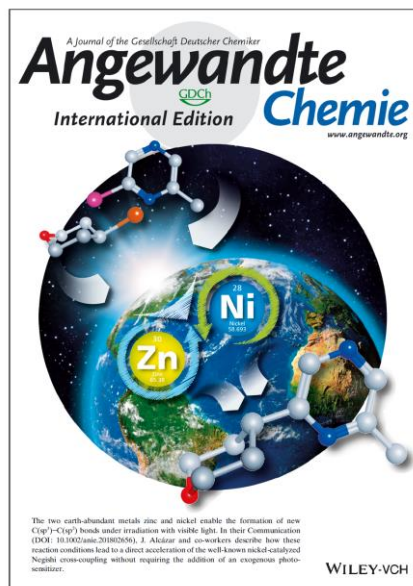
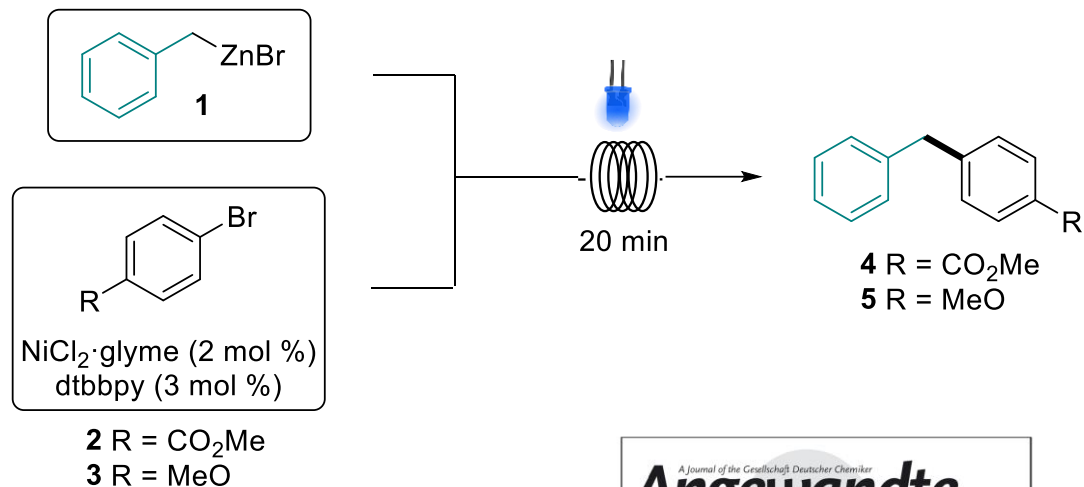


32
Light: 100% (56%)
No light: 12%

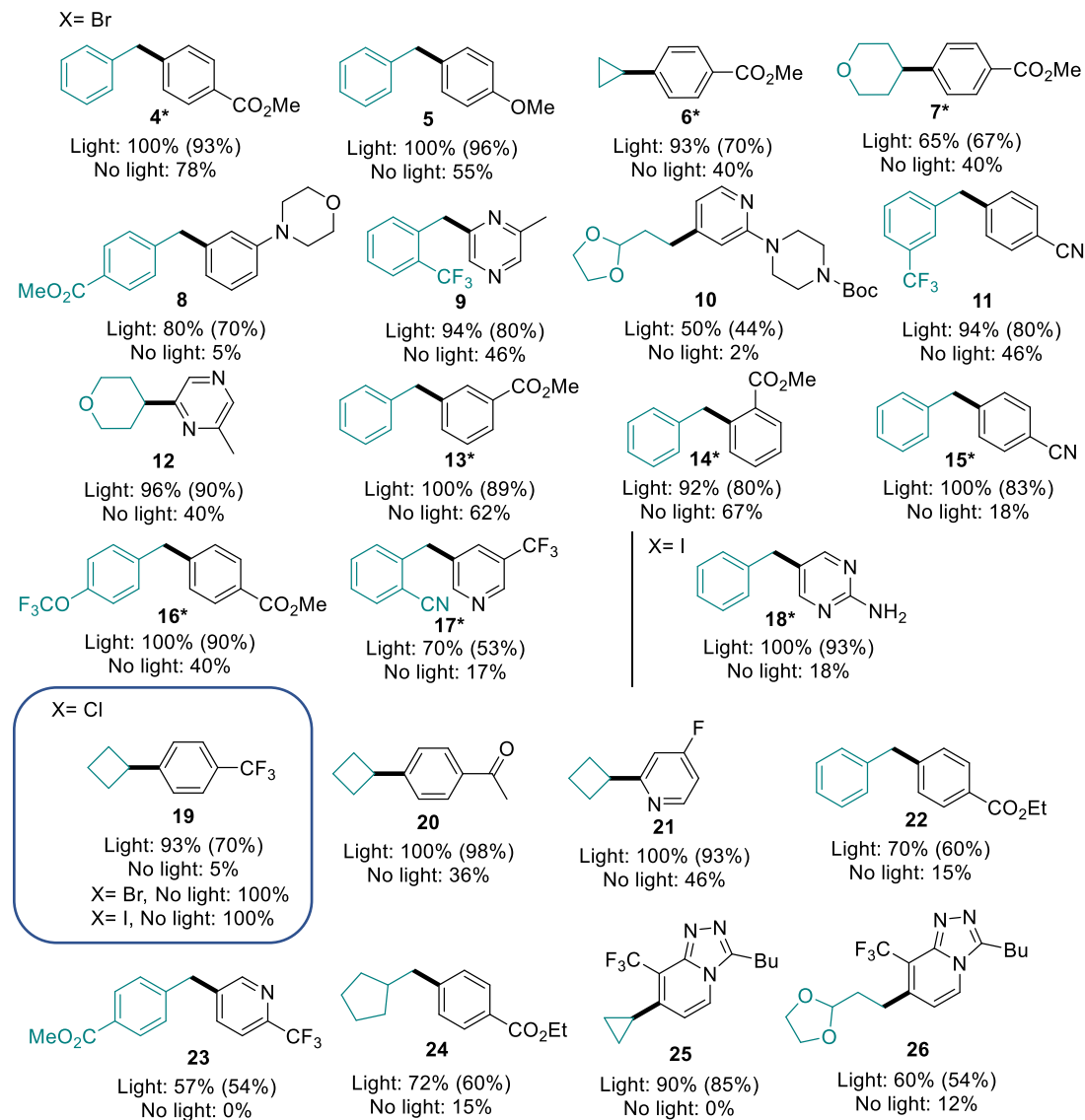


Reacción foto-Neghisi

UMSOC



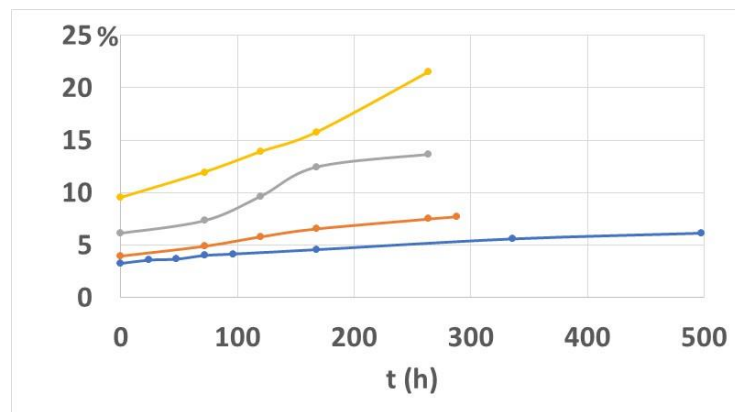
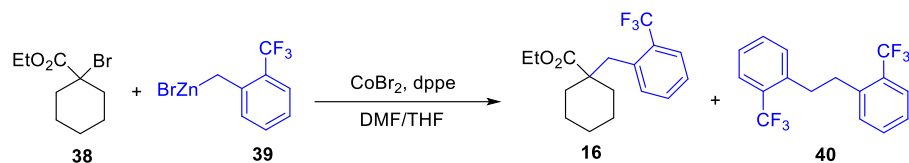
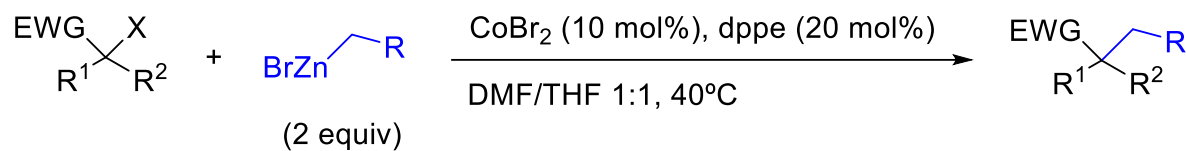
Acoplamiento $\text{sp}^2\text{-sp}^3$
Catalizada por Ni



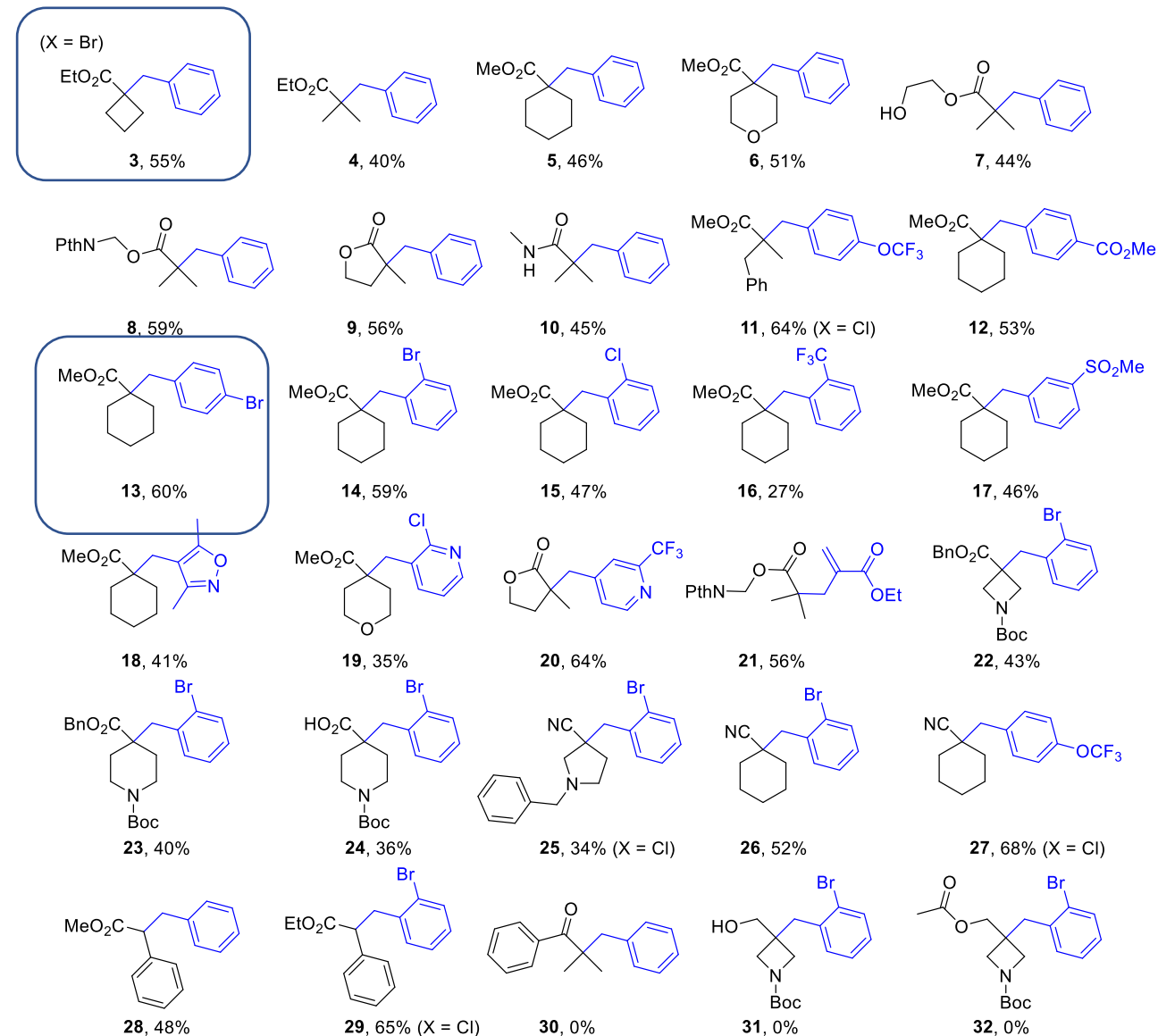


Reacción Neghisi

Acoplamiento sp^3 - sp^3 Catalizada por Co



^{19}F -NMR. dppe + 2 eq. **39** + CoBr_2 to give 1,2-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethane **40**: 0% CoBr_2 (-); 5% CoBr_2 (-); 20% CoBr_2 (-); 50% CoBr_2 (-).





Agradecimientos



José Ramón Carrillo Muñoz
Angel Díaz Ortiz
M^a Victoria Gómez Almagro
Pilar Prieto Nuñez Polo
Ana Sánchez Migallón



M^a Antonia Herrero Chamorro
Andrés Moreno Moreno
Antonio M. Rodríguez García
Ester Vázquez Fernández Pacheco



Jesús Alcázar Vaca
F. Javier Fernández Gadea



Gracias por su atención



¿Preguntas?