

Woord vooraf

Deze thesis is de laatste stap in mijn opleiding tot industrieel ingenieur chemie. Tijdens deze thesis moest ik een beroep doen op al de vergaarde kennis van verschillende vakken tijdens mijn opleiding zoals reactorkunde, organische scheikunde, analytische chemie, statistiek en procestechnologie. Ik heb veel bijgeleerd de afgelopen 3 maanden over kennisvergaring uit de literatuur, methodeontwikkeling en wetenschappelijk rapporteren. Het ontwikkelen en uitvoeren van experimenten ging mij beter af dan het schriftelijk werk, maar hiervoor kon ik rekenen op de steun en toewijding van mijn externe promotor Ing. Bjorn Gielen en mijn interne promotor Prof. dr. ir. Leen Braeken. Zij waren mijn rots in de branding, ik kon altijd bij hen terecht en ze waren altijd bereid om te helpen. Verder wil ik Prof. dr. ir. Tom Van Gerven bedanken om mij de mogelijkheid te geven om dit onderzoek uit te voeren. Ik ben blij een bijdrage te hebben kunnen leveren aan dit onderzoek. Ook wil ik de docenten, doctoraatsstudenten en collega's bedanken voor hun advies, vriendelijkheid en respect. Ten slotte wil ik mijn familie bedanken voor hun steun, niet enkel tijdens deze thesis maar ook tijdens de rest van mijn opleiding.

Inhoudstabel

Woord vooraf.....	1
Lijst van tabellen	5
Lijst van figuren.....	7
Abstract.....	9
Abstract in English.....	11
1 Inleiding	13
1.1 Situering.....	13
1.2 Onderzoeksvraag.....	13
1.3 Doelstellingen.....	14
2 Theoretische achtergrond	15
2.1 Synthese van aspirine	15
2.1.1 Reactiemechanisme	15
2.1.2 Invloed van procesparameters op de reactiesnelheid.....	16
2.1.3 Invloed van procesparameters op het reactie-evenwicht.....	19
2.1.4 Overzicht recepten aspirine	20
2.1.5 Aspirineproductie op industriële schaal	21
2.2 Koelingskristallisatie van asprine.....	25
2.2.1 Principe van koelingskristallisatie.....	25
2.2.2 Nucleatie en kristalgroei.....	25
2.3 Ultrasoon.....	27
2.3.1 Principe van ultrasoon.....	27
2.3.2 Invloed van experimentele parameters op cavitatie.....	31
2.3.3 Invloed van ultrasoon op organische synthesesreacties.....	33
2.3.4 Invloed van ultrasoon op de kristallisatie van aspirine.....	38
3 Materialen en methods	41
3.1.1 Uitgevoerde experimenten	41
3.1.2 Analysemethodes.....	47
4 Resultaten en discussie.....	51
4.1 Ontwikkelen van een HPLC-methode voor bepaling van aspirine en salicylzuur in water en methanol.....	51
4.1.1 Analyse in water als solvent.....	51

4.1.2	Analyse in methanol als solvent.....	55
4.2	Synthese en kristallisatie van aspirine	56
4.2.1	Screeningsexperimenten	56
4.2.2	Experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging.....	57
4.2.3	Experimenten bij gecontroleerde koeling met externe menging (roerder).....	61
5	Besluit	69
5.1	Invloed van ultrasoon op de synthese van aspirine.....	69
5.2	Invloed van ultrasoon op de kristallisatie van aspirine.....	70
5.3	Aanbevelingen	70
	Bibliografie	73
	Bijlagen.....	77

Lijst van tabellen

Tabel 1: Effect van verschillende katalysatoren op de reactietijd en het reactierendement van de synthese van aspirine.....	18
Tabel 2: Invloed van het verhogen van verschillende procesparameters op de reactiesnelheid en het reactie-evenwicht van de synthesesreactie van aspirine.....	19
Tabel 3: Vergelijking aspirinerecepten.....	21
Tabel 4: Invloed van het verhogen van verschillende experimentele parameters op het proces en de vrijgekomen implosie-energie van de akoestische cavitatie.....	33
Tabel 5: Effect van ultrasoon op verschillende organische synthesesreacties.....	37
Tabel 6: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: producthoeveelheden.....	43
Tabel 7: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: reactieomstandigheden.....	43
Tabel 8: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: kristallisatieomstandigheden.....	44
Tabel 9: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: producthoeveelheden.....	45
Tabel 10: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: reactieomstandigheden.....	46
Tabel 11: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: kristallisatieomstandigheden.....	46
Tabel 12: Berekende concentraties uit de gemeten absorbtiewaardes van een 200 ppm aspirinestandaard.....	48
Tabel 13: Concentraties aan aspirine en salicylzuur van de verschillende verdunnigen na 5 u 18 min en na 17 u 18 min.....	51
Tabel 14: Concentraties aan aspirine en salicylzuur van de verschillende verdunnigen na 39 u 57 min en na 121 u 39 min.....	52
Tabel 15: Verlopen van aspirineafbraak en salicylzuurvorming respectievelijk uitgedrukt in aspirineconcentratieverhouding $\ln[c/c_0]$ en salicylzuurconcentratie y (in ppm) in functie van de tijd x (in uren) voor elke verdunning.....	54
Tabel 16: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 200 ml driehalskolf in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	58
Tabel 17: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 200 ml driehalskolf in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	58
Tabel 18: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 200 ml driehalskolf met tertiair-butanol in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	60
Tabel 19: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 200 ml driehalskolf met tertiair-butanol in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	61
Tabel 20: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	62
Tabel 21: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.....	62

Tabel 22: Gemiddelde nucleatietemperaturen en standaarddeviaties op de nucleatietemperaturen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.	63
Tabel 23: Gemiddelde kristalzuiverheden en standaarddeviaties op de kristalzuiverheden bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.....	65
Tabel 24: De waarden van d_{10} , d_{50} , d_{90} en de <i>span</i> van de kristallen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.....	66

Lijst van figuren

Figuur 1: Synthesereactie van aspirine.....	13
Figuur 2: Reactiemechanisme voor synthese van aspirine	16
Figuur 3: Effect van de temperatuur op de verdeling van de kinetische energie van moleculen	17
Figuur 4: Principe van activatie-energie van een reactie	17
Figuur 5: Effect van katalysator op de activatie-energie.....	18
Figuur 6: Industriële productie van aspirine	22
Figuur 7: Industriële productie van aspirine	23
Figuur 8: Industriële productie van aspirine	23
Figuur 9: Kristallisatietheorie	25
Figuur 10: Schematische voorstelling van transversal, longitudinale en oppervlaktegolven	27
Figuur 11: Het verloop van akoestische cavitatie	29
Figuur 12: Sonolytische productie en recombinitie van radicalen	30
Figuur 13: 'Micro jetting' door implosie van een caviteit.....	30
Figuur 14: Ultrasoon geïnduceerde hydroxystannatie van olefinen	34
Figuur 15: Vorming van α -methyleen- β -hydroxycomponenten met de Baylis-Hillman-reactie	34
Figuur 16: Reactie van arylaldehydes met nitromethaan in aan/afwezigheid van ultrasoon of microgolven	35
Figuur 17: Nucleofiele substitutiereactie van methanol en dimethoxydichloromethaan met tetrabutylammoniumbromide als fase-transferkatalysator (PTC) en in KOH als solvent.....	35
Figuur 18: Invloed van reactieomstandigheden op de synthese van chinonderivaten	36
Figuur 19: Opstelling bij de screeningsexperimenten: 200 ml rondbodemkolf in thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder.....	41
Figuur 20: Opstelling bij de experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging : 200 ml driehalskolf in thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder en een chromium-aluminium thermokoppel type K.....	42
Figuur 21: Gebruikte probe bij de synthese, kristallisatie en herkristallisatie van aspirine: UP50H (30 kHz en 50 W).....	43
Figuur 22: Opstelling bij de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand : 300 ml reactor met glazen koelwand gekoppeld aan een thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder en een chromium-aluminium thermokoppel type K	45
Figuur 23: Voorbeeld van een kristalgrootteverdeling.	49
Figuur 24: Concentratie aan aspirine in functie van de tijd van de verschillende verdunnigen in water	52
Figuur 25: Concentratie aan salicylzuur in functie van de tijd van de verschillende verdunningen in water	53
Figuur 26: Hydrolyse van aspirine in water bij een pH tussen 4,5 en 8,5.....	54
Figuur 27: Snelheidsprofiel van het hydrolyseproces in functie van de pH.....	55
Figuur 28: Afbraakreactie van tertiair-butanol door OH-radicalen	59
Figuur 29: Mogelijke nevenreactie van tertiair-butanol met azijnzuuranhydride.....	60
Figuur 30: Kristalgrootteverdelingen van de kristallen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.....	68
Figuur 31: Calorimetrisch vermogen bij elk ingesteld vermogen voor de 30 kHz ultrasone probe.	82

Figuur 32: Calorimetrisch vermogen bij elk ingesteld vermogen voor de 36 kHz ultrasone probe. 82

Abstract

De onderzoeksgroepen Lab4U en ProcESS werken samen aan de ontwikkeling van continue ultrasone reactoren voor de synthese en de daaropvolgende koelingskristallisatie van farmaceutische actieve stoffen of API's. Overschakelen van het huidige batchproces naar een continu systeem biedt potentieel om een zuiverder eindproduct te produceren aan lagere energiekosten.

Deze masterproef bestudeert het effect van ultrasone golven op het reactierendement, de zuiverheid en de kristalmaat tijdens de synthesesreactie en op de aansluitende koelingskristallisatie van aspirine, een modelcomponent voor andere API's. Experimenten in batchreactoren gaan na welke de optimale instellingen zijn frequentie, vermogen en pulstijd. Bijkomend wordt ook de degradatie van aspirine opgevolgd.

Het rendement wordt bepaald door gewichtsanalyse. De zuiverheid en degradatie van aspirine volgt uit *high-performance liquid chromatography*. De kristalmaat wordt gemeten met een laserdiffractiemeter. Het effect van ultrasoon tijdens de kristallisatiefase wordt geëvalueerd aan de hand van de breedte van de metastabiele zone.

Men concludeerde dat de aanwezigheid van ultrasoon zorgde voor een verlaging van het reactierendement. Indien de radicaalvanger tertiair-butanol toegevoegd werd, zorgde ultrasoon voor een verbetering van het rendement. Dit wijst op radicalaire nevenreacties geïnduceerd door ultrasoon. De aanwezigheid van ultrasoon tijdens de kristallisatie zorgde voor kleinere kristallen, *span* en metastabiele zone.

Abstract in English

In the FP7 project AlterEgo and in association with Janssen Pharmaceutics two research groups Lab4U and ProcESS develop continuous sonoreactors for the reactive crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). Conversion of intermittent batch methods into continuous operation can potentially lead to an increase in product purity and a decrease in energy costs.

This thesis evaluates the effect of ultrasound on the reaction yield, the product purity and the crystal size during the synthesis and the following cooling crystallization of aspirin, chosen as standard model for other APIs. Experiments in batch reactors will examine various settings as frequency, power input and pulsation time. Additionally the degradation of aspirin is monitored.

The reaction yield is determined by weight analysis. The aspirin purity and - degradation are examined using high-performance liquid chromatography. The crystal size is analyzed with laser diffraction. Measurements of metastable zone widths are used to evaluate the effect of ultrasound during the crystallization phase.

Tests showed that the presence of ultrasound during the reaction caused a decrease in reaction yield. If a radical scavenger e.g. tertiary butanol was added to the reaction mixture, the presence of ultrasound during the reaction caused an increase in reaction yield. This indicates the presence of radical side reactions induced by ultrasound. The presence of ultrasound during the crystallization decreased crystal size, span and metastable zone width.

1 Inleiding

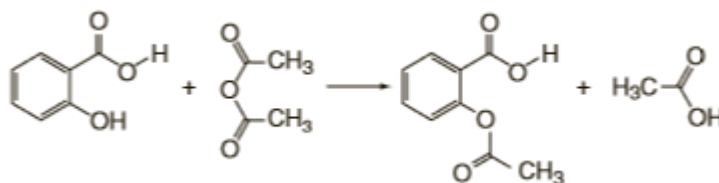
1.1 Situering

Industriële chemische processen gaan al eeuwenlang gepaard met problemen i.v.m. veiligheid, energiekosten en afvalstromen. In de laatste twee decennia is er onderzoek ontstaan naar procesintensificatie met als doel compacte, veilige, energie-efficiënte, milieuvriendelijke en duurzame processen te ontwikkelen (Stankiewicz, 2000). In dit kader zijn Lab₄U en ProcESS, twee onderzoeksgroepen verbonden aan respectievelijk KULeuven@Campus Diepenbeek en KULeuven Departement Chemische Ingenieurstechnieken, gestart met een internationaal FP7-project genaamd Alterego. Het doel van dit project is evalueren en valideren van nieuwe technologieën om chemische processen te intensifiëren. Beide onderzoeksgroepen bestuderen daarvoor het gebruik van ultrasone geluidsgolven in continue geminiaturiseerde reactoren.

Eén van de cases is de ontwikkeling van continue ultrasone reactoren waarin zowel de synthese als de daaropvolgende koelingskristallisatie van API's kan gebeuren en hiervoor wordt er samengewerkt met Janssen Pharmaceutica, fabrikant van actieve farmaceutisch ingrediënten (API's). De meeste syntheses en kristallisaties worden momenteel nog in batchreactoren uitgevoerd. Overschakelen op een continu systeem, waarbij betere massatransfer en warmteoverdracht mogelijk zijn, laat toe om een zuiverder en duurzamer eindproduct te produceren aan lagere energiekosten (Eckert & L., 2004).

1.2 Onderzoeksvraag

Deze masterproef bestudeert in eerste instantie het effect van ultrasone golven op de synthesesreactie van aspirine in een batchreactor. Experimenten moeten daarbij uitwijzen of het zinvol is om ultrasoon reeds toe te passen tijdens de synthesestap. Dit werd geanalyseerd aan de hand van twee recepten. Een eerste omvat de synthesesreactie van aspirine weergegeven in Figuur 1 waarbij geconcentreerd zwavelzuur fungeert als katalysator en azijnzuuranhydride als solvent dient om het salicylzuur op te lossen.



Figuur 1: Synthesereactie van aspirine (Beran, 2014).

Een tweede reactie vertrekt van het huidige industrieel proces waarbij azijnzuur, azijnzuuranhydride en salicyl gebruikt worden als startproducten. Hierbij doet azijnzuur dienst als solvent en katalysator.

Vervolgens komt ook het effect van ultrasoon op de koelingskristallisatie aan bod. Experimenten in batchreactoren onderzoeken welke proces- en designparameters een belangrijke rol spelen, en wat de optimale instellingen zijn. Eerder onderzoek toont aan dat de aanwezigheid van ultrasoon bij kristallisatie zorgt voor nucleatie bij een lagere oververzadigingsgraad waardoor sneller nucleï gevormd worden. Bijkomend worden de kristal grootte en de kristal grootteverdeling beïnvloed door ultrasone golven (Ruecroft, Hipkiss, Ly, Maxted, & Cains, 2005).

Aspirine is gekozen als modelcomponent voor verscheidene andere API's. De opname van API's in het menselijk lichaam wordt beïnvloed door de kristalgrootte (Eder). Het is dus belangrijk dat de kristallen één welbepaalde grootte hebben en de kristalgrootteverdeling zo klein mogelijk is. De invloed van de ultrasone parameters op de kristaleigenschappen zal dan ook onderzocht worden.

1.3 Doelstellingen

Ten eerste wordt er nagegaan of de aanwezigheid van ultrasone golven tijdens de reactie en de daaropvolgende koelingskristallisatie van aspirine een invloed heeft op het reactierendement, de kristalgrootte en de productzuiverheid. Hierbij worden de belangrijkste ultrasone procesparameters bepaald namelijk: het vermogen, de pulstijd en de frequentie. Eerst worden screeningsexperimenten uitgevoerd om de optimale reactietijd, reactietemperatuur en roersnelheid te bepalen. Vervolgens worden deze instellingen gebruikt om experimenten uit te voeren in af- en aanwezigheid van ultrasoon. De experimenten worden uitgevoerd in verschillende batchreactoren.

Ten tweede wordt onderzocht of ultrasoon de koelingskristallisatie van zuiver aspirine beïnvloedt door de bekomen rendementen, kristalgrootteverdeling en breedte van de metastabiele zone te vergelijken bij stille condities en bij ultrasone experimenten. Bij deze laatste worden bovendien het effect van vermogen, pulstijd en frequentie geëvalueerd aan de hand van de bekomen kristalgrootteverdeling en breedte van de metastabiele zone geëvalueerd.

Ten derde wordt de degradatie van aspirine opgevolgd want men wenst een hoge zuiverheid van het geproduceerde aspirine opdat deze gebruikt kan worden als API. Ultrasoon zorgt voor degradatie van organische moleculen zoals paracetamol en zou dus ook aspirine kunnen degraderen. Deze afbraak moet dus opgevolgd worden.

2 Theoretische achtergrond

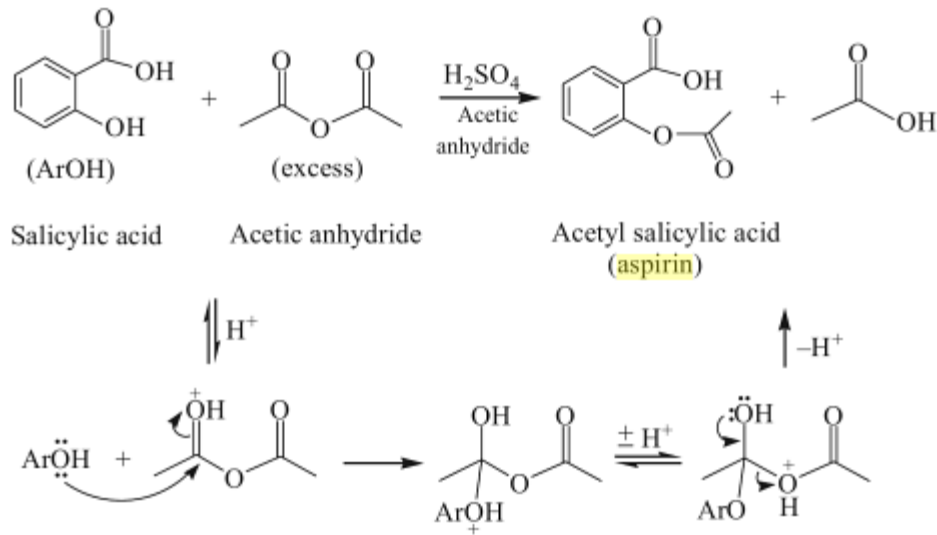
Dit hoofdstuk geeft in eerste instantie een overzicht van de synthese van aspirine, met nadruk op het reactiemechanisme, de invloed van procesparameters op reactiesnelheid en –evenwicht en de verschillende aspirinesyntheserecepten zowel op labo- als op industriële schaal. Vervolgens wordt het principe van koelingskristallisatie besproken met de invloed van de procesparameters. Ten slotte wordt het werkingsprincipe van ultrasoon toegelicht en de mogelijke invloed op de synthese en kristallisatie verklaard.

2.1 Synthese van aspirine

2.1.1 Reactiemechanisme

Figuur 2 geeft het reactiemechanisme voor de synthese van aspirine. Salicylzuur en azijnzuuranhydride reageren tot acetylsalicylzuur (aspirine) en azijnzuur in aanwezigheid van zwavelzuur als katalysator. In deze reactie doet azijnzuuranhydride tevens dienst als solvent om het poedervormige salicylzuur op te lossen. Indien een goede macromenging aanwezig is zodat het salicylzuur volledig oplost, kan deze reactie beschouwd worden als homogeen.

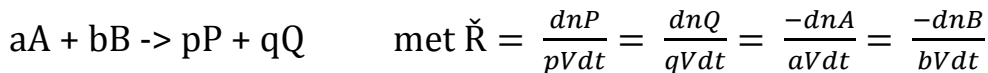
Het mechanisme van deze reactie is de nucleofiele acylsubstitutie en gebeurt in vier stappen. Eerst wordt azijnzuuranhydride geprotoneerd door zwavelzuur waardoor de carbonylgroep gepositieerd wordt. Hierdoor wordt in de tweede stap de aanval van het nucleofiel, de hydroxylgroep van salicylzuur, vereenvoudigd. Daarna gebeurt er een snelle, intramoleculaire protontransfer met als doel de stabiele C=O binding terug te vormen, dit zorgt immers voor het vrijkomen van resonantie energie. Ten slotte wordt een azijnzuurmolecule afgesplitst. De snelheidsbepalende stap in deze reactie is de aanval van het nucleofiel.



Figuur 2: Reactiemechanisme voor synthese van aspirine (Xiaoping, 2013).

2.1.2 Invloed van procesparameters op de reactiesnelheid

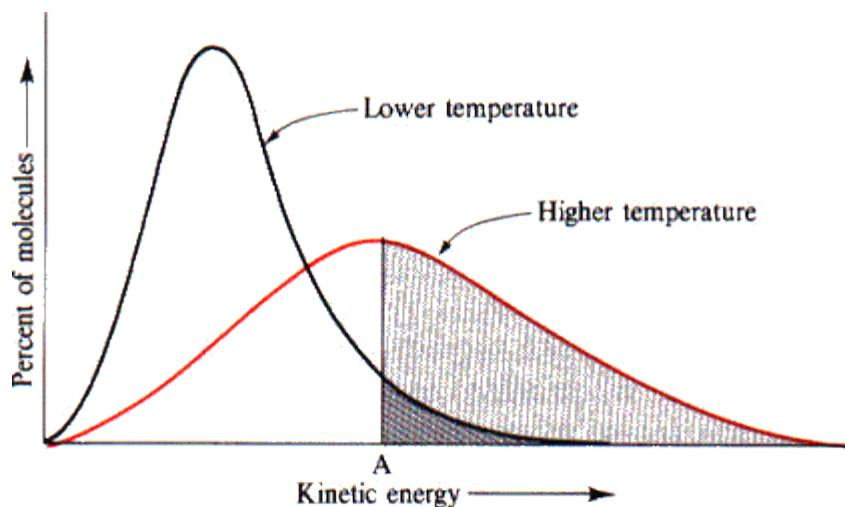
In Formule 1 staat een algemene chemische reactie waarin producten A en B reageren tot P en Q. Hierbij wordt de reactiesnelheid \check{R} gedefinieerd als de concentratieverandering per eenheid van tijd en van stofcoëfficiënt. De eenheid van de reactiesnelheid is het aantal mol per eenheid van volume en tijd.



Formule 1: Definitie van de reactiesnelheid van een algemene chemische reactie.

De snelheid van homogene reacties wordt beïnvloed door de volgende procesparameters: de reactietemperatuur, de productconcentraties en de aard van de katalysator.

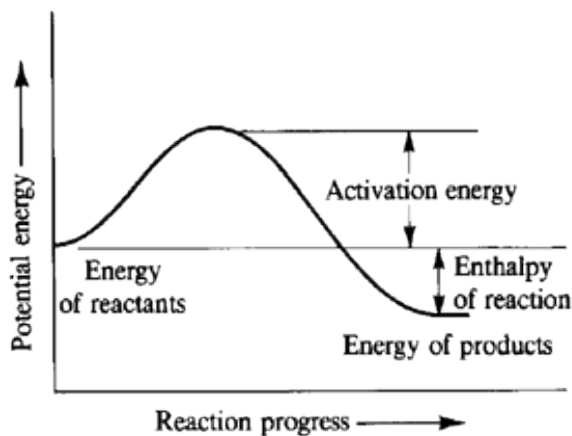
Figuur 3 geeft de verdeling weer van de kinetische energie van verschillende moleculen in een reactie. Moleculen reageren pas indien ze een bepaalde energie overwonnen hebben namelijk de activatie-energie. Het verhogen van de reactietemperatuur zorgt voor een grotere kinetische energie van de reagerende moleculen. Hierdoor stijgt het aantal moleculen met een kinetische energie groter of gelijk aan de activeringsenergie van de reactie waardoor meer moleculen kunnen reageren, dus de reactiesnelheid stijgt. Formule 2 geeft de definitie van de reactie-enthalpie ΔHr wat het verschil is tussen de potentiële energiën van de reagentia en de eindproducten. Een negatieve waarde betekent dat er energie is vrijgekomen door de reactie en dat deze dus exotherm is (Figuur 4). De gebruikte synthesereactie van aspirine is exotherm en heeft een reactie-enthalpiewaarde van -84 kJ/mol (McEvoy, 2010).



Figuur 3: Effect van de temperatuur op de verdeling van de kinetische energie van moleculen (Smith, 2002).

$$\Delta H_r = E_{\text{eindproducten}} - E_{\text{beginproducten}}$$

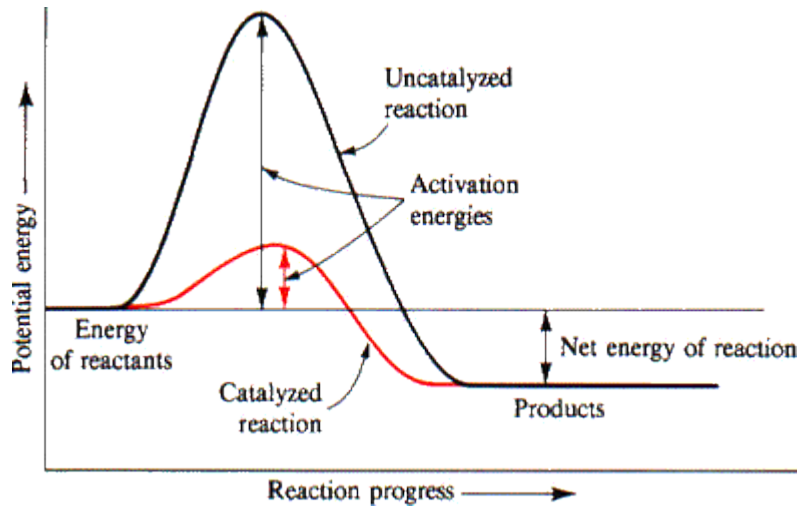
Formule 2: Definitie van reactie-enthalpie.



Figuur 4: Principe van activatie-energie van een reactie (Smith, 2002).

De katalysator zorgt voor een reactievere carbonylgroep waardoor de benodigde activatie-energie voor de reactie verlaagt en versnelt dus de reactie (Figuur 5). Naargelang de aard en de concentratie van de katalysator kan de grootte van de invloed op de reactiesnelheid variëren. Bamoharram etc. hebben de invloed van verschillende katalysatoren getest op de synthese van aspirine bij kamertemperatuur. Deze katalysatoren waren verschillende vormen van het anion van Preyssler [NaP₅W₃₀O₁₁₀]. De resultaten staan weergegeven in Tabel 1. Hieruit leert men dat alle katalysatoren van het type Preyssler voor een vermindering van de reactietijd en een verhoging van het reactierendement zorgen ten opzichte van zwavelzuur, fosforzuur en de katalysatoren van het type

Keggin: $H_4[SiMo_{12}O_{40}]$, $H_4[SiW_{12}O_{40}]$, $H_3[PW_{12}O_{40}]$ and $H_3[PMo_{12}O_{40}]$). De verklaring is volgens Bamoharram etc. dat grotere anionen en meerdere protonen zorgen voor een beter zuur karakter en dus een activere katalysator. Een hogere concentratie aan katalysator zorgt voor een hoger rendement. Er is echter wel een limiet in katalysatorconcentratie, indien overschreden zal het rendement niet meer toenemen.



Figuur 5: Effect van katalysator op de activatie-energie (Smith, 2002).

Tabel 1: Effect van verschillende katalysatoren op de reactietijd en het reactierendement van de synthese van aspirine (Bamoharram, 2007).

Entry	Time (min)	Catalyst	%Yield
1	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]$	78
2	10	$H_{14}[NaP_3W_{29}MoO_{110}]$	69
3	15	$H_4[SiMo_{12}O_{40}]$	57
4	15	$H_4[SiW_{12}O_{40}]$	61
5	15	$H_3[PW_{12}O_{40}]$	59
6	15	$H_3[PMo_{12}O_{40}]$	47
7	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]/SiO_2(\%10)$	20
8	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]/SiO_2(\%20)$	35
9	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]/SiO_2(\%30)$	62
10	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]/SiO_2(\%40)$	68
11	10	$H_{14}[NaP_3W_{30}O_{110}]/SiO_2(\%50)$	73

2.1.3 Invloed van procesparameters op het reactie-evenwicht

Het reactie-evenwicht wordt beïnvloed door temperatuur, productconcentratie, druk en volume. De invloed van deze procesparameters op het reactie-evenwicht wordt bepaald door het principe van Le Châtelier. Als een systeem in evenwicht verstoord wordt door veranderingen in temperatuur, druk, volume of productconcentratie dan zal dit systeem trachten om een nieuw evenwicht te bereiken door de veranderingen tegen te gaan.

Het verhogen van de reactietemperatuur is nadelig voor de heenreactie aangezien deze exotherm is. Het systeem zal immers zorgen dat er geen extra warmte meer gegenereerd wordt door het reactie-evenwicht naar de kant van de beginproducten te verschuiven.

Het verhogen van de concentraties aan beginproducten is voordelig voor de vorming van acetylsalicylzuur, daarom wordt azijnzuuranhydride in overmaat toegevoegd. Ook het verlagen van de concentraties aan eindproducten is voordelig voor de heenreactie. Hierom voegt men gedemineraliseerd water toe na de reactie om de resterende overmaat azijnzuuranhydride om te zetten in azijnzuurdampen. Deze dampen verlaten de vloeibare reactiefase waardoor het evenwicht nog meer naar rechts gaat liggen.

Het verhogen van de druk of verlagen van het volume zorgt ervoor dat het reactie-evenwicht verschuift naar de kant met het minst aantal mol deeltjes. Het systeem zorgt zo dat de druk terug verlaagt of het volume terug vergroot.

In Tabel 2 wordt de invloed van het verhogen van verschillende procesparameters weergegeven op de reactiesnelheid en het reactie-evenwicht van de synthesesreactie van aspirine. Hierbij duidt een “+” op een verhoging van de reactiesnelheid en een verschuiving van het reactie-evenwicht naar rechts. Een “-” duidt op het omgekeerde. Er kan gesteld worden dat druk en volume geen invloed hebben op de reactiesnelheid en het reactie-evenwicht want de synthesesreactie van aspirine heeft aan beide kanten hetzelfde aantal mol deeltjes. Een hogere temperatuur is voordelig voor de reactiesnelheid maar nadelig voor het reactie-evenwicht. Door het gebruiken van een overmaat azijnzuuranhydride, het vormen van azijnzuurdampen en het inschakelen van een katalysator kan men stellen dat het evenwicht van deze exotherme reactie volledig naar rechts ligt.

Tabel 2: Invloed van het verhogen van verschillende procesparameters op de reactiesnelheid en het reactie-evenwicht van de synthesesreactie van aspirine.

Procesparameter ↗	Invloed op reactiesnelheid	Invloed op reactie-evenwicht
Temperatuur ↗	+	-
Beginproductconcentratie ↗	+	+
Eindproductconcentratie ↗	-	-
Katalysator (aard en concentratie) ↗	+	/
Druk ↗	/	/
Volume ↗	/	/

2.1.4 Overzicht recepten aspirine

Tabel 3 geeft enkele aspirinerecepten weer en laat toe om deze onderling te vergelijken. De synthese en zuivering van aspirine bestaat uit de volgende stappen:

- Reactie: Salicylzuur en azijnzuuranhydride reageren met behulp van een katalysator tot aspirine.
- Kristallisatie: Aspirine kristalliseert uit in een mengsel van ongereageerd azijnzuuranhydride en gevormd azijnzuur.
- Vacuumfiltratie: Het reactiemengsel wordt op een buchnerfilter gegoten en gewassen met water. De aspirinekristallen worden gecollecteerd.
- Droging: Waterresten worden verwijderd.
- Herkristallisatie: De kristallen worden heropgelost in ethanol en later hergekristalliseerd. Azijnzuur en azijnzuuranhydride blijven achter in ethanol.
- Vacuumfiltratie: De kristallen worden afgezonderd en gecollecteerd.
- Droging: Ethanolresten worden verwijderd.

Enkel de recepten volgens Laney College (2012) en Philippines Los Banos University (2011) voeren een herkristallisatie uit, de andere recepten stoppen na de eerste droging. In onderstaande tabel staat ook het reactievolume weergegeven, dit is het volume aan beginproducten op het begin van de reactie. Deze is berekend met de dichtheden op kamertemperatuur van salicylzuur ($1,44 \text{ g/cm}^3$), azijnzuuranhydride ($1,08 \text{ g/cm}^3$) en geconcentreerd zwavelzuur ($1,84 \text{ g/cm}^3$). De waarden zijn gebaseerd op de MSDS-bestanden van Sigma Aldrich (2014). Het belang van het reactievolume wordt duidelijk in de sectie materialen en methodes. De volgende vaststellingen kunnen gemaakt worden:

- Alle recepten gebruiken 3 tot 4 mol azijnzuuranhydride ten opzichte van 1 mol salicylzuur.
- Als katalysator wordt voornamelijk fosforzuur gebruikt, maar zwavelzuur wordt enkel in één recept gebruikt.
- Het toegevoegde volume aan katalysator stijgt indien het reactievolume vergroot.
- De reactietemperatuur is meestal 100°C maar twee recepten gebruiken een temperatuur van 75°C .
- De reactietijden liggen tussen 10 en 20 minuten.

Tabel 3: Vergelijking aspirinerecepten.

Bron recept		(Peeters, 2010-2011)	(Laney, 2012)	(Los Angeles Harbor)	(Santa Monica)	(Forster)	(Michigan Tech)	(Philippines Los Banos)
Massa salicylzuur (g)		3,000	1,000	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000
Azijnzuuranhydride	Volume (ml)	6	3	5	5	5	4	3
	Overmaatverhouding (mol)	2,71	4,06	3,38	3,38	3,38	2,71	4,06
Katalysator	Aard	H ₃ PO ₄ 85%	H ₃ PO ₄ 85%	H ₃ PO ₄ 85%	H ₃ PO ₄ 85%	H ₃ PO ₄ 85%	H ₂ SO ₄ conc	H ₃ PO ₄ 85%
	Volume (ml)	1,50	0,75	1,25	1,25	1,25	1,25	0,25
Reactievolume (ml)		10	5	8	8	8	7	4
Reactietemperatuur (°C)		100	100	100	75	75	100	100
Reactietijd (min)		10	15	10	15	15	20	15
Volume H ₂ O toevoegen na reactie (ml)		1	1	2	2	2	10	2
Volume H ₂ O toevoegen voor kristallisatie (ml)		20	10	20	20	20	25	20
Tijdsduur in ijsbad (min)		10	10	5 tot 10	10 tot 15	11 tot 15	onbepaald	onbepaald
Tijdsduur vacuümfiltratie (min)		onbepaald	onbepaald	onbepaald	onbepaald	onbepaald	onbepaald	onbepaald
Droogtijd (min)		10	10	10	10	10	10	10
Volume ethanol voor herkristallisatie (ml)		/	4	/	/	/	/	Minimale hoeveelheid
Volume H ₂ O toevoegen voor herkristallisatie (ml)		/	13	/	/	/	/	bepaalde minimale hoeveelheid
Tijdsduur vacuümfiltratie (min)		/	onbepaald	/	/	/	/	onbepaald
Droogtijd (min)		/	10	/	/	/	/	10

2.1.5 Aspirineproductie op industriële schaal

De meest gangbare producties van aspirine op industriële schaal worden weergegeven in Figuren 6, 7 en 8.

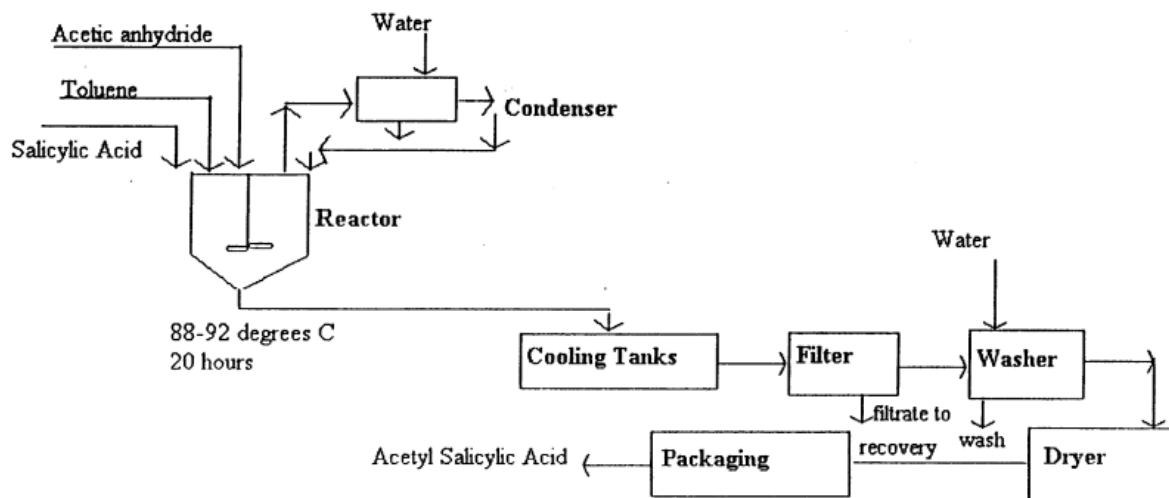
In het proceschema van Golub wordt toluen gebruikt als inert solvent voor de reactie van equimolaire hoeveelheden azijnzuuranhydride en salicylzuur. De reactie vindt plaats in een gemengde reactor op een temperatuur tussen 88 °C en 92 °C gedurende 20 uur onder reflux waarbij water gebruikt wordt als koelmiddel. Na de reactie wordt het reactiemengsel gekoeld en worden de aspirinekristallen afgescheiden door filtratie waarbij het filtraat gerecupereerd wordt. Daarna worden de aspirinekristallen gewassen met water, gedroogd en verpakt.

In het processchema van McEvoy wordt de reactie uitgevoerd in een gemengde reactor op een temperatuur van 90 °C gedurende 2 tot 3 uur. Tijdens de reactie gebruikt men hier ook een solvent dat na de filtratie en het wassen gerecupereerd wordt. De aansluitende kristallisatie wordt uitgevoerd in een gemengde reactor op een temperatuur van 0 °C gedurende 16 uur. Vervolgens wordt er twee keer gefilterd met behulp van solvent als wasmiddel. Bij de eerste filtratie wordt het geproduceerde azijnzuur verwijderd en bij de tweede filtratie het solvent. Tussen deze twee filtraties laat men de aspirinekristallen een bepaalde tijd bezinken. Ten slotte worden de aspirinekristallen gedroogd.

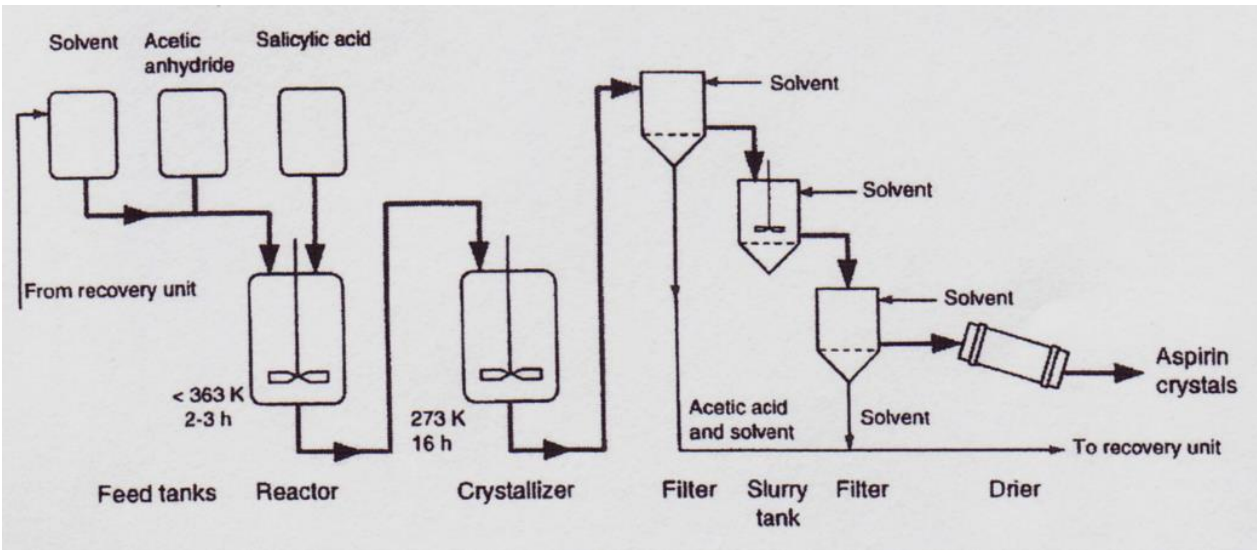
In het processchema van Cavin bestaat het reactiemengsel uit salicylzuur, azijnzuur en azijnzuuranhydride in een molverhouding van respectievelijk 1, 1 en 1,4. Eerst wordt de reactie uitgevoerd in twee reactoren in serie op een temperatuur van 90 °C gedurende 450 min. Het reactierendement is hierbij 93 %. Daarna wordt de kristallisatie uitgevoerd door de temperatuur te laten dalen van 90 °C tot 20 °C in 210 min. Vervolgens worden de aspirinekristallen afgescheiden door tweemaal 60 min te centrifugeren. Ten slotte worden de kristallen gedroogd. Het reactiemengsel wordt gedestilleerd zodat het resterende azijnzuuranhydride en azijnzuur hergebruikt kan worden.

Er zijn enkele verschillen tussen de synthese van aspirine op industriële schaal en op laboschaal:

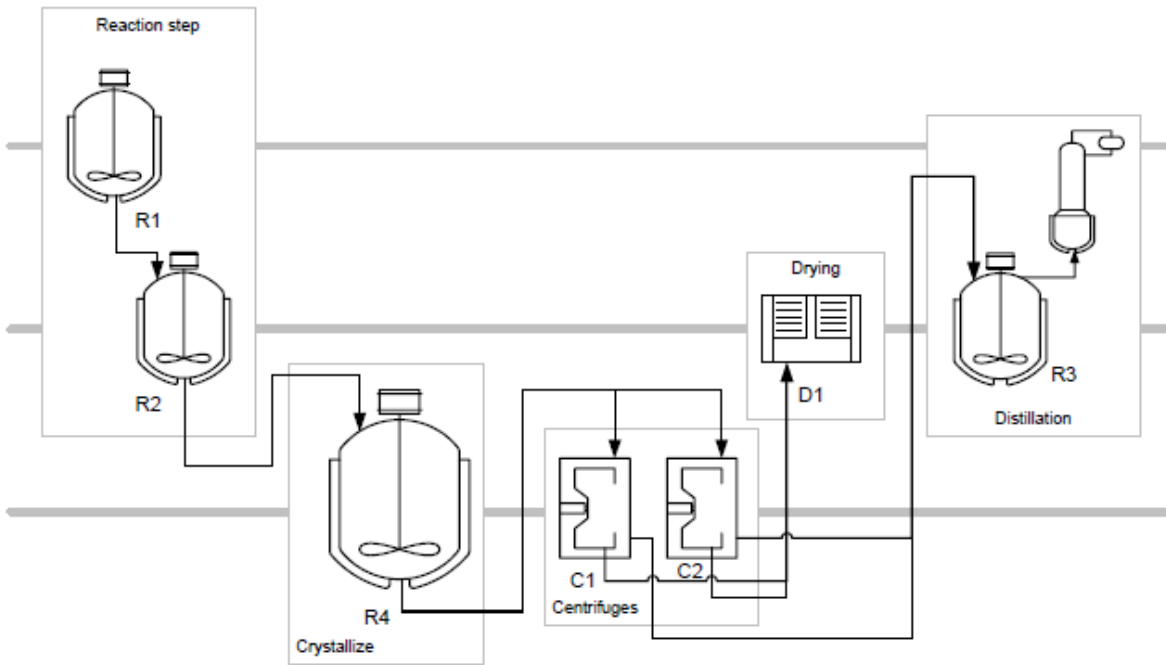
- Men gebruikt een solvent zoals toluen of azijnzuur om beide beginproducten in op te lossen in plaats van een overmaat azijnzuuranhydride.
- De reactie wordt volgens Golub uitgevoerd onder reflux.
- Er wordt geen katalysator gebruikt.
- Er wordt geen herkristallisatie uitgevoerd.
- Destillatie wordt gebruikt om het resterende azijnzuuranhydride en solvent te recupereren.



Figuur 6: Industriële productie van aspirine (Golub, 1997).



Figuur 7: Industriële productie van aspirine (McEvoy, 2010).



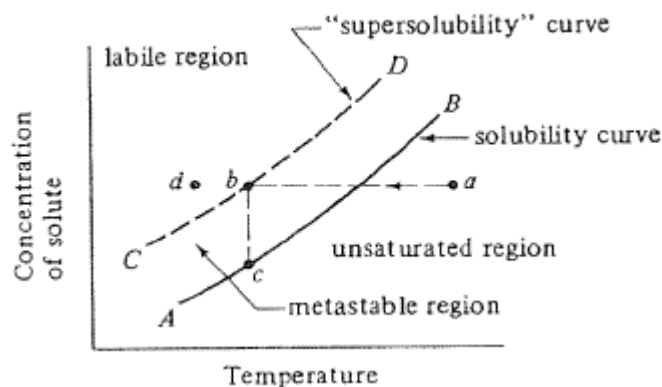
Figuur 8: Industriële productie van aspirine (Cavin, 2003).

2.2 Koelingskristallisatie van aspirine

2.2.1 Principe van koelingskristallisatie

Koelingskristallisatie is een scheidingstechniek die berust op het verschil in oplosbaarheid van de bestanddelen in een bepaald oplosmiddel en op de verandering van deze oplosbaarheid met de temperatuur. Koelingskristallisatie wordt meestal uitgevoerd door een warme verzadigde oplossing van het ruwe product te bereiden, waaruit bij afkoelen het hoofdbestanddeel uitkristalliseert, terwijl de bijproducten grotendeels in oplossing blijven (Binnemans, 2003). Het kristallisatieproces bestaat uit twee stappen: de nucleatie en de kristalgroei.

Figuur 9 verklaart de kristallisatietheorie. Hier is lijn AB de oplosbaarheidscurve en lijn CD de oververzadigingscurve. De zone tussen lijnen AB en CD is de metastabiele zone. Stel dat men een oplossing afkoelt. Op punt a zal er nog geen kristallisatie plaatsvinden, na verder afkoelen zal in punt b de kristallisatie starten. Op dit moment zal door het aangroeien van de kristallen de concentratie van de oplossing dalen totdat deze terug onverzadigd is (punt c). De lijn CD is de grens waarop er nog net spontane nucleatie en dus kristallisatie gebeurt. Het verschil tussen de temperatuur waarbij de eerste kristallen zich vormen en de temperatuur op de oplosbaarheidsgrens is de breedte van de metastabiele zone (MSZW). Indien men ver over de oververzadigingsgrens gaat dan zullen de vele nucleaties zorgen voor zeer vele kleine kristallen. Indien men de grens maar net overschrijdt dan zullen er minder maar grotere kristallen gevormd worden.



Figuur 9: Kristallisatietheorie (Geankoplis, 1993).

2.2.2 Nucleatie en kristalgroei

Er zijn twee types van nucleatie: homogene en heterogene nucleatie. Homogene nucleatie vindt plaats indien er zich geen 'vreemde' nucleï of kristallen in de oplossing bevinden. Indien dit wel het geval is dan gebeurt de heterogene nucleatie. Bij een bepaalde oververzadigingsgraad zullen nucleï in de oplossing ontstaan, dit noemt men **primaire homogene nucleatie**. Tijdens de hieropvolgende kristalgroei kan de nucleatie verdergaan door het botsen van nucleï met elkaar, met

roerderonderdelen of met reactorwanden. Dit wordt **secundaire homogene nucleatie** genoemd. Kristalgroei vindt plaats aan het oppervlak van een bestaand kristal, deze groeit dan laag na laag aan.

De drijvende kracht achter de nucleatie en de kristalgroei is de oververzadiging (Mersmann, 2001). De tijdsduur vanaf het bereiken van oververzadiging van de oplossing tot het ontstaan van kristallen, wordt de *lag time* of inductietijd genoemd. Deze is afhankelijk van de oververzadigingsgraad, menging, aanwezigheid van onzuiverheden en viscositeit (Chen, Sharma, & Mudhog, 2012). Formule 3 geeft een uitdrukking weer voor de inductietijd t_{ind} . Deze bestaat uit drie termen: de relaxatietijd t_r , de nucleatietijd t_n en de groeitijd t_g . De relaxatietijd is de tijd dat het systeem nodig heeft om een quasi-steadystateverdeling van klusters te verkrijgen en is afhankelijk van de viscositeit dus van de diffusiteit. De relaxatietijd is omgekeerd evenredig met de diffusiteit D (m^2s^{-1}). De nucleatietijd is de tijd nodig om stabiele nucleï te vormen en is omgekeerd evenredig met de oververzadigingsgraad. De groeitijd is de tijd nodig voor nucleï om tot een detecteerbare grootte te groeien en is afhankelijk van de grootte waarop nucleï detecteerbaar worden en de groeisnelheid van de nucleï. Een kleinere detecteerbare grootte en grotere groeisnelheid zorgen voor kleinere waarden van de groeitijd. De groeitijd is dus moeilijk te beïnvloeden. De inductietijd kan dus verkort worden door in een minder viskeus milieu te werken en bij een hoge oververzadigingsgraad.

$$t_{ind} = t_r + t_n + t_g$$

Formule 3: Uitdrukking voor de inductietijd (Malkawi, 2014).

De oplosbaarheid van een kristal is omgekeerd evenredig met zijn grootte. Indien één groot en één klein kristal zich in een oververzadigde oplossing bevinden in evenwichtstoestand zal het groot kristal aangroeien en het kleine kristal oplossen. De uiteindelijke kristalgrootteverdeling is dus afhankelijk van de verschillende groottes van de ontstane kristallen, de verdeling van de kristallen over het medium en de lokale kristalconcentraties in het medium (Geankoplis, 1993).

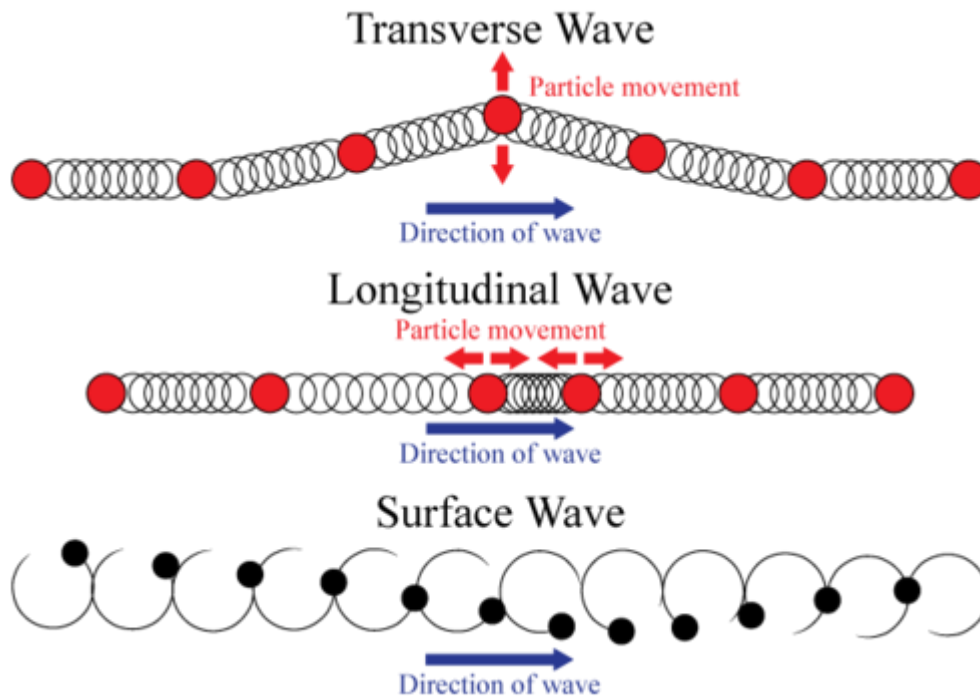
De afkoelsnelheid bepaalt de uiteindelijke kristalgrootteverdeling en de MSZW. Deze moet dus voortdurend gecontroleerd en gestuurd worden. Op het begin van de koelingskristallisatie zijn er in de oplossing vele zones met een hoge graad van oververzadiging waardoor er zeer veel nucleatie plaatsvindt. Op het einde van de koelingskristallisatie hebben de meeste zones een lage graad van oververzadiging waardoor de kristallen zeer traag aangroeien. De afkoelsnelheid moet dus zo gestuurd worden dat de oververzadiging in de gehele oplossing constant blijft tijdens de koelingskristallisatie. In het begin van de koelingskristallisatie moet men dus traag afkoelen en op het einde snel. Wanneer er voldoende menging van de oplossing en warmte-overdracht tussen de oplossing en het koelmedium, kan er gesteld worden dat de oververzadigingsgraad en kristalgrootteverdeling constant zijn in de gehele kristallisator (Mersmann, 2001).

2.3 Ultrasoon

2.3.1 Principe van ultrasoon

Vooraleer het principe van ultrasone golven kan verklaard worden, is er kennis nodig over mechanische golven. Figuur 10 geeft de onderverdeling van mechanische golven op basis van de relatieve beweging van individuele deeltjes ten opzichte van de golf. Er zijn drie soorten mechanische golven:

- Transversale golven: Deeltjes in het medium bewegen op en neer, loodrecht op de bewegingsrichting van de golf.
- Longitudinale golven: Deeltjes in het medium bewegen van links naar rechts, evenwijdig aan de bewegingsrichting van de golf.
- Oppervlaktegolven: Deeltjes in het medium maken een cirkelvormige beweging. Oppervlaktegolven zijn een combinatie van transversale en longitudinale golven.



Figuur 10: Schematische voorstelling van transversal, longitudinale en oppervlaktegolven (Brainard, 2014).

Ultrasone golven zijn golven met een frequentie boven 20 kHz en kunnen zich in een medium manifesteren als transversale of longitudinale golven afhankelijk van de vorm van de reactor, het materiaal waaruit de reactor is opgebouwd en het type opwekking van ultrasoon. Ultrasone golven worden meestal verdeeld in twee gebieden: het gebied van 20 kHz tot 100 kHz (**conventional power ultrasound**) en het gebied van 1 MHz tot 10 MHz (**diagnostic ultrasound**). De golven bij *conventional power ultrasound* hebben een vermogen van enkele honderden tot duizenden watt en veranderen de aard van het medium waarin ze zich voortplanten hetgeen hun gebruik toelaat in sonochemische

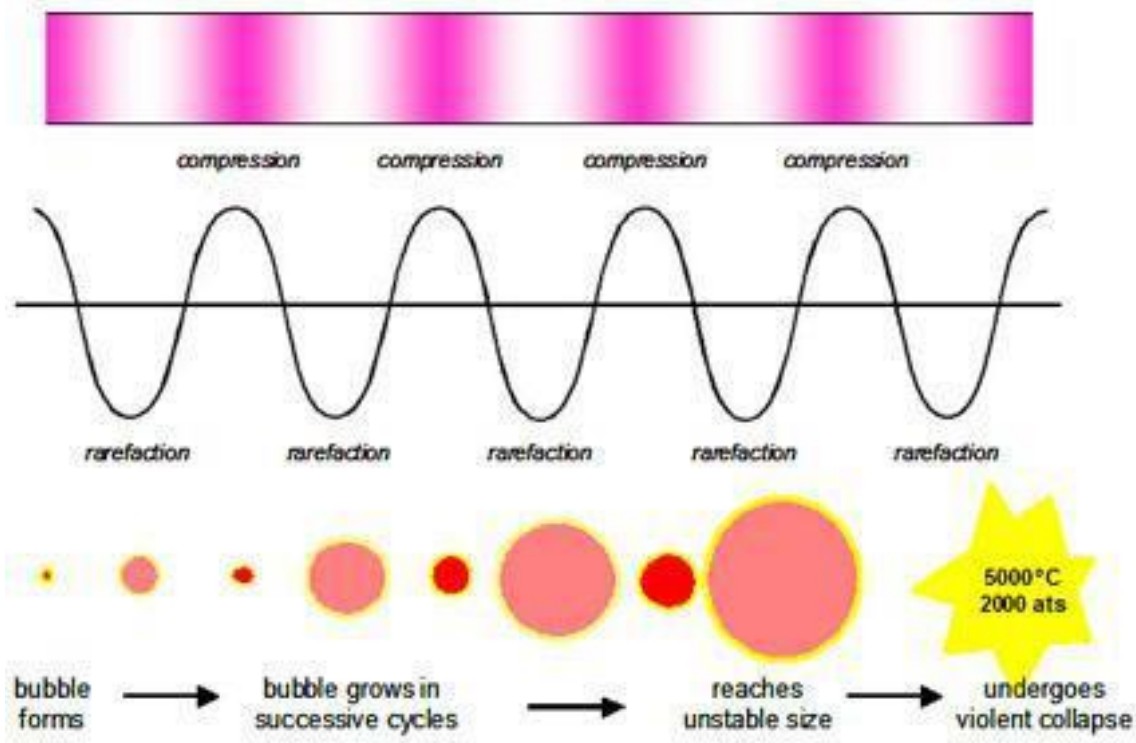
processen. De golven bij *diagnostic ultrasound* hebben een vermogen van enkele milliwatts en hebben geen significant effect op het medium waardoor ze enkel gebruikt worden in niet-destructieve analysemethoden en medische doeleinden.

Ultrasoon is in staat om **twee chemische-** en **één mechanisch effect** op een systeem uit te oefenen. Het aandeel van elk effect is afhankelijk van de frequentie. Bij frequenties van 20 tot 100 kHz speelt het mechanisch effect grotendeels een rol en bij frequenties van 300 kHz tot 1 MHz het chemisch effect. De reden hiervoor wordt in sectie 2.3.2 verduidelijkt. Deze twee effecten zijn een gevolg van akoestische cavitatie.

Het principe van akoestische cavitatie bestaat uit vier stappen en wordt geïllustreerd in Figuur 11.

- Een akoestische drukgolf induceert alternerende compressies en expansies in het medium volgens de voortplantingsrichting van de golf. Wanneer de lokale druk opgelegd aan een vloeistof lager ligt dan de atmosferedruk dan zijn de vanderwaals krachten tussen de vloeistofmoleculen niet meer groot genoeg om voor cohesie te zorgen, bijgevolg ontstaan er kleine caviteiten (gasgevulde bellen). Dit fenomeen doet zich enkel voor indien de limiet van Blake bereikt wordt zoals weergegeven in Formule 4. Hierbij is P_0^∞ de statische vloeistofdruk, P_{Lcrit} de kritische vloeistofdruk, σ de vloeistofspanning en R_0 de straal van een pas gevormde bel. Hoe groter de ontstane bellen, hoe lager deze limiet ligt en hoe gemakkelijk akoestische cavitatie optreedt. In praktijk is een druk van enkele atmosferen voldoende.
- De bellen groeien aan in opeenvolgende cycli van expansie (lage druk) en compressie (hoge druk). De sinusoidale drukvariatie in verloop van de tijd voor een elastisch medium wordt weergegeven in Formule 5. Hierbij is P_A de akoestische drukamplitude, f de frequentie, t de tijd en θ de faseverschuiving. De akoestische drukamplitude is de som van de atmosferedruk en de onder- of overdruk gecreëerd door cavitatie.
- De bellen bereiken een onstabiele grootte.
- De bellen imploderen en kunnen hierbij een inwendige temperatuur van 5000 K en druk van 1700 atm genereren hetgeen kan zorgen voor snellere, efficiëntere chemische reacties. Dit is het eerste chemisch effect. Afhankelijk van het solvent worden er ook bepaalde radicalen gevormd tijdens het cavitatieproces. In water bijvoorbeeld worden er H· en OH· radicalen gevormd die kunnen combineren tot waterstofgas en waterstofperoxide, hetgeen is weergegeven in Figuur 12. Dit tweede chemisch effect van akoestische cavitatie wordt voornamelijk toegepast in radicalaire reacties.
- Wanneer akoestische cavitatie plaatsvindt aan het grensvlak tussen een vaste en vloeibare fase dan vinden er twee fenomenen plaats: *micro jetting* en *shockwave damage*. **Micro jetting** is het ontstaan van een kleine *jetstream* met een snelheid tot 100 m/s door sterke deformatie van de caviteit (Figuur 13). Hierbij wordt de potentiële energie van de caviteit omgezet in kinetische energie, wat zich uit in een asymmetrische implosie van de cavitatiebel. In aanwezigheid van een vast oppervlak zullen er jet streams gevormd worden naar het oppervlak toe met erosie als gevolg. **Shockwave damage** is de beschadiging van vaste oppervlaktes door het ontstaan van schokgolven in de

vloeibare fase. *Micro jetting, shockwave damage* en het ontstaan, bewegen en imploderen van bellen veroorzaken bijkomende vloeistofstroming (*acoustic streaming*) hetgeen het mechanisch effect van akoestische stroming is.



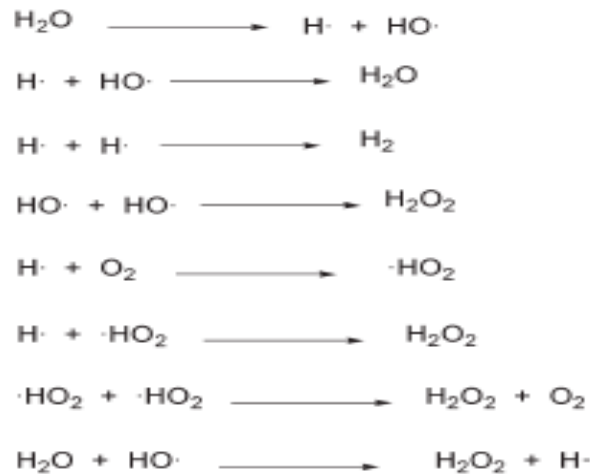
Figuur 11: Het verloop van akoestische cavitatie (Cobley & Mason, 2010).

$$P_{\text{Blake}} = P_0^\infty - P_{\text{Lcrit}} \text{ met } P_{\text{Lcrit}} = 0,77 * \sigma / R_0$$

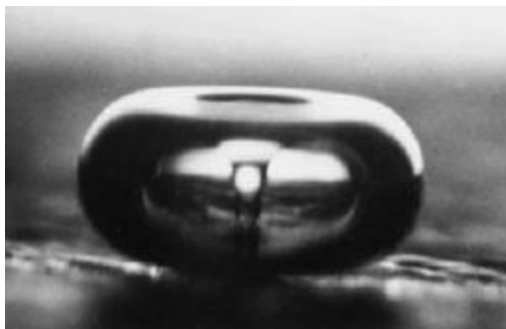
Formule 4: Uitdrukking voor de limiet van Blake(Harkin, Nadim, & Kaper, 1998).

$$P(t) = P_A \sin (2\pi f t + \theta)$$

Formule 5: Drukvariatie in verloop van tijd van een elastisch medium (Cravotto, 2005).



Figuur 12: Sonolytische productie en recombinatie van radicalen (Cravotto, 2005).



Figuur 13: 'Micro jetting' door implosie van een caviteit (Suslick).

Er zijn twee types van cavitatie: stabiele - en transiënte cavitatie.

- Bij **stabiele cavitatie** pulseren de bellen gedurende lange tijdsintervallen vooraleer ze imploderen. Dit fenomeen vindt plaats bij een frequentie van enkele honderden kHz en bij een intensiteit van 1 tot 3 W / cm² (Monnier, Wilhelm, & Delmas, 2000).
- Bij **transiënte cavitatie** imploderen de bellen hevig na één oscillatie (gedurende de compressiestap). Voor dit fenomeen is frequentie nodig tussen 20 kHz en 1 MHz en een intensiteit groter dan 10 W / cm². Dit effect is gewenst in sonochemische reacties omdat de bellen ten opzichte van bij stabiele cavitatie zorgen voor een heviger akoestisch cavitatieproces. Bij reacties waarbij diffusie de snelheidsbepalende stap is, kan ultrasoon zorgen voor betere micromenging en een verhoging in het reactierendement teweegbrengen (Monnier, Wilhelm, & Delmas, 2000).

2.3.2 Invloed van experimentele parameters op cavitatie

Akoestische cavitatie wordt beïnvloed door verschillende experimentele parameters: frequentie, intensiteit, solvanteigenschappen, gaseigenschappen, externe druk en temperatuur. Het is echter niet altijd mogelijk om eenduidige besluiten te formuleren. Na het bespreken van alle parameters volgt een samenvattende tabel dat het mogelijk maakt om een optimaal sonochemisch proces te ontwikkelen.

Frequentie

De frequentie f van een golf wordt uitgedrukt in s^{-1} of Hz en wordt berekend met Formule 6. Hierbij is C de lichtsnelheid in vacuum gelijk aan ongeveer 300 m/s en λ de golflengte uitgedrukt in m. Volgens Adewuyi (2001) verminderen hogere frequenties (hoger dan 500 kHz) het effect van akoestische cavitatie omwille van twee redenen:

- De negatieve onderdruk tijdens de expansiecyclus verkleint omdat het niet meer lang genoeg aangehouden kan worden en/of niet meer intensief genoeg is .
- De compressiecycli gebeuren op zo een korte tijd dat microbellen de kans niet hebben om te imploderen. De nodige tijd voor een implosie is ongeveer 4×10^{-7} s bij frequenties boven 500 kHz hetgeen korter is dan de leeftijd van gevormde radicalen. Het chemisch effect van akoestische cavitatie is hier dus miniem.

Bij lagere frequenties (20 tot 100 kHz) dus grotere golflengtes hebben de cavitatiebubbels meer tijd om te groeien en worden ze dus groter ten opzichte van bij hogere frequenties. De akoestische energie die vrijkomt is recht evenredig met de bubbelgrootte dus de grotere bubbels bij lagere frequenties zorgen voor hevigere cavitaties met hogere temperaturen en drukken als gevolg (Vajnhandl & Marechal, 2005). De nodige tijd voor een implosie is ongeveer 10^{-5} s bij frequenties van 20 kHz hetgeen groter is dan de leeftijd van gevormde radicalen. Het chemisch effect van akoestische cavitatie is hier dus zeker aanwezig.

$$f = C / \lambda$$

Formule 6: Verband tussen golffrequentie en golflengte.

Intensiteit

De intensiteit I van een golf wordt uitgedrukt in $W \times m^{-2}$ en berekend met Formule 7. Hierbij is c de transmissiesnelheid van de golf in een medium en ρ de dichtheid van de vloeistof. De term $c \times \rho$ is de akoestische impedantie. De limiet van Blake moet overschreden worden opdat akoestische cavitatie optreedt, deze kritische druk staat in verband met de golfintensiteit volgens Formule 7. Een grotere intensiteit zorgt dus dat er minder druk nodig is om deze limiet te overschreden. Dit wordt bevestigd in een studie van Adewuyi (2001) waarin men besluit dat in het algemeen hogere intensiteit leidt tot grotere bellen waardoor implosies heviger zijn en de bekomen temperaturen en drukken hoger. Indien de intensiteit te hoog wordt dan is de cavitatie aan het oppervlak van de ultrasone bron zo hevig dat de bellen een scherm vormen zodat de ultrasone golven niet verder in het medium kunnen dringen. De bellen groeien hierbij tot voorbij het punt waar transiënte cavitatie optreedt.

$$I = P_A^2 / 2 \times c \times \rho$$

Formule 7: Uitdrukking voor de golfintensiteit (Cravotto, 2005).

Solventeigenschappen

De volgende solverteigenschappen beïnvloeden het akoestische cavitatieproces: dampdruk, viscositeit, oppervlaktespanning en reactiviteit. Lage waarden voor dampdruk, viscositeit en oppervlaktespanning vergemakkelijken de vorming van cavitatiebellen maar verminderen de kracht van de implosies. De reactiviteit van het solvent is echter van groter belang. Geen enkel solvent, dat blootgesteld wordt aan de hoge temperaturen en drukken geïnduceerd door ultrasoon, is inert. Radicaalvorming en secundaire reacties moeten dus altijd in acht genomen worden (Suslick) (Chen, Sharma, & Mudhog, 2012).

Gaseigenschappen

Opgeloste gassen of gasbellen in het medium waarin akoestische cavitatie plaatsvindt, gedragen zich als nucleï voor de cavitatie waardoor de cavitatie makkelijker op gang komt. De implosies zijn echter wel minder hevig. De grootte van de afname in vrijgestelde implosie-energie is rechtevenredig met de oplosbaarheid van de bellen in het medium. Indien men de snelheid van de akoestisch cavitatieproces wil verhogen dan moet er constant gas gebubbeld worden in het medium. Voorbeelden van zulke gassen zijn He, Ar en Ne (Suslick)(Chen, Sharma, & Mudhog, 2012).

Externe druk

Het verhogen van de externe druk zorgt voor kleinere bellen met hogere energie hetgeen leidt tot hevigere implosies. Een te hoge waarde voor externe druk kan wel zorgen dat de limiet van Blake niet gehaald wordt en er dus geen akoestische cavitatie optreedt (Suslick)(Chen, Sharma, & Mudhog, 2012).

Temperatuur

Het verhogen van de temperatuur van het medium zorgt enerzijds voor dat de vanderwaalskrachten tussen de solventmoleculen overwonnen wordt. Anderzijds zorgt dit voor een verhoogde diffusiviteit in het medium. Deze twee factoren zorgen ervoor dat er gemakkelijker cavitatiebellen kunnen gevormd worden. De temperatuur mag echter niet te hoog worden want bij hogere temperatuur stijgt de dampdruk van het medium en stijgt de hoeveelheid solventdamp in de cavitatiebellen wat leidt tot minder hevige implosies (Santos, Lodeiro, & Capelo-Martinez, 2009)(Chen, Sharma, & Mudhog, 2012).

Samenvatting

In Tabel 4 wordt de invloed van het verhogen van de verschillende experimentele parameters weergegeven op enerzijds de vorming van bellen en anderzijds de vrijgekomen implosie-energie van de akoestische cavitatie. Hierbij duidt een "+" op een vergemakkelijking van belvorming of een verhoging van de vrijgekomen implosie-energie. Een "-" duidt op het omgekeerde. Indien "+ limiet" vermeld staat dan betekent dit dat er een grenswaarde is waarboven de verbetering niet meer opgaat. Een "***" verwijst naar een speciaal geval hetgeen uitgelegd wordt onder de desbetreffende parameter.

Tabel 4: Invloed van het verhogen van verschillende experimentele parameters op het proces en de vrijgekomen implosie-energie van de akoestische cavitatie.

Experimentele parameters ↗	Invloed op akoestische cavitatie	
	Vorming van bellen	Vrijgekomen implosie-energie
Golffrequentie ↗	-	-
Golfintensiteit ↗	+ limiet	+
Dampdruk, viscositeit en oppervlaktespanning van solvent ↗	-	+
Reactiviteit van solvent	**	**
Bubbelen van gas in solvent	**	**
Externe druk ↗	/	+ limiet
Solventtemperatuur ↗	+	-

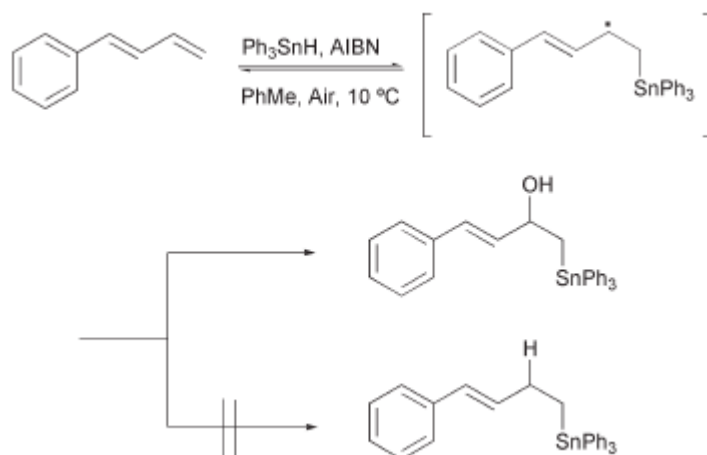
Men kan dus volgende besluiten trekken voor het bekomen van een optimaal sonochemisch proces:

- De gekozen frequentie moet liggen tussen 20 en 100 kHz. Hierdoor vindt er transiënte cavitatie hetgeen beter is voor het sonochemisch proces.
- De intensiteit moet de limiet van Blake overschrijden om akoestische cavitatie mogelijk te maken maar mag een bepaalde waarde niet overschrijden. Deze moet experimenteel bepaald worden.
- Het solvent moet zo gekozen worden dat dampdruk, viscositeit en oppervlaktespanning laag genoeg zijn om akoestische cavitatie toe te laten en hoog genoeg opdat de vrijgekomen implosie-energie voldoende hoog is.
- Men moet rekening houden met de reactiviteit van het solvent want deze kan aanleiding geven tot secundaire reacties.
- Bubbelen van een gas door het solvent bevordert akoestische cavitatie en is dus een mogelijkheid die men moet overwegen.
- Een hoge externe druk zorgt voor hevigere implosies maar mag een bepaalde waarde niet overschrijden want dan wordt de limiet van Blake niet gehaald en is er geen akoestische cavitatie.
- Voor solventtemperatuur moet er een compromis gevonden worden tussen makkelijkere vorming van bellen bij hoge temperaturen en hevigere implosies bij lage temperaturen.

2.3.3 Invloed van ultrasoon op organische synthesesreacties

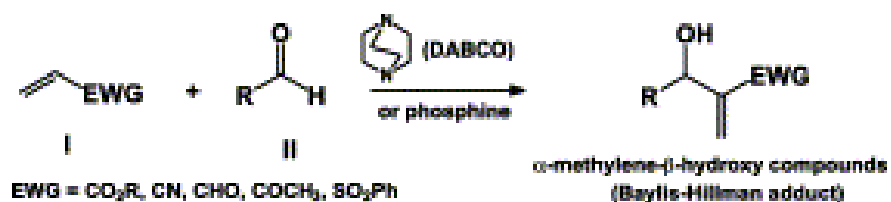
Bij een aantal organische synthesesreacties heeft ultrasoon een invloed op het rendement, de reactieduur en de selectiviteit. Dit is te wijten aan het chemisch- en/of mechanisch effect. Onder het chemisch effect verstaat men enerzijds de hoge temperaturen en drukken gegenereerd na implosie van een caviteit of de vorming van radicalen anderzijds. Het mechanisch effect is een gevolg van hevig imploderende bellen die leiden tot verbeterde micromenging, bijkomende drukgolven en *micro jetting*. Om te beredeneren welk effect ultrasoon kan uitoefenen op de synthesesreactie van aspirine worden verschillende organische synthesesreacties opgelijst en het effect van ultrasoon bestudeerd.

In een studie van Chen, Sharma en Mudhog werd een hydrostannatiereactie van een ontluchtte oplossing R_3SnH en een olefine op een temperatuur van $0^\circ C$ tot $10^\circ C$ bestudeert in af- en aanwezigheid van ultrasoon. In aanwezigheid van ultrasoon trad er aan de dubbele binding van het olefine echter een hydroxystannatie op, dit was te wijten aan de vorming van tin- en peroxyradicalen zoals weergegeven in Figuur 14. Radicalen kunnen dus zorgen voor het ontstaan van een ander eindproduct.



Figuur 14: Ultrasoon geïnduceerde hydrostannatie van olefinen (Chen, Sharma, & Mudhog, 2012).

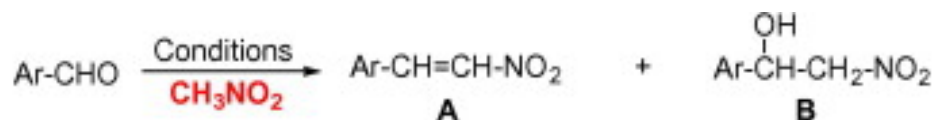
In een studie van Coelho, Almeida, Veronese etc. werd de invloed van ultrasoon op de reactie van Baylis-Hillman met alifatische- en aromatische aldehydes bestudeerd. De reactie wordt uitgevoerd met een aldehyde, katalysator (DABCO of fosfine) en methylacrylaat zoals weergegeven in Figuur 15. De rendementen van deze reactie varieerden tussen 25 en 74%. Indien dezelfde experimentele condities behouden werden en er ultrasoon werd toegepast tijdens de reactie dan behaalde men rendementen tussen 70 en 90% en een halvering van de reactietijd. Er werd hiervoor een ultrasone *cleaner* van het merk UNIQUE type GA 1000 (1000 W, 25 kHz) gebruikt. Door de warmtegeneratie geïnduceerd door ultrasoon werd het bad door toevoeging van ijs op een temperatuur tussen 30 en 40 °C gehouden. De verklaring voor de verhoging van het reactierendement en de verlaging van de reactietijd is volgens deze studie de hogere temperaturen en drukken gegenereerd door ultrasoon (chemisch effect).



Figuur 15: Vorming van α-methyleen-β-hydroxycomponenten met de Baylis-Hillman-reactie (Coelho, Almeida, & Veronese, 2002).

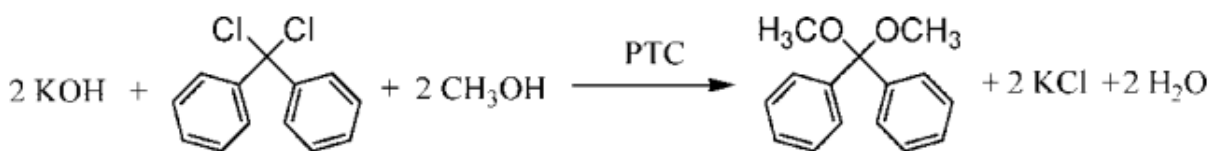
Rodriguez en Pujol hebben de synthese van nitro-olefinen bestudeerd in aan/afwezigheid van ultrasoon of microgolven. De synthese gebeurt volgens een reactie van Henry zoals weergegeven in Figuur 16. De reactie werd uitgevoerd in afwezigheid van ultrasoon of microgolven met twee verschillende aldehydes: β-indolylaldehyde en 1,4-benzodioxaan-6-carboxylaldehyde. De reactie van β-indolylaldehyde met nitromethaan in ammoniumacetaat in afwezigheid van ultrasoon of microgolf zorgde enkel voor productie van product A met een rendement van 72 % na 24 uur. Dezelfde reactie met 1,4-benzodioxaan-6-carboxylaldehyde kende ook enkel een productie van product A maar met een rendement van 83 % na 24u. Indien ultrasoon toegepast werd bij de reactie met β-indolylaldehyde

verhoogde het rendement tot 96 % en verlaagde de reactietijd tot 45 min. Hierbij werd in een glazen microgolf *vial* en dit werd dan 45 min in een ultrasoon apparaat geplaatst (Ultrasounds Medi II, type Selecta, 60°C, 100 W en 18 kHz). Indien ultrasoon toegepast werd bij de reactie met 1,4-benzodioxaan-6-carboxylaldehyde werd er product A en B geproduceerd. Het rendement van product A was 24 % en deze van product B was 18 %. Ultrasoon kan dus zorgen voor een hoger reactierendement en een ander eindproduct. De verklaringen voor deze resultaten zijn volgens deze studie de vorming van radicalen die bij het gebruik van 1,4-benzodioxaan-6-carboxylaldehyde de vorming van product B vergemakkelijken (chemisch effect).



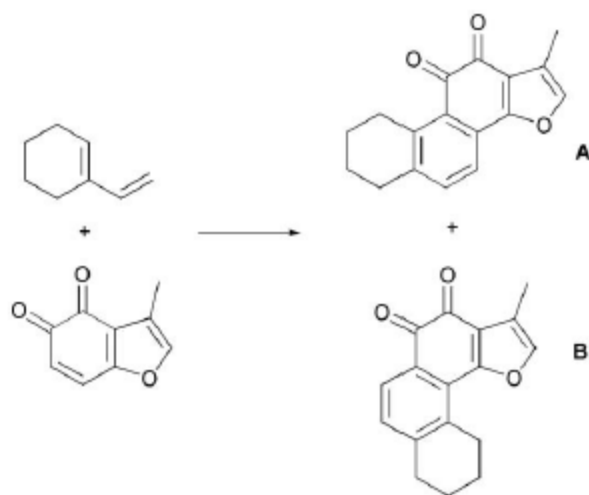
Figuur 16: Reactie van arylaldehydes met nitromethaan in aan/afwezigheid van ultrasoon of microgolven (Rodriguez & Pujol, 2011).

Wang en Chen bestudeerden de invloed van ultrasoon op de nucleofiele substitutiereactie, weergegeven in Figuur 17, van methanol en dimethoxydichloromethaan met tetrabutylammoniumbromide als faseoverdragskatalysator (PTC) en in KOH als solvent. De reactie werd bij verschillende frequenties uitgevoerd: 20, 28, 33, 35, 40 en 50 kHz. Hieruit bleek dat een hogere frequentie leidde tot een verhoging van het rendement. Bij een frequentie van 40 kHz werd de reactie ook uitgevoerd bij verschillende vermogens: 100, 200, 300, 400, 500 en 600 W. Hieruit stelde men vast dat een hoger vermogen leidt tot een hoger reactierendement. Aangezien dit een heterogene reactie is, wordt de verhoging van het reactierendement in aanwezigheid van ultrasoon voornamelijk toegeschreven aan het mechanisch effect: de betere menging en massatransfer. De verhoging van het reactierendement bij hogere frequenties wordt verklaard door de lokaal hogere temperaturen gegenereerd door ultrasoon.



Figuur 17: Nucleofiele substitutiereactie van methanol en dimethoxydichloromethaan met tetrabutylammoniumbromide als faseoverdragskatalysator (PTC) en in KOH als solvent (Wang & Chen, 2009).

Figuur 18 toont de Diels-Alderreactie van chinonderivaten ter vorming van twee isomeren, die uitgevoerd is in verschillende testomstandigheden. Door de lage oplosbaarheid van de chinonen in diënen, ontstaat een heterogeen reactiemengsel. Hierdoor is de reactie beperkt tot aan het interfaseoppervlak en is het rendement zeer laag. Eerst werd de reactie uitgevoerd in een gesloten reactor op een temperatuur van 11 °C gedurende 12 uur in benzeen als solvent. Door de lage homogeniteit van het reactiemengsel was het rendement lager dan 10 %. Vervolgens werd de reactie uitgevoerd onder reflux gedurende 16 uur in methanol als solvent, hetgeen leidde tot een meer homogeen reactiemengsel. Hierbij was het rendement 40 % en de molverhouding tussen isomeren A en B respectievelijk 2,5/1. Ten slotte werd de reactie uitgevoerd in aanwezigheid van ultrasoon gedurende 2 uur op een temperatuur van 45 °C met als resultaat dat het rendement steeg tot 65 % met een molverhouding tussen isomeren A en B van respectievelijk 7/2. De verhoging van het reactierendement komt enerzijds door het gebruik van methanol waardoor het reactiemengsel homogeen wordt en de reactie overal plaats kan vinden in het medium en anderzijds door het gebruik van ultrasoon hetgeen leidt tot een betere menging en massatransfer.



Conditions	Yield (%)	A/B Ratio
Sealed tube, 110 °C, C ₆ H ₆ , 12 h	< 10	-
Reflux, MeOH, 16 h	40	2.5 : 1
US, neat, 45 °C, 2 h	65	7 : 2

Figuur 18: Invloed van reactieomstandigheden op de synthese van chinonderivaten (Cravotto, 2005).

Een overzicht van alle studies wordt weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: Effect van ultrasoon op verschillende organische synthesesreacties.

Type reactie	Homogeen of heterogeen	Exotherm of endotherm	Effect ultrasoon	Verklaring
Hydrostannatie aan een dubbele binding.	Homogeen.	Exotherm.	Hydroxystannatie aan een dubbele binding treedt op.	Radicalen zorgen voor ander reactiemechanisme en ander eindproduct.
Baylis-Hillman (elektrofiele additie).	Homogeen.	Exotherm.	Verhoging rendement en verlaging reactietijd.	De hogere temperaturen en drukken gegenereerd door ultrasoon.
Henry (nitro-aldolreactie).	Homogeen.	Exotherm.	Verhoging rendement en vorming ander eindproduct.	De hogere temperaturen en drukken gegenereerd door ultrasoon en de vorming van radicalen.
Nucleofiele substitutiereactie.	Heterogeen.	Exotherm.	Verhoging van het reactierendement.	De betere menging en massatransfer door ultrasoon.
Diels-Alder (nucleofiele additie).	Heterogeen.	Exotherm.	Verhoging van het reactierendement.	De betere menging en massatransfer door ultrasoon.

In deze organische synthesesreacties leidt de aanwezigheid van ultrasoon tijdens de reactie tot een verhoging van het rendement, een verlaging van de reactietijd en een verhoging van de selectiviteit. Bij heterogene reacties is de rendementsverhoging en de reactietijdsverlaging vooral te danken aan betere menging en snellere massatransfer in aanwezigheid van ultrasoon. De verhoging van het rendement en de verlaging van reactietijd bij homogene reacties is te wijten aan de lokaal hogere temperaturen en drukken. Alle onderzochte reacties zijn exotherm hetgeen betekent dat de reactie-evenwicht naar links verschuift bij een temperatuursverhoging maar de reactiesnelheid verhoogt. De aanwezigheid van ultrasoon zorgt bij al deze exotherme reacties voor een hoger reactierendement. De verschuiving van het reactie-evenwicht naar links blijkt dus niet op te wegen tegen de verhoging van de reactiesnelheid door de lokaal hogere temperaturen en drukken gegenereerd door ultrasoon. Afhankelijk van het type reactie, de reagentia, het solvent en de katalysator kunnen de gevormde radicalen zorgen voor een ander eindproduct.

2.3.4 Invloed van ultrasoon op de kristallisatie van aspirine

Toepassing van ultrasoon op kristallisatieprocessen kent vele voordelen zoals snellere en uniformere primaire nucleatie, nucleatie bij een lagere oververzadigingsgraad, initiatie van secundaire nucleatie in enkele gevallen, vermindering van agglomeraatvorming en productie van kleinere, zuiverdere en uniformere kristallen (Chen, Sharma, & Mudhog, 2012). Dit is te wijten aan de hogere drukken en temperaturen na implosie van een caviteit, *micro jetting* en het ontstaan van drukgolven. Ultrasoon beïnvloedt twee parameters van het kristallisatieproces: de *lag time* en de MSZW.

Invloed op de lag time

Ultrasoon zorgt voor een vermindering van de *lag time*. De grootte van deze vermindering hangt wel af van het gebruikte medium en de werkomstandigheden. In een experiment uitgevoerd door Lyczko, Espitalier, Louisnard, & Schwartzenruber (2002) werd de *lag time* van K_2SO_4 bestudeert in functie van de geleidbaarheid en men stelde vast dat de *lag time* van 9000 s naar 1000 s daalde met toevoeging van ultrasoon. Hier werd er wel gelijktijdig geroerd op 500 rpm. In een studie van Guo, M, H, Wang, & Kougoulos (2005) waarin onderzoek werd gedaan over de invloed van ultrasoon op primaire nucleatie werd vastgesteld dat de inductietijd significant verkort werd door toevoeging van ultrasoon. De verklaring hiervoor is dat ultrasoon zorgt voor een betere menging oftewel een hogere diffusiecoëfficiënt, hierdoor verhoogt de nucleatiesnelheid en verlaagt de inductietijd.

Invloed op de MSZW

Ultrasoon zorgt voor een vernauwing van de MSZW door het feit dat de nucleatiesnelheid verhoogt wordt. In een studie van Guo, M, H, Wang, & Kougoulos (2005) werd gesteld dat het nucleatiemechanisme verandert door de toepassing van ultrasoon. Dit zorgt vervolgens voor daling in orde van de nucleatiesnelheid. Ultrasoon is dus in staat om nucleatie te initiëren in omstandigheden waarin spontane nucleatie niet optreedt. Het toevoegen van kiemkristallen is dus niet meer nodig. In de literatuur wordt er gesteld dat de nucleatiesnelheid verhoogt door een verhoging van de oververzadiging.

Er zijn meerdere hypothesen geformuleerd in de literatuur die deze verhoging van de oververzadiging verklaren.

- Koelingshypothese: Bij de expansie van een caviteit zal het omliggende medium afkoelen hetgeen leidt tot lagere oplosbaarheid oftewel hogere oververzadiging. Deze hypothese is echter niet correct. In een studie van Hem (1967) werd aangetoond dat deze afkoeling geen significante stijging veroorzaakte van de nucleatiesnelheid.
- Drukhypothese: De lokaal hogere drukken gegenereerd door ultrasoon zorgen voor een hogere oververzadiging en bijgevolg een hogere nucleatiesnelheid. In een studie van Harzali (2011) is er echter vastgesteld dat ultrasoon voor een verbetering zorgt van de nucleatie van componenten die een betere oplosbaarheid hebben bij een hogere druk. Deze hypothese is dus betwistbaar.
- Verdampingshypothese: Indien het solvent aan de binnenzijde van een caviteit verdampt, ontstaat er een lokaal hogere concentratie en dus een oververzadiging. In een studie van Wohlgemuth (2009) werden onverzadigde en verzadigde bellen geïnjecteerd met gas waarna de nucleatiesnelheid gemonitord werd. Er werd vastgesteld dat er geen verschil was tussen de bellen

dus de verdamping heeft geen invloed op de nucleatie. Deze hypothese heeft het dus ook niet bij het rechte eind.

- De segregatiehypothese: Op het einde van de implosie van een caviteit is de versnelling van de bel zo groot dat de kristalprecursors en het solvent van elkaar gescheiden worden waardoor er een oververzadiging ontstaat. Deze hypothese uit een studie van Harzali (2011) is echter niet gevalideerd.
- Nucleatiecentrumshypothese: In een studie van Kordylla (2008) wordt gesteld dat caviteiten dienst doen als nucleatiecentra omdat ze de benodigde energie voor de nucleatie verlagen. De bellen gedragen zich als vreemde deeltjes waardoor de vrije oppervlakte enthalpie vermindert en de vorming van nucleï vergemakkelijkt.

3 Materialen en methods

Om de invloed van ultrasoon op de synthese en de koelingskristallisatie van aspirine te onderzoeken werd eerst een recept geselecteerd. Op basis van een vergelijkende studie, die uitgevoerd is met verschillende recepten uit de literatuur en die weergegeven is onder sectie 2.1.4 in Tabel 3, werden drie recepten ontwikkeld waarbij voor elk recept een aangepaste opstelling werd gebruikt. De details van de gevolgde procedures zijn beschreven in Bijlagen 1,2 en 3. In de uitgevoerde experimenten (zie sectie 3.1.1) werden er in aan- en afwezigheid van ultrasoon gewerkt. De verkregen stalen werden geëvalueerd met een gewichtsanalyse, HPLC-meting, laserdiffractiemeting en metingen van de metastabiele zone breedte om respectievelijk het rendement, de zuiverheid, de kristalgrootteverdeling en de breedte van de metastabiele zone te bepalen.

3.1.1 Uitgevoerde experimenten

3.1.1.1 Screeningsexperimenten voor synthese en koelingskristallisatie van aspirine

In een eerste fase werd een versnelde procedure gebruikt om de opbrengst van verschillende recepten uit de literatuur te screenen. Hierbij werd de reactie uitgevoerd in een 200 ml rondbodemkolf in een thermostatisch bad zoals weergegeven op Figuur 19.



Figuur 19: Opstelling bij de screeningsexperimenten: 200 ml rondbodemkolf in thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder.

Na de reactie werd de reactor in een ijsbad geplaatst om zo versneld de koeling te realiseren en meerdere experimenten per dag te kunnen uitvoeren. Nadeel is dat dit leidt tot niet-reproduceerbare koelingsomstandigheden die een effect kunnen hebben op het bekomen rendement, kristalgrootte en -vorm en dus interpretatie bemoeilijken. De temperatuur werd hierbij gemonitord met behulp van een chromium-aluminium thermokoppel type K. Het recept staat beschreven in Bijlage 1.

Screeningsexperimenten dienden om snel een beeld te krijgen van het effect van de reactietemperatuur, de reactietijd, de productconcentraties, de concentratie van de katalysator, de

afkoelsnelheid en de roersnelheid. Gewichtsanalyse werd gebruikt om de reactierendementen te bepalen en besluiten te nemen.

3.1.1.2 Synthese en koelingskristallisatie van aspirine bij gecontroleerde koeling zonder externe menging

Rekening houdend met de opgedane kennis uit de screeningstesten werd het recept in Bijlage 2 ontwikkeld. Door zowel de reactie als de kristallisatie in hetzelfde thermostatisch bad type Julabo MP te laten plaatsvinden kon de temperatuur van de koelingskristallisatie nauwkeurig ingesteld worden zodat reproduceerbare koelingscurven bekomen werden. Er werd overgeschakeld naar een 200 ml driehalskolf om de menging te verbeteren en het spatten van de salicylzuurkorrels uit het reactiemengsel en/of uit de reactor tegen te gaan. De gebruikte opstelling staat weergegeven in Figuur 20.



Figuur 20: Opstelling bij de experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging : 200 ml driehalskolf in thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder en een chromium-aluminium thermokoppel type K.

Met deze opstelling werden vijf experimenten uitgevoerd waarvan twee werden uitgevoerd met enkel een roerder en drie met enkel een ultrasone probe. Deze ultrasone probe was van het type UP50H (30 kHz en 50 W) van Hielscher voorgesteld in Figuur 21 en wekte het ultrasoonveld in de reactor op zowel voor de synthesesreactie als voor de kristallisatie en de herkristallisatie.



Figuur 21: Gebruikte probe bij de synthese, kristallisatie en herkristallisatie van aspirine: UP50H (30 kHz en 50 W).

De producthoeveelheden, de reactie- en de kristallisatieomstandigheden zijn weergegeven in Tabellen 6 tot 8.

Tabel 6: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: producthoeveelheden.

Producthoeveelheden				
	Massa Salicylzuur (g)	Volume Azijnzuuranhydride (ml)	Volume Azijnzuur (ml)	Volume H ₂ SO ₄ (ml)
	7,037	20	/	1
	7,038	20	/	1
US	7,043	20	/	1
	7,045	20	/	1
	7,037	20	/	1

US: In aanwezigheid van ultrasoon

Tabel 7: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: reactieomstandigheden.

Reactieomstandigheden							
	Reactievolume (ml)	Reactietijd (min)	T _{reactie} (°C)	Frequentie (kHz)	Pulstijd (%)	Vermogen (W)	Roersnelheid (rpm)
	26	30	70	/	/	/	150
	26	30	70	/	/	/	150
US	26	30	70	30	100	12,5	/
	26	30	70	30	100	12,5	/
	26	30	70	30	100	12,5	/

US: In aanwezigheid van ultrasoon

Tabel 8: Experimenten in 200 ml driehalskolf in af- en aanwezigheid van ultrasoon: kristallisatieomstandigheden.

Kristallisatieomstandigheden				
	Afkoelsnelheid (°C/min)	Pulstijd (%)	Vermogen (W)	Roersnelheid (rpm)
	0,98	/	/	150
	0,95	/	/	150
US	0,97	25	12,5	/
	0,95	25	12,5	/
	0,92	25	12,5	/

US: In aanwezigheid van ultrasoon

Bijkomend werd om het effect van radicalen gevormd door het ultrasoon veld op de synthesesreactie te bestuderen aan het recept in Bijlage 2 1 ml tertiair-butanol (radicaalvanger), toegevoegd bij het begin van de reactie zowel in stille condities als bij gebruik van ultrasoon. De producthoeveelheden, reactieomstandigheden en kristallisatieomstandigheden waren identiek als bij de voorgaande experimenten (Tabellen 6,7 en 8), er werd enkel 1 ml tertiair-butanol toegevoegd als extra beginproduct.

3.1.1.3 Synthese en koelingskristallisatie van aspirine bij gecontroleerde koeling met externe menging (roerder)

Omdat mogelijk het gebrek aan roeren tijdens de reactie en de kristallisatie, leidde tot onvoldoende macromenging overgeschakeld naar een 300 ml reactor met glazen koelwand waarin tegelijkertijd een roerder en een ultrasone probe werd geplaatst zoals weergegeven in Figuur 22. Hierbij werd dus zowel bij de stille als bij de ultrasone condities geroerd.



Figuur 22: Opstelling bij de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand : 300 ml reactor met glazen koelwand gekoppeld aan een thermostatisch bad type Julabo MP met een roerder en een chromium-aluminium thermokoppel type K.

Volgens het recept in Bijlage 3 werden er drie experimenten uitgevoerd waarbij telkens geroerd werd. Twee experimenten werden uitgevoerd in de aanwezigheid - en één experiment in de afwezigheid van ultrasoon. De producthoeveelheden, de reactie- en de kristallisatieomstandigheden zijn weergegeven in Tabellen 9 tot 11.

Tabel 9: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: producthoeveelheden.

	Producthoeveelheden			
	Massa Salicylzuur (g)	Volume Azijnzuuranhydride (ml)	Volume Azijnzuur (ml)	Volume H ₂ SO ₄ (ml)
	5,000	27	12	/
US	5,006	27	12	/
	5,081	27	12	/

US: In aanwezigheid van ultrasoon

Tabel 10: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: reactieomstandigheden.

Reactieomstandigheden							
	Reactievolume (ml)	Reactietijd (min)	T _{reactie} (°C)	Frequentie (kHz)	Pulstijd (%)	Vermogen (W)	Roersnelheid (rpm)
	40	30	70	/	/	/	150
US	40	30	70	30	100	12,5	/
	40	30	70	30	100	12,5	/

US: In aanwezigheid van ultrasoon

Tabel 11: Experimenten in 300 ml reactor met glazen koelwand in af- en aanwezigheid van ultrasoon: kristallisatieomstandigheden.

Kristallisatieomstandigheden				
	Afkoelsnelheid (°C/min)	Pulstijd (%)	Vermogen (W)	Roersnelheid (rpm)
	1,01	/	/	150
US	1,01	25	12,5	/
	1,01	25	12,5	/

US: In aanwezigheid van ultrasoon

3.1.1.4 Koelingskristallisatie van aspirine

Om de invloed van ultrasoon op de koelingskristallisatie na te gaan werden twaalf bijkomende experimenten uitgevoerd waarbij 40,000 g zuiver aspirine opgelost werd in een mengsel van 24 ml azijnzuur en 52 ml azijnzuuranhydride, dat voorverwarmd was op 70 °C, om de reactieomstandigheden zo goed mogelijk na te bootsen. Na 10-15 min werd een heldere oplossing bekomen waarna er werd afgekoeld vanaf 70°C totdat er visueel kristallisatie optrad, hetgeen waarneembaar was door vertroebeling van de oplossing. Bij deze experimenten werden de breedte van de metastabiele zone bepaald. De kristallen werden vervolgens geanalyseerd op zuiverheid en kristalgrootte.

3.1.2 Analysemethoden

De zuiverheid en degradatie van aspirine volgt uit *high-performance liquid chromatography* (HPLC) metingen. De kristal grootte wordt gemeten met een laserdiffractiemeter. Het effect van ultrasoon tijdens de kristallisatiefase wordt geëvalueerd aan de hand van de breedte van de metastabiele zone (MSZW). Hieronder volgt een korte beschrijving van de methodes en de gevolgde procedures.

3.1.2.1 HPLC

Principe

High-performance liquid chromatography (HPLC) is een analytische techniek om verschillende componenten in een oplossing te scheiden met behulp van een eluens dat onder hoge druk door een kolom wordt gepompt. Met een UV-detector kunnen de concentraties van de onbekende stalen na scheiding op de kolom bepaald worden. Het principe achter het bepalen van de concentraties van de onbekenden is de Wet van Lambert-Beer zoals gegeven in Formule 10. Hierbij is A de absorptie, ϵ de molaire extinctiecoëfficiënt in $l/(mol \cdot cm)$ en c de concentratie in mol/l . In praktijk wordt eerst een ijkreeks gemeten waaruit een vergelijking van een rechte, de ijklijn, volgt. Vervolgens worden de onbekende stalen gemeten en de absorpties met behulp van de ijklijn omgerekend naar concentraties.

$$A = \epsilon \cdot c \cdot L$$

Formule 8: Vergelijking van Lambert-Beer.

HPLC-methode

De gebruikte HPLC was van het type Dionex ultimate 3000 uitgerust met een C18-kolom van het type Phenomenex Aqua Su C18 125H en met een lengte van 150 mm, een inwendige diameter van 4,60 mm en een silicakorrelgrootte van 5 micron. De HPLC-methode is gebaseerd op een methode van de fabrikant Hitachi (www.hitachi-hitec.com/global/science/lc/img/chromaster_data2/cm_data2.pdf). Het eluens was een 20 mM mengsel van ammoniumacetaat en methanol (80/20 verhouding) in water. De temperatuur van de kolom was 20°C, de *flow rate* 1 ml/min en het injectievolume 20 μ l. De UV-detector stond ingesteld op 205 nm en 207 nm voor respectievelijk salicylzuur en aspirine. Een ijkreeks van aspirine zowel als van salicylzuur in water en in methanol werden gemaakt om de zuiverheid van het geproduceerde aspirine te bepalen. De concentraties van de ijkreeksen waren 0, 20, 40, 60, 100, 150 en 200 ppm. De juistheid en reproduceerbaarheid van de ijklijn van aspirine in water waren respectievelijk 0,75 en 9 ppm. Deze werden bepaald door de standaard van 200 ppm achtmaal te meten en de gemeten absorpties om te rekenen naar concentraties zoals weergegeven in Tabel 12.

Tabel 12: Berekende concentraties uit de gemeten absorbtiewaardes van een 200 ppm aspirinestandaard.

Berekende concentratie (ppm)
205
191
207
203
190
210
212
188

Staalname en preparatie

Tijdens de experimenten werden er twee stalen genomen: één na de reactie en één na de zuivering door heroplossen van de kristallen in ethanol. Het reactiestaal van 1 ml werd gewogen, opgelost in methanol en aangelengd tot 10 ml. Van het eindstaal werd 1 g afgewogen, hetgeen opgelost werd in methanol en verder aangelengd tot 10 ml.

Rendementsberekeningen

Het rendement na de kristallisatie en de herkristallisatie werd bepaald door de kristallen te wegen en dit gewicht te delen door de theoretisch maximale massa geproduceerd aspirine. De molmassa's van aspirine en salicylzuur zijn respectievelijk 180,2 en 138,1 g/mol. Bij de eerste twee recepten werd 7,034 g of 0,051 mol salicylzuur afgewogen. De theoretisch maximale massa geproduceerd aspirine was dus gelijk aan 9,19 g en bij het derde recept werd 5,005 g salicylzuur afgewogen en was de theoretisch maximale massa geproduceerd aspirine gelijk aan 6,52 g. Het reactierendement werd berekend door de gemeten absorptie terug te rekenen naar een concentratie met de vergelijking van de ijklijn en daarna rekening houdend met de verdunning om te rekenen naar concentratie of massa geproduceerd aspirine. Het eindrendement werd bekomen door met het reactierendement en de zuiverheid van de kristallen de echte geproduceerde hoeveelheid aspirine te berekenen.

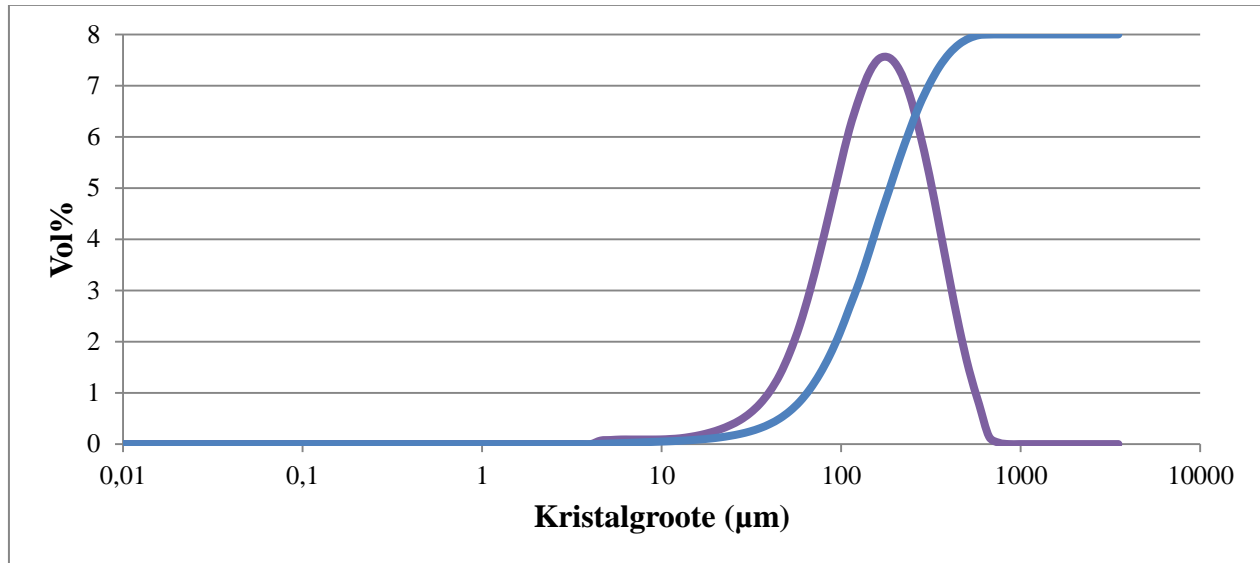
3.1.2.2 Laserdiffractiemeter

De kristal grootte wordt bepaald met een laserdiffractiemeter type Mastersizer 3000. Het principe is dat de gesuspendeerde aspirinekristallen in hexaan als solvent voor een laser gebracht worden waardoor dit licht verstrooid geraakt. De hoek van de verstrooiing is omgekeerd evenredig met de kristal grootte. Een detector detecteert de verstrooide laserstralen en berekent de kristal grootteverdeling. De *span* is een maat voor de kristal grootteverdeling en wordt berekend met Formule 11. Hierbij is d_{50} de gemiddelde deeltjesdiameter van 50 % van alle gemeten kristallen.

$$span = (d_{90} - d_{10}) / d_{50}$$

Formule 9: Definitie van de span.

Figuur 23 geeft een voorbeeld van het bekomen resultaat na een laserdiffractiemeting. De paarse lijn is de kristalgrootteverdeling en de blauwe lijn is de cumulatieve kristalgrootteverdeling, beiden op basis van volumepercent. Uit deze figuur kunnen de gemiddelde kristalgrootte en de *span*, hetgeen beiden een maat zijn voor de kristalgrootteverdeling, afgeleid worden.



Figuur 23: Voorbeeld van een kristalgrootteverdeling.

3.1.2.3 Metingen van de metastabiele zone

Het verschil tussen de temperatuur waarbij de eerste kristallen zich vormen en de temperatuur op de oplosbaarheidsgrens is de meta stabiele zone breedte (MSZW). De MSZW wordt bepaald volgens de volgende procedure:

- 50 ml azijnzuuranhydride en 24 ml azijnzuur worden in een 300 ml reactor met glazen koelwand gegoten en voorverwarmd op 70°C om de reactieomstandigheden zo goed mogelijk na te bootsen.
- 40,000 g aspirine wordt toegevoegd aan dit mengsel en wordt opgelost gedurende 10 tot 15 min.
- Als er visueel geen aspirinekristallen meer zijn in de oplossing dan wordt het Julabo MP waterbad ingesteld op 0 °C, de ultrasone probe (30 kHz) wordt aangezet indien een proef met ultrasoon wordt uitgevoerd en de temperatuurdaling wordt gemeten in functie van de tijd.
- Indien de oplossing vertroebelt dan is de kristallisatie begonnen en worden de tijd en de temperatuur genoteerd. De experimenten met ultrasoon gebeuren op volgende instellingen: 12,5 W (100 %); 12,5 W (50 %); 12,5 W (25 %); 12,5 W (1 s aan en 1 s uit) en 12,5 W (5 s aan en 5 s uit). Hierbij de pulstijd uitgedrukt in % en bekeken over een totaalperiode van 1 seconde. Een waarde van 50 % betekent dus dat de ultrasone probe afwisselend 0,5 s aan en 0,5 s uit staat. De experimenten worden op elke instelling tweemaal uitgevoerd.

4 Resultaten en discussie

Ten eerste wordt een HPLC-methode ontwikkeld voor de bepaling van aspirine en salicylzuur in water en methanol. Ten tweede worden de resultaten van de screeningsexperimenten in een 200 ml rondbodempkolf, de experimenten in een 200 ml driehalskolf, de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand en de experimenten in een 200 ml driehalskolf met tertiair butanol weergegeven en besproken. Deze experimenten worden geëvalueerd door het rendement, de zuiverheid en de kristal grootte te analyseren.

4.1 Ontwikkelen van een HPLC-methode voor bepaling van aspirine en salicylzuur in water en methanol

Om het rendement van de aspirinesynthese op te volgen, is nood aan een analysemethode die toelaat om zowel het startproduct salicylzuur als het eindproduct aspirine kwantitatief te bepalen. Bovendien zijn ultrasone golven in staat om organische componenten te degraderen via pyrolytische en/of radicalaire reacties. Voorbeelden van organische componenten waarop sonodegradatie toegepast wordt zijn bisfenol A; 1,4-dioxaan en paracetamol respectievelijk bestudeert door Guo (2009), Son (2011) en Jordens, Gielen, Braeken en Van Gerven . De methode moet dus ook toelaten om hiervan een inschatting te maken, en moet toepasbaar zijn voor aspirine dat zich opgelost in het reactie milieu bevindt, en voor vast aspirinepoeder. Uiteindelijk werd hiervoor een HPLC protocol opgesteld voor aspirine en salicylzuur in water en methanol als solvent.

4.1.1 Analyse in water als solvent

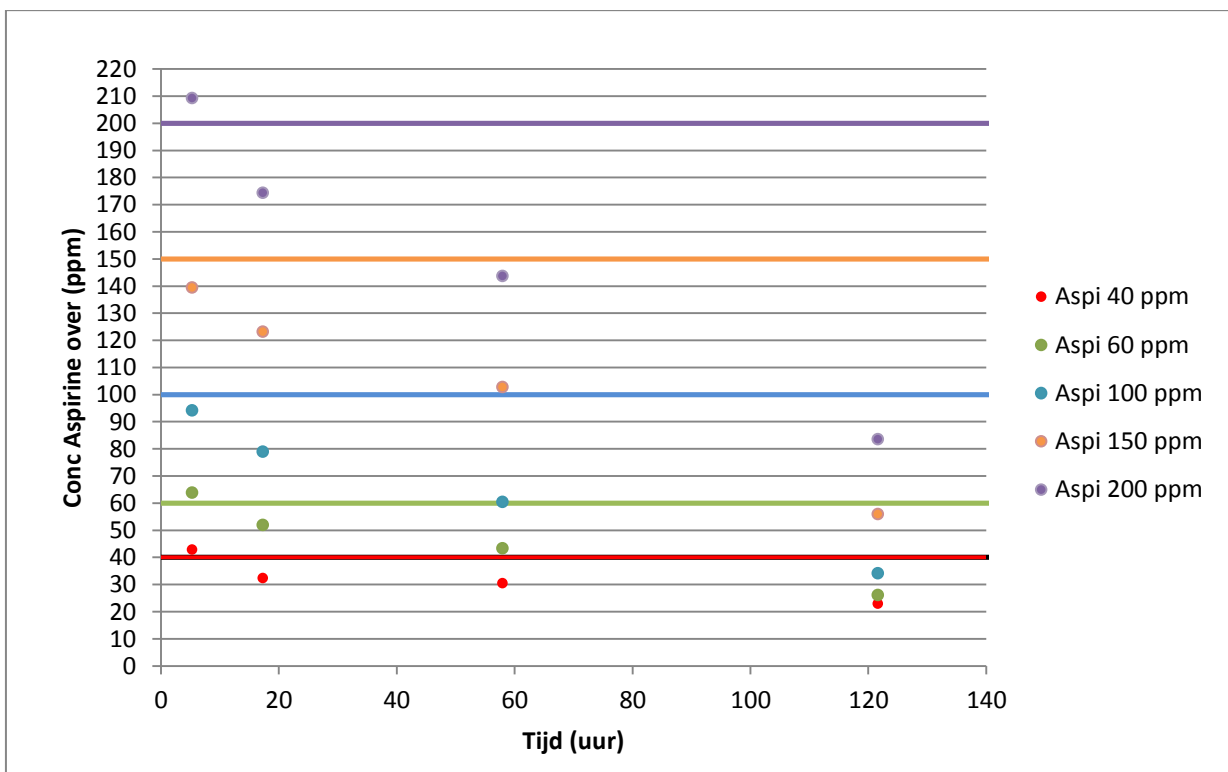
De ijkreeks van aspirine in water werd opgesteld met concentraties: 0, 20, 40, 60, 100, 150 en 200 ppm. De ijkreeks werd op vier verschillende tijdstippen na preparatie gemeten zoals weergegeven in Tabellen 13 en 14. Deze tijdstippen waren 5 u 18 min, 17 u 18 min, 59 u 57 min en 121 u 39 min. Figuren 24 en 25 geven dit grafisch weer.

Tabel 13: Concentraties aan aspirine en salicylzuur van de verschillende verdunnigen na 5 u 18 min en na 17 u 18 min.

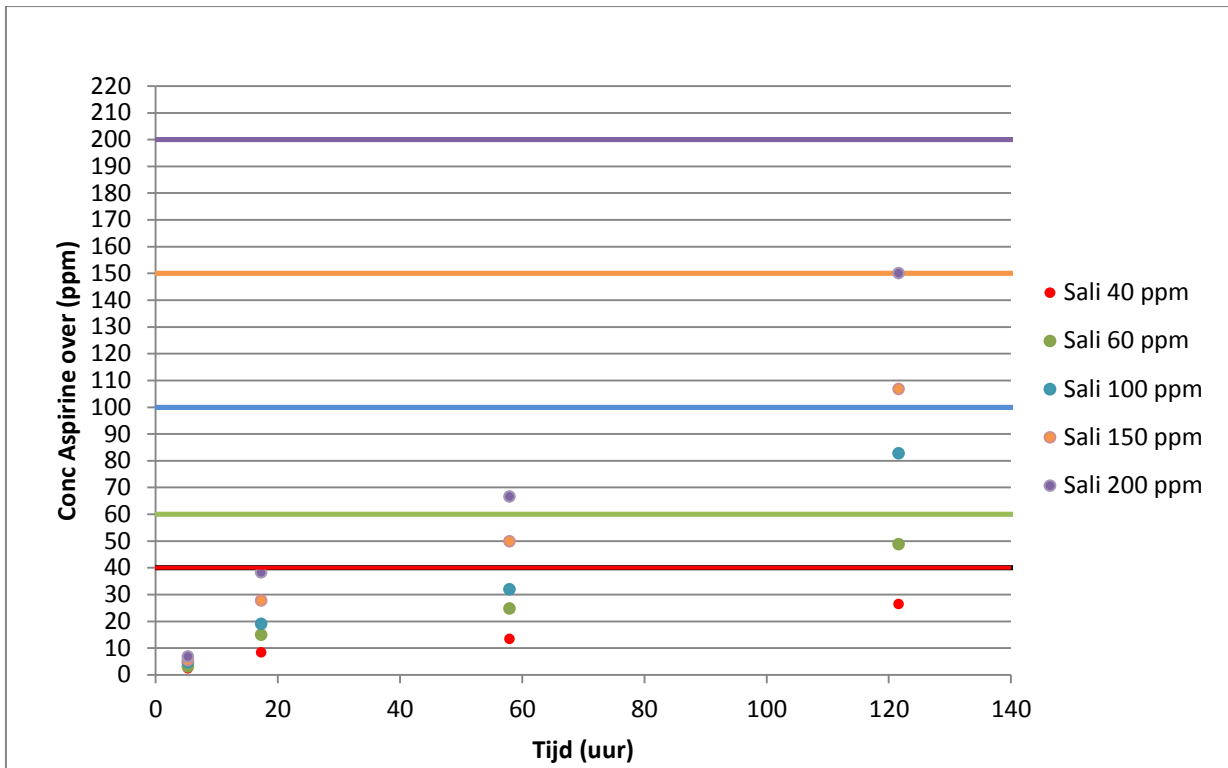
Verdunning en (ppm)	Na 5 u 18 min		Na 17 u 18 min	
	Concentratie aspirine (ppm)	Concentratie salicylzuur (ppm)	Concentratie aspirine (ppm)	Concentratie salicylzuur (ppm)
40	43	2	32	8
60	63	3	52	15
100	94	5	79	19
150	139	5	123	28
200	209	7	174	38

Tabel 14: Concentraties aan aspirine en salicylzuur van de verschillende verdunnigen na 39 u 57 min en na 121 u 39 min.

Verdunning en (ppm)	Na 39 u 57 min		Na 121 u 39 min	
	Concentratie aspirine (ppm)	Concentratie salicylzuur (ppm)	Concentratie aspirine (ppm)	Concentratie salicylzuur (ppm)
40	30	13	23	26
60	43	25	26	49
100	60	32	34	83
150	103	50	56	107
200	144	67	83	150



Figuur 24: Concentratie aan aspirine in functie van de tijd van de verschillende verdunnigen in water.



Figuur 25: Concentratie aan salicylzuur in functie van de tijd van de verschillende verdunningen in water .

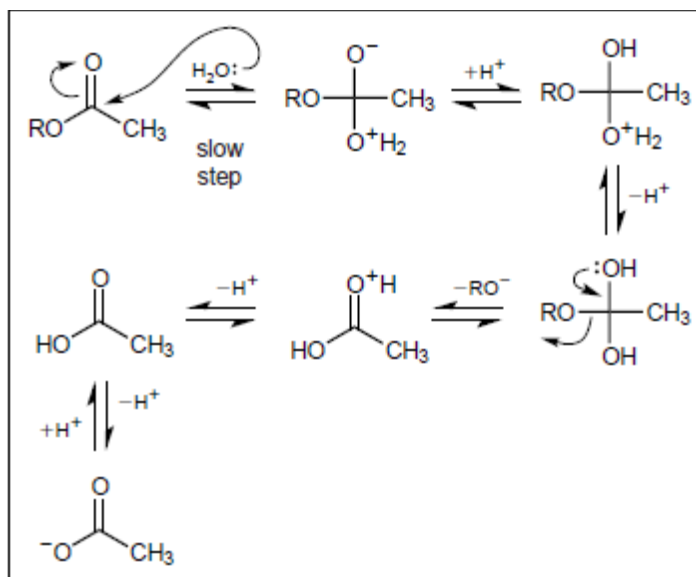
De concentraties van de ijkreeks van aspirine in water zijn op Figuren 24 en 25 aangeduid door horizontale rechten. Punten in eenzelfde kleur als deze horizontalen zijn de gemeten waardes. De verdunning van 20 ppm lag onder de detectielimiet van de opgestelde methode, en is dus niet weergegeven in bovenstaande figuren. De standaarddeviatie van de ijklijn was 9 ppm, en verklaart waarom enkele gemeten waardes hoger liggen dan de waarde van de verdunning. Na 5 u en 18 min is er nagenoeg geen salicylzuur aanwezig. Na 17 u en 18 min is van de 40 ppm aspirineverdunning 20 % omgezet in salicylzuur en in verloop van tijd wordt er meer en meer gevormd.

Door de natuurlijke logaritmische verhouding van de gemeten concentratie op de oorspronkelijke concentratie uit te zetten in functie van de tijd en een functie te fitten werd de snelheid van de aspirineafbraak en de salicylzuurvorming bepaald. De resultaten tonen aan dat de vormingssnelheid van salicylzuur, en de overkomstige afbraaksnelheid van aspirine, toeneemt met de concentratie. De snelheid van salicylzuurvorming kent een logaritmisch verloop en de snelheid van aspirineafbraak een lineair verloop in functie van de tijd. Deze snelheden zijn weergegeven in Tabel 15. Na 24 u bijvoorbeeld is de resterende aspirineconcentratie in de 200 ppm verdunning nog maar 156 +/- 9 ppm en de concentratie aan gevormd salicylzuur is dan 34 +/- 9 ppm.

Tabel 15: Verlopen van aspirineafbraak en salicylzuurvorming respectievelijk uitgedrukt in aspirineconcentratieverhouding $\ln[c/c_0]$ en salicylzuurconcentratie y (in ppm) in functie van de tijd x (in uren) voor elke verdunning.

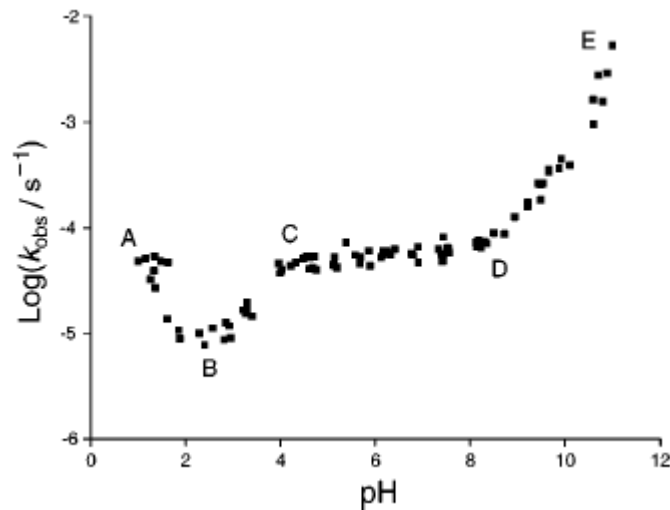
Verdunning (ppm)	Snelheid van aspirineafbraak	Snelheid van salicylzuurvorming
200	$\ln[c/c_0] = -0,0084 * x - 0,044$ met $R^2 = 0,9935$	$\ln[c/c_0] = 0,93 * \ln(x) - 4,7178$ met $R^2 = 0,9529$
150	$\ln[c/c_0] = -0,0076 * x - 0,023$ met $R^2 = 0,978$	$\ln[c/c_0] = 0,9029 * \ln(x) - 4,6368$ met $R^2 = 0,9595$
100	$\ln[c/c_0] = -0,0075 * x + 0,0557$ met $R^2 = 0,9842$	$\ln[c/c_0] = 0,8607 * \ln(x) - 4,3999$ met $R^2 = 0,9484$
60	$\ln[c/c_0] = -0,0072 + 0,0542$ met $R^2 = 0,9789$	$\ln[c/c_0] = 0,837 * \ln(x) - 4,1691$ met $R^2 = 0,9789$
40	$\ln[c/c_0] = -0,0046 * x - 0,0125$ met $R^2 = 0,8707$	$\ln[c/c_0] = 0,7257 * \ln(x) - 3,9066$ met $R^2 = 0,9661$

Uit deze meetgegevens besloot men dat er salicylzuur aanwezig was in de ijkreeks van aspirine. De reden hiervoor is dat aspirine hydrolyse ondergaat in waterig midden hetgeen onderzocht werd door Marrs (2004). In zijn studie werden, afhankelijk van de pH van het medium, drie verschillende mechanismen gevonden voor de hydrolyse. Figuur 26 geeft het verloop weer bij een pH tussen 4,5 en 8,5: Water doet dienst als nucleofiel, en valt de carbonylfunctie van aspirine aan. Na een waterstoftransfer wordt de OR-groep onder de vorm van HOR (salicylzuur) uit de molecule gestoten om de stabiele C=O binding te herstellen. Uiteindelijk vindt er een zuur-basereactie plaats tussen het gevormde salicylzuur en azijnzuur. Alle stappen in dit mechanisme zijn evenwichten maar door de zuur-basereactie in de laatste stap verschuift het globaal reactie-evenwicht volledig naar rechts.



Figuur 26: Hydrolyse van aspirine in water bij een pH tussen 4.5 en 8.5.

In het pH-gebied tussen 4,5 en 8,5 is de snelheid van de hydrolyse constant. In alle andere gevallen is de snelheid van het hydrolyseproces wel pH-afhankelijk zoals weergegeven in Figuur 27.



Figuur 27: Snelheidsprofiel van het hydrolyseproces in functie van de pH.

De snelheidsverandering bij andere pH-waarden is het gevolg van een verandering in het hydrolysemechanisme. In de **regio A-B** met een pH tussen 0,5 en 2,4 verloopt de hydrolyse volgens een zuurgekatalyseerd mechanisme waardoor de snelheid van de hydrolyse daalt indien de pH stijgt. In de **regio B-C** met een pH tussen 2,4 en 4,5 stijgt de snelheid bij hogere pH-waarden omdat de hydrolyse hier verloopt volgens een intramoleculair basisch gekatalyseerd mechanisme. In de **regio C-D** met een pH tussen 4,5 en 8,5 is de snelheid van de hydrolyse constant omdat de hydrolyse verloopt volgens een ongekatalyseerd mechanisme zoals weergegeven in Figuur 24. In de **regio D-E** met een pH boven 8,5 verloopt de hydrolyse volgens een basegekatalyseerd mechanisme waardoor de snelheid van de hydrolyse stijgt bij hogere pH-waarden.

4.1.2 Analyse in methanol als solvent

Zoals bleek uit vorige paragraaf, geeft een ijkreeks van aspirine in water aanleiding tot hydrolyse, hetgeen de interpretatie van de zuiverheid onmogelijk maakt. De ijkreeksen werden dus opnieuw aangemaakt in methanol om dit fenomeen te vermijden. De laatste stap in het degradatiemechanisme van aspirine in water is een zuur-basereactie waardoor het globaal reactie-evenwicht naar rechts verschuift (Figuur 24). Indien methanol gebruikt wordt als solvent ontstaat er methylacetaat en salicylzuur. Er is geen zuur-basereactie mogelijk tussen deze twee componenten dus het globaal reactie-evenwicht wordt niet naar rechts verschoven waardoor aspirine niet degradeert.

De vergelijking van de ijklijn van aspirine en salicylzuur in methanol als solvent staan weergegeven in Bijlage 5. De standaarddeviaties op de berekende concentraties uit de ijklijnen van aspirine en salicylzuur in methanol waren respectievelijk 1,19 en 6,93 ppm.

Deze methode werd gebruikt om het reactierendement te bepalen van de experimenteel gesynthetiseerde poeders. De fout op het rendement kan dus berekend worden uit de fout op deze

ijklijn. Het staal van 1 g werd opgelost in 10 ml methanol. Voor **aspirine** komt de fout van 1,19 ppm overeen met $(1,19 \text{ mg/l} * 0,010 \text{ l}) = 11,9 \text{ }\mu\text{g}$ in termen van massa. Procentueel ten opzichte van een theoretisch maximale massa aspirine van 9,19 g is de fout op het rendement $100 * 0,0119 \text{ g} / 9,19 \text{ g} = 0,21 \%$. Dit geldt voor de twee eerste recepten, terwijl voor het derde recept de fout $100 * 0,0119 \text{ g} / 6,52 \text{ g} = 0,18 \%$ bedraagt. Voor **salicylzuur** was de fout op de ijklijn 69,3 μg en was de procentuele fout voor de eerste twee recepten en het derde recept respectievelijk 0,75 en 1,06 %.

4.2 Synthese en kristallisatie van aspirine

4.2.1 Screeningsexperimenten

De gevolgde procedure is beschreven in Bijlage 1.

- Mengsel van azijnzuuranhydride en zwavelzuur voorverwarmen op een bepaalde reactietemperatuur.
- Salicylzuur toevoegen en laten oplossen.
- Reactie laten refluxen bij een bepaalde reactietemperatuur gedurende een bepaalde tijd.
- Kristalliseren van reactiemengsel in ijswaterbad gedurende 15 min.
- Filtreren van het reactiemengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.
- Herkristalliseren van de gevormde kristallen in ethanol.
- Filtreren van mengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.

Deze screeningsexperimenten tonen aan dat macromenging (roersnelheid), afkoelsnelheid en aard van katalysator zeer belangrijke parameters zijn om reproduceerbare experimenten uit te voeren. De totale reactietijden zijn immers relatief kort met waardes tussen 10 tot 60 min. Bij een toerental van 100 rpm en bij gebruik van azijnzuuranhydride en zwavelzuur bedraagt de tijd om salicylzuur op te lossen al ongeveer 5 min. Door het relatief groot aandeel van deze tijd op de totale reactietijd werd het rendement dan ook sterk beïnvloed.

Om de macromenging en dus de snelheid waarmee salicylzuur opgelost wordt te verbeteren werden eveneens hogere roersnelheden (150 tot 450 rpm) getest. Bij 150 rpm kan de tijd tot volledige oplossing sterk gereduceerd worden tot ongeveer 10 tot 20 seconden. Roersnelheden boven 450 rpm leiden tot het wegspringen van het reactiemengsel uit de reactor wat evenzeer ongewenst is.

Als katalysator kan men gebruik maken van fosfor- of zwavelzuur, waarbij in de meeste recepten de voorkeur uitgaat naar deze eerste. Zwavelzuur is in principe een betere katalysator, aangezien dit zuur meer protonen ter beschikking stelt voor de reactie. Dit wordt duidelijk aan de hand van de pKz-waarden van beiden: fosforzuur heeft een pKz-waarde van 2, tegenover -3 voor zwavelzuur. Deze laatste is kleiner dan 1, en wijst op volledige dissociatie in waterig midden. Fosforzuur heeft een hogere pKz-waarde en is dus een zwakker zuur en daardoor minder geschikt als katalysator.

Tijdens de screeningstesten werd geen stabiele afkoeling van de oplossing verkregen omdat de afkoeling via een ijsbad verliep. De verschillen in het contactoppervlak tussen het ijswater en de 200 ml

rondbodemkolf leiden immers tot een verstoring van het temperatuursprofiel. Het rendement werd bepaald door gewichtsanalyse, en door de sterk verschillende afkoelsnelheden, kristalliseerden zelden evenveel kristallen uit in dezelfde reactieomstandigheden. De spreiding op de rendementen zal hierdoor sterk toenemen. De reactie- en de kristallisatiefase worden dus best in één thermostatisch bad uitgevoerd om het temperatuurprofiel nauwkeurig te controleren.

Hoewel de spreiding op het rendement van de screeningsexperimenten zeer hoog was (gaande van 20,10 % tot 49,26 %), kon er toch een inschatting gemaakt worden van de beste procesparameters:

- Temperatuur: 70 °C
- Reactietijd van 30 min,
- Roersnelheid: 150 rpm
- Producthoeveelheden: 7,043 g salicylzuur, 20 ml azijnzuuranhydride en 1 ml zwavelzuur.

Deze screeningstesten tonen bovendien aan dat een goede macromenging en nauwkeurige temperatuurscontrole belangrijk zijn om eenzelfde reactiecondities te reproduceren. Op basis van deze conclusies werd overgeschakeld naar een 200 ml driehalskolf (Figuur 20 in sectie 3.1.1) om de menging te verbeteren en het spatten van de salicylzuurkorrels uit het reactiemengsel en/of uit de reactor tegen te gaan. Een roersnelheid van 150 rpm bleek ook hiervoor de beste instelling. Het geheel werd opgesteld in één thermostaatbad om de temperatuur nauwkeurig te controleren.

4.2.2 Experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging

De procedure staat beschreven in Bijlage 2.

- Mengsel van azijnzuuranhydride en zwavelzuur voorverwarmen op een 70 °C.
- Salicylzuur toevoegen en laten oplossen.
- Reactie laten refluxen bij een 70 °C gedurende een 30 min.
- Kristalliseren van reactiemengsel in ijswaterbad gedurende 15 min.
- Filtreren van het reactiemengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.
- Herkristalliseren van de gevormde kristallen in ethanol.
- Filtreren van mengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.

Voor een samenvatting van de producthoeveelheden, reactie- en kristallisatieomstandigheden wordt respectievelijk verwezen naar Tabellen 6,7 en 8. De resultaten van de vijf experimenten zijn weergegeven in Tabel 16. Hierbij zijn twee proeven uitgevoerd zonder ultrasoon en drie proeven met ultrasoon. Het rendement na de kristallisatie en herkristallisatie werden bepaald met een gewichtsanalyse van de kristallen.

Tabel 16: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 200 ml driehalskolf in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

Resultaten				
	Gewicht kristallen na kristallisatie (g)	Rendement na kristallisatie (%)	Gewicht kristallen na herkristallisatie (%)	Rendement na herkristallisatie (g)
	12,58	>100	8,99	97,8
	13,64	>100	11,69	129,4
US	7,35	80,0	5,82	63,3
	11,56	>100	8,56	93,1
	13,18	>100	6,18	64,8

Men kan besluiten dat het rendement bij de experimenten in afwezigheid van ultrasoon hoger is. Tevens blijkt dat er nog onzuiverheden aanwezig zijn omdat rendementen na de kristallisatie meestal hoger zijn dan 100 %. Bij één proef in afwezigheid van ultrasoon is het rendement na de herkristallisatie zelfs hoger dan 100 %. Deze onzuiverheden zijn waarschijnlijk salicylzuur, azijnzuuranhydride en azijnzuur. Ook valt het op dat er bij de experimenten in aanwezigheid van ultrasoon een groter verlies is aan kristallen na de herkristallisatie. Dit kan wijzen op de vorming van meer onzuiverheden in aanwezigheid van ultrasoon of op het feit dat de gevormde kristallen door de aanwezigheid van ultrasoon kleiner zijn waardoor deze niet opgevangen werden door de filter.

De HPLC-analyse staat weergegeven in Tabel 17. Het reactierendement werd bepaald uit de meting van het reactiestaal opgelost in methanol, de zuiverheid van de kristallen werd bepaald door de meting van het eindstaal opgelost in methanol en het eindrendement werd bekomen door met het reactierendement en de zuiverheid van de kristallen de echte geproduceerde hoeveelheid aspirine te berekenen.

Tabel 17: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 200 ml driehalskolf in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

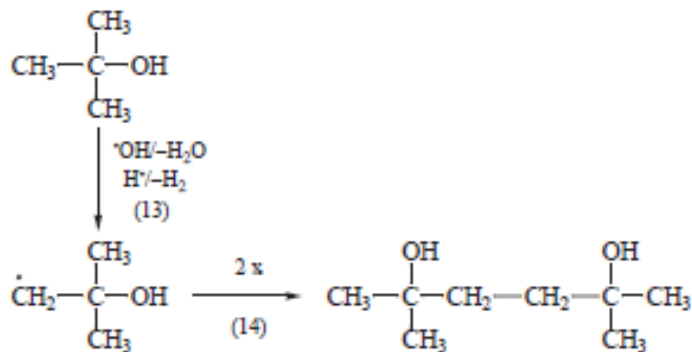
Resultaten			
	Reactierendement (%)	Zuiverheid kristallen (%)	Eindrendement (%)
	95,7	86,89	85,0
	97,3	74,56	96,5
US	59,8	79,52	50,4
	84,6	74,89	69,8
	78,0	77,60	52,2

Uit de resultaten van de HPLC-metingen volgt analoog aan deze van de gewichtsanalyses dat de aanwezigheid van ultrasoon tijdens de reactie zorgt voor een verslechtering van het rendement. Zonder ultrasoon is het gemiddeld reactierendement door gewichtsanalyse 96,48 % en na inrekening brengen van de zuiverheid van de kristallen 90,73 %. Met ultrasoon wordt dit respectievelijk 74,12 % en 57,43 %. De verslechtering van het reactierendement en de kristalzuiverheid in aanwezigheid van

ultrasoon ligt dus aan de vorming van onzuiverheden en niet aan verlies van aspirinekristallen in het filtraat.

Uit de literatuur (Tabel 5 in sectie 2.3.3) is geweten dat ultrasoon zorgt voor lokaal hogere temperaturen en drukken, een betere micromenging en voor radicaalvorming. Aangezien de synthesesreactie van aspirine exotherm is, wordt door hogere temperaturen het reactie-evenwicht verschoven naar links hetgeen nadelig is voor het reactierendement. De gevormde caviteiten door ultrasoon kunnen gezien worden als microreactoren waarin de hogere temperaturen zorgen voor een verschuiving van het reactie-evenwicht naar links waardoor globaal het reactierendement daalt. De reactiesnelheid wordt echter bevoordeeld door hoge temperaturen. De druk beïnvloedt de reactie niet aangezien er evenveel mol begin- als eindproducten zijn (Tabel 2 in sectie 2.1.3). Een andere reden voor de daling van het reactierendement kan te wijten zijn aan een verschil in macromenging. Visueel bleek deze identiek te zijn in de experimenten zonder en met ultrasoon, maar het ontbreken van een bovenroerder bij deze laatste kan de macromenging beperkt hebben. Om er zeker van te zijn dat er in alle experimenten op dezelfde manier gemengd werd op macroschaal dient er zowel tijdens het ultrasoon als in stille condities geroerd te worden. Hiervoor werd een andere reactoropstelling gebruikt, zoals beschreven in sectie 4.2.3.

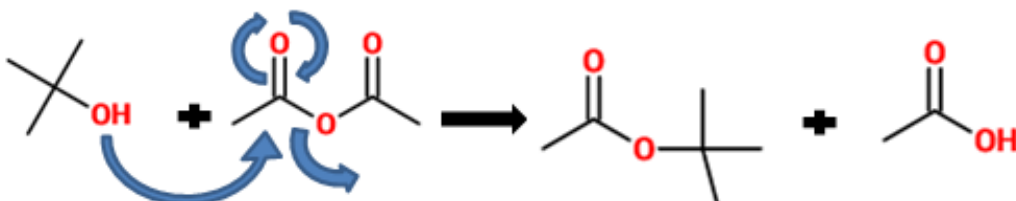
Radicaalvorming onder invloed van ultrasoon geeft aanleiding tot nevenreacties die op hun beurt leiden tot onzuiverheden en rendementsverlies.. Om de invloed van radicalen na te gaan werden twee bijkomende testen gedaan waarbij 1 ml tertiair-butanol toegevoegd werd aan het reactiemengsel onder stille en onder ultrasone omstandigheden. Tertiair-butanol doet in waterig midden dienst als OH-radicaalvanger volgens de reactie in Figuur 28. Hierbij ontstaan er 2-hydroxy-2-methylpropylradicalen die recombineren tot 2,5-dimethylhexaan-2,5-diol.



Figuur 28: Afbraakreactie van tertiair-butanol door OH-radicalen (Tauber & Mark, 1999).

In de synthesesreactie van aspirine bestaat het reactiemengsel uit azijnzuuranhydride en salicylzuur. Aangezien tertiair-butanol dienst kan doen als nucleofiel kan het reageren met azijnzuuranhydride en treedt dus in competitie op met salicylzuur. Het beste nucleofiel (sterkste base) zal het eerst reageren. Er zijn twee factoren die meespelen: sterische hindering en basisch karakter van de zuurstof. Salicylzuur heeft ten opzichte van tertiair-butanol meer last van sferische hindering en het basisch karakter van de zuurstof wordt verlaagd door het mesomeer effect (de benzeenring met carbonzure groep zuigt negatieve lading weg van de zuurstof). De zuurstof in tertiair-butanol wordt echter

genegativeerd door het +I-effect. Tertiair-butanol is dus reactiever en zal eerst reageren. Figuur 29 geeft de mogelijke nevenreactie weer van tertiair-butanol met azijnzuuranhydride. Eerst valt tertiair-butanol als nucleofiel aan op de carbonylkoolstof van azijnzuuranhydride waardoor de dubbele binding breekt. Daarna wordt onder impuls herstel van de dubbele binding een azijnzuurmolecule uitgestoten. Ten slotte bekomt men tertiair-butylacetaat en azijnzuur.



Figuur 29: Mogelijke nevenreactie van tertiair-butanol met azijnzuuranhydride.

De resultaten van de twee experimenten met tertiair-butanol zijn weergegeven in Tabel 18. Hierbij is één proef uitgevoerd in afwezigheid en één proef in aanwezigheid van ultrasoon. Het rendement na de kristallisatie en herkristallisatie werden bepaald met een gewichtsanalyse van de kristallen.

Tabel 18: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 200 ml driehalskolf met tertiair-butanol in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

Resultaten				
	Gewicht kristallen na kristallisatie (g)	Rendement na kristallisatie (%)	Gewicht kristallen na herkristallisatie (%)	Rendement na herkristallisatie (g)
	14,465	>100	7,866	85,60
US	18,762	>100	7,519	81,82

Analoog aan de experimenten in een 200 ml driehalskolf zonder tertiair-butanol kan men besluiten dat het rendement bij de experimenten in afwezigheid van ultrasoon hoger is. De rendementsafname in de aanwezigheid van ultrasoon is echter lager als bij de experimenten zonder tertiair-butanol. Na de eerste kristallisatie zijn er nog steeds onzuiverheden aanwezig waardoor het rendement groter is dan 100%. Deze onzuiverheden zijn waarschijnlijk salicylzuur, azijnzuuranhydride, azijnzuur en tertiair-butylacetaat, maar er kunnen ook radicalaire nevenproducten aanwezig zijn. Vooraleer definitieve conclusies genomen kunnen worden, dienen de HPLC-metingen geanalyseerd te worden zoals weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 200 ml driehalskolf met tertiair-butanol in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

Resultaten			
	Reactierendement (%)	Zuiverheid kristallen (%)	Eindrendement (%)
	/	75,01	56,26
US	79,90	77,90	60,69

Bij de proef in afwezigheid van ultrasoon kon geen vloeibaar reactiestaal genomen worden omdat het reactiemengsel al gekristalliseerd was na 30 min reactie op 70 °C.

Uit de resultaten van de HPLC-metingen volgt dat de aanwezigheid van ultrasoon tijdens de reactie zorgt voor een gelijkaardig rendement als bij afwezigheid van ultrasoon. In afwezigheid van ultrasoon is het eindrendement na inrekening brengen van de zuiverheid van de kristallen 56,26 % en in aanwezigheid van ultrasoon is dit 60,69 %. Bij de experimenten zonder tertiair-butanol in afwezigheid van ultrasoon is het gemiddeld reactierendement door gewichtsanalyse 96,48 % en na inrekening brengen van de zuiverheid van de kristallen 90,73 %. In aanwezigheid van ultrasoon is dit respectievelijk 74,12 % en 57,43 %. Het eindrendement in aanwezigheid van ultrasoon is nauwelijks verandert door toevoeging van tertiair butanol, het eindrendement in afwezigheid van ultrasoon is echter sterk verlaagt. De reden hiervoor is dat tertiair-butanol zorgt voor een nevenreactie (Figuur 29).

De kristalzuiverheden zijn nauwelijks verandert door toevoeging van tertiair-butanol en radicalaire nevenproducten werden niet opgemerkt in de HPLC-grafieken. Dit wijst op het feit dat gevormde onzuiverheden door tertiair-butanol niet uitkristalliseren.

4.2.3 Experimenten bij gecontroleerde koeling met externe menging (roerder)

4.2.3.1 Effect van ultrasoon op de synthese van aspirine

De 300 ml reactor met glazen koelwand gaf de mogelijkheid om tegelijkertijd een roerder en een ultrasonische probe te plaatsen. Tevens werd een nieuw recept uitgeprobeerd, beschreven in Bijlage 3, met azijnzuur als solvent .

- Mengsel van azijnzuuranhydride en azijnzuur voorverwarmen op een 70 °C.
- Salicylzuur toevoegen en laten oplossen.
- Reactie laten refluxen bij een 70 °C gedurende een 30 min.
- Kristalliseren van reactiemengsel in ijswaterbad gedurende 15 min.
- Filtreren van het reactiemengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.
- Herkristalliseren van de gevormde kristallen in ethanol.
- Filtreren van mengsel.
- Drogen van kristallen gedurende 10 min.

Dit recept is gebaseerd op het recept van Cavin voor de industriële synthese van aspirine (Figuur 8 in sectie 2.1.5). De aanwezigheid van een solvent aanwezig zorgt voor solvatatie van de de beginproducten, waardoor verwacht wordt dat de reactierendementen bij dit recept lager liggen. Een

samenvatting van de producthoeveelheden, reactie- en kristallisatieomstandigheden wordt respectievelijk weergegeven in Tabellen 9,10 en 11. De resultaten van de drie experimenten staan weergegeven in Tabel 20. Hierbij is één proef uitgevoerd in afwezigheid en twee proeven in aanwezigheid ultrasoon.

Tabel 20: Gewichtsanalyse van de kristallen na kristallisatie en herkristallisatie bij de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

Resultaten				
	Gewicht kristallen na kristallisatie (g)	Rendement na kristallisatie (%)	Gewicht kristallen na herkristallisatie (%)	Rendement na herkristallisatie (g)
	3,81	58,44	3,12	47,87
US	geen kristallen geen kristallen	geen kristallen geen kristallen	geen kristallen geen kristallen	geen kristallen geen kristallen

Tabel 21: Reactierendementen op basis van HPLC-analyse van de experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon.

Resultaten			
	Reactierendement (%)	Zuiverheid kristallen (%)	Eindrendement (%)
	40,19	83,83	40,13
US	8,92 /	/	/

In afwezigheid van ultrasoon was het reactierendement 40,19 %, het eindrendement 40,13 % en de kristalzuiverheid 83,83 %. Het gebruikte recept in deze experimenten zorgde voor lichte verhoging van de kristalzuiverheid ten opzichte van het eerste recept gebruikt in de experimenten in een 200 ml driehalskolf. De kristalzuiverheid van het eerste recept was (80,72 ± 0,75) % en van het tweede recept (83,83 ± 1,06) %. In aanwezigheid van ultrasoon (experimenten 3.21 en 3.22) vond er in de twee uren na de reactie geen kristallisatie plaats. Waarschijnlijk werd er tijdens de 2u reactietijd te weinig aspirine gevormd om de oplosbaarheidsgrenste overschrijden. Uit het reactiestaal van 3.21 bleek dat het reactierendement 8,92 % was en bij het reactiestaal van 3.22 was er geen piek te zien. Analoog zoals het voorgaande recept, blijkt dat ultrasoon het reactierendement doet dalen. De daling is hier echter groter, deze is 31 % t.o.v. 22,4 %. Dit is mogelijk te wijten aan het feit dat de aanwezigheid van azijnzuur zorgt voor een extra bron aan radicalen gegenereerd door ultrasoon en er hierdoor meer radicalaire nevenreacties plaatsvinden.

4.2.3.2 Effect van gepulst ultrasoon op de koelingskristallisatie van aspirine

Er werden experimenten uitgevoerd om de invloed van gepulst ultrasoon op de koelingskristallisatie te onderzoeken. Hierbij werden twee verschillende vermogens en roersnelheden geëvalueerd. De experimenten werden uitgevoerd volgens de procedure behandeld in sectie 3.1.2.3.

- 50 ml azijnzuuranhydride en 24 ml azijnzuur worden voorverwarmd op 70°C om de reactieomstandigheden zo goed mogelijk na te bootsen.
- 40,000 g aspirine wordt toegevoegd en opgelost gedurende 10 tot 15 min.
- Als er visueel geen aspirinekristallen meer zijn in de oplossing dan wordt het waterbad ingesteld op 0 °C, de ultrasone probe (30 kHz) wordt aangezet indien een proef met ultrasoon wordt uitgevoerd en de temperatuurdaling wordt gemeten in functie van de tijd.
- Indien de oplossing vertroebelt dan is de kristallisatie begonnen en worden de tijd en de temperatuur genoteerd.

Tabel 20 geeft de gemiddelde nucleatietemperaturen en de standaarddeviaties op de nucleatietemperaturen. De eerste zes experimenten werden één keer uitgevoerd en hebben bijgevolg geen standaarddeviatie. Bij de tweede set experimenten wordt er geen standaarddeviatie weergegeven bij het experiment waarbij de ultrasone probe 1 s aan en 1 s uit stond omdat bij dit experiment een onzuiverheid, afkomstig van de afzuiginstallatie, in de reactor viel waardoor spontaan kristallisatie optrad.

Tabel 22: Gemiddelde nucleatietemperaturen en standaarddeviaties op de nucleatietemperaturen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.

Experimenten	Gemiddelde nucleatietemperatuur (°C)	Standaarddeviatie op nucleatietemperatuur (°C)	Experimenten	Gemiddelde nucleatietemperatuur (°C)	Standaarddeviatie op nucleatietemperatuur (°C)
Zonder ultrasoon: -350 rpm -0,02 °C / s	51,5	/	Zonder ultrasoon: -450 rpm -1 °C / s	49,4	0,65
Continu ultrasoon: -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	57,0	/	Continu ultrasoon: -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -10W	53,5	0,5
Gepulst ultrasoon: 0,25 s AAN 0,75 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	49,0	/	Gepulst ultrasoon: 0,25 s AAN 0,75 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -10 W	50,0	1
Gepulst ultrasoon: 0,50 s AAN 0,50 s UIT -350 rpm	59,0	/	Gepulst ultrasoon: 0,50 s AAN 0,50 s UIT -450 rpm -1 °C / s	54,3	1,3

-0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W			-30 kHz -10 W		
Gepulst ultrasoon: 1 s AAN 1 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	55,8	/	Gepulst ultrasoon: 1 s AAN 1 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -10 W	55,0	/
Gepulst ultrasoon: 5 s AAN 5 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	58,5	/	Gepulst ultrasoon: 5 s AAN 5 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -10 W	53,8	2,25

In alle experimenten met ultrasoon ligt de nucleatietemperatuur hoger in vergelijking met deze in stille omstandigheden. Dit komt doordat de bellen gegenereerd door ultrasoon de benodigde energie voor de nucleatie verlagen. De bellen gedragen zich als vreemde deeltjes waardoor de vrije oppervlakte enthalpie vermindert en de vorming van nucleï vergemakkelijkt (Kordylla, 2008). Uit een vergelijking van de twee sets van experimenten blijkt dat bij continu ultrasoon een groter vermogen leidt tot een hogere nucleatietemperatuur. Bij 12,5 W start de de nucleatie reeds bij 57 °C en bij 10 W is dit slechts vanaf 53,5 °C. In de studies van Alavi en Morsali (2010) en Guo, Wang en Kougoulos (2005) werd ook vastgesteld dat een hoger vermogen leidde tot snellere nucleatie. Uitgaande van de experimenten blijkt pulsen geen significante verhoging te geven van de nucleatietemperatuur ten opzichte van continu ultrasoon, maar het is wel nog significant beter dan zonder ultrasoon. In een studie van Chow, Blindt, Chivers en Povey (2003) werd ook vastgesteld dat pulsen de nucleatietemperatuur verhoogt. Indien echter de ultrasone probe 0,25 s aan en 0,75 s uit staat, is er geen significant verschil ten opzichte van het experiment zonder ultrasoon. Dit is te verklaren door het cavitatiegedrag te bestuderen in een gepulst ultrasoon veld (Ruecroft, Hipkiss, Ly, Maxted, & Cains, 2005). Tijdens de ON-cyclus worden er bellen gevormd, die stabiel of transient van aard zijn. Een aantal bellen zullen stabiel oscilleren en groeien volgens het principe van rectified diffusion. Na enkele cycli zijn deze tot een onstabiele grootte aangegroeid, en imploderen ze. Deze bellen verdwijnen dus, en moeten opnieuw gevormd worden. Door echter het veld tijdig uit te schakelen, kan men voorkomen dat de bellen aangroeien tot een onstabiele grootte en verdwijnen uit de oplossing. Tijdens de OFF-cyclus blijven de reeds gevormde bellen immers in de oplossing, en lossen traag op. De grote bellen lossen niet volledig op, en blijven kunnen dienst doen als heterogeen nucleï om nieuwe bellen te vormen tijdens de volgende ON-cyclus. De ON/OFF-tijd moet nauwkeurig bepaald worden om te zorgen dat de bellen niet volledig oplossen tijdens de OFF-cyclus, of imploderen tijdens de ON-cyclus. Deze tijd kan experimenteel via een iteratieve techniek bepaald worden, en hangt samen met de belgrootte. Juiste instelling van de pulstijd zorgt ervoor dat er meer cavitatie optreedt, meer nucleatiezones ontstaan en de kristallisatie sneller op gang komt (Chen, Sharma, & Mudhog, 2012) (McCausland, 2001).

Tabel 23 geeft de gemiddelde kristalzuiverheden en de standaarddeviaties op de kristalzuiverheden. Deze werden enkel bepaald voor de tweede set experimenten waarbij een roersnelheid van 450 rpm en een afkoelsnelheid van 1 °C / s gebruikt werd. De zuiverheden van de kristallen zijn hierbij bepaald door met HPLC-metingen de gemiddelde massas aan aspirine in 1 g staal te bepalen en deze verhouding procentueel uit te drukken.

Tabel 23: Gemiddelde kristalzuiverheden en standaarddeviaties op de kristalzuiverheden bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.

Experimenten	Gemiddelde zuiverheid kristallen (%)	Standaarddeviatie op zuiverheid kristallen (%)
Zonder ultrasoon: -450 rpm -1 °C / s	88,95	2,21
Continu ultrasoon: -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -12,5 W	93,20	1,15
Afwisselend ultrasoon: 0,25 s AAN 0,75 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -12,5 W	94,44	0,14
Afwisselend ultrasoon: 0,50 s AAN 0,50 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -12,5 W	89,21	4,60
Afwisselend ultrasoon: 1 s AAN 1 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -12,5 W	93,06	5,01

Afwisselend ultrasoon: 5 s AAN 5 s UIT -450 rpm -1 °C / s -30 kHz -12,5 W	95,14	0,43
--	-------	------

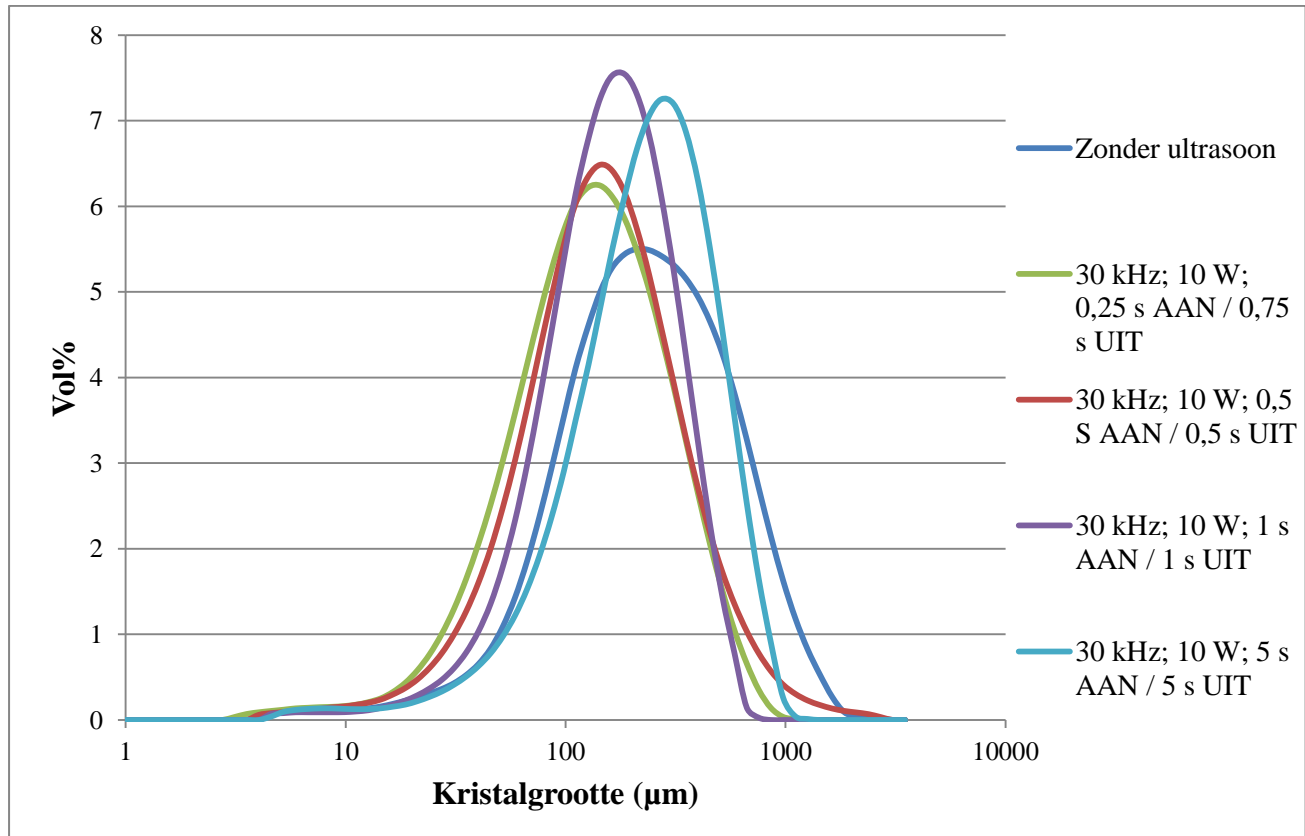
De spreiding op de gemiddelde kristalzuiverheden van de experimenten waarbij afwisselend 0,5 s aan en 0,5 s uit en 1 s aan en 1 s uit staat is te groot om conclusies uit te trekken, deze zijn respectievelijk 4,60 en 5,01 %. De experimenten waarbij ultrasoon afwisselend 0,25 s aan en 0,25 s uit en 5 s aan en 5 s uit staat leiden tot hogere kristalzuiverheden ten opzichte van het experiment zonder ultrasoon, respectievelijk (94,44 +- 0,14) % en (95,14 +- 0,43) %. De kristalzuiverheid in afwezigheid van ultrasoon is (88,95 +- 2,21) %. Dit is mogelijk te wijten aan het feit dat de gevormde kristallen in aanwezigheid van ultrasoon kleiner zijn dan de gevormde kristallen in afwezigheid van ultrasoon. Hierdoor treedt er minder adsorptie op van onzuiverheden aan de kristallen waardoor de kristalzuiverheid toeneemt.

Tabel 24 geeft bij de kristallisatie-experimenten de waarden van d_{10} , d_{50} , d_{90} en de *span* van de kristallen. Deze werden enkel bepaald voor de eerste set experimenten. De stalen van de experimenten bij continu gebruik van ultrasoon werden niet gemeten. De resultaten van de laserdiffractiemeting worden ook visueel voorgesteld in Figuur 30.

Tabel 24: De waarden van d_{10} , d_{50} , d_{90} en de *span* van de kristallen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.

Experimenten	d_{10} (µm)	d_{50} (µm)	d_{90} (µm)	<i>Span</i> (µm)
Zonder ultrasoon: -350 rpm -0,02 °C / s	78,67	250,29	742,14	2,65
Continu ultrasoon: -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	/	/	/	/
Afwisselend ultrasoon: 0,25 s AAN 0,75 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	45,74	140,57	376,00	2,35

Afwisselend ultrasoon: 0,50 s AAN 0,50 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	52,04	154,80	438,00	2,49
Afwisselend ultrasoon: 1 s AAN 1 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	65,50	171,38	375,38	1,81
Afwisselend ultrasoon: 5 s AAN 5 s UIT -350 rpm -0,02 °C / s -30 kHz -12,5 W	84,63	256,33	568,78	1,89



Figuur 30: Kristalgrootteverdelingen van de kristallen bij de kristallisatie-experimenten in een 300 ml reactor met glazen koelwand.

Men kan besluiten dat de aanwezigheid van ultrasoon meestal zorgt voor een verkleining van d_{10} , d_{50} en d_{90} hetgeen een maat zijn voor de kristalgrootte. Het enige experiment waarbij de d_{10} en d_{50} niet afnemen is het experiment waarbij ultrasoon afwisselend 5 s aan en 5 s uit staat hierbij zijn d_{10} en d_{50} gelijkaardig aan deze bij het experiment in afwezigheid van ultrasoon, respectievelijk 84,63 en 256,33 μm . De waarden voor d_{10} en d_{50} bij het experiment in afwezigheid van ultrasoon zijn respectievelijk 78,67 en 250,29 μm . Uit Figuur 31 leert men dat de gemiddelde kristalgrootte bij het experiment waarbij ultrasoon afwisselend 5 s aan en 5 s uit staat groter is dan bij het experiment in afwezigheid van ultrasoon. Er kan ook gesteld worden dat de aanwezigheid van ultrasoon de *span* verlaagd bij alle experimenten, deze verlaging is het duidelijkst bij de experimenten waarbij de periode wanneer ultrasoon aan staat groter of gelijk is aan 1 s.

In een studie van Nalajala en Moholkar (2011) werd ook vastgesteld dat de aanwezigheid van ultrasoon zorgde voor een afname van de gemiddelde kristalgrootte en de *span*. De verklaring volgens deze studie was dat enerzijds meer nucleï ontstaan er in aanwezigheid van ultrasoon dan in afwezigheid van ultrasoon. Het precipiteerbaar materiaal is gelimiteerd en wordt nu dus over meer nucleï verdeeld dan in stille conditie waardoor de gemiddelde kristalgrootte afneemt. Deze verdeling gebeurt uniform over alle nucleï dus dit zorgt voor een verlaging van de *span*. Anderzijds veroorzaken de schokgolven en *jetstreams* gegenereerd door ultrasoon voor afbraak van grotere kristallen waardoor de gemiddelde kristalgrootte afneemt. Bij het experiment waarbij ultrasoon afwisselend 5 s aan en 5 s uit staat, is de ON/OFF-tijd te groot waardoor de bellen volledig oplossen tijdens de OFF-cyclus en imploderen tijdens de ON-cyclus. Er worden dus niet meer nucleï gevormd dan in stille condities waardoor er geen afname is van de kristalgrootte en de *span*.

5 Besluit

5.1 Invloed van ultrasoon op de synthese van aspirine

Voor de bepaling van de hoeveelheden aspirine en salicylzuur in de reactie- en eindstalen werd een HPLC-methode ontwikkeld waarbij de stalen opgelost en verdund werden in water. Met deze methode is het in principe mogelijk om de degradatie van aspirine door ultrasoon op te volgen. Aspirine ondergaat echter onmiddellijk hydrolyse waardoor salicylzuur en azijnzuur wordt gevormd. Dit proces versnelt bij toenemende aspirineconcentratie, en maakt analyse van de resultaten onmogelijk. Als alternatief werd een methode ontwikkeld met methanol als solvent waarbij geen aspirineafbraak optrad.

Om de invloed van een ultrasoonveld op de synthese van aspirine te bestuderen werden verschillende reactorconfiguraties en recepten geëvalueerd. Uit de screeningsexperimenten bleek dat macromenging en afkoelsnelheid zeer belangrijke parameters zijn om reproduceerbare experimenten uit te voeren. Hoewel de spreiding op het rendement van de screeningsexperimenten zeer hoog was (gaande van 20,10 % tot 49,26 %), kon er toch een inschatting gemaakt worden van de beste procesparameters: een temperatuur van 70°C, een reactietijd van 30 min, een roersnelheid van 150 rpm en producthoeveelheden van 7,043 g salicylzuur, 20 ml azijnzuuranhydride en 1 ml zwavelzuur.

Uit de experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging concludeerde men dat in afwezigheid van ultrasoon het gemiddeld reactierendement bepaald door gewichtsanalyse 96,48 % was, en na inrekening brengen van de zuiverheid van de kristallen, 90,73 %. In aanwezigheid van ultrasoon werd dit respectievelijk 74,12 % en 57,43 %. Ultrasoon zorgt dus daling van het reactierendement en de kristalzuiverheid. Een mogelijk hypothese hiervoor is de radicaalvorming onder invloed van ultrasoon waardoor nevenreacties en onzuiverheden ontstaan.

Uit de experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging met radicaalvanger tertiairbutanol stelde men vast dat het verschil in rendement tussen de experimenten in af- en aanwezigheid van ultrasoon kleiner was dan bij vorige experimenten. In afwezigheid van ultrasoon is het eindrendement na inrekening brengen van de zuiverheid van de kristallen 56,26 % en in aanwezigheid van ultrasoon is dit 60,69 %. Dit bevestigt de hypothese dat de radicalen gegenereerd door ultrasoon zorgen voor een lager rendement in voorgaande experimenten. In aanwezigheid van de radicaalvanger is er slechts een beperkte interactie van de radicalen met salicylzuur, azijnzuuranhydride, aspirine en azijnzuur. De kristalzuiverheden worden niet significant beïnvloed door toevoeging van tertiairbutanol wat erop wijst dat de gevormde onzuiverheden niet uitkristalliseren.

Uit de experimenten bij gecontroleerde koeling met externe menging (roerder) waarin gewerkt werd met een alternatief recept, bleek opnieuw een daling van het reactierendement in aanwezigheid van ultrasoon. In stille condities was het reactierendement 40,19 % en in aanwezigheid van ultrasoon slechts 8,92 % waardoor zelfs geen kristallen gevormd werden tijdens de afkoeling van de oplossing. De rendementsdaling is echter groter dan bij de experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging, deze is 31 % t.o.v. 22,4 %. Dit is mogelijk te wijten aan het feit dat de aanwezigheid van azijnzuur zorgt voor een extra bron aan radicalen gegenereerd door ultrasoon en er hierdoor meer radicalaire nevenreacties plaatsvinden.

Het gebruikte recept in deze experimenten zorgde voor lichte verhoging van de kristalzuiverheid ten opzichte van het eerste recept gebruikt in de experimenten in een 200 ml driehalskolf. De kristalzuiverheid van het eerste recept was (80,72 ± 0,75) % en van het tweede recept (83,83 ± 1,06) %.

5.2 Invloed van ultrasoon op de kristallisatie van aspirine

De aanwezigheid van ultrasoon tijdens de koelingskristallisatie leidt tot een verhoging van de nucleatietemperatuur, de kristallisatie start dus sneller. Indien continu ultrasoon toegepast wordt, resulteren een groter vermogen in een hogere nucleatietemperatuur. Bij 12,5 W is de nucleatietemperatuur 57 °C en bij 10 W is deze 53,5 °C. Pulsen blijkt geen invloed te hebben op de nucleatietemperatuur ten opzichte van continu ultrasoon.

De experimenten waarbij ultrasoon afwisselend 0,25 s aan en 0,25 s uit en 5 s aan en 5 s uit staat leidden tot hogere kristalzuiverheden ten opzichte van het experiment zonder ultrasoon, respectievelijk (94,44 ± 0,14) % en (95,14 ± 0,43) %. De kristalzuiverheid in afwezigheid van ultrasoon is (88,95 ± 2,21) %. De verschillende ON/OFF-tijden die gebruikt werden tijdens het pulsen blijken een zeer beperkte invloed te hebben op de kristalzuiverheid.

Men kan besluiten dat gepulst ultrasoon zorgt voor een verlaging van de gemiddelde kristal grootte en een vernauwing van de *span*. Indien de ON/OFF-cyclus echter te groot wordt dan vind er geen verbetering plaats. Deze cyclus moet nauwkeurig afgestemd worden via een iteratieve techniek om ervoor te zorgen dat de bellen niet volledig oplossen tijdens de OFF-cyclus, of imploderen tijdens de ON-cyclus.

5.3 Aanbevelingen

Om een optimaal synthese- en kristallisatieproces te ontwikkelen in een batchreactor kan gewerkt worden met de opstelling (Figuur 22 in sectie 3.1.1.3) en het recept (Bijlage 3), gebruikt tijdens de experimenten bij gecontroleerde koeling met externe menging (roerder).

Om het **syntheseprocess** te optimaliseren zou de maximaal oplosbare hoeveelheid salicylzuur in het reactiemengsel gevonden moeten worden, een goed startwaarde hiervoor is 40 g. Tertiair-butanol moet toegevoegd worden om het reactierendement in aanwezigheid van ultrasoon te verhogen tot een waarde gelijkaardig aan het reactierendement in stille conditie. Op deze manier kan een vergelijking gemaakt worden tussen de experimenten in afwezigheid en in aanwezigheid van ultrasoon. Daarna kan *liquid chromatography-mass spectroscopy* (LC-MS) gebruikt worden om te achterhalen welke radicalaire nevenreacties plaatsvinden in afwezigheid en aanwezigheid van ultrasoon. Na bepaling van deze reacties kunnen de invloed van frequentie, vermogen en pulstijd bepaald worden op het reactierendement en de kristalzuiverheid.

Om het **kristallisatieproces** te optimaliseren moet de syntheses stap reproduceerbaar uitgevoerd kunnen worden. Op deze manier start elke kristallisatie in dezelfde omstandigheden. Indien dan een vooropgestelde kristal grootte en *span* gedefinieerd wordt, kan de invloed van de frequentie onderzocht en de ideale ON/OFF-tijd bepaald worden. Een verhoging van het vermogen tijdens de kristallisatie leidde tot een verhoging van de nucleatietemperatuur. Bij een welbepaald vermogen zal deze verhoging minimaal worden, dit vermogen kan ook bepaald worden. Het eindproduct dient ook te voldoen aan een vooropgestelde kristalzuiverheid, gemiddelde kristal grootte en kristalvorm.

Indien het batchproces geoptimaliseerd is, kan er overgeschakeld worden naar een continu proces.

Bibliografie

- Adewuyi, Y. (2001). *Sonochemistry: environmental science and engineering applications*. Ind Eng Chem Res.
- Alavi, M., & A., M. (2010). Syntheses and characterization of Sr(OH)₂ and SrCO₃ nanostructures by ultrasonic method. *Ultrasonics Sonochemistry*, 132-138.
- Aldrich, S. (2014). Retrieved april 2, 2014, from www.sigmaaldrich.com:
<http://www.sigmaaldrich.com/belgium-nederlands.html>
- Bamoharram, F. F. (2007, Augustus 2). Catalytic Method for Synthesis of Aspirin by a Green, Efficient and Recyclable Solid Acid Catalyst (Preyssler's Anion) at Room Temperature. *Journal of the Chinese Chemical Society*, pp. 1017-1020.
- Beran, J. A. (2014). *Laboratory Manual For Principles Of General Chemistry*. Texas: Petra Recter.
- Binnemans, K. (2003). Retrieved April 18, 2014, from Lirias.kuleuven:
<https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/237198/3/Scheidingsmethoden.pdf>
- Brainard, J. (2014, 05 14). Retrieved 05 19, 2014, from <http://www.ck12.org/>:
<http://www.ck12.org/physical-science/Mechanical-Wave-in-Physical-Science/lesson/Mechanical-Wave/r30/>
- Cavin, L. (2003). *A systematic approach for multi-objective process design in multi-purpose batch plants*. Zurich: Swiss Federal Institute of Technology Zurich.
- Chen, D., Sharma, S., & Mudhog, A. (2012). *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*. Boca Raton: Taylor & Francis group.
- Chow, R., Blindt, R., Chivers, R., & Povey, M. (2003). The sonocrystallisation of ice in sucrose solutions: primary and secondary nucleation. *Ultrasonics*, 595-604.
- Cobley, J., & Mason, J. (2010, maart 23). *Ultrasound is Not Just for Cleaning*. Retrieved 05 10, 2014, from <http://www.pcbdesign007.com/pages/zone.cgi?a=57265>
- Coelho, F., Almeida, W., & Veronese, D. (2002, september 9). Ultrasound in Baylis–Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations. *Tetrahedron*, pp. 7437-7447.
- Cravotto, G. (2005). Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *The Royal Society of Chemistry*, 1-6.
- Eckert, C. A., & L., L. C. (2004). Retrieved April 7, 2014, from <http://eckert.chbe.gatech.edu/>:
<http://eckert.chbe.gatech.edu/pdf/Continuous%20Flow%20Reactors.pdf>
- Eder, R. (n.d.). Retrieved Maart 26, 2014, from Associazione Italiana Di Ingegneria Chimica:
<http://www.aidic.it/isic18/webpapers/207Eder.pdf>

- Forster, P. J. (n.d.). Retrieved maart 14, 2014, from [www.p-forster.com](http://www.p-forster.com/Attachments/Aspirin/Aspirin%20Synt%20&%20Beer-Lambert.pdf): <http://www.p-forster.com/Attachments/Aspirin/Aspirin%20Synt%20&%20Beer-Lambert.pdf>
- Geankoplis, C. (1993). *Transport Processes and Unit Operations*. New Jersey: P T R Prentice-Hall, Inc.
- Golub, E. (1997, augustus). Retrieved mei 4, 2014, from [www-gateway.vpr.drexel.edu](http://www-gateway.vpr.drexel.edu/files/planning_and_sitting.pdf): http://www-gateway.vpr.drexel.edu/files/planning_and_sitting.pdf
- Guo, Z., & Feng, R. (2009). Ultrasonic irradiation-induced degradation of low-concentration bisphenol A in aqueous solution. *Journal of Hazardous Materials*, 855-860.
- Guo, Z., M, Z., H, L., Wang, J., & Kougoulos, E. (2005). Effect of ultrasound on anti-solvent crystallization process. *Journal of Crystalline Growth*, 555.
- Harkin, A., Nadim, A., & Kaper, T. (1998, julie 24). *On acoustic cavitation of slightly subcritical bubbles*. Boston: Department of Mathematics, Aerospace and Mechanical Engineering.
- Harzali, H. (2011). Experimental study of sonocrystallisation of ZnSO₄·7H₂O, and interpretation by the segregation theory. *Ultrasonics Sonochemistry*, 1097-1100.
- Hem, S. (1967). The effect of ultrasonic vibrations on crystallization processes. *Ultrasonics*, 202-207.
- Hitachi. (n.d.). Retrieved April 4, 2014, from [www.hitachi-hitec.com](http://www.hitachi-hitec.com/global/science/lc/img/chromaster_data2/cm_data2.pdf): http://www.hitachi-hitec.com/global/science/lc/img/chromaster_data2/cm_data2.pdf
- Jordens, J., Gielen, B., Braeken, L., & Van Gerven, T. (2013). Determination of the effect of the ultrasonic frequency on the cooling crystallization of paracetamol. *Department of Chemical Engineering, Researchgroup Lab4U*.
- Kordylla. (2008). Effects of solvent properties and ultrasonic process parameters. *Journal of crystal growth*, 4177-4184.
- Laney, C. (2012). Retrieved maart 12, 2014, from [www.laney.edu](http://www.laney.edu/wp/chelifossum/files/2012/01/8-Synthesis-of-Aspirin.pdf): <http://www.laney.edu/wp/chelifossum/files/2012/01/8-Synthesis-of-Aspirin.pdf>
- Los Angeles Harbor, C. (n.d.). Retrieved maart 12, 2014, from [www.lahc.edu](http://www.lahc.edu/classes/chemistry/arias/Exp%205%20-%20AspirinF11.pdf): <http://www.lahc.edu/classes/chemistry/arias/Exp%205%20-%20AspirinF11.pdf>
- Luzzio, F., & Chen, J. (2008). Efficient Preparation and Processing of the 4-Methoxybenzyl (PMB) Group for Phenolic protection Using Ultrasound. *Journal of Organic Chemistry*.
- Lyczko, N., Espitalier, F., Louisnard, O., & Schwartzenruber, J. (2002). Effect of ultrasound on the induction time and metastable zone width of potassium sulphate. *Chemical Engineering Journal*, 233-241.
- Malkawi, A. (2014). Retrieved 05 19, 2014, from [http://www.just.edu.jo/](http://www.just.edu.jo/~aobeidat/PDF/research/Nucleation/Nucleation2.pdf): <http://www.just.edu.jo/~aobeidat/PDF/research/Nucleation/Nucleation2.pdf>
- Marrs, P. S. (2004). Class Projects in Physical Organic Chemistry: W. *Journal of Chemical Education*.

- McCausland. (2001). Use the power of sonocrystallization for improved properties. *Chemical Engineering Progress*, 56.
- McEvoy, C. (2010, November). Retrieved 5 12, 2014, from www.ulster.ac.uk:
http://www.ulster.ac.uk/aep/stepup/images/uploads/2011_02_28_The_Industrial_Manufacture_of_Chemical_Compounds_-step_up_lecture_November_2010.ppt
- Mersmann, A. (2001). *Crystallization Technology Handbook*. New York - Basel: Marcel Dekker, Inc. .
- Michigan Tech, U. (n.d.). Retrieved maart 14, 2014, from www.mtu.edu:
<http://www.chemistry.mtu.edu/~kmsmith/SYP/Student/Tuesday/Aspirin.pdf>
- Monnier, H., Wilhelm, A., & Delmas, H. (2000). Effect of Ultrasound on micromixing in flow cell. *Chemical Engineering Science*, 4009-4020.
- Monnier, H., Wilhelm, A., & Delmas, H. (2000). Effects of ultrasound on micromixing in flow cell. *Chemical Engineering Science* 55, 4009-4020.
- Nalajala, V., & Moholkar, V. (2011). Investigations in the physical mechanism of sonocrystallization. *Ultrasonics Sonochemistry*, 345-355.
- Peeters, A. (2010-2011). *Chemie 1_2: 1ABA*. Diepenbeek: KHLim.
- Philippines Los Banos, U. (n.d.). Retrieved maart 14, 2014, from www.academia.edu:
http://www.academia.edu/4728996/Acetylsalicylic_Acid_Aspirin_Synthesis
- Rodriguez, J., & Pujol, D. (2011). Straightforward synthesis of nitroolefins by microwave- or ultrasound-assisted Henry reaction. *Tetrahedron*, 2629-2632.
- Ruecroft, G., Hipkiss, D., Ly, T., Maxted, N., & Cains, W. (2005). Sonocrystallization: The Use of Ultrasound for Improved Industrial. *Organic Process Research & Development*, 923-932.
- Santa Monica, C. (n.d.). Retrieved maart 14, 2014, from www.homepage.smc.edu:
http://homepage.smc.edu/gallogly_ethan/files/Aspirin%20Synthesis.pdf
- Santos, Lodeiro, & Capelo-Martinez. (2009). The Power of Ultrasound. *Ultrasound in Chemistry: Analytical Applications*, pp. 3-6.
- Sheikh, A., & S.R., P. (2014). Ultrasound assisted reactive crystallization of strontium sulfate. *Journal of Crystal Growth*, 114-119.
- Smith, S. (2002). Retrieved 5 17, 2014, from chem.wisc.edu:
<http://chem.wisc.edu/deptfiles/genchem/sstutorial/FunChem.htm>
- Son, H. (2011). Effect of Bulk Temperature and Frequency on the Sonolytic Degradation of 1,4-Dioxane with Fe0. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 5394-5400.
- Stankiewicz, A. (2000). Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. *Chemical Engineering Progress*, 22.

- Suslick, K. (n.d.). Sonochemistry. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5.
- Tauber, A., & Mark, G. (1999). Sonolysis of tert-butyl alcohol in aqueous solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1129-1135.
- Vajnhandl, S., & Marechal, A. (2005). Ultrasound in textile dyeing and decolorization/mineralization of textile dyes. *Dyes Pigments*, 89-101.
- Wang, M., & Chen, W. (2009). Kinetic Study of Synthesizing Dimethoxydiphenylmethane under Phase-Transfer Catalysis and Ultrasonic Irradiation. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1376-1383.
- Wohlgemuth, K. (2009). Experimental study of the effect of bubbles on nucleation during batch cooling crystallization. *Chemical Engineering Science*, 4155-4163.
- Xiaoping, S. (2013). *Organic Mechanisms: Reactions, methodology, and Biological Applications*. West Virginia: University of Charleston.

Bijlagen

Bijlage 1: Recept voor productie van aspirine in een 200 ml rondbodemkolf (screeningsexperimenten)

SYNTHESE

- 1) 20 ml azijnzuuranhydride wordt voorverwarmd op 70 °C in een Julabo type MP waterbad. Dit duurt 5 min. De temperatuur wordt gecontroleerd met een thermometer.
- 2) 7,043 g salicylzuur wordt afgewogen in een beker. De nauwkeurigheid van de Acculab Atilon-623 weegbalans gaat tot 0,001 g.
- 3) Het salicylzuur wordt toegevoegd door middel van een trechter en een staafje in de 250 ml rondbodemkolf. Vervolgens wordt de menger gestart om ervoor te zorgen dat het salicylzuur oplost. Hierna wordt onmiddellijk 1 ml geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd. Het reactiemengsel zou geelachtig van kleur en doorzichtig moeten worden.

KRISTALLISATIE

- 4) Na 30 min wordt de menger uitgezet en wordt de kolf uit het warmwaterbad gehaald. Vervolgens wordt de kolf in een ijsbad geplaatst die een temperatuur heeft van 0 °C. Dan wordt een thermometer in de 200 ml rondbodemkolf geplaatst. Hierna wordt er dadelijk 1 ml milliQ water van 0°C uit het ijsbad toegevoegd aan het reactiemengsel. Ten slotte wordt de temperatuurdaling gemonitord.
- 5) De kristallisatie begint altijd aan het uiteinde van de thermometer. De kristallisatie wordt stopgezet wanneer er visueel geen vloeibare fase meer aanwezig is. Om er zeker van te zijn dat er geen vloeibare fase meer is worden de kristallen lichtjes met de thermometer omgeroerd.

FILTRATIE

- 6) De kolf wordt nu uit het ijswaterbad gehaald en er wordt 10 ml milliQ water van 0 °C uit het ijswaterbad aan de kristallen toegevoegd. Daarna wordt dit geheel gefilterd door een buchnerfilter. De gebruikte filters zijn Whatman nummer 5 filters, deze laten toe om een fijngeskristalliseerd product langzaam te filteren. Na 5 min wordt de gefilterde vloeistof terug over de filter uitgegoten. Dit duurt weer 5 min, dus de filtratie duurt 10 min in totaal.

DROGEN

- 7) De kristallen op de filter worden op een glazen horlogeglas geplaatst en dan 10 min gedroogd in een Memmert type UL 30 oven op 100 °C.
- 8) De gedroogde kristallen worden uit de oven gehaald en worden op een kurken ring geplaatst waarna men dit 5 min laat staan. Het glazen horlogeglas zou kunnen barsten indien deze op een koude labobank wordt gezet.
- 9) De kristallen worden van de filter afgeschraapt en gewogen op de Acculab Atilon-623 weegbalans. Het tussenrendement kan nu dus bepaald worden.

HERKRISTALLISATIE

- 10) De kristallen worden nu overgebracht in de 200 ml drondbodemkolf. Er wordt 7 ml ethanol toegevoegd zodat de kristallen net opgelost geraken. Vervolgens wordt de kolf in het warmwaterbad geplaatst gedurende 10 min. Hierbij wordt de menger ook aangezet.
- 11) De kolf wordt nu overgebracht naar het ijswaterbad en daar verblijft het tot de herkristallisatie visueel ten einde is.

FILTRATIE

- 12) Dezelfde procedure als voorheen.

DROGEN

- 13) Dezelfde procedure als voorheen. Nu wordt echter het eindrendement bepaald. De gevormde aspirinekristallen worden bijgehouden voor analyse.

Bijlage 2: Recept voor productie van aspirine in een 200 ml driehalskolf (experimenten bij gecontroleerde koeling zonder externe menging)

SYNTHESE

- 1) 20 ml azijnzuuranhydride wordt in de 200 ml driehalskolf gegoten en het thermokoppel wordt in de kleinste hals geplaatst. Dit geheel wordt voorverwarmd op 70 °C gedurende 5 min.
- 2) 7,043 g salicylzuur wordt afgewogen in een beker. De nauwkeurigheid van de Acculab Atilon-623 weegbalans gaat tot 0,001 g.
- 3) Het salicylzuur wordt toegevoegd door middel van een trechter en een staafje in de 200 ml driehalskolf langs de breedste zijhals. Vervolgens wordt de menger of de ultrasone probe gestart om ervoor te zorgen dat het salicylzuur oplost. Hierna wordt onmiddellijk 1 ml geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd. Het reactiemengsel zou geelachtig van kleur en doorzichtig moeten worden.

KRISTALLISATIE

- 4) Na 30 min wordt het bad ingesteld op 0 °C. Hierna wordt er dadelijk 1 ml milliQ water van 70 °C, opgewarmd in een aparte beker in hetzelfde waterbad, toegevoegd aan het reactiemengsel. Vervolgens wordt een staal genomen van 1 ml met een glazen wegwerpipet. Daarna wordt de ultrasone probe ingesteld op 25 % pulstijd en 12,5 W om de gegenereerde warmte zo klein mogelijk te houden zodat de koelingstijd korter is. Indien een menger gebruikt wordt dan wordt de roersnelheid niet gewijzigd.
- 5) De kristallisatie wordt stopgezet wanneer er visueel geen vloeibare fase meer aanwezig is. Om er zeker van te zijn dat er geen vloeibare fase meer is worden de kristallen lichtjes met het thermokoppel omgeroerd.

FILTRATIE

- 6) De kolf wordt nu uit het waterbad gehaald en er wordt 10 ml milliQ water van 21 °C aan de kristallen toegevoegd. Daarna wordt dit geheel gefilterd door een buchnerfilter. De gebruikte filters zijn Whatman nummer 5 filters, deze laten toe om een fijnekristalliseerd product langzaam te filteren. Na 5 min wordt de gefilterde vloeistof terug over de filter uitgegoten. Dit duurt weer 5 min, dus de filtratie duurt 10 min in totaal.

DROGEN

- 7) De kristallen op de filter worden op een glazen horlogeglas geplaatst en dan 10 min gedroogd in een Memmert type UL 30 oven op 100 °C.
- 8) De gedroogde kristallen worden uit de oven gehaald en worden op een kurken ring geplaatst waarna men dit 5 min laat staan. Het glazen horlogeglas zou kunnen barsten indien deze op een koude labobank wordt gezet.
- 9) De kristallen worden van de filter afgeschraapt en gewogen op de Acculab Atilon-623 weegbalans. Het tussenrendement kan nu dus bepaald worden.

HERKRISTALLISATIE

- 10) De kristallen worden nu overgebracht in de 200 ml driehalskolf. Er wordt 7 ml ethanol toegevoegd zodat de kristallen net opgelost geraken. Vervolgens wordt de kolf in het warmwaterbad geplaatst gedurende 5 min. Hierbij wordt de menger of ultrasone probe ook aangezet.

Het waterbad wordt nu ingesteld op 0°C. De kristallisatie wordt stopgezet wanneer er visueel geen vloeibare fase meer aanwezig is.

FILTRATIE

- 11) Dezelfde procedure als voorheen. Er wordt echter een 4 ml staal genomen van het eindfiltraat met behulp van een glazen wegwerppipet.

DROGEN

- 12) Dezelfde procedure als voorheen. Nu wordt echter het eindrendement bepaald. De gevormde aspirinekristallen worden bijgehouden voor analyse.

Bijlage 3: Recept voor productie van aspirine in een 300 ml reactor met glazen koelwand (experimenten bij gecontroleerde koeling met externe menging)

SYNTHESE

- 1) 27 ml azijnzuuranhydride en 12 ml azijnzuur worden in de 300 ml reactor met glazen koelwand gegoten. Dit geheel wordt voorverwarmd op 70 °C gedurende 5 min.
- 2) 5,000 g salicylzuur (zie sectie 4.1) wordt afgewogen in een beker. De nauwkeurigheid van de Acculab Atilon-623 weegbalans gaat tot 0,001 g.
- 3) Het salicylzuur wordt toegevoegd door middel van een trechter en PVC-buis. Vervolgens worden de menger en de ultrasone probe gestart om ervoor te zorgen dat het salicylzuur oplost. Indien men een experiment uitvoert zonder ultrasoon dan wordt de ultrasone probe hier niet aangezet. Het reactiemengsel zou geelachtig van kleur en doorzichtig moeten worden.

KRISTALLISATIE

- 4) Na 30 min wordt het bad ingesteld op 0 °C. Hierna wordt er dadelijk 1 ml milliQ water van 70 °C opgewarmd in een aparte beker in hetzelfde waterbad en toegevoegd aan het reactiemengsel. Vervolgens wordt een staal genomen van 1 ml met een glazen wegwerpipet. Daarna wordt de ultrasone probe ingesteld op 25% pulstijd. De roersnelheid wordt niet gewijzigd.
- 5) De kristallisatie wordt stopgezet wanneer er visueel geen vloeibare fase meer aanwezig is. Om er zeker van te zijn dat er geen vloeibare fase meer is worden de kristallen lichtjes met het thermokoppel omgeroerd.

FILTRATIE

- 6) De kolf wordt nu uit het waterbad gehaald en er wordt 10 ml milliQ water van 21 °C aan de kristallen toegevoegd. Daarna wordt dit geheel gefilterd door een buchnerfilter. De gebruikte filters zijn Whatman nummer 5 filters, deze laten toe om een fijngekristalliseerd product langzaam te filteren. Na 5 min wordt de gefilterde vloeistof terug over de filter uitgegoten. Dit duurt weer 5 min, dus de filtratie duurt 10 min in totaal.

DROGEN

- 7) De kristallen op de filter worden op een glazen horlogeglas geplaatst en dan 10 min gedroogd in een Memmert type UL 30 oven op 100 °C.
- 8) De gedroogde kristallen worden uit de oven gehaald en worden op een kurken ring geplaatst waarna men dit 5 min laat staan. Het glazen horlogeglas zou kunnen barsten indien deze op een koude labobank wordt gezet.
- 9) De kristallen worden van de filter afgeschrapt en gewogen op de Acculab Atilon-623 weegbalans. Het tussenrendement kan nu dus bepaald worden.

HERKRISTALLISATIE

10) De kristallen worden nu overgebracht in de 300 ml reactor met glazen koelwand. Er wordt 7 ml ethanol toegevoegd zodat de kristallen net opgelost geraken. Vervolgens wordt de kolf in het warmwaterbad geplaatst gedurende 5 min. Hierbij wordt de menger of ultrasone probe ook aangezet.

Het waterbad wordt nu ingesteld op 0 °C. De kristallisatie wordt stopgezet wanneer er visueel geen vloeibare fase meer aanwezig is.

FILTRATIE

11) Dezelfde procedure als voorheen. Er wordt echter een 4 ml staal genomen van het eindfiltraat met behulp van een glazen wegwerppipet.

DROGEN

12) Dezelfde procedure als voorheen. Nu wordt echter het eindrendement bepaald. De gevormde aspirinekristallen worden bijgehouden voor analyse.

Bijlage 4: Karakterisatie van 200 ml driehalskolf

De karakterisatie door calorimetrie van de 200 ml driehalskolf met een 30 kHz en een 36 kHz ultrasone probe werd uitgevoerd om het effectieve vermogen te bepalen die naar het medium overgedragen werd. Indien hetzelfde effectieve vermogen bij twee verschillende frequenties gebruikt zou worden dan zou er een vergelijkende studie mogelijk zijn over de invloed van de frequentie op de synthese en kristallisatie van aspirine. Het calorimetrisch vermogen (P_{cal}) van een ultrasone probe wordt gedefinieerd als het product van de temperatuursstijging in functie van de tijd (dT/dt), de massa (m) en de specifieke warmtecapaciteit (c_p) van het medium waarop ultrasoon wordt toegepast. Formule 10 geeft de deze definitie voor het calorimetrisch vermogen weer. De efficiëntie van een ultrasone probe is het quotiënt van het calorimetrisch vermogen en het ingestelde vermogen (P_{in}) en wordt weergegeven in Formule 11.

$$P_{cal} = m * c_p * dT/dt$$

Formule 10: Definitie van het calorimetrisch vermogen.

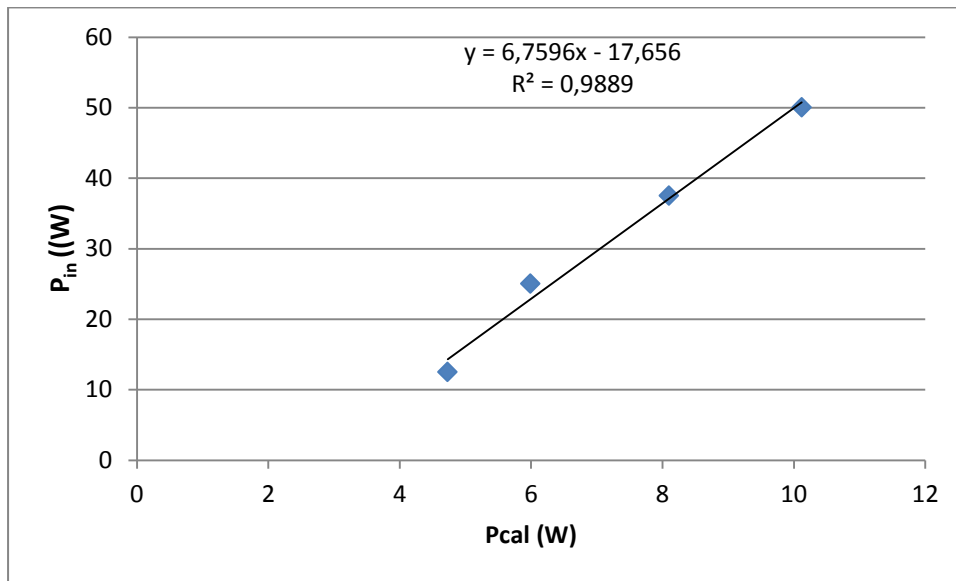
$$\eta = P_{cal} / P_{in}$$

Formule 11: Definitie van de efficiëntie van een ultrasone probe.

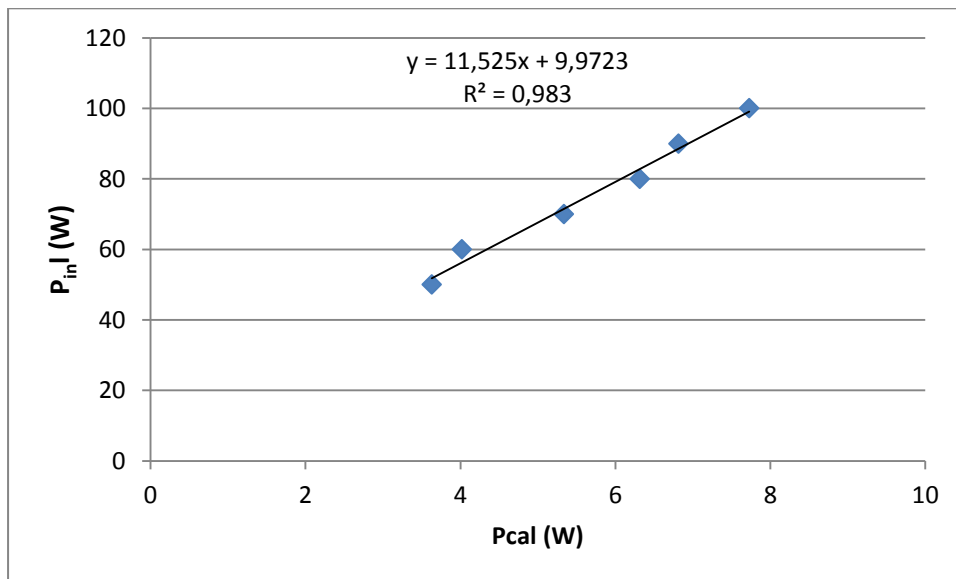
Om de 200 ml driehalskolf te karakteriseren met calorimetrie werd eerst 26 ml ultrazuiver water van 21,5 °C in de reactor gegoten, vervolgens de ultrasone probe in de reactor geplaatst en daarna de reactor in glaswol ingepakt. Ten slotte werd de ultrasone probe (30 kHz) geactiveerd op een bepaald ingesteld vermogen (P_{in}). Gedurende 10 min werd voor drie verschillende vermogens (12,5 W; 25 W en 50 W) de temperatuursstijging in functie van de tijd gemeten (dT/dt). Bij elk ingesteld vermogen werd

het calorisch vermogen berekend volgens Formule 8. Hierbij is de massa m gelijk aan 26 g (dichtheid water = 1 g/cm^3) en de specifieke warmtecapaciteit c_p gelijk aan $4,1814 \text{ J / g } ^\circ\text{C}$.

De calorimetrische vermogens bij elk ingesteld vermogen staan weergegeven in Figuren 31 en 32. Indien de ultrasone probe van 30 kHz ingesteld wordt op 25 W (6 W effectief) dan moet de probe van 36 kHz ingesteld staan op 79 W. Het bestuderen van de invloed van de frequentie op de synthese en kristallisatie van aspirine met behulp van deze karakterisatie is niet uitgevoerd maar de gebruikte methodiek en/of meetwaardes kunnen wel gebruikt worden in verder onderzoek.



Figuur 31: Calorimetrisch vermogen bij elk ingesteld vermogen voor de 30 kHz ultrasone probe.



Figuur 32: Calorimetrisch vermogen bij elk ingesteld vermogen voor de 36 kHz ultrasone probe.

Bijlage 5: Vergelijkingen van de ijkreeksen van aspirine en salicylzuur in methanol

De vergelijking van de ijklijn van aspirine en salicylzuur waren respectievelijk: $y = 0,0213 x + 0,5723$ ($R^2 = 0,9806$) en $y = 0,0265 x - 0,7146$ ($R^2 = 0,9908$).

Auteursrechtelijke overeenkomst

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

De invloed van ultrasoon op de synthese en koelingskristallisatie van aspirine in batch

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,

Spina, Cédric

Datum: **20/08/2014**