

2015•2016
FACULTEIT INDUSTRIËLE INGENIEURSWETENSCHAPPEN
master in de industriële wetenschappen: chemie

Masterproef

Synthese van API's via explosieve intermediären in flow: invloed van scheiding en precursor op methyleringsrendement

Promotor :
Prof. dr. ir. Leen THOMASSEN

Promotor :
ir. ANN CREEMERS
ing. SVEN GOBERT

Arno Corstjens

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële wetenschappen: chemie

Gezamenlijke opleiding Universiteit Hasselt en KU Leuven

2015•2016
Faculteit Industriële
ingenieurswetenschappen
master in de industriële wetenschappen: chemie

Masterproef

Synthese van API's via explosieve intermediairen in
flow: invloed van scheiding en precursor op
methyleringsrendement

Promotor :
Prof. dr. ir. Leen THOMASSEN

Promotor :
ir. ANN CREEMERS
ing. SVEN GOBERT

Arno Corstjens

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële
wetenschappen: chemie*

Woord vooraf

Deze masterproef wordt uitgevoerd in samenwerking met Janssen Pharmaceutica N.V. te Beerse en de onderzoeksgroep Lab₄U van de hogeschool UC Leuven-Limburg en KU Leuven te Diepenbeek. Tijdens dit onderzoek is getracht het methyleringsrendement van benzoëzuur met diazomethaan te verhogen door middel van enerzijds verschillende precursoren en anderzijds een scheiding van diazomethaan uit de oplossing. Beide methoden worden in flowreactoren uitgevoerd. Deze reactoren hebben een lagere milieubelasting ten opzichte van standaard batchreactoren. Bovendien kunnen gevaarlijke reacties hierin beter worden gecontroleerd. Omwille van bovenstaande voordelen zijn deze soort reactoren in mijn visie de toekomst. Deze visie, samen met het feit dat dit onderzoek kan worden gebruikt voor productie van bepaalde medicijnen, geeft mij een extra motivatie.

Ik wil in de eerste plaats mijn interne promotor prof. dr. ir. Leen Thomassen, externe promotor ir. Ann Creemers en begeleider ing. Sven Gobert bedanken voor hun begeleiding en steun tijdens dit onderzoek. Ook een dankjewel aan mevrouw Marleen Segers en mevrouw Sonja Achten voor hun advies bij het schrijven van de analyseprogramma's. Tevens dank ik ook de medewerkers van Lab₄U en mijn medestudenten voor hun hulp en de goede sfeer tijdens de stage. Als laatste een bedankje aan mijn familie en vrienden voor de steun en vertrouwen zodat ik deze ingenieursstudie kan afronden.

Inhoudsopgave

Woord vooraf	1
Lijst van tabellen.....	5
Lijst van figuren.....	7
Verklarende woordenlijst.....	9
Abstract.....	11
Abstract in English.....	13
1 Inleiding	15
2 Literatuurstudie	17
2.1 Diazomethaan	17
2.1.1 Eigenschappen	17
2.1.2 Structuur en reactiviteit.....	17
2.1.3 Toepassingen.....	18
2.2 Precursoren	19
2.2.1 Reactiemechanisme van diazomethaan uit Diazald®.....	20
2.2.2 Reactiemechanisme van diazomethaan uit N-methylureum	20
2.3 De methyleringsreactie	21
2.3.1 Invloed van de functionele groep op een carbonylkoolstof	22
2.3.2 Invloed van de nucleofugaciteit en de nucleofiliciteit	23
2.3.3 Invloed van het solvent en de katalysator.....	23
2.4 Nevenreacties met diazomethaan bij methylering.....	24
2.4.1 Nevenreacties bij Diazald®	25
2.4.2 Nevenreacties bij N-methylureum	26
2.5 Flowreactoren	28
2.6 Productie- en scheidingsmethoden voor diazomethaan.....	29
2.7 Gas-vloeistofscheiding.....	31
2.7.1 Membraanscheiding.....	31
2.7.2 Doorborreling met een inert gas.....	32
2.8 Probleemstelling	33
3 Materiaal en Methoden.....	35
3.1 Producten	35
3.2 Veiligheid	36
3.2.1 Precursoren.....	36
3.2.2 Diazomethaan	36
3.2.3 Preventie	36
3.3 Analysemethode.....	37
3.3.1 HPLC-apparaat	38
3.3.2 HPLC-programma	38
3.3.3 Ijklijn van methylbenzoesaat en methyl-p-tolueensulfonaat	39
3.3.4 Validatie.....	41
3.4 De KiloFlow®	42
3.5 Precursoren	43
3.5.1 Oplosbaarheid van N-methylureum in water	43
3.5.2 Stabiliteit van N-methylureum met natriumnitriet in oplossing.....	44
3.5.3 Geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum	44
3.5.3.1 Experimentele opzet.....	44
3.5.3.2 Berekening.....	45
3.5.4 Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum.....	45
3.6 Scheidingsmethoden	46
3.6.1 Membraanscheiding.....	46
3.6.1.1 Invloed van druk en debieten	46
3.6.1.2 Invloed van solventsamenstelling.....	49
3.6.1.3 Invloed van precursor.....	49

3.6.2	<i>Doorborreling met stikstofgas</i>	50
3.6.2.1	Opbrengst van methylering zonder scheiding	50
3.6.2.2	Invloed van gasdebiet.....	51
4	Resultaten en discussie	53
4.1	Analysemethode.....	53
4.1.1	<i>Ijklijn van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat</i>	53
4.1.2	<i>Prestatiekenmerken en validatie</i>	54
4.2	Precursoren	55
4.2.1	<i>Oplosbaarheid van N-methylureum in water</i>	55
4.2.2	<i>Stabiliteit van N-methylureum met natriumnitriet in oplossing</i>	56
4.2.3	<i>Geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum</i>	57
4.2.4	<i>Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum</i>	59
4.3	Scheidingsmethoden	60
4.3.1	<i>Membraanscheiding</i>	60
4.3.1.1	Invloed van druk en debieten	61
4.3.1.2	Invloed van solventsamenstelling.....	64
4.3.1.3	Invloed van precursor.....	65
4.3.2	<i>Doorborreling met stikstofgas</i>	66
4.3.2.1	Opbrengst van methylering zonder scheiding	66
4.3.2.2	Invloed van gasdebiet.....	67
4.3.2.3	Ontwerp continue doorborreling met stikstof.....	68
5	Besluit en aanbevelingen	71
	Literatuurlijst	73
	Bijlagen	77

Lijst van tabellen

Tabel 1: Algemene en fysische eigenschappen van diazomethaan	17
Tabel 2: Voor- en nadelen van micro- en mesoreactoren.....	28
Tabel 3: Lijst van gebruikte producten.....	35
Tabel 4: Verdunningstabel voor de ijkreeks van methylbenzoaat.....	40
Tabel 5: Verdunningstabel voor de ijkreeks van methyl-p-tolueensulfonaat.....	40
Tabel 6: Instellingen per factor voor de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum.....	48
Tabel 7: Volgorde experimenten (met instellingen) voor de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum	48
Tabel 8: Verblijftijden in de binnenste en buitenste leiding tijdens de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum	48
Tabel 9: Instellingen van debieten van benzoëzuur bij membraanscheiding met Diazald®	49
Tabel 10: Prestatiekenmerken HPLC-methode van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat	54
Tabel 11: Functievoorschrift oplosbaarheidscurven N-methylureum, ureum, KOH, NaNO ₂ en NaCl in water.....	56
Tabel 12: Methyleringsrendementen van de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum	61
Tabel 13: Bijdragen van de druk, het KOH-debiet en het debiet benzoëzuur aan de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum	62

Lijst van figuren

Figuur 1: Globale reactievergelijking van de methylering van benzoëzuur met diazomethaan.....	16
Figuur 2: Resonantiestructuren van diazomethaan.....	17
Figuur 3: Reacties met diazomethaan.....	18
Figuur 4: Structuurformules van Diazald [®] , N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine en N-nitroso-N-methylureum	19
Figuur 5: Structuurformule van N-methylureum	19
Figuur 6: Reactiemechanisme van Diazald [®] met KOH tot diazomethaan	20
Figuur 7: Generatie van het nitrosonium-ion voor diazotering	20
Figuur 8: Diazotering van N-methylureum tot N-nitroso-N-methylureum.....	20
Figuur 9: Reactiemechanisme van N-nitroso-N-methylureum met KOH tot diazomethaan	21
Figuur 10: Reactiemechanisme van diazomethaan met een carbonzuur tot een methylester.....	21
Figuur 11: Structuur van een carbonylverbinding.....	22
Figuur 12: Resonantiestructuren van het carboxylaatanion van benzoëzuur (benzoaat)	22
Figuur 13: Werking van een fase-transferkatalysator (kroonether).....	24
Figuur 14: Reactiemechanisme van de hydrolyse van diazomethaan tot methanol	24
Figuur 15: Reactiemechanisme van diazomethaan met een alcohol tot een methylester.....	25
Figuur 16: Reactiemechanisme van diazomethaan en kalium-p-tolueensulfonaat tot methyl-p-tolueensulfonaat	25
Figuur 17: Reactiemechanisme van Diazald [®] en NaMeO tot diazomethaan.....	26
Figuur 18: Nevenreacties bij gebruik van KOH voor generatie van diazomethaan uit N-nitroso-N-methylureum.....	26
Figuur 19: Nevenreacties bij gebruik van NaMeO voor generatie van diazomethaan uit N-nitroso-N-methylureum.....	26
Figuur 20: Denitrosatie van N-nitroso-N-methylureum.....	27
Figuur 21: Zuur-gecatalyseerde hydrolyse van N-nitroso-N-methylureum.....	27
Figuur 22: Reactiemechanisme van carbamidezuur met diazomethaan tot methylcarbamaat	27
Figuur 23: Reactorplaat KiloFlow [®] met statische mixers.....	28
Figuur 24: Statische mixers bij gebruik van tubes.....	28
Figuur 25: Scheiding van diazomethaan door fasescheiding	29
Figuur 26: Scheiding van diazomethaan door gasdoorborreling.....	29
Figuur 27: Scheiding van diazomethaan door een PDMS membraan.....	30
Figuur 28: Scheiding van diazomethaan door een gasdoorlatend membraan	30
Figuur 29: Invloed van de druk en contacthoek op de bevochtiging van het membraan	32
Figuur 30: Oplosbaarheid van zuurstof-, stikstof- en heliumgas in hexaan, benzeen, methanol en water bij 25 °C en 1 atm.....	33
Figuur 31: Decompositie van Diazald [®] in een waterig zuur milieu	37
Figuur 32: Decompositie van diazomethaan in een waterig zuur milieu	37
Figuur 33: Benzoëzuurpiek in HPLC-chromatogram met acetonitrile en water als mobiele fase	38
Figuur 34: Benzoëzuurpiek in HPLC-chromatogram met acetonitrile en fosfaatbuffer (pH 2,8) als mobiele	38
Figuur 35: Gradiënt elutie van de mobiele fase (acetonitrile en fosfaatbuffer (pH 2,8)) tijdens de HPLC-analyse	39
Figuur 36: HPLC-chromatogram van benzoëzuur, methyl-p-tolueensulfonaat, methylbenzoaat en Diazald [®]	39
Figuur 37: De KiloFlow [®]	42

Figuur 38: Schematische weergave van de opbouw van de KiloFlow®	42
Figuur 39: Opstelling voor de oplosbaarheidsexperiment van N-methylureum in water.....	43
Figuur 40: Schematische opstelling voor de continue meting van N-nitroso-N-methylureum met een UV/VIS-spectrofotometer	44
Figuur 41: Schematische opstelling van N-nitroso-N-methylureum voor de vergelijking van de precursoren	45
Figuur 42: Schematische opstelling van Diazald® voor de vergelijking van de precursoren.....	46
Figuur 43: Schematische opstelling voor de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N- methylureum.....	47
Figuur 44: Opstelling voor de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum	47
Figuur 45: Schematische opstelling voor de membraanscheiding met Diazald®	49
Figuur 46: Schematische opstelling voor de bepaling van het methyleringsrendement met Diazald® (zonder scheiding)	50
Figuur 47: Schematische opstelling voor de doorborreling met stikstofgas in batch.....	51
Figuur 48: Opstelling voor de doorborreling met stikstofgas in batch.....	51
Figuur 49: Gebruikte gasval voor stikstofdebiet	52
Figuur 50: Ijklijn methylbenzoaat	53
Figuur 51: Ijklijn methyl-p-tolueensulfonaat	53
Figuur 52: Oplosbaarheidscurven van N-methylureum, ureum, KOH, NaNO ₂ en NaCl in water.....	55
Figuur 53: Stabiliteit van de waterige oplossing van N-methylureum (1 M)/NaNO ₂ (1,1 M)	56
Figuur 54: Meetwaarden van de continue UV/VIS-meting van N-nitroso-N-methylureum met uitschieters.....	57
Figuur 55: Meetwaarden van de continue UV/VIS-meting van N-nitroso-N-methylureum zonder uitschieters.....	58
Figuur 56: Opstelling van erlenmeyerreactor voor membraanscheiding	58
Figuur 57: Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum als precursoren.....	59
Figuur 58: Methyleringsrendementen van de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N- methylureum.....	61
Figuur 59: Opstelling van erlenmeyerreactor voor membraanscheiding	62
Figuur 60: Invloed van de druk, het KOH-debiet en het benzoëzuurdebiet op het methylerings- rendement bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum als precursor	63
Figuur 61: Opstelling met membraanhouder.....	64
Figuur 62: Invloed van de solventsamenstelling HCl op membraanscheiding	64
Figuur 63: Invloed van benzoëzuurdebiet op methylbenzoaatconcentratie bij membraanscheiding met Diazald®.....	65
Figuur 64: Vergelijking van diëthylether en DMSO als solvent voor Diazald®	66
Figuur 65: Invloed van het gasdebiet op scheiding van diazomethaan uit een ethermethanoloplossing in batch	67
Figuur 66: Schematische opstelling voor de ontwikkelde continue gasdoorborreling.....	68
Figuur 67: De menging van een statische menger.....	69
Figuur 68: Reductie van gasbelgrootte bij een helix als statische menger	69
Figuur 69: Schematische opstelling voor een alternatieve continue gasdoorborreling	70

Verklarende woordenlijst

AF	<i>Amorphous fluoroplastics</i> Amorfe fluorkunststoffen	NMU	N-methylureum
API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i> Actief farmaceutisch bestanddeel	NNMU	N-nitroso-N-methylureum
BPR	<i>Back Pressure Regulator</i> Tegendrukregelaar	NO_x	Stikstofoxiden
Bz	Benzoëzuur	OD	<i>Outer diameter</i> Buitendiameter
CSTR	<i>Continuous flow stirred-tank reactor</i> Continue stroom geroerde tankreactor	PDMS	Polydimethylsiloxaan
DAS	Dipolair aprotisch solvent	PPS	Polair protisch solvent
DL	Detectielimiet	PTFE	Polytetrafluoretheen
DMSO	Dimethylsulfoxide	PVS	Polyvinylsiloxaan
DOE	<i>Design of experiments</i>	SN₂	Nucleofiele substitutie van de tweede orde
EN	Elektronegativiteit	sr	Reproduceerbaarheidsstandaardafwijking
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i> Hoge performantie vloeistofchromatografie	sr	Herhaalbaarheidsstandaardafwijking
ID	<i>Inner diameter</i> Binnendiameter	UV-VIS	<i>Ultraviolet - visible</i> Ultraviolet - zichtbaar
LEP	<i>liquid entry pressure</i> Vloeistof binnendringingsdruk	VWD	<i>Variable wavelength detector</i> Variabelegolflengtedetector
MeBz	Methylbenzoaat		
MNNG	N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine		
MpTS	Methyl-p-tolueensulfonaat		
MSDS	<i>Material safety data sheet</i> Veiligheidsinformatieblad		

Abstract

In de organische synthese is het bij kamertemperatuur gasvormig, reactief, explosief diazomethaan een veelzijdige verbinding. Door de mogelijke gevaren is enkel een in-situ generatie mogelijk in flowreactoren. De reacties met diazomethaan zijn snel, irreversibel en vinden plaats onder milde condities. Bovendien reageert het gas instantaan met benzoëzuur waardoor deze reactie het onderwerp is van dit onderzoek. Tot op heden is het rendement van deze reactie in flow laag ($\leq 35\%$) omwille van nevenreacties van het gas met het solvent en het afbraakproduct van de precursor Diazald[®]. Het doel van dit onderzoek is het verhogen van het methyleringsrendement door N-nitroso-N-methylureum te gebruiken als precursor en het ontwikkelen van een generieke scheidingsmethode voor diazomethaan uit een oplossing.

De generatie van diazomethaan uit de precursoren gebeurt volgens een basische decompositie. Hierna wordt het gas gevoed aan de benzoëzuuroplossing waardoor de precursoren worden vergeleken. Als laatste wordt het gas voor de methylering van de oplossing gescheiden met behulp van een membraan of doorborreling met stikstofgas.

Het methyleringsrendement met Diazald[®] (7,89 %) is hoger dan het rendement met N-nitroso-N-methylureum (0,02 %) onder dezelfde condities door de afwezigheid van water. Ook blijkt de doorborreling, met een rendement van 23 %, effectiever te zijn dan de membraanscheiding met een rendement van 1,17 %. Bovendien is de doorborreling generieker en interessanter voor een industriële opschaling en gebruik.

Abstract in English

In organic synthesis, diazomethane is known for its versatility and extremely reactive, explosive and gaseous nature at room temperature. Because of the potential dangers, there is only one in-situ generation possible in flow reactors. The reactions with diazomethane are fast, irreversible and takes place under mild conditions. Moreover, the gas reacts instantaneously with benzoic acid making this reaction is the subject of this investigation. Until now, the yield of this reaction in flow is low ($\leq 35\%$) due to side reactions of diazomethane with the solvent and the decomposition product of the precursor Diazald[®]. The purpose of this study is to increase the methylation efficiency by making use of N-nitroso-N-methyl-urea as the precursor and the development of a generic method for the separation of diazomethane from a solution.

The generation of diazomethane out of the precursors is done according an alkaline decomposition. Thereafter, the gas is fed to a benzoic acid solution whereby both precursors are compared. Finally, the gas is separated from the solution before the methylation with the aid of a membrane or by purging with nitrogen gas.

The methylation yield with Diazald[®] (7.89%) was higher than the yield with N-nitroso-N-methylurea (0.02%) under the same conditions by the absence of water. Also, purging with nitrogen (23% yield) is more effective than the membrane separation with a yield of 1.17%. Moreover, the purging is more generic and interesting for an industrial scale-up and use.

1 Inleiding

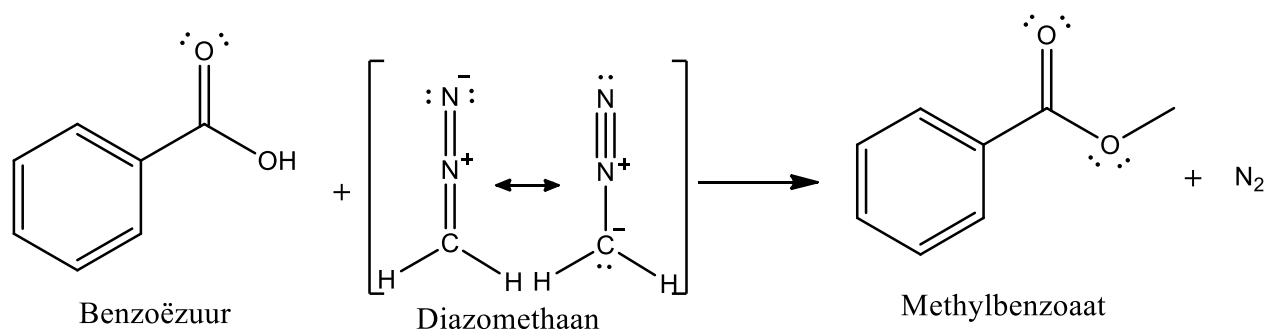
Deze masterproef is een samenwerking tussen Janssen Pharmaceutica N.V. te Beerse en de onderzoeksgroep Lab₄U van de hogeschool UC Leuven-Limburg en KU Leuven te Diepenbeek. Janssen Pharmaceutica N.V. is een Belgische farmaceutische onderneming met vestigingen in Beerse, Geel, Olen, Merksem, Diegem, La Louvière en Courcelles. De activiteiten van deze onderneming variëren van onderzoek tot productie en distributie van de medicijnen. Hun onderzoek spitst zich toe op vijf therapeutische domeinen: oncologie, neurowetenschappen, infectieziekten & vaccins, immunologie & cardiovasculaire en metabole ziekten. Bovendien biedt Janssen Pharmaceutica N.V. zowel ondersteunende als commerciële diensten aan waardoor ze in het bezit zijn van de volledige businesscyclus. Hierdoor heeft het bedrijf een unieke positie binnen de farmaceutische wereld. Sinds 1961 behoort deze onderneming ook tot de Amerikaanse bedrijvengroep Johnson & Johnson, die wereldleider is in gezondheidsproducten [1][2]. De onderzoeksgroep Lab₄U voert onderzoek uit naar nieuwe technologieën (ultrasoon, micro-reactoren, groene chemicaliën, moleculaire technieken...) en hun implementatie in bestaande (bio)chemische systemen. Een eerste onderzoeksdomein binnen deze onderzoeksgroep is 'Environmental Cleantech' met de focus op de behandeling van bodem, water en vaste afvalstromen. Een tweede domein is 'Bio(med)Tech' met expertise in medische, industriële en milieutechnische biotechnologie. Het laatste onderzoeksdomein is 'Procesintensificatie en duurzame chemie', waarbinnen deze masterproef kadert [3][4].

Voor de productie van medicijnen zijn er *Active Pharmaceutical Ingredients* of kortweg API's nodig. Eén of meer van deze verbindingen zorgen voor de werkende functie van het medicijn [5][6]. Voor de productie van API's kunnen methyleringsreacties nodig zijn. Bij dit soort reacties wordt er een methylgroep op een doelmolecuul geplaatst door een donorverbinding. Een voorbeeld van zo'n donorverbinding is het bij kamertemperatuur gasvormige diazomethaan, een veelzijdige verbinding binnen de organische synthese. Diazomethaan is echter giftig, zeer reactief, carcinogeen en explosief. De hoge reactiviteit van diazomethaan is te verklaren door de aanwezigheid van de stikstofgroep. Bij reactie wordt deze verbinding afgesplitst als stikstofgas waardoor de reactie irreversibel en aflopend wordt. Bovendien vindt de exotherme reactie met diazomethaan plaats onder milde omstandigheden. Hierdoor dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen voor de afvoer van de geproduceerde warmte. Kortom, industriële (batch)productie en stockage van diazomethaan wordt tot op heden vermeden wegens de bijhorende gevaren [7]-[9].

Momenteel is de ontwikkeling van een totaalsysteem voor de veilige productie en gebruik van gevaarlijke producten zoals diazomethaan een belangrijk onderzoekstopic. In dit systeem worden de gevaarlijke verbindingen eerst in-situ gegenereerd uitgaande van minder schadelijke producten, genaamd precursoren. Daarna kunnen de gegenereerde producten verder reageren met een reagens tot het beoogde product. Het veiligheidsvoordeel voor bedrijven is dat het transport en de stockage van gevaarlijke stoffen wordt geminimaliseerd. Tegenwoordig doen dergelijke studies en producties beroep op flowreactoren. Deze apparaten bevatten kleine kanalen (0,01-2 mm) waarin de reacties opgaan waardoor de hoeveelheid van gevaarlijke intermediaire producten op elk ogenblik laag is. Bovendien bezitten de kanalen in deze reactoren een hoge oppervlakte-volumeverhouding waardoor exotherme reacties beter kunnen worden gecontroleerd dan in batchreactoren [8], [10]–[12].

Diazomethaan wordt in flowreactoren geproduceerd uitgaande van N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide (Diazald[®]) of N-methylureum (NMU). De generatie van diazomethaan uit Diazald[®] wordt bekomen door reactie van de precursor met een sterke base zoals kaliumhydroxide, natriummethoxide... Wanneer N-methylureum wordt gebruikt, dient de N-nitroso-N-methylureumprecursor nog te worden aangemaakt. Deze precursor is schokgevoeliger, carcinogener, mutagener en teratogener dan Diazald[®] waardoor deze in-situ wordt gegenereerd uitgaande van het veiligere product N-methylureum [13]–[15].

Bij voorgaand onderzoek binnen Lab₄U is de praktische opbrengst van de methylering van benzoëzuur tot methylbenzoaat (Figuur 1) laag (ca. 30%) bij gebruik van Diazald® als precursor [16]–[18]. Dit is het gevolg van de interacties tussen het solvent en de reagentia waardoor de reagentia worden gesolventeerd. Deze worden dan inactiever voor een chemische reactie. Bovendien reageert het reactief diazomethaan ook met de afbraakproducten van de precursor, het solvent... Dit resulteert in een daling van het methyleringsrendement en een onzuiver eindproduct waardoor één of meer zuiveringsstappen nodig zijn. Het vraagt dus een behoorlijke investering van een bedrijf om een zuiver eindproduct te bekomen. Door diazomethaan ogenblikkelijk na de generatie te scheiden van de precursor wordt de vorming van nevenproducten vermeden. Een andere mogelijkheid is om diazomethaan met een andere precursor te genereren, namelijk N-nitroso-N-methylureum uitgaande van N-methylureum. De afbraakproducten van deze precursor kunnen theoretisch niet meer reageren met diazomethaan, wat kan resulteren in een hogere opbrengst van methylbenzoaat. Het werken met gevaarlijke componenten brengt uiteraard extra uitdagingen met zich mee. Deze componenten mogen namelijk niet in de omgeving terecht komen. Hiervoor dienen speciale maatregelen te worden genomen: afzuiging, afscherming van de opstelling... Het werken in een flowsysteem onder een zuurkast vermijdt deze blootstelling aan de omgeving. Bovendien gebeurt de scheiding ook in dit systeem, wat een extra moeilijkheid is ten opzichte van een batch. Ten slotte moet tijdens de opbouw van de testopstelling op laboratoriumschaal rekening gehouden worden met de eventuele latere opschaling naar industriële schaal. [13]–[15].



Figuur 1: Globale reactievergelijking van de methylering van benzoëzuur met diazomethaan

De hoofddoelstelling van dit onderzoek is het vinden van een generieke methode voor het scheiden van diazomethaan uit een precursoroplossing in een flowreactor. Deze scheiding wordt uitgevoerd met verschillende laboconfiguraties: membranen en gasdoorborreling. Deze opstellingen dienen zelf te worden opgebouwd waarbij eenvoud belangrijk is. Bovendien moet de scheiding veilig, continu en efficiënt gebeuren. Als nevendoeel wordt de efficiëntie van de methylering van benzoëzuur nagegaan voor de verschillende scheidingsmethodes van diazomethaan. De reacties van diazomethaan met carbonzuren zijn namelijk kwantitatief en ogenblikkelijk waardoor deze reacties karakteristiek zijn voor de vormings- en de scheidingsefficiëntie van diazomethaan [10]. Op het einde van dit onderzoek wordt een vergelijking gemaakt tussen de verschillende scheidingsopstellingen met oog op een eventuele latere opschaling. Als nevendoeel van dit onderzoek wordt een vergelijking gemaakt tussen Diazald® en N-nitroso-N-methylureum als precursor. Hiervoor wordt het methyleringsrendement van benzoëzuur en de concentratie aan eventuele nevenproducten opgevolgd.

2 Literatuurstudie

Deze literatuurstudie behandelt de eigenschappen, structuur en toepassingen van diazomethaan. Vervolgens focust deze studie zich op de generatie van diazomethaan uit twee verschillende precursoren en de methyleringsreactie van diazomethaan met een carbonzuur. Hierna worden de mogelijke nevenreacties aangehaald met de bijhorende oplossingen om deze te vermijden. Ook komen de soorten flowreactoren en de reeds ontwikkelde productie- en scheidingsmethodes voor diazomethaan aan bod. Als laatste worden de membraanscheiding en de doorborreling gedetailleerder uitgewerkt, aangezien deze de focus zijn van dit onderzoek.

2.1 Diazomethaan

Diazomethaan is een gele, giftige, reactieve, carcinogene en explosieve verbinding. Bovendien reageert deze verbinding met water in aanwezigheid van alkalische basen. Voor verdere uitleg over deze reactie wordt verwezen naar paragraaf 2.4 op pagina 24 [19], [20].

2.1.1 Eigenschappen

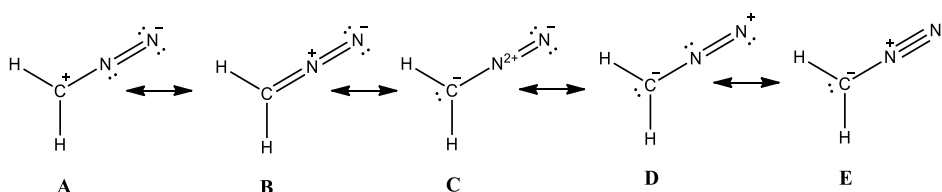
Tabel 1 geeft de algemene en fysische eigenschappen weer van diazomethaan. Uit deze tabel is vast te stellen dat diazomethaan bij kamertemperatuur (25 °C) gasvormig is. Deze vaststelling is belangrijk om (een) gepaste scheidingsmethode(n) te kunnen ontwikkelen [19].

Tabel 1: Algemene en fysische eigenschappen van diazomethaan [7], [19]

Brutoformule	CH ₂ N ₂
Kleur	Geel
Molaire massa	42,04 g/mol
T_{Smeltpunt}	-145 °C
Dichtheid bij 25 °C	1,49 g/cm ³
T_{Kookpunt}	-23 °C
Zelfontbrandingstemperatuur	100 °C

2.1.2 Structuur en reactiviteit

De structuurformule van diazomethaan wordt weergegeven in Figuur 2 aan de hand van resonantie-structuren omwille van het geladen karakter.



Figuur 2: Resonantiestructuren van diazomethaan

De stabiliteit van deze resonantiestructuren neemt af naarmate het aantal atomen met een octetstructuur daalt waardoor de waarschijnlijkheid op voorkomen vermindert van resonantiestructuren A, C en D op Figuur 2. Bovendien is de totale lading van resonantiestructuur C groot ten opzichte van de andere waardoor deze structuur niet voorkomt. Een ander effect waarbij de stabiliteit van een structuur verhoogt is wanneer tegengestelde ladingen dicht bij elkaar worden gehouden waardoor de waarschijnlijkheid op voorkomen van structuren B en E stijgt. Hierdoor wordt enkel met deze twee structuren rekening gehouden in verdere reactiemechanismen van deze studie [21].

De reactiviteit van diazomethaan wordt veroorzaakt doordat de stikstofgroep, bij resonantiestructuur F in Figuur 2, een gemakkelijk uittredende groep is onder de vorm van stikstofgas. Het gevormde gas kan vervolgens worden verwijderd uit het reactiemengsel waardoor de reactie irreversibel wordt [22].

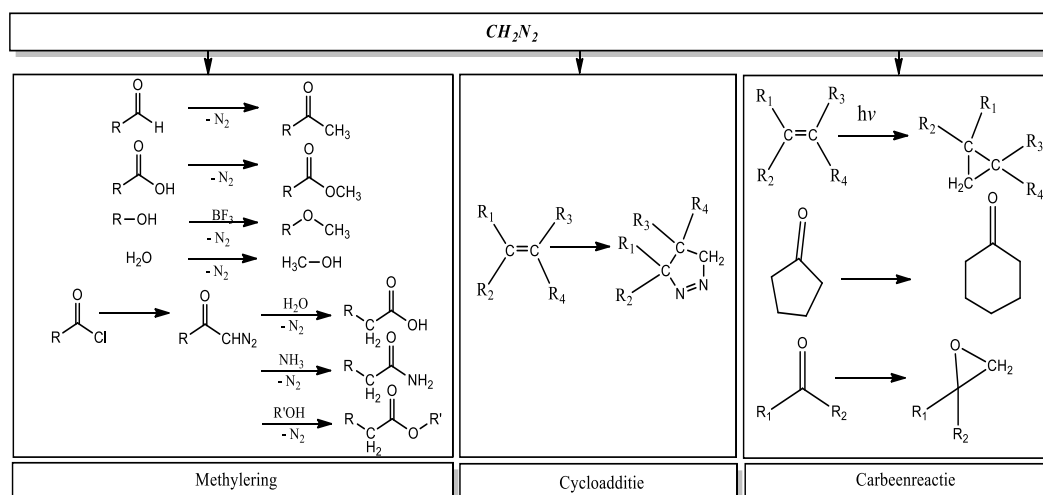
2.1.3 Toepassingen

De ontbinding van diazomethaan gebeurt onder invloed van licht en warmte waarbij stikstofgas en methylcarbenen vrijkomen. Carbenen zijn kort levende moleculen die zeer reactief zijn. De reacties van deze verbindingen (zie Figuur 3) met andere componenten zijn exotherm. Bovendien is diazomethaan ook schok- en wrijvingsgevoelig. Door deze gevoeligheden is er explosiegevaar aanwezig en wordt stockage en transport van diazomethaan vermeden [23]. Op laboschaal wordt gebruik gemaakt van een precursor om diazomethaan te verkrijgen. De bijhorende reactiemechanismen worden verder uitgewerkt in paragraaf 2.2 pagina 19 [7], [19].

Er dienen evenwel gepaste veiligheidsmaatregelen te worden genomen bij experimenten met diazomethaan op laboratoriumschaal:

- kleine hoeveelheden gebruiken om het explosiegevaar te verkleinen;
- scherpe kanten vermijden;
- veiligheidsscherm [7], [19].

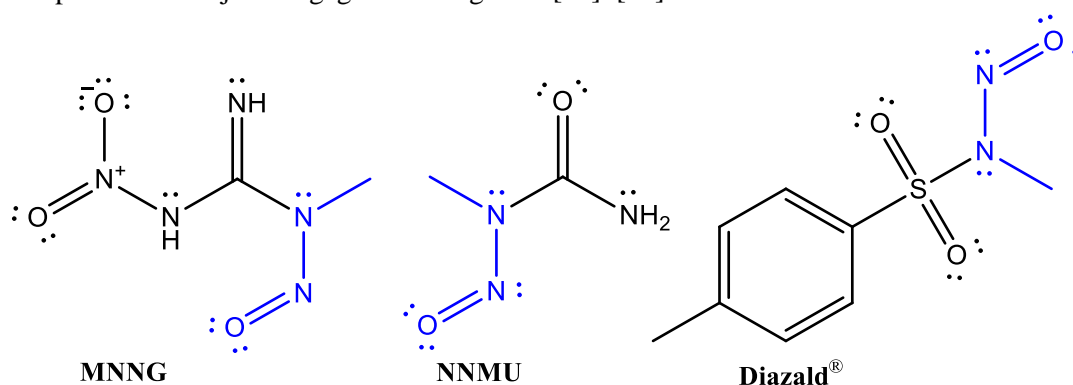
Op laboschaal wordt diazomethaan voornamelijk gebruikt als methyleringsreagens voor carbonzuren alcoholen, zuurchloriden (Arndt-Eistert-reactie), aldehyden (Buchner-Curtius-Schlotterbeck-reactie)... Ook vindt deze verbinding toepassing in cycloadditie- en carbeenreacties. Een overzicht van deze reacties wordt weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Reacties met diazomethaan [16], [17], [22]

2.2 Precursoren

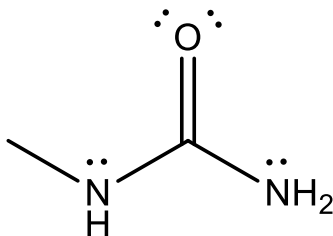
Diazomethaan is een giftige en onstabiele verbinding waardoor deze niet kan worden getransporteerd of opgeslagen als zuivere stof. Om met deze verbinding toch te kunnen werken op een veilige manier, dient deze component in-situ te worden aangemaakt. Hierdoor minimaliseren de bijhorende gevaren aangezien het gegenereerde gas onmiddellijk kan verder reageren. De manier om diazomethaan te genereren is met behulp van een precursor en een sterke base, namelijk kaliumhydroxide of natriummethoxide. Het mechanisme van deze generatie wordt verder in deze paragraaf besproken. Vandaag de dag zijn er verschillende precursoren gekend voor de productie van diazomethaan waarbij de precursor een N-methyl-N-nitrosogroep bevat: N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide (Diazald[®]), N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) en N-nitroso-N-methylureum (NNMU). De structuurformules van deze drie precursoren zijn weergegeven in Figuur 4 [24]–[26].



Figuur 4: Structuurformules van Diazald[®], N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine en N-nitroso-N-methylureum

Aangezien NNMU en MNNG zeer toxische, schokgevoelige, kankerverwekkende en mutagene verbindingen zijn die ook irritatie van ogen, huid... veroorzaken, worden deze producten niet meer op de markt aangeboden [25], [26]. Diazald[®] zorgt ook voor irritatie van de ogen, huid... maar de acute toxiciteit en schokgevoeligheid zijn minder waardoor deze component de voorkeur krijgt als precursor in laboratoria [9], [24].

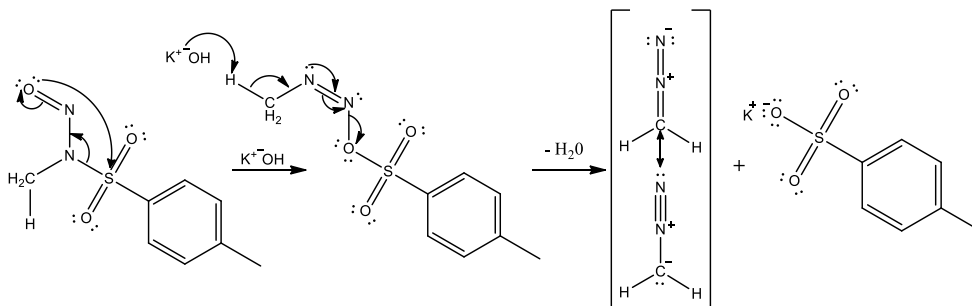
Vandaag de dag is er door onderzoek een veiliger beginproduct gevonden voor de generatiereactie van diazomethaan, namelijk N-methylureum (zie Figuur 5). Deze verbinding is oplosbaar in water, niet schokgevoelig en irriteert de ogen en huid niet. Echter zijn er twee in-situ generaties nodig bij gebruik van deze component: één voor de precursor en één voor diazomethaan te genereren. De eerste in-situ generatie is deze van N-methylureum tot N-nitroso-N-methylureum onder invloed van zoutzuur en natriumwaterstofnitriet. Tijdens de tweede in-situ generatie wordt er voldoende sterke base toegevoegd waardoor een basisch milieu wordt gecreëerd en generatie van diazomethaan plaatsvindt. Dit mechanisme is verder in deze paragraaf uitgewerkt [27], [28].



Figuur 5: Structuurformule van N-methylureum

2.2.1 Reactiemechanisme van diazomethaan uit Diazald®

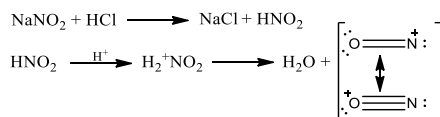
Voor de in-situ generatie van diazomethaan uit Diazald® dient er een sterke base te worden gebruikt zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide of natriummethoxide. Het bijhorend mechanisme is weergegeven in Figuur 6. In de eerste stap ondergaat het Diazald® een [1,3]-shift. Hierna reageert het tussenproduct met de base volgens een [1,3]-eliminatie met vorming van diazomethaan, water en kalium-p-tolueensulfonaat [16], [17], [29], [30].



Figuur 6: Reactiemechanisme van Diazald® met KOH tot diazomethaan

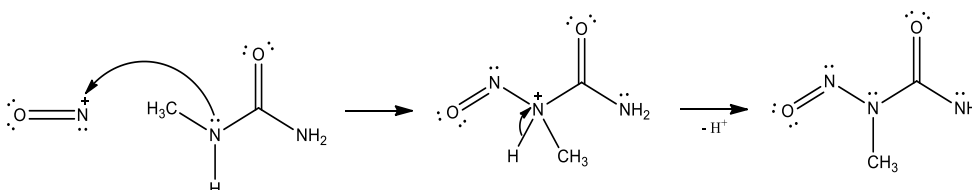
2.2.2 Reactiemechanisme van diazomethaan uit N-methylureum

Bij N-methylureum als beginproduct moet eerst N-nitroso-N-methylureum worden aangemaakt. Om het beginproduct te voorzien van een nitrosogroep dient een nitrosonium-ion te worden gegenereerd, weergegeven in Figuur 7. Hiervoor reageert zoutzuur met natriumnitriet tot waterstofdinitriet en natriumchloride. Vervolgens ontbindt het waterstofdinitriet in een zuur milieu tot water en een nitrosonium-ion [15], [31].



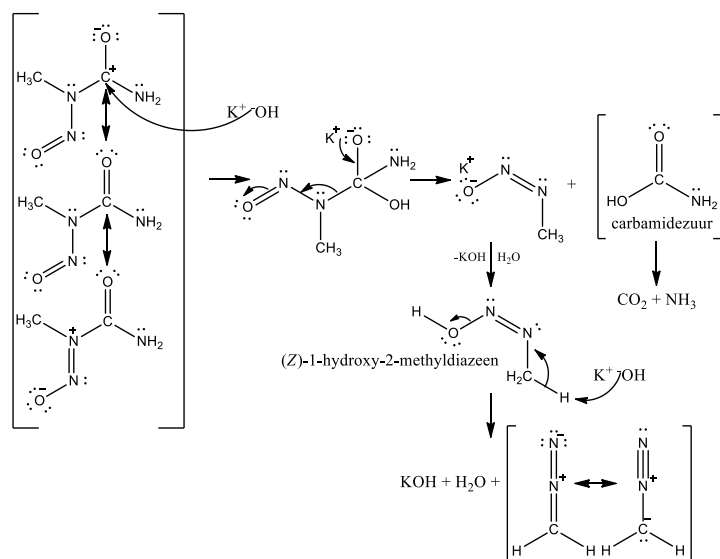
Figuur 7: Generatie van het nitrosonium-ion voor diazotering

Het nitrosonium-ion kan vervolgens reageren met N-methylureum tot N-nitroso-N-methylureum (NNMU) volgens een diazotering weergegeven in Figuur 8 [15], [31].



Figuur 8: Diazotering van N-methylureum tot N-nitroso-N-methylureum

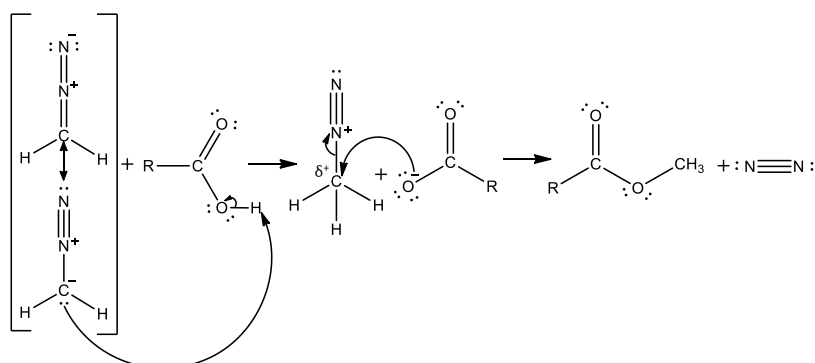
Hierna wordt een basisch milieu gecreëerd waarin het N-nitroso-N-methylureum decomposeert in diazomethaan volgens het reactiemechanisme, afgebeeld in Figuur 9. In de eerste alkalische hydrolyse wordt de precursor omgezet tot (Z)-1-hydroxy-2-methyldiazeen en carbamidezuur. Dit zuur is onstabiel en ontleedt voornamelijk in ammoniak en koolstofdioxide. Verdere reacties met dit zuur worden besproken in paragraaf 2.4 op pagina 24. Het (Z)-1-hydroxy-2-methyldiazeen ondergaat vervolgens een eliminatiereactie onder invloed van kaliumhydroxide waarbij water en diazomethaan vrijkomen. Bovendien is de halfwaardetijd van de precursor kleiner dan 2 minuten in water bij 20 °C met een pH van 9,0 [15], [31]–[33].



Figuur 9: Reactiemechanisme van N-nitroso-N-methylureum met KOH tot diazomethaan

2.3 De methyleringsreactie

Een methylering of methylering is een organische reactie waarbij een methylgroep op een substraat wordt toegevoegd. Hierbij kan de methylgroep een kation, carben of carbanion zijn. Aangezien in deze studie gewerkt wordt met een carbonzuur (benzoëzuur) als substraat, wordt dit reactiemechanisme gedetailleerder uitgewerkt. Figuur 10 geeft het mechanisme weer van deze methylering van een carbonzuur nadat diazomethaan is gegenereerd [22], [29], [30].



Figuur 10: Reactiemechanisme van diazomethaan met een carbonzuur tot een methylester

Als eerste vindt er een zuur-base reactie plaats tussen het carbonzuur en het carbanion van diazomethaan. Hierna valt de zuurrest van het carbonzuur aan op de partieel positief geladen koolstof van het gevormd methyldiazonium-ion. Deze partiële lading is het gevolg van een verschil in elektronegativiteit tussen stikstof (3,0) en koolstof (2,5).

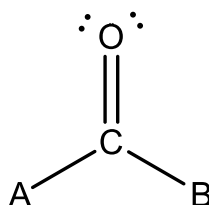
Bij deze aanval wordt tegelijkertijd de koolstofstikstofbinding gebroken waarna stikstofgas en het methylcarbonester als reactieproducten vrijkomen. Het mechanisme geeft aan dat de methyleringsreactie een nucleofiele substitutie van de tweede orde of kortweg S_N2 -reactie is [19], [22], [34]. Een S_N2 -reactie is een reactie waarbij het binden van de intredende groep gelijktijdig plaatsvindt met het breken van de binding met de uitredende groep. De bijhorende reactiesnelheid is:

$$v(S_N2) = k \cdot c(\text{substraat}) \cdot c(\text{nucleofiel}) = k \cdot c(\text{methyldiazonium-ion}) \cdot c(\text{benzoaat})$$

Uit deze reactiesnelheidsvergelijking is vast te stellen dat de snelheid afhankelijk is van zowel de concentratie van het substraat (methyldiazonium-ion) als van het nucleofiel (benzooat). Hoe groter één of beide concentratie(s), hoe hoger de reactiesnelheid. Ook andere factoren hebben een invloed op de snelheid van een S_N2 -reactie. Deze factoren verhogen het aandeel van de reactie waardoor de kans op andere competitieve reacties wordt geminimaliseerd. Enkele belangrijke factoren worden verder besproken [22], [29], [35].

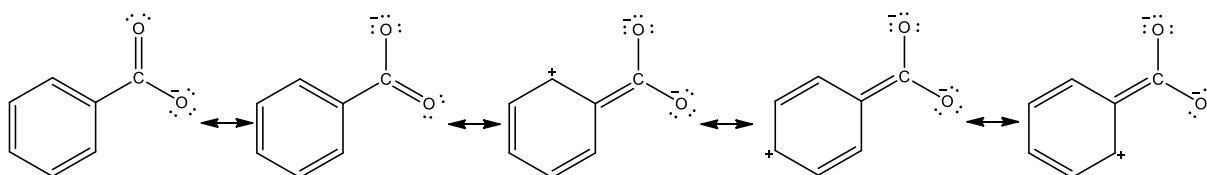
2.3.1 Invloed van de functionele groep op een carbonylkoolstof

De groepen, gevestigd op de carbonylverbinding op plaatsen A en B in Figuur 11, worden opgedeeld in elektronenduwende en elektroenzuigende groepen. De elektronenduwende groepen oefenen een +I-effect uit op het koolstofatoom. Hoe groter dit effect, hoe negatiever het koolstofatoom wordt waardoor het nucleofiel steeds meer wordt afgestoten. Dit resulteert in een verlaging van de reactiesnelheid. De elektroenzuigende groepen oefenen een -I-effect uit op het koolstofatoom. Hoe groter dit effect, hoe positiever het koolstofatoom, waardoor het nucleofiel steeds meer wordt aangetrokken. Dit resulteert in een verhoging van de reactiesnelheid [29].



Figuur 11: Structuur van een carbonylverbinding

Bij een carbonzuur is één van beide groepen in Figuur 11 steeds een hydroxylgroep en de andere een organische restgroep. Het zuurkarakter van deze soort verbinding is afkomstig van de elektroenzuigende werking van de dubbel gebonden zuurstof. Hierdoor wordt de binding van de waterstof aan de zuurstof van de hydroxylgroep zwakker waardoor het afsplitsen van een proton vergemakkelijkt. Bovendien kan bij een aromatisch carbonzuur, zoals benzoëzuur, de negatieve lading van de carboxylaatgroep over de aromatische ring worden verdeeld (zie Figuur 12). Hierdoor is benzoëzuur een relatief sterk zuur ten opzichte van mierenzuur. Wanneer de lengte van de organische restgroep toeneemt, neemt ook het +I-effect toe wat resulteert in een zwakker zuur aangezien de zuurstofwaterstofbinding van de hydroxylgroep minder wordt gepolariseerd. Wanneer echter op het α -koolstofatoom elektroenzuigende groepen zijn gevestigd, wordt het zuur steeds sterker omwille van het -I-effect. Dit effect polariseert de zuurstofwaterstofbinding van de hydroxylgroep meer waardoor het afsplitsen van een proton vergemakkelijkt [29].



Figuur 12: Resonantiestructuren van het carboxylaat-anion van benzoëzuur (benzooat)

Ook is er een ladingsverschil tussen de carbonylkoolstof van benzoëzuur en benzoaat. Bij benzoaat bezit de zuurstof een negatieve lading (Figuur 12). Hierdoor is het elektronenpaar van de enkelvoudige binding tussen de zuurstof en de koolstof meer naar de koolstof verschoven. Dit is het gevolg van het afstotingseffect tussen de gelijksoortige elektrische ladingen. Het resultaat hiervan is een minder partieel positief geladen koolstof ten opzichte van deze bij benzoëzuur. Dit fenomeen neemt toe naarmate de lengte van de toegevoegde alkylgroep stijgt omwille van het +I-effect.

2.3.2 Invloed van de nucleofugaciteit en de nucleofiliciteit

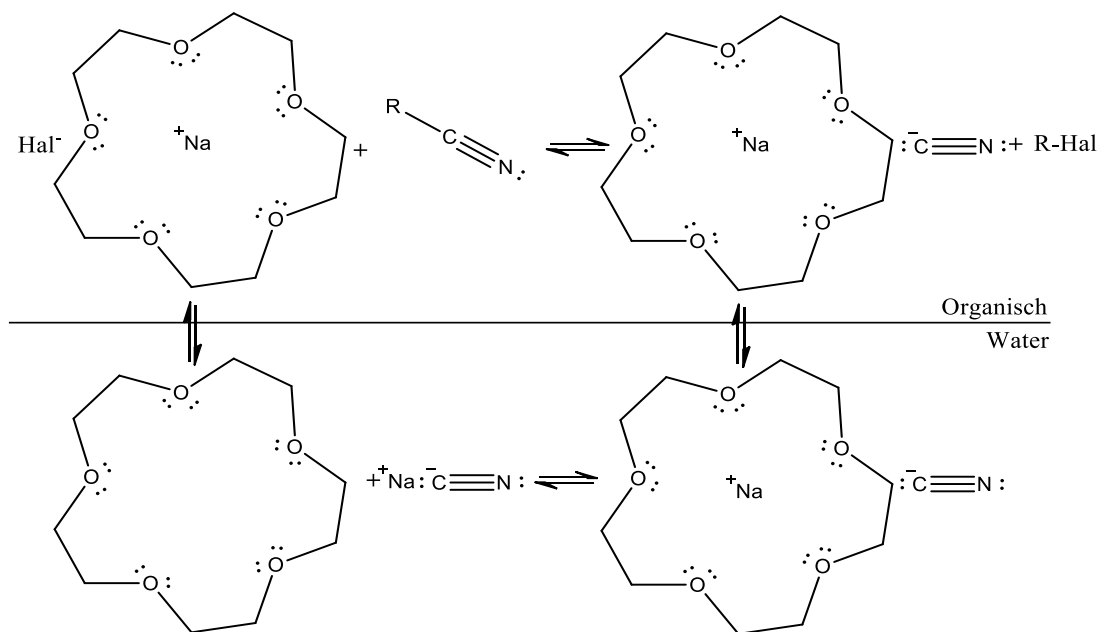
De reactiesnelheid hangt ook af van nucleofugaciteit en nucleofiliciteit van de aanwezige groepen. De nucleofugaciteit, de neiging tot uittreden van een groep uit een verbinding, wordt groter naarmate de groep een zwakkere base is. Hoe groter de nucleofugaciteit, hoe hoger de reactiesnelheid. De nucleofiliciteit, neiging tot intreden van een groep op een verbinding, wordt groter naarmate de reactiviteit van de groep stijgt. Hoe groter de nucleofiliciteit, hoe kleiner de activeringsenergie, hoe groter de reactiesnelheidsconstante wat resulteert in een hogere reactiesnelheid [29].

2.3.3 Invloed van het solvent en de katalysator

Voor de benodigde reagentia op te lossen, dient een geschikt solvent te worden gebruikt: een polair protisch solvent (PPS) of een dipolair aprotisch solvent (DAS). Dit solvent beïnvloedt ook de reactiesnelheid waardoor de keuze ervan belangrijk is. Bij een PPS worden de negatieve componenten sterk gesolvateerd. Hierdoor daalt hun reactiviteit waardoor de activeringsenergie stijgt met als resultaat een lagere reactiesnelheid. Bovendien kan een PPS waterstofbruggen vormen met water, alcoholen... Voorbeelden van dit soort solvent zijn azijnzuur, butanol, mierenzuur... Een DAS solvateert daarentegen nauwelijks negatieve componenten waardoor hun reactiviteit blijft behouden wat resulteert in een hogere reactiesnelheid. Ook kan dit soort solvent geen waterstofbruggen vormen. Hierdoor wordt voor een S_N2 -reactie de theoretische voorkeur gegeven aan een DAS. Voorbeelden van dit soort solvent zijn dimethylsulfoxide (DMSO), dioxaan, tetrahydrofuraan... In de praktijk worden deze soort solventen weinig gebruikt in de bulkchemie omwille van:

- solvatatie polaire componenten waardoor de activeringsenergie stijgt;
- hoge kostprijs;
- hoge kookpunten waardoor de scheiding na reactie kan worden bemoeilijkt.

Echter worden dipolair aprotisch solventen wel gebruikt in de farmaceutische en fijnchemie industrie. De reden is de hoge verkoopprijs per product ten opzichte van de bulkindustrie. Hierdoor is het voor deze soort bedrijven wel rendabel om dipolair aprotisch solventen aan te wenden. Als laatste zijn er nog apolaire solventen. Deze zijn goedkoop en vluchtig waardoor deze geschikt zijn voor gebruik in de bulkchemie. Voorbeelden van dit soort solvent zijn alkanen, aromatische koolwaterstoffen... met eventueel een fasentransfer katalysator zoals een kwaternair ammoniumzout, kroonether... Deze katalysator zorgt ervoor dat bepaalde organische producten oplossen in de polaire en apolaire solventen waardoor reactie mogelijk is. In Figuur 13 is de werking van de katalysator, kroonether, weergegeven tijdens de reactie van een alkylhalogenide ($RHal$) met natriumcyanide [29].

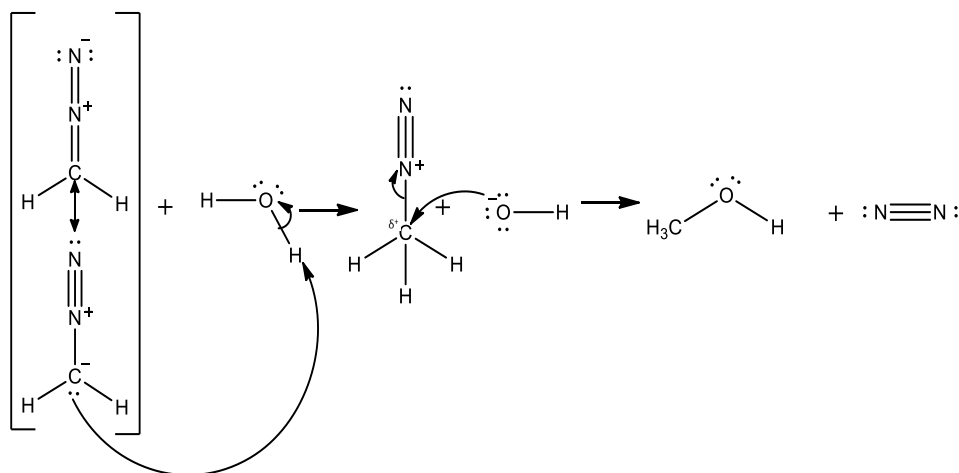


Figuur 13: Werking van een faseoverdragerkatalysator (kroonether)

In Figuur 13 reageert natriumcyanide in de waterlaag met het kroonether tot een cyanidezout. Dit zout kan door zijn lipofiele groepen van de waterlaag naar de organische laag migreren. In deze apolaire laag wordt het cyanide-ion niet gesolvateerd waardoor het zeer reactief is. Na reactie van het cyanidezout met het alkylhalogenide wordt er onder andere halogenidezout gevormd. Dit zout kan weer migreren naar de waterlaag [29].

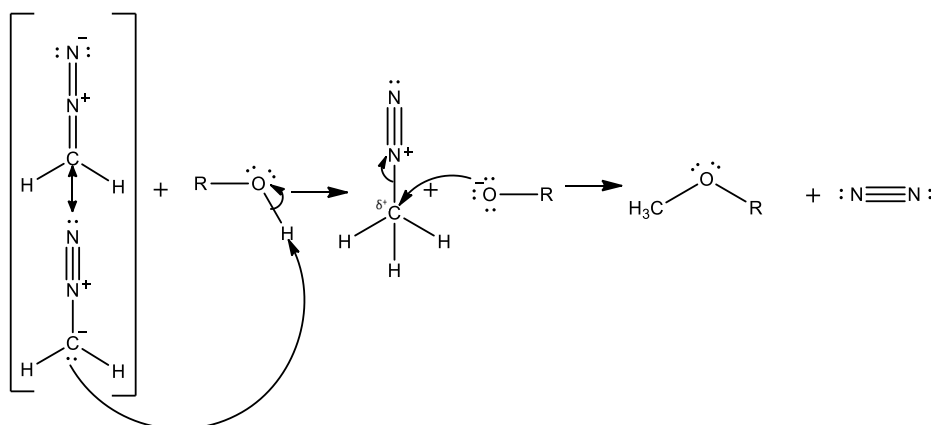
2.4 Nevenreacties met diazomethaan bij methylering

Het reactieve diazomethaan kan, behalve in de reactie met benzoëzuur, ook reageren met het solvent en afbraakproducten van de precursor. Bij aanwezigheid van water tijdens de methylering wordt methanol en stikstofgas gevormd door de hydrolyse van diazomethaan. Het reactiemechanisme van deze reactie wordt getoond in Figuur 14 [29]. De halfwaardetijd van diazomethaan in water bij 20 °C met een pH van 7,2 is ±12 minuten [10]. Hierdoor is het belangrijk het gevormde diazomethaan ogenblikkelijk over te brengen in een organische fase om deze decompositie tegen te gaan [10].



Figuur 14: Reactiemechanisme van de hydrolyse van diazomethaan tot methanol

Vervolgens kan het gevormde methanol verder reageren met diazomethaan met vorming van stikstofgas en een methylether volgens het mechanisme weergegeven in Figuur 15.

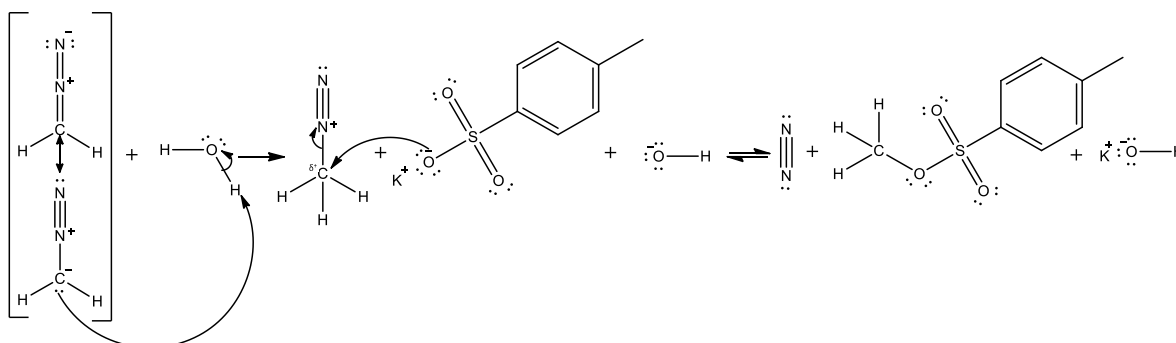


Figuur 15: Reactiemechanisme van diazomethaan met een alcohol tot een methylester

De reactie in Figuur 15 gebeurt traag omwille van het ontbreken van de katalysator BF_3 . De oorzaak van de lage snelheid is dat de R-groep een elektronenduwend effect (+I-effect) uitoefent op de zuurstof. Hierdoor wordt de polarisatie van de zuurstofwaterstofbinding tegengewerkt waardoor de waterstof moeilijker afsplitst. Hoe grotere deze R-groep, hoe groter dit effect is en hoe trager de reactiesnelheid. De katalysator verhelpt dit probleem doordat BF_3 een goed uittredende groep en een Lewiszuur is. Dit zuur kan een elektronenpaar accepteren en vervolgens een covalente binding vormen met de elektronenpaardonor. Wanneer een alcohol in aanraking komt met deze katalysator, treedt de zuurstof van de zuurstofwaterstofgroep op als elektronenpaardonor. Hierdoor wordt zuurstof positief geladen wat resulteert in de polarisatie van de zuurstofwaterstofbinding. Het bijhorende gevolg is dat deze waterstof makkelijk kan worden afgesplitst. Alcoholen zijn dus een geschikt solvent waarin de methyleringsreactie kan worden uitgevoerd in afwezigheid van BF_3 [29], [34].

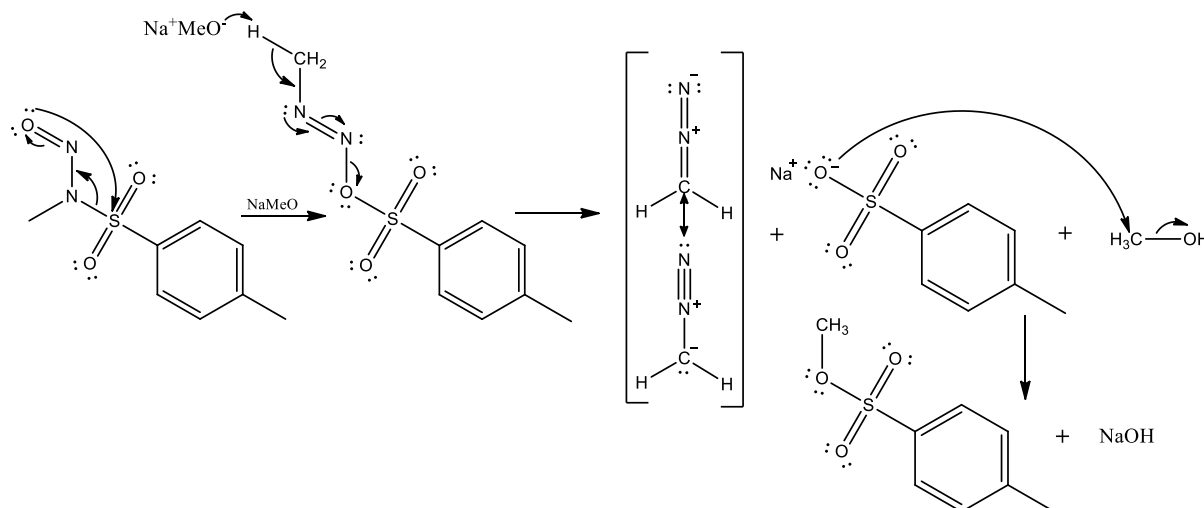
2.4.1 Nevenreacties bij Diazald®

Wanneer Diazald® als precursor wordt gebruik vindt de nevenreactie tussen kalium-p-tolueensulfonaat met diazomethaan plaats, weergegeven in Figuur 16. Indien deze nevenreactie plaatsvindt, wordt diazomethaan reeds geconsumeerd door het bijproduct en kan het niet meer gebruikt worden als methyleringsreagens. De eindproducten van deze reactie zijn methyl-p-tolueensulfonaat en stikstofgas. Om deze reactie te minimaliseren wordt beroep gedaan op het principe van Le Châtelier: “Als de temperatuur, de concentraties of de druk van een systeem in evenwicht veranderen, zal de ligging van het evenwicht verschuiven in die richting waarin de aangebrachte verandering zoveel mogelijk wordt gereduceerd” [36: p. 5].



Figuur 16: Reactiemechanisme van diazomethaan en kalium-p-tolueensulfonaat tot methyl-p-tolueensulfonaat

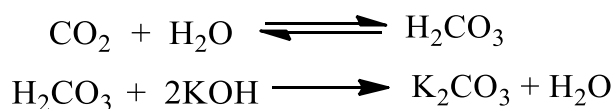
Voor een rendementsverhoging van de reactie in Figuur 16 dient dus een overmaat kaliumhydroxide en/of methyl-p-tolueensulfonaat te worden toegevoegd, waardoor het evenwicht verschuift naar links. Een tweede mogelijkheid om deze reactie te verschuiven naar links is de hoeveelheid water te beperken. In de praktijk wordt gebruik gemaakt van natriummethoxide in methanol als sterke base in plaats van de waterige kaliumhydroxide-oplossing. Hierdoor wordt enerzijds water geëlimineerd uit het systeem en anderzijds de hoeveelheid methyl-p-tolueensulfonaat verhoogd door reactie van de base met het afbraakproduct van Diazald® (zie Figuur 17) [16], [17], [29].



Figuur 17: Reactiemechanisme van Diazald® en NaMeO tot diazomethaan

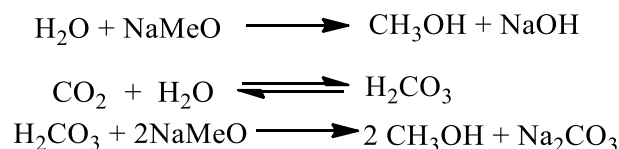
2.4.2 Nevenreacties bij N-methylureum

Bij het gebruik van N-nitroso-N-methylureum kan het vrijgekomen koolstofdioxide reageren met de anorganische base kaliumhydroxide waarbij kaliumcarbonaat wordt gevormd volgens reactie in Figuur 18 [14], [37].



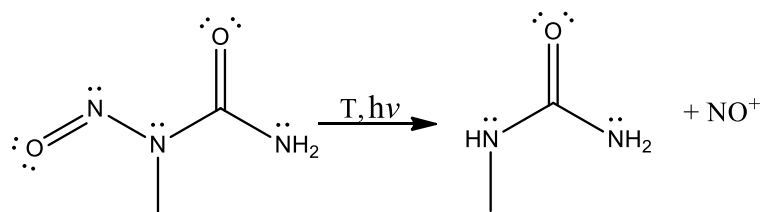
Figuur 18: Nevenreacties bij gebruik van KOH voor generatie van diazomethaan uit N-nitroso-N-methylureum

Wanneer natriummethoxide wordt gebruikt als base, dient er watervrij te worden gewerkt (zie Figuur 19). Als er water aanwezig is in het systeem, reageert natriummethoxide er hevig mee waarbij warmte, methanol en natriumhydroxide vrijkomen. De geproduceerde warmte is een probleem bij aanwezigheid van licht ontvlambare componenten: methanol, diëthylether.... Bovendien kan de natriummethoxide ook reageren met koolstofdioxide uit de omgeving. Hierbij wordt een zout gevormd waardoor troebelingen ontstaan. Bij gebruik van microreactoren moet met de vorming van deze zouten rekening worden gehouden om verstoppingen te voorkomen [14], [37].



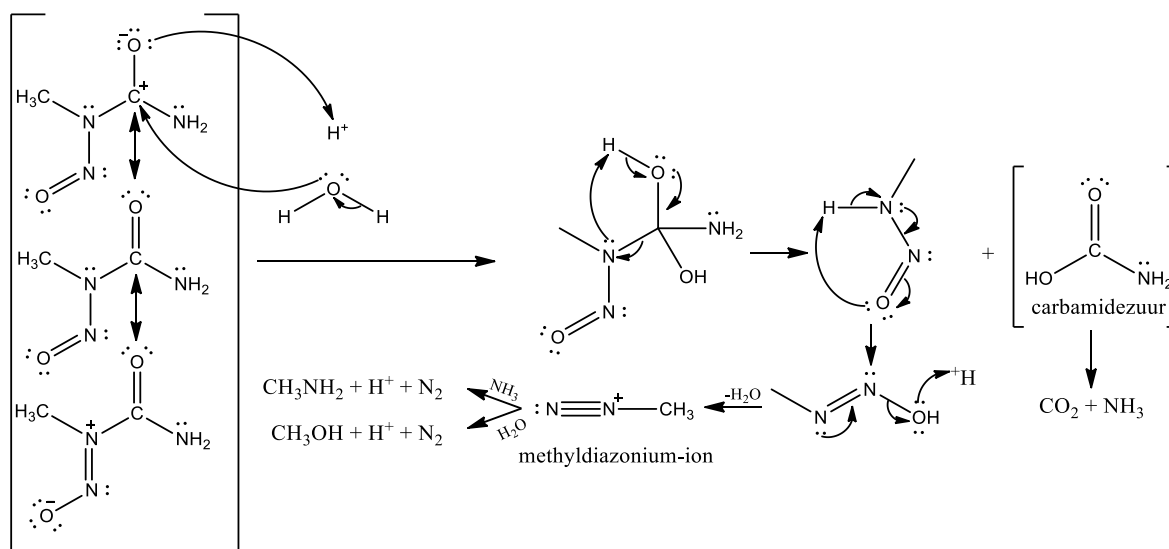
Figuur 19: Nevenreacties bij gebruik van NaMeO voor generatie van diazomethaan uit N-nitroso-N-methylureum

Ook wordt N-nitroso-N-methylureum onder invloed van hoge temperaturen en/of ultraviolet licht afgebroken, weergegeven in Figuur 20. Hierbij komt het nitrosonium-ion en methylureum vrij [38]–[43].



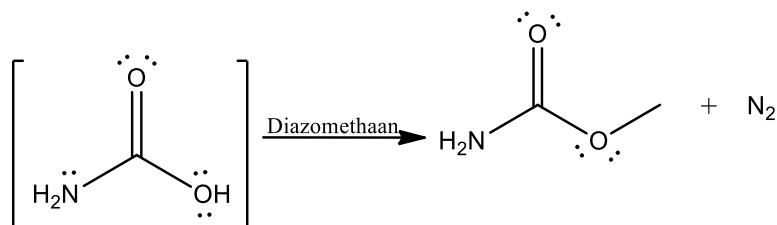
Figuur 20: Denitrosatie van N-nitroso-N-methylureum

Tevens vindt een zuur-gekatalyzeerde hydrolyse van de precursor plaats. Dit mechanisme is bijna analoog aan deze voor de generatie van diazomethaan (zie Figuur 21). Het verschil tussen beide mechanismen bevindt zich in de stap voor de vorming van het methyldiazonium-ion in Figuur 21. Bij deze hydrolyse kan hierin geen waterstof van de methylgroep worden onttrokken omwille van het zuur milieu waardoor geen diazomethaan ontstaat. Hierdoor wordt in dit mechanisme enkel water en het methyldiazonium-ion vrijgezet. Dit ion kan vervolgens reageren met het aanwezige water en ammoniak tot respectievelijk methanol en methylamine. Bovendien wordt bij deze reacties stikstofgas vrijgezet [38]–[41].



Figuur 21: Zuur-gekatalyzeerde hydrolyse van N-nitroso-N-methylureum

Als laatste kan het gevormde carbamidezuur een nevenreactie ondergaan met diazomethaan waarbij methylcarbamaat en stikstofgas vrijkomen (Figuur 22). Dit reactiemechanisme is analoog aan deze in paragraaf 2.3 op pagina 21 [44], [45].



Figuur 22: Reactiemechanisme van carbamidezuur met diazomethaan tot methylcarbamaat

2.5 Flowreactoren

Een flowreactor is een apparaat dat een continue toevoer aan beginproducten en afvoer van eindproducten voorziet door kanalen. Hierbij biedt deze soort reactor meerdere voordelen ten opzichte van batchreactoren zoals veiligheid, minder uitstoot, fijnere procescontrole, “on-site/on-demand”-productie, schaalbaarheid, betrouwbaarheid, energie-efficiënte, reactiesnelheid en opbrengst. Ook kan met dit toestel reacties worden bestudeerd in extreme condities van temperatuur, reactietijd en druk in een standaard laboratorium [11], [12].

Flowreactoren worden opgedeeld in twee soorten: micro- en mesoreactoren. Deze classificatie gebeurt op basis van de kanaalgrootte waarbij microreactoren een kanaalgrootte hebben tussen 10 μm – 500 μm en mesoreactoren vanaf 500 μm tot 2 mm. De keuze van de soort reactor gebeurt op basis van de afweging tussen de voor- en nadelen voor het beoogde doel. Tabel 2 geeft de voor- en nadelen weer van micro- en mesoreactoren [20].

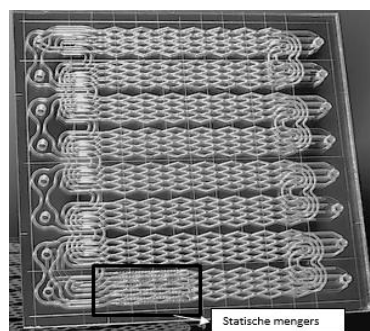
Tabel 2: Voor- en nadelen van micro- en mesoreactoren [11], [12]

	Voordelen	Nadelen
Microreactoren	<ul style="list-style-type: none"> • Weinig input reagentia • Goede warmte- en massatransfer eigenschappen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoge drukval • Zeer gevoelig voor verstopping van kanalen • Lage volumetrisch debiet
Mesoreactoren	<ul style="list-style-type: none"> • Lage drukval • Hoger volumetrisch debiet • Mogelijkheid om vaste stoffen te verwerken 	<ul style="list-style-type: none"> • Mindere goede warmte- en massatransfer eigenschappen

Microreactoren zijn dankzij hun voordelen in Tabel 2 zeer geschikt voor het optimaliseren van flowprocessen op laboratoriumschaal: meer specifiek de kinetische en thermische karakteriseringen van reacties. Anderzijds kunnen met deze reactoren geen grote productie hoeveelheden worden bekomen door de kleine volumes, hoge drukvallen en de grote gevoeligheid voor blokkering van kanalen door vaste componenten. De mesoreactoren zijn daarentegen robuuster en groter, wat resulteert in een lagere drukval. Deze reactoren hebben ook een grotere productiecapaciteit. De nadelen van mesoreactoren zijn de grotere afmetingen, een lagere massa- en warmteoverdracht en een minder goede menging. De kwaliteit van de menging wordt verbeterd door extra mengelementen toe te voegen aan de reactoren, zoals de statische mixers van Stamixco bij gebruik van leidingen (Figuur 24) [46]. Een ander voorbeeld zijn de statische mixers aan het begin van de reactorplaten van de KiloFlow[®] van Chemtrix (Figuur 23) [11], [12], [20], [46], [47].



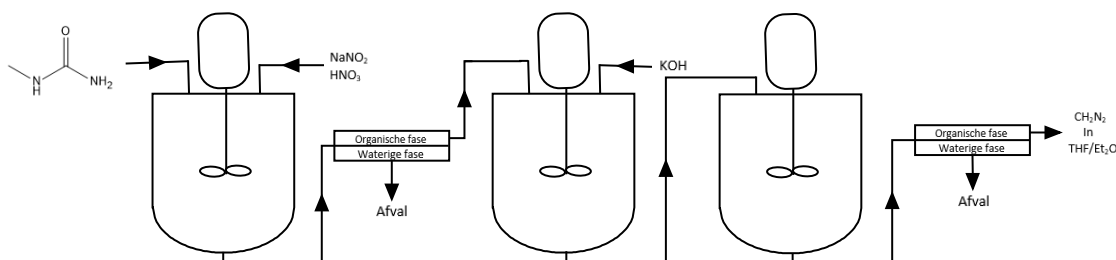
Figuur 24: Statische mixers bij gebruik van tubes [46]



Figuur 23: Reactorplaat KiloFlow[®] met statische mixers [47]

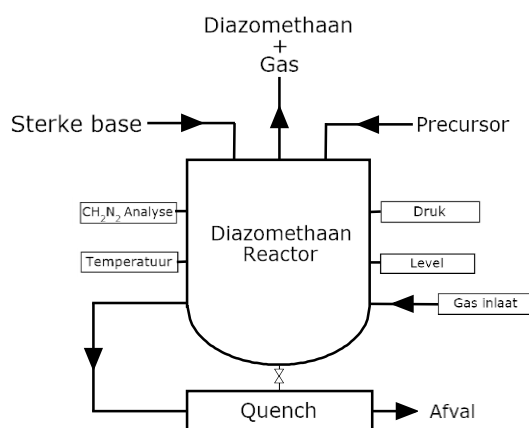
2.6 Productie- en scheidingsmethoden voor diazomethaan

Door de tijd heen hebben enkele bedrijven en onderzoeksinstellingen studie gedaan naar de productie en scheiding van diazomethaan. In 1998 ontwikkelde het Amerikaans bedrijf Aerojet een productie- en scheidingsproces om diazomethaan te bekomen in tetrahydrofuraan- of etheroplossing. Dit proces, weergegeven in Figuur 25, bestaat uit een serie van drie continu geroerde tankreactoren of CSTR's. In de eerste reactor wordt N-methylureum omgezet tot N-nitroso-N-methylureum. Na deze reactor vindt er een fasescheiding plaats waarbij de waterige stroom wordt gescheiden van de organische. Deze organische stroom ondergaat in de laatste twee reactoren een basische hydrolyse waarbij N-nitroso-N-methylureum wordt omgezet tot diazomethaan. Na de laatste CSTR wordt weer een fasescheiding uitgevoerd waardoor diazomethaan in een oplossing wordt bekomen. De productiecapaciteit van deze installatie is 61 mol/h diazomethaan in een oplossing van tetrahydrofuraan of diëthylether. Aerojet heeft op deze productiemethode een patent. Dit patent omvat enkel de laboratoriumopstelling waardoor het onduidelijk is of deze productiemethode op industriële schaal is/wordt toegepast [8], [48].



Figuur 25: Scheiding van diazomethaan door fasescheiding [48]

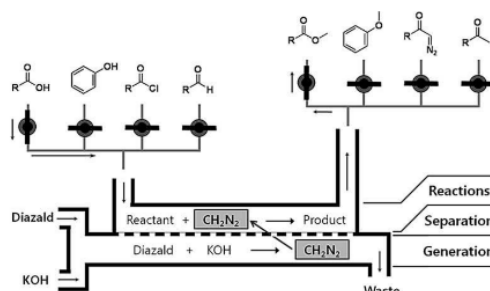
Het inmiddels failliete bedrijf Phoenix Chemicals Ltd. uit Engeland ontwikkelde een alternatief extractiemethode voor diazomethaan, weergegeven in Figuur 26. Bij deze methode wordt diazomethaan gevormd door middel van een basische hydrolyse van een precursor in DMSO. Vervolgens wordt door deze oplossing stikstofgas geblazen. Dit inert gas sleept het gasvormig diazomethaan mee naar een andere reactor waar het diazomethaan kan reageren tot het gewenste eindproduct. Het proces werd gestuurd door middel van online monitoring van de concentratie diazomethaan en een automatische shutdown van de opstelling bij storingen. Bij deze shutdown wordt de reactorinhoud gedecomposeerd in een waterige azijnzuuroplossing (met pH = 5,5). De installatie is ontwikkeld voor een productie van 90-93 kg diazomethaan per uur waarvan 80 % wordt gebruikt in verdere reacties [13], [48].



Figuur 26: Scheiding van diazomethaan door gasdoorborreling [13]

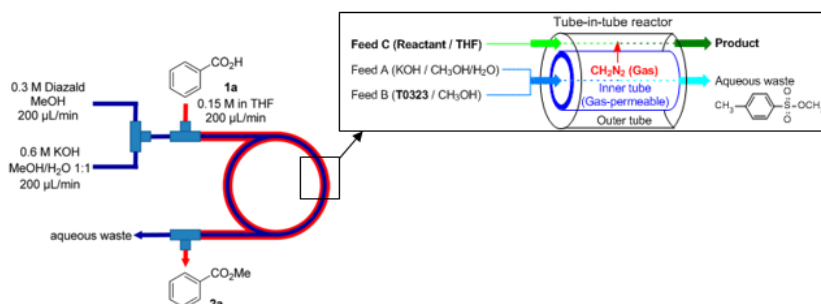
Door de evolutie in de vloeistof technologie worden voor flowreactoren steeds nieuwe scheidingsmethoden ontwikkeld, wat een voorbereidende stap is voor opschaling. Hierbij wordt telkens een makkelijke en veilige continue scheiding vooropgesteld. Twee voorbeelden van deze scheidingsmethoden zijn de dualchannel- en de tube-in-tubereactor.

Een dualchannelreactor bestaat uit twee kanalen, gescheiden door een membraan van polydimethylsiloxaan (PDMS). Dit hydrofoob membraan heeft een hoge dichtheid (965 kg m^{-3}) waardoor enkel gassen en kleine organische componenten erdoor kunnen diffunderen. De decompositie van de precursor vindt plaats in het onderste kanaal in een basisch milieu. Hierbij komt diazomethaan vrij. Dit gas kan vervolgens doorheen het membraan diffunderen waarna het reageert in een watervrij organisch midden met een reagens. Bovendien dienen de overige binnenwanden van elk kanaal te worden gecoat met polyvinylsiloxaan (PVS). Door deze coating wordt voorkomen dat het giftige diazomethaan diffundeert naar de omgeving. Eén van de nadelen van deze opstelling is de lage opbrengst van het gewenste eindproduct: 0,0053 gram per uur bij een methyleringsrendement van $>90\%$ voor azijnzuur. Bovendien kunnen polaire organische oplosmiddelen zoals diëthylether, tetrahydrofuraan, trichloormethaan... doorheen het PDMS membraan diffunderen. Dit resulteert in een opzwellen van het membraan waardoor de diffusie van diazomethaan moeilijker verloopt. Deze solventen kunnen hierdoor in de reactor niet worden gebruikt. Bovendien worden de opgeloste apolaire verbindingen geabsorbeerd in het membraan. Het bijhorende gevolg is een opzwellen ervan en een daling van de concentratie van de geabsorbeerde stoffen in de reactiestroom [8], [37], [39], [40].



Figuur 27: Scheiding van diazomethaan door een PDMS membraan [10], [48]

Een tube-in-tubereactor is opgebouwd uit twee concentrische leidingen. De binnenste leiding is vervaardigd uit een amorfe fluorhoudende Teflon[®]: AF-2400. Dit kunststof is hydrofoob en chemisch resistent. Door deze eigenschappen vormt deze leiding een permeabel membraan waardoor gassen kunnen diffunderen maar vaste componenten en vloeistoffen niet. In deze binnenste tube wordt door reactie van kaliumhydroxide met Diazald[®] diazomethaan vrijgezet in een stroom. Dit gas kan vervolgens doorheen de wand van de binnenste leiding diffunderen naar de stromende watervrije oplossing in de buitenste leiding. Deze leiding bestaat uit een gas impermeabel membraan zoals polytetrafluoretheen (PTFE), waardoor diffusie van diazomethaan naar de omgeving wordt vermeden. De productiecapaciteit van diazomethaan van deze opstelling is 0,15 gram per uur of een rendement tussen 80–99 % bij aromatische zuren ten opzichten van de precursor. [8], [10], [48], [49].



Figuur 28: Scheiding van diazomethaan door een gasdoorlatend membraan [10], [48], [49]

2.7 Gas-vloeistofscheiding

In deze paragraaf wordt het principe van de gas-vloeistofscheiding met bijhorende parameters gedetailleerder uitgewerkt voor een membraanscheiding en een doorborreling met een inert gas. De focus van dit onderzoek is immers om een generieke scheiding van het gasvormig diazomethaan uit een vloeibaar reactiemengsel te ontwikkelen.

2.7.1 Membraanscheiding

Het principe van membraanscheiding van een gas uit een oplossing is gebaseerd op de diffusie van het gas doorheen een membraan, terwijl de vloeistof wordt weerhouden. De hoofdparameters van deze scheiding zijn: een concentratieverschil, de temperatuur, de viscositeit, de polariteit van het membraan, het contactoppervlak, de wanddikte, de massa van de componenten, het aangelegd drukverschil en de poriegrootte. Een voorbeeld van deze opstelling is weergegeven in Figuur 28 in paragraaf 2.6 op pagina 30 [8], [10], [50]–[55].

Een concentratieverschil over een membraan is de drijvende kracht van diffusie. Elke diffusie gebeurt van een hoge concentratie naar een lage concentratie. Wanneer de concentratie aan beide kanten van het membraan gelijk is, bevindt het systeem zich in evenwicht [50], [55].

De temperatuur heeft invloed op de kinetische energie van de componenten. Hoe hoger de temperatuur, hoe harder deze componenten bewegen/botsen, hoe groter de mogelijke diffusieweg is of hoe sneller de diffusie gebeurt over een bepaalde afstand. Bovendien daalt ook de oplosbaarheid van een gas in een vloeistof bij toenemende temperatuur, wat een voordeel is bij gas-vloeistofscheidingen [50], [55].

De viscositeit bepaalt de wrijving die de componenten ondervinden tijdens hun bewegingen. De wrijving neemt toe naarmate de viscositeit van het omgevingsmedium stijgt waardoor hun kinetische energie daalt. Het gevolg is een daling van de mogelijke diffusieweg of een tragere diffusie over een bepaalde afstand [50], [55].

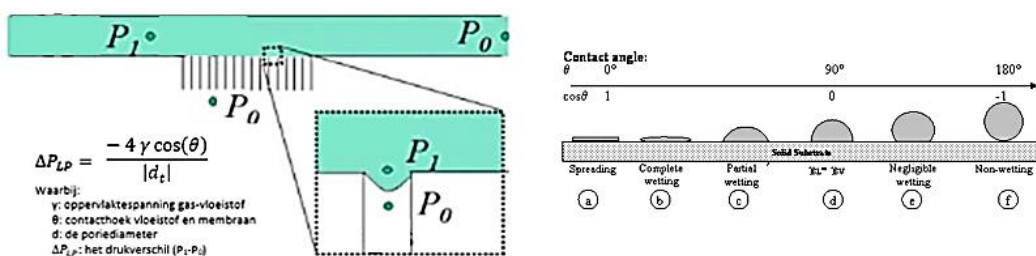
De polariteit van het membraan zorgt voor de selectieve eigenschap. Wanneer een membraan hydrofiel is, kunnen polaire moleculen erdoor diffunderen terwijl apolaire moleculen worden weerhouden. Bij een hydrofoob membraan kunnen enkel apolaire moleculen doorheen het membraan migreren [50], [55], [56].

Het contactoppervlak tussen de gas-vloeistofstroom en het membraan beïnvloedt de efficiëntie. Hoe groter het contactoppervlak, des te gemakkelijker de componenten het membraanoppervlak bereiken waardoor meer componenten tegelijkertijd het membraan passeren. Het uiteindelijke gevolg is dat de diffusiesnelheid stijgt [50], [55].

De wanddikte van het membraan komt overeen met de afstand waarover de diffusie dient te gebeuren. Wanneer het membraan dik is, wordt een trage diffusie bekomen. Alle gediffundeerde componenten moeten immers volledig door het membraan bewegen. Hierdoor zijn dunne membranen aangewezen [50], [55].

De massa van de componenten heeft invloed op de bewegingssnelheid ervan. Een component met een hogere massa heeft meer energie nodig om zich te verplaatsen over eenzelfde afstand dan een component met lagere massa bij dezelfde temperatuur. Het gevolg is dat de diffusie van zwaardere componenten trager verloopt dan deze met een lagere massa [50], [55].

Een drukverschil over het membraan zorgt voor de migratie van opgeloste gassen in de vloeistof van hoge naar lage druk doorheen de poriën van het membraan. Echter is de grootte van dit drukverschil beperkt door de bevochtiging van het membraan. Bij dit fenomeen migreren ook solventmoleculen doorheen het membraan onder invloed van de drukgradiënt. De druk waarbij deze bevochtiging start is de *Liquid Entry Pressure (LEP)* en kan worden berekend met de formule, links in Figuur 29. In deze formule is θ de hoek tussen de vloeistof en het membraan. Bovendien is deze afhankelijk van de snelheid waarmee de vloeistofstroom beweegt. Hoe hoger deze snelheid, hoe kleiner deze contacthoek is. De grootte van deze hoek beïnvloedt hierdoor de bevochtiging van het membraan, rechts in Figuur 29. Hierdoor verkleint het contactoppervlak tussen het membraan en de opgeloste gassen waardoor het scheidingsrendement daalt [50], [52], [53], [55].



Figuur 29: Invloed van de druk en contacthoek op de bevochtiging van het membraan [57], [58]

De poriegrootte van het membraan heeft invloed op de scheidingskwaliteit en drukopbouw. Door een membraan te gebruiken met kleine poriën wordt een betere scheiding bekomen maar neemt de drukval en kans op verstoppingen toe. Een grotere poriegrootte verkleint de drukval maar vermindert de scheidingskwaliteit [52].

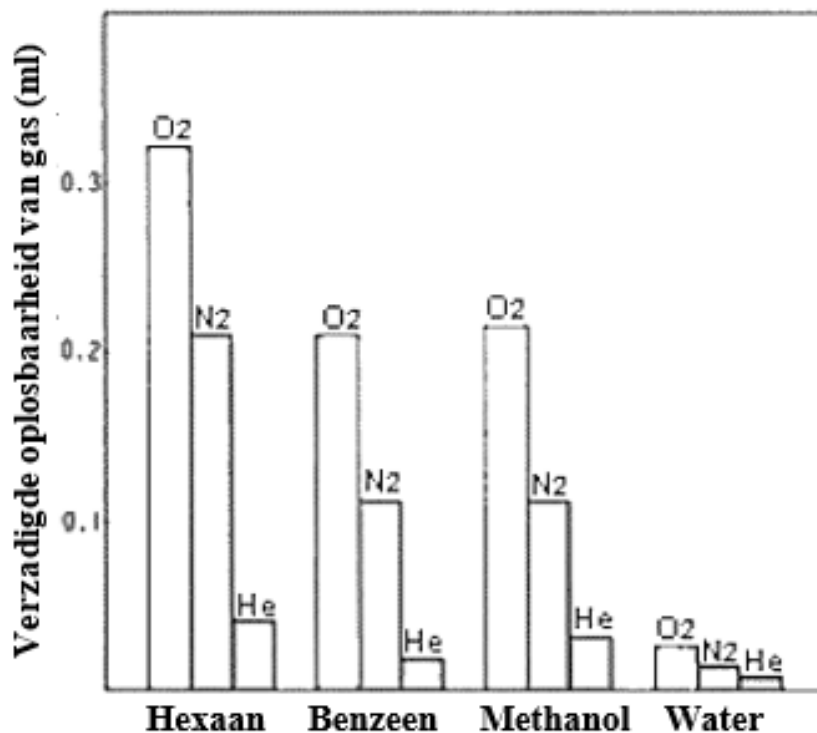
2.7.2 Doorborreling met een inert gas

Het principe van een doorborreling van een oplossing met een inert gas is de meesleep van de opgeloste gassen met de ingevoerde gasstroom. De hoofdparameters bij dit proces zijn: de inblaasdiepte, de belgrootte en het soort gas [59], [60]. Een voorbeeld van deze opstelling is weergegeven in Figuur 26 in paragraaf 2.6 op pagina 29.

De inblaasdiepte is evenredig met de benodigde energie om een gas in de vloeistof te brengen tegen de zwaartekracht in. Echter neemt de contacttijd van het gas met de oplossing toe met een toenemende inblaasdiepte. Op laboratoriumschaal met flowreactoren is de benodigde energie klein omwille van de kleinschaligheid. Bij uitvoering van deze scheiding op industriële schaal, dient hier uiteraard rekening mee gehouden te worden [59].

De bellengrootte beïnvloedt de stijgsnelheid en daarmee ook de contacttijd van het gas met de oplossing. Fijnere gasbellen stijgen immers trager op dan grotere en vergroten daarmee de contacttijd met de oplossing. Bovendien stijgen deze bellen ook rechthoekig op waardoor geen grote turbulenties ontstaan, wat resulteert in een regelmatig gasdebiet doorheen de oplossing. Het nadeel bij de productie van fijnere bellen is de grotere kans op verstopping van de installatie door onzuiverheden in de vloeistof- en/of gasstroom. [59].

Het soort gas dient zodanig te worden gekozen dat de oplosbaarheid ervan in de te doorborrelen oplossing laag is. Figuur 30 geeft de opgeloste hoeveelheid van helium, stikstof en zuurstof weer per milliliter solvent bij 1 atm en 25 °C. Bovendien zorgt de expansie van het gas voor een rendementsdaling wanneer gewerkt wordt met een oplossing bij verhoogde temperatuur. Hierdoor daalt de oplosbaarheid van een gas in een vloeistof maar zet het gas zich ook uit. Dit resulteert in grotere gasbellen waardoor een kleinere contacttijd is met de vloeistof door turbulenties [59], [60].



Figuur 30: Oplosbaarheid van zuurstof-, stikstof- en heliumgas in hexaan, benzeen, methanol en water bij 25 °C en 1 atm [60]

2.8 Probleemstelling

Voor methyleringsreacties is het gebruik van het bij kamertemperatuur gasvormig diazomethaan interessant door de eenvoud van deze reactie. Bovendien wordt de reactie irreversibel door het gevormde stikstofgas af te zuigen. Echter is diazomethaan zeer reactief, giftig, explosief, toxisch... waardoor stocage en transport worden vermeden. Voor de productie van dit giftig gas en andere gevaarlijke verbindingen is het aangewezen om deze in-situ te genereren in flowreactoren waardoor de gevaren minimaliseren.

Door de grote reactiviteit van diazomethaan vinden er ook nevenreacties plaats met het solvent, afbraakproducten van de precursor... Bovendien zijn er ook interacties mogelijke tussen de gebruikte solventen en reagentia. Deze twee fenomenen resulteren in een daling van het methyleringsrendement. Een rendementsverhoging van het gemethyleerde product kan worden verwezenlijkt door diazomethaan te scheiden van de precursor met behulp van een gasdoorlatend membraan, fase scheiding of doorborreling met een inert gas. Een andere mogelijkheid is het gebruik van een ander solvent. Reeds hebben verschillende bedrijven pogingen ondernomen om diazomethaan te scheiden. Hierbij waren de ontwikkelde methoden niet generiek of veilig genoeg. Een ander veelvoorkomend knelpunt is de lage productiecapaciteit, wat niet rendabel is voor een bedrijf.

In deze studie is dan ook getracht om het methyleringsrendement van benzoëzuur te verhogen door een generieke scheidingsmethode te ontwikkelen voor de scheiding van diazomethaan uit een precursoroplossing. Hierdoor kunnen nevenreacties met diazomethaan worden geminimaliseerd, wat resulteert in een zuiver eindproduct. Voor deze scheiding is in dit onderzoek gebruik gemaakt van een gasdoorlatend membraan en een doorborreling met stikstofgas. Om de methoden te vergelijken wordt de efficiëntie van de methylering van benzoëzuur met diazomethaan nagegaan. Als laatste wordt ook een vergelijking gemaakt tussen Diazald® en N-nitroso-N-methylureum als precursor. Het voordeel van N-nitroso-N-methylureum is dat de afbraakproducten ervan theoretisch niet kunnen reageren met diazomethaan. Dit kan resulteren in een verhoging van het methyleringsrendement.

3 Materiaal en Methoden

In dit hoofdstuk wordt als eerste de verschillende gebruikte producten opgelijst. Vervolgens worden de gevaren van de gebruikte precursoren en diazomethaan aangehaald met de bijhorende preventiemaatregelen. Als laatste worden de uitgevoerde experimenten beschreven voor een vergelijking van de precursoren en scheidingsmethoden. De verwerking van de bekomen meetgegevens gebeurt met behulp van Microsoft Excel, tenzij anders vermeld.

3.1 Producten

Tabel 3 geeft de gebruikte producten weer van dit onderzoek.

Tabel 3: Lijst van gebruikte producten

Product	Afkorting	CAS-nummer	Fysische toestand	Zuiverheid %
Aceton	AC	67-64-1	Vloeibaar	≥ 99,9
Acetonitril	ACN	75-05-8	Vloeibaar	≥ 99,9
Azijnzuur	HOAc	64-19-7	Vloeibaar	≥ 99,9
Benzoëzuur	Bz	65-85-0	Vloeibaar	≥ 99,5
N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide	Diazald®	80-11-5	Vast	≥ 99
Diëthylether	DiEt	60-29-7	Vloeibaar	≥ 99,9
Dimethylsulfoxide	DMSO	7664-38-2	Vloeibaar	≥ 99,9
Fosforzuur	H ₃ PO ₄	7664-38-2	Vloeibaar	85
Kaliumhydroxide	KOH	1310-58-3	Vast	≥ 85
Methanol	MeOH	67-56-1	Vloeibaar	≥ 99,9
Methyl-4-tolueensulfonaat	MpTS	80-48-8	Vloeibaar	≥ 97
Methylbenzoaat	MeBz	93-58-3	Vloeibaar	≥ 99
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat	NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	13472-35-0	Vast	≥ 99,9
Natriummethoxide (25 g NaMeO in 100 g MeOH)	NaMeO	124-41-4	Vloeibaar	95
Natriumnitriet	NaNO ₂	7632-00-0	Vast	≥ 97
N-methylureum	NMU	598-50-5	Vast	97
Zoutzuur (37 g HCl in 100 g H ₂ O)	HCl	7647-01-0	Vloeibaar	≥ 99,8%

De massa van iedere afgewogen stof in dit onderzoek is bepaald met behulp van een analytische balans (*Precisa 205A-SCS*). Deze stoffen zijn telkens afgewogen in een bekeerglas en zijn kwantitatief overgebracht in een desbetreffende maatkolf. Bovendien worden de vloeibare anorganische oplossingen gepipetteerd met behulp van kunststof micropipetten (*BIOHIT*). De vloeibare organische oplossingen worden gepipetteerd met glazen pipetten (*SGE analytical science*) zodat er geen contaminatie van het kunststof voorkomt.

3.2 Veiligheid

Alvorens de experimenten worden uitgevoerd, dienen enkele veiligheidsmaatregelen te worden aangehaald voor het veilig werken met de precursoren en diazomethaan.

3.2.1 Precursoren

Tijdens dit onderzoek is gebruikt gemaakt van N-nitroso-N-methylureum en Diazald[®] voor de generatie van diazomethaan. De N-nitroso-N-methylureumprecursor wordt niet meer commercieel aangeboden op de markt wegens de mutagene, carcinogene en teratogene eigenschappen. Deze precursor is ook schokgevoelig en toxisch waardoor deze in-situ wordt aangemaakt, uitgaande van het onschadelijke N-methylureum. Wanneer een persoon in contact komt met deze precursor, is het raadplegen van een arts aangeraden. Voor de gedetailleerde *Material Safety Data Sheet* (MSDS) van deze precursor wordt verwezen naar de website van Sigma-Aldrich Corporation [26].

Diazald[®] wordt wel commercieel aangeboden aangezien deze verbinding minder toxisch, schokgevoelig, mutageen, teratogeen en carcinogeen is dan N-nitroso-N-methylureum. Diazald[®] is een zelf-reactieve vaste stof van type C waardoor een thermische ontbinding mogelijk is in afwezigheid van zuurstof. Het type C geeft aan dat een ontsteking, een thermische degradatie en een ontbranding niet ogenblikkelijk kunnen plaatsvinden wanneer Diazald[®] wordt gestockeerd in zijn verpakking [61]. Uiteraard dient Diazald[®] uit de buurt gehouden te worden van ontstekings- en warmtebronnen maar ook van sterke reductantia, oxidantia, zuren en basen. De stockage van deze verbinding gebeurt hierdoor bij voorkeur in het afgesloten recipiënt in een gekoelde, donkere ruimte. Voor de gedetailleerde MSDS van deze precursor wordt verwezen naar de website van Sigma-Aldrich Corporation [24].

3.2.2 Diazomethaan

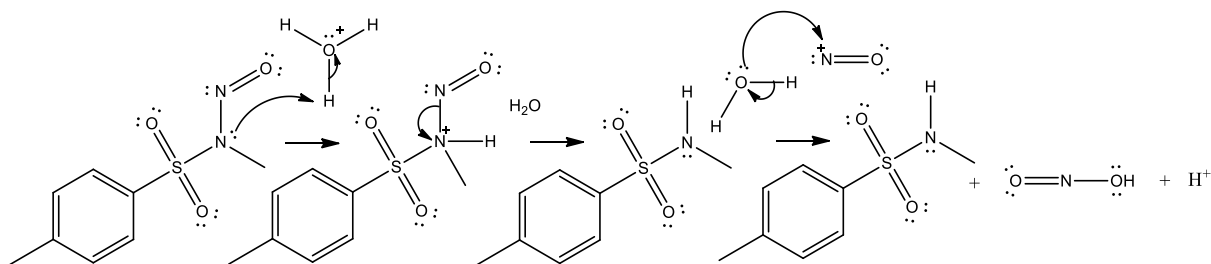
Diazomethaan is een gele, giftige, reactieve, carcinogene en explosieve verbinding en een gas bij kamertemperatuur. Door deze gevaarlijke eigenschappen wordt diazomethaan niet commercieel aangeboden en dient deze verbinding in-situ te worden aangemaakt, uitgaande van een precursor. Ook dient de reactietemperatuur te worden opgevolgd, aangezien reacties van diazomethaan exotherm zijn. Bij een temperatuur hoger dan 100 °C detoneert zuiver diazomethaan spontaan. Een lage temperatuur verlaagt de oplosbaarheid van de precursor, afbraakproducten... waardoor een neerslag kan worden gevormd. Deze neerslag evenals scherpe randen en ruwe oppervlakken van gebruikt materieel, geven ook aanleiding tot een detonatie van het gas. Deze factoren dienen geminimaliseerd te worden voor de veiligheid tijdens experimenten met diazomethaan [7], [49].

3.2.3 Preventie

Om veilig te kunnen experimenteren dienen dus enkele voorzorgen te worden genomen:

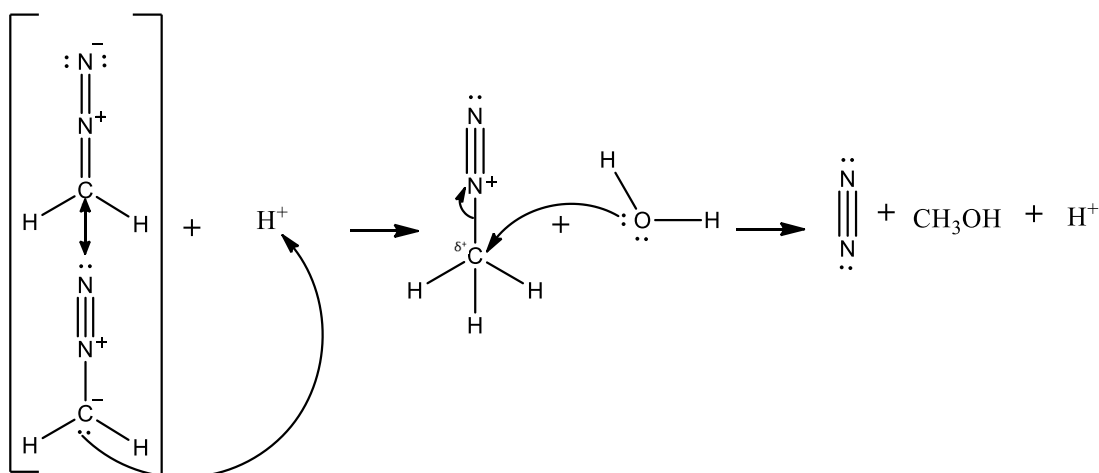
- dragen van handschoenen, veiligheidsbril en laboratoriumjas;
- afzuiging in de ruimte van de reactor (zuurkast);
- afzuiging voor preparatie Diazald[®]-oplossing (zuurkast);
- afscherming reactor van de omgeving (zuurkast);
- ontstekingsbronnen vermijden;
- sterk verdunde oplossingen gebruiken [7], [9], [19].

Ook een apart afvalrecipiënt voor de resterende oplossing van Diazald® en N-methylureum, in een respectievelijk zuur en neutraal/basisch milieu, is een veiligheidsvoordeel. Bij N-methylureum wordt hierdoor de synthese van de precursor vermeden. Door een precursor te behandelen met een zuur in waterig milieu, wordt deze explosieve verbinding geneutraliseerd. Voor Diazald® en N-nitroso-N-methylureum is dit reactiemechanisme weergegeven in respectievelijk Figuur 31 en paragraaf 2.4.2 op pagina 26 [62].



Figuur 31: Decompositie van Diazald® in een waterig zuur milieu

Bovendien moet het ongereageerd diazomethaan en precursor aan de uitgang van elke opstelling worden gedecomposeerd in een zuur milieu (Figuur 32) [62].



Figuur 32: Decompositie van diazomethaan in een waterig zuur milieu

Bij contact van een persoon met diazomethaan of een precursor is het aangeraden altijd een arts te raadplegen. Bijkomende acties zijn:

- bij contact met de huid deze plaat(sen) afwassen met veel zeep en water;
- bij contact met de ogen deze grondig spoelen met water gedurende minstens 15 minuten;
- bij inademing de persoon in frisse lucht brengen en eventueel kunstmatig beademen;
- bij contact met de mond, deze spoelen met water [9], [26].

3.3 Analysemethode

De concentraties van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat in de stalen zijn geanalyseerd met behulp van een High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).

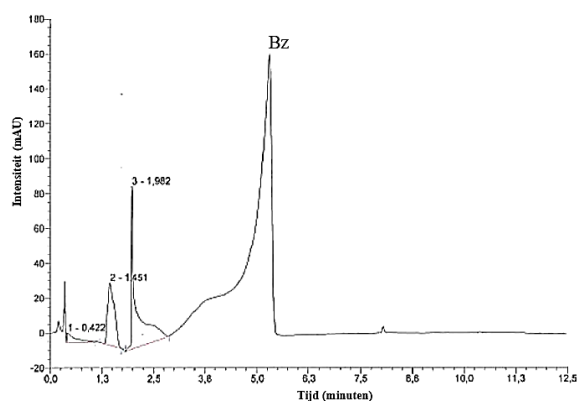
3.3.1 HPLC-apparaat

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de Agilent 1100. Deze HPLC is opgebouwd uit:

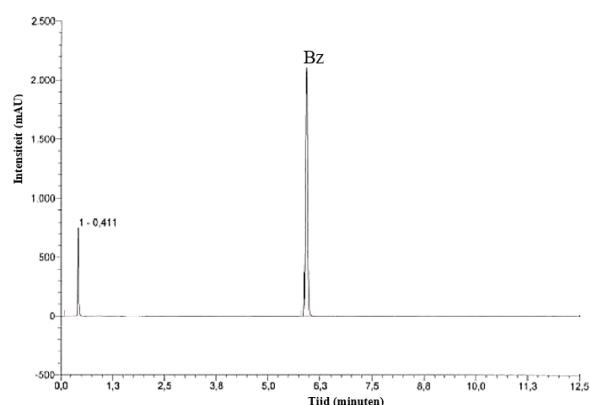
- pomp: G1311A QuatPump;
- autosampler: G1313A;
- kolom: Eclipse XDB-C18 (korrelgrootte: 5 μm , afmetingen: 150 x 4.6 mm);
- kolomtemperatuur: kamertemperatuur;
- UV/VIS-detector: G1314A variabelegolflengtedetector (VWD);
- software: Chemstation [63].

3.3.2 HPLC-programma

Het geschreven programma start met een staalinjectie van 20 μl in de HPLC. De verbindingen in het geïnjecteerde staal worden vervolgens met een fosfaatbuffer (pH = 2,8) en acetonitril als mobiele fase meegevoerd naar de apolaire C18-kolom aan 1 ml/min. De buffer is nodig voor het protoneren van benzoëzuur waardoor de polariteit stijgt en deze verbinding sneller door de kolom elueert. Hierdoor neemt de fronting van de benzoëzuurpiek af en wordt een scherpe piek bekomen (zie Figuur 33 en Figuur 34).

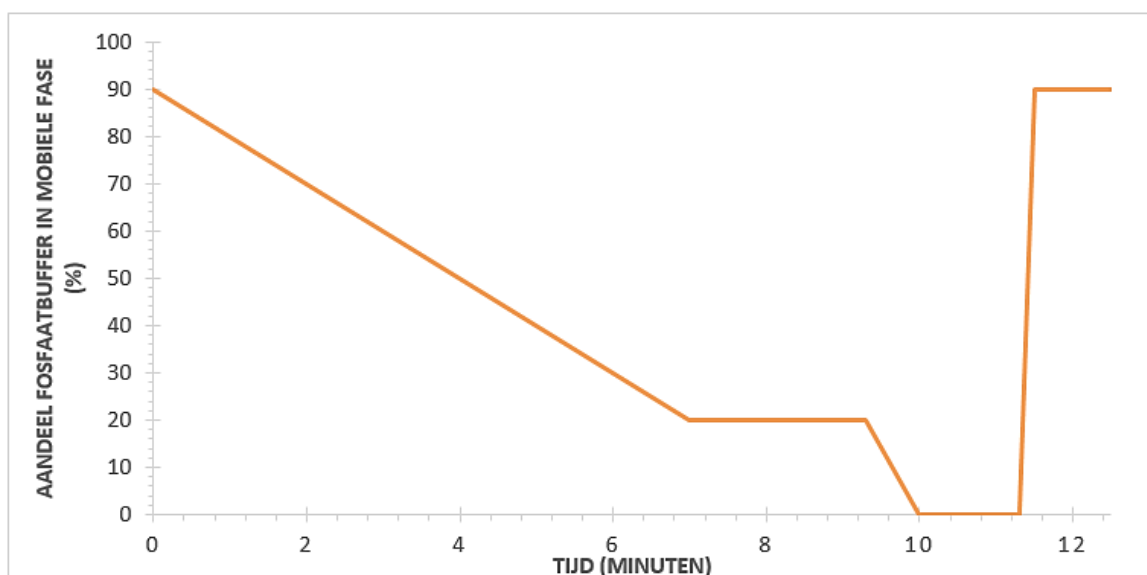


Figuur 33: Benzoëzuurpiek in HPLC-chromatogram met acetonitrile en water als mobiele fase



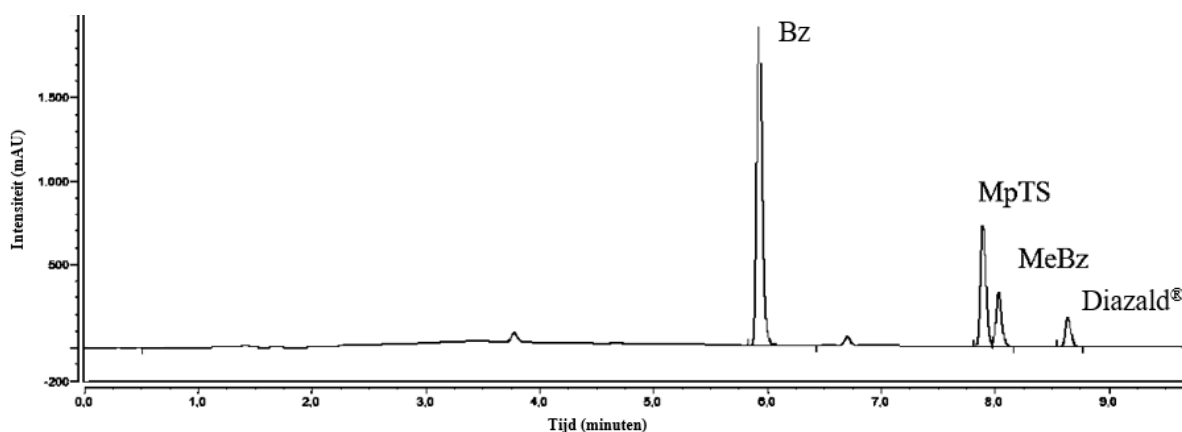
Figuur 34: Benzoëzuurpiek in HPLC-chromatogram met acetonitrile en fosfaatbuffer (pH 2,8) als mobiele

De verhouding van de fosfaatbuffer (pH = 2,8) en acetonitril in de mobiele fase wijzigt door de aangelegde gradiënt, weergegeven in Figuur 35. Deze gradiënt is noodzakelijk om een voldoende piekscheiding te bekomen tussen benzoëzuur, methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat. In de laatste minuut van de cyclus wordt de kolom gereconditioneerd naar de beginfase voor de volgende meting.



Figuur 35: Gradiënt elutie van de mobiele fase (acetonitrile en fosfaatbuffer (pH 2,8)) tijdens de HPLC-analyse

Als laatste worden de gescheiden componenten gedetecteerd met de UV/VIS-detector bij 225 nm en voorgesteld in een chromatogram, zie Figuur 36. De gedetailleerde instellingen van dit programma zijn te vinden in bijlage A. De bepaling van N-methylureum is niet uitgevoerd met bovenstaande methode. Deze analysemethode wordt beschreven in paragraaf 3.5.2 op pagina 44.



Figuur 36: HPLC-chromatogram van benzoëzuur, methyl-p-tolueensulfonaat, methylbenzoaat en Diazald®

3.3.3 Ijklijn van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat

Om een piekoppervlak van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat in verband te brengen met een concentratie, wordt voor elke verbinding een ijklijn opgesteld uitgaande van zuivere (>99%) aangekochte standaardoplossingen. De concentratie aan methylbenzoaat in de standaardoplossing wordt als volgt berekend:

$$C(\text{MeBz}) = \frac{\rho_{\text{MeBz}}}{MM_{\text{MeBz}}} * 1000 = \frac{1,094 \frac{\text{g}}{\text{ml}}}{136,15 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} * 1000 = 8,035 \text{ mol/l}$$

Uit deze standaardoplossing worden twee stockoplossingen bereid van 0,08035 M en 0,008035 M door respectievelijk 1,00 ml (**STOCK 1**) en 100 µl (**STOCK 2**) standaardoplossing te pipetteren, elk in een maatkolf van 10 ml. Uit deze twee stockoplossingen worden vervolgens acht standaarden aangemaakt, weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Verdunningstabel voor de ijkreeks van methylbenzooat

		Concentratie MeBz (M)
S1	100 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000804
S2	70 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000563
S3	50 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000402
S4	25 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000201
S5	1 ml van S2 in 10 ml	0,0000562
S6	1 ml van S4 in 10 ml	0,0000201
S7	25 µl STOCK 2 in 25 ml	0,00000804
S8	25 µl STOCK 2 in 50 ml	0,00000402

De concentratie aan methyl-p-tolueensulfonaat in de standaardoplossing wordt als volgt berekend:

$$C(MpTS) = \frac{\rho_{MpTS}}{MM_{MpTS}} * 1000 = \frac{1,234 \frac{g}{ml}}{186,23 \frac{g}{mol}} * 1000 = 6,626 \text{ mol/l}$$

Uit deze standaardoplossing worden twee stockoplossingen bereid van 0,06626 M en 0,006626 M door respectievelijk 1,00 ml (**STOCK 1**) en 100 µl (**STOCK 2**) aankoopoplossing te pipetteren, elk in een maatkolf van 10 ml. Uit deze twee stockoplossingen worden vervolgens acht standaarden aangemaakt, weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: Verdunningstabel voor de ijkreeks van methyl-p-tolueensulfonaat

		Concentratie MpTS (M)
S1	100 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000663
S2	70 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000464
S3	50 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000331
S4	25 µl STOCK 1 in 10 ml	0,000166
S5	1 ml van S2 in 10 ml	0,0000464
S6	1 ml van S4 in 10 ml	0,0000166
S7	25 µl STOCK 2 in 25 ml	0,00000663
S8	25 µl STOCK 2 in 50 ml	0,00000331

Deze standaarden worden geanalyseerd met het HPLC-programma in paragraaf 3.3.2 op pagina 38. Na deze analyse worden de bekomen piekoppervlakken van elke verbinding uitgezet tegen de concentratie van de bijhorende standaard. Als laatste wordt een lineaire regressie uitgevoerd op beide ijklijnen voor de bepaling van het lineair gebied. In dit gebied is het verband tussen de piekoppervlakken en de concentraties lineair. Met behulp van deze rechte kan de concentratie aan methylbenzooat en methyl-p-tolueensulfonaat in onbekende stalen worden bepaald [64]. De bekomen ijklijnen zijn weergegeven en besproken in paragraaf 4.1.1 op pagina 53. Ook is bij iedere meetsessie een nieuwe ijklijn opgesteld waardoor de conditie van de kolom in rekening wordt gebracht.

3.3.4 Validatie

De betrouwbaarheid van de opgestelde HPLC-analysemethode wordt nagegaan door middel van prestatiekenmerken: reproduceerbaarheid, aantoonbaarheidsgrens, juistheid en herhaalbaarheid. De kenmerken worden in dit hoofdstuk gedefinieerd en in paragraaf 4.1.2 op pagina 54 weergegeven en besproken. Bovendien wordt voor de berekening elk kenmerk de desbetreffende meetwaarden gecontroleerd op uitschieters met behulp van een boxplot. Deze uitschieters zorgen immers voor een vertekend beeld van het kenmerk en mogen hierdoor niet in rekening worden gebracht [64]–[66].

De reproduceerbaarheid is een maat voor het steeds bereiken van een vergelijkbaar resultaat wanneer een beschreven procedure wordt uitgevoerd onder verschillende omstandigheden: laboratoria, analisten, apparaten, tijdstippen... In deze studie zijn echter alle metingen in hetzelfde laboratorium uitgevoerd waardoor dit de intralab-reproduceerbaarheid wordt genoemd. Deze wordt berekend door de standaardafwijking te bepalen op een reeks van minimaal acht bekomen concentraties van methylbenzoaat of methyl-p-tolueensulfonaat onder verschillende omstandigheden. [64]–[66]. Onderstaande formule geeft de berekening van een standaardafwijking weer:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Het detectielimiet (DL) is de laagste concentratie die nog betrouwbaar wordt gemeten. Dit prestatiekenmerk is in de studie bepaald via een analyse van de laagste standaard van elke ijklijn. Deze twee standaarden worden elk acht keer gemeten onder reproduceerbare omstandigheden. Vervolgens wordt de standaardfout bepaald op elke reeks concentraties. Iedere standaardfout wordt vervolgens vermenigvuldigd met drie, om het detectielimiet te bekomen. Door deze vermenigvuldiging kan met 95 % zekerheid worden besloten dat de gemeten concentratie verschilt van nul of dat het gemeten signaal geen ruis is [64]–[66].

De juistheid geeft de overeenstemming tussen het gemiddeld meetresultaat en de werkelijke waarde. Voor de bepaling van juistheid wordt hierdoor een standaard van methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat elk acht keer geanalyseerd onder reproduceerbare omstandigheden. Vervolgens wordt het gemiddelde van de bekomen concentraties per standaard vermindert met de werkelijke concentratie van de standaard. De proportionele juistheid wordt tot slot berekend door het bekomen concentratieverschil te verrekenen op de werkelijke concentratie [64]–[66]. Onderstaande formule geeft deze berekeningen in formulevorm weer:

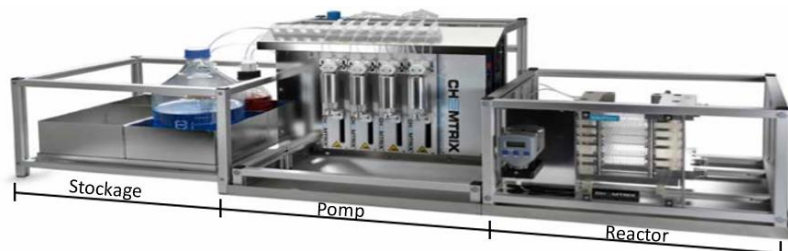
$$\text{Absolute juistheid} = \text{concentratie}_{\text{gemiddeld}} - \text{concentratie}_{\text{werkelijk}}$$

$$\text{Proportionele juistheid (\%)} = \frac{\text{concentratie}_{\text{gemiddeld}} - \text{concentratie}_{\text{werkelijk}}}{\text{concentratie}_{\text{werkelijk}}} \times 100$$

De herhaalbaarheid is een maat voor het steeds bereiken van een vergelijkbaar resultaat wanneer een beschreven procedure wordt uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden: laboratoria, analisten, apparaten, zo dicht mogelijk bij elkaar gelegen tijdstippen... Dit prestatiekenmerk wordt berekend door de standaardafwijking te bepalen op een reeks van minimaal acht bekomen concentraties van methylbenzoaat onder dezelfde condities. Deze procedure is analoog voor methyl-p-tolueensulfonaat [64]–[66].

3.4 De KiloFlow®

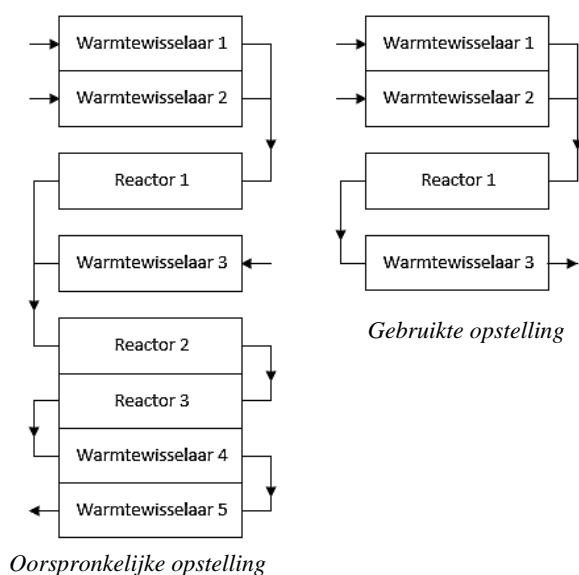
De KiloFlow® van Chemtrix B.V wordt gebruikt als basisopstelling voor de experimenten met eventueel een scheidingsmodule als aanvulling. De volledige opstelling bestaat uit drie delen (zie Figuur 37): het stockeer-, pomp- en reactorgedeelte.



Figuur 37: De KiloFlow® [47]

In het stockeergedeelte worden de te gebruiken oplossingen in hun desbetreffend Duran® recipiënt met schroefdop geplaatst en gestockeerd onder een overdruk (0,5 bar) in stikstofomgeving. De pompmodule is voorzien van drie dubbele spuitpompen omwille van hun precieze dosering van reagentia bij hoge druk (maximum 20 bar). Om te kunnen verpompen dient elke pomp te worden voorzien van een tegendruk door middel van een *back pressure regulator* (BPR). Wanneer een continue stroom aan reagentia gewenst is, kan voor elke stockoplossing twee pompen worden gebruikt. Bovendien zijn deze toevoeringen voorzien van veiligheidskleppen. Deze kleppen openen wanneer de maximale werkingsdruk (17 bar) wordt overschreden waardoor de reagentia naar een afvalrecipiënt vloeien [47].

In het reactorgedeelte worden de binnenkomende reagentia eerst op gelijke temperatuur gebracht door warmtewisselaars met een volume van 2,66 ml. Elke warmtewisselaar bestaat uit vijf gebonden glaslagen waarbij door het middelste kanaal het reagens loopt en de overige kanalen het verwarmings- of koelingsmedium. Om een hoge reactieselectiviteit en maximale productiviteit te bekomen, zijn de reactormodules van 6,5 ml uitgerust met statische mixers. Na het mengkanaal volgt het verblijfkanaal waar de reactie verder doorgaat. Om de reactietemperatuur te controleren, hebben deze reactormodules ingebouwde warmtewisselaars [47]. In deze studie wordt enkel gewerkt met de eerste vier reactorplaten. Hierdoor dient de derde warmtewisselaar als tweede reactorplaat en uitgang (zie Figuur 38).



Figuur 38: Schematische weergave van de opbouw van de KiloFlow®

3.5 Precursoren

In deze paragraaf zijn de experimenten beschreven om Diazald[®] te vergelijken met N-nitroso-N-methylureum als precursor. Alvorens dit experiment start, dienen er vooronderzoeken te gebeuren naar het startreagens voor de precursor, namelijk N-methylureum. Als eerste wordt de oplosbaarheid van het ureum bepaald in water. Hierna is nagegaan of de waterige oplossing van N-methylureum met natriumnitriet stabiel is in de tijd. Deze stabiliteitsmeting is reeds uitgevoerd voor Diazald[®] in vorig onderzoek [17], [18]. Als laatste wordt de geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum gemeten waarna een vergelijking van de twee precursoren mogelijk is.

3.5.1 Oplosbaarheid van N-methylureum in water

In deze studie wordt gewerkt met een waterige oplossing van N-methylureum, in aanwezigheid van natriumnitriet. Figuur 39 geeft de opstelling voor dit experiment weer.



Figuur 39: Opstelling voor de oplosbaarheidsexperiment van N-methylureum in water

Als eerste wordt 4 gram N-methylureum afgewogen in de driehalskolf. Vervolgens wordt aan deze afgewogen hoeveelheid 10,00 ml gedemineraliseerd water toegevoegd. Het geheel wordt geplaatst in een warmwaterbad, verwarmd door middel van een verwarmingsplaat (*Ikamay[®] RCT*). De temperatuur van het waterbad wordt gecontroleerd en bijgestuurd met behulp van een temperatuursensor (*Radleys RR98073*). Bovendien wordt het warmwaterbad en de driehalskolf magnetisch geroerd. De temperatuur van de oplossing in de driehalskolf wordt gecontroleerd met behulp van een thermometer.

De starttemperatuur van het warmwaterbad is 25 °C en wordt stelselmatig verhoogd met 2 °C na elke vijf minuten, wanneer N-methylureum niet volledig is opgelost. Als het ureum volledig is opgelost, wordt de temperatuur van de thermometer afgelezen. Vervolgens wordt ±1,2 g N-methylureum toegevoegd en worden voorgaande stappen herhaald tot deze organische verbinding terug volledig is oplost [67]–[69].

3.5.2 Stabiliteit van N-methylureum met natriumnitriet in oplossing

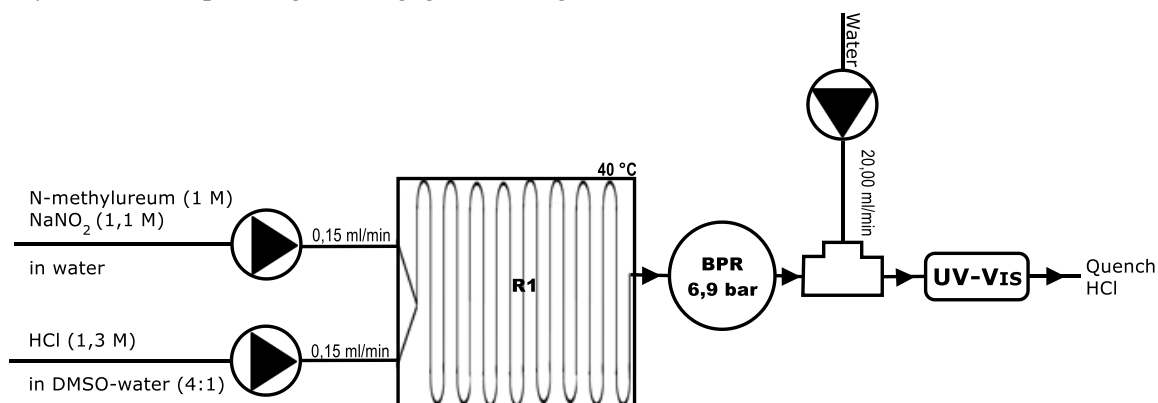
De stabiliteitsmeting van N-methylureum (1 M) met natriumnitriet (1,1 M) in water is noodzakelijk om het tijdsbestek te bepalen waarbinnen kan worden geëxperimenteerd zonder afbraak van N-methylureum. Voor dit experiment wordt ook gebruik gemaakt van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 0 op pagina 38. Het geschreven programma start met een staalinjectie in de HPLC van 20 µl en een concentratie van 0,0002 M N-methylureum. Het staal wordt vervolgens met ultrazuiver water als mobiele fase meegevoerd naar de apolaire C18-kolom aan 0,5 ml/min. Na de kolom worden de componenten gedetecteerd met de UV/VIS-detector bij 195 nm en voorgesteld in een chromatogram. Voor een gedetailleerdere beschrijving van het programma wordt verwezen naar bijlage B. De analyse gebeurt over een periode van twaalf uren. Wanneer de oplossing stabiel is, wijzigt de piekoppervlakte niet [70].

3.5.3 Geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum

In deze paragraaf wordt eerst de experimentele opzet aangehaald. Hierna wordt dieper ingegaan op de berekeningswijzen vanwege de gemaakte veronderstellingen.

3.5.3.1 Experimentele opzet

De gevormde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum wordt nagegaan met behulp van UV/VIS-spectrofotometrie. Dit is noodzakelijk om een vergelijking te kunnen maken tussen Diazald[®] en N-nitroso-N-methylureum. De opstelling is weergegeven in Figuur 40.



Figuur 40: Schematische opstelling voor de continue meting van N-nitroso-N-methylureum met een UV/VIS-spectrofotometer

In deze opstelling (Figuur 40) wordt elk reagens verpompt aan 0,15 ml/min met de pompen van de KiloFlow[®] door PTFE leidingen van 1 m met binnendiameter (ID) 0,7 mm en buitendiameter (OD) 2 mm. Deze stromen worden vervolgens gemengd in een PTFE T-stuk waarna de reactor (R1) van 4 m begint. Deze reactor is opgebouwd uit dezelfde leiding als die van de toevoer van reagentia. Bovendien bevindt dit geheel zich in een magnetisch geroerd warmwaterbad bij 40 °C, verwarmd door een verwarmingsplaat (*Ikamay[®] RCT*). De temperatuur van het bad wordt geregeld door middel van een temperatuursensor (*Radleys RR98073*). Ook wordt de reactor onder een druk van 7 bar gehouden door een BPR (*100 psi IDEX P-763 BPR*).

De uitgang van de reactor wordt in een PTFE T-stuk gemengd met een waterstroom aan 20,00 ml/min, verpompt door de pompen van de KiloFlow®. De uitgaande stroom vloeit door een PTFE leiding van 59,2 cm met ID 2 mm en OD 3 mm naar een UV/VIS-meetcel met een weglengte van 1,0 cm. Deze cel is geplaatst in een UV/VIS-spectrometer (*Genesys 10S UV/VIS Spectrophotometer*). Gedurende 30 minuten wordt om de 10 seconden een meting uitgevoerd bij een golflengte van 391 nm ten opzichte van een blanco [27]. De uitgaande stroom van de cel wordt vervolgens gequencht in azijnzuur. Alvorens het experiment begint, wordt er getest op lekkages door water in plaats van reagentia te verpompen gedurende een kwartier aan 2 ml/min. Hierna wordt ieder verbindingstuk handmatig gecontroleerd op waterlekkages. Wanneer er geen lekkages zijn, wordt de gasdichtheid van de opstelling gecontroleerd. Dit gebeurt door deze volledig, met uitzondering van de UV/VIS-spectrometer, onder te dompelen in een waterbak. Hierna wordt doorheen de opstelling stikstofgas geblazen bij een druk van 0,5 bar. Wanneer enkel aan de uitgangen gasbellen worden waargenomen, is de opstelling gasdicht.

3.5.3.2 Berekening

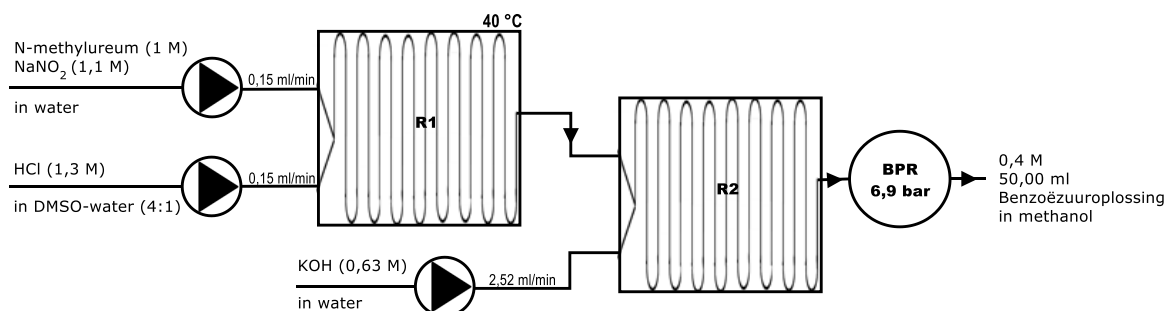
Als eerste worden de bekomen absorpties gecontroleerd op uitschieters met behulp van een boxplot. Vervolgens vindt de omrekening plaats van iedere absorptie naar de bijhorende verdunde concentratie van N-nitroso-N-methylureum met behulp van de wet van Lambert-Beer. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van onderstaande formule:

$$A = \varepsilon L c$$

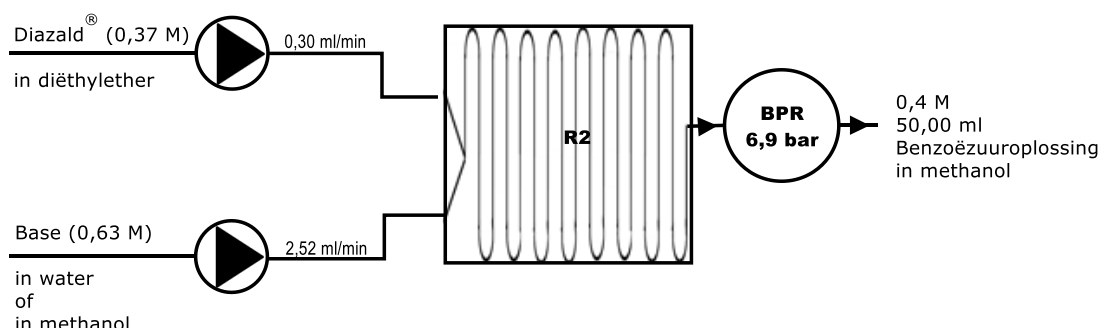
In deze formule is A de gemiddelde gemeten absorptie, ε de extinctiecoëfficiënt van de precursor ($95,14 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [27], L de weglengte van het licht doorheen de meetcel (1,0 cm) en c de verdunde concentratie van de precursor [71], [72]. Vervolgens wordt van deze berekenende concentraties het gemiddelde en de standaardafwijking bepaald. Ook is er verondersteld dat de vorming van de precursor enkel plaatsvindt in de reactor en niet in de meetcel. Deze veronderstelling is gebaseerd op de korte verblijftijd in de meetcel en de bijhorende aanvoerleiding ten opzichte van de verblijftijd in de reactor. Bovendien is de reactie endotherm, waardoor deze trager verloopt op kamertemperatuur buiten de reactor. Door deze veronderstellingen kan het rendement van de reactie van N-methylureum tot N-nitroso-N-methylureum worden bepaald.

3.5.4 Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum

De vergelijking van de precursoren gebeurt onder dezelfde reactorcondities waarbij de hoeveelheid methylbenzoaat wordt opgevolgd. Figuur 41 en Figuur 42 geven de opstellingen weer voor respectievelijk N-nitroso-N-methylureum en Diazald®.



Figuur 41: Schematische opstelling van N-nitroso-N-methylureum voor de vergelijking van de precursoren



Figuur 42: Schematische opstelling van Diazald® voor de vergelijking van de precursoren

De eerste reactor (R1) in de opstelling van N-nitroso-N-methylureum is analoog aan deze in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. Het debiet van de precursor en de base in beide opstellingen zijn respectievelijk 0,30 ml/min en 2,52 ml/min. Deze debieten zijn nodig om een verblijftijd van 3,25 minuten te verkrijgen in de tweede reactor (R2) van de KiloFlow® op kamertemperatuur (Figuur 38) [18]. De uitgangsstroom van deze reactor stroomt doorheen een PTFE leiding van 59,2 cm met ID 2 mm en OD 3 mm en een BPR van 7 bar (*100 psi IDEX P-763 BPR*). Het uiteinde van deze leiding mondt uit in een magnetisch geroerde 50,00 ml 0,4 M benzoëzuuroplossing gedurende 15 minuten. Alvorens het experiment begint worden beide opstellingen getest op lekkages. De methoden hiervoor zijn analoog aan deze in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. Echter wordt de reactor (R2) enkel gecontroleerd op waterlekkages omwille van zijn integratie in de opstelling van de KiloFlow®.

Na een reactietijd van 15 minuten wordt 100 µl benzoëzuuroplossing gepipetteerd in een maatkolf van 10 ml en aangelengd met methanol. Deze verdunning wordt hierna geanalyseerd met behulp van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38. Bij de berekening wordt bovendien rekening gehouden met de optredende verdunning van de benzoëzuuroplossing tijdens het experiment.

3.6 Scheidingsmethoden

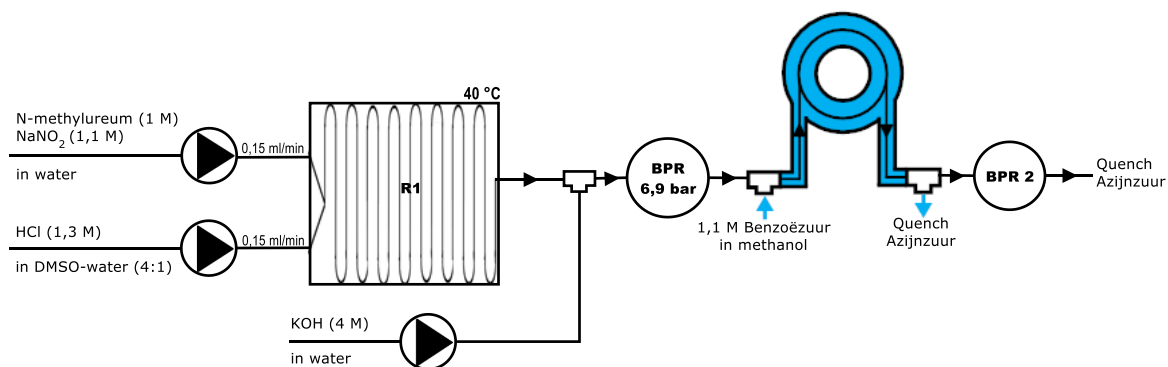
In de opstellingen ligt in eerste instantie de nadruk op het bekomen van een hoog scheidingsrendement van het diazomethaan gas. Pas dan wordt het rendement aan methylbenzoaat geoptimaliseerd.

3.6.1 Membraanscheiding

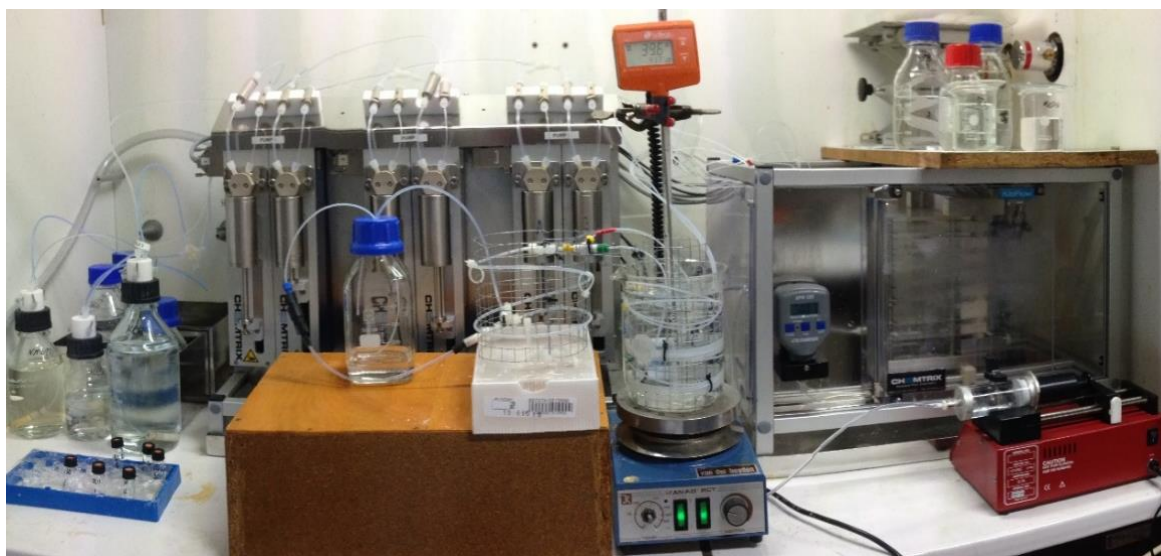
De membraanscheiding wordt uitgevoerd aan de hand van een tube-in-tubereactor. De opstelling en instellingen zijn voornamelijk gebaseerd op het werk van S. Garbarino, J. Guerra¹, P. Poehlauer, B. Gutmann¹ en C. O. Kappe [27]. Het scheidingsprincipe en bijhorende parameters zijn reeds besproken in paragraaf 2.7.1 op pagina 31.

3.6.1.1 Invloed van druk en debieten

Bij dit experiment is de invloed van de druk, het debiet van kaliumhydroxide en benzoëzuur nagegaan op de membraanscheiding van diazomethaan met N-nitroso-N-methylureum als precursor. Deze parameters zijn zodanig gekozen dat slechts één gasdoorlatend membraan dient te worden gebruikt vanwege de hoge kostprijs. Bovendien zijn deze parameters ook uitgebreid beschreven in de literatuur [10], [52], [57]. De invloeden van deze parameters worden bepaald aan de hand van een *Design of Experiments*, afgekort DOE. De gebruikte opstelling is weergegeven in Figuur 43 en Figuur 44.



Figuur 43: Schematische opstelling voor de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum



Figuur 44: Opstelling voor de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

De eerste reactor (R1) in de opstelling is analoog aan deze in paragraaf 3.5.4 op pagina 45. Bij het eerste T-stuk na de reactor (R1) wordt de kaliumhydroxide-oplossing, in een PTFE leiding met ID 0,7 mm en OD 2 mm, gemengd met de precursorstroom. Na het tweede T-stuk start de tube-in-tubereactor van 78,4 cm. Deze reactor bestaat uit twee concentrische leidingen waarvan de binnenste een gasdoorlatend membraan is uit Teflon® (*AF-2400*; *poriegrootte van 0,03 μm*) met ID 0,81 mm en OD 1,02 mm. De buitenste leiding is vervaardigd uit PTFE met ID 2,7 mm en OD 3,5 mm. Door deze buitenste leiding wordt het benzoëzuur verpompt in een glazen spuit (*Hamilton Co. Gastight #1050*) door middel van een externe pomp (*NE300 - Single Syringe Pump, Just Infusion*). De aan- en afvoerleidingen van benzoëzuur zijn elk 1 m lang en vervaardigd uit PTFE met ID 2,7 mm en OD 3,5 mm. Het drukverschil wordt verwezenlijkt door al dan niet een BPR te installeren van 3 bar (*40 psi IDEX P-761 BPR*) of 7 bar (*100 psi IDEX P-763 BPR*) als ‘BPR 2’ op Figuur 43. Alvorens de experimenten beginnen, wordt de opstelling getest op lekkages. De methoden hiervoor zijn analoog aan deze in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. Bovendien vindt er na twee uitgevoerde experimenten een test op beschadiging van het gasdoorlatend membraan plaats. Hierbij wordt water verpompt aan 2 ml/min doorheen het gasdoorlatend membraan terwijl door de buitenste leiding lucht wordt geblazen met behulp van een spuit. Wanneer er geen water wordt waargenomen in de buitenste leiding, kunnen de experimenten worden verdergezet. Indien er wel water is, wijst dit op beschadiging van het membraan en dient deze te worden gerepareerd/vervangen.

De volgorde van de uitgevoerde experimenten en de instellingen van iedere procesparameter bij de DOE zijn terug te vinden in Tabel 6 en Tabel 7.

Tabel 6: Instellingen per factor voor de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

Factor	Eenheid	Niveau		
		-1	0	1
Druk verschil	bar	0	3	7
Debiet KOH	ml/min	0,12	0,66	1,20
Debiet BZ	ml/min	0,50	0,75	1,00

Tabel 7: Volgorde experimenten (met instellingen) voor de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

#	Druk	Debiet KOH	Debiet BZ
A	-1	1	1
B	-1	1	-1
C	1	1	-1
D	0	0	0
E	1	-1	-1
F	-1	-1	-1
G	0	0	0
H	1	-1	1
I	-1	-1	1
J	1	1	1

Tijdens elk experiment worden drie stalen genomen uit de buitenste tube. Het eerste staal wordt na drie verblijftijden uit de reactor genomen, in veronderstelling dat het systeem dan stationair is. De volgende twee stalen worden telkens na één verblijftijd genomen. Tabel 8 geeft de verblijftijden weer in zowel de binnen- als buitentube. Deze tabel laat zien dat de verblijftijd in de buitentube steeds het grootste is waardoor telkens met deze verblijftijd wordt gerekend.

Tabel 8: Verblijftijden in de binnenste en buitenste leiding tijdens de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

Factor	Eenheid	Niveau		
		-1	0	1
Verblijftijd KOH	min	9,6	8,1	7,9
Verblijftijd BZ	min	24,5	16,3	12,3

De stalen worden vervolgens verdund in methanol door 100 µl van elk staal te pipetteren in een maatkolf van 10 ml. Deze verdunningen worden vervolgens geanalyseerd met behulp van het HPLC-programma in paragraaf 3.3.2 op pagina 38. Alvorens het experiment begint, wordt de reactor (R1) en de tube-in-tubereactor getest op lekkages. De methoden hiervoor zijn analoog aan deze beschreven in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. De rendementsberekeningen worden uitgevoerd in *Microsoft Excel* waarna deze zijn verwerkt met het programma *Design Expert 10* voor een DOE te bekomen.

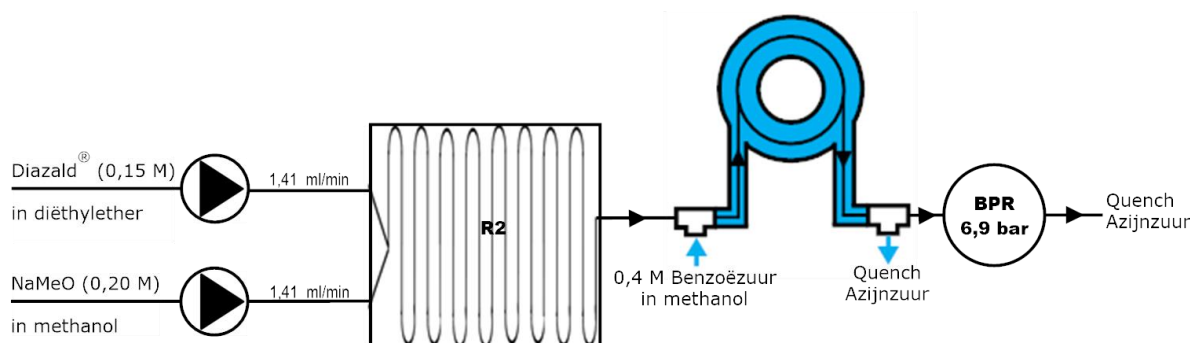
3.6.1.2 Invloed van solventsamenstelling

In dit experiment wordt de invloed van het solvent van de zoutzuuroplossing op de scheiding nagegaan met N-nitroso-N-methylureum als precursor. De gebruikte DMSO:water-verhoudingen voor de zoutzuuroplossing zijn: 4:1, 1:1 en 0:1. In de literatuur is immers geschreven dat een groter wateraandeel de scheiding positief bevordert [10]. De gebruikte opstelling is analoog aan deze op Figuur 43 in paragraaf 3.6.1.1 op pagina 46. Bovendien is bij ieder experiment het debiet van kaliumhydroxide en benzoëzuur respectievelijk gelijk aan 1,20 ml/min en 0,50 ml/min. De debieten zijn gekozen op basis van het hoogste methyleringsrendement ten opzicht van het ingebrachte N-methylureum. Ook wordt de tube-in-tubereactor onder 7 bar gehouden door een BPR (100 psi IDEX P-763 BPR). Alvorens de experimenten beginnen, is de opstelling getest op lekkages. De methoden hiervoor zijn analoog aan deze in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44.

De staalname is analoog aan deze beschreven in paragraaf 3.6.1.1 op pagina 46. De eerste staalname gebeurt op 73,5 minuten en de twee daaropvolgende telkens na 25 minuten. Deze stalen worden vervolgens verdund in methanol door 100 µl van elk staal te pipetteren in een maatkolf van 10 ml. Deze verdunningen worden vervolgens geanalyseerd met behulp van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38.

3.6.1.3 Invloed van precursor

Als laatste membraanexperiment wordt de tube-in-tube enkel bekeken als scheider. De generatie van diazomethaan gebeurt hierdoor in de reactor van de KiloFlow[®] en niet meer in de tube-in-tubereactor, zie Figuur 45. Bij deze experimenten wordt het debiet aan benzoëzuur gevarieerd.



Figuur 45: Schematische opstelling voor de membraanscheiding met Diazald[®]

Het debiet van Diazald[®] en natriummethoxide in deze opstellingen zijn beide 1,41 ml/min en worden gemengd in de reactor (R2) van de KiloFlow[®] bij kamertemperatuur. Hierdoor is de verblijftijd in deze reactor 3,25 minuten en gelijk aan deze in voorgaande studie [18]. Na het PTFE T-stuk begint de tube-in-tube van 0,78 m, beschreven in paragraaf 3.6.1.1 op pagina 46. Tabel 9 geeft de instellingen van het benzoëzuurdebiet weer bij de uitgevoerde experimenten.

Tabel 9: Instellingen van debieten van benzoëzuur bij membraanscheiding met Diazald[®]

#	Debiet benzoëzuur (ml/min)	Verblijftijd in tube-in-tube (min)
A	1,41	2,9
B	2,82	1,4

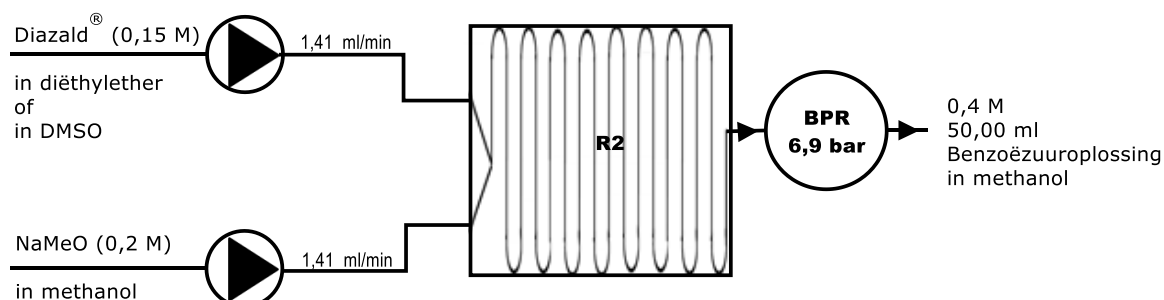
Alvorens de experimenten beginnen, wordt de opstelling getest op lekkages. De methode hiervoor is analoog aan deze in paragraaf 3.5.4 op pagina 44. Echter wordt de reactor (R2) enkel gecontroleerd op waterlekkages omwille van zijn integratie in de opstelling van de KiloFlow[®]. Tijdens elk experiment worden drie stalen genomen van de buitenste tube. Het eerst staal wordt na drie verblijftijden van benzoëzuur in de buitenste leiding afgenomen, in veronderstelling dat het systeem dan stationair is. De volgende twee stalen worden telkens na één verblijftijd van benzoëzuur in de buitenste leiding genomen. De stalen worden dan verdund in methanol door 100 µl van elk staal te pipetteren in een maatkolf van 10 ml. Deze verdunningen worden vervolgens geanalyseerd met behulp van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38.

3.6.2 Doorborreling met stikstofgas

Voor de doorborrelingsexperimenten wordt geopteerd voor Diazald[®] als precursor aangezien hiermee reeds enkele studies zijn uitgevoerd. Bovendien vermindert de complexiteit wat een voordeel is bij deze nieuwe scheidingsconfiguratie. Het scheidingsprincipe en bijhorende parameters zijn reeds besproken in paragraaf 2.7.2 op pagina 32.

3.6.2.1 Opbrengst van methylering zonder scheiding

Alvorens de invloed van het gasdebiet op scheiding wordt nagegaan, dient de opbrengst van diazomeethaan gekend te zijn in de opstelling (Figuur 46). Hierbij wordt diëthylether en DMSO gebruikt als solvent voor Diazald[®].



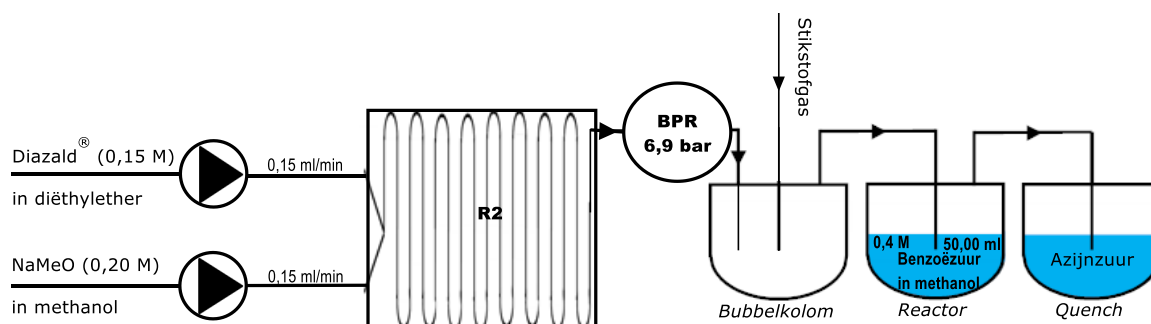
Figuur 46: Schematische opstelling voor de bepaling van het methyleringsrendement met Diazald[®] (zonder scheiding)

De opstelling voor dit experiment is analoog aan deze op Figuur 42 in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. Alvorens de experiment beginnen dient de reactor (R2) enkel te worden gecontroleerd op waterlekkages omwille van zijn integratie in de opstelling van de KiloFlow[®]. De methode hiervoor is analoog aan deze in paragraaf 3.5.4 op pagina 44.

Na een reactietijd van 15 minuten wordt 100 µl benzoëzuuroplossing gepipetteerd in een maatkolf van 10 ml en aangelengd met methanol. Dan wordt deze verdunning geanalyseerd met behulp van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38. Bij de berekening wordt bovendien rekening gehouden met de optredende verdunning van de benzoëzuuroplossing tijdens het experiment.

3.6.2.2 Invloed van gasdebit

In dit experiment is de invloed van het gasdebit onderzocht op de scheiding van diazomethaan uit de oplossing. De opstelling hiervoor is weergegeven in Figuur 47 en Figuur 48.

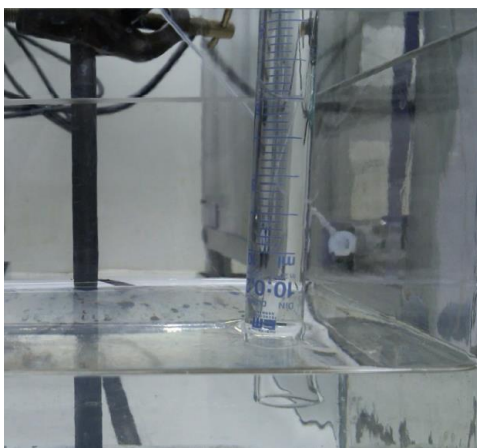


Figuur 47: Schematische opstelling voor de doorborreling met stikstofgas in batch



Figuur 48: Opstelling voor de doorborreling met stikstofgas in batch

Het eerste deel van deze opstelling is analoog aan deze op Figuur 42 in paragraaf 3.5.4 op pagina 45. De uitgangsstroom van de reaktor vloeit vervolgens doorheen een PTFE leiding (ID 2 mm en OD 3 mm) en BPR van 7 bar (*100 psi IDEX P-763 BPR*) naar een drukbestendig glazen recipiënt van 100 ml: de bubbelkolom. In dit recipiënt wordt een stikstofgasstroom toegevoegd bij verschillende debieten door middel van een gasdebitregelaar (*Cole Parmer, 10 lpm*). Ter controle wordt elk nieuw ingesteld gasdebit gecontroleerd met behulp van een gasval. Hiervoor is een maatcilinder gevuld met water en omgekeerd in een waterbak gehangen. Door de uitgang van de stikstofleiding te laten uitmonden in de maatcilinder gedurende een bepaalde periode, kan het volume gas worden afgelezen. Elke meting wordt driemaal herhaald waarvan het gemiddelde wordt genomen.



Figuur 49: Gebruikte gasval voor stikstofdebiet [16]

De stikstof stroomt vervolgens van de bubbelkolom naar de reactor via een metalen leiding (ID 1,1 mm en OD 1,6 mm) naar een tweede druckbestendig recipiënt van 100 ml: de reactor. In deze reactor bevindt zich een 50,00 ml 0,4 M benzoëzuuroplossing. Als laatste borrelt de gasstroom doorheen een azijnzuuroplossing om het niet gereageerd diazomethaan te quenchen. Alvorens de experimenten beginnen, is de opstelling getest op lekkages. De methoden hiervoor zijn analoog aan deze in paragraaf 3.5.3.1 op pagina 44. De reactor (R2) wordt enkel gecontroleerd op waterlekkages omwille van zijn integratie in de opstelling van de KiloFlow®.

Als laatste wordt uit de reactor bij ieder experiment 1,00 ml oplossing gepipetteerd en overgebracht in een maatkolf van 10 ml. De gepipetteerde oplossing wordt vervolgens aangelengd met methanol en gehomogeniseerd. De analyse van de verdunning gebeurt met behulp van het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38.

4 Resultaten en discussie

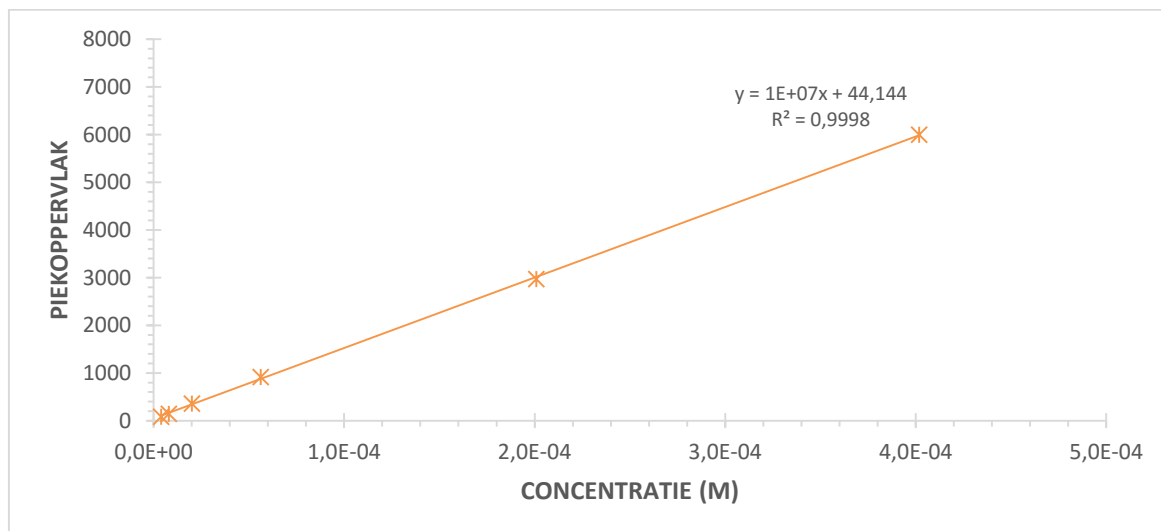
In dit hoofdstuk worden de resultaten van de uitgevoerde experimenten voorgesteld en besproken. Elk bekomen methyleringsrendement is uitgedrukt ten opzichte van de ingebrachte hoeveelheid precursor, tenzij anders vermeld.

4.1 Analysemethode

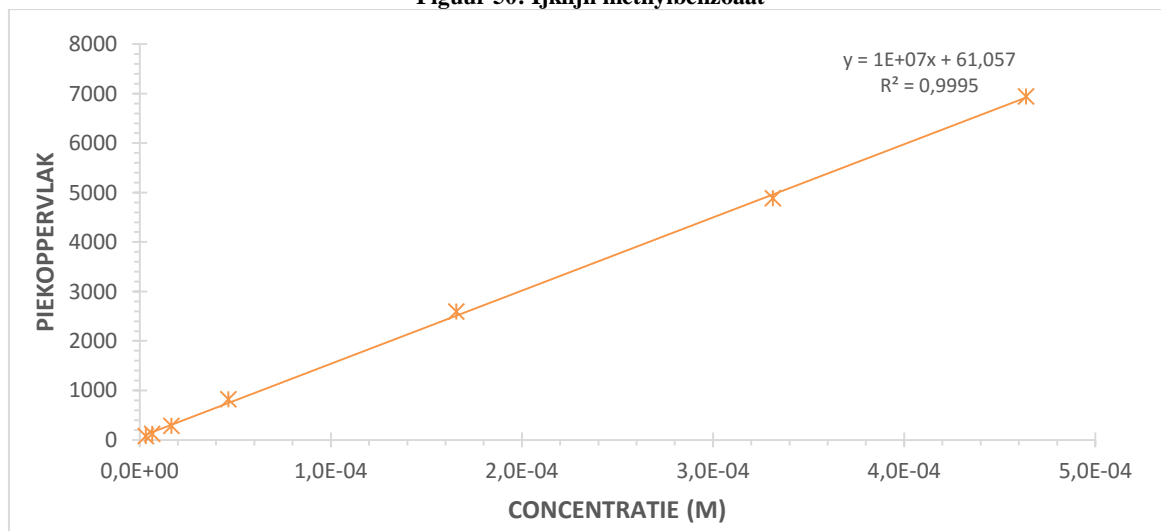
Deze paragraaf toont de ijklijnen van methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat. Ook worden de prestatiekenmerken van de gebruikte HPLC-analysemethode weergegeven en gevalideerd.

4.1.1 Ijklijn van methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat

Figuur 50 en Figuur 51 geven respectievelijk de ijklijn weer van methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat. Het lineair gebied is bepaald met behulp van lineaire regressie. De samenvatting van elke regressieanalyse is terug te vinden in bijlage C voor methylbenzoesulfonaat en bijlage D voor methyl-p-tolueensulfonaat.



Figuur 50: Ijklijn methylbenzoesulfonaat



Figuur 51: Ijklijn methyl-p-tolueensulfonaat

4.1.2 Prestatiekenmerken en validatie

Tabel 10 geeft de prestatiekenmerken weer van de gebruikte HPLC-analysemethode voor methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat. In deze tabel is s de standaardafwijking, s_r de herhaalbaarheidsstandaardafwijking, s_R de (intralab-)reproduceerbaarheidsstandaardafwijking, $Werk.$ de concentratie van de gebruikte standaard en $Gem.$ de gemiddelde concentratie.

Tabel 10: Prestatiekenmerken HPLC-methode van methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat

Detectielimiet				Juistheid			
Area	Concentratie MeBz	Area	Concentratie MpTS	Area	Concentratie MeBz (M)	Area	Concentratie MpTS (M)
75,896	1,609E-06	76,799	1,065E-06	913,269	5,902E-05	2348,800	1,547E-04
75,691	1,595E-06	74,003	8,757E-07	915,729	5,919E-05	2329,910	1,535E-04
76,495	1,650E-06	73,487	8,408E-07	917,901	5,934E-05	2371,480	1,563E-04
78,933	1,817E-06	72,917	8,022E-07	918,761	5,940E-05	2305,000	1,518E-04
77,031	1,687E-06	71,006	6,730E-07	917,912	5,934E-05	2302,300	1,516E-04
77,605	1,726E-06	73,351	8,316E-07	918,312	5,937E-05	2378,300	1,567E-04
77,179	1,697E-06	69,766	5,891E-07	916,762	5,926E-05	2289,200	1,507E-04
76,193	1,629E-06	71,194	6,857E-07	914,335	5,910E-05	2373,180	1,564E-04
s	7,263E-08	s	7,954E-07	Gem.	5,925E-05	Gem.	1,540E-04
DL	2,179E-07	DL	1,474E-07	Werk.	5,625E-05	Werk.	1,657E-04
				Juistheid	3,006E-06	Juistheid	-1,168E-05
				Juistheid (%)	5,34	Juistheid (%)	-7,05

Reproduceerbaarheid				Herhaalbaarheid			
Area	Concentratie MeBz(M)	Area	Concentratie MpTS(M)	Area	Concentratie MeBz (M)	Area	Concentratie MpTS (M)
449,526	2,723E-05	2631,390	1,739E-04	188,293	9,315E-06	2631,390	1,739E-04
447,539	2,709E-05	2495,200	1,646E-04	188,305	9,316E-06	2524,100	1,666E-04
448,082	2,713E-05	2571,900	1,698E-04	192,176	9,376E-06	2603,000	1,719E-04
452,009	2,740E-05	2566,700	1,695E-04	188,099	9,302E-06	2495,200	1,646E-04
451,219	2,734E-05	2548,600	1,683E-04	185,115	9,303E-06	2630,540	1,738E-04
451,835	2,738E-05	2569,740	1,697E-04	189,192	9,377E-06	2653,900	1,754E-04
452,61	2,744E-05	2522,990	1,665E-04	189,450	9,395E-06	2611,020	1,725E-04
447,579	2,709E-05	2620,500	1,731E-04	189,412	9,392E-06	2571,900	1,698E-04
Gem.	2,726E-05	Gem.	1,694E-04	Gem.	9,347E-06	Gem.	1,711E-04
s_R	1,455E-07	s_R	3,074E-06	s_r	4,129E-08	s_r	3,767E-06
s_R (%)	0,53	s_R (%)	1,81	s_r (%)	0,44	s_r (%)	2,20

Uit de bekomen resultaten wordt geconcludeerd dat het detectielimiet van methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat respectievelijk $2,18 \cdot 10^{-7}$ M en $1,47 \cdot 10^{-7}$ M is. Bij lagere concentraties dan het detectielimiet is met minder dan 95 % zekerheid te stellen dat de concentratie niet nul is of dat het bekomen signaal verschillende is van ruis. De juistheid op de meetresultaten bedraagt +5,34 % en -7,05 % voor respectievelijk methylbenzoesulfonaat en methyl-p-tolueensulfonaat. Bovendien is de herhaalbaarheid en de reproduceerbaarheid voor methylbenzoesulfonaat respectievelijk $4,129 \cdot 10^{-8}$ M en $1,455 \cdot 10^{-7}$ M. Voor methyl-p-tolueensulfonaat bedragen deze twee prestatiekenmerken respectievelijk $3,77 \cdot 10^{-6}$ M. en $3,07 \cdot 10^{-6}$ M.

Uit voorgaand onderzoek blijkt dat minimaal een methylbenzoesulfonaatconcentratie van $2 \cdot 10^{-5}$ M en een methyl-p-tolueensulfonaatconcentratie van $6 \cdot 10^{-4}$ M moet worden gedetecteerd met een hoge betrouwbaarheid [18]. Aangezien geen limietwaarde is gegeven voor de detectielimieten, dienen hiervoor geschatte limietwaarden te worden bepaald. Deze geschatte waarden zijn respectievelijk gelijk aan $1 \cdot 10^{-5}$ M en $3 \cdot 10^{-4}$ M. Hierdoor liggen de detectielimieten voldoende onder de vooropgestelde minimale concentraties. De bekomen detectielimieten zijn bovendien kleiner dan de geschatte limietwaarden waardoor deze voldoen aan de validatie.

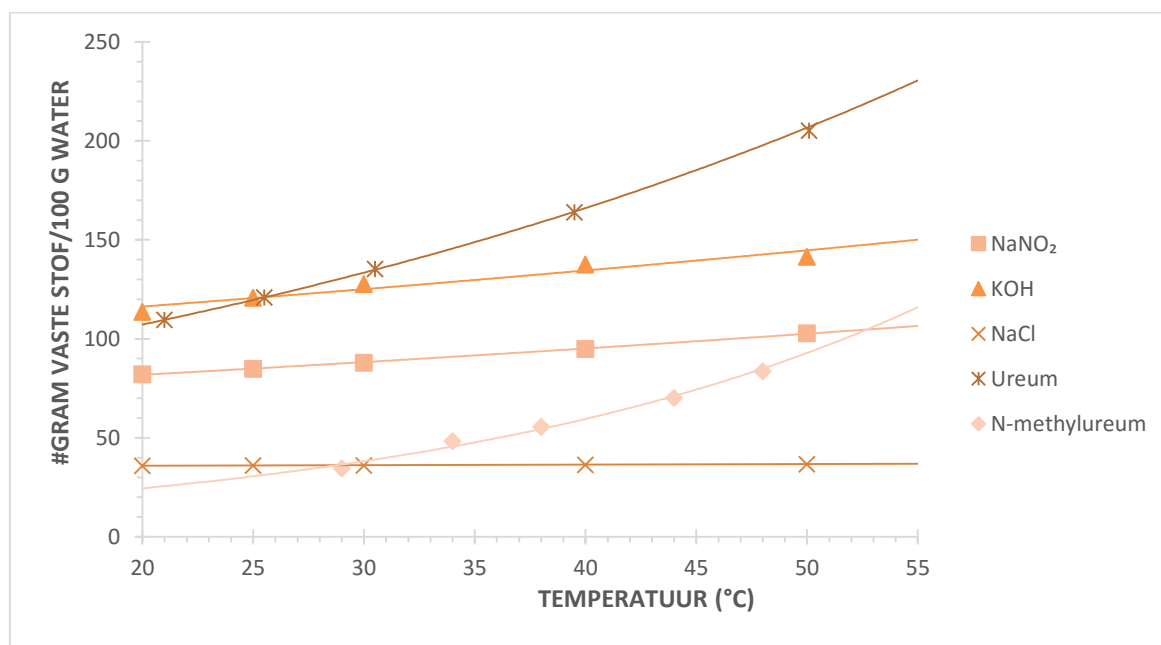
Voor de overige prestatiekenmerken zijn er geen gegevens beschikbaar wegens het gebruik van een andere analysetoestel en –methode. Hierdoor dienen ook geschatte limietwaarden te worden gebruikt. De eis aan deze waarden is dat de geschatte reproduceerbaarheid, herhaalbaarheid en juistheid tenminste gelijk zijn aan éénderde van het geschatte detectielimiet van elke verbinding. Hierdoor is er maximaal 0,1 % kans dat de werkelijke waarden de limietwaarden overschrijden wanneer een meetwaarde kleiner is dan het detectielimiet [64]. Voor methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat is deze concentratie respectievelijk $3,33 \cdot 10^{-6}$ M en $1,00 \cdot 10^{-3}$ M. Hierdoor zijn de bekomen herhaalbaarheden, reproduceerbaarheden en de absolute waarden van de bekomen juistheden kleiner dan de geschatte limietwaarden van iedere component. Dit resulteert in een volledig gevalideerde methode. Bovendien zorgen verdunningsfouten voor afwijkingen op de bekomen prestatiekenmerken vanwege de lage concentraties. Ook mechanische falen van het analyseapparaat dragen bij tot deze afwijkingen [64], [65], [73].

4.2 Precursoren

Als eerste wordt de oplosbaarheid van N-methylureum in water aangehaald. Vervolgens worden de resultaten van de stabiliteit van de waterige oplossing van N-methylureum en natriumnitriet weergegeven. Als laatste worden de resultaten voor de bepaling van de hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum besproken waarna Diazald[®] met deze precursor wordt vergeleken.

4.2.1 Oplosbaarheid van N-methylureum in water

Figuur 52 geeft de opgestelde oplosbaarheidscurve weer van N-methylureum tussen 20 °C en 55 °C. De overige voorgestelde oplosbaarheidscurven op Figuur 52 zijn gevonden in de literatuur [74], [75]. De bijhorende vergelijking van elke oplosbaarheidscurve is te vinden in Tabel 11 voor het gebruikte temperatuursinterval.



Figuur 52: Oplosbaarheidscurven van N-methylureum, ureum, KOH, NaNO₂ en NaCl in water [74], [75]

Tabel 11: Functievoorschrift oplosbaarheidscurven N-methylureum, ureum, KOH, NaNO₂ en NaCl in water

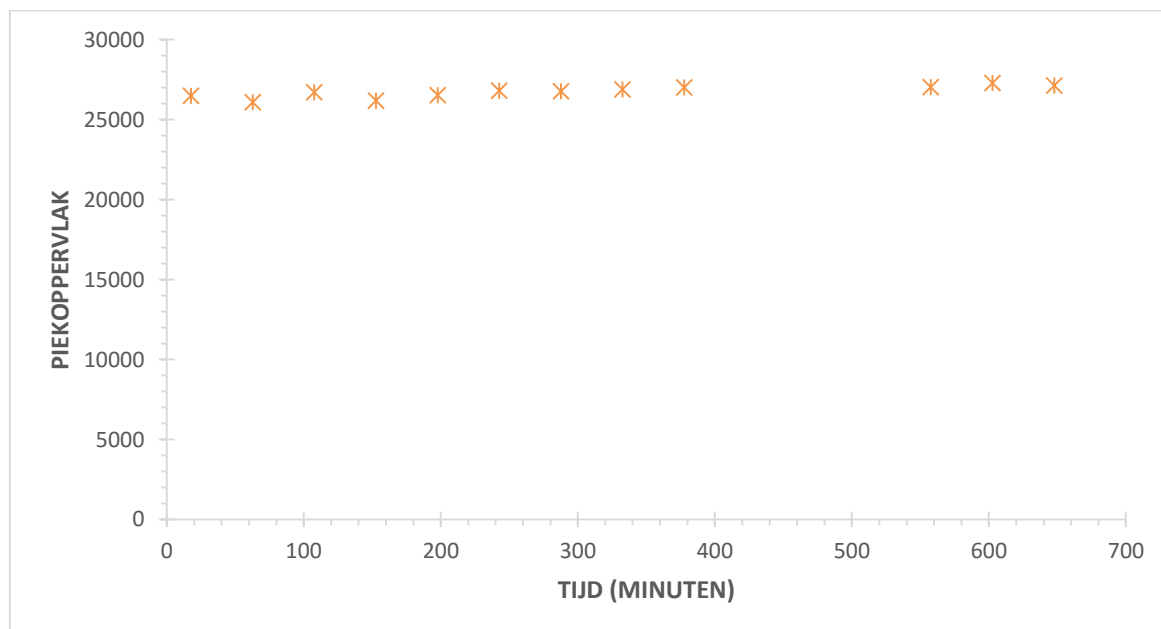
Component	Functievoorschrift
KOH	$y = 100,51 \cdot e^{0,0073x}$
NaCl	$y = 35,315 \cdot e^{0,0007x}$
NaNO ₂	$y = 70,389 \cdot e^{0,0075x}$
N-methylureum	$y = 10,055 \cdot e^{0,0445x}$
Ureum	$y = 69,238 \cdot e^{0,0219x}$

Op Figuur 52 is vast te stellen dat het verloop van opgestelde curve voor N-methylureum analoog is aan deze van ureum in het desbetreffende temperatuursgebied. Dit is aannemelijk aangezien de structuurformules, op een methylgroep na, gelijk zijn. Deze groep verlaagt immers de polariteit van de verbinding waardoor de oplosbaarheid van N-methylureum in water daalt.

De opgestelde oplosbaarheidscurve van N-methylureum kan echter niet worden gebruikt voor kwantitatieve doeleinden door een onderschatting van de oplosbaarheid. Het oplossen van een component is namelijk geen ogenblikkelijk proces en de oplossnelheid is traag bij het bereiken van de verzadigingstemperatuur. Het gevolg van dit traag proces is een opwarming van de oplossing tot boven de verzadigingstemperatuur wat resulteert in een onderschatting van de oplosbaarheid. Bovendien is deze schatting gunstiger dan een overschatting omwille van de verlaagde kans op verstoppingen in flowreactoren. Door dit fenomeen kan de opgestelde curve voor N-methylureum enkel worden gebruikt om een idee te krijgen over de oplosbaarheid tussen 20 °C en 55 °C [69].

4.2.2 Stabiliteit van N-methylureum met natriumnitriet in oplossing

Figuur 53 geeft de piekoppervlaktes van de HPLC-metingen van N-methylureum, in een waterige oplossing met natriumnitriet, weer in functie van de tijd.

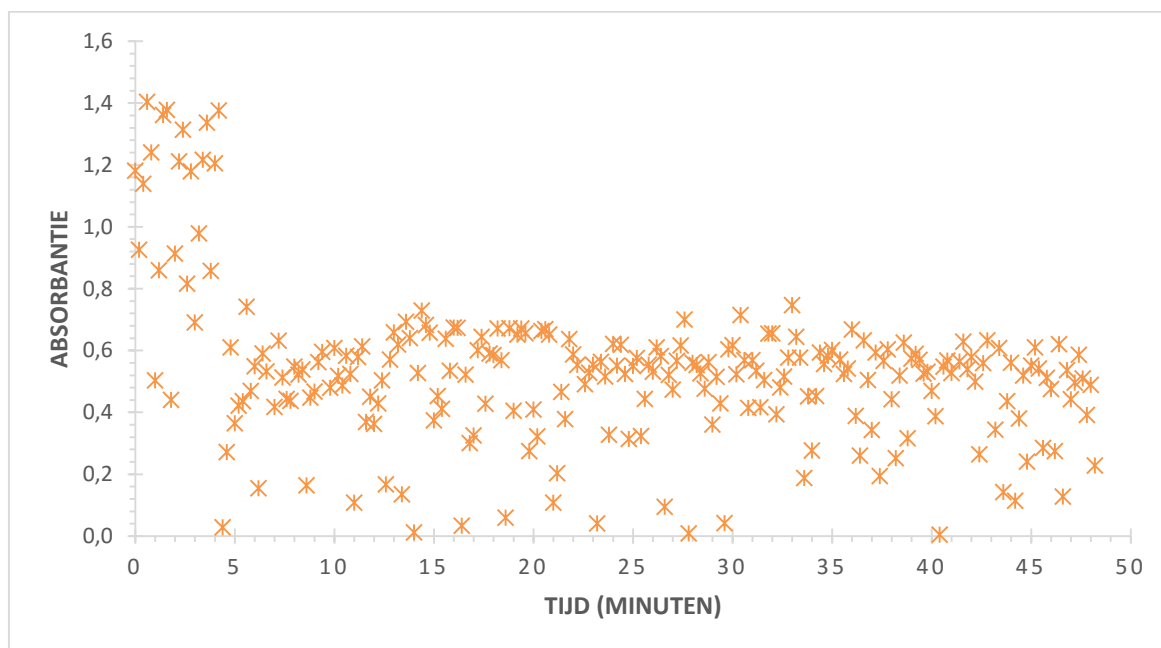


Figuur 53: Stabiliteit van de waterige oplossing van N-methylureum (1 M)/NaNO₂ (1,1 M)

Uit Figuur 53 is af te leiden dat de gemeten piekoppervlaktes en dus de concentraties van N-methylureum constant blijven in functie van de tijd. Hierdoor wordt besloten dat de oplossing stabiel is over een periode van elf uren voor het uitvoeren van experimenten. De afwijking (1,40 %) op de meetpunten is afkomstig van de meetvariaties van het analyseapparaat. Met deze meetgegevens zijn echter geen kwantitatieve berekeningen uitgevoerd. Hierdoor dienen geen prestatiekenmerken te worden bepaald voor N-methylureum en de nieuwe HPLC-methode.

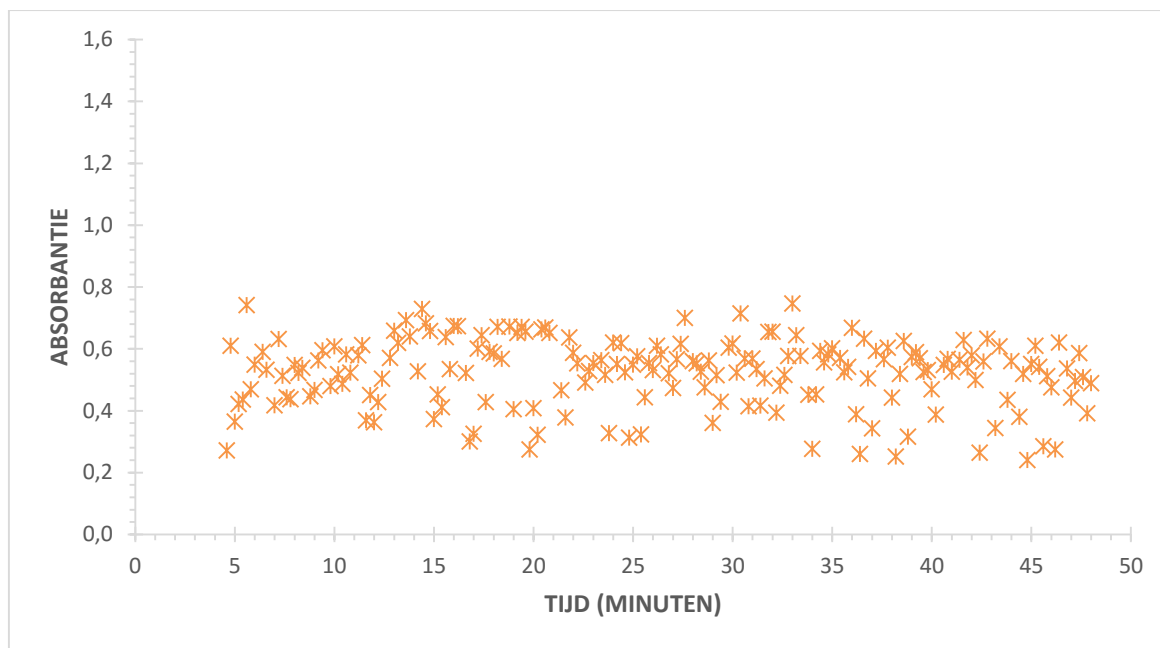
4.2.3 Geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum

Figuur 54 geeft de meetwaarden weer van de continue metingen met UV/VIS-spectrofotometer bij 391 nm voor de opvolging van de geproduceerde hoeveelheid N-nitroso-N-methylureum.



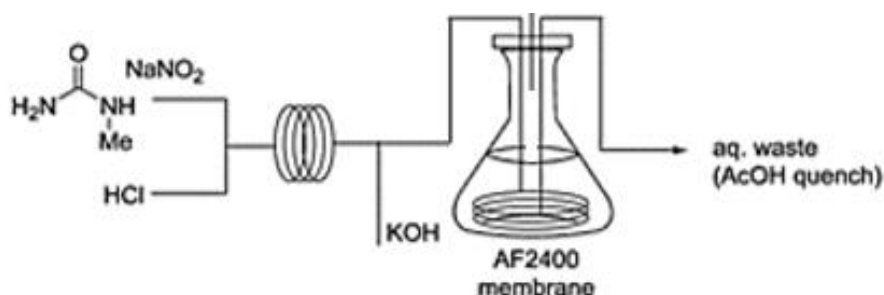
Figuur 54: Meetwaarden van de continue UV/VIS-meting van N-nitroso-N-methylureum met uitschieters

In Figuur 54 is duidelijk een trendlijn te zien rond een absorbantie van 0,6 wat duidt op een zeker stationaire werking van de reactor. De grote variaties zijn te verklaren door de productie van gassen in de reactor. Een verklaring voor deze productie is de ontbinding van de precursor tot stikstofgas, ammoniak en koolstofdioxide, zie in paragraaf 2.3 op pagina 21. De geproduceerde gassen interfereren tijdens de continue meting aangezien deze een bepaald volume van de meetcel innemen en hierin geen precursor is opgelost. Hierdoor wordt een kleinere absorbantie gemeten dan de werkelijke waarde. De kleinere afwijkingen ten opzichte van het gemiddelde zijn afkomstig van de meetvarianties van de spectrometer. Deze verschillende afwijkingen worden niet apart berekend maar enkel als een totale variatie op het eindresultaat. De totale variatie is namelijk de standaardafwijking op de bekomen meetwaarden zonder uitschieters, zie Figuur 55 [76].



Figuur 55: Meetwaarden van de continue UV/VIS-meting van N-nitroso-N-methylureum zonder uitschieters

De bekomen verdunde concentratie aan precursor tijdens dit experiment is $5,493 \pm 1,158$ mM in een stroom van 20,30 ml/min. Hierdoor bevat de uitgaande reactorstroom $0,1115 \pm 0,0235$ mmol precursor per minuut. Het totaal debiet in deze reactor is 0,30 ml/min wat resulteert in een onverdunde precursorconcentratie van $0,37 \pm 0,08$ M. Dit komt overeen met een omzettingsrendement van 72 ± 15 % ten opzichte van het limiterend reagens N-methylureum. De grote variatie op het rendement wordt veroorzaakt door de geproduceerde gassen en is reeds in deze paragraaf besproken. Bovendien is het bekomen rendement lager dan deze van 82 % uit het artikel van C. O. Kappe en zijn medewerkers [27]. De verklaring hiervoor is het gebruik van een andere opstelling (Figuur 56) onder dezelfde reactiecondities.

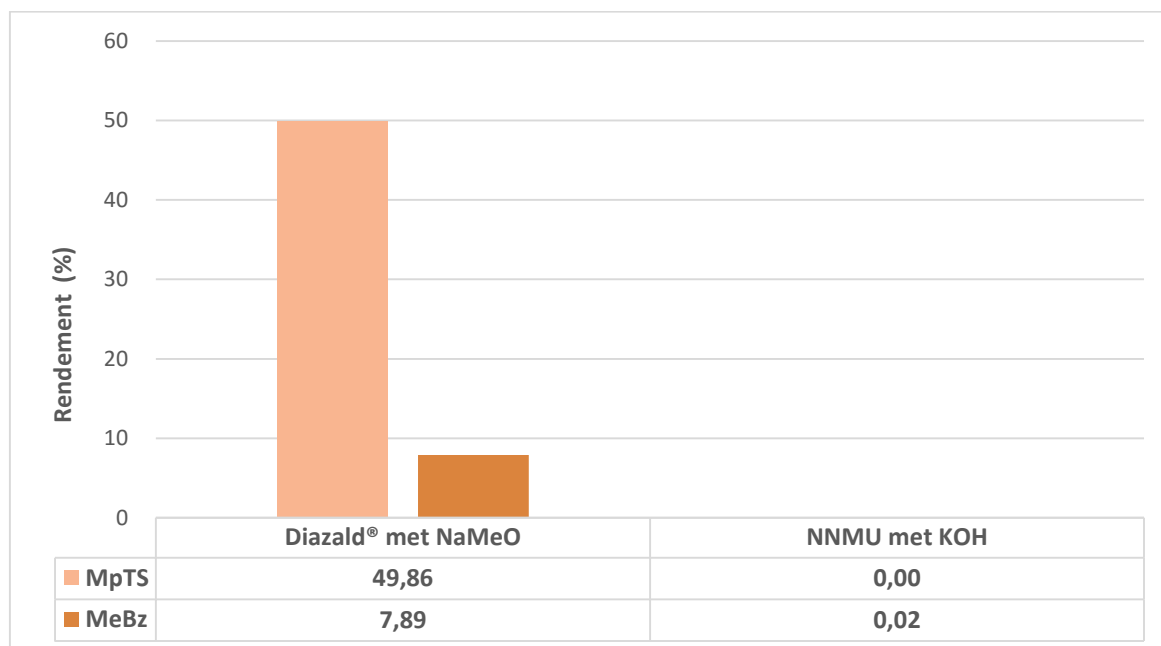


Figuur 56: Opstelling van erlenmeyerreactor voor membraanscheiding [27]

In het artikel is het gegenereerd N-nitroso-N-methylureum in een vial opgevangen. Ieder staal wordt vervolgens verdund met water voor de UV/VIS-meting. Hierdoor kan een groot deel van de geproduceerde gassen ontsnappen uit de oplossing waardoor de interferenties tijdens de meting kleiner zijn ten opzichte van deze in dit uitgevoerd experiment. Bovendien ligt het rendement, uit het werk van C. O. Kappe, in het spreidingsgebied van het bekomen rendement wat duidt op een betrouwbare uitgevoerde meting. Ook is dit uitgevoerd totaalsysteem veiliger dan deze uit het aangehaald artikel omwille van de bijhorende gevaren van N-nitroso-N-methylureum. In het werk van C. O. Kappe wordt de gevormde precursor namelijk handmatig verdund en geanalyseerd waardoor de kans op blootstelling aan de precursor hoog is. In het uitgevoerd experiment vindt de verdunning en analyse van de precursor plaats in een gesloten systeem. De uitgaande stroom van dit systeem wordt vervolgens gevoed aan een waterig zuur milieu voor een onmiddellijke decompositie van de precursor. De kans op blootstelling aan de precursor is dus veel lager dan deze bij het werk van C. O. Kappe en zijn medewerkers [26], [27].

4.2.4 Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum

Figuur 57 geeft de opbrengst aan methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat weer bij gebruik van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum als precursoren. Elke experiment wordt gedurende 15 minuten uitgevoerd in de batchopstelling.



Figuur 57: Vergelijking van Diazald® en N-nitroso-N-methylureum als precursoren

Uit bovenstaande figuur kan worden geconcludeerd dat het rendement van methylbenzoaat bij beide precursoren laag is. Een algemene verklaring voor dit laag rendement is dat de reactie van diazomethaan met benzoëzuur niet ogenblikkelijk is. Hierdoor is een bepaalde contacttijd noodzakelijk tussen beide reagentia. Echter is er in het begin van het experiment een kleine contacttijd tussen diazomethaan en benzoëzuur. Deze tijd neemt wel gradueel toe met de duur van het experiment aangezien het volume in de batch stijgt. Voor verdere conclusies dient een onderzoek te gebeuren naar de kinetica van deze reactie.

Een andere mogelijke verklaring voor de lage rendementen is solvatatie van de reagentia. Diazald® is opgelost in diëthylether en natriummethoxide in methanol. Methanol is een protisch polair solvent, die elektrostatiche interacties kan aangaan met Diazald® en de carbonzuurfunctie van benzoëzuur. Bovendien zorgt dit solvent ook voor de solvatatie van natriummethoxide. Hierdoor worden deze reagentia minder actief in de chemische reactie wat resulteert in lagere rendementen. Water is ook een protisch polair solvent dat elektrostatiche interacties kan aangaan met de N-nitroso-N-methylureum, kaliumhydroxide en de zuurfunctie van benzoëzuur.

Het methyleringsrendement bij N-nitroso-N-methylureum als precursor is nihil. Een verklaring hiervoor is de lange contacttijd van diazomethaan met het aanwezige water waardoor methanol wordt gevormd, zie paragraaf 2.4 op pagina 24. Bij de hieropvolgende membraanexperimenten vindt er een ogenblikkelijke scheiding van diazomethaan uit het water plaats. Dit kan resulteren in een hoger rendement, zoals reeds werd aangetoond voor bepaalde procescondities [10]. Een tweede verklaring is de aanwezigheid van het ongereageerd zoutzuur waarmee de base reageert. Hierdoor wordt een deel van de base verbruikt voor de zuur-basereactie en is er minder beschikbaar voor de generatie van diazomethaan, zie paragraaf 2.2 op pagina 19. Dit resulteert in een lager rendement en dient verder te worden onderzocht.

Het voordeel van N-nitroso-N-methylureumprecursor is dat er geen vorming is van het nevenproduct methyl-p-tolueensulfonaat. Doch wordt bij de basische decompositie van de precursor ammoniak vrijgezet. Door dit afvalproduct en het aanwezige water kan N-nitroso-N-methylureum is deze precursor niet generiek omdat deze niet kan worden gebruikt bij reacties met benzoylchloride. Hierbij reageert benzoylchloride namelijk met ammoniak en water tot respectievelijk benzamide en benzoëzuur [17].

Bij Diazald[®] als precursor is het methyleringsrendement ook laag in vergelijking met het maximaal methyleringsrendement in de KiloFlow[®] ($\pm 35\%$) [18]. Een eerste verklaring hiervoor is het verschil in gebruikte concentraties. Dit is het gevolg van het constant houden van de verblijftijd in de reactor en de molaire debieten van de reagentia om een maximaal methyleringsrendement ($\pm 35\%$) te bekomen volgens voorgaande studie [18]. Hierdoor kunnen de concentraties van de reagentia enkel worden aangepast. Deze beïnvloeden de reactiekinetiek, waardoor niet alle optimale condities uit vorig onderzoek zijn gehandhaafd tijdens dit experiment [18].

Een tweede verklaring is dat de methylering in de KiloFlow[®] gebeurt onder druk (7 bar). Hierdoor stijgt de oplosbaarheid van diazomethaan wat resulteert in een hoger methyleringsrendement. Deze batchopstelling kon echter niet onder druk worden gezet vanwege de lage drukkbestendigheid van het glazen recipiënt (-1 bar tot 1,5 bar) [77].

Een laatste mogelijke verklaring is dat diazomethaan wordt onttrokken aan de methyleringsreactie door een grote affiniteit van het gas voor diëthylether. Hierdoor daalt het methyleringsrendement. Een verder studie kan dit al dan niet aantonen.

4.3 Scheidingsmethoden

Als laatste worden de resultaten weergeven en besproken van de uitgevoerde testen met nieuwe scheidingsconfiguraties: membraanscheiding en gasdoorborreling met stikstofgas in batch. Bij de membraanscheiding wordt eerst het membraan bestudeerd als reactor en scheider. Als laatste wordt het membraan enkel bekeken als scheider.

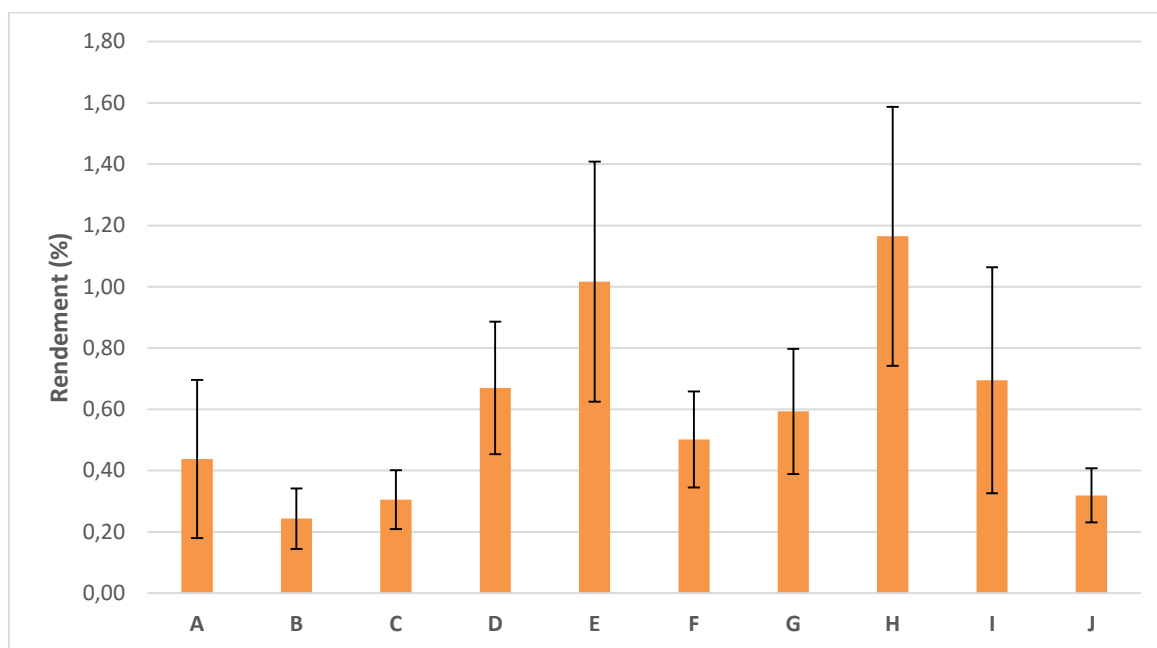
4.3.1 Membraanscheiding

Voor de membraanscheiding wordt een tube-in-tubereactor gebruikt. De binnenste leiding van deze opstelling is vervaardigd uit AF-2400 Teflon[®] en is gasdoorlatend. Hierdoor kan het gegenereerd diazomethaan en de gevormde gassen doorheen het membraan migreren naar een gas impermeabele buitenste leiding waar de methyleringsreactie plaatsvindt.

Als eerste is de invloed van een drukverschil, het debiet aan kaliumhydroxide en benzoëzuur onderzocht op de membraanscheiding. Vervolgens wordt ook de samenstelling van het zoutzuursolvent gewijzigd om de invloed ervan op de scheiding te bepalen. Bij deze twee experimenten wordt N-nitroso-N-methylureum als precursor gebruikt en diazomethaan gegenereerd in de binnenste tube [27]. Als laatste wordt de tube-in-tubereactor bestudeerd als scheider waarbij diazomethaan wordt gegenereerd in de reactorplaten van de KiloFlow[®] met als precursor Diazald[®].

4.3.1.1 Invloed van druk en debieten

Figuur 58 en Tabel 12 geven de methyleringsrendementen van de uitgevoerde experimenten van de DOE-analyse weer ten opzichte van de ingebrachte hoeveelheid van de N-nitroso-N-methylureum, bepaald in paragraaf 4.2.3 op pagina 57.



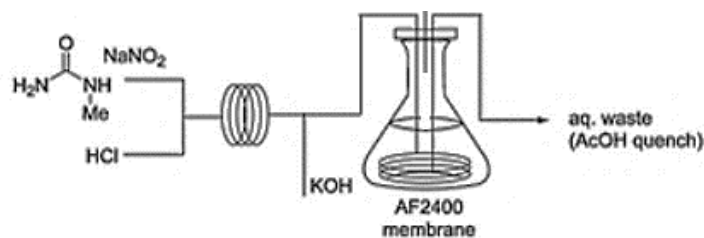
Figuur 58: Methyleringsrendementen van de DOE bij de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

Tabel 12: Methyleringsrendementen van de DOE bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

#	Druk	Debiet KOH	Debiet Bz	Druk Bar	Debiet KOH ml/min	Debiet Bz ml/min	Rendement MeBz %
A	-1	1	1	0	1,20	1,00	0,438 ± 0,258
B	-1	1	-1	0	1,20	0,50	0,243 ± 0,099
C	1	1	-1	7	1,20	0,50	0,305 ± 0,096
D	0	0	0	3	0,66	0,75	0,669 ± 0,216
E	1	-1	-1	7	0,12	0,50	1,017 ± 0,392
F	-1	-1	-1	0	0,12	0,50	0,502 ± 0,157
G	0	0	0	3	0,66	0,75	0,593 ± 0,204
H	1	-1	1	7	0,12	1,00	1,165 ± 0,422
I	-1	-1	1	0	0,12	1,00	0,695 ± 0,369
J	1	1	1	7	1,20	1,00	0,319 ± 0,088

Uit bovenstaande figuur en tabel is vast te stellen dat elk bekomen rendement laag is. De reden hiervoor is de lengte van de tube-in-tubereactor (0,78 m). Dit komt omdat er geen *know-how* was over hoe met het fragile membraan moest worden omgegaan. Hierdoor is het membraan grotendeels beschadigd geraakt op één stuk van 0,78 m na. Dit resulteert in een korte verblijftijd in deze reactor in vergelijking met deze beschreven in het werk van O. C. Kappe en zijn medewerkers [27]. In dit werk is namelijk een maximaal methyleringsrendement van 49 % bekomen met een gasdoorlatend membraan (4,0 m) en een verblijftijd van vijf minuten.

Bovendien wordt in het werk van O. C. Kappe ook gebruikt gemaakt van een erlenmeyer met een benzoëzuuroplossing en het gasdoorlatend membraan. Hierdoor is er een beter/langer contact tussen de reagentia voor de methylering (Figuur 59). Wegens materiaalgebrek is deze opstelling vervangen door de tube-in-tubereactor. Ondanks de lage opbrengsten kan er wel iets geleerd worden over de invloed van procesparameters op het rendement.



Figuur 59: Opstelling van erlenmeyerreactor voor membraanscheiding [27]

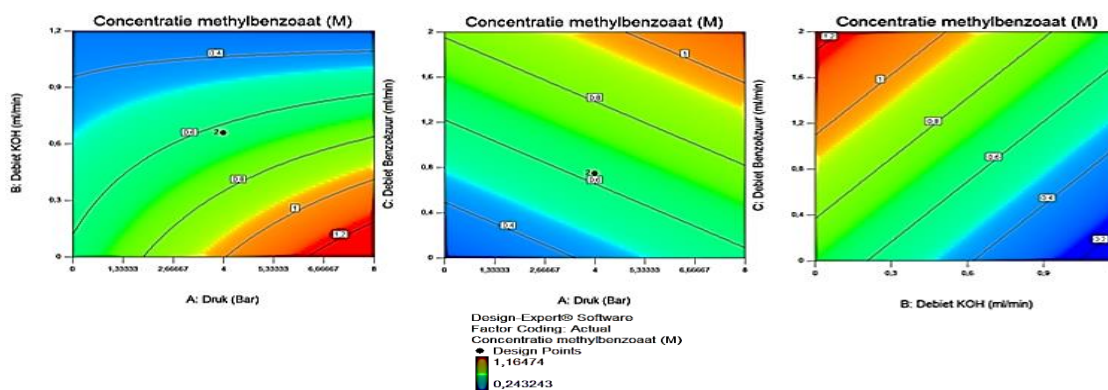
Daarnaast is in Figuur 58 vast te stellen dat bij de experimenten E en H de hoogste methyleringsrendementen worden bekomen. Het nadeel hierbij is de grote variatie ten opzichte van de andere experimenten. De verklaring is de vorming van gassen bij de generatie van diazomethaan uit N-nitroso-N-methylureum en tijdens de methyleringsstap: stikstofgas, koolstofdioxide en ammoniak. Deze gassen migreren doorheen het membraan en zorgen voor een drukopbouw in de buitenste leiding. Hierdoor stijgt de stromingssnelheid van de oplossing in deze leiding. Dit fenomeen resulteert in een verblijftijdsspreiding en een grote variatie op de methylbenzoaatconcentratie. Bovendien kan de gasfase in de buitenste leiding ook diazomethaan bevatten. Aangezien hierin geen benzoëzuur aanwezig is, daalt het methyleringsrendement. Dit kan worden vermeden door de buitenste leiding ook te voorzien van een BPR. Hierdoor lost het gas meer op in de vloeistof waardoor de variatie afneemt [27]. Echter wordt hierdoor de scheidingskwaliteit beïnvloed aangezien de drukgradiënt over het membraan een belangrijke factor is bij deze scheiding (zie Tabel 13). Deze procentuele bijdragen zijn berekend met het programma *Design Expert 10*.

Tabel 13: Bijdragen van de druk, het KOH-debiet en het debiet benzoëzuur aan de membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum

Factoren	Term	Bijdragen %	Factorinteracties	Term	Bijdragen %
	A - Druk	13,28		AB	16,23
B - Debiet KOH	64,32	AC	0,77		
C - Debiet Bz	4,51	BC	0,26		
		ABC	0,28		

In Tabel 13 is vast te stellen dat het debiet aan kaliumhydroxide en het aangelegde drukverschil beide belangrijke parameters zijn voor de membraanscheiding. Bij een hoge drukgradiënt en een laag debiet aan kaliumhydroxide is de scheiding en het methyleringsrendement maximaal. De overige interacties van parameters hebben weinig invloed op de scheiding (zie Tabel 13).

Bij de experimenten met een laag methyleringsrendement wordt een kleinere variatie waargenomen door de kleinere hoeveelheid geproduceerde gassen. Hierdoor is de drukopbouw in de buitenste leiding kleiner met een kleinere variatie op het methyleringsrendement als resultaat. Figuur 60 geeft de invloed weer van de factoren op de concentratie aan methylbenzoaat en is opgesteld met het programma *Design Expert 10*.



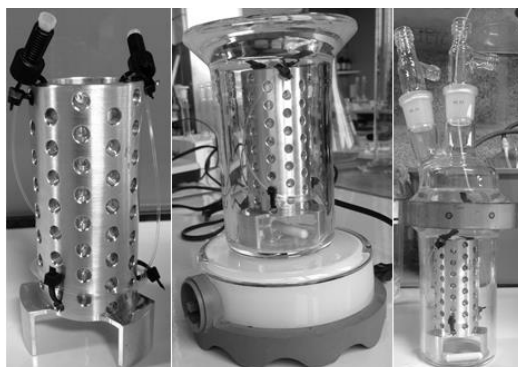
Figuur 60: Invloed van de druk, het KOH-debiet en het benzoëzuurdebiet op het methyleringsrendement bij membraanscheiding met N-nitroso-N-methylureum als precursor

Op de eerste grafiek (links) in Figuur 60 is te zien dat een laag debiet aan kaliumhydroxide en een hoge drukgradiënt over het gasdoorlatend membraan de scheiding positief bevorderen (rode kleur). Door een grotere drukgradiënt is immers de drijvende kracht voor de migratie van gassen doorheen het membraan groter. Bij een hoog debiet aan kaliumhydroxide wordt de verblijftijd in de reactor kleiner wat resulteert in daling van de hoeveelheid gegenereerd diazomethaan. Bovendien is het maximaal drukverschil beperkt door de *liquid entry pressure*, dat is besproken in paragraaf 2.7.2 op pagina 32. Bij een laag debiet is de verblijftijd immers hoger met een hogere productie van diazomethaan als gevolg. Hierdoor kan meer gas worden gescheiden van de oplossing wat resulteert in een hoger methyleringsrendement. Echter dient er een middenweg te worden gekozen aangezien water en diazomethaan met elkaar reageren tot methanol bij een lange contacttijd. Hieruit wordt besloten dat water de scheiding bevordert, maar de contacttijd tussen water en diazomethaan klein moet zijn.

Ook is op Figuur 60 vast te stellen dat een hoog debiet aan benzoëzuur gewenst is om een hogere methyleringsopbrengst te bekomen maar deze parameter draagt weinig bij aan de scheiding (Tabel 13). Door dit hoger debiet is de verblijftijd in de buitenste leiding klein maar is er wel een groter concentratieverschil van diazomethaan tussen beide leidingen. Hierdoor is de drijvende kracht van de diffusie groot en stijgt de methyleringsopbrengst. Dit is echter tegengesteld aan de vooropgestelde verwachting. Bij een lager debiet heeft benzoëzuur immers meer tijd om een methylering te ondergaan dan bij een hoog debiet. De verklaring voor het eventuele mistekend beeld is door de drukopbouw van de gevormde gassen bij de generatie van diazomethaan. Deze drukopbouw verhoogt immer de stromingssnelheid van de benzoëzuuroplossing in de buitenste leiding. Bovendien kan de gevormde gasfase ook diazomethaan bevatten. Hoe hoger de opbrengst aan diazomethaan, hoe groter de gevormde hoeveelheid gassen (ammoniak, koolstofdioxide, stikstofgas) wat resulteert in een daling van het methyleringsrendement. Verder onderzoek met een langer membraan kan hier duidelijkheid over geven.

Bovendien zijn bij de experimenten met een laag benzoëzuurdebiet verstoppingen waargenomen van benzoëzuur. Een eerste verklaring is de kristallisatie van het achtergebleven benzoëzuur tijdens de passage van de geproduceerde gassen in de leiding. Bovendien bedraagt de maximale oplosbaarheid van benzoëzuur in methanol 2,74 M [78]. In deze studie wordt immers gewerkt met een 1,1 M benzoëzuuroplossing waardoor de kans op deze kristallisatie klein is. Een tweede verklaring hiervoor is een lekkage in de tube-in-tubereactor. Hierdoor kan kaliumhydroxide reageren met het benzoëzuur tot kaliumbenzoaat. Dit zout kristalliseert in organisch milieu gemakkelijker uit vanwege de slechte oplosbaarheid in methanol (0,13 g/ml) [79]. Wanneer dit neerslag wordt heropgelost en geanalyseerd met het HPLC-programma, beschreven in paragraaf 3.3.2 op pagina 38, vindt er wellicht een zuur-base reactie plaats ter vorming van benzoëzuur. Dit zuur wordt dan vervolgens gedetecteerd. Een laatste verklaring is de migratie van kaliumhydroxide doorheen het membraan waarvan de uitleg analoog is aan de bovenstaande tweede verklaring.

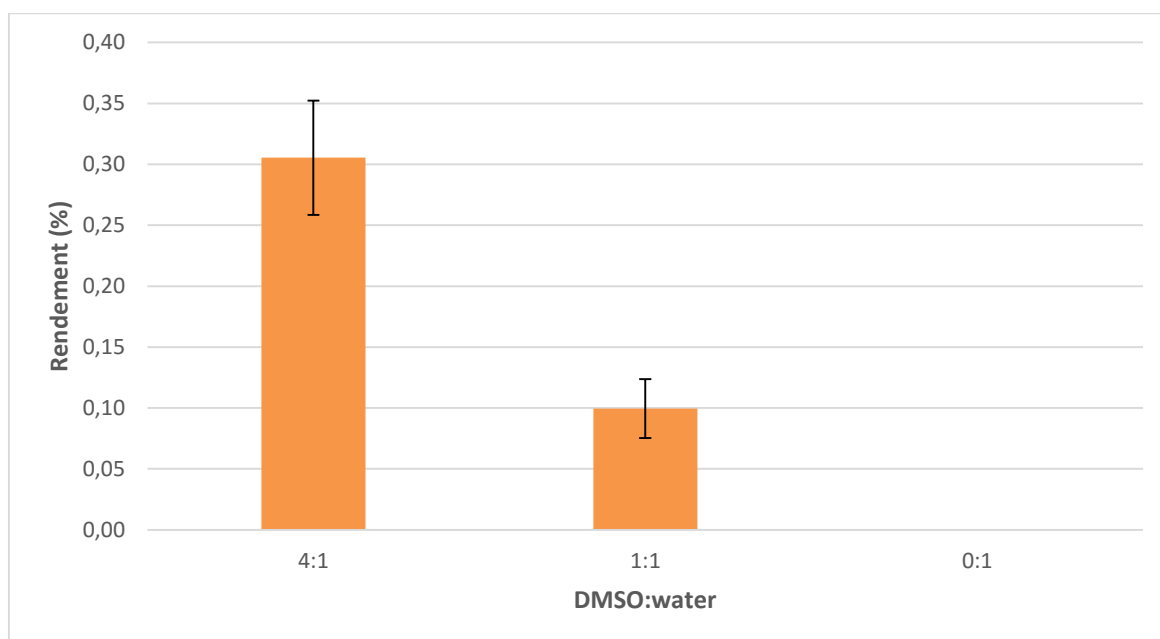
Voor verdere studies met het fragile membraan dient de opstelling te worden gewijzigd naar deze in Figuur 59. In deze opstelling kunnen de geproduceerde gassen geen drukopbouw veroorzaken waardoor de benzoëzuurstroom niet wordt versnelt. Het gevolg hiervan is een daling van de spreiding op het methyleringsrendement. Bovendien kunnen in deze opstelling geen verstoppingen voorkomen, veroorzaakt door de kristallisatie van benzoëzuur of door een zuurbase reactie. Echter wordt het fragile membraan belast door de erlenmeyer telkens te legen, spoelen... Een oplossing hiervoor is de speciaal ontwikkelde membraanhouder uit aluminium (ISO 6361), in Figuur 61. Een lang membraan wordt rond deze houder bevestigd en in een benzoëzuuroplossing ondergedompeld. De houder kan makkelijk uit de oplossing worden genomen en hierdoor wordt het membraan minder belast. Omwille van beperkte tijdsduur zijn deze experimenten nog niet uitgevoerd en onderwerp van toekomstig onderzoek. Voor de technische tekening van deze houder wordt verwezen naar bijlage E.



Figuur 61: Opstelling met membraanhouder

4.3.1.2 Invloed van solventsamenstelling

In de literatuur staat geschreven dat water de scheiding van diazomethaan bevordert omdat het water de oplosbaarheid van diazomethaan in het reactiemengsel doet dalen [10]. Figuur 62 geeft de invloed weer van de solventsamenstelling van zoutzuur op de membraanscheiding bij gebruik van N-nitroso-N-methylureum als precursor. De gebruikte instellingen zijn deze van het DOE-experiment C in Tabel 13 op pagina 62.

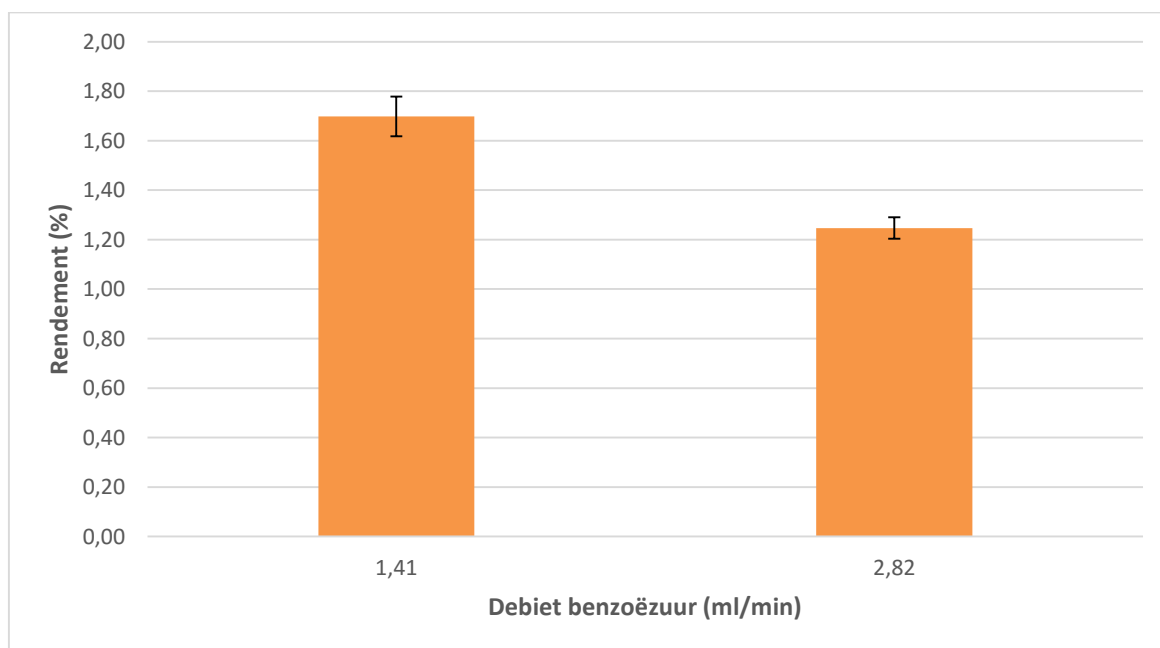


Figuur 62: Invloed van de solventsamenstelling HCl op membraanscheiding

Bovenstaande grafiek geeft weer dat een verhoging van het wateraandeel een negatieve invloed heeft op het methyleringsrendement. De verklaring hiervoor is de slechte oplosbaarheid van N-nitroso-N-methylureum in water. Bij de 1:1-verhouding werden tijdens het experiment lichtgele kristallen waargenomen tussen de twee reactoren. De hoeveelheid gevormde kristallen nam toe tijdens het experiment met de 0:1-verhouding. Uit de literatuur blijkt dat deze precursor in vaste toestand uit gele kristallen bestaat en een oplosbaarheid heeft van < 1 mg/ml in water bij 18 °C [33]. Hierdoor vermindert de beschikbare hoeveelheid precursor voor de reactie tot diazomethaan waardoor het methyleringsrendement daalt. Bovendien bevestigt dit experiment ook de verklaring over de grote variaties op de rendementen: een lagere methyleringsopbrengst resulteert in een mindere productie van gasen en een kleinere variatie op het rendement.

4.3.1.3 Invloed van precursor

Dit experiment is nodig om een vergelijking te kunnen maken tussen de membraanscheiding en doorborreling. Voor deze experimenten is echter gebruik gemaakt van Diazald[®] als precursor zodat de focus ligt op de scheiding van het diazomethaan en niet op de generatie ervan. Omwille van de onduidelijkheid over de invloed van de contacttijd op de reactie van diazomethaan met water bij N-nitroso-N-methylureum als precursor wordt deze precursor niet gebruikt in dit experiment. De generatie van diazomethaan gebeurt tijdens deze experimenten in de reactorplaten van de KiloFlow[®]. Vervolgens wordt deze verbinding gescheiden van de oplossing door middel van de tube-in-tubereactor. Figuur 63 geeft de bekomen resultaten weer van dit experiment.



Figuur 63: Invloed van benzoëzuurdebiet op methylbenzoaatconcentratie bij membraanscheiding met Diazald[®]

Uit bovenstaande figuur is vast te stellen dat de variatie op de methylbenzoaatconcentratie beduidend lager zijn dan deze in paragraaf 4.3.1.1 op pagina 61. Dit komt omdat bij de basische decompositie van Diazald[®] geen gasen worden gevormd en bij N-nitroso-N-methylureum wel. Er wordt namelijk enkel bij de methylering met Diazald[®] stikstofgas gevormd, net zoals bij N-nitroso-N-methylureum. Hierdoor is de drukopbouw door de gevormde gasen kleiner en bijgevolg ook de variatie op de methylbenzoaatconcentratie.

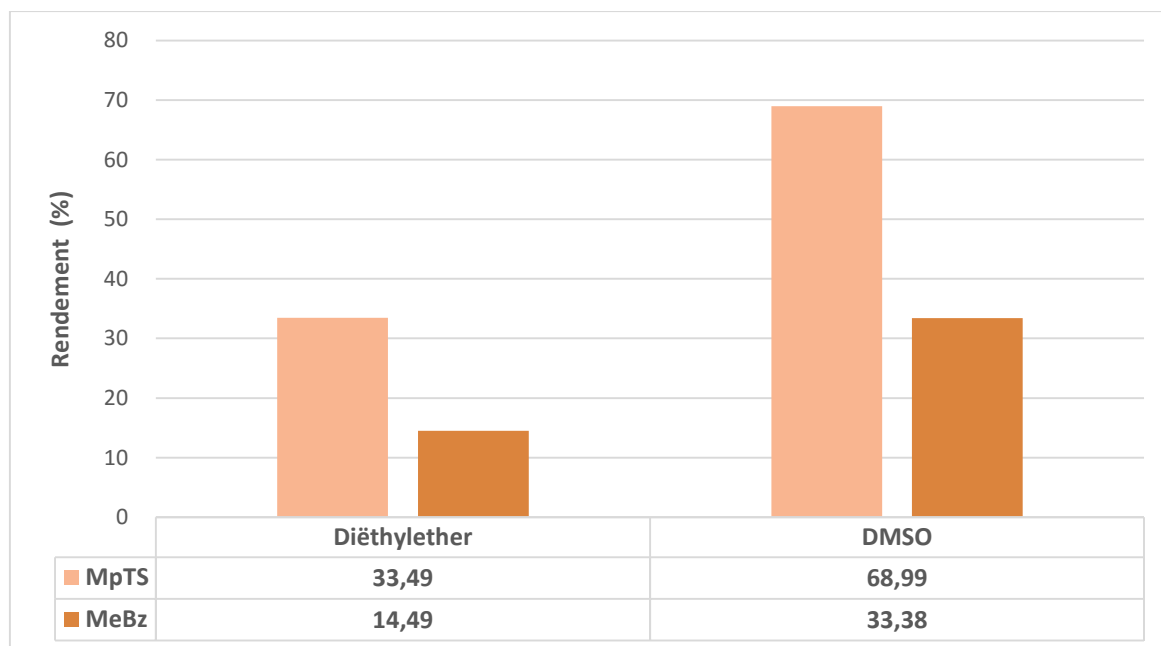
Echter gaat een hoger methyleringsrendement steeds gepaard met een grotere variatie omwille van de grotere gevormde hoeveelheid stikstofgas. Bovendien zijn de methyleringsrendementen ook hoger dan deze bekomen in paragraaf 4.3.1.1 op pagina 61. Door de kleinere gasontwikkeling ten opzichte van de ontwikkeling bij N-nitroso-N-methylureum als precursor, is er een groter contactoppervlak en –tijd tussen het membraan en de benzoëzuuroplossing. Dit resulteert in een hoger methyleringsrendement. Wanneer het debiet aan de benzoëzuuroplossing ook laag is, vergroot de contacttijd tussen het membraan en de benzoëzuuroplossing. Hierdoor worden hogere rendementen bekomen ten opzichte van de experimenten met een hoog benzoëzuurdebiet. Tevens bevestigt dit experiment de veronderstellingen over de invloed van het benzoëzuurdebiet op de scheiding in paragraaf 4.3.1.1 op pagina 61.

4.3.2 Doorborreling met stikstofgas

Bij deze scheiding wordt getracht het gasvormig diazomethaan van een oplossing te scheiden door meesleep met een inerte gasstroom. Als eerste experiment wordt de opbrengst aan methylbenzoaat bepaald zonder scheiding van diazomethaan. Vervolgens is een scheiding van diazomethaan uitgevoerd door middel van een doorborreling met stikstofgas in een batchopstelling. De experimenten worden uitgevoerd met Diazald[®] als precursor omwille van de onduidelijkheid over de invloed van de contacttijd tussen diazomethaan en water bij N-nitroso-N-methylureum. Er dient immers bij deze opstelling eerst diazomethaan te worden gegenereerd alvorens de scheiding plaatsvindt. Als laatste wordt een ontwerp toegelicht voor een continue doorborrelingsopstelling.

4.3.2.1 Opbrengst van methylering zonder scheiding

Figuur 64 geeft de rendementen weer van het gevormde methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat waarbij geen scheiding is uitgevoerd gedurende 35 minuten. Bij deze experimenten is Diazald[®] opgelost in diëthylether of DMSO.

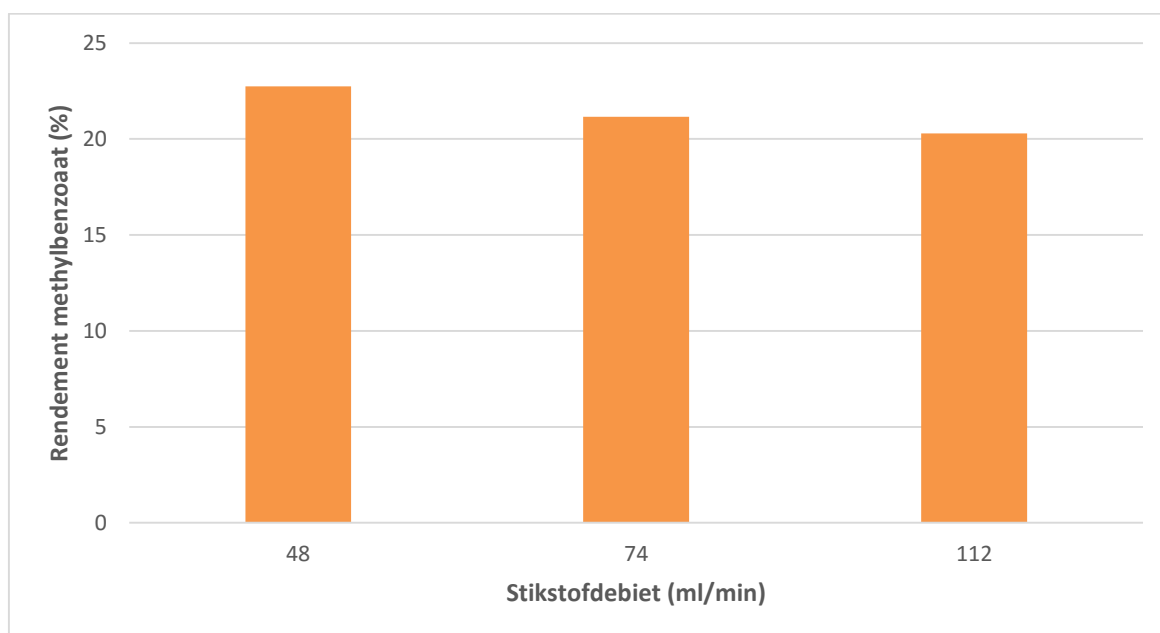


Figuur 64: Vergelijking van diëthylether en DMSO als solvent voor Diazald[®]

Uit bovenstaande figuur is vast te stellen dat bij Diazald[®], opgelost in DMSO, de hoogste opbrengsten aan methylbenzoaat en methyl-p-tolueensulfonaat zijn terug te vinden. DMSO is een dipolair aprotisch solvent die geen waterstofbruggen kan vormen. Dit soort solvent kan wel elektrostatiche interacties aangaan met permanente dipolen omwille van de sterk gepolariseerde zwavelzuurstofbinding. Hierbij heeft zwavel en zuurstof respectievelijk een elektronegativiteit van 2,585 en 3,44 wat resulteert in een elektronegativiteitsverschil van 0,855. Deze soort binding is ook aanwezig in Diazald[®] waardoor deze ook elektrostatiche interacties aangaat met een polair protisch solvent. Diëthylether is echter een apolair solvent, die geen waterstofbruggen kan vormen. Door de hogere polariteit van DMSO wordt bij gebruik ervan een extra component toegevoegd die elektrostatiche interacties kan aangaan met methanol. Dit resulteert in een solvatatie van Diazald[®] en DMSO. Aangezien DMSO in de grootste hoeveelheid aanwezig is, vormt deze de meeste interacties waardoor de solvatatie van Diazald[®] daalt. Bovendien zorgt dit solvent er ook voor dat de base minder wordt gesolvateerd. Het gevolg is dat er meer reagentia beschikbaar zijn voor de reactie tot diazomethaan waardoor de rendementen verhogen. Een laatste mogelijke verklaring voor het lage methyleringsrendement bij diëthylether is de grote affiniteit van diazomethaan voor diëthylether. Hierdoor neemt een deel van het gas niet deel aan de methyleringsreactie. Verder onderzoek kan deze hypothese al dan niet bevestigen [80]–[82].

4.3.2.2 Invloed van gasdebiet

Figuur 65 geeft de invloed weer van het gasdebiet op de scheiding van diazomethaan uit de oplossing gedurende 35 minuten. Bij deze experimenten is Diazald[®] opgelost in diëthylether.



Figuur 65: Invloed van het gasdebiet op scheiding van diazomethaan uit een ethermethanoloplossing in batch

Uit bovenstaande figuur is te concluderen dat het methyleringsrendement van elk experiment hoger ligt dan het uitgevoerde experiment uit de vorige paragraaf zonder scheiding (15 %). Bovendien is er geen methyl-p-tolueensulfonaat aanwezig in de reactor, wat een voordeel is. Deze verbinding kan namelijk enkel worden gevormd in het eerste recipiënt door reactie van het gevormde diazomethaan met het afbraakproduct van Diazald[®]. Ook heeft deze verbinding een hoog kookpunt (144 °C), waardoor het onder deze reactieomstandigheden nooit in de gasfase komt en meegesleept wordt met de stikstofstroom [83]. De bekomen rendementen zijn nog steeds lager dan deze van de KiloFlow[®] zonder scheiding (± 35%) [18]. Echter wordt hierbij wel nevenproduct gevormd, wat een nadeel is ten opzichte van dit experiment met scheiding.

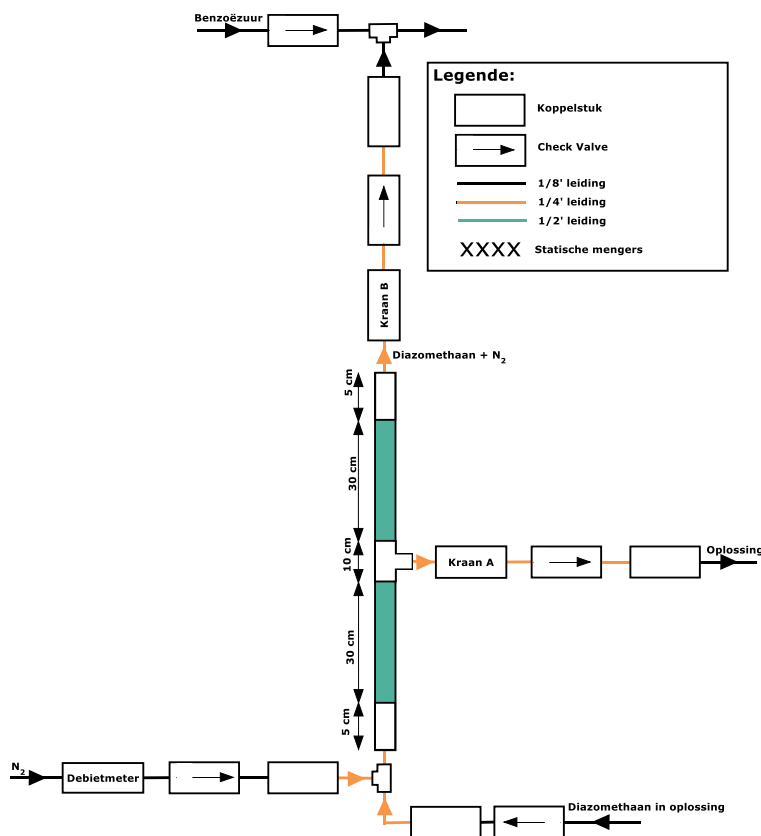
Een eerste mogelijke verklaring voor de lage rendementen is het klein benutte contactoppervlak tussen de gasbellen en de oplossing in het beluchtingsrecipiënt. Wanneer diazomethaan hierin niet in het beluchtingsgedeelte is, kan het gas reageren met het afbraakproduct van Diazald[®] tot methyl-p-tolueensulfonaat. Dit resulteert in een verlies van diazomethaan voor de methylering van benzoëzuur in de reactor.

Een tweede mogelijke verklaring is dat de scheidingskwaliteit stijgt wanneer het contactoppervlak tussen gas en vloeistof vergroot. Dit contactoppervlak vergroot gradueel met de tijd in het recipiënt tijdens het batchexperiment vanwege het toenemend volume. Deze invloed wordt deels bevestigd door Figuur 65. Een laag gasdebiet resulteert namelijk in een langere contacttijd tussen de oplossing en het gas. Hierdoor wordt meer diazomethaan meegesleurd uit de oplossing, waardoor het methyleringsrendement stijgt.

Een laatste verklaring voor de lage rendementen is de vorming van grote bellen in de gebruikte opstelling. Deze bellen stijgen sneller op in de vloeistof en creëren turbulenties, wat resulteert in een kleine contacttijd tussen het gas en de vloeistof. Hierdoor wordt minder diazomethaan meegesleurd uit de oplossing, waardoor het methyleringsrendement stijgt.

4.3.2.3 Ontwerp continue doorborreling met stikstof

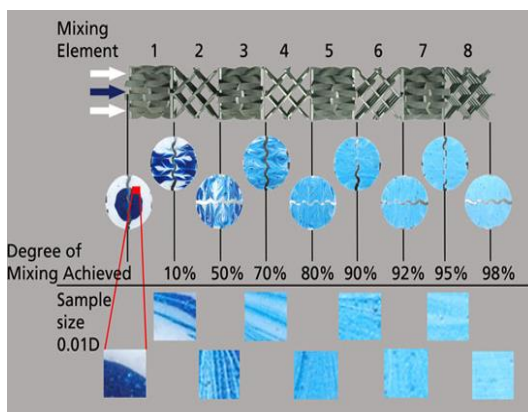
Uit de twee voorgaande paragrafen van de doorborreling blijkt dat deze een interessante en generieke scheiding is. Het eerste grote voordeel is dat er geen nevenproducten worden gevormd wat resulteert in een zuiver eindproduct. Het tweede voordeel is dat deze scheiding van diazomethaan kan worden gebruikt voor verschillende methyleringsreacties. Bovendien is een batchproductie tijdrovender en arbeidsintensiever ten opzichte van een continu proces. Hierdoor is een systeem ontworpen voor de scheiding van diazomethaan uit een oplossing, weergegeven in Figuur 66.



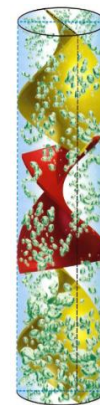
Figuur 66: Schematische opstelling voor de ontwikkelde continue gasdoorborreling

Bovenstaande opstelling is enkel getest met water en perslucht vanwege de onveilige connecties tussen bepaalde delen en de bestelde veilige connecties werden niet tijdig geleverd in deze stageperiode. Bovendien is deze opstelling volledig vervaardigd uit metalen onderdelen en leidingen van Swagelok [84] met uitzondering van het bovenste gedeelte van 30 cm van de scheidingskolom. Deze transparantie is noodzakelijk om het vloeistofniveau in de kolom te controleren. Dit niveau mag niet tot aan de top van de kolom komen om meesleur van vloeistof met de gasfase te vermijden. Wanneer de uitgang van de vloeistof niet volledig onderstaat, stroomt de gasfase deels mee. Dit resulteert in een slechte scheiding en een lager methyleringsrendement. Een toekomstige studie moet duidelijkheid geven over de invloed van de grootte van de kolom op het methyleringsrendement.

Voor de scheidingskolom worden de gas- en vloeistofstroom samengebracht in een T-stuk. Aangezien stikstof stijgt en de oplossing niet, wordt de vloeistofstroom in het verlengde van de scheidingskolom ingebracht en de gassen via een zijwaartse ingang. De uitgaande stroom van het T-stuk vloeit vervolgens doorheen statische mixers met een diameter van 9,4 mm (Figuur 67). Dit zijn mengelementen die zorgen voor een verdeling van de stroom en een radiale menging door de ligging van ieder element (zie Figuur 67). Deze elementen hebben geen bewegende delen of aandrijvingen wat resulteert in een lange levensduur en lage onderhoudskosten. De energie voor menging wordt immers geleverd door de voedingspomp en vergroot met stijgende aantal mengelementen omwille van de drukopbouw. Een verdere studie dient duidelijkheid te geven wat de invloed is van deze elementen op de scheiding om zo een minimaal aantal elementen te gebruiken. Een alternatief is het gebruik van een helix als statische menger (Figuur 68) omwille van de lagere drukval per element en het *non-fouling* ontwerp. Bovendien wordt het gas ook door de mengelementen verdeeld over de hele kolom waardoor het benuttings oppervlak stijgt ten opzichte van de batchopstelling

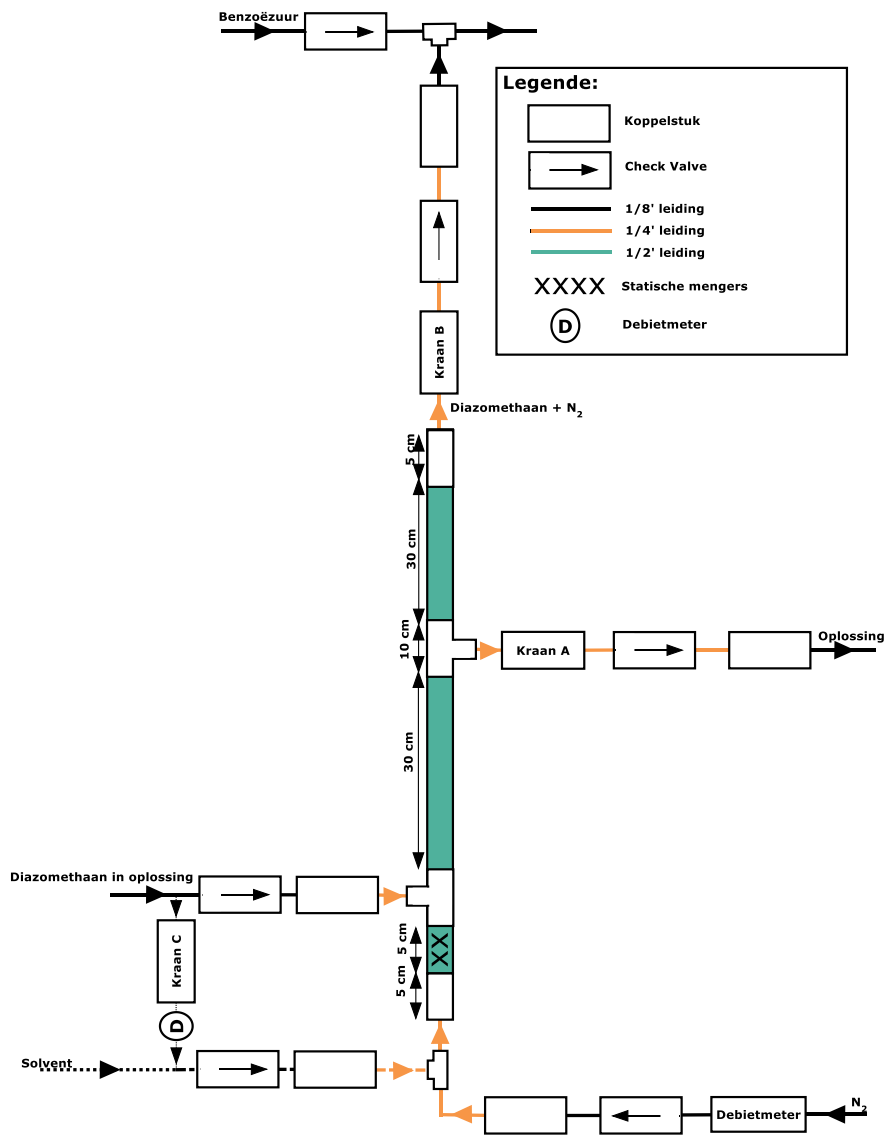


Figuur 67: De menging van een statische menger [85]



Figuur 68: Reductie van gasbelgrootte bij een helix als statische menger [87]

Tijdens de menging van de inkomende stromen in de kolom worden de gasbellen gereduceerd (Figuur 68), wat resulteert in een tragere stijgsnelheid. Hierover dient verder onderzoek te gebeuren aangezien de gasbellen van diazomethaan ook worden gereduceerd. Een alternatieve opstelling is om eerst de stikstofbellen in een solventstroom te breken met behulp van een mengelement waarna aan deze stroom de oplossing met diazomethaan wordt toegevoegd. Hiervoor dient de opstelling in Figuur 66 te worden aangepast door de stikstofbellen voor het T-stuk te breken, weergegeven in Figuur 69. Deze stroom wordt dan in het verlengde van de scheidingskolom binnengebracht met een eventuele zijstroom van het solvent of oplossing met diazomethaan om een doodvolume te vermijden. De oplossing met diazomethaan wordt via een zijgang aan de kolom toegevoerd. Hierdoor worden de bellen van diazomethaan niet gereduceerd en krijgt dit gas ook minder kans om te reageren met het afbraakproduct van Diazald[®]. Dit kan resulteren in een rendementsstijging. [85]–[87].



Figuur 69: Schematische opstelling voor een alternatieve continue gasdoorborreling

5 Besluit en aanbevelingen

Uit het onderzoek naar de invloed van verschillende precursoren wordt geconcludeerd dat er maximaal 306 g N-methylureum kan worden opgelost in één liter water bij 25 °C. Bovendien is de waterige oplossing van N-methylureum (1 M) en natriumnitriet (1,1 M) stabiel over een tijdsperiode van elf uren. In deze periode kunnen de experimenten worden uitgevoerd zonder de afbraak van N-methylureum. Ook is de opbrengt aan N-nitroso-N-methylureum voor ieder uitgevoerd experiment $0,37 \pm 0,08$ M, aangezien de reactieomstandigheden hetzelfde zijn gehouden. Als laatste wordt besloten dat Diazald[®] nog steeds een betere precursor is dan N-nitroso-N-methylureum vanwege het hoger methyleringsrendement. De bekomen rendementen bij 15 minuten reactie in batch zijn respectievelijk 7,89 % en 0,02 %. Er dient eventueel een aparte studie te gebeuren om de reacties van N-methylureum tot diazomethaan te optimaliseren. Bovendien is deze precursor niet generiek genoeg omwille van het afbraakproduct ammoniak en het waterig solvent. Hierdoor worden nevenproducten gevormd bij de reactie van benzoïlchlorides met diazomethaan [17]. Ook kan het experiment voor de vergelijking van de precursoren opnieuw worden uitgevoerd in flow om het verschil ten opzichte van deze in batch te onderzoeken.

Bij de membraanscheidingsexperimenten met N-nitroso-N-methylureum worden lage rendementen bekomen met 1,165 % als maximum bij een 0,78 m gasdoorlatend membraan in een tube-in-tube-opstelling. Deze rendementen zijn echter steeds groter dan deze zonder scheiding uit de N-nitroso-N-methyl-oplossing (0,02%). Hierdoor wordt besloten dat diazomethaan reageert met water tot methanol bij lange contacttijden. Wanneer een ogenblikkelijke scheiding van het reactief gas wordt uitgevoerd, heeft water mogelijk een positieve bijdrage op de scheiding. Dit dient verder te worden onderzocht met behulp van een langer gasdoorlatend membraan en de membraanhouder die wordt ondergedompeld in de substraat-oplossing. Bovendien heeft een laag debiet van kaliumhydroxide en een grote drukgradiënt overheen het membraan een bevorderende werking op de membraanscheiding. Echter zijn er grenzen aan de drukgradiënt vanwege de *liquid entry pressure*, wat een nadeel is aan deze scheidingsmethode. Voor een maximaal methyleringsrendement te bekomen, bij gebruik van N-nitroso-N-methylureum, wordt het zoutzuur opgelost in DMSO. Dit is vanwege de slechte oplosbaarheid van de gevormde precursor in water (< 1 mg/ml), waardoor de hoeveelheid precursor beschikbaar voor de reactie daalt. Als laatste hebben geproduceerde gassen een negatieve invloed op het methyleringsrendement. Hoe groter de hoeveelheid gassen in de tube-in-tubereactor, hoe groter de variatie op het methyleringsrendement. Hierdoor is de tube-in-tubereactor niet geschikt voor industriële schaal en dienen toekomstige studies met het membraan rond de membraanhouder te worden uitgevoerd in een semi-batchreactor (zie Figuur 61 in paragraaf 4.3.1.1 op pagina 61).

Bij de experimenten van de batchdoorborreling met stikstofgas en Diazald[®] als precursor worden hogere rendementen (>20 %) bekomen als deze zonder scheiding (15 %) onder dezelfde condities. Verdere studies kunnen de efficiëntie van deze scheidingsconfiguratie onderzoeken met de voorkeur voor de ontwikkelde continue opstelling. Hierdoor vermindert de arbeidsintensiviteit ten opzichte van de uitgevoerde batchopstelling aangezien hier geen ledigingen, schoonmaak, vulling... meer nodig zijn. Ook wordt in de ontwikkelde continue scheider de stikstofbellen gereduceerd en verdeeld over de hele doorsnede van de kolom. Dit resulteert in een langere contacttijd tussen het opgeloste diazomethaan en benzoëzuur waardoor het methyleringsrendement stijgt. Deze scheidingsmethode is ten opzichte van de membraanscheiding industrieel interessanter naar opschaling en onderhoud toe.

Om de gebruikte scheidingsmethode te optimaliseren en generiek te maken, zijn er nog een aantal onderzoeken nodig: een solventstudie, een precursorstudie en een studie voor de optimalisatie van de continue gasdoorborreling. Hieronder wordt meer uitleg gegeven bij iedere studie. Bovendien zijn deze studies gerangschikt volgens de noodzaak, waarbij de precursorstudie de belangrijkste is.

Bij de *precursorstudie* dient een nieuwe precursor voor diazomethaan te worden ontwikkeld. Het afbraakproduct hiervan dient inert te zijn voor diazomethaan en is bij voorkeur een gas bij de doorborrelingsconfiguratie. Dit gas kan vervolgens helpen om diazomethaan van de oplossing te scheiden. Hierdoor is er minder verbruik van stikstof nodig, wat een besparing is voor een bedrijf. Wanneer het afbraakproduct geen gas is, dient deze een hoog kookpunt te hebben zodat de meesleep van deze component met de stikstofstroom wordt vermeden [88].

Bij de *solventstudie* dienen solventen te worden gevonden die inert zijn en waarin de gebruikte reagentia oplossen (zonder solvatatie-effect). Dit is industrieel een groot voordeel aangezien er maar één solvent dient te worden aangekocht. Ook dienen deze niet toxisch en ontvlambaar te zijn omwille van de veiligheid. Bovendien moeten de solventen goed oplossen in water voor recyclage. Bij voorkeur hebben zij ook een hoog kookpunt om meesleep met de gasstroom te voorkomen en de scheiding van water mogelijk te maken.

Bij de *studie voor de optimalisatie van de continue gasdoorborreling* met stikstofgas moet eerst de invloed van het aantal mengelementen op de drukval en eventuele nevenproducten worden opgevolgd. Hierna kan eventueel een verband worden gezocht tussen het stikstofdebiet en de methyleringsopbrengst. Dan kan een minimaal debiet worden uitgerekend voor een bepaalde omzetting te realiseren. Dit resulteert weer in een besparing voor het bedrijf.

Literatuurlijst

- [1] “Quick Facts About Janssen.” [Online]. Available: <http://www.janssen.com/emea/about-us/our-organization>.
- [2] “Janssen in België.” [Online]. Available: <http://www.janssen.com/belgium/nl/over-janssen>.
- [3] “Lab4U - (Bio-)chemische procestechnologie.” [Online]. Available: <https://iiv.kuleuven.be/onderzoek/lab4U>.
- [4] “Lab4U,” 2015. [Online]. Available: <https://www.ucll.be/onderzoek/algemene-info/expertisecellen/lab4u>.
- [5] R. Draft and F. O. R. Comment, “Definition of active pharmaceutical ingredient,” 2011.
- [6] “Chemische Productie Geel.” [Online]. Available: <http://www.janssen-verslag-samenleving-2013.be/economische-duurzaamheid/chemische-productie-geel.htm>.
- [7] “Technical Bulletin:Diazald® and Diazomethane Generators,” 2007. .
- [8] R. A. Maurya, C. P. Park, J. H. Lee, and D. P. Kim, “Continuous in situ generation, separation, and reaction of diazomethane in a dual-channel microreactor,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 50, no. 26, pp. 5952–5955, 2011.
- [9] “Chemical Synthesis Diazomethane from Diazald®,” Sigma-Aldrich Co., 2016.
- [10] F. Mastronardi, B. Gutmann, and C. Oliver Kappe, “Continuous flow generation and reactions of anhydrous diazomethane using a teflon AF-2400 tube-in-tube reactor,” *Org. Lett.*, vol. 15, no. 21, pp. 5590–5593, 2013.
- [11] “Flow versus Batch,” 2016. [Online]. Available: <http://syrris.com/applications/flow-chemistry/flow-vs-batch>.
- [12] “Flow Chemistry,” 2015. [Online]. Available: <http://www.chemtrix.com/flow-chemistry>.
- [13] A. J. Warr and L. Proctor, “Generation of Diazomethane,” GB 9930454.5, 2001.
- [14] A. Bahl and B. S. Bahl, “Advanced Organic Chemistry: Diazomethane,” in *Textbook of Organic Chemistry*, 11th ed., S. Chand, 1971, p. 901.
- [15] K. John W and S. M. Hecht, “Mechanism of the base-induced decomposition of N-nitroso-N-methylurea,” *J. Org. Chem.*, vol. 38, no. 50, pp. 1821–1824, 1972.
- [16] A. Vrijssen, “De uitvoering van reacties met diazomethaan in flowreactoren,” KU Leuven - UHasselt, 2013.
- [17] J. Billekens, “De reactiviteit en stabiliteit van diazomethaan in flowreactoren,” KU Leuven - UHasselt, 2015.
- [18] A. Creemers and S. Rutten, “PWO-project AZOFLOW 2015-2017: Tussentijdse rapportering,” 2016, p. 21.
- [19] J. Ashenhurst, “Diazomethane,” *Chemical & Engineering News*, 2016. [Online]. Available: <http://www.masterorganicchemistry.com/2011/11/05/reagent-friday-diazomethane-ch2n2/>.
- [20] M. Maggini, G. Granozzi, and E. Rossi, “Micro/Meso-Structured Reactors for Chemical Synthesis : Applications in Materials Science and Medicinal Chemistry,” Università Degli Studi Di Padova, 2011.
- [21] W. H. Brown and T. N. Sorrell, “Rules for Resonance,” *Organic Chemistry*, 1999. [Online]. Available: <http://academics.keene.edu/rblatchly/OrgoCommon/hand/bond/ResonanceRules.html>.
- [22] T. N. Sorrell, *Organic Chemistry*, 2nd ed. University Science Books, 2006.
- [23] C. C. McCain, C. E. H. Bawn, J. Milsted, H. Gesser, E. W. R. Steacie, J. A. Bell, G. B. Kistiakowsky, B. S. Rabinovitch, J. Chanmugam, M. Burton, J. Chanmugam, M. Burton, and C. Rosenblum, “The decomposition of diazomethane,” *J. Chem. Soc. B Phys. Org.*, no. 68, pp. 68–72, 1966.
- [24] “Veiligheidsinformatieblad Diazald®,” Sigma-Aldrich Co., 2016.
- [25] “Veiligheidsinformatieblad N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine,” Sigma-Aldrich Co., 2016.
- [26] “Veiligheidsinformatieblad N-nitroso-N-methylureum,” Sigma-Aldrich Co., 2016.
- [27] S. Garbarino, J. Guerra, P. Poehlauer, B. Gutmann, and C. O. Kappe, “One-pot synthesis of α -haloketones employing a membrane-based semibatch diazomethane generator,” *J. Flow Chem.*, pp. 1–7, 2015.
- [28] “Veiligheidsinformatieblad N-methylureum,” Sigma-Aldrich Co., 2016.

- [29] E. Van Hoof, *Organische Chemie 2: Reactiemechanismen*. Diepenbeek: KU Leuven - UHasselt, 2014.
- [30] D. Sommer, "Methide – CH₃ - Creation and Analysis," 1997.
- [31] K. K. Park, J. Wishnok, and M. C. S. Archer, "Mechanism of alkylation by N-nitroso compounds: Detection of rearranged alcohol in the microsomal metabolism of N-nitrosodi-n-propylamine and base-catalyzed decomposition of N-n-propyl-N-nitrosourea," *Chem. Biol. Interact.*, vol. 18, no. 9, pp. 349 – 354, 1997.
- [32] A. Viswas and K. Tewari, *A Textbook Of Organic Chemistry*, 3rd ed. Vikas Publishing House Pvt Limited, 2009.
- [33] L. H. Keith and M. Walker, *Handbook of Air Toxics: Sampling, Analysis, and Properties*. CRC Press, 1995.
- [34] E. Van Hoof, *Organische Chemie 1: Algemene Organische Chemie: Structuur en eigenschappen van organische verbindingen*. Diepenbeek: KU Leuven - UHasselt, 2010.
- [35] L. Bergmans, "HOOFDSTUK IX: nucleofiele substitutie en eliminatie," 2002. [Online]. Available: <http://users.ugent.be/~lbergman/>.
- [36] B. Casteleyn, "Voorbereiding toelatingsexamen arts/tandart: Chemie - chemisch evenwicht," 2013.
- [37] J. R. Votano, M. Parham, L. H. Hall, K. Lemont B., and L. M. Hall, *Pharmaceutical drug analysis*, 1st ed. Helvetica Chimica Acta AG, 2005.
- [38] G. M. Blackburn, *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. Royal Society of Chemistry, 2006.
- [39] J. K. Snyder and L. M. Stock, "Conformational preferences in alkylnitrosoureas," *J. Org. Chem.*, vol. 45, no. 5, pp. 886–891, 1980.
- [40] J. K. Snyder and L. M. Stock, "Reactions of Alkylnitrosoureas in Aqueous Solution'," *J. Org. Chem.*, vol. 45, no. 6, pp. 1990–1999, 1980.
- [41] K. De Bruycker, S. Billiet, H. A. Houck, S. Chattopadhyay, J. M. Winne, and F. E. Du Prez, "Triazolinediones as Highly Enabling Synthetic Tools," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 6, pp. 3919–3974, 2016.
- [42] P. Magee, "The chemistry of nitrosamines," *Reed Business Information*, p. 56, 1973.
- [43] J. Wang, W. G. Chan, S. A. Haut, M. R. Krauss, R. R. Izac, and W. P. Hempfling, "Determination of total N-nitroso compounds by chemical denitrosation using CuCl," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 53, no. 12, pp. 4686–4691, 2005.
- [44] J. Sun, B. Yang, and H. Lin, "A semicontinuous process for the synthesis of methyl carbamate from urea and methanol," *Chem. Eng. Technol.*, vol. 27, no. 4, pp. 435–439, 2004.
- [45] S. Taranaki, "Ammonia and urea production," *New Zel. Inst. Chem.*, pp. 1–10, 1998.
- [46] "Plastic Disposable Static Mixers," 2016. [Online]. Available: <http://stamixco.com/Plastic-Disposable-Static-Mixers-small-flow-rates-meter-mix-dispense-applications-adhesives-varnishes-urethanes-sealants-liquid-silicone-rubber-LSR>.
- [47] "KiloFlow: The Turnkey Kilo-lab in your Fume Hood," 2013. [Online]. Available: http://www.chemtrix.com/img/downloads/CHE_brochure-kiloflow_tot.pdf.
- [48] B. J. Deadman, S. G. Collins, and A. R. Maguire, "Taming hazardous chemistry in flow: the continuous processing of diazo and diazonium compounds," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 21, no. 6, pp. 2273–2704, 2015.
- [49] "Flow Generation and Reaction of Diazomethane Using a Gas-Permeable Teflon Tube-in-Tube Reactor," 2014. [Online]. Available: http://www.tcichemicals.com/en/us/product/tci-topics/ArticleHighlights_20140217.html.
- [50] J. P. Montoya, "Membrane Gas Exchange: Using Hollow Fiber Membranes to Separate Gases from Liquid and Gaseous Streams," 2010.
- [51] R. A. Maurya, K. I. Min, and D. P. Kim, "Generation, separation, and reactions of ethyl diazoacetate using integrated microfluidic system," in *Proceedings of the 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, MicroTAS 2012*, 2012, pp. 1204–1206.
- [52] R. Saffarini, H. Arafat, and R. Thomas, "Influence of Pore Structure on Membrane Wettability in Membrane," *Sixth Jordan Int. Chem. Eng. Conf.*, no. March 2012, pp. 1–5, 2012.
- [53] H. Volker, D. Kralisch, and N. Kockmann, *Novel Process Windows: Innovative Gates to Intensified and Sustainable Chemical Processes*, 1st ed. John Wiley & Sons, 2014.

- [54] “Membrane Basics,” 2016. [Online]. Available: <https://www.permselect.com/membranes>.
- [55] L. Norman N, F. Anthony G., H. W. S. Winston, M. Takeshi, N. N. Li, A. G. Fane, W. S. W. Ho, and T. Matsuura, *Advanced Membrane Technology and Applications*. John Wiley & Sons, 2011.
- [56] “Integrated Liquid - Liquid Separator: owner’s manual,” 2013. [Online]. Available: https://www.zaiput.com/sites/all/themes/danland/images/Separator_instructions_2013_08_05.pdf.
- [57] J. Xu, R. Vaillant, and D. Attinger, “Use of a porous membrane for gas bubble removal in microfluidic channels: Physical mechanisms and design criteria,” *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 9, no. 4–5, pp. 765–772, 2010.
- [58] D. Njobuenwu, E. O. O. Oboho, and R. H. Gumus, “Determination of Contact Angle from Contact Area of Liquid Droplet Spreading on Solid Substrate.” [Online]. Available: http://lejpt.academicdirect.org/A10/get_htm.php?htm=029_038.
- [59] L. Breakey and L. Thomassen, *Ecologie en Milieutechnologie*. Diepenbeek: KU Leuven - UHasselt, 2015.
- [60] “Degassing Mobile Phase Solvents,” 1991. [Online]. Available: <http://www.shimadzu.com/an/hplc/support/lib/lectalk/s5/055.html>.
- [61] “GHS Fact: Self-Reactive Substances and Mixtures,” 2012. [Online]. Available: <http://www.thewerco.com/industry/articles/14356/ghs-fact-self-reactive-substances-and-mixtures/>.
- [62] D. L. H. Williams, *Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide*, 1st ed. Elsevier, 2004, 2004.
- [63] “Maintaining Your Agilent 1100 Series HPLC System Maintaining,” Agilent Technologies, 2001.
- [64] J. W. A. Klaessens, *Statistiek, validatie en meetonzekerheid voor het laboratorium*, Derde druk. Utrecht: Syntax Media, 2013.
- [65] “Prestatiekenmerken,” *Belgisch Staatblad*, p. 56, 27-Jan-2012.
- [66] “Compendium voor analyse van water: definities en terminologie:,” *Belgisch Staatblad*, p. 4, 19-Apr-2010.
- [67] “Effect of Temperature on Solubility of a Salt,” Vernier Software & Technology, 2012.
- [68] J. M. P. Q. Delgado, “Experimental data of solubility at different temperatures: A simple technique,” *Heat Mass Transf. und Stoffuebertragung*, vol. 43, no. 12, pp. 1311–1316, 2007.
- [69] Allan S. Myerson, Ed., *Handbook of Industrial Crystallization*, 2nd ed., no. October. Elsevier Science & Technology Books, 2002.
- [70] “Analysis of Urea Fast: Reproducible HPLC Method,” Logent TM, 2007.
- [71] W. Guedens and M. Reynders, “Colorimetrie,” Diepenbeek, 2006.
- [72] K. O. Ali, O. T. Maarroof, and M. M. Ayoob, “UV- Vis Spectroscopy.” p. 91.
- [73] F. F. Wetenschappen and H. Martens, “Validatie van een glc-methode voor de bepaling van dioctylftalaat,” 2010.
- [74] D. Lide, “Aqueous Solubility of Inorganic Compounds at Various Temperatures,” *CRC Handb. Chem. Phys.*, pp. 1–6, 2005.
- [75] F.-M. Lee and L. E. Lahti, “Solubility of urea in water-alcohol mixtures,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 17, no. 3, pp. 304–306, 1972.
- [76] “Een verticale boxplot bouwen,” pp. 1–22.
- [77] “Duran®: Laboratory glass bottles.” [Online]. Available: <http://www.duran-group.com/en/products-solutions/laboratory-glassware/products/laboratory-glass-bottles.html>.
- [78] “Solubilities in water, alcohol, chloroform en ether (Approximate Solubilities of USP and NF Articles).” [Online]. Available: http://www.drugfuture.com/pharmacopoeia/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m6h00100.html.
- [79] “Potassium Benzoate.” [Online]. Available: http://www.emeraldmaterials.com/cms/kalama/fisftp.downloadPublicDoc?p_filename=POTBENZ_TDS_ENG.pdf.
- [80] C. P. Schaller, “Structure & Reactivity: Concepts of Acids and Bases,” 2008. [Online]. Available: http://employees.csbsju.edu/cschaller/principles_chem/acid/acid_solvent.htm.

- [81] C. A. Kingsbury, "Why are the Nitro and Sulfone Groups Poor Hydrogen Bonders?," 2015.
- [82] A. Luzar and D. Chandler, "Structure and hydrogen bond dynamics of water–dimethyl sulfoxide mixtures by computer simulations," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 10, pp. 8160–8173, 1993.
- [83] "Veiligheidsinformatieblad Methyl-p-tolueensulfonaat," Sigma-Aldrich Co., 2016.
- [84] "Swagelok," 2016. [Online]. Available: <http://swagelok.com/en>.
- [85] "Principles of Operations," 2016. [Online]. Available: <http://stamixco.com/Principles-of-Operations-static-mixers-high-and-low-viscosity-liquids>.
- [86] E. Van De Putte and M. Benelux, "Statische mengers: continu mengen zonder tank," *Engineeringnet.be*, vol. 29, pp. 2–3, 2014.
- [87] J. Verleg, "Statische menger en mixer," *Bulk Solids Process. Handl.*, vol. 2, p. 48, 2015.
- [88] "Safety manual for the preparation, handling and reactions of diazomethane," University of Glasgow, 2013.

Bijlagen

Bijlagenlijst

Bijlage A: HPLC-programma voor methylbenzooat en methyl-p-tolueensulfonaat	79
Bijlage B: HPLC-programma voor N-methylureum	81
Bijlage C: Regressies ijklijn methylbenzooat	83
Bijlage D: Regressies ijklijn methyl-p-tolueensulfonaat	85
Bijlage E: Technische tekening membraanhouder.....	86

Bijlage A: HPLC-programma voor methylbenzooat en methyl-p-tolueensulfo- fonaat

Method Information

Method: C:\CHEM32\...RSTJENS\METHYLBENZOOAT, METHYL4TOLUEENSULFONAAT.M

The Acq. Method's Instrument Parameters for the Run were :

Agilent 1100/1200 Quaternary Pump

Control

Column Flow : 1.000 ml/min
 Stoptime : 30.00 min
 Posttime : Off

Solvents

Solvent A : Acetonitrile
 Solvent B : Off
 Solvent C : Fosfaatbuffer (pH = 2.8)
 Solvent D : Off

PressureLimits

Minimum Pressure : 0 bar
 Maximum Pressure : 400 bar

Auxiliary

Maximal Flow Ramp : 100.00 ml/min²
 Primary Channel : Auto
 Compressibility : 100*10⁻⁶ bar⁻¹
 Minimal Stroke : Auto

Store Parameters

Store Ratio A : Yes
 Store Ratio B : Yes
 Store Ratio C : Yes
 Store Ratio D : Yes
 Store Flow : Yes
 Store Pressure : Yes

Timetable

<i>Time</i> minutes	<i>Solv.B</i> %	<i>Solv.C</i> %	<i>Solv.D</i> %	<i>Flow</i> ml/min	<i>Pressure</i> bar
0.000	0.0	90.0	0.0	1.000	400
7.000	0.0	20.0	0.0	1.000	400
9.300	0.0	20.0	0.0	1.000	400
10.00	0.0	0.00	0.0	1.000	400
11.30	0.0	0.00	0.0	1.000	400
11.50	0.0	90.0	0.0	1.000	400
12.50	0.0	90.0	0.0	1.000	400

Agilent 1100 Variable Wavelength Detector

Signal
Wavelength : 225 nm
Peakwidth : > 0.1 min

Time
Stoptime : As pump
Posttime : Off

Analog Output
Zero offset analog out. : 5 %
Attenuation analog out. : 1000 mAU

Store Additionally

Signal w/o Reference : No
Reference : No

Autobalance
Prerun balancing : Yes
Postrun balancing : No

Agilent 1100 Autosampler

Injection
Injection Mode : Standard
Injector volume : 20.00 µl
Optimization : none

Auxiliary
Drawspeed : 100 µl/min
Ejectspeed : 100 µl/min
Draw position : 0.0 mm

Time
Stoptime : As Pump
Posttime : Off

Column

Column Description	: Eclipse XDB-C18		
Serial#	: autoID-11		
Product#	: 993967-902	Batch#	:
Diameter	: 4.6 mm	Length	: 150.0 mm
Particle size	: 5.0 µm	Void volume	: 60.0 %
Maximum Pressure	: 2.0		
Minimum pH	: 9.0		
Maximum pH	: 400.0 bar		
Maximum Temperature	: 60.0 °C		

Bijlage B: HPLC-programma voor N-methylureum

Method Information

Method: C:\CHEM32\1\METHODS\ARNO CORSTJENS\METHYLUREA.M

The Acq. Method's Instrument Parameters for the Run were :

Agilent 1100/1200 Quaternary Pump

Control

Column Flow : 0.500 ml/min
Stoptime : 15.00 min
Posttime : Off

Solvents

Solvent A : Off
Solvent B : Off
Solvent C : Off
Solvent D : Ultra zuiver water

Pressure Limits

Minimum Pressure : 0 bar
Maximum Pressure : 400 bar

Auxiliary

Maximal Flow Ramp : 100.00 ml/min²
Primary Channel : Auto
Compressibility : 100*10⁻⁶ bar⁻¹
Minimal Stroke : Auto

Store Parameters

Store Ratio A : Yes
Store Ratio B : Yes
Store Ratio C : Yes
Store Ratio D : Yes
Store Flow : Yes
Store Pressure : Yes

Timetable

<i>Time</i> minutes	<i>Solv.B</i> %	<i>Solv.C</i> %	<i>Solv.D</i> %	<i>Flow</i> ml/min	<i>Pressure</i> bar
0.00	0.0	0.0	100	0.500	400
15.00	0.0	0.0	100	0.500	400

Agilent 1100 Variable Wavelength Detector

Signal
Wavelength : 195 nm
Peakwidth : > 0.1 min

Time
Stoptime : As pump
Posttime : Off

Analog Output
Zero offset analog out. : 5 %
Attenuation analog out. : 1000 mAU

Store Additionally
Signal w/o Reference : No
Reference : No

Autobalance
Prerun balancing : Yes
Postrun balancing : No

Agilent 1100 Autosampler

Injection
Injection Mode : Standard
Injector volume : 20.00 µl
Optimization : none

Auxiliary
Drawspeed : 100 µl/min
Ejectspeed : 100 µl/min
Draw position : 0.0 mm

Time
Stoptime : As Pump
Posttime : Off

Column

Column Description : Eclipse XDB-C18
Serial# : autoID-11
Product# : 993967-902 Batch# : :
Diameter : 4.6 mm Length : 150.0 mm
Particle size : 5.0 µm Void volume : 60.0 %
Minimum pH : 2.0
Maximum pH : 9.0
Maximum Pressure : 400.0 bar
Maximum Temperature : 60.0 °C

Bijlage C: Regressies ijklijn methybenzoaat

SAMENVATTING UITVOER (Regressie 1)

Gegevens voor de regressie	
Meervoudige correlatiecoëfficiënt R	0,999051565
R-kwadraat	0,998104029
Aangepaste kleinste kwadraat	0,997724835
Standaardfout	149,6483042
Waarnemingen	7

Variantie-analyse

	Vrijheidsgraden	Kwadratensom	Gemiddelde kwadraten	F	Significantie F
Regressie	1	58946459,96	58946459,96	2632,171177	5,31805E-08
Storing	5	111973,0747	22394,61494		
Totaal	6	59058433,03			

	Coëfficiënten	Standaardfout	T- statistische gegevens	P-waarde	Laagste 95%	Hoogste 95%
Snijpunt	92,05851029	74,93027376	1,228589003	0,273894206	-100,5558904	284,6729109
Concentratie	14080489,04	274448,3817	51,30468962	5,31805E-08	13374997,02	14785981,07

STORINGEN

Waarneming	Voorspeld Area	Storingen
1	148,6286719	-60,72867192
2	205,1988335	-56,59883355
3	374,9093184	-17,10931843
4	884,0407731	32,75922692
5	2920,566592	49,4334083
6	5749,074673	249,6253269
7	8011,881138	-197,3811382

Concentratie MBZ [mg/l]	Berekend Area	Ondergrens	bovengrens	gemeten	Ondergrens	bovengrens
0,000040	149	-236,1	533	88	Ja	Ja
0,000080	205	-179,5	590	149	Ja	Ja
0,000201	375	-9,8	760	358	Ja	Ja
0,000562	884	499,4	1269	917	Ja	Ja
0,002009	2921	2535,9	3305	2970	Ja	Ja
0,004018	5749	5364,4	6134	5999	Ja	Ja
0,005625	8012	7627,2	8397	7815	Ja	Ja
0,008035	11406	11021,4	11791	10104	Nee	Ja

SAMENVATTING UITVOER (Regressie 2)

Gegevens voor de regressie	
Meervoudige correlatiecoëfficiënt R	0,999916857
R-kwadraat	0,99983372
Aangepaste kleinste kwadraat	0,99979215
Standaardfout	33,810423
Waarnemingen	6

Variantie-analyse

	Vrijheidsgraden	Kwadratensom	Gemiddelde kwadraten	F	Significantie F
Regressie	1	27494712,55	27494712,55	24051,82168	1,0369E-08
Storing	4	4572,578813	1143,144703		
Totaal	5	27499285,13			

	Coëfficiënten	Standaardfout	T- statistische gegevens	P-waarde	Laagste 95%	Hoogste 95%
Snijpunt	44,14382964	17,63614225	2,50303207	0,066550602	-4,821951188	93,10961047
Concentratie	14782148,67	95315,5105	155,0864974	1,0369E-08	14517510,39	15046786,95

STORINGEN

Waarneming	Voorspeld Area	Storingen
1	103,5329984	-15,63299838
2	162,9221671	-14,32216711
3	341,0896733	16,71032669
4	875,5921919	41,20780809
5	3013,602266	-43,60226631
6	5983,060703	15,63929702

Concentratie MBZ [mg/l]	Berekend Area	Ondergrens	bovengrens	gemeten	Ondergrens	bovengrens
0,000040	104	9,7	197	88	Ja	Ja
0,000080	163	69,0	257	149	Ja	Ja
0,000201	341	247,2	435	358	Ja	Ja
0,000562	876	781,7	969	917	Ja	Ja
0,002009	3014	2919,7	3107	2970	Ja	Ja
0,004018	5983	5889,2	6077	5999	Ja	Ja
0,005625	8359	8264,8	8453	7815	Nee	Ja

SAMENVATTING UITVOER (Regressie 3)

<i>Gegevens voor de regressie</i>	
Meervoudige correlatiecoëfficiënt R	0,999722691
R-kwadraat	0,99944546
Aangepaste kleinste kwadraat	0,999260613
Standaardfout	32,75214515
Waarnemingen	5

Variantie-analyse

	<i>Vrijheidsgraden</i>	<i>Kwadratensom</i>	<i>Gemiddelde kwadraten</i>	<i>F</i>	<i>Significantie F</i>
Regressie	1	5799981,899	5799981,899	5406,885071	5,54321E-06
Storing	3	3218,109035	1072,703012		
Totaal	4	5803200,008			

	<i>Coëfficiënten</i>	<i>Standaardfout</i>	<i>T- statistische gegevens</i>	<i>P-waarde</i>	<i>Laagste 95%</i>	<i>Hoogste 95%</i>
Snijpunt	52,42825006	18,6070334	2,817657653	0,066867723	-6,787634633	111,6441348
Concentratie	14584888,12	198348,7797	73,53152433	5,54321E-06	13953653,78	15216122,46

STORINGEN

<i>Waarneming</i>	<i>Voorspeld Area</i>	<i>Storingen</i>
1	111,0248994	-23,12489936
2	169,6215487	-21,02154866
3	345,4114966	12,38850343
4	872,7813403	44,01865972
5	2982,260715	-12,26071513

Concentratie MBZ [mg/l]	Berekend Area	Ondergrens	bovengrens	gemeten	Ondergrens	bovengrens
0,0000040	111	6,8	215	88	Ja	Ja
0,0000080	170	65,4	274	149	Ja	Ja
0,0000201	345	241,2	450	358	Ja	Ja
0,0000562	873	768,5	977	917	Ja	Ja
0,0002009	2982	2878,0	3086	2970	Ja	Ja
0,0004018	5912	5807,9	6016	5999	Ja	Ja

Bijlage D: Regressies ijklijn methyl-p-tolueensulfonaat

SAMENVATTING UITVOER (Regressie 1)

Gegevens voor de regressie	
Meer eenvoudige correlatiecoëfficiënt R	0,999755379
R-kwadraat	0,999510818
Aangepaste kleinste kwadraat	0,999412981
Standaardfout	65,76709966
Waarnemingen	7

Variantie-analyse

	Vrijheidsgraden	Kwadratensom	Gemiddelde kwadraten	F	Significantie F
Regressie	1	44187997,03	44187997,03	10216,14237	1,79734E-09
Storing	5	21626,55699	4325,311397		
Totaal	6	44209623,59			

	Coëfficiënten	Standaardfout	T-statistische gegevens	P-waarde	Laagste 95%	Hoogste 95%
Snijpunt	61,05675289	32,93018794	1,85412707	0,122894975	-23,59299009	145,7064959
Concentratie	14783908,89	146266,8165	101,0749344	1,79734E-09	14407918,07	15159899,71

STORINGEN

Waarneming	Voorspeld Area	Storingen
1	110,035843	-33,58944305
2	159,0149332	-40,54593321
3	305,9522037	-22,90320368
4	746,7640151	70,97498488
5	2510,011261	83,32873913
6	4958,965769	-77,15576885
7	6918,129375	19,89062477

Concentratie MBZ [mg/l]	Berekend Area	Ondergrens	bovengrens	gemeten	Ondergrens	bovengrens
0,0000033	110	-59,0	279	76	Ja	Ja
0,0000066	159	-10,0	328	118	Ja	Ja
0,0000166	306	136,9	475	283	Ja	Ja
0,0000464	747	577,7	916	818	Ja	Ja
0,0001657	2510	2341,0	2679	2593	Ja	Ja
0,0003313	4959	4789,9	5128	4882	Ja	Ja
0,0004638	6918	6749,1	7087	6938	Ja	Ja
0,0006526	9857	9687,8	10026	9235	Nee	Ja

SAMENVATTING UITVOER (Regressie 2)

Gegevens voor de regressie	
Meer eenvoudige correlatiecoëfficiënt R	0,999444968
R-kwadraat	0,998890244
Aangepaste kleinste kwadraat	0,998612804
Standaardfout	71,65174602
Waarnemingen	6

Variantie-analyse

	Vrijheidsgraden	Kwadratensom	Gemiddelde kwadraten	F	Significantie F
Regressie	1	18484326,54	18484326,54	3600,394392	4,62006E-07
Storing	4	20535,89083	5133,972707		
Totaal	5	18504862,44			

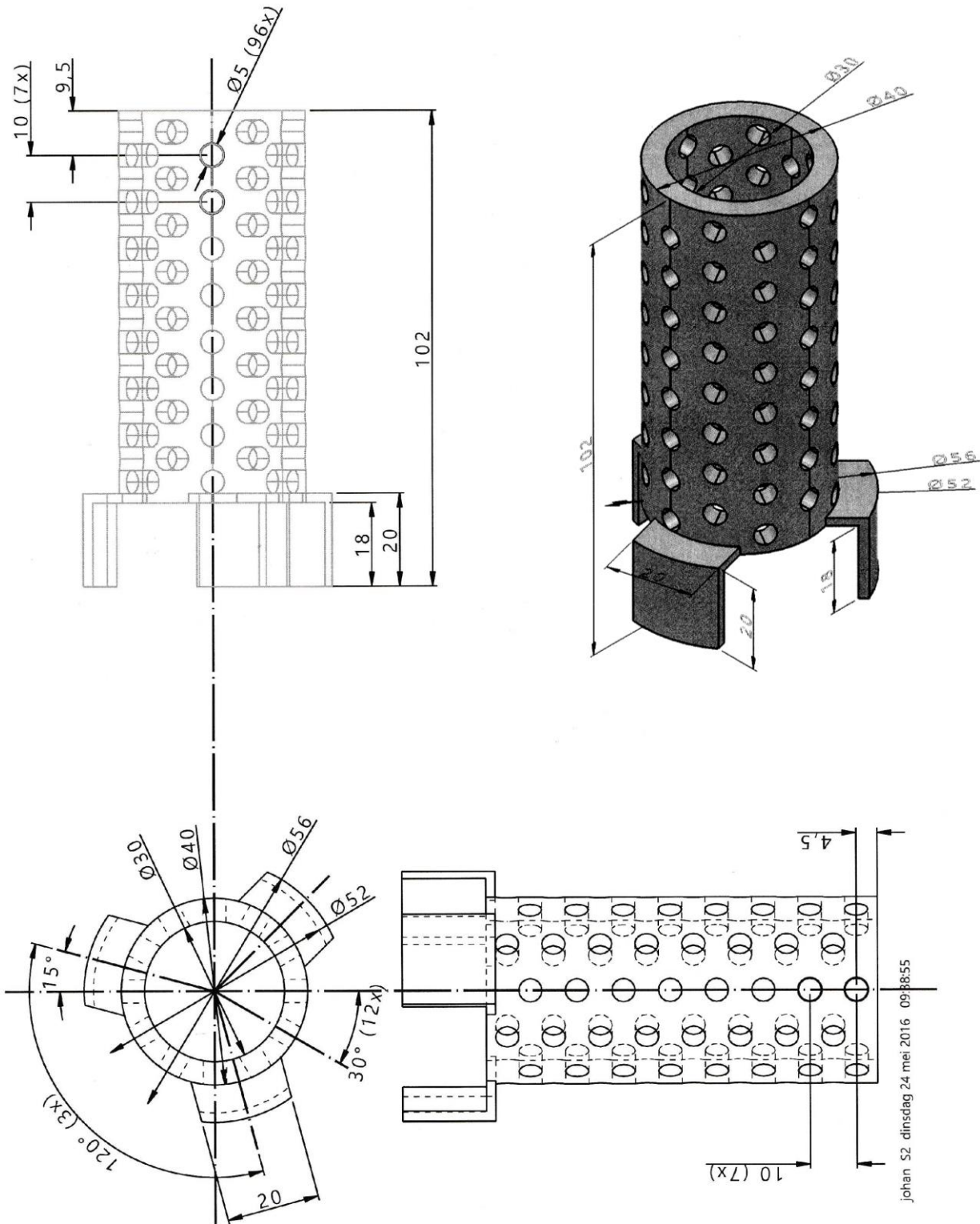
	Coëfficiënten	Standaardfout	T-statistische gegevens	P-waarde	Laagste 95%	Hoogste 95%
Snijpunt	65,8852433	37,37487654	1,762821697	0,152713101	-37,88404973	169,6545363
Concentratie	14698162,17	244955,952	60,00328651	4,62006E-07	14018055,42	15378268,93

STORINGEN

Waarneming	Voorspeld Area	Storingen
1	114,5802546	-38,13385458
2	163,2752659	-44,80626586
3	309,3602997	-26,3112997
4	747,6154012	70,12359878
5	2500,635807	92,70419269
6	4935,386371	-53,57637132

Concentratie MBZ [mg/l]	Berekend Area	Ondergrens	bovengrens	gemeten	Ondergrens	bovengrens
0,0000033	115	-84,4	313,5	76	Ja	Ja
0,0000066	163	-35,7	362,2	118	Ja	Ja
0,0000166	309	110,4	508,3	283	Ja	Ja
0,0000464	748	548,7	946,6	818	Ja	Ja
0,0001657	2501	2301,7	2699,6	2593	Ja	Ja
0,0003313	4935	4736,4	5134,3	4882	Ja	Ja
0,0004638	6883	6684,2	7082,1	6938	Ja	Ja

Bijlage E: Technische tekening membraanhouder



johan 52 dinsdag 24 mei 2016 09:38:55

Auteursrechtelijke overeenkomst

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

Synthese van API's via explosieve intermediairen in flow: invloed van scheiding en precursor op methyleringsrendement

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

Jaar: **2016**

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,

Corstjens, Arno

Datum: **13/06/2016**