KU LEUVEN

FACULTEIT BIO-INGENIEURSWETENSCHAPPEN

Pt(II)-gekatalyseerde C-H hydroxylatie van *n*-alkanen in azijnzuur als solvent met het oog op verbeterde selectiviteiten

Pt(II)-catalysed C-H hydroxylation of *n*-alkanes in acetic acid as solvent to achieve enhanced selectivities

Promotor:
Prof. Dirk De Vos
Departement Microbiële en Moleculaire Systemen
Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse

Masterproef voorgedragen
tot het behalen van het diploma van
Master of science in de bio-ingenieurswetenschappen:
katalytische technologie

Lisa Van Emelen

juni 2018

"Dit proefschrift is een examendocument dat na de verdediging niet meer werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. In publicaties mag naar dit proefwerk verwezen worden mits schriftelijke toelating van de promotor, vermeld op de titelpagina."

Voorwoord

Als ik terugblik op de voorbije vijf jaar studies bio-ingenieurswetenschappen en in het bijzonder op het afgelopen jaar, dat in het teken stond van de masterproef, kunnen deze het beste samengevat worden als *tempus fugit*. Hoewel het een beetje bloed en vooral veel zweet gekost heeft (maar gelukkig geen tranen) en experimenten niet altijd de gewenste resultaten opleverden, heb ik het afgelopen jaar in de eerste plaats veel plezier beleefd en veel bijgeleerd. Zonder de hulp en ondersteuning van anderen, zou dit proefschrift echter niet tot stand gekomen zijn en hiervoor verdienen deze personen dan ook een bedanking.

Ten eerste wens ik mijn promotor, prof. Dirk De Vos te bedanken voor zijn betrokkenheid, enthousiasme en nauwgezette opvolging van het onderzoek. Telkens weer was hij bereid zijn inzichten te delen en kwam hij met voorstellen voor nieuwe proeven aanzetten.

Naar ir. Michiel Janssen, mijn thesisbegeleider, gaat echter mijn grootste dank uit. Het afgelopen jaar kon ik steeds op hem rekenen, of het nu ging om hulp bij het experimenteel werk, het verwerken en interpreteren van de gegevens of het verbeteren van de literatuurstudie. Zonder zijn tomeloze inzet en kritische input, zou deze scriptie er heel anders uit hebben gezien. Het zou in mijn ogen niet meer dan normaal geweest zijn, mocht op het elektronisch gegenereerd titelblad ook zijn naam gestaan hebben.

Verder wil ik ook mijn dank betuigen aan de andere leden van de onderzoeksgroep, bij wie ik steeds terecht kon met praktische problemen in het labo; in het bijzonder aan ir. Simon Smolders, voor zijn hulp bij de gasfaseanalyse en aan ir. Carlos Marquez, voor de uitgebreide assistentie bij de infraroodmetingen.

Daarnaast wil ik mijn ouders, zussen en grootouders bedanken voor hun niet-aflatende steun bij alles wat ik onderneem, alsook het wekelijks aanhoren van de vorderingen van de thesis. Het is een bijzonder geruststellende wetenschap dat ik steeds bij hen terecht kan.

Als laatste ben ik nog dank verschuldigd aan mijn medestudenten bio-ingenieurswetenschappen en vrienden uit het Sint-Jozef-Klein-Seminarie in Sint-Niklaas, daar zij de afgelopen vijf jaar mee kleur hebben gegeven.

Lisa Van Emelen

Samenvatting

Door hun lage prijs en abundante beschikbaarheid uit fossiele bronnen, vormen alkanen een aantrekkelijke grondstof voor de productie van waardevolle chemicaliën. In het bijzonder is de directe hydroxylatie met moleculaire zuurstof (O_2) een aangewezen route voor de synthese van primaire alcoholen, die wijdverbreid worden toegepast in o.m. de fabricage van surfactanten. Tot op heden is een overeenkomstig industrieel proces echter onbestaande, omwille van de chemische inertie van alifatische C–H bindingen. Bijgevolg verloopt de synthese van primaire alcoholen *via* een energie- en kostenintensief meerstapsproces. Elektrofiele C–H activatie is een veelbelovend alternatief, daar deze strategie intrinsiek aanleiding geeft tot een hoge chemo- en regioselectiviteit. Een bekend voorbeeld hiervan is het Shilovsysteem, dat een homogene Pt^{II}-katalysator inzet om korte alkanen te hydroxyleren in een waterig medium. Desalniettemin is het substraatbereik gelimiteerd tot wateroplosbare verbindingen. In deze masterproef werd het Shilovconcept daarom succesvol geïntroduceerd in azijnzuur, wat toeliet om de toepasbaarheid ervan uit te breiden naar hogere *n*-alkanen.

Eerst en vooral werden tijdsprofielen opgesteld bij verschillende temperaturen voor de hydroxylatie van *n*-heptaan, in combinatie met een preliminaire evaluatie van experimentele parameters. Na 1 h bij 140 ºC werd een opmerkelijke alcohol- (4 %) en positionele (18 %) selectiviteit bereikt bij 38 % conversie. Bovendien werd de beperkte oplossnelheid van K_2PtCl_4 geïdentificeerd als de oorzaak voor het waarnemen van een temperatuurafhankelijke inductieperiode. Belangrijker nog bleek de aanwezigheid van azijnzuuranhydride essentieel te zijn. Het anhydride beschermt niet alleen de gewenste C_7-alcoholen tegen overoxidatie d.m.v. *in situ* acetylering, het vormt wellicht ook de actieve katalysator door coördinatie met Pt^{II}. In een tweede onderzoekslijn bevestigden blanco experimenten en een vergelijkende studie met een autoxidatiekatalysator de betrokkenheid van K_2PtCl_4 in het geobserveerde selectiviteitspatroon. Functionalisatie van autoxidatiebestendige substraten valideerden vervolgens het vermogen van Pt^{II} om primaire C–H bindingen te activeren. Daarenboven vertoonde de neerslag, die onveranderlijk werd gevormd na reactie, dezelfde katalytische activiteit als het oorspronkelijke Pt-zout. Finaal werd de stabiliteit van de *in situ* gevormde esters geëvalueerd, waarbij drie verschillende degradatie-routes werden onderscheiden. In het bijzonder trad Pt-gemedieerde afbraak op langs de terminale methylgroep van de alkylketen, waarbij de acyloxygroep vermoedelijk als *directing group* fungeerde. Tot slot werden alternatieve veresteringsagentia bestudeerd, maar verder onderzoek is evenwel noodzakelijk.

Abstract

Due to their low price and broad availability from fossil resources, alkanes constitute an attractive feedstock for the production of valuable chemicals. In particular, the direct hydroxylation with molecular oxygen is a preferred route for the synthesis of primary alcohols, which are abundantly used in, *e.g.*, surfactant manufacturing. To date, such pathway is inexistent in industry, owing to the high inertness of aliphatic C–H bonds. As a consequence, the production of primary alcohols involves energy- and cost-intensive multistep processes.

Electrophilic C–H activation presents a promising alternative, as this strategy intrinsically results in a high chemo- and positional selectivity. A well-known example is the Shilov system, which employs a homogeneous Pt^{II} catalyst to enable the hydroxylation of short alkanes in an aqueous environment. Nevertheless, the substrate scope remains restricted to water-soluble compounds. In this master thesis, the Shilov concept was successfully introduced in acetic acid, which allowed extending its applicability to longer *n*-alkanes.

Firstly, time profiles were constructed at different temperatures for the hydroxylation of *n*-heptane, in combination with preliminary screening of experimental parameters. After 1 h at 140 ºC, a remarkable positional (18 %) selectivity was attained at 38 % conversion and 4 % alcohol selectivity. Furthermore, the slow dissolution of K_2PtCl_4 was unambiguously identified as the cause of a temperature-dependent induction period. More importantly, the presence of acetic anhydride was found to be essential. The anhydride not only protects the desired C_7-alcohols against overoxidation *via in situ* acetylation, it is speculated to yield the active catalyst by coordinating to Pt^{II} as well.

In a second line of research, blank experiments and a comparative study with a suitable autoxidation catalyst validated the involvement of K_2PtCl_4 in the observed selectivity pattern. Subsequently, functionalisation of autoxidation-resistant substrates confirmed the ability of Pt^{II} to activate primary C–H bonds. Accordingly, the precipitate, which invariably occurred after reaction, exhibited equal catalytic efficiency as the original Pt salt.

In a final stage, the stability of the *in situ* formed esters was evaluated and three routes of degradation could be distinguished. In particular, Pt-mediated degradation took place at the terminal methyl group of the alkyl chain, whereas the acyloxy group presumably functioned as a *directing group*. Eventually, alternative esterification agents were investigated to improve the stability of the product alcohols, yet further research is required in this area.

Lijst met afkortingen en symbolen

^{1}H-NMR	proton kernmagnetische resonantie
A	relatieve piekoppervlakte
Ac_2O	azijnzuuranhydride
acac	acetylacetonaat
AIBN	azobis(isobutyronitril)
AlkB	alkaanhydroxylase
AlPO	aluminiumfosfaat
AMLA	ambifiele metaal-ligand activatie
APG	alkylpolyglycoside
BDE	bindingsdissociatie-energie
BMO	butaanmono-oxygenasen
bpym	2,2'-bipyrimidine
BSTFA	*N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamide
BTX	benzeen, tolueen en xyleen
$CDCl_3$	gedeutereerde chloroform
CMD	geconcerteerde metallatie-deprotonatie
CNG	*compressed natural gas*
CYP	cytochroom P450 enzym
DCD	dehydrocyclodimerisatie
DTGS-detector	*deuterated triglycine sulphate detector*; gedeutereerde triglycinesulfaat detector
ECN	*effective carbon number*
FAD	flavine-adeninedinucleotide
FID	*flame ionisation detector*, vlamionisatiedetector
FMN	flavinemononucleotide
FTIR	Fourier-transform infrarood(spectroscopie)
FTS	Fischer-Tropschsynthese
G+C	guanine en cytosine
GC	gaschromatografie
GC-MS	gaschromatografie-massaspectrometrie
IP	inductieperiode

KWS	koolwaterstoffen
L.O.D.	*limit of detection*, detectielimiet
L.O.Q.	*limit of quantification*, kwantificatielimiet
LadA	*long-chain* alkaanmono-oxygenase
LPG	*liquefied petroleum gas*
M	(transitie)metaal
MAσBM	metaal-geassisteerde σ-binding metathese
Mn(TTPPP)(OAc)	5,10,14,20-tetrakis(2',4',6'-trifenylfenyl)-poryrinatomangaan(II)acetaat
Mtoe	miljoen ton olie-equivalenten
NAD(P)H	nicotinamide-adenine dinucleotide(fosfaat)
NGLs	*natural gas liquids*
OA	oxidatieve additie
OAc	acetaat
OSDA	*organic structure directing agent*
$p(O_2)$	zuurstofdruk
RE	reductieve eliminatie
SAPO	siliciumaluminiumfosfaat
sBMO	oplosbaar butaanmono-oxygenase
SHOP	*Shell Higher Olefin Process*
s_i	positionele selectiviteit voor comonent i
sMMO	oplosbaar methaanmono-oxygenase
T	temperatuur
TCA	trichloorazijnzuur
TFAA	trifluorazijnzuuranhydride
TMB	2,2,3,3-tetramethylbutaan
TOF	turnoverfrequentie
TON	*turnover number*
t_r	retentietijd
x	substraatconversie
x-octylTFA	x-octyltrifluoracetaat
y_i	opbrengst van component i
δ	chemische verschuiving
σ-BM	σ-binding metathese

Lijst van tabellen

Tabel 1. Productie van fossiele grondstoffen in 2016 4

Tabel 2. Samenstelling van niet-geassocieerd en geassocieerd aardgas. 6

Tabel 3. Homolytische bindingsdissociatie-energie (BDE) van diverse alifatische C–C en C–H bindingen in kJ/mol. 15

Tabel 4. Selectiviteiten (%) voor de diverse productklassen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan gedurende 20 min bij 140 ºC, voor verschillende pre-activatietijden onder O_2. 62

Lijst van figuren

Figuur 1. Zuiveringsprocessen in de verwerking van ontgonnen reserves tot *pipeline quality aardgas*, met name droog gas en *natural gas liquids* (NGLs). 6

Figuur 2. Tijdsafhankelijke evolutie van de conversie (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij 130 en 140 °C. 50

Figuur 3. Tijdsafhankelijke evolutie van de productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij a) 130 °C en b) 140 °C. 51

Figuur 4. Tijdsafhankelijke evolutie van de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij a) 130 °C en b) 140 °C. 53

Figuur 5. Effect van de zuurstofdruk op de productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie *n*-heptaan. 55

Figuur 6. Effect van de katalysator/substraatverhouding op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 56

Figuur 7. Effect van de azijnzuuranhydrideconcentratie op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 57

Figuur 8. IR-spectra van a) azijnzuuranhydride en b) de neerslag gevormd na reactie bij 25 ºC. 58

Figuur 9. Productopbrengsten (C-basis) in de hydroxylatie van *n*-heptaan, met en zonder K_2PtCl_4. 59

Figuur 10. Vergelijking van a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen tussen de Pt- en Co-gekatalyseerde oxidatie van *n*-heptaan. 60

Figuur 11. Invloed van de pre-activatietijd onder O_2 op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 61

Figuur 12. Invloed van de pre-activatietijd onder N_2 op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 62

Figuur 13. Tijdsafhankelijke evolutie van de totale productopbrengst (C-basis), met en zonder pre-activatie van de katalysator onder O_2, in de Pt-gemedieerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 63

Figuur 14. Tijdsafhankelijke evolutie van a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit in de Pt-gemedieerde hydroxylatie van *n*-heptaan na pre-activatie van de katalysator onder O_2. 63

Figuur 15. Productopbrengsten (C-basis) in de hydroxylatie van *n*-heptaan, gekatalyseerd door K_2PtCl_4 en de neerslag gevormd na voorafgaande reactie. 64

Figuur 16. Productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde oxidatie van *tert*-butylbenzeen in azijnzuur met O_2. 66

Figuur 17. Tijdsafhankelijke evolutie van de relatieve concentraties (%) van 1-octylacetaat, 2-octylacetaat en 2-octanon, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 69

Figuur 18. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van a) 1-octylacetaat en b) 2-octylacetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan, onder diverse experimentele condities. 71

Figuur 19. Hexagonaal metallocyclisch intermediair in de coördinatie van 1-octylacetaat aan Pt^{II}. 72

Figuur 20. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van 1,8-octyldiacetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan onder diverse experimentele condities. 73

Figuur 21. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van a) 1-octyltrifluoracetaat en b) 2-octyltrifluoracetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan onder diverse experimentele condities. 74

Figuur 22. Hypothetisch metallocyclisch intermediair in de Pt^{II}-gemedieerde degradatie van acetaatesters. 75

Figuur 23. a) Productopbrengsten (C-basis) en b) regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan met azijnzuuranhydride (Ac_2O) en trifluorazijnzuuranhydride (TFAA) als veresteringsagens. 75

Lijst van schema's

Schema 1. Belangrijke reacties in de omzetting van ruwe aardoliefracties tot brandstoffen en chemicaliën. 10

Schema 2. Overzicht van chemokatalytische reacties voor de productie van alkanen uit biomassa. 13

Schema 3. Mechanisme voor de radicaal-gemedieerde autoxidatie van alkanen. 16

Schema 4. *Outer-sphere* mechanismen in de (transitie)metaalgekatalyseerde activatie van alifatische C–H bindingen. 19

Schema 5. *Inner-sphere* activatiemodi voor C–H bindingen. 20

Schema 6. Elektrofiele activatie via "klassieke" elektrofiele substitutie *versus* ambifiele metaal-ligand activatie (AMLA). 20

Schema 7. Vereenvoudigde weergave van de reactiecyclus met betrekking tot de C–H hydroxylatie gekatalyseerd door het oplosbare butaanmono-oxygenase (sBMMO). 24

Schema 8. Reactiecyclus voor de hydroxylatie van alkanen door cytochroom P450 enzymen volgens het klassieke *oxygen rebound* mechanisme. 25

Schema 9. Dissimilatie van alkanen door denitrificerende bacteriën met nitraat als elektronacceptor. 26

Schema 10. Katalytische cyclus van het Shilovsysteem. 31

Schema 11. Oxidatie van het alkyl-Pt^{II} complex door $Pt^{IV}Cl_6^{2-}$. 32

Schema 12. Functionalisatie van alkyl-Pt^{IV} *via* nucleofiele substitutie (S_N2). 32

Schema 13. Katalytische cyclus van het Periana-Catalyticasysteem. 36

Schema 14. Productieprocessen van vetalcoholen, uitgaande van natuurlijke of synthetische bronnen en hun toepassingsmogelijkheden. 39

Schema 15. Productspectrum voor de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. 48

Schema 16. Tentatief reactieschema voor de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan in azijnzuur met O_2. 52

Schema 17. Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van 2,2,3,3-tetramethylbutaan tot 2,2,3,3-tetramethylbut-1-ylacetaat. 65

Schema 18. Pt-gekatalyseerde oxidatie van *tert*-butylbenzeen in azijnzuur met O_2. 66

Schema 19. Hypothetisch reactieschema voor de radicaal-gemedieerde degradatie van ketonen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan, weergegeven voor 2-octanon als voorbeeld. 70

Schema 20. Hypothetisch reactieschema voor de radicaal-gemedieerde degradatie van acetaatesters in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan, weergegeven voor 1-octylacetaat (R = H, R' = CH_3) en 2-octylacetaat (R = CH_3, R' = H) als voorbeeld. 72

Inhoudstafel

Voorwoord ..... **I**

Samenvatting ..... **II**

Abstract ..... **III**

Lijst met afkortingen en symbolen ..... **IV**

Lijst van tabellen ..... **VI**

Lijst van figuren ..... **VII**

Lijst van schema's ..... **IX**

Inhoudstafel ..... **XI**

Algemene inleiding **1**

Hoofdstuk 1. Literatuurstudie **3**

1.1 Probleemstelling **3**

1.2 Alkanen als bron van waardevolle chemicaliën **4**

1.2.1 Huidige bronnen van alkanen 4

1.2.2 Productie en gebruik van alkanen 5

1.2.2.1 Fossiele grondstoffen 5

a) Aardgas 5

b) Aardolie 8

c) Steenkool 11

1.2.2.2 Winning uit hernieuwbare bronnen 12

1.3 Huidige problematiek inzake de oxidatieve transformatie van alkanen **14**

1.3.1 Chemische inertie van alkanen 14

1.3.2 Radicaal-gemedieerde oxidatie van alkanen 15

1.4 Selectieve hydroxylatie van alkanen tot primaire alcoholen **18**

1.4.1 Transitiemetaalgekatalyseerde C(sp^3)–H activatie 18

1.4.1.1 *Outer-sphere* mechanismen 18

1.4.1.2 *Inner-sphere* mechanismen 19

a) Elektrofiele activatie 20

b) Oxidatieve additie 21

c) σ-binding metathese 21

d) 1,2-additie 21
e) Metalloradicaal-gemedieerde activatie 22
1.4.2 Selectieve hydroxylatie: state of the art 22
1.4.2.1 Hydroxylatie van hogere *n*-alkanen 22
a) Biokatalytische en biomimetische systemen 22
b) Zeolieten en aanverwante materialen (AlPO's en SAPO's) 27
c) Kobalt(III)-gekatalyseerde oxidatie van alkanen in azijnzuur 29
1.4.2.2 Hydroxylatie van lagere *n*-alkanen 30
d) Shilovchemie 30
e) Periana-Catalytica systeem 34
1.5 Strategische dimensie en toepassingsmogelijkheden 37
1.6 Situering van deze masterproef 39
Hoofdstuk 2. Materiaal en methoden 41
2.1 Tijdsprofielen en experimentele reactiecondities 41
2.2 Katalytische activiteit van K_2PtCl_4 42
2.3 Stabiliteitstesten en optimalisatiestrategieën 43
2.4 Productanalyse en -identificatie 44
2.4.1 ^{1}H-NMR spectroscopie 44
2.4.2 Gaschromatografie (GC) 45
2.4.3 Gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) 46
2.4.4 Fourier-transform infraroodspectroscopie (FTIR) 46
2.5 Berekening van de experimentele grootheden 47
Hoofdstuk 3. Resultaten en discussie 48
3.1 Evaluatie van experimentele parameters 49
3.1.1 Tijdsprofielen 49
3.1.2 Variatie van de zuurstofdruk ($p(O_2)$) 54
3.1.3 Variatie van de katalysator/substraatverhouding 55
3.1.4 Variatie van de azijnzuuranhydrideconcentratie 56
3.2 Katalytische activiteit van K_2PtCl_4 58
3.2.1 Blancoreacties 58
3.2.2 Vergelijking met $Co(OAc)_2$ 59
3.2.3 Oplosbaarheidstesten 60
3.2.3.1 K_2PtCl_4 60
3.2.3.2 Precipitaat na reactie 64
3.2.4 Hydroxylatie van autoxidatiebestendige substraten 65
3.2.4.1 2,2,3,3-tetramethylbutaan 65
3.2.4.2 *Tert*-butylbenzeen 66

3.3 Stabiliteitstesten en alternatieve beschermingsstrategieën 68
3.3.1 Stabiliteit van acetaatesters en ketonen 68
3.3.2 Strategieën om de esterstabiliteit te verbeteren 73

Toekomstperspectieven 76

Conclusie 78

Bibliografie 82

Bijlagen 95

Experimentele details en ondersteunende resultaten 98
Gedetailleerde berekening van de experimentele grootheden 101
Productidentificatie 104
Oplosbaarheidstesten 106
Reacties met oxidatiebestendige substraten: productidentificatie 108
Identificatie en controle van de zuiverheid van de (trifluor)acetaatesters 109
Risicoanalyse 114

Vulgariserende samenvatting 129

Algemene inleiding

Alkanen zijn vandaag wereldwijd en goedkoop beschikbaar als bestanddeel van fossiele bronnen zoals aardolie en aardgas. Deze combinatie maakt van alkanen een aantrekkelijke grondstof voor de grootschalige synthese van waardevolle chemicaliën. In het bijzonder is de productie van lineaire alifatische alcoholen (C_6-C_{22}), aangeduid als vetalcoholen, vanuit structureel standpunt een interessante route. Vetalcoholen worden o.m. ingezet als precursor voor talrijke surfactanten, geur- en smaakstoffen, maar ook als additief in bepaalde smeermiddelen. Meer specifiek bestaat de nood aan een selectief proces voor de hydroxylatie van *n*-alkanen tot primaire alcoholen met moleculaire zuurstof (O_2) als oxidans. Door de geringe reactiviteit van alifatische C–H bindingen is de huidige industrie immers aangewezen op energie- en kostenintensieve meerstapsroutes om de directe, doch weinig selectieve, radicaal-gemedieerde autoxidatie te omzeilen. Het is bijgevolg opportuun om nieuwe strategieën te ontwikkelen voor de gewenste terminale hydroxylatie van hogere *n*-alkanen onder milde condities.

In deze context wordt voornamelijk ingezet op de zoektocht naar fundamenteel andere activatiemodi. Een veelbelovende route is de elektrofiele transitiemetaalgekatalyseerde C–H activatie, met de Shilovchemie als oudste en best gekende voorbeeld. Intrinsiek resulteert deze vorm van activatie immers zowel in een gunstige chemo- als regioselectiviteit. De Shilovchemie steunt o.m. op het gebruik van een homogene Pt^{II}-katalysator in waterig midden en werd reeds succesvol ingezet in de eindstandige hydroxylatie van (mono-gefunctionaliseerde) alifatische verbindingen. De solventkeuze beperkt evenwel het substraatbereik tot wateroplosbare chemicaliën. Daarom vormt de centrale doelstelling van deze masterproef het implementeren van Shilov-geïnspireerde Pt-katalysatoren in azijnzuur als reactiesolvent. Zodoende wordt het substraatbereik uitgebreid naar hogere, wateronoplosbare *n*-alkanen en kan O_2 worden ingezet als oxidans.

Het eerste hoofdstuk geeft een beknopte beschrijving van de diverse bronnen, de overeenkomstige productieprocessen en de uiteindelijke gebruiksdoelen van alkanen. Vervolgens worden de chemische eigenschappen van deze componenten besproken, waarin de nadruk wordt gelegd op hun inertie en het gedrag van koolwaterstoffen in radicaal-gemedieerde autoxidatiereacties. Verder wordt gefocust op de belangrijkste alternatieve C–H activatiemechanismen, met name de elektrofiele C–H activatie, waarna in detail wordt

ingegaan op de huidige chemo- en biokatalytische systemen voor de hydroxylatie van *n*-alkanen. Tot slot wordt een paragraaf gewijd aan de industriële toepassingen van vetalcoholen en de strategische dimensie van de beoogde technologie.

In het tweede hoofdstuk worden de experimentele procedures en bijhorende analysemethoden weergegeven. Ook de berekening van de experimentele grootheden is hierin opgenomen.

Het derde hoofdstuk omvat een gedetailleerde bespreking van de resultaten, alsook een kritische positionering t.o.v. de literatuur. Eerst werden tijdsprofielen opgesteld bij 130 en 140 ºC voor de selectieve hydroxylatie van *n*-heptaan met kaliumtetrachloroplatinaat (K_2PtCl_4) als katalysator. Uit de waargenomen productdistributies en beschikbare literatuur werd een hypothetisch schema afgeleid voor het ontstaan van de verschillende productklassen. Voorts werd een optimalisatie van de reactiecondities doorgevoerd. In een tweede luik werd door middel van blancoreacties, het gebruik van autoxidatiebestendige substraten en een vergelijkende studie met klassieke radicaal-gemedieerde reacties eenduidig aangetoond dat het uitzonderlijke selectiviteitspatroon toe te schrijven viel aan de Pt-gekatalyseerde elektrofiele activatie en werd Pt-geïnitieerde autoxidatie verworpen. Daarenboven illustreerden oplosbaarheidstesten naast de geringe oplossnelheid van het K_2PtCl_4 in het azijnzuurmedium, ook de katalytische activiteit van het precipitaat dat steevast werd geobserveerd na reactie. Finaal werd de stabiliteit van de *in situ* gevormde esters onder de loep genomen en werd getracht deze te verbeteren door het gebruik van alternatieve veresteringsagentia.

Hoofdstuk 1. Literatuurstudie

1.1 Probleemstelling

Alkanen zijn vandaag wereldwijd beschikbaar als belangrijke bestanddelen van fossiele reserves [1, 2]. Deze abundantie, in combinatie met een lage prijs, maken van alkanen een geschikte grondstof voor de productie van talrijke waardevolle chemicaliën. Op het eerste zicht lijkt de directe omzetting tot geoxygeneerde verbindingen met moleculaire zuurstof (O_2) een aantrekkelijke route, vanwege de exergonische aard van dit proces. Desalniettemin worden alkanen hoofdzakelijk ingezet als brandstof en is de huidige petrochemische industrie grotendeels gebaseerd op onverzadigde koolwaterstoffen, bijv. ethyleen [3]. Deze ontwikkeling is vooral te wijten aan de hoge bindingsdissociatie-energieën (BDE) van alifatische C–H bindingen (> 380 kJ/mol), waardoor alkanen eerder chemisch inert zijn. Ondanks decennia van intensief onderzoek blijven grootschalige processen voor de selectieve transformatie van alkanen, in het bijzonder de selectieve C–H hydroxylatie tot (primaire) alcoholen, achterwege. Bijgevolg zijn slechts een beperkt aantal oxidatiereacties voorhanden in de chemische industrie, met de omzetting van cyclohexaan tot cyclohexanol/cyclohexanon als uitzonderlijke grootschalige toepassing die O_2 inzet als oxidans ($6 \cdot 10^6$ ton/jaar) [4].

Onder de strenge reactiecondities vereist voor C–H activatie, nemen radicaal-gemedieerde routes vaak de overhand en bepalen deze integraal het selectiviteitspatroon. In dergelijke systemen wordt de reactiviteit gedicteerd door de homolytische C–H bindingsdissociatie-energieën, wat algemeen leidt tot twee belangrijke nadelen. Allereerst zijn de productalcoholen gevoeliger aan oxidatie dan alkanen. Deze overoxidatie resulteert typisch in aldehyden/ketonen, carbonzuren … hetgeen de chemoselectiviteit negatief beïnvloedt. Verder is de hydroxylatie van terminale C–H bindingen zowel kinetisch als thermodynamisch ongunstiger dan analoge reacties van secundaire of tertiaire C–H bindingen. Vanuit industrieel standpunt zijn primaire alcoholen echter meer gewenst, o.m. voor de productie van diverse surfactanten [5]. Om beide complicaties te omzeilen, verloopt de synthese van primaire alcoholen tot op heden volgens een energie-intensief meerstapsproces (*via* kraken, oligomerisatie, hydroformylatie en hydrogenatie) [2]. Afgezien van de hoge selectiviteit, kent deze route enkele noemenswaardige tekortkomingen. Zo is het kraken van hogere koolwaterstoffen tot lagere alkenen, in het bijzonder ethyleen, noodzakelijk om een reactiever substraat te bekomen. Bovendien drijven de extreme reactiecondities (650-900 °C), die

gepaard gaan met deze processen, de operationele kosten op. Tot slot, leidt de overgang naar meerdere industriële eenheden ook tot een toename van de investeringskosten. Deze aspecten illustreren expliciet de noodzaak aan meer economische hydroxylatietechnologieën, waarbij alkanen onder milde condities (T < 250 ºC) in één stap worden omgezet. Een prominente strategie in deze zoektocht is de toepassing van fundamenteel andere activatiemodi, met name de elektrofiele C–H activatie d.m.v. Shilov-geïnspireerde Pt-katalyatoren.

1.2 Alkanen als bron van waardevolle chemicaliën

1.2.1 Huidige bronnen van alkanen

In de petrochemische industrie worden fossiele reserves, in het bijzonder aardgas, aardolie en steenkool, nog steeds beschouwd als de belangrijkste grondstof voor zowel brandstoffen als organische basischemicaliën [1]. Ook alkanen worden hoofdzakelijk ontgonnen uit deze uitgangsmaterialen [6]. Hoewel aardolie beduidend hogere productiecijfers laat optekenen (Tabel 1), is er een toenemende interesse voor de consumptie van aardgas en steenkool [1]. Deze trend volgt o.m. uit de ontwikkeling van nieuwe ontginningstechnieken zoals *fracking*, die aardgasreserves meer toegankelijk maken, alsook uit de grotere omvang van de huidige steenkoolreserves [2]. Momenteel wordt het leeuwendeel van deze grondstoffen ingezet voor de productie van energie, terwijl slechts een kleine fractie wordt aangewend voor de synthese van chemicaliën (10 %) [7]. De structuur van de petrochemische industrie heeft zich namelijk geheel ontwikkeld rond de productie van methanol, korte olefines (met name ethyleen en propyleen) en aromatische componenten (benzeen, tolueen, xyleen: BTX), evenals anorganische verbindingen (o.m. zwavelzuur, fosforzuur, ammoniak en halogenen) [2, 8].

Tabel 1. Productie van fossiele en hernieuwbare grondstoffen in 2016 [1, 9].

	Productie [Mtoe][a]	% van totaal	Bewezen reserves[b]/ Jaarlijkse productie [j]	Fractie ingezet voor productie van chemicaliën [%]	Referentie
Aardgas	3212,9	28,6	52,5	8	[10]
Aardolie	4382,4	38,9	50,6	14	[11, 12]
Steenkool	3656,4	32,5	153,0	7	berekend

[a] Mtoe = 10^6 ton olie-equivalenten

[b] De geschatte hoeveelheid olie, gas of steenkool die volgens geologische en technische analyses met grote waarschijnlijkheid in de toekomst op een rendabele wijze kan worden ontgonnen en dit onder de huidige economische en operationele omstandigheden [13].

In het licht van de slinkende voorraden, alsook de uitstoot van broeikasgassen (met CO_2 als belangrijkste) bij het grootschalig verbruik van fossiele grondstoffen [10], wordt meer en meer ingezet op biomassa als hernieuwbare bron [9, 14]. Desalniettemin levert biomassa, zoals lignocellulose en glyceriden, vandaag slechts een bescheiden bijdrage [2, 15-17]. Zo is van de jaarlijks geproduceerde 330 Mt chemicaliën amper 50 Mt afgeleid van biomassa [9]. Een volledige vervanging van de huidige vloeibare brandstoffen door hernieuwbare alternatieven is echter niet realistisch vanuit logistiek en economisch standpunt, vermits dit enorme productievolumes zou vergen. Energiegewassen mogen bovendien de voedselproductie niet in het gedrang brengen. Voor de synthese van chemicaliën en materialen is daarentegen een complete transitie wel haalbaar [16], terwijl elektrificatie (met uitzondering van vliegtuigbrandstof) als alternatief kan worden vooropgesteld voor de transportsector.

1.2.2 Productie en gebruik van alkanen

1.2.2.1 Fossiele grondstoffen

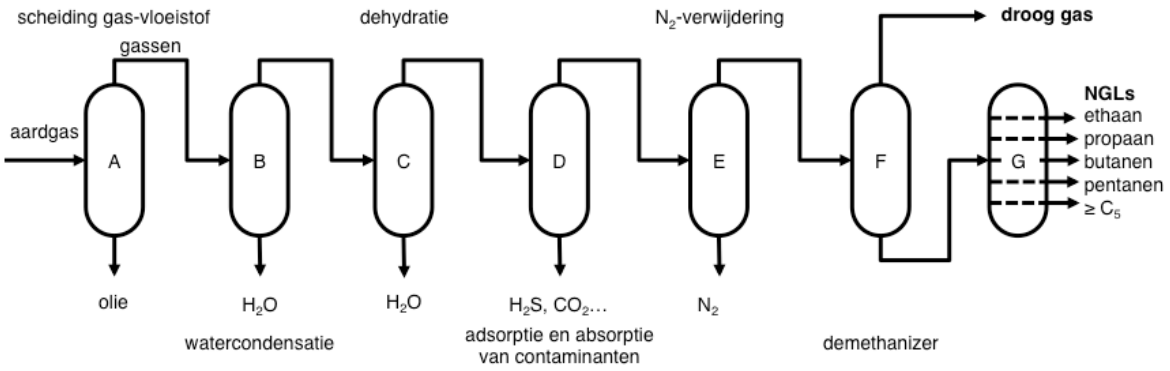
a) Aardgas

Aardgas is een mengsel van lichte koolwaterstoffen, met methaan als belangrijkste component, en beperkte hoeveelheden aan anorganische bestanddelen, met name distikstof (N_2), dizuurstof (O_2), zure gassen (CO_2, H_2S), water, verontreinigende componenten (Hg, As) en enkele edelgassen (He, Rn, Kr, Xe) (Tabel 2) [18]. Naast de geografische ligging, de leeftijd, het type organisch materiaal waaruit het gas ontstond, de diepte en de temperatuur [19], wordt de specifieke samenstelling van deze reservoirs in belangrijke mate gedicteerd door de eventuele aanwezigheid van aardolievelden. Geassocieerd aardgas is in evenwicht met (*casing head gas*) of opgelost in (*dissolved gas*) een vloeibare aardoliefase en bevat daarom relatief grote hoeveelheden ethaan, propaan, butaan en C_5^+-componenten [20]. Niet-geassocieerd gas wordt daarentegen ontgonnen uit geologische formaties die slechts een geringe hoeveelheid aan hogere koolwaterstoffen bevatten en is daarom rijker aan methaan (Tabel 2). Tot op heden was de productie van aardgas grotendeels gebaseerd op de ontginning van de niet-geassocieerde vorm en werd geassocieerd aardgas beschouwd als afvalproduct en afgefakkeld. Het besef van de slinkende voorraden fossiele grondstoffen bracht de laatste jaren echter een aanzienlijke transitie teweeg omtrent het belang van deze reserves [2, 21].

Hoewel beide bronnen reeds een overmaat aan koolwaterstoffen bevatten, voldoen ze niet aan de specificaties voor *pipeline quality* aardgas en zijn verschillende zuiveringsprocessen noodzakelijk (Figuur 1) [18, 22]. Dit resulteert in "droog" gas, met name methaan en een fractie hogere koolwaterstoffen, ook wel *natural gas liquids* (NGLs) genoemd, die finaal op basis van kookpunt gescheiden kunnen worden d.m.v. gefractioneerde destillatie in ethaan, propaan, butaan, hogere koolwaterstoffen en hun isomeren.

Tabel 2. Samenstelling van niet-geassocieerd en geassocieerd aardgas [20].

	Samenstelling (vol%)	
	Niet-geassocieerd aardgas	Geassocieerd aardgas
Koolwaterstoffen		
Methaan	70-98	50-92
Ethaan	1-10	5-15
Propaan	0-5	2-14
n-butaan en isobutaan	0-2	1-10
Pentaan en isomeren	0-1	0-5
Hexaan en isomeren	0-0,5	0-3
$\geq C_7$ koolwaterstoffen	sporen	0-15
Niet-koolwaterstoffen		
Distikstof	0-15	0-10
Koolstofdioxide	0-1	0-4
Waterstofsulfide	0-sporen	0-6
Helium	0-5	0



Figuur 1. Zuiveringsprocessen in de verwerking van ontgonnen reserves tot *pipeline quality* aardgas, met name droog gas en *natural gas liquids* (NGLs) [22]. KWS = koolwaterstoffen.

Zowel methaan als de NGLs worden wereldwijd benut voor talrijke toepassingen. In de eerste plaats is aardgas een aantrekkelijke energiebron, zowel voor warmte- als elektriciteitsproductie, door zijn opmerkelijke warmte-inhoud in combinatie met een relatief lage broeikasgasemissie [23]. Daarnaast wordt LPG (*liquefied petroleum gas*), een onder druk (5-7 bar) gecondenseerd mengsel van propaan, *n*-butaan en isobutaan, ingezet als brandstof

voor meer dan 20 miljoen wagens [24]. Ook CNG (*compressed natural gas*) vindt meer en meer ingang als brandstof. Slechts 5 % van de verwerkte aardgas wordt daarentegen aangewend voor de synthese van chemicaliën, zoals methanol, lagere olefines en aromaten (Figuur B1, zie bijlagen). Methaan (maar ook nafta, *vide infra*) wordt bijv. in aanwezigheid van stoom omgezet tot een mengsel van CO en H_2, ook wel syngas genoemd, in een proces dat bekend staat als *steam reforming*. Deze endotherme reactie ($CH_4 + H_2O \rightleftharpoons CO + 3\ H_2$) verloopt typisch bij hoge temperatuur (> 750 °C) en relatief lage druk (30 bar) en vereist de toevoeging van een Ni-gebaseerde katalysator, geïmmobiliseerd op een oxidedrager, zoals Al_2O_3 [25]. De bekomen H_2/CO-verhouding kan nog worden gevarieerd m.b.v. de exotherme watergasshiftreactie ($CO + H_2O \rightleftharpoons CO_2 + H_2$), waarbij CO wordt omgezet in CO_2. Indien hogere koolwaterstoffen dan methaan worden gebruikt, wordt de *steam reforming* voorafgegaan door een *pre-reforming* (500 ºC) waarin hogere alkanen worden omgezet tot methaan en CO_2 [2]. Als niet-katalytisch alternatief, dat bruikbaar is voor eender welk type koolwaterstof, is partiële oxidatie voorhanden, dat veelvuldig ingezet wordt voor de vergassing van steenkool.

Syngas wordt vervolgens toegepast als substraat in o.m. de productie van methanol, de Fischer-Tropschsynthese en in hydroformylatiereacties (zie Hoofdstuk 3) [8]. Bovendien wordt H_2 na opzuivering massaal verbruikt in de productie van ammoniak. Vooral de Fischer-Tropschsynthese (FTS) is van belang voor de productie van koolwaterstoffen [2, 26]. Deze exotherme reactie produceert onder invloed van een ijzer- of kobaltgebaseerde katalysator een mengsel van overwegend lineaire alkanen (reactie 1) en alkenen (reactie 2) en in mindere mate alcoholen, aldehyden, ketonen en carbonzuren (Synthol). Niettegenstaande de weinig selectieve aard van de FTS, laat een variatie van de reactieomstandigheden toe om de productdistributie in twee richtingen te beïnvloeden. Bij hoge temperatuur (300-350 ºC) en relatief lage druk (25 bar) worden overwegend C_5-C_{10} alkanen en lagere olefines gevormd. Wanneer de focus echter ligt op hogere koolwaterstoffen (bijv. voor diesel of wassen), wordt de FTS bedreven bij lagere temperaturen (220-250 ºC) en hogere druk (25-45 bar). Ook de katalysatorkeuze speelt een belangrijke rol in de productverdeling. In de huidige processen worden zowel ijzer- als kobaltgebaseerde katalysatoren ingezet in combinatie met specifieke promotoren, bijv. kalium en koper. Co is intrinsiek actiever en stabieler dan Fe en geeft aanleiding tot langere ketens. Fe is echter ook actief in de watergas-shiftreactie (reactie 3) en wordt daarom voornamelijk gebruikt voor bronnen met een lage H_2/CO ratio (≈ 1), in het bijzonder steenkool en biomassa (*vide infra*), terwijl Co meer geschikt is voor de omzetting van syngas afgeleid van aardgas (H_2/CO ≈ 2).

$$n\ CO + (3n + 1)\ H_2 \rightleftharpoons C_nH_{2n+2} + n\ H_2O \quad (1)$$
$$n\ CO + 3n\ H_2 \rightleftharpoons C_nH_{2n} + n\ H_2O \quad (2)$$
$$CO + H_2O \rightleftharpoons CO_2 + H_2 \quad (3)$$

De hogere koolwaterstoffen ($\geq C_2$) uit aardgas doen verder dienst als grondstof voor de productie van korte olefines, die bijv. ingezet worden in de synthese van diverse polymeren [8, 27]. Thermisch kraken van deze alkanen in aanwezigheid van stoom resulteert o.m. in de productie van ethyleen en propyleen als belangrijkste componenten [28, 29]. In dit endotherm proces worden C–C bindingen gebroken onder strenge condities (pyrolyse bij 750-900 ºC, < 1 s verblijftijd) in aanwezigheid van stoom [30, 31]. Tot slot, worden de NGLs gehanteerd als substraat voor de synthese van aromaten (benzeen, tolueen en xyleen: BTX), al zijn petroleum of steenkool meer conventionele bronnen. Zowel BP en UOP (Cyclarproces), als SINOPEC Luoyang (GTA-technologie) en Mitsubishi-Chiyoda (Z-Formingtechnologie) ontwikkelden hiervoor een proces [32], waarin dehydrocyclodimerisatie van lagere alkanen wordt bewerkstelligd bij 460-600 ºC onder invloed van gallium- en/of zink-gebaseerde ZSM-5 zeolieten [33-35]. Naast BTX worden enkele nevenproducten gevormd, zoals H_2, methaan en ethaan [36]. De drie processen verschillen licht qua reactiecondities (druk, temperatuur). Het Cyclarproces onderscheidt zich voorts door het gebruik van een *moving bed* i.p.v. een adiabatische *fixed-bed* reactor [35].

b) Aardolie

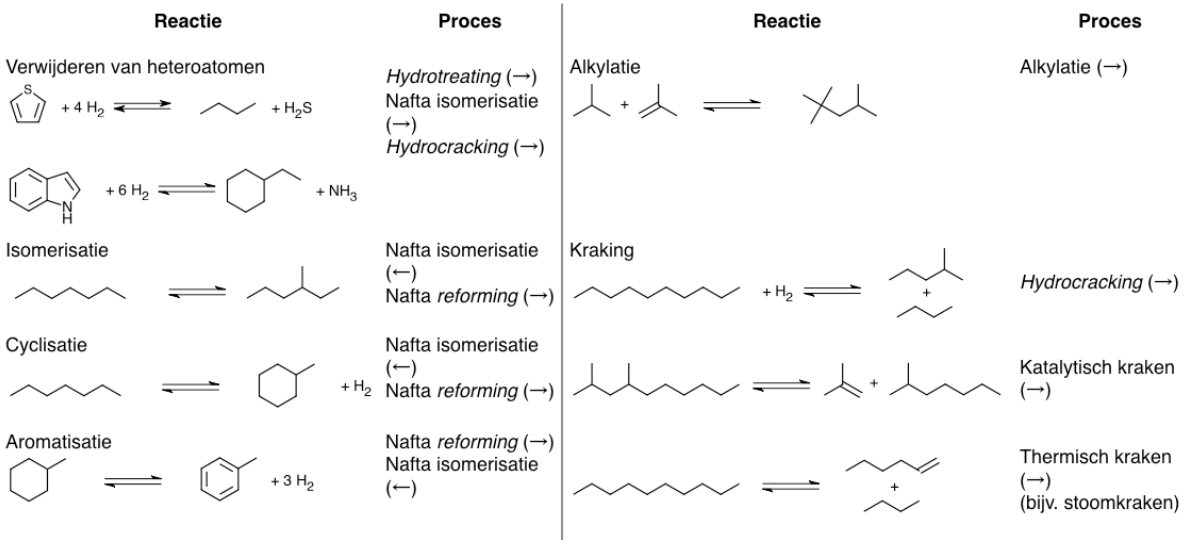
Meer nog dan aardgas vormt petroleum zowel kwalitatief (aantal verschillende componenten) als kwantitatief de meest prominente grondstof van alkanen. Naar analogie met aardgas, is ook ruwe aardolie een complex mengsel van koolwaterstoffen, zwavelhoudende componenten, zowel O- als N-houdende verbindingen en enkele metalen (Fe, Cu, V, Ni), waarvan de samenstelling eveneens varieert naargelang de vindplaats, diepte en ouderdom van de formatie. Verder kunnen de koolwaterstoffen worden onderverdeeld in drie categorieën: alkanen (paraffines), cycloalkanen (naftenen) en (hetero)aromaten [2, 8].

In een klassieke olieraffinaderij wordt de geëxtraheerde aardoliestroom eerst gescheiden in vijf fracties op basis van kookpunt d.m.v. atmosferische en vacuümdestillatie (Schema B1). Na ontzilting en dehydratie om corrosie, precipitatie (*fouling*) en deactivatie van katalysatoren (*vide infra*) te vermijden [37], wordt de ruwe olie verwarmd tot 400-410 ºC en naar de atmosferische destillatiekolom gestuurd. Diverse productstromen of fracties, bestaande uit componenten met kookpunten en overeenkomstige koolstofgetallen binnen specifieke *cut-off* waarden, worden zo gescheiden [2, 38]. Omdat *coking* optreedt bij temperaturen > 400 ºC

door thermische kraking, is atmosferische destillatie echter ongeschikt voor de fractionering van bestanddelen met een kookpunt hoger dan 350 ºC. De residuele stroom van de atmosferische kolom wordt daarom onderworpen aan vacuümdestillatie, wat resulteert in drie bijkomende fracties: lichte gasolie, zware gasolie en een residu [38].

De aldus bekomen stromen dienen hoofdzakelijk als grondstof voor de productie van brandstoffen en mindere mate voor de synthese van basischemicaliën. Om de productie van brandstoffen te maximaliseren, de eigenschappen ervan te optimaliseren (bijv. het octaangetal van benzine) en te voldoen aan vooropgestelde specificaties, worden allerhande katalytische en opzuiveringsprocessen toegepast. Niet enkel vanuit ecologische overwegingen, maar ook om *poisoning* van de katalysatoren te voorkomen, worden de fracties eerst onderworpen aan *hydrotreating* met H_2. Deze stap laat toe om zowel zwavelhoudende chemicaliën, bijv. thiolen en H_2S, te verwijderen, alsook componenten met andere heteroatomen [2, 39]. Raffinagegassen, *i.e.* koolwaterstoffen met vier of minder koolstofatomen, worden door destillatie verder gescheiden volgens koolstofgetal [6]. Propaan en (iso)butaan dienen hoofdzakelijk als LPG (*vide supra*), terwijl de C_4-koolwaterstoffen, al dan niet na isomerisatie, ook een toepassing vinden als additief in de alkylatie voor de productie van benzine. Zowel lichte als zware nafta zijn daarnaast rechtstreeks inzetbaar als brandstof, in het bijzonder als benzine. Om het octaangetal van lichte nafta te verhogen, wordt deze stroom onderworpen aan isomerisatie. Dit proces maakt gebruik van een Cl^--houdende Pt/Al_2O_3-katalysator en opereert bij 130-150 ºC en 15-35 bar H_2. Lineaire alkanen worden zo omgezet tot vertakte isomeren, terwijl aromaten worden gehydrogeneerd tot naftenen, die vervolgens ringopening ondergaan (Schema 1) [40]. Zware nafta wordt daarentegen naar de katalytische *reformer* gestuurd en ondergaat bij 465-525 ºC en 3-35 bar een gelijkaardig proces onder invloed van $Pt/\gamma\text{-}Al_2O_3$ ter verhoging van het octaangetal [2, 41]. Enerzijds treedt isomerisatie op, waarbij alumina fungeert als zure katalysator en anderzijds katalyseert Pt de omzetting van alkanen en naftenen tot aromaten (Schema 1) [2, 41, 42]. In tegenstelling tot het proces van isomerisatie is de katalytische *reforming* dus een bron van H_2, bijv. voor *hydrotreating* [41]. De intermediaire fracties, onderverdeeld in kerosine en dieselolie, kennen eveneens diverse toepassingen als brandstof. Kerosine dient o.m. als additief in vliegtuigbrandstof, diesel en stookolie, terwijl dieselolie – zoals de naam aangeeft – rechtstreeks als dieselbrandstof, maar ook als stookolie wordt toegepast [2, 38]. Tot slot, bevatten de zwaardere fracties componenten met een te hoog moleculair gewicht om zonder opwerking als brandstofprecursor te worden ingezet. Desalniettemin worden de beoogde productmengsels, zoals benzine en additieven voor diesel, bekomen via krakingsreacties

(Schema 1). Op industriële schaal gebeurt de degradatie van lichte gasoliën via *fluid catalytic cracking* (FCC), waarbij C–C bindingen worden gebroken m.b.v. een zure US-Y zeoliet, geïmmobiliseerd op een silica-aluminadrager [43]. Deze technologie onderscheidt zich voornamelijk van andere processen in de samenstelling van het productmengsel: korte, vertakte alkanen met een hoog octaangetal worden gevormd, in combinatie met waardevolle lagere alkenen [2]. Hiertegenover staan alternatieve commerciële strategieën zoals *hydrocracking* (met H_2; NiS/MoS_2-SiO_2/Al_2O_3 katalysator) en *thermal cracking* (> 350 °C), die expliciet worden aangewend voor de afbraak van de zware gasoliefractie en het residu [42, 44]. Beide processen geven aanleiding tot complementaire productspectra: terwijl korte vertakte alkanen overwegend gevormd worden in *hydrocracking*, domineren lagere olefines na degradatie bij verhoogde temperatuur [2, 8].



Schema 1. Belangrijke reacties in de omzetting van ruwe aardoliefracties tot brandstoffen en chemicaliën [2, 8, 38].

Ongeveer 14 % van de geproduceerde aardoliestromen wordt benut voor de synthese van petrochemicaliën, met name alkenen, aromaten en syngas. Korte olefinen, zoals ethyleen, propyleen en butadieen, zijn van nature niet of slechts in beperkte mate aanwezig in ruwe aardolie, maar ontstaan hoofdzakelijk in het thermisch kraken van hoogmoleculaire verzadigde componenten onder invloed van stoom [38, 45]. Deze onverzadigde verbindingen worden o.m. op grote schaal ingezet als precursor in de productie van polymeren, bijv. plastics [8]. Aromaten en meer specifiek benzeen, tolueen en xyleen (BTX) worden bovendien bekomen tijdens de katalytische *reforming* van nafta, alsook na *fluid catalytic cracking* van hoogmoleculaire fracties. BTX hebben een brede toepasbaarheid, gaande van polymeren (plastics, rubber) over kleurstoffen tot synthetische detergenten. De productie van

syngas of H_2 geschiedt daarenboven *via steam reforming* of partiële oxidatie, waaruit alkanen kunnen worden geconstrueerd *via* de FTS (*vide supra*) [8].

c) Steenkool

Door de kosten-intensieve technologieën die karakteristiek zijn voor de omzetting van steenkool, wordt deze grondstof voornamelijk ingezet voor de winning van energie (warmte- en elektriciteitsproductie) d.m.v. verbranding. Uitsluitend in landen zoals China en Zuid-Afrika, waar steenkoolreserves domineren, worden afgeleide brandstoffen en chemicaliën geproduceerd op industriële schaal [46, 47]. Bijgevolg worden alkanen en andere koolwaterstoffen bij voorkeur geproduceerd uit aardgas en ruwe aardolie. Niettemin neemt de interesse voor de ontginning van steenkool toe door het grote contrast in de beschikbaarheid van de verschillende fossiele grondstoffen. Slechts één vierde van de wereldwijde bronnen bestaat immers uit aardolie en aardgas, terwijl drie vierde wordt ingenomen door steenkool [1]. De elementaire samenstelling van de organische fractie in steenkool is echter beduidend meer divers vergeleken met deze in ruwe aardolie. Hoewel de exacte chemische compositie bepaald wordt door de vormingscondities en ouderdom van de formatie, bevat steenkool bovendien een opmerkelijke hoeveelheid aromatische componenten, wat weerspiegeld wordt in de veel hogere C:H ratio t.o.v. aardgas en aardolie. Daarnaast wordt 1-25 w% ingenomen door anorganisch materiaal [2, 46].

Voor de transformatie van steenkool naar vloeibare producten werden tot op heden diverse thermochemische processen ontwikkeld, met name liquefactie, pyrolyse en hydropyrolyse. Hoewel deze allemaal steevast een mengsel van vaste, vloeibare en gasvormige componenten leveren, is liquefactie de meest aangewezen strategie voor de productie van verzadigde koolwaterstoffen. Hierbij wordt het gewichtspercentage waterstof verhoogd tot 10 à 15 %. Op basis van het eindproduct wordt een onderscheid gemaakt tussen directe en indirecte liquefactie. Directe liquefactie is een tweestapsproces, waarbij steenkool bij 450-480 ºC wordt afgebroken m.b.v. een gemengde ijzeroxide- of ijzersulfidekatalysator tot laagmoleculaire componenten [48, 49]. In een volgende stap vindt een molybdeen- of wolfraamgekatalyseerde hydrogenatie (300-700 bar H_2) plaats, om de fragmenten met gewenste lengte en structuur te stabiliseren [46]. Bij de industrieel courantere indirecte liquefactie daarentegen, wordt steenkool eerst omgezet in syngas door autotherme vergassing met stoom bij verhoogde temperatuur (tot 1900 °C), na toevoeging van (aard)alkalizouten (K, Na, Ca) of metalen, zoals Fe of Ni [50]. *Via* de Fischer-Tropschsynthese (*vide supra*) worden hieruit vervolgens lineaire

alkanen gesynthetiseerd, met het oog op de productie van benzine, diesel en *waxen*. In het kader van de huidige milieuproblematieken groeit het belang van deze technologie, die over twee belangrijke voordelen beschikt, namelijk de grote flexibiliteit wat betreft het productspectrum en de markante zuiverheid ervan (o.m. zwavelvrij). Een alternatieve route voor de indirecte liquefactie is de omzetting van CO/H_2 tot methanol, waaruit vele andere moleculen kunnen worden afgeleid [8]. Een nadeel aan liquefactie is de nevenproductie van CO_2 [47, 51].

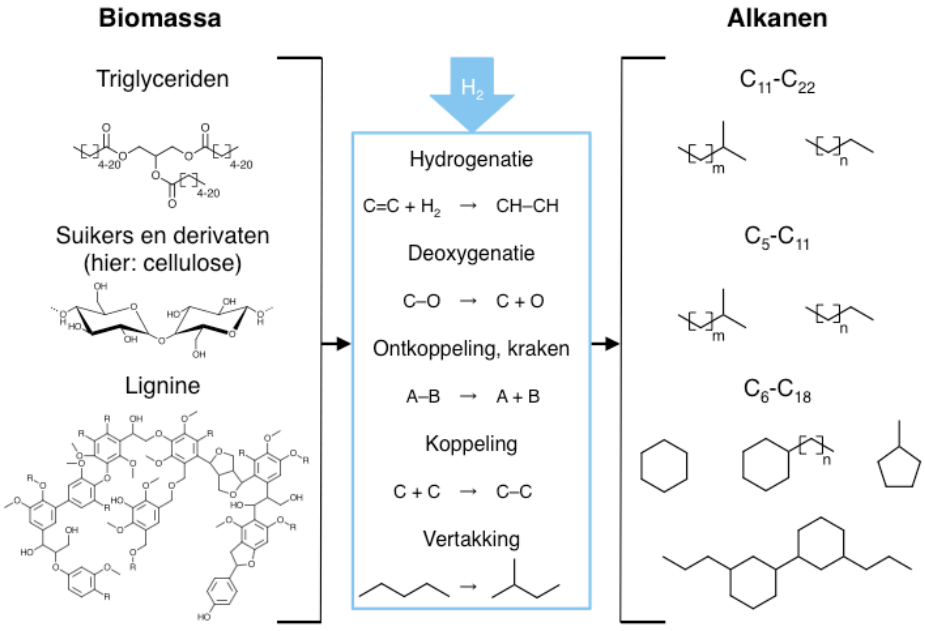
1.2.2.2 Winning uit hernieuwbare bronnen

Door het eindige karakter van de huidige fossiele reserves treden hernieuwbare bronnen, in het bijzonder biomassa, steeds meer op de voorgrond als alternatieve grondstof voor alkanen [2, 16, 52, 53]. Twee categorieën worden hierbij onderscheiden (Schema 2): oliën en vetten, hoofdzakelijk opgebouwd uit glycerolesters van vetzuren; en lignocellulose, een verzamelterm voor vezelachtig plantaardig materiaal samengesteld uit 35-50 wt% cellulose (polymeer van glucose), 15-25 wt% hemicellulose (polymeer van diverse C_5- en C_6-suikers) en 15-30 wt% lignine (aromatisch polymeer van *p*-coumaryl-, coniferyl- en sinapylalcoholen) [54-56].

Zowel thermochemische als chemo- en biokatalytische strategieën zijn voorhanden voor de valorisatie van biomassa. In de weinig selectieve thermochemische processen wordt naar analogie met de directe liquefactie van steenkool syngas gevormd, dat ingezet kan worden zoals eerder beschreven. De vergassing van biomassa gebeurt echter bij een lagere temperatuur (800-850 ºC) en druk (1 bar) en laat toe lucht i.p.v. O_2 toe te dienen als oxidans [2]. De gasfase bevat verder ook methaan, CO_2 en korte alkanen zoals ethaan en propaan. Naast deze gasvormige componenten behoren een vloeibare fractie (*tar*), bestaande uit (hetero)(poly)cyclische aromaten en vast, inert organisch materiaal (*char*) tot het productspectrum [57].

Met het oog op mildere reactiecondities werden vervolgens talrijke chemokatalytische systemen ontwikkeld (Schema 2) [16]. In deze processen staat defunctionalisatie centraal, vermits biomassa-gerelateerde grondstoffen in tegenstelling tot petroleum, aardgas en steenkool, rijk zijn aan functionele groepen. Een goede keuze van het uitgangsmateriaal is daarom essentieel om de investerings- en operationele kosten te beperken [16]. Vetzuren, bekomen uit triglyceriden door hydrolyse, β-eliminatie of hydrogenolyse van de esterbindingen, beschikken reeds over een lange alkylketen in hun structuur en zijn bijgevolg

ideale precursoren voor C_{11}-C_{22} alkanen [58]. Defunctionalisatie wordt getypeerd door twee afzonderlijke routes: hydrodeoxygenatie en C–C splitting *via* decarbonylatie of decarboxylatie. Beide reactiewegen treden doorgaans simultaan op in de verwijdering van zuurstof, zoals aangegeven door Robota *et al.* (2013) [59]. Pd/C werd hierbij geïdentificeerd als geschikte katalysator voor de omzetting van o.m. stearine- en palmitinezuur tot C_{15}-C_{18} alkanen bij 350 ºC onder 55 bar H_2. Hogere alkanen zijn bovendien binnen handbereik wanneer het vetzuur wordt gekoppeld aan een keton, voorafgaand aan de deoxygenatie, terwijl kortere en/of vertakte alkanen ontstaan *via* eerder besproken krakings- en isomerisatieprocessen. Voor kortere alkanen (C_5-C_{11}) zijn de monomeren van cellulose en hemicellulose, evenals deze van lignine, meer aangewezen precursoren. Cellulose en hemicellulose kunnen na hydrolyse van het polymeer bij hoge temperatuur en lage *pH* worden omgezet in C_5-C_6-alkanen via dehydratatie en hydrogenatie van de overeenkomstige suikers. Recent werd zelfs een éénstapsprocedure gerapporteerd voor de productie van *n*-hexaan in een tweefasig systeem, dat Ru/C combineerde met $H_4W_{12}SiO_{40}$ [60]. Om ook langere alkanen te bekomen, worden intermediairen zoals (hydroxymethyl)furfural gekoppeld *via* alkylatie, aldolcondensatie enz.



Schema 2. Overzicht van chemokatalytische reacties voor de productie van alkanen uit biomassa [16].

Daarnaast zijn fenolische dimeren in overvloed beschikbaar uit lignine. Afgezien van de hogere graad van functionalisatie, voldoen deze cyclische structuren aan de substraatvereisten voor de productie van C_{12}-C_{18} (bi)cycloalkanen *via* hydrodeoxygenatie [16, 61]. Zhang *et al.* (2014) rapporteerden hiervoor een Ru/H-ZSM-5 (Si/Al = 25) katalysator die optimaal

werkzaam bleek te zijn bij 200 ºC onder 50 bar H_2 [62]. Tot slot, worden C_6-C_9 (cyclo)alkanen gevormd uit ligninemonomeren *via* opeenvolgende hydrogenatie en dehydratatie met bijv. Pd/C en H_3PO_4 bij 150-250 ºC onder 50 bar H_2 [63].
Naast de bovenvermelde chemokatalytische routes, zijn ook biokatalytische transformaties voorhanden onder invloed van enzymen of micro-organismen (bijv. fermentatieprocessen). Een belangrijk voorbeeld hiervan is de productie van methaan door anaerobe degradatie van organisch afval [64].

1.3 Huidige problematiek inzake de oxidatieve transformatie van alkanen

1.3.1 Chemische inertie van alkanen

Ondanks de huidige reserves die wereldwijd beschikbaar zijn, wordt slechts een kleine fractie ingezet voor de productie van waardevolle chemicaliën [9] en zoals besproken in 1.2, beperkt dit zich hoofdzakelijk tot de synthese van alkenen en aromaten. Diverse factoren, die van alkanen één van de chemisch meest inerte verbindingen maken, belemmeren voorlopig de grootschalige implementatie van alkanen als substraat in oxidatiereacties ter vorming van alcoholen. Alkanen zijn immers acyclische, vertakte of onvertakte koolwaterstoffen met als algemene formule C_nH_{2n+2} en zijn bijgevolg enkel opgebouwd uit waterstofatomen en verzadigde koolstofatomen [65]. In de eerste plaats bevatten alkanen geen dubbele of drievoudige bindingen, zodat ze zowel reactieve π-elektronen als lege, antibindende π*-orbitalen ontberen. .Ook heteroatomen, zoals zuurstof en stikstof, die o.m. de C–H activatie en coördinatie tussen het substraat en de katalysator kunnen faciliteren, ontbreken. Reacties met alkanen als substraat zijn dus beperkt tot deze waarin een C–C of C–H binding wordt gebroken, bijvoorbeeld in de dehydrogenatie, substitutie en fragmentatie van de koolstofketen [6]. Alifatische C–C en C–H bindingen worden echter gekenmerkt door hoge homolytische bindingsdissociatie-energieën (BDE's), respectievelijk > 320 kJ/mol en > 380 kJ/mol, die alkanen chemisch inert maken (Tabel 3) [66]. Verder reageren de weinig gepolariseerde C–H bindingen niet met nucleofiele of elektrofiele reagentia [3], wat parallel loopt met het uiterst zwak zuur (pK_a = 45-70) en basisch (lage protonaffiniteit, 500-600 kJ/mol) karakter van alkanen [67]. Ten slotte is de hoge ionisatiepotentiaal (10-13 eV) [67], inherent aan alifatische

C–H bindingen, verantwoordelijk voor de lage reactiviteit van alkanen in elektrontransferreacties.

Tabel 3. Homolytische bindingsdissociatie-energieën (BDE) van diverse alifatische C–C en C–H bindingen in kJ/mol [66, 68, 69].

Binding	BDE [kJ/mol]	Binding	BDE [kJ/mol]	Binding	BDE [kJ/mol]
$CH_3CH_2CH(H_2\mathbf{C-H})_2$	414	$CH_3CH_2(CH_3)_2\mathbf{C-H}$	389	$CH_3CH_2\mathbf{O-H}$	441
$\mathbf{H-C}H_2CH_3CH_2)CH(CH_3)_2$	411	$\mathbf{H-C}H_2CH_2OH$	422	$H_3\mathbf{C-}CH3$	377
$CH_3\mathbf{C}H(\mathbf{-H})CH(CH_3)_2$	398	$CH_3\mathbf{C}H(\mathbf{-H})OH$	401	$\mathbf{H_3C-C(CH_3)_2}C(CH_3)_3$	323

1.3.2 Radicaal-gemedieerde oxidatie van alkanen

Door de chemische inertie van alifatische C–H bindingen (*vide supra*) worden momenteel erg reactieve reagentia, bijv. peroxiden, gebruikt voor de oxidatie van alkanen [6, 70]. Als gevolg hiervan worden de bestaande systemen voor C–H activatie gedomineerd door radicaal-gemedieerde processen, die doorgaans extreme reactiecondities vereisen en weinig selectief zijn. Slechts een beperkt aantal industriële processen zijn zodoende voorhanden betreffende de directe oxidatieve transformatie van alkanen. Belangrijke voorbeelden zijn: de oxidatie van cyclohexaan tot cyclohexanol en cyclohexanon ($6 \cdot 10^6$ ton/jaar), de synthese van tereftaalzuur uit *p*-xyleen ($30 \cdot 10^6$ ton/jaar) en de vorming van cumeenhydroperoxide uit cumeen (eerste stap in de synthese van fenol, $5 \cdot 10^6$ ton/jaar) [29, 30].

Een directe route is de autoxidatie in aanwezigheid van moleculaire zuurstof (O_2) als oxidans. Deze radicaalgemedieerde kettingreactie bestaat typisch uit drie stappen; een initiatie-, propagatie- en terminatiestap (zie Schema 3) [71, 72]. Tijdens de initiatie (Schema 3, a-d) wordt eerst een waterstofatoom geabstraheerd van het alkaan, onder invloed van O_2, (reactie c), met de netto vorming van een hydroperoxyradicaal ($HO_2^{\bullet}$) en een alkylradicaal ($R^{\bullet}$) als resultaat [73]. Het homolytisch breken van alifatische C–H bindingen vereist echter een grote hoeveelheid aan energie (Tabel 3) en verloopt uiterst traag. Omwille van dezelfde reden is ook de homolytische dissociatie van C–C bindingen ter vorming van alkylradicalen (reactie d) kinetisch gelimiteerd [71]. Om het proces te versnellen, wordt daarom doorgaans een initiator toegevoegd. Deze additieven beschikken steevast over een labiele binding die onder invloed van warmte (bijv. peroxiden) of licht (bijv. azobis(isobutyronitril), afgekort als AIBN) dissociëren tot afzonderlijke radicalen (reactie a). Deze laatste zijn reactiever dan O_2 en versnellen zo de H-abstractie van het substraat (reactie b). In de daaropvolgende propagatie

(Schema 3, g-h) blijft het netto aantal radicalen gelijk [74]. De alkylradicalen, ontstaan in de initiatiestap, reageren met O_2 tot alkylperoxyradicalen (reactie g) [71], die op hun beurt worden omgezet tot de overeenkomstige alkylhydroperoxiden door abstractie van een tweede waterstofatoom. Na een inductieperiode, waarin de peroxides accumuleren, treedt decompositie op bij verhoogde temperatuur door splitsing van de zwakke O–O binding (Schema 3, i-l). Hoewel het gevormde alkoxy- en hydroxyradicaal in staat zijn om een nieuwe propagatiecyclus te initiëren via H-abstractie, (Schema 3, e-f) zijn deze bijzonder reactief en daardoor weinig selectief. Deze *branching* leidt dan ook traditioneel tot een complex productmengsel. Metaal-gebaseerde (M) redoxkoppels die een één-elektrontransferreactie kunnen ondergaan, zoals Co^{2+}/Co^{3+}, Fe^{2+}/Fe^{3+}, Mn^{2+}/Mn^{3+} en Cu^{+}/Cu^{2+}, beschikken over de eigenschap om deze degradatiestap selectief te versnellen *via* de zogenaamde Haber-Weißcyclus:

$$M^{n} + ROOH \rightarrow M^{n+1} + {}^{o}OR + OH^{-} \quad (4)$$
$$M^{n+1} + ROOH \rightarrow M^{n} + {}^{o}OOR + H^{+} \quad (5)$$

Tot slot kan terminatie optreden (Schema 3, reacties m-q), wanneer twee radicalen recombineren tot een niet-radicalair product, zoals alcoholen en ketonen (*via* het Russellmechanisme, reactie q) [75] en ethers (reactie n). Anderzijds leidt terminatie ook tot (weliswaar labiele) alkylperoxiden.

1. Initiatie
   a. $In \rightarrow In^{o}$
   b. $R–H + In^{o} \rightarrow R^{o} + In–H$
   c. $R–H + O_2 \rightarrow R^{o} + H–OO^{o}$
   d. $R–R \rightarrow R^{o} + {}^{o}R$
   e. $RO^{o} + R–H \rightarrow ROH + R^{o}$
   f. $RO^{o} + R–H \rightarrow H_2O + R^{o}$
2. Propagatie
   f. $R^{o} + O_2 \rightarrow R–OO^{o}$
   g. $ROO^{o} + R–H \rightarrow ROO–H + R^{o}$
3. Vertakking (*branching*)
   h. $RO–OH \rightarrow RO^{o} + {}^{o}OH$
   i. $RO–OR \rightarrow RO^{o} + {}^{o}OR$
   j. $RO–OH + ROO–H \rightarrow RO^{o} + H_2O + ROO^{o}$
   k. $RO–OH + RO–H \rightarrow RO^{o} + H_2O + RO^{o}$
4. Terminatie
   l. $R^{o} + {}^{o}R \rightarrow R–R$
   m. $RO^{o} + {}^{o}R \rightarrow RO–R$
   n. $ROO^{o} + {}^{o}OOR \rightarrow RO–OR + O_2$
   o. $ROO^{o} + {}^{o}R \rightarrow ROO–R$
   p. $ROO^{o} + {}^{o}OOR \rightarrow ROH + R{=}O + O_2$

Schema 3. Mechanisme voor de radicaal-gemedieerde autoxidatie van alkanen [71].

In dergelijke autoxidatiereacties wordt de reactiviteit van koolwaterstoffen gedicteerd door de homolytische C–H bindingsdissociatie-energie (BDE), die rechtstreeks volgt uit de stabiliteit van het alkylradicaal dat vrijkomt na splitsing van de overeenkomstige C–H binding. Algemeen geldt: hoe stabieler het gevormde radicaal, hoe lager de BDE, hoe eenvoudiger de C–H binding wordt gebroken. Hyperconjugatie, alsook inductieve en sterische effecten, bepalen bovendien welk H-atoom preferentieel geabstraheerd wordt. Hyperconjugatie omvat de interactie tussen het p-orbitaal met het ongepaard elektron en naburige σ-bindingen (bijv. C–H of O–H), waarbij delokalisatie van de elektronen de stabiliteit bevordert [76, 77]. Daarnaast oefenen elektrongevende substituenten, zoals alkylgroepen, een stabiliserende werking uit op het elektronarme radicaal (inductief effect) [71, 78]. Als laatste bepalen sterische effecten in belangrijke mate hoe vlot een aanvallend radicaal en C–H binding met elkaar kunnen reageren. Sterische hinder kan bijv. de selectiviteit voor een primaire H-abstractie promoten.

Bovenvermelde factoren creëren echter twee belangrijke tekortkomingen wanneer alcoholen worden beoogd als gewenste reactieproducten, namelijk een lage chemo- en regioselectiviteit. Ten eerste zijn –(OH)–**C–H**– bindingen zwakker en bijgevolg vatbaarder voor homolytische splitsing dan –H**C–H**– bindingen, waardoor de gevormde alcoholen gevoeliger zijn voor verdere oxidatie in vergelijking met het substraat [71]. Dit reactiviteitspatroon leidt onvermijdelijk tot een lage alcoholselectiviteit (chemoselectiviteit) (< 5 %) [79, 80] en wordt veroorzaakt door het stabiliserend hyperconjugatie-effect van de aangrenzende hydroxylgroep. Als gevolg hiervan worden vooral ketonen of aldehyden, carbonzuren en gedecarboxyleerde producten gevormd. Industriële autoxidatieprocessen worden daarom uitgevoerd bij lage conversie (bijv. ≤ 4 % in de oxidatie van cyclohexaan) [71, 81]. Ten tweede wordt preferentieel een secundair of tertiair alcohol gevormd, daar de secundaire en tertiaire alkylradicalen beter gestabiliseerd zijn dankzij het inductief gevend effect en hyperconjugatie. Aangezien de BDE afneemt van primaire (410 kJ/mol) naar secundaire (395 kJ/mol) naar tertiaire (380 kJ/mol) C–H bindingen, neemt de voorkeur voor oxidatie toe in dezelfde richting. De primaire alcoholselectiviteit is daarom doorgaans zeer laag (< 2 %) [79], doch vanuit industrieel perspectief zijn primaire alcoholen interessanter, bijv. voor de synthese van surfactanten (*vide infra*). Hoewel een directe route voor de oxidatie van alkanen tot primaire alcoholen waardevol zou zijn, is men tot op heden aangewezen op energie-intensieve meerstapsprocessen (zie paragraaf 1.5).

1.4 Selectieve hydroxylatie van alkanen tot primaire alcoholen

De metaalgekatalyseerde hydroxylatie van alkanen tot alcoholen vereist traditioneel twee stappen: activatie van een alifatische C–H binding, gevolgd door functionalisatie (*in casu* de vorming van een C–O binding) [70]. Beiden worden uitvoerig besproken in onderstaande paragrafen.

1.4.1 Transitiemetaalgekatalyseerde C(sp^3)–H activatie

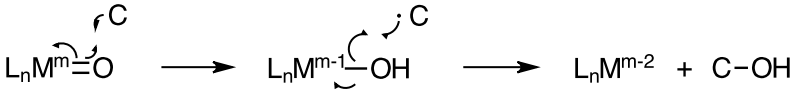
Inzake de activatie van C–H bindingen met een sp^3-gehybridiseerd koolstofatoom zijn diverse activatiemodi voorhanden, met of zonder tussenkomst van (transitie)metalen (M; als oxides of in gecomplexeerde vorm). Twee belangrijke voordelen maken transitiemetaalcomplexen echter buitengewoon geschikt voor de selectieve activatie van alifatische C–H bindingen. Ten eerste worden hoogenergetische intermediairen, zoals carbenen, carbokationen, carbanionen of vrije radicalen, alsook strenge reactiecondities omzeild. Ten tweede kan in bepaalde mate chemo-, regio- en/of stereoselectiviteit worden bewerkstelligd zonder voorafgaande functionalisatie van de reagentia en dit *via* een doordacht ontwerp van het katalysatorcomplex [82]. Op basis van deze karakteristieken werden door de jaren heen diverse systemen en strategieën ontwikkeld. Vanuit mechanistisch standpunt worden hierbij twee routes onderscheiden: *outer sphere* en *inner sphere*. Bij *outer-sphere* mechanismen interageert de C–H binding niet rechtstreeks met het metaalcentrum M, maar wordt deze ingevoegd in een ligand van het complex. Wanneer de C–H binding daarentegen expliciet coördineert aan M en vervolgens splitst ter vorming van een organometaalverbinding, verloopt de activatie volgens een *inner-sphere* mechanisme [70, 82].

1.4.1.1 *Outer-sphere* mechanismen

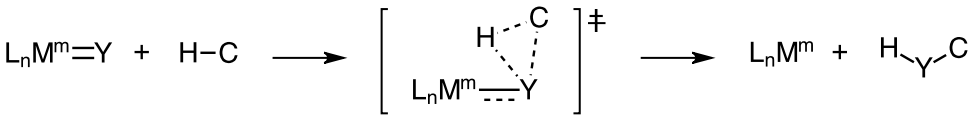
Enzymatische of hieraan verwante metaal-oxocomplexen, alsook metaalcarbenen en -nitrenen zijn in staat om C–H bindingen te activeren *via outer-sphere* coördinatie, m.a.w. zonder de vorming van een M–C σ-binding. In de aanwezigheid van een metaal-oxocomplex treedt doorgaans het klassieke *rebound* mechanisme op (Schema 4, a), waarbij het oxoligand een waterstofatoom abstraheert van de koolwaterstof [3]. Het aldus gevormde radicaal

recombineert vervolgens snel met het hydroxoligand van het complex tot het gewenste alcoholproduct. Naast ijzer (Fe), in bijv. de actieve site van cytochroom P450 enzymen [83-85], functioneren ook andere metaal-oxospecies, zoals CrO_4^{2-} en MnO_4^-, volgens dit metalloradicaal-gemedieerd pad [82, 83]. Metaalcarbenen [86] en -nitrenen [87, 88] kunnen op hun beurt respectievelijk een koolstof- of stikstofatoom invoegen in de C–H binding, waarbij dissociatie van de M–C of M–N binding optreedt (Schema 4, b).

a. Radicaal-gemedieerd *rebound* mechanisme



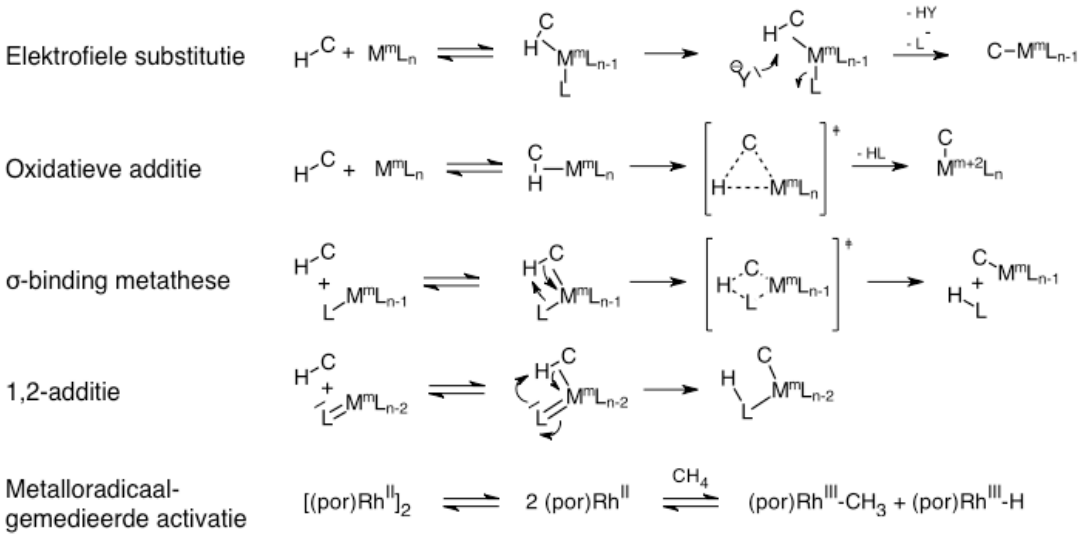
b. Insertie van metaalcarbeen of -nitreen



Schema 4. *Outer-sphere* mechanismen in de (transitie)metaalgekatalyseerde activatie van alifatische C–H bindingen. M = metaalcentrum, L = ligand, Y = CR_2 of NR [82].

1.4.1.2 *Inner-sphere* mechanismen

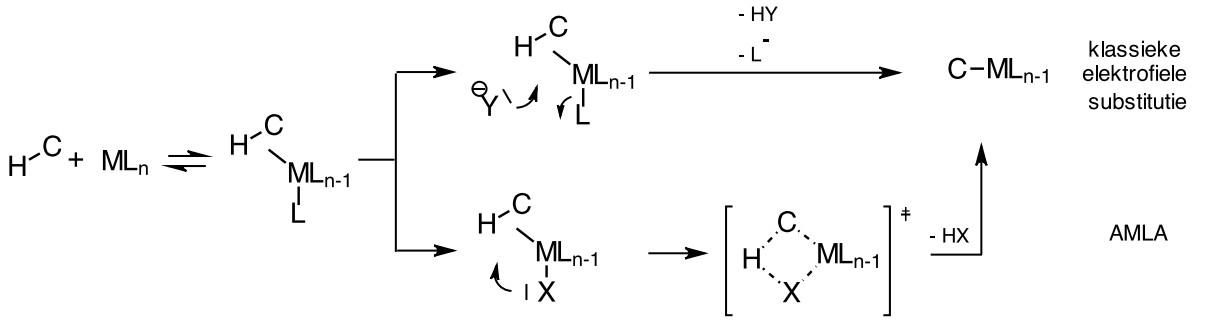
Inner-sphere C–H activatie wordt in de literatuur vaak gedefinieerd als een tweestapsproces: eerst coördineert de C–H binding in de vrije site van het transitiemetaalcomplex, waarna de binding wordt gebroken ter vorming van een σ-organyl ligand [89]. Deze M–C σ-binding komt enerzijds tot stand door elektronoverdracht van het gevulde σ-orbitaal van de C–H binding naar een leeg d-orbitaal (d_σ) van het transitiemetaal (σ-donatie, C–H→M) en anderzijds door elektronoverdracht van een gevuld d-orbitaal van het transitiemetaal (d_π) naar het lege antibindende σ^*-orbitaal van de C–H binding (π-*backbonding*, M→C–H). Zowel de aard van het metaal, zijn oxidatietrap als de beschikbare liganden bepalen in welke richting de ladingstransfer voornamelijk optreedt [82, 90]. Hiermee rekening houdend, werden de verschillende mechanismen voor *inner-sphere* C–H activatie ingedeeld in vijf klassen: elektrofiele C–H activatie, oxidatieve additie, σ-binding metathese, 1,2-additie en metalloradicaal-gemedieerde activatie (Schema 5).



Schema 5. *Inner-sphere* activatiemodi voor C–H bindingen. M = metaalcentrum, L = ligand, X = halide of carboxylaatgroep, Y^- = nucleofiel [82].

a) Elektrofiele activatie

Activatie door coördinatie aan transitiemetaalcomplexen, bestaande uit een laat transitiemetaal in hoge oxidatietoestand, zoals Pd^{2+}, Pt^{2+} en/of Pt^{4+}, Hg^{2+}, Rh^{3+} of Ir^{3+}; en één of meerdere elektronzuigende liganden, wordt aangeduid als elektrofiele activatie [82]. Hierbij gedraagt het complex zich als elektrofiel en wordt de (C–H)-metaal interactie gedomineerd door σ-donatie [91, 92]. Na coördinatie van de C–H binding volgt deprotonatie ter vorming van de gewenste M–C σ-binding; in de "klassieke" elektrofiele substitutie treedt een externe base of solventmolecule met vrij elektronpaar (Y^-) op als protonacceptor (Schema 6).



Schema 6. Elektrofiele activatie *via* elektrofiele substitutie *versus* ambifiele metaal-ligand activatie (AMLA). M = metaalcentrum, L = ligand, X = halide of carboxylaatgroep, Y^- = nucleofiel [82, 93].

Een gekende variant is de ambifiele metaal-ligand activatie (AMLA), ook wel intramoleculaire elektrofiele substitutie (IES) of geconcerteerde metallatie-deprotonatie (CMD) genoemd [94]. Hierbij wordt het proton gebonden door een ligand met voldoende

basische eigenschappen – typisch een halide of carboxylaatgroep – in een cyclisch geconcerteerd mechanisme [93]. In tegenstelling tot in de oxidatieve additie (*vide infra*), wijzigt het oxidatiegetal van het transitiemetaal niet in dit proces.

b) Oxidatieve additie

Bij oxidatieve additie (OA) verloopt het breken van de C–H binding *via* een drievoudig-gebonden transitietoestand [95, 96] met minimale lading die gekenmerkt wordt door π-*backbonding*. Het transitiemetaal gedraagt zich als nucleofiel en levert netto één elektronpaar voor de vorming van de twee nieuwe σ-bindingen (M–C en M–H) (Schema 5) [82]. Dergelijke mechanismen worden bevorderd door elektronrijke, onverzadigde d^8-complexen, bestaande uit late transitiemetalen in lage oxidatietoestand (Re, Fe, Ru, Os, Rh, Ir, Pt) en elektrongevende liganden zoals fosfines en *N*-heterocyclische carbenen [92, 95-97]. Het gebonden proton wordt uiteindelijk verwijderd via reductieve eliminatie (RE) met een ligand in de *cis*-positie, waardoor de oxidatietrap van het transitiemetaal naar zijn initiële waarde wordt teruggebracht [98].

c) σ-binding metathese

Vroege transitiemetalen in hoge oxidatietoestand en met een d^0 elektronische configuratie, zoals Zr^{4+}, La^{3+} en Hf^{4+}, zijn daarentegen niet in staat om een oxidatieve additie te ondergaan, maar interageren evenwel met C–H bindingen via σ-binding metathese (σ-BM, Schema 5) [99]. Deze vorm van activatie verloopt via een viervoudig-gebonden transitietoestand, waarin simultaan twee bindingen partieel worden gebroken (C–H en M–L bindingen) en gevormd (C–M en H–L bindingen). Aangezien de liganden veelal koolwaterstoffragmenten zijn, wordt σ-BM ook beschouwd als een eenvoudige uitwisseling van alkylfragmenten [92].

d) 1,2-additie

Wanneer het complex beschikt over een dubbel gebonden ligand, bijv. een amide-, alkoxy-, alkylideen- of alkylidyngroep, zijn vroege transitiemetalen, zoals Zr^{4+}, in staat om C–H bindingen te activeren via een 1,2-additie (Schema 5) [100]. Ondanks de gelijkenissen met het geconcerteerde mechanisme, zoals beschreven voor de σ-binding metathese, blijft het gevormde –LH motief gebonden aan het metaalcentrum na het breken van de overeenkomstige bindingen [82, 92].

e) Metalloradicaal-gemedieerde activatie

Naast de *outer-sphere* variant m.b.v. metaal-oxocomplexen (*vide supra*), is er ook een *inner-sphere* metalloradicaal-gemedieerde route voorhanden op basis van rhodium(II) porfyrinecomplexen (Schema 5). Deze complexen ondergaan in oplossing een gedeeltelijke dimerisatie en zijn in deze vorm katalytisch actief in de reversibele splitsing van alifatische C–H bindingen, in het bijzonder van methaan. Het onderliggende mechanisme omvat initieel een Rh-gemedieerde H-abstractie, waarna het dimeer uiteenvalt. In een tweede stap reageert het vrijgekomen monomeer met het aanwezige alkylradicaal [92, 101].

1.4.2 Selectieve hydroxylatie: state of the art

1.4.2.1 Hydroxylatie van hogere *n*-alkanen

Afgelopen decennia werden diverse systemen ontwikkeld in een poging om hogere lineaire alkanen in te zetten als grondstof voor de selectieve productie van (primaire) alcoholen. Naast de gekende biokatalytische (enzymen) en biomimetische (o.m. op basis van porfyrinecomplexen) routes, werden ook verscheidene chemokatalytische processen gerapporteerd, zowel homogeen (bijv. Co^{III}-gebaseerd) als heterogeen (bijv. zeolieten en aanverwante materialen). Voor elk van deze systemen worden de voornaamste mechanistische, structurele en experimentele factoren beschreven, die verantwoordelijk zijn voor de waargenomen positionele selectiviteiten.

a) Biokatalytische en biomimetische systemen

De selectieve hydroxylatie van C–H bindingen wordt nog steeds beschouwd als één van de meest uitdagende reacties in de organische chemie. Desondanks komen in de natuur talrijke enzymen voor die diverse substraten, inclusief alkanen en andere alifatische componenten, zoals steroïden en vetzuren, met uitstekende chemo-, regio-, alsook stereoselectiviteit kunnen oxideren. Jaarlijks komt immers ongeveer $1{,}3 \cdot 10^6$ ton aan koolwaterstoffen in de biosfeer terecht, waarvan $7 \cdot 10^5$ ton antropogene emissies [102, 103]. Diverse micro-organismen, in het bijzonder bacteriën, hebben in de loop van de evolutie metabole routes ontwikkeld om deze te benutten als koolstof- en energiebron. In de natuur komt aerobe degradatie het vaakst voor, al werd recent ook de oxidatieve dissimilatie van alkanen met andere elektronacceptoren dan O_2 aangetoond [104].

Aerobe degradatie

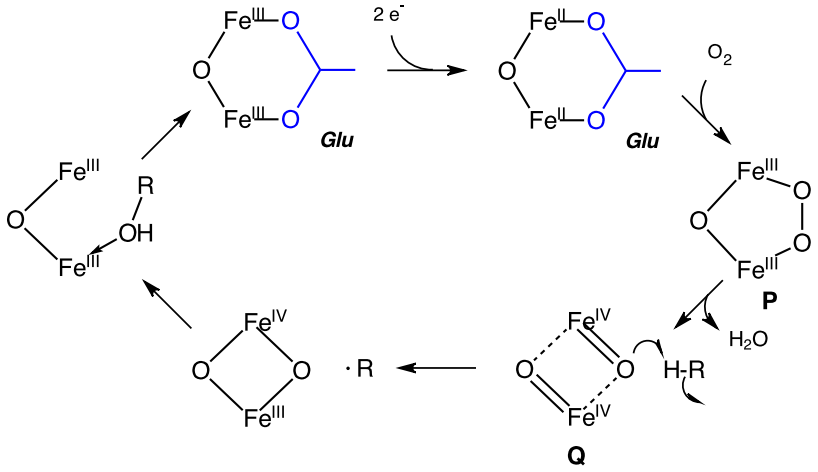
Onder oxidatieve condities worden lineaire, alifatische koolwaterstoffen doorgaans in verschillende stappen afgebroken tot vetzuren [105, 106]. Deze degradatie start typisch met de hydroxylatie van het terminale koolstofatoom m.b.v. hydroxylasen. Voor de selectieve hydroxylatie van hogere *n*-alkanen worden meerdere categorieën van hydroxylasen onderscheiden op basis van hun structuur, die elk een bepaalde substraatspecificiteit (volgens ketenlengte) vertonen (Tabel B1) [105-107]. De belangrijkste groepen hierbij zijn de oplosbare butaanmono-oxygenasen (BMO), alkaanhydroxylasen (AlkB), de cytochroom P450-familie en de flavine-gebaseerde LadA-familie. Met uitzondering van deze laatste, bevat elk enzymklasse een metaalhoudende cofactor op basis van Fe of Cu, dewelke moleculaire zuurstof activeert *via* de omzetting naar gereduceerde O-species (superoxo, hydroperoxo, peroxo of oxo). Netto katalyseren deze enzymen onderstaande reactie (6**)** onder fysiologische condities, waarbij NAD(P)H de functie vervult van elektrondonor [108].

$$R–H + O_2 + NAD(P)H + H^+ \rightarrow R–OH + NAD(P)^+ + H_2O \qquad (6)$$

Oplosbare butaanmono-oxygenasen (sBMO) komen vrij voor in het cytoplasma van bacteriën zoals *Pseudomonas butanovora* en lijken wat betreft hun structuur op de opgeloste variant van het methaanmono-oxygenase (sMMO) [105-107, 109]. Deze niet-heem ijzergebaseerde enzymen zijn in staat om C_2-C_9 alkanen selectief te oxideren tot primaire alcoholen [106]. Het actief centrum (Schema 7) speelt hierbij een belangrijke rol en is opgebouwd uit een di-ijzercluster met twee μ-hydroxoliganden. In de eerste stap ondergaan beide Fe^{III}-centra een twee-elektronreductie m.b.v. elektronen geleverd door NADH. Vervolgens ontstaat een μ-peroxospecies (intermediair P) door de binding van O_2, waarna een oxocomplex Q wordt gevormd door het homolytisch breken van de O-O binding en het verlies van water [103, 110]. Naar analogie met de cytochroom P450 enzymen (*vide infra*) kan deze Fe^{IV}-oxoverbinding een C–H binding hydroxyleren *via* het gekende *oxygen rebound* mechanisme [70, 82]. Dubbels *et al.* (2007) rapporteerden bijv. 90 % selectiviteit voor 1-hexanol in de oxidatie van *n*-hexaan [111].

De alkaanhydroxylasen (AlkB) zijn eveneens niet-heem alkaan ω-hydroxylasen, maar zijn volledig ingebed in het celmembraan [108]. Deze enzymen komen o.a. voor in diverse α-, β- en γ-Proteobacteria en Grampositieve bacteriën met hoge G+C-inhoud (o.m. *Mycobacterium tuberculosis*, *Prauserella rugosa* …). Daarnaast varieert het substraatbereik (C_5-C_{16}) enigszins met het micro-organisme en zijn sommige enzymen niet in elke groeifase actief [107]. De actieve site omvat een vergelijkbare di-ijzercluster, gecoördineerd aan acht

naburige histidineresidu's, waarvan de exacte ruimtelijke schikking tot dusver nog niet gekend is [103, 106]. Tot slot, wordt ook hier het onderliggende mechanisme gekenmerkt door de radicaal-gemedieerde *oxygen rebound* (Schema 7), waarbij één zuurstofatoom van O_2 wordt ingebouwd in het alcohol en één gereduceerd wordt tot water [112]. Tsai *et al.* (2017) immobiliseerden recombinante AlkB uit *Pseudomonas putida* GPo1 op een koolstofelektrode en bereikten hiermee een TOF van 3-6·10^4 h^{-1} voor *n*-hexaan, *n*-heptaan en *n*-nonaan [113].

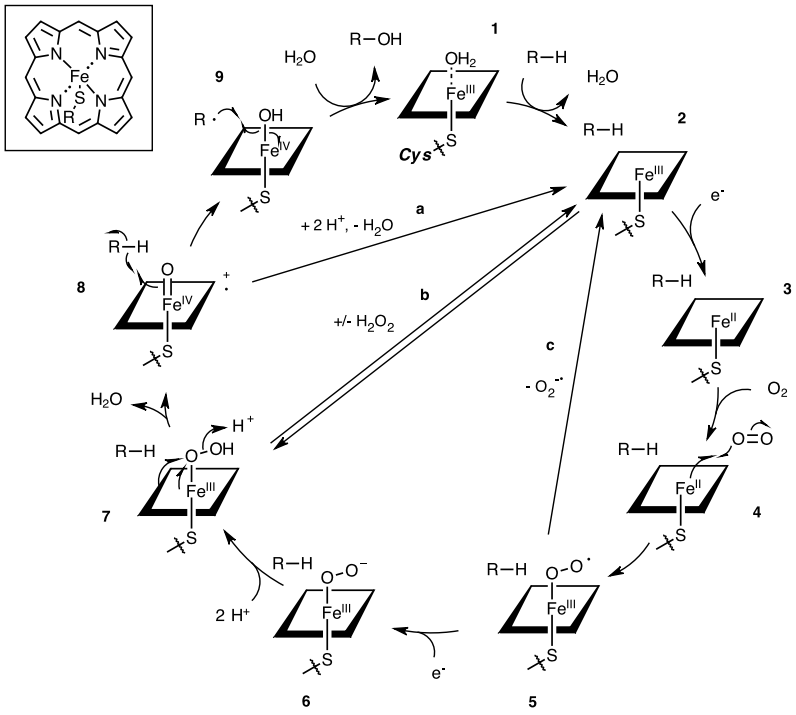


Schema 7. Vereenvoudigde weergave van de reactiecyclus met betrekking tot de C–H hydroxylatie gekatalyseerd door het oplosbare butaanmono-oxygenase (sBMO) [103, 109, 114]. Glu = glutaminezuur.

Een derde groep van hydroxylasen zijn de zorgvuldig gekarakteriseerde cytochroom P450 enzymen (CYP), die wijdverspreid voorkomen in zowel pro- als eukaryoten. Prokaryote CYP, o.m. CYP153, komen vrij voor in het cytoplasma en katalyseren de oxidatie van C_4-C_{16} koolwaterstoffen. Eukaryote varianten daarentegen, bijv. CYP52, zijn aanwezig in membraangebonden toestand en gebruiken steevast C_6-C_{16} alkanen als substraat [106, 107]. Voor beide enzymtypes is de actieve site met Fe gelokaliseerd in een porfyrinecomplex als prosthetische groep, dat axiaal aan het peptide gebonden is via de elektrongevende thiolaatgroep van een cysteïne-eenheid (Schema 8, inzet) [82, 83]. De vier stikstofatomen verzekeren bovendien de coördinatie van het centrale transitiemetaal aan dit cyclisch geconjugeerd systeem. In deze "uitgangstoestand" (1) is Fe zesvoudig gecoördineerd met oxidatietrap +III [115]. Water dissocieert vervolgens onder invloed van een substraatmolecuul, waardoor een quasi vierkant piramidaal complex ontstaat (2). Fe^{III} kan nu eenvoudig worden gereduceerd tot Fe^{II}, waaraan O_2 bindt ter vorming van een superoxospecies (5). Opeenvolgende reductie en protonatie resulteert vervolgens in een Fe^{III}-hydroperoxoverbinding (Compound 0, Cpd 0; 7), die aansluitend een tweede protonatie ondergaat en na verlies van water wordt omgezet tot een oxo-Fe^{IV}-porfyrineradicaalcomplex

(Compound I, Cpd 1; 8). Cpd 1 activeert vervolgens de C–H binding van het substraat *via* het klassieke *oxygen rebound* mechanisme [84, 115].

Bij natuurlijke enzymen verloopt de elektrontransfer van NADH naar het cytochroom P450 meestal traag of niet synchroon met de substraatoxidatie, hetgeen leidt tot de vorming van waterstofperoxide (nevenreactie b). Niet alleen gaat zo reductans (NADH) verloren, waterstofperoxide is ook nadelig voor de stabiliteit van de heemgroep [116]. De koppeling van het reductase- en hydroxylasedomein in éénzelfde enzym werd naar voor geschoven als mogelijke oplossing [107]. Bordeaux *et al.* (2011) [116] slaagden er bijv. in CYP153A13a te koppelen aan RhFred (reductase) en brachten dit enzymcomplex succesvol tot expressie in *Escherichia coli*. Met *n*-octaan als substraat werd 1,5 % conversie en een TON van 410 bereikt na 10 min bij kamertemperatuur in een fosfaatbuffer. Uitsluitend 1-octanol werd gedetecteerd, weliswaar bij een opmerkelijk lage substraatconcentratie (4 mM).

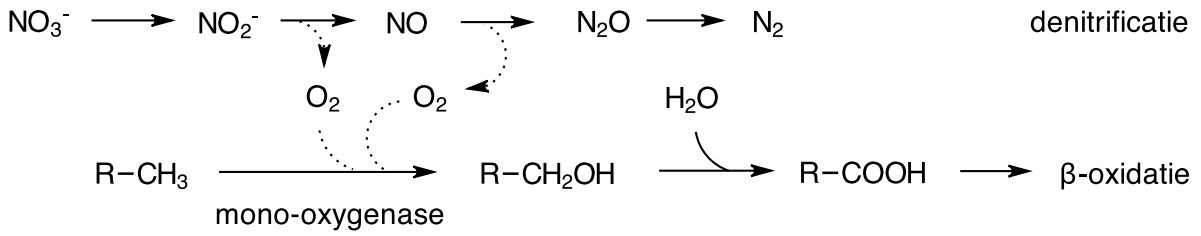


Schema 8. Reactiecyclus voor de hydroxylatie van alkanen door cytochroom P450 enzymen volgens het klassieke *oxygen rebound* mechanisme [115]. A, b en c zijn nevenreacties. De inzet toont de structuur van het ijzerporfyrine in de katalytische site. Cys = cysteïne.

Anaerobe degradatie

In de laatste decennia heeft onderzoek aangetoond dat ook de anaerobe dissimilatie van koolwaterstoffen mogelijk is onder fysiologische condities [104, 117]. Voor methaan zijn momenteel twee verwante routes gekend die *de facto* een omgekeerde methanogenese inhouden en sulfaat gebruiken als terminale acceptor [118, 119]. Een bijkomend mechanisme

werd recent naar voren geschoven door Zedelius *et al*. (2011) [104, 117] dat nitraat (NO_3^-) inzet als elektronacceptor. Denitrificerende bacteriën, met name *γ-Proteobacterium* HdN1, blijken in staat te zijn om C_6-C_{30} alkanen te oxideren tot primaire alcoholen. Hierbij geeft de reductie van NO_3^- aanleiding tot de *in situ* vorming van O_2, die vervolgens wordt benut door één van de beschikbare mono-oxygenasen in de terminale hydroxylatie van het alkaan (Schema 9).



Schema 9. Dissimilatie van alkanen door denitrificerende bacteriën met nitraat als elektronacceptor [104, 117].

Nadelen

Hoewel opmerkelijke chemo- en regioselectiviteiten werden bereikt met bovenvermelde biotechnologische systemen, blijft de grootschalige inzet van oxygenasen vooralsnog problematisch. In de eerste plaats zijn deze enzymen veelal onvoldoende stabiel onder industriële condities (beperkte bestendigheid tegen organische solventen, nood aan *pH*-buffer …). In het bijzonder voor membraangeassocieerde enzymen vormt dit een probleem [108]. Het gebruik van cellen is immers een suboptimale oplossing door de co-existentie van enzymen die de doorgedreven oxidatie van alcoholen katalyseren. Daarenboven wordt de substraatconcentratie doorgaans laag gehouden (grootteorde ~ mM) om substraat- of productinhibitie te vermijden. Deze tekortkoming, in combinatie met een lage reactiesnelheid, belemmert de productiviteit waardoor grote productievolumes noodzakelijk zijn. Productopzuivering uit deze waterige stromen is evenmin vanzelfsprekend. Tot slot zijn dure cofactoren, zoals NADH, onmisbaar als terminaal reductans en zijn co-enzymen, bijv. ferredoxine en ferredoxine reductase, vereist voor de transfer van elektronen [120].

Biomimetische katalysatoren

Onderzoek naar enzymgebaseerde systemen heeft niet alleen geleid tot selectieve biokatalytische toepassingen, maar ook tot de ontwikkeling van biomimetische alternatieven, met metalloporfyrines als wezenlijk voorbeeld. Hoewel artificiële porfyrinecomplexen worden ingezet als oxidatiekatalysator, bleken deze in niet-gemodificeerde vorm gevoelig te

zijn aan zelfoxidatie en dimerisatie. De introductie van sterisch omvangrijke substituenten, bijv. fenylgroepen, die het metaalcentrum afschermen, zorgde echter niet alleen voor een verhoogde stabiliteit, maar creëerde daarenboven een stereo- en regioselectieve omgeving. Aanvullende halogenatie versterkte dit effect en verhoogde eveneens de elektrofiliciteit [83]. Zo werd de chemoselectieve hydroxylatie van *n*-alkanen reeds gedemonstreerd in aanwezigheid van zowel Fe- als Mn-porfyrines. Mansuy *et al*. (1991) [121] rapporteerden o.m. de selectieve oxidatie van pentaan en heptaan met 60 tot 80 % opbrengst, respectievelijk, door de combinatie van jodosylbenzeen en een achtvoudig gehalogeneerd Fe-porfyrine. Desalniettemin werden de methyleengroepen preferentieel geactiveerd, met een primaire alcoholselectiviteit < 2% als resultaat. Modificatie van het organische porfyrinecomplex tot een sterisch sterk gehinderde omgeving liet echter toe om de regioselectiviteit voor terminale C–H bindingen te verbeteren. Zo werd een primaire alcoholselectiviteit van 26 % bekomen voor *n*-heptaan als substraat met 5,10,14,20-tetrakis(2',4',6'-trifenylfenyl)-porfyrinatomangaan(II)acetaat (Mn(TTPPP)(OAc)) [83, 122]. Hoewel de porfyrinekatalysatoren nuttig kunnen zijn voor de (stereo)selectieve synthese van hoogwaardige fijnchemicaliën, drijft het gebruik van zulke ingewikkelde, synthetisch veeleisende liganden de kosten aanzienlijk op.

b) Zeolieten en aanverwante materialen (AlPO's en SAPO's)

Ook microporeuze systemen met geïmmobiliseerde redox-actieve transitiemetaalionen, zoals Co, Mn en Fe, worden dikwijls beschouwd als biomimetische katalysatoren. Net als in synthetische porfyrines is de moleculaire architectuur van deze materialen geschikt om de actieve site van mono-oxygenasen na te bootsen, teneinde regio- en zelfs stereoselectiviteit te induceren [123-125]. Relevante heterogene dragers hiervoor zijn o.m. zeolieten, evenals de hieraan verwante aluminiumfosfaten (AlPO's) en siliciumaluminiumfosfaten (SAPO's) [126]. Zeolieten worden gekenmerkt door een poreuze, kristallijne structuur en zijn opgebouwd uit SiO_4 en AlO_4 tetraëdrische eenheden die een driedimensionaal netwerk vormen met uniforme poriën en kooien van moleculaire afmetingen (4-13 Å) [127]. AlPO's bestaan daarentegen uitsluitend uit Al- en P-tetraëders, terwijl materialen waarin beiden gedeeltelijk vervangen zijn door SiO_4 worden bestempeld als SAPO's [128].

"Vroege" transitiemetalen, zoals Ti en V, beschikken in geïmmobiliseerde vorm over de capaciteit om alkanen te oxideren met waterstofperoxide (H_2O_2) als oxidans. Silicalieten met MEL, BEA en MFI-structuren werden o.a. in detail onderzocht voor deze toepassing. Hoewel

V-silicalieten in staat waren om primaire C–H bindingen te activeren, in tegenstelling tot de Ti-silicalieten, trad meer overoxidatie op [129, 130]. In de aanwezigheid van "late" transitiemetalen, zoals Mn, Co en Cr, wordt daarentegen O_2 ingezet als oxidans. Thomas *et al.* (1999) [131] slaagden er o.m. in om *n*-alkanen (hexaan en octaan) selectief te oxideren op de terminale positie m.b.v. Mn- en Co-gesubstitueerde AlPO's (AEI en ATS topologie [131, 132]). Na de toevoeging van AlPO-18 (poriediameter 3,8 Å) werden optimale resultaten bereikt; voor hexaan werd bij 7,2 % conversie een terminale selectiviteit van 60 % waargenomen, met hexaanzuur als primair product. Een sterk effect van de poriediameter werd daarenboven vastgesteld: AlPO-5 en AlPO-36, met kanalen van respectievelijk 7,3 en 7,5 Å, gaven een verlaagde primaire selectiviteit [132, 133]. Een bijkomende factor is de precieze structuur van het substraat. Eenvoudige, weinig omvangrijke koolwaterstoffen, die meer bewegingsvrijheid bezitten in de smalle poriën, werden minder selectief op de 1-positie gefunctionaliseerd. In de oxidatie van *n*-pentaan werden bijv. ketonen als voornaamste producten geïdentificeerd [131, 132]. Te omvangrijke substraten, zoals cyclohexaan, ondergingen daarentegen geen oxidatie in AlPO-18. Zhan *et al.* (2007) [134] observeerden een gelijkaardig patroon voor Mn-uitgewisselde zeolieten, met name ZSM-58 (8-ring), ZSM-5 (10-ring), ZSM-57 (10-ring) en MOR (12-ring). Met betrekking tot de oxidatie van *n*-hexaan werden verhoogde primaire selectiviteiten gerapporteerd voor Mn-ZSM-5 (24%) en Mn-ZSM-57 (14%) Deze waarnemingen wezen opnieuw op het belang van een optimale sterisch gehinderde omgeving. Bij hogere conversie werd echter een toename van hydroperoxiden waargenomen, hetgeen de niet-katalytische autoxidatie versnelde en de primaire selectiviteit deed afnemen. Tot slot, werden primaire selectiviteiten tot 45% gerapporteerd voor de oxidatie van *n*-octaan met H_2O_2, in aanwezigheid van Fe-uitgewisselde ZSM-5 [135].

Immobilisatie in moleculaire zeven biedt een aantal voordelen ten opzichte van homogene analogen [123, 124, 127, 136, 137]. Zo is niet alleen de productopzuivering en katalysatorrecyclage aanzienlijk eenvoudiger, maar worden ook de aan het metaal geassocieerde milieurisico's (toxiciteit) geëlimineerd. Daarnaast kan heterogenisatie de stabiliteit van de katalysator verbeteren, aangezien clustervorming tot inactieve μ-oxospecies wordt vermeden door isolatie van de metaalsites [138]. De vergelijkbare grootteorde van de zeolietporiën en substraatmoleculen kan bovendien een positieve invloed hebben op de reactiviteit van het substraat dankzij interacties met de poriewanden [127, 139]. Desalniettemin vertonen deze heterogene systemen ook een aantal belangrijke tekortkomingen. Allereerst steunt het onderliggende mechanisme op radicaal-gemedieerde

routes, die intrinsiek lage alcoholselectiviteiten opleveren (*vide supra*) [123, 132]. Vormselectiviteit in de zeolietporiën induceert weliswaar opmerkelijke primaire selectiviteiten, maar voorkomt overoxidatie niet. Dit fenomeen wordt nog versterkt door de gelimiteerde diffusie in deze smalle poriën, waardoor reactieproducten te langzaam of zelfs helemaal niet uit het katalysatorpartikel diffunderen [134, 140]. Voor omvangrijke substraten is het daarom aangewezen om mesoporiën (5-50 nm) in de zeoliet te introduceren of over te schakelen op geordende mesoporeuze materialen, zoals MCM-41 [139]. Ten tweede is de langdurige stabiliteit ontoereikend onder de gerapporteerde reactiecondities. Deactivatie treedt doorgaans op bij conversies hoger dan 10 % [131] door adsorptie van polaire producten die de actieve sites blokkeren [132]. Verder zijn met name de alifatische carbonzuren in staat om de uitloging [123, 124, 127] van het transitiemetaal te promoten. Deze laatsten komen bijgevolg in de oplossing terecht, waar ze op aselectieve wijze de oxidatie versnellen (radicaal-gemedieerde autoxidatie). Tot slot vereisen de syntheseprocedures van AlPO's en SAPO's, evenals de introductie van mesoporiën, vaak dure organische templaatmoleculen (*organic structure directing agents* (OSDA's)), bijv. tetramethylammonium of tetrapropylammonium hydroxide [141].

c) Kobalt(III)-gekatalyseerde oxidatie van alkanen in azijnzuur

Hanotier *et al.* rapporteerden in 1972 de kobalt(III)-gekatalyseerde oxidatie van *n*-alkanen in azijnzuur bij 20-40 ºC onder invloed van een sterk zuur als activerend agens [137]. De geconjugeerde base van dit zuur fungeert hierbij als sterk elektronzuigend ligand en verhoogt zo de oxiderende eigenschappen van Co^{III}. In deze vorm is de homogene katalysator in staat om het substraat – en in beperkte mate het solvent – te oxideren. Onder stikstofatmosfeer (N_2) werd bijv. Co^{III} voor 90 % gereduceerd tot Co^{II} in aanwezigheid van zwavelzuur of fenylsulfonzuur. Voor zwakkere zuren, o.a. trichloorazijnzuur (TCA), verliep de reductie opmerkelijk langzamer, terwijl deze gelimiteerd bleef tot 15 % wanneer de reactie werd uitgevoerd zonder additief. Bovendien werd voor reacties onder O_2- en N_2-atmosfeer een opmerkelijk verschil in productdistributie waargenomen met *n*-heptaan als substraat. Bij 10 bar O_2 volgt de oxidatie een radicaal-gemedieerd mechanisme dat start met een Co^{III}-gekatalyseerde H-abstractie van het alkaan (reactie 7). Hierdoor komt mogelijkerwijs een Co^{III}-alkylintermediair tot stand, waaruit een alkylradicaal ontstaat na reductie van Co^{III} tot Co^{II}. Zuurstof addeert vervolgens op dit alkylradicaal, ter vorming van een

alkylperoxyradicaal (reactie 8), dat volgens eerder besproken mechanismen (zie paragraaf 1.3) hoofdzakelijk in ketonen wordt omgezet met 69-96 % selectiviteit [70, 137, 142].

$$Co^{III}_{act} + R–H \rightarrow [R–Co^{III}] + H^{+} \rightarrow Co^{II} + R^{o+} + H^{+} \quad (7)$$

$$R° + O_2 \rightarrow ROO° \quad (8)$$

Onder N_2-atmosfeer werden daarentegen voornamelijk heptylchlorides (door chloride-abstractie van TCA) en -acetaatesters gedetecteerd met 85-88 % selectiviteit. Onder inerte atmosfeer worden de alkylradicalen verder geoxideerd tot carbokationen, die op hun beurt snel met het solvent reageren tot acetaatesters. Bij lage temperatuur verliep de functionalisatie preferentieel op de 2-positie (64-81 %), terwijl een eerder statistische verdeling werd bereikt bij temperaturen > 100 ºC. Sterische hindering door coördinatie van specifieke liganden aan Co^{III} werd naar voren geschoven als overheersende factor; H-abstractie op de 2-positie is sterisch minder gehinderd vergeleken met deze op de 3- of 4-positie. Ondanks de veelbelovende alcoholselectiviteiten, bleef de primaire regioselectiviteit (0-6 %) echter ongunstig [137].

1.4.2.2 Hydroxylatie van lagere *n*-alkanen

Voor de hydroxylatie van lagere alkanen, in het bijzonder methaan, werden reeds verschillende katalytisch actieve complexen geïdentificeerd op basis van Pt, Pd [143] en Ir [144], alsook Au [145], Rh [146] en Hg [147]. Onder hen worden de Shilov- en Periana-Catalyticabenadering beschouwd als de meest veelbelovende systemen [148, 149], die beiden bogen op elektrofiele activatie door een Pt^{II}-species. Wegens de combinatie van een hoge elektrondensiteit met een minimale sterische hindering bij coördinatie aan het complex, worden terminale C–H bindingen bij voorkeur geactiveerd. Het elektrofiele karakter leidt bovendien niet alleen tot verbeterde primaire selectiviteiten, maar ook de chemoselectiviteit wordt positief beïnvloed. De aanwezigheid van een inductief zuigende hydroxylgroep maakt de gewenste alcoholen immers minder gevoelig voor verdere oxidatie [91, 150].

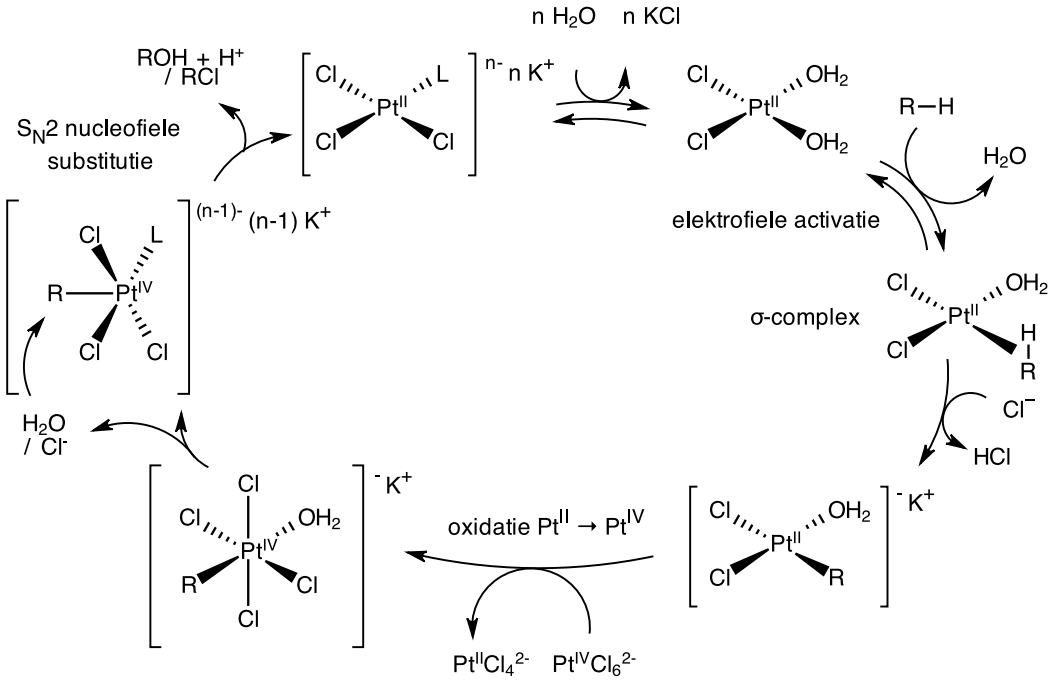
d) Shilovchemie

Het eerste duidelijk gedefinieerde systeem voor de elektrofiele C–H activatie en selectieve functionalisatie van lagere alkanen m.b.v. transitiemetaalcomplexen is het Shilovsysteem, vernoemd naar de uitvinder ervan. Hierbij wordt K_2PtCl_4 ingezet als katalysator voor de omzetting van o.m. methaan en fungeert K_2PtCl_6 als stoichiometrisch oxidans (reactie 9). De

reactie vindt gewoonlijk plaats bij temperaturen tussen 100-160 ºC in een waterig (zuur) midden en geeft onherroepelijk aanleiding tot een mengsel van alcoholen en alkylchloriden [70, 91, 92].

$$CH_4 + H_2O + K_2PtCl_6 \xrightarrow[H_2O,\ 100\text{-}160\ ^\circ C]{K_2PtCl_4} CH_3OH + K_2PtCl_4 + 2\ HCl \quad (9)$$

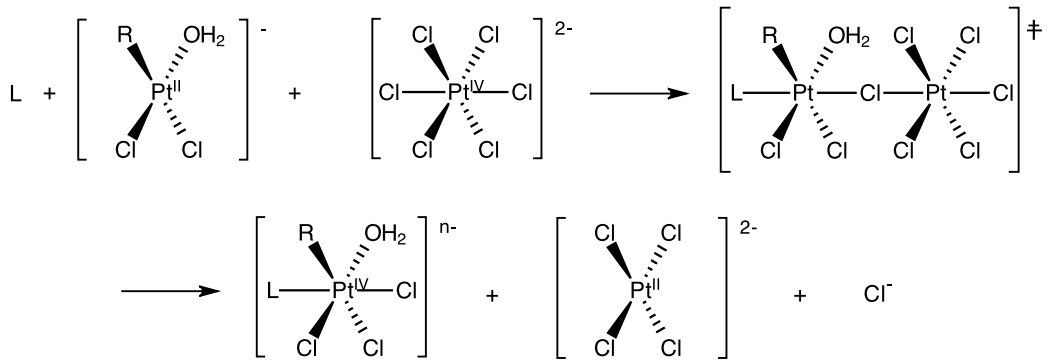
De katalytische cyclus (Schema 10) is opgebouwd uit drie stappen: elektrofiele C–H activatie, oxidatie en functionalisatie door nucleofiele substitutie. Het actieve complex hierin is *cis*-$Pt^{II}Cl_2(OH_2)_2$, al kan bij verhoogde chlorideconcentraties het minder actieve species $[Pt^{II}Cl_3(OH_2)]^-$ domineren [70, 82, 151].



Schema 10. Katalytische cyclus van het Shilovsysteem [70, 151]. L = H_2O (n = 1) of Cl^- (n = 2).

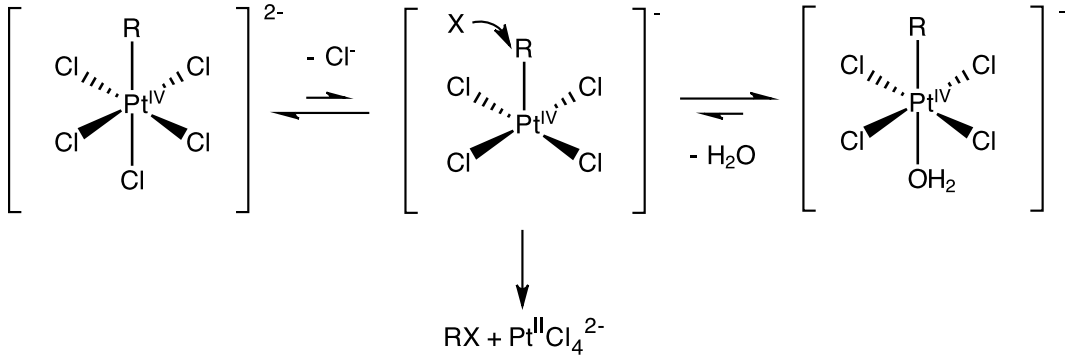
Initieel vindt een associatieve liganduitwisseling plaats, waarbij een solventmolecuul (H_2O) of Cl^- wordt vervangen door het substraat (koolwaterstof) ter vorming van een σ-complex. Vervolgens wordt de gecoördineerde C–H binding gesplitst in een alkylfragment dat gebonden blijft aan Pt en een waterstofatoom dat door een geconjugeerde base wordt onttrokken aan het complex. H/D-uitwisselingsexperimenten [152, 153] hebben bovendien aangetoond dat de vorming van een alkyl(hydride)Pt^{IV}-complex *via* oxidatieve additie van de C–H binding aan de basis ligt van deze splitsingsreactie, waarna deprotonatie optreedt. Verder is de C–H activatie omkeerbaar vermits door protonolyse opnieuw het alkaan werd bekomen [152, 154]. Tot slot is deze stap, meer bepaald de initiële coördinatie van de C–H binding aan

Pt^{II}, snelheidsbepalend [151, 155, 156]. De meest actieve katalysatoren zijn daarom niet zozeer diegene met de grootste positieve lading (4 waterliganden) en/of het hoogst aantal elektronzuigende groepen (4 chlorideliganden), maar wel de transitiemetaalcomplexen met een geschikt uitwisselbaar ligand [156].



Schema 11. Oxidatie van het alkyl-Pt^{II} complex door $Pt^{IV}Cl_6^{2-}$. L = Cl^- (n = 1) of H_2O (n = 0) [151].

Het alkyl-Pt^{II} (R-Pt^{II}) complex wordt vervolgens door $K_2Pt^{IV}Cl_6$ en *via* een symmetrische dioctahedrale transitietoestand geoxideerd tot een octahedraal alkyl-Pt^{IV} (R-Pt^{IV}) species (Schema 11). Studies op basis van isotoop-gelabelde ^{195}Pt hebben aangetoond dat er geen alkyltransfer betrokken is bij deze stap en de oxidatie dus louter geschiedt door tweevoudige *inner-sphere* elektrontransfer tussen beide species. Het elektrongevende karakter en destabiliserend transeffect van de alkylgroep is hierin van belang [157], opdat de oxidatie in competitie kan treden met de reversibele C–H activatie [151, 153, 158].



Schema 12. Functionalisatie van alkyl-Pt^{IV} via nucleofiele substitutie (S_N2) . X = H_2O, Cl^- [151].

De eigenlijke functionalisatie (Schema 12) grijpt plaats in de laatste stap en verloopt *via* een nucleofiele substitutie (S_N2) [91, 92, 151]. Het gewenste alcohol of alkylchloride ontstaat wanneer een water- of chlorideligand dissocieert van het $18e^-$-complex en vervolgens als nucleofiel aanvalt op het alkylligand. Bewijs voor deze manier van reductieve eliminatie werd geleverd na toevoeging van een extern nucleofiel, bijv. Br^-. Dergelijke halides werden niet

ingevoegd in de primaire coördinatiesfeer (*cis* t.o.v. het alkylfragment), maar gaven toch aanleiding tot een alkylhalide. Bovendien werd inversie van de configuratie geconstateerd bij chirale verbindingen [91, 92, 151].

Aangezien het Shilovsysteem operationeel is in waterig midden, beperkt het substraatbereik zich tot wateroplosbare componenten, met name korte alkanen (methaan t.e.m. propaan), alsook monogefunctionaliseerde substraten, bijv. lagere alcoholen en korte alifatische carbonzuren [159]. Bij deze laatsten wordt het proces gepromoot door de coördinatie van een *directing group* aan Pt [91, 160] ter vorming van een stabiel cyclisch intermediair, doch Lin *et al.* (2001) [159] bewezen dat zo'n intermediair geen *conditio sine qua non* is.

Een tweede, noemenswaardige tekortkoming van het Shilovsysteem is de consumptie van stoichiometrische hoeveelheden Pt^{IV}, wat het proces financieel onaantrekkelijk maakt. Sinds geruime tijd wordt er geopteerd om Pt^{IV} te vervangen door O_2 als goedkoper en milieuvriendelijker oxidans, dat abundant voorhanden is. Daarenboven wordt met O_2 enkel water gevormd als nevenproduct [161, 162]. De O_2-gemedieerde oxidatie van Pt^{II} tot Pt^{IV} verloopt echter langzaam als gevolg van de kinetische inertie (*vide infra*) van O_2 en een lage wateroplosbaarheid. Een bijkomende reden die vooralsnog de industriële implementatie van deze chemie tegenhoudt, zijn de geringe turnovergetallen (< 20; *turnover number,* TON: het aantal keer dat de katalytische cyclus wordt doorlopen) en turnoverfrequenties (< 10^{-5} s^{-1}; TOF: het aantal keer dat de katalytische cyclus wordt doorlopen per tijdseenheid) [163]. Een TON > 1000 en TOF ≥ 1 s^{-1} werden immers door Conley *et al*. (2006) [89] vooropgesteld als richtsnoer voor de ontwikkeling van een economisch rendabel proces. Tot slot, treedt deactivatie van de katalysator op *via* reductie tot metallisch Pt^0. Dit laatste kan worden gevormd door disproportionatie van Pt^{II} tot Pt^{IV} en Pt^0; een meer waarschijnlijke route is de oxidatie van het alkyl-Pt^{II} species door anorganisch Pt^{II}. Pt^0 is bovendien een gekende katalysator voor de oxidatie van alcoholen tot hun overeenkomstige aldehyde/keton en/of carbonzuur, waardoor de chemoselectiviteit vaak negatief wordt beïnvloed [164]. De relatieve reactiviteit van bijvoorbeeld methanol t.o.v. methaan bedroeg ongeveer 0,17:1, met mierenzuur en CO_2 als consecutieve producten [151, 165].

In een poging om deze gebreken te verhelpen, werd zowel gefocust op de toepassing van O_2 als terminaal oxidans als op het verbeteren van de stabiliteit van de katalysator. Allereerst is de problematiek omtrent de relatief beperkte reactiviteit van O_2 tweeledig [166, 167]. Hoewel O_2 vanuit thermodynamisch standpunt een geschikt oxidans is, bestaat er een discrepantie tussen de twee-elektronoxidatie van het alkyl-Pt^{II} complex en de vier-elektronreductie van O_2 tot water. Daarenboven bevindt O_2 zich in de triplettoestand ($^3O_2$) en bevat aldus twee

ongepaarde elektronen. Deze ongewone elektronenconfiguratie zorgt ervoor dat O_2 moeilijk interageert met andere componenten, die vaak in de singlettoestand aanwezig zijn, aangezien de combinatie kwantummechanisch verboden is [166]. Wegens de aanhoudende competitie tussen de oxidatiestap en protonolyse is een efficiënte elektrontransfer echter noodzakelijk. Als oplossing werd de toevoeging van redoxmediatoren naar voren geschoven, o.m. transitiemetaalzouten die simultaan het alkyl-Pt^{II} oxideren en zelf door O_2 worden geregenereerd. Koper(II)dichloride ($CuCl_2$) werd bijvoorbeeld met succes ingezet als co-katalysator door Sen *et al.* [159, 160] in de eindstandige hydroxylatie van alifatische zuren. Voor ethaansulfonzuur als substraat werd 40-50 *turnovers* behaald na 4 h bij 160 °C onder 20-90 bar O_2. Zoals geïllustreerd door Chepaikin (2014) [167], geven deze resultaten duidelijk aan dat Cu^{II} noch Pt^{II}, noch het alkaan kan oxideren, maar wel Pt^0. Het resulterende Cu^I wordt vervolgens omgezet tot een hydroperoxocomplex door reactie met O_2 en is in deze toestand in staat om het alkyl-Pt^{II} species te oxideren tot alkyl-Pt^{IV}. Metallische neerslagvorming wordt op deze manier vermeden. Toch treedt deactivatie op als gevolg van de complete oxidatie van anorganisch Pt^{II} tot Pt^{IV}, dat op zijn beurt niet beschikt over de capaciteit om C–H bindingen te activeren. Kreutz en medewerkers (2010) vervolgens, zetten Fe^{III} in als co-katalysator in de oxidatie van methaan, doch methanol en mierenzuur werden in ongeveer gelijke hoeveelheden gevormd (TON = 49) [168]. Naast metaalzouten bleken ook polyoxometalaten geschikte redoxmediërende agentia. Met $H_3PMo_{12}O_{40}$ bereikten Freund *et al.* (1994) 26 % conversie van *p*-tolueensulfonzuur, met ca. 80 % alcoholselectiviteit [169]. Verder werd aangetoond dat waterstofperoxide kan fungeren als alternatief voor O_2. Hoewel H_2O_2 eveneens anorganisch Pt^{II} oxideert, bewerkstelligt het ook de reductie van het gevormde Pt^{IV}, zodat een *steady-state* concentratie aan Pt^{II} in stand wordt gehouden. Deze nevenreactie consumeert echter een groot aandeel H_2O_2 en is dus niet geschikt voor industriële doeleinden. [151]. Garnett en Hodges (1967) [170] illustreerden daarnaast een significante reductie in de vorming van Pt^0, wanneer de hydroxylatie werd uitgevoerd in waterig azijnzuur. Het weinig polaire karakter van dit zure medium zou zowel de disproportionatie van, alsook de oxidatie door Pt^{II} belemmeren door de geringe stabiliteit van de negatieve ladingen van de twee elkaar naderende complexen [70, 151].

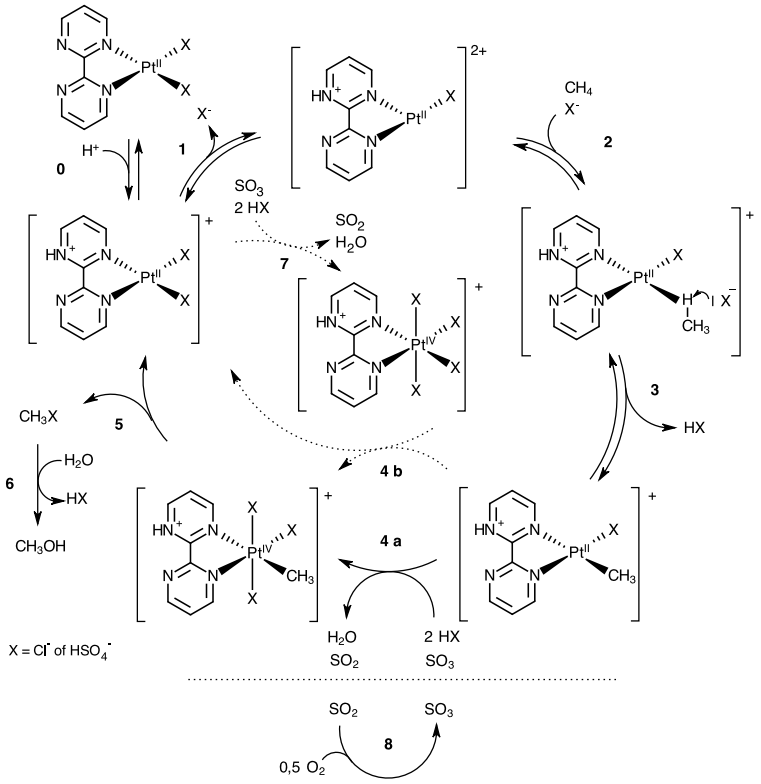
e) Periana-Catalytica systeem

Het Periana-Catalyticasysteem werd voor het eerst gerapporteerd in 1998 en staat tot vandaag bekend als de meest succesvolle variant op de Shilovchemie voor de oxidatie van methaan tot

methylbisulfaat [148]. Elementaire karakteristieken van dit systeem zijn het gebruik van oleum of rokend zwavelzuur (H_2SO_4) als solvent, zwaveltrioxide (SO_3) als oxidans en 2,2'-bipyrimidine (bpym) als ligand voor $PtCl_2$. Deze combinatie liet toe om lagere alkanen te functionaliseren bij 180-220 °C met opbrengsten > 70 % [89, 148, 163]. Een TON > 500 en TOF in de grootteorde van 10^{-2} s^{-1} werden bovendien gerapporteerd [148]. De ligandkeuze draagt in belangrijke mate bij aan deze beloftevolle resultaten: 2,2'-bipyrimidine gedraagt zich als een π-zuur en bevordert bijgevolg de elektrofiele eigenschappen van het Pt-centrum, wat de selectiviteit ten goede komt. Daarnaast heeft dit ligand een gunstige invloed op de katalysatorstabiliteit door zijn hoge affiniteit voor Pt^{II}. 2,2'-bipyrimidine bleek immers in staat om Pt^0 oxidatief op te lossen en zelfs $Pt^{II}(bpym)Cl_2$ te herwinnen uit Pt^{II}-clusters ($(PtCl_2)_n$). In tegenstelling tot $Pt^{II}Cl_2(NH_3)_2$, ontbindt het katalysatorcomplex overigens niet in zuur midden: niet het coördinerend N-atoom, maar wel het distaal N-atoom is immers geprotoneerd.

De katalytische cyclus van het Periana-Catalyticasysteem (Schema 13) is wat betreft de elementaire stappen analoog aan deze beschreven voor het Shilovsysteem: C–H activatie, oxidatie van R-Pt^{II} tot R-Pt^{IV} en de eliminatie van het product [89, 148, 171]. Desondanks vertoont deze cyclus belangrijke verschillen in termen van kinetiek en het onderliggende mechanisme van elk van de drie stappen. De C–H activatie wordt ook hier geïnitieerd door de coördinatie van de alifatische C–H binding aan Pt^{II}. Niettemin verloopt de liganduitwisseling dissociatief en *via* een kationisch 14-e^--complex (Schema 13, 1 en 2) [148, 151, 163]. Computationele studies wezen bovendien uit dat het bipyrimidineligand geprotoneerd is, wat bijdraagt tot de elektrofiliciteit van het complex [172]. Daarnaast heerst er nog steeds onduidelijkheid over het onderliggende mechanisme omtrent het breken van de C–H binding (3) [148]; elektrofiele substitutie en oxidatieve additie, gevolgd door snelle deprotonatie (*cfr.* Shilov), behoren tot de mogelijkheden. Het alkyl-Pt^{II} species wordt vervolgens door SO_3 geoxideerd tot een octahedraal Pt^{IV}-complex (4a), waarna het product als bisulfaatester (CH_3OSO_3H) wordt vrijgezet *via* reductieve eliminatie (5), met de regeneratie van de Pt^{II}-katalysator als resultaat [148]. Finaal wordt methanol bekomen na hydrolyse van methylbisulfaat, terwijl SO_2 in een afzonderlijke stap gerecycleerd wordt tot SO_3 m.b.v. O_2. Vanuit kinetisch standpunt werd niet de C–H activatie, maar de oxidatie van het alkyl-Pt^{II} intermediair aangeduid als de snelheidsbepalende stap. Bewijs hiervoor werd geleverd a.d.h.v. H/D-uitwisselingsexperimenten: in gedeutereerd zwavelzuur trad H/D uitwisseling op onafhankelijk van de temperatuur, terwijl CH_3OSO_3H enkel werd waargenomen bij temperaturen < 150 °C wanneer SO_3 werd vervangen door Pt^{IV} als oxidans [148]. Bij hoge

productconcentraties wordt de C–H activatie echter kinetisch limiterend en deactiveert het systeem (*vide infra*). Onderzoek [173] heeft verder aangetoond dat ook $[Pt^{II}(Hbpym)X_2]^+$ wordt geoxideerd onder de reactiecondities tot een inactief complex. Recent werd echter gesuggereerd dat een *repair mechanism* (4b) werkzaam is [163], waarbij dit octahedraal complex in staat is om het alkyl-Pt^{II} intermediair te oxideren en zo deactivatie van de katalysator wordt vermeden. Daarenboven bezit SO_3 de capaciteit om Pt^0 te oxideren en opnieuw in oplossing te brengen. Beide aspecten verklaren de beduidend hogere katalysatorstabiliteit in het Periana-Catalyticaproces, vergeleken met deze in het Shilovsysteem [148].



Schema 13. Katalytische cyclus van het Periana-Catalyticasysteem. Voor de helderheid zijn de anionen X^- (*in casu* HSO_4^- en in mindere mate Cl^-), die de lading van het complex compenseren, weggelaten [163].

Hoewel het Perianasysteem gekenmerkt wordt door een stabielere en actievere katalysator, blijven industriële toepassingen voorlopig uit [89]. Het proces werd door het bedrijf Catalytica Inc. op pilootschaal getest, maar bleek omwille van diverse tekortkomingen vooralsnog niet economisch rendabel. Ten eerste limiteert productinhibitie (*vide supra*) de substraatconcentratie tot ca. 1 M. Coördinatie van zowel H_2O, gevormd in de oxidatiestap, als methanol aan Pt^{II}, stabiliseert het katalysatorcomplex, waardoor de activatie-energie voor de coördinatie van de C–H binding toeneemt met 42 kJ/mol [89]. Daarnaast bemoeilijk het

homogene karakter van de katalysator de productopzuivering. Bijkomende problemen stellen zich met betrekking tot de recyclage van het solvent. De aanwezigheid van water in het systeem, in combinatie met de hygroscopische eigenschappen van oleum, zorgen ervoor dat herconcentratie een belangrijk deel inneemt van de totale kostprijs [163]. Ook de nood aan hoge reactietemperaturen (180-220 ºC) en corrosiebestendige materialen maken het proces kostenintensief [174].

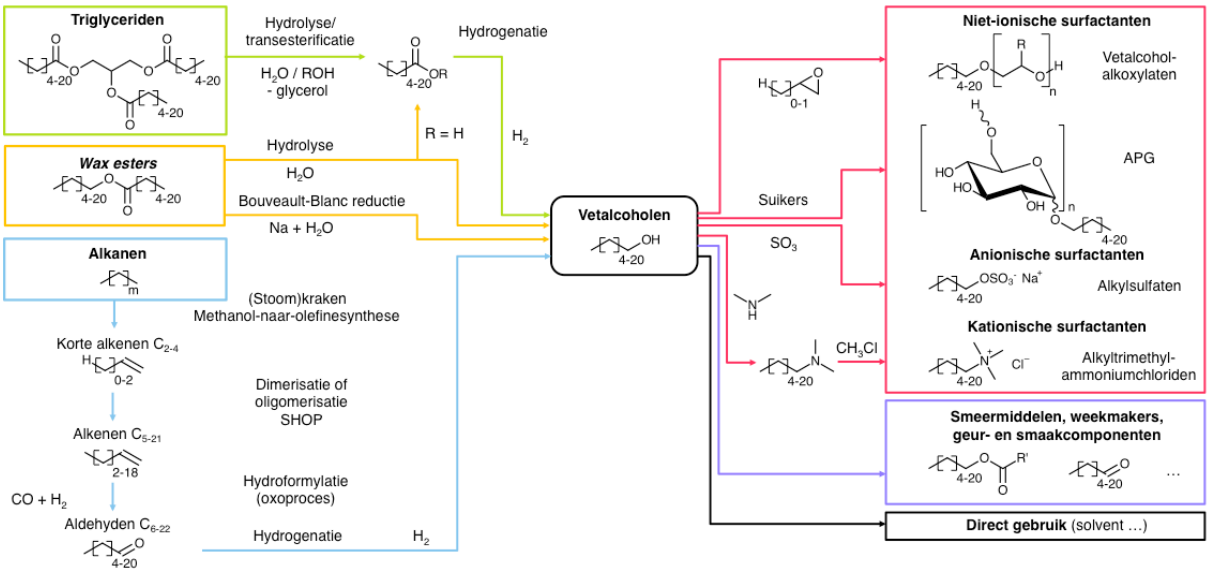
1.5 Strategische dimensie en toepassingsmogelijkheden

Een grootschalige eenstapsroute voor de directe, selectieve hydroxylatie van alkanen tot hogere primaire alcoholen onder milde reactiecondities en met zuurstof als oxidans, is momenteel nog onbestaande in de chemische industrie. Desondanks worden dergelijke lineaire alifatische alcoholen met 6 tot 22 koolstofatomen, algemeen aangeduid als vetalcoholen (*fatty alcohols*), ingezet in een brede waaier aan toepassingen (Schema 14) [5]. In 2015 bedroeg de productie $3{,}1 \cdot 10^6$ ton, waarvan slechts 5 % rechtstreeks werd ingezet, bijv. als solvent [175]. Structurele eigenschappen, in het bijzonder een lange, hydrofobe alkylketen met hydrofiele hydroxylgroep, maken van vetalcoholen ideale precursoren voor oppervlakteactieve stoffen (70-75 %) [5, 176]. Verscheidene derivatisatiestrategieën werden dan ook ontwikkeld voor de productie van allerlei surfactanten. Niet-ionische vetalcohol alkoxylaten ($R'(OCH_2CHR)_nOH$ met R = H of CH_3) worden bijv. bekomen uit basegekatalyseerde reacties met propyleen- of ethyleenoxide [177]. Een afzonderlijke klasse wordt daarbij ingenomen door de alkylpolyglycosiden, die voortkomen uit een zuurgekatalyseerde derivatisatie met suikers [178]. Anionische surfactanten, zoals alkyl- en ethersulfaten, ontstaan daarentegen door reactie van vetalcoholen met SO_3, zwavelzuur, rokend zwavelzuur of chloorsulfonzuur [5]. Finaal, worden kationische surfactanten met alkylketens van 16 tot 18 koolstofatomen, zoals alkylmethylammoniumchlorides, gesynthetiseerd na koppeling met dimethylamine en opeenvolgende alkylatie met een alkylhalide [78, 179]. Daarnaast worden vetalcoholen toegepast als basisbestanddeel in smeermiddelen, o.m. *via* de productie van esters met hogere vetzuren (*wax esters*). Alternatieve esters zijn bovendien inzetbaar als viscositeitsregelaar (acrylaten) of weekmaker (ftalaten, citroenzuuresters …) [5]. Tot slot, zijn vetalcoholen belangrijke uitgangsmaterialen voor allerlei geur- en smaakstoffen (aldehyden en esters). Componenten van 10 of minder koolstofatomen maken deel uit van vele fruitaroma's [180].

Zowel natuurlijke als fossiele bronnen worden ingezet voor de productie van vetalcoholen met een variabel aantal koolstofatomen [181]. De voornaamste hernieuwbare grondstoffen bestaan uit vetten en oliën van dierlijke of plantaardige oorsprong, waaruit vetzuren afgeleid worden. Het merendeel van deze vetzuren telt 16 tot 18 koolstofatomen en wordt bekomen uit talg-, soja- en palmolie. Homologen met 20 tot 22 koolstofatomen worden daarentegen gewonnen uit raapzaad- en visolie, terwijl C_{12}-C_{14} vetzuren aanwezig zijn als triglyceride in kokos- of palmpitolie [5, 175, 182]. Vermits deze alifatische zuren als glycerolester aanwezig zijn, verloopt de omzetting in twee stappen. Na de verwijdering van verontreinigende componenten, bijv. sterolen en fosfatiden, alsook onzuiverheden zoals stof en water, vindt hydrolyse of transesterificatie plaats. Omdat vetzuren bij hoge temperatuur corrosief reageren en in bepaalde gevallen de katalysator kunnen deactiveren, wordt vaak de voorkeur gegeven aan transesterificatie tot methylesters [175, 183]. De overeenkomstige vetalcoholen worden vervolgens hieruit gesynthetiseerd via hydrogenatie m.b.v. Cu/Cr-houdende oxides bij 250-350 ºC onder 100-200 bar H_2 [175, 184, 185]. De hydrogenatiereactie wordt met hoge opbrengst (> 99 %) uitgevoerd in suspensie (*slurry* reactor), in de gasfase (*fixed-bed* reactor) of in de vloeistoffase (*trickle-bed* reactor) [183]. Hoewel aantrekkelijke selectiviteiten worden bekomen, introduceert het gebruik van Cr bepaalde milieugerelateerde risico's. Bijkomende tekortkomingen zijn de drastische reactiecondities, hoge energieconsumptie en deactivatie van de katalysator [186]. Vetzuren zijn daarnaast beschikbaar als *wax esters*, die overwegend geëxtraheerd worden uit walvistraan en olie afkomstig van de jojobaplant. De esters worden door basische hydrolyse bij 300 ºC gesplitst in vetzuren en vetalcoholen. *Via* de Bouveault-Blanc reductie met natrium en een secundair alcohol als waterstofdonor is het bovendien mogelijk om de vetzuren simultaan te reduceren tot vetalcoholen [5, 187]. Beide processen geven selectief aanleiding tot primaire alcoholen, waarvan de ketenlengtes echter beperkt zijn tot deze die van nature in het substraat voorkomen.

De beperkte beschikbaarheid van hernieuwbare C_{12}-C_{14} alcoholen, dewelke van belang zijn in de productie van surfactanten, heeft geleid tot de ontwikkeling van petrochemische processen op basis van fossiele grondstoffen [5]. Huidige industriële syntheseprocedures starten uit korte olefines, zoals ethyleen, die o.m. het resultaat zijn van energie-intensieve krakingsprocessen, maar ook afgeleid worden uit de gekende methanol-naar-olefineroute (MTO) [28, 32, 188]. Door het proces van oligomerisatie (90-120 ºC, 100 bar) m.b.v. een alkylaluminium- of nikkelkatalysator (*cfr.* het *Shell Higher Olefin Process* of SHOP) worden de korte olefines omgevormd tot terminale C_n-alkenen [5, 32]. Deze laatsten ondergaan vervolgens hydroformylatie (oxoproces) ter vorming van het corresponderende C_{n+1} aldehyde,

waarna een Ni- of Cu-oxide de hydrogenatie bij 150-250 ºC onder 50-200 bar H_2 katalyseert tot het gewenste primaire alcohol [5, 32]. Bij de hydroformylatie wordt daarentegen gebruik gemaakt van een homogene kobalt- of rhodiumgebaseerde katalysator. De combinatie van rhodium met arylfosfineliganden (100-120 ºC, 20-40 bar) is weliswaar duurder, maar vertoont een beduidend hogere activiteit t.o.v. de oorspronkelijke $HCo(CO)_4$ katalysator (150-180 ºC, 200-300 bar) en promoot bovendien in sterke mate de vorming van lineaire producten [5, 32]. Hoewel dit petroleumgebaseerd meerstapsproces betrouwbare primaire selectiviteiten en een breed gamma aan ketenlengtes genereert, is de productie erg kostenintensief, met name inzake de investeringskost (nood aan verschillende productie-eenheden) en operationele kosten (veelal energie-intensieve processen met verscheidene opzuiveringsstappen).



Schema 14. Productieprocessen van vetalcoholen uitgaande van natuurlijke of synthetische bronnen en hun toepassingsmogelijkheden . R = H of CH_3; R' = alkylsubstituent; SHOP = *Shell Higher Olefin Process*; APG = alkylpolyglycosiden.

1.6 Situering van deze masterproef

C–H activatie met elektrofiele transitiemetalen zoals Pt^{II} en Pd^{II}, is een veelbelovende strategie met het oog op de selectieve hydroxylatie van alkanen, daar deze zowel goede alcohol- als terminale selectiviteiten sorteert [70, 189]. Voor de oxidatie van lagere alkanen vormt de *state of the art* het Periana-Catalyticacomplex (Pt^{II}(2,2'-bipyrimidine)Cl_2), waarin methaan wordt omgezet tot methylbisulfaat met opbrengsten > 70% [148]. De combinatie van zwaveltrioxide (SO_3) als oxidans in zwavelzuur (H_2SO_4) als reactiemedium belemmert echter commercialisatie. Daarom wordt in dit onderzoek teruggegrepen naar de oorspronkelijke Shilovchemie [149] als milieuvriendelijk alternatief. In het Shilovsysteem wordt een

homogene Pt^{II}-katalysator aangewend in waterig midden voor de eindstandige hydroxylatie van alifatische componenten met aanvankelijk Pt^{IV} en later O_2 als finaal oxidans [155]. Niettegenstaande de uitzonderlijke selectiviteiten, limiteert de solventkeuze het substraatbereik tot wateroplosbare alifatische componenten. Ook de wateroplosbaarheid van het oxidans (O_2) is eerder beperkt [190]. In deze masterproef wordt daarom getracht het substraatbereik uit te breiden naar wateronoplosbare *n*-alkanen door Shilovs concepten te introduceren in azijnzuur als solvent.

Hoofdstuk 2. Materiaal en methoden

Dit hoofdstuk beschrijft de experimentele procedures en toegepaste analysetechnieken, alsook de berekeningswijze van de experimentele grootheden. Voor een volledig overzicht van de aangewende chemicaliën, inclusief leverancier en zuiverheid, wordt verwezen naar Tabel B2.

2.1 Tijdsprofielen en experimentele reactiecondities

Voor de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van lineaire alkanen werd *n*-heptaan gekozen als modelsubstraat. De reactie werd uitgevoerd in een roestvrijstalen drukreactor m.b.v. een glazen liner (5,8 ml; Figuur B2). Na het overbrengen van 0,01 mmol kaliumtetrachloroplatinaat (K_2PtCl_4) in dit glazen recipiënt, werd 1 mmol *n*-heptaan (0,67 M) toegevoegd, evenals 0,075 mmol zwavelzuur (H_2SO_4; 0,05 M) en 0,8 mmol azijnzuuranhydride (Ac_2O; 5 V%). Aansluitend werd het totaalvolume aangelengd tot 1,5 ml met azijnzuur. Een magnetische roerstaaf werd vervolgens toegevoegd aan dit "standaard reactiemengsel", waarna de reactor werd afgesloten en kort werd uitgeblazen met O_2, alvorens deze bij kamertemperatuur op 20 bar O_2 te brengen. De reactor werd daarna geroerd (500 rpm) in een verwarmingsblok op variabele temperatuur (130-140 ºC) gedurende een bepaalde reactietijd (10-20-40 min, 1-1,5-2-4 h). Na het koelen van de reactor op ijs en het aflaten van de druk, werd het reactiemengsel overgebracht in een glazen recipiënt (11 ml). Voor analyse van de dampfase via Fourier-transform infraroodspectroscopie (FTIR), werd bij kamertemperatuur eerst ca. 5 ml van de gasfase overgebracht in een spuit. Om de aanwezige vaste stof te doen neerslaan, werd het reactiemengsel gecentrifugeerd in een Eppendorf 5804 centrifuge (3200 rpm, 10 min, 16,1 cm). Het supernatans werd uiteindelijk verder opgewerkt voor analyse *via* proton kernmagnetische resonantie (^{1}H-NMR) spectroscopie en gaschromatografie (GC). Tijdens deze studie werd ook de aanwezigheid van hydroperoxiden onderzocht voor een standaardreactie bij 140 ºC gedurende 1 h. Na opwerking van het reactiemengsel, werd 300 µl van de chloroformfase samengebracht met een gelijk volume aan trimethylfosfine ($P(CH_3)_3$) in tetrahydrofuran (1 M). Het geheel werd gedurende 30 min geroerd (500 rpm) bij kamertemperatuur. Met het oog op systeemoptimalisatie werden de reactiecondities in een finaal stadium gevarieerd voor een reactietijd van 1 h bij 140 ºC. De hierboven beschreven procedure werd daartoe getest bij variabele zuurstofdruk (6-40 bar),

katalysator/substraat-verhouding (0,5-2-5 mol%) en equivalenten aan Ac_2O (0-0,8-1-1,25-1,5-1,75-2 t.o.v. *n*-heptaan).

2.2 Katalytische activiteit van K_2PtCl_4

Om de activiteit van K_2PtCl_4 in de selectieve hydroxylatie van primaire C–H bindingen aan te tonen, werden blancoreacties (140 ºC, 1 h) uitgevoerd als referentie volgens de bovenvermelde procedure. Hiervoor werden reactiemengsels gebruikt zonder *n*-heptaan, zowel met als zonder K_2PtCl_4, alsook deze met *n*-heptaan, maar zonder K_2PtCl_4. In een volgende stap werd het waargenomen selectiviteitspatroon voor *n*-heptaan vergeleken met de productdistributie bekomen in aanwezigheid van Co^{II}, een klassieke autoxidatiekatalysator. Hiertoe werd kobaltdiacetaat dihydraat ($Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$) toegevoegd in diverse concentraties (0,05-0,5-1 mol%) en getest bij twee verschillende temperaturen (130-140 °C).

De oplosbaarheid van K_2PtCl_4 in het reactiemedium werd eerst visueel geobserveerd door een standaard reactiemengsel gedurende 90 min al roerend (500 rpm) te verwarmen tot 60 ºC en 100 ºC in een afgesloten, glazen recipiënt (11 ml). Volgende combinaties werden bestudeerd:

- 60-100 ºC, met en zonder heptaan;
- 60-100 ºC, met heptaan.

Om het effect van de oplosbaarheid onder reactieomstandigheden te evalueren, werd vervolgens de invloed onderzocht van een pre-activatiestap, voorafgaand aan de eigenlijke reactie gedurende 20 min bij 140 ºC. Met uitzondering van *n*-heptaan, werd het standaard reactiemengsel geroerd (500 rpm) en verwarmd tot 140 °C onder een O_2-atmosfeer en met een variabele hoeveelheid Ac_2O (0,8-1,25 mmol). Na een welbepaalde pre-activatietijd (10-30-45 min en 1 h) werd de reactor gekoeld op ijs tot kamertemperatuur en werd de druk teruggebracht tot 1 bar. Aansluitend werd 1 mmol *n*-heptaan toegevoegd aan de oplossing, waarna de reactor op 20 bar O_2 werd gebracht en de reactie werd gestart. Op analoge wijze werd de pre-activatie geëvalueerd onder inerte atmosfeer (N_2) voor 0,8 mmol Ac_2O. Rekening houdend met de bekomen resultaten werd een tijdsprofiel (10-20-40 min, 1-1,5-2 h) opgesteld bij 140 ºC onder 20 bar O_2 voor een pre-activatietijd van 45 min.

In een tweede deel werd de oplosbaarheid van de vaste stof, gevormd na reactie, in het azijnzuurmedium visueel opgevolgd bij 100 °C. Hiervoor werd de neerslag van volgende reacties aangewend, na afzondering van de vloeibare fase:

- Zonder pre-activatie:
    - 140 °C, 90 min, 20 bar O_2, 0,8 mmol Ac_2O;

- Met pre-activatie:
    - 140 °C, 10-30-45 min en 1 h, 20 bar O_2, 0,8 mmol Ac_2O;
    - 140 °C, 10-30-45 min en 1 h, 20 bar N_2, 0,8 mmol Ac_2O;
    - 140 °C, 45 min, 20 bar O_2, 1,25 mmol Ac_2O.

Om een eerste indicatie te bekomen voor de aanwezigheid van Pt in de vaste stof, werd de neerslag, na reactie gedurende 1 h bij 140 ºC, ingezet i.p.v. K_2PtCl_4 als katalysator in een tweede reactie onder identieke experimentele condities. Volgende combinaties werden beproefd: 0,8-1,25 mmol azijnzuuranhydride, 1 h pre-activatie (20 bar O_2, 140 ºC). De onderzochte precipitaten werden na centrifugatie van de vloeistoffase gescheiden en overnacht gedroogd op 85 ºC om contaminatie te beperken. Verder werd de neerslag, afkomstig van reacties bij 140 ºC met verschillende equivalenten aan Ac_2O (0,8-1,25 mmol), gekarakteriseerd met behulp van infraroodspectroscopie (IR). Het supernatans werd verwijderd en de vaste stof werd overnacht gedroogd bij 85 ºC.

Tot slot werden reagentia getest met uitsluitend primaire en aromatische C–H bindingen (BDE > 400 kJ/mol). Afzonderlijke standaardreacties werden uitgevoerd met 1 mmol 2,2,3,3-tetramethylbutaan en *tert*-butylbenzeen als substraat. Voor deze laatste werd daarenboven een blancoreactie uitgevoerd zonder K_2PtCl_4, alsook werden de reactietijd (1-2-4 h) en -temperatuur (140-150 °C) gevarieerd. De opwerking van het reactiemengsel voor kwantificatie m.b.v. GC en ^{1}H-NMR gebeurde zoals beschreven (*vide supra*) voor de reacties met *n*-heptaan. Gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) werd aangewend voor de identificatie van onbekende producten.

2.3 Stabiliteitstesten en optimalisatiestrategieën

In een poging om de consecutieve nevenreacties te verklaren, werd de stabiliteit van de ketonen en acetaatesters opgevolgd bij 140 ºC onder 20 bar O_2. 2-octanon, alsook 1-octyl- en 2-octylacetaat (0,1 mmol) werden als modelcomponenten geselecteerd en afzonderlijk toegevoegd aan een standaard reactiemedium met *n*-heptaan en K_2PtCl_4. Voor elk van de verbindingen werd de degradatie opgevolgd bij korte reactietijden (10-20-40 min, 1 h). Inzake de acetaatesters, werd het verschil in stabiliteit tussen de positionele isomeren meer in detail bestudeerd. Hiertoe werd de conversie van 1- en 2-octylacetaat bepaald in functie van de tijd (10-20-40 min, 1 h) voor volgende variaties op de samenstelling van het reactiemengsel:

- 0,5 mmol acetaatester, 1 mmol heptaan, 1 mol% K_2PtCl_4;
- 0,5 mmol acetaatester, 1 mol% K_2PtCl_4;

- 0,5 mmol acetaatester (enkel 1 h).

In een zoektocht naar de oorsprong van de degradatie, waargenomen voor acetaatesters, werd de stabiliteit van 1- en 2-octyltrifluoroacetaat, alsook 1,8-octyldiacetaat, geëvalueerd voor identieke tijdsprofielen (0,5 mmol diester, 0-1 mmol heptaan, 0-1 mol% K_2PtCl_4). Tenslotte werd het effect van alternatieve veresteringsagentia *in situ* onderzocht bij 140 ºC (20 bar O_2, 1 h). Azijnzuuranhydride werd daartoe vervangen door trifluorazijnzuuranhydride (2,3 mmol) of pivalinezuuranhydride (0,8 mmol). Voor trifluorazijnzuuranhydride (TFAA; kookpunt = 40 °C) werd de dampdruk bij 140 °C bepaald in een roestvrijstalenreactor.

Voor de synthese van 1- en 2-octylacetaat, evenals 1- en 2-octyltrifluoracetaat, 1,8-octyldiacetaat en 1-heptylpivalaat, werd volgende procedure toegepast. 3,5 mmol van het overeenkomstig alcohol (1-octanol, 2-octanol, 1,8-octaandiol of 1-heptanol), 1,5-2,5 equivalent aan anhydride (azijnzuur-, trifluorazijnzuur- of pivalinezuuranhydride) en Amberlyst-15 (3 g/mol zuuranhydride) werden samengebracht in een glazen recipiënt (22 ml). Na toevoeging van een magnetisch roerkruisje werd het recipiënt met parafilm afgedekt en al roerend (500 rpm) in een verwarmingsblok op 100 ºC geplaatst. Omwille van het lage kookpunt (40 ºC) werd de synthese van 1- en 2-trifluoracetaat in een drukreactor met liner uitgevoerd. Na 6 h werd het productoplossing gekoeld op ijs en werd 10 ml van een verzadigde NaCl-oplossing (360 g/l) toegevoegd. De esters werden geëxtraheerd met 10 ml diethylether, waarna het tweefasig mengsel werd geroerd gedurende 30 min. De etherfase werd nogmaals geëxtraheerd met 10 ml van een verzadigde $NaHCO_3$-oplossing (100 g/l) en 15 min geroerd. Vervolgens werd de organische fase afgezonderd, verdund met 5 ml diethylether en gedroogd met magnesiumsulfaat ($MgSO_4$). Na filtratie (Whatman® filter grade 4 (20-25 µm)) werd het solvent verdampt bij 50 ºC. De zuiverheid werd uiteindelijk gecontroleerd *via* GC-MS.

2.4 Productanalyse en -identificatie

2.4.1 ^{1}H-NMR spectroscopie

De wateroplosbare, polaire producten werden gekwantificeerd m.b.v. ^{1}H-NMR. Hiertoe werd 100 µl van de productoplossing verdund met 500 µl van een 0,05 M oplossing van benzylalcohol (externe standaard) in D_2O. Om signaalverbreding ten gevolge van paramagnetisch Pt te minimaliseren, werden de stalen, na minstens één dag wachten, gecentrifugeerd gedurende 10 min bij 4000 rpm. ^{1}H-NMR spectra van het supernatans werden

bij 25 ºC opgemeten met een *Bruker Avance* 400 MHz spectrometer uitgerust met een BBI 5 mm probe via het pulsprogramma zg30 (p1 9,75 µs; pl1 -1 db; ds 2; ns 16; d1 1 s; aq 3,28 s; sw 25 ppm).

2.4.2 Gaschromatografie (GC)

De kwantificatie van hogere apolaire producten werd gerealiseerd *via* GC-analyse. 100 µl van het reactiemengsel werd eerst geneutraliseerd in 4 ml van een 1,1 M $NaHCO_3$-oplossing. Dit mengsel werd vervolgens geroerd met een magnetische roerstaaf tot CO_2-vorming ophield (ca. 30 s), waarna de producten werden geëxtraheerd met 2 ml chloroform ($CHCl_3$). Voor een optimale fasescheiding werd de tweefasige oplossing gevortext (20 s) en gedurende 10 min gecentrifugeerd bij 3200 rpm. Daarna werd 300 µl van de $CHCl_3$-fase verdund in 300 µl van een 0,2 M oplossing van anisool (externe standaard) in chloroform. De productmengsels werden finaal geanalyseerd via een *Shimadzu 2014* gaschromatograaf, uitgerust met een *AOC-20s Autosampler* en een *AOC-20i Auto-injector*, in combinatie met het softwarepakket *GCsolution Version 2.44*. De componenten werden gescheiden over een *Agilent DB-FAPP* capillaire kolom met een lengte van 60 m, een inwendige diameter van 0,32 mm en een filmdikte van 0,25 µm. De scheiding is enerzijds gebaseerd op een verschil in kookpunt en anderzijds op de interactie met de eerder polaire stationaire fase, bestaande uit polyethyleenglycol gecrosslinkt met nitrotereftaalzuur. Bij elke analyse werden de vervluchtigbare moleculen in de dampfase gebracht via splitinjectie (ratio 1:10) bij 250 °C met een staalvolume van 1 µl. De moleculen werden over de kolom geëlueerd met een constant debiet van 2,04 ml N_2/min en vervolgens gedetecteerd d.m.v. vlamionisatie bij 270°C (*flame ionisation detector* (FID)). Het temperatuurprogramma in Tabel B3 werd gehanteerd om een scheiding met basislijnresolutie te realiseren.

Voor de analyse van hogere, wateronoplosbare carbonzuren, met name pentaan-, hexaan- en heptaanzuur, werd 80 µl *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamide (BSTFA) toegevoegd aan 300 µl van de $CHCl_3$-fase. De stalen werden in een verwarmingsblok op 60 ºC geplaatst en gedurende 90 min geroerd (500 rpm). Na derivatisatie werd het staal aangelengd met 300 µl van een 0,2 M oplossing van decaan (externe standaard) in chloroform. De analyse gebeurde in dit geval *via* een *Agilent CP-Sil 5 CB* capillaire kolom met een lengte van 60 m, een inwendige diameter van 0,32 mm en een filmdikte van 0,25 µm. De apolaire stationaire fase bestaat volledig uit polydimethylsiloxaan, waardoor de producten quasi uitsluitend op basis van kookpunt worden gescheiden. Ditmaal verliep de injectie *splitless* bij 270 °C met een

staalvolume van 1 µl. Het N_2-debiet bleef constant op 2,46 ml/min en de producten werden gedetecteerd *via* vlamionisatie bij 320 °C (FID). Met het temperatuurprogramma in Tabel B3 werd ook hier een scheiding met basislijnresolutie gerealiseerd.

2.4.3 Gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS)

Gaschromatografie-massaspectrometrie is een aangewezen techniek om onbekende componenten te identificeren. De opstelling bestond uit een *Agilent 6890* gaschromatograaf verbonden met een *5973 MSD* massaspectrometer, waarbij de producten eerst werden gescheiden over een *HP-1MS* kolom met een lengte van 30 m, een inwendige diameter van 0,25 mm en een filmdikte van 0,25 µm. De apolaire stationaire fase bestaat uit 100 % polydimethylsiloxaan, zodat ook hier de productscheiding op basis van kookpunt gebeurde. 0,1 µl staal werd bij 270 °C geïnjecteerd met een splitratio van 1:15. Als draaggas werd helium gebruikt aan een debiet van 1 ml/min. Na de gaschromatografische scheiding ondergingen de individuele producten ionisatie tot radicalaire kationen in de massaspectrometer. Deze reactieve intermediairen degraderen door hun beduidende instabiliteit snel tot lagere fragmenten, die in een volgende stap met een kwarts quadrupool massaspectrometer worden gescheiden volgens massa/ladingverhouding (m/z). Voor elk van de producten werd een karakteristiek massaspectrum opgebouwd door de relatieve abundanties van de verschillende fragmenten uit te zetten in functie van deze m/z-verhouding. De identiteit van de belangrijkste producten werd steeds bepaald door het massaspectrum te vergelijken met gegevens uit databanken van het *National Institute of Standards and Technology* (NIST).

2.4.4 Fourier-transform infraroodspectroscopie (FTIR)

Om de samenstelling van de dampfase te bepalen, werd beroep gedaan op een *Gasmet DX4000* FTIR-spectrofotometer. 5 ml van de gasfase werd bij 25 ºC over een tijdsspanne van *ca.* 45 s geïnjecteerd in een N_2-stroom (100-150 ml/min) en naar de detector gestuurd. Voor CO_2, CO en C_1-C_4-alkanen werd een kwantitatieve analyse uitgevoerd m.b.v. *Calcmet Standard versie 12.161* op basis van beschikbare databanken. Een gedetailleerde berekeningswijze voor de transformatie van de bekomen data naar mol% C wordt gegeven in de bijlage.

Voor de kwalitatieve studie van het precipitaat, visueel waarneembaar na reactie, werd een *IFS 66v/S Bruker* spectrofotometer ingezet. Na de toevoeging van KBr werd deze neerslag eerst geperst tot een *self supporting wafer*, die vervolgens in de staalhouder werd geschoven. Met behulp van het softwareprogramma *OPUS* en een DGTS-detector werd voor elk staal het infraroodspectrum opgemeten in vacuüm op basis van 128 opeenvolgende scans. Als referentie werd ook het IR-spectrum van K_2PtCl_4 en azijnzuuranhydride opgemeten.

2.5 Berekening van de experimentele grootheden

Als voornaamste experimentele grootheden werden de opbrengst (y_i) en de (positionele) selectiviteit (s_i) voor component i, alsook de substraatconversie (x), gedefinieerd op koolstofbasis volgens volgende formules:

$$y_i\ (\%) = 100 \cdot \frac{c_i \cdot N_i}{(c_{substraat})_{t=0} \cdot N_{substraat}} = 100 \cdot \frac{n_i \cdot N_i}{(n_{substraat})_{t=0} \cdot N_{substraat}} \qquad (10)$$

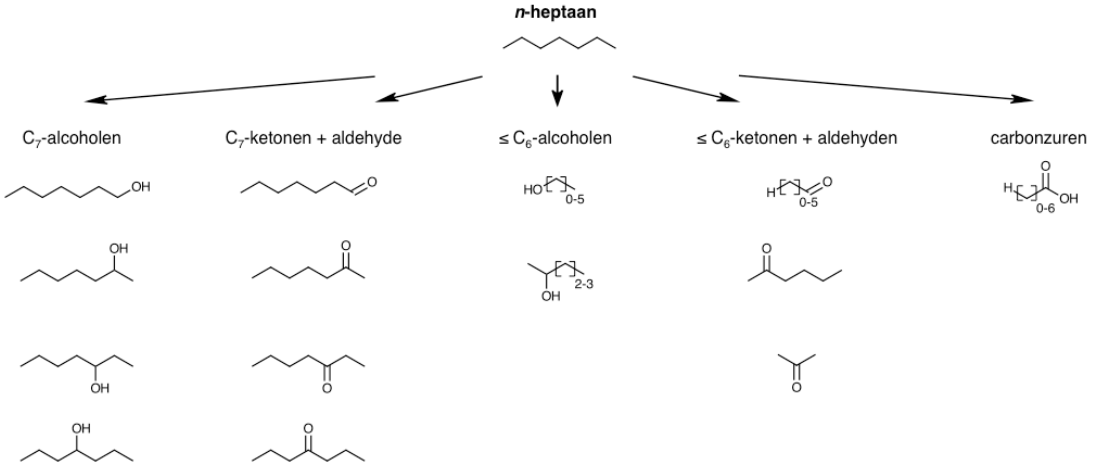
$$s_i\ (\%) = 100 \cdot \frac{y_i}{\sum_{i=1}^{k} y_i} \qquad (11)$$

$$x\ (\%) = \sum_{i=1}^{n} y_i \qquad (12)$$

met c_i en n_i, respectievelijk de concentratie [mol/l] en het aantal mol van component i in het productmengsel; $(c_{substraat})_{t=0}$ en $(n_{substraat})_{t=0}$, respectievelijk de substraatconcentratie [mol/l] en het aantal mol substraat in het reactiemengsel op tijdstip t = 0 min; N_i en $N_{substraat}$, het aantal koolstofatomen van component i en het substraat; n, het totaal aantal reactieproducten en k het aantal reactieproducten waartussen de selectiviteit wordt vergeleken (bijv. k =4 m.b.t. de positionele selectiviteit onder de C_7-alcoholen). Voor de gedetailleerde berekening van c_i en n_i wordt verwezen naar de bijlagen. De conversie van heptaan werd indirect bepaald door de opbrengsten van alle reactieproducten te sommeren. Ten gevolge van de experimentele handelingen, zoals het uitblazen van de reactor, het aflaten van de druk … werden immers geen consistente waarden bekomen voor de conversie op basis van de concentratie van *n*-heptaan. De efficiëntie van de extractieprocedure werd bovendien bepaald voor een standaard productmengsel, 1-octylacetaat, 2-octylacetaat en 2-octanon, door drie opeenvolgende extracties van de $NaHCO_3$-fase. De efficiëntie bedroeg 95 % voor *n*-heptaan en ≥ 97,5 % voor alle andere componenten.

Hoofdstuk 3. Resultaten en discussie

Het onderzoek waarbinnen deze masterproef kadert, heeft als doel de Pt-gemedieerde Shilovchemie toe te passen in azijnzuur als solvent voor de selectieve omzetting van hogere *n*-alkanen tot primaire alcoholen met O_2 als terminaal oxidans. Door water, het solvent in het klassieke Shilovsysteem, te vervangen door azijnzuur, wordt in de eerste plaats het substraatbereik uitgebreid naar apolaire componenten en verbetert de oplosbaarheid van O_2 tot een gewenst niveau (azijnzuur:water ≥ 80:1) [190, 191]. Bijkomend voldoet het gebruik van O_2 aan de vraag naar een goedkoop en milieuvriendelijk oxidans, dat eenvoudig beschikbaar is op grote schaal. Vervolgens werd *n*-heptaan als modelsubstraat gekozen: deze component is niet vluchtig (kookpunt = 98,4 ºC) [192] bij kamertemperatuur en bezit slechts vier types C–H bindingen, wat de complexiteit van het productspectrum (Schema 15) aanvaardbaar houdt. Bovendien is *n*-heptaan minder toxisch in vergelijking met andere, homologe verbindingen, in het bijzonder *n*-hexaan. Azijnzuuranhydride (Ac_2O) werd ten slotte toegevoegd als additief voor de *in situ* acetylering van de gevormde alcoholen, hetgeen hen beschermt tegen verdere oxidatie [137]. De productalcoholen waren bijgevolg voornamelijk aanwezig als ester, terwijl alkylchloriden niet werden geobserveerd.



Schema 15. Productspectrum voor de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan.

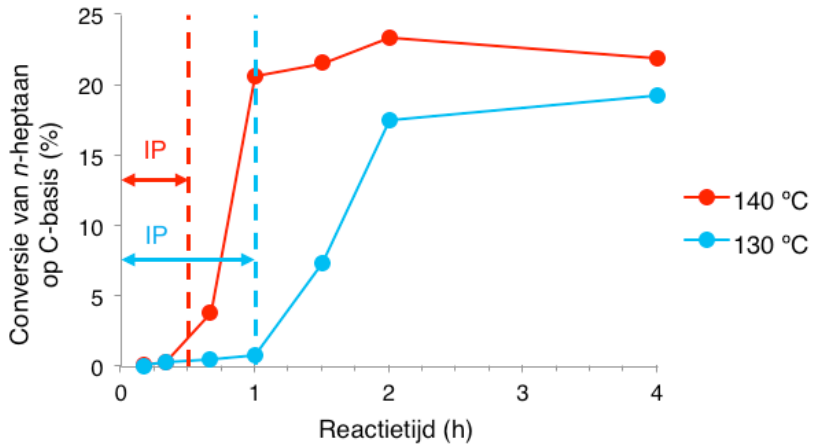
In een eerste luik werd het azijnzuursysteem gekarakteriseerd d.m.v. tijdsprofielen bij verschillende temperaturen. Bijzondere aandacht werd hierbij besteed aan de evolutie van zowel de chemo- als regioselectiviteit. Voorts werden bijkomende reactieparameters, met name de zuurstofdruk ($p(O_2)$), de katalysator/substraatverhouding en de azijnzuuranhydride-concentratie gevarieerd met het oog op optimalisatie. In een tweede fase werd de activiteit

van de elektrofiele Pt-katalysator onderzocht. Dit liet toe om te verifiëren of het geobserveerde selectiviteitspatroon voortkomt uit een Pt-gekatalyseerde C–H activatie of al dan niet (deels) het gevolg is van radicaal-gemedieerde nevenreacties. Finaal werd de stabiliteit van de primaire producten (esters en ketonen) geëvalueerd onder verschillende reactiecondities en werden alternatieve strategieën bestudeerd voor de *in situ* bescherming van de beoogde alcoholen.

3.1 Evaluatie van experimentele parameters

3.1.1 Tijdsprofielen

Als eerste werd getracht om een tentatief reactieschema op te stellen door de evolutie van de primaire producten, alsook van eventuele nevenproducten, te bestuderen a.d.h.v. tijdsprofielen. Hiervoor werden de substraatconversie en verschillende productopbrengsten opgevolgd in functie van de tijd (0-4 h) bij 130 ºC en 140 ºC onder 20 bar O_2 in aanwezigheid van 1 mol% K_2PtCl_4. Voor elke reactie gebeurde de kwantificatie uiteindelijk *via* een combinatie van gaschromatografie (GC) en ^{1}H-NMR-spectroscopie, waarvoor een representatief chromatogram en overzicht van de componenten gekwantificeerd met ^{1}H-NMR-spectroscopie zijn weergegeven in de bijlagen (Figuur B4-B5, Tabel B4). Zoals geïllustreerd in Figuur 2, werd de tijdsafhankelijke variatie van de conversie (op C-basis) gekenmerkt door een inductieperiode, waarvan de duur invers gerelateerd bleek te zijn aan de temperatuur. Zo werd significante productvorming slechts waargenomen na een reactietijd van 1 h en 30 min bij respectievelijk 130 en 140 °C. Dergelijke patronen zijn karakteristiek voor de radicaal-gemedieerde autoxidatie van koolwaterstoffen, waarbij de inductieperiode overeenkomt met de accumulatie van hydroperoxiden [79, 81]. De aanwezigheid hiervan werd daarom onderzocht voor een standaardreactie gedurende 1 h bij 140 ºC, door het productmengsel te analyseren voor en na toevoeging van trimethylfosfine ($P(CH_3)_3$). Deze verbinding reduceert de aanwezige hydroperoxiden tot het overeenkomstige alcohol, zodat uit het verschil in alcoholconcentratie tussen beide metingen hun concentratie kan worden afgeleid [189]. Hydroperoxiden werden echter slechts in zeer kleine hoeveelheden (0,06 mM) geobserveerd. Latere experimenten (paragraaf 3.2.3.1) toonden bovendien aan dat niet een radicaal-gemedieerd mechanisme, maar wel de geringe oplossnelheid van K_2PtCl_4 in het azijnzuurmedium aan de basis lag van deze waarnemingen.

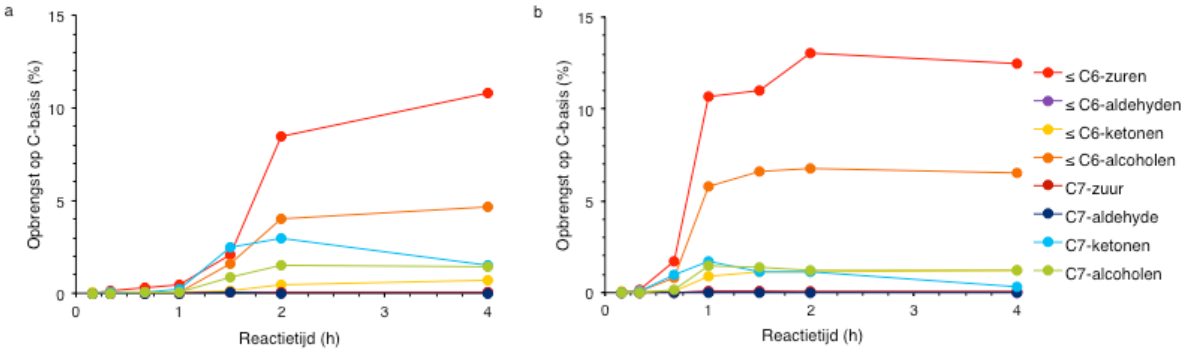


Figuur 2. Tijdsafhankelijke evolutie van de conversie (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij 130 en 140 ºC. IP = inductieperiode. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 20 bar O_2.

De tijds- en temperatuurafhankelijke evolutie van de productopbrengsten worden daarnaast weergegeven in Figuur 3. Aanvankelijk werd bij 140 ºC een hogere C_7-alcoholopbrengst bereikt dan bij 130 ºC voor eenzelfde reactietijd. Deze observatie is in overeenstemming met het gegeven dat de Shilovchemie slechts werkzaam is boven 100 ºC en de katalysatoractiviteit positief wordt beïnvloed door een toenemende temperatuur [151]. Na 1 h bij 140 ºC bedroeg de optimale opbrengst aan C_7-alcoholen 1,46 %, wat overeenkomt met een selectiviteit van 7 % bij 21 % conversie, terwijl na 2 h bij 130 ºC een optimale opbrengst van 1,51 % werd berekend (9 % selectiviteit bij 18 % conversie). Het systeem verschilt bovendien merkbaar van de klassieke autoxidatieprocessen, die steevast gekenmerkt worden door alcoholselectiviteiten < 5 % bij veel lagere conversies (< 2 %) [79]. De opmerkelijke selectiviteiten die hier werden bekomen, vormen dus een eerste indicatie is voor de activiteit van Pt^{II}. Desalniettemin werd de chemoselectiviteit negatief beïnvloed door het optreden van verscheidene nevenproducten, die mogelijk hun oorsprong vinden in zowel consecutieve als parallelle nevenreacties. Een overzicht hiervan wordt weergegeven in Schema 16, waarbij ter verduidelijking enkel de fragmentatie van 2-hydroperoxyheptaan werd getekend m.b.t. de radicaal-gemedieerde reactie.

In de eerste plaats werden C_7-ketonen reeds gedetecteerd na 10 min bij 140 °C en nam hun vormingssnelheid toe met de temperatuur. Vermoedelijk ontstaan deze ketonen *via* twee verschillende routes. Enerzijds is het α-H-atoom in het primair gevormde alcohol gevoelig aan radicaal-gemedieerde abstractie, waardoor overoxidatie optreedt (Schema 16, reactie 1). Deze nevenreactie verklaart o.m. de initiële vorming van hogere ketonen, alsook de afname van de alcoholopbrengst bij langere reactietijden. Anderzijds kunnen alifatische

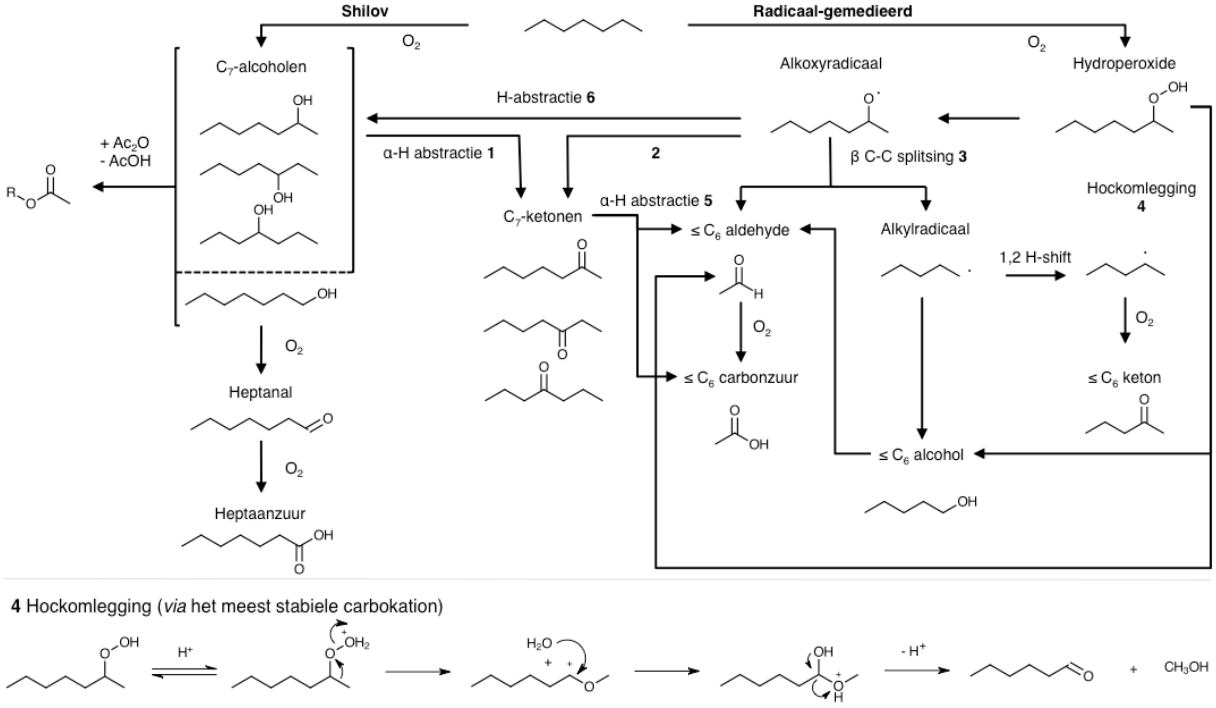
hydroperoxiden worden geïntroduceerd *via* autoxidatie, die na een zekere inductieperiode en bij verhoogde temperatuur degraderen tot alkoxyradicalen. Onder O_2-atmosfeer reageren deze zuurstof-gecenterde radicalen verder tot het overeenkomstige keton (reactie 2) [193]. In het beginstadium domineert wellicht de consecutieve alcoholoxidatie, daar hydroperoxiden slechts langzaam accumuleren. Hoewel na 1 h bij 140 ºC slechts een concentratie van 0,06 mM werd gedetecteerd, wordt de hydroperoxidevorming mogelijk onderschat t.g.v. thermische degradatie en de zuurgekatalyseerde Hockomlegging (*vide infra*, reactie 4). Daarenboven verloopt de H-abstractie door alkylperoxyradicalen, waaruit hydroperoxiden ontstaan, enkel vlot voor C–H bindingen die zwakker zijn dan de tertiaire C–H binding in isobutaan, *in casu* de α-H-atomen van de C_7-alcoholen en niet de C–H bindingen in het substraat [71]. Het is daarom aannemelijk dat initieel de gewenste alcoholen worden gevormd onder invloed van Pt^{II} en *via* overoxidatie bijdragen tot de peroxidevorming. Dit laatste fenomeen zorgt er uiteindelijk voor dat de autoxidatie van *n*-heptaan aan belang wint na een zekere inductieperiode. Behalve C_7-ketonen, werd ook heptanal gedetecteerd en steeds in lagere concentratie dan heptaanzuur. Het primaire alkylhydroperoxide werd verder niet waargenomen, wat mogelijk te wijten is aan de hoge BDE van terminale C–H bindingen. De overoxidatie van 1-heptanol tot het aldehyde, gevolgd door een snelle transformatie tot het corresponderend carbonzuur, lijkt daarom de meest plausibele route. Tot slot dient hierbij opgemerkt te worden dat door radicaal-gemedieerde decarboxylatie van heptaanzuur [194] de mate van overoxidatie en dus ook de positionele selectiviteit onderschat worden. In de gasfase werden immers significante hoeveelheden CO_2 gemeten na 1 h reactie bij 140 ºC (*vide infra*).



Figuur 3. Tijdsafhankelijke evolutie van de productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij a) 130 ºC en b) 140 ºC. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 20 bar O_2.

Op hun beurt zijn de C_7-ketonen gevoelig aan verdere degradatie, zoals wordt aangegeven door een afnemende concentratie bij hogere conversies [195]. Mogelijkerwijs wordt de afbraak geïnitieerd door abstractie van een α-H atoom (reactie 5) en verloopt de oxidatie *via*

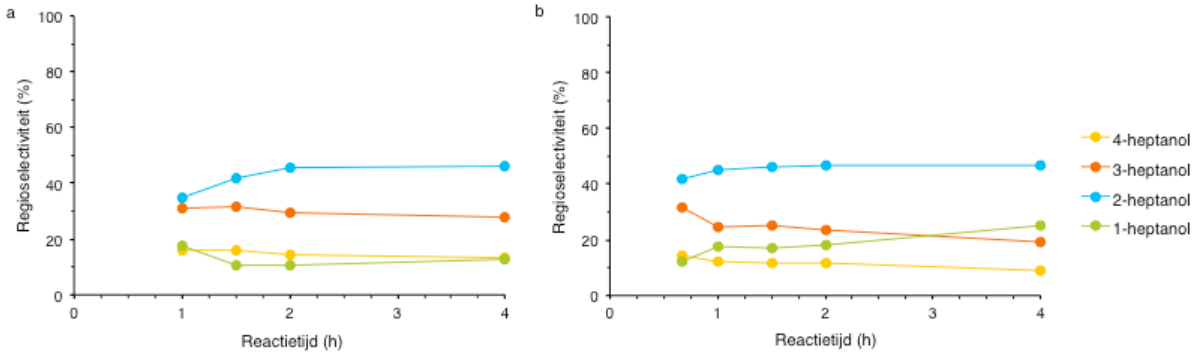
een α-hydroperoxyketon [196]. Dit intermediair splitst vervolgens in een korter carbonzuur en aldehyde, waarna deze laatste snel wordt geoxideerd tot een tweede carbonzuur [193]. Hoewel een verbeterde C_7-alcohol/ketonverhouding werd geobserveerd bij 140 ºC (0,87 t.o.v. 0,51 bij 130 ºC), weerspiegelt dit verschil ook de hogere graad van ketondegradatie bij toenemende temperatuur. Andere mechanismen die resulteren in het breken van C–C bindingen, zijn de zuurgekatalyseerde Hockomlegging van bovenvermelde hydroperoxiden en de β C–C splitsing van hieruit afgeleide alkoxyradicalen (reacties 3-4) [78, 193, 196]. Bij de Hockomlegging wordt een hydroperoxide omgezet in een carbonylverbinding en een alcohol, met als bekendste voorbeeld de omzetting van cumylhydroperoxide tot fenol en aceton op industriële schaal [197]. Verder kunnen alkoxyradicalen naast H-abstractie tot het overeenkomstig alcohol (reactie 6) ook degraderen *via* splitsing van de β C–C binding tot een korter aldehyde enerzijds en een alkylradicaal anderzijds (reactie 3). Dit alifatisch radicaal reageert op zijn beurt met O_2 en wordt, al dan niet na een 1,2-H omlegging, omgezet tot respectievelijk een korter primair alcohol of keton.



Schema 16. Tentatief reactieschema voor de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan in azijnzuur met O_2. Ac_2O = azijnzuuranhydride; R = 1-, 2-, 3- of 4-heptyl.

Om de beoogde activatie van primaire C–H bindingen beter in beeld te brengen, werden de regioselectiviteiten voor de verschillende positionele isomeren van heptanol uitgezet i.f.v. de tijd bij 130 en 140 °C (Figuur 4). Ondanks eerdere aanwijzingen voor radicaal-gemedieerde nevenreacties, werd een uitzonderlijk hoge positionele selectiviteit van 18 % waargenomen voor 1-heptanol na 1 h bij 140 °C. De primaire alcoholselectiviteit nam bovendien geleidelijk

toe met stijgende conversie en bleef systematisch hoger bij 140 ºC voor alle reactietijden. Deze waarnemingen wijzen opnieuw in de richting van de Pt-gemedieerde hydroxylatie van *n*-heptaan. In vergelijking met de reeds gerapporteerde systemen op basis van zeolieten en aanverwante materialen, werd een opmerkelijk hoge selectiviteit voor het primaire alcohol bekomen binnen de reeks van terminale oxidatieproducten en dit bij een aanvaardbare conversie, zonder dat productinhibitie optrad [134, 198]. Thomas *et al*. (1999) [131] bereikten evenwel een terminale selectiviteit van 65,5 en 61 % met respectievelijk Mn- en Co-gesubstitueerde AlPO-18, doch hexaanzuur trad op als voornaamste oxidatieproduct van *n*-hexaan en de primaire alcoholopbrengst bleef beperkt. Tot nu toe werden deze bevindingen echter nog niet onafhankelijk bevestigd door andere onderzoeksgroepen. T.o.v. de complexe synthetische porfyrines, is dit katalytisch systeem met een metaalzout als katalysator en O_2 als oxidans bovendien beduidend eenvoudiger [83, 122]. Finaal werden 2 h en 1 h aangeduid als optimale reactietijd bij respectievelijk 130 ºC en 140 ºC, vermits een relatief hoge C_7-alcohol/ketonverhouding werd waargenomen in combinatie met een beduidende alcohol- (respectievelijk 9 en 7 %) en primaire selectiviteit (respectievelijk 11 en 18 %) bij 18-21 % conversie, zonder noemenswaardige degradatie van de C_7-ketonen.



Figuur 4. Tijdsafhankelijke evolutie van de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan bij a) 130 ºC en b) 140 ºC. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 20 bar O_2.

Voorgaande resultaten werden allen uitsluitend berekend op basis van de samenstelling van de vloeistoffase. Een bijkomende analyse van de dampfase m.b.v. FTIR-spectroscopie na een standaardreactie van 1 h bij 140 ºC leerde echter dat – naast kleine sporen van korte alkanen (methaan t.e.m. butaan) en CO – een significante (17 %) hoeveelheid CO_2 gevormd werd, zodat de conversie 38 % bedroeg en de selectiviteit voor de C_7-alcoholen gecorrigeerd dient te worden naar slechts 4 %. Gezien de talrijke bijproducten reeds wezen op het optreden van radicaal-gemedieerde nevenreacties, viel de vorming van CO_2 enigszins te verwachten, al is

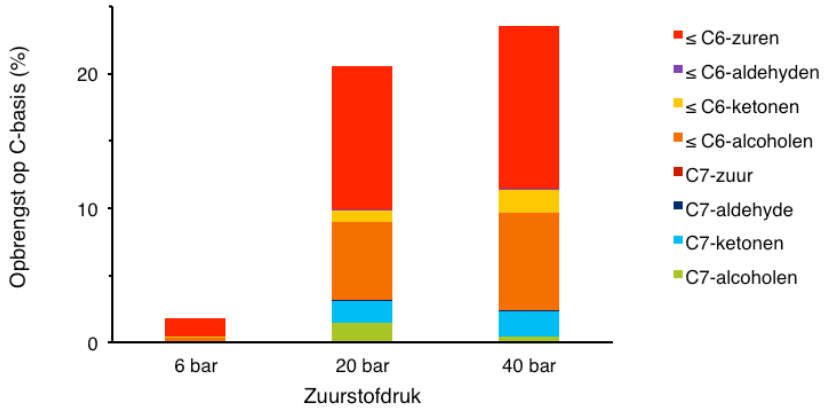
een replicatie van deze experimenten aangewezen. Zoals eerder aangegeven voor heptaanzuur, zijn ook de kortere carbonzuren immers gevoelig aan radicaal-gemedieerde decarboxylatie.

In een volgende stap werd ook de oxidatieve stabiliteit van het solvent geëvalueerd onder identieke reactiecondities in afwezigheid van *n*-heptaan. Beperkte solventdegradatie trad op, met de vorming van laagmoleculaire componenten, zoals methanol, mierenzuur en glycolzuur als resultaat. Deze producten werd eveneens waargenomen door Partenheimer (2011) tijdens zijn onderzoek naar de stabiliteit van azijnzuur in de oxidatie van alkylaromaten tot corresponderende carbonzuren [194]. De dampfase bevatte weinig tot geen oxidatieproducten (< 0,01 %).

3.1.2 Variatie van de zuurstofdruk ($p(O_2)$)

De beschikbaarheid van O_2 in het azijnzuurmedium is cruciaal voor de oxidatie van het R-Pt^{II} complex tot R-Pt^{IV} in de tweede stap van de katalytische cyclus (Hoofdstuk 1, Schema 10), alsook voor de (re)oxidatie van Pt^0 tot Pt^{II}. Hoewel de rechtstreekse oxidatie met O_2 kinetisch gelimiteerd is [166], werd verondersteld dat de verhoogde oplosbaarheid van O_2 in azijnzuur t.o.v. water deze limitatie zou beperken. Om deze hypothese te bevestigen, is het van belang om te bepalen de reactie katalytisch is in K_2PtCl_4. Vermits 1-heptanol, heptanal en heptaanzuur uitsluitend werden gevormd *via* de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van primaire C–H bindingen, al dan niet gevolgd door radicaal-gemedieerde overoxidatie, kan a.d.h.v. van hun gezamenlijke concentratie een TON worden geschat. Dit is vermoedelijk een onderschatting, daar de korte afbraakproducten niet werden meegerekend. Na 1 h bij 140 ºC werd zo een TON van 2,3 bereikt, hetgeen aantoonde dat de directe oxidatie van R-Pt^{II} door O_2 plaatsvond onder de experimentele condities. De efficiëntie van het reactiesysteem werd bovendien sterk beïnvloed bij een variatie van de zuurstofdruk ($p(O_2)$; Figuur 5). Onder 6 bar O_2 trad nauwelijks productvorming op en wees het voorkomen van een grijze neerslag na reactie op een snelle deactivatie van de katalysator. 1-heptanol werd niet waargenomen en een min of meer statistische verdeling kwam tot stand voor 2-, 3- en 4-heptanol (37:37:26). Hieruit werd geconcludeerd dat de gevormde componenten mogelijkerwijs het resultaat zijn van radicaal-gemedieerde reacties. Pt^0 is daarnaast een gekende katalysator in de oxidatie van alcoholen met O_2 en kan bijgevolg de overoxidatie tot ketonen/aldehyden promoten [151]. In een poging om de oxidatiestap te begunstigen, werd de $p(O_2)$ verhoogd tot 40 bar. Deze

aanpassing leidde ondanks een hogere conversie niet tot een verbetering van de opbrengst aan C_7-alcoholen (< 0,5 %). Een hogere O_2-druk bevoordeelt niet alleen de oxidatie van R-Pt^{II}, maar stimuleert ook de niet-selectieve autoxidatie van de productalcoholen en *n*-heptaan, wat in de analyse van de dampfase bevestigd werd door de aanwezigheid van maar liefst 40 % CO_2. Tussen 6 en 40 bar bestaat er wellicht een optimum, waarbij de oxidatie van Pt^{II} vlot verloopt, zonder dat de autoxidatie domineert.



Figuur 5. Effect van de zuurstofdruk op de productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 ºC.

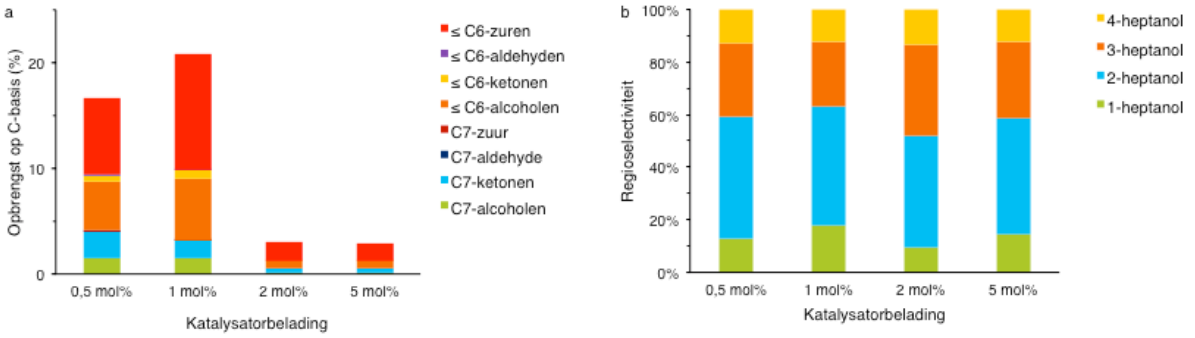
3.1.3 Variatie van de katalysator/substraatverhouding

Na een screening van de katalysator/substraatverhouding tussen 0,5 en 5 mol% K_2PtCl_4 (Figuur 6), werd 1 mol% geïdentificeerd als optimale belading. Hoewel in vergelijking met 0,5 mol% meer nevenproducten werden waargenomen, steeg de primaire alcoholselectiviteit van 13 % tot 18 %. Bij hogere concentraties daarentegen nam de totale productopbrengst af en daalden zowel de chemo- (≤ 2 %) als regioselectiviteit (≤ 15 %). Een mogelijke verklaring hiervoor is de disproportionatie van Pt^{II} tot Pt^{IV} en Pt^0 (reactie 13), waarna Pt^0 de overoxidatie katalyseert. Deze reactie werd immers uitvoerig bestudeerd voor $Pt^{II}Cl_4^{2-}$ [199].

$$2\ Pt^{II}Cl_4^{2-} \rightleftharpoons Pt^{IV}Cl_6^{2-} + Pt^0(s) + 2\ Cl^- \qquad (13)$$

Pt^{IV} is evenwel in staat om de oxidatiestap in de katalytische cyclus te bestendigen, zodat hogere conversies eerder waarschijnlijk zijn [91]. Bovendien werden in de gasfase nauwelijks producten van de overoxidatie gedetecteerd (< 2 % CO_2). Een alternatieve en meer aannemelijke verklaring is daarom het ontstaan van Pt^{II}-clusters. Carrondo en Skapski (1976) [200] rapporteerden voor het eerst de synthese van $Pt^{II}_4(OAc)_8$ clusters door platinadiacetaat

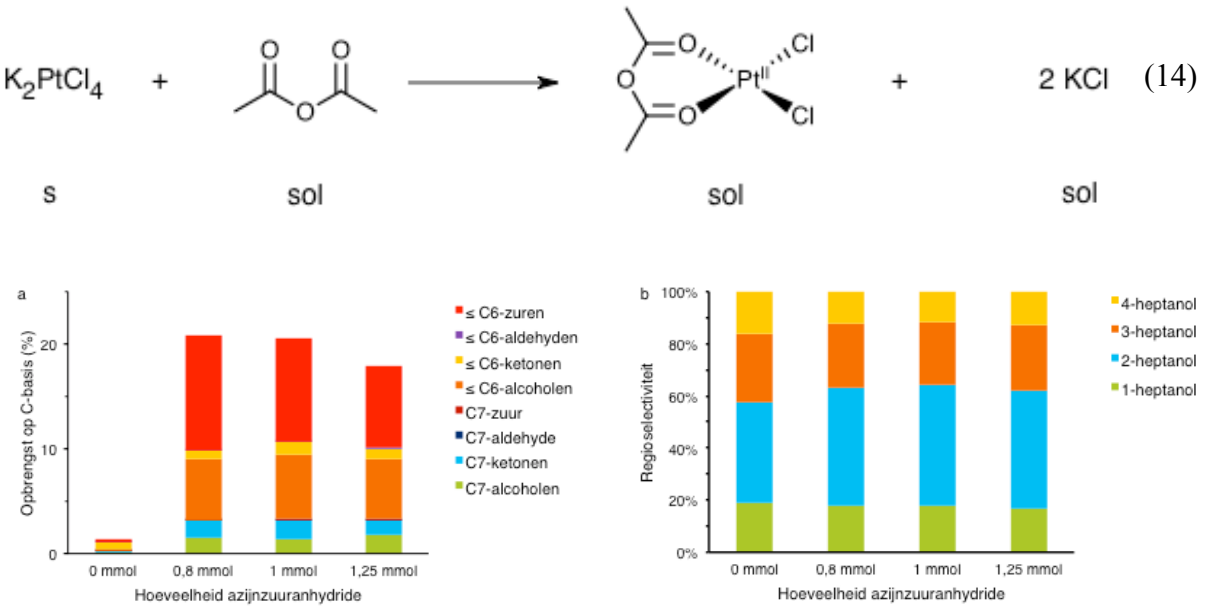
($Pt^{II}(OAc)_2$) op te lossen in zuiver azijnzuur. Het complex werd geobserveerd als een bruine, kristallijne en plaatachtige structuur. Enkele jaren later bekwam ook Yamaguchi (1989) [201] deze clusters door K_2PtCl_4 toe te voegen aan een azijnzuurmengsel met zilveracetaat [202]. Tot slot, werd een deel van het onopgeloste Pt-zout in onveranderde toestand waargenomen na reactie met 5 mol%. Deze observatie gaf met grote zekerheid aan dat de maximale katalysator/substraatverhouding in oplossing wordt gedicteerd door het oplosbaarheidsgedrag van K_2PtCl_4 in het reactiemedium.



Figuur 6. Effect van de katalysator/substraatverhouding op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

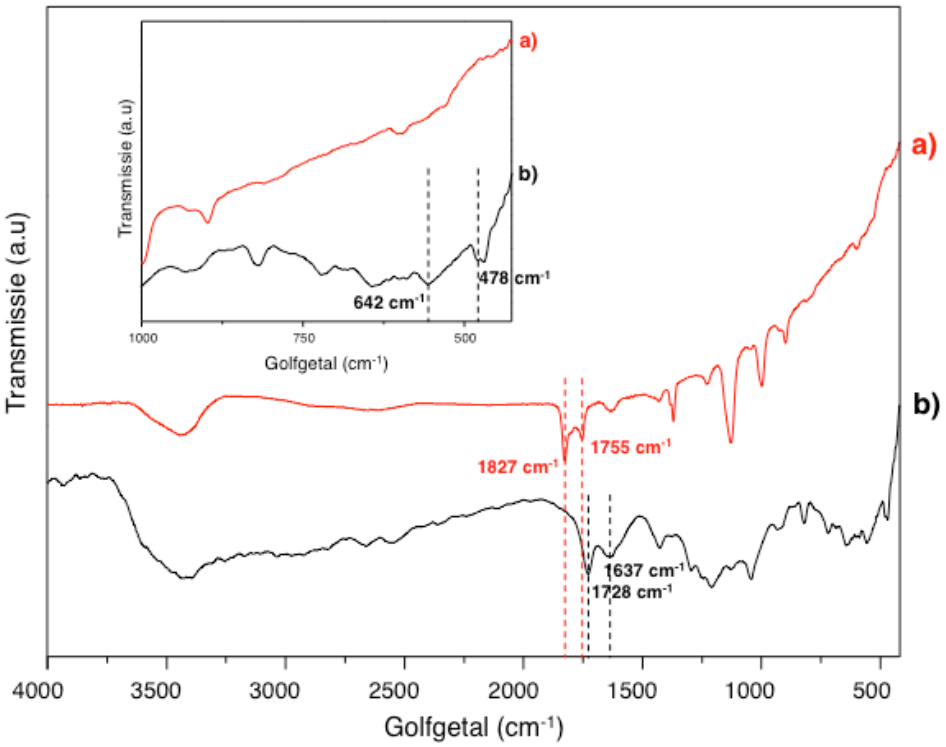
3.1.4 Variatie van de azijnzuuranhydrideconcentratie

Ac_2O werd initieel toegevoegd aan het reactiemengsel met als doel de beoogde alcoholen *in situ* te beschermen *via* acetylering tot het overeenkomstige acetaatester. Zodoende werd ook de invloed van een overmaat aan Ac_2O onderzocht (Figuur 7). Bij 1,25 equivalenten t.o.v. *n*-heptaan, nam de chemoselectiviteit toe tot 10 %, terwijl de regioselectiviteit ongewijzigd bleef. Deze trend werd enerzijds toegeschreven aan een hogere C_7-alcoholopbrengst (1,7 % i.p.v. 1,5 %) en anderzijds – en veel belangrijker – aan de verminderde concentratie van nevenproducten, weerspiegeld in een daling van de conversie. Het effect van Ac_2O is vermoedelijk tweeledig. Ten eerste is het anhydride een reactiever veresteringsagens dan azijnzuur en worden de productalcoholen op deze manier efficiënter beschermd. Ten tweede interageert dit reagens mogelijk met Pt^{II} *via* coördinatie van de carbonylgroepen en is het wellicht op die manier verantwoordelijk voor het in oplossing brengen van de katalysator (reactie 14). Deze hypothese werd o.m. ondersteund door het uitblijven van significante productvorming wanneer Ac_2O niet werd opgenomen in het reactiemengsel (Figuur 7). Ac_2O lijkt de katalysatoractiviteit dus gunstig te beïnvloeden.



Figuur 7. Effect van de azijnzuuranhydrideconcentratie op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Van het precipitaat gevormd na reactie werden vervolgens IR-spectra opgemeten om deze theorie te staven. Aanvankelijk werden de bekomen spectra vergeleken a.d.h.v. karakteristieke banden voor azijnzuuranhydride. Zoals geïllustreerd in Figuur 8, zijn de symmetrische en asymmetrische rekvibraties van de carbonylgroepen (C=O) in zuiver azijnzuuranhydride, respectievelijk op 1827 cm^{-1} en 1755 cm^{-1}, verschoven naar lagere golfgetallen, respectievelijk 1728 cm^{-1} en 1637 cm^{-1} in het IR-spectrum van de neerslag [203]. Deze afname in frequentie duidt op een verlenging en derhalve verzwakking van de C=O binding, die mogelijk het gevolg is van coördinatie aan het elektrofiele Pt^{II}-complex. Daarnaast werden beschikbare data in de literatuur, m.b.t. de IR-spectra van platina(II)acetylacetonaat ($Pt^{II}(acac)_2$), bestudeerd als referentie. Deze strategie liet toe om overeenkomstige banden te detecteren voor de symmetrische rekvibratie van de Pt–O binding. In 1964 rapporteerden Allen en Theophanides [204] o.m. een band op 478 cm^{-1} in het spectrum van $Pt^{II}(acac)_2$, terwijl Nakamura en Nakamoto (1975) [205] een band identificeerden op 648 cm^{-1} in het spectrum van $KPt^{II}Cl(acac)_2$. Beide pieken zijn ook hier duidelijk zichtbaar in het spectrum, wat er op wijst dat K_2PtCl_4 neerslaat als $Pt^{II}(Ac_2O)_x$ (x = 1 of 2) tijdens of na de reactie.



Figuur 8. IR-spectra van a) azijnzuuranhydride en b) de neerslag gevormd na reactie bij 25 ºC.

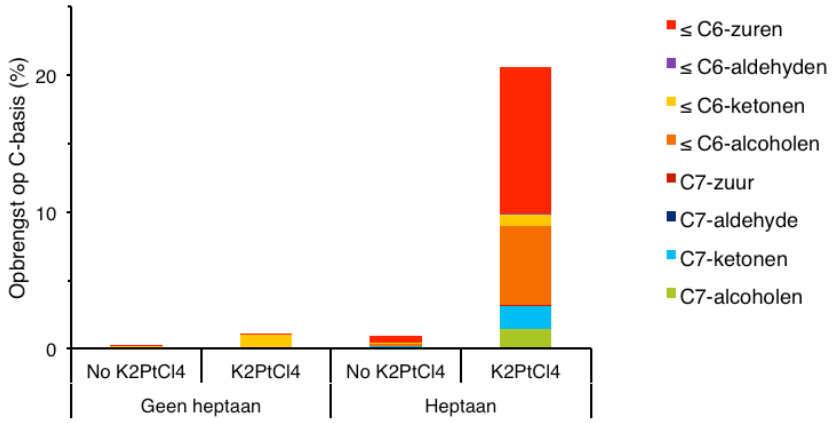
3.2 Katalytische activiteit van K_2PtCl_4

Hoewel in aanwezigheid van K_2PtCl_4 uitzonderlijke primaire alcoholselectiviteiten (18 %) werden bereikt (zie 3.1.1), werd ook een significante hoeveelheid aan overoxidatie-producten gevormd, zelfs na optimalisatie van de reactiecondities. Daarom stelde zich de vraag in hoeverre K_2PtCl_4 verantwoordelijk is voor het geobserveerde selectiviteitspatroon en of Pt^{II} naast de elektrofiele C–H activatie ook de radicaal-gemedieerde autoxidatie katalyseert. In dit kader werd eveneens de oorzaak van de temperatuurafhankelijke inductieperiode onderzocht.

3.2.1 Blancoreacties

Eerst en vooral werden de conversie, chemo- en regioselectiviteit na 1 h vergeleken bij 140 ºC tussen standaardreacties met en zonder K_2PtCl_4 (Figuur 9). Als referentie werden identieke experimenten uitgevoerd zonder *n*-heptaan, o.m. om onzuiverheden en eventuele solventoxidatie in rekening te brengen (*vide supra*). In afwezigheid van K_2PtCl_4 bedroeg de conversie nooit meer dan 2 % en werden nauwelijks tot geen C_7-alcoholen bekomen. Degradatie van azijnzuur trad bovendien in beperkte mate op, met glycolzuur als meest

karakteristieke product [194]. Daarnaast werden kleine onzuiverheden, bestaande uit propionzuur en aceton, waargenomen. Zonder *n*-heptaan werden ook nauwelijks (< 0,01 %) gasvormige componenten geobserveerd, terwijl *n*-heptaan in afwezigheid van K_2PtCl_4 aanleiding gaf tot *ca.* 0,05 % CO_2, evenals 0,02 % *n*-butaan. Rekening houdend met voorgaande resultaten lijkt K_2PtCl_4 dus noodzakelijk te zijn voor de vorming van alcoholen, die in het beginstadium zelf als substraat fungeren in consecutieve nevenreacties en zo aanleiding geven tot de overige componenten.

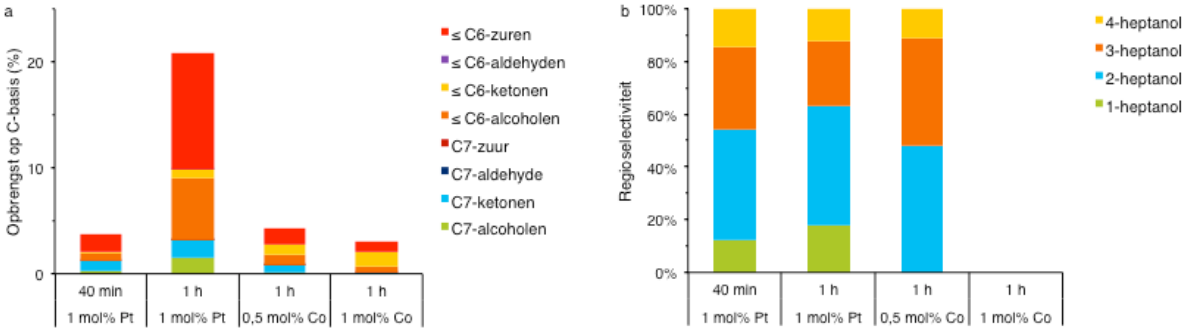


Figuur 9. Productopbrengsten (C-basis) in de hydroxylatie van *n*-heptaan, met en zonder K_2PtCl_4. Reactiecondities: *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (0-1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

3.2.2 Vergelijking met $Co(OAc)_2$

Zoals onmiskenbaar wordt weergegeven in Figuur 9, werden de verschillende klassen van nevenproducten uitsluitend gedetecteerd na toevoeging van K_2PtCl_4 aan het reactiemengsel. Op basis van deze ondervinding werd het aandeel van Pt in de overoxidatie bestudeerd door het selectiviteitspatroon te vergelijken met dat van een klassieke autoxidatie, gekatalyseerd door $Co(OAc)_2.4H_2O$ (Figuur 10). Co^{II} bevordert immers de ontbinding van hydroperoxiden *via* de zogenaamde Haber-Weißcyclus (zie Hoofdstuk 1), waardoor alkoxy- en alkylperoxyradicalen ontstaan die op hun beurt de initiatie versnellen [71, 138]. Met 1 mol% $Co(OAc)_2.4H_2O$ werd echter een geringe conversie van 1,7 % geregistreerd na 1 h bij 140 ºC. Aangezien deactivatie door clustering van Co^{II} kan optreden bij een hogere belading [138], werd de reactie ook uitgevoerd met een katalysator/substraatverhouding van 0,5 mol%. Deze aanpassing bracht een significante stijging in conversie teweeg en liet toe om een vergelijkende studie uit te voeren. Een duidelijk onderscheid kon o.m. worden gemaakt voor reacties onder identieke experimentele condities, alsook voor deze bij vergelijkbare conversie.

De Co^{II}-gekatalyseerde reactie leverde nauwelijks tot geen C_7-alcoholen (< 0,1 %) op, maar gaf hoofdzakelijk aanleiding tot C_7-ketonen en degradatieproducten. Een verlaging van de temperatuur leidde bovendien niet tot een verbetering van de C_7-alcoholselectiviteit. Tot slot, werd 1-heptanol niet aangetroffen in het productmengsel, wat in schril contrast staat met de uitzonderlijke primaire alcoholselectiviteit die werd bekomen voor de Pt^{II}-gekatalyseerde reactie. Deze resultaten wijzen dus op een prominent verschil tussen het selectiviteitspatroon van de Pt^{II}-gemedieerde reactie en de door Co^{II} versnelde autoxidatie. Het is daarom onwaarschijnlijk dat Pt^{II} dit aselectief proces beïnvloedt of zelf initieert.



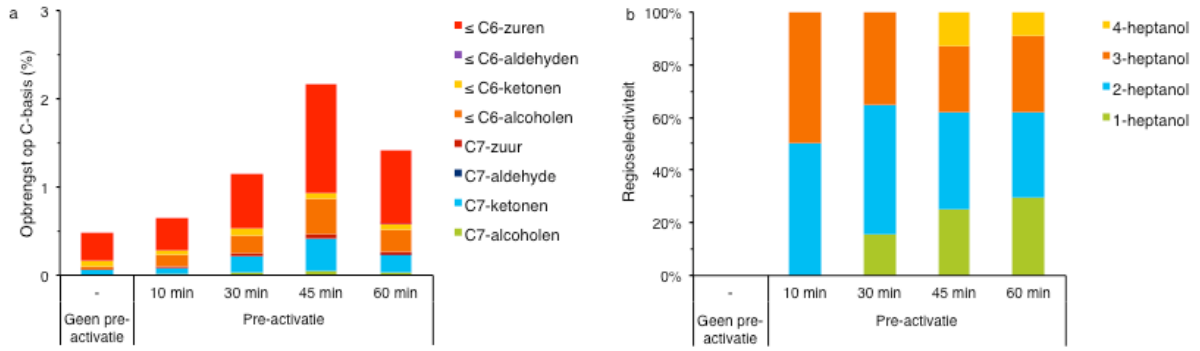
Figuur 10. Vergelijking van a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen tussen de Pt- en Co-gekatalyseerde oxidatie van *n*-heptaan. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 °C, 20 bar O_2.

3.2.3 Oplosbaarheidstesten

3.2.3.1 K_2PtCl_4

Na standaardreacties gedurende 10 en 20 min, werd stelselmatig een aandeel van het originele Pt-zout teruggevonden op de bodem van het glazen recipiënt. Deze observatie vormde een belangrijke indicatie voor de geringe dissociatie van K_2PtCl_4 in het reactiemengsel. Bijgevolg is vermoedelijk slechts een beperkte fractie van de katalysator actief bij korte reactietijden, wat meteen ook de geobserveerde inductieperiodes zou kunnen verklaren (*vide supra*). In een poging om deze hypothese te staven, werd een visuele analyse uitgevoerd door standaardmengsels met 1 mol% K_2PtCl_4 afzonderlijk te verwarmen bij 60 ºC en 100 ºC gedurende 90 min. Analoge experimenten werden eveneens uitgevoerd in afwezigheid van *n*-heptaan, vermits de oplosbaarheid van talrijke zouten veelal gelimiteerd is in meer apolaire media [206, 207]. Voor elk van deze mengsels bleef de hoeveelheid, alsook de kleur van de neerslag ongewijzigd (Tabel B5) en kon geen onderscheid worden gemaakt tussen stalen met en zonder substraat. De kleur van de vloeistoffase veranderde evenmin. Deze waarnemingen

zijn volstrekt conform met een beperking in de oplosbaarheid van K_2PtCl_4, die zowel kinetisch (trage evenwichtsinstelling) als thermodynamisch (ongunstig evenwicht) van aard kan zijn. Het ontbreken van een rode, kristallijne fase in de neerslag na een standaardreactie gedurende 1 h zonder *n*-heptaan, wees echter in de richting van een kinetisch probleem. Om hierover uitsluitsel te kunnen geven, is echter een evaluatie van de oplosbaarheid onder standaard reactiecondities (1 h, 140 ºC, 20 bar O_2) vereist. Daar het oplossen van K_2PtCl_4 niet visueel kon worden opgevolgd in de drukreactor, werd een indirecte methode toegepast m.b.v. een pre-activatiestap; het initieel reactiemengsel werd gedurende een welbepaalde tijd verwarmd bij 140 °C onder 20 bar O_2, alvorens *n*-heptaan toe te voegen. Figuur 11 toont voor verschillende pre-activatietijden (10-60 min) de productopbrengsten die werden berekend na een opeenvolgende reactie gedurende 20 min bij 140 ºC. Zowel de conversie, de C_7-alcoholopbrengst, alsook de primaire alcoholselectiviteit namen consistent toe met de duur van de voorverwarmingstap. Terwijl zonder preactivatie de conversie slechts 0,3 % bedroeg en geen C_7-alcoholen werden gevormd, bereikte de conversie een waarde van 2,1% voor een pre-activatietijd van 45 min. Daarenboven werd een positionele selectiviteit van 25 % bekomen voor 1-heptanol. Voorts werd een afwijkende evolutie in de productdistributie vastgesteld: relatief minder korte carbonzuren en korte ketonen, meer korte alcoholen en de aanwezigheid van C_7-alcoholen (Tabel 4). Wanneer de pre-activatietijd daarentegen werd verlengd naar 60 min, verminderde de totale productopbrengst. Aangezien de productdistributie nauwelijks varieerde en geen metallisch Pt werd gedetecteerd in de neerslag na reactie, lijkt disproportionatie geen plausibele verklaring hiervoor te zijn. Een meer realistische interpretatie is opnieuw de geleidelijke clustering van Pt^{II} tot inactieve complexen [200, 202], die mogelijk meer abundant voorkomen bij langere reactietijden en bij verhoogde Pt^{II}-concentraties (*vide supra*).



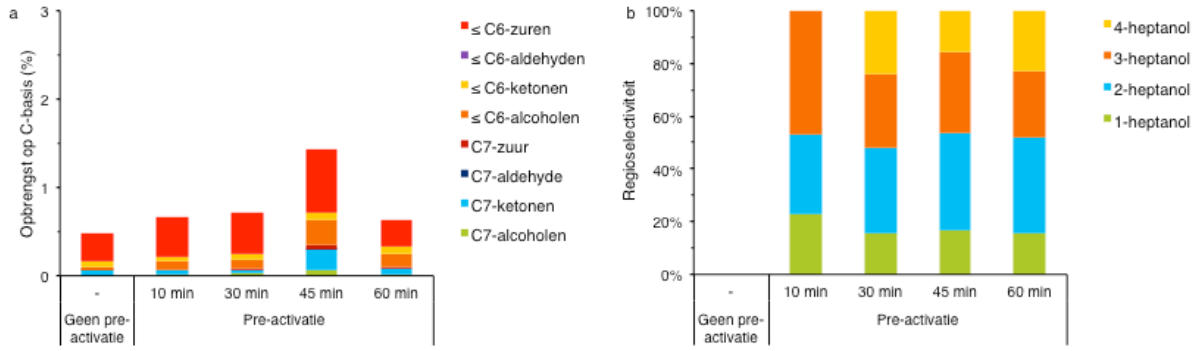
Figuur 11. Invloed van de pre-activatietijd onder O_2 op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Condities: algemeen – K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC, 20 bar O_2; pre-activatie – 10-60 min; reactie – *n*-heptaan (0,67 M), 20 min.

Tabel 4. Selectiviteiten (%) voor de diverse productklassen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan gedurende 20 min bij 140 ºC, voor verschillende pre-activatietijden onder O_2.

Productklasse	Pre-activatietijd				
	0 min	10 min	30 min	45 min	60 min
C_7-alcoholen	0	3	4	3	2
C_7-ketonen	21	14	18	19	17
Heptanal	0	0	0	0	0
Heptaanzuur	1	5	3	2	3
≤ C_6-alcoholen	15	29	22	21	20
≤ C_6-ketonen	20	12	7	3	5
≤ C_6-aldehyden	0	0	0	0	0
≤ C_6-zuren	42	37	45	52	53

Condities: algemeen – K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC, 20 bar O_2; pre-activatie – 10-60 min; reactie – *n*-heptaan (0,67 M), 20 min.

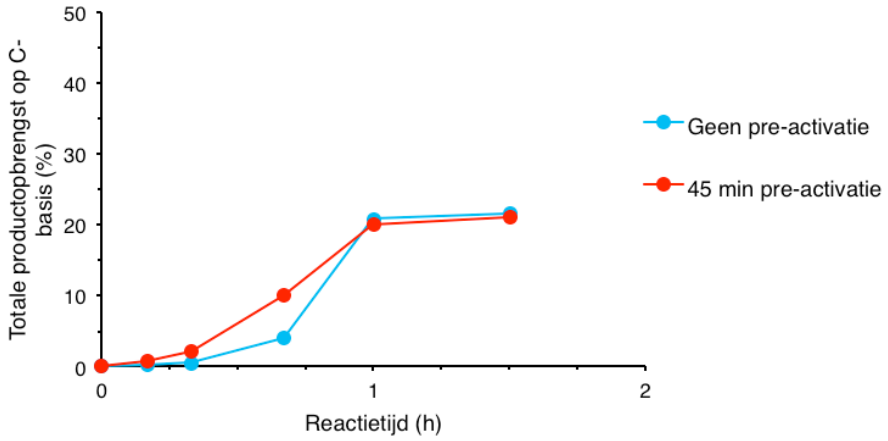
Indien geen aansluitende reactie werd uitgevoerd na pre-activatie onder O_2, werd oxidatie van azijnzuur in beperkte mate geïdentificeerd *via* het voorkomen van glycolzuur en methanol [194]. Om de invloed van deze solventdegradatie op bovenvermelde screening te kwantificeren, werd de voorafgaande stap uitgevoerd onder N_2-atmosfeer. Bij benadering werden vergelijkbare, weliswaar minder uitgesproken, trends waargenomen als deze onder een O_2-atmosfeer (Figuur 12). Wederom werd een maximale conversie (1,4 %) en C_7-alcohol-opbrengst (0,07 %) bekomen na 45 min, terwijl de positionele selectiviteit voor 1-heptanol overwegend stabiel bleef in functie van de pre-activatietijd. Een mogelijke verklaring is de gevorderde deactivatie *via* disproportionatie onder inerte condities [208]. Na pre-activatie werd immers een donkerbruine tot zwarte neerslag waargenomen, hetgeen wees op Pt^0.



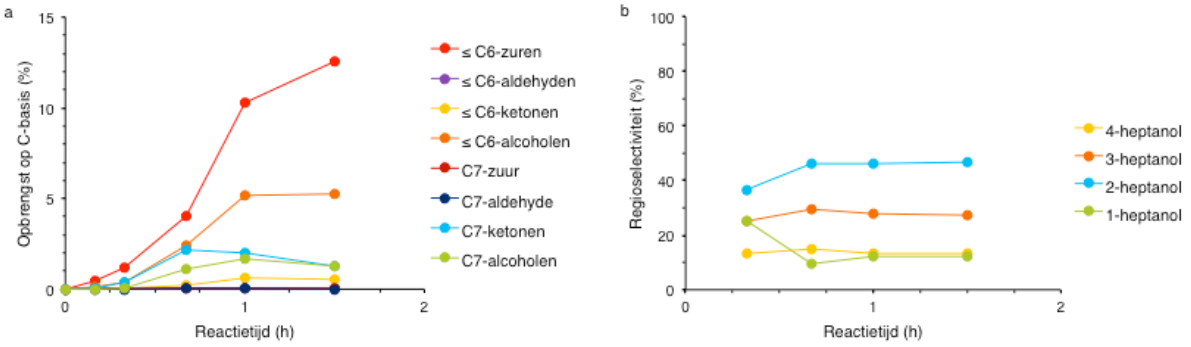
Figuur 12. Invloed van de pre-activatietijd onder N_2 op a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Condities: algemeen – K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC; pre-activatie – 10-60 min, 20 bar N_2; reactie – *n*-heptaan (0,67 M), 20 min, 20 bar O_2.

Tot slot, werd op analoge wijze als beschreven in paragraaf 3.1.1 een tijdsprofiel opgesteld bij 140 ºC, met dit verschil dat iedere reactie voorafgegaan werd door een pre-activatie

gedurende 45 min onder 20 bar O_2. De tijdsafhankelijke ontwikkeling van de conversie werd vervolgens vergeleken tussen beide profielen (Figuur 13). Door het inbouwen van een extra stap voor de preliminaire activatie van de katalysator, verschoof de curve als het ware naar links en werd de inductieperiode volledig geëlimineerd. Deze resultaten vormen een eerste fundamenteel bewijs voor het bestaan van de Pt-gekatalyseerde route en geven aan dat de eerder geobserveerde inductieperiode zijn oorsprong vindt in de kinetisch gelimiteerde oplossnelheid van K_2PtCl_4 en niet in de initiatie van de autoxidatie *via* de opbouw van alifatische hydroperoxiden (*vide supra*). Daarnaast werden overeenkomstige grafieken (Figuur 14) opgesteld voor de productopbrengsten en de regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen, waaruit werd afgeleid dat enkel de positionele selectiviteit voor 1-heptanol een omgekeerd patroon vertoonde. Na 20 min werd immers een waarde van 25 % geanalyseerd, die evenwel halveerde tot 12 % na 1,5 h. Vooralsnog kon deze afwijking niet worden verklaard.



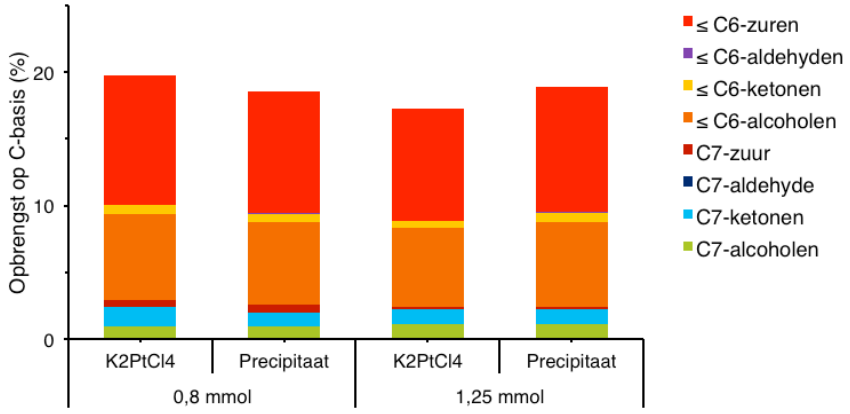
Figuur 13. Tijdsafhankelijke evolutie van de totale productopbrengst (C-basis), met en zonder pre-activatie van de katalysator onder O_2, in de Pt-gemedieerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Condities: algemeen – K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC, 20 bar O_2; pre-activatie – 45 min; reactie – *n*-heptaan (0,67 M), 0-90 min.



Figuur 14. Tijdsafhankelijke evolutie van a) de productopbrengsten (C-basis) en b) de regioselectiviteit in de Pt-gemedieerde hydroxylatie van *n*-heptaan na pre-activatie van de katalysator onder O_2. Condities: algemeen – K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC, 20 bar O_2; pre-activatie – 45 min; reactie – *n*-heptaan (0,67 M), 0-90 min.

3.2.3.2 Precipitaat na reactie

Voor reacties onder standaardcondities werd onveranderlijk een gekleurde neerslag waargenomen na centrifugatie van het productmengsel. Via FTIR-analyse van dit precipitaat, werd bevestigd dat platina, gecoördineerd aan azijnzuuranhydride, behoort tot de samenstelling. In een tweede luik werd daarom het gedrag van deze vaste stof bestudeerd om een antwoord te bieden op volgende vragen: (1) is het precipitaat reeds aanwezig tijdens de reactie en (2) vertoont deze neerslag katalytische activiteit in de oxidatie van *n*-heptaan? In homogeen gekatalyseerde processen kan neerslagvorming immers de oorzaak zijn van deactivatie. Visuele oplosbaarheidstesten bij 100 ºC van overnacht gedroogde precipitaten illustreerden aanvankelijk hun compatibiliteit met het azijnzuurmedium (Tabel B7). Verkleuring van de vloeistoffase werd vastgesteld voor alle stalen, ongeacht de oorsprong van de neerslag (reacties met of zonder pre-activatiestap onder O_2/N_2). Vervolgens werd de activiteit van het gedroogde precipitaat, na pre-activatie onder O_2, getest in een standaardreactie gedurende 1 h bij 140 ºC. Productoplossingen van reacties met een variërende Ac_2O concentratie (0,8-1,25 mmol) werden hiervoor aangewend.



Figuur 15. Productopbrengsten (C-basis) in de hydroxylatie van *n*-heptaan, gekatalyseerd door K_2PtCl_4 en de neerslag gevormd na voorafgaande reactie. Condities: 1ste reactie – *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8-1,25 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 °C, 20 bar O_2; 2de reactie – precipitaat, *n*-heptaan (0,67 M), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 °C, 20 bar O_2; pre-activatie – precipitaat, 1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Uit de resultaten in Figuur 15 kon eenduidig worden afgeleid dat het precipitaat wel degelijk de oxidatie van *n*-heptaan katalyseert en dit met een vergelijkbare efficiëntie als K_2PtCl_4. Ook de positionele selectiviteit verschilde niet van K_2PtCl_4. De kleine variaties in conversie kunnen te wijten zijn aan de inherente variabiliteit van de radicaal-gemedieerde nevenreacties [80] of aan verlies van opgelost Pt^{II} bij het afzonderen van de vloeistoffase. Mogelijk is het Pt-complex met azijnzuuranhydride ($Pt^{II}(OAc)_x$; x = 1, 2), zoals gedetecteerd met FTIR, dus

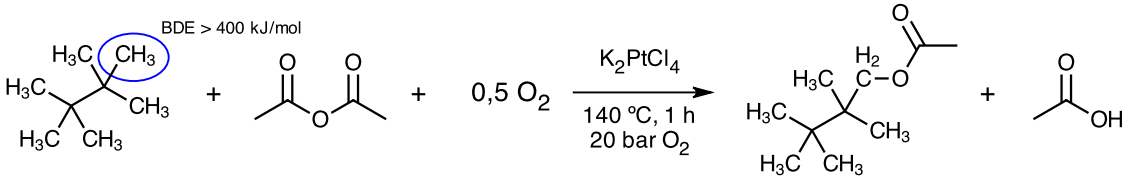
het katalytisch actief species in de reactie. Tot slot, was de invloed van de Ac_2O concentratie in de initiële reactie met K_2PtCl_4 eerder beperkt. Hoewel de conversie opnieuw lager lag bij 1,25 mmol, werd geen effect op de activiteit van het precipitaat geobserveerd.

3.2.4 Hydroxylatie van autoxidatiebestendige substraten

Een vierde strategie bestond erin aan te tonen dat Pt^{II} onder de reactiecondities daadwerkelijk in staat is tot elektrofiele activatie van primaire C(sp^3)–H bindingen. Om deze elementaire stap te kunnen aanschouwen in afwezigheid van radicaal-gemedieerde nevenreacties, werden substraten zonder secundaire of tertiaire C(sp^3)–H bindingen aangewend, met name 2,2,3,3-tetramethylbutaan en *tert*-butylbenzeen. Deze componenten bevatten uitsluitend C–H bindingen met BDE's > 400 kJ/mol [66] en zijn bijgevolg ongevoelig voor aselectieve autoxidatiereacties t.g.v. H-abstractie door de weinig reactieve alkylperoxyradicalen [71]. Deze laatsten kunnen immers enkel vlot H-atomen abstraheren die zwakker gebonden zijn dan het tertiair H-atoom in isobutaan (BDE = 400 kJ/mol [66]) [71].

3.2.4.1 2,2,3,3-tetramethylbutaan

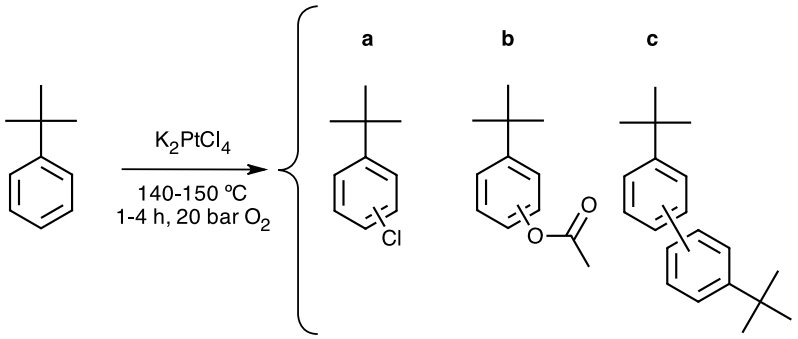
Structureel gezien omvat 2,2,3,3-tetramethylbutaan (TMB) slechts één type C–H binding, met een BDE > 400 kJ/mol. De noemenswaardige elektrondensiteit hiervan maakt dit substraat bovendien bijzonder geschikt voor elektrofiele activatie. Zodoende werd de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van TMB uitgevoerd bij 140 ºC onder 20 bar O_2 (Schema 17). Na 1 h reactie werd het productmengsel geanalyseerd *via* GC-MS en het overeenkomstig chromatogram wordt weergegeven in Figuur B6 (a). Slechts één signaal kon hierbij worden geïdentificeerd met een retentietijd van 24,5 min, waarvan het bekomen massaspectrum (Figuur B6 (b)) volstrekt overeenstemde met deze van het beoogde acetaatester (2,2,3,3-tetramethylbut-1-ylacetaat). In het bijzonder wijst het fragment met m/z-verhouding 43 op de aanwezigheid van een acetylgroep, terwijl m/z = 99, 171 (M-1) duiden op een monogefunctionaliseerd product.



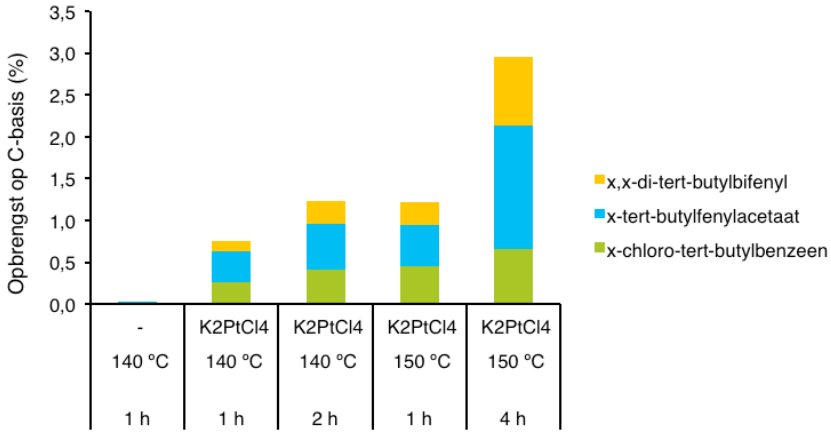
Schema 17. Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van 2,2,3,3-tetramethylbutaan tot 2,2,3,3-tetramethylbut-1-ylacetaat.

3.2.4.2 *Tert*-butylbenzeen

Hoewel K_2PtCl_4 over het vermogen beschikt om TMB te functionaliseren, bedroeg de opbrengst van het acetaatester minder dan 1 % en is de reactie mogelijk niet katalytisch in Pt (TON < 1). Hoewel reeds werd aangetoond dat O_2 wel degelijk in staat is om R-Pt^{II} te (her)oxideren in de hydroxylatie van *n*-heptaan, diende deze stelling geverifieerd te worden m.b.v. een tweede substraat, met name *tert*-butylbenzeen, dat door zijn geringe prijs meer geschikt is voor verdere optimalisatie dan TMB. *Tert*-butylbenzeen omvat uitsluitend primaire en aromatische C–H bindingen met een BDE > 400 kJ/mol en vertoont een vergelijkbare stabiliteit als TMB tegenover de radicaal-gemedieerde nevenreacties. Een standaardreactie gedurende 1 h bij 140 ºC gaf onder invloed van K_2PtCl_4 verrassend aanleiding tot functionalisatie op de aromatische ring, alsook tot de uitzonderlijke C–H/C–H koppeling van twee arylverbindingen. Diverse isomeren van x-*tert*-butylfenylacetaat, x-chloro-*tert*-butylbenzeen en x,x-di-*tert*-butylbifenyl werden gevormd als voornaamste producten (Schema 18; Bijlagen).



Schema 18. Pt-gekatalyseerde oxidatie van *tert*-butylbenzeen in azijnzuur met O_2. A = x-chloro-*tert*-butylbenzeen; b = x-*tert*-butylfenylacetaat en c = x,x-di-*tert*-butylbifenyl.



Figuur 16. Productopbrengsten (C-basis) in de Pt-gekatalyseerde oxidatie van *tert*-butylbenzeen in azijnzuur met O_2. Reactiecondities: *tert*-butylbenzeen (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1-4 h, 140-150 °C, 20 bar O_2.

Tot dusver werd de Pt^{II}-gekatalyseerde aryl-aryl koppeling enkel gerapporteerd door Wagner *et al.* (2013) [209]. Uitgaande van een vergelijkbaar mechanisme, verloopt de koppelingsreactie mogelijk via een driestapsproces: oxidatieve additie van een arylhalide, elektrofiele aromatische substitutie van een tweede substraatmolecule en de vrijzetting van een biarylverbinding *via* reductieve eliminatie (snelheidsbepalend). Het *in situ* gevormde x-chloro-*tert*-butylbenzeen fungeert hoogstwaarschijnlijk als arylhalide, aangegeven door de dalende selectiviteit voor deze verbinding i.f.v. de conversie. Voor het ontstaan van arylchloriden kunnen meerdere potentiële routes worden geïdentificeerd. Een eerste mogelijkheid is conform met de Shilovchemie en veronderstelt de elektrofiele activatie van het areen door Pt^{II}, gevolgd door oxidatie van het metaalion en een nucleofiele aanval van Cl^- op het arylligand. Cl^- is immers een sterker nucleofiel dan water, waardoor het wellicht meer gericht reageert met de elektronrijkere aromatische ring. Daarnaast kan Pt^{II} ook de elektrofiele halogenatie mediëren [210, 211], waarbij het areen eveneens *via* elektrofiele substitutie aan het ligand bindt, maar de C–Cl binding tot stand komt door reductieve eliminatie met een chlorideligand uit het complex. Een derde route is de radicaal-gemedieerde halogenatie; omdat bij de hydroxylatie van *n*-heptaan geen alkylchloriden werden waargenomen, lijkt deze route minder waarschijnlijk.

Ondanks het uitblijven van de hydroxylatie van primaire C–H bindingen, wijzen deze resultaten in de richting van een elektrofiele activatie door Pt^{II}, vermits aromatische C–H bindingen met een grotere BDE (> 430 kJ/mol [66]) werden geactiveerd. Deze preferentie kan worden verklaard door de hogere elektrondensiteit van de aromatische ring, dewelke wordt versterkt door het inductief gevend effect van de *tert*-butylgroep. Desalniettemin, bleef het TON beperkt tot 0,75. Daarom werd deze reactie ook geëvalueerd voor langere tijden en bij een hogere temperatuur (Figuur 16); een stijging van de conversie tot 2,95 % werd waargenomen na 4 h bij 150 °C. Deze toename tot een TON > 1 is opnieuw een belangrijke aanwijzing voor de (re)oxidatie van Pt^{II} door O_2 en geeft aan dat het systeem katalytisch is in Pt onder de aangewende reactiecondities. Samen met de vorming van het acetaatester uit TMB vormen deze waarnemingen een gerechtvaardigd bewijs voor de capaciteit van Pt^{II} om primaire C–H bindingen te activeren en te hydroxyleren.

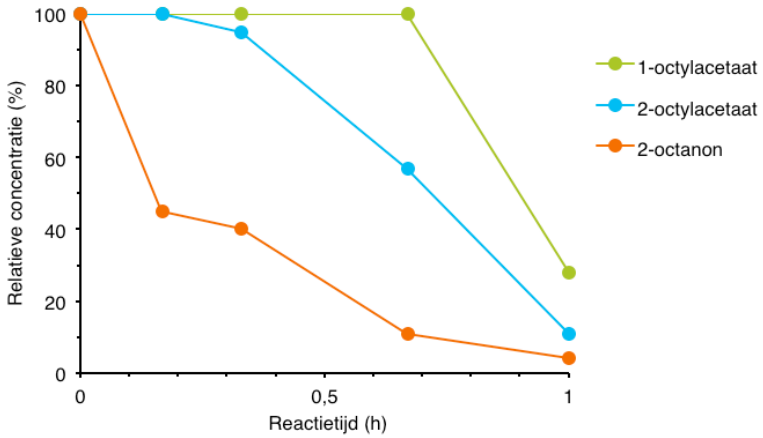
3.3 Stabiliteitstesten en alternatieve beschermingsstrategieën

Steeds opnieuw werden naast de gewenste C_7-alcoholen, in het bijzonder 1-heptanol, tal van overoxidatieproducten geobserveerd in significante hoeveelheden. Tot nu toe worden de intrinsieke Pt-gemedieerde chemo- en regioselectiviteiten dus vermoedelijk onderschat. In een vierde luik werd daarom onderzocht in welke mate de C_7-alcoholen en afgeleide acetaatesters gevoelig zijn voor degradatie en in hoeverre Pt^{II} deze afbraak begunstigt. Finaal, werd aandacht besteed aan de zoektocht naar nieuwe strategieën met als doel de bescherming van de beoogde producten te verbeteren.

3.3.1 Stabiliteit van acetaatesters en ketonen

Om enige ontwikkelingen in de degradatie te kunnen evalueren, werden stabiliteitstesten uitgevoerd waarin de concentratie van het acetaatester en keton werd opgevolgd in functie van de tijd. De stabiliteit van 1- en 2-octanol werd daarentegen niet verder beschouwd wegens de hoge reactiesnelheid van de verestering. Vermits de reactie van *n*-heptaan zelf C_7-acetaatesters en C_7-ketonen genereert, werden C_8-analogen in de plaats toegevoegd aan het reactiemengsel. Eventuele veranderingen in de concentratie van deze verbindingen zijn immers uitsluitend toe te schrijven aan degradatie. 1- en 2-octylacetaat werden bijgevolg gesynthetiseerd volgens een procedure beschreven door Pande en Samant (2013) [212], uitgaande van het corresponderende alcohol, m.b.v. azijnzuuranhydride en Amberlyst-15 als katalysator. Na controle van de zuiverheid *via* GC, GC-MS en ^{1}H-NMR (zie Bijlagen), werd 0,1 mmol van beide esters, alsook van 2-octanon, toegevoegd aan afzonderlijke reactiemengsels en onderworpen aan standaard reactiecondities. In Figuur 17 wordt voor elk van deze additieven de relatieve concentratie uitgezet in functie van de tijd. De bekomen resultaten gaven expliciet aan dat de acetaatesters stabieler zijn dan 2-octanon onder de experimentele condities. 2-Octanon bezit immers α-H-atomen die zeer vlot abstractie ondergaan omwille van een lage BDE [193]. Schema 19 geeft een tentatief overzicht van de voornaamste degradatieroutes van ketonen, gebaseerd op informatie in beschikbare literatuur [71, 193]. Omwille van het beperkte tijdsbestek van deze masterproef kon de geldigheid van dit schema echter niet experimenteel worden geverifieerd. Initieel resulteert de radicaal-gemedieerde H-abstractie typisch in de vorming van hydroperoxiden, die ofwel *via* een

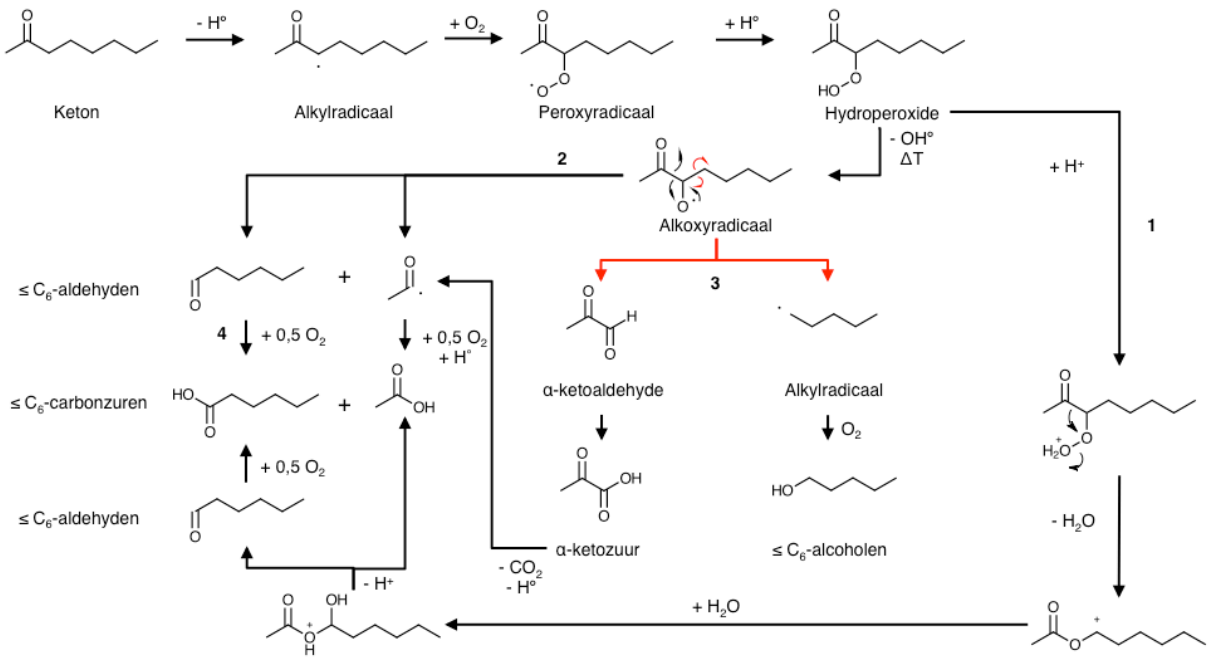
zuurgekatalyseerde omlegging (*cfr.* de Hockomlegging [197], reactie 1), ofwel na dissociatie tot het alkoxyradicaal *via* β C–C splitsing (reactie 2) aanleiding geven tot ≤ C_6-aldehyden en azijnzuur [196]. De aldehyden zijn erg gevoelig aan doorgedreven oxidatie [213] en resulteren finaal in kortere carbonzuren (reactie 4); voor deze laatsten werd een sterke toename van de opbrengst geobserveerd. Verder kan de β C–C splitsing– al is dit minder waarschijnlijk [78] – echter ook langs de andere zijde van het molecuul plaatsgrijpen (reactie 3), ter vorming van een alkylradicaal en een instabiel α-ketoaldehyde, dat wellicht snel tot een α-ketozuur oxideert en vervolgens decarboxylatie ondergaat [213]. Het alkylradicaal wordt op zijn beurt omgezet in een lager alcohol. Daarnaast bleek 2-octylacetaat meer vatbaar te zijn voor degradatie dan 1-octylacetaat. Om de precieze oorsprong hiervan te achterhalen, werd de stabiliteit van beide esters (0,5 mmol) bestudeerd voor reactiemengsels a) met *n*-heptaan en K_2PtCl_4, b) zonder *n*-heptaan, maar met K_2PtCl_4 en c) zonder zowel *n*-heptaan als K_2PtCl_4 (Figuur 18). Op basis hiervan kon een onderscheid worden gemaakt tussen de radicaal-gemedieerde zelfdegradatie (uit c), waarbij het ester de enige bron van radicalen vormt, degradatie onder invloed van Pt^{II} (uit het verschil tussen c en b) en afbraak door radicalen afgeleid van *n*-heptaan (uit het verschil tussen b en a).



Figuur 17. Tijdsafhankelijke evolutie van de relatieve concentraties (%) van 1-octylacetaat, 2-octylacetaat en 2-octanon, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan. Reactiecondities: ester/keton (0,067 M), *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (0-1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 0-1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Terwijl zelfdegradatie een uitgesproken route bleek te zijn voor 2-octylacetaat (26 %), trad dit fenomeen nauwelijks op bij 1-octylacetaat. Deze radicaal-gemedieerde afbraak van alkylesters wordt vermoedelijk geïnitieerd op analoge wijze als beschreven voor de degradatie van ketonen (Schema 20) [193, 214]. Bij voorkeur vindt abstractie van een α-H-atoom plaats, zodat de snellere afbraak van 2-octylacetaat kan worden verklaard door de aanwezigheid van een zwakkere tertiaire C–H binding op deze positie. Na reactie van de gevormde

alkylradicalen met O_2 ontstaan overeenkomstige peroxyradicalen, die vervolgens *via* een tweede H-abstractie aanleiding geven tot hydroperoxiden of recombineren tot een tetroxide (reactie 1). Deze laatste route resulteert uiteindelijk in alkoxyradicalen *via* de afsplitsing van O_2 (reactie 2) [214] en is vooral van belang voor tertiaire peroxyradicalen, afkomstig van 2-octylacetaat. Secundaire tetroxiden, zoals afgeleid van 1-octylacetaat, kunnen immers ook uiteenvallen volgens het gekende Russellmechanisme (reactie 3), dat de snellere terminatie van secundaire alkylperoxyradicalen verklaart in de klassieke autoxidatie [75]. Hierin treedt een cyclische, hexagonale transitietoestand op, waarbij de migratie van een α-waterstofatoom en de eliminatie van O_2 aanleiding geven tot een anhydride en hemiacylal. Hydrolyse[1] resulteert finaal in kortere carbonzuren en een aldehyde, dat eventueel verder tot een carbonzuur kan worden geoxideerd.



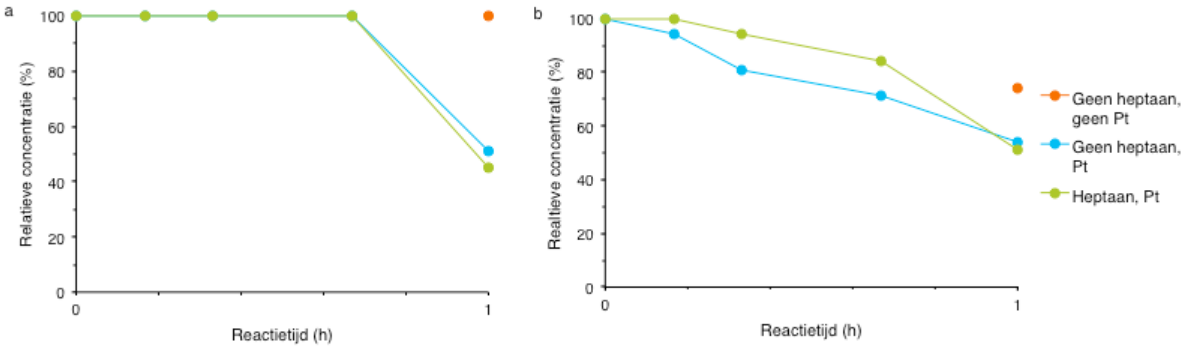
Schema 19. Hypothetisch reactieschema voor de radicaal-gemedieerde degradatie van ketonen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan, weergegeven voor 2-octanon als voorbeeld.

Alkoxyradicalen fragmenteren verder volgens de eerder besproken β C–C splitsing (reacties 4 en 5), hetgeen onder invloed van O_2 aanleiding geeft tot kortere alcoholen, aldehyden en carbonzuren. Voor hydroperoxiden vindt eveneens een zuurgekatalyseerd afbraakproces plaats (reactie 6), naar analogie met de reeds vermelde Hockomlegging (*vide supra*). Na

[1] Hoewel azijnzuuranhydride werd toegevoegd aan het reactiemidden om anhydrische condities te creëren, kunnen tijdens de reactie kleine hoeveelheden water worden gevormd. Voor bepaalde reacties kan water ook eenvoudig door een productalcohol worden gesubstitueerd (alcoholyse).

protonatie van het hydroperoxide treden een omlegging op tot het stabielste carbokation, met de dissociatie van water tot gevolg. Hydrolyse en deprotonatie, gevolgd door dehydratie, leiden tot azijnzuur en octaanzuur (uit 1-octylacetaat) of methylheptanoaat (uit 2-octylacetaat). Het ester kan verdere hydrolyse ondergaan tot heptaanzuur en methanol.

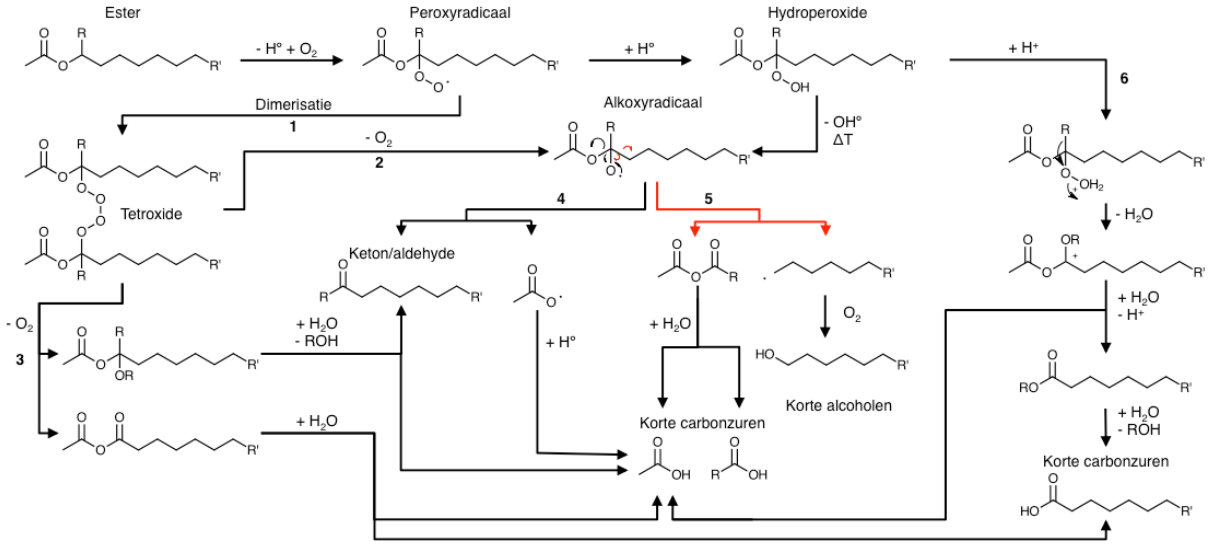
Parallel met deze radicaal-gemedieerde routes, ondergingen de esters een bijkomende degradatie onder invloed van K_2PtCl_4. Mogelijk fungeert de acyloxygroep hierbij als *directing group* en wordt zodoende de coördinatie van het ester aan Pt^{II} ondersteund. Naar analogie met de hydroxylatie van carbonzuren [160], wordt mogelijkerwijs ook een stabiel hexagonaal metallocyclisch intermediair gevormd, waarin de minder reactieve C–H bindingen van het α-koolstofatoom in de meest gunstige positie worden gebracht voor activatie door het transitiemetaal (Figuur 19). Vooral voor 1-octylacetaat lijkt deze vorm van afbraak van belang te zijn (Figuur 18). Vermoedelijk zorgt de aanwezigheid van een naburige methylgroep voor sterische hinder bij 2-octylacetaat en bemoeilijkt dit effect de coördinatie aan Pt^{II}. De inductieperiode voor de concentratiedaling van 1-octylacetaat (40 min) valt bovendien samen met deze geobserveerd t.g.v. de lage oplossnelheid van K_2PtCl_4 in het azijnzuurmedium (Figuur 2).



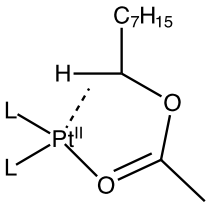
Figuur 18. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van a) 1-octylacetaat en b) 2-octylacetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan onder diverse experimentele condities. Reactiecondities: ester (0,33 M), *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (0-1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 0-1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Niettemin, kan degradatie *via* oxidatie van de meer elektronrijke alifatische keten niet worden uitgesloten op basis van deze resultaten. Om een onderscheid te kunnen maken tussen beide mechanismen, werd de stabiliteit van 1,8-octyldiacetaat geëvalueerd onder identieke condities (Figuur 20). In deze verbinding is namelijk ook het uiteinde van de alifatische keten beschermd met een acyloxygroep, die op analoge wijze de elektrondensiteit van het naburige koolstofatoom verlaagt en bijgevolg minder ontvankelijk maakt voor interactie met het elektrofiele Pt-complex. Net als bij 1-octylacetaat trad gedurende 1 h nauwelijks

zelfdegradatie op, maar ook in aanwezigheid van K_2PtCl_4 bleef het diëster stabiel gedurende de volledige periode. Hieruit kan worden geconcludeerd dat Pt^{II} preferentieel de primaire C–H bindingen van het alkyluiteinde activeert en dus niet, zoals eerder werd gesuggereerd, de α-waterstofatomen in nabijheid van de acyloxygroep. Deze observatie kan worden gerationaliseerd door de geringe sterische hinder en hogere elektrondensiteit van de alifatische C–H bindingen, waardoor deze bij voorkeur aan Pt^{II} coördineren. Desondanks werd een uiteenlopend gedrag geobserveerd voor 1- en 2-octylacetaat in de Pt-gemedieerde afbraak, dat tot dusver nog niet kon worden verklaard.



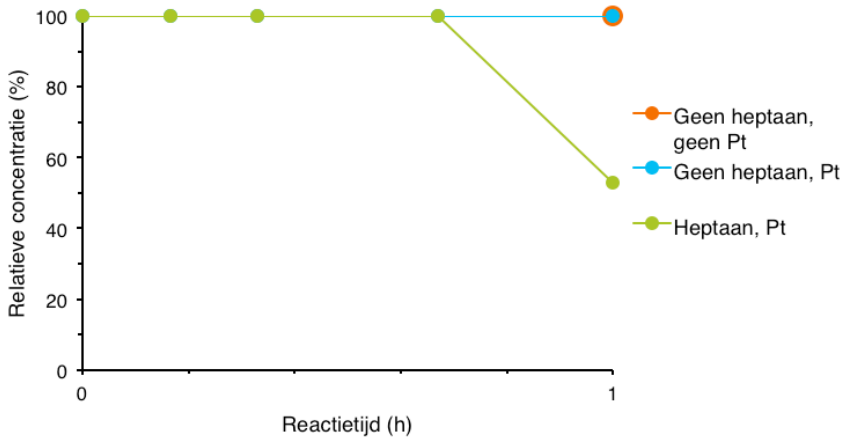
Schema 20. Hypothetisch reactieschema voor de radicaal-gemedieerde degradatie van acetaatesters in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan, weergegeven voor 1-octylacetaat (R = H, R' = CH_3) en 2-octylacetaat (R = CH_3, R' = H) als voorbeeld.



Figuur 19. Hexagonaal metallocyclisch intermediair in de coördinatie van 1-octylacetaat aan Pt^{II}.

Door toevoeging van *n*-heptaan als extra bron van radicalen, nam ten slotte de graad van degradatie toe, zij het in beperkte mate: van 49 tot 55 % en van 46 tot 49 % voor respectievelijk 1- en 2-octylacetaat. Een merkelijk hogere stabiliteit werd bovendien waargenomen voor 1-octylacetaat t.o.v. 2-octylacetaat gedurende de eerste 40 min, waarna dit verschil geheel verdween voor een reactietijd van 1 h. Hoewel verestering dus in zekere mate overoxidatie tegengaat door de elektrondensiteit op het gehydroxyleerde koolstofatoom te verlagen, bleken de esters minder stabiel te zijn dan initieel werd verondersteld.

Daarenboven trad eveneens voor 1,8-octyldiacetaat noemenswaardige degradatie (47 %) op in aanwezigheid van *n*-heptaan. Deze verrassende waarneming geeft mogelijk aan dat het substraat en acetaatester in competitie treden voor coördinatie aan het elektrofiele Pt^{II}, waarbij het meer elektronrijke alkaan bevoordeeld is. Wanneer *n*-heptaan bijgevolg in overmaat in het reactiemengsel wordt opgenomen, impliceert dit een uitschakeling van de Pt-gemedieerde esterdegradatie. Zoals reeds uitvoerig werd aangehaald, kunnen de oxidatieproducten van *n*-heptaan vervolgens een doorgedreven radicaal-gemedieerde oxidatie ondergaan en zo, na een zekere inductieperiode, de autoxidatie van het substraat op gang brengen. Deze nieuwe bron van radicalen kan uiteindelijk de degradatie van het acetaatester initiëren. Ondanks het geringe verschil in aan- of afwezigheid van *n*-heptaan, liggen dus wellicht twee verschillende mechanismen aan de oorsprong van beide profielen.

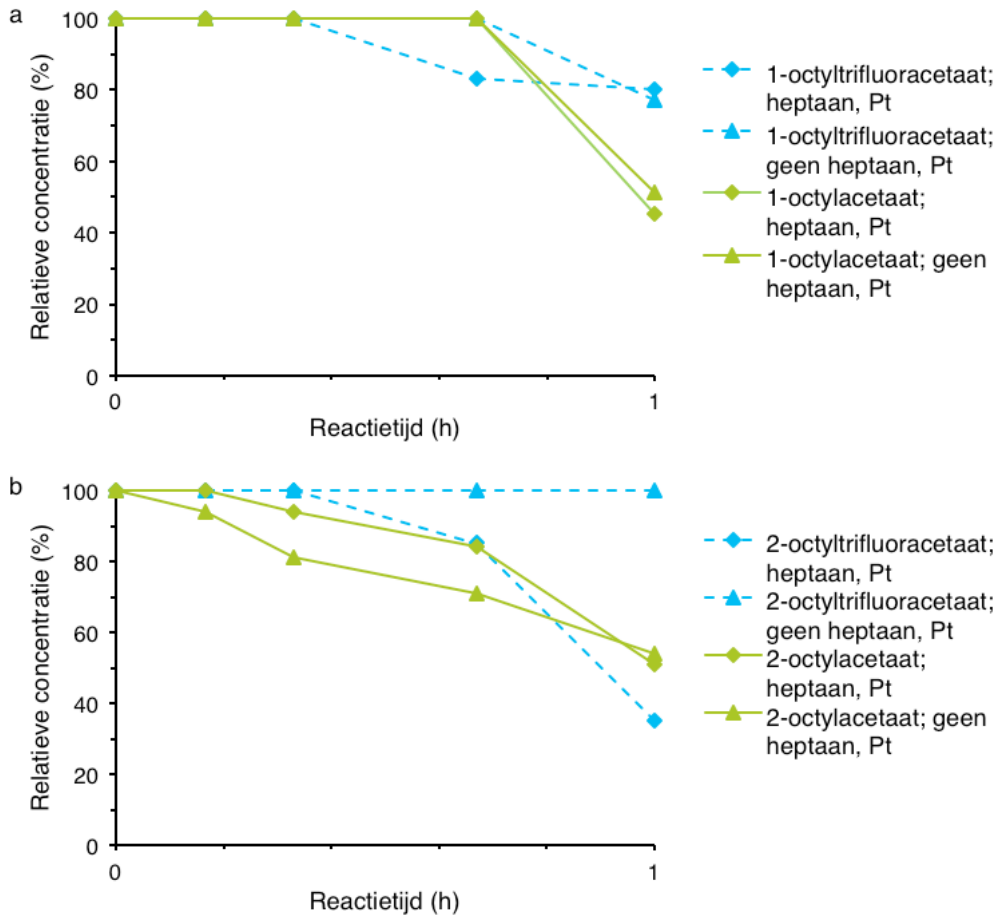


Figuur 20. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van 1,8-octyl diacetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan onder diverse experimentele condities. Reactiecondities: ester (0,33 M), *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (0-1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 0-1 h, 140 °C, 20 bar O_2.

3.3.2 Strategieën om de esterstabiliteit te verbeteren

In een laatste stadium werd getracht om de esterstabiliteit te verbeteren, in het bijzonder door het beoordelen van alternatieve veresteringsagentia, bv. trifluorazijnzuuranhydride (TFAA) en pivalinezuuranhydride (PVAA). Hierbij werd hoofdzakelijk gefocust op de stabiliteit van α-C–H bindingen tegenover een radicaal-gemedieerde H-abstractie, maar ook op de rol van zowel sterische als elektronische effecten in de coördinatie aan Pt^{II}. De introductie van een trifluoracetaatgroep verlaagt in de eerste plaats de elektrondensiteit van naburige C–H bindingen ten gevolge van het sterk inductief zuigend effect van de fluoratomen. Deze elektronische impact maakt H-abstractie ongunstig *via* destabilisatie van het gevormde radicaal en werd aanvankelijk bevestigd door identieke stabiliteitstesten uit te voeren voor 1-

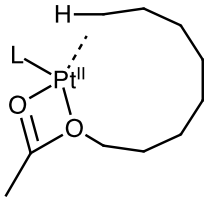
en 2-octyltrifluoracetaat (Figuur 21); in aanwezigheid van *n*-heptaan werd een kenmerkende reductie in de conversie van 1-octyltrifluoracetaat (ca. 20 %) waargenomen. Ondanks het uitblijven van enige zelfdegradatie, werd 2-octyltrifluoracetaat daarentegen beduidend meer afgebroken. Voor beide esters werd bovendien een merkwaardige vooruitgang vastgesteld met betrekking tot de Pt^{II}-gemedieerde degradatie. Dit resultaat was geheel onverwacht, maar toont aan dat de aard van de acyloxygroep evenwel een belangrijke rol speelt, hetgeen enkel kan worden verklaard door aan te nemen dat Pt^{II} wel degelijk aan de acyloxygroep coördineert en daaropvolgend een eindstandige C–H binding activeert (Figuur 22). Vermoedelijk plooit de alifatische keten daarbij terug naar het metaalcentrum, wederom ter vorming van een metallocylisch intermediair. Op basis hiervan kunnen bovenvermelde trends worden gerationaliseerd: elektronzuigende effecten, zoals geïnduceerd door de trifluoracetaatgroep, oefenen een positieve invloed uit op de stabiliteit, terwijl sterische hinder het onderscheid tussen 1- en 2-octylacetaat verklaart. Om deze hypotheses te bevestigen, is echter verder onderzoek vereist.



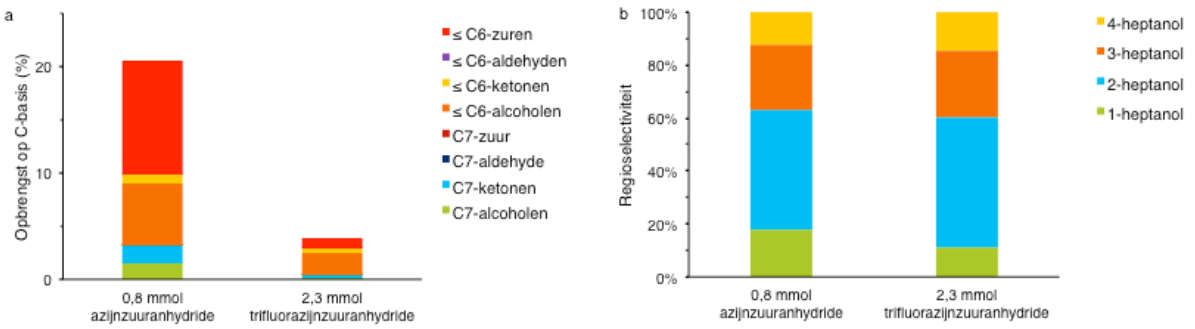
Figuur 21. Tijdsafhankelijke evolutie van de stabiliteit van a) 1-octyltrifluoracetaat en b) 2-octyltrifluoracetaat, in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan onder diverse experimentele condities. Reactiecondities: ester (0,33 M), *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (0-1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 0-1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Vervolgens werd onderzocht of TFAA in staat is de productalcoholen *in situ* te veresteren. Daartoe werd in een standaardreactie gedurende 1 h bij 140 ºC 0,8 mmol Ac_2O vervangen door 2,3 mmol TFAA. Omwille van de hoge dampspanning van TFAA [215] werd een correctie doorgevoerd, zodat een vergelijkbare concentratie aan anhydride aanwezig was in de vloeistoffase tijdens de reactie. Niettegenstaande met TFAA een naar verhouding omvangrijke fractie korte alcoholen bekomen werd (2,1 % opbrengst, 50 % selectiviteit), bleven de conversie (4 %) en de C_7-alcoholopbrengst (0,10 % i.p.v. 1,45 %) ver onder het niveau van de reactie met Ac_2O (Figuur 23). Deze waarnemingen bevestigen opnieuw de unieke functie van Ac_2O in de activatie van K_2PtCl_4.

In een tweede stap werden analoge experimenten uitgevoerd met PVAA, waarbij een betere stabiliteit werd beoogd d.m.v. sterische hinder geïnduceerd door de omvangrijke *tert*-butylgroep. In het reactiemengsel werden echter geen pivalaatesters teruggevonden, wat vermoedelijk wijst op een moeizame verestering. In de synthese van 1-heptylpivalaat, ter identificatie van het GC-signaal, werd bovendien *via* GC-MS een onvolledige hydrolyse van het anhydride waargenomen na neutralisatie. PVAA is dus niet geschikt voor *in situ* bescherming van alcoholen.



Figuur 22. Hypothetisch metallocyclisch intermediair in de Pt^{II}-gemedieerde degradatie van acetaatesters.



Figuur 23. a) Productopbrengsten (C-basis) en b) regioselectiviteit binnen de C_7-alcoholen in de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van *n*-heptaan met azijnzuuranhydride (Ac_2O) en trifluorazijnzuur-anhydride (TFAA) als veresteringsagens. Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), Ac_2O (0,8 mmol)/TFAA (2,3 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 1 h, 140 ºC, 20 bar O_2.

Toekomstperspectieven

In deze masterproef werd de Pt-gebaseerde Shilovchemie succesvol geïmplementeerd in azijnzuur als solvent en werden fundamentele inzichten bekomen omtrent diverse aspecten. In het bijzonder werd de katalytische activiteit van K_2PtCl_4, die aanleiding gaf tot uitzonderlijke chemo- en regioselectiviteiten, geïllustreerd in de hydroxylatie van *n*-heptaan met O_2 als oxidans. Hoewel reeds een beperkte screening van de reactieparameters werd uitgevoerd voor dit systeem, is een bijkomende optimalisatie van de performantie vereist in termen van selectiviteit, *turnover number* (TON) en turnoverfrequentie (TOF). In de eerste plaats is het verhogen van de TOF conform met het bevorderen van de snelheidsbepalende stap, meer bepaald de oxidatie van Pt^{II}. Ondanks de sterke afhankelijkheid van de zuurstofdruk, is een eenvoudige toename van de druk echter geen geschikte route, aangezien O_2 eveneens de aselectieve autoxidatie promoot. Een nauwkeurige bepaling van het optimum door intermediaire waarden van de zuurstofdruk (20-40 bar) te evalueren, is daarom meer aangewezen. Daarenboven kan de oxidatie van Pt^{II} nog worden bevorderd *via* de introductie van welgekozen redoxmediatoren, bv. Fe^{III}, Cu^{II} en polyoxometalaten. In deze context dient ook aandacht besteed te worden aan de capaciteit van deze co-katalysatoren om Pt^0 tot Pt^{II} te oxideren, wat de stabiliteit van de katalysator zou verbeteren. Dit kan bijv. geëvalueerd worden door in blancoreacties zonder heptaan, met Pt^0 na te gaan welke redoxmediatoren onder standaard reactiecondities metallisch Pt kunnen oxideren en in oplossing brengen. Enige behoedzaamheid is hierbij geboden, daar vele van deze co-katalysatoren ook één-elektrontransferreacties kunnen ondergaan en zo autoxidatie kunnen stimuleren. Verder onderzoek naar de invloed van Ac_2O op de katalysatorstabiliteit is eveneens aangewezen, bijv. m.b.v. van ^{195}Pt-NMR in tijdsafhankelijke studies of door deze te vergelijken met de stabiliteit van structureel verwante Pt-complexen (bijv. met acetylacetonaat).

In een derde luik werd een preliminaire studie uitgevoerd met betrekking tot de stabiliteit van de acetaatesters. In tegenstelling tot wat initieel werd verwacht, werd een gedeeltelijke degradatie geobserveerd. Met het oog op verbeterde selectiviteiten, is een fundamenteel begrip van het onderliggende mechanisme dan ook wenselijk. Verificatie van het voorgestelde hypothetische reactieschema is hierbij noodzakelijk en kan worden bewerkstelligd a.d.h.v. volgende experimenten. De vermoedelijke coördinatie aan Pt *via* de acyloxygroep kan bijvoorbeeld worden onderzocht d.m.v. een competitie-experiment met 1- en 2-octylacetaat in aanwezigheid van Pt. Het optreden van radicaal-gemedieerde nevenreacties kan daarnaast

worden nagegaan m.b.v. zogenaamde "radicaalklokken" (bijv. norcaraan [216]). Radicaalklokken zijn componenten die een unimoleculaire radicaal-gemedieerde reactie ondergaan, waarvan de snelheid precies gekend is [217, 218]. Indien een dergelijke radicaalklok wordt toegevoegd aan een reactiemengsel waarin parallelle, bimoleculaire, radicaal-gemedieerde processen optreden, zal competitie optreden tussen beide. Hieruit kan het bestaan, alsook de snelheid van de bimoleculaire reactie, worden afgeleid. Hoewel na 1 h bij 140 ºC slechts een minimale fractie aan hydroperoxiden werd gedetecteerd, zou het in kaart brengen van hun tijdsafhankelijke concentratie eveneens een indicatie kunnen geven inzake het belang van de radicaal-gemedieerde degradatie van *n*-heptaan. Voorts zijn reacties met hypothetische intermediairen als substraat en als additief aangewezen om a.d.h.v. wijzigingen in de productdistributie informatie te verkrijgen over de degradatiewijze van deze componenten. Ook reacties met gedeutereerde componenten, indien commercieel beschikbaar, kunnen in deze context nuttig zijn om te achterhalen welke degradatieproducten uit een bepaald intermediair resulteren.

Ten slotte verdient het effect van alternatieve veresteringsagentia bijkomende aandacht. Een gunstige impact van inductief zuigende groepen werd geobserveerd voor trifluoracetaatesters, in het bijzonder 1-octyltrifluoracetaat. De oorzaak van de afgenomen stabiliteit van 2-octyltrifluoracetaat t.o.v. 2-octylacetaat in aanwezigheid van *n*-heptaan, dient echter nog te worden uitgeklaard. Om o.m. de invloed van het vlot abstraheerbare α-H atoom te onderzoeken, kunnen identieke stabiliteitstesten met 2-methyloctan-2-yltrifluoracetaat worden uitgevoerd. Het inwisselen van azijnzuuranhydride (Ac_2O) voor trifluorazijnzuuranhydride (TFAA) bleek bovendien niet succesvol. Wellicht wordt de oxidatiestap bemoeilijkt door coördinatie van deze elektronzuigende verbinding aan Pt^{II}. Het lijkt daarom interessant om TFAA en andere veresteringsagentia te testen in aanwezigheid van Ac_2O. Hierbij dient gezocht te worden naar componenten die (1) efficiënt deelnemen aan de verestering en zo stabiele componenten genereren en (2) niet concurreren met Ac_2O voor coördinatie aan het metaalcentrum of door interactie met Pt^{II} een minstens even actief katalytisch species creëren. Verbindingen zoals perfluorpropionzuuranhydride of boorzuur [219] komen hiervoor in aanmerking.

Conclusie

Ondanks de gunstige kostprijs en overvloedige beschikbaarheid van alkanen, wordt in de huidige maatschappij slechts een beperkte fractie benut voor de productie van chemicaliën. Deze ontwikkeling is grotendeels te wijten aan de chemische inertie van koolwaterstoffen. Alkanen zijn immers uitsluitend opgebouwd uit weinig gepolariseerde C–H bindingen, die steevast gekenmerkt worden door een hoge bindingsdissociatie-energie (> 380 kJ/mol). De huidige C–H activatieprocessen worden zodoende gedomineerd door radicaal-gemedieerde autoxidatiereacties, waarin de selectieve terminale hydroxylatie eerder een uitzondering is dan de regel. Hogere lineaire alcoholen of vetalcoholen, die o.m. worden aangewend in de synthese van diverse surfactanten, worden daarom tot op heden *via* een energie- en kostenintensief meerstapsproces geproduceerd ($3{,}1 \cdot 10^6$ ton in 2015). Deze tekortkomingen vormen belangrijke drijfveren in de zoektocht naar geschikte technologieën voor de selectieve hydroxylatie van *n*-alkanen.

De elektrofiele transitiemetaal-gekatalyseerde C-H activatie is in deze context een veelbelovende strategie, daar het onderliggende mechanisme intrinsiek leidt tot zowel een gunstige chemo- als regioselectiviteit. In dit onderzoek werd voortgebouwd op de bestaande Shilovchemie, waarin een elektrofiele Pt^{II}-katalysator wordt ingezet, in combinatie met Pt^{IV} als terminaal oxidans, voor de eindstandige hydroxylatie van korte alkanen (bijv. methaan) en mono-gefunctionaliseerde alifatische verbindingen in water als solvent. Het opzet van deze masterproef bestond daarom uit het leveren van een *proof of concept* voor de implementatie van dit systeem in azijnzuur als solvent en met moleculaire zuurstof als oxidans. Deze solventkeuze laat niet alleen toe om het substraatbereik uit te breiden naar hogere, wateronoplosbare *n*-alkanen en de beoogde productalcoholen *in situ* te beschermen d.m.v. acetylering, maar verbetert ook de zuurstofoplosbaarheid.

In een eerste luik werden tijdsprofielen opgesteld bij 130 ºC en 140 ºC voor de selectieve hydroxylatie van *n*-heptaan tot C_7-alcoholen. Ondanks het optreden van een inductieperiode, werd reeds een opmerkelijke regioselectiviteit (18 %) bekomen bij 4 % alcoholselectiviteit en hoge conversie (38 %). Deze waarnemingen vormden bijgevolg een preliminaire indicatie voor de katalytische activiteit van Pt^{II} in het azijnzuurmedium. Verder bleek de reactie katalytisch te zijn in Pt^{II}, daar een TON > 1 werd berekend. Op basis van de tijdsafhankelijke productopbrengsten en beschikbare literatuur werd een tentatief reactieschema opgesteld voor

elk van de verschillende productklassen. Algemeen vindt initieel de Pt^{II}-gekatalyseerde hydroxylatie van het alkaan plaats en geeft het gevormde alcohol vervolgens aanleiding tot C_7-ketonen na abstractie van het α-H atoom en interactie met O_2. De C_7-ketonen degraderen op hun beurt *via* α-H abstractie tot kortere aldehyden en carbonzuren. Door de aanwezigheid van radicalen, wordt op analoge wijze eveneens de afbraak van het substraat bewerkstelligd. Op die manier ontstaan hydroperoxiden, die ofwel fragmenteren volgens de zuurgekatalyseerde Hockomlegging, ofwel *via* een alkoxyradicaal worden omgezet tot korte alcoholen, aldehyden, ketonen en carbonzuren. Significante hoeveelheden CO_2, die resulteren uit de decarboxylatie van carbonzuren, werden eveneens gedetecteerd. Optimalisatie van enkele reactieparameters toonde daarnaast aan dat voor hydroxylatie een intermediaire zuurstofdruk (20 bar) voordelig is, enerzijds om deactivatie van de katalysator tot metallisch Pt^0 (6 bar) te vermijden en anderzijds om overoxidatie te beperken (40 bar). Ten tweede werd 1 mol% aangeduid als optimale katalysator/substraatverhouding en bleek deze ratio gelimiteerd te zijn door de oplosbaarheid van K_2PtCl_4 in het azijnzuurmedium. Ten slotte werd een positief effect op de alcoholselectiviteit gedetecteerd bij verhoogde azijnzuuranhydrideconcentraties (1,25 equivalenten t.o.v. *n*-heptaan). Naast zijn rol als veresteringsagens, lijk het anhydride ook te coördineren aan Pt, zoals expliciet werd aangetoond d.m.v. infrarood spectroscopie van het precipitaat gevormd na reactie. Bijkomende oplosbaarheidstesten voor de afgezonderde neerslag bevestigden bovendien de katalytische activiteit van dit complex.

De temperatuurafhankelijke inductieperiode en het voorkomen van significante nevenproducten zijn echter karakteristieke fenomenen voor de klassieke autoxidatie. Daarom stelde zich de vraag of K_2PtCl_4 ook bijdroeg tot deze radicaal-gemedieerde route, welk deel van de productverdeling kon worden toegeschreven aan elektrofiele activatie en of Pt^{II} daadwerkelijk in staat is om onder de reactiecondities primaire C–H bindingen te activeren en te functionaliseren. In een tweede luik werd hiervoor een eerste bewijs aangereikt door het bekomen selectiviteitspatroon te vergelijken met dat van een klassieke autoxidatie, gekatalyseerd door $Co(OAc)_2$. Naast de uitzonderlijk lage conversie, werd 1-heptanol niet waargenomen in het productmengsel. Hieruit werd geconcludeerd dat een Pt^{II}-geïnduceerde autoxidatie onwaarschijnlijk is in dit systeem. Zodoende diende de oorzaak van de inductieperiode elders te worden gezocht. Met name de beperkte oplossnelheid van K_2PtCl_4 in het reactiemedium bleek aan de basis te liggen. Deze bevinding, afgeleid uit een preliminaire visuele studie, werd gevalideerd onder experimentele condities door het invoeren van een pre-

activatiestap. Voorverwarming van het reactiemengsel gedurende 45 min onder 20 bar O_2 in afwezigheid van *n*-heptaan, resulteerde o.m. in een stijging van de conversie (0,3 % tot 2,1 %) na slechts 20 min reactie bij 140 ºC. Daarnaast werd een primaire alcoholselectiviteit van 25 % waargenomen voor 1-heptanol. Finaal werd opnieuw een tijdsprofiel opgesteld bij 140 ºC, waarbij elke reactie werd voorafgegaan door 45 min pre-activatie. Het volledig uitblijven van de inductieperiode wees nogmaals op de gelimiteerde oplossnelheid van K_2PtCl_4.
Om eenduidig te bepalen of 1-heptanol daadwerkelijk voortkomt uit de activatie en hydroxylatie van terminale C–H bindingen door Pt^{II}, werden identieke reacties uitgevoerd met autoxidatiebestendige substraten. Hiervoor werden 2,2,3,3-tetramethylbutaan (TMB) en *tert*-butylbenzeen geselecteerd, vermits deze componenten uitsluitend beschikken over inerte C-H bindingen (> 400 kJ/mol). Hoewel voor TMB het afgeleide mono-acetaatester werd gedetecteerd na 1 h reactie bij 140 ºC, bleef het TON < 1. De (re)oxidatie van Pt^{II} werd daarentegen onmiskenbaar bevestigd *via* analoge experimenten met *tert*-butylbenzeen, waarvoor een TON van 2,95 werd bereikt na 4 h bij 150 ºC. Verrassend genoeg gebeurde de functionalisatie van *tert*-butylbenzeen evenwel op de elektronrijke aromatische ring en werden naast arylchlorides en -acetaatesters ook koppelingsproducten (aryl-aryl) geobserveerd. De tot hiertoe bekomen resultaten vormen dus een gerechtvaardigd bewijs voor de katalytische activiteit van K_2PtCl_4 in de selectieve hydroxylatie van *n*-alkanen met O_2 als oxidans en azijnzuur als reactiesolvent.

In een derde luik werd de stabiliteit van de primaire producten onderzocht door toevoeging van C_8-analogen aan afzonderlijke reactiemengsels. Vermoedelijk wordt de intrinsieke selectiviteit van de Pt-gekatalyseerde reactie immers onderschat, daar de gewenste alcoholen (aanwezig als ester) vatbaarder zijn voor degradatie dan aanvankelijk werd gedacht. In eerste instantie werd de stabiliteit van 1- en 2-octylacetaat vergeleken met die van 2-octanon. Voor deze laatste werd een beduidend hogere reductie in concentratie waargenomen, mogelijk door de aanwezigheid van zwak gebonden α-H-atomen. H-abstractie resulteert vervolgens in de vorming van hydroperoxiden, die wellicht ontbinden tot korte alcoholen, aldehyden en carbonzuren *via* alkoxyradicalen of een zuurgekatalyseerd mechanisme. Ook het verschil in afbraak tussen 1- en 2-octylacetaat kon op basis hiervan worden gerationaliseerd. Na een grondige screening van de literatuur werd een mogelijk degradatiemechanisme uitgewerkt, dat gelijkenissen vertoont met de radicaal-gemedieerde omzetting van koolwaterstoffen; Hydroperoxiden ontstaan en geven aanleiding tot alkoxyradicalen, ontbinden *via* de

zuurgekatalyseerde Hockomlegging of recombineren als peroxyradicaal tot een tertoxide. Finaal worden korte alcoholen, ketonen, aldehyden en carbonzuren bekomen.
Door de relatieve concentratie van 1- en 2-octylacetaat op te volgen in aan- en afwezigheid van *n*-heptaan, alsook met of zonder Pt, kon in een volgende stap de oorzaken van de afbraak onderscheiden worden, namelijk radicaal-gemedieerde zelfdegradatie, Pt-gemedieerde degradatie en degradatie t.g.v. radicalen afkomstig van *n*-heptaan. Zoals verwacht bleek voor 2-octylacetaat zelfdegradatie meer uitgesproken te zijn, terwijl deze geheel uitbleef bij 1-octylacetaat. Daarnaast werd een duidelijk verschil in Pt-gemedieerde degradatie geobserveerd in het voordeel van 2-octylacetaat. Hoewel degradatie langs de acyloxygroep werd verworpen op basis van identieke stabiliteitstesten voor 1,8-octyldiacetaat, wijst deze waarneming op de invloed van een *directing group* in de coördinatie van Pt. De hogere stabiliteit van 2-octylacetaat kan in dat geval worden verklaard door sterische hinder vanwege de α-methylgroep. Wanneer het substraat werd opgenomen in het reactiemengsel trad mogelijk competitie op tussen het meer elektronrijke *n*-heptaan en het ester. De preferentiële coördinatie van het alkaan aan Pt blokkeert zodoende deels de Pt-gemedieerde afbraak van het ester. Radicaal-gemedieerde degradatie treedt evenwel op en wordt wellicht geïnitieerd door overoxidatie van de primaire producten na een zekere inductieperiode. Deze denkwijze steunt op de waargenomen instabiliteit van 1,8-octyldiacetaat in aanwezigheid van *n*-heptaan.

In een laatste stadium werden verschillende strategieën uitgewerkt om de stabiliteit van de beoogde productalcoholen te verbeteren. In het bijzonder werden alternatieve veresteringsagentia ingezet, met als primair doel de radicaal-gemedieerde afbraak te beperken. Hiervoor werd op analoge wijze de stabiliteit van 1- en 2-octyltrifluoracetaat onderzocht. Het sterk inductief zuigende effect van de CF_3-groep werd immers verondersteld abstractie van het α-H atoom te verhinderen; deze hypothese werd bevestigd voor 1-octyltrifluoracetaat. Anderzijds bleken zowel 1- als 2-octyltrifluoracetaat stabieler te zijn tegenover de Pt-gemedieerde afbraak dan hun niet-gefluoreerde analogen. Zoals reeds werd aangegeven, speelt de interactie tussen Pt en de acyloxygroep dus toch een belangrijke rol in de esterstabiliteit. In een volgende stap werd azijnzuuranhydride in een standaardreactie vervangen door trifluorazijnzuuranhydride, echter zonder succes. Dit bewijst nogmaals het unieke karakter van azijnzuuranhydride in de activatie van de Pt-gebaseerde katalysator.

Bibliografie

1. *BP Statistical Review of World Energy June 2017*. 2017, British Petroleum (BP). 52 p.
2. Moulijn, J.A., M. Makkee, en A.E. van Diepen, *Chemical Process Technology*. 2de editie 2013, Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 580 p.
3. Gunnoe, T.B., *Introduction: alkane C-H activation by single-site metal catalysis*, in *Alkane C-H activation by single-site metal catalysis*, P.J. Pérez, editor. 2012, Springer: Dordrecht. p. 1-15.
4. Hermans, I., J. Peeters, en P.A. Jacobs, *Autoxidation of ethylbenzene: The mechanism elucidated.* Journal of Organic Chemistry, 2007. **72**(8): p. 3057-3064.
5. Noweck, K. en W. Grafahrend, *Fatty Alcohols*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 117-141.
6. Schmidt, R., *et al.*, *Hydrocarbons*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 1-74.
7. Ren, T., *Petrochemicals from Oil, Natural Gas, Coal and Biomass. Energy use, Economics and Innovation*, PhD thesis. 2009, Universiteit Utrecht. 229 p.
8. Speight, J.G., *The Chemistry and Technology of Petroleum*. 4de editie 2007, Boca Raton: CRC Press (Taylor & Francis Group). 954 p.
9. de Jong, E., *et al.*, *Bio-based chemicals. Value added products from biorefineries.* 2012, IEA Bioenergy | Task 42 Biorefinery. 36 p.
10. Keim, W., *Fossil Feedstocks–What Comes After?*, in *Methanol: The Basic Chemical and Energy Feedstock of the Future*, M. Bertau, *et al.*, editors. 2014, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 23-37.
11. Capaldo, F. *Petrochemical demand for oil set to hold through to 2021 - IEA*. 2016 [geraadpleegd op 29/04/2018]; Beschikbaar op: https://www.icis.com/resources/news/2016/02/22/9972119/petrochemical-demand-for-oil-set-to-hold-through-to-2021-iea/.
12. Statista. *Oil demand distribution by sector worldwide 2016 | Statistic*. 2018 [geraadpleegd op 29/04/2018]; Beschikbaar op: https://www.statista.com/statistics/307194/top-oil-consuming-sectors-worldwide/.
13. OPEC. *Definitions*. [geraadpleegd op 29/04/2018]; Beschikbaar op: http://www.opec.org/library/Annual Statistical Bulletin/interactive/2004/FileZ/definition.htm.
14. McKendry, P., *Energy production from biomass (part 1): overview of biomass.* Bioresource Technology, 2002. **83**(1): p. 37-46.
15. Raschka, A. en M. Carus, *Industrial material use of biomass. Basic data for Germany, Europe and the World*. 2012, nova-Institute: Hürth. p. 28.
16. Deneyer, A., *et al.*, *Alkane production from biomass: chemo-, bio- and integrated catalytic approaches.* Current Opinion in Chemical Biology, 2015. **29**: p. 40-48.
17. Shen, L., J. Haufe, en M.K. Patel, *Product overview and market projection of emerging bio-based plastics. PRO-BIP 2009 final report June 2009*. 2009, Universiteit Utrecht, in opdracht van de European Polysaccharide Network of Excellence (EPNOE) en European Bioplastics: Utrecht. 243 p.

18. Faramawy, S., T. Zaki, en A.A.E. Sakr, *Natural gas origin, composition, and processing: A review.* Journal of Natural Gas Science and Engineering, 2016. **34**: p. 34-54.
19. Snowdon, L.R., *Natural gas composition in a geological environment and the implications for the processes of generation and preservation.* Organic Geochemistry, 2001. **32**(7): p. 913-931.
20. Rojey, A., *et al*., *Natural gas. Production, processing, transport*. 1997, Paris: Éditions Technip. 429 p.
21. Morse, E. en A. Turgeon. *natural gas*. 2012 2012-07-24 [geraadpleegd op 12/03/2018]; Beschikbaar op: http://www.nationalgeographic.org/encyclopedia/natural-gas/.
22. (EIA), E.I.A. *Natural Gas Processing: The Crucial Link between Natural Gas Production and Its Transportation to Market*. 2006 [geraadpleegd op 29/01/2018]; Beschikbaar op : http://www.dnr.louisiana.gov/assets/docs/oilgas/naturalgas/ngprocess_20060131.pdf.
23. Demirbas, A., *Natural Gas*, in *Methane Gas Hydrate*. 2010, Springer-Verlag London: London. p. 57-76.
24. Sibelga. *Is de aardgasauto of CNG-wagen een volwaardig alternatief?* 2018 [geraapleegd op 12/03/2018]; Beschikbaar op: https://www.energids.be/nl/vraag-antwoord/is-de-aardgasauto-of-cng-wagen-een-volwaardig-alternatief/198/.
25. Aasberg-Petersen, K., *et al.*, *Natural gas to synthesis gas - Catalysts and catalytic processes.* Journal of Natural Gas Science and Engineering, 2011. **3**(2): p. 423-459.
26. de Smit, E. en B.M. Weckhuysen, *The renaissance of iron-based Fischer-Tropsch synthesis: on the multifaceted catalyst deactivation behaviour.* Chemical Society Reviews, 2008. **37**(12): p. 2758-2781.
27. Sauter, D.W., M. Taoufik, en C. Boisson, *Polyolefins, a Success Story.* Polymers, 2017. **9**(6): p. 13.
28. Ren, T., M. Patel, en K. Blok, *Olefins from conventional and heavy feedstocks: Energy use in steam cracking and alternative processes.* Energy, 2006. **31**(4): p. 425-451.
29. Zimmermann, H. en R. Walzl, *Ethylene*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2009, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 465-529.
30. Sadrameli, S.M., *Thermal/catalytic cracking of hydrocarbons for the production of olefins: A state-of-the-art review I: Thermal cracking review.* Fuel, 2015. **140**: p. 102-115.
31. Matar, S. en L.F. Hatch, *Crude oil processing and production of hydrocarbon intermediates*, in *Chemistry of Petrochemical Processes*, S. Matar and L.F. Hatch, editors. 2001, Gulf Professional Publishing: Woburn. p. 91-110.
32. Weissermel, K. en H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*. 4de editie. 2008, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
33. Naqvi, S., *Process Economics Program*. 2014, IHS Chemical. 7 p.
34. Mitchell, S.F., G.G. Juttu, en R.S. Smith, *Process for alkane aromatization using platinum-zeolite catalyst*. 2007, Saudi Basic Industries Corp.
35. Naqvi, S. *Aromatics from Light Hydrocarbons*. 2014 [geraadpleegd op 23/04/2018]; Beschikbaar op: https://ihsmarkit.com/products/chemical-technology-pep-light-hydrocarbons-2014.html.

36. Ono, Y., *Transformation of Lower Alkanes into Aromatic Hydrocarbons over ZSM-5 Zeolites.* Catalysis Reviews, 1992. **34**(3): p. 179–226.
37. Panchal, C.B. en E.P. Huangfu, *Effects of mitigating fouling on the energy efficiency of crude-oil distillation.* Heat Transfer Engineering, 2000. **21**(3): p. 3-9.
38. Talmadge, M.S., *et al.*, *A perspective on oxygenated species in the refinery integration of pyrolysis oil.* Green Chemistry, 2014. **16**(2): p. 407-453.
39. Mochida, I. en K.H. Choi, *An overview of hydrodesulfurization and hydrodenitrogenation.* Journal of the Japan Petroleum Institute, 2004. **47**(3): p. 145-163.
40. Valavarasu, G. en B. Sairam, *Light Naphtha Isomerization Process: A Review.* Petroleum Science and Technology, 2013. **31**(6): p. 580-595.
41. Rahimpour, M.R., M. Jafari, en D. Iranshahi, *Progress in catalytic naphtha reforming process: A review.* Applied Energy, 2013. **109**: p. 79-93.
42. Ward, J.W., *Hydrocracking processes and catalysts.* Fuel Processing Technology, 1993. **35**(1-2): p. 55-85.
43. Vogt, E.T.C. en B.M. Weckhuysen, *Fluid catalytic cracking: recent developments on the grand old lady of zeolite catalysis.* Chemical Society Reviews, 2015. **44**(20): p. 7342-7370.
44. Thybaut, J.W. en G.B. Marin, *Multiscale Aspects in Hydrocracking: From Reaction Mechanism Over Catalysts to Kinetics and Industrial Application*, in *Advances in Catalysis, Vol 59*, C. Song, editor. 2016, Elsevier Academic Press Inc: San Diego. p. 109-238.
45. Ren, T., M. Patel, en K. Blok, *Olefins form conventional and heavy feedstocks: Energy use in steam cracking and alternative processes.* Energy, 2006. **31**(4): p. 425-451.
46. Crelling, J.C., *et al.*, *Coal*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2010, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 259-310.
47. Williams, R.H. en E.D. Larson, *A comparison of direct and indirect liquefaction technologies for making fluid fuels from coal.* Energy for Sustainable Development, 2003. **7**(4): p. 103-129.
48. Vasireddy, S., *et al.*, *Clean liquid fuels from direct coal liquefaction: chemistry, catalysis, technological status and challenges.* Energy & Environmental Science, 2011. **4**(2): p. 311-345.
49. Shui, H.F., Z.Y. Cai, en C.B. Xu, *Recent Advances in Direct Coal Liquefaction.* Energies, 2010. **3**(2): p. 155-170.
50. Nishiyama, Y., *Catalytic gasification of coals – features and possibilities.* Fuel Processing Technology, 1991. **29**(1-2): p. 31-42.
51. Mochida, I., O. Okuma, en S.H. Yoon, *Chemicals from Direct Coal Liquefaction.* Chemical Reviews, 2014. **114**(3): p. 1637-1672.
52. EIA, *Biomass Explained*. 2017 16/05/2017 [geraadpleegd op 04/02/2018]; Beschikbaar op: https://www.eia.gov/energyexplained/?page=biomass_home.
53. Wu, L.P., *et al.*, *Production of Fuels and Chemicals from Biomass: Condensation Reactions and Beyond.* Chem, 2016. **1**(1): p. 32-58.
54. Linger, J.G., *et al.*, *Lignin valorization through integrated biological funneling and chemical catalysis.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014. **111**(33): p. 12013-12018.

55. Huber, G.W., S. Iborra, en A. Corma, *Synthesis of transportation fuels from biomass: Chemistry, catalysts, and engineering.* Chemical Reviews, 2006. **106**(9): p. 4044-4098.
56. Van den Bosch, S., *et al.*, *Reductive lignocellulose fractionation into soluble lignin-derived phenolic monomers and dimers and processable carbohydrate pulps.* Energy & Environmental Science, 2015. **8**(6): p. 1748-1763.
57. Molino, A., S. Chianese, en D. Musmarra, *Biomass gasification technology: The state of the art overview.* Journal of Energy Chemistry, 2016. **25**(1): p. 10-25.
58. Gosselink, R.W., *et al.*, *Reaction Pathways for the Deoxygenation of Vegetable Oils and Related Model Compounds.* Chemsuschem, 2013. **6**(9): p. 1576-1594.
59. Robota, H.J., J.C. Alger, en L. Shafer, *Converting Algal Triglycerides to Diesel and HEFA Jet Fuel Fractions.* Energy & Fuels, 2013. **27**(2): p. 985-996.
60. de Beeck, B.O., *et al.*, *Direct catalytic conversion of cellulose to liquid straight-chain alkanes.* Energy & Environmental Science, 2015. **8**(1): p. 230-240.
61. Zhao, C., D.M. Camaioni, en J.A. Lercher, *Selective catalytic hydroalkylation and deoxygenation of substituted phenols to bicycloalkanes.* Journal of Catalysis, 2012. **288**: p. 92-103.
62. Zhang, W., *et al.*, *Hydrodeoxygenation of Lignin-Derived Phenolic Monomers and Dimers to Alkane Fuels over Bifunctional Zeolite-Supported Metal Catalysts.* ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2014. **2**(4): p. 683-691.
63. Zhao, C., *et al.*, *Aqueous-phase hydrodeoxygenation of bio-derived phenols to cycloalkanes.* Journal of Catalysis, 2011. **280**(1): p. 8-16.
64. Muzenda, E. *Bio-methane Generation from Organic Waste: A Review*. in *World Congress on Engineering and Computer Science (WCECS)*. 2014. San Francisco, USA: Newswood Limited.
65. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology (the "Gold Book")*. 1997; 2006 (on-line versie) 2014 [geraadpleegd op 03/11/2017].
66. Luo, Y.-R., *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*. 2007, Boca Raton: CRC Press (Taylor & Francis Group). 1688 p.
67. Shilov, A.E. en G.B. Shulpin, *Activation and Catalytic Reactions of Saturated Hydrocarbons in the Presence of Metal Complexes*. 2000, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 536 p.
68. Blanksby, S.J. en G.B. Ellison, *Bond dissociation energies of organic molecules.* Accounts of Chemical Research, 2003. **36**(4): p. 255-263.
69. Yoshizawa, K., *Methane hydroxylation by first row transition metal oxides*, in *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis. A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysts* K. Morokuma en D.G. Musaev, editors. 2008, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 317-337.
70. Shilov, A.E. en G.B. Shul'pin, *Activation of C-H bonds by metal complexes.* Chemical Reviews, 1997. **97**(8): p. 2879-2932.
71. Teles, J.H., *et al.*, *Oxidation*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2015, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 1-103.
72. Goosen, A. en D.H. Morgan, *Autoxidation of nonane and decane - a product study.* Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2, 1994(3): p. 557-562.
73. Simic, M.G., *Free-radical mechanisms in autoxidation processes.* Journal of Chemical Education, 1981. **58**(2): p. 125-131.

74. Sheldon, R.A. en J.K. Kochi, *Oxidations with molecular oxygen*, in *Metal-catalyzed oxidations of organic compounds. Mechanistic principles and synthetic methodology including biochemical processes.*, R.A. Sheldon en J.K. Kochi, editors. 1981, Academic Press: New York. p. 18-33.
75. Howard, J.A. en K.U. Ingold, *Self-reaction of sec-butylperoxyradicals. Confirmation of Russell mechanism.* Journal of the American Chemical Society, 1968. **90**(4): p. 1056-&.
76. Carey, F.A. en R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*. 5de editie 2008, New York: Springer. 1213 p.
77. De Feyter, S. en D. De Vos, *Reactiemechanismen, cursus.* 2014: Leuven. 98 p.
78. Smith, M.B. en J. March, *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure.* 5de editie 2001, New York: Wiley-Interscience - John Wiley & Sons, Inc. 2083 p.
79. Lloyd, R., *et al.*, *Low-temperature aerobic oxidation of decane using an oxygen-free radical initiator.* Journal of Catalysis, 2011. **283**(2): p. 161-167.
80. Huguet, E., *Terminal oxidation of long linear alkanes in liquid phase*, PhD thesis. 2009, University of Cardiff: Cardiff. p. 188.
81. Hermans, I., J. Peeters, en P.A. Jacobs, *Autoxidation of Hydrocarbons: From Chemistry to Catalysis.* Topics in Catalysis, 2008. **50**(1-4): p. 124-132.
82. Roudesly, F., J. Oble, en G. Poli, *Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: The fundamentals.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 2017. **426**: p. 275-296.
83. Costas, M., *Selective C-H oxidation catalyzed by metalloporphyrins.* Coordination Chemistry Reviews, 2011. **255**(23-24): p. 2912-2932.
84. Huang, X.Y. en J.T. Groves, *Beyond ferryl-mediated hydroxylation: 40 years of the rebound mechanism and C-H activation.* Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2017. **22**(2-3): p. 185-207.
85. Krest, C.M., *et al.*, *Reactive Intermediates in Cytochrome P450 Catalysis.* Journal of Biological Chemistry, 2013. **288**(24): p. 17074-17081.
86. Doyle, M.P., *et al.*, *Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds.* Chemical Reviews, 2010. **110**(2): p. 704-724.
87. Louillat, M.L. en F.W. Patureau, *Oxidative C-H amination reactions.* Chemical Society Reviews, 2014. **43**(3): p. 901-910.
88. Shin, K., Y. Baek, en S. Chang, *Direct CH Amination of Arenes with Alkyl Azides under Rhodium Catalysis.* Angewandte Chemie-International Edition, 2013. **52**(31): p. 8031-8036.
89. Conley, B.L., *et al.*, *Design and study of homogeneous catalysts for the selective, low temperature oxidation of hydrocarbons.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 2006. **251**(1-2): p. 8-23.
90. Ess, D.H., W.A. Goddard, en R.A. Periana, *Electrophilic, Ambiphilic, and Nucleophilic C-H Bond Activation: Understanding the Electronic Continuum of C-H Bond Activation Through Transition-State and Reaction Pathway Interaction Energy Decompositions.* Organometallics, 2010. **29**(23): p. 6459-6472.
91. Stahl, S.S., J.A. Labinger, en J.E. Bercaw, *Homogeneous oxidation of alkanes by electrophilic late transition metals.* Angewandte Chemie-International Edition, 1998. **37**(16): p. 2181-2192.

92. Labinger, J.A. en J.E. Bercaw, *Understanding and exploiting C-H bond activation.* Nature, 2002. **417**(6888): p. 507-514.

93. Ackermann, L., *Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C−H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope.* Chemical Reviews, 2011. **111**(3): p. 1315-1345.

94. Lapointe, D. en K. Fagnou, *Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway.* Chemistry Letters, 2010. **39**(11): p. 1119-1126.

95. Periana, R.A. en R.G. Bergman, *Isomerization of the hydridoalkylrhodium complexes formed on oxidative addition of rhodium to alkane C–H bonds – Evidence for the intermediacy of eta-2-alkane complexes.* Journal of the American Chemical Society, 1986. **108**(23): p. 7332-7346.

96. Janowicz, A.H., *et al.*, *Oxidative addition of soluble iridium and rhodium complexes to carbon-hydrogen bonds in methane and higher alkanes.* Pure and Applied Chemistry, 1984. **56**(1): p. 13-23.

97. Periana, R.A. en R.G. Bergman, *Oxidative addition of rhodium to alkane C–H bonds – enhancement in selectivity and alkyl group functionalization.* Organometallics, 1984. **3**(3): p. 508-510.

98. Vastine, B.A. en M.B. Hall, *The molecular and electronic structure of carbon-hydrogen bond activation and transition metal assisted hydrogen transfer.* Coordination Chemistry Reviews, 2009. **253**(7-8): p. 1202-1218.

99. Waterman, R., *sigma-Bond Metathesis: A 30-Year Retrospective.* Organometallics, 2013. **32**(24): p. 7249-7263.

100. Cummins, C.C., S.M. Baxter, en P.T. Wolczanski, *Methane and benzene activation via transient (tert-$Bu_3SiNH)_2Zr$=NSi-t-Bu_3.* Journal of the American Chemical Society, 1988. **110**(26): p. 8731-8733.

101. Wayland, B.B., S. Ba, en A.E. Sherry, *Activation of methane and toluene by rhodium(II) porphyrin complexes.* Journal of the American Chemical Society, 1991. **113**(14): p. 5305-5311.

102. Coleman, J., *et al*., *Oil in the Sea III: Inputs, Fates, and Effects*. 2003, Committee on Oil in the Sea: Inputs, Fates, and Effects, National Research Council: Washington, DC. 277 p.

103. Austin, R.N. en J.T. Groves, *Alkane-oxidizing metalloenzymes in the carbon cycle.* Metallomics, 2011. **3**(8): p. 775-787.

104. Callaghan, A.V., *Enzymes involved in the anaerobic oxidation of n-alkanes: from methane to long-chain paraffins.* Frontiers in Microbiology, 2013. **4**: p. 9.

105. Singh, S.N., B. Kumari, en S. Mishra, *Microbial degradation of alkanes*, in *Microbial degradation of xenobiotics*, S.N. Singh, editor. 2012, Springer Verlag: Berlin-Heidelberg. p. 439-469.

106. Rojo, F., *Enzymes for aerobic degradation of alkanes*, in *Handbook of hydrocarbon and lipid microbiology*, K.N. Timmis, *et al.*, editors. 2010, Springer Verlag: Berlin-Heidelberg. p. 781-797.

107. van Beilen, J.B. en E.G. Funhoff, *Expanding the alkane oxygenase toolbox: new enzymes and applications.* Current Opinion in Biotechnology, 2005. **16**(3): p. 308-314.

108. Bordeaux, M., A. Galarneau, en J. Drone, *Catalytic, Mild, and Selective Oxyfunctionalization of Linear Alkanes: Current Challenges.* Angewandte Chemie-International Edition, 2012. **51**(43): p. 10712-10723.

109. Sluis, M.K., L.A. Sayavedra-Soto, en D.J. Arp, *Molecular analysis of the soluble butane monooxygenase from 'Pseudomonas butanovora'.* Microbiology-Sgm, 2002. **148**: p. 3617-3629.
110. Wang, V.C.C., *et al.*, *Alkane Oxidation: Methane Monooxygenases, Related Enzymes, and Their Biomimetics.* Chemical Reviews, 2017. **117**(13): p. 8574-8621.
111. Dubbels, B.L., L.A. Sayavedra-Soto, en D.J. Arp, *Butane monooxygenase of 'Pseudomonas butanovora': purification and biochemical characterization of a terminal-alkane hydroxylating diiron monooxygenase.* Microbiology-Sgm, 2007. **153**: p. 1808-1816.
112. Bertrand, E., *et al.*, *Reaction mechanisms of non-heme diiron hydroxylases characterized in whole cells.* Journal of Inorganic Biochemistry, 2005. **99**(10): p. 1998-2006.
113. Tsai, Y.F., *et al.*, *Electrochemical Hydroxylation of C_3-C_{12} n-Alkanes by Recombinant Alkane Hydroxylase (AlkB) and Rubredoxin-2 (AlkG) from Pseudomonas putida GPo1.* Scientific Reports, 2017. **7**: p. 13.
114. Beauvais, L.G. en S.J. Lippard, *Reactions of the diiron(IV) intermediate Q in soluble methane monooxygenase with fluoromethanes.* Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005. **338**(1): p. 262-266.
115. Hammerer, L., C.K. Winkler, en W. Kroutil, *Regioselective Biocatalytic Hydroxylation of Fatty Acids by Cytochrome P450s.* Catalysis Letters, 2018. **148**(3): p. 787-812.
116. Bordeaux, M., *et al.*, *A Regioselective Biocatalyst for Alkane Activation under Mild Conditions.* Angewandte Chemie-International Edition, 2011. **50**(9): p. 2075-2079.
117. Zedelius, J., *et al.*, *Alkane degradation under anoxic conditions by a nitrate-reducing bacterium with possible involvement of the electron acceptor in substrate activation.* Environmental Microbiology Reports, 2011. **3**(1): p. 125-135.
118. Hoehler, T.M., *et al.*, *Field and laboratory studies of methane oxidation in an anoxic marine sediment - evidence for a methanogen-sulfate reducer consortium.* Global Biogeochemical Cycles, 1994. **8**(4): p. 451-463.
119. Hallam, S.J., *et al.*, *Reverse methanogenesis: Testing the hypothesis with environmental genomics.* Science, 2004. **305**(5689): p. 1457-1462.
120. Olmedo, A., *et al.*, *From Alkanes to Carboxylic Acids: Terminal Oxygenation by a Fungal Peroxygenase.* Angewandte Chemie-International Edition, 2016. **55**(40): p. 12248-12251.
121. Bartoli, J.F., *et al.*, *Hydroxylation of linear alkanes catalyzed by iron porphyrins – particular efficacy and regioselectivity of perhalogenated porphyrins.* Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1991(6): p. 440-442.
122. Nappa, M.J. en C.A. Tolman, *Steric and electronic control of iron porphyrin catalyzed hydrocarbon oxidations.* Inorganic Chemistry, 1985. **24**(26): p. 4711-4719.
123. Arends, I., *et al.*, *Oxidative transformations of organic compounds mediated by redox molecular sieves.* Angewandte Chemie-International Edition, 1997. **36**(11): p. 1144-1163.
124. Arends, I. en R.A. Sheldon, *Activities and stabilities of heterogeneous catalysts in selective liquid phase oxidations: recent developments.* Applied Catalysis a-General, 2001. **212**(1-2): p. 175-187.

125. Balkus, K.J., M. Eissa, en R. Levado, *Oxidation of alkanes catalyzed by zeolite-encapsulated perfluorinated ruthenium phthalocyanines.* Journal of the American Chemical Society, 1995. **117**(43): p. 10753-10754.
126. Wang, Y.E., *Selective oxidation of hydrocarbons catalyzed by iron-containing heterogeneous catalysts.* Research on Chemical Intermediates, 2006. **32**(3-4): p. 235-251.
127. Corma, A., *State of the art and future challenges of zeolites as catalysts.* Journal of Catalysis, 2003. **216**(1-2): p. 298-312.
128. Hartmann, M. en L. Kevan, *Substitution of transition metal ions into aluminophosphates and silicoaluminophosphates: characterization and relation to catalysis.* Research on Chemical Intermediates, 2002. **28**(7-9): p. 625-695.
129. Tatsumi, T., *et al.*, *Shape-selective oxidation of alkanes with H_2O_2 catalyzed by titanosilicate.* Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1990(6): p. 476-477.
130. Rao, P., A.V. Ramaswamy, en P. Ratnasamy, *Studies on crystalline microporous vanadium silicalites. 3. Selective oxidation of n-alkanes and cyclohexane over VS-2.* Journal of Catalysis, 1993. **141**(2): p. 604-611.
131. Thomas, J.M., *et al*., *Molecular-sieve catalysts for the selective oxidation of linear alkanes by molecular oxygen.* Nature, 1999. **398**(6724): p. 227-230.
132. Hartmann, M. en S. Ernst, *Selective oxidations of linear alkanes with molecular oxygen on molecular sieve catalysts - A breakthrough?* Angewandte Chemie-International Edition, 2000. **39**(5): p. 888-890.
133. International Zeolite Association *AFI: Type Material*. 2018.
134. Zhan, B.Z., *et al.*, *Catalytic oxidation of n-hexane on Mn-exchanged zeolites: Turnover rates, regioselectivity, and spatial constraints.* Journal of Catalysis, 2007. **245**(2): p. 316-325.
135. Herron, N., *The selective partial oxidation of alkanes using zeolite based catalysts – phthalocyanine (PC) ship-in-bottle species.* Journal of Coordination Chemistry, 1988. **19**(1-3): p. 25-38.
136. Hermans, I., *et al.*, *Selective Oxidation Catalysis: Opportunities and Challenges.* Topics in Catalysis, 2009. **52**(9): p. 1162-1174.
137. Hanotier, J., *et al.*, *Low-temperature oxidation of n-alkanes by cobaltic acetate activated by strong acids.* Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1972. **0**(15): p. 2247-2252.
138. Vanoppen, D.L., *et al.*, *Cobalt-containing molecular-sieves as catalysts for the low conversion autoxidation of pure cyclohexane.* Angewandte Chemie-International Edition in English, 1995. **34**(5): p. 560-563.
139. Matienko, L.I., L.A. Mosolova, en G.E. Zaikov, *Selective catalytic oxidation of hydrocarbons. New prospects.* Russian Chemical Reviews, 2009. **78**(3): p. 211-230.
140. Herron, N. en C.A. Tolman, *A highly selective zeolite catalyst for hydrocarbon oxidation – a completely inorganic mimic of the alkane omega-hydroxylases.* Journal of the American Chemical Society, 1987. **109**(9): p. 2837-2839.
141. Spinace, E.V., D. Cardoso, en U. Schuchardt, *Incorporation of iron(III) and chromium(III) in SAPO-37.* Zeolites, 1997. **19**(1): p. 6-12.
142. Jones, S.R. en J.M. Mellor, *Mechanism of oxidation of saturated hydrocarbons by cobalt(III), manganese(III), and lead(IV) trifluoroacetates.* Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2, 1977(4): p. 511-517.

143. Gretz, E., T.F. Oliver, en A. Sen, *Carbon-hydrogen bond activation by electrophilic transition metal compounds – Palladium(II)-mediated oxidation of arenes and alkanes including methane.* Journal of the American Chemical Society, 1987. **109**(26): p. 8109-8111.

144. Burger, P. en R.G. Bergman, *Facile intermolecular activation of C–H bonds in methane and other hydrocarbons and Si–H bonds in silanes with the Ir(III) complex Cp*(PMe_3)Ir(CH_3)(OTf).* Journal of the American Chemical Society, 1993. **115**(22): p. 10462-10463.

145. Jones, C.J., *et al*., *Selective oxidation of methane to methanol catalyzed, with C-H activation, by homogeneous, cationic gold.* Angewandte Chemie-International Edition, 2004. **43**(35): p. 4626-4629.

146. Kitajima, N. en J. Schwartz, *Activation of methane by supported rhodium complexes.* Journal of the American Chemical Society, 1984. **106**(7): p. 2220-2222.

147. Periana, R.A., *et al.*, *A mercury-catalyzed, high-yield system for the oxidation of methane to methanol.* Science, 1993. **259**(5093): p. 340-343.

148. Periana, R.A., *et al.*, *Platinum catalysts for the high-yield oxidation of methane to a methanol derivative.* Science, 1998. **280**(5363): p. 560-564.

149. Goldshleger, N.F., *et al.*, *Activation of saturated hydrocarbons – deuterium-hydrogen exchange in solutions of transition metal complexes.* Russian Journal of Physical Chemistry, 1969. **43**(8): p. 1222.

150. Sen, A., *et al.*, *Activation of methane and ethane and their selective oxidation to the alcohols in protic media.* Journal of the American Chemical Society, 1994. **116**(3): p. 998-1003.

151. Labinger, J.A., *Alkane Functionalization via Electrophilic Activation,* in *Alkane C-H activation by single-site metal catalysis*. P.J. Pérez, editor. 2012, Springer: Dordrecht. p. 17-71.

152. Stahl, S.S., J.A. Labinger, en J.E. Bercaw, *Exploring the mechanism of aqueous C-H activation by Pt(II) through model chemistry: Evidence for the intermediacy of alkylhydridoplatinum(IV) and alkane sigma-adducts.* Journal of the American Chemical Society, 1996. **118**(25): p. 5961-5976.

153. Luinstra, G.A., *et al.*, *C–H activation by aqueous platinum complexes – a mechanistic study.* Journal of Organometallic Chemistry, 1995. **504**(1-2): p. 75-91.

154. Lersch, M. en M. Tilset, *Mechanistic aspects of C-H activation by Pt complexes.* Chemical Reviews, 2005. **105**(6): p. 2471-2526.

155. Weinberg, D.R., J.A. Labinger, en J.E. Bercaw, *Competitive oxidation and protonation of aqueous monomethylplatinum(II) complexes: A comparison of oxidants.* Organometallics, 2007. **26**(1): p. 167-172.

156. Zhu, H.J. en T. Ziegler, *A theoretical study of the original Shilov reaction involving methane activation by platinum tetrachloride ($PtCl_4^{2-}$) in an acidic aqueous solution.* Journal of Organometallic Chemistry, 2006. **691**(21): p. 4486-4497.

157. Scollard, J.D., *et al*., *Preparation of dimethyl and chloro/methyl complexes of platinum(II) supported by alpha-diimine ligands: Trends in the ease of oxidation to platinum(IV).* Helvetica Chimica Acta, 2001. **84**(10): p. 3247-3268.

158. Wang, L., *et al*., *(Alkyl)platinum(II) intermediates in C-H activation by platinum complexes in aqueous solution.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 1997. **116**(1-2): p. 269-275.

159. Lin, M.R., *et al.*, *Catalytic Shilov chemistry: Platinum chloride-catalyzed oxidation of terminal methyl groups by dioxygen.* Journal of the American Chemical Society, 2001. **123**(5): p. 1000-1001.
160. Basickes, N. en A. Sen, *Platinum(II) mediated oxidation of remote C–H bonds in functionalized organic molecules.* Polyhedron, 1995. **14**(1): p. 197-202.
161. Liang, Y.F. en N. Jiao, *Oxygenation via C-H/C-C Bond Activation with Molecular Oxygen.* Accounts of Chemical Research, 2017. **50**(7): p. 1640-1653.
162. Wencel-Delord, J., *et al.*, *Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation.* Chemical Society Reviews, 2011. **40**(9): p. 4740-4761.
163. Gunsalus, N.J., *et al.*, *Discrete Molecular Catalysts for Methane Functionalization.* Israel Journal of Chemistry, 2014. **54**(10): p. 1467-1480.
164. Sen, A.M. en M.R. Lin, *A novel hybrid system for the direct oxidation of ethane to acetic and glycolic acids in aqueous medium.* Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1992(6): p. 508-510.
165. Horvath, I.T., *et al.*, *Low-temperature methane chlorination with aqueous platinum chlorides in the presence of chlorine.* Organometallics, 1993. **12**(1): p. 8-10.
166. Chepaikin, E.G., *Homogeneous catalysis in the oxidative functionalization of alkanes in protic media.* Russian Chemical Reviews, 2011. **80**(4): p. 363-396.
167. Chepaikin, E.G., *Oxidative functionalization of alkanes under dioxygen in the presence of homogeneous noble metal catalysts.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 2014. **385**: p. 160-174.
168. Kreutz, J.E., *et al.*, *Evolution of Catalysts Directed by Genetic Algorithms in a Plug-Based Microfluidic Device Tested with Oxidation of Methane by Oxygen.* Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(9): p. 3128-3132.
169. Freund, M.S., *et al.*, *Electrocatalytic functionalization of alkanes using aqueous platinum salts.* Journal of Molecular Catalysis, 1994. **87**(1): p. L11-L15.
170. Garnett, J.L. en R.J. Hodges, *Homogeneous metal-catalyzed exchange of aromatic compounds. A new general isotopic hydrogen labeling procedure.* Journal of the American Chemical Society, 1967. **89**(17): p. 4546-&.
171. Guo, Z., *et al.*, *Recent advances in heterogeneous selective oxidation catalysis for sustainable chemistry.* Chemical Society Reviews, 2014. **43**(10): p. 3480-3524.
172. Xu, X., *et al.*, *Structure, bonding, and stability of a catalytica platinum(II) catalyst: A computational study.* Organometallics, 2003. **22**(10): p. 2057-2068.
173. Mironov, O.A., *et al.*, *Using Reduced Catalysts for Oxidation Reactions: Mechanistic Studies of the "Periana-Catalytica" System for CH_4 Oxidation.* Journal of the American Chemical Society, 2013. **135**(39): p. 14644-14658.
174. Labinger, J.A., *Selective alkane oxidation: hot and cold approaches to a hot problem.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 2004. **220**(1): p. 27-35.
175. Sanchez, M.A., *et al.*, *Selective hydrogenation of fatty acids and methyl esters of fatty acids to obtain fatty alcohols-a review.* Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 2017. **92**(1): p. 27-42.
176. Knaut, J. en H.J. Richtler, *Trends in industrial uses of palm and lauric oils.* Journal of the American Oil Chemists Society, 1985. **62**(2): p. 317-327.
177. Kralova, I. en J. Sjoblom, *Surfactants Used in Food Industry: A Review.* Journal of Dispersion Science and Technology, 2009. **30**(9): p. 1363-1383.

178. Geetha, D. en R. Tyagi, *Alkyl Poly Glucosides (APGs) Surfactants and Their Properties: A Review.* Tenside Surfactants Detergents, 2012. **49**(5): p. 417-427.

179. Zoller, U. en P. Sosis, *Handbook of detergents, part F: production*. 2008, Boca Raton: CRC Press. 593 p.

180. Panten, J. en H. Surburg, *Flavors and Fragrances, 2. Aliphatic Compounds*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2015, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 55.

181. Monick, J.A., *Fatty alcohols.* Journal of the American Oil Chemists Society, 1979. **56**: p. A853-A860.

182. Anneken, D.J., *et al*., *Fatty acids*, in *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. p. 73-116.

183. Kenneally, C.J., *Alcohols, higher aliphatic, survey*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 2000, John Wiley & Sons, Inc.

184. Rieke, R.D., *et al.*, *Fatty methyl ester hydrogenation to fatty alcohol. 2. Process issues.* Journal of the American Oil Chemists Society, 1997. **74**(4): p. 341-345.

185. Richter, J.D. en Van den berg P.J., *Hydrogenation of unsaturated fatty acids to unsaturated fatty alcohols. I. Study of Cu and Cd oleates as catalysts.* Journal of the American Oil Chemists Society, 1969. **46**(3): p. 155-&.

186. Sanchez, M.A., *et al.*, *Influence of the Support Material on the Activity and Selectivity of Ru-Sn-B Catalysts for the Selective Hydrogenation of Methyl Oleate.* Industrial & Engineering Chemistry Research, 2015. **54**(27): p. 6845-6854.

187. Hill, E.F., G.R. Wilson, en E.C. Steinle Jr., *Production, properties, and uses of fatty alcohols.* Industrial and Engineering Chemistry, 1954(46): p. 1917-1921.

188. Khadzhiev, S.N., M.V. Magomedova, en E.G. Peresypkina, *Mechanism of olefin synthesis from methanol and dimethyl ether over zeolite catalysts: A review.* Petroleum Chemistry, 2014. **54**(4): p. 245-269.

189. Shul'pin, G.B., *New Trends in Oxidative Functionalization of Carbon-Hydrogen Bonds: A Review.* Catalysts, 2016. **6**(4): p. 40.

190. Truesdale, G.A. en A.L. Downing, *Solubility of Oxygen in Water.* Nature, 1954. **173**(4417): p. 1236.

191. Wu, X.K., *et al*., *Experimental Investigation on the Solubility of Oxygen in Toluene and Acetic Acid.* Industrial & Engineering Chemistry Research, 2014. **53**(23): p. 9932-9937.

192. Pubchem. *Heptane*. 2018 [geraadpleegd op 16/04/2018]; Beschikbaar op: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

193. Orlando, J.J., G.S. Tyndall, en T.J. Wallington, *The atmospheric chemistry of alkoxy radicals.* Chemical Reviews, 2003. **103**(12): p. 4657-4689.

194. Partenheimer, W., *Chemistry of the oxidation of acetic acid during the homogeneous metal-catalyzed aerobic oxidation of alkylaromatic compounds.* Applied Catalysis a-General, 2011. **409**: p. 48-54.

195. Cox, R.A., K.F. Patrick, en S.A. Chant, *Mechanism of atmospheric photo-oxidation of organic compounds – reactions of alkoxy radicals in oxidation of normal-butane and simple ketones.* Environmental Science & Technology, 1981. **15**(5): p. 587-592.

196. Atkinson, R., E.C. Tuazon, en S.M. Aschmann, *Atmospheric chemistry of 2-pentanone and 2-heptanone.* Environmental Science & Technology, 2000. **34**(4): p. 623-631.

197. Yaremenko, I.A., *et al*., *Rearrangements of organic peroxides and related processes.* Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2016. **12**: p. 1647-1748.
198. Moden, B., *et al.*, *Reactant selectivity and regiospecificity in the catalytic oxidation of alkanes on metal-substituted aluminophosphates.* Journal of Physical Chemistry C, 2007. **111**(3): p. 1402-1411.
199. Gammons, C.H., *Experimental investigations of the hydrothermal geochemistry of platinum and palladium. 5. Equilibria between platinum metal, Pt(II), and Pt(IV) chloride complexes at 25 to 300 degrees ºC.* Geochimica Et Cosmochimica Acta, 1996. **60**(10): p. 1683-1694.
200. Carrondo, M. en A.C. Skapski, *X-ray crystal-structure of tetrameric platinum(II) acetate – square-cluster complex with short Pt-Pt bonds and octahedral coordination geometry.* Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1976(11): p. 410-411.
201. Yamaguchi, T., *et al.*, *Facile regioselective ligand substitution for the inplane bridging acetates in octakis(μ-acetato-O,O')tetraplatinum(II).* Inorganic Chemistry, 1989. **28**(24): p. 4311-4312.
202. Yamaguchi, T. en T. Ito, *Tetra- and trinuclear platinum(II) cluster complexes.* Advances in Inorganic Chemistry, Vol 52, 2001. **52**: p. 205-248.
203. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan. *Spectral Database for Organic Compounds, SDBS*. [geraadpleegd op 01/05/2018]; Beschikbaar op: http://sdbs.db.aist.go.jp.
204. Allen, A.D. en T. Theophanides, *Platinum(II) complexes – infrared spectra in 300-800 cm^{-1} region.* Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie, 1964. **42**(7): p. 1551-&.
205. Nakamura, Y. en K. Nakamoto, *Infrared spectra and bonding of metal-complexes of platinum-carbon bonded acetylacetone complexes.* Inorganic Chemistry, 1975. **14**(1): p. 63-67.
206. Moldoveanu, G.A. en G.P. Demopoulos, *Organic solvent-assisted crystallization of inorganic salts from acidic media.* Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 2015. **90**(4): p. 686-692.
207. Alfassi, Z.B. en S. Mosseri, *Solventing out of electrolytes from their aqueous solution.* Aiche Journal, 1984. **30**(5): p. 874-876.
208. Gmelin, L. en R.J. Meyer, *Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie*. Vol. 68. 1962: Springer Verlag.
209. Wagner, A.M., A.J. Hickman, en M.S. Sanford, *Platinum-Catalyzed C-H Arylation of Simple Arenes.* Journal of the American Chemical Society, 2013. **135**(42): p. 15710-15713.
210. Voskressensky, L.G., N.E. Golantsov, en A.M. Maharramov, *Recent Advances in Bromination of Aromatic and Heteroaromatic Compounds.* Synthesis-Stuttgart, 2016. **48**(5): p. 615-643.
211. Sloan, N.L. en A. Sutherland, *Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Iodination of Arenes.* Synthesis-Stuttgart, 2016. **48**(18): p. 2969-2980.
212. Pande, M.A. en S.D. Samant, *Amberlyst-15 catalyzed acetylation of phenols and alcohols under solvent free conditions.* Recyclable Catalysis, 2012. **1**: p. 6-9.
213. Chatgilialoglu, C., *et al.*, *Chemistry of acyl radicals.* Chemical Reviews, 1999. **99**(8): p. 1991-2069.

214. Smith, J.R.L., E. Nagatomi, en D.J. Waddington, *The autoxidation of simple esters: Towards an understanding of the chemistry of degradation of polyol esters used as lubricants.* Journal of the Japan Petroleum Institute, 2003. **46**(1): p. 1-14.

215. Pubchem. *Trifluoroacetic anhydride*. 2018 [geraadpleegd op 21/04/2018]; Beschikbaar op: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

216. Auclair, K., *et al.*, *Revisiting the mechanism of P450 enzymes with the radical clocks norcarane and spiro 2,5 octane.* Journal of the American Chemical Society, 2002. **124**(21): p. 6020-6027.

217. Newcomb, M., *Radical kinetics and clocks. Basic concepts and methodologies.*, in *Encyclopedia of radicals in chemistry, biology and materials*, C. Chatgilialoglu and A. Studer, editors. 2012, John Wiley & Sons Ltd: Hoboken. 2324 p.

218. Griller, D. en K.U. Ingold, *Free-radical clocks.* Accounts of Chemical Research, 1980. **13**(9): p. 317-323.

219. Woods, W.G. en R.J. Brotherton, *Oxidation of organic substrates in the presence of boron compounds*, in *Progress in boron chemistry*, R.J. Brotherton and H. Steinberg, editors. 1970, Pergamon Press, Inc.: Oxford. p. 1-116.

220. Feng, L., *et al.*, *Genome and proteome of long-chain alkane degrading Geobacillus thermodenitrificans NG80-2 isolated from a deep-subsurface oil reservoir.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007. **104**(13): p. 5602-5607.

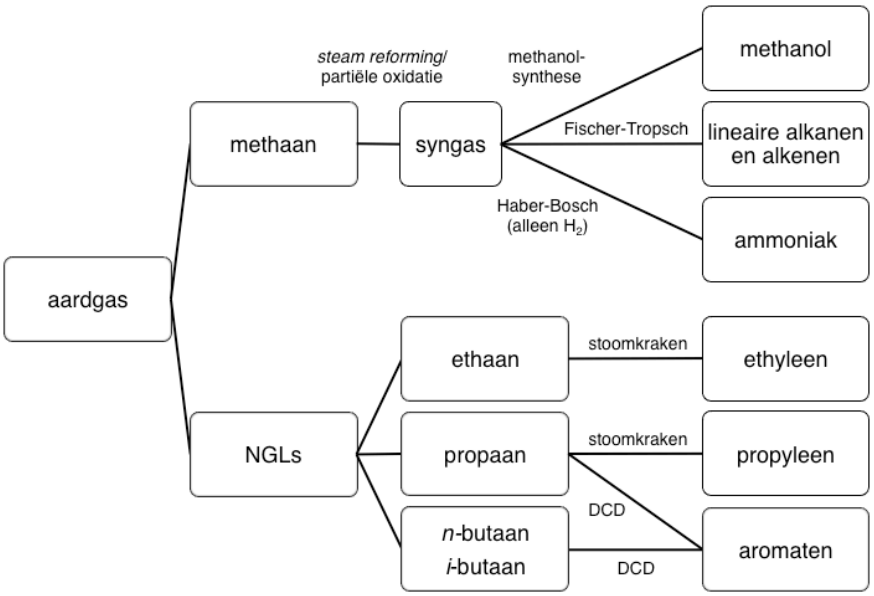
221. Li, L., *et al.*, *Crystal structure of long-chain alkane monooxygenase (LadA) in complex with coenzyme FMN: Unveiling the long-chain alkane hydroxylase.* Journal of Molecular Biology, 2008. **376**(2): p. 453-465.

222. Wang, W.P. en Z.Z. Shao, *Enzymes and genes involved in aerobic alkane degradation.* Frontiers in Microbiology, 2013. **4**: p. 7.

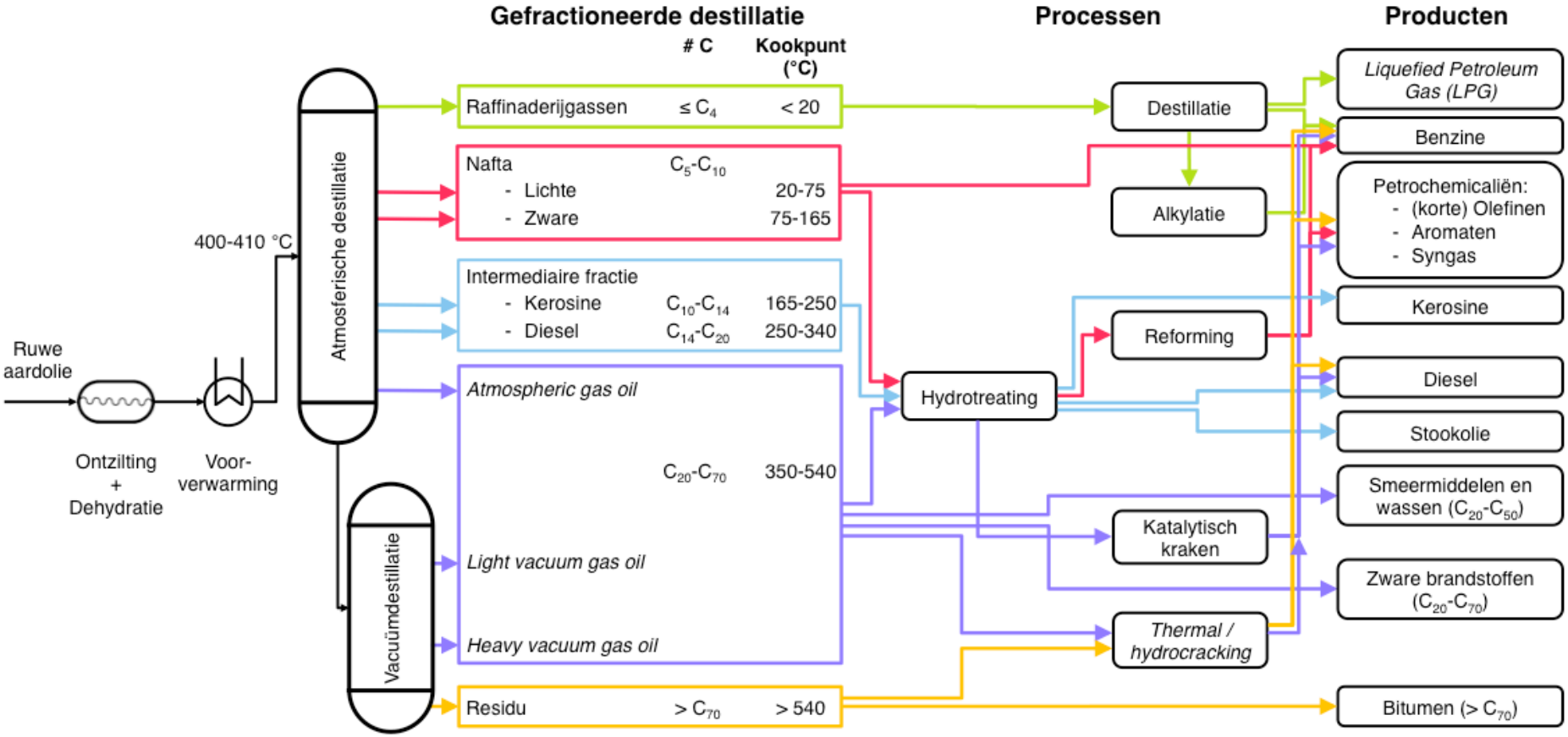
223. Bosmans, H., *et al.*, *Instrumentele analytische chemie (I0T53): practicum*. 2014, Leuven: Expertisecel Onderwijsverstrekking en -Ondersteuning Faculteit Bio-ingenieurswetenschappen. 66.

224. Babij, N.R., *et al.*, *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Industrially Preferred Solvents Used in Process and Green Chemistry.* Organic Process Research & Development, 2016. **20**(3): p. 661-667.

Bijlagen



Figuur B1. Overzicht van de huidige syntheseroutes voor de productie van waardevolle chemicaliën uit aardgas. DCD = dehydrocyclodimerisatie.



Schema B1. Overzicht van de belangrijkste aardoliefracties, hun verwerking en producten [2, 38].

Tabel B1. Overzicht van oxygenasen voor de terminale hydroxylatie van *n*-alkanen. FAD = flavine-adenine dinucleotide, NADH = nicotinamide-adenine dinucleotide, NADPH = nicotinamide-adenine dinucleotidefosfaat.

Enzym	Kenmerken[a]	Micro-organisme(n)	Substraat	Referentie(s)
Soluble methaanmono-oxygenase (sMMO)	a. Oplosbaar niet-heem di-ijzer mono-oxygenase b. Reductase en regulatorisch proteïne c. FAD, NADH	Bacteriën Bijv. *Methylococcus capsulatus*, *Methylisinus trichosporum* OB3b	C_1-C_{10}	[103, 126]
Soluble butaanmono-oxygenase (sBMO)	a. Oplosbaar niet-heem di-ijzer mono-oxygenase (BMOH) b. Reductase (BMOR) en regulatorische proteïne (BMOB en BmoG) c. FAD, NADH	Bacteriën Bijv. *Pseudomonas butanovora*	C_2-C_9	[107, 111]
Alkaanhydroxylase (AlkB)	a. Integraal membraan di-ijzer mono-oxygenase b. Rubredoxine (AlkG, AlkF) en rubredoxine reductase (AlkT) c. NADH, FAD	Bacteriën Bijv. *Acinetobacter*, *Alcanivorax*, *Pseudomonas*	C_5-C_{16}	[106, 107, 113]
Klasse I cytochroom P450 (o.m. CYP153)	a. Cytoplasmatisch heem-Fe-thiolaat mono-oxygenase b. Ferredoxine en ferredoxine reductase c. FAD, NADH	Bacteriën Bijv. *Acinetobacter* sp. EB104	C_4-C_{16}	[115, 116]
Klasse II cytochroom P450 (o.m. CYP52, CYP2E en CYP4B)	a. Membraangebonden heem-Fe-thiolaat mono-oxygenase b. Reductase c. FAD, FMN, NADPH	Gisten Bijv. *Candida maltosa*, hogere eukaryoten (zoogdieren)	C_6-C_{16}	[107, 115]
Long-chain alkaanmono-oxygenase (LadA)	a. Thermofiel flavineafhankelijk mono-oxygenase b. - c. FMN, NAD(P)H	Bacteriën Bijv. *Geobacillus thermodenitrificans*	C_{15}-C_{36}	[220-222]

[a]a. = actieve site; b. = co-enzym; c. = cofactoren.

Experimentele details en ondersteunende resultaten

Tabel B2. Productlijst.

Productnaam	**Firma**	**Zuiverheid**
n-heptaan	Sigma-Aldrich	≥ 99 % (HPLC)
2,2,3,3-tetramethylbutaan	Sigma-Aldrich	≥ 94 %
Tert-butylbenzeen	Janssen Chimica	99 %
Zwavelzuur	Acros Organics	≥ 95 % (voor analyse)
Kaliumtetrachloroplatinaat, K_2PtCl_4	Acros Organics	46-47 % Pt
Kobalt(II)acetaat tetrahydraat, $Co(OAc)_2$	Acros Organics	97 %
Azijnzuuranhydride	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
Azijnzuur	AnalaR NORMAPUR	IJsazijn
Dizuurstof, O_2	Air Liquide	N25
Natriumbicarbonaat, $NaHCO_3$	Acros	99+ %
Chloroform	Acros	99,97 %
Anisool	Sigma-Aldrich, Reagent plus®	99 %
Decaan	Carl Roth GmbH	≥ 99 %
Deuterium oxide, D_2O	Sigma-Aldrich	99,9 %
Gedeutereerde chloroform, $CDCl_3$	Sigma-Aldrich	99,8 % D
Benzylalcohol	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
1-heptanol	Sigma-Aldrich	98 %
2-heptanol	Sigma-Aldrich	98 %
3-heptanol	TCI Europe	> 98 %
4-heptanol	TCI Europe	> 98 %
2-heptanon	Sigma-Aldrich	99,8 %
3-heptanon	Janssen-Chimica	98 %
4-heptanon	Sigma-Aldrich	98 %
Heptanal	Acros Organics	> 99 %
2-hexanon	Acros Organics	98 %
3-hexanon	Sigma-Aldrich	98 %
Aceton	Fischer Scientific	99,96 %
Formaldehyde	VWR International	36 % in H_2O
Acetaldehyde	Sigma-Aldrich	99,5 %
Propanal	Acros Organics	> 99 %
Butanal	Acros Organics	99 %
Pentanal	Acros Organics	97 %
Hexanal	VWR International	98 %
1-hexanol	Sigma-Aldrich	≥ 99 %, anhydrisch

1-pentanol	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
1-butanol	Sigma-Aldrich	99,9 %
1-propanol	Sigma-Aldrich	≥ 99,5 %
Ethanol	Fischer Scientific	99,99 %
Methanol	VWR International	≥ 99,8 %
Heptaanzuur	Fluka	Puriss.
Hexaanzuur	Janssen Chimica	99 %
Pentaanzuur	Acros Organics	99 %
Methylacetaat	Acros Organics	99 %
Ethylacetaat	Acros Organics	99,98 %
Propylacetaat	Sigma-Aldrich	99,5 %
N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamide, BSTFA	Sigma-Aldrich	BSTFA + TCMS 99:1
Trimethylfosfine in tetrahydrofuran (1 M)	Sigma-Aldrich	1 M in THF
1-octanol	J&K Scientific	99 %
2-octanol	Sigma-Aldrich	≥ 97 %
2-octanon	Acros Organics	> 99 %
Amberlyst-15, H^+-vorm, nat	Sigma-Aldrich	-
Diethylether	Fischer Scientific	99,91 %
Natriumchloride, NaCl	Acros Organics	For analysis
Magnesiumsulfaat, $MgSO_4$	VWR International, GPR Rectapur	≥ 98 %
Trifluorazijnzuuranhydride	Acros Organics	> 99 %
Pivalinezuuranhydride	J&K Scientific	99 %

Alle chemicaliën werden gebruikt zonder voorafgaande opzuivering.

Figuur B2. Roestvrijstalen drukreactor met glazen liner.

Tabel B3. Temperatuurprogramma's voor de GC- en GC-MS analyse van de productmengsels.

Parameter	**DB-FAPP**	**CP-Sil 5 CB**	**HP-1MS**
Initiële temperatuur [°C]	35	40	50
Wachttijd 1 [min]	15	10	0
Opwarmsnelheid 1 [°C/min]	1	2	3
Intermediaire temperatuur [°C]	90	90	90
Wachttijd 2 [min]	0	0	2
Opwarmsnelheid 2 [°C/min]	20	20	15
Finale temperatuur [°C]	250	300	300
Wachttijd 3 [min]	2	2	2
Totale analysetijd [min]	80	48	31

Gedetailleerde berekening van de experimentele grootheden

Voor de reactieproducten geanalyseerd *via* GC werd c_i, rekening houdend met de relatieve responsfactor (*effective carbon number*, ECN) van elke component, als volgt berekend:

$$c_i = \frac{A_i \cdot ECN_s}{A_s \cdot ECN_i} \cdot \frac{f_s}{f_{i1} f_{i2}} \cdot c_s \qquad \text{(B1)}$$

met A_i en A_s, de geïntegreerde piekoppervlakte van respectievelijk component i en de externe standaard; ECN_i en ECN_s, de responsfactor van component i en de externe standaard; f_s, de verdunningsfactor van de externe standaard (0,5 voor de standaardprocedure); f_{i1}, de verdunningsfactor voor component i in de chloroformfase (0,025 voor de standaardprocedure); f_{i2}, de verdunningsfactor voor component i in het GC-staal (0,5 voor de standaardprocedure); c_s, de concentratie van de externe standaard (anisool).

Aan de hand van een ijklijn voor 1-butanol (Figuur B3) werd de detectielimiet (*limit of detection*, L.O.D.) en de kwantificatielimiet (*limit of quantification*, L.O.Q.) bepaald. Omdat elke component een verschillende responsfactor bezit, is het niet aangewezen om de L.O.D. uit te drukken als een concentratie, maar eerder als een relatieve piekoppervlakte gecorrigeerd voor de ECN-waarden. De L.O.D. en L.O.Q. zijn als volgt gedefinieerd (gem. = gemiddelde; stdev. = standaardafwijking; rel. piekopp. = $(A_i \cdot ECN_s)/(A_s \cdot ECN_i)$) [223]:

$$\text{L.O.D.} = \text{gem.(reëel – gefitte rel. piekopp.)} + 3 \cdot \text{stdev.(reëel – gefit rel. piekopp.)} \qquad \text{(B2)}$$

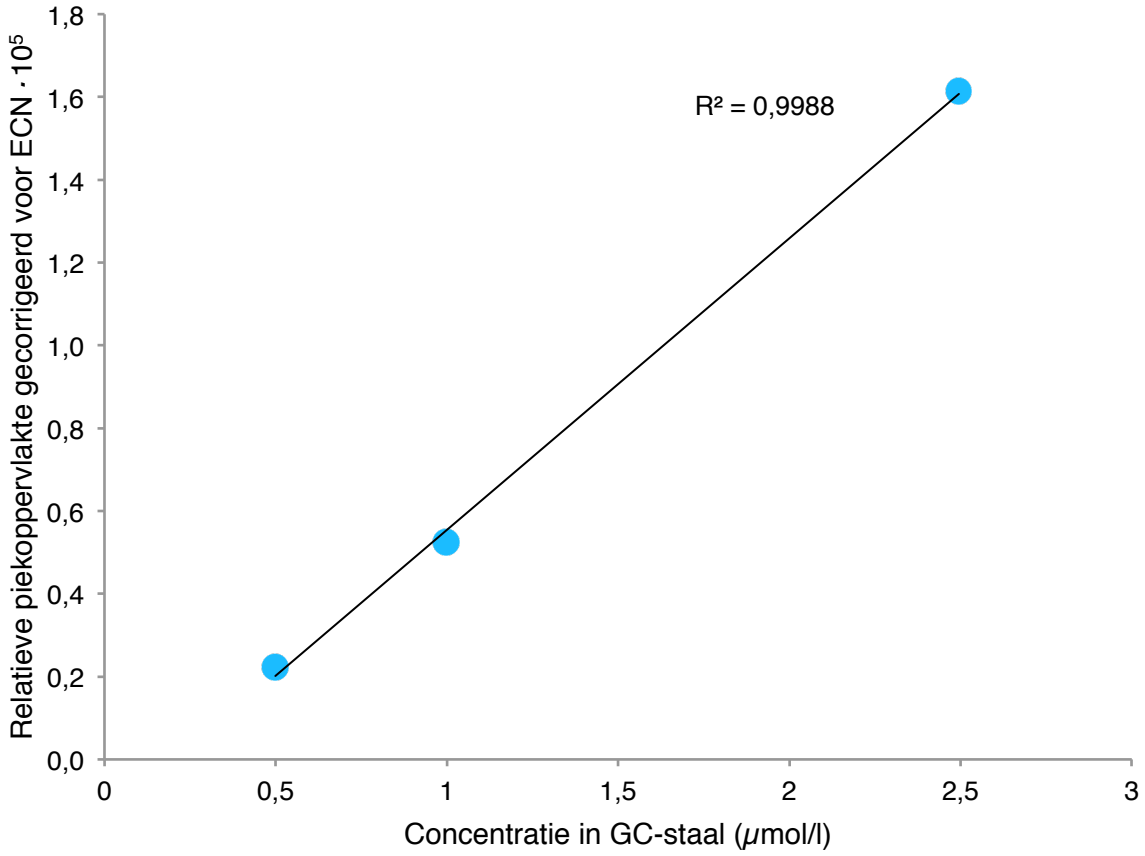
$$\text{L.O.Q.} = \text{gem.(reëel – gefitte rel. piekopp.)} + 10 \cdot \text{stdev.(reëel – gefit rel. piekopp.)} \qquad \text{(B3)}$$

De L.O.D. bedroeg $2{,}7 \cdot 10^{-7}$ en de L.O.Q. $2{,}1 \cdot 10^{-6}$.

Voor de producten gekwantificeerd *via* ^{1}H-NMR werd c_i als volgt berekend:

$$c_i = \frac{A_i \cdot h_s}{A_s \cdot h_i} \cdot \frac{f_s}{f_i} \cdot c_s \qquad \text{(B4)}$$

met A_i en A_s, de geïntegreerde piekoppervlakte van respectievelijk component i en de externe standaard; h_s en h_i, het aantal protonen voorgesteld door respectievelijk A_i en A_s; f_s en f_i, de verdunningsfactor van respectievelijk de externe standaard (5/6) en van component i (1/6); c_s, de concentratie van de externe standaard (benzylalcohol).



Figuur B3. IJklijn voor 1-butanol met anisool als externe standaard.

De opbrengst van elke gasvormige component i werd berekend op basis van n_i, bepaald *via* volgende procedure. Zij c_{ij} [mol/m^3] de concentratie die gedurende meettijd j (Δt = 10 s = effectieve meettijd + interval tussen twee opeenvolgende metingen) gemeten wordt, dan is de totale hoeveelheid n_{ij} [mol] die tijdens meettijd j gedetecteerd werd, met F het totale debiet [m^3/s], F_{N2} het stikstofdebiet [m^3/s] en F_j de bijdrage aan het debiet door de injectie van een volume V_{inj} in een tijd Δt_{inj} van het staal:

$$n_{ij} = c_{ij} \cdot F \cdot \Delta t \qquad \text{(B5)}$$

$$F = F_{N_2} + F_{inj} = F_{N_2} + \frac{V_{inj}}{\Delta t_{inj}} \qquad \text{(B6)}$$

Voor alle m metingen samen, is de totale gedetecteerde hoeveelheid n_{tot} [mol] de som van alle n_j:

$$n_{tot,i} = \sum_{j=1}^{m} n_{ij} = F \cdot \Delta t \cdot \sum_{j=1}^{m} c_{ij} \qquad \text{(B7)}$$

Door het dataverwerkingsprogramma van de spectrofotometer wordt de concentratie van i in meettijd j echter als een volumefractie uitgedrukt, hetzij in volumepercent, hetzij in ppm:

$$i(V\ \%)_j = V_{ij}(\%) = \frac{V_{detector,ij}}{V_{totaal}} \cdot 100 \qquad \text{(B8)}$$

Hieruit kan vervolgens het volume van component i in de detector ($V_{detector,i}$), gesommeerd voor alle m meettijden, berekend worden:

$$V_{detector,i} = \sum_{j=1}^{m} \left(\frac{V_{ij}(\%)}{100} \cdot V_{totaal} \right) = \frac{V_{totaal}}{100} \cdot \sum_{j=1}^{m} V_{ij}(\%) = \frac{F \cdot \Delta t}{100} \cdot \sum_{j=1}^{m} V_{ij}(\%) \qquad \text{(B9)}$$

M.b.v. de ideale gaswet (pV = nRT) kan het volume in de detector omgerekend worden naar het volume van component i in de spuit ($V_{inj,i}$), daar de druk ($p = p_{detector} = p_{inj} = 1{,}013 \cdot 10^5$ Pa) en het aantal mol constant zijn. De detectortemperatuur $T_{detector}$ en de injectietemperatuur T_{inj} bedroegen respectievelijk 453 K (180 ºC) en 298 K.

$$\frac{T_{inj}}{V_{inj,j}} = \frac{T_{detector}}{V_{detector,j}} = \frac{p}{nR} = \text{constant} \qquad \text{(B10)}$$

$$V_{inj,i} = V_{detector,i} \cdot \frac{T_{inj}}{T_{detector}} \qquad \text{(B11)}$$

Onder de assumptie dat de molfractie van een component i in de reactor dezelfde is als in de spuit, kan het aantal totaal aantal mol van component i in de reactor, $n_{reactor,i}$, berekend worden:

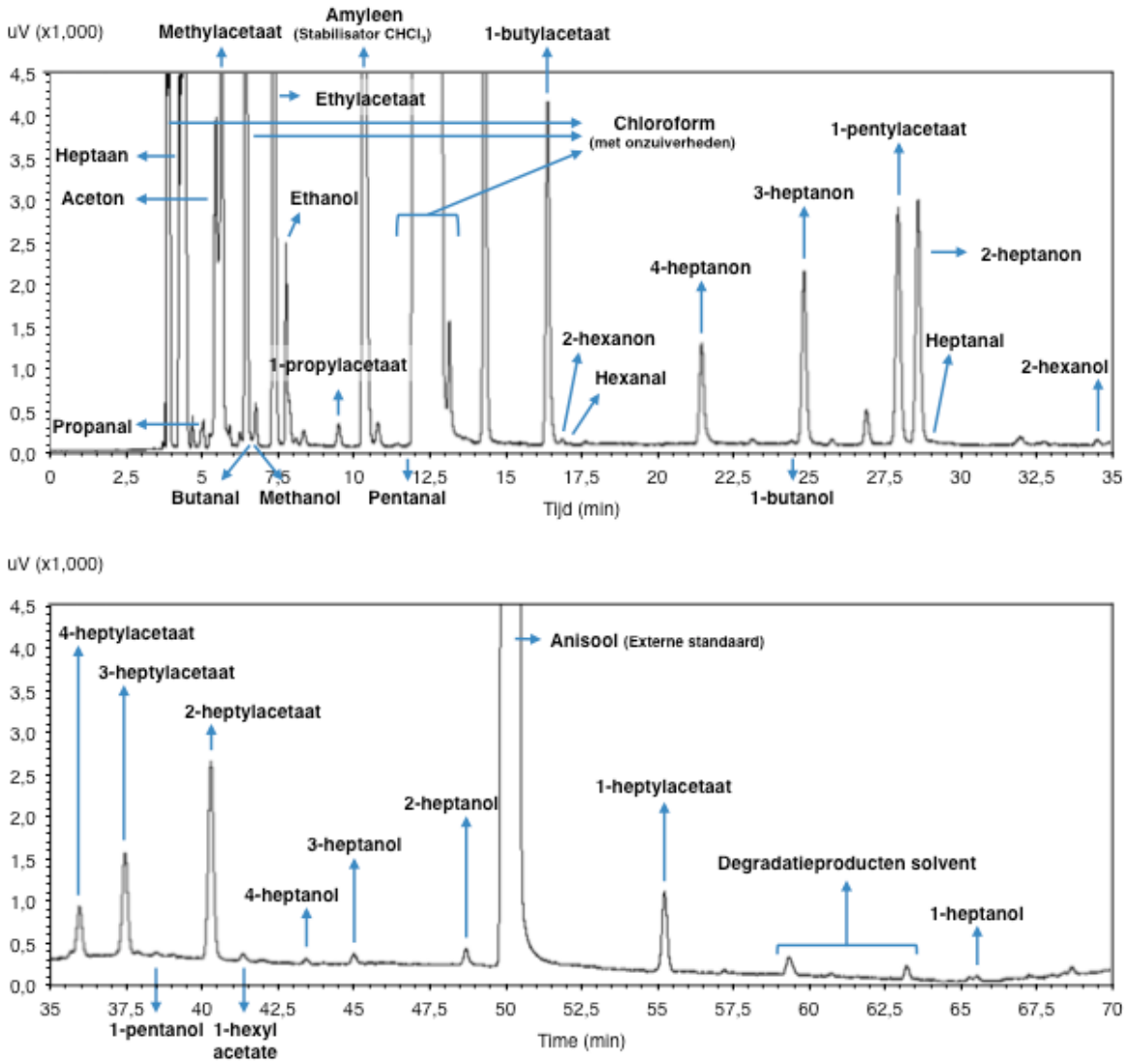
$$\frac{n_{inj,i}}{n_{inj}} = \frac{V_{inj,i}}{V_{inj}} = \frac{n_{reactor,i}}{n_{reactor}} \qquad \text{(B12)}$$

$$n_{reactor} = \frac{p_{reactor} \cdot V_{reactor}}{R \cdot T_{reactor}} \qquad \text{(B13)}$$

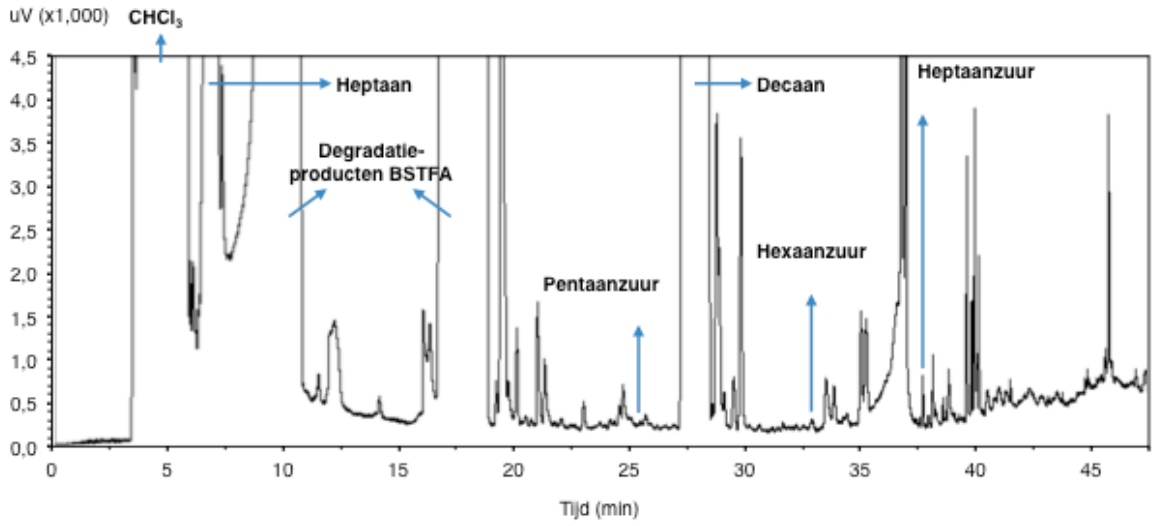
$$n_{reactor,i} = \frac{V_{inj,i}}{V_{inj}} \cdot \frac{p_{reactor} \cdot V_{reactor}}{R \cdot T_{reactor}} \qquad \text{(B14)}$$

met $n_{reactor}$ het totaal aantal mol gasvormige componenten in de reactor, $V_{reactor}$ de *head space* van de reactor (4,3 ml), $p_{reactor}$ de druk in de reactor na koelen en $T_{reactor}$ = 298 K.

Productidentificatie



Figuur B4. Gaschromatogram met de pieken van een staal genomen na 1 h in de hydroxylatie van *n*-heptaan, weergegeven voor retentietijden tussen 0 en 35 min (boven) en tussen 35 en 70 min (onder). Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 20 bar O_2.



Figuur B5. Gaschromatogram met de pieken van een staal genomen na 1 h in de hydroxylatie van *n*-heptaan en na derivatisatie met *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamide (BSTFA). Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 20 bar O_2. Silylatie: 300 µl $CHCl_3$-fase, 80 µl BSTFA, 90 min, 500 rpm, 60 ºC.

Tabel B4. Identificatie van de wateroplosbare producten in de selectieve hydroxylatie van *n*-heptaan d.m.v. ^{1}H-NMR-spectroscopie (400 MHz, H_2O/D_2O) [224].

Component	Molaire massa (g/mol)	Signa(a)l(en)
Methanol	32	δ (ppm) = 3,37 (s, 3 H, C**H$_3$**-OH)
Methylacetaat	74	δ (ppm) = 3,69 (s, 3 H, C**H$_3$**-COO-) δ (ppm) = 2,09 (s, 3 H, -COO-C**H$_3$**)
Ethanol	46	δ (ppm) = 3,56 (q, 2 H, CH_3-C**H$_2$**-) δ (ppm) = 1,19 (t, 3 H, CH_3-C**H$_2$**-)
Ethylacetaat	88	δ (ppm) = 4,14 (q, 2 H, -C**H$_2$**-CH_3) δ (ppm) = 2,06 (s, 3 H, C**H$_3$**-COO-) δ (ppm) = 1,26 (t, 3 H, -CH_2-C**H$_3$**)
Acetaldehyde	44	δ (ppm) = 9,67 (s, 1 H, -CO-**H**) δ (ppm) = 2,24 (s, 3 H, C**H$_3$**-CO-)
1-propanol	60	δ (ppm) = 3,56 (t, 2 H, CH_3-CH_2-C**H$_2$**-) δ (ppm) = 1,53-1,60 (m, 2 H, CH_3-C**H$_2$**-CH_2-) δ (ppm) = 1,00 (t, 3 H, C**H$_3$**-CH_2-CH_2-)
Mierenzuur	46	δ (ppm) = 8,24 (s, 1 H, **H**-COOH)
Propionzuur	74	δ (ppm) = 2,40 (q, 2 H, CH_3-C**H$_2$**-) δ (ppm) = 1,10 (t, 3 H; C**H$_3$**-CH_2-)
Butaanzuur	88	δ (ppm) = 2,36 (t, 2 H, CH_3-CH_2-C**H$_2$**-) δ (ppm) = 1,62 (m, 2 H, CH_3-C**H$_2$**-CH_2) δ (ppm) = 0,93 (t, 3 H, C**H$_3$**-CH_2-CH_2-)

Elk ^{1}H-NMR-spectrum werd voorafgaand aan de analyse gekalibreerd d.m.v. een automatische basislijncorrectie en positionering van het singlet van de externe standaard (benzylalcohol) op 4,65 ppm.

Oplosbaarheidstesten

Tabel B5. Visuele waarnemingen omtrent de neerslag en vloeistoffase van standaardmengsels met en zonder *n*-heptaan, na verwarming gedurende 90 min.

Samenstelling	Temperatuur [ºC]	Kleur neerslag	Kleur vloeistoffase
K_2PtCl_4	60	rood	kleurloos
K_2PtCl_4 + heptaan	60	rood	kleurloos
K_2PtCl_4	100	rood	kleurloos
K_2PtCl_4 + heptaan	100	rood	kleurloos

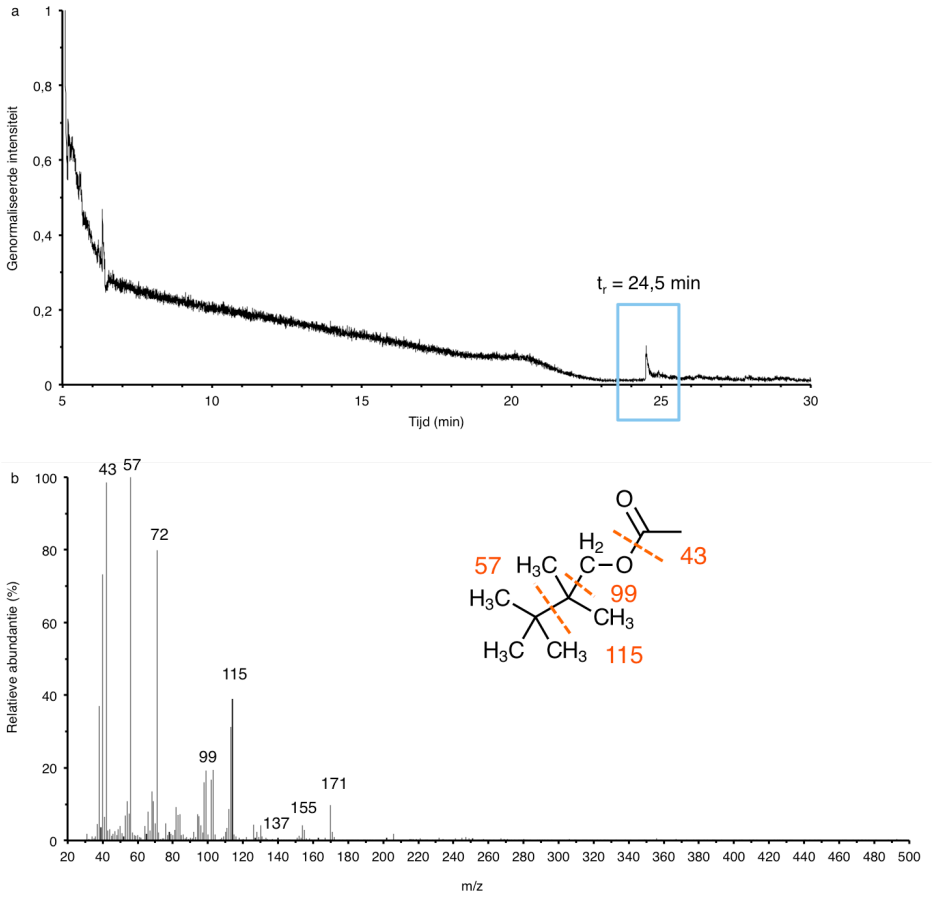
Samenstelling reactiemengsel: *n*-heptaan (0-0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml).

Tabel B6. Visuele waarnemingen omtrent de neerslag en vloeistoffase na pre-activatie en reactie onder diverse experimentele condities.

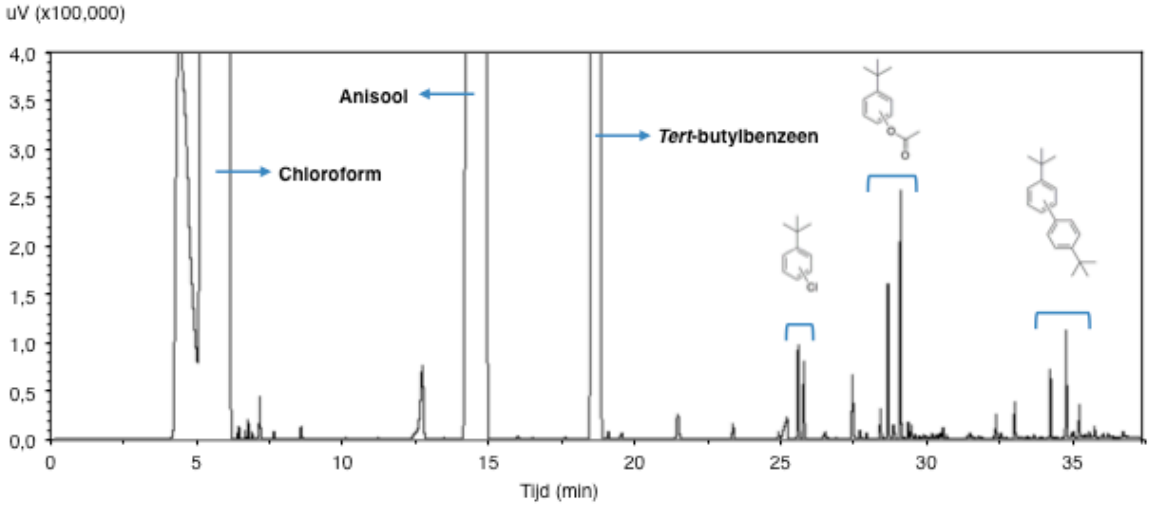
Reactie	Pre-activatie-atmosfeer	Pre-activatietijd [min]	Reactietijd [min]	Kleur neerslag na pre-activatie	Kleur vloeistoffase na pre-activatie	Kleur neerslag na reactie	Kleur vloeistoffase na reactie
standaard	-	-	20	-	-	wit	oranje
		-	60	-	-	wit	oranje
	O_2	10	20	rood	kleurloos	wit	lichtgeel
		30	20	rood	rood	wit	bruin
		45	20	geeloranje	geeloranje	witgeel	lichtbruin
		60	20	oranje	geeloranje	witgeel	bruin
		60	60	oranje	geeloranje	witgeel	oranje
	N_2	10	20	donkergrijs	donkergrijs	bruin	groen
		30	20	donkerbruin	donkerbruin	bruin	bruin
		45	20	donkerbruin	groen	bruin	groenbruin
		60	20	donkerbruin	groen	donkergrijs	groen

Reactiecondities: *n*-heptaan (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 140 ºC, 20 bar O_2.

Reacties met oxidatiebestendige substraten: productidentificatie

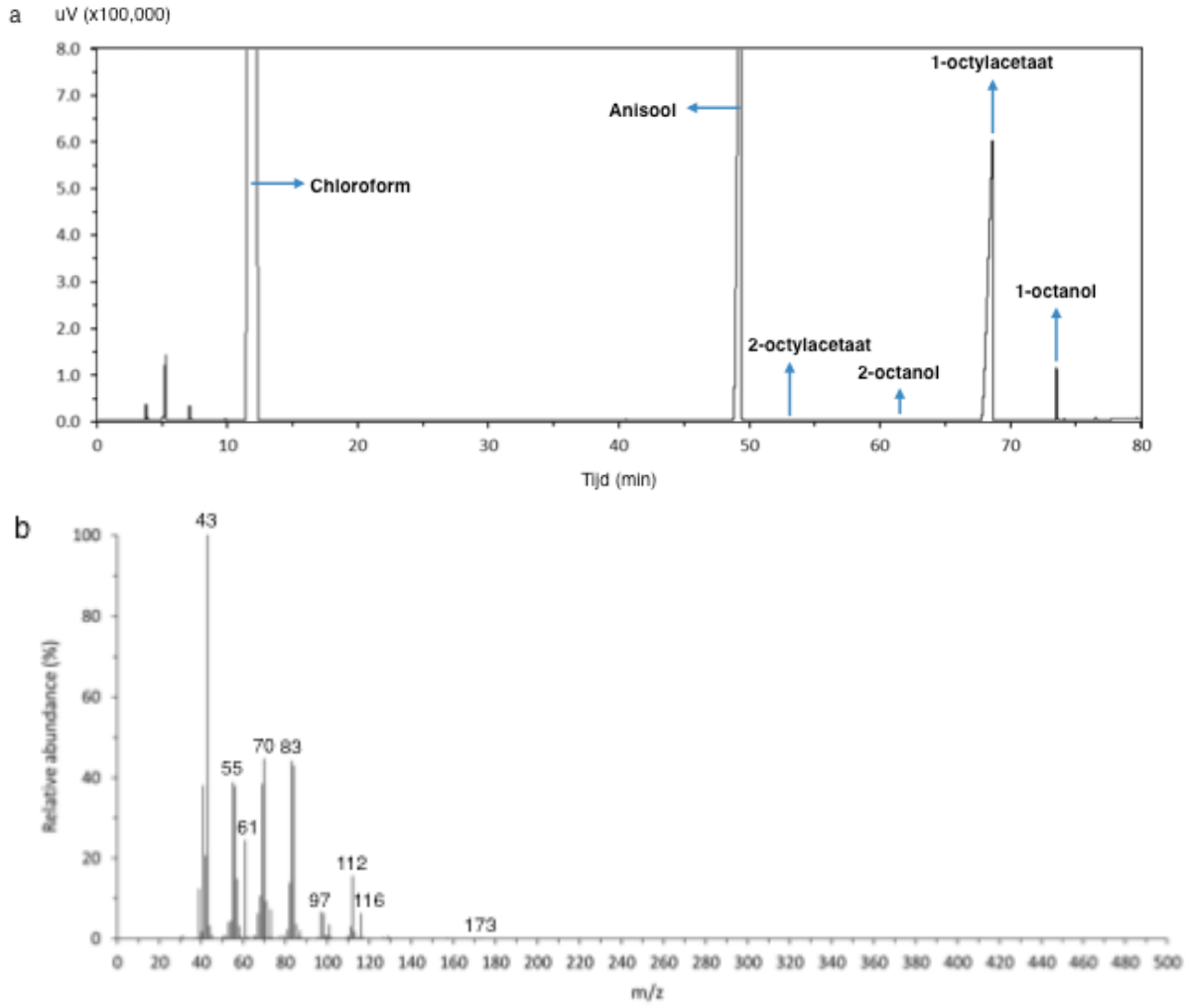


Figuur B6. a) GC-MS chromatogram van het productmengsel na de Pt-gekatalyseerde hydroxylatie van 2,2,3,3-tetramethylbutaan en b) MS-spectrum van het reactieproduct, 2,2,3,3-tetramethylbut-1-ylacetaat, met aanduiding van de belangrijkste fragmenten.



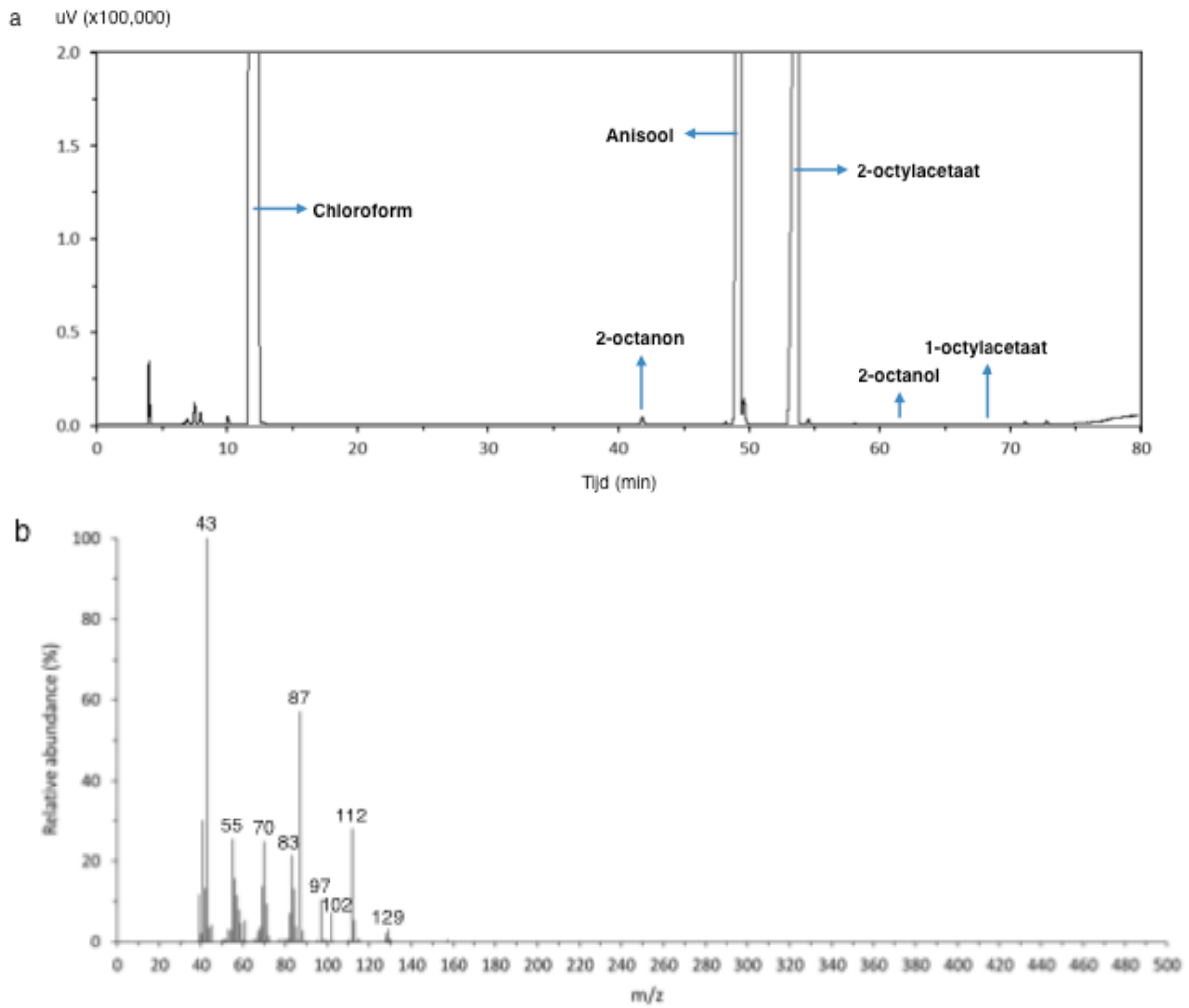
Figuur B7. Gaschromatogram met aangeduide pieken van een staal genomen na 4 h in de hydroxylatie van *tert*-butylbenzeen. Reactiecondities: *tert*-butylbenzeen (0,67 M), K_2PtCl_4 (1 mol%), H_2SO_4 (0,05 M), azijnzuuranhydride (0,8 mmol), azijnzuur (1,5 ml), 4 h, 150 °C, 20 bar O_2.

Identificatie en controle van de zuiverheid van de (trifluor)acetaatesters



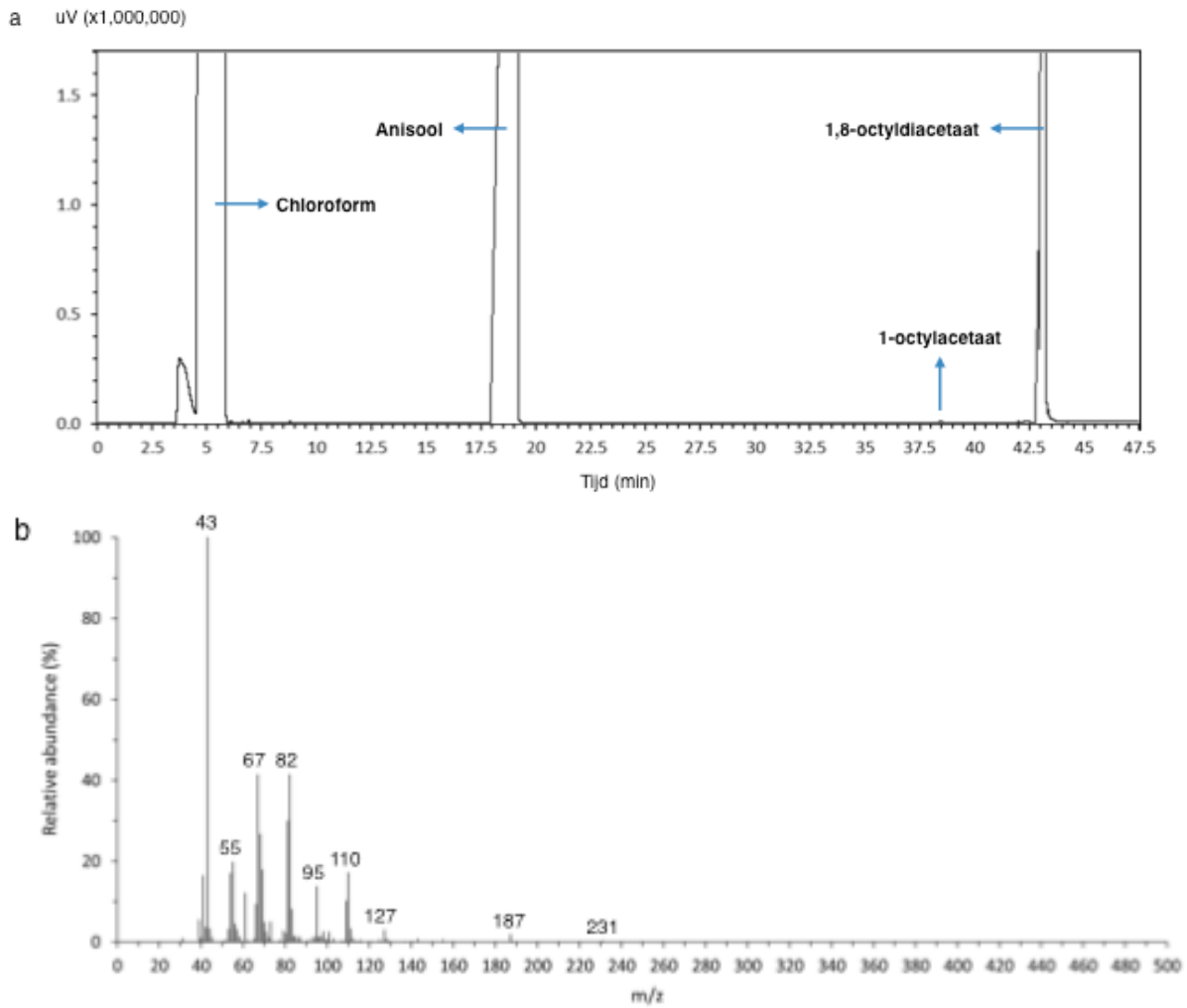
Figuur B8. a) Gaschromatogram van een staal dat 96 % 1-octylacetaat bevat en b) massaspectrum van 1-octylacetaat; m/z (M^{o+}) = 172.

^{1}H NMR 1-octylacetaat (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,06 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,63 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 1,21 – 1,41 (m, 10 H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)



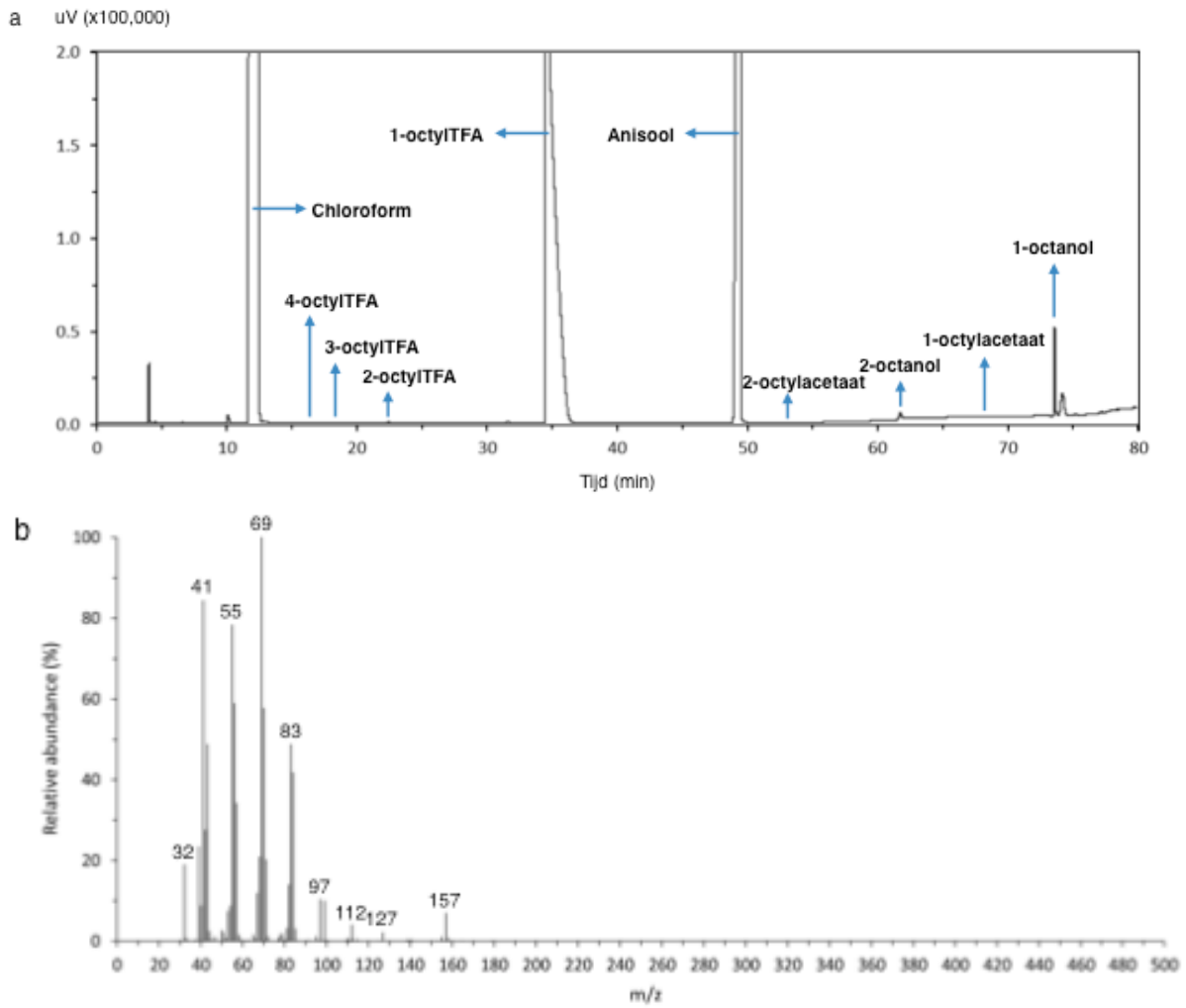
Figuur B9. a) Gaschromatogram van een staal dat 98 % 2-octylacetaat bevat en b) massaspectrum van 2-octylacetaat; m/z (M^{o+}) = 172.

^{1}H NMR 2-octylacetaat (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,90 (s, J = 6,3 Hz, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,53 – 1,67 (m, 2 H), 1,24 – 1,39 (m, 8 H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).



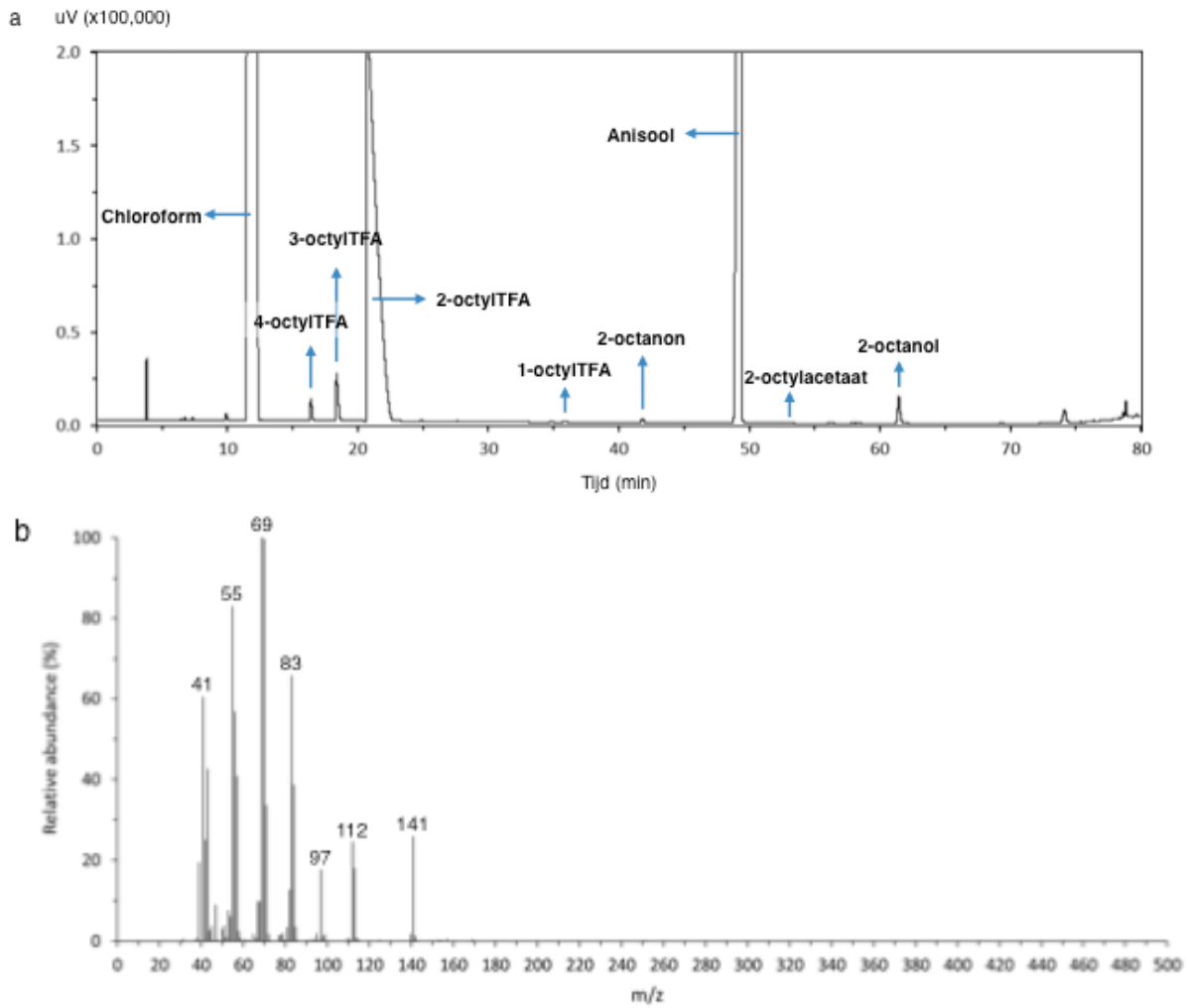
Figuur B10. a) Gaschromatogram van een staal dat > 99 % 1,8-octyldiacetaat bevat en b) massaspectrum van 1,8-octyldiacetaat; m/z (M^{o+}) = 230.

^{1}H NMR 1,8-octyldiacetaat (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4 H), 2,05 (s, 6 H), 1,53 – 1,71 (m, 4 H), 1,24 – 1,43 (m, 8 H).



Figuur B11. a) Gaschromatogram van een staal dat 98 % 1-octyltrifluoracetaat bevat en b) massaspectrum van 1-octyltrifluoracetaat; m/z (M^{o+}) = 226.

^{1}H NMR 1-octyltrifluoracetaat (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,35 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 1,75 (s, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,15 – 1,51 (m, 10 H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).



Figuur B12. a) Gaschromatogram van een staal dat 94 % 2-octyltrifluoracetaat bevat en b) massaspectrum van 2-octyltrifluoracetaat; m/z (M^{o+}) = 226.

^{1}H NMR 2-octyltrifluoracetaat (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,10 (s, J = 6,3 Hz, 1 H), 1,54 – 1,76 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,21 – 1,43 (m, 8 H), 0,90 (t, J = 6,5 Hz, 3 H).

Risicoanalyse

DIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
DIRECTIE STAFDIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
DIENST VGM
W. DE CROYLAAN 58 BUS 5530
3001 LEUVEN, BELGIË

COMPACTE RISICOANALYSE VOOR EEN EXPERIMENT MET CHEMISCHE PRODUCTEN VAN RISICOKLASSE E1 EN E2

Vul dit formulier elektronisch in, in overleg met uw VGM-antennelid Chemische Veiligheid (CV)[1].

1. Identificatie van de eenheid (gebruikers)

Aanvrager/contactpersoon:	Lisa Van Emelen	Eenheid:	1
Tel:	0032498841291	Magazijncode[2]:	INB
E-mail adres:	lisa.vanemelen@student.kuleuven.be	Leidinggevende[3]:	Michiel Janssen
		Promotor:	prof. Dirk De Vos

Personen die het experiment zullen uitvoeren (enkel van toepassing bij een *nieuwe* risicoanalyse):

Naam – voornaam:	**u-/s-nummer/…:**	**Personeelsgroep:**
Van Emelen Lisa	**r0454662**	☐ KU ☒ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
Janssen Michiel	**u0106033**	☒ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:

2. Identificatie van het experiment

2.1. **Titel** (benaming) (max. 40 karakters): SELECTIEVE C-H HYDROXYLATIE VAN ALKANEN

2.2. **Deze risicoanalyse betreft:**
- ☒ een nieuw experiment,
- ☐ een bestaand experiment zonder eerder ingediende melding,
- ☐ een wijziging/uitbreiding van een bestaand experiment met eerder opgestelde risicoanalyse,
  - Deze wijziging/uitbreiding betreft (gelieve aan te duiden en verder in het formulier te beschrijven):
    - ☐ lokalen waar het experiment plaatsvindt
    - ☐ agentia
    - ☐ verlenging
    - ☐ andere risico's (beschrijf kort):

2.3. **Gewenste Startdatum: 05/09/17** **Geplande einddatum : 30/06/18**

3. Identificatie van agentia:

3.1. **Beschrijving van al de aangewende (of gevormde) chemische agentia:**

[1] *U vindt de leden van uw lokale VGM-antenne terug via uw KU Loket > VGM & Ruimtes > Mijn VGM > Mijn VGM-antenne*
[2] *Indien u de magazijncode niet kent, contacteer dan uw VGM-antenne*
[3] *Dit is de hiërarchisch verantwoordelijke volgens het officiële organigram.*

Vervang indien mogelijk de zeer gevaarlijke agentia of processen door minder gevaarlijke alternatieven.

Productnaam	**Cas-nummer**	**Fysische toestand** (gas/vloei-baar/vast)	**Aangewende hoeveelheid**	**Aangewende concentratie**	**Chemische risicoklasse product (E2/E1)**
1. HEPTAAN	142-82-5	VLOEIBAAR	50-200 MICROLITER	0,05-1 MOL/L	E3
2. KALIUMTETRACHLOORPLATINAAT	10025-99-7	VAST	0,1 - 50 mg	1-200 MMOL/L	E2
3. ZWAVELZUUR (96 %)	7664-93-9	VLOEIBAAR	2-40 µl	0,05-1 MOL/L	E3
4. AZIJNZUURANHYDRIDE	108-24-7	VLOEIBAAR	25-200 µl	0,05-2 MOL/L	E4+
5. AZIJNZUUR (100 %)	64-19-7	VLOEIBAAR	0,5-5 ml	PUUR	E3
6. PERFLUOROOCTAANZUUR	335-67-1	VAST	0,1 g - 1,5 g	0,1-1 MMOL/L	E4
7. 1-HEPTANOL	111-70-6	VLOEIBAAR	50-200 µl	0,05-1 MOL/L	E1
8. 2-HEPTANOL	543-49-7	VLOEIBAAR	50-200 µl	0,05-1 MOL/L	E1
9. 3-HEPTANOL	589-82-2	VLOEIBAAR	50-200 µl	0,05-1 MOL/L	E2
10. 4-HEPTANOL	589-55-9	VLOEIBAAR	50-200 µl	0,05-1 MOL/L	E2
11. 1-OCTANOL	111-87-5	VLOEIBAAR	50-200 MICROLITER	0,05-1 MOL/L	E1
12. 2-OCTANOL	123-96-6	VLOEIBAAR	50-200 MICROLITER	0,05-1 MOL/L	E1
13. DIZUURSTOF (SAMENGEPERST)	7782-44-7	GAS	0-5 ML	0-60 BAR	E2
14. WATER	7732-18-5	VLOEIBAAR	50-200 MICROLITER	PUUR	-
15. NATRIUMBICARBONAAT	144-55-8	VAST		0,5-1,5 MOL/L	NIET GEVAARLIJK
16. CHLOROFORM	67-66-3	VLOEIBAAR		PUUR	E4
17. ANISOOL	100-66-3	VLOEIBAAR		0,1-0,5 MOL/L	E2
18. BENZYLALCOHOL	100-51-6	VLOEIBAAR		0,02-0,1 MOL/L	E2
19. GEDEUTEREERD WATER (D_2O)	7789-20-0	VLOEIBAAR		PUUR	-

3.2. **Gevaren verbonden aan het gebruik van chemische agentia:**

Zorg dat bij gebruik van chemische producten de H- en R-zinnen steeds gekend zijn!

U kan deze opzoeken in de Databank gevaarlijke stoffen (via KU Loket > VGM & Ruimtes > VGM > Databank gevaarlijke stoffen) of op de veiligheidsinformatiebladen van de fabrikant.

4. Beschrijving van het experiment en de risicoanalyse

4.1. **Beschrijving van de handelingen, de aangewende technieken en de locatie:**

Nummer deel-experiment	**Beschrijving handelingen en technieken**	**Gebruikte uitrusting**	**Nummers[4] gebruikte producten**

[4] Nummer van product zoals aangeduid in sectie 3.1.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - CompRisanCV_NL_20160617_FM

1	AFWEGEN VAN GEWENSTE REAGENTIA	LABOJAS, VEILIGHEIDSBRIL, HANDSCHOENEN, (MICRO)PIPETTEN , SPATEL, WEEGSCHUITJES, BALANS, IONIZING GUN, GLAZEN REACTIEVIAL	1-14
2	TOEVOEGEN VAN REAGENTIA AAN REACTOR	REACTOR, MAGNETISCHE ROERVLO	1-14
3	REACTOR OP DRUK EN TEMPERATUUR BRENGEN	KOPEREN BLOK, THERMOMETER, MAGNETISCHE ROERPLAAT, STEEKSLEUTELS	-1-14
4	REACTOR KOELEN EN OPENEN	IJS, IJSBAK, STEEKSLEUTELS	1-14
5	OPWERKING VAN PRODUCTMENGSEL	GLAZEN VIAL (11 EN 1,8 ML), MICROPIPETTEN, GLAZEN PIPETTEN, CRIMP CAPS, CAPPER, WEEGSCHAAL, CENTRIFUGE, NMR-BUISJES	15, 16, 17, 18, 19

Nummer deelexperiment	**Gebouw**	**Lokaal**	**Inperkings-niveau**	**Specificaties lokaal[5]**
1.	492-31	02.180	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
2.	492-31	02.180/03.311	C3/C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
3.	492-31	03.311	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
4.	492-31	03.311	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
5.	492-31	02.180/02.172	C3/C1	X eigen eenheid Ruimte toegewezen aan andere eenheid

4.2. **Hier kan u meer informatie toevoegen die essentieel is voor het uitvoeren van de risicoanalyse (bv. beschrijving, foto's, reactieschema) of verwijzen naar een bijlage:**

4.3. **Risico's verbonden aan het experiment:**

Risico's verbonden aan het gebruik van chemische agentia
☒ Kans op inademing overgieten, verwarming, …
☒ Kans op spatten
☒ Kans op verdamping en verspreiding door verwarming

[5] Indien manipulaties worden uitgevoerd in een ruimte toegewezen aan een andere eenheid, dan moet deze risicoanalyse ook naar de betrokken leidinggevende gestuurd worden (in cc.).

VGM – www.kuleuven.be/vgm - CompRisanCV_NL_20160617_FM

☒ Kans op snijden door gebruik van naalden / scherpe materialen
☒ Kans op drukopbouw in recipiënt door reacties
☐ Transport van chemisch materiaal of nanopartikels
  ☐ binnen gebouw of gebouwencomplex: Beschrijf de maatregelen
  ☐ tussen KU Leuven gebouwen (niet op de openbare weg): Beschrijf de maatregelen :
  ☐ extern transport (over de openbare weg)
☐ Andere:

Andere risico's verbonden aan het experiment
☒ Verbranden, bevriezen (☐ hoge of lage temperaturen, ☐ cryogene stoffen, …)
☒ Implosie, explosie (☐ hoge drukken, ☐ lage drukken, ☐ onderdruk, …)
☒ Brand (☒ ovens, ☐ verwarmingsspiralen, ☐ bunsenbrander, ☒ oliebaden …)
☒ Niet-ioniserende straling (☒ NMR, ☐ lasers, ☐ UV-lampen, ...)
☐ Elektrocutie (☐ naakte contacten, ☐ vochtige omgeving, ☐ hoge vermogens, ...)
☐ Afgezonderde tewerkstelling afgelegen lokaal of plaats.
  Beschrijf de voorwaarden (bv. met 2 aanwezig, dodemans alarm, …):
☐ Valgevaar (☐ opstellingen op hoogte, ☐ in de hoogte, ☐ moeilijk bereikbaar, ...)
☐ Biologisch risico (☐ pathogene µ-organismen (specifieer): , ☐ GGO (specifieer gastheer-vector-insert): ,
  ☐ cellen (specificeer type en oorsprong): , ☐ bloed (specificeer oorsprong): , ☐ proefdieren
  (specificeer soort, wild-type/knock-out, ...): , …)
☒ Gassen: O2, H2, N2, Ar
☐ Ioniserende straling (X-stralen, radio-isotopen, ...) Specifieer:
☐ Andere:

5. Toe te passen voorzorgsmaatregelen

Indien niet alle voorzorgsmaatregelen toegepast kunnen worden, adviseert de Dienst VGM om de activiteiten niet te starten.

5.1. **Collectieve beschermingsmiddelen:**

Nummer deelexperiment[6]:	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Gesloten systeem (specifieer type): reactor	☐	☐	☒	☒	
Zuurkast (trekkast)	☒	☒	☐	☐	X
Geventileerde omkasting	☐	☐	☒	☒	
Reactor kabinet	☐	☐	☐	☐	
Plaatselijke afzuiging	☐	☐	☐	☐	
Ruimtelijke afzuiging	☒	☒	☒	☒	X
Veiligheidsscherm	☐	☐	☐	☐	
Opvangbakken onder opstelling	☐	☐	☐	☐	
Andere:	☐	☐	☐	☐	

5.2. **Persoonlijke beschermingsmiddelen**[7]**:**

Nummer deelexperiment[6]:	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**

[6] Nummer van het deelexperiment zoals aangeduid in sectie 4.1.

[7] Richtlijnen over het verkrijgen van Persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM's): via uw VGM-antenne of de website van de Dienst VGM.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - CompRisanCV_NL_20160617_FM

Algemene bescherming:					
- Laboschort/werkkledij	☒	☒	☒	☒	X
- Veiligheidsbril	☒	☒	☒	☒	X
- Andere:	☐	☐	☐	☐	
Ademhalingsbescherming:					
- Wegwerp stofmasker P1	☐	☐	☐	☐	
- Wegwerp stofmasker P3	☒	☒	☐	☐	
- Wegwerp hygiënemasker/chirurgisch masker	☐	☐	☐	☐	
- Andere:	☐	☐	☐	☐	
Handschoenen:					
- Wegwerp nitrile EN 374	☒	☒	☒	☒	X
- Wegwerp vinyl EN 374	☐	☐	☐	☐	
- Nitrile EN 374	☐	☐	☐	☐	
- Cryogene handschoenen	☐	☐	☐	☐	
- Andere:	☐	☐	☐	☐	

6. Afvalverwerking - Chemisch afval

6.1. **Duid aan welke afvalfracties u verwacht en duid per afvalfractie de categorie van het chemisch afval aan:**

Afvalfractie	**Afvalcategorie**	**Recipiënt aanwezig**
Zuivere stoffen:		
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Mengsels:		
Hoofdcomponent: CHLOROFORM met ORGANISCHE COMPONENTEN	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: waterfase met Pt-complex met chloorliganden en organische componenten	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: azijnzuur met Pt-complex met chloorliganden en organische componenten	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: met	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Andere:		
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐

VGM – www.kuleuven.be/vgm - CompRisanCV_NL_20160617_FM

7. Maatregelen in bijzondere situaties

7.1. **Kan het experiment doorgaan indien de opstelling onbewaakt wordt achtergelaten (= doorlopende proeven)?**

☒ Niet van toepassing: de opstelling wordt nooit onbewaakt achtergelaten.

☐ Ja.

In dit geval wordt de procedure "Doorlopende activiteiten - onbewaakt" toegepast.

☐ Neen, bijkomende maatregelen zijn nodig.

Omschrijf de bijkomende maatregelen:

Bovendien wordt de procedure "Doorlopende activiteiten - onbewaakt" toegepast.

7.2. **Beschrijf uw procedure voor snelle *shutdown* of de maatregelen die u neemt bij evacuatie van het gebouw:**

VERWARMING UITZETTEN, ZUURKAST/TREKKAST DICHT

8. Besluit / Opmerkingen / Vragen

Noteer hier eventueel bijkomende opmerkingen of vragen:

Bezorg het ingevulde risicoanalyseformulier aan uw VGM-antennecoördinator en leidinggevende.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - CompRisanCV_NL_20160617_FM

DIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
DIRECTIE STAFDIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
DIENST VGM
W. DE CROYLAAN 58 BUS 5530
3001 LEUVEN, BELGIË

RISICOANALYSE VOOR EEN EXPERIMENT MET CHEMISCHE PRODUCTEN VAN RISICOKLASSE E3 EN E4 EN NANOPARTIKELS

Vul dit formulier elektronisch in, in overleg met uw VGM-antennelid Chemische Veiligheid (CV)[1].

1. Identificatie van de eenheid (gebruikers)

Aanvrager/contactpersoon:	Lisa Van Emelen	Eenheid:	1
Tel:	0032498841291	Magazijncode[2]:	INB
E-mail adres:	lisa.vanemelen@student.kuleuven.be	Leidinggevende[3]:	Michiel Janssen
		Promotor:	prof. Dirk De Vos

Personen die het experiment zullen uitvoeren (enkel van toepassing bij een *nieuwe* risicoanalyse):

Naam – voornaam:	**u-/s-nummer/…:**	**Personeelsgroep:**
Van Emelen Lisa	**r0454662**	☐ KU ☒ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
Janssen Michiel	**u0106033**	☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:
		☐ KU ☐ Student KU ☐ UZ ☐ VIB ☐ Externen:

2. Identificatie van het experiment

2.1. **Titel** (benaming) (max. 40 karakters): selectieve C-H hydroxylatie van alkanen

2.2. **Deze risicoanalyse betreft:**

☒ een nieuw experiment,
☐ een bestaand experiment zonder eerder ingediende melding,
☐ een wijziging/uitbreiding van een bestaand experiment met eerder opgestelde risicoanalyse,
- Deze wijziging/uitbreiding betreft (gelieve aan te duiden en verder in het formulier te beschrijven):
  ☐ lokalen waar het experiment plaatsvindt
  ☐ agentia
  ☐ verlenging
  ☐ andere risico's (beschrijf kort):
- Dossiernummer of referentienummer eerder ingediende melding (indien gekend): ☐

☐ de stopzetting van het experiment met dossiernummer ☐

2.3. **Activiteiten voor het VGM-dossier** *(in overleg met VGM-antenne en Promotor/Leidinggevende[3])*:

☐ *Bestaande* activiteit: Geef het nummer van de activiteit, zoals opgenomen in KU Loket:
☒ *Nieuwe* activiteit voor het VGM-dossier: Geef een naam voor de activiteit *(max. 40 karakters): selectieve C-H hydroxylatie van alkanen*

[1] *U vindt de leden van uw lokale VGM-antenne terug via uw KU Loket > VGM & Ruimtes > Mijn VGM > Mijn VGM-antenne*
[2] *Indien u de magazijncode niet kent, contacteer dan uw VGM-antenne*
[3] *Dit is de hiërarchisch verantwoordelijke volgens het officiële organigram.*

2.4. **Gewenste Startdatum: 05/09/17** **Geplande einddatum : 30/06/18**

3. Identificatie van agentia:

3.1. **Beschrijving van al de aangewende (of gevormde) chemische agentia:**

Vervang indien mogelijk de zeer gevaarlijke agentia of processen door minder gevaarlijke alternatieven.

Productnaam	**Cas-nummer**	**Fysische toestand** (gas/vloei-baar/vast)	**Aangewende hoeveelheid**	**Aangewende concentratie**	**Chemische risicoklasse product (E4/E3/E2/E1)**
1. heptaan	142-82-5	vloeibaar	50-200 µl	0,05-1 mol/l	E3
2. zwavelzuur (96 %)	7664-93-9	vloeibaar	2-40 µl	0,05-1 mol/l	E3
3. azijnzuuranhydride	108-24-7	vloeibaar	25-200 µl	0,05-2 mol/l	E4+
4. azijnzuur (100 %)	64-19-7	vloeibaar	0,5-5 ml	puur	E3
5. perfluorooctaanzuur	335-67-1	vast	0,1-1,5 g	0,1-1 mol/l	E4
6. chloroform	67-66-3	vloeibaar	1-3 ml	puur	E4
7.					
8.					
9.					
10.					

3.2. **Gevaren verbonden aan het gebruik van chemische agentia:**

*Duid voor producten van risicoklasse **E3** en **E4** de gevaren aan.*

Zorg dat bij gebruik van chemische producten de H- of R-zinnen steeds gekend zijn. U kan deze opzoeken in de Databank gevaarlijke stoffen (via KU Loket > VGM & Ruimtes > VGM > Databank gevaarlijke stoffen) of op de veiligheidsinformatiebladen van de fabrikant.

	Naam chemisch product:					
	heptaan	*zwavelzuur (96 %)*	*azijnzuuranhydride*	*azijnzuur (100 %)*	*perfluorooctaanzuur*	*chloroform*
Explosie- en brandgevaar:						
*Zeer licht of licht ontvlambaar (**H220, H222,224, H228,** H225) / (R11, **R12**)*	☒	☐	☐	☐	☐	☐
*Ontvlambaar gas, aerosol, vaste stof (H221, H223, **H226**)*	☐	☐	☒	☒	☐	☐
*Ontvlambaar door zelfverhitting **(H251,H252)***	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Brand, ontploffing met scherfwerking (H204, **H202**, **H203**), massa-explosie bij brand (H205)*	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Explosief (**EUH001, EUH006, H200, H201**) / (**R1,R2,R3**,R5) + oxiderende stoffen (H271, H272)/(R9) + T↑(H240, H241), afgesloten en T↑ (EUH044) /(R44)*	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ontvlambaar damp/lucht mengsel (EUH018)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ontplofbare peroxiden (EUH019)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Incompatibel met water (EUH014, H260) /(R14,R15)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Vat spontaan vlam in contact met lucht **(H250)***	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Explosief + metalen (R4) + O2 **(R6)***	☐	☐	☐	☐	☐	☐

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

Incompatibel met oxiderende stoffen (R16)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Instabiel product (**R17**, R18, R19)*	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Acuut gevaar voor gezondheid:						
*Zeer giftig (**H300, H330, H310**) / (**R26, R27, R28**) + zuur (EUH032)/ (R32)* *Giftig (H311, H331, EUH070) / (R23, R24) + water (EUH029) / (R29) + zuur (EUH031) / (R31)*	☐	☐	☒	☐	☐	☒
Ernstige brandwonden (H314) / (R35)	☐	☒	☒	☒	☐	☐
Gevaar voor gezondheid op langere termijn:						
*Kankerverwekkend of kanker niet uitgesloten (**H350, H350i, H351**) / (**R40, R45, R49**)*	☐	☐	☐	☐	☒	☒
*Teratogeen (H361d, **H360D**) / (**R61**, R63) en schade aan vruchtbaarheid (H361f, **H360F**) / (**R60**, R62), beide (H361fd, **H360FD, H360Df**, **H360Fd)***	☐	☐	☐	☐	☒	☒
*Mutageen (H341, **H340**) / (**R46**)*	☐	☐	☐	☐	☐	☐
*Schade aan bepaalde organen (H371, H372, **H370**) bij herhaalde of langdurige blootstelling (H373)*	☐	☐	☐	☐	☒	☒
Ernstige onherstelbare effecten (mogelijks) (R39, R68), Gezondheidsschade bij langdurige blootstelling (R48)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Alle andere relevante intrinsieke gevaren oplijsten per product (incl. E1- & E2-producten):
Heptaan: H304 kan dodelijk zijn als de stof bij inslikken in de luchtwegen terechtkomt; H315 veroorzaakt huidirritatie; H336 kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken; H410 zeer giftig voor in het zater levende organismen met langdurige gevolgen
Zwavelzuur (96 %): /
Azijnzuuranhydride: H302 schadelijk bij inslikken
Azijnzuur: /
Perfluorooctaanzuur: H302+H332 schadelijk bij inslikken en bij inademing; H318 veroorzaakt ernstig oogletsel
Chloroform: H302 schadelijk bij inslikken; H315 veroorzaakt huidirritatie; H319 veroorzaakt ernstige oogirritatie

3.3. **Bijkomende informatie voor werken met nanopartikels:**

	Naam nano-product:					
Aggregatietoestand						
Suspensie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Poeder	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Matrix	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Andere:	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Gevaarlijke eigenschappen <u>moedermateriaal</u>						
Kankerverwekkend	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mutageen	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Giftig	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Andere:	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Vorm						
Kubus	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Vezel	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sferisch	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Andere:	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Partikelgrootte (aspect/ratio)						
1-10nm	☐	☐	☐	☐	☐	☐

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

11-40nm	☐	☐	☐	☐	☐	☐
41-100nm	☐	☐	☐	☐	☐	☐

4. Beschrijving van het experiment en de risicoanalyse

4.1. **Beschrijving van de handelingen, de aangewende technieken en de locatie:**

Nummer deel-experiment	**Beschrijving handelingen en technieken**	**Gebruikte uitrusting**	**Nummers[4] gebruikte producten**
1	afwegen van gewenste reagentia	labojas, veiligheidsbril, handschoenen, (micro)pipetten, spatel, weegschuitjes, ionizing gun, glazen reactievial	1-5
2	toevoegen van reagentia aan reactor	reactor, magnetische roervlo	1-5
3	reactor op druk en temperatuur brengen	koperen blok, thermometer, magnetische roerplaat, steeksleutels	1-5
4	reactor koelen en openen	ijs, ijsbak, steeksleutels	1-5
5	opwerking van productmengsel	glazen vial (11 en 1,8 ml), micropipetten, glazen pipetten, crimp caps, capper, weegschaal, centrifuge, NMR-buisjes	6

Nummer deelexperiment	**Gebouw**	**Lokaal**	**Inperkings-niveau**	**Specificaties lokaal[5]**
1.	492-31	02.180	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
2.	492-31	02.180/03.311	C3/C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
3.	492-31	03.311	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
4.	492-31	03.311	C3	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
5.	492-31	02.180/02.172	C3/C1	☒ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:
6.				☐ eigen eenheid ☐ ruimte toegewezen aan andere eenheid:

[4] Nummer van product zoals aangeduid in sectie 3.1.

[5] Indien manipulaties worden uitgevoerd in een ruimte toegewezen aan een andere eenheid, dan moet deze risicoanalyse ook naar de betrokken leidinggevende gestuurd worden (in cc.).

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

4.2. **Frequentie uitvoering experiment:** ☒ Dagelijks
☐ Wekelijks
☐ Maandelijks
☐ Minder dan maandelijks

4.3. **Hier kan u meer informatie toevoegen die essentieel is voor het uitvoeren van de risicoanalyse (bv. beschrijving, foto's, reactieschema) of verwijzen naar een bijlage:**

4.4. **Risico's verbonden aan het experiment:**

Risico's verbonden aan het gebruik van chemische agentia of nanopartikels
☒ Kans op inademing overgieten, verwarming, …
☒ Kans op spatten
☒ Kans op verdamping en verspreiding door verwarming
☒ Kans op snijden door gebruik van naalden / scherpe materialen
☒ Kans op drukopbouw in recipiënt door reacties
☐ Transport van chemisch materiaal of nanopartikels
  ☐ binnen gebouw of gebouwencomplex: Beschrijf de maatregelen
  ☐ tussen KU Leuven gebouwen (niet op de openbare weg): Beschrijf de maatregelen :
  ☐ extern transport (over de openbare weg)
☐ Andere:

Andere risico's verbonden aan het experiment
☒ Verbranden, bevriezen (☐ hoge of lage temperaturen, ☐ cryogene stoffen, …)
☒ Implosie, explosie (☐ hoge drukken, ☐ lage drukken, ☐ onderdruk, …)
☒ Brand (☒ ovens, ☐ verwarmingsspiralen, ☐ bunsenbrander, ☒ oliebaden …)
☒ Niet-ioniserende straling (☒ NMR, ☐ lasers, ☐ UV-lampen, ...)
☐ Elektrocutie (☐ naakte contacten, ☐ vochtige omgeving, ☐ hoge vermogens, ...)
☐ Afgezonderde tewerkstelling afgelegen lokaal of plaats.
  Beschrijf de voorwaarden (bv. met 2 aanwezig, dodemans alarm, …):
☐ Valgevaar (☐ opstellingen op hoogte, ☐ in de hoogte, ☐ moeilijk bereikbaar, ...)
☐ Biologisch risico (☐ pathogene µ-organismen (specifieer): , ☐ GGO (specifieer gastheer-vector-insert): ,
  ☐ cellen (specificeer type en oorsprong): , ☐ bloed (specificeer oorsprong): , ☐ proefdieren
  (specificeer soort, wild-type/knock-out, ...): , …)
☒ Gassen: O2, N2, H2, Ar
☐ Ioniserende straling (X-stralen, radio-isotopen, ...) Specifieer:
☒ De kans bestaat dat bij een ernstig incident **NIET** zelfstandig alarm kan gegeven worden (bv. gebruik van zeer toxische dampen of gassen, explosierisico, aanwezigheid verstikkend gas, …)
☐ Andere:

5. Toe te passen voorzorgsmaatregelen

Indien niet alle voorzorgsmaatregelen toegepast kunnen worden, adviseert de Dienst VGM om de activiteiten niet te starten.

5.1. **Collectieve beschermingsmiddelen:**

Nummer deelexperiment[6]:	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Gesloten systeem (specifieer type): reactor	☐	☐	☒	☒	☐
Zuurkast (trekkast)	☒	☒	☐	☐	☒
Geventileerde omkasting	☐	☐	☒	☒	☐
Reactor kabinet	☐	☐	☐	☐	☐

[6] Nummer van het deelexperiment zoals aangeduid in sectie 4.1.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

Bioveiligheidskabinet met extractie naar buiten	☐	☐	☐	☐	☐
Plaatselijke afzuiging	☐	☐	☐	☐	☐
Ruimtelijke afzuiging	☒	☒	☒	☒	☒
Veiligheidsscherm	☐	☐	☐	☐	☐
Opvangbakken onder opstelling	☐	☐	☐	☐	☐
Gasdetectie (type) brandbare of giftige gassen:					
- Draagbare	☐	☐	☐	☐	☐
- Ruimtelijk	☒	☒	☒	☒	☒
- Branddetectie (ruimtelijk)	☒	☒	☒	☒	☒
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐
Andere:	☐	☐	☐	☐	☐

5.2. **Persoonlijke beschermingsmiddelen[7]:**

Nummer deelexperiment[6]:	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Algemene bescherming:					
- Laboschort/werkkledij	☒	☒	☒	☒	☒
- Wegwerp overschoenen	☐	☐	☐	☐	☐
- Wegwerp hygiëne haarnetje	☐	☐	☐	☐	☐
- Wegwerp overall	☐	☐	☐	☐	☐
- Wegwerp laboschort	☐	☐	☐	☐	☐
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐
Gelaatsbescherming:					
- Veiligheidsbril	☒	☒	☒	☒	☒
- Ruimtezichtbril	☐	☐	☐	☐	☐
- Gelaatsscherm	☐	☐	☐	☐	☐
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐
Ademhalingsbescherming:					
- Wegwerp stofmasker P1	☒	☒	☒	☒	☒
- Wegwerp stofmasker P3	☐	☐	☐	☐	☐
- Wegwerp hygiënemasker/chirurgisch masker	☐	☐	☐	☐	☐
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐
Handschoenen:					
- Wegwerp nitrile EN 374	☒	☒	☒	☒	☒
- Wegwerp vinyl EN 374	☐	☐	☐	☐	☐
- Nitrile EN 374	☐	☐	☐	☐	☐
- Cryogene handschoenen	☐	☐	☐	☐	☐
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐
Gehoorbescherming:					
- Wegwerp oordopjes	☐	☐	☐	☐	☐
- Gehoorbeugel	☐	☐	☐	☐	☐
- Oorkappen	☐	☐	☐	☐	☐
- Andere:	☐	☐	☐	☐	☐

5.3. **Specifieke preventiemaatregelen:**

☒ Controle werking zuurkast
☒ Controle glaswerk op barsten
☐ Bevestigen spanringen aan koelslangen
☐ Automatisch uitschakelen verwarmingssysteem bij defecte koeling
☐ Overdrukbeveiligingssysteem
☐ Brandblusser voor metaalbranden (D-blusser) aanwezig
☐ Zuurstofkit aanwezig (verplicht bij het werken met cyaniden)
☐ Aanwezigheid gasmasker met specifieke filters (interventie)
☐ Aanwezigheid calciumgluconaatzalf (werken met waterstoffluoride)

[7] Richtlijnen over het verkrijgen van Persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM's): via uw VGM-antenne of de website van de Dienst VGM.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

☒ Interventiekit aanwezig
☐ Specifiek neutralisatieproduct aanwezig nl.
☐ Aanwezigheid van een tweede persoon in de buurt vereist
☐ Automatisch alarmsysteem (bv. dodemansalarm)
☐ Andere:

5.4. **Werkpraktijken**
☒ Code Goede Laboratoriumpraktijk toepassen
☒ Interne opleiding en begeleiding
☒ Selectieve inzameling van afval – chemisch afval
☐ Andere:

6. Afvalverwerking - Chemisch afval

6.1. **Duid aan welke afvalfracties u verwacht en duid per afvalfractie de categorie van het chemisch afval aan:**

Afvalfractie	**Afvalcategorie**	**Recipiënt aanwezig**
Zuivere stoffen:		
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Mengsels:		
Hoofdcomponent: chloroform met organische componenten	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: waterfase met Pt-complex met chloorliganden en organische componenten	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: azijnzuur met Pt-complex met chloorliganden en organische componenten	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☒ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☒
Hoofdcomponent: met	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Hoofdcomponent: met	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Hoofdcomponent: met	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
Andere:		
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐
	☐1 - ☐2 - ☐ 3 - ☐ 4 - ☐5 - ☐ 6 - ☐ Andere:	☐

7. Maatregelen in bijzondere situaties

7.1. **Bij falen en terug activeren van nutsvoorzieningen (incl. afwijken van specificaties):**

Nutsvoorziening:	**Gevolg(en) bij falen/uitvallen:**	**Is dit een VGM-probleem, ja/nee?**	**Indien ja, omschrijf de maatregelen:**
Elektriciteit	Reactor koelt af.	Nee.	

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

Ventilatie	Inademen schadelijke producten bij afwegen en opwerken van de stalen.	Ja	1. alle trekkasten sluiten 2. iedereen verwittigen 3. VGM bellen
Gasvoorziening	Geen reactie	Nee	
(Koel)water	Niet van toepassing		
Perslucht	Niet van toepassing		
Inerte atmosfeer	Niet van toepassing		
Vacuüm	Niet van toepassing		
Andere:			

Nutsvoorziening:	**Gevolg(en) bij het terug activeren:**	**Is dit een VGM-probleem, ja/nee?**	**Indien ja, omschrijf de maatregelen:**
Elektriciteit	Door terug op te warmen kan gasfase in reactor binnen het explosiegebied terechtkomen.	Nee	Reactor is gesloten en er zijn normaal gezien geen vonken/andere ontstekingsbronnen aanwezig.
Andere:			

7.2. **Kan het experiment doorgaan indien de opstelling onbewaakt wordt achtergelaten (= doorlopende proeven)?**
☒ Niet van toepassing: de opstelling wordt nooit onbewaakt achtergelaten.
☐ Ja.
In dit geval wordt de procedure "Doorlopende activiteiten - onbewaakt" toegepast.
☐ Neen, bijkomende maatregelen zijn nodig.
Omschrijf de bijkomende maatregelen:
Bovendien wordt de procedure "Doorlopende activiteiten - onbewaakt" toegepast.

7.3. **Is werken buiten de normale werkuren toegelaten?**
☒ Neen
☐ Ja. Beschrijf welke bijkomende maatregelen hiervoor zijn genomen (vb: ventilatie, tweede persoon aanwezig, dodemansalarm, ….):

7.4. **Beschrijf uw procedure voor snelle *shutdown* of de maatregelen die u neemt bij evacuatie van het gebouw:**
Verwarming uitzetten, zuurkast/trekkast dicht, gasleiding dichtdraaien.

7.5. **Beschrijf de richtlijnen bij een morsincident:**
Er is een spilkit (incl. vermiculiet) om gemorst materiaal op te ruimen.

8. Besluit / Opmerkingen / Vragen

Noteer hier eventueel bijkomende opmerkingen of vragen:

Bezorg het ingevulde risicoanalyseformulier aan uw VGM-antennecoördinator en leidinggevende.

Indien acuut gevaarlijke producten van klasse E4 voorkomen, dan legt de VGM-antennecoördinator deze risicoanalyse voor aan de Dienst VGM.

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

9. Advies Dienst VGM

Deze ruimte is voorbehouden voor het advies van de Dienst VGM:

VGM – www.kuleuven.be/vgm - RisanCV_NL_20160617_FM

Vulgariserende samenvatting

Aardolie en aardgas bestaan voor een belangrijk deel uit alkanen. Een wereldwijde beschikbaarheid, in combinatie met een gunstige prijs, maken van alkanen dan ook een aantrekkelijk startmateriaal voor de synthese van talrijke chemicaliën. Alkanen bevatten bovendien reeds een alifatische keten, wat hen bijzonder geschikt maakt voor het vervaardigen van lineaire eindstandige alcoholen. In de huidige industrie wordt op basis van deze moleculen een brede waaier aan detergenten, geurstoffen en weekmakers geproduceerd. Door de sterke koolstof-waterstof (C–H) bindingen zijn alkanen echter weinig reactief. Tot op heden is er bijgevolg nog geen grootschalig proces voorhanden om deze verbindingen rechtstreeks te hydroxyleren tot de beoogde alcoholen. Zodoende is de petrochemische industrie vandaag aangewezen op energie-intensieve processen, waarin de omzetting wordt bewerkstelligd in meerdere stappen. Om een oplossing te bieden voor deze fundamentele problematiek, wordt intensief onderzoek verricht naar uiteenlopende strategieën om de C–H bindingen op een alternatieve wijze te activeren. Een veelbelovende technologie is activatie m.b.v. elektrofiele transitiemetalen, bijv. platina (Pt) of palladium (Pd), met als oudste voorbeeld het Shilovsysteem. Hierin wordt een homogene, Pt-gebaseerde katalysator ingezet voor de selectieve hydroxylatie van korte alkanen in waterig midden. De solventkeuze beperkt de toepasbaarheid van dit systeem echter tot wateroplosbare moleculen.

In deze masterproef werd aangetoond dat het Shilovconcept ook werkzaam is in azijnzuur als solvent, hetgeen drie belangrijke voordelen biedt. Allereerst wordt het substraatbereik uitgebreid naar wateronoplosbare substraten, met name langere alkanen. Daarenboven treedt verestering van de gewenste alcoholen op, wat hen resistenter maakt t.o.v. verdere oxidatie. Ten slotte, laat de hogere oplosbaarheid van moleculaire zuurstof in azijnzuur toe om een milieuvriendelijk, abundant en goedkoop oxidans in te zetten. Op basis van fundamentele inzichten werd bovendien ondubbelzinnig aangetoond dat de Pt-gebaseerde katalysator daadwerkelijk de uiterst inerte C–H bindingen in alkanen activeert en verantwoordelijk is voor de uitzonderlijke selectiviteit voor het eindstandige alcohol. Ondanks de noemenswaardige efficiëntie van de verestering, bleek deze vorm van bescherming evenwel onvoldoende te zijn. In dat opzicht werden diverse alternatieve strategieën geëvalueerd. Om dit systeem op grote schaal te implementeren, dient toekomstig onderzoek zich dus te richten op het optimaliseren van de productstabiliteit, evenals op een verhoging van de reactiesnelheid.