

## Woord vooraf

Als laatstejaarsstudent industrieel ingenieur chemie heb ik een thesis geschreven in opdracht van Lab<sub>4</sub>U. Het werken aan deze thesis is het hoogtepunt van mijn opleiding als industrieel ingenieur. Hierbij was het mijn taak om te zoeken naar een methode om de verestering van benzoëzuur uit te voeren met diazomethaan in flowreactoren. Ik heb hiervoor gekozen omdat flowreactoren een techniek is waar veel toekomst in zit. Ik zou in eerste plaats graag mijn externe promotor ing. Sven Gobert en interne promotor dr. ir Leen Thomassen willen bedanken voor hun advies en steun gedurende deze opdracht.

Verder wil ik Marleen Segers en Sonja Achten bedanken voor hun hulp in het labo van de KHLim en ir. Evelien Baeten voor haar hulp met de proeven in de labo's van de UHasselt. Ook mijn medestudenten Cédric Spina, Jordy Celis en Mathijs Paredis wil ik bedanken voor de goede sfeer in het labo.

Tot slot wil ik nog mijn familie bedanken voor hun steun en aanmoediging gedurende deze opdracht.



# Inhoudsopgave

<b>Woord vooraf</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Inleiding</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Literatuurstudie</b> .....	<b>15</b>
2.1 Inleiding.....	15
2.2 Probleemstelling.....	15
2.3 Diazomethaan.....	15
2.3.1 Kenmerken.....	16
2.3.2 Reactiviteit.....	16
2.3.3 In situ generatie.....	17
2.4 Methylering.....	18
2.4.1 Reactiemechanisme.....	18
2.4.2 Reactiesnelheid.....	18
2.4.3 Toepassing.....	19
2.5 Recent onderzoek.....	20
2.5.1 Microflowreactor.....	20
2.5.2 Membraan.....	21
2.6 Flowreactor.....	22
2.6.1 Materialen.....	22
2.6.2 Mengers.....	23
2.6.3 Opschaling.....	24
2.6.4 Beschikbare systemen.....	25
2.7 Veiligheid.....	27
2.7.1 Diazald.....	27
2.7.2 Diazomethaan.....	28
2.7.3 Preventie.....	28
<b>3 Materiaal en methode</b> .....	<b>27</b>
3.1 Materiaal.....	27
3.2 Analyse.....	28
3.2.1 Methode.....	29
3.2.2 Validatie.....	29

3.3	Experimenteel.....	30
3.3.1	Staalname .....	31
3.3.2	Labtrix .....	32
3.3.3	Tubulaire reactor .....	32
3.3.4	KiloFlow.....	33
<b>4</b>	<b>Resultaten en discussie .....</b>	<b>35</b>
4.1	Labtrix .....	35
4.1.1	Solventscreening .....	35
4.1.2	Variatie KOH en benzoëzuur .....	36
4.1.3	Invloed verblijftijd.....	37
4.1.4	Besluit proeven in Labtrix.....	38
4.2	Tubulaire reactor.....	39
4.2.1	Invloed verblijftijd.....	39
4.2.2	Invloed menging.....	41
4.2.3	Invloed KOH concentratie .....	43
4.2.4	Besluiten proeven tubulaire reactor.....	44
4.3	KiloFlow .....	44
4.3.1	Parameterscreening .....	44
4.3.2	Verhoogde concentratie.....	48
<b>5</b>	<b>Conclusie.....</b>	<b>51</b>
	<b>Bibliografie.....</b>	<b>53</b>

## Tabellenlijst

Tabel 1: Lijst van courante solventen, ingedeeld op basis van solvatatie-eigenschappen .....	19
Tabel 2: Voorbeeld Reynold's getallen .....	23
Tabel 3: vergelijking flowsystemen .....	25
Tabel 4: instellingen screeningexperiment.....	35
Tabel 5: Resultaat bij hogere KOH-concentratie .....	44
Tabel 6: resultaten screening KiloFlow .....	47
Tabel 7: Samenvattende tabel onderzoek.....	51



## Figurenlijst

Figuur 1: Diazomethaan .....	13
Figuur 2: De resonantiestructuren van diazomethaan .....	16
Figuur 3: Overzicht reactiemogelijkheden van diazomethaan .....	16
Figuur 4: De meest voorkomende precursors van diazomethaan .....	17
Figuur 5: Eliminatie van diazomethaan uit diazald.....	18
Figuur 6: Tweestapsreactie van diazomethaan met een carbonzuur .....	18
Figuur 7: Combinatie microflowreactor en capillaire reactor .....	20
Figuur 8: Tube in Tube reactor voor de bereiding van diazomethaan .....	21
Figuur 9: Dual channel microreactor voor diazomethaan .....	22
Figuur 10: Ijklijn voor methylbenzoaat.....	29
Figuur 11: residuplot methylbenzoaat.....	30
Figuur 12: Reactie van diazald met zuur en base.....	31
Figuur 13: SOR 3224 microreactor .....	32
Figuur 14: Tubulaire opstelling met PVC reactor .....	33
Figuur 15: Opstelling KiloFlow-reactor.....	34
Figuur 16: Eenvoudige gasval.....	34
Figuur 17: Variatie solvent van de benzoëzuurstroom. Voor overeenkomstige solventen van de andere stromen: zie Tabel 3.....	36
Figuur 18: Links: Invloed van een overmaat benzoëzuur en rechts: invloed van een overmaat KOH op opbrengst van methylbenzoaat/omzetting diazald.....	37
Figuur 19: Invloed verblijftijd op de conversie in een microreactor.....	38
Figuur 20: Vergelijking verblijftijdsexperimenten .....	41
Figuur 21: Posities T-mengers .....	42
Figuur 22: Invloed van diameter van de tubing en configuratie van de T-mengers in vergelijking op de molaire conversie .....	43
Figuur 23: Opvolging proces gedurende KiloFlow-experimenten .....	48
Figuur 24: invloed van neerslag in de KiloFlow-reactor bij hogere concentraties .....	49





## Abstract

De verestering van carbonzuren is een industrieel belangrijke reactie, waarvoor diazomethaan zeer geschikt is. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van benzoëzuur dat snel en aflopend reageert met diazomethaan. Vanwege zijn goed uittredende stikstofgroep is diazomethaan zeer reactief, maar ook explosief. Dit verklaart waarom het niet wordt toegepast in batchprocessen op industriële schaal. Het veilig bedienen van reacties met diazomethaan in geminiaturiseerde flowreactoren kan wel vermits er steeds weinig diazomethaan aanwezig is en de reactieomstandigheden gemakkelijk gecontroleerd kunnen worden.

Het proces in flowreactoren wordt uitgevoerd in twee stappen, in een eerste deel van de reactor vindt de ontbindingsreactie van diazald tot diazomethaan plaats; in een tweede deel van de reactor wordt benzoëzuur continu toegevoegd en vindt de verestering van benzoëzuur plaats.

Een screening van solventen en verblijftijden wordt bij lage concentraties uitgevoerd in een Labtrix-microreactor met een maximaal rendement van 5,7 mol%. Na opschaling naar een tubulaire reactor, wordt de verblijftijd onderzocht bij hogere concentraties. Het rendement stijgt bij geoptimaliseerde omstandigheden tot 40,9 mol% bij een verblijftijd van 300 s voor de ontbindingsreactie van diazald tot diazomethaan. Voor een verdere opschaling wordt een KiloFlow-reactor van Chemtrix gebruikt, waarbij onder optimale omstandigheden het rendement verhoogt tot meer dan 90 mol%.



## Abstract in English

The esterification of carboxylic acids is an industrially important reaction, for which diazomethane is a very suitable reagent. This research uses benzoic acid which reacts rapidly and irreversibly with diazomethane. Because of the good nitrogen leaving group diazomethane is a highly reactive compound, but also explosive. This explains why it is not currently used in batch processes on an industrial scale. The safe operation of reactions with diazomethane in miniaturized flow reactors can be a solution for the industry, as little amounts of diazomethane are present in the reactor and reaction conditions may be easily controlled.

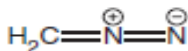
The process in flow reactors is carried out in two steps, in a first part of the reactor the decomposition reaction of diazald to diazomethane takes place; in a second part of the reactor benzoic acid is continuously added and the esterification of benzoic acid takes place.

A screening of solvents and residence times is carried out at low concentrations in a Labtrix-microreactor with a maximum yield of 5,7 mol%. After scale-up to a tubular reactor, the residence time is assessed at higher concentrations. The yield increases under optimized conditions to 40,9 mol% at a residence time of 300 s for the decomposition reaction of diazald to diazomethane. For a further scale-up a Kilo-Flow reactor Chemtrix is used, wherein under optimal conditions, the yield exceeds 90 mol%.



# 1 Inleiding

Deze masterproef behandelt de uitvoering van reacties met diazomethaan in flowreactoren en maakt onderdeel uit van het onderzoek naar organische reacties in flowreactoren dat wordt uitgevoerd in opdracht van Lab<sub>4</sub>U. Diazomethaan is een veelzijdig reagens dat kan worden gebruikt voor methyleringsreacties, cyclo-addities en carbeenreacties (Rossi, Woehl, & Maggini, 2012).



**Figuur 1: Diazomethaan** (Barkawi & Cohen, 2010)

Diazomethaan is echter explosief en toxisch, waardoor goede veiligheidsvoorzieningen noodzakelijk zijn en de hoeveelheid diazomethaan steeds beperkt moet zijn. Figuur 1 toont de structuurformule diazomethaan, waarin een groep aanwezig is die zeer makkelijk kan afscheiden, namelijk distikstofgas. Deze gemakkelijk uittredende groep veroorzaakt de reactiviteit van diazomethaan. Op laboschaal wordt diazomethaan toegepast in batch, maar slechts in kleine hoeveelheden. Het werken met vlamgepolijst glaswerk wordt bovendien aangeraden omdat enige oneffenheden of kristallen onder invloed van warmte of schok een explosie kunnen initiëren. Deze manier is niet praktisch uitvoerbaar voor industriële toepassingen.

Het toepassen van (micro)flowreactoren in de organische fijnchemie is relatief nieuw en is in de laatste 10 jaar een toegankelijke techniek geworden op laboschaal. Een flowreactor is opgebouwd uit kanalen met dimensies gaande van  $\mu\text{m}$  tot mm. Doorheen deze kanalen worden de reagentia op een continue wijze voortgestuwd en treedt de reactie op. Wanneer dit onder stationaire omstandigheden gebeurt, is de omzetting constant en kan de reactie zolang worden uitgevoerd als nodig. Door de kleine kanalen is er een groot contactoppervlak, waardoor de temperatuur in de reactor makkelijker te controleren is. Door deze eigenschap bieden (micro)flowreactoren een oplossing voor bepaalde synthesestappen die niet in industriële batchreactoren ( $> 5\text{l}$ ) uitvoerbaar zijn vanwege o.a. veiligheidsredenen een slecht rendement of het optreden van nevenreacties bij slechte warmte en/of massatransfereigenschappen.

Microflowreactoren verhogen de veiligheid op twee manieren, waardoor risicovolle reagentia toepasbaar zijn. De eerste reden is een betere controle van de reactieomstandigheden. De temperatuur wordt beter beheerst door het grotere buitenoppervlak waarlangs warmte kan worden af- of toegevoerd. Een tweede reden is de hoeveelheid risicovol materiaal aanwezig door de reactie sequentieel uit te voeren. Het reactief materiaal is bovendien enkel aanwezig in de reactor. Twee stromen met reagentia worden in de reactor gebracht ter vorming van het risicovol reagens, dat vervolgens weg reageert met een derde stroom in een tweede reactor ( $A + B \rightarrow C$  (*explosief*) +  $D \rightarrow E$ ). Aan de uitgang van de reactor kan het eventueel niet gereageerde precursor of explosief reagens afgebroken worden met behulp van een quench. Deze beperking in plaats en tijd van het risicovol reagens maakt het veilig gebruik van een reagens als diazomethaan mogelijk.

De hoofddoelstelling is om op een veilige, continue en efficiënte manier de verestering van benzoëzuur met diazomethaan uit te voeren in een flowreactor. Na optimalisatie op laboschaal is een opschaling, en eventuele verdere optimalisatie, nodig om productie op pilotschaal en uiteindelijk industriële schaal mogelijk te maken.

Om deze doelen te bereiken wordt op basis van literatuur het belang van factoren zoals solventen, concentraties, mengefficiëntie en verblijftijden geëvalueerd om zowel de “in situ” generatie van diazomethaan als de verestering van benzoëzuur uit te voeren. De invloed van deze factoren kan worden onderzocht met het Labtrix Start systeem en tubulaire reactoren. Wanneer op deze manier het proces is geoptimaliseerd, is de volgende uitdaging de opschaling van het proces. Er zijn twee manieren om de opschaling te verwezenlijken: een groot aantal identieke reactoren in parallel aansluiten of het vergroten van het intern volume van de reactor. Bij het parallel aansluiten van verschillende reactoren verschuift het probleem naar de verwezenlijking van identieke omstandigheden in elke reactor zodat de reactoren allen op de gewenste condities werken en de productvorming gelijk loopt. Het uitwerken van deze methode is daarom een technologische uitdaging. De tweede optie, waarvoor in dit werk gekozen wordt, is het vergroten van het intern reactorvolume. Hiervoor is ten opzichte van parallellisatie wel een (beperkte) optimalisatie, maar indien de opgeschaalde reactor zo is opgebouwd dat de belangrijke parameters, zoals menging en warmteoverdracht gelijkaardig blijven, is de optimalisatie eenvoudiger en dus sneller dan in een batchproces (Wegner, Ceylan, & Kirschning, 2011). Een KiloFlow-reactor wordt voor deze opschaling gebruikt.

## 2 Literatuurstudie

### 2.1 Inleiding

De farmaceutische industrie en de fijnchemie zijn continu op zoek naar manieren om hun productieprocessen te verbeteren. Een aantal risicovolle chemische reagentia zijn interessant om de kosten van syntheses te verlagen (Scott, 2005) (Malet-Sanz & Susanne, 2012). Indien bedrijven deze reagentia op grote schaal willen gebruiken, is het van groot belang dat het op een veilige manier gebeurt. Omdat batchreactoren niet geschikt zijn voor een aantal van de syntheses, worden microreactoren als oplossing bekeken vanwege de verhoogde procescontrole (Malet-Sanz & Susanne, 2012). In de laatste jaren is dan ook veel onderzoek gedaan naar de toepassingen van microreactoren voor risicovolle syntheses (Hartman & Jensen, 2009; Roberge, Gottsponer, Eyholzer, & Dominique, 2009; Rossi et al., 2012; Struempel, Ondruschka, Daute, & Stark, 2008; Struempel, Ondruschka, & Stark, 2009; Watts & Wiles, 2007).

### 2.2 Probleemstelling

Diazomethaan is een voorbeeld van een risicovol reagens dat zelden gebruikt wordt in industriële processen ondanks de veelzijdigheid in synthesesmogelijkheden (Hopps, 1970). Het is bruikbaar in kleine hoeveelheden op laboschaal, maar voor batchreactoren op grote schaal is het te gevaarlijk omwille van zijn explosief karakter. Door gebruik van micro- of mesoflowreactoren is het mogelijk om reacties met diazomethaan op een veilige wijze uit te voeren op industriële schaal (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008).

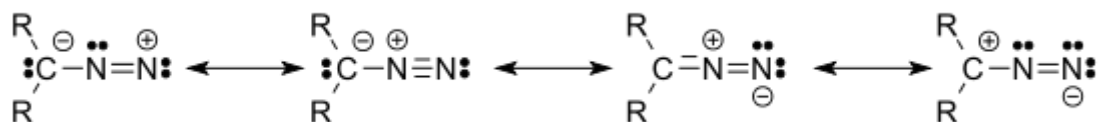
Diazomethaan is niet rechtstreeks als reagens beschikbaar, maar wordt ontwikkeld vanuit een precursor (Kaschel, Schneider, & Werz, 2012). In contact met een sterke base wordt hieruit diazomethaan vrijgesteld. In de reactor worden de precursoroplossing en een basestroom ingevoegd om diazomethaan vrij te stellen. Het vrijgestelde diazomethaan is te reactief om rechtstreeks te meten en wordt daarom onrechtstreeks gemeten. Diazomethaan kan reageren met een hele reeks functionele groepen, maar de reactie moet snel opgaan en vooral aflopend zijn.

### 2.3 Diazomethaan

Diazomethaan werd ontdekt in 1894 door Hans von Pechmann door het behandelen van een nitrosoamide met een sterke base (Hansen K. Emelie, 2012; Morandi, 2012; v. Pechmann, 1894). Sindsdien zijn verschillende precursors voor diazomethaan ontwikkeld, met een zo laag mogelijke toxiciteit en kostprijs en een zo hoog mogelijke toepasbaarheid. In de volgende paragrafen wordt uitgebreid ingegaan op de reactiviteit en de toepasbaarheid van diazomethaan.

### 2.3.1 Kenmerken

Diazomethaan is een geel product met een kookpunt gelegen bij  $-23^{\circ}\text{C}$ , waardoor het op kamertemperatuur gasvormig is (Pubchem Compound, 2005). Vanwege veiligheidsrisico's wordt het vooral toegepast als een verdunde oplossing in diëthylether. De gele kleur van diazomethaan vertoont zich evenzeer in oplossingen, waardoor zijn aanwezigheid gemakkelijk kan worden opgemerkt. Diazomethaan heeft een geladen karakter waardoor de structuur wordt beschreven aan de hand van zijn resonantiestructuren, zoals weergegeven in Figuur 2.

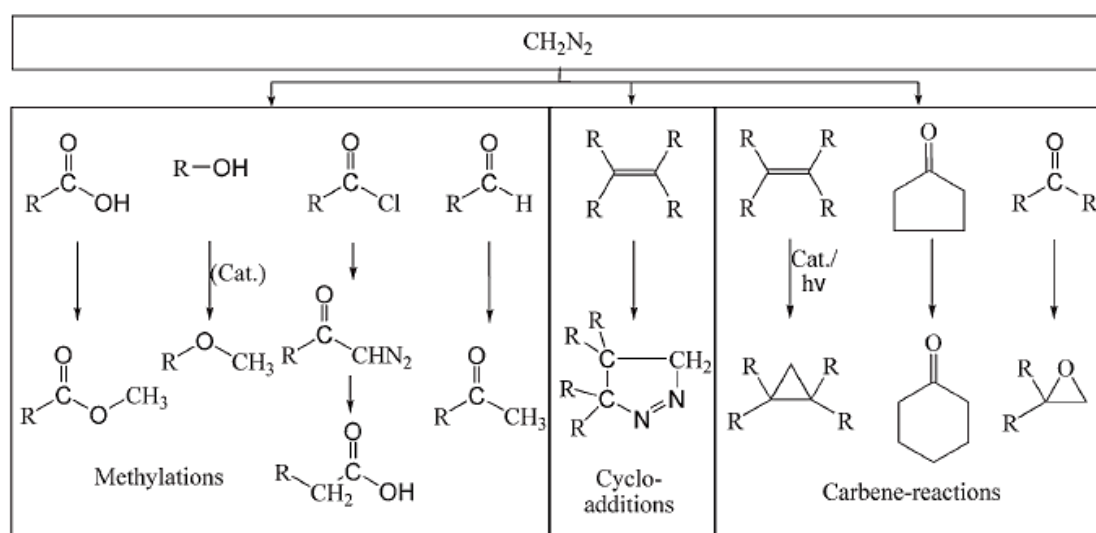


Figuur 2: De resonantiestructuren van diazomethaan (Absolute Astronomy, 2014)

### 2.3.2 Reactiviteit

Diazomethaan bevat een stikstofgroep die gemakkelijk optreedt als uittredende groep. De stikstofgroep is zeer stabiel, verlaat de molecule gemakkelijk als stikstofgas en veroorzaakt de reactiviteit van diazomethaan.

Diazomethaan is bruikbaar voor methyleringsreactie, cycloaddities en kan onder invloed van licht of warmte een onstabiel carbeen vormen dat vervolgens reageert met bijvoorbeeld een alkeen (Struempel et al., 2008). Verschillende typen reacties worden geïllustreerd in Figuur 3. Omdat in dit werk vooral de methyleringsreactie op carbonylcompounds van belang is, wordt het mechanisme ervan uitgebreid beschreven in paragraaf 2.4.1.



Figuur 3: Overzicht reactiemogelijkheden van diazomethaan (Struempel, Ondruschka, Dauteb, & Stark, 2008)



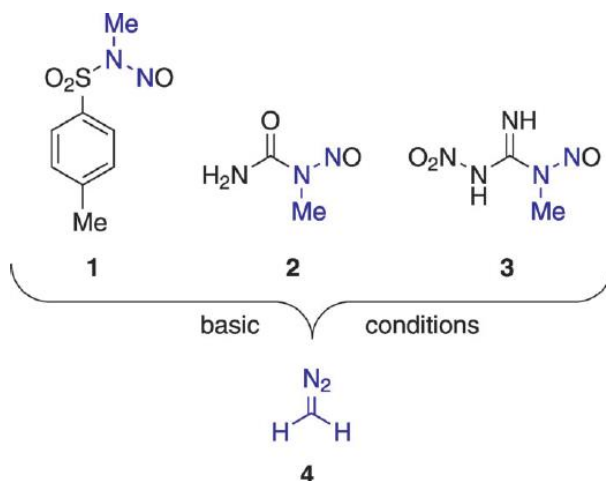
### 2.3.3 In situ generatie van diazomethaan

Diazomethaan is te onstabiel voor transport en wordt daarom kort voor reactie ontwikkeld. Als deze ontwikkeling in de reactor gebeurt, wordt het beschreven als “in situ” generatie.

#### 2.3.3.1 Precursors van diazomethaan

Verschillende precursors zijn bruikbaar om diazomethaan vrij te stellen. De keuze hangt af van de beschikbaarheid en risico's die gepaard gaan met het gebruik. In literatuur worden drie gebruikelijke precursors beschreven (Kaschel et al., 2012). Figuur 4 toont de structuur van de volgende precursors:

- MNTS of N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide is ook gekend onder de merknaam diazald (1);
- NMU of N-methyl-N-nitrosourea (2);
- MNNG of 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (3).



**Figuur 4:** De meest voorkomende precursors van diazomethaan (Kaschel et al., 2012).

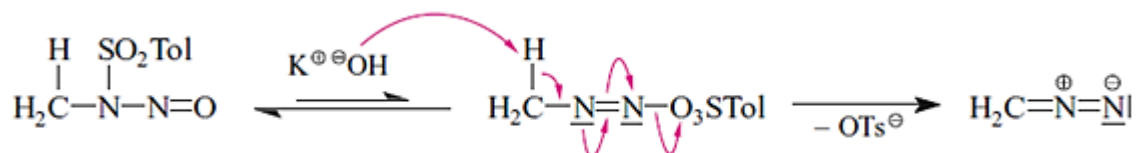
De keuze tussen deze drie wordt gemaakt op basis van beschikbaarheid, prijs en risico's. Diazald is geklasseerd als een self-reacting solid, wat betekent dat het explosief is onder invloed van schok of warmtebronnen. NMU is een ontvlambare vaste stof en is onstabiel bij een temperatuur groter dan 20 °C (Proctor & Warr, 2002). NMU is ook een carcinogeen en een mutageen (Poehlauer, 2012). MNNG is niet ontbrandbaar en niet explosief, maar is een ernstig carcinogeen en potentieel mutageen (Poehlauer, 2012; Rossi et al., 2012). Diazald heeft een lagere toxiciteit, 2.7 g/kg lichaamsgewicht, en prijs dan NMU en MNNG en verkrijgt daarom de voorkeur (Kaschel et al., 2012).

#### 2.3.3.2 Ontwikkeling diazomethaan uit diazald

Om diazomethaan vrij te stellen uit diazald moet het eerst reageren met een sterke base zoals kaliumhydroxide. Zowel base als diazald worden opgelost in geschikt solvent en samengevoegd waarbij een eliminatiereactie optreedt zoals weergegeven in Figuur 5 (Barkawi

& Cohen, 2010). De oplossing met diazomethaan wordt vervolgens samengevoegd met het beginproduct voor verdere reactie.

Door toevoeging van de base wordt diazomethaan geëlimineerd uit zijn precursor zoals weergegeven in het reactieschema in Figuur 5. Aangezien er een sterke base wordt gebruikt om de eliminatie uit te voeren, wordt verwacht dat het een E<sub>2</sub>-type eliminatie is. Dit houdt in dat de aanval van de base gelijktijdig gebeurt als het uittreden van de tosylaatgroep (Clayden, Greeves, & Warren, 2012).



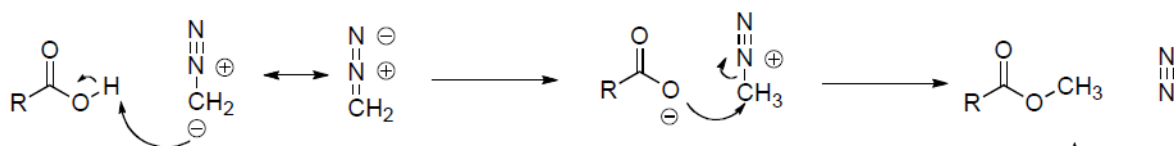
Figuur 5: Eliminatie van diazomethaan uit diazald (Bruckner, 2010)

## 2.4 Methylering

Het onderzoek van reacties met diazomethaan in flowreactoren is in eerste van carbozuren. Omdat het belangrijk is te begrijpen hoe de reactie verloopt en welke parameters een goede invloed hebben op de voortgang ervan, worden deze besproken in de volgende paragrafen.

### 2.4.1 Reactiemechanisme

De methylering met behulp van diazomethaan is een reactie die in twee stappen verloopt, zoals weergegeven in Figuur 6. Allereerst wordt het diazomethaan geprotoneerd via een zuurbasereactie met het carbonzuur. Door deze stap vormt er een onstabiel methyldiazoniumkation dat vervolgens reageert met het carbonzuuranion via een nucleofiele substitutie (S<sub>N</sub>) (Suggs, 2002). De reactie verloopt volgens het S<sub>N</sub>2 –type waarbij de binding met het aanvallend anion wordt gevormd en tegelijk de binding met de uittredende groep gebroken wordt. De groep die bij de methyleringsreactie afsplitst is de zeer stabiele stikstofgroep die als gas wordt verwijderd. Door de verwijdering van een eindproduct verloopt de reactie aflopend (Suggs, 2002).



Figuur 6: Tweestapsreactie van diazomethaan met een carbonzuur (Lamoureux & Agüero, 2009)

### 2.4.2 Reactiesnelheid

Bij een reactie van het S<sub>N</sub>2 –type reactie spelen zowel de concentratie van de intredende groep als het substraat een rol in de snelheid waarbij de reactie verloopt. Hoe hoger de concentratie, hoe sneller de reactie zal verlopen, zoals aangeduid door Vergelijking 1 (Dewick, 2013).

### Vergelijking 1: Reactiesnelheid S<sub>N</sub>2-reactie (Dewick, 2013)

$$v = k * [\textit{substraat}] * [\textit{Nu}]$$

De reactiviteit van het nucleofiel hangt samen met hoe goed het een electronpaar kan doneren aan een koolstofatoom. Voor nucleofielen met hetzelfde aanvallend atoom is een sterkere base een beter nucleofiel. Vermits de aanvallende groep in de reactie met diazomethaan telkens een carbonzuur is, zal de zuursterkte een rol spelen in de reactiesnelheid. Gebruik van een minder zuur nucleofiel heeft echter als nadeel dat het evenwicht van de zuur-basereactie in de eerste stap negatief wordt beïnvloed, waardoor de concentratie van het nucleofiel afneemt (Dewick, 2013).

Het solvent waarin de reactie plaatsheeft bepaalt de wijze waarop de ionen gesolvateerd worden. Anionen worden gesolvateerd door polair protische solventen vanwege de waterstofbruggen. Polair aprotische solventen kunnen geen waterstofbindingen vormen en stabiliseren het anion enkel via de minder sterke dipool-dipoolinteractie. Doordat het anion, of nucleofiel niet sterk wordt gesolvateerd kan het sneller reageren en is het een sterker nucleofiel (Dewick, 2013). Tabel 1: Lijst van courante solventen, ingedeeld op basis van solvatatie-eigenschappen (Carey & Sundberg, 2007) geeft een aantal solventen weer uit elke categorie, waarvan de tweede kolom de beste keuze is voor een reactie van het S<sub>N</sub>2-mechanisme zoals de methylering van benzoëzuur. In een aprotisch solvent wordt namelijk het carbonzuuranion niet gesolvateerd door waterstofbindingen, waardoor de aanval op het diazoniumkation niet vertraagt.

Tabel 1: Lijst van courante solventen, ingedeeld op basis van solvatatie-eigenschappen (Carey & Sundberg, 2007)

Aprotische solventen		Protische solventen
Apolair	Polair	Polair
Hexaan	Pyridine	Azijnzuur
Tetrachloormethaan (CCl <sub>4</sub> )	Aceton	t-butanol
Dioxaan	Hexamethylfosfortriamide	Ammoniak
Benzeen	Nitromethaan	Ethanol
Diëthylether	Dimethylformamide	Methanol
Chloroform	Acetonitrile	Water
Tetrahydrofuraan	DMSO	

### 2.4.3 Toepassing

Voor organische syntheses is het omzetten van een carbonzuur in zijn methylester belangrijk om deze groep te beschermen (Chakraborti, 1999). Op deze manier kan een volgende reactiestap de functionele groep niet omzetten. Het ontschermen van de methylester verloopt naderhand in een basisch midden waar de ester een verzepingsreactie ondergaat (Bruckner, 2010). Anderzijds kan de methylester ook het eindproduct zijn en is ontschermen niet nodig.

Methyleringsreacties worden ook veelvuldig toegepast voor de analyse van vetzuren met behulp van Gas Chromatografie (GC) (Rozenbaha, Odham, Järnberg, Alsberg, & Klavins,

2002; Schlenk & Gellerman, 1960). Wanneer de carbonzuurfunctie wordt veresterd, is er geen interactie mogelijk via waterstofbruggen. Zonder de interactiemogelijkheid met de kolom en andere componenten kan de scheiding van vetzuren gebeuren op basis van kookpunt en de verzadigdheden. Deze methode wordt soms FAME of Fatty Acid Methyl Ester genoemd (Buchanan, Stenerson, & Sidisky, 2011).

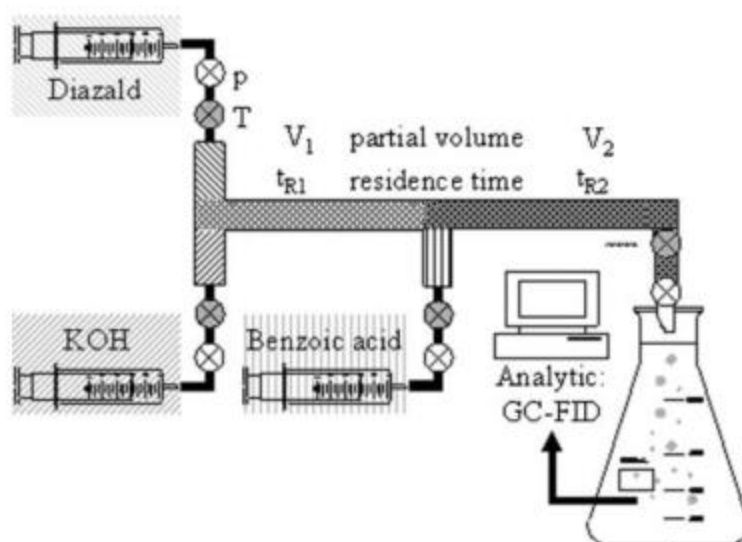
## 2.5 Recent onderzoek

Om het werken met diazomethaan veiliger te maken zijn er al verschillende onderzoeken gevoerd naar verschillende methodes, zoals flowreactoren (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008) en membraanreactoren (Mastronardi, Gutmann, & Kappe, 2013; Maurya, Park, Lee, & Kim, 2011; Pinho, Gutmann, Miranda, de Souza, & Kappe, 2014).

### 2.5.1 Microflowreactor

Diazomethaan is met succes toegepast in microflowreactoren voor de omzetting van benzoëzuur naar methylbenzoaat (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008).

Struempel *et al.* maakten gebruik van een microflowreactor voor de generatie van diazomethaan uit de Diazald precursor. Het diazomethaanmengsel werd vervolgens samen met een benzoëzuurstroom in een capillaire reactor gestuurd. Een schematische voorstelling van de opstelling wordt weergegeven in Figuur 7. Een onderdeel van het onderzoek behandelde het effect van de temperatuur op de reactie. Er werd geen significant verschil gevonden voor de methylering tussen 0 °C en 50 °C, namelijk 65 %, bij hogere temperaturen daalde de opbrengst zelfs door decompositie (Struempel et al., 2008).



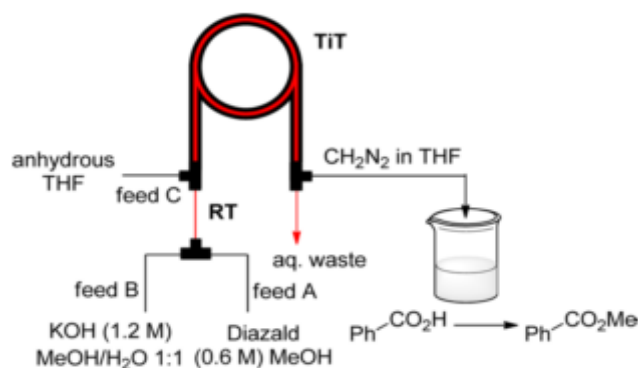
Figuur 7: Combinatie microflowreactor en capillaire reactor (Struempel et al., 2008)

Rossi *et al.* maakten gebruik van microflowreactoren in serie, namelijk de Low-Flow reactor en een opschaling naar het GEN1-systeem, beiden van Corning (Rossi et al., 2012). De hartvormige mixers in deze flowreactoren zijn zeer geschikt voor het tweefasensysteem waarmee werd gewerkt. De reactorinhoud van het GEN1-systeem was meer dan tien keer

groter dan deze van de Low-Flow (0,9-1,35 ml naar 14,86-24,98 ml). De reactie die werd bestudeerd, was de methylering van benzoëzuur met diazomethaan, vertrekkende van de MNU precursor bij kamertemperatuur. In de lowFlow reactor werden de reactieomstandigheden geoptimaliseerd, waarbij een resultaat van 75 % werd bekomen. De verblijftijd bedroeg 19 seconden en verschillende concentraties waren 0,6M MNU-, 1,5 M KOH- en 1,5 M benzoëzuuroplossing. Vervolgens werden deze parameters omgezet voor opschaling naar het GEN1-systeem met behoud van de verblijftijd. Door aanpassing van de flowsnelheid varieerde de menging tussen beide systemen. Hierdoor was een verdere optimalisatie nodig met een aanpassing van de concentraties naar 0,45 M MNU-, 1,0 M KOH- en 1,5 M benzoëzuur en de verblijftijd tot 28,4 seconden (Rossi et al., 2012).

## 2.5.2 Membraanreactoren

De tube-in-tube reactor ontwikkeld op continue wijze diazomethaan. De reactor bestaat uit twee concentrische, flexibele buizen, waardoor twee gescheiden kanalen ontstaan (Pinho et al., 2014). De binnenste buis is een gasdoorlaatbaar membraan. In het binnenste kanaal wordt diazomethaan ontwikkeld door menging van Diazald en KOH. Diazomethaan wordt ontwikkeld en migreert naar het buitenste kanaal, waar het reageert, wordt opgelost of als gas wordt getransporteerd. Het schema van de reactor wordt weergegeven in Figuur 8 (Pinho et al., 2014).

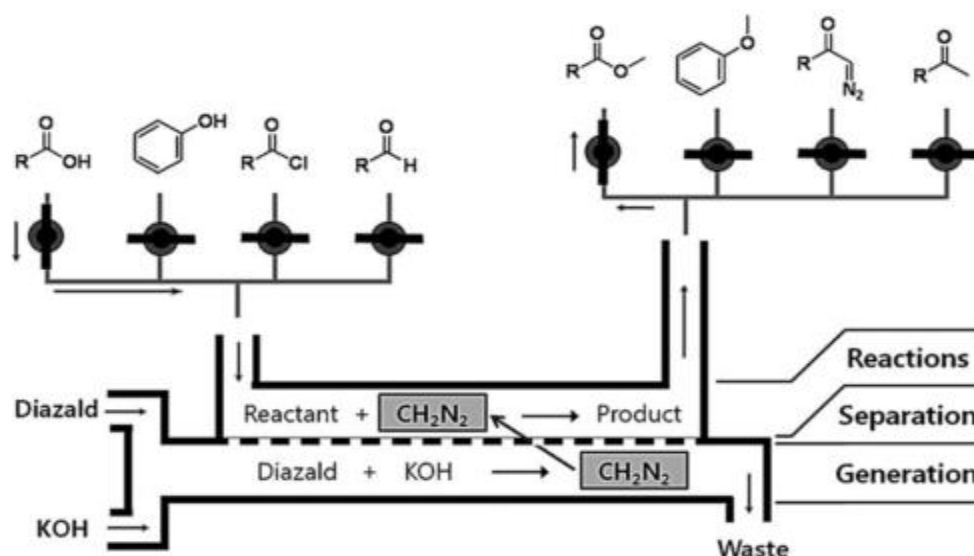


Figuur 8: Tube in Tube reactor voor de bereiding van diazomethaan (Pinho et al., 2014)

De aanwezigheid van water in het reactiemengsel heeft zowel voor- als nadelen. Diazomethaan lost slecht op in het water en verbeterd de migratie van diazomethaan uit het mengsel. Het gebruik van water als solvent heeft ook nadelige effecten op de reactie (Mcgarrity & Smyth, 1980). Een eerste nadeel is de lage oplosbaarheid van diazald in water. In de oplossing van het binnenste kanaal kan bijgevolg minder diazald worden opgelost naarmate de fractie water toeneemt. Een tweede nadeel is het verlies van diazomethaan door reactie met water ter vorming van methanol (Mastronardi et al., 2013; Mcgarrity & Smyth, 1980; Pinho et al., 2014).

Een gelijkaardig systeem als de tube-in-tube reactor, maar op een kleine schaal is de dualchannel microreactor. In dit systeem worden KOH en Diazald samengebracht ter vorming van diazomethaan. Het diazomethaan migreert vervolgens door het membraan naar het bovenliggende kanaal, waar het verder reageert. Een schematische voorstelling van dit

systeem wordt weergegeven in Figuur 9. Ook in dit systeem wordt gebruik gemaakt van een waterige KOH-stroom (Maurya et al., 2011).



Figuur 9: Dual channel microreactor voor diazomethaan (Maurya et al., 2011)

Het grote probleem met het gebruik van een membraan is het verlies aan diazomethaan in de afvalstroom door de inefficiëntie van het membraan (Maurya et al., 2011; Pinho et al., 2014). In de tube-in-tubereactor behaalden Pinho *et al.* een opbrengst van 53 % (Pinho et al., 2014). Met de dualchannelreactor behaalden Maurya *et al.* opbrengst van 63 % (Maurya et al., 2011).

## 2.6 Flowreactor

### 2.6.1 Materialen

Microflowreactoren kunnen worden gemaakt uit een breed gamma van materialen. De keuze hiertussen hangt af van de gewenste reactie en de gebruikte reactieomstandigheden. Voor reactieve reagentia en reacties met organische solventen is chemische resistentie van het materiaal van groot belang. Een kort overzicht van een aantal mogelijke materialen met hun voor- en nadelen (Dietrich, 2009; Jensen, 2001):

- metaal: Metalen reactoren zijn uitermate geschikt voor reacties onder hoge druk en over een breed temperatuurgebied, <700 °C voor staal en <1100 °C voor speciale legeringen. Metaallegeringen zijn beschikbaar afhankelijk van de gewenste reactieomstandigheden, de bruikbaarheid van metalen reactoren in reacties waarbij sterke zuren of chloride ionen voorkomen is beperkt. Metalen zijn goed bewerkbaar tot de gewenste structuur en door massaproductie is de prijs gunstiger dan andere materialen;
- polymeren: gemakkelijk te verwerken tot de gewenste structuur, maar zijn niet geschikt voor gebruik op hoge temperaturen/drukken. Niet alle typen zijn bestand tegen solventen en reagentia;

- glas: Er zijn drie verschillende typen glas beschikbaar, waarvan borosilicaatglas de meest bruikbare is voor microreactoren. Het is zeer chemisch resistent, zelfs op temperaturen hoger dan 100 °C voor lange tijd. De transparantie van glas is een voordeel omdat het visuele controle van de reactie toelaat;
- silicium: bruikbaar op hoge temperatuur (<1200 °C) en door een goede warmtegeleidbaarheid is het zeer geschikt voor sterk exotherme reacties. De resistentie is goed, hoewel sterke basen en halogenen een probleem kunnen geven. Een groot nadeel is de hogere kost.

Glas is een vaak voorkomend materiaal in onderzoeksafdelingen omwille van zijn chemische resistentie en de transparantie. In de volgende secties worden daarom enkel glazen elementen besproken.

## 2.6.2 Mengers

De stroming in microflowreactoren is laminair vanwege de kleine kanaaldiameter, waardoor de menging via diffusie verloopt. Om de stroming te karakteriseren wordt gebruik gemaakt van het dimensieloos Reynolds getal (Re). Voor een buis spreekt men van turbulente stroming bij  $Re > 4000$  en laminair bij  $Re < 2000$  (Schetz & Fuhs, 1999). Met behulp van Vergelijking 2 wordt het Re-getal berekend.

Vergelijking 2: Reynold's getal

$$Re = \frac{v * d * \rho}{\mu}$$

In deze vergelijking is  $v$  de vloeistofstroomsnelheid (m/s),  $d$  de kanaaldiameter (m), de soortelijke massa ( $\text{kg/m}^3$ ) en  $\mu$  de dynamische viscositeitcoëfficiënt (Pa.s). Tabel 2 geeft een voorbeeld van enkele flowsnelheden en diameters. De berekening wordt gemaakt voor water waarvan de soortelijke dichtheid =  $1000 \text{ kg/m}^3$  is en de dynamische viscositeit  $\mu = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$  bedraagt bij 20°C.

Tabel 2: Voorbeeld Reynold's getallen

Diameter	0,1 mm	5 mm
50 $\mu\text{l/min}$	10,61	0,21
1000 $\mu\text{l/min}$	212,21	4,24
10 ml/min	2122,07	42,44

Diffusie is het bewegen van deeltjes uit een hoge naar een lage concentratie en verloopt traag. Er zijn twee manieren om het contact tussen reagentia in de reactor te verbeteren. De eerste mogelijkheid is het inbouwen van passieve mengers in de reactor. Passieve menging kan op verschillende manieren worden toegepast, enkele voorbeelden zijn (Hessel, Löwe, & Schönfeld, 2005; Jensen, 2001; Mansur, Mingxing, Yundong, & Youyuan, 2008; Nguyen & Wu, 2005):

- eenvoudige T-en Y-mengers voor het mengen van twee inkomende stromen;

- statische mixers waarbij een obstakel in het kanaal wordt ingewerkt om de laminaire flow te verstoren;
- split-and-recombine (SAR) mixers, gekenmerkt door het meervoudig splitsen en samenvoegen van een stroom.

De tweede mogelijkheid is het toepassen van actieve mixers. Actieve mixers gebruiken energie van een externe bron om de laminaire stroming te verstoren. Enkele technieken die worden toegepast, zijn ultrasoon geluid (Monnier, Wilhelm, & Delmas, 2000) en piezo-elektrisch geïnduceerde vibraties. De werking van actieve mixers is sneller, maar de uitvoering op de reactoren is complexer (Hessel et al., 2005; Mansur et al., 2008).

### 2.6.3 Opschaling

Op het moment dat een proces is geoptimaliseerd, wordt gezocht naar een methode om de productie te vergroten. Met flowreactoren zijn er dan twee opties: vergroten van de reactor (opscaling) of het aantal eenheden vergroten (numbering-up). In theorie heeft numbering-up de voorkeur omdat met eenzelfde reactor wordt werkt als op kleine schaal. Het praktisch verwezenlijken van dezelfde condities in elke reactor is technisch ingewikkeld, waardoor opscaling naar een reactor met een groter volume interessanter is (Jensen, 2001; Schenk et al., 2004). Om een succesvolle opscaling uit te voeren, is het van belang de menging, warmteoverdracht en andere eigenschappen van de reactor te behouden (Watts & Wiles, 2007).

De flowreactoren worden ingedeeld in twee types op basis van de kanaaldiameter. Reactoren met een diameter kleiner dan 1 mm worden microreactoren genoemd en deze met een grotere diameter worden beschreven als mesoreactoren. Sommige producenten bieden beide typen reactoren aan en spelen hiermee in op de vraag om bij opscaling door de warmteoverdrachts capaciteit en menging te behouden. Chemtrix heeft Labtrix als kleinste systeem, waarbij reactoren vanaf enkele µl beschikbaar zijn. De volgende stap is de KiloFlow-reactor waarin verschillende reactorplaten met een volume van 0,8 en/of 6,5 ml geplaatst worden. Een verdere opscaling naar industriële schaal is mogelijk met het Plantrix-systeem. De kleinste reactor van Corning is de 4,5 ml lowflow microreactor. De stap naar de grotere G1-reactor (8-11 ml) is minder groot dan bij de Chemtrix-systemen. Verdere opscaling is mogelijk tot een volume van 260 ml met de G4 reactor. Het voordeel van de Corning-reactoren is de mogelijkheid om verschillende reactorplaten als modules te koppelen. KeyChem biedt twee systemen aan: CYTOS-200 met reactorvolumes vanaf 0,9 ml en CYTOS-2000 met een maximaal volume van 60 ml (Chemtrix BV, 2014; Corning Incorporated, 2014; YMC Co., 2013).



## 2.6.4 Beschikbare systemen

Een breed gamma aan commerciële micro- en mesoflowsystemen zijn beschikbaar. Tabel 3 vat de belangrijkste kenmerken van enkele van deze systemen samen.

Tabel 3: vergelijking flowsystemen

Bedrijf	Syrris	YMC	Future chemistry	thalesnano	vapourtec	AMAR Equipments	
<b>Naam</b>	Asia	Keychem L	Flow Start Evo	extended chemistry space	E-series	R-Series	flow chemistry starter set
<b>pomptype</b>	continu (spuit)	spuit	spuit	continu	continu	continu	spuit
<b>Flowrates</b>	1– 10000 $\mu$ l/mi	0.7 - 55000 $\mu$ L/mi	2 - 400 $\mu$ l/min	0.3 - 3 mL/min	0.1 - 10 ml/min	0.1 - 10 ml/min	80 $\mu$ l/h to 3.6 l/h
<b>Toegelaten druk (bar)</b>	0 – 20		max 25 bar	Max 100 bar	10 bar	10-50 bar	up to 50 bar
<b>Temperatuur bereik</b>	-15 tot 150°C	-15 tot 80 °C	-10 tot 140°C	10 tot 150 °C	-70 tot 250°C	-70 tot 250°C	-40 tot 200°C



## 3 Materiaal en methode

### 3.1 Materiaal

Voor het uitvoeren van de experimenten en analyses werden de volgende reagentia gebruikt:

- N-Methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide (Diazald) (99 %) en methyl 4-hydroxybenzoëzuur (> 98 %) (Sigma Aldrich Co. St. Louis, Verenigde Staten);
- Methylbenzoaat (>98 %), Kaliumhydroxide (85 %), 4-hydroxybenzoëzuur ( en zwavelzuur (98%) (Merck KGaA. Darmstadt, Duitsland);
- Diethylether (<1 g/l water), Ethanol (> 99,5 %), Methanol (99,9 %) en acetonitrile (> 99,9%) (VWR International LLC, Radnor, Verenigde Staten);
- Benzoëzuur (> 99,7 %), diethyleenglycol (> 98 %) (UCB Anderlecht, België);
- Ultrazuiver water voor de analyse wordt bekomen uit een Arium pro VF (Sartorius Stedim Biotech GmbH, Gottingen, Duitsland).

Diazald wordt bewaard in een gesloten plastic container bij 4 °C.

Alle stoffen werden afgewogen met behulp van de Precisa 205A-SCS en Sartorius ED2245 analytische balansen. Verdunningen werden gemaakt met behulp van standaard laboratorium glaswerk. Voor het accuraat afmeten van volumes kleiner dan 1 ml werden manuele glazen spuitjes met verwisselbare naald van SGE analytical science gebruikt.

Om KOH in ethanol of methanol op te lossen worden de pellets in een kleine hoeveelheid solvent in een ultrasoonbad geplaatst voor minstens 15 minuten. Wanneer het volledig is opgelost wordt de oplossing overgebracht in de maatkolf en aangelegd met het solvent. Poedervormige stoffen zoals diazald en benzoëzuur worden afgewogen in een glazen maatbeker en hierin opgelost. Vervolgens wordt de oplossing overgebracht in een maatkolf en aangelengd. Het vloeibare methylbenzoaat wordt afgewogen in een kleine hoeveelheid solvent en vervolgens aangelengd.

### 3.2 Veilig werken met diazald en diazomethaan

Deze paragraaf behandelt de veiligheidsrisico's en hoe het best om te gaan met diazomethaan en diazald om veilig te werken.

#### 3.2.1 Diazald

Diazald is een geschikte precursor om het werken met diazomethaan mogelijk te maken, maar voorzichtigheid is toch noodzakelijk wanneer het wordt gebruikt. Diazald is geclassificeerd als een "self-reactive solid" van type C (Sigma-Aldrich Co., 2013). Self-reactive houdt in dat het product sterke thermische ontbinding kan ondergaan zonder de aanwezigheid van zuurstof. Type C duidt er op dat het in zijn verpakking niet snel kan ontbranden of ontploffen en ook geen thermische ontbinding ondergaan (Barbalace, 2000). Het is daarom belangrijk dat contact met sterke base of zuren en sterke reductantia of oxidantia vermeden wordt. Ook

warmte-en andere ontstekingsbronnen moeten vermeden worden. Diazald kan afbreken ter vorming van schadelijke gassen zoals: diazomethaan, koolstofmonoxide, koolstofdioxide en stikstofoxiden (NO<sub>x</sub>). De opslag gebeurt best in een koele ruimte in een gesloten container zodat het afgescheiden is van licht. Indien diazald goed wordt opgeslagen is het een stabiel product (Sigma-Aldrich Co., 2013).

### **3.2.2 Diazomethaan**

Diazomethaan is een zeer brandbaar product en vertoont sterk explosief gedrag. Een explosie kan worden veroorzaakt door contact van een hoge concentratie aan diazomethaan met ruwe oppervlakten die in normaal laboratoriumglaswerk voorkomen, maar ook kristallen kunnen dienst doen als initiator. Daarom is het nodig om een afscherming te voorzien rond de reactor als bescherming indien explosie toch optreedt.

De temperatuur is ook een belangrijke factor om veilig te werken. Bij een temperatuur hoger dan 100°C kan zuiver diazomethaan spontaan exploderen. Bij te lage temperatuur kan het gebruikte solvent kristalliseren en bijgevolg dienst doen als initiator van een explosie.

### **3.2.3 Preventie**

Wanneer met diazomethaan/diazald wordt gewerkt zijn er een aantal praktische zaken waaraan best wordt voldaan:

- diazald en diazomethaan bij voorkeur sterk verdund in oplossing gebruiken;
- de vaste stof gebruiken onder afzuiging en uit de buurt van ontstekingsbronnen, ook de reactor bevindt zich best in een afgeschermd omgeving;
- ongebruikt diazald niet in het rioleringsstelsel laten komen en gemorst product opvegen en gepast inzamelen;
- het dragen van handschoenen, veiligheidsbril en labojas is noodzakelijk om blootstelling te vermijden.

Indien een persoon toch in contact komt met diazomethaan of diazald moet hierop gepast gereageerd worden:

- bij aanraking met huid of ogen de blootgestelde gebieden overvloedig spoelen met water;
- bij inademing de persoon in buitenlucht brengen;
- bij inslikken meteen de mond spoelen met water en zeker de persoon niet laten drinken of eten.

## **3.3 Analyse**

De stalen worden geanalyseerd met behulp van High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). HPLC is een techniek die scheiding van componenten uitvoert op basis van het verschil in polariteit De hiervoor gebruikte apparatuur is een Dionex UltiMate 3000 systeem

bestaande uit een pomp, autosampler en ontgasser. Als detector wordt gebruik gemaakt van een Dionex UVD 170U 4-Channel UV-Vis Detector. De aansturing van het gehele systeem en de verwerking van de bekomen data gebeurt met de Chromeleon Client (versie 6.80).

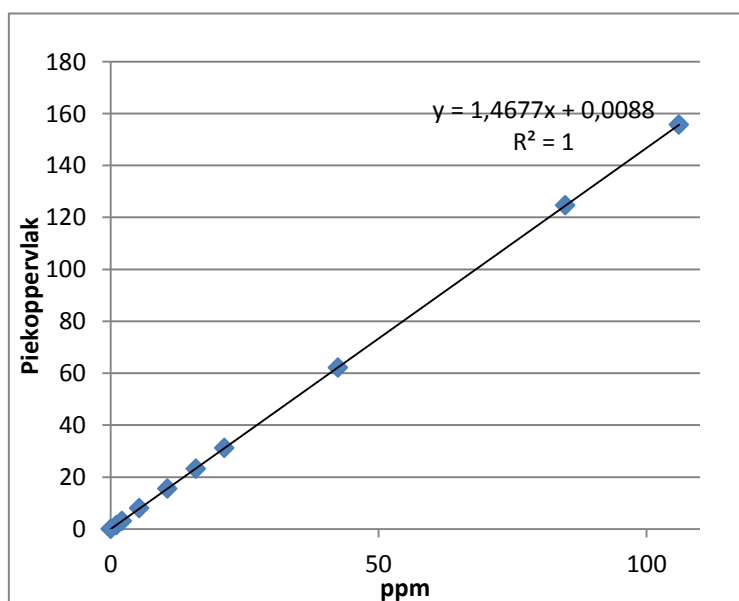
### 3.3.1 Methode

Aan het toestel is een apolaire Phenomenex C18-kolom (5  $\mu\text{m}$  150 x 4.6 mm) gekoppeld. Het eluens dat over deze kolom wordt gestuurd met een flowsnelheid van 1,0 ml/min is een mengsel van water en acetonitrile. De eerste vijf minuten bestaat het mengsel uit 35% acetonitrile en 65 % water. Van vijf tot 13 minuten is de verhouding 45 % acetonitrile en 55 % water. Van de 13<sup>de</sup> tot 14<sup>de</sup> minuut is het mengsel opnieuw in een 35/65 acetonitrile/water verhouding. De temperatuur wordt niet aangepast, waardoor de analyse bij kamertemperatuur verloopt. Aan het begin van de meting injecteert de autosampler 20  $\mu\text{l}$  van het staal op de kolom. Door de stroming van het eluens worden vervolgens de verschillende componenten gescheiden. Aan het uiteinde van de kolom wordt de stroom geanalyseerd met UV-licht bij een golflengte van 225 nm. Op deze manier wordt de methylbenzoesuurpiek tussen 9 en 10 minuten teruggevonden en de benzoëzuurpiek na 3,5 min.

Uit het chromatogram wordt de piekoppervlakte bepaald en omgerekend naar een concentratie met behulp van een ijkreeks. Deze ijkreeks bestrijkt een gebied van 1 tot 100 mg/L en wordt aangemaakt in ethanol vanuit een 1000 mg/L methylbenzoesuur stockoplossing. Ethanol wordt ook gebruikt om stalen aan te lengen en als blanco.

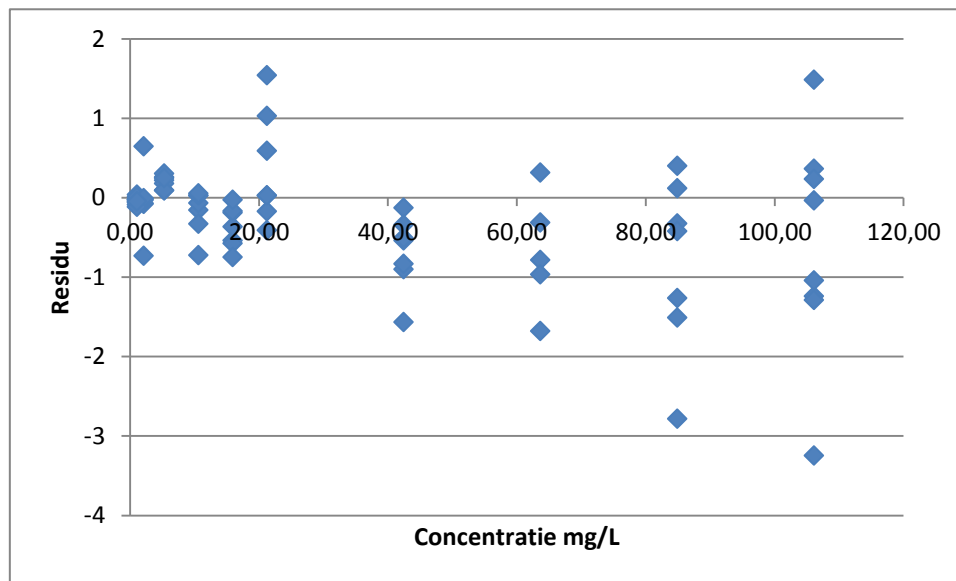
### 3.3.2 Validatie

De meting van de ijkreeks levert een oppervlakte voor elk punt. Vervolgens wordt de oppervlakte uitgezet als functie van de gekende concentratie, zoals weergegeven in Figuur 10.



Figuur 10: Ijklijn voor methylbenzoesuur

Een eerste controle op lineariteit gebeurt visueel door te zoeken naar een afwijking van de waarden t.o.v. de rechte. Een tweede mogelijkheid is de controle van residuen bekomen uit een herhaalde meting van de ijklijn over de onderzoeksperiode. De ijklijn wordt hiertoe één of twee keer per week gemeten. Een residu wordt berekend door de oppervlakte uit de gemeten concentratie te berekenen met behulp van de ijklijn en vervolgens deze waarde af te trekken van de gemeten waarde. De residuplot van de ijklijn voor de methylbenzoesaat wordt weergegeven in Figuur 11. De plot vertoont een spreiding rond de nul-as met toenemende spreiding met toenemende concentratie. Hieruit kan worden afgeleid dat de lineaire benadering geschikt is en dat de spreiding op het meetresultaat toeneemt bij hogere concentraties.



Figuur 11: residuplot methylbenzoesaat

De juistheid wordt bepaald aan de hand van een terugvindingsexperiment. Aan acht verschillende stalen is hiervoor 5 µl van een 1000 mg/L stockoplossing toegevoegd. Het verschil tussen het geaddeerd en het werkelijk staal moet daarom gelijk zijn aan 5 mg/L. Het gemiddelde van de teruggevonden waarde over de werkelijke waar bedraagt 98,25 %. De detectielimiet wordt bepaald via de analyse van de 1 mg/L oplossing uit de ijkreeks op verschillende tijdstippen. Hieruit wordt een detectielimiet gevonden van 0,089 mg/L. Tot slot wordt ook de herhaalbaarheid bepaald door acht maal achtereenvolgens hetzelfde monster te meten. De standaardafwijking op deze meting bedraagt 0,0302 mg/L. Uit de juistheid blijkt dat de meting de correcte waarde van het resultaat weergeeft en uit de herhaalbaarheid kan worden afgeleid dat de spreiding op dit resultaat klein is.

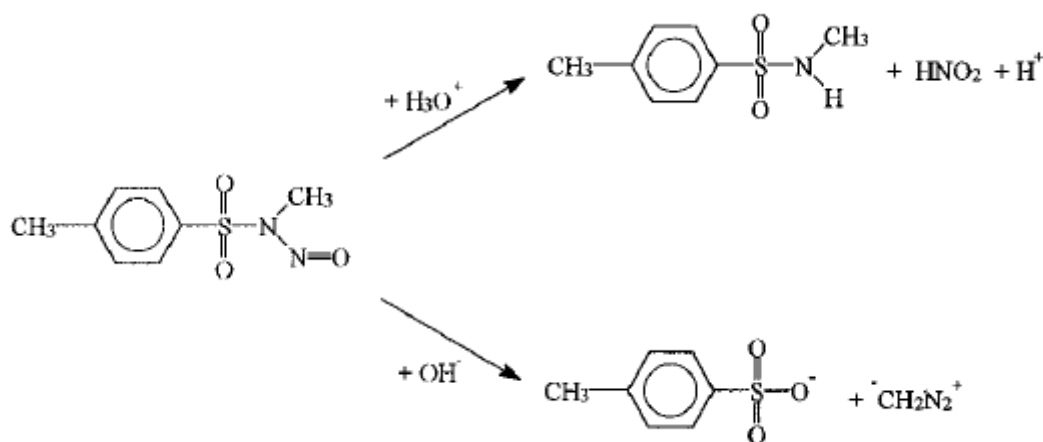
### 3.4 Experimenteel

Het methyleringsproces wordt toegepast in drie verschillende reactoren. De gebruikte reactorsetups zijn een microreactor, een tubulaire reactor en een mesoreactor. Om tussen deze reactoren te kunnen vergelijken wordt gebruik gemaakt van de verblijftijd over het eerste deel van de reactor ( $t_1$ ), waar de traagste reactie, de vorming van diazomethaan plaatsvindt. Van

de verestering wordt verwacht dat het een snelle en aflopende reactie is. De temperatuur wordt bij alle reactoren bovendien op kamertemperatuur gehouden (20-25 °C).

### 3.4.1 Staalname

Voor de staalname tijdens de labrixperimenten wordt telkens 100 µl staal, op tijdsbasis, opgevangen in 100 µl 4-hydroxybenzoëzuur om eventueel diazomethaan dat niet reageert met benzoëzuur op te vangen. Een carbonzuur reageert echter niet met het resterende diazald. Daarom wordt de reactorvloeistof tussen de staalnamen en gedurende het stabiliseren van de reactor gequenched in een zwavelzuuroplossing. Zoals wordt weergegeven in Figuur 12 breekt de nitrosoverbinding af onder invloed van een zuur, waardoor N-Methyl-p-toluenesulfonamide vormt.



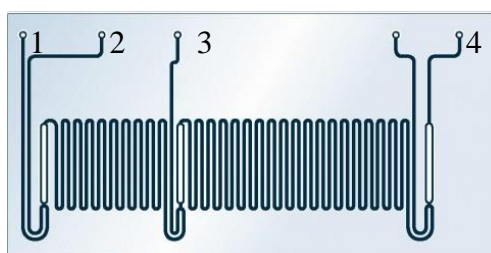
Figuur 12: Reactie van diazald met zuur en base (Hervés, Leis, Mejuto, & Pérez-Juste, 1997)

Door het toenemende reactorvolume en concentratie kunnen de stalen bekomen uit de tubulaire reactor sterker worden verdund. Hiervoor wordt opnieuw 100 µl staal in 100 µl 4-hydroxybenzoëzuur opgevangen, maar verdund met 800 µl ethanol om een tienvoudige verdunning te bekomen. Naarmate het debiet stijgt, wordt tijd voor de staalname korter, waardoor de fout op het gewenst afgetapt volume van 100 µl groter wordt. Anderzijds is ook uit vorige experimenten gebleken dat er geen diazomethaan meer aanwezig om te reageren met de quench. Hieruit wordt afgeleid dat de reactie met benzoëzuur nagenoeg volledig opgaat. Daarom wordt bij hogere debieten de quench niet langer toegepast.

Na een periode van drie verblijftijden, wanneer het proces in de reactor stationair wordt verondersteld, worden vervolgens bij alle bij alle experimenten drie stalen genomen, verdund en geanalyseerd. De resultaten geven het gemiddelde samen met de standaardafwijking weer. Deze standaardafwijking is een aanduiding voor de spreiding op de gevonden conversies. Enkel bij het eerste experiment wordt slechts één staal genomen en kan er geen spreiding worden weergegeven.

### 3.4.2 Labtrix

Een Labtrix Start systeem (Chemtrix B.V., Geleen, Nederland) biedt een variëteit aan microreactoren die in het systeem passen. De reactoren hebben zowel een uitvoering met T-mengers als statische mixers. De microreactor waarvoor is gekozen, is de SOR 3224 met 15  $\mu\text{l}$  reactorvolume. Zoals in Figuur 13 zichtbaar is, bestaat deze reactor uit twee opeenvolgende delen. De KOH en diazald stroom komen de reactor binnen aan ingangen (1) en (2) en gaan samen in de eerste SOR-menger (Staggered Oriented Ridge). Na een reactievolume van 5  $\mu\text{l}$  is er een tweede SOR-menger waar de benzoëzuurstroom (3) kan worden ingebracht, hierna volgt een tweede reactorvolume van 10  $\mu\text{l}$  en het gehele mengsel verlaat de reactor aan de uitgang (4).



Figuur 13: SOR 3224 microreactor (Chemtrix BV, 2014)

De reagentia werden door de reactor gestuurd met twee spuitpompen (Chemyx, Stafford, Verenigde Staten). De gebruikte spuiten waren gasdichte spuiten met fixed Luer lock en een volume van 1 ml (SGE Europe Ltd, Milton Keynes, Verenigd Koninkrijk). De reactor wordt niet aangesloten op een back pressure regulator en wordt gebruikt op kamertemperatuur (23-24°C). Om neerslagvorming in de kleine reactorkanalen te vermijden worden de concentraties gedurende het experiment laag gehouden: 0,005 M voor de diazaldstroom en maximaal anderhalve keer deze concentratie voor KOH en benzoëzuur.

### 3.4.3 Tubulaire reactor

De eerste stap in de opschaling was een tubulaire reactor. Bij dit type reactor kan de concentratie worden verhoogd omdat het voorkomen van neerslag in de reactor makkelijker kan worden opgelost. Bij deze reactoren worden de reagentia met drie apart aangestuurde spuitpompen bediend, waardoor er meer variabelen aanpasbaar zijn. De spuitpompen zijn van het type NE-300 'just infusion' (New Era Pump Systems Inc, Farmingdale, Verenigde Staten). De gebruikte spuiten waren de 10, 25 en 50 ml spuiten uit de 1000 series gastight syringes met Luer lock (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Zwitserland). Figuur 14 toont hoe de opstelling waarmee de reactor wordt aangestuurd. Net als bij de labtrix-microreactor worden de experimenten uitgevoerd op kamertemperatuur.

Drie verschillende tubulaire reactoren, opgebouwd met behulp van flexibele tubing, worden gebruikt voor het uitvoeren van de verschillende experimenten. De twee eerste reactoren zijn opgebouwd uit 1,6 mm PVC-tubing en Y-mengers (RCT Reichelt Chemietechnik GmbH, Heidelberg, Duitsland). Het verschil tussen de twee is de opschalingsfactor t.o.v. de labtrix microreactor. De eerste, reactor A, vergroot het volume van het eerste reactordeel 50 keer tot 250  $\mu\text{l}$ , terwijl de tweede reactor, reactor B, drie maal groter is, namelijk 750  $\mu\text{l}$ . Met de



voortuitblik op verdere opschaling naar de KiloFlowreactor (Chemtrix B.V., Geleen, Nederland) wordt het tweede reactordeel 2,81 keer groter dan het eerste zoals in de KiloFlow-reactor. De grotere reactor is nodig omdat de flowsnelheid bij langere verblijftijd te laag wordt en om het effect van schaalvergroting te evalueren. De derde reactor, reactor C, is opgebouwd uit meer resistente PTFE-tubing met een interne diameter van 1,07 mm. Het eerste reactordeel heeft een volume van 324  $\mu\text{l}$  en een lengte van 36 cm.

De verschillende reactordelen en aanvoerleidingen worden geconnecteerd met T-of Y-mengers zoals afgebeeld in Figuur 14.



Figuur 14: Tubulaire opstelling met PVC reactor

### 3.4.4 KiloFlow

De laatste stap in de opschaling is de KiloFlow-Reactor (Chemtrix B.V., Geleen, Nederland). Het systeem wordt afgebeeld in Figuur 15 en bestaat uit twee belangrijke eenheden: de pompeenheid (links) en de reactoreenheid (rechts). De pompeenheid bestaat uit drie aparte pompmodules die individueel worden aangestuurd. Elke pompmodule bestaat uit twee spuitpompen, welke elkaar afwisselen om een continue stroom van reagentia naar de reactor te sturen. De reagentia worden opgepompt uit glazen flessen waarin een overdruk van stikstofgas van 0,5 bar aangelegd is. De vloeistof vloeit eerst door een kleine filter zodat onopgelost deeltjes niet worden opgezogen. De reactoreenheid bevat de glazen reactorplaten met een totaal reactorvolume van 24,82 ml en drie warmtewisselaars om elke ingaande stroom apart op te warmen. Net als de andere reactoren is er een opdeling in twee delen waarvan het eerste en het tweede deel een intern volume van respectievelijk 6,5 ml en 18,32 ml bezitten. Het eerste deel bestaat uit één mengplaat van 6,5 ml en het tweede deel bestaat uit twee mengplaten van 6,5 ml en twee verblijftijdseenheden van 2,66 ml. Aan het uiteinde van de reactoreenheid is een tegendrukregelaar (back pressure regulator, BPR) van 100 psi (6,9 Bar) geplaatst waardoor de gehele reactor onder druk staat.

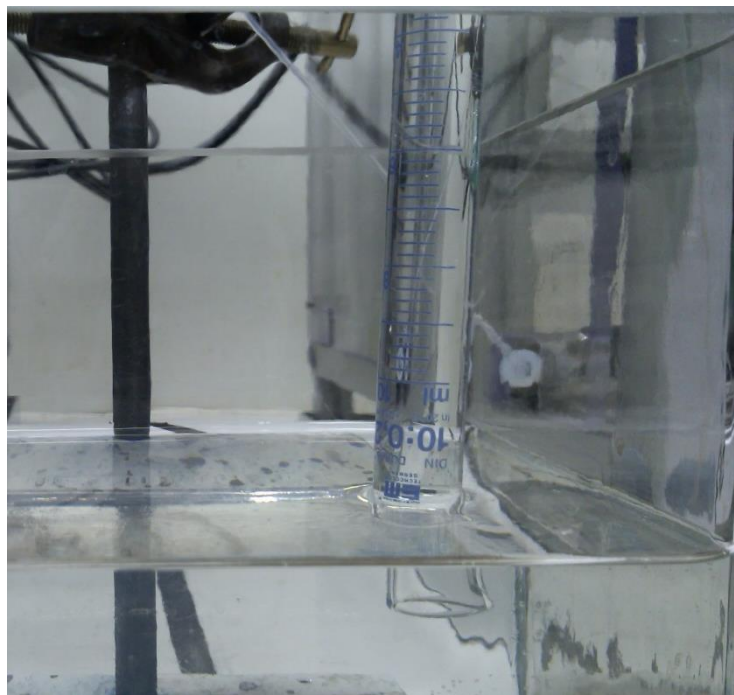
De gebruikte concentraties zijn 0,05 M en 0,45 M voor diazald en KOH en voor benzoëzuur 0, 215 M en 0,215 M. Alle proeven worden uitgevoerd bij kamertemperatuur.



**Figuur 15: Opstelling KiloFlow-reactor**

### **3.4.4.1 Meting stikstofproductie**

Gedurende sommige experimenten wordt de stikstofgasproductie gecontroleerd met een eenvoudige gasval. Hiervoor wordt een waterbak, maatcilinder en statief met klem gebruikt. Door de maatcilinder te vullen met water en deze vervolgens omgekeerd in het water te hangen en gedurende een bepaalde tijd de uitgang van de reactor in de maatcilinder te laten uitmonden, kon het volume van het gevormde gas afgelezen worden. De opstelling is weergegeven in Figuur 16. Het volume gas wordt via het standaard gasvolume (22,4 L/mol) omgerekend naar de corresponderende concentratie van stikstofgas in het reactiemengsel.



**Figuur 16: Eenvoudige gasval**

## 4 Resultaten en discussie

De resultaten worden uitgedrukt met behulp van de molaire opbrengst. Deze wordt gedefinieerd als het aantal mol methylbenzoaat gevormd tijdens de reactie ten opzichte van het aantal mol methylbenzoaat dat maximaal kan vormen. De molaire opbrengst wordt uitgedrukt als een percentage en uitgezet als het gemiddelde  $\pm$  de standaardafwijking. De hoeveelheid methylbenzoaat dat kan gevormd worden, is afhankelijk van het gevormde diazomethaan, dat ontstaat uit diazald. De hoeveelheid diazald is steeds de limiterende factor in de methylering van benzoëzuur.

### 4.1 Labtrix

De labtrix microreactor biedt de optie om met zeer weinig materiaal en op een veilige manier een aantal condities te testen.

#### 4.1.1 Solventscreening

Het eerste experiment is gebaseerd op de beschreven experimenten en solventcombinaties in de literatuur (Rossi et al., 2012; Schlenk & Gellerman, 1960; Struempel et al., 2008). De gebruikte flowsnelheden zijn gelijk voor elke stroom. De gebruikte verblijftijden worden samen met de verschillende solventcombinaties weergegeven in Tabel 4. De gebruikte solventen zijn diëthylether (Et<sub>2</sub>O), ethanol (EtOH) en methanol (MeOH) en de gebruikte concentratie is 0,005 M. Voor deze experimenten wordt de verhouding Diazald:KOH:benzoëzuur aangehouden op 1:1:1. t<sub>1</sub> is de verblijftijd van het eerste reactordeel, waar diazald wordt omgezet tot diazomethaan.

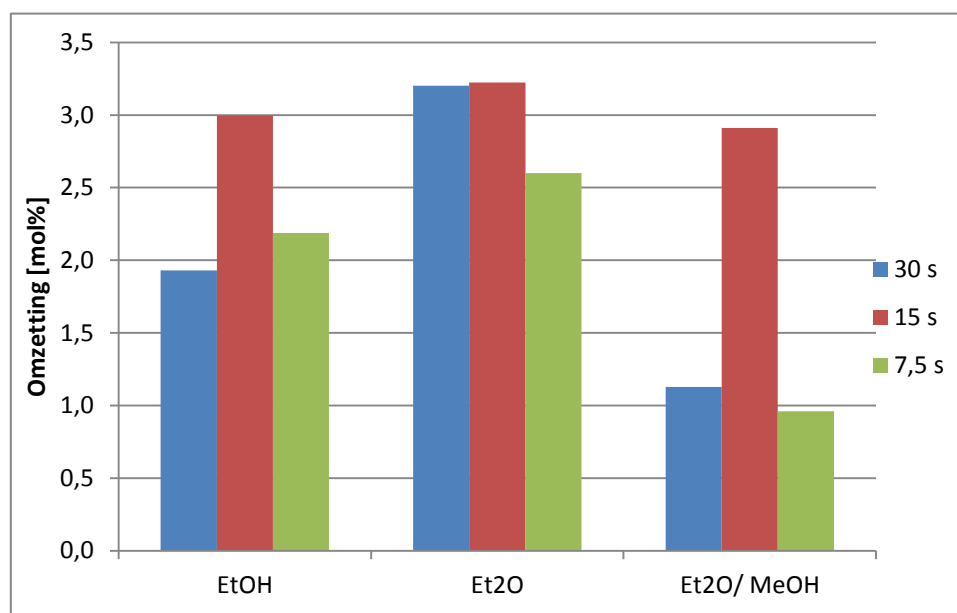
Tabel 4: instellingen screeningexperiment

Flowsnelheid ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	t <sub>1</sub> (seconden)	Combinaties			Stroom
		1	2	3	
5	30	Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	Diazald
10	15	Ethanol	Ethanol	Ethanol	KOH
20	7,5	Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O/MeOH (90/10)	Ethanol	Benzoëzuur

De resultaten van deze solventscreening worden uitgezet in Figuur 17. In deze figuur worden de omzettingen vergeleken welke worden bereikt bij de drie verschillende verblijftijden (t<sub>1</sub>). De omzettingen zijn laag en omdat er maar één staal per instelling is opgemeten, is het niet duidelijk of deze resultaten betrouwbaar zijn en of er een grote experimentele variatie is. Voor ethanol, diëthylether en het 90/10 mengsel als solvent van de benzoëzuurstroom zijn de resultaten bij een verblijftijd van 15s vergelijkbaar. Overeenkomstige resultaten zijn bekomen voor ethanol en diëthylether als solvent bij een verblijftijd van 7,5 en 30s. Voor deze verblijftijden werd een lagere conversie opgemeten voor het diëthylether/methanol mengsel. Een verklaring voor dit schijnbaar minder goed resultaat kan een experimentele fout zijn bij het microreactorexperiment zoals het optreden van een klein lek of fouling van de reactor met

instabiliteit tot gevolg, staalname of analyse. Op basis van deze resultaten is het niet mogelijk om het beste solvent af te leiden.

In vergelijking met resultaten uit de literatuur zijn deze molaire conversies ook erg laag. Struempel *et al.* behaalden bij een verblijftijd kleiner dan 30 seconden in een microreactor 65% conversie (Struempel *et al.*, 2008). Hiervoor worden benzoëzuur en diazald opgelost in carbitol, een molecule met zowel een alcohol- als twee etherfunctie, en KOH in isopropanol. Deze solventen bevatten dezelfde functionele groepen als de solventen gebruikt in dit experiment, waardoor de invloed van deze factor klein is. Een groter verschil is op te merken in de concentraties en de gebruikte molaire verhouding. De concentratie beïnvloedt de snelheid waarmee de reactie verloopt, waardoor bij een 0,005 M concentratie meer tijd nodig is om diazomethaan te vormen dan bij 0,4 M. Zowel Struempel *et al.* en Rossi *et al.* kozen bovendien om KOH en benzoëzuur toe te voegen in overmaat t.o.v. diazald. Meer KOH bevordert de snelheid van de diazomethaanontwikkeling en benzoëzuur versnelt de esterificatie en vangt de overmaat KOH op via zuur-basereactie (Rossi *et al.*, 2012; Struempel *et al.*, 2008).



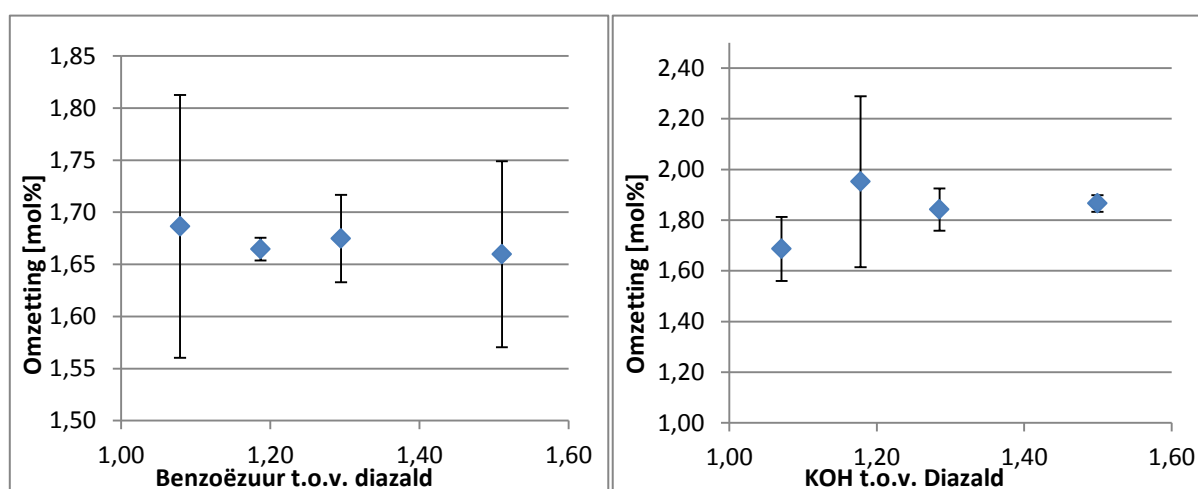
Figuur 17: Variatie solvent van de benzoëzuurstroom. Voor overeenkomstige solventen van de andere stromen: zie Tabel 3

#### 4.1.2 Variatie KOH en benzoëzuur

Twee artikels beschrijven het positief effect van een verhoogde baseconcentratie op de vorming van diazomethaan, maar zij maken geen gebruik van equimolaire omstandigheden (Rossi *et al.*, 2012; Struempel *et al.*, 2008). Om het effect van zowel de base als benzoëzuur te testen worden experimenten uitgevoerd met de condities van combinatie 3 uit Tabel 4, waarbij KOH en benzoëzuur zijn opgelost in ethanol. De stroomsnelheid voor elk reagens is 10  $\mu\text{l}/\text{min}$ , waardoor de verblijftijd  $t_1$  15 seconden bedraagt. Vervolgens wordt de benzoëzuurconcentratie gelijk gesteld aan de diazaldconcentratie en de KOH-concentratie wordt gevarieerd tussen 1,1 en 1,5 keer de diazaldconcentratie. Hetzelfde wordt herhaald met een constante KOH-concentratie en een variërende benzoëzuurconcentratie.

De resultaten van dit experiment worden uitgezet in Figuur 18. Voor zowel benzoëzuur als KOH kan geen verbetering waargenomen worden t.o.v. de equimolaire situatie. Doordat na de reactie van diazald met KOH nog 98% van de originele hoeveelheid KOH over is, heeft een nog grotere overmaat geen invloed. Hetzelfde geldt voor benzoëzuur, waar een grote overmaat aanwezig is t.o.v. het gevormde diazomethaan. Ook hier is het bijgevolg normaal dat er geen verbetering bekomen wordt.

De gebruikte verblijftijden in de eerste twee experimenten zijn gebaseerd op literatuur waarbij men gebruik maakte van aanzienlijk hogere concentraties (0,4-0,6 M) (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008). De concentratie van de reagentia heeft een invloed op de snelheid waarmee de reactie verloopt. Doordat met een 0,005 M diazald concentratie wordt gewerkt, is de verblijftijd te kort om voldoende diazald om te vormen naar diazomethaan. Een verder onderzoek naar de invloed van de verblijftijd is bijgevolg nodig.



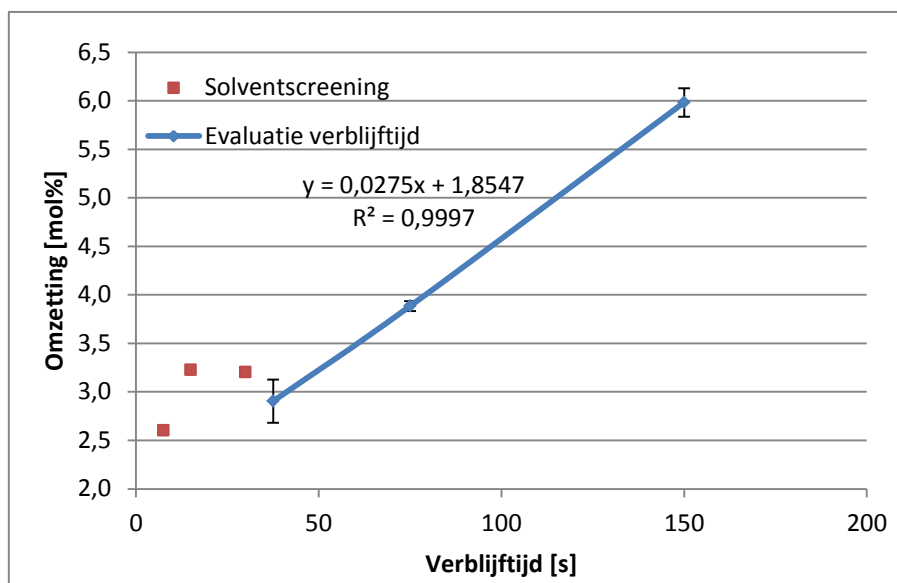
Figuur 18: Links: Invloed van een overmaat benzoëzuur en rechts: invloed van een overmaat KOH op opbrengst van methylbenzooat/omzetting diazald

### 4.1.3 Invloed verblijftijd

Om het effect van de verblijftijd op de omzetting te evalueren wordt een screening uitgevoerd. De flowsnelheden van de drie stromen worden hiervoor verlaagd naar 1, 2 en 4  $\mu\text{l}/\text{min}$ . De verblijftijd  $t_1$ , de tijd waarin diazomethaan kan ontstaan uit diazald, wordt hierdoor respectievelijk 37,5; 75 en 150 seconden. Voor het uitvoeren van deze experimenten wordt diazald opgelost in diëthylether, KOH in ethanol en benzoëzuur in diëthylether. Diëthylether wordt gekozen omdat het een aprotisch solvent is, waarin verwacht wordt dat een  $S_N2$ -reactie sneller verloopt, zoals uitgelegd in paragraaf 2.3.2.

Het resultaat van deze proeven wordt weergegeven in Figuur 19. Een duidelijk stijgende trend is zichtbaar naarmate de verblijftijd toeneemt. Aangezien er geen afbuiging in de trend is, kan door nog langere verblijftijden mogelijk een hoger rendement behaald worden. Wanneer de resultaten van het verblijftijdsexperiment worden vergeleken met deze van de solventscreening voor benzoëzuur in diëthylether (rode markers), wordt een afwijking van de lineaire trend duidelijk bij lagere verblijftijden. Zowel de afbuiging bij lage verblijftijden als de lineair stijging wordt aangetoond door het onderzoek van Struempel *et al.* in een capillaire

reactor (Struempel et al., 2008). Een mogelijke verklaring voor het afwijkend gedrag is de verbetering van de menging bij het samenvoegen van de stromen door toenemende flowsnelheid.



Figuur 19: Invloed verblijftijd op de conversie in een microreactor

#### 4.1.4 Besluit proeven in Labtrix

De resultaten uit de solventscreening leverde geen uitsluitsel over solventkeuze, maar toonden wel aan dat het solvent in eerste instantie niet de beperkende factor was. Na eliminatie van de invloed die benzoëzuur en KOH uitoefenen werd de verblijftijd in het eerste reactordeel geëvalueerd. De resultaten hieruit tonen aan dat de langere verblijftijd een positief effect heeft op de omzetting en de opbrengst wellicht verder verhoogd kan worden met langer verblijftijden.

Ondanks de positieve bevindingen is verder gaan met de microreactor niet erg interessant voor dit onderzoek. Het doel is namelijk om de reactie te optimaliseren voor productie, waarvoor 0,005 M concentraties niet aantrekkelijk is en hogere concentraties kunnen niet in de microreactor getest worden vanwege het risico op verstoppingen in de kleine kanalen. De praktische uitvoering van de experimenten verloopt bovendien niet altijd vlot waardoor soms veel tijd verloren gaat. Het optreden van lekken in de aansluitingen van de reactor of aan de plunjer van de spuiten komt regelmatig voor, waarna een herhaling van het experiment noodzakelijk is. Ook door de kleine debieten duurt het lang om voldoende staal op te vangen. Op één dag kunnen bijgevolg slechts weinig experimenten uitgevoerd worden.

Een tubulaire reactor met grotere diameter heeft geen restricties aangaande concentratie en indien er neerslag vormt is het met een gepast solvent eenvoudig te verwijderen. Een groter volume betekent ook dat de flowsnelheden hoger liggen, waardoor de tijd voor staalopvang wordt ingekort, zeker voor langere verblijftijden.

## 4.2 Tubulaire reactor

De tubulaire reactor is de eerste stap in de opschaling van het proces. De eerste experimenten gaan verder met de screening van de invloed van de verblijftijd, wat met de Labtrix microreactor niet mogelijk was omwille van de lage flowsnelheden (max. 80  $\mu$ l/min). De invloed van de concentratie van de reagentia kan eveneens worden onderzocht.

De concentraties van diazald en KOH worden vanaf dit punt verhoogd tot 0,05 M en de concentratie van benzoëzuur wordt verhoogd tot 0,0215 M, om te compenseren voor het grotere tweede reactordeel. Door deze compensatie blijven de relatieve verblijftijden in het eerste en tweede reactordeel overeenkomen met deze in de microflowreactor en blijft de equimolaire verhouding behouden. De concentratieverhoging beoogt condities voor een industrieel relevant proces en staat toe te onderzoeken of de reacties versnellen, waardoor de tijd van het gehele proces afneemt.

### 4.2.1 Invloed verblijftijd

Het onderzoek van de invloed van de verblijftijd in de microreactor toont aan dat een langere verblijftijd een positief effect heeft op de hoeveelheid gevormd methylbenzoaat. Omdat er tijdens de analyse geen methyl-4-hydroxybenzoëzuur wordt opgemeten, heeft diazomethaan voldoende tijd in de reactor om met benzoëzuur te reageren. Methylbenzoaat wordt daarom gebruikt als aanduiding voor de diazomethaanvorming. In literatuur wordt eenzelfde techniek toegepast voor de aanduiding van conversies (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008). met een maximaal rendement voor de langste verblijftijd ( $t_1$ ) van 300s. Een concentratieverhoging in de tubulaire reactor heeft een verhoging van de reactiesnelheid tot gevolg als de reacties een positieve reactie-orde hebben. Het rendement in de tubulaire reactor werd onderzocht voor verblijftijden van 75, 150, 300, 600 en 1200 seconden. Met de verblijftijd ( $t_1$ ) wordt opnieuw gerefereerd naar de reactie in het eerste reactordeel, waar diazald wordt omgezet tot diazomethaan. De experimenten omtrent de verblijftijd worden getest in de PVC-reactoren met Y-mengers.

Het gebruik van de hogere diazaldconcentratie geeft de oplossing een sterkere gele kleur. Deze kleur is gedurende de experimenten zichtbaar in het eerste reactordeel en in de aanvoerleiding van het diazald. In het eerste reactordeel neemt de gele kleur niet af omdat het gevormde diazomethaan ook een gele kleur heeft. Pas wanneer het bij de benzoëzuurstroom wordt gevoegd, is de gele kleur niet meer zichtbaar. Een andere opvallende verandering is de zichtbare stikstofgasproductie vanaf de tweede Y-menger. Dit komt omdat de concentratie van het gas toeneemt, waardoor het niet langer in oplossing blijft en zich verplaatst als gasbellen in het tweede reactordeel. De gasbellen zijn in het begin slechts enkele millimeter, maar groeien naarmate ze dichterbij de uitgang komen. Dit kan een indicatie zijn voor de continue vorming van het stikstofgas, maar ook migratie van stikstofgas uit de vloeistof naar de gasbellen is een optie.

Figuur 20 toont de resultaten van de verblijftijdsscreening samen met de resultaten van het voorgaand onderzoek naar de invloed van de verblijftijd. Uit zowel de paarse als rode markers blijkt een optimum te bestaan dat ongeveer gelegen is bij een verblijftijd van 300 seconden.

Wanneer op dit punt de twee reactoren worden vergeleken, blijkt dat ondanks het verschil in de flowsnelheid de invloed van de menging niet significant is.

Net als in de microreactor wordt benzoëzuur opgelost in diëthylether. Bij een verblijftijd van 75 seconden vormde onder deze omstandigheden al snel een witte, vlokke neerslag in de tweede Y-menger, waar benzoëzuur wordt toegevoegd. Vermits methylbenzoaat een vloeibaar product is bij kamertemperatuur kan het niet de oorzaak zijn van de neerslag. Benzoëzuur en KOH zijn daarentegen wel een mogelijkheid. KOH is enkel oplosbaar in ethanol en niet in diëthylether waar zowel diazald als benzoëzuur in zijn opgelost. Benzoëzuur is zowel oplosbaar in diëthylether als ethanol. Bij deze meting is ondanks de neerslagvorming een omzetting van  $15,3 \pm 1,06$  mol% opgemeten (Figuur 20, groene marker). Hieruit blijkt dat minstens 15 mol% het ingestuurde KOH heeft gereageerd ter vorming van diazomethaan. Er is bijgevolg mogelijk nog 85% (of 0,02125 M) aanwezig aan het einde van het eerste reactordeel. Het toevoegen van extra diëthylether waarin benzoëzuur opgelost is, veroorzaakt wellicht een oververzadiging van KOH, zodat het kristalliseert. Om het probleem van de kristallisatie op te lossen, wordt overgeschakeld naar de tweede solventcombinatie uit Tabel 4, waarbij benzoëzuur wordt opgelost in ethanol.

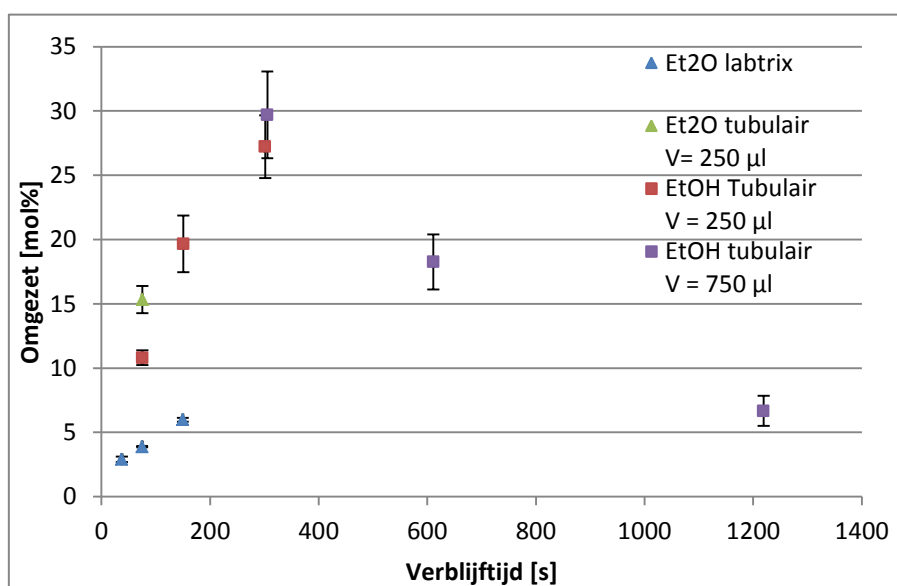
Om het effect van een hogere concentratie te evalueren, worden de verschillende verblijftijdsexperimenten met elkaar vergeleken in Figuur 20. Het verblijftijdsexperiment van de microreactor (blauwe markers) verschilt enkel in concentratie met het eerste experiment in tubulaire reactor A (groene marker). De overschakeling van 0,005 M naar 0,05 M verhoogt bij een verblijftijd  $t_1$  van 75 seconden de omzetting van minder dan 5 mol% naar 15 mol%. De concentratie heeft een effect op de reactiesnelheid is de reactie van diazald met KOH. Om de controleren of beide componenten een invloed hebben, is een experiment nodig waarbij de baseconcentratie wordt aangepast.

De experimenten worden vervolgens hervat met een 0,0215 M oplossing van benzoëzuur in ethanol. Door aantasting van de PVC-reactor ( $V = 250 \mu\text{l}$ ) onder invloed van diëthylether sluit deze na enkele experimenten niet meer goed aan op de Y-mengers, waardoor luchtballen in de reactor komen. Voor de verblijftijd van 600 en 1200 seconden wordt daarom reactor B (zie 3.4.3) gebruikt. Het volume van deze reactor is drie maal groter dan reactor A. Door de diameter en Y-mengers te behouden en het verhogen van de flowsnelheid ontstaat er meer turbulentie in de mengers. Doordat hierbij de menging mogelijk verbetert, wordt een herhaling uitgevoerd van de condities bij 300 seconden.

De resultaten van het verblijftijdsexperiment worden uitgezet in daling zichtbaar in **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** bij verblijftijden hoger dan 300 seconden suggereert dat het gevormde diazomethaan afbreekt vooraleer het in contact komt met benzoëzuur. Diazomethaan kan reageren met water, methanol, maar door de grote overmaat is reactie met het solvent de belangrijkste. Diëthylether heeft niet de mogelijkheid te reageren met diazomethaan, maar ethanol wel. Vanwege de lage zuursterke van alcoholen, kan deze reactie niet via het  $S_N2$ -mechanisme verlopen, tenzij een katalysator, zoals  $\text{BF}_3$  of  $\text{HCl}$ , aanwezig is (Neeman, Caserio, Robert-s, & Johnson, 1959). Onder invloed van lichtenergie kan diazomethaan een carbeen ( $\text{CH}_2$ ) afsplitsen dat ethanol aanvalt ter vorming van de ethylmethylether (Clayden et al., 2012; Kirkbride & Norrish, 1933). Een herhaling van het experiment bij een verblijftijd van 600 seconden waarbij de reactor van licht is afgeschermd,



kan uitsluitend geven over de invloed van het licht. De menging heeft ook mogelijk ook een invloed op de omzetting.

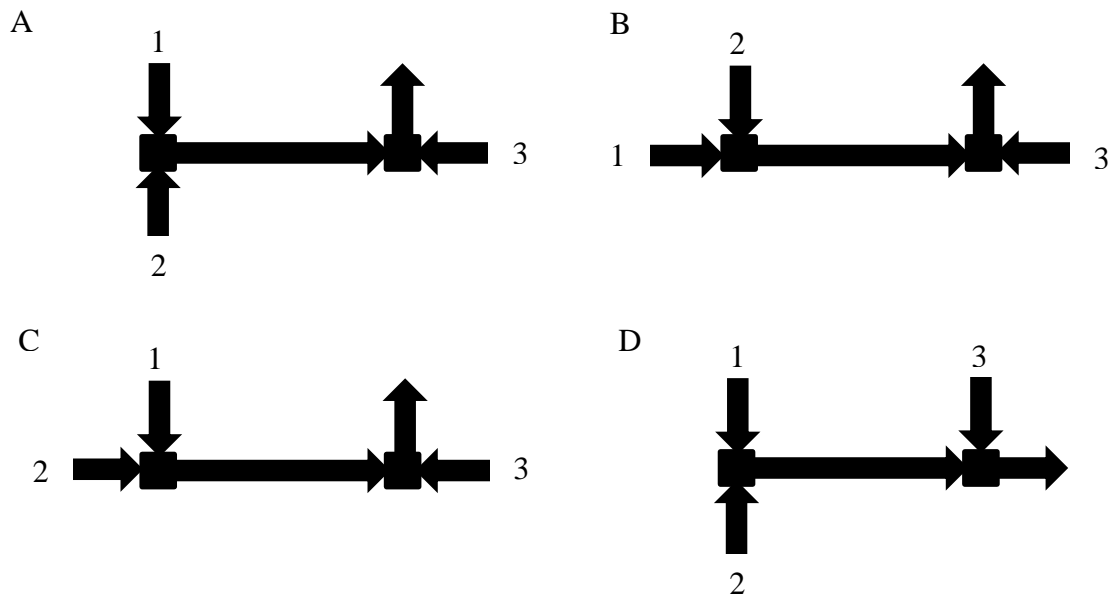


Figuur 20: Vergelijking verblijftijdsexperimenten

In literatuur wordt niet alleen de factor verblijftijd, maar ook het effect van de menging gecontroleerd. Om dit uit te voeren werd een tubulaire reactor vergeleken met een microreactor. De gebruikte microreactor bevat ingebouwde statische mixers, waardoor het proces bij een kortere verblijftijd dan de tubulaire reactor hetzelfde resultaat bereikt (Struempel et al., 2008). Om de invloed van menging te evalueren is het uitvoeren van de reactie in een reactor met kleinere diameter of het gebruiken van een andere menger

#### 4.2.2 Invloed menging

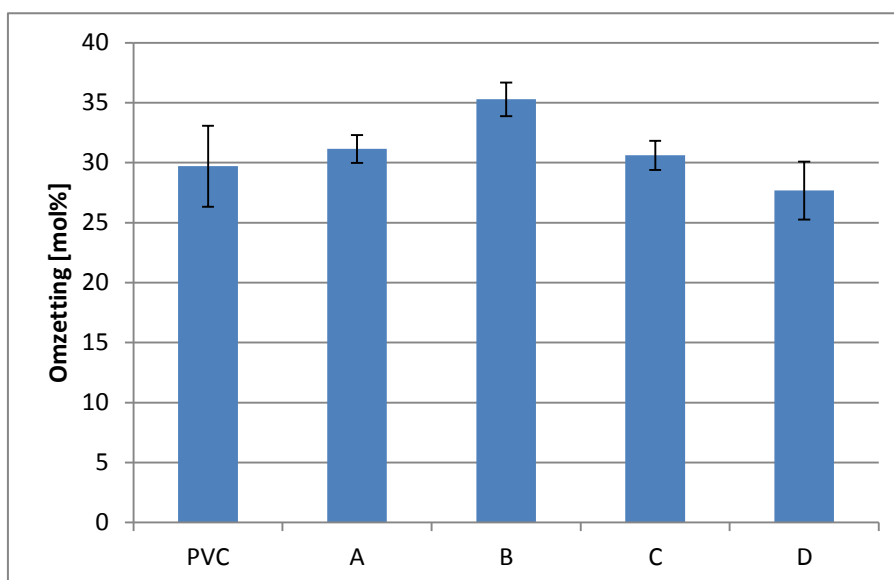
De derde reactor is opgebouwd uit dunnere PTFE tubing met een diameter van 1,07 mm. De eerste manier waardoor de menging verbeterd is de dunnere kanaaldiameter, waardoor de diffusietijd afneemt. De diffusietijd is evenredig met de factor  $d^2/D$ , waarbij  $d$  de diameter van het kanaal is (Cussler, 2009). Bij een omschakeling van 1,6 naar 1,07 mm verlaagt de diffusietijd met ongeveer 2,2. Een tweede mogelijkheid van beïnvloeden van de menging is het contactpatroon van twee inkomende stromen in de T-menger. Om dit te testen, worden bij een verblijftijd van 300 seconden en equimolaire omstandigheden de T-mengers op verschillende manieren aangesloten waardoor de mengefficiëntie getest wordt. In deze figuur wordt de diazaldstroom als 1 aangeduid, KOH als 2 en benzoëzuur als 3. Bij deze experimenten worden dezelfde concentraties gebruikt als in het voorgaande experiment.



Figuur 21: Posities T-mengers

Figuur 22 toont de resultaten van de beschreven experimenten en het resultaat van de PVC-reactor ter vergelijking. Zowel A als C komen overeen met de waarde van de PVC-reactor, maar B is een verbetering t.o.v. A. Het effect van de verbeterde diffusie in de smallere tubing is bijgevolg verwaarloosbaar. D behaalt een lagere conversie dan A, maar is vergelijkbaar met de PVC reactor. De verbetering van B kan een aanduiding zijn dat door injectie van KOH in de diazaldstroom een beter contact veroorzaakt. Door het toepassen van situatie D is er de omzetting lager dan situatie A. Vermits de verblijftijd  $t_1$  en concentraties gelijk blijven in deze twee experimenten, is de verandering in omzetting door de manier waarop benzoëzuur instroom van benzoëzuur. Indien met deze manier van aansluiten een hogere drukval wordt gecreëerd over het eerste reactordeel, kan de reactie zich hieraan aanpassen door minder diazomethaangas te produceren (Clayden et al., 2012).

Uit deze resultaten blijkt dat er wel degelijk een effect is van de menging op de reactie, maar dat een T- en Y-mengers niet voldoende zijn om deze factor te evalueren. Een welke de conversies kan beïnvloeden, is het verhogen van de KOH concentratie bij eenzelfde diazald en benzoëzuurconcentratie (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008).



Figuur 22: Invloed van diameter van de tubing en configuratie van de T-mengers in vergelijking op de molaire conversie

### 4.2.3 Invloed KOH concentratie

De KOH-concentratie in de voedingsstroom wordt in dit experiment verhoogd tot 0,5 M i.p.v. 0,05 M terwijl de diazald- en benzoëzuurconcentratie respectievelijk 0,05 M en 0,0215 M blijven. Op deze wijze wordt de hoeveelheid ethanol in het eerste reactordeel beperkt. Om een equimolaire verhouding voor alle reagentia te behouden en de verblijftijd van 300 seconden te garanderen in het eerste reactordeel is het nodig de flow van diazald te verhogen, KOH te verlagen en de benzoëzuurstroom te verhogen. Vervolgens wordt ook uitgezocht of de verblijftijd niet kan worden ingekort door op deze manier te werken. De hogere concentratie van KOH betekend namelijk dat de diazaldstroom minder sterk wordt verdund, waardoor de reactie sneller verloopt, zoals blijkt uit de verblijftijdsexperimenten ( zie 4.2.1).

De resultaten van deze experimenten worden weergegeven in Tabel 5. Het experiment op 300 seconden is een tweede keer uitgevoerd omdat KOH bij hogere concentratie slecht oplost in ethanol. Bij de twee 0,5 M oplossingen vormt zich al snel een witte neerslag in de spuit. Hierdoor is de ingestuurde concentratieverhouding niet meer equimolair en is de spreiding op de resultaten ook groter. Op basis van de eerste twee resultaten kan worden afgeleid dat de omzetting van diazald naar diazomethaan verbeterd is in vergelijking met de vorige experimenten. Voor een kortere verblijftijd is het resultaat lager dan bij 300 seconden, maar wel hoger dan wordt verwacht op basis van het verblijftijdsexperiment. Dit is een aanduiding dat het optimum zich mogelijk niet meer op de verwachte 300 seconden verblijftijd bevindt, maar al eerder gelegen is, namelijk ergens tussen 133 en 300 seconden.

Door het uitvoeren van dit experiment is gebleken dat de verhoging van de KOH concentratie degelijk een positief effect heeft op de omzetting. Het is daarom nodig verder onderzoek naar de verschillende concentraties van KOH t.o.v. diazald uit te voeren om het proces te verbeteren. Maar vooraleer dit kan gebeuren, is een oplossing nodig voor het oplosbaarheidsprobleem van KOH in ethanol.

Tabel 5: Resultaat bij hogere KOH-concentratie

t1 [s]	% Omzetting
300	40,5 ± 7,35
300	40,9 ± 4,38
133	34,4 ± 2,74

#### 4.2.4 Besluiten proeven tubulaire reactor

De praktische uitvoering van experimenten verliep vlotter dan bij de microreactor. Het aantal problemen dat zich heeft voorgedaan aangaande lekken aan de aansluitingen of de spuiten, beperkte zich vooral tot de PVC-reactor vanwege de slechte resistentie tegen diëthylether. De drie aparte spuitpompen laten toe de spuiten met verschillende debieten aan te sturen. Zonder deze optie kon een experiment zoals het laatste niet uitgevoerd worden.

De overschakeling heeft bovendien een positieve invloed op de omzetting van diazald naar diazomethaan en is de invloed van een aantal factoren getest voor verdere optimalisatie, waarvan de concentratie en de verblijftijd zeker een grote invloed hebben. Het effect van de menging is moeilijk te testen in een tubulaire reactor. Maar om te controleren of de menging een effect heeft, kan het proces bij een verblijftijd t1 van 300 seconden worden uitgetest op een ander type reactor. Hiervoor komt de Kiloflow reactor in aanmerking omdat deze menging verbetert via de Split-And-Recombine (SAR) over de gehele reactor.

### 4.3 KiloFlow

De laatste stap in de opschaling wordt uitgevoerd met behulp van een KiloFlow-reactor. Net als bij de tubulaire reactoren wordt het experiment met een verblijftijd (t1) van 300 en 150 seconden herhaald waarbij KOH en benzoëzuur opgelost zijn in ethanol. Vervolgens worden de invloed van KOH- en benzoëzuurconcentratie en de stabiliteit van het proces over vier verblijftijden geëvalueerd.

#### 4.3.1 Parameterscreening

Uit voorgaande testen in de tubulaire reactor is gebleken dat de optimale verblijftijd t1, de tijd om diazald om te zetten in diazomethaan, in de buurt van 300 seconden ligt voor een 0,05 M diazaldconcentratie. Bij deze verblijftijd wordt een test met benzoëzuur en KOH in ethanol uitgevoerd ter vergelijking met de tubulaire reactor. De concentraties zijn hierbij ook gelijk gehouden, namelijk 0,05 M voor diazald en KOH en 0,0215 M voor benzoëzuur. Een tweede test wordt uitgevoerd onder dezelfde condities, maar met een verblijftijd van 150 seconden om het effect van de verschillende reactoren te evalueren.

In een eerder experiment werd opgemerkt dat KOH niet voldoende oplost in ethanol, zeker bij hogere concentraties. Om in verdere experimenten over te gaan naar hogere KOH-concentraties, is het belangrijk dat het KOH volledig oplost. Daarom wordt het solvent voor KOH vervangen door methanol voor de parameterscreening. De concentratie wordt hierbij niet aangepast en blijft 0,05 M. Vervolgens wordt ook benzoëzuur overgeschakeld om het

aantal verschillende solventen te beperken, de concentratie blijft hierbij 0,0215 M. Het effect van deze veranderingen wordt getest bij een verblijftijd  $t_1$  van 300 seconden. Als tweede parameter wordt ook de invloed van de benzoëzuur- en KOH-concentratie geëvalueerd. De aanpak hierbij is anders dan bij de tubulaire en microreactor. Er wordt slechts één concentratie in de voedingsflessen gebruikt en een hogere of lager concentratie van elk reagens wordt bekomen door de flowsnelheid van elke flow aan te passen. Indien er meer KOH wordt ingestuurd, wordt de diazaldstroom verlaagd, waardoor steeds de verblijftijd van 300 seconden in het eerste reactordeel behouden blijft.

De resultaten van de experimenten worden samengevat in Tabel 6. Experiment A en B zijn vergelijkbaar met de experimenten uitgevoerd in de tubulaire reactor, maar het resultaat bij 300 seconden is beduidend lager, namelijk 22 mol% in de KiloFlow-reactor t.o.v. 29,7 in de tubulaire reactor. De reden hiervoor is de slechte oplosbaarheid van het KOH in ethanol. De niet opgeloste deeltjes in de oplossing komen namelijk niet door de filter waarmee de oplossing wordt opgezogen. Het resultaat bij de verblijftijd  $t_1$  van 150 seconden is vergelijkbaar met het resultaat uit de tubulaire reactor onder dezelfde condities. Het opvallende aan de twee resultaten is dat de omzetting voor twee verschillende verblijftijden gelijkaardig is, terwijl er wordt verwacht dat een kortere verblijftijd een lager resultaat oplevert. Een verklaring voor dit probleem is mogelijk te vinden bij de sterk verbeterde menging in de KiloFlow-reactor. Dit resultaat komt overeen met literatuur waar het effect van de menging onderzocht wordt door van een tubulaire naar een microreactor te gaan. De aanwezigheid van statische mixers in de microreactor verminderde de afhankelijkheid van de verblijftijd (Struempel et al., 2008).

Experiment C en D zijn uitgevoerd met dezelfde concentraties als A en B, maar hierbij is KOH opgelost in methanol. Door het beter oplossen van KOH in methanol is de beschikbaarheid van KOH voor reactie met diazald groter, met meer diazomethaanvorming als gevolg (ca. 94 mol% bij een verblijftijd  $t_1$  van 300s). Het effect van de langere verblijftijd  $t_1$  van 591 seconden in experiment D geeft aanleiding tot een iets lagere omzetting van bijna 90 mol%. Het verschil dat tussen deze twee verblijftijden wordt bekomen is aanzienlijk kleiner dan in de tubulaire reactor, namelijk van 29,7 mol% voor 300 seconden en 18,3 mol% bij 600 seconden. De daling valt binnen de experimentele variatie, maar kan ook te wijten zijn aan de decompositie van diazomethaan ter vorming van een carbeen en stikstofgas. In sectie 0 wordt licht beschreven als mogelijke oorzaak van de decompositie bij langere verblijftijd.

Experiment C is het eerste experiment waar naast KOH ook benzoëzuur wordt opgelost in methanol. De resultaten hiervan liggen beduidend hoger dan experiment A en E waar beide producten opgelost worden in respectievelijk ethanol en methanol. Bij deze experimenten zijn enkel de solventen van KOH en benzoëzuur aangepast terwijl de flow constant blijft. Het gebruik van twee verschillende solventen levert bij equimolaire omstandigheden betere omzettingen dan wanneer KOH en benzoëzuur in hetzelfde solvent zijn opgelost. Door het mengen van twee verschillende solventen wordt bijgevolg de productie van diazomethaan beïnvloedt in een positieve manier. Het is interessant om verder onderzoek te doen naar het effect van verschillende solventcombinaties op de omzetting. Een ander organisch solvent laat mogelijk toe om ook de reactie van andere producten, welke niet oplossen in ethanol of methanol, met diazomethaan te bedrijven in een continu systeem.

Experiment E en F zijn uitgevoerd onder dezelfde condities en met dezelfde reagentia, maar omdat de diazaldoplossing niet erg transparant was, werd deze na experiment E gedurende 15-20 seconden in een ultrasoonbad geplaatst om het diazald terug in oplossing te brengen en gebruikt voor experiment F. Uit de omzetting van experiment F blijkt dat er een verhoging is van het rendement van 10 mol% door een betere oplossing van diazald. Met deze oplossing werd vervolgens experiment G uitgevoerd waarbij 20 % meer KOH wordt ingestuurd t.o.v. diazald. Het maximaal verwacht rendement is een verestering van 80 % van benzoëzuur omdat de overmaat base een zuur-basereactie met benzoëzuur ondergaat ter vorming van het benzoëzuuranion. Het gevormde diazomethaan, wat een zwakkere base is, kan bijgevolg de noodzakelijke zuur-basereactie niet meer ondergaan, waardoor de verdere reactie met benzoëzuur ook niet optreedt. Na het uitvoeren van dit experiment werd echter een opbrengst van 92 mol% bekomen. Ter controle van dit resultaat werd experiment I als een herhaling uitgevoerd, met opnieuw een zeer hoge omzetting (98 mol%). Twee mogelijke verklaringen voor de hogere rendementen zijn: de zuur-basereactie tussen KOH en benzoëzuur treedt op in competitie met de zuur-basereactie tussen diazomethaan en benzoëzuur of diazomethaan reageert met een andere component (methanol, water) om een proton op te nemen. De omzettingen bij een 20 % overmaat KOH vertonen een verbetering van ongeveer 15 % t.o.v. de equimolaire basiswaarde. Uit deze experimenten kan bovendien worden afgeleid dat KOH een belangrijke rol speelt in de snelheid van de eliminatiereactie waarbij diazomethaan wordt vrijgesteld. Indien zowel de concentratie van base als substraat, diazald, een invloed hebben op de snelheid van de reactie, is het mechanisme een E<sub>2</sub>-type (Clayden et al., 2012).

Wanneer de benzoëzuurstroom wordt verhoogd om de invloed van een overmaat benzoëzuur te evolveren, wordt de flow van benzoëzuur aangepast. Een hogere flow doorheen de reactor houdt ook in dat de druk stijgt. De druk gedurende equimolaire experimenten zoals H verlopen bij een druk van 5,4 bar. Door het verhogen van de benzoëzuurstroom verhoogt de druk tot 5,8 (J) en 6,2 (K) bar. Tussen J en K is ondanks de hoger druk geen significante verslechtering waarneembaar. Door een aanpassing van de benzoëzuurstroom en drukverhoging in de reactor wordt de vrijstelling van diazomethaan beïnvloed. Dit effect werd eerder al opgemerkt tijdens het testen van de menging in de tubulaire reactor, zie Invloed menging 4.2.2.

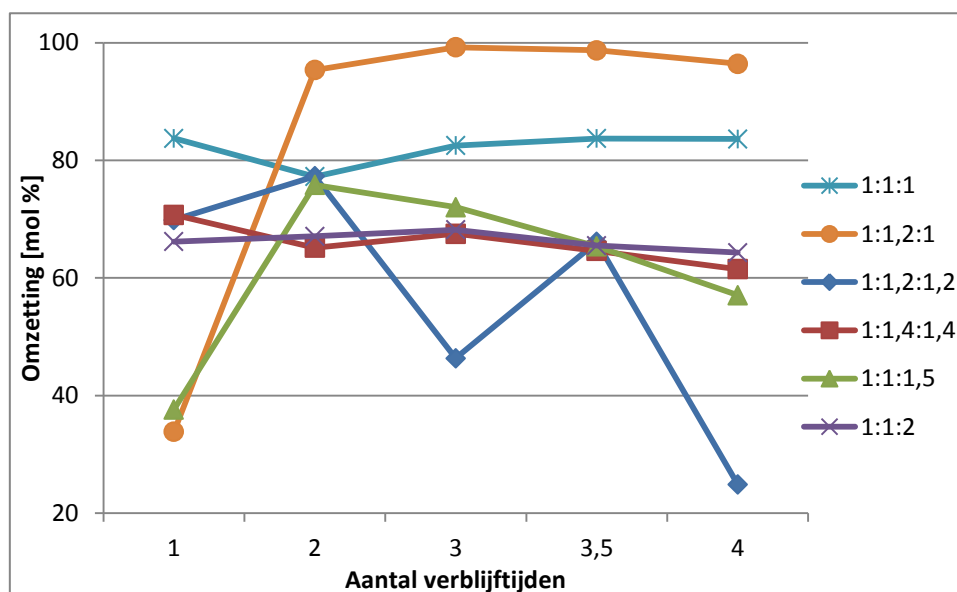
Tijdens experiment D uit Tabel 6, wordt tussen de staalnamen door een meting van het geproduceerde gas uitgevoerd met een gasval. Het opgemeten volume over enkele minuten wordt omgerekend naar een aantal mol stikstofgas. Deze hoeveelheid wordt vervolgens vergeleken met het maximaal aantal mol stikstofgas dat zou vrijgezet zijn bij een volledige conversie van diazald over diazomethaan tot methylbenzoaat en vervolgens omgezet in een procentuele conversie. Het resultaat van deze gasmeting is  $70,7 \pm 2,41$  mol%, wat aanzienlijk lager is dan de gemeten  $89,7 \pm 3,99$  mol%. Het verschil tussen deze resultaten kan verklaard worden doordat een deel van het stikstofgas niet gemeten wordt omdat het opgelost blijft in het solvent. Met de gasval kan een indicatie van het rendement van de reactie bekomen worden, maar er kan geen accurate omzetting worden bepaald.

Tabel 6: resultaten screening KiloFlow

t1 [s]	Diazald:KOH:Benz	Omzetting [mol %]	KOH	benzoëzuur	
300	1:1:1	20,0 ± 0,13	ethanol	ethanol	A
150	1:1:1	22,0 ± 1,81	ethanol	ethanol	B
300	1:1:1	93,7 ± 1,09	methanol	ethanol	C
591	1:1:1	89,7 ± 3,99	methanol	ethanol	D
300	1:1:1	66,4 ± 9,68	methanol	methanol	E
300	1*:1:1	76,4 ± 0,74	methanol	methanol	F
300	1*:1,2:1	92,2 ± 2,31	methanol	methanol	G
300	1:1:1	83,3 ± 0,66	methanol	methanol	H
300	1:1,2:1	98,1 ± 1,49	methanol	methanol	I
300	1:1,4:1,4	64,6 ± 3,00	methanol	methanol	J
300	1:1:2	66,0 ± 2,00	methanol	methanol	K

\*: Diazald oplossing na ultrasoonbehandeling

Tijdens de experimenten bij een concentratie van 0,05 M is op geen enkel moment de gasvorming zichtbaar in de reactor omdat deze onder druk staat. Door de verhoogde druk wordt het gas gedwongen in oplossing te blijven en pas na de tegendrukregelaar (BPR), aan het einde van de reactor, vormen de gasbellen. Onder stabiele omstandigheden was de druk gelegen tussen 5 en 7 bar, afhankelijk van het totale debiet dat wordt toegepast. Indien de druk meer dan 0,2 bar afwijkt na een stabiele periode, verloopt het proces niet op eenzelfde manier. De drukschommelingen zijn ook, met vertraging, zichtbaar aan het aantal en de grootte van de gasbellen welke zich vormen na de BPR (Back Pressure Regulator) en ook door het kleurverschil tussen opeenvolgende stalen. Omdat deze fluctuaties af en toe voorkomen, werd gedurende de laatste experimenten de conversie opgevolgd over een aantal verblijftijden. Het resultaat van deze metingen wordt weergegeven in Figuur 23. Weinig fluctuaties van de druk werden opgemerkt bij 1:1:1 (lichtblauwe markers), 1:1,2:1 (oranje markers), 1:1,4:1,4 (rode markers) en 1:1:2 (paarse markers). Deze resultaten stabiliseren voordat er drie verblijftijden om zijn en vertonen verder geen grote variaties. Gedurende volgende experimenten werd wel een drukschommeling waargenomen: 1:1,2:1,2 (donkerblauwe markers) van 4,2 tot 5,5 bar en 1:1:1,5 (groene markers) een kleine schommeling tussen 5,6 en 5,7 bar. Deze variaties in druk kunnen worden veroorzaakt door bijvoorbeeld fouling van de reactor of de check valves, welke redelijk snel terug oplossen. Om zoveel mogelijk storingen te vermijden, is het van belang dat de oplossingen transparant en zonder deeltjes zijn.



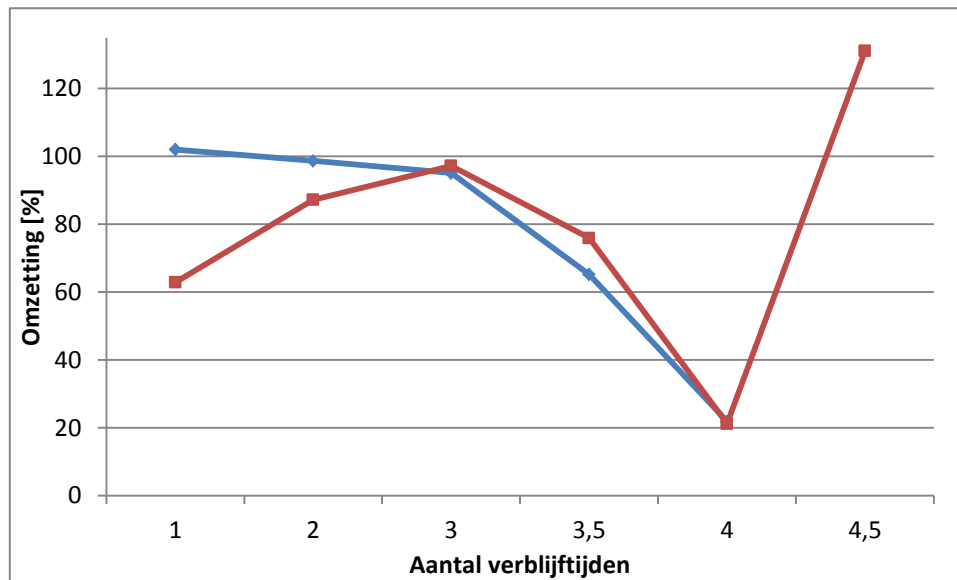
Figuur 23: Opvolging proces gedurende KiloFlow-experimenten

### 4.3.2 Verhoogde concentratie

Uit de verblijftijdsexperimenten in de tubulaire en microflowreactor, blijkt de concentratie een positief effect te hebben op de reactiesnelheid (zie 4.1.3). Door een verhoging van de concentratie kan zo de totale verblijftijd worden ingekort. Om de invloed te testen worden een aantal experimenten uitgevoerd met een hogere concentratie. Hiervoor wordt een 0,45 M aangemaakt, hoewel de hoeveelheid van het diazald moeilijk op te lossen is in diëthylether. Hierdoor trad na een korte tijd kristallisatie van gele partikels op in de eerste mengplaat waar het in contact komt met de alcoholische KOH-stroom. Deze kristallisatie was moeilijk op te merken in de gele oplossing en zorgde voor een onregelmatige stroom aan de uitgang en voor een sterk variërende druk (3,3-16 Bar). Een tweede probleem trad op bij het gebruik van een 1,5 M oplossing van benzoëzuur in ethanol. Aan het begin van de tweede mengplaat ontstond een witte neerslag van benzoëzuurkristallen welke de reactor blokkeerde. Beide afzettingen werden opgelost door te spoelen met methanol onder opwarmen tot ongeveer 40°C.

Figuur 24 toont het resultaat van een experiment uitgevoerd bij een verblijftijd  $t_1$  van 300 seconden. Omdat de flow doorheen de reactor niet steeds constant was en de druk sterk varieerde, kan niets worden afgeleid uit deze grafiek aangaande de omzetting. Een omzetting groter dan 100 % is zelfs een absurd resultaat. Hiervoor moet door de verstopping een verhoogde concentratie aanwezig zijn van het diazomethaan en ook voldoende benzoëzuur om mee te reageren. Mogelijk is dit resultaat het gevolg van een fout in de analyse.





Figuur 24: invloed van neerslag in de KiloFlow-reactor bij hogere concentraties

Uit voorgaande experimenten blijkt dat de concentratie van zowel de base als diazald een invloed heeft op de snelheid waarmee het proces verloopt. Daarom is het interessant om een concentratie hoger dan 0,05 M te testen. De gebruikte concentratie van 0,45M gaf echter het probleem van kristallisatie. Daarom is het nuttig om in de toekomst een concentratie tussen 0,05 en 0,45M te testen waarbij er geen kristallisatie optreedt en waarbij de invloed van de verhoogde concentratie correct onderzocht kan worden.

### 4.3.3 Besluiten KiloFlow-experimenten

De opschaling van tubulaire naar de KiloFlow-reactor en een hervatting van de parameterscreening heeft een positieve invloed gehad op de omzetting. Omdat KOH een slechte oplosbaarheid heeft in ethanol, limiteerde het de omzetting van diazald naar diazomethaan. Door KOH in methanol op te lossen werd de beschikbaarheid verbeterd en hiermee ook de diazomethaanvorming. Door het insturen van een overmaat base is het resultaat verhoogd tot boven 90 % en wordt hiermee bevestigd dat het mechanisme waarmee diazomethaan wordt geëlimineerd uit diazald van het E<sub>2</sub>-type is. Vergelijking 3 toont de reactiesnelheidsvergelijking voor deze reactie. De juiste waarde van m en n kunnen worden bepaald door het uitvoeren van drie experimenten, waarbij telkens de concentratie van diazald of KOH wordt aangepast. Door vervolgens zoals in Vergelijking 3 de concentratieverandering in te vullen, worden drie vergelijkingen bekomen waaruit m en n kunnen bepaald worden (Blackmond, 2005).

Vergelijking 3: snelheidsvergelijking voor de reactie van diazald met KOH

$$-\frac{d[\text{Diazald}]}{dt} = k * [\text{Diazald}]^m * [\text{KOH}]^n$$

Vermits er in dit onderzoek vooral screeningsexperimenten zijn uitgevoerd, is verder onderzoek naar de optimale condities nog nodig. Hiervoor kan de invloed van de baseconcentratie verder worden uitgewerkt en om het proces te versnellen is het interessant om naar een hogere diazaldconcentratie over te gaan. Verder is het wisselen van solvent van

benzoëzuur interessant om een beter zicht te krijgen op geschikte solventen voor deze reactie.  
Dit om later ook reacties met andere componenten dan benzoëzuur uit te voeren.

## 5 Conclusie

De gebruikte flowreactoren met volumes tot 26 ml zijn geschikt om op een veilige manier reacties met een reactief reagens zoals diazomethaan uit te voeren en hierbij zijn conversies hoger dan 90 mol % mogelijk. Dit onderzoek beoogt de maximalisatie van de omzetting van diazald naar diazomethaan en de consecutieve reactie met benzoëzuur tot methylbenzoaat. Het effect van de parameters verblijftijd, concentratie en solventen wordt onderzocht in verschillende reactoren. Tabel 7 geeft de condities en resultaten van verschillende experimenten weer waarop de conclusies zijn gebaseerd. De tabel toont de verschillende solventen en concentraties weer van alle gebruikte reagentia. De molverhouding wordt bekomen door de flow van de reagentia te variëren zodat de verblijftijd wordt behouden

Tabel 7: Samenvattende tabel onderzoek

Verblijft ijd t1	Molverhou ding	Diazald		KOH		Benzoëzuur		Omzetti ng
		Solvent	Mol/L	Solvent	Mol/L	Solvent	Mol/L	
Seconde n	Diazald:K OH:benzo ëzuur							[mol%]
<b>A</b>	75 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,005	EtOH	0,005	Et <sub>2</sub> O	0,005	3,9
<b>B</b>	75 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,005	Et <sub>2</sub> O	0,0215	15,3
<b>C</b>	150 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,05	EtOH	0,0215	19,7
<b>D</b>	300 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,05	EtOH	0,0215	29,7
<b>E</b>	600 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,05	EtOH	0,0215	18,3
<b>F</b>	300 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,5	EtOH	0,0215	40,9
<b>G</b>	150 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,05	EtOH	0,0215	22
<b>H</b>	300 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	EtOH	0,05	EtOH	0,0215	20
<b>I</b>	300 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	MeOH	0,05	EtOH	0,0215	93,7
<b>J</b>	300 1:1:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	MeOH	0,05	MeOH	0,0215	83,3
<b>K</b>	300 1:1,2:1	Et <sub>2</sub> O	0,05	MeOH	0,05	MeOH	0,0215	98,1

Et<sub>2</sub>O: Diëthylether

EtOH: Ethanol

MeOH: Methanol

De invloed van de concentratie wordt afgeleid uit resultaten van condities A en B uit Tabel 7. Bij eenzelfde tijd en solventcombinatie wordt namelijk een hoger resultaat bekomen. Door D met F te vergelijken kan een gelijkaardig effect worden waargenomen. Door een hogere concentratie base (F) in te sturen is in de reactor een hogere concentratie van zowel KOH als diazald aanwezig en stijgt de omzetting. Om te controleren of de conversie verhoogt bij een overmaat KOH wordt J met K vergeleken. Hierbij wordt 20 mol% meer KOH ingestuurd dan diazald door de flow van beide reagentia aan te passen. Door op deze manier te werken wordt het diazald in de reactor sterker verdund en wordt KOH meer geconcentreerd. Het verhoogde rendement dat optreedt is daarom het gevolg van een hogere baseconcentratie ten opzichte van diazald. Dit is de reden dat bij eerdere onderzoeken ook een hogere KOH-concentratie wordt toegepast dan diazald (Rossi et al., 2012; Struempel et al., 2008). Het resultaat bij dit experiment is opvallend omdat zowel de overmaat base als het diazomethaan in competitie zijn om een proton van benzoëzuur te abstraheren en het diazomethaan de voorkeur heeft ondanks dat het een zwakkere base is. Door de hoge reactiviteit van het

geprotoneerd diazomethaan, waardoor het zeer snel en irreversibel reageert met het benzoaation, trekt de zuur-base reactie benzoëzuur-diazomethaan waarschijnlijk naar rechts. Om het effect van de verhoogde verhouding aan base te evalueren en te optimaliseren, is een identiek experiment nodig, met verschillende molverhoudingen KOH/diazald, bijvoorbeeld 10 en 30 mol% overmaat aan base.

Vermits zowel base als substraat, diazald, een invloed hebben op de reactiesnelheid, verloopt de eliminatie van diazomethaan via een E<sub>2</sub>-mechanisme. De invloed van zowel diazald als KOH op de reactiesnelheid kan verder worden onderzocht door drie experimenten uit te voeren waarbij de concentratie van KOH of diazald wordt aangepast en de concentratie van de reagentia en reactieproducten bij verschillende verblijftijden wordt opgemeten. Het oplossen van Vergelijking 4 voor deze experimenten, levert m en n (Blackmond, 2005).

**Vergelijking 4: snelheidsvergelijking voor de reactie van diazald met KOH**

$$-\frac{d[\text{Diazald}]}{dt} = k * [\text{Diazald}]^m * [\text{KOH}]^n$$

Vanwege de invloed op de snelheid is het voor verdere optimalisatie interessant de concentratie van alle reagentia te verhogen. De maximale uitvoerbare concentraties zijn echter gelimiteerd door het optreden van kristallisatie. Door de concentraties te verhogen, kan de verblijftijd worden ingekort. Hierbij stijgt de productie van stikstofgas, met het gevolg dat deze als gasbellen doorheen de reactor migreren. Indien hierdoor de druk over de reactor sterk varieert, is het onmogelijk om een stationair systeem te bekomen. Het opvolgen van de experimenten over langere perioden is bijgevolg nodig om de stabiliteit van het proces te controleren (YANG et al., 2009).

De verblijftijd heeft eveneens een invloed op de uiteindelijke omzetting. In de tubulaire reactor, bedraagt de optimale verblijftijd 300 seconden zoals blijkt uit C,D en E in Tabel 7. De KiloFlow-reactor vertoont bij een verblijftijd van 150 seconden (G) een vergelijkbaar resultaat als bij 300 seconden (H). Het verschil tussen de twee reactoren is gelegen in de menging, het volume van de reactor en de druk over de reactor. De mengefficiëntie is de meest plausibele parameter om deze rendementsverhoging en verblijftijdsverkortening te verklaren. Om dit te staven is een meting van de mengefficiëntie nodig voor de twee reactoren.

Tot slot is ook de keuze van het solvent belangrijk, zoals blijkt uit H, I en J in Tabel 7. Om de reactie te versnellen is een polair aprotisch solvent het meest geschikt (Bruckner, 2010). De resultaten van reacties waar KOH is opgelost in ethanol, A tot H, zijn aanzienlijk lager dan wanneer het is opgelost in methanol, G tot L. De reden hiervoor is de slechte oplosbaarheid van KOH in ethanol. Door vervolgens ook benzoëzuur in methanol op te lossen (J), daalt het rendement. Hoewel het effect van verschillende solventen op het proces niet verder is onderzocht, is het zeker interessant voor toekomstig onderzoek. Andere solventen voorzien de mogelijkheid om ook andere reacties dan de verestering uit te voeren met verbindingen die niet oplosbaar zijn in methanol.

In toekomstig onderzoek kan een verdere optimalisatie uitgevoerd worden door de manipulatie van de aangehaalde parameters.

## Bibliografie

- Absolute Astronomy. (2014). Diazo. Retrieved April 11, 2014, from <http://www.absoluteastronomy.com/topics/Diazo>
- Barkawi, L. S., & Cohen, J. D. (2010). A method for concurrent diazomethane synthesis and substrate methylation in a 96-sample format. *Nature Protocols*, 5(10), 1619–26.
- Blackmond, D. G. (2005). Reaction progress kinetic analysis: a powerful methodology for mechanistic studies of complex catalytic reactions. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 44(28), 4302–20.
- Bruckner, R. (2010). *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. (M. Harmata, Ed.) *Vasa* (3rd ed., p. 855). Verlag Berlin Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Buchanan, M. D., Stenerson, K. K., & Sidisky, L. M. (2011). SLB-IL111 for Fatty Acid Methyl Ester ( FAME ) Applications. Sigma Aldrich Co.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms* (p. 1199). Springer.
- Chakraborti, A. K. (1999). Chemoselective Protection of Carboxylic Acid as Methyl Ester : A Practical Alternative to Diazomethane Protocol † Functional group protection is an indispensable artifice employed to prevent or to modify the reaction of a specific functional group during, (c), 8014–8017.
- Chemtrix BV. (2014). Flow Chemistry Products. 03 juni 2014, <http://www.chemtrix.com/products>
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic chemistry* (tweede., p. 1234). Oxford: Oxford University Press.
- Corning Incorporated. (2014). Corning® Advanced-Flow™ Reactors. Retrieved June 03, 2014, from [http://www.corning.com/products\\_services/emerging\\_innovations/reactors\\_products.aspx](http://www.corning.com/products_services/emerging_innovations/reactors_products.aspx)
- Cussler, E. L. (2009). *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems* (3rd ed., p. 631). Cambridge: Cambridge University Press.
- Dewick, P. M. (2013). *Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry* (2nd ed., p. 704). West Sussex: John Wiley & Sons.
- Dietrich, T. (2009). *Microchemical Engineering in Practice* (I., Vol. 2011, p. 487). New Jersey: John Wiley & Sons.
- Hansen K. Emelie. (2012). *Synthesis of O-Heterocycles: The [2,3]- sigmatropic rearrangement of transition metal carbenoid-generated allylic oxonium ylides. PhD thesis.* <http://theses.gla.ac.uk/3654/1/2012hansenphd.pdf>
- Hartman, R. L., & Jensen, K. F. (2009). Microchemical systems for continuous-flow synthesis. *Lab on a Chip*, 9(17), 2495–507.

- Hervés, P., Leis, J. R., Mejuto, J. C., & Pérez-Juste, J. (1997). Kinetic Studies on the Acid and Alkaline Hydrolysis of N -Methyl- N -nitroso- p -toluenesulfonamide in Dioctadecyldimethylammonium Chloride Vesicles. *American Chemical Society*, 7463(6), 6633–6637.
- Hessel, V., Löwe, H., & Schönfeld, F. (2005). Micromixers—a review on passive and active mixing principles. *Chemical Engineering Science*, 60(8-9), 2479–2501.
- Hopps, H. B. (1970). Preparation and Reaction of Diazomethane. *Aldrichimica Acta*, 3(4), 7–12.
- Jensen, K. F. (2001). Microreaction engineering — is small better? *Chemical Engineering Science*, 56(2), 293–303.
- Kaschel, J., Schneider, T. F., & Werz, D. B. (2012). One pot, two phases: iron-catalyzed cyclopropanation with in situ generated diazomethane. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 51(29), 7085–6.
- Kirkbride, W., & Norrish, R. (1933). Photochemical Decomposition of Diammethane. *Journal of the Chemical Society*, (0), 119–126.
- Lamoureux, G., & Agüero, C. (2009). A comparison of several modern alkylating agents. *ARKIVOC*, 251–264.
- Malet-Sanz, L., & Susanne, F. (2012). Continuous flow synthesis. A pharma perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(9), 4062–98.
- Mansur, E. A., Mingxing, Y. E., Yundong, W., & Youyuan, D. A. I. (2008). A State-of-the-Art Review of Mixing in Microfluidic Mixers. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 16(4), 503–516.
- Mastronardi, F., Gutmann, B., & Kappe, C. O. (2013). Continuous flow generation and reactions of anhydrous diazomethane using a Teflon AF-2400 tube-in-tube reactor. *Organic Letters*, 15(21), 5590–3.
- Maurya, R. A., Park, C. P., Lee, J. H., & Kim, D.-P. (2011). Continuous in situ generation, separation, and reaction of diazomethane in a dual-channel microreactor. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 50(26), 5952–5
- Mcgarrrity, J. F., & Smyth, T. (1980). Hydrolysis of Diazomethane-Kinetics and Mechanism. *Journal of American Society*, (14), 7303–7308.
- Monnier, H., Wilhelm, A. M., & Delmas, H. (2000). Effects of ultrasound on micromixing in flow cell. *Chemical Engineering Science*, 55, 4009–4020.
- Morandi, B. (2012). *The in situ Generation of Diazo Compounds : Development of Novel Methods for Organic Synthesis*.
- Neeman, M., Caserio, M. C., Robert-s, J. D., & Johnson, W. S. (1959). METHYLATION OF ALCOHOLS WITH DIAZOMETHANE, 6(2391), 36–47.
- Nguyen, N.-T., & Wu, Z. (2005). Micromixers—a review. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 15(2), R1–R16.

- Pinho, V. D., Gutmann, B., Miranda, L. S. M., de Souza, R. O. M. a, & Kappe, C. O. (2014). Continuous flow synthesis of  $\alpha$ -halo ketones: essential building blocks of antiretroviral agents. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(4)
- Poehlauer, P. (2012). On-site-on-demand - production of hazardous chemicals by continuous flow processes. *Chemistry Today*, 30(4), 51–54.
- Proctor, L. D., & Warr, A. J. (2002). Development of a Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane. *Organic Process Research & Development Published*, 6(6), 884–892.
- Pubchem Compound. (2005). Diazomethane. 11 juni, 2014, [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9550&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9550&loc=ec_rcs)
- Roberge, D. M., Gottsponer, M., Eyholzer, M., & Dominique, M. (2009). Microreactors / Industry Perspective and use of microreactors *Microreactors / Industry Perspective*, 27, 8–11.
- Rossi, E., Woehl, P., & Maggini, M. (2012). Scalable in Situ Diazomethane Generation in Continuous-Flow Reactors. *Organic Process Research & Development*, 16(5), 1146–1149.
- Rozenbaha, I., Odham, G., Järnberg, U., Alsberg, T., & Klavins, M. (2002). Characterisation of humic substances by acid catalysed transesterification. *Analytica Chimica Acta*, 452(1), 105–114.
- Schenk, R., Hessel, V., Hofmann, C., Kiss, J., Löwe, H., & Ziegler, A. (2004). Numbering-up of micro devices: a first liquid-flow splitting unit. *Chemical Engineering Journal*, 101(1-3), 421–429. doi:10.1016/j.cej.2003.11.034
- Schetz, J. A., & Fuhs, A. E. (1999). *Fundamentals of Fluid Mechanics* (p. 935). New York: John Wiley & Sons.
- Schlenk, H., & Gellerman, J. L. (1960). Esterification of Fatty Acids with Diazomethane on a Small Scale. *Analytical Chemistry*, 32(11), 1412–1414.
- Scott, A. (2005). Hazardous Chemistry: A Safer Route to Profits Growth. *Chemical Week*, 167(35), 23–32.
- Sigma-Aldrich Co. (2013). MSDS Diazald®.
- Struempel, M., Ondruschka, B., Daute, R., & Stark, A. (2008). Making diazomethane accessible for R&D and industry: generation and direct conversion in a continuous micro-reactor set-up. *Green Chemistry*, 10(1), 41.
- Struempel, M., Ondruschka, B., & Stark, A. (2009). Continuous Production of the Diazomethane Precursor N -Methyl- N- nitroso- p- toluenesulfonamide : Batch Optimization and Transfer into a Microreactor Setup Abstract :, 13(5), 1014–1021.
- Suggs, J. W. (2002). *Organic Chemistry* (p. 473). New York: Barron's Educational Series
- V. Pechmann, H. (1894). Ueber Diazomethan. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 27, 1888–1891
- Watts, P., & Wiles, C. (2007). Recent advances in synthetic micro reaction technology. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, (5), 443–67

- Wegner, J., Ceylan, S., & Kirschning, A. (2011). Ten key issues in modern flow chemistry. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 47(16)
- YANG, K., CHU, G., SHAO, L., XIANG, Y., ZHANG, L., & CHEN, J. (2009). Micromixing Efficiency of Viscous Media in Micro-channel Reactor. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 17(4), 546–551.
- YMC Co. (2013). YMC Products : Flow Chemistry. 11 mei, 2014, <http://www.ymc-europe.com/ymceurope/products/flow-chemistry/flow-chemistry-start.html>



## Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

### **Methylering van carbonzuren met diazomethaan in flowreactoren**

Richting: **master in de industriële wetenschappen: chemie**

Jaar: **2014**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

**Vrijsen, Arne**

Datum: **11/06/2014**