Universiteit Antwerpen
Faculteit Wetenschappen

Faculteit Wetenschappen
Departement chemie

Systematische substitutie van hoog-risicochemicaliën in organische onderwijs-laboratoria aan Quy Nhon Universiteit

Proefschrift voorgelegd tot het behalen van de graad van academische bachelor aan de Universiteit Antwerpen te verdedigen door
Jenno Vanassche

Promotor: Vera Meynen
Co-promotor: Filip Lemière

Antwerpen, 2026

Inhoudstafel

Dankwoord iv

Afkortingenlijst v

Abstract Nederlands viii

English abstract ix

1 Inleiding 1

1.1 IUC VLIR-UOS-project 1

1.1.1 SP7: Ontwikkeling van veilige laboratoriumpraktijken en duurzaam afvalbeheer op QNU 1

1.2 Groene chemie 1

1.2.1 De 12 principes van groene chemie 1

1.2.2 Groene chemie in onderwijslaboratoria 2

1.3 Uitdagingen bij het vergroenen van organische laboratoria 4

1.3.1 Contextuele kadering aan QNU 4

1.3.2 Specifieke kenmerken van organische labo's 4

1.3.3 Uitdagingen bij substitutie 5

1.4 Bestaande strategieën en beoordelingskaders voor vergroening van laboratoria 6

1.4.1 Veiligheids- en duurzaamheidsselectiegidsen 6

1.4.2 Solventselectie en compatibiliteitsmodellen 8

1.4.2.1 Hansen solubility parameters 8

1.4.3 Reagentiaselectie 10

1.5 Holistische aanpak 11

1.5.1 Didactische en praktische randvoorwaarden 11

1.6 Doel 12

2 Methodologie 13

2.1 Uitbreiding van het Excel-gebaseerde risicoanalyse-instrument 13

2.1.1 Vertrekpunt van de studie: Bestaande risico-evaluatie via Excel 13

2.1.2 Scoringsysteem EHS-criteria 13

2.1.3 Bijkomende parameters 16

2.2 Praktische uitvoering voor experimenten 17

2.2.1 Beslisboom voor substitutie: solvent, reagens of volledige proef 17

2.2.2 Validatie en vergelijking van alternatieven 18

2.2.3 Risicoreductie 18

3 Resultaten en discussie 19

3.1 Uitvoering op experimenten 19

3.1.1 Selectie van de geanalyseerde proeven 19

3.1.2 Proef 1: Brominatie van aniline 21

3.1.2.1 Gevaarsprofiel 21

3.1.2.2 Functionele analyse 22
3.1.2.3 Voorgestelde alternatieven 23
3.1.2.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven 24
3.1.3 Proef 2: Brominatie van aceton 25
3.1.3.1 Gevaarsprofiel 25
3.1.3.2 Functionele analyse 26
3.1.3.3 Voorgestelde alternatieven 27
3.1.3.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven 28
3.1.4 Proef 3: Preparatie van fenol-formaldehyde hars 30
3.1.4.1 Gevaarsprofiel 30
3.1.4.2 Functionele analyse 31
3.1.4.3 Voorgestelde alternatieven 32
3.1.4.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven 34
3.1.5 Risicoreductie op overige proeven 35
4 Toekomstperspectief 38
5 Conclusie 39
6 Referenties 42
7 Appendix I 47
7.1 Functionele groepen 47
7.2 Scoretabellen: 47
7.2.1 Corrosiviteit[30] 47
7.2.2 Acute toxiciteit[30] 47
7.2.3 Chronische toxiciteit[30, 46] 48
7.2.4 Acute aquatische toxiciteit[30] 48
7.2.5 Brandbaarheid[28] 49
7.2.6 Reactiviteit 49
7.3 Nucleofiliciteits- en elektrofielkader[18, 47] 50
7.4 Berekeningen 50
7.4.1 Proef 1 50
7.4.1.1 Gevaarscore 50
7.4.1.2 Atoomeconomie 50
7.4.1.3 Kost 51
7.4.2 Proef 2 51
7.4.2.1 Gevaarscore 51
7.4.2.2 Atoomeconomie 52
7.4.2.3 Kost 52
7.4.3 Proef 3 52

7.4.3.1 Gevaarscore 52
7.4.3.2 Kost 53
8 Appendix II 54
8.1 Labonota's organische chemie QNU 54
8.1.1 Experiment 9.4: brominatie van aniline 54
8.1.2 Experiment 7.10: brominatie van aceton 54
8.1.3 Experiment 13.5: polymerisatie van formaldehyde-fenol 54

Dankwoord

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruikmaken om enkele personen te bedanken die mij tijdens het schrijven van deze thesis hebben ondersteund, begeleid en gemotiveerd.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor, prof. dr. Vera Meynen, bedanken voor haar waardevolle begeleiding gedurende dit volledige traject. De regelmatige meetings, de uitgebreide feedback en de kritische vragen hebben mij geholpen om mijn onderzoek telkens verder aan te scherpen en beter te structureren. Haar bereidheid om mee na te denken, vragen te beantwoorden en richting te geven wanneer bepaalde onderdelen nog onduidelijk waren, heeft een belangrijke rol gespeeld in de totstandkoming van deze thesis. Dankzij haar begeleiding heb ik niet alleen inhoudelijk veel bijgeleerd, maar ook geleerd om kritischer en systematischer naar mijn eigen werk te kijken.

Daarnaast wil ik mijn co-promotor, prof. dr. Filip Lemière, bedanken voor zijn ondersteuning bij het organisch-chemische luik van deze thesis. Zijn opmerkingen op specifieke delen van de thesis hebben geholpen om de organisch-chemische onderbouwing te versterken en bepaalde keuzes duidelijker te formuleren.

Ook wil ik Steff De Bondt, mede-collega chemie, bedanken voor de motivatie en steun tijdens dit thesisproces. De gezamenlijke eetmomenten, koffiepauzes en gesprekken zorgden voor de nodige ontspanning tussen het werken door. Op momenten waarop het werk zwaar of langdradig werd, hielpen deze pauzes om opnieuw energie en motivatie te vinden. Het was fijn om dit traject niet volledig alleen te doorlopen en iemand te hebben die de uitdagingen van een thesis binnen de opleiding chemie goed begreep.

Tot slot wil ik mijn partner, Zara Vierbergen, heel graag bedanken voor haar steun, geduld en aanmoediging gedurende deze periode. Zij stond voor mij klaar tijdens de vele late uren en drukke momenten, en bleef mij motiveren wanneer het schrijven moeilijker verliep. Ook haar hulp bij het nalezen van delen van deze thesis waardeer ik enorm. Haar steun, begrip en aanwezigheid hebben veel voor mij betekend en hebben dit intensieve traject een stuk draaglijker gemaakt.

Aan iedereen die op welke manier dan ook heeft bijgedragen aan de totstandkoming van deze thesis: hartelijk bedankt.

Afkortingenlijst

Afkorting	Uitgeschreven vorm	Korte beschrijving
ACS	*American Chemical Society*	Amerikaanse wetenschappelijke vereniging voor chemie die richtlijnen en hulpmiddelen aanbiedt.
AE	*Atoomeconomie*	Maat voor de efficiëntie van een reactie, uitgedrukt als het percentage atomen uit de reagentia dat in het product terechtkomt.
AGW	*Alarmerings-grenswaarde*	Concentratie/interventie-waarde voor acute blootstelling van een stof waarboven irreversibele of andere ernstige gezondheidsschade kan optreden door directe toxische effecten bij een blootstelling van 1 uur of minder.
BIG	*Brandweer Informatie Gevaarlijke Stoffen*	Databank met informatie over gevaarlijke stoffen, initieel ontwikkeld voor brandweer en interventiediensten. De databank bevat o.a. informatie over blootstelling, interventie, opruiming, transport, compatibiliteit met materialen en noodresponswaarden.
CLP	*Classification, Labelling and Packaging van stoffen en mengsels*	Richtlijn die bepaalt (a.d.h.v. vaste waarden) hoe chemische stoffen en mengsels moeten worden ingedeeld, geëtiketteerd en verpakt op basis van hun gevaren.
CMR	*Carcinogeen, Mutageen of Reprotoxisch*	Stoffen die kanker, genetische schade of voortplantingsschade veroorzaken.
DMF	*Dimethylformamide*	Een veelgebruikt aprotisch oplosmiddel, bekend om zijn gezondheidsrisico's (bv. leverschade, inademing- en reproductietoxiciteit...)
EHS	*Environment, Health and Safety*	Beoordelingscriteria voor chemische risico's.
GHS	*Globally Harmonized System of Classification and*	Wereldwijd systeem voor etikettering en classificatie van chemische stoffen.

	Labelling of Chemicals	
GSK	*GlaxoSmithKline*	Farmaceutisch bedrijf dat solventselectiegidsen ontwikkelde.
HSP	*Hansen solubility parameters*	Parameters die de fysisch-chemische compatibiliteit tussen een stof en een solvent beschrijven.
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*	Internationale organisatie die richtlijnen opstelt om de ontwikkeling, registratie en veiligheid van geneesmiddelen te harmoniseren.
IUC	*Institutional University Cooperation*	Meerjarig samenwerkingsprogramma tussen universiteiten.
LBW	*Levensbedreigende waarde*	Concentratie/interventie-waarde voor acute blootstelling van een stof waarboven mogelijk sterfte of een levensbedreigende aandoening door toxische effecten kan optreden binnen enkele dagen na een blootstelling van 1 uur of minder.
LC_{50}	*Lethal Concentration, 50%*	De concentratie van een stof in lucht of water waarbij 50% van een testpopulatie overlijdt binnen een bepaalde blootstellingstijd.
LD_{50}	*Lethal Dose, 50%*	De dosis van een stof waarbij 50% van een testpopulatie overlijdt, meestal uitgedrukt in mg stof per kg lichaamsgewicht.
NFPA	*National Fire Protection Association*	Amerikaans systeem voor gevarenclassificatie.
NIOSH	*National Institute for Occupational Safety and Health*	Amerikaans onderzoeksinstituut dat zich richt op de veiligheid en gezondheid op de werkvloer.
PBM	*Persoonlijk beschermingsmiddel*	Uitrusting die individuen beschermt tegen risico's.
PtD	*Prevention through Design*	Benadering waarbij al in de ontwerpfase van een proces geprobeerd wordt gevaren te elimineren of te verminderen.

QNU	*Quy Nhon University*	Partneruniversiteit in Vietnam.
SDS	*Safety Data Sheet*	Document met info over gevaren en hantering van stoffen.
SP7	*Subproject 7*	7e subproject/onderdeel van het IUC-programma aan Quy Nhon University.
TGG-8	*Tijdgewogen gemiddelde 8 uur*	Wettelijke arbeidsgrenswaarde die aangeeft aan welke concentratie werknemers maximaal mogen worden blootgesteld, gemiddeld over een werkdag van 8 uur, gedurende een volledige loopbaan.
TGG-15	*Tijdgewogen gemiddelde 15 minuten*	Wettelijke kortetijdsgrenswaarde die de maximaal aanvaarde concentratie aangeeft voor een blootstelling van maximaal 15 minuten. Deze blootstelling mag maximaal 4 keer per dag optreden, met minstens 1 uur tussen twee blootstellingen.
VRW	*Voorlichtings-richtwaarde*	Concentratie/interventie-waarde voor acute blootstelling van een stof die met grote waarschijnlijkheid door het merendeel van de blootgestelde bevolking hinderlijk wordt waargenomen of waarboven lichte, snel reversibele gezondheidseffecten mogelijk zijn bij een blootstelling van 1 uur of minder.
VLIR-UOS	*Vlaamse Interuniversitaire Raad – Universitaire Ontwikkelingssamen-werking*	Samenwerkingsorganisatie voor academische ontwikkelingsprojecten.

Abstract Nederlands

Deze thesis kadert binnen het 10-jarige IUC-programma van VLIR-UOS en sluit aan bij de samenwerking met QNU in Vietnam, meer bepaald bij SP7 rond veilige laboratoriumpraktijken en duurzaam afvalbeheer. Binnen dit kader onderzoekt deze studie hoe bestaande organische onderwijspractica aan QNU veiliger en duurzamer kunnen worden herontworpen, zonder verlies van chemische relevantie, praktische uitvoerbaarheid of didactische waarde. Organische practica gebruiken vaak solventen, reagentia en gevormde (neven)producten met aanzienlijke risico's voor gezondheid, veiligheid en/of milieu. Bestaande EHS-gebaseerde beoordelingsmodellen helpen om gevaarlijke stoffen te identificeren en proeven te prioriteren, maar bieden minder houvast bij de keuze van concrete, functioneel equivalente alternatieven. Dit is vooral in de organische chemie problematisch, omdat stoffen naast hun gevarenprofiel ook een specifieke functionele en mechanistische rol vervullen.

Daarom bouwt deze thesis verder op een eerder ontwikkeld Excel-gebaseerd risicoanalyse-instrument, dat werd uitgebreid tot een systematisch en functioneel beslissingskader. De EHS-screening omvat brandbaarheid, corrosiviteit, reactiviteit, acute en chronische toxiciteit en acute aquatische toxiciteit. Reactiviteit verwijst hier naar het type gevaar volgens haar classificatie zoals oxiderend, zelfreactief, pyrofoor of waterreactief. Daarnaast werd per stof een functionele analyse toegevoegd, met aandacht voor rol, kritische functie, functionele groep, nucleofiel of elektrofiel karakter en, voor solventen, protisch of aprotisch gedrag. Voor solventsubstitutie werd dit aangevuld met HSP, zodat ook de fysisch-chemische compatibiliteit van alternatieven kan worden beoordeeld. Na prioritering van de meest risicovolle proeven werd nagegaan of solventsubstitutie, reagenssubstitutie of volledige vervanging van de proef aangewezen was. De alternatieven werden vergeleken op basis van gevaarscore, AE, kost, literatuurondersteuning en procesveiligheid.

Uit de screening van 98 organische practicumproeven werd een top 10 van hoog-risico-experimenten opgesteld. De bromering van aniline, de α-bromering van aceton en de bereiding van fenol-formaldehydehars werden diepgaander onderzocht omdat zij verschillende risicoprofielen vertegenwoordigen: gebruik van toxisch en corrosief broom, combinatie van broom met CCl_4 en gebruik van toxische monomeren. De meeste berekende gevaarscores lagen typisch tussen 5 en 10; binnen dit bereik wijzen scores rond 5 op een relatief lager risico, terwijl scores dichter bij 10 een duidelijk hoger risico aangeven.

Voor de bromering van aniline had het oorspronkelijke experiment een gevaarscore van 9,8; een AE van 57,6% en een ruwe kostindex van €616,0 per L/kg gebruikte chemicaliën. Het systeem met KBr, H_2O_2 en azijnzuur gaf de beste combinatie van veiligheid en materiaal-efficiëntie, met een gevaarscore van 5,5 en een AE van 74,3%, terwijl het alternatief met NaBr, NaOCl en HCl economisch het meest aantrekkelijk was met een kostindex van €299,9 L/kg. Voor de α-bromering bedroeg de oorspronkelijke gevaarscore 9,4 en de alternatieven verlaagden deze score tot ongeveer 7,3–8,0. Het NBS/*p*-TsOH-systeem scoorde het best op veiligheid, terwijl het HBr/H_2O_2-systeem gunstiger was op vlak van AE, nevenproducten en kost. Voor de fenol-formaldehydehars werd de oorspronkelijke gevaarscore van 9,0 verlaagd tot 7,2 voor resorcinol-tereftaalaldehyde; 6,5 voor fenol-glyoxal en 5,5 voor tannine-glyoxal. Vooral tannine-glyoxal bleek interessant, omdat de kostindex daalde tot €526,3 L/kg en een plantaardige polyfenolische grondstof werd gebruikt.

De bestaande EHS-tool kon dus effectief worden uitgebreid met functionele analyse en HSP om mogelijke veiligere vervangingen van bestaande organische practica aan QNU voor te stellen. De beste keuze vereisde telkens een afweging tussen veiligheid, kost en didactische bruikbaarheid. De ontwikkelde aanpak maakt het zo mogelijk om hoog-risico-experimenten systematisch te identificeren, prioritaire risicobronnen te bepalen en gerichte alternatieven te formuleren die beter aansluiten bij de lokale context van QNU.

English abstract

This thesis is situated within the 10-year IUC programme of VLIR-UOS and aligns with the collaboration with QNU in Vietnam, more specifically with SP7, which focuses on safe lab practices and sustainable waste management. Within this framework, this study investigates how existing organic chemistry teaching practicals at QNU can be redesigned to become safer and more sustainable, without losing their chemical relevance, practical feasibility or didactic value. Organic chemistry practicals often use solvents, reagents and formed (side)products with significant risks to health, safety and/or the environment. Existing EHS-based assessment models help to identify hazardous substances and prioritize experiments, but provide less guidance for selecting concrete, functionally equivalent alternatives. This is particularly problematic in organic chemistry, because substances not only have a hazard profile, but also fulfil a specific functional and mechanistic role.

Therefore, this thesis builds on a previously developed Excel-based risk analysis tool, which was expanded into a systematic and functional decision-making framework. The EHS screening includes flammability, corrosivity, reactivity, acute and chronic toxicity, and acute aquatic toxicity. Reactivity here refers to the type of hazard according to its classification, such as oxidizing, self-reactive, pyrophoric, or water-reactive. In addition, a functional analysis was added for each substance, focusing on its role, critical function, functional group, nucleophilic or electrophilic character and, for solvents, protic or aprotic behaviour. For solvent substitution, this was supplemented with HSP, allowing the physicochemical compatibility of alternatives to be assessed as well. After prioritizing the highest-risk experiments, it was determined whether solvent substitution, reagent substitution or complete replacement of the experiment was most appropriate. The alternatives were compared based on hazard score, AE, cost, literature support and process safety.

From the screening of 98 experiments, a top 10 of high-risk experiments was established. The bromination of aniline, the α-bromination of acetone and the preparation of phenol-formaldehyde resin were investigated in greater depth because they represent different risk profiles: the use of toxic and corrosive bromine, the combination of bromine with CCl_4 and the use of toxic monomers. Most calculated hazard scores typically ranged between 5 and 10; within this range, scores around 5 indicate a relatively lower risk, whereas scores closer to 10 indicate a clearly higher risk.

For the bromination of aniline, the original experiment had a hazard score of 9.8, an AE of 57.6% and a rough cost index of €616.0 per L/kg of chemicals used. The system with KBr, H_2O_2 and acetic acid provided the best combination of safety and material efficiency, with a hazard score of 5.5 and an AE of 74.3%, while the alternative with NaBr, NaOCl and HCl was the most economically attractive, with a cost index of €299.9 L/kg. For the α-bromination of acetone, the combination of Br_2 and CCl_4 was identified as particularly problematic. The original hazard score was 9.4, and the alternatives reduced this score to approximately 7.3–8.0. The NBS/*p*-TsOH system scored best in terms of safety, whereas the HBr/H_2O_2 system was more favourable in terms of AE, side products and cost. For the phenol-formaldehyde resin, the original hazard score of 9.0 was reduced to 7.2 for resorcinol-terephthalaldehyde, 6.5 for phenol-glyoxal and 5.5 for tannin-glyoxal. Tannin-glyoxal proved particularly interesting because the cost index decreased to €526.3 L/kg and a plant-based polyphenolic raw material was used.

Thus, the existing EHS-tool could effectively be expanded with functional analysis and HSP to propose potentially safer replacements for existing organic chemistry practicals at QNU. The best choice always required a balance between safety, cost and didactic usability. This developed approach makes it possible to systematically identify high-risk experiments, determine priority risk sources and formulate targeted alternatives that better fit the local context of QNU.

1 Inleiding

1.1 IUC VLIR-UOS-project

Het 10-jarig "*Institutional University Cooperation*" (IUC)-programma van VLIR-UOS is een initiatief om langdurige samenwerkingen tussen partneruniversiteiten in het Globale Zuiden en Vlaamse universiteiten te creëren[1]. Het programma focust zich niet uitsluitend op externe ontwikkelingsproblemen, maar wil ook verandering binnen de partneruniversiteiten zelf bevorderen. Dat gebeurt op twee manieren, namelijk door interne veranderingsprocessen te ondersteunen die via overkoepelende subprojecten bijdragen aan betere institutionele prestaties enerzijds, en door de onderwijs- en onderzoekscapaciteit te versterken via diverse subprojecten rond academische thema's anderzijds. Sinds september 2022 loopt de IUC-samenwerking met Quy Nhon University (QNU) in Vietnam[2]. Deze samenwerking streeft naar het versterken van het vermogen van QNU om, met het oog op duurzame ontwikkeling, de leefomstandigheden en levenskwaliteit van lokale gemeenschappen in de Zuid-Centrale Kustregio en de Centrale Hooglanden van Vietnam te verbeteren via innovatief onderzoek.

1.1.1 SP7: Ontwikkeling van veilige laboratoriumpraktijken en duurzaam afvalbeheer op QNU

De IUC-QNU samenwerking bestaat uit 7 subprojecten, waarbij de focus van dit werk ligt op het 7^{e} subproject (SP7), gericht op het ontwikkelen van een veilig laboratoriumsysteem en duurzaam afvalbeheer[2, 3]. Binnen SP7 wordt afvalbeheer breed opgevat en omvat het niet alleen laboratoriumafval, maar ook bredere afvalstromen op de campus (bv. plastic recycling). Aangezien deze thesis focust op organische onderwijspractica, wordt afvalbeheer verder enkel besproken wanneer het rechtstreeks verband houdt met het gebruik, de verwerking of de vermindering van chemisch laboratoriumafval. Verder werd in het kader van SP7 in 2025 al enkele specifieke veiligheidstrainingen georganiseerd voor QNU-studenten in chemiegerelateerde vakgebieden om vertrouwd te geraken met veilige praktijken. Eveneens dienden deze trainingen voor het verbeteren van de kwaliteit van het onderwijs in laboratoriumgerelateerde disciplines. Hierbij deelden experten kennis over chemische veiligheid, waaronder het herkennen, analyseren en aanpakken van chemische risico's om incidenten te vermijden. Hiernaast kregen de studenten ook begeleiding bij het herkennen van mogelijke gevaren en maakten ze kennis met het GHS, inclusief gevarenpictogrammen en het correct dragen van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM's). De trainingssessies boden zo waardevolle praktische kennis en competenties, en droegen bij aan het vormen van een veilige en professionele houding in het laboratorium.

1.2 Groene chemie

1.2.1 De 12 principes van groene chemie

Het doel van SP7 sluit aan bij de bredere principes van groene chemie, die in essentie streven naar het minimaliseren van gevaarlijke stoffen en het ontwikkelen van veiligere, efficiëntere en milieuvriendelijkere chemische processen[4]. Groene chemie kan worden gedefinieerd als het ontwerpen van chemische producten en processen met als doel het gebruik en de vorming van gevaarlijke stoffen zoveel mogelijk te verminderen of te vermijden[5, 6]. Deze benadering moet echter breder worden opgevat dan louter toxiciteitsreductie, aangezien ze ook betrekking heeft op afvalvermindering, energie- en grondstoffenefficiëntie, duurzamere uitgangsstoffen en levenscyclusaspecten, waaronder de uiteindelijke verwerking van producten en afvalstromen[5]. De 12 principes van groene chemie, ontwikkeld door Amerikaanse chemici Paul Anastas en John

Warner, bieden zo een wetenschappelijk kader voor het creëren van veiligere en duurzamere chemische processen[7].

In deze thesis zullen voornamelijk principes 1, 2, 3, 5 en 12 (Fig. 1)[4] aan bod komen, die zich focussen op het voorkomen van chemisch afval, verhoging in de atoomeconomie, het verminderen van het gebruik en de vorming van gevaarlijke stoffen, het kiezen van veiligere oplosmiddelen en hulpstoffen en het verhogen van de inherente veiligheid van chemische processen. Deze principes zijn niet alleen relevant in een onderwijscontext, maar worden ook toegepast in verschillende industriële sectoren[5]. Een voorbeeld uit de farmaceutische sector is Pfizer, waar de toepassing van groene chemieprincipes heeft bijgedragen aan een aanzienlijke vermindering van de afvalproductie[5].



Figuur 1. De 12 principes van groene chemie[4]

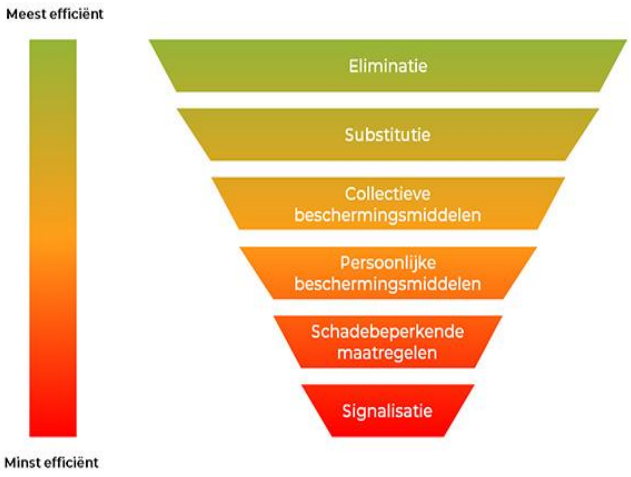
1.2.2 Groene chemie in onderwijslaboratoria

Binnen de opleiding chemie staat praktische laboratoriumervaring centraal, omdat studenten er inzicht verwerven in chemische reacties en tegelijk belangrijke technische vaardigheden ontwikkelen[5]. Laboratoriumoefeningen vormen dan ook een onmisbaar onderdeel van het wetenschappelijk onderwijs, en in het bijzonder van de chemie. Tegelijk brengen veel van de gebruikte chemicaliën risico's met zich mee voor de menselijke gezondheid en/of het milieu, aangezien in laboratoria vaak met toxische en andere gevaarlijke stoffen wordt gewerkt. In onderwijslaboratoria richt groene chemie zich zo op het herontwerpen van practicumexperimenten met als doel de veiligheid te verhogen, de milieu-impact te verlagen en het gebruik van gevaarlijke stoffen te beperken, zonder afbreuk te doen aan de educatieve waarde van het experiment. Er moet steeds een evenwicht worden gezocht tussen duurzaamheid, milieuveiligheid en didactische doelstellingen. Een alternatief experiment of een vervangende stof is pas echt geschikt wanneer deze niet alleen een gunstiger veiligheids- of milieuprofiel heeft, maar ook toelaat om de beoogde chemische concepten, technieken en leerdoelen op een didactisch waardevolle manier te behouden.

Binnen het organisch chemisch practicum krijgen studenten bovendien de mogelijkheid om rechtstreeks ervaring op te doen met reacties en technieken die fundamenteel zijn voor de organische chemie[8]. Hoewel de integratie van groene chemie in dit onderwijs nog niet overal ingeburgerd is, hebben reeds veel chemieafdelingen deze benadering opgenomen in hun organische laboratoriumonderwijs en in andere onderdelen van het curriculum. Een aantal instellingen hebben dit engagement ook formeel vastgelegd via het *Green Chemistry Commitment*[8], waarbij zij zich focussen op het implementeren van de leerdoelstellingen rond groene chemie in hun opleiding. Door groene chemie in het curriculum te integreren, worden toekomstige chemici gestimuleerd om kritisch na te denken over hun chemische keuzes en om actief te zoeken naar manieren om de veiligheids-, gezondheids- en milieueffecten van de stoffen en processen die zij ontwerpen te beperken. Daarbij gaat het niet alleen om gezondheidseffecten, maar ook om fysische gevaren zoals brandbaarheid, corrosiviteit en reactiviteit van stoffen. Het integreren van groene chemie in practica kan daarom niet enkel bijdragen aan een vermindering van afvalvorming en blootstelling aan gevaarlijke stoffen, maar ook aan de ontwikkeling van een duurzame en veiligheidsgerichte laboratoriumcultuur. Wanneer studenten actief betrokken

worden bij de beoordeling van solventen, reagentia en groene chemie-metrics, leren zij niet alleen bestaande procedures uit te voeren, maar ook onderbouwde keuzes te maken op basis van veiligheid, gezondheid en milieu-impact.

De meest effectieve manier om chemische risico's in het laboratorium te beperken, is door gevaren in het proces te elimineren of te vervangen door minder gevaarlijke alternatieven[8]. Zo wordt blootstelling aan de bron verminderd in plaats van achteraf beheerst. Dit principe staat centraal in het *Prevention through Design* (PtD)-initiatief van het *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) en sluit nauw aan bij de principes van groene chemie[9]. Hiervoor bestaat er een kader, namelijk de preventiehiërarchie[10], die al lang gebruikt wordt voor het beperken van de risico's voor werknemers door verschillende beheersopties te doorlopen, te beginnen met eliminatie, gevolgd door substitutie (Fig. 2)[11]. Eliminatie en substitutie verschillen daarbij fundamenteel van elkaar. Bij eliminatie wordt de gevarenbron volledig verwijderd, waardoor het risico in principe verdwijnt. Bij substitutie blijft de noodzakelijke functie behouden, maar wordt de gevaarlijke stof of processtap vervangen door een minder gevaarlijk alternatief. Substitutie staat daarom onder eliminatie. Het gevaar wordt niet volledig weggenomen, maar wel gereduceerd. Naarmate men in de hiërarchie naar beneden gaat, worden beheersmaatregelen doorgaans minder effectief omdat ze meer afhankelijk zijn van menselijk handelen. Technische en organisatorische maatregelen, zoals ventilatie, opleiding, werkinstructies en checklists, kunnen risico's beperken, maar nemen de gevarenbron niet volledig weg. Signalisatie en waarschuwingen vereisen bovendien dat gebruikers deze correct opmerken en naleven. Persoonlijke beschermingsmiddelen vormen wel nog een barrière tussen de gebruiker en het gevaar, maar hun effectiviteit hangt sterk af van correct gebruik en onderhoud. Omdat personen fouten kunnen maken of zaken over het hoofd kunnen zien, zijn deze lagere niveaus minder sluitend dan maatregelen die het gevaar aan de bron elimineren of verminderen. De preventiehiërarchie wordt op grote schaal toegepast en herhaaldelijk genoemd als een effectieve strategie voor het beheersen van gevaren op de werkplek.



Figuur 2. De preventiehiërarchie[11]

Deze hiërarchie vormt een belangrijk uitgangspunt voor de methodologie die in deze thesis wordt toegepast. Hoewel eliminatie binnen deze benadering de voorkeursoptie is, blijkt dit in de praktijk niet altijd haalbaar[9]. In de context van bestaande organische onderwijsproeven vervullen bepaalde reagentia of stofklassen immers een essentiële chemische functie binnen de reactie en kunnen daarom niet zomaar worden weggelaten zonder het experiment fundamenteel te veranderen. Bij wijze van voorbeeld vereist een α-bromering van een keton noodzakelijk zowel een ketonsubstraat als een elektrofiele broombron[12]. In zulke gevallen vormt substitutie de meest relevante en meest toegepaste strategie[9]. Daarbij worden gevaarlijke stoffen of procesonderdelen vervangen door minder schadelijke alternatieven, met behoud van de functionele rol binnen het experiment. Om die reden vormt substitutie in deze thesis een centrale strategie wanneer eliminatie niet mogelijk is. Waar eliminatie wel haalbaar is, bv. bij een niet-kritisch solvent, krijgt deze optie de voorkeur. Indien ook substitutie onvoldoende geschikt blijkt, worden oplossingen lager in de preventiehiërarchie overwogen.

1.3 Uitdagingen bij het vergroenen van organische laboratoria

1.3.1 Contextuele kadering aan QNU

De context van het laboratoriumonderwijs aan QNU vormt een belangrijke randvoorwaarde binnen deze thesis. In vergelijking met sterk uitgeruste onderwijslaboratoria wordt practicumonderwijs in bepaalde Zuidoost-Aziatische onderwijscontexten, waaronder QNU, vaak gekenmerkt door een meer beperkte infrastructuur[13]. Dit omvat een beperkt aantal trekkasten en ventilatiemogelijkheden, wat de omgang met vluchtige, toxische of brandbare stoffen extra kritisch maakt. Vergelijkbare knelpunten worden ook beschreven in een studie naar universitaire laboratoria in de Filipijnen, waar beperkte opslagruimte, gebrekkige ventilatie en onvoldoende gespecialiseerde veiligheidskasten als belangrijke veiligheidsuitdagingen werden geïdentificeerd[14]. Dergelijke infrastructuurbeperkingen kunnen ertoe leiden dat chemische stoffen niet altijd onder optimale omstandigheden worden opgeslagen of gebruikt. Daarnaast kunnen grote aankopen van chemicaliën, bijvoorbeeld om beschikbare budgetten tijdig te benutten, leiden tot overstockage, met een verhoogd risico op kwaliteitsverlies, veroudering of onveilige opslag als gevolg. Zo benadrukt de studie dat onvoldoende financiering vaak aan de basis ligt van uitgestelde veiligheidsverbeteringen en een gebrek aan adequaat onderhoud van laboratoriuminfrastructuur.

Binnen de context van QNU betekent dit dat bij het voorstellen van groenere of veiligere alternatieven niet alleen rekening moet worden gehouden met hun chemische geschiktheid, maar ook met kostprijs, beschikbaarheid en praktische implementeerbaarheid om een finale substitutie mogelijk te maken[13, 15]. Een veiliger alternatief dat aanzienlijk duurder is, zal in een onderwijscontext doorgaans minder snel worden ingevoerd, zeker wanneer chemicaliën slechts beperkt of periodiek kunnen worden besteld. Desondanks kunnen kleine hoeveelheden (bv. 0,5 mL) van duurdere, maar veiligere stoffen wel gebruikt worden wanneer zij het risico in het practicum aanzienlijk verlagen. De lokale laboratoriumcontext van QNU beïnvloedt daarom rechtstreeks welke vervangingen binnen deze thesis realistisch en prioritair zijn.

1.3.2 Specifieke kenmerken van organische labo's

Organische verbindingen worden gedefinieerd als stoffen waarin koolstof een fundamenteel bestanddeel vormt[16]. In de meeste gevallen zijn deze verbindingen opgebouwd uit koolstofatomen in combinatie met andere elementen zoals waterstof, zuurstof, stikstof, zwavel, fosfor en/of halogenen. Deze organische stoffen zijn alomtegenwoordig in het dagelijks leven. Tal van moderne materialen bevatten geheel of gedeeltelijk organische componenten. Bovendien zijn zij van groot belang voor de economische ontwikkeling en vormen zij een fundamentele basis voor disciplines zoals biochemie, biotechnologie en geneeskunde. Dit benadrukt het belang van organische chemie in een onderwijscontext voor diverse disciplines.

Eveneens worden organische practicumproeven gekenmerkt door hun sterke nadruk op praktische technieken[17, 18]. Naast de reactie zelf omvatten zij vaak bijkomende handelingen zoals extractie, wassen, drogen, filtratie, zuivering of herkristallisatie. Elke bijkomende stap introduceert zo extra handelingen, materiaalgebruik en mogelijke risico's, wat organische laboratoria technisch veeleisender maakt dan eenvoudigere éénstapsproeven. Door deze extra stappen leren studenten niet alleen een chemische omzetting uitvoeren, maar ook klassieke organische laboratoriumtechnieken zoals reflux, destillatie en scheidingstechnieken correct toepassen.

Het succes van dergelijke proeven wordt bovendien niet uitsluitend bepaald door het plaatsvinden van de reactie, maar ook door de opbrengst en zuiverheid van het gevormde product[18, 19]. Desondanks blijft, in tegenstelling tot de bedrijfswereld, het rendement in een academische context slechts een kleine factor die niet te zwaar doorweegt, aangezien het doel vooral is bepaalde

technieken en inzicht in reacties aan te leren. Een reactie kan theoretisch correct verlopen, maar toch een laag rendement opleveren of een onzuiver product geven door nevenreacties, productverlies tijdens de *work-up* of onzuiverheden in de uitvoering. Daarom worden organische practicumproeven vaak gekoppeld aan de evaluatie van parameters zoals rendement, smeltpunt, uiterlijk van het product of eenvoudige analysetechnieken[18]. Deze proeven vereisen daarom zowel theoretisch inzicht in reactie en mechanisme als praktische vaardigheid in uitvoering en interpretatie. Juist deze combinatie geeft organische practicumproeven een sterke didactische waarde binnen het chemieonderwijs.

Een centraal kenmerk van organische chemie is dat chemische reacties niet louter als globale omzettingen worden beschouwd, maar worden begrepen in termen van een reactiemechanisme[18]. Dit mechanisme beschrijft stap voor stap wat er op moleculair niveau gebeurt tijdens een reactie. Organische chemici analyseren hoe elementaire processen samen een volledig mechanisme vormen en gebruiken deze kennis om te verklaren en te voorspellen hoe stoffen reageren, maar ook om gewenste producten op een zo selectief en efficiënt mogelijke manier te vormen. Deze mechanistische benadering is essentieel, omdat de functie van een stof in een reactie vaak niet los kan worden gezien van haar specifieke chemische eigenschappen.

Binnen de organische chemie komen verschillende basistypes van reacties voor, waaronder additiereacties, eliminatiereacties, substitutiereacties, pericyclische reacties, omleggingsreacties en redoxreacties[18]. Veel van deze reacties hangen nauw samen met de aanwezigheid van specifieke functionele groepen. Functionele groepen (zie appendix Fig. 1)[20] bepalen in sterke mate de chemische eigenschappen en de reactiviteit van organische moleculen. Zij maken het mogelijk om verbindingen te classificeren, hun gedrag in reacties te voorspellen en inzicht te krijgen in welke reactievoorwaarden nodig zijn, zoals temperatuur, katalyse of solventkeuze.

1.3.3 Uitdagingen bij substitutie

Solventen vormen een essentieel deel van organische syntheses, aangezien deze dikwijls in grote hoeveelheden worden gebruikt bij reacties[21]. In de eerste plaats zorgen zij voor het oplossen van de reagentia, waardoor deze zich in een mobiele toestand bevinden en efficiënt met elkaar kunnen interageren[22, 23]. Daarnaast kunnen solventen, afhankelijk van hun aard, reactieve reagentia en intermediairen stabiliseren, waardoor hun vorming, reactiviteit en levensduur worden beïnvloed. Een typisch voorbeeld hiervan is de stabilisatie van Grignard-reagentia door coördinerende ethersolventen, die bijdragen aan hun oplosbaarheid en bruikbaarheid in organische reacties[18]. Solventen functioneren bovendien als een thermisch medium dat de warmteoverdracht naar en van het reactiesysteem helpt reguleren[24]. Ten slotte kunnen zij een belangrijke invloed uitoefenen op de productselectiviteit, de omzettingsgraad en de reactiesnelheid[25]. Omwille van deze gunstige eigenschappen worden vaak nog gevaarlijke, toxische, brandbare of milieubelastende solventen (bv. DCM, diethylether...) gebruikt in organische laboratoria, aangezien hun functie cruciaal is in bepaalde organische syntheses[21].

Zo bepaalt de structuur van het solvent de overeenkomstige fysische eigenschappen, zoals bv. polariteit om bepaalde reagentia te solvateren[24]. Eveneens stuurt de chemische aard van het solvent het reactiemechanisme bij bv. nucleofiele substituties (S_N1 en S_N2), waarbij polaire protische solventen (bv. water) via waterstofbruggen het tussenproduct in een S_N1-reactie stabiliseren[25]. Polaire aprotische solventen (bv. DMF) missen deze waterstofbrug-donerende capaciteit waardoor nucleofielen "naakt" en reactief blijven, wat essentieel is voor een S_N2-mechanisme. Het substitueren van een gevaarlijk solvent in organische syntheses is dus niet zo eenvoudig, aangezien de functionaliteit van het solvent behouden moet blijven opdat de reactie nog steeds doorgaat.

Reagentia zijn eveneens cruciaal in organische labo's, omdat zij de eigenlijke chemische omzetting mogelijk maken[18]. Waar solventen vooral een medium bieden, bepalen reagentia meestal welke reactie plaatsvindt, via welk mechanisme die verloopt en welk product uiteindelijk gevormd wordt. Deze stoffen kunnen bijvoorbeeld optreden als nucleofiel, elektrofiel, oxidans, reductans, zuur of base, terwijl katalysatoren eerder als sub-stoichiometrische additieven worden beschouwd die het reactieverloop beïnvloeden zonder zelf als klassiek reagens te fungeren. Tegelijk brengen deze reagentia vaak duidelijke risico's met zich mee. Ze kunnen bv. toxisch, corrosief, brandbaar of sterk reactief zijn (bv. Br_2, HF...) en vereisen daarom een doordachte omgang[26]. Juist omdat ze chemisch essentieel én potentieel gevaarlijk zijn, vormen reagentia een belangrijke uitdaging binnen het vergroenen van organische practicumproeven. Een reagens kan immers niet zomaar worden vervangen door een veiliger alternatief, tenzij die ook dezelfde functionele en mechanistische rol kan vervullen. Daarom is inzicht in de rol en reactiviteit van reagentia cruciaal bij het herontwerpen van organische laboratoria.

Deze eigenschappen maken duidelijk waarom organische onderwijslaboratoria bijzonder uitdagend zijn in het kader van vergroening en veiligheidsoptimalisatie. Stoffen kunnen immers niet uitsluitend op basis van hun gevarenprofiel worden beoordeeld, aangezien zij vaak een specifieke functionele en mechanistische rol vervullen binnen een experiment. Functionele groepen zijn daarbij van bijzonder belang, omdat zij niet alleen de classificatie van organische verbindingen bepalen, maar ook hun reactiviteit en geschiktheid binnen een bepaald reactiemechanisme. Daarnaast wordt de reactiviteit van organische verbindingen ook in sterke mate bepaald door hun nucleofiliciteit en elektrofiel karakter[18]. Een nucleofiel is een deeltje of functionele groep die elektronen kan doneren aan een elektronenarm centrum, terwijl een elektrofiel net elektronen kan opnemen en dus reageert met elektronenrijke soorten. De wisselwerking tussen nucleofielen en elektrofielen ligt aan de basis van veel organische reactiemechanismen en bepaalt mee welke reagentia onderling compatibel zijn en welke omzettingen mogelijk zijn. Het vervangen van een stof in een organisch practicum vereist daarom meer dan louter het kiezen van een minder gevaarlijk alternatief. Wanneer het practicum gericht is op het aanleren van een specifieke reactie of een bepaald mechanisme, moet de vervanging deze chemische kern zo veel mogelijk behouden. Wanneer daarentegen vooral de vorming van een bepaald product centraal staat, kunnen ook andere syntheseroutes of reactiemechanismen worden overwogen. De keuze voor substitutie hangt dus niet alleen af van het gevarenprofiel van een stof, maar ook van de didactische functie van de proef en van de chemische rol die de stof daarin vervult.

1.4 Bestaande strategieën en beoordelingskaders voor vergroening van laboratoria

1.4.1 Veiligheids- en duurzaamheidsselectiegidsen

In de literatuur bestaan reeds verschillende solventselectiegidsen en beoordelingsmodellen voor het evalueren van chemische risico's, ontwikkeld binnen de farmaceutische industrie door onder meer Pfizer, GlaxoSmithKline (GSK) en AstraZeneca[27]. Deze gidsen vertrekken vanuit de vaststelling dat solventen een groot aandeel hebben in zowel de milieu-impact als de fysische veiligheids- en gezondheidsrisico's van chemische processen, en beogen chemici te ondersteunen bij het maken van meer verantwoorde solventkeuzes. Hoewel de opbouw en detailgraad van deze gidsen verschillen, steunen zij in essentie op een beoordeling van *Environmental, Health and Safety* (EHS)-aspecten en vormen zij een belangrijke basis voor latere, meer geharmoniseerde solventselectie-instrumenten[21]. De milieueffectscore (E) wordt berekend uit onder andere ozonvormingspotentieel, biologische afbreekbaarheid en aquatische toxiciteit. De

gezondheidsscore (H) is afgeleid van de gevarenaanduidingen (H-zinnen) van het "*Globally Harmonized System*" (GHS) "*of Classification, Labelling and Packaging of Chemicals*" (CLP), waarbij extra strafpunten worden toegekend aan oplosmiddelen met risico's op mutageniteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit (CMR). De veiligheidsscore (S) omvat brandbaarheid en explosiegevaar, samen met reactiviteit. Met reactiviteit wordt hier de intrinsieke veiligheidsreactiviteit van een stof bedoeld, zoals afgeleid uit CLP/GHS-gevarenaanduidingen, bijvoorbeeld zelfontleding, oxidatieve eigenschappen of hevige reactie met water en lucht. Dit moet worden onderscheiden van contextafhankelijke incompatibiliteit tussen stoffen, zoals zuur-base-reacties of reacties tussen oxidantia en reductantia, die in veiligheidsinformatiebladen vaak onder opslag, stabiliteit of incompatibiliteiten worden vermeld. Dit onderscheid is belangrijk omdat reactiviteit verschillende betekenissen kan hebben afhankelijk van welke gegevens uit de veiligheidsinformatie worden gebruikt. In de methodologie wordt hier op teruggekomen.

De Pfizer-solventselectiegids geldt als een van de vroegste industriële kaders voor solventselectie[27]. In vergelijking met latere gidsen is de Pfizer-benadering relatief eenvoudig en sterk praktijkgericht. Ze werd in eerste instantie opgesteld als een beknopt instrument voor chemici in de medische sector, waarbij klassieke solventen worden onderverdeeld in duidelijke voorkeurscategorieën. Volgens de vergelijkende literatuur onderscheidt Pfizer drie hoofdcategorieën, namelijk aanbevolen, bruikbaar en ongewenst. De kracht van deze gids ligt vooral in haar toegankelijkheid en directe toepasbaarheid in een onderzoeksomgeving, waar snelle beslissingen vaak noodzakelijk zijn. Tegelijk is deze eenvoud ook een beperking die aansluit bij de eerder besproken substitutie-uitdaging. Een solvent kan niet enkel op basis van een algemene voorkeurscategorie worden vervangen, maar moet ook functioneel geschikt zijn binnen de specifieke reactiecontext.

De GSK-solventselectiegids bouwt verder op dezelfde EHS-logica, maar werkt deze aanzienlijk systematischer en uitgebreider uit. In de loop der jaren werd de gids sterk uitgebreid, van een eerste versie met 47 solventen naar een herziene versie met meer dan 110 solventen. Daarbij werd niet alleen het aantal opgenomen solventen vergroot, maar ook de methodologie verfijnd. Zo werd procesveiligheid, zoals temperatuur en druk, explicieter opgesplitst door reactiviteit afzonderlijk te beoordelen van brand- en explosiegevaar. Zo werden ook bijkomende versies ontwikkeld die specifiek bruikbaar zijn voor medicinale chemie en analytische laboratoria. In de vergelijkende literatuur wordt GSK bovendien beschreven als een gids die meerdere dimensies combineert, met afzonderlijke aandacht voor gezondheid, veiligheid en milieu, aangevuld met elementen zoals afval, algemene milieu-impact en bijkomende waarschuwingen voor fysieke of wettelijke beperkingen. De GSK-gids is daardoor robuuster dan een loutere voorkeurslijst en laat een meer gedetailleerde beoordeling toe van solventen binnen een duurzaamheidscontext.

Het concept van EHS-gebaseerde scoring werd verder overgenomen en geharmoniseerd binnen het Europese samenwerkingsproject CHEM21[28, 29]. Dit project vertrok expliciet vanuit een vergelijking van openbaar beschikbare solventselectiegidsen en trachtte een meer uniform en transparant beoordelingskader op te stellen. Op basis van een enquête van bestaande gidsen werd geconcludeerd dat voor een groot deel van de klassieke solventen een redelijke onderlinge overeenstemming bestaat, terwijl verschillen vooral het gevolg zijn van uiteenlopende wegingen van criteria en institutionele prioriteiten. CHEM21 werkte deze vergelijking verder uit in een eigen gids waarin solventen worden gerangschikt in vier categorieën, namelijk: aanbevolen, problematisch, gevaarlijk en zeer gevaarlijk. Ze koppelde daaraan een praktisch bruikbare beoordelingsmethodologie op basis van EHS-criteria, afgestemd op GHS en Europese regelgeving. Aan de toegewezen gevaarscores is eveneens een kleurcode gekoppeld: groen (1-3), oranje (4-6) en rood (7-10)[29]. Een belangrijke meerwaarde van CHEM21 is dat het kader niet beperkt blijft tot klassieke solventen, maar ook kan worden gebruikt voor een voorlopige evaluatie van minder

klassieke solventen en zelfs reagentia. Dit maakt de gids bijzonder interessant in een academische context, waar ook opkomende of alternatieve solventen in beeld komen.

Tegelijk toont CHEM21 ook duidelijk de beperkingen van vereenvoudigde scoremodellen. De auteurs geven aan dat de voorgestelde methodologie voor de meeste klassieke solventen goed aansluit bij eerdere rangschikkingen, met een overeenkomst van ongeveer 81% voor solventen met een duidelijke voorafgaande classificatie. Niettemin wordt ook expliciet vermeld dat het vereenvoudigde systeem in sommige gevallen gezondheidsrisico's kan onderschatten, bijvoorbeeld wanneer H-statements onvoldoende rekening houden met lage beroepsmatige blootstellingslimieten of ICH-limieten.

Binnen de context van QNU sluit het eerdere werk van chemiestudent Hajar Mimouni inhoudelijk nauw aan bij deze solventgidsen[30]. In het academiejaar 2024–2025 voerde zij een thesis uit aan de Universiteit Antwerpen, gericht op het verduurzamen van laboratoriumpraktijken aan QNU via een substitutiegerichte en risicoreducerende aanpak voor het verminderen van schadelijk chemisch afval. Op basis van bestaande selectiegidsen werd een Excel-gebaseerde veiligheidstool ontwikkeld en gebruikt in de verduurzaming van 8 alternatieve chemie-labo's in QNU. Daarbij worden subcriteria zoals brandbaarheid, corrosiviteit, reactiviteit, acute en chronische toxiciteit en aquatische toxiciteit samengebracht in 1 totaalscore. Via een *traffic-light* systeem (groen, oranje, rood) geeft deze tool een visuele indicatie van het risicoprofiel van een stof. Zo wordt aan elke stof een totale score toegekend, bestaande uit subscores van elk afzonderlijk criterium. In tegenstelling tot klassieke solventselectiegidsen, die vooral focussen op gebruikte solventen en reagentia, werd in dit werk de volledige reactiecontext meegenomen. Omdat de focus lag op het vermijden van risicovol afval, werden niet alleen reagentia en solventen gescreend, maar ook de gevormde reactieproducten. Dit is belangrijk, aangezien het vervangen van stoffen of het vormen van andere producten steeds binnen de volledige reactie moet worden beoordeeld. Het instrument fungeert daarmee als een gestructureerd screeningsmechanisme om risicovolle stoffen in laboratoriumexperimenten te identificeren en te prioriteren voor mogelijke substitutie.

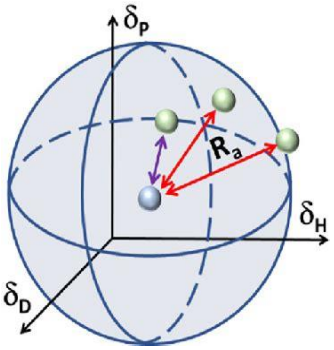
1.4.2 Solventselectie en compatibiliteitsmodellen

De meerwaarde van het onderzoek in deze thesis ligt in het feit dat op de bestaande basis van de ontwikkelde tools verder wordt voortgebouwd, maar dat de analyse verder wordt uitgebreid dan louter gevaarsidentificatie. Waar bestaande solventgidsen en de tool van Mimouni vooral sterk zijn in het screenen en prioriteren van risicovolle stoffen, blijft de functionele rol van solventen en reagentia in organische syntheses vaak onderbelicht. In deze studie wordt daarom een bijkomende laag geïntroduceerd, waarbij ook de rol, kritische functie en fysisch-chemische compatibiliteit in rekening worden gebracht, onder meer via *Hansen solubility parameters* (HSP) voor solventen[31]. Op die manier wordt de EHS-gebaseerde logica van bestaande gidsen niet verlaten, maar net verdiept tot een meer systematische substitutiestrategie die beter aansluit bij de complexiteit van organische onderwijspractica.

1.4.2.1 Hansen solubility parameters

Een bijkomende theorie die in de literatuur wordt beschreven, betreft het gebruik van HSP voor het selecteren van alternatieve solventen[31-33]. Deze methode vertrekt vanuit de fysisch-chemische compatibiliteit tussen solvent en opgeloste stof, uitgedrukt via dispersieve (δ_D), polaire (δ_P), en waterstofbrug componenten (δ_H). Door de afstand (R_a) tussen solvent en substraat in de Hansen-

ruimte (Fig. 3)[34] te berekenen volgens formule (1)[32], kan worden ingeschat of een alternatief solvent vergelijkbare oplossende eigenschappen vertoont. Hierbij stellen de indices de 2 stoffen voor die je wil vergelijken. Een korte afstand betekent een alternatief solvent met relatief overeenkomende oplossingseigenschappen. HSP biedt daardoor vooral een kwantitatief hulpmiddel om de oplosbaarheidsfunctie van het solvent bij substitutie te beoordelen. Andere solventfuncties, zoals stabilisatie van reagentia of intermediairen, protontransfer of invloed op het reactiemechanisme, worden hiermee niet volledig afgedekt en moeten afzonderlijk worden geëvalueerd. In combinatie met een gevarenscore kan zo een eerste evenwicht worden gezocht tussen veiligheid en chemische functionaliteit van het solvent.



Figuur 3. *3D Hansen-ruimte. Het blauwe punt stelt de te vervangen stof voor.*

$$R_a = \sqrt{4\left(\delta_{D,1} - \delta_{D,2}\right)^2 + \left(\delta_{P,1} - \delta_{P,2}\right)^2 + \left(\delta_{H,1} - \delta_{H,2}\right)^2} \quad (1)$$

Andere compatibiliteitsmodellen werden overwogen, maar bleken minder geschikt voor het doel van deze studie. Het Hildebrand-model is eenvoudiger, maar gebruikt slechts 1 oplosbaarheidsparameter en kan daardoor polaire interacties en waterstofbrugvorming niet expliciet onderscheiden[35]. Net dat is problematisch voor veel organische systemen, waarin zulke specifieke interacties een doorslaggevende rol spelen. Ook Kamlet–Taft-parameters zijn minder geschikt als primair compatibiliteitsmodel, omdat zij vooral empirische solventeigenschappen zoals zuur-basekarakter en dipolariteit beschrijven, maar geen directe afstandsmaat bieden waarmee solventen systematisch aan een doelstof of referentiesolvent kunnen worden gematcht[36].

Een meer geavanceerd model zoals COSMO-RS (*"Conductor-like Screening Model for Real Solvents"*) kan in bepaalde gevallen een gedetailleerdere thermodynamische beschrijving geven, maar dit is voor deze toepassing minder praktisch[37, 38]. COSMO-RS steunt op kwantumchemische berekeningen en brengt een hogere computationele complexiteit met zich mee. Aangezien deze studie gericht is op de ontwikkeling van een toegankelijk, systematisch en reproduceerbaar beslissingskader voor organische onderwijspractica, is een model nodig dat snel toepasbaar is, beperkte invoer vereist en tegelijk chemisch zinvolle vergelijkingen toelaat, zoals HSP. Desondanks is het belangrijk om mee te nemen dat HSP vooral een screeningsinstrument is en geen accuraat voorspellingsmodel voor oplosbaarheid is.[35] De parameters zijn slechts benaderende grootheden die bovendien temperatuurafhankelijk zijn[39]. Ze geven de werkelijke aard van moleculaire interacties slechts vereenvoudigd weer, aangezien bindingen en intermoleculaire krachten complexer zijn dan wat door drie parameters alleen kan worden beschreven. Naast dispersieve, polaire en waterstofbruginteracties kunnen ook andere interactietypes, zoals ion-dipoolinteracties, metallische interacties en elektrostatische interacties, een belangrijke rol spelen. Bovendien kunnen structurele eigenschappen, zoals de moleculaire vorm en grootte, beïnvloeden of twee stoffen binnen een realistische tijdschaal daadwerkelijk in elkaar oplossen. Voor zouten of metaalcomplexen is voorspelling bovendien vaak moeilijker door een gebrek aan voldoende betrouwbare referentiedata[33]. Zo kan voor grote moleculen 1 gemiddelde HSP-waarde ook misleidend zijn, omdat verschillende delen van hetzelfde molecuul zeer verschillend kunnen interageren. Ten slotte zijn deze HSP-parameters experimenteel niet altijd eenvoudig te bepalen.

Een bijkomende beperking van de HSP-benadering is dat voor sommige stoffen geen R_0-waarde beschikbaar is. Deze R_0 is namelijk geen eenvoudige stofconstante die standaard wordt

gerapporteerd[40]. Het stelt namelijk de straal van de zogeheten Hansen-sfeer voor en moet doorgaans experimenteel worden bepaald op basis van testen met een reeks “goede” en “slechte” solventen, waarna een best passende sfeer wordt gefit rond het oplosbaarheidsgebied van de doelstof. Pas wanneer zo’n sfeer gekend is, kan ook de *Relative Energy Difference* (RED) worden berekend via formule (2)[40].

$$RED = \frac{R_a}{R_0} \tag{2}$$

De RED-waarde relateert de afstand van een stof aan de toegelaten compatibiliteitszone van de doelstof. Een $RED < 1$ betekent dat de stof binnen de Hansen-sfeer valt en dus vermoedelijk compatibel is, terwijl $RED > 1$ erop wijst dat de stof buiten die sfeer ligt en compatibiliteit minder waarschijnlijk is. Wanneer R_0 ontbreekt, kan die interpretatie niet worden gemaakt, omdat men dan wel de relatieve afstand R_a kent, maar niet weet hoe groot de compatibiliteitszone van de referentiestof precies is. In dat geval kan compatibiliteit enkel relatief worden beoordeeld tussen stoffen onderling. Daarom werd in deze studie, waar nodig, vooral gebruikgemaakt van R_a als relatieve maat voor compatibiliteit, en niet van RED als absolute beslissingsparameter.

1.4.3 Reagentiaselectie

Hoewel bestaande selectiegidsen en EHS-gebaseerde tools in de eerste plaats ontwikkeld zijn voor de beoordeling van solventen, kunnen gelijkaardige principes ook worden gebruikt als vertrekpunt voor reagenssubstitutie. Daarbij volstaat het veiligheidsprofiel alleen niet. Ook het reactiemechanisme, de functionele rol van het reagens, de kritische functie, de aanwezige functionele groep en het vereiste nucleofiele of elektrofiele karakter moeten in rekening worden gebracht. Hiervoor wordt via databanken zoals SciFinder gezocht naar literatuur en patenten waarin groenere alternatieven worden beschreven. Daarnaast vormen de *American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable* (ACS GCIPR*) Reagent Guides* een nuttig startpunt voor de selectie van groenere reagentia, omdat ze reagenskeuze benaderen per type organische reactie en dus dichter aansluiten bij de praktijk van organische synthese dan een louter algemene EHS-screening[41]. De gidsen bestrijken meer dan 25 reacties en geven per reactieklasse een overzicht van mogelijke reagentia, aangevuld met voorbeelden van gebruik en literatuurverwijzingen. Daardoor zijn ze bijzonder bruikbaar om voor een specifieke reactie snel mogelijke alternatieven te identificeren.

De gids heeft echter ook duidelijke beperkingen. Ten eerste is deze bedoeld als ondersteunend beslissingsinstrument en niet als sluitende voorgeschreven methode. De ACS GCIPR beschrijft expliciet dat de informatie met zorg is samengesteld, maar geen garantie biedt op volledigheid, actualiteit of accuraatheid. Ten tweede zijn de gidsen weliswaar ontwikkeld door industriële multidisciplinaire chemici, maar blijven zij sterk geïnspireerd door een farmaceutische procescontext, waardoor niet elk voorgesteld alternatief automatisch optimaal is voor een onderwijslaboratorium. Bovendien benadrukt de gids zelf dat ook een groener reagens in de praktijk minder voordelig kan zijn wanneer het leidt tot lagere opbrengst, langere reactietijden, extra zuiveringsstappen, meer solventgebruik of moeilijker te verwerken afvalstromen.

1.5 Holistische aanpak

1.5.1 Didactische en praktische randvoorwaarden

Naast veiligheid en chemische functionaliteit moeten ook didactische en praktische randvoorwaarden worden meegenomen in de beoordeling van alternatieven. Een voorgestelde vervangstof is immers pas bruikbaar wanneer zij niet alleen chemisch geschikt is, maar ook haalbaar en verantwoord binnen de onderwijscontext. Daarbij vormen atoomeconomie (AE), kost en literatuurondersteuning belangrijke aanvullende criteria[15]. AE, berekend volgens formule (3)[19], geeft aan in welke mate de gebruikte reagentia effectief in het gewenste product worden ingebouwd en laat zo toe te beoordelen of een veiliger alternatief ook chemisch efficiënt en duurzaam blijft. Als een gevormd nevenproduct bijvoorbeeld een groot risico zou vormen, is AE een goede metriek om dit risicovol afval te verminderen.

$$AE = \frac{Molaire\ massa\ eindproduct}{Totale\ molaire\ massa\ van\ uitgangsreagentia} . 100\% \qquad (3)$$

De kost per proef bepaalt in sterke mate of een alternatief realistisch implementeerbaar is, zeker in practica die herhaaldelijk en voor grotere studentengroepen worden uitgevoerd. De kost wordt benaderd op basis van de actuele prijzen van de gebruikte chemicaliën bij Sigma-Aldrich, uitgedrukt per liter voor gebruikte vloeibare stoffen en per kilogram voor gebruikte vaste stoffen. Deze aanpak wordt gehanteerd omdat niet alle bronnen exacte hoeveelheden per proef vermelden. Eveneens is literatuurondersteuning van belang, omdat deze de betrouwbaarheid van een voorgesteld alternatief versterkt en een eerste indicatie geeft van de praktische uitvoerbaarheid ervan. De effectieve reproduceerbaarheid blijft echter afhankelijk van de volledigheid van de gerapporteerde experimentele details en moet waar mogelijk kritisch worden beoordeeld.

Een doorslaggevend element is de gevaarscore, berekend door formule (4). Deze bepaalt immers of een experiment inherent veiliger is dan het vorige experiment.

$$Gevaarscore = \frac{\Sigma\ \text{Totaalscores per stof}}{\text{Aantal stoffen in experiment}} \qquad (4)$$

Deze gevaarscore is opgebouwd als een lineair model dat op een eenvoudige en overzichtelijke manier de gevaren van een proef weergeeft, zonder expliciet rekening te houden met de gebruikte hoeveelheden. Binnen dit model worden de verschillende risicodomeinen (fysische, gezondheids- en milieurisico's) rekenkundig gelijk gewogen, zodat elke stof en elk type gevaar op een uniforme manier bijdraagt aan de totaalscore. Hiervoor is bewust gekozen om het model eenvoudig en praktisch toepasbaar te houden, aangezien bij de opname van hoeveelheden bijkomende afwegingen ontstaan. Verschillende gevaren nemen namelijk niet op dezelfde manier toe met de gebruikte hoeveelheid of concentratie. Brandrisico's worden bijvoorbeeld vaak beoordeeld ten opzichte van de onderste explosiegrens, die typisch in volumeprocent wordt uitgedrukt. Hierbij komt 1 volumeprocent overeen met 10 000 ppm. Toxicologische grenswaarden liggen daarentegen vaak veel lager, bijvoorbeeld in de orde van 10–1000 ppm, of voor sommige stoffen zelfs onder 10 ppm[42]. Daardoor zijn fysische gevaren, gezondheidsrisico's en milieurisico's niet rechtstreeks één-op-één vergelijkbaar op basis van hoeveelheid of concentratie alleen.

De uiteindelijke selectie van een alternatief vereist daarom een geïntegreerde afweging, waarin veiligheid, chemische geschiktheid, praktische haalbaarheid en didactische bruikbaarheid samen worden beschouwd.

1.6 Doel

De verduurzaming van chemische laboratoriumexperimenten wordt steeds belangrijker, zeker in onderwijscontexten waar het gebruik van gevaarlijke stoffen nog sterk aanwezig is en waar structurele maatregelen rond veiligheid en afvalbeheer niet altijd even ver ontwikkeld zijn[5]. Dit geldt in het bijzonder voor organische onderwijspractica, waarin frequent solventen, reagentia en (neven)producten worden gebruikt die risico's kunnen inhouden voor gezondheid, veiligheid en/of milieu. In de context van QNU in Vietnam komt deze uitdaging extra naar voren door de combinatie van beperkte middelen, een minder uitgebouwd afvalbeleid en een laboratoriumwerking waarin gevaarlijke stoffen niet altijd eenvoudig kunnen worden vervangen[13]. Daardoor ontstaat niet alleen een risico voor studenten en personeel in het laboratorium, maar ook voor het milieu wanneer schadelijke stoffen of afvalstromen onvoldoende gecontroleerd worden behandeld.

QNU toont binnen het VLIR-UOS IUC-programma duidelijk de bereidheid om haar onderwijspraktijken veiliger en duurzamer te maken, waarbij een preventieve aanpak centraal staat[1]. In plaats van risico's achteraf te beheersen, ligt de nadruk op het identificeren en vervangen van problematische stoffen door veiligere en duurzamere alternatieven[9]. In de praktijk blijkt dit echter niet vanzelfsprekend. Bestaande EHS-gebaseerde selectiegidsen en beoordelingsmodellen zijn bruikbaar om gevaren te identificeren en experimenten te prioriteren, maar bieden vaak onvoldoende ondersteuning bij het kiezen van concrete alternatieven[43]. Vooral in de organische chemie is dat een belangrijke beperking, omdat solventen, reagentia en (neven)producten niet alleen een risicoprofiel hebben, maar ook een specifieke chemische rol vervullen binnen een reactie of proefopstelling.

Vanuit die vaststelling onderzoekt deze thesis hoe bestaande EHS-gebaseerde selectiegidsen systematisch kunnen worden uitgebreid met een functionele analyse van stoffen, aangevuld met HSP voor de beoordeling van oplosmiddelcompatibiliteit[32]. Daarbij wordt nagegaan welke stoffen in geselecteerde organische practicumproeven het grootste risico vormen en welke functionele eigenschappen essentieel zijn voor hun rol in het experiment. Eveneens wordt nagegaan in welke mate veiligere alternatieven kunnen worden voorgesteld zonder de didactische waarde of chemische relevantie van de proef in het gedrang te brengen. Naast veiligheid wordt daarbij ook rekening gehouden met praktische uitvoerbaarheid, kost, AE en literatuuronderbouwing[15].

Het doel van dit onderzoek is dus om een praktisch en systematisch beslissingskader te ontwikkelen waarmee bestaande organische onderwijsproeven aan QNU kunnen worden gescreend, geprioriteerd en waar mogelijk herontworpen. Enerzijds beoogt deze studie een objectieve aanpak voor het identificeren van risicovolle solventen, reagentia en (neven)producten op basis van EHS-criteria. Anderzijds willen we een methodologie uitwerken om voor deze stoffen functioneel geschikte en veiligere alternatieven te selecteren, met behoud van onderwijsdoelstellingen en experimentele bruikbaarheid. Indien rechtstreekse substitutie niet haalbaar blijkt, wordt ook nagegaan in welke mate risico's kunnen worden verminderd door alternatieve experimenten. Op die manier wil deze thesis bijdragen aan een veiliger, duurzamer en beter onderbouwd organisch chemieonderwijs binnen de lokale context van QNU. Dit leidt uiteindelijk tot de concrete onderzoeksvraag die in onderstaand kader vermeld staat.

Hoe kunnen bestaande EHS-gebaseerde selectiegidsen worden uitgebreid met functionele analyse en HSP om risicovolle chemicaliën efficiënt te substitueren, en in welke mate kan deze aanpak bijdragen aan het veiliger en duurzamer maken van bestaande organische onderwijsproeven aan QNU?

2 Methodologie

2.1 Uitbreiding van het Excel-gebaseerde risicoanalyse-instrument

2.1.1 Vertrekpunt van de studie: Bestaande risico-evaluatie via Excel

Voor deze studie wordt vertrokken van een Excel-gebaseerd risicoanalyse-instrument, in eerste instantie geïnspireerd door de aanpak uit de thesis van Hajar Mimouni[30]. De keuze voor Excel was bewust; het programma is breed beschikbaar, gebruiksvriendelijk en laat toe om op een systematische en reproduceerbare manier, met scoregetallen verbonden aan veiligheidsinformatie zoals H-zinnen en fysische parameters zoals vlampunt, chemische stoffen te evalueren zonder bijkomende software of betalende tools. In de eerdere aanpak wordt het instrument opgebouwd rond een EHS-logica, waarbij stoffen beoordeeld worden op basis van milieu, gezondheid en fysische veiligheid, en waarbij individuele deelscores worden samengebracht tot 1 totaalscore per stof. Die totaalscore wordt vervolgens visueel vertaald naar een kleurcode, zodat snel zichtbaar wordt welke stoffen of experimenten prioritaire aandacht vereisen.

Net zoals in het vorige werk wordt in deze thesis eerst gewerkt op stofniveau. Voor elke gebruikte of gevormde stof in een practicumproef wordt een score toegekend op basis van EHS-criteria. Hajar werkte daarvoor met zes parameters, namelijk brandbaarheid, reactiviteit (op basis van gele kader in NFPA-diamant), corrosiviteit, acute en chronische toxiciteit en acute aquatische toxiciteit[a]. Ook in dit werk vormen deze zes dimensies het uitgangspunt, omdat ze samen de belangrijkste fysische, gezondheids- en milieugevaren van stoffen in een onderwijscontext afdekken. De vroegere thesis maakt bovendien expliciet dat deze parameters gekozen worden om zowel fysische risico's als korte- en langetermijneffecten voor mens en milieu in rekening te brengen. Hoewel milieu-impact in het bredere project een belangrijk aandachtspunt vormt, wordt dit aspect in mijn thesis slechts beperkt behandeld. Een meer diepgaande analyse van milieugebonden thema's, zoals onder andere biodegradeerbaarheid en persistentie, wordt immers afzonderlijk uitgewerkt in een andere thesis (Owen De Waele) aan Universiteit Antwerpen binnen hetzelfde project. Om overlapping te vermijden en de *scope* van dit werk af te bakenen, ligt de nadruk in deze thesis daarom hoofdzakelijk op veiligheid. De bestaande veiligheidstool wordt in deze studie echter inhoudelijk uitgebreid. Naast de EHS-analyse worden ook een functionele analysemodule toegevoegd, met domeinen zoals rol, kritische functie, functionele groep, nucleofiliciteit, elektrofiliciteit en solventkarakter.

2.1.2 Scoringsysteem EHS-criteria

De eerste stap van de methodologie bestaat uit een systematische EHS-screening per stof. Per reagens, solvent, additief (zuur, base, katalysator...), nevenproduct en relevant reactieproduct worden CLP-classificaties en SDS-informatie verzameld. Voor de scoring wordt, waar mogelijk,

[a] Voor de bespreking van het gevaarprofiel van elke stof werden de VRW-, AGW-, LBW- en TGG-waarden, indien beschikbaar, overgenomen uit de BIG-databank.

aangesloten bij de eerdere opbouw van Hajar. In haar thesis staat dat voor brandbaarheid en reactiviteit gebruik wordt gemaakt van de NFPA-diamant (Fig. 4)[44], terwijl de overige gevaren grotendeels op H-zinnen en blootstellingsgrenzen gebaseerd worden. Ook wordt daar bewust gekozen om voor corrosiviteit, acute toxiciteit, chronische toxiciteit en aquatische toxiciteit een minimale score van 1 toe te kennen in plaats van 0. De redenering hierachter is dat op die manier wordt vermeden dat stoffen onterecht als volledig risicoloos worden beschouwd. Bij fysische parameters zoals brandbaarheid kan een score 0 nog een reëel afwezig risico voorstellen, maar bij gezondheids- en milieugerelateerde eigenschappen is absolute onschadelijkheid zelden met zekerheid aan te nemen. Zelfs wanneer een stof geen expliciete H-zin draagt, kan zij onder bepaalde omstandigheden, bv. bij hogere of langere blootstelling of bij gevoelige doelgroepen zoals jongeren, personen met astma toch schadelijke effecten veroorzaken[42]. Voor milieugevaren geldt bovendien dat effecten kunnen afhangen van de specifieke blootgestelde fauna en flora, bijvoorbeeld specifieke aquatische organismen in het ontvangende water. Door een minimale score van 1 te hanteren, blijft het instrument bewust voorzichtig en wordt impliciet rekening gehouden met onzekerheid of onvolledige toxiciteitsdata. Diezelfde voorzichtige benadering wordt dus in deze thesis behouden.



Figuur 4. *NFPA-diamant*[43]

Er wordt ook afgeweken van het gebruik van de NFPA-diamant, die in de vorige studie gedeeltelijk wordt toegepast voor brandbaarheid en reactiviteit. Hiervoor zijn twee belangrijke redenen. Ten eerste wordt reactiviteit in deze thesis geïnterpreteerd als de intrinsieke neiging van een stof tot gevaarlijke reacties bij omgevingsomstandigheden (zoals oxidatie, explosie of reactie met water), en niet enkel als instabiliteit op zichzelf, zoals in het NFPA-systeem vaak het geval is[44]. Ten tweede is de NFPA-classificatie niet beschikbaar voor een groot aantal organische verbindingen die typisch voorkomen in onderwijspractica, waardoor een uniforme toepassing niet mogelijk is[26].

De toewijzing van de scores voor alle parameters gebeurde systematisch aan de hand van eerder gedefinieerde scoringsmatrices, zoals geïllustreerd in de bijhorende tabellen in de appendix (zie tabel 1-6). Voor reactiviteit wordt de oorspronkelijke NFPA-benadering dus niet rechtstreeks overgenomen, omdat NFPA-reactiviteit niet voor alle organische stoffen beschikbaar is. In plaats daarvan wordt vertrokken van de bijzondere aanduidingen die in het witte kader van de NFPA-diamant kunnen voorkomen, zoals waterreactiviteit en oxiderende eigenschappen[44]. Deze categorieën worden vervolgens, waar mogelijk, gekoppeld aan overeenkomstige H-zinnen, zoals H260 en H261 voor stoffen die bij contact met water ontvlambare gassen vrijzetten, en H271 en H272 voor oxiderende stoffen.

Daarnaast wordt de reactiviteitsscore aangevuld met specifieke CLP-aanduidingen die wijzen op andere belangrijke risico's van reactieve stoffen, zoals spontane ontbranding bij contact met lucht, peroxidevorming en oxiderende eigenschappen. Voorbeelden hiervan zijn H250 voor stoffen die spontaan ontbranden bij blootstelling aan lucht en EUH019 voor stoffen die explosieve peroxiden kunnen vormen. De relatieve score wordt toegekend op basis van de verwachte ernst en onmiddellijkheid van het reactiviteitsgevaar. Stoffen die spontaan kunnen ontbranden bij contact met lucht, krijgen de hoogste score (4). Waterreactieve stoffen worden eveneens hoog ingeschaald, omdat zij bij contact met water gevaarlijke reacties of ontvlambare, corrosieve en/of toxische gassen kunnen veroorzaken (3). Peroxidevormers krijgen een lagere, maar nog steeds relevante score (2). Hun risico ontstaat vaak tijdens opslag door langdurige blootstelling aan lucht, maar kan ook toenemen onder bepaalde reactieomstandigheden, zoals bij opwarming, indampen

of bij interactie met reagentia die de vorming of ontleding van peroxiden kunnen bevorderen (bv. ijzersporen)[45]. Oxiderende stoffen krijgen de laagste reactiviteitsscore (1) binnen deze categorie, omdat zij vooral gevaarlijk worden in combinatie met brandbare stoffen.

Voor brandbaarheid wordt de oorspronkelijke parameter aangepast. In plaats van een algemene NFPA-brandbaarheidsscore wordt gekozen om de brandbaarheid rechtstreeks te koppelen aan het vlampunt, eveneens aangevuld met relevante H-zinnen, in overeenstemming met de CHEM21-logica[28]. Daarbij geldt dat stoffen met een vlampunt boven 60°C als relatief weinig brandgevaarlijk worden beschouwd en dus de laagste score krijgen (0). Stoffen met een lager vlampunt krijgen een hogere score volgens discrete vlampuntintervallen, gebaseerd op de drempelwaarden uit de CHEM21-gids[28] (zie tabel 5 in appendix).

De parameter corrosiviteit wordt gebaseerd op de subcategorieën van corrosieve stoffen binnen de GHS-classificatie, doorgaans gekoppeld aan H314[46]. Stoffen geclassificeerd als categorie 1A krijgen de hoogste score 4, aangezien deze aanleiding geven tot de ernstigste en meest onmiddellijke schade aan huid en ogen. Categorie 1B krijgt score 3 en categorie 1C krijgt score 2. Zoals eerder beschreven, wordt score 1 standaard toegekend wanneer geen relevante corrosieve H-zin of GHS-subcategorie voor corrosiviteit wordt vermeld. De acute toxiciteit wordt beoordeeld op basis van H-zinnen uit de H300-reeks, waarbij drie blootstellingsroutes samen in rekening worden gebracht, namelijk orale toxiciteit (H30X), dermale toxiciteit (H31X) en inhalatietoxiciteit (H33X)[46]. Daarnaast worden ook H370 en H371 opgenomen om acute orgaanschade mee te nemen. Wegens de beoogde simpliciteit en praktische toepasbaarheid van het instrument worden meer technische criteria, zoals exacte LD_{50}- en LC_{50}-waarden, buiten de kern van de screeningsmethode gehouden. De tool is immers bedoeld als een laagdrempelig en reproduceerbaar beslissingsinstrument voor onderwijslaboratoria. Daarom wordt hoofdzakelijk gewerkt met CLP-gebaseerde informatie, waaronder H-zinnen en fysische parameters die vlot beschikbaar zijn.

Voor chronische toxiciteit wordt in eerste instantie aangesloten bij het scoringsmodel uit het werk van Hajar, waarin gezondheidsgevaren worden beoordeeld op basis van relevante H-zinnen. Hajar werkte hierbij met een driepuntensysteem, terwijl in mijn thesis dit wordt aangepast naar een vierpuntensysteem. De uitbreiding naar een vierpuntenschaal laat toe om een duidelijker onderscheid te maken tussen verschillende niveaus van chronisch gezondheidsgevaar. De hoogste score (4) wordt voorbehouden voor stoffen met CMR-classificaties van categorie 1A of 1B, aangezien deze wijzen op bewezen of sterk vermoede carcinogene, mutagene of reproductietoxische effecten. Dit onderscheid is belangrijk binnen een onderwijscontext, waar jonge studenten herhaaldelijk in contact kunnen komen met chemische stoffen en waar preventie van ernstige langetermijnrisico's centraal moet staan. CMR-classificaties van categorie 2 worden lager ingeschaald, omdat deze wijzen op een vermoed risico en daardoor minder zwaar worden gewogen dan categorie 1A/1B.

H372 werd in deze scoring onder score 3 geplaatst, omdat deze H-zin betrekking heeft op orgaanschade bij langdurige of herhaalde blootstelling. In een onderwijscontext, waar studenten de experimenten doorgaans slechts éénmalig of gedurende korte tijd uitvoeren, wordt dit risico daarom lager ingeschat dan CMR-gevaren van categorie 1A/1B. Het blijft echter een ernstig chronisch gezondheidsrisico en wordt daarom niet lager dan score 3 geplaatst. Door de uitbreiding van de chronische toxiciteitsscore van 3 naar 4 is het kleurensysteem, eerder ontworpen door Hajar, niet langer volledig bepalend voor de eindscore van een stof. De beoordeling gebeurt immers op basis van de numerieke scores. De kleuren dienen enkel als visuele indicatie. Wanneer de kleurgrenzen ongewijzigd blijven, wordt de screening automatisch iets strenger. Dit is bewust aanvaardbaar binnen een veiligheidsgerichte analyse, omdat een conservatievere beoordeling verkieslijk is boven een te soepele inschatting van chronische gezondheidsrisico's. De

scoretoekenning gebeurd op basis van H-zinnen die wijzen op ernstige en vaak onomkeerbare gezondheidseffecten. Stoffen met H-zinnen zoals H350 (kan kanker veroorzaken), H340 (kan genetische schade veroorzaken), H360F, H360F, H360FD, H360Fd, H360D, H360Df en H362 krijgen score 4. Stoffen met minder sterk onderbouwde of minder ernstige chronische risico's, zoals H351, H341, H361f, H361d, H361fd, H360Fd, H334, H372 en H373, krijgen score 3. Score 2 omvat minder ernstige gezondheidsrisico's die niet als CMR worden beschouwd, maar wel relevant zijn voor de veiligheid in het laboratorium, zoals slaperigheid of duizeligheid bij H336[b] en allergische huidreacties bij H317. Stoffen zonder relevante H-zinnen voor chronische toxiciteit krijgen score 1.

Voor acute aquatische toxiciteit wordt in eerste instantie gekeken naar de H400-reeks. Stoffen met H400 krijgen score 4, aangezien deze zeer giftig zijn voor in het water levende organismen. Stoffen met H401 krijgen score 3, en stoffen met H402 krijgen score 2. Stoffen zonder relevante aquatische classificatie krijgen score 1. De totaalscore van een stof wordt bepaald door de afzonderlijke deelscores met gelijke gewichten op te tellen. Op basis van vergelijking met het CHEM21-instrument wordt vervolgens een koppeling gemaakt tussen de numerieke totaalscore en de kleurcodes van CHEM21[28, 30]. Hieruit blijkt dat een totaalscore van 10 of hoger overeenkomt met een rode categorie, wat wijst op een gevaarlijke stof met meerdere problematische parameters. Een totaalscore van 6 of lager komt overeen met een groene categorie, wat aangeeft dat de stof relatief aanvaardbaar is binnen de beschouwde context. Stoffen met een totaalscore tussen deze twee grenzen vallen in de oranje categorie en worden als problematisch beschouwd. Ter verduidelijking worden hieronder enkele stoffen uit de reeds uitgevoerde Excel-screening besproken als interpretatie van de EHS-kleuring. Ethanol behaalt voor brandbaarheid, reactiviteit, corrosiviteit, acute toxiciteit, chronische toxiciteit en aquatische toxiciteit respectievelijk scores 2, 0, 1, 1, 1 en 1, wat resulteert in een totaalscore van 6 en dus een groene categorie. Aceton behaalt respectievelijk scores 3, 0, 1, 1, 2 en 1, met een totaalscore van 8 en dus een oranje categorie. Broom (Br_2) behaalt respectievelijk scores 0, 0, 4, 4, 1 en 4, met een totaalscore van 13 en valt daardoor in de rode categorie.

2.1.3 Bijkomende parameters

Na de scoring op stofniveau wordt een gevaarscore per experiment bepaald volgens formule (4). Het doel hiervan is niet enkel om individuele problematische stoffen te identificeren, maar vooral om te achterhalen welke practica prioritair in aanmerking komen voor diepgaandere analyse en mogelijke substitutie. Vervolgens wordt er in deze prioritaire practicumproeven bekeken welke stoffen de hoogste individuele bijdrage leveren aan het globale risico. Daarbij wordt nagegaan welke stof de gevaarlijkste is, welk type gevaar deze stof voornamelijk vertegenwoordigt en in welke hoeveelheid deze in de proef gebruikt of gevormd wordt. Op die manier kan beter worden beoordeeld of het risico vooral voortkomt uit 1 dominante stof met een hoge totaalscore, dan wel uit meerdere stoffen met een matig maar cumulatief effect.

Voor elke stof wordt eerst de rol in het experiment bepaald, bv. solvent, reagens, oxidans, reductans, zuur, base of katalysator. Vervolgens wordt de kritische functie genoteerd, waarbij de vraag wordt gesteld: "Wat moet deze stof chemisch of praktisch exact doen om het experiment te laten slagen?" Voor solventen kan dat bv. oplosbaarheid zijn en voor reagentia kan dat gaan om bromering, oxidatie, protonatie etc.

[b] Hoewel H336 strikt genomen eerder een acuut narcotisch effect beschrijft dan een klassiek chronisch effect, werd deze H-zin in deze scoring opgenomen als lager chronisch gezondheidsrisico omdat herhaalde blootstelling in een onderwijscontext nog steeds ongewenst is.

Daarbovenop wordt per stof ook de functionele groep toegevoegd, samen met een eenvoudige kwalitatieve inschatting van nucleofiliciteit en elektrofiliciteit als zwak, matig of sterk. Dit gebeurt op basis van een praktisch classificatiekader, gebaseerd op literatuurgegevens[47], zoals weergegeven in tabel 7 in de appendix. Sterke nucleofielen omvatten bv. alkoxiden en cyanide, matige nucleofielen omvatten onder meer alcoholen, water en ammoniak, en zwakke nucleofielen zijn onder andere ethers en alkanen. Voor elektrofielen geldt analoog dat sterke Lewis-zuren als sterk elektrofiel worden beschouwd, carbonylverbindingen en alkylhaliden eerder als matig, en esters of carbonzuren als zwakker. Dit vereenvoudigde classificatiemodel maakt het mogelijk om bij reagenssubstitutie niet enkel te kijken naar naam of structuur, maar vooral naar mechanistische rol. Voor solventen wordt bovendien aangeduid of ze protisch of aprotisch zijn. Dat onderscheid is cruciaal, omdat het solvent niet alleen de oplosbaarheid beïnvloedt, maar ook de reactiviteit van nucleofielen en de stabilisatie van ionische tussenproducten.

Voor solventsubstitutie wordt een bijkomende compatibiliteitsscreening ingebouwd op basis van het HSP-model. Hiervoor worden uit literatuurbronnen[32] of databanken (HSPiP-datasets) de 3 parameters (δ_D, δ_P, δ_H) opgezocht. Op basis van deze drie parameters wordt vervolgens de onderlinge afstand R_a bepaald volgens formule (1). Hoe kleiner deze afstand, hoe groter de verwachte gelijkenis in oplossend gedrag. In deze thesis wordt arbitrair gekozen dat een $R_a < 4$[c] als groen en goed bruikbaar beschouwd wordt. Voor $4 < R_a < 12$ wordt een oranje kleur, en dus mogelijk bruikbaar, gebruikt. $R_a \geq 12$ wordt als rood en ongeschikt beschouwd. HSP wordt dus niet gebruikt als absoluut bewijs, maar als een eerste compatibiliteitsinschatting.

2.2 Praktische uitvoering voor experimenten

2.2.1 Beslisboom voor substitutie: solvent, reagens of volledige proef

Na de EHS-screening en functionele analyse wordt per prioritaire proef bepaald wat de dominante risicobron is. Indien het risico hoofdzakelijk van het solvent afkomstig is, wordt eerst een solvent substitutie onderzocht. Daarbij worden kandidaat-oplosmiddelen geselecteerd uit solventgidsen en groene solvent-tools, vervolgens gefilterd op EHS en daarna gecontroleerd op HSP-compatibiliteit. Indien het dominante risico daarentegen in een reagens zit, wordt een reagens substitutie onderzocht. Bij deze stap kan een bestaande reagentiagids zoals de eerder vermelde ACS GCIPR-gids een belangrijke rol spelen. De informatie uit dergelijke gids wordt vervolgens aangevuld met literatuurgegevens, bv. uit SciFinder of andere bronnen, om na te gaan of het voorgestelde alternatief effectief beschreven is voor gelijkaardige substraten, reactieomstandigheden of onderwijscontexten. Daarnaast wordt ook gecontroleerd of het nieuwe reagens compatibel is met het gekozen solvent en of het geen nieuwe, even problematische gevaren introduceert.

Zo worden er alternatieven gezocht met dezelfde mechanistische functie, vergelijkbare functionele groep en een gelijkaardige nucleofiele of elektrofiele klasse. Indien geen veilige en functioneel aanvaardbare substitutie gevonden wordt, of indien het intrinsieke risico van de proef te groot blijft, wordt tenslotte een alternatief experiment met eenzelfde leerdoel of een alternatieve syntheseroute met een beter EHS-profiel overwogen. Indien zelfs een alternatieve proef niet evident is, of indien het didactische doel voornamelijk conceptueel is en niet noodzakelijk vereist dat studenten de proef zelf uitvoeren, kan tenslotte overwogen worden om de proef te vervangen

[c] Deze grenswaarden zijn niet gebaseerd op specifieke literatuurgegevens, maar worden in deze studie gebruikt als pragmatische werkgrenzen voor een eerste HSP-compatibiliteitsscreening. De geschiktheid van deze drempelwaarden moet echter kritisch worden geverifieerd bij verdere toepassing van de methode. Indien experimentele validatie of bijkomende literatuurgegevens aantonen dat andere grenzen een betere inschatting geven, kunnen deze waarden worden aangepast.

door een demonstratie of videomateriaal. Dit is vooral relevant voor experimenten waarbij het veiligheidsrisico disproportioneel hoog is ten opzichte van de didactische meerwaarde van de praktische uitvoering.

2.2.2 Validatie en vergelijking van alternatieven

Elk voorgesteld alternatief wordt uiteindelijk geëvalueerd volgens bepaalde parameters. Naast de nieuwe gevaarscore worden daarom ook kost, literatuurondersteuning en AE opgenomen. De kost wordt berekend op basis van de effectief gebruikte hoeveelheden per proef. Daarnaast wordt per alternatief nagegaan in welke mate het ondersteund wordt door literatuur. Ten slotte wordt de AE berekend als aanvullende duurzaamheidsparameter, omdat een alternatief dat veiliger is, maar veel meer afval of stoichiometrische nevenproducten genereert, niet automatisch de beste keuze is. Bij bepaalde proeven wordt ook procesveiligheid mee in rekening gebracht. Daarmee wordt bedoeld dat er niet alleen gekeken wordt naar de intrinsieke gevaren van de stoffen zelf, maar ook naar de veiligheid van het volledige experimentele verloop. Voorbeelden hiervan zijn de nood aan verwarming of verhoogde druk, het risico op exotherme reacties en *runaways* (ongecontroleerde reactieversnelling), gasontwikkeling en drukopbouw.

De selectie van het “beste” alternatief moet daarom worden begrepen als een weging tussen meerdere parameters en niet als een lineaire optimalisatie van 1 score. In eerste instantie blijft veiligheid leidend. Alternatieven met een duidelijk lager en beter beheersbaar gevarenprofiel krijgen voorrang. Binnen die veiligere opties wordt vervolgens gekeken naar alle verschillende parameters en wordt een onderlinge vergelijking gemaakt. In sommige gevallen zal dus een alternatief met de laagste kost niet gekozen worden omdat het functioneel minder robuust is, en in andere gevallen zal een alternatief met een iets minder gunstige AE toch verkozen worden wegens een sterk verbeterd veiligheids- en milieuprofiel.

2.2.3 Risicoreductie

Indien geen geschikt alternatief beschikbaar is, dient te worden onderzocht op welke manier de risico’s van het oorspronkelijke experiment kunnen worden verlaagd. Hierbij wordt vertrokken van de specifieke gevarenkenmerken van de gebruikte stoffen, zoals brandbaarheid, corrosiviteit, toxiciteit en milieuschadelijkheid. Risicoreductie kan onder meer worden gerealiseerd door de concentratie of gebruikte hoeveelheid te beperken, op voorwaarde dat de functionaliteit van het experiment behouden blijft. Zo kan bv. een corrosieve oplossing in sommige gevallen in verdunde vorm worden gebruikt wanneer het didactische doel vooral ligt in het waarnemen van een reactieverschijnsel en niet in het bekomen van een maximaal rendement. Ook het verkleinen van de schaal van een proef kan een belangrijke maatregel zijn, aangezien kleinere hoeveelheden doorgaans leiden tot een lagere blootstelling en een beperkter risico bij accidenteel morsen of contact. Daarnaast wordt er dus gestreefd naar maatregelen te kiezen volgens de volgorde van de preventiehiërarchie[10] (Fig. 2)[11]. Als het gevaar niet kan worden geëlimineerd of vervangen door een veiliger alternatief, wordt gekeken naar maatregelen lager in de preventiehiërarchie. Eerst worden collectieve beschermingsmiddelen overwogen, zoals een zuurkast of aangepaste ventilatie, daarna persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals geschikte handschoenen. Vervolgens kunnen organisatorische/schadebeperkende maatregelen worden toegepast, bijvoorbeeld morsprocedures, noodvoorzieningen of schaalverkleining. Signalisatie, zoals gevarenpictogrammen en waarschuwingsinstructies, vormt de laatste stap.

In de praktijk kan dit betekenen dat experimenten waarbij vluchtige of irriterende stoffen vrijkomen uitsluitend onder afzuiging of in een trekkast worden uitgevoerd, of dat bij het werken met

corrosieve reagentia chemisch resistente handschoenen, een veiligheidsbril en een labojas verplicht zijn. Wanneer tijdens een proef schadelijke gassen kunnen ontstaan, kan bijkomend gebruik worden gemaakt van een gaswasfles of een andere opvangmethode om emissies te beperken.[48]. Ook organisatorische maatregelen, zoals het beperken van de blootstellingsduur en het voorzien van een aangepaste opstelling, kunnen bijdragen aan een veiliger verloop van het experiment. In een onderwijscontext is daarnaast niet alleen de beschikbaarheid van deze maatregelen belangrijk, maar ook het correcte gebruik ervan. Studenten beschikken vaak nog niet over voldoende ervaring om hulpmiddelen zoals trekkasten, gaswasflessen en beschermende handschoenen correct toe te passen. Daarom zijn duidelijke instructies, praktische opleiding, toezicht tijdens de uitvoering en controle op het verwerven van de nodige veiligheidscompetenties essentieel. Organisatorisch kan bovendien worden overwogen om bepaalde risicovollere experimenten pas aan te bieden in hogere jaren of in meer gespecialiseerde opleidingen, wanneer studenten over meer laboratoriumervaring beschikken.

Deze aanpak maakt het mogelijk om de blootstelling aan gevaarlijke stoffen en de kans op schadelijke effecten voor mens en milieu te minimaliseren, zelfs wanneer volledige substitutie niet onmiddellijk mogelijk is. Risicoreductie vormt daarmee een belangrijke tussenschakel tussen enerzijds het behouden van de didactische waarde van een practicum en anderzijds het streven naar een veiligere en duurzamere laboratoriumomgeving. Wanneer echter blijkt dat de risico's ondanks dergelijke maatregelen onvoldoende beheersbaar blijven, moet de noodzaak van het experiment opnieuw kritisch worden afgewogen tegenover het resterende risico. In dat geval moet worden overwogen om het experiment verder aan te passen, te vervangen door een veiliger alternatief of niet langer uit te voeren.

3 Resultaten en discussie

3.1 Uitvoering op experimenten

3.1.1 Selectie van de geanalyseerde proeven

Er staan in totaal 98 genummerde experimenten in de labohandleiding van het practicum organische chemie bij QNU. Ze zijn verdeeld over 16 lessen, variërend van basis destillaties tot de synthese van aspirine. In een eerste stap werd nagegaan welke experimenten binnen het practicumaanbod vermoedelijk het hoogste risicoprofiel vertonen. Aangezien het volledige practicum uit 98 experimenten bestaat, werd ervoor gekozen om niet onmiddellijk elk experiment volledig en in detail uit te werken, maar eerst een snelle screening uit te voeren van alle proeven. Bij deze eerste screening werd per experiment nagegaan welke reagentia en producten betrokken zijn, met bijzondere aandacht voor de aanwezigheid van duidelijk gevaarlijke stoffen zoals carcinogenen, sterk corrosieve reagentia, toxische oxidatoren, vluchtige toxische verbindingen en andere hoog-risico chemicaliën. Op basis daarvan werden de experimenten met de vermoedelijk hoogste gevaarscores geselecteerd.

Er werd bewust gekozen om de analyse te beperken tot de 10 meest risicovolle experimenten. Een volledige, gedetailleerde evaluatie van alle 98 experimenten zou binnen de beschikbare tijd en *scope* van deze thesis niet haalbaar zijn. Zelfs bij een minimale benadering, waarbij per experiment slechts 2 reagentia en 1 product in rekening worden gebracht, zouden reeds ongeveer 294 stoffen afzonderlijk moeten worden gescreend en beoordeeld. In de werkelijkheid ligt dit aantal vaak nog hoger door de aanwezigheid van nevenproducten, oplosmiddelen en katalysatoren. Een volledige uitwerking van alle experimenten zou daarom onevenredig veel tijd vragen en valt buiten de doelstelling van dit werk.

De geselecteerde top 10 moet daarom worden beschouwd als een eerste, onderbouwde inschatting van de meest risicovolle experimenten. Deze selectie vormt een praktische en verdedigbare afbakening om de verdere diepgaande analyse te richten op die proeven waar de kans het grootst is dat betekenisvolle veiligheids- en duurzaamheidswinst kan worden geboekt.

Op basis van de voorlopige screening werd ervoor gekozen om 3 experimenten in detail te bespreken. Daarbij werden in eerste instantie de experimenten met de hoogste gevaarscores als uitgangspunt genomen. Het experiment met de hoogste gevaarscore en het experiment op de tweede plaats werden daarom automatisch geselecteerd voor verdere diepgaande analyse. Voor het derde experiment werd echter bewust afgeweken van de strikte rangorde. Hoewel het experiment op de derde plaats eveneens een hoge gevaarscore heeft, vertoont dit inhoudelijk een sterke gelijkenis met de twee hoogste proeven doordat broom opnieuw een centrale risicobron vormt. Om meer variatie in het type risico en in de mogelijke substitutie- of reductiestrategieën te bekomen, werd ervoor gekozen om dit experiment te vervangen door het experiment op de vierde plaats in de rangschikking.

Deze keuze laat toe om drie verschillende, representatieve risicoprofielen uitgebreider te bestuderen, in plaats van meerdere gelijkaardige broomgerelateerde experimenten naast elkaar te behandelen. Op die manier wordt de diepgaande analyse inhoudelijk breder en relevanter, terwijl toch gefocust blijft op experimenten met een uitgesproken hoog risiconiveau. De overige experimenten uit de top 10 worden in deze thesis niet volledig uitgewerkt op hetzelfde detailniveau. Voor deze proeven wordt eerder ingezet op beperkte en snel implementeerbare risicoreducties, zoals kleine aanpassingen in reagentia, hoeveelheden, werkmethode of veiligheidsmaatregelen. Zo blijft de analyse haalbaar binnen de beschikbare tijd en *scope* van dit werk, terwijl toch ook voor de andere hoogrisico-experimenten reeds een eerste aanzet tot verbetering wordt gegeven.

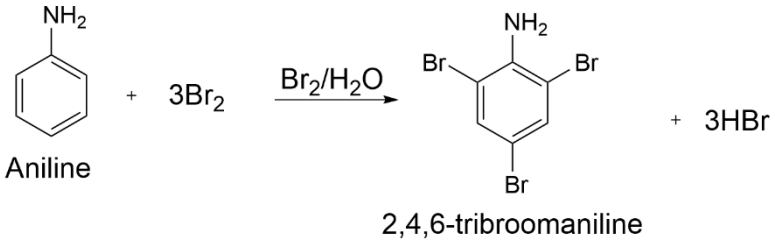
Water werd in deze studie niet als afzonderlijke stof opgenomen in de beoordelingstool wanneer het uitsluitend als solvent fungeerde, aangezien het binnen het gebruikte scoringssysteem systematisch de laagst mogelijke gevaarscore krijgt en daardoor het werkelijke risicoprofiel van een experiment artificieel zou afzwakken. Het meenemen ervan in de analyse zou daarom weinig inhoudelijke meerwaarde bieden, omdat water in deze context doorgaans geen prioritaire stof is voor veiligheidsverbetering of substitutie.

Voor de interpretatie van deze gevaarscore moet worden opgemerkt dat de meeste berekende waarden typisch tussen 5 en 10 liggen; binnen dit bereik kunnen scores rond 5 dus als relatief lager risico worden beschouwd, terwijl scores dichter bij 10 wijzen op een duidelijk hoger veiligheids- en gezondheidsrisico.

	Experimenten	Grootste gevaar	Gevaarscore
1	**Exp 9.4:** Brominatie van aniline	Twee extreem toxische stoffen (aniline + Br_2)	9,8
2	**Exp 7.10**: Brominatie van aceton	Traangas en carcinogeen solvent/toxisch Br_2	9,4
3	**Exp 4.1:** Brominatie van gesatureerde koolwaterstoffen	Carcinogeen solvent/toxisch Br_2	9,3
4	**Exp 13.5:** Preparatie van fenol-formaldehyde hars	Twee giftige monomeren (fenol + formaldehyde)	9,0
5	**Exp 13.6**: Preparatie van aniline-formaldehyde hars	Twee giftige monomeren (aniline + formaldehyde)	8,8
6	**Exp 9.3:** Kleurreactie van aniline	Zeswaardig chroom carcinogeen/toxisch aniline	8,5
7	**Exp 4.10:** Nitratie van tolueen	Corrosieve zuren en explosiegevaar.	8,5
8	**Exp 7.6:** Oxidatie van aldehyden met broom	Brandbaar acetaldehyde en toxisch Br_2	7,7
9	**Exp 4.9:** Brominatie van tolueen	Carcinogeen solvent/toxisch Br_2	7,4
10	**Exp 4.8:** Oxidatie van benzeen en tolueen	Carcinogeen benzeen, corrosief-oxiderend mengsel (H_2SO_4 + $KMnO_4$)	7,3

***Tabel 1**: Rangschikking van de 10 experimenten met de hoogste gevaarscores*

3.1.2 Proef 1: Brominatie van aniline



***Reactieschema 1**: brominatie van aniline*

3.1.2.1 Gevaarsprofiel

Experiment 9.4 (brominatie van aniline) vertoont een uitgesproken ongunstig gevaarsprofiel, wat zich weerspiegelt in de hoge gevaarscore van 9,8. Deze score wordt in de eerste plaats gedragen door de aanwezigheid van twee rode stoffen met hoge individuele scores, namelijk broom (score 13) en aniline (score 11). Binnen de uitgevoerde analyse is broom de meest kritische component, omwille van zijn sterk corrosieve, toxische en aquatisch schadelijke eigenschappen[26]. Bovendien kan broom niet alleen via inhalatie, maar ook via huidabsorptie tot blootstelling leiden. De ernst van het inhalatierisico blijkt duidelijk uit de zeer lage grenswaarden in de BIG-databank. De TGG-waarde bedraagt 0,1 ppm voor een 8 uur durende blootstelling en de TGG-15 min bedraagt slechts 0,2 ppm. Ook de noodresponswaarden tonen aan dat acute blootstelling snel problematisch wordt.

De VRW bedraagt 0,49 ppm bij 10 minuten blootstelling, waarbij reeds oog- en luchtwegirritatie, tranenvloed en hoesten kunnen optreden. De AGW bedraagt 5 ppm bij 10 minuten; 2,9 ppm bij 30 minuten, en komt overeen met ernstige of onomkeerbare gezondheidseffecten zoals ernstige oog- en luchtwegirritatie, benauwdheid en longoedeem. De LBW bedraagt 96 ppm bij 10 minuten en 37,5 ppm bij 30 minuten. Ten slotte bedraagt de LC_{50} voor muizen 750 ppm bij slechts 9 minuten blootstelling[26].

Aniline levert eveneens een belangrijke bijdrage aan het risicoprofiel door zijn acute en chronische toxiciteit[26]. Volgens de BIG-databank kan aniline bij langdurige of herhaalde blootstelling schade veroorzaken aan het hematologische systeem, een allergische huidreactie veroorzaken en wordt de stof verdacht van carcinogene en mutagene eigenschappen. De toxiciteit is in belangrijke mate gerelateerd aan methemoglobinevorming, waardoor de zuurstofopname en het zuurstoftransport in het bloed worden verstoord. Dit blijkt ook uit de lage grenswaarden. De TGG-8u bedraagt 2 ppm en de TGG-15 min bedraagt 5 ppm. Bij acute éénmalige blootstelling bedraagt de VRW 49 ppm bij 10 minuten en 16 ppm bij 30 minuten, terwijl de AGW al bij 72,2 ppm gedurende 10 minuten ernstige effecten door zuurstoftekort kan veroorzaken. De LBW bedraagt 119 ppm bij 10 minuten en 38,7 ppm bij 30 minuten. De orale LD_{50}-waarde van aniline bij ratten ligt doorgaans rond de 250 tot 440 mg/kg lichaamsgewicht. Hierdoor vormt aniline, naast broom, een belangrijke toxische component in dit experiment.

Daarnaast ontstaat tijdens de reactie HBr als nevenproduct, wat de proef bijkomend belast omdat HBr gasvormig is en als toxisch en corrosief wordt beschreven. Hierdoor kan HBr zich gemakkelijk via de lucht verspreiden, waardoor inhalatie-blootstelling waarschijnlijker wordt en ernstige irritatie of corrosieve schade aan de luchtwegen kan optreden. De hoge gevaarscore is dus niet enkel het gevolg van de intrinsieke gevaren van de afzonderlijke stoffen, maar ook van hun combinatie binnen een eenvoudige proefopstelling, waarbij meerdere blootstellingsroutes tegelijk relevant zijn. Procedureel situeren de voornaamste risico's zich bij het pipetteren en toevoegen van de broomoplossing, het mengen in open testbuis, en de mogelijke vorming en vrijstelling van irriterende of corrosieve dampen. Ook spatten, huid- en oogcontact en inhalatieblootstelling vormen in deze proef reële proceduregevaren. De ernst hiervan wordt ondersteund door de BIG-waarden voor broom en aniline die hierboven vermeld staan. Deze lage grenswaarden tonen aan dat zelfs bij beperkte hoeveelheden blootstelling snel relevant kan worden. Hierdoor moet dit experiment worden beschouwd als een proef met een duidelijk verhoogd veiligheidsrisico, ondanks de beperkte schaal waarop ze wordt uitgevoerd.

3.1.2.2 Functionele analyse

De didactische waarde van dit experiment ligt in het zichtbaar maken van de hoge reactiviteit van geactiveerde aromatische systemen ten opzichte van elektrofiele aromatische substitutie[18]. Meer bepaald toont deze proef aan dat aniline, door de aanwezigheid van een elektrondonerende aminogroep, de benzeenring sterk activeert en ortho/para-richtend werkt, waardoor bromering onder milde omstandigheden spontaan kan verlopen. Het experiment heeft dus als onderwijsdoel om studenten inzicht te geven in de relatie tussen structuur, elektronenverdeling en reactiviteit binnen aromatische substitutiereacties. Daarnaast is de proef ook didactisch relevant omdat de reactie gepaard gaat met duidelijk waarneembare fenomenen, zoals ontkleuring van broomwater en de vorming van een wit precipitaat van 2,4,6-tribroomaniline, wat de koppeling tussen theorie en observatie versterkt.

Vanuit functioneel oogpunt is aniline het substraat van de reactie en tevens de bepalende reactieve component. De molecule bevat als functionele groep een primaire aromatische amine, waarbij het vrije elektronenpaar op stikstof via resonantie elektrondensiteit naar de aromatische ring kan

sturen. Daardoor gedraagt aniline zich in deze context als een sterk geactiveerd aromatisch nucleofiel, hoewel de nucleofiliciteit zich hier niet primair op het stikstofatoom uit, maar op de aromatische ring, vooral in de ortho- en para-posities. Deze hoge elektronenrijkdom van de ring verklaart waarom bromering reeds in waterig milieu en zonder bijkomende katalysator kan optreden.

Broom vervult in deze proef de rol van reagentia en bron van het elektrofiele broomspecies. Als functionele groep betreft het een diatomisch halogeen, en binnen deze reactiecontext is het de stof die het noodzakelijke elektrofiele karakter aanlevert voor de substitutie op de aromatische ring. Hoewel moleculair broom niet identiek is aan een klassiek vrij Br^+-reagens, functioneert het in deze proef wel duidelijk als elektrofiele component, aangezien het reageert met de elektronenrijke aromatische ring van aniline. Voor het didactische doel van de proef is precies deze combinatie essentieel: een sterk geactiveerd aromatisch substraat enerzijds en een voldoende reactieve elektrofiele broombron anderzijds.

Water fungeert hoofdzakelijk als oplos- en reactiemedium. Het is een protisch solvent, wat relevant is voor de praktische uitvoering van de proef, maar het neemt geen primaire rol op als nucleofiel of elektrofiel in de gewenste hoofdreactie. Toch beïnvloedt het de reactieomgeving, onder meer door de oplosbaarheid en dispersie van de reagentia en door het mogelijk maken van een eenvoudige, visueel observeerbare proefopstelling op kleine schaal.

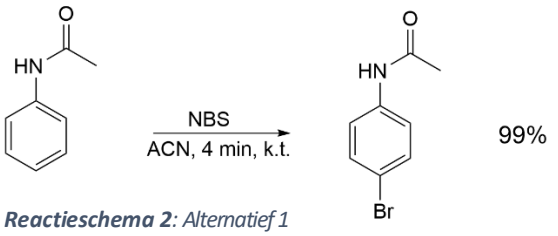
Het hoofdproduct, 2,4,6-tribroomaniline, is het resultaat van meervoudige elektrofiele substitutie op de door de aminogroep sterk geactiveerde benzeenring. De vorming van dit product illustreert niet alleen de activerende invloed van de aminogroep, maar ook dat de reactiviteit van aniline zo groot is dat de reactie gemakkelijk verdergaat dan monobromering. Als nevenproduct ontstaat bovendien HBr, dat functioneel kan worden beschouwd als een sterk zuur. Dit nevenproduct draagt niet bij aan het didactische kernmechanisme van de proef.

3.1.2.3 Voorgestelde alternatieven

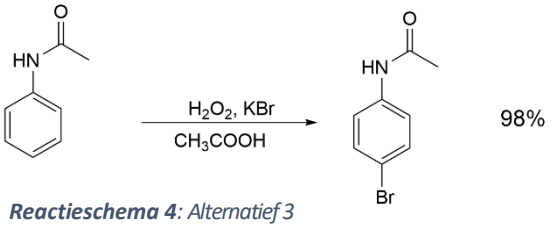
Voor aniline wordt het afgeleide acetanilide voorgesteld als alternatief. Acetanilide kan worden beschouwd als een beschermde vorm van aniline; de aromatische ring blijft geactiveerd en ortho/para-richtend, maar de reactiviteit is minder extreem, waardoor vooral monobromering optreedt in plaats van snelle overbromering.

Ook het gebruik van vrije broomoplossing wordt vermeden door alternatieve broombronnen te overwegen. In de literatuur van SciFinder werd opzoek gegaan naar mogelijke vervangingen voor Br_2. Deze mogelijke vervangingen zijn *N*-broomsuccinimide (NBS) in acetonitril (ACN)[49], of systemen waarbij broom *in situ* wordt gevormd, zoals HCl[d]/NaBr/NaOCl[50, 51] of H_2O_2/KBr in azijnzuur[52]. Deze reagentia behouden de noodzakelijke brominerende functie, maar verminderen de directe omgang met vluchtig en corrosief broom. Op die manier blijft de kern van het experiment behouden, namelijk bromering van een geactiveerde aromatische verbinding, terwijl de risico's van zowel het substraat als het brominerend reagens worden verlaagd. In onderstaande reactieschema's staan alle alternatieven reactieproeven. Er moet ook vermeld worden dat in alternatief 1 nog succinimide als nevenproduct wordt gevormd.

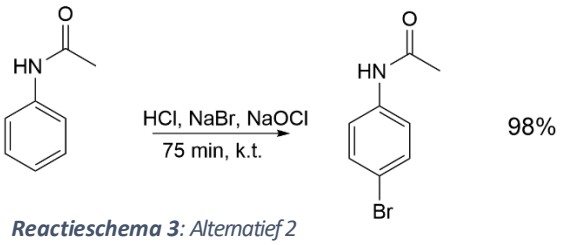
[d] Bij dit systeem moet de pH strikt worden opgevolgd, omdat hypochloriet onder te zure omstandigheden chloorgas (Cl_2) kan vormen[51]. Dit risico wordt vooral relevant bij pH-waarden lager dan ongeveer 4, waardoor pH-controle noodzakelijk is om vorming van toxisch chloorgas te vermijden.



***Reactieschema 2**: Alternatief 1*



***Reactieschema 4**: Alternatief 3*



***Reactieschema 3**: Alternatief 2*

3.1.2.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven

Proef	*Gevaarscore*	*AE*	*Kost per L/kg*
Oorspronkelijk	9,8	57,6%	€616,0
Alternatief 1	6,4	68,4%	€470,0
Alternatief 2	6,2	61,3%	€299,9
Alternatief 3	5,5	74,3%	€397,6

***Tabel 2**: Overzicht van alternatieve experimenten voor brominering van aniline experiment*

Uit bovenstaande tabel blijkt dat het oorspronkelijke experiment met aniline en broom duidelijk het meest problematisch is met een gevaarscore van 9,8. Daarnaast heeft het oorspronkelijke experiment de laagste AE, namelijk 57,6%, en de hoogste ruwe kostindex van €616,0 L/kg.

Alternatief 1, waarbij acetanilide wordt gebromeerd met NBS in acetonitril, verlaagt de gevaarscore naar 6,4. Toch blijft NBS een aandachtspunt binnen dit alternatief, aangezien deze stof individueel nog steeds een score van 13 heeft en dus als een “rood” product wordt beoordeeld. Dit hangt samen met het oxiderende karakter, corrosiviteit en de acuut aquatische toxiciteit van NBS. Tegelijk is NBS als vaste stof doorgaans eenvoudiger en gecontroleerder te hanteren dan vrije broomoplossing, waardoor het risico op morsen, dampvorming en directe blootstelling aan vluchtige broomdampen kan worden verminderd. De verbetering zit dus vooral in het vermijden van aniline en vrije broomoplossing, maar niet in het volledig vermijden van hoog scorende stoffen. Alternatief 1 is dus een duidelijke verbetering ten opzichte van het oorspronkelijke experiment. De AE is met 68,4% ook duidelijk beter dan die van het oorspronkelijke experiment. De kostindex blijft echter relatief hoog, namelijk €470,0 L/kg, vooral door het gebruik van NBS en acetonitril. Dit alternatief is dus chemisch en didactisch aantrekkelijk, maar economisch minder voordelig dan sommige andere alternatieven.

Alternatief 2, met NaBr, NaOCl en HCl, heeft een gevaarscore van 6,2. Hoewel deze score vergelijkbaar is met alternatief 1, is het veiligheidsprofiel gunstiger omdat geen van de gebruikte stoffen individueel een score boven 9 heeft. Dit is een belangrijk voordeel, aangezien er geen uitgesproken “rood” product met een zeer hoge individuele score aanwezig is. De AE is met 61,3% lager dan bij alternatief 1, maar nog steeds beter dan bij het oorspronkelijke experiment. Het grote voordeel van alternatief 2 is de kost. Met een kostindex van €299,9 L/kg is dit het goedkoopste alternatief. Dit maakt het praktisch aantrekkelijk voor onderwijscontexten, zeker wanneer kostprijs

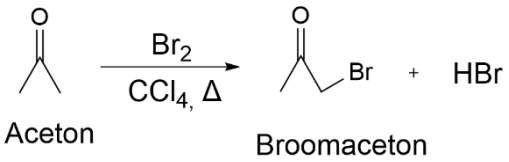
en beschikbaarheid belangrijke factoren zijn. Wel moet men rekening houden met het gebruik van NaOCl en HCl, waardoor controle van pH en oxiderende omstandigheden belangrijk blijft om vorming van chloorgas te vermijden (zie voetnoot hierboven[d])

Alternatief 3, met KBr, H_2O_2 en azijnzuur, scoort het best op veiligheid en AE. De gevaarscore bedraagt 5,5, wat de laagste waarde is van alle onderzochte opties. Ook de AE is met 74,3% het hoogst, op voorwaarde dat azijnzuur als solvent/zuur medium wordt beschouwd en dus niet wordt meegerekend als stoichiometrisch reagens. De kostindex bedraagt €397,6 L/kg, wat hoger is dan alternatief 2, maar lager dan alternatief 1 en het oorspronkelijke experiment. Dit alternatief lijkt daardoor het meest gebalanceerd vanuit het groene chemie-perspectief. Het geeft de beste combinatie van lagere gevaarscore en hogere AE met bijkomend voordeel dat de kost niet verhoogd.

Een belangrijke nuance is dat de kostwaarden in deze tabel geen echte kost per uitgevoerde proef zijn. Ze zijn gebaseerd op een ruwe optelling van prijzen per liter of kilogram gebruikte stof en houden geen rekening met de exacte gebruikte hoeveelheden, concentraties, opbrengsten of afvalverwerking aangezien deze niet overal aanwezig waren in de literatuur.

Alle 3 de alternatieven vormen een duidelijke verbetering. Alternatief 2 is het goedkoopste en daardoor praktisch aantrekkelijk, maar alternatief 3 geeft de beste algemene balans tussen veiligheid en AE. Op basis van deze resultaten lijkt alternatief 3 met KBr/H_2O_2/azijnzuur het meest geschikte alternatief vanuit veiligheid en duurzaamheid, terwijl alternatief 2 met NaBr/NaOCl/HCl het meest interessante alternatief is wanneer kostprijs de doorslaggevende factor is. Zie berekeningen in de appendix.

3.1.3 Proef 2: Brominatie van aceton



***Reactieschema 5**: α-brominatie van een keton (aceton)*

3.1.3.1 Gevaarsprofiel

Experiment 7.10 (brominatie van aceton) vertoont een uitgesproken ongunstig gevaarsprofiel, wat blijkt uit de hoge gevaarscore van 9,4. Binnen de uitgevoerde analyse zijn vooral Br_2 (score 13) en CCl_4 (score 11) de meest kritische componenten. De hoge score wordt dus niet door één enkele stof gedragen, maar door de combinatie van meerdere stoffen met een verschillend, maar cumulatief risicoprofiel. De risico's verbonden aan het gebruik van broom, zoals toxiciteit, corrosiviteit, huidabsorptie en ernstige inhalatie-effecten, werden reeds uitgebreid besproken in sectie 3.1.2. CCl_4 is een toxisch oplosmiddel dat via inhalatie, inslikken en huidopname het lichaam kan binnendringen. Het kan bij langdurige of herhaalde blootstelling ernstige schade veroorzaken aan lever en nieren en wordt bovendien verdacht van het veroorzaken van kanker (carcinogeen categorie 2). De BIG-waarden ondersteunen dit ongunstige profiel. De TGG-8u bedraagt slechts 1 ppm. Bij acute blootstelling ligt de AGW op 90,5 ppm bij 10 minuten en 57,7 ppm bij 30 minuten, waarbij effecten zoals agitatie, verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsdaling en verstoorde lever- en nierfunctie kunnen optreden. Daarnaast is CCl_4 milieukritisch door zijn bijdrage aan de aantasting van de ozonlaag

Ook aceton (score 8) draagt deels bij aan het gevaarsprofiel van de proef[26]. Hoewel aceton op basis van de blootstellingsgrenswaarden (uit BIG-databank) minder zwaar toxisch is dan broom en CCl_4, blijft het een relevant risico op basis van brandbaarheid en vluchtigheid. Volgens de BIG-databank bedraagt de TGG-8u voor aceton 246 ppm, terwijl deze voor broom slechts 0,1 ppm en voor CCl_4 1 ppm bedraagt. De hoge vluchtigheid van aceton wordt ondersteund door de hoge dampspanning van 240 hPa bij 20 °C en 828 hPa bij 50 °C. Daarnaast tonen het lage vlampunt van -17 °C, de minimumontstekingsenergie van 1,15 mJ en de explosiegrenzen van 2,15–13 vol% aan dat aceton zeer licht ontvlambaar is en gemakkelijk brandbare damp-luchtmengsels kan vormen. Een bijkomend risico in deze proef is echter de vorming van broomaceton (score 8). Dit product is een sterk irriterende en traanverwekkende stof, waardoor zelfs beperkte blootstelling aan dampen aanleiding kan geven tot sterke irritatie van ogen, huid en luchtwegen[26]. Daardoor is niet alleen het gebruik van de reagentia risicovol, maar ook de vorming van het reactieproduct zelf.

De hoge gevaarscore van deze proef wordt bovendien versterkt door de procedurele context. De brominatie van aceton vereist het werken met broom en een vluchtig organisch oplosmiddel, terwijl tijdens de reactie ook HBr kan ontstaan. Daardoor situeren de belangrijkste proceduregevaren zich bij het pipetteren of toevoegen van broom, het werken met CCl_4 en aceton, en de mogelijke blootstelling aan irriterende dampen van HBr en broomaceton. Ook spatten, inhalatieblootstelling en brandgevaar door aceton zijn reële aandachtspunten. Het experiment moet daarom worden beschouwd als een proef met een samengesteld gevaarsprofiel, waarin toxische blootstelling, corrosieve en irriterende gasvorming, traanverwekkende productvorming en ontvlambaarheid samenkomen.

3.1.3.2 Functionele analyse

De didactische waarde van experiment 7.10 ligt in het illustreren van de brominatie van een keton via enol- of enolaatvorming. De brominatie van aceton verloopt via activering van de α-positie naast de carbonylgroep. De proef toont daardoor aan dat waterstofatomen op de α-positie van een keton verhoogd reactief zijn door de aanwezigheid van de carbonylgroep. Dit maakt de proef didactisch relevant omdat studenten het verband leren leggen tussen functionele groep, zuur-base-evenwicht, en elektrofiele substitutie aan de α-positie.

Aceton fungeert in deze proef als substraat en vertegenwoordigt de klasse van de ketonen. De carbonylgroep polariseert de naburige C–H-bindingen, waardoor aan de α-positie enol- of enolaatvorming mogelijk wordt. Daardoor kan aceton reageren met broom. In functionele termen is aceton dus niet enkel een oplosmiddel of medium, maar de eigenlijke reactieve uitgangsstof waarvan de α-positie gebromeerd wordt.

Broom vervult de rol van halogeneringsreagens en levert het elektrofiele broomspecies dat reageert met de geactiveerde α-positie van aceton. De kritische functie van broom is dus het leveren van een reactief Br^+-achtig species dat de vorming van een α-gebromeerd keton mogelijk maakt. CCl_4 fungeert als oplosmiddel en heeft een ondersteunende, maar functioneel relevante rol. Het is een apolair aprotisch medium dat de reagentia in oplossing brengt en de reactieomgeving geschikt maakt voor de brominatie. In de functionele analyse is CCl_4 dus geen eigenlijke reactieve kerncomponent, maar wel een stof die de praktische uitvoerbaarheid van de proef ondersteunt. Tegelijk vormt dit oplosmiddel een belangrijk substitutiedoel, omdat de functionele rol relatief beperkt is terwijl het gezondheids- en milieuprofiel zeer ongunstig is.

Het gevormde broomaceton behoort tot de α-gehalogeneerde ketonen en vormt het directe bewijs dat brominatie aan de α-positie van aceton heeft plaatsgevonden. Didactisch is dit product relevant omdat het de koppeling toont tussen de structuur van een keton en de verhoogde reactiviteit van de α-waterstoffen. HBr ontstaat als nevenproduct en bevestigt eveneens dat tijdens de reactie een

waterstofatoom aan de α-positie wordt vervangen door broom via identificatie van het zuur met lakmoespapier.

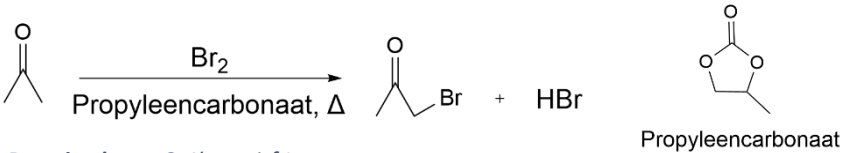
3.1.3.3 Voorgestelde alternatieven

Voor experiment 7.10 wordt de rechtstreekse brominatie van aceton met Br_2 in CCl_4 als te problematisch beschouwd, omdat zowel het broomreagens als het gehalogeneerde oplosmiddel veiligheids- en milieukundig ongunstig zijn. Daarom werden verschillende alternatieven bekeken die de brominerende functie behouden, maar de directe blootstelling aan deze gevaarlijke componenten verlagen.

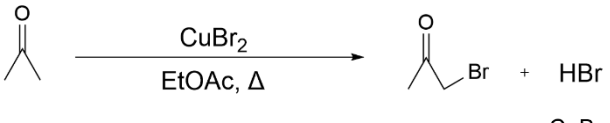
Een eerste alternatief bestaat uit het behoud van Br_2 als brominerend reagens, maar met vervanging van CCl_4 door propyleencarbonaat. Deze keuze wordt ondersteund door de HSP-analyse. Propyleencarbonaat vertoont met broom een R_a-waarde van 6,3; terwijl CCl_4 een R_a-waarde van 7,8 heeft. Omdat een lagere R_a-waarde wijst op een kleinere afstand in Hansen-ruimte, suggereert dit dat propyleencarbonaat minstens even geschikt, en zelfs iets gunstiger, kan zijn als oplosmiddel voor Br_2. Bovendien krijgen organische carbonaten steeds meer aandacht binnen de groene chemie als alternatief voor klassieke, problematische oplosmiddelen[53]. Deze vervanging verandert de reactie zelf niet fundamenteel, maar verlaagt vooral het oplosmiddelrisico doordat CCl_4 wordt vermeden.

Daarnaast werd gezocht naar alternatieve broombronnen om het gebruik van vrije broomoplossing te beperken. Een mogelijk alternatief is $CuBr_2$ in ethylacetaat, waarbij $CuBr_2$ als brominerend reagens optreedt[49, 54, 55]. Dit vermijdt het rechtstreeks hanteren van Br_2 en CCl_4, maar introduceert wel koperhoudend afval. Een tweede mogelijkheid is het gebruik van NBS in acetonitril, met *p*-TsOH als katalysator[56]. NBS is praktischer en gecontroleerder te doseren dan vloeibaar broom, terwijl de noodzakelijke brominerende functie behouden blijft. Hierbij wordt succinimide als nevenproduct gevormd. Een derde alternatief is een systeem met HBr en H_2O_2, waarbij het actieve broomreagens *in situ* kan worden gevormd[12]. Dit systeem is interessant omdat water het belangrijkste nevenproduct is, en samen met aceton als reactiemedium dienst doet.

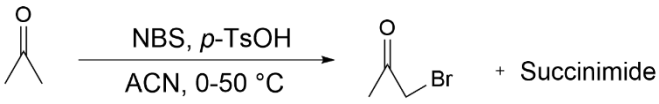
Op die manier blijven de alternatieven inhoudelijk gericht op hetzelfde didactische doel, namelijk de α-brominatie van een carbonylverbinding, terwijl vooral het gebruik van CCl_4 en/of vrije Br_2-oplossing wordt verminderd. Aceton wordt hier behouden als substraat omdat het breed beschikbaar is, zeer goedkoop is en algemeen gebruikt wordt in organische laboratoria. Indien iemand ook het gevormde α-broomketon eindproduct wil vervangen, kan een alternatief carbonylsubstraat met een langere koolstofketen worden overwogen. Een langere koolstofketen verlaagt doorgaans de vluchtigheid van het eindproduct, waardoor de kans op inhalatie van het vluchtige en traanverwekkende eindproduct kan afnemen. Volgens de BIG-databank heeft 1-bromobutanon enkel H315 en H319, wat wijst op huid- en oogirritatie en dus op een beperkter gevaarprofiel dan broomaceton. Deze wijziging moet echter afzonderlijk worden beoordeeld, omdat niet alleen de broombron, maar ook het substraat en het eindproduct veranderen. Bovendien kan het gebruik van een asymmetrisch keton, zoals 2-butanon, regioselectiviteitskwesties introduceren bij de α-brominatie, waardoor de didactische eenvoud van het oorspronkelijke experiment mogelijk vermindert.



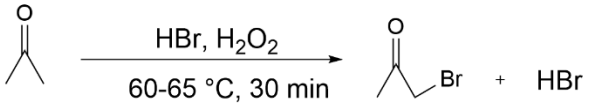
***Reactieschema 6**: Alternatief 1*



Reactieschema 7: *Alternatief 2*



Reactieschema 8: *Alternatief 3*



Reactieschema 9: *Alternatief 4*

3.1.3.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven

Proef	*Gevaarscore*	*AE*	*Kost per L/kg*
Oorspronkelijk	9,4	62,9%	€982,9
Alternatief 1	8,0	62,9%	€589,1
Alternatief 2	8,0	27,1%	€695,7
Alternatief 3	7,3	58,0%	€505,1
Alternatief 4	8,0	79,2%	€278,1

Tabel 3: *Overzicht van alternatieve experimenten voor α-brominering van aceton experiment*

Uit bovenstaande tabel blijkt dat het oorspronkelijke experiment duidelijk het meest problematisch is, met een gevaarscore van 9,4. Deze hoge score wordt vooral veroorzaakt door het gebruik van Br_2 en CCl_4. De AE bedraagt 62,9%, wat op zich niet de slechtste waarde is, maar de methode blijft weinig aantrekkelijk door de hoge gevaarscore en de hoge ruwe kostindex van €982,9 per L/kg. Vooral het gebruik van CCl_4 als solvent is moeilijk te verantwoorden, omdat het niet rechtstreeks deelneemt aan de reactie maar wel sterk bijdraagt aan de toxiciteit en milieubelasting.

Alternatief 1, waarbij Br_2 wordt gebruikt in propyleencarbonaat, verlaagt de gevaarscore naar 8,0. Dit is een duidelijke verbetering ten opzichte van het oorspronkelijke experiment, vooral omdat CCl_4 wordt vervangen door een minder problematisch solvent. De AE blijft echter 62,9%, omdat de eigenlijke reactie nog steeds dezelfde is. De ruwe kostindex daalt naar €589,1 L/kg, wat ongeveer 40% lager is dan het oorspronkelijke experiment. Een belangrijke nuance is dat het gebruik van propyleencarbonaat als solvent voor deze specifieke bromering nog niet duidelijk literatuurondersteund is. Er bestaan nog geen gekende reactiepaden die propyleencarbonaat in deze proefopstelling gebruiken. Dit alternatief moet daarom nog experimenteel gevalideerd worden op vlak van oplosbaarheid, reactiesnelheid, selectiviteit en opbrengst. Het is dus een interessant theoretisch solventalternatief, maar nog geen volledig bewezen methode.

Alternatief 2, met $CuBr_2$ in ethylacetaat, heeft eveneens een gevaarscore van 8,0. Ook hier is er dus een veiligheidsverbetering ten opzichte van het oorspronkelijke experiment. De AE is met 27,1% echter veruit de laagste van alle onderzochte opties. Dit komt doordat $CuBr_2$ stoichiometrisch wordt gebruikt en een groot deel van de massa niet in het gewenste product terechtkomt. Bovendien ontstaat CuBr als nevenproduct, waardoor koperhoudend afval gevormd wordt. De kostindex bedraagt €695,7 L/kg, wat lager is dan het origineel, maar hoger dan alternatieven 1, 3 en 4. Dit alternatief is dus veiliger dan de oorspronkelijke methode, maar minder aantrekkelijk vanuit materiaal-efficiëntie, afvalvorming en kost.

Alternatief 3, met NBS en *p*-TsOH in acetonitril, geeft de laagste gevaarscore, namelijk 7,3. Dit maakt dit alternatief het meest gunstig op vlak van veiligheid. Het belangrijkste voordeel is dat vrij Br_2 wordt vermeden en dat het nevenproduct succinimide relatief minder problematisch is. De AE bedraagt 58,0%, wat lager is dan bij het oorspronkelijke experiment en alternatief 1, maar duidelijk

beter dan bij alternatief 2. De kostindex bedraagt €505,1 L/kg, waardoor dit alternatief ook economisch gunstiger is dan het oorspronkelijke experiment, alternatief 1 en alternatief 2. Toch moet vermeld worden dat NBS zelf nog steeds een relatief hoog scorend reagens is (score 13), zoals reeds besproken in sectie 3.1.2.

Alternatief 4, met HBr en H_2O_2, heeft ook een gevaarscore van 8,0. Op vlak van gemiddelde gevaarscore is dit vergelijkbaar met alternatieven 1 en 2, maar dit alternatief scoort duidelijk het best op AE en kost. De AE bedraagt 79,2%, de hoogste waarde van alle onderzochte opties. Dit komt doordat HBr en H_2O_2 efficiënt worden gebruikt voor de *in situ* vorming van actief broom, waarbij hoofdzakelijk water als nevenproduct ontstaat. Ook de ruwe kostindex is met €278,1 L/kg veruit het laagst. Dit maakt alternatief 4 bijzonder aantrekkelijk vanuit materiaal-efficiëntie, afvalvorming en economische haalbaarheid. De belangrijkste beperking is dat HBr corrosief is en H_2O_2 oxiderend werkt, waardoor goede controle van temperatuur, zuurtegraad en reactieomstandigheden noodzakelijk blijft.

Een belangrijke nuance is dat de kostwaarden in deze tabel geen exacte kost per uitgevoerde proef voorstellen. Ze zijn gebaseerd op een ruwe kostindex per L/kg van de gebruikte stoffen en houden geen rekening met de exacte gebruikte hoeveelheden, concentraties, opbrengsten, zuivering of afvalverwerking. Deze exacte waarden waren namelijk niet terug te vinden in de literatuur. De waarden zijn dus vooral nuttig voor een eerste relatieve vergelijking tussen de alternatieven.

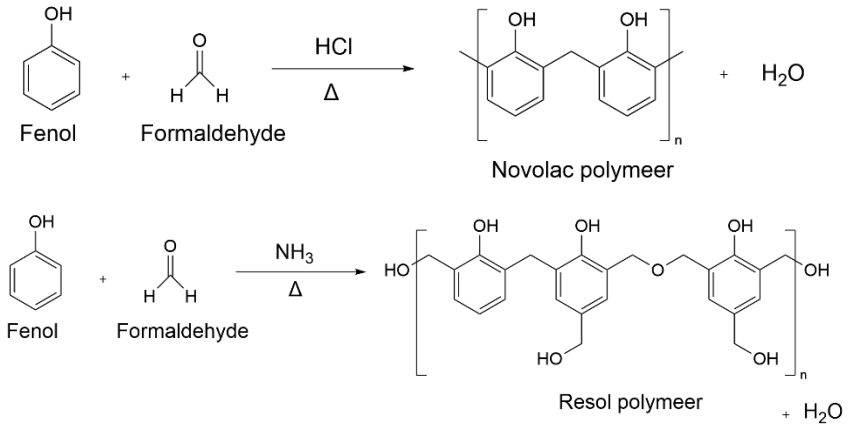
Algemeen tonen de resultaten dat alle alternatieven een verbetering vormen ten opzichte van het oorspronkelijke experiment. Alternatief 3 scoort het best op veiligheid, met de laagste gevaarscore van 7,3. Alternatief 4 scoort echter duidelijk het best op AE en kost, met een AE van 79,2% en de laagste kostindex van €278,1 L/kg. Alternatief 1 is interessant als solventsubstitutie, maar moet nog experimenteel gevalideerd worden omdat propyleencarbonaat voor deze specifieke reactie nog niet voldoende literatuurondersteund is. Alternatief 2 lijkt het minst aantrekkelijk, vooral door de lage AE, hogere kost en vorming van koperhoudend afval.

Alternatief 4 ligt daarmee ongeveer 9,6% hoger in gevaarscore dan alternatief 3. Het verschil in veiligheid is dus aanwezig, maar relatief beperkt. Hoewel alternatief 3 op basis van de totale gevaarscore het gunstigst lijkt, moet daarbij worden opgemerkt dat NBS als individueel reagens nog steeds een hoge score van 13 heeft, in tegenstelling tot de stoffen in de andere alternatieven. Volgens de gevaarscore blijft alternatief 3 daarom de betere keuze, maar alternatief 4 kan gemakkelijk als beter gebalanceerde optie worden gekozen wanneer niet alleen de totale gevaarscore, maar ook de individuele stofscores worden meegewogen, aangezien de gebruikte stoffen in alternatief 4 elk een lagere individuele gevaarscore hebben. Op vlak van AE is alternatief 4 ook duidelijk gunstiger. Zo scoort alternatief 4 ongeveer 36,6% hoger op AE dan alternatief 3.

Bovendien ontstaat bij alternatief 4 hoofdzakelijk water als nevenproduct, terwijl bij alternatief 3 succinimide gevormd wordt. Vanuit materiaal-efficiëntie en afvalbeperking is alternatief 4 dus duidelijk aantrekkelijker. Ook economisch is alternatief 4 voordeliger. Alternatief 3 is ongeveer 81,6% duurder dan alternatief 4. De keuze tussen beide alternatieven hangt dus af van de prioriteit. Wanneer veiligheid prioritair is, is alternatief 3 de beste optie, omdat dit alternatief de laagste gevaarscore heeft. Wanneer economische haalbaarheid, AE, afvalvorming en individuele stofscores zwaarder doorwegen, lijkt alternatief 4 met HBr/H_2O_2 geschikter. In dat geval moet wel een beperkte daling in veiligheid worden aanvaard. Daarbij moet ook worden meegewogen welk resterend risico in de praktijk het eenvoudigst beheersbaar is. Bij alternatief 3 is het belangrijkste aandachtspunt NBS. Ondanks de hoge individuele score is dit een vaste stof, waardoor het risico relatief gericht kan worden beperkt via kleine hoeveelheden, gecontroleerd afwegen en correct toezicht. Bij alternatief 4 liggen de resterende risico's sterker bij de uitvoering zelf, zoals het werken met corrosief HBr, mogelijke dampvorming en temperatuurbeheersing. In een onderwijscontext

met beperkte ventilatie of minder ervaren studenten kunnen deze procedurele risico's moeilijker te ondervangen zijn. Daarom moet de uiteindelijke keuze niet alleen afhangen van gevaarscore, AE en kost, maar ook van de lokale infrastructuur en het ervaringsniveau van de uitvoerders. Op basis van de gecombineerde beoordeling lijkt alternatief 4 met HBr/H_2O_2 het meest gebalanceerde alternatief vanuit groene chemie, terwijl alternatief 3 met NBS/*p*-TsOH het veiligste alternatief is volgens de gevaarscore. Zie berekeningen in de appendix.

3.1.4 Proef 3: Preparatie van fenol-formaldehyde hars



***Reactieschema 10**: Polymerisatie van fenol en formaldehyde met boven: HCl en onder: NH_3*

3.1.4.1 Gevaarsprofiel

Experiment 13.5 vertoont eveneens een duidelijk verhoogd gevaarsprofiel, met een gevaarscore van 9,0. In deze proef worden vooral fenol (score 10) en formaldehyde (score 12) als de meest kritische stoffen geïdentificeerd. Daarnaast leveren ook geconcentreerd HCl (score 9) en geconcentreerd NH_3 (score 10) een niet te verwaarlozen bijdrage aan het totale risicoprofiel. De hoge score wordt hier dus in hoofdzaak gedragen door de combinatie van een toxische aromatische verbinding, een sterk reactieve en toxische carbonylverbinding, en het gebruik van zowel sterk zure als basische reactieomstandigheden.

Formaldehyde vormt één van de belangrijkste risicobronnen in deze proef omdat PubChem het beschrijft als toxisch en kankerverwekkend[26]. Daarnaast vermeldt de BIG-databank dat formaldehyde ook via de huid kan worden opgenomen en als verdacht mutageen wordt beschouwd. Chronische blootstelling wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zeldzame neus- en keelkankers en leukemie, terwijl acute blootstelling levensgevaarlijk kan zijn. De orale LD_{50} bedraagt ca. 100 mg/kg bij ratten en inhalatie van de dampen kan leiden tot ernstige slijmvliesirritatie, ademnood en weefselschade in de luchtwegen. Voor België vermeldt de BIG-databank geen TGG-8-waarde, maar enkel een TGG-15 van 0,3 ppm. De ernst van het inhalatierisico blijkt verder uit de noodresponswaarden. De VRW bedraagt 1 ppm voor blootstellingen van 10 minuten tot 8 uur, waarbij reeds lichte oogirritatie kan optreden. De AGW bedraagt 14 ppm voor dezelfde blootstellingsduren en komt overeen met duidelijke irritatieve effecten, zoals oog- en luchtwegirritatie, keelpijn en hoesten. De LBW bedraagt 104 ppm bij 10 minuten blootstelling, 70 ppm bij 30 minuten en 55 ppm bij 1 uur blootstelling. Blootstelling tussen de AGW en LBW kan gepaard gaan met ernstige oog- en luchtwegirritatie, tranenvloed, hoofdpijn, sufheid, benauwdheid en longoedeem, terwijl blootstelling boven de LBW tot sterfte kan leiden.

Fenol draagt eveneens sterk bij aan het gevaarsprofiel. Het is toxisch bij inslikken, inademing en huidcontact, en kan ernstige chemische brandwonden veroorzaken[26]. De orale LD_{50} bij ratten bedraagt ongeveer 317 mg/kg, wat aantoont dat fenol al bij relatief beperkte inname toxisch kan zijn. De Belgische TGG-8 voor fenol bedraagt 2 ppm en de TGG-15 bedraagt 4 ppm. De VRW bedraagt 6,4 ppm voor blootstellingen van 10 minuten tot 8 uur. De AGW bedraagt 40,8 ppm bij 10 minuten en 23 ppm bij 1 uur blootstelling. Bij blootstelling tussen de AGW en LBW kunnen ernstigere effecten optreden, zoals ernstige irritatie van ogen, neus en luchtwegen, benauwdheid, coördinatieproblemen en zwakte. Voor fenol wordt in de BIG-databank geen numerieke LBW aanbevolen. Ernstige fenolintoxicatie wordt vooral gekoppeld aan effecten op het centrale zenuwstelsel, het hart, de bloedvaten, de longen en de nieren, en kan volgens BIG ook de zuurstofopname belemmeren. Daarnaast is fenol ook chronisch relevant, aangezien de H-zin H341 aangeeft dat de stof ervan verdacht wordt genetische schade te kunnen veroorzaken. Een belangrijk bijkomend risico is dat fenol relatief goed door de huid kan worden opgenomen. Daardoor is niet alleen lokale weefselschade mogelijk, maar ook systemische toxiciteit. Dit maakt fenol veiligheidskundig bijzonder ongunstig in een onderwijscontext, zeker wanneer studenten de stof moeten afwegen, overbrengen of verwarmen.

Zoutzuur voegt in het zure deel van de proef een uitgesproken corrosief gevaar toe[26]. Geconcentreerd HCl kan bij huid- en oogcontact ernstige chemische brandwonden veroorzaken, terwijl de dampen sterk irriterend zijn voor de luchtwegen[26]. In het basische deel wordt geconcentreerde ammoniak gebruikt. Ook dit vormt een belangrijk procedureel risico, omdat ammoniakdampen sterk irriterend en corrosief kunnen werken op ogen, huid en luchtwegen. De proef bevat dus niet alleen toxische organische stoffen, maar ook sterk irriterende en corrosieve hulpstoffen. Daarnaast draagt geconcentreerde ammoniak ook bij aan het milieugevaar van de proef. Wanneer ammoniak in waterig milieu terechtkomt, kan het schadelijk zijn voor vissen en andere waterorganismen.

Het risicoprofiel van deze proef is bovendien sterk gekoppeld aan de procedure zelf, namelijk een condensatie/polymerisatie tussen fenol en formaldehyde. In de zure variant wordt HCl gebruikt voor de vorming van novolac, terwijl in de basische variant NH_3 wordt gebruikt voor de vorming van resol. Vooral het hanteren van fenol en formaldehyde, het toevoegen van geconcentreerd zuur of geconcentreerde base, en het verwarmen van het reactiemengsel verhogen het risico op inhalatieblootstelling, spatten en huidcontact. Daardoor moet experiment 13.5 worden beschouwd als een proef met een significant veiligheidsrisico, ondanks de beperkte hoeveelheden waarin wordt gewerkt.

3.1.4.2 Functionele analyse

De didactische waarde van experiment 13.5 ligt in het demonstreren van de vorming van een synthetisch polymeer via condensatie van fenol met formaldehyde[18, 57]. De proef maakt zichtbaar hoe relatief eenvoudige monomeren kunnen leiden tot een harsachtig polymeermateriaal. Daarmee illustreert de proef fundamentele concepten uit de polymeerchemie, zoals monomeerfunctionaliteit, condensatiereactie, zuurkatalyse, basenkatalyse, crosslinking en het verband tussen reactieomstandigheden en materiaaleigenschappen.

Fenol fungeert in deze proef als aromatisch monomeer. De functionele groep is een fenolische hydroxylgroep, die de aromatische ring activeert voor elektrofiele substitutie. Door het elektronendonerende effect van de –OH-groep worden vooral de ortho- en para-posities van de ring reactiever. Deze posities kunnen reageren met formaldehyde, waardoor fenoleenheden via methyleenbruggen met elkaar verbonden worden. Fenol levert dus de aromatische bouwstenen van het polymeernetwerk.

Formaldehyde vervult de rol van elektrofiele koolstofbron en tweede monomeer. De carbonylkoolstof van formaldehyde is elektrofiel en kan reageren met de geactiveerde aromatische ring van fenol. Binnen de functionele analyse is formaldehyde dus de verbindende component die de vorming van methyleenbruggen mogelijk maakt. Bij gebruik van geconcentreerd HCl verloopt de reactie onder zure omstandigheden en wordt een viskeus novolac-hars gevormd. Hierbij wordt fenol typisch in overmaat gebruikt. Onder deze omstandigheden wordt formaldehyde geactiveerd, waardoor het gemakkelijker reageert met de aromatische ring van fenol. De gevormde fenol-formaldehyde-eenheden verbinden zich verder tot een harsachtig materiaal. De zure variant toont dus hoe zuurkatalyse de condensatie tussen fenol en formaldehyde kan sturen.

Bij gebruik van geconcentreerd NH_3 verloopt de reactie onder basische omstandigheden en wordt een resol-hars gevormd. Hierbij wordt typisch formaldehyde in overmaat gebruikt. In dit geval beïnvloedt de basische omgeving de vorming van reactieve fenolaat-achtige species en methylol-tussenproducten, waardoor verdere condensatie en netwerkvorming mogelijk wordt. Het verschil tussen novolac en resol ligt dus niet in het fundamentele type binding, want in beide gevallen worden fenoleenheden via methyleenbruggen verbonden, maar vooral in de reactieomstandigheden, de tussenproducten en de mate waarin verdere crosslinking kan optreden.

Het experiment is daarom didactisch waardevol omdat het niet alleen de vorming van een fenol-formaldehydehars toont, maar ook laat zien dat de keuze van het zure of basische milieu een duidelijke invloed heeft op het gevormde polymeer. Visueel kan het verschil tussen novolac en resol worden herkend aan de kleur van het gevormde hars. Novolac is meestal bleekgeel/geelachtig, terwijl resol eerder roodbruin tot donkerbruin kleurt. Als het hoofddoel van de proef is om visueel het verschil in omstandigheden aan te tonen, kan dit ook gebeuren via een demonstratieles.

3.1.4.3 Voorgestelde alternatieven

Voor experiment 13.5 wordt de oorspronkelijke bereiding van fenol-formaldehydehars als problematisch beschouwd. Daarom werden alternatieven gezocht die het principe van fenolische condensatie en netwerkvorming behouden, maar het gebruik van formaldehyde en/of vrij fenol verminderen. In het oorspronkelijke experiment worden geen exacte reactietijd en reactietemperatuur opgegeven.

Een eerste alternatief is de vorming van een resorcinol-tereftaalaldehydepolymeer[58, 59]. Hierbij wordt fenol vervangen door resorcinol, een sterker geactiveerde aromatische diol, terwijl formaldehyde vervangen wordt door tereftaalaldehyde, een aromatisch dialdehyde. Dit alternatief behoudt dus het principe van een fenolische verbinding die met een aldehydecomponent condenseert tot een harsachtig netwerk, maar vermijdt het gebruik van formaldehyde en fenol. In het voorgestelde reactieschema gebeurt de reactie onder zure omstandigheden met HCl in ethanol, bij 40–70 °C gedurende ongeveer 4,5 uur. Het belangrijkste nevenproduct is water, afkomstig van de condensatiereactie. De gebruikte bronnen[58, 59] ondersteunen ook het bredere concept van formaldehydevrije fenolische harsvorming op basis van resorcinol en tereftaalaldehyde. Een beperking is wel dat dit alternatief niet langer exact dezelfde novolac/resol-chemie toont als de oorspronkelijke proef, omdat zowel de fenolische component als de aldehydecomponent gewijzigd worden. In de geraadpleegde bronnen[58, 59] wordt overigens geen overeenkomstige basische variant beschreven. Daardoor sluit dit alternatief vooral aan bij het novolacgedeelte van de oorspronkelijke proef en niet bij de resolvariant, waarin geconcentreerde NH_3-oplossing als basische katalysator wordt gebruikt.

Een tweede alternatief is een fenol-glyoxalpolymeer[60-63]. Hierbij blijft fenol behouden, maar formaldehyde wordt vervangen door glyoxal. Dit maakt het alternatief didactisch dichter bij de oorspronkelijke proef dan alternatief 1, omdat de fenolische uitgangsstof dezelfde blijft. Het

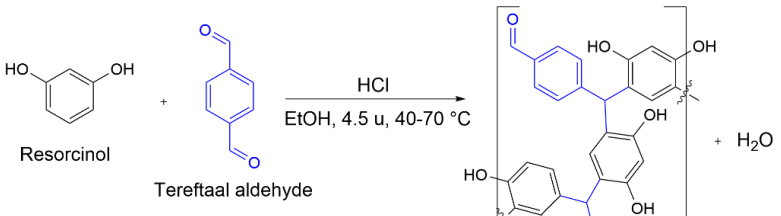
belangrijkste verschil is dat glyoxal als dialdehyde optreedt in plaats van formaldehyde. De reactie wordt uitgevoerd onder zure omstandigheden, met oxaalzuur als katalysator, bij ongeveer 125 °C gedurende 7 uur. Het belangrijkste nevenproduct is opnieuw water door condensatie. Dit alternatief verlaagt vooral het formaldehyderisico, maar niet het fenolrisico, omdat fenol nog steeds als uitgangsstof aanwezig blijft. Daardoor is dit alternatief chemisch sterk vergelijkbaar met de oorspronkelijke proef, maar veiligheidskundig slechts een gedeeltelijke verbetering. Een belangrijke praktische beperking is bovendien de reactietijd van 7 uur. Dit maakt het alternatief minder evident voor een onderwijspracticum, waar de beschikbare practicumduur een belangrijke randvoorwaarde vormt.

Een derde alternatief is de vorming van een tannine-glyoxalpolymeer[60, 64-67]. Hierbij wordt fenol vervangen door tannine, een natuurlijke polyfenolische stof, terwijl formaldehyde opnieuw vervangen wordt door glyoxal. Dit alternatief is het meest ingrijpend vanuit substitutie, omdat beide problematische uitgangsstoffen van de oorspronkelijke proef worden vermeden. Tannine bevat meerdere fenolische OH-groepen en reactieve aromatische posities, waardoor het nog steeds didactisch aansluit bij het concept van fenolische netwerkvorming. In de gebruikte literatuur[60, 64-67] werden geleringstijden bepaald bij 100 °C voor 45% waterige oplossingen van commercieel *pine tannin extract*[e] met 9% glyoxal, bij verschillende pH-waarden. Vooral het pH-bereik 8–9,5 is relevant, omdat de geleringstijd van tannine-glyoxalsystemen in dat bereik vergelijkbaar is met die van tannine-formaldehydesystemen bij pH 6–7. De bronnen maken duidelijk dat de pH een belangrijke invloed heeft op de gelering, maar beschrijft geen volledig uitgewerkt onderwijsprotocol voor het bijstellen van de pH. Voor implementatie in een practicum zou daarom eerst moeten worden nagegaan met welke base de pH het veiligst en reproduceerbaarst tot 8–9,5 kan worden gebracht. Momenteel is het dus veiliger om in het reactieschema enkel pH 8–9,5 te noteren en geen specifieke base toe te voegen. In de berekening van de gevaarscore van deze proef wordt echter (uit voorzichtigheid) uitgegaan van een NaOH-oplossing (score 7). In verwante tannine-adhesieliteratuur[68] wordt namelijk de pH-verhoging tot pH 8 wel uitgevoerd met een waterige NaOH-oplossing, waardoor NaOH een mogelijke keuze is om de pH praktisch bij te stellen. Voor toepassing in een onderwijspracticum moet dit echter eerst experimenteel worden gevalideerd, omdat de keuze en hoeveelheid base invloed kunnen hebben op de gelering en veiligheid van het systeem. De hoeveelheid NaOH kan niet rechtstreeks uit de doel-pH worden berekend, omdat deze afhangt van de samenstelling en bufferende capaciteit van het gebruikte tannine-extract. Voor praktische toepassing moet de pH daarom experimenteel worden ingesteld door een verdunde NaOH-oplossing (bv 0,1M) druppelsgewijs toe te voegen tot pH 9, waarna het verbruikte volume kan worden vastgelegd. Het belangrijkste nevenproduct is ook hier vooral water.

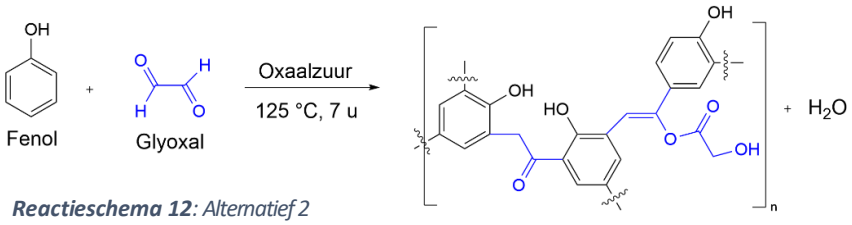
Op die manier vertegenwoordigen de 3 alternatieven elk een andere graad van substitutie. Resorcinol-tereftaalaldehyde vervangt zowel fenol als formaldehyde, maar wijkt structureel sterker af van de originele proef. Fenol-glyoxal behoudt fenol en is daardoor chemisch het meest vergelijkbaar met de klassieke fenol-formaldehydehars, maar lost het fenolprobleem niet op. Tannine-glyoxal is het meest duurzaam omdat het zowel formaldehyde als vrij fenol vermijdt, maar het gevormde polymeer is complexer en minder eenduidig dan een klassieke synthetische fenolhars. Wat de herkomst van de reagentia betreft, is alternatief 3 het meest biogebaseerd, omdat tannine afkomstig is uit plantaardige bronnen zoals dennenextract[64, 66]. Alternatief 1 is

[e] Tannine moet in dit alternatief niet worden opgevat als 1 zuivere verbinding, maar als een verzamelnaam voor plantaardige polyfenolen[66]. Het gebruikte *pine tannine extract* bestaat voornamelijk uit gecondenseerde tannines, opgebouwd uit flavonoïde basiseenheden[67]. De getoonde structuur stelt zo een representatieve flavonoïde eenheid voor, met een A-ring links en een B-ring rechts. Door de aanwezigheid van meerdere fenolische OH-groepen kan tannine reageren met glyoxal tot een vernet polyfenolisch hars.

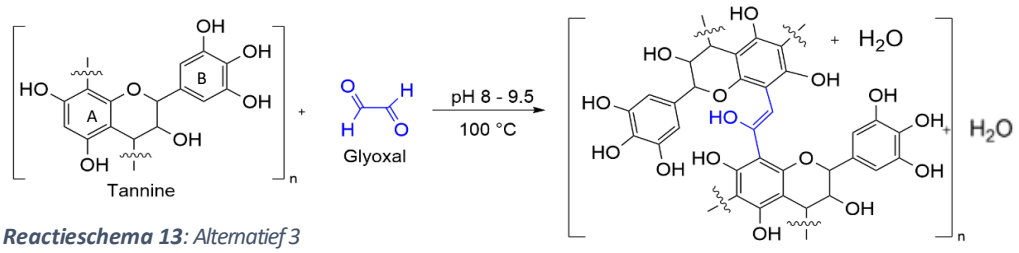
formaldehydevrij maar resorcinol en tereftaalaldehyde zijn doorgaans nog petrochemisch van oorsprong[58]. Alternatief 2 vervangt formaldehyde door glyoxal, maar behoudt fenol en is daardoor slechts een gedeeltelijke verduurzaming. Bovendien is glyoxal zelf niet noodzakelijk biogebaseerd[61]. Commerciële glyoxalproductie vertrekt vaak van ethyleenglycol of acetaldehyde, hoewel biogebaseerde routes vanuit koolhydraten in de literatuur beschreven zijn[61].



***Reactieschema 11**: Alternatief 1*



***Reactieschema 12**: Alternatief 2*



***Reactieschema 13**: Alternatief 3*

3.1.4.4 Vergelijking van origineel experiment en alternatieven

Proef	*Gevaarscore*	*AE*	*Kost per L/kg*
Oorspronkelijk	9,0	/	€578,8
Alternatief 1	7,2	/	€585,2
Alternatief 2	6,5	/	€680,7
Alternatief 3	5,5	/	€526,3

***Tabel 4**: Overzicht van alternatieve experimenten voor het fenol-formaldehyde polymerisatie experiment*

Uit bovenstaande tabel blijkt dat het oorspronkelijke experiment met fenol en formaldehyde duidelijk het meest problematisch is, met een gevaarscore van 9,0. De ruwe kostindex bedraagt €578,8 per L/kg. Alternatief 1 verlaagt de gevaarscore naar 7,2. Dit is een daling van ongeveer 20,0% ten opzichte van het oorspronkelijke experiment. De verbetering komt vooral doordat formaldehyde en fenol worden vervangen door tereftaalaldehyde en resorcinol. Toch blijft de score relatief hoog, omdat resorcinol zelf nog steeds een gevaarlijke fenolische verbinding is (score 11) wegens de combinatie van acute orale toxiciteit, orgaantoxiciteit bij eenmalige blootstelling en zeer

hoge aquatische toxiciteit. De reactie verloopt eveneens onder zure omstandigheden met HCl in ethanol. De kostindex bedraagt €585,2 L/kg, wat ongeveer 1,1% duurder is dan het oorspronkelijke experiment. Economisch is dit alternatief dus bijna gelijk aan de originele proef. Het belangrijkste voordeel ligt daarom vooral in het vermijden van formaldehyde en fenol, niet in een duidelijke kostenverlaging.

Alternatief 2 heeft een gevaarscore van 6,5. Dit is ongeveer 27,8% lager dan de oorspronkelijke gevaarscore. Dit alternatief is chemisch nog vrij dicht bij de originele proef, omdat fenol behouden blijft als aromatische bouwsteen. Het grote verschil is dat formaldehyde wordt vervangen door glyoxal. Daardoor wordt vooral het formaldehyderisico verminderd. De beperking is echter dat fenol nog steeds aanwezig blijft, waardoor dit alternatief slechts een gedeeltelijke veiligheidsverbetering vormt. Bovendien heeft alternatief 2 met €680,7 L/kg de hoogste kostindex van alle opties. Dat is ongeveer 17,6% duurder dan de oorspronkelijke proef. Dit alternatief is dus veiliger dan het origineel, maar economisch minder aantrekkelijk.

Alternatief 3 scoort duidelijk het best op veiligheid. De gevaarscore daalt naar 5,5 wat ongeveer 38,9% lager is dan bij het oorspronkelijke experiment. Deze sterke verbetering komt doordat zowel fenol als formaldehyde worden vervangen. Tannine fungeert als natuurlijke polyfenolische component, terwijl glyoxal als formaldehydevrije crosslinker optreedt. Dit alternatief sluit dus nog steeds aan bij het didactische principe van fenolische netwerkvorming, maar gebruikt minder problematische bouwstenen. Ook economisch is dit alternatief het gunstigst. De ruwe kostindex bedraagt €526,3, wat ongeveer 9,1% goedkoper is dan het oorspronkelijke experiment. Dit maakt alternatief 3 zowel veiligheidskundig als economisch het aantrekkelijkste alternatief.

Een belangrijke nuance is dat voor deze polymeren geen betrouwbare AE werd ingevuld. Dat komt doordat het hier niet gaat om kleine moleculaire producten met 1 duidelijke reactievergelijking, maar om harsen of vernette polymeersystemen. De exacte structuur, graad van condensatie, hoeveelheid waterafsplitsing en restmonomeren hangen af van de reactiecondities en uitharding. Daarom zou een AE-waarde hier snel kunstmatig of misleidend zijn. In deze vergelijking zijn vooral gevaarscore en ruwe kostindex gebruikt.

Ook de kostwaarden moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden. Ze zijn weer gebaseerd op een ruwe optelling van prijzen per L/kg van de gebruikte stoffen. Algemeen tonen de resultaten dat alle 3 alternatieven een duidelijke verbetering vormen ten opzichte van het oorspronkelijke experiment. Alternatief 1 is vooral interessant omdat het formaldehyde en fenol vermijdt, maar het is economisch ongeveer even duur als het origineel en gebruikt nog steeds toxisch resorcinol. Alternatief 3 is het meest gunstig. Het heeft de laagste gevaarscore én de laagste kostindex. Op basis van deze gecombineerde beoordeling lijkt het tannine–glyoxalsysteem het meest geschikte alternatief vanuit veiligheid, duurzaamheid en economische haalbaarheid.

Voor de gevormde polymeerproducten werd geen productspecifieke SDS teruggevonden. Omdat deze harsen in de literatuur als toepasbare polymeer- of adhesiefmaterialen worden beschreven, werd voorlopig een minimale productscore van 4 aangenomen. Deze aanname sluit gevaar echter niet uit. Zie berekeningen in de appendix.

3.1.5 Risicoreductie op overige proeven

Voor experiment 4.1 (brominatie van verzadigde koolwaterstoffen) is een beperkte procedurele optimalisatie onvoldoende. De proef bevat namelijk meerdere kritische risicobronnen. Br_2 als toxisch en corrosief halogeneringsreagens, CCl_4 als zeer problematisch oplosmiddel, hexaan als vluchtig en licht ontvlambaar substraat, en NH_3 (te vervangen door lakmoespapiertje) voor de detectie van gevormd HBr. Indien het didactische doel vooral bestaat uit het aantonen dat alkanen

onder geschikte omstandigheden via radicaalsubstitutie kunnen reageren met broom, is een demonstratie door de lesgever of een lesvideo verdedigbaar als alternatief voor studentuitvoering. Indien de proef toch behouden blijft, ligt de meest logische minimale maatregel in strikte microschaal en uitvoering in de zuurkast. Een mogelijke strategie is eveneens het gebruik van alternatieve broom-radicaalbronnen, zoals *N*-broomverbindingen (bv. NBS), die onder geschikte omstandigheden (zoals bestraling met UV- of zichtbaar licht, verwarming of toevoeging van een radicalaire initiator zoals benzoylperoxide) eveneens reactieve broomradicalen kunnen leveren, maar doorgaans eenvoudiger en gecontroleerder te hanteren zijn dan vloeibaar broom[49]. Daarnaast is vooral de vervanging van CCl_4 door een minder problematisch solvent een belangrijk substitutiedoel, omdat CCl_4 functioneel vooral als oplosmiddel optreedt en niet als kernreagens van de reactie.

Een mogelijk groener alternatief (gehaald uit HSP-theorie, zie 3.1.1.3) is propyleencarbonaat[53]. Carbonaten krijgen binnen de groene chemie steeds meer aandacht als alternatieve oplosmiddelen, onder meer omdat ze vaak een gunstiger veiligheids- en milieuprofiel hebben dan klassieke gehalogeneerde oplosmiddelen. Propyleencarbonaat is bovendien een polair aprotisch oplosmiddel en kan daarom als mogelijke vervanger worden onderzocht. Deze vervanging is echter geen automatische één-op-één-substitutie, omdat CCl_4 apolair is terwijl propyleencarbonaat duidelijk polairder is. Apolaire/zeer zwak polaire solventen zoals *p*-xyleen en n-octylacetaat vormen ook mogelijke alternatieve oplosmiddelen voor CCl_4. Zo bedraagt de R_a-afstand ten opzichte van Br_2 een waarde van 14,3 voor *p*-xyleen en 13,9 voor n-octylacetaat, wat in beide gevallen meer is dan propyleencarbonaat (6,3)[69]. Het acetaatsolvent is veiligheidskundig daarentegen zeer interessant omdat er geen H-zinnen aan gekoppeld zijn en omdat het een ester is dat potentieel uit natuurlijke bronnen, zoals fruitaroma's, kan worden verkregen[26]. Xyleen vertoont wel nog gevaren, onder meer door ontvlambaarheid en irritatie, maar deze zijn beperkter dan de uitgesproken gezondheidsrisico's van CCl_4[26]. Hierdoor kunnen beide solventen beschouwd worden als mogelijke vervangers voor CCl_4, mits hun praktische geschiktheid en compatibiliteit met de reactie experimenteel worden bevestigd. Daarom moeten voor alle alternatieven experimenteel worden nagegaan of de oplosbaarheid nog voldoende gunstig is. Microschaal is hierbij relevant omdat kleinere volumes rechtstreeks leiden tot minder broomdamp, minder blootstelling aan CCl_4, minder brandbare hexaandampen en minder risico bij morsen of spatten. Heptaan kan mogelijks worden overwogen als vervanger van hexaan als substraat. Het didactische principe van een radicalaire alkaanbromering blijft behouden, terwijl het specifieke neurotoxische risico van n-hexaan wordt vermeden. Heptaan is bovendien minder vluchtig dan hexaan, maar blijft sterk ontvlambaar. Een bijkomend aandachtspunt is dat heptaan apolairder is dan hexaan en daardoor mogelijk minder compatibel is met polairdere carbonaatsolventen, zoals propyleencarbonaat, waardoor de oplosbaarheid van het volledige reactiemengsel experimenteel moet worden nagegaan.

Voor experiment 9.3 (kleurreactie van aniline) is een nog directere ingreep mogelijk, omdat het didactische doel hier in essentie bestaat uit het waarnemen van een kleurverandering. In dat geval is het moeilijk te verantwoorden dat studenten zelf werken met zowel aniline als dichromaat(VI). De meest proportionele maatregel is hier dan ook vervanging van studentuitvoering door een lesdemo of lesvideo, eventueel aangevuld met een foto van het kleurresultaat of een vooraf bereide referentiebuis. Indien men de proef toch praktisch wil laten doorgaan, dan is uitvoering op een spot plate met één druppel per component in de zuurkast veel veiliger dan een klassieke testbuisopstelling, omdat zo het spatrisico, afvalvolume en blootstellingspotentieel sterk verminderen.

Voor experiment 4.10 (nitratie van tolueen) wordt het risico vooral bepaald door het gebruik van sterk corrosieve zuren en door de exotherme aard van de reactie en het risico op overnitrering[18]. Bij onvoldoende controle van temperatuur, zuursterkte of reactietijd kan naast mononitrotolueen

ook verdere nitratie optreden tot di- en vooral trinitrotolueen (TNT). Dit laatste is veiligheidskundig bijzonder problematisch, aangezien trinitrotolueen een krachtig explosief is. Daardoor blijft niet alleen de uitvoering van de reactie risicovol, maar ook de verdere behandeling van het gekoelde reactiemengsel en het eindproduct. Zonder analytische bevestiging dat overnitrering uitgesloten is, kan niet met zekerheid worden gesteld dat het gevormde productmengsel veilig hanteerbaar is. In een onderwijscontext is deze proef daarom onverantwoord om door studenten te laten uitvoeren. Ook uitvoering als demonstratie door de lesgever biedt onvoldoende risicoreductie, omdat het intrinsieke risico op een explosief productmengsel aanwezig blijft. De meest aangewezen maatregel is daarom om deze proef niet uit te voeren en te vervangen door een lesvideo of theoretische bespreking waarin de ernst van overnitrering en de mogelijke vorming van explosieve producten expliciet wordt toegelicht.

Voor experiment 4.8 (oxidatie van benzeen en tolueen) is vooral het gebruik van benzeen problematisch, aangezien dit een stof is met een intrinsiek ongunstig gevaarsprofiel. Indien het didactische doel vooral bestaat uit het aantonen dat een benzyliche zijketen oxideerbaar is, dan is het pedagogisch niet noodzakelijk dat studenten zelf met benzeen werken. De meest logische maatregel is hier dus eliminatie van benzeen uit de studentproef, bijvoorbeeld door enkel tolueen te gebruiken en het verschil met benzeen via theoretische bespreking of een lesvideo. Dat is een sterker voorbeeld van risicoreductie dan louter extra beschermingsmiddelen, omdat hier effectief een intrinsiek gevaarlijke stof uit de studentomgeving wordt verwijderd. Ook een live demonstratie door de lesgever blijft minder geschikt, omdat daarbij nog steeds risico op blootstelling of accidentele nevenschade voor studenten aanwezig blijft, zoals ook wordt geïllustreerd door het CSB-veiligheidsmateriaal *After the Rainbow* over een ongeval tijdens een chemiedemonstratie[70].

Voor experiment 13.6 (preparatie van aniline-formaldehydehars) ligt de meest inhoudelijke risicoreductie in een experimentsubstitutie of in een sterke beperking van studentblootstelling. De proef combineert immers aniline en formaldehyde, twee stoffen met een uitgesproken ongunstig toxicologisch profiel en hoge individuele gevaarscores van respectievelijk 12 en 11 (zoals hierboven besproken). Daarnaast verhogen de zure reactieomstandigheden het praktische uitvoeringsrisico. Indien het didactische doel vooral bestaat uit het aantonen van condensatiepolymerisatie en harsvorming, kan een minder gevaarlijke polymerisatieproef (bv. nylon 6)[18] of een demonstratie door de lesgever didactisch verdedigbaarder zijn dan uitvoering door studenten. Daarom moet deze proef eerder als kandidaat voor inhoudelijke vervanging worden beschouwd dan als een proef die enkel via procedurele maatregelen voldoende veilig wordt.

Voor experiment 7.6 (oxidatie van aldehyden met broom) is een zinvolle risicoreductie mogelijk door zowel het substraat als de broombron te herzien. Een sterker alternatief bestaat erin acetaldehyde te vervangen door benzaldehyde en het actieve broomspecies *in situ* te vormen uit een bromidezout (zie uitgebreide bespreking in resultaten hierboven) en een oxidans (NaBr en NaOCl), zodat rechtstreeks werken met vloeibaar broom vermeden wordt[41, 71]. Deze keuze is verdedigbaar omdat de oxidatie van benzaldehyde met broom in de literatuur beschreven is, terwijl benzaldehyde fysisch minder problematisch is dan acetaldehyde. Acetaldehyde heeft immers een vlampunt van −38°C en een kookpunt van 21°C, wat wijst op een zeer vluchtig en brandbaar karakter, terwijl benzaldehyde een vlampunt rond 63°C heeft en dus aanzienlijk minder vluchtig en minder gemakkelijk ontvlambaar is[26]. Ook gezondheidskundig is deze vervanging gunstig. Acetaldehyde is volgens Pubchem geclassificeerd voor oogirritatie, irritatie van de luchtwegen, verdachte mutageniteit en carcinogeniteit, terwijl benzaldehyde in de gebruikte classificatie vooral als schadelijk bij inslikken wordt aangeduid. Benzaldehyde is dus geen volledig veilig alternatief, maar vermijdt wel de zwaarste chronische gevaren die bij acetaldehyde aanwezig zijn. Naar milieu toe kan op basis van de gebruikte H-zinnen geen sterke verbetering worden geconcludeerd.

Voor experiment 4.9 (brominatie van tolueen) lijkt een gerichte stofsubstitutie meer aangewezen dan louter procedurele aanpassingen. Een verdedigbaar alternatief is om de klassieke combinatie Br_2/CCl_4 te vervangen door een benzylische bromering met *N*-broomsuccinimide (NBS) onder zichtbaar licht in acetonitril[72]. Op die manier blijft het didactische doel van de proef behouden, namelijk het illustreren van een radicale bromering aan de zijketen van een aromatische verbinding, terwijl tegelijk 2 van de belangrijkste gevarenbronnen worden aangepakt. In de onderwijsliteratuur werd zo'n opzet expliciet beschreven als een veiliger en groener alternatief, waarbij zichtbaar licht de reactiestart verzorgt en acetonitril wordt gebruikt als vervanging voor het toxische en ozonafbrekende CCl_4[72].

4 Toekomstperspectief

Hoewel in deze thesis een bruikbare eerste methodologie werd ontwikkeld om risicovolle organische practica te selecteren en mogelijke veiligere of groenere alternatieven voor te stellen, blijven er verschillende mogelijkheden bestaan om deze aanpak verder uit te breiden en te verfijnen.

Een eerste belangrijk toekomstig aandachtspunt is de verdere automatisering van de gevarenanalyse. In deze studie vergde het verzamelen en interpreteren van SDS-informatie nog een aanzienlijke manuele inspanning. Een volgende stap zou erin bestaan een systeem te ontwikkelen waarmee stoffen sneller kunnen worden gekoppeld aan gestandaardiseerde SDS-gegevens en deze gegevens vervolgens automatisch vertaald worden naar de gebruikte EHS-scores. Een dergelijke koppeling zou bijvoorbeeld kunnen gebeuren via een uitgebreid Excelbestand of een aparte digitale tool waarin stofnaam, CAS-nummer[f], relevante H-zinnen en bijhorende scoringsregels rechtstreeks aan elkaar gelinkt zijn. Op die manier kan de screening van grote aantallen experimenten aanzienlijk sneller, consistenter en reproduceerbaarder verlopen.

Daarnaast is ook een verdere verfijning van de tool voor solvent- en reagenssubstitutie wenselijk. In deze thesis werd HSP gebruikt als praktisch compatibiliteitsmodel om alternatieve solventen te screenen. Hoewel deze aanpak nuttig is als eerste selectie-instrument, blijft het een vereenvoudiging van de werkelijke oplos- en interactiegedragingen in chemische systemen. Toekomstig onderzoek zou kunnen nagaan hoe het HSP-model verder kan worden verfijnd, bijvoorbeeld via correcties voor specifieke interacties of de integratie van bijkomende fysisch-chemische parameters. Ook andere modellen voor solvent–opgeloste-stofcompatibiliteit, zoals meer geavanceerde thermodynamische of voorspellende benaderingen, kunnen hierbij onderzocht worden om de betrouwbaarheid van de selectie verder te vergroten.

Een andere logische volgende stap is de experimentele validatie van de voorgestelde alternatieven in het labo. In deze thesis werden alternatieven geselecteerd op basis van literatuur, gevarenanalyse, functionele rol en compatibiliteit, maar niet alle voorstellen konden praktisch getest worden. Verdere labo-evaluatie is nodig om na te gaan of de voorgestelde vervangingen effectief dezelfde didactische en chemische functie vervullen, met behoud van voldoende opbrengst, selectiviteit, zichtbaarheid van het experiment en praktische uitvoerbaarheid. Daarbij kunnen niet alleen de reeds geselecteerde alternatieven worden getest, maar ook andere nog niet onderzochte, maar veelbelovende opties. In het bijzonder verdienen groene carbonaten bijkomende aandacht, aangezien deze in verschillende contexten potentieel interessante solventalternatieven kunnen vormen. Toekomstig onderzoek zou daarnaast ook *fatty acid methyl esters* (FAME) verder kunnen onderzoeken als laag-polaire groene solventalternatieven. Deze

[f] Dit houdt geen rekening met de concentratie, samenstelling, zuiverheid en/of de fysische toestand van de stof (vloeistof, poeder, deeltjesgrootte etc). Deze factoren kunnen de effectieve gevaarseigenschappen en blootstellingsrisico's mee bepalen en moeten in de toekomst mee worden geëvalueerd.

stofklasse wordt in de literatuur beschreven als veelbelovend voor toepassingen waarin klassieke toxische solventen worden gebruikt voor laag-polaire of niet-polaire stoffen, onder meer door hun biodegradeerbaarheid en gunstiger toxicologisch profiel[73].

Ten slotte zou deze aanpak in toekomstig werk ook kunnen worden verbreed naar een meer geïntegreerde beoordeling, waarbij niet alleen veiligheid en functionaliteit, maar ook factoren zoals beschikbaarheid, afvalverwerking, infrastructuurvereisten en didactische meerwaarde systematischer worden meegenomen. Op die manier kan de ontwikkelde methodologie uitgroeien van een eerste screeningsinstrument tot een breder ondersteunend kader voor het verduurzamen en veiliger maken van organische onderwijspractica.

Een bijkomende stap is dus om de voorgestelde alternatieven expliciet te toetsen aan de lokale haalbaarheid binnen QNU. Daarbij moeten beschikbaarheid van reagentia, infrastructuur, opslag, afvalverwerking en benodigde apparatuur worden meegenomen. Daarnaast kan de economische analyse worden verfijnd door niet enkel een ruwe kostindex per L/kg te gebruiken, maar een werkelijke kost per uitgevoerde proef te berekenen. Ten slotte verdient ook de beoordeling van reactieproducten en afvalstromen verdere aandacht, zeker wanneer voor gevormde polymeren of harsen geen productspecifieke SDS beschikbaar is.

5 Conclusie

Deze thesis onderzocht hoe bestaande EHS-gebaseerde selectiegidsen kunnen worden uitgebreid met functionele analyse en HSP, en in welke mate deze aanpak kan bijdragen aan het veiliger en duurzamer maken van organische onderwijsproeven aan QNU. Vanuit de probleemstelling bleek dat klassieke EHS-screening op zichzelf onvoldoende is om organische practica verantwoord te herontwerpen. In organische chemie vervullen solventen en reagentia vaak een directe mechanistische functie binnen het reactiemechanisme. Ze beïnvloeden onder meer de vorming en stabilisatie van intermediairen, de nucleofiele of elektrofiele reactiviteit, de selectiviteit en uiteindelijk de productvorming. Een stof kan daarom niet zomaar worden vervangen omdat ze gevaarlijk is. Het alternatief moet ook dezelfde functie, reactiviteit en didactische waarde behouden.

Binnen deze thesis werd daarom een methodologie uitgewerkt waarin EHS-screening werd gecombineerd met functionele analyse. Per stof werd niet alleen gekeken naar het verfijnde gevarenprofiel, maar ook naar de rol in het experiment, de kritische functie, de functionele groep, het nucleofiele of elektrofiele karakter en, voor solventen, de fysisch-chemische compatibiliteit via HSP. Daarnaast werd telkens nagegaan welk didactisch doel het experiment vervult en in welke mate dit doel behouden kan blijven bij een solventsubstitutie, een reagenssubstitutie of een volledige aanpassing van de proefopzet. Daarmee werd de theoretische basis van groene chemie, vooral het verminderen van gevaarlijke stoffen, het kiezen van veiligere solventen en het verhogen van inherente veiligheid, concreet vertaald naar een praktisch beslissingskader voor onderwijspractica.

De toepassing op de geselecteerde hoog-risico-experimenten toont aan dat de aanpak effectief bruikbaar is om betekenisvolle veiligheidswinst te identificeren. Bij de bromering van aniline had het oorspronkelijke experiment een gevaarscore van 9,8; een AE van 57,6% en een ruwe kostindex van €616,0 L/kg. Alle voorgestelde alternatieven verlaagden de gevaarscore significant. Het alternatief met KBr, H_2O_2 en azijnzuur gaf de beste combinatie van veiligheid en AE, met een gevaarscore van 5,5 en een AE van 74,3%. Het alternatief met NaBr, NaOCl en HCl was economisch het meest aantrekkelijk, met een kostindex van €299,9 L/kg. Dit toont aan dat de “beste” keuze nog

steeds afhankelijk blijft van de prioriteit; maximale veiligheids- en duurzaamheidswinst of maximale economische haalbaarheid.

Bij de α-bromering van aceton werd vastgesteld dat het oorspronkelijke experiment vooral problematisch is door de combinatie van Br_2 en CCl_4. De oorspronkelijke gevaarscore bedroeg 9,4. De alternatieven verlaagden deze score tot ongeveer 7,3–8,0. Het NBS/*p*-TsOH-alternatief scoorde het best op veiligheid, terwijl het HBr/H_2O_2-systeem duidelijk gunstiger was op vlak van AE, nevenproducten en kost. Dit experiment illustreert goed waarom een geïntegreerde beoordeling noodzakelijk is. Een alternatief met de laagste gevaarscore is niet automatisch het meest gebalanceerde alternatief wanneer ook afvalvorming, kost en materiaal-efficiëntie worden meegenomen. Bovendien bleek het propyleencarbonaat-alternatief interessant als solventsubstitutie, maar nog onvoldoende literatuurondersteund voor deze specifieke reactie. Dit bevestigt dat HSP nuttig is als eerste screening, maar geen experimentele validatie vervangt.

Voor de bereiding van fenol-formaldehydehars werd opnieuw een duidelijke risicoreductie vastgesteld. Het oorspronkelijke experiment had een gevaarscore van 9,0 en een ruwe kostindex van €578,8 L/kg. De alternatieven verlaagden de gevaarscore naar 7,2 voor resorcinol–tereftaalaldehyde; 6,5 voor fenol–glyoxal en 5,5 voor tannine–glyoxal. Vooral tannine–glyoxal bleek sterk, omdat zowel fenol als formaldehyde worden vermeden en de kostindex daalt tot €526,3 L/kg. Dit alternatief sluit bovendien goed aan bij de principes van groene chemie, omdat tannine een plantaardige polyfenolische grondstof is. Tegelijk moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd. Voor de gevormde polymeerproducten werd namelijk geen productspecifieke SDS-informatie gevonden, waardoor voorlopig een minimale productscore van 4 werd aangenomen. Dit sluit gevaar niet uit. Ook werd in de gebruikte tannine–glyoxalbron niet vermeld welke base of buffer werd gebruikt om de pH te verhogen, waardoor de uiteindelijke gevaarscore nog kan verschuiven wanneer die stof bekend is. De vervanging van polymeerproeven bleek dus lastiger te zijn dan standaard organische proeven.

De resultaten beantwoorden de onderzoeksvraag positief, maar met belangrijke nuances. De ontwikkelde aanpak toont aan dat bestaande EHS-gebaseerde selectiegidsen effectief kunnen worden uitgebreid tot een bruikbaar functioneel beslissingskader. Door gevaarscore, functionele rol, HSP, literatuurondersteuning, AE en kost samen te bekijken, kunnen alternatieven worden geselecteerd die niet alleen veiliger lijken op papier, maar ook chemisch en didactisch verdedigbaar blijven. De methodologie helpt dus om systematisch te vermijden dat een gevaarlijke stof wordt vervangen door een alternatief dat de reactie niet meer laat doorgaan of het leerdoel verliest.

Tegelijk blijft de ontwikkelde methode een screenings- en prioriteringsinstrument en geen definitief implementatieprotocol. De gevaarscore houdt geen rekening met exacte hoeveelheden, blootstellingsduur of procesomstandigheden. De kostwaarden zijn ruwe kostindices per L/kg gebruikte stoffen en geen exacte kost per uitgevoerde proef. Ook werden de voorgestelde alternatieven nog niet experimenteel gevalideerd binnen de infrastructuur van QNU. Daarom moeten de resultaten worden gezien als een onderbouwde eerste selectie van veelbelovende alternatieven, die in vervolgonderzoek praktisch getest moeten worden op opbrengst, zichtbaarheid, reproduceerbaarheid, afvalvorming, veiligheid en didactische bruikbaarheid.

De methode maakt het mogelijk om hoog-risico-experimenten te prioriteren, dominante risicobronnen te identificeren en gerichte substituties voor te stellen zonder de chemische kern van de proef automatisch te verliezen. Daarmee draagt deze thesis bij aan een meer systematische toepassing van groene chemie in onderwijspractica, waarbij veiligheid, duurzaamheid, chemische functionaliteit en lokale haalbaarheid samen worden beoordeeld.

6 Referenties

(1) VLIRUOS. *Building Long-term Global Partnerships with the Institutional University Cooperation (IUC) Programme*. VLIRUOS, https://www.vliruos.be/get-funded/building-long-term-global-partnerships-institutional-university-cooperation-iuc

(2) University, Q. N. *Introduction to the project 7*. Quy Nhon University, https://iuc.qnu.edu.vn/en/establishing-a-sustainable-institutional-waste-management-system-at-quy-nhon-university/

(3) Quý, N. *Quy Nhon University Organizes Laboratory Safety Training for First-Year Students in Chemistry-Related Fields*. Quy Nhon University, 2025. https://iuc.qnu.edu.vn/en/quy-nhon-university-organizes-laboratory-safety-training-for-first-year-students-in-chemistry-related-fields/

(4) Chemex, S. The Twelve Principles of Green Chemistry. Shanghai Chemex Group Ltd.

(5) Enews, V. *Green Chemistry in Education: Making Safer Laboratories for Sustainable Future*. Ministry of Science & Technology, 2025. https://magazine.vidyaenews.most.gov.lk/2025/09/30/green-chemistry-in-education-making-safer-laboratories-for-sustainable-future/

(6) Society, A. C. *What Is Green Chemistry?* 2026. https://www.acs.org/green-chemistry-sustainability/what-is-green-chemistry.html

(7) Jesus, P. d. *How to Apply the Principles of Green Chemistry to Achieve Energy Efficiency*. ChemCopilot, Inc., 2025. https://www.chemcopilot.com/blog/how-to-apply-the-principles-of-green-chemistry-to-achieve-energy-efficiency

(8) Natalie J. O'Neil, S. S., Rachael Relph, Ettigounder Ponnusamy. Approaches to Incorporating Green Chemistry and Safety into Laboratory Culture. *Journal of Chemical Education* **2021**, *98* (1), 84–91. DOI: 10.1021/acs.jchemed.0c00134.

(9) Paul A. Schulte, L. T. M., Donna S. Heidel, Andrea H. Okun, Gary Scott Dotson, Thomas J. Lentz, Charles L. Geraci, Pamela E. Heckel, Christine M. Branche. Occupational safety and health, green chemistry, and sustainability: a review of areas of convergence. *Environmental Health* **2013**, *12* (1), 31. DOI: 10.1186/1476-069X-12-31.

(10) Prevom. *Preventiehiërarchie begrijpen en toepassen*. https://prevom.be/blog/preventiehierarchie/

(11) Vandeputte. Werken op hoogte: het belang van de preventiehiërarchie. Vandeputte: 2023.

(12) Zhang Shuwen, L. Z. Method for synthesis of α-bromoketone compounds by hydrogen peroxide oxidative bromination. China 2010.

(13) VLIR-UOS. Connect Session IUC-QNU. 2021.

(14) Concibido, N. Safety Evaluation of Laboratories in Top Universities in the Philippines. *ACS Chemical Health & Safety* **2026**, *33*, 129-137. DOI: 10.1021/acs.chas.5c00176.

(15) Van Aken Koen, S. L., Patiny Luc. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 3. DOI: 10.1186/1860-5397-2-3.

(16) Society, A. C. *Organic Chemistry*. https://www.acs.org/careers/chemical-sciences/areas/organic-chemistry.html

(17) S, V. *Practica Organische Chemie*; Universiteit Antwerpen, 2024.

(18) Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*; Pearson, 2014.

(19) University, M. *Efficiency of organic reaction pathways*. Monash University, https://www.monash.edu/student-academic-success/chemistry/reactions-of-organic-compounds/efficiency-of-organic-reaction-pathways

(20) Staff, E. Functional Groups in Organic Chemistry. 2014.

(21) Sheldon, R. A. The greening of solvents: Towards sustainable organic synthesis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2019**, *18*, 13-19. DOI: 10.1016/j.cogsc.2018.11.006.

(22) Schaller, C. *3.1: What is a Solvent?* Chemistry LibreTexts, 2022. https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Book%3A_Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_(Schaller)/III%3A_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_1/03%3A_Addition_to_Carbonyls/3.01%3A_What_is_a_Solvent

(23) Sahar Balkat Aljuboori, N. A. A., Shuhad Yassen, Heba Hashim Khaleel. Solvent Role in Organic Chemistry in Comparison with Organic Synthesis under Solvent-Free Condition (Green Chemistry): A Mini Literature Review. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences* **2022**, *3*, 109–115. DOI: 10.54133/ajms.v3i.94.

(24) Nederland, L. *OPLOSMIDDELEN: SOORTEN, TOEPASSINGEN EN HET BELANG ERVAN IN DE WETENSCHAP*. Labbox Nederland, 2025. https://labbox.nl/laboratoriumoplosmiddelen/

(25) Liu, X. *7.5: SN1 vs SN2*. Chemistry LibreTexts, 2021. https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_I_(Liu)/07%3A_Nucleophilic_Substitution_Reactions/7.05%3A_SN1_vs_SN2

(26) Information, N. C. f. B. *PubChem*. 2026. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

(27) Byrne, F. P., Jin, Saimeng, Paggiola, Giulia, Petchey, Tabitha H. M., Clark, James H., Farmer, Thomas J,; Hunt, Andrew J, McElroy, C. Robert, Sherwood, James. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes* **2016**, *4* (1), 7. DOI: 10.1186/s40508-016-0051-z.

(28) Society, A. C. *The CHEM21 Solvent Selection Guide*. American Chemical Society, https://learning.acsgcipr.org/guides-and-metrics/solvent-selection-guides/the-chem21-solvent-selection-guide/

(29) Prat Denis, W. A., Hayler John, Sneddon Helen, McElroy C. Robert, Abou-Shehada, Sarah, Dunn, Peter J. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry* **2016**, *18*, 288–296. DOI: 10.1039/C5GC01008J.

(30) Mimouni, H. Verduurzaming van laboratoriumpraktijken aan Quy Nhon University via een substitutiegerichte en risicoreducerende aanpak. Universiteit Antwerpen, 2025.

(31) Sánchez-Camargo, A. d. P. B., Mónica; Parada-Alfonso, Fabián; Cifuentes, Alejandro; Ibáñez, Elena. Hansen solubility parameters for selection of green extraction solvents. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2019**, *118*, 227–237. DOI: 10.1016/j.trac.2019.05.046.

(32) Abbott, S. *HSP Basics*. Prof Steven Abbott, https://www.stevenabbott.co.uk/practical-solubility/hsp-basics.php

(33) Parameters, H. S. *The HSP Sphere*. Hansen Solubility Parameters, https://www.hansen-solubility.com/HSP-science/sphere.php

(34) Bautista-Quijano, J. R., Telschow, O.; Paulus, F., Vaynzof, Y. Solvent–antisolvent interactions in metal halide perovskites. In *Chemical Communications*, Royal Society of Chemistry: 2023.

(35) Shruti Venkatram, C. K., Anand Chandrasekaran, Rampi Ramprasad. Critical Assessment of the Hildebrand and Hansen Solubility Parameters for Polymers. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2019**, *59* (10), 4188-4194. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00656.

(36) Luís Moreira, R. E.-L., Filomena Martins. The separation between solvent polarizability and solvent dipolarity: Revisiting the Kamlet-Abraham-Taft model equation. *Journal of Molecular Liquids* **2022**, *362*, 119656. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119656.

(37) Bruno C. Hancock, P. Y., Raymond C. Rowe. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *148* (1), 1–21. DOI: 10.1016/S0378-5173(96)04828-4.

(38) Thomas Gerlach, S. M., Andrés González de Castilla, Irina Smirnova. An open source COSMO-RS implementation and parameterization supporting the efficient implementation of multiple segment descriptors. *Fluid Phase Equilibria* **2022**, *560*, 113472. DOI: 10.1016/j.fluid.2022.113472.

(39) contributors, W. *Hansen solubility parameter*. 2025. https://en.wikipedia.org/wiki/Hansen_solubility_parameter

(40) Parameters, H. S. *HSP Basics*. Hansen Solubility Parameters, https://hansen-solubility.com/HSP-science/basics.php

(41) Roundtable, A. G. C. I. P. *Tools*. American Chemical Society, https://acsgcipr.org/tools/

(42) Agency, U. S. E. P. *Endocrine Disruption Research: Testing for Potential Low-Dose Effects*. 2017. https://19january2021snapshot.epa.gov/chemical-research/endocrine-disruption-research-testing-potential-low-dose-effects_.html

(43) Richard K., J.-G., Concepción, Constable, David J. C., Alston, Sarah R., Inglis, Graham G. A., Fisher, Gail, Sherwood, James;,Binks, Steve P, Curzons, Alan D. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry* **2011**, *13* (4), 854–862. DOI: 10.1039/C0GC00918K.

(44) Association, N. F. P. *Hazardous Materials Identification*. 2021. https://www.nfpa.org/news-blogs-and-articles/blogs/2021/11/05/hazardous-materials-identification

(45) Council, A. C. *Safety and Handling of Organic Peroxides*; American Chemistry Council, 2023. https://www.americanchemistry.com/content/download/5324/file/Safety-and-Handling-of-Organic-Peroxides.pdf?

(46) Hoe, D. *H(azard) statements*. Dokter Hoe, https://www.dokterhoe.nl/en/themas/hazardous-substances/what-can-you-do-safety-data-sheets-hazard-pictograms-labels-h-and-p-phrases/hazard-statements/

(47) Team, V. E. *Nucleophiles and Electrophiles*. 2023. https://www.vaia.com/en-us/explanations/chemistry/organic-chemistry/nucleophiles-and-electrophiles/

(48) Wikipedia-bijdragers. *Gaswasfles*. 2015. https://nl.wikipedia.org/wiki/Gaswasfles

(49) Waterford Matthew, S. S., Hornung Christian H. Evaluation of a Continuous-Flow Photo-Bromination Using N-Bromosuccinimide for Use in Chemical Manufacture. *Australian Journal of Chemistry* **2021**, *74* (5), 569–573.

(50) Halder, J. An Elegant and Cost-Effective Method of Aromatic Bromination Using Sodium Bromide and Household Bleach. *Rasayan Journal of Chemistry* **2012**, *5* (2), 183–185.

(51) Wright P. P. , K., B. , Walsh, L. J. Alkaline Sodium Hypochlorite Irrigant and Its Chemical Interactions. *Materials Chemistry and Physics* **2017**, *10* (10), 1147. DOI: 10.3390/ma10101147.

(52) Narender, N. Oxyhalogenation of Aromatic Compounds in Presence of KCl or KBr and H2O2 over Zeolites. *Studies in Surface Science and Catalysis* **2001**, *135*, 3745–3750.

(53) Trapasso, G. Organic carbonates as green media: from laboratory syntheses to industrial applications. *Green Chemistry* **2025**, *27*, 6925–6966. DOI: 10.1039/D5GC00536A.

(54) Meng-Yang Chang, C.-Y. L. One-pot synthesis of symmetrical bis-sulfonyl 2,6-diarylpyridines via $BiCl_3$-catalyzed and $K_2S_2O_8$-mediated domino annulation of β-ketosulfones and N,N-dimethylacetamide. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2025**, *23*, 844–853. DOI: 10.1039/D4OB01681E.

(55) King, L. C., Ostrum, G. Kenneth. Selective Bromination with Copper(II) Bromide. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29* (12), 3459–3461. DOI: 10.1021/jo01035a003.

(56) Andrés Felipe León Rojas, Y. Y. C., Sara Helen Kyne, Bo Xia, Philip Wai Hong Cha. Enantioselective and Regiodivergent Gold and Chiral Brønsted Acid Catalyzed Cycloisomerization/Diels-Alder Reaction of 1,10-Dien-4-yn-3-yl Acetates: Synthesis of Norbornene-Embedded Tricarbocycles. *Organic Letters* **2024**, *26* (15), 3037–3042. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00621.

(57) n.d. *Phenol Formaldehyde*. Elsevier, n.d. https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/phenol-formaldehyde

(58) Maokhamphiou Alex, Z. M., Guerin William, Soisson Arnaud, Petit Morgane, Jobard Guillaume, da Cruz-Boisson Fernande, Delage Karim, Tavernier Romain, Bounor-Legaré Véronique. Novel sustainable synthesis of a formaldehyde-free thermosetting phenolic resin through solvent-free reactive extrusion. *Green Chemistry* **2025**, *27*, 3887–3904. DOI: 10.1039/D4GC05352D.

(59) Xue Yang, M. X., Yuan Bixiu, Xu Huifang. Poly(methylphenylsiloxane)-modified resorcinol-terephthalaldehyde phenolic xerogel monoliths. *Materials Chemistry and Physics* **2023**, *305*, 128024. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2023.128024.

(60) Ballerini Aldo, D. A., Pizzi Antonio. Non-toxic, zero emission tannin-glyoxal adhesives for wood panels. *Holz als Roh- und Werkstoff* **2005**, *63* (6), 477–478. DOI: 10.1007/s00107-005-0048-x.

(61) Van Nieuwenhove, I., Renders Tom, Lauwaert Jeroen, De Roo Tony, De Clercq Jeriffa, Verberckmoes An. Biobased Resins Using Lignin and Glyoxal. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8* (51), 18789–18809. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c07227.

(62) Siahkamari, M. D., Debkumar Wang, Tuo Nejad, Mojgan. A fundamental study of lignin reactions with formaldehyde and glyoxal. *Green Chemistry* **2025**, *27*, 2342–2358. DOI: 10.1039/D4GC05695G.

(63) Xu Jie, B. N., Abdelouahed Lokmane, Taouk Bechara. Assessing thermal hazards in bio-oil-glyoxal polymerization and curing with DGEBA and bio-char. *Process Safety and Environmental Protection* **2024**, *186*, 89–103. DOI: 10.1016/j.psep.2024.03.096.

(64) Arias Ana, G.-G. S., Feijoo Gumersindo, Moreira Maria Teresa. Tannin-based bio-adhesives for the wood panel industry as sustainable alternatives to petrochemical resins. *Journal of Industrial Ecology* **2022**, *26* (2), 627–642. DOI: 10.1111/jiec.13210.

(65) Anggini, A. W., Lubis Muhammad Adly Rahandi, Sari Rita Kartika, Papadopoulos Antonios N., Antov Petar, Iswanto Apri Heri, Lee Seng Hua, Mardawati Efri, Kristak Lubos, Juliana Ika. Cohesion and Adhesion Performance of Tannin-Glyoxal Adhesives at Different Formulations and Hardener Types for Bonding Particleboard Made of Areca (Areca catechu) Leaf Sheath. *Polymers* **2023**, *15* (16), 3425. DOI: 10.3390/polym15163425.

(66) Gianluca, T. Tannin-Based Copolymer Resins: Synthesis and Characterization by Solid State 13C NMR and FT-IR Spectroscopy. *Polymers* **2017**, *9* (6), 223. DOI: 10.3390/polym9060223.

(67) Muhammad, F. A Review on Bark Valorization for Bio-based Polyphenolic and Polyaromatic Compounds. *Journal of Biochemistry, Biotechnology and Biomaterials* **2016**, *1* (1), 1-15.

(68) Vázquez Gonzalo, S. J., Freire M. Sonia ,Antorrena Gervasio, González-Álvarez Julia. DSC and DMA study of chestnut shell tannins for their application as wood adhesives without formaldehyde

emission. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2012**, *108* (2), 605–611. DOI: 10.1007/s10973-011-2138-9.

(69) *Green Solvent Selection Tool*. https://green-solvent-tool.herokuapp.com/

(70) Board, U. S. C. S. *CSB Releases Safety Message on Preventing Accidents in High School Chemistry Labs*. CSB, 2013. https://www.csb.gov/csb-releases-safety-message-on-preventing-accidents-in-high-school-chemistry-labs/

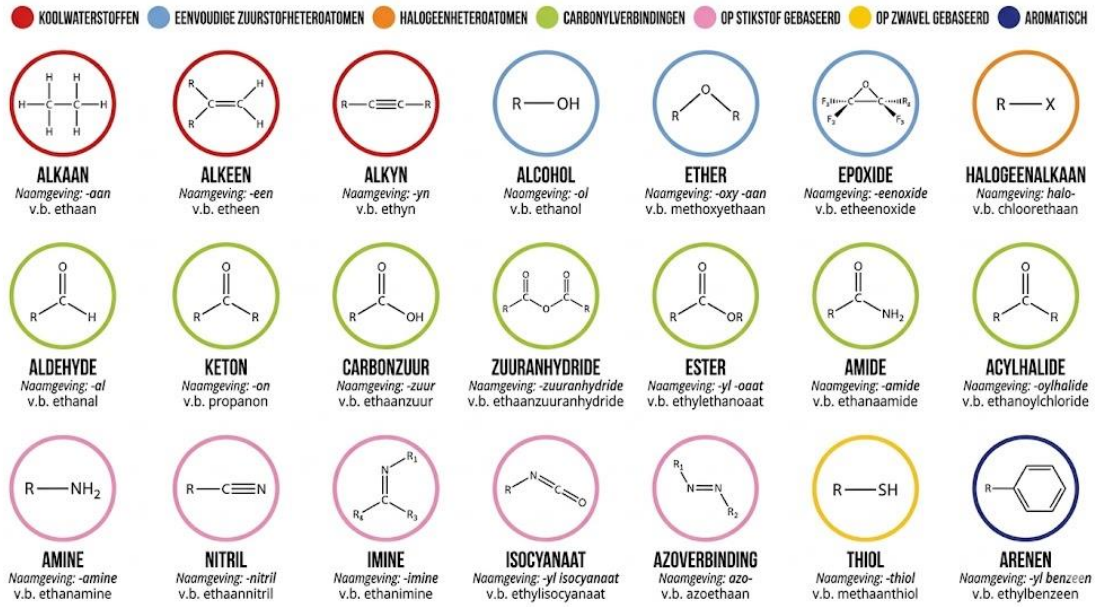
(71) Barker, I. R. L. D., R. H. Kinetics and mechanism of the oxidation of aromatic aldehydes with bromine. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic* **1970**, 650–653. DOI: 10.1039/J29700000650.

(72) Marcos, C. F. N., Ana G. Díaz, Jesús Martínez-Caballero, Sonia. A Safe and Green Benzylic Radical Bromination Experiment. *Journal of Chemical Education* **2020**, *97* (2), 582–585. DOI: 10.1021/acs.jchemed.9b00020.

(73) Zaratti Camilla, M. L., Colasanti Irene Angela, Barbaccia Francesca Irene, Aureli Helene, Prestileo Fernanda, de Caro Tilde, La Russa Mauro Francesco, Macchia Andrea. Evaluation of Fatty Acid Methyl Esters (FAME) as a Green Alternative to Common Solvents in Conservation Treatments. *Applied Sciences* **2024**, *14* (5), 1970. DOI: 10.3390/app14051970.

7 Appendix I

7.1 Functionele groepen



Figuur 1. De meest voorkomende functionele groepen[19]

7.2 Scoretabellen:

7.2.1 Corrosiviteit[30]

Score	GHS classificatie
4	Categorie 1A
3	Categorie 1B
2	Categorie 1C
1	n.v.t.

***Tabel 1**: Criteria voor deelscore corrosiviteit*

7.2.2 Acute toxiciteit[30]

Score	Acute toxiciteit criteria
4	H-zinnen: H300, H310, H330, H370
3	H-zinnen: H301, H311, H331, H371

2	H-zinnen: H302, H312, H332
1	H-zinnen: H303, H313, H333

***Tabel 2**: Criteria voor deelscore acute toxiciteit*

7.2.3 Chronische toxiciteit[30, 46]

Score	Chronische toxiciteit criteria
4	H-zinnen: Carcinogeniteit: H350 of H350i; Mutageen/Genotoxisch: H340; Reproductiviteitstoxiciteit: H360F, H360FD, H360Fd; Ontwikkelingstoxiciteit: H360D, H360FD, H360Df, H362;
3	H-zinnen : Carcinogeniteit: H351; Mutageen/Genotoxisch: H341; Reproductiviteitstoxiciteit: H360, H361f, H361fd; Ontwikkelingstoxiciteit: H360Fd, H361d, H361fd; Orgaanschade: H373, H372; Sensibilisatie, Respiratie: H334
2	H-zinnen: Sensibilisatie, Huid: H317; Neurotoxiciteit: H336.
1	Geen H-zinnen

***Tabel 3**: Criteria voor deelscore chronische toxiciteit*

7.2.4 Acute aquatische toxiciteit[30]

Score	Acute aquatische toxiciteit criteria
4	H-zinnen: H400
3	H-zinnen: H401
2	H-zinnen: H402

1	H-zinnen: n.v.t.

Tabel 4: *Criteria voor deelscore aquatische toxiciteit*

7.2.5 Brandbaarheid[28]

Score	Brandbaarheid criteria
4	H-zinnen: H225/H224 Vlampunt (°C) < -20
3	H-zinnen: H225/H224 Vlampunt (°C) = -1 tot -20
2	H-zinnen: H225/H224 Vlampunt (°C) = 0 tot 22
1	H-zinnen: H226 Vlampunt (°C) = 23 tot 60
0	H-zinnen: n.v.t. Vlampunt (°C) > 60

Tabel 5*: Criteria voor deelscore brandbaarheid*

7.2.6 Reactiviteit

Score	Reactiviteit criteria
4	H-zinnen: H200/H201/H202 Instabiel/explosief
3	H-zinnen: H260/H261 Waterreactief
2	H-zinnen: EUH019 Peroxidevormer
1	H-zinnen: H272/H271 Oxidator

0	H-zinnen: n.v.t.

Tabel 6: *Criteria voor deelscore reactiviteit*

7.3 Nucleofiliciteits- en elektrofielkader[18, 47]

Categorie	***Kenmerk***	***Voorbeelden (nucleofiel)***	***Voorbeelden (elektrofiel)***
Sterk	Geladen/ elektronenrijk	Alkoxiden (RO^-), hydroxide (OH^-), cyanide (CN^-), thiolaten (RS^-), amide-ionen (NH_2^-), Grignard-reagentia (RMgX),	Sterke Lewiszuren ($AlCl_3$), ($FeBr_3$) en HNO_3 als nitronium-ion (NO_2^+), acylchloriden
Matig	Neutraal maar reactief	Alcoholen (ROH), water (H_2O), ammoniak (NH_3), aminen (RNH_2), alkenen	Ketonen, aldehyden en alkyl halogenides, imines, Br_2
Zwak	Gestabiliseerd/ sterisch gehinderd	Ethers, aromatische systemen, sterk gehinderde alcoholen, carbonylverbindingen	Esters, carbonzuren, amiden, minder reactieve aromatische carbonylverbindingen

Tabel 7*: Criteria voor nucleofiliciteit/elektrofiliciteit*

7.4 Berekeningen

7.4.1 Proef 1

7.4.1.1 Gevaarscore

Origineel experiment:

Gevaarscore = (11 + 13 + 7 + 8) / 4 = 9,8

Alternatief 1:

Gevaarscore = (4 + 13 + 7 + 4 + 4) / 5 = 6,4

Alternatief 2:

Gevaarscore = (4 + 5 + 9 + 9 + 4) / 5 = 6,2

Alternatief 3:

Gevaarscore = (4 + 4 + 9 + 8 + 4 + 4) / 6 = 5,5

7.4.1.2 Atoomeconomie

Origineel experiment:

AE = (329,82 / (93,13 + 3 × 159,81)) × 100%

AE = 57,6 %

Alternatief 1: NBS/ACN

AE = (214,06 / (135,17 + 177,98)) × 100%

AE = 68,4 %

Alternatief 2: NaBr/NaOCl/HCl

AE = (214,06 / (135,17 + 102,89 + 74,44 + 36,46)) × 100%

AE = 61,3 %

Alternatief 3: H_2O_2/KBr

AE = (214,06 / (135,17 + 119,00 + 34,01)) × 100%

AE = 74,3 %

7.4.1.3 Kost

Oorspronkelijk: Aniline €146/L + Br_2 €470/kg

Alternatief 1: Acetanilide €134/kg + NBS €222/kg + ACN €114/L

Alternatief 2: Acetanilide €134/kg + NaBr €92,40/kg + NaOCl €35,76/L + HCl 37% €37,70/L

Alternatief 3: Acetanilide €134/kg + KBr €76,20/kg + H_2O_2 30% €125/L + azijnzuur €62,40/L

7.4.2 Proef 2

7.4.2.1 Gevaarscore

Origineel experiment:

Gevaarscore = (8+13+11+8+7)/5= 9,4

Alternatief 1:

Gevaarscore = (8+13+4+8+7)/5= 8,0

Alternatief 2:

Gevaarscore = (8+10+7+8+7+8)/6= 8,0

Alternatief 3:

Gevaarscore = (8+13+4+7+8+4)/6= 7,3

Alternatief 4:

Gevaarscore = (8+7+9+8)/4= 8,0

7.4.2.2 Atoomeconomie

Origineel experiment:

AE = $(136{,}98/(58{,}08 + 159{,}81)) \times 100\%$

AE = 62,9 %

Alternatief 1: Br_2/propyleencarbonaat

AE = $(136{,}98/(58{,}08 + 159{,}81)) \times 100\%$

AE = 62,9 %

Alternatief 2: $CuBr_2$/EtOAc

AE = $(136{,}98/(58{,}08 + 2 \times 223{,}35)) \times 100\%$

AE = 27,1 %

Alternatief 3: NBS/*p*-TsOH/ACN

AE = $(136{,}98/(58{,}08 + 177{,}98)) \times 100\%$

AE = 58,0 %

Alternatief 4: HBr/H_2O_2

AE = $(136{,}98/(58{,}08 + 80{,}91 + 34{,}01)) \times 100\%$

AE = 79,2 %

7.4.2.3 Kost

Oorspronkelijk: Aceton €53,10/L + Br_2 €470/kg + CCl_4 €459,77/L

Alternatief 1: Aceton €53,10/L + Br_2 €470/kg + propyleencarbonaat €66,00/L

Alternatief 2: Aceton €53,10/L + $CuBr_2$ €602/kg + ethylacetaat €40,60/L

Alternatief 3: Aceton €53,10/L + NBS €222/kg + *p*-TsOH €116/kg + ACN €114/L

Alternatief 4: Aceton €53,10/L + HBr 48% €100/L + H_2O_2 30% €125/L

7.4.3 Proef 3

7.4.3.1 Gevaarscore

Origineel experiment: fenol-formaldehyde

Gevaarscore = (10+12+9+10+4)/5= 9,0

Alternatief 1: resorcinol–tereftaal aldehyde

Gevaarscore = (11+6+6+9+4)/5= 7,2

Alternatief 2: fenol–glyoxal

Gevaarscore = (10+7+5+4)/4= 6,5

Alternatief 3: tannine–glyoxal

Gevaarscore = (4+7+4+7)/4= 5,5

7.4.3.2 Kost

Oorspronkelijk: Fenol €462,00/kg + formaldehyde 37% €41,20/L + HCl 37% €39,31/L + NH_3 30% €36,32/L

Alternatief 1: Resorcinol €171,00/kg + tereftaalaldehyde €210,00/kg + ethanol €164,93/L + HCl 37% €39,31/L

Alternatief 2: Fenol €462,00/kg + glyoxal 40% €68,30/L + oxaalzuur €150,40/kg

Alternatief 3: Tannine/*tannic acid proxy* €316,00/kg + glyoxal 40% €68,30/L + NaOH korrels €142,0/kg

8 Appendix II

8.1 Labonota's organische chemie QNU



LectureNOTES-ORGANIC LAB.pdf

8.1.1 Experiment 9.4: brominatie van aniline

Chemicals: Aniline solution (in water), saturated Br_2 solution (in water).

Equipment: Test tubes

Experimental procedure:

- Add 0.5 ml of aniline solution to a test tube.

- Add 1-2 ml of bromine solution.

- Observe the phenomenon

8.1.2 Experiment 7.10: brominatie van aceton

Chemicals: pure acetone, Br_2/CCl_4 solution.

Equipment: test tube

Procedure:

- Add 0.5 ml of Br_2/CCl_4 solution to a dry test tube and add one drop of acetone.

- Carefully heat the test tube until the solution loses its color.

- Wet a filter paper with the colorless solution created above and allow the solvent to evaporate completely.

Note:

- Bromoacetone vapor easily causes tearing.

- Decompose the remaining bromoacetone with an alkaline solution

8.1.3 Experiment 13.5: polymerisatie van formaldehyde-fenol

Chemicals: phenol, formaldehyde, concentrated HCl solution, concentrated NH_3

solution, distilled water

Equipment: test tube, glass slide, water bath, alcohol lamp, glass basin

Experimental procedure:

a) Preparation of Novolac Resin

- Add 2.5 grams of phenol and 5 ml of formaldehyde to a test tube.

- Heat the test tube on a water bath until a homogeneous solution is obtained.

- Add 0.2-0.3 ml of concentrated HCl solution and shake.

- Continue boiling the solution until it separates into layers: the upper layer is water, the lower layer is a thick, light brown liquid. If the solution does not boil, gently heat it over an alcohol lamp flame.

- Allow to cool and refrigerate the test tube in a basin of cold water.

- Decant the upper layer of water, quickly pour the resin onto a glass slide. Wash the resin layer to neutral, then dry the product.

b) Preparation of resol resin

- Perform the same experiment as in part A, but replace the concentrated HCl solution with 1.5 ml of concentrated NH_3 solution.

- The resulting resin is yellowish-brown.

- If the reaction mixture in the test tube in parts A and B is not heated long enough, the resulting resin will be very sticky and will not solidify.